

- [16] LOKO MA, BANI-SADR F, WINNOCK M, *et al.* Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7): e307-e314.
- [17] ROCKSTROH J, TEPLER H, ZHAO J, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV - 1 and hepatitis B and/or C virus coinfection[J]. *HIV Med*, 2012, 13(2): 127-131.
- [18] GARG S, HOENIG M, EDWARDS EM, *et al.* Incidence and predictors of acute kidney injury in an urban cohort of subjects with HIV and hepatitis C virus coinfection[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2011, 25(3): 135-141.
- [19] BOYD A, LASNIER E, MOLINA JM, *et al.* Liver fibrosis changes in HIV-HBV-coinfected patients: clinical, biochemical and histological effect of long-term tenofovir disoproxil fumarate use[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(7): 963-974.
- [20] MURPHY AA, HERRMANN E, OSINUSI AO, *et al.* Twice-weekly pegylated interferon -  $\alpha$  - 2a and ribavirin results in superior viral kinetics in HIV/hepatitis C virus co-infected patients compared to standard therapy[J]. *AIDS*, 2011, 25(9): 1179-1187.
- [21] BUTT AA, UMBLEJA T, ANDERSEN JW, *et al.* The incidence, predictors and management of anaemia and its association with virological response in HCV/HIV coinfected persons treated with long-term pegylated interferon alfa 2a and RBV[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(11): 1234-1244.
- [22] MERWAT SN, VIERLING JM. HIV infection and the liver: the importance of HCV - HIV coinfection and drug - induced liver injury[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15(1): 131-152.
- [23] DEMING P, McNICOLL IR. Coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: challenges and therapeutic advances. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(4): 357-368.
- [24] ANON. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(2): 245-264.

[文章编号] 1007-7669(2013)05-0346-06

## 碳青霉烯类抗生素多立培南的研究进展

陆人杰<sup>1</sup>, 唐风雷<sup>1</sup>, 王燕龙<sup>2</sup>, 朱珊梅<sup>1</sup>, 徐军英<sup>1</sup>, 蒋 星<sup>1</sup>

(1. 常州市第三人民医院 药事科, 江苏 常州 213000; 2. 北京大学临床药理研究所, 北京 100191)

[关键词] 多立培南; 碳青霉烯类; 抗菌药; 药物治疗

[摘要] 多立培南是目前新型注射用碳青霉烯类抗生素, 能有效治疗严重细菌感染。它对革兰阳性菌和革兰阴性菌, 包括产超广谱  $\beta$  内酰胺酶菌株和厌氧菌抗菌作用显著。美国现已批准本品治疗成人复杂性腹腔内感染和复杂性尿路感染, 包括肾盂肾炎。本文对多立培南的作用机制、临床研究进展以及安全性等进行综述。

[中图分类号] R978.1 [文献标志码] A

## Research advances of carbapenems antibiotics doripenem

LU Ren-jie<sup>1</sup>, TANG Feng-lei<sup>1</sup>, WANG Yan-long<sup>2</sup>, ZHU Shan-mei<sup>1</sup>, XU Jun-ying<sup>1</sup>, JIANG Xing<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital, Changzhou JIANGSU 213000, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology Peking University, BEIJING 100191, China)

[收稿日期] 2012-01-31 [接受日期] 2012-11-09

[作者简介] 陆人杰, 男, 药师, 硕士研究生, 主要从事临床药学工作, E-mail: 52yxx@163.com

[责任作者] 唐风雷, E-mail: fenglei128@sina.com

[KEY WORDS] doripenem; carbapenem; anti-bacterial agents; drug therapy

[ABSTRACT] Doripenem, a new parenteral carbapenem, has been recognized as a valuable drug in treatment of serious bacterial infections. It has significant *in vitro* activity against gram-positive pathogens and gram-negative pathogens, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains and anaerobic bacteria. Doripenem was approved by FDA for complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections including pyelonephritis. This article reviewed the antibacterial mechanism, recent advances in clinical trials and safety of doripenem.

随着全球范围内耐氟喹诺酮和产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染率日益增加, 碳青霉烯类抗生素治疗严重细菌感染可能发挥更大作用<sup>[1]</sup>。多立培南(doripenem)是新型广谱碳青霉烯类抗生素, 美国和欧洲现已批准本品治疗成人复杂性尿路感染和复杂性腹腔内感染, 包括肾盂肾炎。本品还获准治疗医院获得性肺炎, 包括呼吸机相关性肺炎。

**作用机制与结构** 多立培南抑制细胞壁黏肽合成酶, 即与青霉素结合蛋白(penicillin-binding protein, PBPs)结合, 阻碍细胞壁黏肽合成<sup>[2]</sup>, 细菌胞壁缺损致使细菌胞浆渗透压改变, 细菌迅速肿胀、溶解而死亡。多立培南结合PBP1、PBP2和PBP3作用于革兰阴性菌的PBP2、PBP3和革兰阳性菌的PBP1、PBP2。本品对多种 $\beta$ -内酰胺酶稳定, 包括超广谱 $\beta$ -内酰胺酶<sup>[3,4]</sup>, 且对肾脱氢肽酶(DHP-1)稳定<sup>[5]</sup>, 在体内不被水解, 不需与DHP-1抑制剂联用, 可单独使用。

多立培南分子式:  $C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$ , 结构式见图1。本品C-1的 $\beta$ 位上引入甲基可提高DHP-1稳定, 与亚胺培南相比, 它更具有抗革兰阴性菌的活性。C-2位是5-(氨磺酰氨基甲基)-吡咯烷-3-硫代基团, 其碱性比其他碳青霉烯类药物此位置上的基团碱性弱, 此基团增强了多立培南抗耐药铜绿假单胞菌的活性。与目前用于治疗院内感染的一些碳青霉烯类相比, 体现了特定的优势。

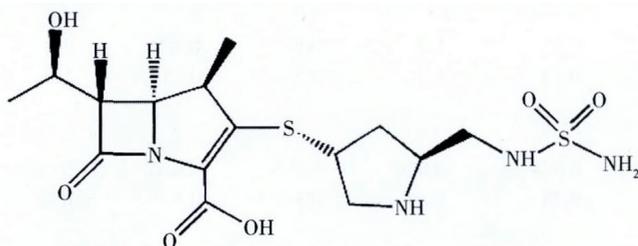


图1 多立培南结构式

**耐药机制** 碳青霉烯类耐药的主要机制是 $\beta$ -内酰胺酶(金属酶或D类酶)的表达。OXA-23耐药酶

的产生就是鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类重要机制<sup>[6]</sup>, OXA-24耐药酶基因能通过外膜囊泡传递给周围的鲍曼不动杆菌<sup>[7]</sup>。

细菌外膜微孔蛋白表达减少或缺失时, 膜通透性降低,  $\beta$ -内酰胺类抗生素就难以进入菌体。细菌外排泵操纵子过度表达时也可提高药物泵出水平, 降低菌体内药物浓度, 产生耐药。研究发现脆弱拟杆菌可能很少产生金属酶, 但通过过度表达的外排作用也能导致多立培南耐药<sup>[8]</sup>。甲氧西林金黄色葡萄球菌和屎肠球菌的耐药性与多立培南对PBP2a和PBP5亲和力较低有关。碳青霉烯类耐药机制多样, 如阴沟肠杆菌对厄他培南耐药机制主要有超广谱 $\beta$ 内酰胺酶和AmpC $\beta$ -内酰胺酶的增加、外膜蛋白的缺失和主动外排的增强<sup>[9]</sup>。因此, 多立培南的耐药机制仍需进一步研究。

**抗菌活性** 多立培南是广谱碳青霉烯类抗生素, 对大多数需氧、厌氧革兰阳性菌及革兰阴性菌均有很强的抗菌活性<sup>[10]</sup>。体外抗菌活性试验下, 对于大多数革兰阴性菌, 多立培南的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>与美罗培南相当, 低于亚胺培南; 对于大多数革兰阳性菌, 多立培南的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>与亚胺培南相当, 低于美罗培南<sup>[11,12]</sup>。本品对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、摩氏摩根菌、弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌、流感嗜血杆菌、百日咳杆菌的抗菌活性是亚胺培南的2~8倍, 低于美罗培南。本品抗铜绿假单胞菌活性很强, 对耐美罗培南的铜绿假单胞菌也有活性<sup>[13,14]</sup>。本品对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌的抗菌活性强于美罗培南, 略低于亚胺培南。对青霉素敏感的肺炎链球菌和耐青霉素肺炎链球菌的抗菌活性与亚胺培南、美罗培南相当; 对粪肠球菌, 本品活性强于美罗培南但略低于亚胺培南。像其他碳青霉烯类抗生素一样, 多立培南对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、嗜麦芽窄食(寡养)单胞菌、产吡啶

金黄杆菌、分枝杆菌没有抗菌活性<sup>[15, 16]</sup>。碳青霉烯类抗生素的抗菌活性, 见表 1。

**药动学** 高效液相色谱-质谱联用 (LC-MS/MS) 法测定人血浆内多立培南浓度的方法简便、灵敏度高, 可以用来进行多立培南的人体药动学和生物等效性研究, 多立培南的最低定量限为 3.003  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 线性范围为 3.003 ~ 10 010  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $r = 0.998 2$ )<sup>[17]</sup>。给 6 名健康男性志愿者静脉滴注多立培南 500 mg, 8 h 后运用 LC-MS/MS 测定唾液、血浆、骨骼肌和皮下脂肪组织游离药物浓度, 其最大血药浓度 ( $c_{\text{max}}$ ) 分别为 (0.5 ± 0.2)、(15.3 ± 6.0)、(6.6 ± 2.9) 和 (9.9 ± 2.3)  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本品在唾液、血浆、骨骼肌和脂肪组织的药物浓度-时间曲线下面积 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) 分别为 (1.0 ± 0.5)、(26.3 ± 10.1)、(12.8 ± 3.0) 和 (20.4 ± 3.8)  $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。多立培南能较好地渗透到骨骼肌和脂肪组织细胞外液中, 对感染的软组织具有良好的抗菌活性, 而唾液中药物浓度相对较低<sup>[18]</sup>。

**吸收:** 在静脉滴注剂量为 500 ~ 1 000 mg 内, 多立培南  $c_{\text{max}}$  和 AUC 与剂量成线性关系。多立培南与血浆蛋白结合率为 8.1%, 较低且与血药浓度无关。健康成人单剂量静脉滴注多立培南 500 mg, 1 h 后  $c_{\text{max}}$  为 23.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  约为 1 h<sup>[19]</sup>。

**分布:** 药物处于稳态时, 分布容积为 16.8 L,

与细胞外液容量 (18.2 L) 接近。在各种机体组织和体液中有良好的分布, 包括腹膜后腔液、腹膜液、胆囊、胆汁和尿液。

**代谢与排泄:** HORI 等<sup>[20]</sup>在动物实验研究结果显示, 多立培南在小鼠体内血浆中浓度最高, 其次是肾、肝、肺、心脏和脾, 在这些器官中多立培南很快代谢, 无积蓄。人体内多立培南主要通过 DHP-1 生物降解为无活性的开环代谢物。健康成年人给予多立培南 500 mg 后, 70%原型和 15%非活性代谢物经尿液排出体外。

**单剂量和多剂量 (q 8 h) 静脉滴注多立培南 500 mg 的药动学参数  $c_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $V_d$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  无显著差异。中度肾功能损害 (肌酐清除率为 30 ~ 50  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) 和重度肾功能损害 (肌酐清除率 < 30  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) 给予多立培南 500 mg,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  明显升高, 中、重度肾功能损害患者使用时建议调整剂量。**

**稳定性与用法用量** 以氯化钠注射液和 5%葡萄糖注射液为溶媒, 25 °C 室温下, 多立培南 (5、10  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 分别稳定 24、16 h; 4 °C 冷藏下, 5  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  多立培南能保持稳定至少 10 d, 10  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  多立培南分别稳定 10 d、7 d<sup>[21]</sup>。同时, 25 °C 室温下, 多立培南 (5  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 在上述两种溶媒使用传统输液器或不邻苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 [Di (2-ethylhexyl) phthalate, DEHP] 输液器静滴 4 h

表 1 碳青霉烯类抗生素的抗菌活性

| 菌种   | $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ |              |             |                   |              |             |
|--|------------------------------------|--------------|-------------|-------------------|--------------|-------------|
|  | MIC <sub>50</sub>                  |              |             | MIC <sub>90</sub> |              |             |
|  | 多立培南                               | 美罗培南         | 亚胺培南        | 多立培南              | 美罗培南         | 亚胺培南        |
| <b>革兰阴性菌</b>   |                                    |              |             |                   |              |             |
| 大肠杆菌 ( <i>Escherichia coli</i> )                       | 0.016 ~ 0.03                       | 0.016 ~ 0.03 | 0.12        | 0.03              | 0.016 ~ 0.03 | 0.12 ~ 0.25 |
| 肺炎克雷伯菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )                | 0.03 ~ 0.06                        | 0.03         | 0.12 ~ 0.25 | 0.06 ~ 0.12       | 0.03 ~ 0.12  | 0.25 ~ 0.5  |
| 产酸克雷伯菌 ( <i>Klebsiella oxytoca</i> )                   | 0.06                               | 0.03         | 0.25        | 0.06              | 0.03         | 0.5         |
| 奇异变形杆菌 ( <i>Proteus mirabilis</i> )                    | 0.25                               | 0.06         | 2.0         | 0.5               | 0.12         | 4.0         |
| 普通变形杆菌 ( <i>Proteus vulgaris</i> )                     | 0.25                               | 0.12         | 2.0         | 0.5               | 0.12         | 2.0         |
| 摩氏摩根菌 ( <i>Morganella morganii</i> )                   | 0.12                               | 0.06         | 2.0         | 0.25              | 0.06         | 2.0         |
| 弗氏柠檬酸杆菌 ( <i>Citrobacter freundii</i> )                | 0.03                               | 0.03 ~ 0.06  | 0.25 ~ 0.5  | 0.03 ~ 0.06       | 0.03 ~ 0.06  | 0.5 ~ 1.0   |
| 阴沟肠杆菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )                  | 0.03                               | 0.03         | 0.25        | 0.06              | 0.06         | 0.5         |
| 黏质沙雷菌 ( <i>Serratia marcescens</i> )                   | 0.12 ~ 0.25                        | 0.06 ~ 0.12  | 1.0         | 0.25 ~ 0.5        | 0.12         | 1.0 ~ 2.0   |
| 铜绿假单胞菌 (绿脓杆菌) ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )        | 0.25                               | 0.25         | 1.0         | 1.0 ~ 2.0         | 2.0 ~ 4.0    | 2.0 ~ 8.0   |
| 嗜麦芽窄食 (寡养) 单胞菌 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ) | > 32.0                             | > 32.0       | > 32.0      | > 32.0            | > 32.0       | > 32.0      |
| 洋葱伯克霍尔德菌 ( <i>Burkholderia cepacia</i> )               | 4.0 ~ 8.0                          | 2.0 ~ 4.0    | 8.0 ~ 16.0  | 8.0               | 8.0          | 32.0        |
| 流感嗜血杆菌 ( <i>Haemophilus influenzae</i> )               | 0.12                               | 0.06         | 1.0         | 0.5               | 0.25         | 4.0         |
| 百日咳杆菌 ( <i>Bordetella pertussis</i> )                  | 0.25                               | 0.12         | 1.0         | 0.5               | 0.25         | 1.0         |
| <b>革兰阳性菌</b>   |                                    |              |             |                   |              |             |
| 肺炎链球菌 ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )              |                                    |              |             |                   |              |             |
| 青霉素敏感  | 0.008                              | 0.008        | 0.008       | 0.008             | 0.016        | 0.008       |
| 青霉素耐药  | 0.25                               | 0.25         | 0.25        | 0.5               | 0.5          | 0.25        |
| 金黄色葡萄球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )               |                                    |              |             |                   |              |             |
| 甲氧西林敏感   | 0.03                               | 0.12         | 0.016       | 0.06              | 0.12         | 0.16 ~ 0.03 |
| 甲氧西林耐药   | 0.5                                | 1.0          | 0.25        | 8.0               | 8.0          | 8.0         |
| 粪肠球菌 ( <i>Enterococcus faecalis</i> )                  | 2.0                                | 4.0          | 1.0         | 4.0               | 8.0          | 1.0         |
| 屎肠球菌 ( <i>Enterococcus faecium</i> )                   | > 32.0                             | > 32.0       | > 32.0      | > 32.0            | > 32.0       | > 32.0      |

仍保持药效<sup>[22]</sup>。因此,多立培南适合配置、储存、运输和持久注射。

多立培南为静脉注射用粉针剂,应先溶于无菌用水或者氯化钠注射液而后稀释于氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液。依据目前FDA批准本品的适应证,正常成人推荐剂量为q 8 h静脉滴注500 mg,中度肾功能损害患者q 8 h静脉滴注250 mg,重度肾功能损害患者q 12 h静脉滴注250 mg。根据年龄、症状适当增减,单次最大剂量为500 mg,日最大剂量为1.5 g。

多立培南(5 mg·mL<sup>-1</sup>)氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液不宜与地西洋、钾磷酸盐和未稀释异丙酚配伍。两性霉素B不宜与多立培南(5 mg·mL<sup>-1</sup>)氯化钠注射液配伍<sup>[23]</sup>。

**药物相互作用** 多立培南不诱导和抑制细胞色素P450酶,通常不影响经P450酶途径代谢的药物,且本品不是高蛋白结合率药物,也不从血浆蛋白置换其他药物<sup>[24]</sup>。服用丙戊酸的癫痫患者同时给予碳青霉烯类时,碳青霉烯类通过抑制丙戊酸葡萄糖苷酸(valproic acid glucuronide, VPA-G)水解酶,抑制VPA-G代谢成丙戊酸,导致丙戊酸血清浓度降低至治疗浓度以下<sup>[25, 26]</sup>,有可能导致癫痫发作。因此,服用丙戊酸的患者在给予多立培南时,应调整给药剂量、重点监测观察或考虑采用其他抗菌药或抗癫痫药治疗。多立培南主要通过肾小球滤过和肾小管分泌,合用丙磺舒会抑制多立培南的消除,血浆浓度增高和消除半衰期延长<sup>[27]</sup>。

#### 临床应用

**1 复杂性腹腔内感染** 住院成年患者( $n = 476$ )随机分为两组,一组q 8 h静脉滴注多立培南500 mg,另一组q 8 h静脉滴注美罗培南1 g。静脉滴注3 d后好转的患者可改口服阿莫西林-克拉维酸继续治疗。对于微生物学可评价(microbiologically evaluable, ME)患者( $n = 319$ ),多立培南组和美罗培南组的治愈访视(test-of-cure, TOC, 治疗后21~60 d,主要疗效终点)临床治愈率分别为85.9%和85.3%,没有显著差异。同样,对于微生物学修正后的意向治疗(microbiologically modified intention-to-treat, mMITT)患者( $n = 385$ ),两组临床治愈率亦无显著差异(77.9% vs. 78.9%)。多立培南治疗复杂性腹腔内感染疗效不比美罗培南差,药物安全性与美罗培南无显著差异<sup>[28]</sup>。

**2 复杂性尿路感染** 患者( $n = 753$ )随机分为两

组,一组( $n = 377$ )q 8 h静脉滴注多立培南500 mg,另一组( $n = 376$ )q 24 h静脉滴注左氧氟沙星250 mg。静脉滴注3 d后好转的患者可改口服左氧氟沙星继续治疗。对于ME患者( $n = 545$ ),多立培南组和左氧氟沙星组微生物学治愈率分别为82.1%和83.4%;对于mMITT患者( $n = 648$ ),两组微生物学治愈率分别79.2%和78.2%。两组在TOC(治疗后5~11 d,主要疗效终点)的临床治愈率分别为95.1%和90.2%。多立培南治疗成人复杂性尿路感染的疗效不比左氧氟沙星差<sup>[29]</sup>。

**3 医院获得性肺炎** 成年患者( $n = 448$ )随机分配两组,一组q 8 h静脉滴注多立培南500 mg,另一组q 6 h静脉滴注哌拉西林-他唑巴坦4.5 g。静脉滴注3 d后好转的患者可改口服左氧氟沙星750 mg继续治疗。对于临床可评价(clinically evaluable, CE)患者( $n = 253$ ),多立培南和哌拉西林-他唑巴坦临床治愈率分别为81.3%和79.8%;对于临床修正后的意向治疗(clinical modified intent-to-treat, cMITT)患者( $n = 444$ ),多立培南和哌拉西林-他唑巴坦临床治愈率分别为69.5%和64.1%。多立培南能有效治疗医院获得性肺炎患者,包括早期呼吸机相关性肺炎,不比哌拉西林-他唑巴坦疗效差<sup>[30]</sup>。同时与亚胺培南相比,多立培南治疗医院获得性肺炎有望节省治疗费用<sup>[31]</sup>。

**4 呼吸机相关性肺炎** 531例患者随机分配在两组,一组q 8 h静脉滴注多立培南500 mg,另一组q 6 h静脉滴注亚胺培南500 mg或q 8 h静脉滴注亚胺培南1 000 mg。对于CE患者,多立培南和亚胺培南临床治愈率分别为68.3%和64.2%,对于cMITT患者,两组治愈率分别为59.0%和57.8%。对于铜绿假单胞菌感染患者,多立培南和亚胺培南临床治愈率分别为80.0%和42.9%,微生物学治愈率分别为65.0%和37.5%。对于急性生理学及慢性健康状况评分系统(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE)评分较高或年龄较大的患者,多立培南的治愈率高于亚胺培南。总之,多立培南治疗呼吸机相关性肺炎患者的疗效不比亚胺培南差<sup>[32]</sup>。

KOZIOŁ-MONTEWKA等<sup>[33]</sup>研究发现,多立培南对铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌表现出较强的体外抗菌活性,碳青霉烯类(多立培南、美罗培南和亚胺培南)单药治疗呼吸机相关性肺炎效果最好,头孢菌素(头孢吡肟和头孢他啶)体外抗菌效果较差,哌拉西林-他唑巴坦跟氨基糖苷类

(阿米卡星或庆大霉素)或氟喹诺酮类(环丙沙星)联用疗效最差,应考虑将多立培南作为呼吸机相关性肺炎的经验治疗药物。同时,与哌拉西林-他唑巴坦和亚胺培南相比,多立培南治疗呼吸机相关性肺炎能缩短住院时间和机械通气时间,提高医疗资源利用率<sup>[34]</sup>。

**不良反应** 多立培南发生率 ≥ 3% 的不良反应有头痛、失眠、胃肠道反应、肝酶升高和静脉炎,见表 2。与其他碳青霉烯类相比,多立培南与 γ-氨基丁酸受体亲和力较低,较少引发癫痫<sup>[35]</sup>。治疗医院获得性肺炎(包括呼吸机相关性肺炎)时发现多立培南、亚胺培南和哌拉西林-他唑巴坦癫痫发生率分别为 1.2%、3.8% 和 2.7%;多立培南与亚胺培南相比,  $P < 0.031$ 。和所有抗生素一样,使用多立培南有感染难辨梭状芽孢杆菌的微弱风险;β-内酰胺环结构使多立培南存在过敏反应的微弱风险,因此,青霉素过敏的患者应慎用<sup>[36]</sup>。有文献报道多立培南诱发一例擦烂性药疹——轻度急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)<sup>[37]</sup>。美国食品和药物管理局(FDA)将多立培南定为妊娠期用药安全性等级 B 级,目前尚不清楚它是否从乳汁分泌。

**结语** 多立培南对绝大多数病原体有抗菌活性,尤其铜绿假单胞菌抗菌活性最高。本品安全性和稳定性好,临床治疗复杂性尿路感染、复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎等疗效明确。诸多优势决定它可能是未来治疗严重感染的新选择之一。

[参考文献]

[1] KANIGA K, FLAMM R, TONG SY, *et al.* Worldwide experience with the use of doripenem against extended - spectrum - β - lactamase - producing and ciprofloxacin - resistant *Enterobacteriaceae*: analysis of six phase 3 clinical studies [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(5): 2119-2124.

[2] FUJIMURA T, KIMURA Y, YOSHIDA I, *et al.* *In vitro* antibacterial activity of doripenem, a novel parenteral carbapenem[J]. *Jpn J Chemother*, 2005, 53(S-1): 57-70.

[3] MUSHTAQ S, GE Y, LIVERMORE DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized β-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (4): 1313-1319.

[4] MARTI S, SANCHEZ-CESPEDES J, ALBA V, *et al.* *In vitro* activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical

表 2 多立培南临床试验的不良反应<sup>[28-30,32]</sup>

| 不良反应           | 发生率/%      |
|----------------|------------|
| <b>中枢神经系统</b>  |            |
| 头痛             | 2.1 ~ 15.7 |
| 失眠             | 3.7        |
| 癫痫             | 1.1        |
| <b>肠道</b>      |            |
| <b>胃肠道系统</b>   |            |
| 上腹疼痛           | 1.9        |
| 便秘             | 4.5        |
| 腹泻             | 5.9        |
| 恶心             | 1.8 ~ 6.4  |
| 呕吐             | 1.1 ~ 6.8  |
| 2.6 ~ 5.1      |            |
| <b>感染</b>      |            |
| 无症状菌尿症         | 3.7        |
| 真菌             | 1.1        |
| 口腔念珠菌          | 1.7        |
| 尿路感染           | 3.7        |
| 尿路真菌           | 0.9        |
| <b>实验室检查异常</b> |            |
| 丙氨酸转氨酶升高       | 1.8        |
| 天冬氨酸转氨酶升高      | 1.3        |
| 嗜酸粒细胞计数增加      | 1.3        |
| γ-谷氨酰转移酶升高     | 2.7        |
| 肝酶升高           | 0.9 ~ 4.6  |
| 低血钾            | 2.1        |
| 肝功能异常          | 0.8        |
| <b>其他</b>      |            |
| 贫血             | 2.1        |
| 背痛             | 2.1        |
| 静脉炎            | 1.3 ~ 3.7  |
| 发热             | 1.7        |
| 皮疹             | 1.9 ~ 2.6  |
| 血小板减少          | 1.8        |

isolates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(2): 181-182.

[5] ZHANEL GG, WIEBE R, DILAY L, *et al.* Comparative review of the carbapenems[J]. *Drugs*, 2007, 67(7): 1027-1052.

[6] HAMMAMI S, GHOZZI R, SAIDANI M, *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in Tunisia[J]. *Tunis Med*, 2011, 89(7): 638-643.

[7] RUMBO C, FERNÁNDEZ-MOREIRA E, MERINO M, *et al.* Horizontal transfer of the OXA-24 carbapenemase gene via outer membrane vesicles: a new mechanism of dissemination of carbapenem resistance genes in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7): 3084-3090.

[8] PUMBWE L, GLASS D, WEXLER HM. Efflux pump overexpression in multiple - antibiotic - resistant mutants of *Bacteroides fragilis* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(9): 3150-3153.

[9] YANG FC, YAN JJ, HUNG KH, *et al.* Characterization of ertapenem - resistant enterobacter cloacae in a Taiwanese university hospital[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(2): 223-226.

[10] ANDERSON DL. Doripenem[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2006, 42 (6): 399-404.

[11] LISTER PD. Carbapenems in the USA: focus on doripenem[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5(5): 793-809.

- [12] BROWN SD, TRACZEWSKI MM. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem; tentative disc diffusion criteria and quality control[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(6): 944-949.
- [13] SAHM D. *In vitro* activity of doripenem [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 Suppl 1: S11-S16.
- [14] GELFAND MS, CLEVELAND KO, MAZUMDER SA. Successful treatment with doripenem and tobramycin of ventriculitis due to imipenem- and meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(6): 1297-1299.
- [15] FRITSCHER TR, SADER HS, STILLWELL MG, et al. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003-2007) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(4): 440-446.
- [16] JONES RN, BELL JM, SADER HS, et al. *In vitro* potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(4): 434-439.
- [17] 唐红英, 刘江慧, 邹建军, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中多尼培南的浓度[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(5): 380-384.
- [18] BURIAN B, ZEITLINGER M, DONATH O, et al. Penetration of doripenem into skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(1): 532-535.
- [19] PATERSON DL, DEPESTEL DD. Doripenem[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(2): 291-298.
- [20] HORI T, NAKANO M, KIMURA Y, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of a new carbapenem, doripenem, intravenously administered to laboratory animals [J]. *In vivo*, 2006, 20(1): 91-96.
- [21] CRANDON JL, SUTHERLAND C, NICOLAU DP. Stability of doripenem in polyvinyl chloride bags and elastomeric pumps[J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67(18): 1539-1544.
- [22] PSATHAS PA, KUZMISSION A, IKEDA K, et al. Stability of doripenem *in vitro* in representative infusion solutions and infusion bags[J]. Clin Ther, 2008, 30(11): 2075-2087.
- [23] BRAMMER MK, CHAN P, HEATHERLY K, et al. Compatibility of doripenem with other drugs during simulated Y-site administration [J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(13): 1261-1265.
- [24] RxList. Doribax (doripenem) product monograph [EB/OL]. (2012-02-16) [2012-10-08]. <http://www.rxlist.com/doribax-drug.htm>.
- [25] MORI H, TAKAHASHI K, MIZUTANI T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics [J]. Drug Metab Rev, 2007, 39(4): 647-657.
- [26] MASUO Y, ITO K, YAMAMOTO T, et al. Characterization of inhibitory effect of carbapenem antibiotics on the deconjugation of valproic acid glucuronide [J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(10): 1828-1835.
- [27] CADA D, LEVIEN T, MISTRY B, et al. Doripenem for injection [J]. Hospital Pharmacy, 2008, 43(2): 210-218.
- [28] LUCASTI C, JASOVICH A, UMEH O, et al. Efficacy and tolerability of doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study [J]. Clin Ther, 2008, 30(5): 868-883.
- [29] NABER KG, LLORENS L, KANIGA K, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(9): 3782-3792.
- [30] RÉA-NETO A, NIEDERMAN M, LOBO SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(7): 2113-2126.
- [31] KONGNAKORN T, MWAMBURI M, MERCHANT S, et al. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(1): 17-24.
- [32] CHASTRE J, WUNDERINK R, PROKOCIMER P, et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study [J]. Crit Care Med, 2008, 36(4): 1089-1096.
- [33] KOZIOŁ - MONTEWKA M, JAWORSKA - GROMASZEK I, BIERNACKA J, et al. Review of the effectiveness of an empirical antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia [J]. Anestezjol Intens Ter, 2011, 43(3): 163-168.
- [34] KOLLEF MH, NATHWANI D, MERCHANT S, et al. Medical resource utilization among patients with ventilator-associated pneumonia: pooled analysis of randomized studies of doripenem versus comparators [J]. Crit Care, 2010, 14(3): R84.
- [35] HORIUCHI M, KIMURA M, TOKUMURA M, et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics [J]. Toxicology, 2006, 222(1-2): 114-124.
- [36] REDMAN R, FILE TM Jr. Safety of intravenous infusion of doripenem [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 Suppl 1: S28-S35.
- [37] SAWADA Y, SUGITA K, FUKAMACHI S, et al. Doripenem-induced intertriginous drug eruption as a mild form of AGEF [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(8): 974-976.