

• 医院药学 •

2012—2014年南京地区34家医院抗真菌药物的使用情况分析

储晓媚, 罗 璨*

南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029

摘要: 目的 了解南京地区34家医院2012—2014年抗真菌药物的使用情况和趋势, 为临床合理用药提供参考。方法 收集2012—2014年南京地区34家医院抗真菌药物的使用数据, 对抗真菌药物的销售金额、用药频度(DDDs)等进行统计分析。结果 2012—2014年南京地区34家医院抗真菌药物的总销售金额及构成比逐年上升。深部抗真菌药的用药金额远大于浅部抗真菌药, 其中三唑类用药金额最大, 其次是棘白菌素类。抗真菌药金额排序中三唑类药物排在前列, 伏立康唑和氟康唑稳居第1、2位。浅部抗真菌药以特比萘芬为主, 销售金额逐年下降。抗真菌药的DDDs排序中, 深部抗真菌药中三唑类伊曲康唑排在前列, 浅部抗真菌药克霉唑、硝呋太尔制霉菌素排名也居于前列。结论 南京地区医院2012—2014年抗真菌药物的用药金额呈增长趋势, 应加强对抗真菌药物的临床应用评价工作, 从而促进抗真菌药的临床合理应用。

关键词: 抗真菌药物; 用药金额; 用药频度; 南京地区

中图分类号: R978.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)03-0382-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.027

Analysis on utilization of antifungal drugs in 34 hospitals from Nanjing area during 2012 — 2014

CHU Xiao-mei, LUO Can

The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To investigate the use and trend of antifungal drugs in 34 hospitals from Nanjing area during 2012 — 2014, and to provide reference for reasonable application of antifungal drugs. **Methods** The data of antifungal drugs in 34 hospitals from Nanjing area during 2012 — 2014 were collected, sales amount, consumption sum, and the frequency of drug use (DDDs) were analyzed statistically. **Results** The total consumption sum and constituent ratio of antifungal drugs in 34 hospitals from Nanjing area during 2012 — 2014 increased yearly. Consumption sum of deep antifungal drugs were more than those of superficial antifungal drugs. The consumption sum of triazoles was the largest, and the next were echinocandins. In the consumption sum sequence of antifungal drugs, voriconazole and fluconazole in triazoles ranked the first and second. Superficial antifungal drugs were mainly consisted of terbinafine, while the consumption sum of that decreased yearly. In DDDs sequence of antifungal drugs, itraconazole in triazoles of antifungal drugs was ranked the first. In superficial antifungal drugs, clotrimazole and nifuratel nysfungin ranked the top. **Conclusion** The consumption sum of hospitals from Nanjing area has a tendency to increase. Therefore, clinical evaluation of antifungal drugs should be strengthened, and to promote reasonable application of antifungal drugs in clinic.

Key words: antifungal drugs; consumption sum; frequency of drug use; Nanjing area

近年来, 深部真菌感染的发病率和致死率呈明显上升趋势, 与广谱抗菌药物、糖皮质激素、抗肿瘤药、免疫抑制剂的使用, 患者免疫系统功能受损

以及体内菌群失调有关^[1]。抗真菌药物的使用量及品种越来越多, 导致医疗费用增加及耐药菌株的出现。因此, 合理有效地应用抗真菌药物是当今医药

收稿日期: 2015-10-15

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者简介: 储晓媚, 女, 本科, 药师, 主要从事药品调剂工作。Tel: 15852939576 E-mail: angiecxm@163.com

*通信作者 罗 璨, 女, 博士, 副主任药师, 主要从事临床药学研究。Tel: 13776641383 E-mail: annyluocan@163.com

研究的重要课题。自《2011 年抗菌药物专项整治活动方案》颁布后,抗菌药物的使用情况已经有所改善。本文对 2012—2014 年南京地区 34 家医院抗真菌药物的用药情况进行了统计分析,了解南京地区抗真菌药物的使用情况,也从药物经济学角度为抗真菌药物的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

调取 2012—2014 年南京地区 34 家医院上报的抗真菌药物的购药原始数据,具体包括药品名称、规格、销售金额及用药数量等。

1.2 方法

按《药物临床信息参考》2008 年版^[2]中抗真菌药物分类法进行分类,采用金额排序法和用药频度(DDDs)排序法分析抗真菌药物在南京地区的用药情况,包括品种、金额以及 DDDs 的增长情况。排序法分析抗真菌药物的用药金额、DDDs,并进行相应排序,比较单药的金额与 DDDs 的一致性。DDDs 分析时外用药中剔除滴眼液、软膏及霜剂,保留阴道片剂及栓剂。限定日剂量(DDD)主要取自《药物临床信息参考》2008 年版和《新编药理学》第 16 版^[3]规定的成人常用剂量,阴道片剂及栓剂的 DDD 值参考药品说明书日剂量确定。DDDs 越大的药物的使用频度越高,反映临床对该药的选择性倾向大。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药品的 DDD 值}$

1.3 统计学方法

原始数据处理采用 Microsoft Excel 2003 软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 南京地区 34 家医院的分布

纳入研究的南京地区 34 家医院中三级医院有 18 家,二级医院有 13 家,一级医院有 3 家,分布情况见表 1。

2.2 金额分析

2.2.1 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的总销售金额及增长率 2012—2014 年南京地区 34 家医院的抗菌药物总金额 2013 年呈现负增长,但抗真菌药物的总销售金额及构成比逐年上升,由 2012 年的 8 104.85 万元增至 2014 年 9 693.61 万元。见表 2。

2.2.2 2012—2014 年南京地区抗真菌药物亚类的销售金额及增长率 作用于深部抗真菌药主要有三唑类、棘白菌素类及两性霉素,浅部抗真菌药主要

是特比萘芬及其他咪唑类药物。深部抗真菌药的用药金额远大于浅部抗真菌药,其中三唑类用药金额最大,由 2012 年的 5 715.55 万元增加到 2014 年的 7 149.68 万元,2013 年略有下降;其次是棘白菌素类,由 2012 年的 1 183.51 万元增加到 2014 年的 1 568.75

表 1 南京地区 34 家医院的分布

Table 1 Distribution of 34 hospitals in Nanjing area

等级	医院名称
三级	南京市鼓楼医院
	南京市第一医院
	东南大学附属中大医院
	江苏省肿瘤医院
	南京医科大学第二附属医院
	南京市中医院
	南京脑科医院
	江苏省中医院
	江苏省中西医结合医院
	南京市儿童医院
	江苏省人民医院
	中国医学科学院皮肤病医院
	南京军区南京总医院
	中国人民解放军第八一医院
	中国人民解放军第四五四医院
	南京市第二医院
	南京市妇幼保健院
二级	长征医院南京分院
	南京市玄武区医院
	南京市红十字医院
	南京市胸科医院
	南京市第三医院
	江苏省省级机关医院
	上海梅山医院
一级	南京市溧水区人民医院
	南京市江宁区第二人民医院
	南京市建邺医院
	南京市江宁区人民医院
	南京市江北人民医院
	南京市中西医结合医院
	南京市高淳人民医院
	南京蓝旗医院
	南京市玄武区玄武门社区卫生服务中心
	南京市玄武区同仁街卫生院

表2 2012—2014年南京地区抗真菌药物的总销售金额及增长率

Table 2 Total consumption sum and growth rate of antifungal drugs in Nanjing during 2012 — 2014

年度/年	抗菌药物总金额/万元	总年增长率/%	抗真菌药总金额/万元	构成比/%	抗真菌药年增长率/%
2012	97 411.55	—	8 104.85	8.32	—
2013	95 870.15	-1.58	8 155.32	8.51	0.62
2014	103 515.81	7.98	9 693.61	9.36	18.86

万元, 年均增长率为 15.13%; 两性霉素的用药金额呈下降趋势, 2014 年最低为 11.88 万元。浅部抗真菌药特比萘芬的构成比呈下降趋势, 由 2012 年的 5.37% 下降至 2014 年的 2.29%, 其他以咪唑类为代表的浅部抗真菌药年均增长率为 -1.02%。总体看来, 抗真菌药物的年增长率呈上升趋势, 由原来的 0.62% 升至 18.86%。见表 3。

2.2.3 2012—2014 年南京地区具体抗真菌药物的销售金额 三唑类是深部抗深部真菌药中的主力, 其中伏立康唑连续 3 年用药金额居首位, 且逐年增加, 从 2012 年的 2 558.43 万元增加到 2014 年的 4 865.36 万元; 第 2 位是氟康唑, 逐年下降, 从 2012 年的 2 009.27 万元下降到 2014 年的 1 521.83 万元; 伊曲康唑呈下降趋势, 从 2012 年的 1 147.85 万元下降到 2014 年的 761.03 万元; 棘白菌素类药卡泊芬净, 2012 年排在第 4 位, 2013、2014 年排在第 3 位, 用药金额从 2012 年的 995.24 万元增长到 2014 年的 1 470.49 万元, 而另一种棘白菌素类药米卡芬净则呈下降趋势; 浅表抗真菌药以特比萘芬为主, 销售金额逐年下降, 从 2012 年的 435.15 万元下降到 2014 年的 221.9 万元; 其他咪唑类外用药物金额也有所增加, 主要是阴道片的使用增加, 如克霉唑从 2012 年的 386.51 万元增加到 2014 年的 424.14 万元; 硝呋太尔/制霉素的用药金额也逐年增加, 由

2012 年的 241.36 万元增加到 2014 年的 260.97 万元, 严格来讲, 硝呋太尔/制霉素不单纯属于抗真菌药, 硝呋太尔是硝基咪唑类抗菌药物, 对滴虫感染也有效; 此外, 其他药物的排名情况变化不大。见表 4。

2.3 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的 DDDs

克霉唑的 DDDs 排序稳居第 1 位, 且逐年增长; 特比萘芬、伊曲康唑、氟康唑、制霉菌素、氟胞嘧啶的 DDDs 呈逐年下降趋势; 浅部抗真菌药硝呋太尔/制霉素的 DDDs 呈逐年增长趋势, 排序从 2012 年的第 5 位上升至 2014 年的第 2 位; 伏立康唑、卡泊芬净 DDDs 也呈增长趋势。见表 5。

3 讨论

3.1 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的总销售金额及增长率

本文对 2012—2014 年南京地区 34 家医院抗真菌药物的品种、金额及 DDDs 分析显示, 抗真菌药的品种变化不大, 用药金额逐年上升, 但用药结构与前几年有所改变^[4]。原卫生部 2011 年开始在全国范围内开展抗菌药物临床应用专项整治活动, 要求各医疗机构加强对抗菌药物的购用管理, 严格控制抗菌药物购用品种及数量, 并将抗菌药物的使用率和使用强度控制在合理范围, 但南京地区 2014 年抗真菌药的销售金额增长幅度反而比 2013 年明显提高, 这说明抗真菌药物的管理还急需进一步加强。

表3 2012—2014年南京地区抗真菌药物亚类的销售金额及增长率

Table 3 Consumption sum and its growth rate of subclass of antifungal drugs in Nanjing during 2012 — 2014

分类	药物名称	2012 年		2013 年			2014 年			年均增长率/%
		金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	增长率/%	金额/万元	构成比/%	增长率/%	
深部抗真菌药	三唑类	5 715.55	70.52	5 626.88	69.00	-1.55	7 149.68	73.76	27.06	11.84
	棘白菌素类	1 183.51	14.60	1 446.88	17.74	22.25	1 568.75	16.18	8.42	15.13
	两性霉素	12.62	0.16	15.12	0.19	19.77	11.88	0.12	-21.38	-2.96
	其他	2.56	0.03	1.60	0.02	-37.70	1.25	0.01	-21.38	-30.01
浅部抗真菌药	特比萘芬	435.16	5.37	348.75	4.28	-19.86	221.90	2.29	-36.37	-28.59
	其他	755.46	9.32	716.10	8.78	-5.21	740.14	7.63	3.36	-1.02
合计		8 104.85	100.00	8 155.32	100.00	0.62	9 693.61	100.00	18.86	9.36

表 4 2012—2014 年南京地区具体抗真菌药物的销售金额

Table 4 Consumption sum of specific antifungal drugs in Nanjing during 2012 — 2014

排序	2012 年		2013 年		2014 年	
	药物名称	金额/万元	药物名称	金额/万元	药物名称	金额/万元
1	伏立康唑	2 558.43	伏立康唑	2 808.89	伏立康唑	4 865.36
2	氟康唑	2 009.27	氟康唑	1 902.96	氟康唑	1 521.83
3	伊曲康唑	1 147.85	卡泊芬净	1 244.09	卡泊芬净	1 470.49
4	卡泊芬净	995.24	伊曲康唑	915.03	伊曲康唑	761.03
5	特比萘芬	435.15	克霉唑	420.84	克霉唑	424.14
6	克霉唑	386.51	特比萘芬	348.75	特比萘芬	221.90
7	硝呋太尔/制霉菌素	241.36	硝呋太尔/制霉菌素	248.05	硝呋太尔/制霉菌素	260.97
8	米卡芬净	188.27	米卡芬净	202.79	米卡芬净	98.26
9	咪康唑	101.02	咪康唑	38.20	咪康唑	47.41
10	环匹罗司	22.14	两性霉素 B	15.12	两性霉素 B	11.88
11	两性霉素 B	12.61	环匹罗司	5.74	环匹罗司	5.74
12	制霉菌素	3.74	制霉菌素	3.00	制霉菌素	1.87
13	氟胞嘧啶	2.56	氟胞嘧啶	1.60	氟胞嘧啶	1.25
14	益康唑	0.62	益康唑	0.25	泊沙康唑	1.47
15	酮康唑	0.07	灰黄霉素	0.01	灰黄霉素	0.01

表 5 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的 DDDs

Table 5 DDDs of antifungal drugs in Nanjing during 2012 — 2014

排序	2012 年		2013 年		2014 年	
	药物名称	DDD _s	药物名称	DDD _s	药物名称	DDD _s
1	克霉唑	653.29	克霉唑	748.91	克霉唑	753.89
2	咪康唑	497.87	硝呋太尔/制霉菌素	382.52	硝呋太尔/制霉菌素	402.87
3	特比萘芬	383.22	伊曲康唑	345.40	伊曲康唑	333.42
4	伊曲康唑	380.02	特比萘芬	325.73	咪康唑	239.90
5	硝呋太尔/制霉菌素	372.61	咪康唑	190.04	特比萘芬	234.75
6	氟康唑	162.07	氟康唑	149.32	氟康唑	134.34
7	制霉菌素	43.74	制霉菌素	35.71	伏立康唑	52.67
8	伏立康唑	23.62	伏立康唑	30.84	制霉菌素	29.37
9	环匹罗司	16.20	卡泊芬净	6.97	卡泊芬净	8.30
10	卡泊芬净	5.32	环匹罗司	4.20	环匹罗司	4.20
11	益康唑	2.64	两性霉素 B	2.47	两性霉素 B	1.94
12	两性霉素 B	2.06	米卡芬净	1.89	米卡芬净	0.92
13	米卡芬净	1.68	益康唑	1.08	灰黄霉素	0.40
14	氟胞嘧啶	0.53	灰黄霉素	0.40	氟胞嘧啶	0.26
15	酮康唑	0.31	氟胞嘧啶	0.33	泊沙康唑	0.02

3.2 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的销售金额及增长率

系统性真菌感染最常见的致病菌为念珠菌，而

念珠菌感染中，白色念珠菌仍是最常见菌种，从 3 年的用药分析数据也可以看出，2012、2013、2014 年伏立康唑、氟康唑的销售金额位居第 1、2 位，因

此唑类药物仍是抗深部真菌感染的主要治疗药物。

随着临床真菌发病率的增加,病原学和药敏实验的展开,临床抗深部真菌感染药物的使用品种越来越多。近年来新型棘白菌素类药物在深部感染治疗中也取得了良好的效果。卡泊芬净是棘白菌素类抗真菌药的第 1 个产品,属于 $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖合成抑制剂。与两性霉素 B 和唑类抗真菌药物不同,卡泊芬净以真菌细胞壁为靶位,特异性抑制细胞壁 $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖的合成,破坏真菌细胞壁的完整性,使真菌细胞内渗透压不稳定,最终导致真菌细胞溶解。由于哺乳动物不存在 $\beta(1,3)$ -D-葡聚糖,故本品不会对哺乳动物产生类似两性霉素 B 作用机制为基础的毒性作用,故患者耐受性较好。卡泊芬净具有广谱抗真菌活性,对白念珠菌、非白念珠菌及曲霉属的真菌均有很好的抗真菌活性,对耐氟康唑、两性霉素 B 或氟胞嘧啶的念珠菌、曲霉等也具有体外抗菌活性。与唑类或多烯类无交叉耐药,对念珠菌分离株也无天然耐药,适用于对其他治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病。在一项随机、双盲、多中心非劣效性研究中,研究者对卡泊芬净和两性霉素 B 治疗侵袭性念珠菌病的疗效进行观察,结果显示,对于白念珠菌感染,卡泊芬净与两性霉素 B 的疗效相似;对非白念珠菌感染,有效率分别为 81%、68%,两者治疗侵袭性念珠菌病的总体疗效相当。在临床事件、实验室检查结果异常、所有的药物相关不良事件、因不良事件而中止研究、输注相关的不良事件、低血钾症及肾毒性等方面,前者的发生率均显著低于后者^[5]。国外指南已推荐棘白菌素类药物可用于念珠菌感染和曲霉感染的首选治疗方案,而国内由于售价因素限制其在临床中的应用^[6]。美国感染性疾病学会 (IDSA) 推荐卡泊芬净可作为治疗念珠菌血症的一线药物,对于慢性播散性念珠菌病,念珠菌心内膜炎以及黏膜念珠菌病,卡泊芬净也是重要的替代治疗药物。对于侵袭性曲霉病,卡泊芬净是重要的挽救性治疗药物,可用于一线药物治疗失败或不能耐受的患者^[1]。从表 4 中可以看出,卡泊芬净的销售金额逐年增长,2013、2014 年销售金额均位居第 3 位。

3.3 2012—2014 年南京地区抗真菌药物的 DDDs

氟康唑的抗菌谱较窄,对白色念珠菌和新生隐球菌的抗菌活性较好,但对光滑念珠菌及克柔念珠菌基本无活性,对酵母菌以外的真菌也无抗菌活性。同时氟康唑耐药的白色念珠菌株逐渐增多,且不能

兼顾防治曲霉感染,近年来氟康唑的临床使用呈现下降的趋势,从表 5 可以看出,其在抗真菌药物 DDDs 排序中位于第 6 位。伊曲康唑抗念珠菌活性与氟康唑相当,抗菌谱比氟康唑广,对酵母菌、曲霉属和组织胞浆菌的抗菌活性较好,DDDs 排序先于氟康唑,但不能排除本研究中其他因素影响造成的假象。如氟康唑和伏立康唑各种剂型均用于深部真菌感染,伊曲康唑仅口服液和注射剂用于深部真菌感染,其胶囊多用于浅部真菌感染,在本研究中,按通用名排序则不能区分二者,造成伊曲康唑在深部真菌治疗中排名靠前的假象。但由于在安全性、药物相互作用等方面的限制,与抗菌谱类似的伏立康唑相比,各种真菌预防及治疗指南多推荐使用氟康唑及伏立康唑,使得伊曲康唑的使用日益受限,排序逐渐靠后。由于安全性的考虑,新型棘白菌素类药物在深部感染治疗中也使用越来越多。

尽管白色念珠菌仍是最常见菌种,但深部真菌感染中非白色念珠菌检出比例逐渐增加^[7]。加上耐唑类菌株呈上升趋势,以及曲霉属、新型隐球菌易感人群的不断扩大,临床真菌感染治疗面临严重的局面。三唑类中伏立康唑具有更广的抗菌谱,对念珠菌属(包括光滑念珠菌、克柔念珠菌、耐氟康唑的念珠菌)、新生隐球菌、曲霉属^[8]、镰刀霉属和荚膜组织胞浆菌等致病真菌均有较好抗菌活性,对新生隐球菌的抗菌活性优于氟康唑和伊曲康唑^[9],对曲霉属的疗效可达到两性霉素 B 水平,是各指南中治疗肺曲霉病的首选药物^[1],同时伏立康唑也可作为血液科骨髓移植、实体器官移植患者预防真菌感染的首选推荐用药,使得伏立康唑用量日益增加。但伏立康唑价格偏高,限制部分人群使用,以至于金额排序与 DDDs 排序稍有区别。

统计中的复方制剂硝咪太尔/制霉素 DDDs 排名呈上升趋势,从 2012 年的第 5 位上升至 2014 年的第 2 位,这提示临床上已经开始关注复方抗真菌药,从不同角度控制真菌感染。硝咪太尔是咪唑衍生物,具有很强的杀菌和杀滴虫的活性,同时对真菌也有效。制霉菌素属多烯类抗生素,具有广谱抗真菌作用,主要治疗消化道及皮肤黏膜念珠菌感染,并且对念珠菌属的抗菌活性最高^[10]。

从表 5 可以看出,抗真菌药物的 DDDs 排序中,3 年来特比萘芬的 DDDs 排序逐年下降,2012 年 DDDs 排序居于第 3 位,特比萘芬是治疗浅表皮肤真菌感染的常用药,能选择性抑制真菌细胞膜的角

鲨环化酶,抑制麦角固醇的合成,从而起到杀菌或抑菌的作用,该药还具有脂性和角质性,在皮肤、毛发和甲板中浓度较高,故在治疗体癣、股癣、手足癣及甲癣病等方面有独特的优势。

抗真菌药物的使用不仅与易感人群和发病率的增加有关,最主要的还与药物本身的药理特点有关,如抗菌谱、药动学、不良反应等,同时不能忽略真菌继发性耐药的影响。借鉴抗菌药物使用中的经验和教训,应积极倡导临床医生在对抗真菌药物的选择上,从药物经济学方面考虑,结合患者个人情况,尽量做到个体化给药,真正做到合理、安全、经济、有效。医疗机构和卫生行政部门应尽早意识到,抗真菌药物的使用不能再重复抗菌药物的道路,对不合理用药现象应及早发现,尽早预防并有效干预。

参考文献

- [1] 韩轶群. 抗真菌药物的临床应用现状和研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2011, 28(7): 647-649.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品评审中心. 药物临床信

息参考 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2008.

- [3] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第16版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [4] 秦海艳, 罗璨, 东良. 南京地区33家医院2009—2011年抗真菌药利用分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(30): 2815-2818.
- [5] 刘正印, 王爱霞. 抗真菌药物的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2006, 31(2): 37-40.
- [6] 张莉, 张永信. 抗真菌药物的开发历程与研究进展 [J]. 上海医药, 2011, 32(7): 326-329.
- [7] 汪复. 侵袭性真菌感染的诊治现状 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(6): 428-431.
- [8] 周有旺, 陶文. 伏立康唑序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺曲霉病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10): 1149-1152.
- [9] 曹永兵, 张磊, 王彦, 等. 伏立康唑及其临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(4): 330-332.
- [10] 耿力, 宋学红, 郝增平, 等. 国产硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊治疗阴道炎的临床研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2007, 8(1): 26-29.