

- 2012, 29(1): 77-79.
- [7] SUN Z S, SUN G H, ZHAO X. Research and analysis of preventive application of antibacterial medicine for breast surgery patient during perioperative period [J]. Chin J Med Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2010, 27(13): 1228-1230.
- [8] WU Z Y, ZHAO L P, CHEN X. Investigation on rationality of antibiotic use in 350 gynecologic and obstetric in patients

[J]. Chin J Med Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(5): 472-474.

- [9] KHAN U D. Breast augment at ion, antibiotic prophylaxis, and infection: Comparative analysis of 1 628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration [J]. Aesth Plast Surg, 2010, 34(1): 42-47.

收稿日期: 2012-12-29

2009—2011 年杭州地区抗深部真菌感染药利用分析

林海丹, 陈凤英(浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要: 目的 评估 2009—2011 年杭州地区抗深部真菌感染药的临床应用状况, 为临床合理应用抗真菌药提供依据。方法 根据杭州地区 25 家医院 2009 年—2011 年的抗真菌药消耗数据, 采用金额分析法、用药频度(DDDs)分析法、日均费用(DDC)分析法进行统计分析。结果 杭州地区 25 家医院抗真菌药购药总金额 3 年呈逐年上升趋势, 分别增长 35.56% 和 26.13%。其中米卡芬净为 108.3% 和 78.77%; 伏立康唑为 78.31% 和 84%; 卡泊芬净为 58.5% 和 70.22%; 氟康唑为 18.82% 和 -14.65%; 伊曲康唑为 7.77% 和 -33.22%; 两性霉素 B 为 -3% 和 -50.01%; DDDs 最大的是伊曲康唑; DDC 最高为米卡芬净。结论 杭州地区抗真菌药市场呈明显增长趋势, 药品消费结构稳定, 早年上市的产品出现负增长, 新近上市的药品快速增长, 涨跌互现。临床医师应严格依据感染菌及药敏结果, 合理选择抗真菌药, 避免耐药菌的发生和扩散, 延长抗真菌药的使用周期。

关键词: 抗真菌药; 多烯类; 三唑类; 棘白霉素类; 用药频度; 日均费用; 金额分析法

中图分类号: R978.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0675-05

Analysis of the Utilization of Antifungal Agents to Invasive Fungal Infection from 2009 to 2011 in Hangzhou Area

LIN Haidan, CHEN Fengying(Obstetrics and Gynecology Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the clinical utilization of antifungal agents to invasive fungal infection during 2009–2011 in Hangzhou area so as to provide evidence for clinical rational usage of antifungal agents. **METHODS** Antifungal consumption data according to the Hangzhou area of 25 hospitals from 2009 to 2011, the amount of analysis, DDDs analysis, the average daily costs(DDC) analysis were used for statistical analysis. **RESULTS** The total consumption of antifungal agents in Hangzhou area showed an up trend over the past 3 years, increased by 35.56% and 26.13%, with 108.3% and 78.77% of micafungin, 78.31% and 84% of voriconazole, 58.5% and 70.22% of caspofungin, 18.82% and -14.65% of fluconazole, 7.77% and -33.22% of itraconazole, -3% and -50.01% of amphotericin B. The top DDDs was itraconazole. The top DDC was micafungin. Moreover, the consumption of voriconazole increased rapidly. **CONCLUSION** The consumption of the antifungal agents in Hangzhou area has increased over 3 years, with negative increase for older products and larger positive increase for newer products. Doctors should pick the antifungal drug by the infected bacteria and microbial sensitivity tests to prevent the spreading of drug resistant bacteria and to prolong the use cycle of the drugs.

KEY WORDS: antifungal agent; polyene; triazoles; echinocandins; DDDs; DDC; consumption analysis

随着抗生素、免疫抑制剂及各种侵入性治疗措施的广泛应用, 真菌感染性疾病日趋增多。尤其是免疫妥协宿主和严重潜在疾病患者, 深部真菌感染发病率明显高发^[1], 抗真菌药的临床应用逐

年上升。近年来, 抗深部真菌感染的新药陆续在国内上市, 抗真菌感染药物治疗的可选择范围亦得到相应扩展。笔者根据杭州地区 2009—2011 年药物的消耗数据对治疗深部真菌感染的抗真菌药

作者简介: 林海丹, 女, 药师 Tel: 13588448843 E-mail: 984675065@qq.com

的临床应用进行分析和探讨。

1 资料和方法

1.1 资料

原始数据由上海市食品药品监督管理局科技情报研究所《长江流域医药经济信息网》提供的杭州地区 25 家医院, 其中三级医院 16 家, 二级医院 9 家, 内容包括药品种类、名称、规格、数量、金额、生产厂家等。

1.2 方法

采用金额分析法、用药频度(DDDs)分析法、日均费用(DDC)分析法进行统计和比较。DDDs 分析: 根据 WHO 推荐限定日剂量(DDD), 并参照《新编药理学》(第 17 版)推荐的成人平均日剂量, 文献未收录的根据药品说明书推荐的成人常规剂量并结合临床习惯用量确定。DDDs=某药品的年消耗量/该药的 DDD, DDDs 具有量的相加性, DDDs 越大, 说明此类药的使用频率越高。DDC=

某药的总销售金额/总 DDDs, 可作为用药费用方面的参考指标。

2 结果

2.1 购药金额分布及其增长率

2009—2011 年抗深部真菌感染药的构成品种稳定, 只有酮康唑 2011 年没有消耗数据; 根据相邻两年药品购药金额计算增长率(后一年金额减前一年金额之差除以前一年金额之商乘 100%)。伏立康唑和卡泊芬净呈增长趋势; 两性霉素呈明显下降态势。结果见表 1。

2.2 DDDs 值分布

伊曲康唑的 DDDs 值 3 年均居首位, 但 2011 年比 2010 年有所下降; 伏立康唑增长最快, 2010 年增长 72.94%, 2011 年增长 121.81%, 棘白霉素类快速增长: 卡泊芬净为 58.47%和 69.93%, 米卡芬净为 108.09%和 78.87%; 氟康唑比较稳定, 而两性霉素 B 逐年下降, 结果见表 2。

表 1 2009—2011 年抗真菌药物金额及增长率

Tab 1 Purchase sum and increase ratio of antifungal agents in 2009–2011

药 名	金额/万元			2010 年比 2009 年 增长率/%	2011 年比 2010 年 增长率/%
	2009 年	2010 年	2011 年		
伏立康唑	1 906.60	3 399.72	6 255.71	78.31	84.00
氟康唑	2 754.17	3 272.64	2 793.22	18.82	-14.65
伊曲康唑	2 474.81	2 667.05	1 781.00	7.77	-33.22
酮康唑	1.59	1.43	0	10.00	
两性霉素 B	385.61	373.98	175.72	-3.00	-50.01
卡泊芬净	1 409.23	2 233.68	3 802.22	58.50	70.22
米卡芬净	221.15	460.05	822.42	108.30	78.77
氟胞嘧啶	6.52	8.60	31.12	31.90	264.19
合 计	9 159.66	12 417.17	15 661.42	35.56	26.13

表 2 2009—2011 年抗真菌药物 DDDs 及排序

Tab 2 DDDs and ranking of antifungal agents in 2009–2011

药 名	2009 年	排序	2010 年	排序	2011 年	排序
伊曲康唑	547 721	1	559 980	1	496 906	1
氟康唑	147 199	2	171 736	2	173 227	2
伏立康唑	25 822	3	44 656	3	98 848	3
两性霉素 B	8 510	4	7 751	6	5 867	7
卡泊芬净	7 500	5	11 885	4	20 196	4
酮康唑	6 700	6	6 050	7	0	8
米卡芬净	3 942	7	8 203	5	14 673	5
氟胞嘧啶	1 642	8	2 076	8	11 530	6
合 计	749 036		812 337		821 247	

2.3 DDC 分布

由于新近上市的抗真菌药品价格昂贵,患者的每日平均费用较高,且新、老药之间的差异悬殊。卡泊芬净 DDC 最高且 3 年稳定;唑类药物

中排序依次为伏立康唑、伊曲康唑、氟康唑;两性霉素 B 脂质体比普通注射剂的 DDC 高 20 倍以上。总体上,抗真菌的 DDC 呈下降趋势。结果见表 3。

表 3 2009—2011 年抗真菌药物 DDC 及排序

Tab 3 DDDc and ranking of antifungal agents in 2009–2011

药名	2009 年 DDC/元	排序	2010 年 DDC/元	排序	2011 年 DDC/元	排序
卡泊芬净注射剂	1 878.98	1	1 879.41	1	1 822.66	1
伏立康唑注射剂	1 179.94	2	1 157.67	2	1 051.65	2
伊曲康唑注射剂	985.99	3	985.95	3	927.88	3
两性霉素 B 脂质体	889.96	4	868.88	4	828.49	4
米卡芬净注射剂	561.00	5	560.83	5	560.50	5
伏立康唑口服剂	373.13	6	373.17	6	347.05	6
氟康唑注射剂	248.52	7	250.53	7	211.83	7
氟康唑口服剂	58.10	8	58.97	8	50.77	8
氟胞嘧啶注射液	43.40	9	42.57	9	38.23	10
两性霉素 B 注射剂	41.69	10	41.64	10	42.51	9
氟胞嘧啶口服剂	21.49	11	25.30	11	25.17	11
伊曲康唑口服剂	13.22	12	13.70	12	14.58	12
酮康唑口服剂	11.85	13	11.85	13	0	13

3 分析

目前治疗深部真菌感染主要是 3 大类抗真菌药:三唑类(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)、多烯类(两性霉素 B)、棘白菌素类(米卡芬净、卡泊芬净、阿尼芬净)及氟胞嘧啶。其中,唑类在临床上占主导地位。

3.1 多烯类抗真菌药

3.1.1 两性霉素 B 本品是最早治疗全身性真菌感染的药物,对隐球菌、念珠菌、芽生菌等多种真菌引起的内脏或全身感染有确切疗效。其半衰期为 24 h,在体内经肾脏缓慢排除。需静脉给药,不良反应较多,有寒战、高热、贫血。更为严重的是肝肾毒性,在一定程度上限制了它的使用。为了降低其不良反应,近年已开发出 3 种两性霉素 B 脂质体新剂型。但与输液有关的不良反应(发热、寒战等)仍可出现,但发生率比两性霉素 B 低。也仍存在肾毒性等不良反应。原因在于两性霉素 B 脂质体与细胞膜的甾醇结合的非选择性增加细胞膜通透性,导致正常细胞死亡^[2]。本研究数据显示,2009—2011 年两性霉素 B 的用量和用药人次均为负增长,原因之一是临床医师在选择药物时,更多是考虑其不良反应或采用小剂量;另

外,本药是抗菌药分级中属于特殊使用级抗真菌药,客观上限制了它的临床应用。进一步分析可发现,普通两性霉素 B 注射剂的消耗 3 年中基本稳定,出现负增长主要是两性霉素 B 脂质体,尤其是 2011 年更为明显。一方面是价格因素:脂质体制剂的价格是普通两性霉素 B 的 20 多倍;另一方面是近年来其他类别新型抗真菌药上市的影响。

3.2 三唑类

本类属于时间依赖性药物,抗真菌作用与 AUC/MIC 相关。三唑类为全化学合成药物,其作用机制是通过抑制真菌细胞色素 P450 去甲基酶而引起羊毛固醇的积聚以及麦角固醇的缺乏,从而导致细胞膜功能障碍而发挥抗真菌作用。

3.2.1 伊曲康唑 本品为广谱抗真菌药物,对深部真菌和浅表真菌都有抗菌作用,在临床上应用广泛,疗效确切,已成为非致命性的组织胞浆菌病和芽生菌病的首选药。最常见的不良反应包括胃肠道症状、头痛、肝炎等,但多数不良反应的发生率都很低,一般不会影响治疗的连续性。伊曲康唑连续 3 年 DDDs 处于第 1 位,与其使用方便,可口服,并对曲霉菌、组织胞浆菌、及耐氟康唑的念珠菌具有较好疗效有关。本品注射剂的

问世,为严重系统性真菌感染提供了新选择,尤其对曲霉菌感染有较好的预防和治疗作用,但烟曲霉对本品的耐药报道增多^[3],对念珠菌的耐药率高于氟康唑^[4]。本研究数据显示,伊曲康唑口服剂是非限制级抗真菌药,3年用量平稳;而伊曲康唑注射剂是特殊使用级,其用量2011年明显下降,说明抗菌药分级制度对规范抗菌药临床应用起到一定作用。

3.2.2 氟康唑 常用于真菌性疾病特别是白色念珠菌、新型隐球菌等深部真菌性疾病的治疗,是临床上剂型最多、使用广泛的抗真菌药物。氟康唑具有吸收好、排泄慢、组织分布广、生物利用度高等特点。本品是同类药物中DDC最低的,不良反应发生率较低,患者易耐受,常见轻度消化道反应、头痛、头晕及肝功能异常等。但其口服剂是非限制级使用,临床上如不严格控制适应证,易造成滥用。氟康唑的抗念珠菌活性强,但其抗菌谱相对较窄(对光滑念珠菌、克柔念珠菌无效),不能兼顾防治曲霉菌感染。近年来,白色念珠菌株对氟康唑的耐药性呈逐年上升趋势^[4],因此其临床地位有所下降。数据表明,氟康唑的注射剂和口服剂的临床应用2011年明显减少。

3.2.3 伏立康唑 本药是同类药物中近年进入中国市场的抗真菌药,目前剂型有口服和注射剂,本品主要用于侵袭性曲霉菌病、尖端足分支霉菌、镰刀菌属所致严重感染或经其他抗真菌药治疗后无效或不能耐受者。尽管伏立康唑对氟康唑耐药性的念珠菌具有活性,但仍可能会发生交叉耐药性,特别是光滑念珠菌。伏立康唑口服后吸收迅速,呈非线性药动学特性。本研究数据显示,伏立康唑口服剂是限制级抗真菌药,用量增长特别快,2011年比2010年增长142.19%;其注射剂是特别限制级药品,增长率为85%和65%。3年来伏立康唑无论是注射剂,还是口服剂都是增长最快的;在同类产品中伏立康唑的DDDs最小,而DDC最高。尽管价格昂贵,但临床使用时间短,耐药水平极低,未来几年其临床应用还将快速增长,市场前景看好。

3.3 棘白霉素类

该药为一类新的半合成环状脂肽抗真菌药物,它们的抗真菌药物作用机制不同于多烯类和唑类,其靶点为细胞壁,能抑制细胞壁中1,3-β-D-

葡聚糖的合成。哺乳类细胞无细胞壁,故该类药物对人体的毒性较低,药物相互作用少,是临床应用安全性最高的抗真菌药物,尤其是在肝、肾功能不全患者中的应用要明显优于其他抗真菌药物。

3.3.1 卡泊芬净 卡泊芬净由Merck公司研制,于2001年10月在美国上市。其选择性地抑制B-1,3-葡聚糖合成酶,阻断糖合成酶的抑制活性比原抗菌药物强70~100倍^[5]。适应证为侵袭性曲霉菌病与念珠菌病,对丝状真菌也有作用。在治疗侵袭性曲霉菌病中对其他药物治疗无效和不能耐受的患者有效率分别为36%和70%,不良反应发生率为13.8%。对念珠菌感染的疗效(90%)优于两性霉素B(67%),不良反应发生率(8%)明显低于两性霉素B(25%)^[6]。不良反应主要为发热、恶心、呕吐以及与静脉注射相关的并发症等。本品的优势是半衰期长,药物相互作用少;其缺点是中枢神经系统的浓度低,只能静脉注射,无口服剂。本品临床使用量3年来快速增长,其DDC在所有抗真菌药中排名第一。

3.3.2 米卡芬净 米卡芬净由Fujisawa公司研制,2002年5月在日本上市。它是通过对Coleophoma empedri的天然产物进行改造,化学合成得到的新型棘白菌素类抗真菌药物。目前被批准应用于治疗食道念珠菌,预防造血干细胞移植患者念球菌感染、播散性念珠菌病及念球菌血症。注射相关的不良反应和肾毒性的发生率远低于两性霉素B,对肾功能损伤患者更安全。由于本药的DDC是卡泊芬净的1/3,用量增长速度快于卡泊芬净,3年增长率为108%和78.8%,也是所有注射用抗真菌药中增长率最高的药品。

3.4 核苷类的氟胞嘧啶

本药是氟胞嘧啶合成酶抑制剂,能阻止DNA的合成,从而抑制真菌细胞的生长,其抗真菌谱较窄,主要对隐球菌属和念珠菌属具有较好疗效,对其他真菌作用较差。真菌对本品易产生耐药,临床使用受限^[7],因此本品的DDDs在表中处在末尾,用药量较小。本品口服吸收好,主要经肾排出。不良反应有恶心、呕吐、肝损害等。氟胞嘧啶因易出现耐药性,多用于联合用药治疗系统性真菌感染,已证实其与两性霉素B和氟康唑联用有协同作用^[8]。

随着抗真菌药物的广泛应用,真菌的耐药问

题日益凸显。目前临床感染虽仍以细菌感染为主,但近年来真菌检出率不断升高,非白念珠菌的感染正呈逐年上升趋势,已接近白念珠菌的感染率,尤其是光滑珠菌感染率的上升最为明显,非白念珠菌对伊曲康唑、氟康唑(克柔念珠菌对氟康唑天然耐药)的耐药逐渐增高,而对棘白菌素类和其他三唑类的耐药率相对较低^[9-10]。本研究数据也佐证了这一点:氟康唑、伊曲康唑等的临床应用呈下降趋势,而近年国内新上市的伏立康唑、米卡芬净、卡泊芬净的用量急剧上升,涨跌分明。抗真菌药的这种用药趋势未来会更加显著。杭州地区抗真菌药的消费水平较高,依据销售金额排序与DDDs排序的比值,反映用药金额与用药人数是否同步,接近1为同步性良好。伏立康唑、米卡芬净的用药金额与DDDs的序号比<1,提示药品价格偏高;氟康唑、伊曲康唑口服剂的用药金额与DDDs的位次比值>1,是相对经济实惠的药品。棘白霉素类具有独特的抗真菌机制、良好的安全性,已凸显其临床优势。总体而言,抗全身真菌感染药价格昂贵,疗程较长,伴随着真菌耐药形势的严峻,迫切需要临床合理应用抗真菌药。为此,近年来卫生部密集出台了一系列规范抗菌药临床合理应用的措施,限制临床抗菌药的品种,细化抗菌药分级等,对遏制抗菌药滥用已经产生了明显效果。目前,关于《全国抗菌药物临床应用专项整治活动》的开展,将进一步推动医疗机构的

临床用药更加合理、规范,避免不必要的浪费。

REFERENCES

- [1] EDWARD K, SHALOO G, SUSAN B, et al. Adherence and outcomes associated with copayment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey [J]. J Med Econ, 2010, 13(2): 185-192.
- [2] ZHANG X L, ZHU M B, WU Z L, et al. Treatment and observation on the efficacy of ambisome and fungizone in a mouse model of blastomyces albicans [J]. Acta Academiae Med CPAPF(武警医学院学报), 2007, 16(2): 119-120.
- [3] WANG A X. Clinical Rational Use of Antibacterial Agents(抗菌药物临床合理应用) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 70.
- [4] QIN K Y, WU M. Pharmaceutical analysis of 589 cases with candida infection [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2010, 20(16): 2522-2523.
- [5] VEROUX M, COROAN D, MACARONE M. Caspofungin in kidney transplant recipients with refractory invasive candidiasis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(5): 1487-1488.
- [6] BU Y S, XU Y G, GAO Z Y. Evaluation of efficacy and safety of caspofungin in organ recipients [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2009, 44(4): 292-295.
- [7] JIA J. Progress in the treatment of antifungal drugs [J]. China Trop Med(中国热带医学), 2003, 3(3): 380-382.
- [8] ZHANG Z H, LIU W D. Drug synergism of antifungal agents [J]. Foreign Med Sci(Dermatol Venereol)(国外医学:皮肤性病学分册), 2001, 27(4): 195-198.
- [9] PING Z X, LI F L. Detection of clinical deep fungal infection and analysis of its drug resistance features [J]. Int J Lab Med(国际检验医学杂志), 2010, 31(12): 1380-1381.
- [10] LI S, AN Y Z. Analysis of drug resistance and invasive fungal infection in surgical intensive care unit [J]. Chin J Mycol(中国真菌学杂志), 2009, 4(2): 97-99.

收稿日期: 2012-08-13

添加马来酸桂哌齐特治疗急性脑梗死的疗效观察

卢爱军(浙江省开化县人民医院, 浙江 衢州 324300)

摘要: 目的 研究添加马来酸桂哌齐特治疗急性脑梗死的临床疗效。方法 将90例急性脑梗死患者随机分成对照组和治疗组, 每组45例, 对照组采用急性脑梗死的常规药物治疗, 治疗组在对照组常规治疗的基础上给予马来酸桂哌齐特静脉滴注, 14 d后观察其疗效。结果 经14 d的治疗后治疗组与对照组的神经功能缺损评分、日常生活能力评分及临床疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在常规药物治疗基础上加用马来酸桂哌齐特可有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损情况, 提高日常生活能力, 疗效确切。

关键词: 马来酸桂哌齐特; 急性脑梗死

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0679-04

作者简介: 卢爱军, 男, 副主任医师 Tel: 13567026419 E-mail: lajzyd@163.com