

[文章编号] 1007-7669(2013)04-0331-04

2009—2011年南京地区碳青霉烯类抗生素应用分析

房文通¹, 顾凯², 罗璨¹, 戴惠珍³, 陶琳⁴

(1. 南京医科大学第一附属医院, 江苏南京 210029; 2. 南京医科大学附属明德医院, 江苏南京 211166; 3. 江苏省医药情报研究所, 江苏南京 210000; 4. 上海市食品药品监督管理局科技情报研究所, 上海 200233)

[关键词] 碳青霉烯类; 抗菌药; 药物利用; 经济学, 药学

[摘要] 目的 评价南京地区2009—2011年碳青霉烯类抗生素的应用情况。方法 对南京地区2009—2011年碳青霉烯类抗生素的用药金额和用药频度(DDDs)等进行排序及分析。结果 2009—2011年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额及总DDDs呈增长趋势, 年均增长率分别为25.53%和32.39%。居于用药金额及DDDs排名前两位的产品是美罗培南和亚胺培南, 金额排序前3的厂商是杭州默沙东制药公司、日本住友制药株式会社和深圳海滨制药厂; 国产药的市场份额逐年增加, 合资药和进口药的市场份额逐年降低, 排名前3名的产品为泰能、美平、倍能。结论 2009—2011年南京地区碳青霉烯类抗生素应用逐年增长, 应加强管控以降低细菌对药物的耐药产生速度。

[中图分类号] R956; R978 [文献标志码] A

Application of carbapenem antibiotics in Nanjing area from 2009—2011

FANG Wen-tong¹, GU Kai², LUO Can¹, DAI Hui-zhen³, TAO Lin⁴

(1. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing JIANGSU 210029, China; 2. Affiliated Mingde Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing JIANGSU 211166, China; 3. Jiangsu Medicine Information Institute, Nanjing JIANGSU 210000, China; 4. Scientific and Technic Information Institute of Shanghai Municipal Food and Drug Administration, SHANGHAI 200233, China)

[KEY WORDS] carbapenems; anti-bacterial agents; drug utilization; economic, pharmaceutical

[ABSTRACT] AIM To evaluate the clinical utilization of carbapenem antibiotics in Nanjing area from 2009 to 2011. METHODS The consumption sum and frequency of drug use (DDDs) of carbapenem antibiotics in Nanjing area was sorted and analyzed from 2009 to 2011. RESULTS The consumption sum and DDDs of carbapenem antibiotics in Nanjing area both increased from 2009 to 2011, with average annual growth rate 25.53% and 32.39% respectively. The top two carbapenem antibiotics in consumption sum and DDDs were meropenem and imipenem. The top three manufacturers in sales amount were Hangzhou MSD Pharmaceutical Company Limited, Japan Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited and Shenzhen Haibin Pharmaceutical Factory. The market share of domestic drugs increased year by year, while the market share of joint drugs and imported drugs reduced year by year. The top three products in sales amount were Tienam, Mepem and Beineng.

[收稿日期] 2012-06-01 [接受日期] 2012-11-29

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

[作者简介] 房文通, 女, 药师, 硕士, 主要从事临床药学研究, Phn: 86-25-6813-6183, E-mail: fwtfu@163.com

CONCLUSION The application of carbapenem antibiotics in Nanjing area has increased year by year from 2009 to 2011, and the management of carbapenem antibiotics should be strengthened in order to reduce the generation rate of bacterial drug resistance.

碳青霉烯类抗生素是非典型 β -内酰胺类广谱抗生素, 由硫霉素演变而来, 主要通过阻滞细菌细胞壁合成而发挥杀菌作用, 对大多数革兰阳性菌、革兰阴性球菌、革兰阴性杆菌均具有强大的抗菌活性, 对细胞周期处于静息期的细菌也有杀灭作用^[1]。国内已经上市的品种有亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、法罗培南、厄他培南和比阿培南^[2]。随着广谱抗菌药耐药率逐年增加, 碳青霉烯类抗生素成为临床抗复杂性感染的最后一道防线。然而, 任何抗菌药的无限制应用必然会导致耐药菌的出现。监测碳青霉烯类抗生素的应用情况, 可以从局部反映医院重症感染和多重耐药菌感染状况以及该类药物的市场占有情况, 对于合理地应用碳青霉烯类抗生素提供一个参考。因此, 本研究回顾性分析了 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素的应用情况和变化趋势。

资料 数据来源于 2009—2011 年南京地区 33 家样本医院上报的碳青霉烯类抗菌药购药原始数据, 由上海市食品药品监督管理局科技情报研究所提供, 用药频度 (DDD_s) 分析时剔除了外用药中的眼膏和软膏。

方法 统计用药金额和 DDD_s 并排序, 比较用药金额与 DDD_s 的一致性^[3]。限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 主要取自《药物临床信息参考》2007 版和《新编药理学》第 16 版^[4,5] 规定的成人常用剂量。DDD_s=某药品年度消耗总量/该药品 DDD 值。DDD_s 越大, 说明该药品使用频度越高^[6]。

结果

1 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗菌药用药总金额及增长情况 2009 年碳青霉烯类抗菌药销售金额占抗菌药总销售额的 1.39%, 2010 年占 3.58%, 2011 年占到 4.11%, 2009—2011 年碳青霉

烯类年均增长 25.53%, 每年情况详见表 1。

表 1 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗菌药用药金额及增长情况

分类	2009 年		2010 年		2011 年	
	金额	增长率	金额	增长率	金额	增长率
碳青霉烯类抗菌药	2 982.35		4 253.51	(42.62)	4 699.49	(10.48)
抗菌药	214 506.34		118 834.43	(-44.60)	114 241.80	(-3.86)

2010 年碳青霉烯类总用药金额大幅增加, 与美罗培南和亚胺培南-西司他丁用药金额增加有关, 两者增长率分别为 44.08% 和 23.47%。2011 年碳青霉烯类用药总金额增幅有所减慢, 亚胺培南-西司他丁增长 7.08%, 而美罗培南降低 4.48%。比阿培南、帕尼培南、厄他培南和法罗培南用量较少, 其用药金额的变化对总用药金额变化影响不大, 见表 2。

2 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额排序 从表 2 可见, 位居 2009—2011 年总用药金额前两位的是美罗培南和亚胺培南-西司他丁, 三年来两者的用药金额占总碳青霉烯类的 88.29%。2009 年位居第三位的是帕尼培南-倍他米隆, 2010—2011 年落后于比阿培南, 居于第四位。比阿培南用量虽较小, 但增长速度最快, 2010 年增长 704.77%, 2011 年增长 248.50%。法罗培南自 2010 年开始应用, 2010—2011 年用量均较少, 但 2011 年用量较 2010 年增加 50%。

3 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额中各厂商所占份额 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类用药金额排名前三的生产厂商为杭州默沙东制药公司、日本住友制药株式会社和深圳海滨制药厂, 分别为合资企业、外资企业和国内企业, 其用药金额分别占三年总用药金额的 36.45%、32.01% 和 13.10%。在碳青霉烯类抗生素生产厂商中外资和合资企业较多, 见表 3。

表 2 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额及增长情况

序号	2009 年			2010 年			增长率	2011 年			
	药品	金额	所占比例	药品	金额	所占比例		药品	金额	所占比例	增长率
1	美罗培南	1 492.22	(50.04)	美罗培南	2 149.98	(50.55)	(44.08)	美罗培南	2 053.77	(43.70)	(-4.48)
2	亚胺培南-西司他丁	1 361.31	(45.65)	亚胺培南-西司他丁	1 680.86	(39.52)	(23.47)	亚胺培南-西司他丁	1 799.88	(38.30)	(7.08)
3	帕尼培南-倍他米隆	100.59	(3.37)	比阿培南	221.60	(5.21)	(95.52)	比阿培南	772.29	(16.43)	(248.50)
4	比阿培南	27.54	(0.92)	帕尼培南-倍他米隆	196.67	(4.62)	(704.77)	帕尼培南-倍他米隆	71.69	(1.53)	(-63.55)
5	厄他培南	0.69	(0.02)	厄他培南	3.61	(0.08)	(421.58)	法罗培南	1.17	(0.02)	(50.00)
6	法罗培南	0.00	(0.00)	法罗培南	0.78	(0.02)	-	厄他培南	0.69	(0.01)	(-80.96)

表 3 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额中各厂商所占份额 万元

排序	2009 年		2010 年		2011 年	
	厂商	金额	厂商	金额	厂商	金额
1	杭州默沙东制药公司	1 239.7	杭州默沙东制药公司	1 502.50	杭州默沙东制药公司	1 606.24
2	日本住友制药株式会社	1 199.5	日本住友制药株式会社	1 411.03	日本住友制药株式会社	1 208.19
3	深圳海滨制药厂	285.7	深圳海滨制药厂	665.71	深圳海滨制药厂	610.93
4	日本三共药厂	100.6	日本三共药厂	196.67	江苏正大天晴制药厂	438.30
5	浙江海正药业	78.7	江苏正大天晴制药厂	164.16	江苏先声药业有限公司	333.99
6	印度南新制药厂	31.4	浙江海正药业	114.58	河北中诺药业有限公司	199.75
7	江苏正大天晴制药厂	14.0	河北中诺药业有限公司	67.30	珠海联邦制药有限公司	77.82
8	江苏先声药业有限公司	13.5	江苏先声药业有限公司	57.44	日本三共药厂	71.69
9	韩国永进药业有限公司	9.3	韩国 Choongwae 株式会社	26.40	浙江海正药业	102.57
10	河北中诺药业有限公司	7.0	珠海联邦制药有限公司	25.38	韩国 Choongwae 株式会社	25.17
11	韩国 Choongwae 株式会社	2.3	印度南新制药厂	13.51	印度南新制药厂	22.98
12	美国默沙东公司	0.7	韩国永进药业有限公司	4.44	山东鲁南贝特制药	1.17
13	-	-	美国默沙东公司	3.61	美国默沙东公司	0.69
14	-	-	山东鲁南贝特制药	0.78	-	-

2009—2011 年, 南京地区碳青霉烯类抗生素国产药、合资药和进口药市场份额变化较大。2009 年以合资药和进口药为主, 国产药只占 13.38%, 但国产药用量逐年增加, 到 2011 年达到 35.89%, 年均增长 11.26%, 用药金额年均增长 105.63%。合资药的用药金额虽然逐年增加, 但是所占市场份额逐年降低。进口药品 2009 年占市场份额的 45.06%, 逐年降低至 2011 年的 28.27%, 见表 4。

表 4 2009—2011 年碳青霉烯类抗生素市场分配及增长情况 万元 (%)

分类	2009 年		2010 年		2011 年	
	金额	所占份额	金额	所占份额	金额	所占份额
国产	398.9 (13.38)	1 069.98 (25.16)	1 686.71 (35.89)	1 686.71 (35.89)	1 686.71 (35.89)	1 686.71 (35.89)
合资	1 239.7 (41.57)	1 527.88 (35.92)	1 684.06 (35.83)	1 684.06 (35.83)	1 684.06 (35.83)	1 684.06 (35.83)
进口	1 343.7 (45.06)	1 655.66 (38.92)	1 328.71 (28.27)	1 328.71 (28.27)	1 328.71 (28.27)	1 328.71 (28.27)

4 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额的商品名排序 2009—2011 年金额排序前三名的产品分别为泰能、美平、倍能, 分别占三年总用药金额的 36.43%、31.99%和 13.09%。此外, 克倍宁、天册和注射用亚胺培南西司他丁(浙江海正)销量也较好, 见表 5。

5 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素 DDDs 排序 2009 年亚胺培南-西司他丁 DDDs 排序居首位, 美罗培南位居第二, 两者 DDDs 值均逐年增加, 但亚胺培南-西司他丁增速慢于美罗培

表 6 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素 DDDs/千日排序

排序	2009 年		2010 年		2011 年	
	品名	DDDs	品名	DDDs	品名	DDDs
1	亚胺培南-西司他丁	21.44	美罗培南	32.66	美罗培南	35.34
2	美罗培南	21.00	亚胺培南-西司他丁	26.62	亚胺培南-西司他丁	31.32
3	帕尼培南-倍他米隆	1.41	帕尼培南-倍他米隆	2.96	比阿培南	9.56
4	比阿培南	0.29	比阿培南	2.66	帕尼培南-倍他米隆	1.14
5	厄他培南	0.02	厄他培南	0.11	法罗培南	0.02
6	-	-	法罗培南	0.02	厄他培南	0.02

表 5 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素用药金额的商品名排序 万元

排 序	2009 年		2010 年		2011 年	
	商品名	金额	商品名	金额	商品名	金额
1	泰能	1 239.69	泰能	1 502.50	泰能	1 606.24
2	美平	1 199.48	美平	1 411.03	美平	1 208.19
3	倍能	285.71	倍能	665.71	倍能	610.93
4	克倍宁	100.59	克倍宁	196.67	天册	438.30
5	注射用亚胺培南 西司他丁(浙江海正)	78.65	天册	164.16	安信	333.99

南, 2010—2011 年其 DDDs 排序位居第二, 美罗培南位居首位。帕尼培南-倍他米隆 2009—2010 年 DDDs 排序位居第三, 2011 年落后于比阿培南居第四, 见表 6。

6 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素总 DDDs 增长情况 2009—2011 年, 碳青霉烯类抗生素总 DDDs/千日逐年增加, 由 2009 年的 44.16 增加到 2011 年的 77.40, 年均增长 32.39%, 占总抗菌药的比例由 2009 年的 0.23% 上升到 2011 年的 0.40%, 每年情况详见表 7。

表 7 2009—2011 年南京地区碳青霉烯类抗菌药总 DDDs/千日增长情况 (%)

药物	2009 年		2010 年		2011 年	
	DDD _s	增长率	DDD _s	增长率	DDD _s	增长率
碳青霉烯类抗菌药	44.16		65.01 (47.21)		77.40 (19.07)	
抗菌药	19 344.37		18 864.86 (-2.48)		19 146.02 (1.49)	

讨论 总体来看, 南京地区 2009—2011 年应用的

碳青霉烯类抗生素品种、金额及 DDDs 均有所增加, 一方面反映需要碳青霉烯类抗生素治疗的人数正在不断加大, 另一方面也显示细菌耐药的不不断加大。抗生素的广泛应用, 使得细菌的耐药性不断增加, 给临床抗感染治疗带来新的挑战^[7]。而碳青霉烯类抗生素对多种耐药菌都具有很高的活性且抗菌谱广, 已成为目前临床治疗多重耐药菌株感染、重症细菌感染及肠杆菌科细菌感染的首选药物, 是 β -内酰胺类抗生素治疗的最后保障^[8], 所以其临床应用逐年增加。

在临床用药中, 用药金额排名前三的厂家是杭州默沙东制药公司、日本住友制药株式会社和深圳海滨制药厂, 国产药的市场份额逐年增加, 合资药和进口药的市场份额逐年降低。药物选择仍然以美罗培南和亚胺培南为主, 占碳青霉烯类抗生素总消耗的 88.29%。三年来美罗培南销售金额一直位于碳青霉烯类的首位, 其 DDDs 在 2010—2011 年也超过亚胺培南而居首位。美罗培南和亚胺培南相比, 有以下优点: (1) 医院感染以铜绿假单胞菌、不动杆菌和肺炎克雷伯菌属等革兰阴性杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 等革兰阳性球菌最为常见, 其中又以革兰阴性杆菌为主^[1], 而美罗培南对革兰阴性杆菌的活性强于亚胺培南-西司他丁。(2) 亚胺培南-西司他丁耐药率逐年增加, 故临床在选择上偏向于美罗培南。欧阳艳簪^[8]对某医院重症监护病房的耐药菌进行检测, 发现 2004—2008 年美罗培南对非发酵菌种的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌、肠杆菌科的大肠埃希菌的耐药率低于亚胺培南; 2006—2008 年对肠杆菌科的肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌的耐药率低于亚胺培南。胡丽庆等^[9]的研究也表明, 大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率从 2007 年的 1.4% 上升至 2009 年的 4.7%, 对美罗培南的耐药率从 0.9% 上升至 2.0%。(3) 亚胺培南-西司他丁和美罗培南无交叉耐药性, 对亚胺培南-西司他丁耐药的菌株对美罗培南依然敏感。这些因素都可能是导致亚胺培南-西司他丁被美罗培南逐步替代的原因。肖红丽等^[10]的 Meta 分析也表明美罗培南在中、重度肺部感染的治疗中的细菌清除率、临床治愈率略优于亚胺培南, 中枢神经系统不良反应发生率显著低于亚胺培南。不过也有研究表明, 亚胺培南-西司他丁治疗重症感染较美罗培南有明显的药物经济学优势^[11]。

比阿培南是 2009—2011 年南京地区用药金额

和 DDDs 增长速度最快的碳青霉烯类药物, 其抗菌活性与亚胺培南和美罗培南相似, 但对肠道杆菌科的活性强于亚胺培南, 对绿脓杆菌的抗菌活性比亚胺培南强两倍^[2]。

目前已经上市的碳青霉烯类抗生素大多数为注射给药, 半衰期较短, 故使用该类抗生素治疗成本较高。法罗培南是碳青霉烯类中唯一既可口服又可注射的抗生素, 适用于不同感染程度的患者, 其疗效和安全性已得到充分的肯定, 已成为临床对抗耐药菌感染的有力武器^[2]。法罗培南自 2010 年开始应用, 2011 年用量较 2010 年显著增加。

综上, 碳青霉烯类抗生素是一类广谱强效的新型抗生素, 临床应用不断增加, 一方面是为了当前临床的客观需要, 提高了医院针对感染的治疗水平; 另一方面, 我们也要从以往不规范的抗菌药使用中吸取教训, 尽可能做到针对性用药, 防止或延缓耐药菌的传播和扩散。

[参考文献]

- [1] 顾红燕. 我院住院病房 2008—2010 年碳青霉烯类抗生素应用分析[J]. 中国药房, 2011, 22(22): 2045-2047.
- [2] 贡联兵. 碳青霉烯类抗生素临床应用与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(3): 197-198.
- [3] 罗 璨, 王 晔, 冯 琳, 等. 长江流域 6 城市 2005—2007 年抗真菌药物应用情况分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(10): 785-790.
- [4] 朱德妹, 汪 复, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药监测网[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5): 321-329.
- [5] 陈新谦, 金有豫, 汤 光. 新编药理学[M]. 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 754-758.
- [6] 张 吉, 孟 玲, 邹 颖, 等. 南京地区 22 家医院 2006—2008 年抗感染药物应用分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(6): 462-465.
- [7] 刘敬伟, 肖水源, 甘 霖, 等. 长沙市 102 家医院 2003—2009 年住院患者抗菌药物应用分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(4): 316-320.
- [8] 欧阳艳簪. 碳青霉烯类抗生素的临床应用和耐药现在探析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(5): 82-83.
- [9] 胡丽庆, 吕火祥, 黄志刚. 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药的耐药性变迁研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(18): 3762-3764.
- [10] 肖红丽, 曹邦伟, 荷 欢, 等. 美罗培南与亚胺培南治疗中、重度肺部感染疗效与安全性的荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(4): 264-269.
- [11] 黎 涛. 亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗重症感染的成本效果分析[J]. 临床医药实践, 2010, 19(8B): 1060-1062.