

2017—2020 年南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用现状调查与分析

胡 静^{1*}, 罗 璨^{2#} (1. 南京医科大学第一附属医院药学部, 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院保健部, 南京 210029)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0242-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.027

摘 要 目的: 了解南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用情况, 为合理用药提供依据。方法: 对 2017—2020 年南京地区 67 家医院 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的销售金额、用药频度 (DDD_s) 等数据进行统计分析。结果: 2017—2020 年, 南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂中, 销售金额最高的药品为头孢哌酮舒巴坦 (2:1), DDD_s 排序居前 2 位的药品为阿莫西林克拉维酸 (7:1)、阿莫西林克拉维酸 (4:1); 含舒巴坦的复方制剂的销售金额及 DDD_s 逐年升高, 同时整体占比也较高; 阿维巴坦作为新的 β -内酰胺酶抑制剂, 2017 年和 2018 年未在我国使用, 2019 年开始头孢他啶阿维巴坦的销售金额占比和 DDD_s 占比均较小, 虽然该药价格较高, 但其销售金额及 DDD_s 仍显示出明显增长趋势; 临床非主流品种如头孢噻肟舒巴坦 (2:1)、头孢曲松舒巴坦 (2:1) 和美洛西林舒巴坦 (4:1) 等仍占据一定的使用量。结论: 南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的临床使用基本能遵循相关指南要求, 但是使用过程中应注意抗菌药物使用指征及选择合适配比的复方制剂, 应继续加强含 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的临床合理使用监测, 促进用药合理及延缓细菌耐药性。
关键词 抗菌药物; β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂; 用药分析

Investigation and Analysis on Application of β -Lactam Antibiotics/ β -Lactamase Inhibitor Compound Preparations in Nanjing from 2017 to 2020

HU Jing¹, LUO Can² (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Dept. of Healthcare, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the application of β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing, so as to provide reference for rational drug use. METHODS: The consumption sum, daily defined dose system (DDD_s) and other data of β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations in 67 hospitals in Nanjing from 2017 to 2020 were analyzed statistically. RESULTS: From 2017 to 2020, in terms of β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing, the drug with the highest consumption sum was cefoperazone sulbactam (2:1), and the top 2 drugs ranked by DDD_s were amoxicillin clavulanate (7:1) and amoxicillin clavulanate (4:1). Consumption sum and DDD_s of the compound preparations containing sulbactam increased year by year, and the overall proportion was also high. Avibactam, a new β -lactamase inhibitor, was not used in China in 2017 and 2018. Since 2019, the consumption sum proportion and DDD_s proportion of ceftazidime avibactam were both at the lower level. Although the price of the drug was higher, however, its consumption sum and DDD_s still showed a significant increase trend. Clinical non-mainstream varieties such as cefotaxime sulbactam (2:1), ceftriaxone sulbactam (2:1) and mezlocillin sulbactam (4:1) still occupied a certain amount. CONCLUSIONS: The clinical application of β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing basically follows the relevant guidelines, yet attention should be paid to the indications for the application of antibiotics and the selection of appropriate ratios of compound preparations during the application process, and the monitoring of rational clinical use of compound preparations containing β -lactamase inhibitors should be strengthened to promote the rational use of drugs and delay the bacterial resistance.

KEYWORDS Antibiotics; β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations; Analysis of drug use

抗菌药物的使用过程中面临一个大挑战, 即细菌耐药现

象越来越严重, 抗菌药物疗效变差。引起细菌耐药的原因很多, 但主要原因是细菌产生的 β -内酰胺酶使药物失活^[1]。 β -内酰胺酶抑制剂能抑制大多数 β -内酰胺酶, 使 β -内酰胺类抗菌药物继续发挥药效, 保留其抗菌活性, 使其抗菌谱增加。

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: hujingsph@163.com
通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: annyluocan@163.com

因此,β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂在临床抗感染中具有重要作用,是治疗产β-内酰胺酶的革兰阴性菌感染的重要选择^[2-3]。目前,我国临床使用的β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的生产厂商不同,种类繁多、规格多变,且存在不同配比,给临床使用带来了困扰。在近年来的不合理使用过程中,细菌对该类制剂也逐渐出现耐药性。本研究对南京地区β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用情况进行统计分析,评价该类制剂的使用合理性,为合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

相关数据来源于 2017—2020 年南京地区 67 家医院 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的消耗数据,包括药品名称、数量、单价、规格、厂家和销售金额等。

1.2 方法

以药品通用名统计 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的品种、剂型、销售金额及排序;统计不同类别药品的销售金额、用药频度(DDD_s)及占比;统计各年 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的限定日费用(DDC)及排序比(B/A)。限定日剂量(DDD)根据世界卫生组织的推荐确定,未收载药品的 DDD 参照《新编药理学》(第 18 版)和药品说明书确定。DDD_s=某药的总用量/该药的 DDD;本研究讨论的药品规格众多,总 DDD_s为各规格 DDD_s相加,DDD_s越大,表示该药使用频率越高。DDC=某药年销售金额/该药的 DDD_s,代表患者使用该药的日均日剂量,DDC 越大,表示患者的经济压力越大。B/A=药品销售金额排序(B)/DDD_s

排序(A),能在一定程度上反映销售金额与用药人数的同步性,B/A 越接近 1,表示同步性越好;B/A<1,表明药品价格较高;B/A>1,则表示药品价格较低。

1.3 统计学方法

本研究的基础数据使用 Microsoft Excel 软件进行统计,采用 SPSS 22.0 软件包进行分析,对销售金额及 DDD_s 进行曲线回归,分析药物销售金额、DDD_s 的变化趋势, R^2 为决定系数, $P<0.05$ 表示回归有显著性差异;采用两独立样本参数检验 Mann-Whitney Test 比较组间差异性, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 销售金额及其变化趋势

南京地区常用的 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂涉及多种青霉素、头孢菌素复方制剂,β-内酰胺酶抑制剂可以与多种抗菌药物组成复方制剂,复方制剂被制成多种剂型,且相同剂型也存在着不同配比,不同的生产商导致药物品种众多,本研究讨论的是 2017—2020 年南京地区 23 种 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用情况。2017—2020 年南京地区 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂中,销售金额排序居前 10 位的药品变化较小,头孢哌酮舒巴坦(2:1)连续 3 年居第 1 位,且每年的销售金额及占比均较平稳;销售金额排序靠前的还有哌拉西林他唑巴坦(8:1)、哌拉西林他唑巴坦(4:1)、头孢噻肟舒巴坦(2:1)及头孢哌酮他唑巴坦(4:1);前 10 位药品均为注射剂型,口服制剂的销售金额往往排序靠后;综合而言,3 年来用药品种较为集中;销售金额有增长趋势的药品为头孢噻肟舒巴坦(2:1)、头孢哌酮他唑巴坦(8:1)及头孢哌酮舒巴坦(1:1),见表 1。

表 1 2017—2020 年南京地区 β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的销售金额、排序及变化趋势

Tab 1 Consumption sum, ranking and trend analysis of β-lactam antibiotics/β-lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing from 2017 to 2020

药品	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		趋势分析		
	销售金额/万元	排序	销售金额/万元	排序	销售金额/万元	排序	销售金额/万元	排序	R^2	P	趋势
阿莫西林克拉维酸(口服)(2:1)	164.8	18	93.7	18	40.0	20	8.2	20	0.97	0.01	降低
阿莫西林克拉维酸(口服)(4:1)	367.5	16	346.9	13	355.6	15	210.2	18	0.49	0.19	平稳
阿莫西林克拉维酸(口服)(7:1)	224.1	17	191.0	17	200.0	16	251.6	16	0.22	0.57	平稳
阿莫西林克拉维酸(5:1)	728.6	9	653.5	12	597.3	13	374.0	14	0.84	0.05	降低
阿莫西林舒巴坦匹酯(口服)	4.0	20	1.5	21	0	21	0	221	0.78	0.07	平稳
阿莫西林舒巴坦(2:1)	378.9	15	301.1	14	648.4	12	431.6	13	0.21	0.56	平稳
美洛西林舒巴坦(4:1)	41.2	19	48.6	19	43.2	19	248.0	17	0.41	0.22	平稳
哌拉西林舒巴坦(2:1)	963.6	8	843.4	8	661.5	11	566.6	12	0.98	0.01	降低
哌拉西林舒巴坦(4:1)	663.6	10	721.4	10	769.9	9	977.5	8	0.81	0.06	平稳
哌拉西林他唑巴坦(4:1)	3 888.7	2	2 776.1	3	2 405.8	4	3 810.2	3	0.48	0.89	平稳
哌拉西林他唑巴坦(8:1)	3 043.7	3	2 628.4	4	2 663.4	3	3 260.2	4	0.37	0.71	平稳
替卡西林克拉维酸(15:1)	473.9	13	266.1	15	0	21	0	21	0.85	0.05	降低
头孢哌酮舒巴坦(1:1)	633.3	11	718.6	11	779.2	8	997.3	7	0.87	0.04	升高
头孢哌酮舒巴坦(2:1)	4 678.8	1	5 222.2	1	6 225.3	1	5 804.4	1	0.55	0.16	平稳
头孢哌酮他唑巴坦(4:1)	2 218.1	4	939.9	7	180.5	17	198.0	19	0.84	0.08	降低
头孢哌酮他唑巴坦(8:1)	0.0	21	48.3	20	579.1	14	1 885.3	6	0.74	0.09	升高
头孢曲松舒巴坦(2:1)	437.8	14	206.6	16	719.4	10	673.2	11	0.16	0.33	平稳
头孢曲松他唑巴坦(3:1)	1 402.7	6	1 496.5	5	1 885.9	5	2 585.1	5	0.84	0.05	升高
头孢噻肟舒巴坦(2:1)	2 001.0	5	3 383.1	2	4 887.8	2	5 015.1	2	0.78	0.08	平稳
头孢他啶他唑巴坦(3:1)	620.8	12	775.6	9	848.7	7	822.4	10	0.61	0.14	平稳
头孢他啶他唑巴坦(5:1)	1 159.2	7	965.5	6	1 068.7	6	890.7	19	0.39	0.23	平稳
头孢他啶阿维巴坦(4:1)	—	—	—	—	48.5	18	430.7	14	0.53	0.17	平稳
合计	24 094.3		22 628.0		25 608.2		29 440.3		0.55	0.16	平稳

注:“—”表示当年未使用该药,故无相关数据
Note:“—” indicates that the drug was not used in that year, so there is no relevant data

从所含β-内酰胺酶抑制剂类别来看,含舒巴坦、克拉维酸和他唑巴坦等3种β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的销售金额分布较平稳,2017—2020年含舒巴坦复方制剂的销售金额稳中有升,呈正增长,年增长率约为10%,2019年其销售金额最高,占当年含β-内酰胺酶抑制剂复方制剂总销售金额的57.54%;含克拉维酸复方制剂的销售金额稳中有降,呈负增长,年增长率为-2%;含他唑巴坦复方制剂的销售金额相对平稳,年销售

金额占比稳定于40%~50%;值得注意的是2019年含阿维巴坦复方制剂的使用,作为新药,其销售金额占比仍较小,仅为0.19%;2017—2018年含舒巴坦、他唑巴坦、克拉维酸及阿维巴坦复方制剂在销售金额的组间对比中可以看出差异均没有统计学意义($P>0.05$);从2019年开始,含舒巴坦、他唑巴坦、克拉维酸及阿维巴坦复方制剂在销售金额的组间对比中逐渐显示出差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2017—2020年南京地区含不同β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的销售金额、占比及变化趋势

Tab 2 Consumption sum, ranking and trend analysis of different compound preparations containing β -lactamase inhibitors in Nanjing from 2017 to 2020											
β -内酰胺酶抑制剂类别	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		趋势分析		
	销售金额/万元	占比/%	销售金额/万元	占比/%	销售金额/万元	占比/%	销售金额/万元	占比/%	R^2	P	趋势
舒巴坦	9 802.2	40.68	11 446.5	50.59	14 734.7	57.54	14 713.7	49.98	0.84	0.05	升高
克拉维酸	1 958.9	8.13	1 551.2	6.86	1 192.9	4.66	844.0	2.87	0.99	0.01	降低
他唑巴坦	12 333.2	51.19	9 630.3	42.56	9 632.1	37.61	13 451.9	45.69	0.43	0.77	平稳
阿维巴坦	—	—	—	—	48.5	0.19	430.7	1.46	0.53	0.17	平稳
合计	24 094.3	100.00	22 628.0	100.00	25 608.2	100.00	29 440.3	100.00	0.55	0.16	平稳
P (舒巴坦与克拉维酸比较) ^a	0.38		0.31		0.04		0.03				
P (舒巴坦、克拉维酸及他唑巴坦之间比较) ^a	0.17		0.13		0.05		0.03				
P (舒巴坦、克拉维酸、他唑巴坦及阿维巴坦之间比较) ^a	0.11		0.09		0.04		0.04				
P (舒巴坦与阿维巴坦比较) ^a	0.11		0.11		0.12		0.22				

注:“—”表示当年未使用该药,故无相关数据;“^a”表示应用非参数检验 Mann-Whitney Test 得出组间差异的 P 值
Note: “—” indicates that the drug was not used in that year, so there is no relevant data; “^a” indicates P value of the difference between different groups by non-parametric test Mann-Whitney Test

2.2 DDDs 及其变化趋势、DDC 和 B/A

2017—2020年,DDD_s 排序一直居前3位的药品为阿莫西林克拉维酸(4:1)、阿莫西林克拉维酸(7:1)和头孢哌酮舒巴坦(2:1);趋势分析结果来看,阿莫西林克拉维酸(2:1)、哌拉西林

舒巴坦(2:1)、替卡西林克拉维酸(15:1)、头孢哌酮他唑巴坦(4:1)等药物在 DDD_s 方面有降低趋势,阿莫西林克拉维酸(7:1)、哌拉西林舒巴坦(4:1)、头孢噻肟舒巴坦(2:1)、头孢曲松他唑巴坦(3:1)等药物在 DDD_s 方面有升高趋势,见表3。

表3 2017—2020年南京地区β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂 DDDs、排序及变化趋势

Tab 3 DDDs, ranking and trend analysis of β -lactam antibiotics/ β -lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing from 2017 to 2020											
药品	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		趋势分析		
	DDDs($\times 10^3$)	排序	DDDs($\times 10^3$)	排序	DDDs($\times 10^3$)	排序	DDDs($\times 10^3$)	排序	R^2	P	趋势
阿莫西林克拉维酸(口服)(2:1)	80.7	6	41.7	8	18.0	15	3.7	20	0.93	0.02	降低
阿莫西林克拉维酸(口服)(4:1)	240.3	1	247.3	1	282.0	2	163.2	4	0.12	0.49	平稳
阿莫西林克拉维酸(口服)(7:1)	189.1	2	235.8	2	296.3	1	322.1	2	0.97	0.01	升高
阿莫西林克拉维酸(5:1)	75.9	8	71.4	7	71.9	7	43.6	9	0.55	0.16	平稳
阿莫西林舒巴坦匹酯(口服)	1.7	20	0.4	22	0	21	0	21	0.67	0.11	平稳
阿莫西林舒巴坦(2:1)	49.5	10	27.7	11	35.6	8	23.4	12	0.44	0.20	平稳
美洛西林舒巴坦(4:1)	2.1	19	3.4	19	4.1	19	16.5	14	0.57	0.15	平稳
哌拉西林舒巴坦(2:1)	24.8	14	20.2	14	18.0	14	15.4	15	0.95	0.02	降低
哌拉西林舒巴坦(4:1)	16.2	17	19.3	15	23.7	11	29.5	10	0.97	0.01	升高
哌拉西林他唑巴坦(4:1)	42.5	11	33.5	9	32.3	9	45.6	8	0.46	0.84	平稳
哌拉西林他唑巴坦(8:1)	93.5	5	87.7	5	96.0	6	131.7	6	0.45	0.20	平稳
替卡西林克拉维酸(15:1)	21.4	16	11.3	17	0	21	0	21	0.84	0.05	降低
头孢哌酮舒巴坦(1:1)	26.5	12	26.2	12	21.6	12	27.3	11	0.48	0.89	平稳
头孢哌酮舒巴坦(2:1)	169.9	3	191.4	3	229.5	3	217.5	3	0.65	0.10	平稳
头孢哌酮他唑巴坦(4:1)	64.2	9	30.4	10	9.6	18	10.7	19	0.76	0.08	降低
头孢哌酮他唑巴坦(8:1)	0.0	21	1.5	21	20.4	13	67.2	7	0.74	0.09	升高
头孢曲松舒巴坦(2:1)	22.8	15	8.1	18	16.4	16	15.3	16	0.36	0.69	平稳
头孢曲松他唑巴坦(3:1)	76.7	7	85.3	6	108.7	5	150.6	5	0.87	0.04	升高
头孢噻肟舒巴坦(2:1)	124.1	4	156.8	4	224.1	4	344.7	1	0.89	0.04	升高
头孢他啶他唑巴坦(3:1)	10.7	18	14.6	16	16.1	17	13.8	18	0.06	0.38	平稳
头孢他啶他唑巴坦(5:1)	25.4	13	21.9	13	24.3	10	20.3	13	0.28	0.28	平稳
头孢他啶阿维巴坦(4:1)	—	—	—	—	0.1	20	1.5	17	0.48	0.19	平稳
合计	1 358.0		1 335.9		1 548.7		1 663.6				

注:“—”表示当年未使用该药,故无相关数据
Note: “—” indicates that the drug was not used in that year, so there is no relevant data

从所含β-内酰胺酶抑制剂类别来看,含舒巴坦的复方制剂 2018 年略有下降,但是 2019 年又增长迅速,其趋势来看有明显的增长趋势。三年里,含有克拉维酸的复方制剂的 DDDs 值占比一直较高,占比高达 45.48%。含他唑巴坦的复方制剂

的使用一直比较平稳。含阿维巴坦的复方制剂占比较少,可能因其为新的β-内酰胺酶抑制剂,所以临床应用较少,见表 4。综合表 3 和表 4 来看,药物 DDDs 与药物种类均值,各个酶抑制剂的对比都没有显著性差异。

表 4 2017—2020 年南京地区含不同β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的 DDDs、占比及变化趋势

Tab 4 DDDs, ranking and trend analysis of different compound preparations containing β-lactamase inhibitors in Nanjing from 2017 to 2020											
β-内酰胺酶抑制剂类别	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年		趋势分析		
	DDD _s (×10 ³)	占比/%	DDD _s (×10 ³)	占比/%	DDD _s (×10 ³)	占比/%	DDD _s (×10 ³)	占比/%	R ²	P	趋势
舒巴坦	437.6	32.22	453.5	33.95	573.0	37.00	689.6	41.45	0.88	0.04	升高
克拉维酸	607.4	44.73	607.5	45.47	668.2	43.15	532.6	32.01	0.29	0.63	平稳
他唑巴坦	313.0	23.05	274.9	20.58	307.4	19.85	439.9	26.44	0.31	0.27	平稳
阿维巴坦	—	—	—	—	0.1	0.00	1.5	0.09	0.48	0.19	平稳
合计	1 358.0	100.00	1 335.9	100.00	1 548.7	100.00	1 663.6	100.00	0.80	0.07	平稳
P(舒巴坦与克拉维酸比较) ^a	0.09		0.10		0.39		0.89				
P(舒巴坦、克拉维酸及他唑巴坦之间比较) ^a	0.19		0.22		0.69		0.96				
P(舒巴坦、克拉维酸、他唑巴坦及阿维巴坦之间比较) ^a	0.13		0.14		0.49		0.60				
P(舒巴坦与阿维巴坦比较) ^a	0.14		0.33		0.38		0.38				

注:“—”表示当年未使用该药,故无相关数据;“^a”表示应用非参数检验 Mann-Whitney Test 得出组间差异的 P 值
Note: “—” indicates that the drug was not used in that year, so there is no relevant data; “^a” indicates P value of the difference between different groups by non-parametric test Mann-Whitney Test

2.3 DDC 和 B/A

2017—2020 年,DDC 最高的药品为头孢他啶阿维巴坦(4:1),其次为哌拉西林他唑巴坦(4:1),DDC 最低的药品为阿莫西林克拉维酸(7:1);3 年来,阿莫西林舒巴坦(2:1)、头孢哌酮舒巴坦(1:1)的 DDC 呈增长趋势,其他药品 DDC 较为稳定或略有降低趋势;B/A 较大的药品均为阿莫西林与克拉维酸不同配比的口服制剂,表示该类药物价格低廉;大部分复方制剂的 B/A<1,说明价格较高的药品占多数,可能会对部分使用该类药物的患者造成经济压力,见表 5。

3 讨论

β-内酰胺酶由细菌产生,能水解β-内酰胺类抗菌药物,按照功能分类可以分为青霉素酶、超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-Lactamase,ESBL)、头孢菌素酶及碳青霉烯酶,其是革兰阴性菌及少数革兰阳性菌耐药的主要机制。β-内酰胺酶抑制剂能够抑制β-内酰胺酶的活性,保留抗菌药物的抗菌活性,因此,β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂是目前临床常用的抗菌药物。本调查结果显示,2017—2020 年南京地区β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的

表 5 2017—2020 年南京地区β-内酰胺类抗菌药物/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的 DDC、B/A

Tab 5 DDC, B/A of β-lactam antibiotics/β-lactamase inhibitor compound preparations in Nanjing from 2017 to 2020								
药品	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A
阿莫西林克拉维酸(口服)(2:1)	20.4	3.0	22.5	2.3	22.3	1.3	22.1	1.0
阿莫西林克拉维酸(口服)(4:1)	15.3	16.0	14.0	13.0	12.6	7.5	12.9	4.5
阿莫西林克拉维酸(口服)(7:1)	11.8	8.5	8.1	8.5	6.8	16.0	7.8	8.0
阿莫西林克拉维酸(5:1)	95.9	1.1	91.6	1.7	83.1	1.9	85.7	1.7
阿莫西林舒巴坦匹酯(口服)	24.2	1.0	36.3	1.0	0	1.0	0	1.0
阿莫西林舒巴坦(2:1)	76.6	1.5	108.7	1.3	182.1	1.5	184.8	1.1
美洛西林舒巴坦(4:1)	199.2	1.0	145.0	1.0	104.6	1.0	150.6	1.2
哌拉西林舒巴坦(2:1)	388.4	0.6	417.9	0.6	367.6	0.8	368.2	0.8
哌拉西林舒巴坦(4:1)	410.2	0.6	374.0	0.7	325.4	0.8	331.9	0.8
哌拉西林他唑巴坦(4:1)	915.6	0.2	828.2	0.3	745.2	0.4	835.1	0.4
哌拉西林他唑巴坦(8:1)	325.7	0.6	299.8	0.8	277.5	0.5	247.5	0.7
替卡西林克拉维酸(15:1)	221.0	0.8	235.7	0.9	0	1.0	0	1.0
头孢哌酮舒巴坦(1:1)	239.3	0.9	274.2	0.9	361.2	0.7	365.2	0.6
头孢哌酮舒巴坦(2:1)	275.3	0.3	272.9	0.3	271.3	0.3	266.9	0.3
头孢哌酮他唑巴坦(4:1)	345.4	0.4	309.6	0.7	188.2	0.9	185.9	1.0
头孢哌酮他唑巴坦(8:1)	0.0	1.0	315.6	1.0	284.1	1.1	280.6	0.9
头孢曲松舒巴坦(2:1)	191.9	0.9	255.4	0.9	437.8	0.6	440.0	0.7
头孢曲松他唑巴坦(3:1)	182.8	0.9	175.4	0.8	173.4	1.0	171.7	1.0
头孢噻肟舒巴坦(2:1)	161.3	1.3	215.8	0.5	218.1	0.5	145.5	2.0
头孢他啶阿维巴坦(4:1)	—	—	—	—	4 850.0	0.9	3 343.4	0.8
头孢他啶他唑巴坦(3:1)	578.3	0.7	531.5	0.6	526.8	0.4	597.2	0.6
头孢他啶他唑巴坦(5:1)	455.6	0.5	440.0	0.5	440.0	0.6	438.7	0.7

注:“—”表示当年未使用该药,故无相关数据
Note: “—” indicates that the drug was not used in that year, so there is no relevant data

总销售金额在 2018 年有所降低,但在 2019 年又迅速回弹。从剂型来看,注射剂 19 种,口服制剂 4 种,提示临床使用中注射剂仍为主要剂型,而且注射剂种类多样,规格多变,可供临床的不同需求,但仍存在一定的不合理现象。

从所含 β -内酰胺酶抑制剂类别来看,含克拉维酸复方制剂的销售金额逐年降低,其销售金额占比低于含舒巴坦的复方制剂,但其 DDDs 却高于含舒巴坦、他唑巴坦的复方制剂。但是,含舒巴坦复方制剂的 DDDs 呈逐年升高趋势,表明南京地区的医院更倾向于使用价格便宜的药品;舒巴坦具有治疗鲍曼不动杆菌的作用,也表明南京地区的细菌耐药性有一定的升高趋势。在选择 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂时,应该注意抗菌药物与 β -内酰胺酶抑制剂之间的配比,如果使用了不合理配比的复方制剂,可导致细菌耐药现象加重,或者产生不良反应。销售金额较高的药品为阿莫西林克拉维酸口服制剂(4:1 和 7:1),临床使用频率较高,可能与其联合质子泵抑制剂治疗幽门螺杆菌感染以及上呼吸道感染有关,也可能存在一定的滥用。阿莫西林克拉维酸口服制剂有不同配比,分别为 4:1、2:1 和 7:1,但需使用主流推荐的配比制剂,主要推荐 2:1 及 1:1 配比,主要是考虑其具有良好的药动学属性及协同杀菌作用。此外,以头孢哌酮舒巴坦为例,细菌产生的 β -内酰胺酶被舒巴坦抑制,使头孢哌酮维持抗菌活性,抗菌作用也被增强,两者组成的复方制剂对克雷伯菌、不动杆菌和铜绿假单胞菌等的抗菌活性强^[4]。头孢哌酮舒巴坦有 3 种配比,抗菌强度由高至低排序依次为 1:2>1:1>2:1,《 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)》^[5]中仅推荐了主流配比 2:1 及 1:1。本调查结果也显示,南京地区主要使用的是头孢哌酮舒巴坦 2:1 和 1:1 的配比制剂,但 2:1 配比制剂的 DDDs 更高,说明临床上更倾向于使用头孢哌酮舒巴坦(2:1),可能是舒巴坦主要经肾排泄,过量使用会造成肾脏负担,且舒巴坦成本较高,患者的经济负担较重,故限制其在临床上的应用。相较于头孢哌酮舒巴坦(1:1),头孢哌酮舒巴坦(2:1)减少了舒巴坦 1/2 的剂量,从而减轻了患者肾脏的负担,也更为经济^[6]。

除阿莫西林克拉维酸、头孢哌酮舒巴坦外,哌拉西林他唑巴坦(8:1)的 DDDs 排序也靠前。可能因为研究结果发现,哌拉西林他唑巴坦的临床治愈率与头孢吡肟或厄他培南相当^[7]。他唑巴坦为不可逆竞争性 β -内酰胺酶抑制剂,对产 β -内酰胺酶的细菌,尤其对产 ESBL 菌株的抑酶作用强于克拉维酸和舒巴坦^[8]。治疗社区获得性肺炎的研究结果显示,哌拉西林他唑巴坦(8:1)效果显著,并且优于哌拉西林他唑巴坦(4:1)^[9-10]。但本调查中,哌拉西林他唑巴坦(4:1)仍有一定的使用量及 DDDs,说明在南京地区有一定的不合理用药情况。2019 年增加了 1 个品种,即头孢他啶阿维巴坦,与细菌不断产生新的 β -内酰胺酶、细菌耐药性增加有关^[11]。阿维巴坦是一种合成的二氮杂双环辛烷结构的 β -内酰胺酶抑制剂,与经典 β -内酰胺酶抑制剂不同的是其对碳青霉烯酶的有效抑制,其是首个获得美国食品药品监督管理局批准的新型 β -内酰胺酶抑制剂^[12-13]。头孢他啶阿维巴坦对肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌的活性更强,但对鲍曼不动杆菌基本无效^[14-16]。

阿维巴坦的优势在于具有抑制 C 类酶、ESBL 的能力,也表明南京地区耐药肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌菌株有一定的增长趋势。头孢他啶阿维巴坦治疗尿路感染、腹腔内感染,效果较好^[17-20]。但是,头孢他啶阿维巴坦的 DDC 较高, B/A<0.1,表明其价格较贵,可能会给患者带来一定的经济负担。

2017 年,头孢噻肟舒巴坦(2:1)、头孢曲松舒巴坦(2:1)、美洛西林舒巴坦(4:1)和阿莫西林舒巴坦匹酯的 B/A 接近于 1;2018 年,头孢哌酮舒巴坦(1:1)的 B/A 接近于 1;2019 年,头孢曲松他唑巴坦(3:1)、头孢哌酮他唑巴坦(4:1)和美洛西林舒巴坦(4:1)等的 B/A 接近于 1。可见,每年销售金额与用药人数同步性好的药品很少,多数药品的 B/A<1。哌拉西林他唑巴坦(4:1)的 B/A 较低,表明其增加了患者的经济负担。此外,本调查中,头孢噻肟舒巴坦(2:1)、头孢曲松舒巴坦(2:1)、美洛西林舒巴坦(4:1)、头孢曲松他唑巴坦(3:1)、头孢哌酮他唑巴坦(4:1)、哌拉西林舒巴坦(4:1)和头孢他啶他唑巴坦(5:1 和 3:1)均不是经典推荐的 β -内酰胺酶抑制剂,在临床有效性和安全性方面没有明显优势,但其销售金额及 DDDs 在临床使用中仍占据较大比重,也表明南京地区的医院中存在不合理用药。临床应结合病情用药,感染时尽量减少指南未推荐的非典型 β -内酰胺酶抑制剂类药物及经济效益比较低类药物的使用。

综上所述,从 2017—2020 年南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用情况来看,头孢哌酮舒巴坦及哌拉西林他唑巴坦钠的销售金额、DDDs 排序靠前,且配比较为合理,有一定的用药合理性;含舒巴坦及阿维巴坦的复方制剂使用增加,从侧面表明细菌耐药性增加;阿莫西林克拉维酸口服制剂的 DDDs 排序靠前,可能存在一定的滥用,应严格控制抗菌药物使用指征。此外,南京地区仍存在其他非主流推荐的 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,其临床有效性无明显优势,应避免使用该类药物。总体而言,南京地区 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的使用基本合理,但仍存在各种问题,应继续监测抗菌药物的临床应用,尽量做到个体化给药,慎重选择药物,不超前使用 β -内酰胺类抗菌药物/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,防止过早产生细菌耐药性。

参考文献

[1] 汤雨晴,叶倩,郑维义. 抗生素类药物的研究现状和进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2019, 40(4): 295-301.

[2] YAHAV D, GISKE C G, GRÅMATNIECE A, et al. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations[J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 34(1): e00115-20.

[3] TAM V H, ABODAKPI H, WANG W Q, et al. Optimizing pharmacokinetics/pharmacodynamics of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against high inocula of ESBL-producing bacteria[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(1): 179-183.

[4] LAI C C, CHEN C C, LU Y C, et al. In vitro activity of cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 25-29.

(下转第 251 页)