

长江流域5城市42家医院2010—2011年核苷类抗乙型肝炎病毒药利用分析

刘荣*,孟现民,董平[#](上海市公共卫生临床中心药剂科,上海 201508)

中图分类号 R969.3;R287 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)30-2806-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.07

摘要 目的:了解长江流域医院核苷类抗乙型肝炎病毒(HBV)药的应用情况及趋势,为临床合理用药提供参考。方法:采用销售金额排序、限定日剂量(DDD)、用药频度(DDDs)排序、取药量/处方数比值法,对长江流域5城市42家医院2010—2011年核苷类抗HBV药的应用情况进行统计分析。结果:在使用核苷类抗HBV药的患者中,上海市以≥45岁的中老年患者为主,其他城市以18~44岁的青壮年为主,男女患者比例为2.81:1;各种核苷类抗HBV药的使用呈现较大差异,阿德福韦酯和恩替卡韦占据了70%以上的市场份额。结论:各城市医院2010—2011年核苷类抗HBV药的销售品种和数量均呈增长态势,但个别品种处方超量现象较普遍,需规范该类药的使用,特别需要控制患者用药的日均费用和取药量/处方数比值。

关键词 核苷类抗乙型肝炎病毒药;药物应用;限定日剂量;用药频度;合理用药

Analysis of the Utilization of Nucleosides Anti-hepatitis B Virus Agents in 42 Hospitals from 5 Cities in Yangtze River Valley during 2010—2011

LIU Rong, MENG Xian-min, DONG Ping (Dept. of Pharmacy, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the utilization and trend of nucleoside anti-hepatitis B virus (HBV) agents in the hospitals from Yangtze River valley, and to provide reference for rational use of drugs. METHODS: The utilization of nucleoside anti-HBV agents in 42 hospitals from 5 cities in Yangtze River valley during 2010—2011 were analyzed statistically by amount ranking method, DDD, DDDs sorting and ratio of the amount of drug dispensed to the number of prescription. RESULTS: Among patients who took nucleoside anti-HBV agents, the majority in Shanghai were over 45 years old, while the majority in other cities were between 18 and 44 years old, with a male/female ratio of 2.81:1; there was great difference in the utilization of nucleoside anti-HBV agents, and the regiment of adefovir entecavir accounted for over 70% of market share. CONCLUSIONS: During 2010—2011, both the variety and the quantity of nucleoside anti-HBV agents show an upward trend. Over-prescription of certain category is quite common so that the use of certain agents remains to be standardized. Especially the defined daily cost (DDC) and the ratio of the amount of drugs dispensed to the number of prescriptions should be kept under strict control.

KEY WORDS Nucleosides anti-hepatitis B agents; Drug use; DDD; DDDs; Rational drug use

慢性乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒(HBV)引起的、潜在的进展性致死性疾病,已成为全球范围内最严重的肝脏感染性疾病。它能导致肝功能衰竭、肝硬化或肝癌。据世界卫生组织(WHO)报道,乙型肝炎已成为人类第7大死因,90%以上的肝硬化和肝癌都是由慢性乙型肝炎引起。全世界无症状HBV携带者(HBsAg携带者)已超过2.8亿,我国约占1.3亿^[1]。目前,临床用于抗HBV治疗的常用药物有干扰素、核苷类似物、免疫调节剂和其他药物,其中采用核苷类似物治疗在临床实践中占重要地位。目前,国内批准上市用于抗HBV感染的核苷类似物(简称“核苷类抗HBV药”)主要有拉米夫定、阿德

福韦酯、替比夫定和恩替卡韦。本文选取长江流域5城市42家医院2010—2011年核苷类抗HBV药在临床的实际应用数据进行统计、分析,以了解该类药的临床应用情况。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本文资料来源于“医院处方分析课题组”采集的长江流域5城市42家医院2010—2011年门诊、病房的处方研究数据。数据采集方法为每年统计随机抽取的40个工作日的全部处方作为样本数据,处方信息包括患者性别、年龄、就诊科室、临床诊断以及使用药品的相关信息。数据来源于上海市25家、武

性现状[J].中国急救医学,2011,31(6):481.

[4] 黄海辉,张婴元,汪复.亚洲地区肺炎支原体和肺炎衣原体在成人社区获得性肺炎中的流行病学研究[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(2):89.

[5] 徐作军,丁可,黄慧,等.社区获得性肺炎诊断和治疗指南

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:医院药学。电话:021-37990333-5313。E-mail:liurong@shaphc.org

[#] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-37990333-4345。E-mail:dongping@shaphc.org

临床应用调查及490例病例分析[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(6):442.

[6] 杨子云,陈哲,陈宝元.社区获得性肺炎初始抗菌药物治疗现状分析[J].国际呼吸杂志,2011,31(18):1383.

[7] 何礼贤.成人社区获得性肺炎的诊治及其规范化管理[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(4):317.

[8] 卫生部办公厅.关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知[S].2011-04-18.

(收稿日期:2012-09-28 修回日期:2013-05-22)

汉市1家、南京市1家、杭州市12家、成都市3家样本医院;其中三级医院30家、二级医院9家、一级医院3家,包括了各城市所有的三级甲等传染病专科医院。

1.2 方法

运用Excel 2007及Visual FoxPro 6.0软件,对长江流域5城市42家医院2010—2011年核苷类抗HBV药的应用数据进行统计、分析,以销售金额、限定日剂量(DDD)、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)、取药量/处方数比值等为参照的方法。对于核苷类抗HBV药的药物经济学研究^[2]在国内已有所开展,但结合患者的处方信息进行综合分析的相关文献尚未见报道。而且,以往研究药品销售金额均统计医院的进货金额,由于人为及节假日等因素,与临床实际使用情况存在较大差异,并不能客观反映药品的实际使用情况。

DDD是指为达到主要治疗目的用于成年人的药物平均日剂量。本文药品的DDD值取自WHO药物利用研究小组推荐及根据《中国药典·临床用药须知》(2010版)综合确定。DDDs=某药的年消耗量(规格×总消耗量)/该药的DDD值。同一药物不同剂型因DDD值不同,需分别计算DDDs后所得DDDs相加,即为该药的总DDDs。该值可反映不同年度的用药动态和用药结构,DDDs值越大说明该药的使用频率越高(由于本文统计量较大,为了便于表述,所有药品的DDDs数据均用 1.00×10^5 表示)。DDC=某药的年销售金额/DDDs,代表该药的价格水平,表示患者应用该药的日均费用。DDC越大表示患者的经济负担越重。取药量/处方数比值=药物年消耗量(规格×总消耗量)/该药的处方数。本文中该指标仅指门诊药品的消耗情况和处方数,可表明单张处方的用药情况,其值越大说明单张处方药品数量越多。

2 结果与分析

2.1 使用核苷类抗HBV药患者的基本信息

各年度各城市医院使用核苷类抗HBV药患者的基本信息统计见表1。

表1 各年度各城市医院使用核苷类抗HBV药患者的基本信息统计(%)

Tab 1 General information of patients receiving nucleoside anti-HBV agents in each city during 2010—2011 (%)

项目	2010年					2011年				
	成都市	上海市	南京市	杭州市	武汉市	成都市	上海市	南京市	杭州市	武汉市
女性	23.33	33.31	28.35	22.70	23.08	23.04	35.30	29.14	22.77	21.23
男性	76.67	66.69	71.65	77.30	76.92	76.96	64.70	70.86	77.23	78.77
<18岁	17.16	1.36	1.07	7.49	4.30	6.26	1.46	0.56	3.31	2.31
18~44岁	61.13	26.65	56.12	47.29	68.05	66.13	26.78	52.97	45.92	69.24
>44~64岁	18.53	56.58	37.36	37.91	24.02	24.21	56.41	38.81	43.32	25.28
>64岁	3.18	15.41	5.45	7.33	3.64	3.40	15.35	7.17	7.46	3.18

由表1可见,各年度各城市医院乙型肝炎患者中男性比例远大于女性,而且各城市间不同年龄段患者比例有较大差异。

2.2 各年度各城市医院核苷类抗HBV药总体应用情况

各年度各城市医院核苷类抗HBV药总体应用情况统计见表2。

由表2可见,恩替卡韦的总销售金额已经超过阿德福韦酯,列4种核苷类抗HBV药销售金额的第1位,其后依次为阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定。该类药的DDDs无较大变化,依次为阿德福韦酯、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定。核苷类抗HBV药在各个城市之间的使用情况各不相同,存在较大的差异,在各个城市均存在取药量/处方数比值偏大的情况。

表2 各年度各城市医院核苷类抗HBV药总体应用情况统计
Tab 2 The utilization of nucleoside anti-HBV agents in each city during 2010—2011

药品名称	项目	2010年					2011年				
		成都市	南京市	上海市	杭州市	武汉市	成都市	南京市	上海市	杭州市	武汉市
阿德福韦酯	销售金额,万元	520.03	213.51	203.49	175.87	148.14	552.93	588.79	249.67	417.43	149.50
	DDDs	37.60	15.26	12.14	10.17	10.28	42.06	17.24	15.68	25.67	10.71
	DDC,元	13.83	13.99	16.76	17.29	14.42	13.15	14.15	15.92	16.26	13.96
	取药量/处方数比值	38.59	37.12	26.66	10.96	54.69	33.08	41.58	17.90	21.36	51.85
恩替卡韦	销售金额,万元	254.92	97.68	517.35	83.99	137.63	343.94	164.05	954.16	359.05	183.48
	DDDs	6.78	2.71	13.60	2.20	3.46	9.33	5.11	26.06	11.05	5.27
	DDC,元	37.62	36.25	38.04	38.20	39.75	36.86	32.10	36.61	32.64	34.82
	取药量/处方数比值	20.42	29.65	4.86	6.40	35.99	27.61	32.42	10.62	17.51	40.02
拉米夫定	销售金额,万元	256.64	93.29	259.39	290.62	71.21	291.56	88.27	278.38	400.30	76.70
	DDDs	16.55	5.98	16.88	18.85	4.58	19.09	5.81	18.13	28.08	5.14
	DDC,元	15.51	15.59	15.37	15.41	15.56	15.27	15.19	15.35	14.26	14.92
	取药量/处方数比值	17.91	23.46	15.79	7.55	41.61	23.35	30.94	14.80	17.64	45.82
替比夫定	销售金额,万元	103.73	59.94	97.44	33.84	82.23	138.43	76.16	121.94	101.26	82.04
	DDDs	4.40	2.50	4.06	1.42	3.44	5.93	3.28	5.19	4.50	3.53
	DDC,元	23.55	24.01	24.05	23.76	23.87	23.34	23.22	23.52	22.50	23.24
	取药量/处方数比值	24.32	24.08	28.39	9.40	43.49	27.66	28.91	16.43	22.24	45.02

2.3 各年度不同厂家的恩替卡韦在各城市医院的使用情况

恩替卡韦因其较低的耐药率,被推荐为抗HBV的一线用药^[3],其年销售金额增长迅速,2011年的销售金额超过其他核苷类抗HBV药。各年度不同厂家生产的恩替卡韦在各城市医院的使用情况统计见表3(“博路定”由中美上海施贵宝股份有限公司生产;“润众”由江苏正大天晴制药股份有限公司生产)。

表3 各年度不同厂家生产的恩替卡韦在各城市医院的使用情况统计

Tab 3 The utilization of entecavir from different manufacturers in each city during 2010—2011

城市	商品名	2010年			2011年		
		销售金额,万元	DDDs	取药量/处方数比值	销售金额,万元	DDDs	取药量/处方数比值
成都市	博路定	254.92	6.78	36.01	330.13	37.23	27.87
	润众	10.26	0.34	20.75	13.80	29.80	23.51
南京市	博路定	67.70	1.71	35.27	85.53	38.02	31.65
	润众	29.98	1.01	35.29	78.52	26.93	33.03
上海市	博路定	503.65	13.13	5.13	853.67	38.05	10.32
	润众	13.70	0.47	10.80	100.48	27.74	12.95
杭州市	博路定	83.94	2.20	11.90	257.51	36.47	16.24
	润众	0.05	0.01	21.01	90.96	26.01	20.47
武汉市	博路定	129.35	3.32	38.12	122.59	37.71	40.91
	润众	0.71	0.02	47.60	18.85	27.12	37.57

由表3可见,“润众”作为国内首个仿制药品,自2010年上市以来,正在迅速扩大市场份额,其DDDs增长明显,而且取药量/处方数比值与合资药企的药品“博路定”相比差异变小。

3 讨论

在各城市医院使用核苷类抗HBV药的患者中,男性患者比例远大于女性患者。此现象与国内有关乙型肝炎患者的流行病学调查结果^[4]较为一致(男女患者比例4.02:1.31),表明男性患者在疾病危重程度、复诊、按时就诊及依从性的意识上远低于女性患者。不同年龄段患者比例在不同城市之间也存在较大差异,除上海市外各地患者均以青壮年(18~44岁)居多。随着上海城市居民老龄化日趋明显,老年患者(>64岁)

的比例在不断增加。上海市自1992年在全市范围内开展新生儿乙型肝炎血源疫苗接种,其全程接种率达96.0%~99.9%,很多区县在1986年就已开始区域性接种试点,所以上海市人群HBV感染率和HBV表面抗原流行率远低于全国平均水平^[5]。可以预见,在未来10年中,除上海市外的其他4个城市乙型肝炎患者仍以青壮年为主。需要注意的是,核苷类抗HBV药说明书中明确说明该类药品适合成人及16岁以上青年服用,但是在个别城市<18岁的患者人群占有较大比例,这必须引起高度重视。

2010—2011年各年度各品种核苷类抗HBV药销售金额排名变化较大。其中恩替卡韦的市场份额上升显著,由29.49%上升到35.68%,销售金额由第2位升至第1位;而阿德福韦酯的市场份额跌至第2位(由34.07%至34.86%)、拉米夫定的市场份额下降明显(由26.24%跌至20.21%)、替比夫定的市场份额基本保持不变。与2008年长江流域医院使用恩替卡韦、阿德福韦酯以及拉米夫定三分天下的格局相比^[9],拉米夫定的市场份额明显下降,而恩替卡韦的销售金额稳步上升。该药类的DDDs和销售金额在排名上存在较大差异,其排序为:阿德福韦酯、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定,说明医师在选择核苷类抗HBV药时,更多考虑患者的经济承受能力,选择最为经济、合理的阿德福韦酯。临床对拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦从给药成本、临床疗效、不良反应及敏感度进行成本-效果分析,发现3种药物在疗效确切、肯定的基础上,阿德福韦酯具有较为经济合理的临床用药意义^[6]。恩替卡韦在上海市的销售金额平均占到5城市销售总金额的47.40%,在其他城市恩替卡韦的使用情况普遍不如阿德福韦酯和拉米夫定,说明恩替卡韦的使用明显受到了当地人民经济水平的限制。

各品种核苷类抗HBV药在各城市之间的使用情况各不相同,存在较大差异。4种药物在各城市间的DDC值不存在显著差异,说明该类药均按照规定剂量服用,患者所应承担的经济负担较为一致。相对而言,使用恩替卡韦的患者所支出的费用最高,服用阿德福韦酯的患者所支出的费用最低。但取药量/处方数比值与DDC值呈现背道而驰的情况,核苷类抗HBV药在各个城市均存在单张处方药品数量偏大的情况。2010年,武汉市阿德福韦酯的单张处方药品数量平均为7.82盒,成都市单张处方药品数量平均为5.52盒;而替比夫定,2010年武汉市单张处方药品数量平均为6.62盒,上海市单张处方药品数量平均为4.06盒。相对而言,杭州市在2010年对于上述4种药品的使用均较为规范。上海市在2011年大处方控制上进步明显,其取药量/处方数比值均控制在较低范围内,符合“医保”的相关规定。这说明在研究患者所承担的平均日费用时,不能仅考虑该药品的DDC值,应该将DDC值与该药品的实际使用情况结合起来,综合考虑,才能得到真实的情况。

随着国内仿制药的上市,现在恩替卡韦已改变了合资药企独占市场的局面。2011年,国内药企生产的恩替卡韦占据该药年销售金额的15.51%。恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物,具有很强的抗HBV作用,对HBV DNA复制的起始、逆转录和

DNA正链合成等3个阶段均起抑制作用^[7]。在慢性乙型肝炎的治疗中,恩替卡韦以其较低的耐药率(1.2%,5年)击败拉米夫定(65%~70%,4~5年)、阿德福韦酯(29%,5年)和替比夫定(11%~25%,2年)占据着国内市场。

总体来看,2010—2011年长江流域各城市中4种核苷类抗HBV药在分布上呈现较大差异。虽然在DDC值上各城市间差异不大,但DDDs差距明显。特别是恩替卡韦的使用方面,各城市间取药量/处方数比值有较大差异,说明此类药目前门诊大处方现象还较普遍,需要各地卫生管理部门进一步规范,并加强监管,以确实降低患者的经济负担,保证患者用药的安全、有效、合理。

参考文献

- [1] 庄辉.乙型肝炎流行病学研究进展[J].中国医学前沿杂志:电子版,2009,1(2):18.
- [2] 王坚,张婷婷.长江流域医院核苷类抗乙型肝炎病毒用药状况浅析[J].长江流域医院用药分析系统2010特刊,2010:288.
- [3] Zoulim F,Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleoside analogues[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1593.
- [4] 周丽霞,王伟灵,郑培莉,等.22 259名中学毕业生乙型肝炎病毒感染及ALT相关性分析[J].检验医学,2010,25(8):658.
- [5] 李黎,毕胜利,崔富强,等.全国人群乙型病毒性肝炎血清流行病学调查的总体方案[J].中国疫苗和免疫,2009,15(4):379.
- [6] 赵攀,杨昊臻,祁京,等.拉米夫定应用史对恩替卡韦单独治疗耐阿德福韦的慢性乙型肝炎患者疗效的影响[J].军医进修学院学报,2011,3(8):837.
- [7] 钟基大,冯红萍,任艳玲,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J].内科急危重症杂志,2012,18(4):230.

(收稿日期:2012-07-05 修回日期:2013-01-23)

更正

本人在《中国药房》2013年6月第24卷第22期发表了一篇名为《β地中海贫血治疗新进展》的综述性文章,文中“1.2”项下对去铁酮的局限性描述为“……而大剂量服用也可能导致不良反应的发生,如胃肠反应、关节病、可逆性粒细胞缺乏症,因此美国FDA并未批准其上市”。由于本人在撰写此文时,此段描述直接引用了某刊2012年刊登的一篇关于去铁酮的文章中的内容,而未对该药的最新许可信息及时跟进查询,因此导致文中描述与实际不符。现经查实,美国FDA已于2011年10月14日批准去铁酮(商品名:奥贝安可,Ferriprox)上市。特此更正。

陆华