

• 医院药学 •

2011—2015年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物的使用情况分析

刘秀荣, 邓丽宁, 侯宏波

唐山市传染病医院, 河北 唐山 063420

摘要: 目的 调查分析 2011—2015 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物的使用情况, 为临床合理用药、药品采购提供参考。方法 回顾性分析 2011—2015 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物使用信息, 采用 Microsoft Excel 2000 统计方法, 计算各类药物的销售金额、用药频度 (DDDs) 值及其排序、日均费用 (DDC) 值及其排序和药品排序比 (B/A) 值。结果 2011—2015 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物销售金额逐年增加, 拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦销售额最大, 三者销售额之和超过总销售额的 90%。但是销售额构成比和 DDDs 排序变化趋势有所不同, 拉米夫定和阿德福韦酯的销售金额构成比和 DDDs 排序呈下降趋势, 而恩替卡韦呈上升趋势。富马酸替诺福韦二吡呋酯 DDC 值较大 ($DDC > 100$), 阿德福韦酯的 DDC 值较小 ($DDC < 10$), 5 种药物的 DDC 均有所下降, 其中富马酸替诺福韦二吡呋酯的 DDC 下降最显著, 阿德福韦酯的 DDC 下降最小。各种核苷类抗肝炎病毒药物 B/A 值大部分接近 1。结论 唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物的用药金额呈增长趋势, 临床使用日趋合理, 但也存在个别药品日均费用较高、同步性较差的问题, 需进一步加强管理。

关键词: 核苷类抗病毒药; 肝炎病毒; 用药频度; 日均费用; 药品排序比

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)10-1657-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.035

Analysis on usage of anti hepatitis virus nucleoside drugs in Tangshan Infectious Disease Hospital from 2011 to 2015

LIU Xiu-rong, DENG Li-ning, HOU Hong-bo

Tangshan Infectious Disease Hospital, Tangshan 063420, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the usage of anti hepatitis virus nucleoside drugs in Tangshan Infectious Disease Hospital from 2011 to 2015, to provide reference for the clinically rational use of drugs and drug procurement. **Methods** The drug outbound data in Tangshan Infectious Disease Hospital from 2011 to 2015 were collected, and the Microsoft Excel 2000 software was used for statistical analysis. The consumption sum, defined daily doses (DDDs), defined daily cost (DDC), sequences, and drug sequence ratio (B/A) were analyzed statistically. **Results** The sale amounts of anti hepatitis virus nucleoside drugs in Tangshan Infectious Disease Hospital increased year by year from 2011 to 2015. The sales of lamivudine, adefovir, and entecavir were all over 90% of total sales in five years. But the trend of sales composition ratio and DDDs sort were different, the trend of sales composition ratio and DDDs sort of lamivudine and adefovir decreased, but those of entecavir increased. The DDC of tenofovir disoproxil fumarate was maximum ($DDC > 100$), DDC of adefovir was minimum ($DDC < 10$). DDC of all five kinds of drugs were decreased, tenofovir disoproxil fumarate of DDC decreased significantly, and those of adefovir dipivoxil had small decline. B/A values of all anti hepatitis virus nucleoside drugs were closed to 1. **Conclusion** The sale amounts of anti hepatitis virus nucleoside drugs in Tangshan Infectious Disease Hospital show a rising trend, and clinical use is becoming more and more reasonable. However, the problem of high average daily cost and poor synchronism of few drugs are still existed, which needs further efforts to strengthen the management.

Key words: nucleoside drugs; hepatitis viruses; DDDs; DDC; drug sequence ratio

收稿日期: 2016-04-28

作者简介: 刘秀荣 (1973—), 女, 河北唐山人, 主管药师, 研究方向: 医院药学、临床药学。Tel: 13011503588 E-mail: 997038212@qq.com

核苷类药物是临床应用最广泛的抗肝炎病毒药,作用靶点为乙肝病毒(HBV)多聚酶,抑制乙肝病毒 HBV-DNA 复制。拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦是最常见的 3 种核苷类抗病毒药,拉米夫定对体外和实验性感染动物体内的 HBV 有较强的抑制作用,但该药易导致乙肝病毒变异而产生耐药性。阿德福韦酯属于第 2 个抗乙肝病毒核苷类药物,其抗病毒疗效较好,尤其对拉米夫定产生耐药的患者也有治疗作用,但 HBV-DNA 转阴速度缓慢且周期长,长期使用有明显的肾毒副作用。恩替卡韦是第 3 个抗乙肝病毒的核苷类药物,具有极强的抗乙肝病毒能力,对拉米夫定耐药者仍有很好的治疗作用,能迅速使 HBV-DNA 转阴,且安全性高,无明显不良反应^[1]。唐山市传染病医院是传染病专科医院,每年有超过 1/3 的患者为 HBV 感染者,其用药具有一定代表性。本研究对唐山市传染病医院 2011—2015 年口服抗 HBV 药物应用情况,包括药品名称、生产厂家、销售情况和用药合理性进行调查分析,以了解该类药物的应用发展趋势,为临床安全、有效、经济用药和药品采购提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析 2011—2015 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物使用信息,包括药品名称、规格、生产厂家、用药数量和使用金额。

1.2 方法

采用世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD)分析法,计算用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)和药品使用金额排序(B)与各药 DDDs 排序(A)的比值(B/A)分析评价 2011—2015 年唐山市传

染病医院口服抗肝炎病毒药物的使用情况。

DDD 值是指达到主要治疗目的的用于成年人的药物平均日剂量,各药品的 DDD 值依据世界卫生组织推荐的 DDD 和《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]、《新编药理学》^[3]和药品说明书的规定来确定。DDDs 值越大,说明此药品使用频度越高,临床更倾向于选择此药品。DDC 代表药品的总价格水平,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。B/A 值反映使用的药品与用药人数的同步性,该值越接近于 1,表明同步良好。

$DDDs = \text{该药年销售总量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DDC = \text{该药年总销售金额} / \text{该药的 DDDs}$

1.3 统计学方法

采用 Microsoft Excel 2000 统计分析方法,计算各类药物的 DDDs 值及其排序、DDC 值及其排序和 B/A 值。

2 结果

2.1 核苷类抗肝炎病毒药物的销售金额和构成比

2011—2015 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物销售金额逐年增加,增长率分别为 35.68%、16.01%、18.56%、23.80%。5 种核苷类抗病毒药中,拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦销售额最大,三者销售额之和超过总销售额的 90%,但三者唐山市传染病医院近 5 年销售额构成比变化趋势有所不同,拉米夫定和阿德福韦酯的销售额构成比呈下降趋势,其销售金额构成比分别从 2011 年的 31.38%、31.83%下降至 2015 年的 14.41%、18.09%,而恩替卡韦呈上升趋势,其销售金额构成比从 2011 年的 34.64%上升至 2015 年的 59.98%。见表 1。

表 1 2011—2015 年核苷类抗肝炎病毒药物的销售金额和构成比

Table 1 Consumption sum and constituent ratio of nucleoside drugs from 2011 to 2015

药物名称	2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
拉米夫定片	145.20	31.38	161.74	25.76	173.83	23.87	161.92	18.75	154.07	14.41
阿德福韦酯	147.26	31.83	182.08	29.00	196.69	27.01	220.15	25.50	193.43	18.09
恩替卡韦	160.27	34.64	271.27	43.21	342.96	47.09	451.35	52.27	641.15	59.98
替比夫定片	9.98	2.16	12.78	2.04	13.09	1.80	23.11	2.68	35.68	3.34
富马酸替诺福韦二吡呋酯	0.00	0.00	0.00	0.00	1.72	0.24	6.91	0.80	44.65	4.18
合计	462.71	100.00	627.81	100.00	728.28	100.00	863.44	100.00	1068.98	100.00

2.2 核苷类抗肝炎病毒药物的 DDDs 和排序

2011—2015 年拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦的 DDDs 排序稳居前 3 位,说明三者的使用频度较高。但三者在唐山市传染病医院近 5 年 DDDs 排

序变化趋势有所不同,阿德福韦酯和拉米夫定的 DDDs 排序由 2011 年的第 1、2 位下降为 2015 年的第 2、3 位,恩替卡韦的 DDDs 排序由 2011 年的第 3 位上升为 2015 年的第 1 位。见表 2。

表 2 2011—2015 年核苷类抗肝炎病毒药物的 DDDs

Table 2 DDDs of nucleoside from 2011 to 2015

药物名称	2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
拉米夫定片	96 866	2	115 136	2	126 042	3	128 618	3	118 300	3
阿德福韦酯	139 657	1	178 624	1	195 488	1	220 338	1	196 964	2
恩替卡韦	59 544	3	98 231	3	138 215	2	183 617	2	271 810	1
替比夫定片	4 228	4	5 453	4	5 838	4	10 374	4	16 226	4
富马酸替诺福韦二吡呋酯					89	5	390	5	9 180	5
合计	300 292		397 444		465 583		543 337		612 480	

2.3 各类口服抗肝炎病毒药物的 DDC 和排序

富马酸替诺福韦二吡呋酯 DDC 值较大 (DDC>100),患者经济负担较重;阿德福韦酯的 DDC 值较小 (DDC<10),说明患者经济负担较轻。同时 5 种药物的 DDC 均有所下降,说明患者的经济负担

有所减轻,其中富马酸替诺福韦二吡呋酯的 DDC 下降最显著,其 DDC 值由 2013 年的 193.26 下降为 2015 年的 148.64,阿德福韦酯的 DDC 下降最小,其 DDC 值由 2013 年的 10.54 下降为 2015 年的 9.82。见表 3。

表 3 2011—2015 年核苷类抗肝炎病毒药物的 DDC 值

Table 3 DDC of nucleoside from 2011 to 2015

药物名称	2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序
拉米夫定片	14.99	3	14.05	3	13.79	3	12.59	4	13.02	4
阿德福韦酯	10.54	4	10.19	4	10.06	4	9.99	5	9.82	5
恩替卡韦	26.92	1	27.62	1	24.81	1	24.58	2	23.59	2
替比夫定片	23.60	2	23.44	2	22.42	2	22.28	3	21.99	3
富马酸替诺福韦二吡呋酯					193.26		177.18	1	148.64	1

2.4 各类口服抗肝炎病毒药物的 B/A 值

2011—2015 年唐山市传染病医院各种核苷类

抗肝炎病毒药物 B/A 值大部分接近 1,表明销售金额与使用频度的同步性较好。见表 4。

表 4 2011—2015 年核苷类抗肝炎病毒药物的 B/A 值

Table 4 B/A of nucleoside drugs from 2011 to 2015

药物名称	B/A				
	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
拉米夫定片	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00
阿德福韦酯	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
恩替卡韦	0.33	0.33	0.50	0.50	1.00
替比夫定片	1.00	1.00	1.00	1.00	1.25
富马酸替诺福韦二吡呋酯	—	—	1.00	1.00	0.80

3 讨论

3.1 核苷类抗肝炎病毒药物的种类、销售金额、DDDs 及其排序

2011—2015 年,唐山市传染病医院有 5 种共 14 个商品名的核苷类抗病毒药在使用,其中拉米夫定有 2 个(贺普丁、贺甘定)、阿德福韦酯有 5 个(贺维力、名正、阿甘定、久乐和代丁)、恩替卡韦有 5 个(博路定、润众、雷易得、恩甘定和甘倍轻)、替比夫定有 1 个(素比伏)、富马酸替诺福韦二吡呋酯片有 1 个(韦瑞德)。从表 1、2 可知,近 5 年唐山市传染病医院核苷类抗肝炎病毒药物销售金额呈逐年增长,其中 2012 年销售金额增长率最大,为 35.68%,2013 年最小,为 16.01%。拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦的销售金额构成比和 DDDs 排序稳居前 3 位,但是 3 种药物的销售额构成比和 DDDs 排序变化趋势有所不同,拉米夫定和阿德福韦酯的销售金额构成比和 DDDs 排序呈下降趋势,而恩替卡韦呈上升趋势,说明恩替卡韦逐渐代替拉米夫定和阿德福韦酯成为临床用药首选。

拉米夫定是第 1 个进入临床的治疗肝炎病毒感染的内服核苷类药物,因其降低乙肝病毒-DNA 水平确切而快速,在慢性乙型肝炎抗病毒中发挥重要作用,但只有部分患者实现完全应答可顺利停药,大多数患者则需长期治疗才能实现持久应答,随着治疗时间延长,因出现门冬氨酸变异而出现耐药^[4]。临床研究显示,拉米夫定治疗 1、2、4 年后临床耐药发生率分别为 15%、38%、67%,给临床后续治疗带来困难^[5]。阿德福韦酯和恩替卡韦是新的核苷类抗病毒药。循证医学研究表明,恩替卡韦治疗拉米夫定耐药的乙肝病毒感染者临床疗效优于阿德福韦酯^[6],拉米夫定联合阿德福韦酯的临床疗效优于单用阿德福韦酯,与恩替卡韦相当^[7-8]。因此恩替卡韦逐渐代替拉米夫定和阿德福韦酯,成为临床首选用药。

3.2 核苷类抗肝炎病毒药物的 DDC 及其排序

经济性是评价合理用药的主要指标之一,加之肝炎病毒感染者根治较难,复发率较高,多需长期服药,因此经济性对肝炎病毒感染者临床治疗尤为重要。由表 3 可以看出,富马酸替诺福韦二吡呋酯的 DDC 最大($DDC > 100$),患者日均费用超过 100 元,说明患者经济负担较重,而阿德福韦酯 DDC 最小($DDC < 10$),患者日均费用小于 10 元,说明患者经济负担较小。阿德福韦酯和替比夫定的日均

费用均为 20~30 元,而拉米夫定日均费用为 10~15 元。

富马酸替诺福韦二吡呋酯片(韦瑞德)是近年被 FDA 批准上市的一种一磷酸腺苷的开环核苷磷化二酯结构类似物,其临床适应症主要治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染^[9],王旻昕等^[10]回顾性分析 20 例富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎的短期疗效,结果显示,富马酸替诺福韦二吡呋酯对慢性乙型肝炎应答迅速,临床疗效肯定,无明显不良反应。因此,鉴于该药用于肝炎病毒感染治疗的临床应用有限,加之价格较高,因此不宜用于肝炎病毒感染治疗的首选。

3.3 核苷类抗肝炎病毒药物的 B/A

B/A 值可反映销售的药品与用药人数是否同步,比值接近 1.0(0.5~1.5)表明同步良好。由表 4 可以看出,大部分药物 B/A 值接近于 1,表明销售金额与使用频度的同步性较好。阿德福韦酯在 2011—2014 年的 B/A 值大于 1.5,表明其用药频率较高,且日均费用较低,其社会效益大于经济效益。恩替卡韦在 2011—2012 年的 B/A 值小于 0.5,表明其日均费用较高,且用药频率较高,其经济效益大于社会效益。

本研究结果显示,唐山市传染病医院核苷类抗病毒药治疗肝炎病毒基本符合相关临床治疗指南和专家共识,选药基本合理,符合安全、有效、经济的原则。但仍存在一些盲目选择进口药、高价药和新药的现象存在,也存在个别药品日均费用较高、同步性较差的问题,需进一步加强管理。

参考文献

- [1] 张贵琴,王志敏,郑爱萍.核苷类抗乙型肝炎病毒药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(1):8-13.
- [2] 中华医学会肝病分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):113-128.
- [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] 郭华,程时德.阿德福韦酯联合拉米夫定对拉米夫定耐药的 HBeAg 阴性慢性乙肝患者的疗效观察[J].中国生化药物杂志,2010,31(6):414-416.
- [5] 聂青和,张久聪.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎耐药性的基础与临床研究[J].世界华人消化杂志,2006,14(19):1853-1858.
- [6] 伍俊妍,苏晨,何志超,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效和安全性的

- Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(6): 536-539.
- [7] 胡 健, 黎维勇. 拉米夫定耐药 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者联用或改用阿德福韦酯疗效的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(16): 1410-1413.
- [8] 李 雨, 马 宁, 邓 娇, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗拉米夫定耐药慢性乙肝患者疗效的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(5): 573-578.
- [9] 马培奇. 美 FDA 批准第一种艾滋病毒暴露前预防用药 Truvada [J]. 上海医药, 2012, 33(19): 12.
- [10] 王旻昕, 吴 凡, 田德英. 替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎 20 例短期疗效观察 [J]. 内科急危重病杂志, 2013, 19(5): 278-280.