

2014—2016年武汉地区31家医院5-氨基水杨酸类药物的使用情况分析

杨婧雯, 李 为*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘要: 目的 研究2014—2016年5-氨基水杨酸类药物在武汉地区的应用情况和发展趋势, 为临床合理用药提供参考。方法 采用世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD)为指标的分析方法, 对武汉地区31家医院2014—2016年5-氨基水杨酸类药物的销售金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、排序比(B/A)等进行统计分析。结果 武汉地区2014—2016年5-氨基水杨酸类药物的销售总金额呈逐年上升趋势。美沙拉嗪的销售金额和DDDs均高居第1位, 柳氮磺吡啶的销售金额和DDDs均以较大的差距位居第2位, 巴柳氮和奥沙拉嗪的应用非常少。美沙拉嗪和柳氮磺吡啶的B/A均为1.00。结论 2014—2016年5-氨基水杨酸类药物的临床应用逐年增加, 但是临床应用品种单一, 主要以美沙拉嗪占据市场, 且以缓释制剂应用最多, 因此我国仍需加强对于治疗溃疡性结肠炎药物的研发。

关键词: 5-氨基水杨酸类; 溃疡性结肠炎; 限定日剂量; 日均费用; 药物应用

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1251-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.054

Analysis on the application of 5-aminosalicylic acids in 31 hospitals in Wuhan area from 2014 to 2016

YANG Jing-wen, LI Wei

Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated with Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To analyze the application status of 5-aminosalicylic acids of 31 hospitals in Wuhan area from 2014 to 2016, and to provide references for rational clinical use of these drugs. **Methods** The total consumption sum, DDDs, and the sequenced ratio of 5-aminosalicylic acid applied in 31 hospitals in Wuhan area from 2014 to 2016 were analyzed statistically using the analytical method of the defined daily dose (DDD). **Results** Total consumption sum of 5-aminosalicylic acid in Wuhan area increased from 2014 to 2016. Consumption sum and DDDs of mesalazine ranked at the first place, followed by sulfasalazine with a significant gap, while Balsalazide and Olsalazine ranked at the bottom. B/A of mesalazine and sulfasalazine were both stabilized at 1.00. **Conclusion** The clinical utilization of 5-aminosalicylic acids increase year by year from 2014 to 2016, but the application varieties are single, and mesalazine has already occupied the market with sustained release preparation used mainly. Therefore, the research of drugs in treatment of ulcerative colitis need be strengthened in China.

Key words: 5-aminosalicylic acids; ulcerative colitis; DDDs; DDC; drugs utilization

溃疡性结肠炎是一种由免疫反应介导的慢性、易复发的炎症性肠病, 其发病机制主要涉及遗传、免疫、微生物和环境等因素^[1]。5-氨基水杨酸类药物是治疗轻中度溃疡性结肠炎的一线药物, 主要有柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮等, 其主要作用机制是通过抑制前列腺素的合成、调节各种细胞因子的产生来发挥抗炎作用, 保护肠道黏膜免

受破坏等^[2]。为了解各种5-氨基水杨酸类药物的应用现状及发展趋势, 本文对2014—2016年武汉地区31家医院5-氨基水杨酸类药物的用药数据进行了统计分析, 旨在为临床合理用药和科学管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于上海市食品药品监督管理局科技情

收稿日期: 2018-01-22

作者简介: 杨婧雯, 女, 硕士, 研究方向为医院药学和神经药理。E-mail: 343622480@qq.com

*通信作者 李 为, 男, 硕士, 研究方向为药物制剂新技术与新剂型。E-mail: isliwei_tiao@163.com

报研究所提供的武汉地区 31 家入网医院 2014—2016 年 5-氨基水杨酸类药物的品种、用药数量和销售金额等。31 家医院包括三级医院 21 家，二级医院 9 家，一级医院 1 家。

1.2 方法

统计分析各年各品种 5-氨基水杨酸类药物的销售金额、用药频度(DDDs)以及限定日费用(DDC)，并进行排序。为保证数据的可比性，采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)为指标的分析法^[3]。依据《新编药理学》(第 17 版)^[4]的规定，结合药品说明书和临床实际用药情况，综合确定各种药品的 DDD 值。DDDs 越大，表明该药使用频率越高。药品 DDC 可反映药物的总体价格水平，表示患者应用该种药物的平均日费用。将药品销售金额与 DDDs 进行排序，计算药品销售金额排序(B)与 DDDs 排序(A)的比值(B/A)，可反映该药销售金额和用药人数是否同步。B/A 越接近 1，反映该药销售与使用同步性较好，其经济效益与社会效益相一致；B/A 小于 1，表明该药品使用频度小而价格相对较高；B/A 大于 1，表明该药品使用频度大而价格相对较低。

DDDs=该药的年销售总量/该药的 DDD

DDC=该药年销售总金额/该药的 DDDs

B/A=药品销售金额排序/DDDs 排序

2 结果

2.1 5-氨基水杨酸类药物的销售金额、构成比及增长率

2014—2016 年 5-氨基水杨酸类药物的销售总金额呈逐年上升趋势，2015、2016 年的增长率分别为 14.64%、13.80%。该类药物品种没有变化，依旧是美沙拉嗪、柳氮磺吡啶、巴柳氮和奥沙拉嗪。其中美沙拉嗪以平均 90.93%的构成比连续 3 年在销售金额上占据绝对优势。从增长率看，柳氮磺吡啶、巴柳氮和奥沙拉嗪在 2015 年均有一定提升，但在 2016 年均出现负增长。5-氨基水杨酸类药物的销售金额、构成比及增长率见表 1。

2.2 5-氨基水杨酸类药物的 DDDs 及排序

5-氨基水杨酸类药物的 DDDs 值整体呈逐年上升趋势。2014—2016 年美沙拉嗪的 DDDs 值逐年上升，而其他 3 种药物的 DDDs 值在 2015 年出现小幅上升或持平，在 2016 年均出现下降。总体上看，各药物的 DDDs 排序稳定，美沙拉嗪和柳氮磺吡啶连续 3 年一直居前两位。2016 年，美沙拉嗪的 DDDs 为柳氮磺吡啶 DDDs 的 2.4 倍，更是巴柳氮 DDDs 的 137.1 倍。2014—2016 年 5-氨基水杨酸类药物的 DDDs 及排序见表 2。

表 1 2014—2016 年武汉地区 5-氨基水杨酸类药物的销售金额、构成比及增长率

Table 1 Consumption sum, constituent ratio and growth rate of 5-aminosalicylic acids in Wuhan area from 2014 to 2016

药品名称	2014 年		2015 年			2016 年		
	销售金额/万元	构成比/%	销售金额/万元	构成比/%	增长率/%	销售金额/万元	构成比/%	增长率/%
美沙拉嗪	627.49	90.33	713.31	89.57	13.68	841.93	92.90	18.03
柳氮磺吡啶	40.13	5.78	46.47	5.83	15.80	43.37	4.79	-6.67
巴柳氮	20.82	3.00	29.10	3.65	39.77	16.83	1.86	-42.17
奥沙拉嗪	6.25	0.90	7.53	0.95	20.54	4.17	0.46	-44.62
合计	694.68	100.00	796.41	100.00	14.64	906.30	100.00	13.80

表 2 2014—2016 年武汉地区 5-氨基水杨酸类药物的 DDDs 及排序

Table 2 DDDs and sequences of 5-aminosalicylic acids in Wuhan area from 2014 to 2016

通用名	2014 年		2015 年		2016 年	
	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序
美沙拉嗪	36.39	1	42.02	1	50.73	1
柳氮磺吡啶	19.19	2	22.09	2	21.19	2
奥沙拉嗪	0.67	3	0.80	3	0.44	3
巴柳氮	0.66	4	0.66	4	0.37	4
合计	56.90		65.57		72.73	

2.3 5-氨基水杨酸类药物的 DDC 和 B/A

2014—2016 年巴柳氮的 DDC 值均最大, 其次是美沙拉嗪、奥沙拉嗪, DDC 值最小的为柳氮磺吡啶, 说明患者应用巴柳氮的平均日费用最高, 而柳氮磺吡啶是日均药费最低的。从 B/A 来看, 美沙拉嗪和柳氮磺吡啶的 B/A 连续 3 年均为 1.00, 说明这两种药物在武汉地区的经济效益和社会效益一致。奥沙拉嗪的排序比大于 1.00, 表明该药品使用频度大而价格相对较低; 巴柳氮的排序比小于 1.00, 表明该药品使用频度小而价格相对较高。见表 3。

2.4 不同剂型的美沙拉嗪和柳氮磺吡啶的 DDDs、销售金额及 DDC

选取销售金额、DDD_s 排名均第 1 位的美沙拉

嗪和应用最早且仍有一定市场占有率的柳氮磺吡啶进行进一步分析。由于巴柳氮只有片剂和胶囊剂, 两者区别不大; 奥沙拉嗪只有胶囊剂, 故不纳入分析。按照不同剂型进行分类统计, 结果见表 4。结果发现, 2014—2016 年美沙拉嗪缓释片/颗粒的销售金额、DDD_s 均逐年增长, 且远高于栓剂、肠溶片和灌肠剂, 说明其缓释片/颗粒是临床治疗中应用最多的剂型。美沙拉嗪栓剂的销售金额及 DDD_s 排第 2 位, 说明局部应用美沙拉嗪的治疗方式也较普遍。在柳氮磺吡啶的两种剂型中, 肠溶片的应用远超过栓剂, 在 2016 年其栓剂彻底退出武汉市场。从 DDC 看, 在美沙拉嗪的 4 种剂型中, 缓释片/颗粒的 DDC 排序位于中间, 说明其日均药费较为合理。

表 3 2014-2016 年武汉地区 5-氨基水杨酸类药物的 DDC 和 B/A
Table 3 DDC and B/A of 5-aminosalicylic acids in Wuhan area from 2014 to 2016

药品名称	2014 年		2015 年		2016 年	
	DDC/元	排序比	DDC/元	排序比	DDC/元	排序比
美沙拉嗪	17.25	1.00	16.98	1.00	16.60	1.00
柳氮磺吡啶	2.09	1.00	2.10	1.00	2.05	1.00
奥沙拉嗪	9.38	1.33	9.38	1.33	9.38	1.33
巴柳氮	31.69	0.75	44.07	0.75	45.43	0.75

表 4 2014-2016 年武汉地区不同剂型的美沙拉嗪和柳氮磺吡啶的 DDD_s、销售金额及 DDC

Table 4 DDD_s, consumption sum and DDC of different dosage forms of mesalazine and sulfasalazine in Wuhan area from 2014 to 2016

药名	剂型	DDD _s			销售金额/万元			DDC/元		
		2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年	2014 年	2015 年	2016 年
美沙拉嗪	缓释片/颗粒	29.52	34.22	36.37	514.55	592.91	618.23	17.43	17.33	17.00
	栓剂	5.16	6.12	10.73	73.26	86.85	143.84	14.19	14.19	13.41
	肠溶片	1.64	1.65	3.48	31.25	28.90	58.11	19.01	17.57	16.69
	灌肠剂	0.05	0.03	0.15	8.43	4.65	21.74	154.44	154.44	149.33
柳氮磺吡啶	肠溶片	19.10	21.96	21.19	39.15	45.00	43.37	2.05	2.05	2.05
	栓剂	0.09	0.14	0.00	0.98	1.47	0.00	10.87	10.87	0.00

3 讨论

3.1 5-氨基水杨酸类药物的使用情况

由表 1~3 可以看出用于治疗溃疡性结肠炎的 5-氨基水杨酸类药物的总销售金额和 DDD_s 都呈现显著增加的趋势, 这与近年来我国溃疡性结肠炎发病率和患病率也显著上升的趋势是一致的^[5-6], 也与地区的经济发展情况密切相关^[7], 研究表明国内的溃疡性结肠炎发病率是 10 年前的 3 倍之多^[8]。随着经济社会的不断发展, 人们对溃疡性结肠炎的认识

不断提高且更加重视自己的健康状况, 使接受治疗的患者人数增加; 另外在当今社会环境恶化、精神压力增大、不良的饮食习惯等因素也都与溃疡性结肠炎患者人数的增加有着密切的关系。因此随着溃疡性结肠炎患者数量的增加, 且其具有易反复、病程延长的特点^[9], 会导致用药周期延长, 使得临床一线常用的 5-氨基水杨酸类药物使用量不断增加。

3.2 美沙拉嗪的使用情况

从表 1~4 可以明显的看出 2014—2016 年武汉

地区美沙拉嗪的销售总金额和 DDDs 连续 3 年均排在榜首且逐年增长,其销售总金额和 DDDs 的增长率分别为 13.68%和 18.03%、15.47%和 20.73%,遥遥领先于其他的 5-氨基水杨酸类药,是第 2 名柳氮吡啶的两倍甚至数倍之多,呈现一枝独秀之势,同时其 DDC 值表现的稳中有降,处于中游水平,表明其临床疗效和适中的价格得到了临床和患者的不断认可。另外,研究报道美沙拉嗪的疗效与安全性均要优于柳氮磺吡啶,它能够避免由磺胺吡啶引起的恶心、呕吐、头痛、高铁血红蛋白症、溶血性贫血等不良反应^[10-12],使得美沙拉嗪能更加受到临床医生和患者的青睐。

3.3 其他 5-氨基水杨酸类药物的使用情况

柳氮磺吡啶作为应用最早的 5-氨基水杨酸类药物,在治疗溃疡性结肠炎的药物治疗领域具有非常重要的地位^[12]。但该药不良反应较多,超过 1/3 的患者不能耐受其大剂量引起的不良反应^[13],这是其在临床上应用受限、DDD_s 低于美沙拉嗪的主要原因。由表 3 可知,柳氮磺吡啶的 DDC 值仅为 2 元左右,对于经济情况紧张的溃疡性结肠炎患者来说,它仍然是非常好的选择。其 B/A 为 1.00,也充分说明了其经济效益与社会效益的一致性。

巴柳氮与柳氮磺吡啶均是 5-氨基水杨酸的前药,在结肠细菌作用下释放出 5-氨基水杨酸。但相较于柳氮磺吡啶,其副作用更小,且易于耐受^[14]。有荟萃分析表明巴柳氮较美沙拉嗪疗效略好,但差异没有统计学意义。综合分析表 2、3 发现,4 种药中巴柳氮的 DDC 最高且呈上升趋势,B/A<1,说明该药经济效益大于社会效益,较高的价格可能使其在武汉地区同类药中失去竞争力、连续 3 年 DDD_s 最低且呈下降趋势的主要原因。

奥沙拉嗪是一种新型 5-氨基水杨酸制剂,重在提高结肠的药物浓度。但由于其裂解时间集中,血药浓度偏高,导致的胃肠道不良反应也较大^[12]。有系统评价分析奥沙拉嗪在治疗溃疡性结肠炎的疗效与安全性方面并不优于柳氮磺吡啶^[13]。此外,其 DDC 值虽较低(9.38 元),但相较柳氮磺吡啶并无竞争力,因而其 DDD_s 较低,临床应用不广泛。

3.4 不同剂型美沙拉嗪的使用情况

目前对于 5-氨基水杨酸制剂的选择主要基于病变部位、患者的耐受性、药物疗效及其费用等因素^[15]。美沙拉嗪作为近 30 年来诱导和缓解中轻度溃疡性结肠炎的一线药物,其剂型被不断的开发和丰富,

包括缓释制剂、栓剂、肠溶片和灌肠剂^[16]。由表 4 可以看出,在 4 种剂型中缓释制剂的 DDD_s、销售金额均最大,而 DDC 值相对较小,表明其临床上应用最为广泛。其缓释片在服用后在小肠中缓慢释放 5-氨基水杨酸,随着时间推移和肠道 pH 值的升高,其释放量也逐渐增加,使其在小肠和结肠均可达到有效浓度,疗效显著^[11]。相较于缓释片,缓释颗粒能更广泛分布于肠管,扩大有效成分与病变部位的接触面,疗效更好^[17]。美沙拉嗪栓剂的 DDD_s、销售金额均排第 2 位,其 DDC 值在 4 种剂型中最小。其对于病变发生在直肠的患者,局部抗炎效果更直接,不良反应更少,同时对于活动性溃疡性结肠炎、末端结肠炎效果较好,对于维持远端溃疡性结肠炎也有效,故临床应用也较多。而美沙拉嗪肠溶片和灌肠剂虽然能提高结肠段的药物浓度,降低对胃肠道的刺激,但是肠溶片对溃疡性左半结肠炎的疗效较差;近一半以上使用灌肠剂的患者不能耐受其刺激性,最终被迫停药或换药^[8, 17]。此外灌肠剂的 DDC 值远高于其他剂型,肠溶片的 DDC 值相较于缓释片也没有优势,故美沙拉嗪这两种剂型在临床上应用较少。

综上所述,2014—2016 年武汉地区 31 家医院 5-氨基水杨酸类药物的使用不断增加,销售金额迅速增长。美沙拉嗪的临床疗效和安全性均较好,占据了主要市场,其中以缓释剂和栓剂的使用最为广泛。目前临床应用于治疗溃疡性结肠炎的药物和剂型相对单一,药物应用结构不够合理,应该在结合剂型和疾病特点的基础上,加强对治疗溃疡性结肠炎药物及其剂型的开发,为临床提供更多的用药选择,促进该类药物的合理应用。

参考文献

- [1] 丁 栋,李佳妮,齐 冉,等. 溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(7): 404-408.
- [2] 杨彩虹,吴正祥. 5-氨基水杨酸在炎症性肠病及其相关性结直肠癌中的作用新机制 [J]. 胃肠病学, 2008, 13(6): 376-378.
- [3] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [EB/OL]. [2017-08-29]. http://www.whocc.no/ate_ddd_index/.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 518-521.
- [5] 施 琪,戴新娟,陈 晨. 我国溃疡性结肠炎患者饮食相关文献计量学分析 [J]. 护理学报, 2016, 23(4): 13-17.
- [6] Ng S C, Tang W, Ching J Y, *et al*. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the

- Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 158-165.
- [7] 刘笃佳, 王媛媛, 马 旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(3): 214-217.
- [8] 郭 芳, 金世禄, 刘宝珍, 等. 溃疡性结肠炎的治疗现状及前景 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(31): 193-196.
- [9] Park S C, Jeon Y T. Current and emerging biologics for ulcerative colitis [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(1): 18-27.
- [10] 柳汝明, 吴 斌, 赵雨晋, 等. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(2): 181-186.
- [11] 吕超智. 柳氮磺吡啶的不良反应及其防治措施 [J]. 医药导报, 2012, 31(4): 537-538.
- [12] 曲云东, 林 森. 氨基水杨酸类药物治疗炎症性肠病的应用进展 [J]. 世界临床药物, 2008, 29(12): 727-730.
- [13] 濮永杰, 柳汝明, 唐 尧. 奥沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2010, 21(20): 1899-1902.
- [14] 张智峰, 段志军, 赵 钢, 等. 巴柳氮、美沙拉嗪和柳氮磺吡啶治疗活动性溃疡性结肠炎的荟萃分析 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(30): 3464-3468.
- [15] 刘文娟, 赵正保. 抗炎性肠病的氨基水杨酸类药物研究概况 [J]. 实用医药杂志, 2004, 21(4): 373-374.
- [16] 赵亚绘, 张赫然, 王彦竹, 等. 美沙拉嗪结肠靶向制剂研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(12): 1387-1392.
- [17] 林 晔. 美沙拉嗪栓和美沙拉嗪肠溶片在溃疡性左半结肠炎的疗效比较 [J]. 临床医学工程, 2015, 22(6): 771-772.