

北京燕化医院 2011—2014 年慢性乙型肝炎用药分析

仇娇敏¹, 王淑珍², 崔立¹

1. 北京燕化医院 消化科, 北京 102500

2. 北京佑安医院 消化科, 北京 100054

摘要: **目的** 观察北京燕化医院 2011—2014 年防治慢性乙型肝炎药物的使用情况, 为抗肝炎药物的临床合理应用提供依据。**方法** 统计该院 2011—2014 年住院与门诊患者防治慢性乙肝药物的使用情况、药物种类及用药频度 (DDDs)、日均费用 (DDC) 等, 并对安全性及耐药性进行总结与分析。**结果** 该院常用的防治慢性乙型肝炎药物主要为干扰素与核苷 (酸) 类, 核苷类药物所占比例较大, 在 2011—2014 年中药品构成排序发生变化, 由于拉夫米定的耐药性导致其使用率逐渐下降, 恩替卡韦使用率逐渐上升, 阿福韦德使用率上升后降低。**结论** 抗病毒治疗成为防治慢性乙型肝炎的重要方法, 应该结合药物特点及患者实际情况, 合理规范使用干扰素及核苷 (酸) 类药物, 优化治疗方案, 加强临床耐药管理, 降低药物耐药率。

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗肝炎药物; 耐药率; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)04-0417-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.016

Clinical application analysis of anti-hepatitis therapy on chronic hepatitis B from 2011—2014 in Beijing Yanhua Hospital

CHOU Jiao-min¹, WANG Shu-zhen², CUI Li¹

1. Department of Gastroenterology, Beijing Yanhua Hospital, Beijing 102500, China

2. Department of Gastroenterology, Beijing You'an Hospital, Beijing 100054, China

Abstract: Objective To observe the clinical use of anti-hepatitis therapy on chronic hepatitis B in Beijing Yanhua Hospital in 2011—2014, in order to provide basis for the rational administration of anti-hepatitis drugs. **Methods** The application of anti-hepatitis therapy on chronic hepatitis B in Beijing Yanhua Hospital in 2011—2014 were recorded, including the drug type and frequency of use and costs, irrational drug use prevention and treatment of chronic hepatitis cases are classified statistics. **Results** The interferon and nucleoside (acid) category were used primarily for prevention and treatment of chronic hepatitis B of our hospital in 2011—2014, nucleoside drugs had a larger proportion. Medicines constitute ordering changed in 2011—2014, due to lamivudine resistance led to decreased utilization; Entecavir utilization increased gradually, Fu Wade usage increased after lowering. **Conclusion** It shows that antiviral therapy has become an important method for the prevention and treatment of chronic hepatitis B, and the drug should be combined with patient characteristics and actual situation. The reasonable and standard usage of interferon and nucleoside (acid), optimization of treatment options, clinical resistance management and reduction of drug resistance should be performed.

Key words: chronic hepatitis B; anti-hepatitis drugs; drug resistance; rational administration

慢性乙型肝炎在我国属于常见传染病, 可进一步恶化发展为肝硬化, 甚至肝癌。乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是病毒、机体免疫系统、肝细胞之间相互作用的动态变化, HBV 的持续存在及复制是使病情发展的关键原因。统计显示我国 HBV 感染者超过 1.2 亿, 占全球感染者总数的 1/3, 每年有近 30 万患者死于由乙型肝炎导致的相关疾病^[1-2]。目前治疗慢性乙型肝炎的方法包括抗病毒、抗纤维化、

免疫调节、抗炎及抗氧化、对症治疗等, 抗病毒治疗是防治慢性乙型肝炎的主要方法, 及时治疗能够减轻或停止肝脏炎症、细胞坏死、纤维化病变等, 减缓或阻止肝脏失代偿、肝硬化、肝癌等病变^[3-4]。中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会发布的《2010 版慢性乙型肝炎防治指南》推荐了核苷类药物^[5], 目前国内已经批准上市的防治慢性乙型肝炎抗病毒药物包括核苷 (酸) 类、干扰素等。

收稿日期: 2015-02-09

作者简介: 仇娇敏, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为肝病与消化疾病的治疗。Tel: (010) 69342517 E-mail: qiujiamin866@sohu.com

本文选择北京燕化医院 2011—2014 年住院和门诊患者使用药物防治慢性乙型肝炎的情况,并对主要药物种类、安全性及耐药性进行分析,以期为指导临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用北京燕化医院信息系统(HIS)的处方信息,选择 2011 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日该院收治的门诊及住院患者防治慢性乙型肝炎药物的使用情况,包括药品种类、药品名称、规格、数量、金额,药物临床使用安全性及耐药性等数据。

1.2 方法

统计该院防治慢性乙型肝炎药物的种类、数量、增长率等,药物临床使用安全性及耐药性等,结合临床应用实际情况分析药物临床用药特点及合理性。依据世界卫生组织(WHO)推荐的用药剂量^[6]及 2010 版《中华人民共和国临床用药须知》确定各种药物的限定日剂量(DDD)、日均费用(DDC)、用药频度(DDDs)。DDD 是指药品达到主要治疗目的而用于成人的平均日剂量,依据《新编药理学》给出相关药物的 DDD,未被收录的药品则参照药品说明书并结合该院临床实践应用情况,确定主要适应症的 DDD 值。DDDs=该药品年消耗量/该药品 DDD 值,同一药品的不同剂型 DDD 不同,则分别

计算 DDDs 后,将 DDDs 相加即为该药品 DDDs 总和,可反映不同时间段用药动态及用药结构,DDDs 越大则药品使用频度越高。DDC=该药品年销售总额/该药品 DDDs 值,反映药品价格水平,表示应用该药品平均日费用。DDC 值越大,表明患者的经济负担越大。

2 结果

2.1 患者性别、年龄分布

2011 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日该院门诊及住院用药物治疗慢性乙型肝炎患者共计 8 477 例。4 年里,男性患者平均占 65.92%,男性患者比例高于女性;并出现男性患者逐年降低、女性患者逐年增高的趋势;主要以 45~64 岁年龄段人群为主,占总患者人群的半数以上。患者的性别、年龄分布情况见表 1。

2.2 治疗慢性乙型肝炎主要药物种类

该院治疗慢性乙型肝炎的药物有抗病毒、免疫调节、抗纤维化、抗炎保肝等,主要为核苷类及干扰素,其中核苷(酸)类有 3 种,各类防治慢性乙型肝炎主要药品构成比见表 2。

2.3 主要药物 DDDs 及 DDC 情况

近 4 年来核苷类及干扰素类药物的用药频度整体处于上升趋势,表明抗病毒治疗在临床中应用越来越多。具体情况见表 3。

表 1 2011—2014 年北京燕化医院防治慢性乙型肝炎患者性别及年龄情况

Table 1 Sexual and age structure of patients in treatment of chronic hepatitis B in Beijing Yanhua Hospital during 2010—2014

时 间	性别/%		年龄/%			
	男	女	<18 岁	18~44 岁	45~64 岁	>64 岁
2011 年	67.6	32.4	0.5	35.4	52.5	11.6
2012 年	66.7	33.3	0.4	33.8	53.8	12.0
2013 年	65.5	34.5	0.3	31.5	54.6	13.6
2014 年	63.9	36.1	0.2	29.1	55.7	15.0

表 2 2011—2014 年北京燕化医院防治慢性乙型肝炎药物情况表

Table 2 Drugs in prevention and treatment of chronic hepatitis B in Beijing Yanhua Hospital during 2010—2014

药物分类		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
		排序	构成比/%	排序	构成比/%	排序	构成比/%	排序	构成比/%
干扰素类	普通干扰素	3	14.95	3	19.87	5	14.97	4	15.02
	长效干扰素	1	34.78	2	22.18	1	26.04	2	23.97
核苷类	拉夫米定	2	28.11	1	32.54	3	19.02	3	20.21
	阿德福韦酯	5	10.50	5	11.85	4	15.96	5	13.88
	恩替卡韦	4	11.66	4	13.56	2	24.01	1	26.92

表 3 2011—2014 年北京燕化医院防治慢性乙型肝炎主要药物 DDDs 及 DDC

Table 3 DDDs and DDDC of primary drugs in prevention and treatment chronic hepatitis B in Beijing Yanhua Hospital during 2010—2014

药物分类		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
		DDD _s	DDC	DDD _s 年增量/%	DDC	DDD _s 年增量/%	DDC	DDD _s 年增量/%	DDC
干扰素类	普通干扰素	17 168	80.06	12.76	78.96	-1.76	77.67	-2.86	74.54
	长效干扰素	7 198	320.17	-20.87	328.92	20.66	319.76	40.32	315.57
核苷类	拉夫米定	112 084	15.38	2.04	15.67	-15.44	15.33	-18.43	14.96
	阿德福韦酯	92 104	16.76	20.34	16.12	89.55	15.88	90.32	14.93
	恩替卡韦	57 964	41.34	7.86	38.88	180.43	38.74	87.96	37.65

2.4 主要药物临床应用安全性及耐药性

干扰素类药物需临床注射给药，不良反应主要为流感样症候群（9.86%），临床表现为寒战、发热、头痛、肌肉酸痛等；另外常见不良反应为一过性骨髓抑制（3.60%），临床表现为中性粒细胞、外周血白细胞、血小板减少。核苷类药物的不良反应主要为线粒体损伤，临床表现为肾毒性（4.97%）、肌毒性（4.08%）、乳酸中毒（3.67%）等。

核苷类虽然服用方便，但是 HBV 临床耐药是其长期治疗中主要问题。4 年来拉夫米定的耐药情况发生较多、恩替卡韦的耐药较低，详见表 4。

表 4 2011—2014 年北京燕化医院核苷类药物临床耐药性分析

Table 4 Analysis on main clinical application of nucleoside in Beijing Yanhua Hospital during 2010—2014

时间	耐药率/%		
	拉夫米定	阿德福韦酯	恩替卡韦
2011 年	40	3	<1
2012 年	50	11	<1
2013 年	60	18	<1
2014 年	15	0	<1

3 讨论

慢性乙型肝炎是由于乙型肝炎病毒感染引起，与肝硬化、肝癌密切相关^[7]。临床对于慢性乙型肝炎治疗主要有抗病毒、抗纤维化、抗炎保肝、免疫调节等方法，抗病毒治疗是最根本的病因治疗，患者有适应症，条件许可的情况下，可进行规范抗病毒治疗。本文收集了用北京燕化医院 2011—2014 年防治慢性乙型肝炎药物的使用情况，为抗肝炎药物的临床合理应用提供依据。结果发现，该院使用治疗慢性乙型肝炎药物的患者中男性患者约占 65.92%，男性比例大于女性，并出现逐年降低趋势，

这就提示男性患者的疾病严重程度可能大于女性，按时就诊、及时复诊、药物依从性方法男性低于女性；患者中主要以 45~64 岁年龄段人群为主，并出现青年逐年降低趋势，随着社会的老龄化，老年患者所占比例逐渐增大。

抗病毒药物在 2011—2014 年呈现上升趋势，表明抗病毒治疗药物在防治慢性乙型肝炎方面具有重要性。该院 2011—2014 年常用防治慢性乙型肝炎药物主要为干扰素与核苷（酸）类，核苷类药物所占比例较大，在 2011—2014 年中药品构成排序发生变化，由于拉夫米定的耐药性导致其使用率逐渐下降，恩替卡韦使用率逐渐上升，阿德福韦酯使用率先上升后降低。临床上干扰素疗程较固定，乙肝 E 抗原（HbeAg）血清转化率较高，疗效维持较长，耐药变异率较低，但是干扰素类药物需临床注射给药，有明显不良反应，对于肝失代偿患者不适用^[8]。核苷（酸）类口服给药，患者的依从性较好，抗病毒作用较强，不良反应较少，对于肝失代偿患者适用，但是相对不固定，患者可能需要终生服用，HbeAg 血清转化率较低，疗效维持时间较短，长期使用产生耐药变异率，停药症状明显^[9-10]。因此临床选用治疗慢性乙型肝炎的药物应结合患者实际病情及个人意愿，依据《慢性乙型肝炎防治指南》制定患者个体化治疗方案。本文结果中核苷类药物 DDDs 逐渐高于干扰素，反映了临床用药现状，对于口服吸收较好、安全性高的抗病毒药物在临床应用更频繁。

拉夫米定的耐药性逐年升高，耐药株出现后，导致病毒 DNA 高水平复制引发肝损伤，导致治疗效果下降；阿德福韦酯耐药率低于拉夫米定；恩替卡韦耐药率较低，拉夫米定在临床上应用较早，对于肝代偿期及失代偿期肝硬化均有较好的治疗效果，但是由于其耐药率较高阻碍了其在临床应用，恩替卡韦抑制病毒 DNA 复制的作用较其他口服药

强^[11-12], 且其耐药率低, 阿德福韦酯耐药率早期较低, 但长期用药后耐药率升高^[13], 因此单药治疗中恩替卡韦较好。干扰素类药物需临床注射给药, 不良反应主要为流感样症候群, 临床表现为寒战、发热、头痛、肌肉酸痛等, 解决方法可采取睡前注射或注射同时服用解热镇痛药, 缓解流感样症状; 另外常见不良反应为过性骨髓抑制, 临床表现为中性粒细胞、外周血白细胞、血小板减少。核苷类药物的不良反应主要为线粒体损伤, 临床表现为肾毒性、肌毒性、乳酸中毒等^[14-15]。本研究结果与周小花等^[16]的结果相似, 通过对 2009—2012 年核苷类抗病毒药物利用分析, 核苷类抗病毒药物消耗量逐年升高, 拉米夫定降低, 恩替卡韦用量升高, 不同之处在于阿德福韦酯相对稳定, 本研究结果中阿德福韦酯使用率先上升后降低。

综上所述, 抗病毒治疗成为防治慢性乙型肝炎的重要方法, 临床应该结合药物特点及患者的实际情况, 合理规范使用干扰素及核苷(酸)类药物, 优化治疗方案, 以保障用药安全; 并加强临床耐药管理, 降低药物耐药。

参考文献

- [1] 黄海舟, 王荣先, 周晓靛. 乙型肝炎治疗药物应用进展与研究开发策略 [J]. 医药导报, 2008, 27(4): 397-400.
- [2] Chang T T, Gish R G, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [3] 徐巍, 苏乐群, 李宏建. 乙肝治疗药物的研究进展及临床评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(9): 737-739.
- [4] 张武英, 龙列明, 冯冰, 等. 拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者 1 年对比分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(15): 71-72.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [6] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 236.
- [7] 庄辉. 2012 年版欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床应用指南更新要点 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 427-429.
- [8] 张艳丽, 刘凤, 李明慧, 等. 慢性乙型肝炎干扰素治疗前后树突状细胞的变化及其与疗效相关性研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(2): 120-122.
- [9] 张浩晔, 刘振国, 张震. 核苷类似物防治乙型肝炎表面抗原阳性的肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活的临床分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(6): 459-462.
- [10] 李茂英, 袁雪兰, 张大志. 聚乙二醇干扰素单用或联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的荟萃分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 442-447.
- [11] 邱源旺, 黄利华, 华海涌. 恩替卡韦治疗合并乙型肝炎病毒感染的晚期血吸虫病疗效观察 [J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(4): 231-234.
- [12] 赵攀, 杨昊臻, 祁京, 等. 拉米夫定应用史对恩替卡韦单用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, 32(8): 837-838.
- [13] 马明, 杨才生, 方坚, 等. 阿德福韦酯优化治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 237-239.
- [14] Fontana R J. Side effects of long term oral antiviral therapy for hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S185-S195.
- [15] Shim J H, Lee H C, Kim K M, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus B related decompensated cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2010, 52: 1762-182.
- [16] 周小花, 孟现民. 我院 2009~2012 年核苷类抗病毒药物的利用分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(5): 281-281.