

2017-2019年南京地区抗乙型肝炎病毒药物利用分析

计成^{1,4}, 汤涛², 饶惠珍³, 王皓^{1*}

¹南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 江苏南京

²吉安市中心人民医院药剂科 江西吉安

³中国药科大学 江苏南京

⁴南京临床药学中心 江苏南京

【摘要】目的 分析江苏省南京地区 2017-2019 年 37 家医院抗乙肝病毒药物的临床应用情况, 为临床使用提供参考依据。**方法** 分别采用用药频度 (DDDs) 与金额排序法, 对 37 家南京各级医院 2017-2019 年使用的抗乙肝病毒药物的品种、销售金额、构成比、DDDs、限定日费用 (DDC) 等进行回顾性分析和统计。**结果** 2017-2019 年, 抗乙肝病毒药物在南京地区的年销售金额呈下降, 平均下降率为 5.19%; 年 DDDs 逐年增长, 平均增长率为 9.17%; 恩替卡韦的销售金额与 DDDs 值连续三年位居榜首, 占年总销售金额、DDDs 值比例三年来均超过 55%。恩替卡韦与替诺福韦连续三年 B/A 值为 1, 阿德福韦酯、拉米夫定以及替比夫定的 DDDs 值呈现下降趋势, 但是其他药物均表现为上升趋势。**结论** 抗乙肝病毒药物在南京地区医院整体应用较广, 药品的销售金额整体上略微下降但其使用量呈上升的趋势, 大部分药物的 DDC 为降低趋势。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 销售金额; 用药频度; 限定日费用; 药物利用

【基金项目】 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目 (编号: JY202041); 江苏省软科学研究项目 (编号: BR2020043); 江苏省药学会正大天晴医院药学科科研项目 (TQ2021006)

Analysis of Clinical Application of Anti-hepatitis B virus Drugs in Hospitals of Nanjing During 2017 to 2019

Cheng Ji^{1,4}, Tao Tang², Huizhen Rao³, Hao Wang^{1*}

¹Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital of Medical School Of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China

²Department of Pharmacy, Ji 'an Central People's Hospital, Ji 'an, Jiangxi, China

³China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China

⁴Nanjing Clinical Pharmacy Center Nanjing, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective: This study was designed to analyze the application of Anti-hepatitis B virus drugs in 37 hospitals in Nanjing from 2017 to 2019 and provide a reference for its clinical. **Methods:** Using the medication frequency (DDDs) and the sum of money of consumption(DDC), to analysis the varieties, sales amount, composition ratio, medication frequency and daily drug cost of Anti-hepatitis B virus drugs in 37 hospitals in Nanjing in the study of Retrospective statistics. **Results:** The total amount of use of Anti-hepatitis B virus drugs had decreased year by year, with an average annual declining rate of 5.19%. But the DDDs of use of Anti-hepatitis B virus drugs had increased year by year, with an average annual growth rate of 9.17%. The three-year sales and DDDs of Entecavir was ranked in the top one, and the proportion was more than 55%.B/A values of Entecavir is one in three years. **Conclusion:** The Anti-hepatitis B virus drugs are widely used in hospitals in Nanjing, the sales amount and usage as a whole showed a trend of stabilization after growth, and the vast majority of daily drug cost is decreasing.

【Keywords】 Anti-hepatitis B virus; Sales amount of money; DDDs; DDC; Medical analyze

作者简介: 计成, 男, 副主任药师, 从事临床药学工作

*通讯作者: 王皓

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 是引起乙型肝炎的病原体, 传染性极高, 控制不佳易发展为肝硬化、肝癌以及其他肝脏疾病, 成为全球肝病的主要原因。我国乙型肝炎具有很高的发病率, 有研究显示, HBV 患者占我国总人口的 10%, 约 1.3 亿人是 HBV 的携带者, 已经严重威胁到人类的健康^[1]。由于 cccDNA (肝细胞核感染过程中形成的 HBV 转录模板) 的持续存在, 目前临床上使用的抗病毒治疗措施均不能有效地治愈乙肝^[2]。本文通过分析 2017~2019 年南京市 37 家各等级医院使用抗 HBV 药物的情况, 为临床抗 HBV 药物的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料由 37 家南京各等级医院提供: 一级医院 5 家, 二级医院 7 家, 三级医院 25 家; 时间: 2017-2019 年; 销售数据: 药品名称、包装、规格、数量、单价、金额、医院等; 具体药物包括: 恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦、拉米夫定、替比夫定、干扰素。

1.2 方法

使用 Excel2019 软件统计、分析所得数据: ①以 2017、2018、2019 三年年份统计抗 HBV 药物的用药频度 (DDD_s)、销售额及增长率; ②以抗 HBV 药物的通用名统计、分析各种药物销售额、序号比、DDD_s、限定日费用 (DDC)、构成比及增长率。

DDD_s 分析法: 参照世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐解剖-治疗-化学的药物分类/限定日剂量指数 (anatomical therapeutic chemical/defined daily dose index, ATC/DDD Index) 2019 中推荐的 DDD 值^[3], 若无相关数值则参考 2020 版《中华人民共和国药典》^[4]、第 17 版的《新编药学》^[5]或药品说明书中规定的成人常用剂量。DDD_s 计算公式: 某药物的年消耗量/该药物的 DDD 值, DDD_s 值与药物使用频次成正比。同一品种不同规格不同厂家药品分别计算其总剂量, 再分别计算 DDD_s, 最终求和得总 DDD_s 值。DDC 是指药品总体的价格水平, 代表患者使用该药的平均日费用。DDC 计算公式: 某药品的年销售总金额/该药品的 DDD_s 值, 表示该药品的平均日费用, DDC 值与抗 HBV 药物经济性成反比。序号比计算公式: 药物销售金额排序/DDD_s 的排序, 提示销售金额与用药人数的同步性, 当序号比值接近 1.0 (0.5-1.5) 时, 提示同步效应良好; 序号比值=1.0 时, 同步性是最好的, 反映了抗 HBV 药物社会与经济效益两者趋势一致; 当序号比值>1.0 时, 提示药品的使

用率高但价格相对较低; 反之, 序号比值<1.0 时, 与前相反。

2 结果

2.1 抗 HBV 药物年销售金额、年 DDD_s 及增长率。

2017~2019 年南京地区 37 家各等级医院抗 HBV 药物的年销售金额均逐年降低, 但年 DDD_s 均逐渐上涨; 其中, 2018 年年 DDD_s 较 2017 年增长显著, 2019 年较 2018 年有所减缓。具体结果见表 1。

2.2 各种抗 HBV 药物的销售金额、构成比、增长率及排序 (见附表 2)

将抗 HBV 药物按照销售金额进行排序, 恩替卡韦的销售金额连续 3 年位居第 1, 且所占总销售金额的比例 3 年均超过 55%。在增长率方面: 替诺福韦、重组人干扰素 α 与聚乙二醇干扰素 α 在 2018 年至 2019 年呈不同程度增长的趋势, 而恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定与拉米夫定的销售金额在 2018 年至 2019 年分别呈不同程度的下降趋势。具体的药物销售金额、构成比、增长率及排序见表 2。

2.3 各种抗 HBV 药物的 DDD_s、构成比、增长率及排序 (见附表 3)

将抗 HBV 药物的 DDD_s 进行排序, 恩替卡韦的 DDD_s 值连续三年位于榜首, 且逐年增长, 平均增长率为 17.68%, 所占总 DDD_s 的比例 3 年均超过 55%; 在增长率方面: 恩替卡韦、替诺福韦、重组人干扰素 α 与聚乙二醇干扰素 α 的 DDD_s 在 2018 至 2019 年分别呈不同程度的增长趋势; 而阿德福韦酯、拉米夫定与替比夫定的 DDD_s 在 2018 至 2019 年分别呈不同程度的下降趋势。

各年度的抗 HBV 药物的 B/A 值及 DDC 值与上年度相比较相对稳定。其中恩替卡韦与替诺福韦连续三年 B/A 值均等于 1, 这表明恩替卡韦与替诺福韦的销售金额与用药人数同步性良好, 经济效益与社会效益一致。B/A 值>1 的药物有阿德福韦酯与替比夫定, 这表明阿德福韦酯与替比夫定在实际临床上的使用率高且价格相对便宜; 其中, 阿德福韦酯的 B/A 值三年逐渐增加, 该药物的 DDC 值三年来波动在 5.87~9.43 元, 平均 DDC 值为 7.44 元。重组人干扰素 α 与聚乙二醇干扰素 α 三年的 B/A 值逐年降低, 聚乙二醇干扰素 α 的 B/A 值于 2019 年最低, 这表明干扰素类药物的实际临床应用率低且价格相对较高, 尤其是聚乙二醇干扰素 α 的 DDC 值三年来波动在 123.41~147.94 元, 平均 DDC 值为 133.56 元。具体药物的 DDD_s、构成比、增长率及排序见表 3。

表 1 2017-2019 年南京地区抗 HBV 药物的年销售金额、年 DDDs 及增长率

年份	年销售金额 (万元)	年增长率 (%)	年 DDDs (×1000)	年增长率 (%)
2017	16430.67		10472.06	
2018	15442.25	-6.02	12376.28	18.18
2019	14770.75	-4.35	12395.64	0.16

表 2 2017-2019 年南京地区抗 HBV 药物的销售金额、构成比、增长率及排序

药物	2017			2018				2019			
	金额 (万元)	构成比 (%)	排序	金额 (万元)	构成比 (%)	增长率 (%)	排序	金额 (万元)	构成比 (%)	增长率 (%)	排序
恩替卡韦	10291.00	62.63	1	9625.60	62.33	-6.47	1	8498.99	57.54	-11.70	1
阿德福韦酯	1794.05	10.91	2	1026.89	6.65	-42.76	3	569.96	3.86	-44.50	5
替比夫定	1256.08	7.64	3	606.36	3.93	-51.73	6	307.27	2.08	-49.33	7
替诺福韦	1090.63	6.64	4	2390.81	15.48	119.21	2	3182.74	21.55	33.12	2
拉米夫定	1071.72	6.52	5	749.61	4.85	-30.06	4	515.81	3.49	-31.19	6
重组人干扰素 α	607.81	3.70	6	722.15	4.68	18.81	5	902.14	6.11	24.92	3
聚乙二醇干扰素 α	319.38	1.94	7	320.83	2.08	0.45	7	793.86	5.37	147.44	4

表 3 2017-2019 年南京地区抗血小板与抗凝血药物的 DDDs、构成比、增长率及排序

药品名称	2017				2018				2019					
	DDD _s ×1000	排序	序号比	DDC (元)	DDD _s ×1000	排序	增长率%	序号比	DDC (元)	DDD _s ×1000	排序	增长率%	序号比	DDC
恩替卡韦	5825.44	1	1	17.67	7486.42	1	28.51	1	12.86	7999.12	1	6.85	1	10.62
阿德福韦酯	1903.29	2	1	9.43	1459.76	3	-23.30	1	7.03	971.62	3	-33.44	1.67	5.87
拉米夫定	930.36	3	0.6	1.15	727.82	4	-21.78	1	10.30	550.14	4	-24.41	1.5	9.38
富马酸替诺福韦	924.87	4	1	11.79	2057.52	2	122.47	1	11.62	2279.94	2	10.81	1	13.96
替比夫定	648.29	5	1.67	19.38	329.90	5	-49.11	1.2	18.4	174.59	6	-47.08	1.17	17.6
重组人干扰素 α	218.22	6	1	27.85	290.11	6	32.94	0.83	24.89	355.90	5	22.68	0.6	25.35
聚乙二醇干扰素 α	21.59	7	1	147.94	24.74	7	14.60	1	129.67	64.33	7	160.02	0.57	123.41

3 讨论

HBV 是一类嗜肝性病毒, 主要由乙肝表面抗原 (HBsAg) 组成的包膜与核衣壳构成^[6]。近年来, 虽然, 乙肝疫苗的接种已经在源头上很大层面上控制了 HBV 的传播, 但是, 目前全球还没有研发出能够根除治愈 HBV 的药物, 防治 HBV、降低患者死亡率、发病率和经济损失对社会造成巨大影响仍然是医学界中的重要难题之一。本文统计分析南京地区 37 家医院, 都是能够收治乙肝患者的医院, 覆盖了约南京地区 90% 公立医院的抗 HBV 药物使用, 大体上反映了南京地区该

类药物的利用趋势。

3.1 抗 HBV 药物的年销售金额、年 DDDs 及增长率

通过表 1 可以看出, 南京地区抗 HBV 药物 2017~2019 三年的年销售金额稍有下降, 平均下降率为 5.19%; 年 DDDs 逐年升高, 平均增长率为 9.17%。这种趋势发生的原因可能: ①近年来, 随着人们对于乙型肝炎的认识的提高, 以及免疫规化和安全防护的实施, 乙型肝炎的早发现早治疗的国民意识日渐加强; ②根据国家卫健委的数据, 2019 年中国乙肝的报告发

病数为 100 万余例, 其中, 成年人群中的 HBV 发病率呈现增长, 这说明防治 HBV 在我国仍然是一个漫长的过程。

3.2 抗 HBV 药物的销售金额、构成比及增长率

从表 2 可知, 在销售金额方面: 恩替卡韦已经连续 3 年位居第 1, 且恩替卡韦所占总销售金额的比例 3 年均超过 55%。替诺福韦、重组人干扰素 α 与聚乙二醇干扰素 α 的销售金额逐年上涨, 恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定与拉米夫定的销售金额逐年降低。恩替卡韦表现为这一异常现象的原因推测可能与江苏省跟进国家药品集采与使用 (“4+7”) 相关。阿德福韦酯、替比夫定与拉米夫定销售金额下降幅度较大的原因可能与药物本身的耐药性以及不良反应的增加, 限制临床使用相关。替诺福韦销售金额的增长幅度较大, 尤其是在 2018 年, 增长率是 2017 年的 17.95 倍, 这可能与替诺福韦耐药率低, 且 HBV-DNA 转阴率最高, 临床上使用广泛相关。

3.3 抗 HBV 药物的 DDDs、构成比及增长率

由表 3 可见, 恩替卡韦、替诺福韦、重组人干扰素 α 与聚乙二醇干扰素 α 的 DDDs 逐年增长, 阿德福韦酯、拉米夫定与替比夫定的 DDDs 逐年降低。从构成比角度来看, 恩替卡韦的 DDDs 值连续三年位居于榜首, 且逐年增长, 平均增长率为 17.68%, 3 年来占总的 DDDs 值均 >55%。这个结果也与 2019 版《慢性乙型肝炎防治指南》的推荐相符。

拉米夫定, 首个用于临床一线治疗抗 HBV 的药物, 生物利用度可高达 85%, 且不受肝肾功能异常患者的影响, 但因其严重的耐药性与停药后的反跳限制了其在临床上的使用^[7]。据相关文献报道, 拉米夫定的耐药率逐年增长, 且年增速接近 20%, 5 年后的耐药率可高达 80%^[8]。故而, 拉米夫定因受自身较高耐药性影响使其在 2017~2019 年中 DDDs 有所下降, 但也因其高度选择性使其 B/A 值逐年增加并在 2018 年与 2019 年均表现为 >1。

替比夫定是一种强大的 HBV 特异性抑制剂, 属于妊娠 B 级药物, 但后期发现其治疗 2 年之后的耐药率超过 20%^[9], 且容易发生肌肉损伤、周围神经病变等诸多不良反应, 临床上也不推荐其它干扰素类药物联用^[10]。因此较大幅度降低了替比夫定在临床上的应用, 使其 DDDs 值逐年下降, 下降率高达 48.10%。

阿德福韦酯属于嘌呤类衍生物, 是第二代抗 HBV 的核苷类药物^[11]。该药物与拉米夫定相对比抗 HBV 能力较弱, 耐药率也相对较低, 但持续使用也易引发耐

药突变^[12]。研究显示, 阿德福韦酯持续服用 2 年, 会逐渐产生耐药性, 超过 5 年耐药率将高达 20%, 并逐渐发生各种不良反应, 如肾毒性、低磷软骨病与低钙血症等^[13]。故在临床实际应用中不作为首选抗 HBV 的治疗药物。这也是阿德福韦酯在 2017~2019 年中 DDDs 持续下降的原因之一, 尽管其 B/A 值持续三年 >1, 平均 DDC 值为 7.44 元。

恩替卡韦属于鸟嘌呤核苷类抗 HBV 药物, 其强大的抑制作用贯穿于 HBV-DNA 复制的起始、逆转录与正链合成的三个阶段, 是抗 HBV 的理想型一线药物^[13]。据相关数据统计分析, 在初始使用恩替卡韦治疗 HBV 的患者, 使用 5 年后累计发生的耐药率仅为 1.2%^[14-15]。此外, 恩替卡韦还可用于治疗 2~11 岁的儿童^[16]。因此在 2017~2019 年该药物的 DDDs 逐年增长, 且 B/A 值持续三年均等于 1, 也进一步提示恩替卡韦销售金额与用药人数同步性良好。

替诺福韦属于一种新型的无环腺嘌呤核苷酸类, 抑制逆转录酶, WHO 指南推荐替诺福韦与恩替卡韦是目前治疗 HBV 的一线用药^[17]。有研究显示^[18], 过往使用替比夫定或拉米夫定发生耐药的 HBV 患者, 可优先选择替诺福韦治疗; 而曾使用化疗药物或激素以及其他药物的患者, 可短时间使用替诺福韦预防恩替卡韦发生耐药^[16]。因此, 恩替卡韦与替诺福韦在 2017~2019 年的 DDDs 值均逐年增长, 且 B/A 值均为 1, 这提示这两个药物的销售金额与用药人数同步性较好, 具有一致的经济效益与社会效益。另外, 替诺福韦在 2018 年与 2019 年的 DDC 值相差甚大, 这但是销售金额与 DDDs 值相差较小, 这可能与江苏省实行的 “4+7” 集采政策相关。

干扰素类药物主要分为重组人干扰素 α 与聚乙二醇化的干扰素 α , 具有抗 HBV 与调节机体免疫双重功效^[19]。该类药半衰期长, 药效持久, 疗程固定, 耐药率低, 且血清抗原转换率高, 但因其价格较高, 且需要注射使用, 对于一些特殊人群用药依从性较差, 因此临床上使用受限^[20]。所以, 干扰素类药物持续三年的 DDDs 值逐年增高, 但是整体数值不高, 且 B/A 值逐年下降。

4 总结

综上所述, 2017~2019 年南京地区 37 家医院抗 HBV 药物的应用趋势与我国指南推荐结果相一致, 说明用药结构较为合理。在具体制剂方面: 阿德福韦酯、拉米夫定与替比夫定因其使用后耐药率以及不良反应的增加, 使得使用率有所下降; 新型药物制剂恩替卡

韦、替诺福韦逐渐上升为抗 HBV 的主导药物; 干扰素类药物因其价格较高且依从性较差的缘故, 增长较慢。另外, 本次统计分析的药物其 DDC 值有逐渐降低的趋势, 这应该是与国家针对一线抗 HBV 药物的降价政策相关, 也提示我国医保政策的覆盖面越来越广。但因本次仅采集了南京地区 2017-2019 年 3 年的资料, 应在以后的工作当中进一步的扩充数据, 并从多个维度来分析。

参考文献

- [1] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ. 2019,3,1,97(3):230-238.
- [2] Smolders EJ, Burger DM, Feld JJ, et al. Review article: clinical pharmacology of current and investigational hepatitis B virus therapies[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2020,1,51(2):231-243.
- [3] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Updates included in the ATC/DDD index[EB/OL].(2018-11-26)[2019-11-30].https://www.whoocc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典药典[M].2020 版. 北京: 中国医药科技出版社.
- [5] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 新编药物学[M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:416-425.
- [6] Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection[J]. Nat Rev Dis Primers. 2018,6,7, 4:18035.
- [7] Boffito M, Waters L, Cahn P, et al. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection[J]. AIDS Res Hum Retroviruses. 2020 Jan, 36(1):13-18.
- [8] 陆群. 南通大学附属第三医院 2017—2019 年核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒药物使用情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(33):17-20+24.
- [9] 吴丹娜, 王敏, 韩方璇, 等. 2010-2014 年南京地区核苷类抗病毒用药分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (23): 5364-5366+5370.
- [10] 陈萍. 抗乙型肝炎病毒核苷类药物治疗乙型肝炎研究新进展[J]. 北方药学, 2016, 13(01):93-94.
- [11] Zhu S, Yang YH, Gao RW, et al. Clinical features of hypophosphatemic osteomalacia induced by long-term low-dose adefovir dipivoxil[J]. Drug Des Devel Ther. 2017 Dec 27, 12:41-45.
- [12] 马洪斌. 慢性乙型肝炎抗 HBV 病毒治疗现状及研究进展分析[J]. 继续医学教育, 2019, 33(05):145-147.
- [13] Xiang Q, Liu Z, Yu Y, et al. Osteomalacia and renal failure due to Fanconi syndrome caused by long-term low-dose Adefovir Dipivoxil: a case report[J]. BMC Pharmacol Toxicol. 2020 Jun 5, 21(1):43.
- [14] 萨可佳, 王金叶, 陈瑞家, 等. 我院 2017~2019 年口服抗乙型肝炎病毒药物用药分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(01):200-201.
- [15] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology. 2009 May, 49(5):1503-14
- [16] 徐炼红. 单用替诺福韦酯与单用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效刍议[J]. 世界复合医学, 2020, 6(01): 187-189.
- [17] De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)[J]. Biochem Pharmacol. 2016, 11, 1, 119:1-7.
- [18] 何美芝, 谢玥, 王汇敏, 等. 乙型肝炎病毒感染特殊人群的抗病毒治疗新进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (10):1529-1533.
- [19] 姜晓月, 侯婷婷, 苗薇薇, 等. 抗乙肝药物研究现状[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(11):12-13.
- [20] 王哈申其其格. 慢性乙型肝炎病毒感染的治疗进展应用研究[J]. 国际感染病学(电子版), 2020, 9(02):337-338.

收稿日期: 2022 年 6 月 20 日

出刊日期: 2022 年 8 月 11 日

引用本文: 计成, 汤涛, 饶惠珍, 王皓, 2017-2019 年南京地区抗乙型肝炎病毒药物利用分析[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(6): 5-10.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220245

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS