

2014 年至 2016 年某院门诊药房抗结核药物的应用

王芳, 王洁, 丁红梓

东南大学医学院附属南京胸科医院药学部, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 通过南京市胸科医院门急诊抗结核药的应用分析, 促进临床合理用药。**方法** 对南京市胸科医院 2014 年至 2016 年门急诊抗结核药 23 个品种、用量、销售金额、用药频度等进行回顾性分析、统计。**结果** (1) 南京市胸科医院门急诊抗结核药销售金额逐年增加。各年度一线抗结核药销售金额占销售总额的 20% ~ 30%, 二线抗结核药占销售总额的 70% ~ 80%。注射剂型金额构成比不到 10%, 以口服剂型为主。(2) DDDs 排名, 各年度前 3 名均属于一线抗结核用药, 分别是乙胺丁醇、异烟肼和利福平。第 4 名和第 5 名属于二线抗结核药。(3) DDDc 排名前 3 名属于新型抗结核药。**结论** 一线抗结核药仍占主导地位, 用药合理。二线抗结核药疗效显著, 受临床青睐。新型抗结核药市场前景良好, 适用于耐多药和广泛耐药结核病。通过血药浓度检测及基因多态性研究, 调整抗结核药给药剂量, 实现抗结核病个体化治疗, 减少耐药率、复发率, 降低不良反应, 减轻患者经济负担, 是一种新探索。

关键词: 抗结核药物; 金额; 用药频度; 日均费用; 血药浓度; 基因检测

中图分类号: R 52 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1570-04

结核病是由结核分支杆菌引起的慢性传染病, 以呼吸道传播为特点, 是世界上最主要的传染性疾病。近年来结核病在全球各地死灰复燃, 结核分枝杆菌耐药率增加, 尤其是多重耐药结核菌株的出现, 使得全球疫情再度蔓延。根据中国在 1990 年、2000 年和 2010 年 3 次全国结核病流行病学调查结果表明, 20 年来我国的结核病发病率降低 50%, 死亡率降低 80%^[1], 但我国耐多药结核病疫情十分严峻, 结核菌耐药病例数居世界首位, 成为全球 27 个耐多药/广泛耐药结核病 (MDR/XDR-TB) 高负担国家的成员之一。药物因素是造成耐药结核病的基础。抗结核药物的不合理使用是重要原因之一, 特别是二线抗结核药物使用不规范的现象频繁^[2]。因此, 在这种形势下, 规范抗结核药, 特别是二线抗结核药物的临床应用显得尤为重要。本文对南京市胸科医院结核病专科医院 2014 年至 2016 年门急诊抗结核药的用药情况进行回顾性统计分析, 旨在了解其用药趋势和合理情况, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 原始数据由医院信息系统 (HIS 系统) 提供的用药信息, 并结合美康临床药学系统, 运用 Excel 软件对 2014 年至 2016 年南京胸科医院门急

诊药房抗结核药进行分类统计并排序, 包括药品的品名、规格、使用数量、销售金额等。

1.2 方法 运用软件将 3 年来门急诊抗结核药物的销售金额和用药频度 (DDDs)、日均费用 (DDC) 作为分析指标, 进行排序归类统计。限定日剂量 (DDD) 主要根据《全国结核病防治手册》、《国家处方集》(2009 版)、《新编药理学》(17 版) 以及医院临床实际使用情况确定。同一药物不同剂型、规格、厂家折算为同一单位后求和。DDDs = 药品全年消耗的总量/该药的 DDD 值。DDDs 越大, 药物的使用频率越高, 反应临床对该药的选择倾向性越大^[3]。日均费用 (DDC) = 药品全年的销售总额/该药的 DDDs 值。用来衡量该药治疗费用的高低。DDC 越低, 表明该药日治疗费用越低^[4]。

2 结果

2.1 基本情况 南京市胸科医院门急诊使用抗结核药按照通用名及同一通用名不同规格列入统计的共有 23 个品种。有一线抗结核药, 也有二线抗结核药, 有传统经典抗结核药, 也有新型抗结核药, 有口服剂型及注射剂型。

2.2 销售金额 2014 ~ 2016 年一线抗结核药与二线抗结核药, 口服剂型与注射剂型抗结核药其销售金额及构成比详见表 1。抗结核药销售金额逐年增长。各年度一线抗结核药销售金额占销售总额的 20% ~ 30%, 二线抗结核药占销售总额的 70% ~ 80%。注射剂型金额构成比不到 10%, 以口服剂型为主。

表 1 门、急诊各抗结核药销售金额及构成比

排序	2014 年		2015 年		2016 年	
	金额(万元)	构成比(%)	金额(万元)	构成比(%)	金额(万元)	构成比(%)
总额	435.3141		481.2804		487.7161	
一线用药总额(含经典药)	90.7985	20.86	119.9160	24.92	140.3332	28.77
二线用药总额(含新型药)	344.5156	79.14	361.3644	75.08	347.3829	71.22
口服剂型	406.4856	93.38	435.4397	90.48	441.6418	90.55
注射剂型	28.8285	6.62	45.8407	9.52	46.0743	9.45

表 2 门、急诊各种抗结核药销售金额及构成比

药品名称	2014 年			2015 年			2016 年		
	金额(万元)	构成比(%)	排序	金额(万元)	构成比(%)	排序	金额(万元)	构成比(%)	排序
乙胺丁醇片	35.0629	8.05	5	38.6654	8.03	4	31.6396	6.49	7
异烟肼片	5.6428	1.30	15	11.3113	2.35	13	38.2953	7.85	5
利福平胶囊	21.1178	4.85	8	22.8236	4.74	10	20.9696	4.30	10
利福喷丁胶囊	22.4847	5.17	7	23.4773	4.88	8	20.0049	4.10	11
盐酸左氧氟沙星胶囊(左克)	73.3341	16.85	1	71.4803	14.85	1	54.7907	11.23	3
左氧氟沙星片(可乐必妥)	17.0765	3.92	9	32.8140	6.82	6	59.5302	12.21	2
对氨基水杨酸异烟肼片(力克菲蒺)	45.8504	10.53	3	59.5952	12.38	2	44.3684	9.10	4
对氨基水杨酸异烟肼片(神奇)	32.7700	7.53	6	32.6818	6.79	7	21.1557	4.34	9
吡嗪酰胺片	12.0970	2.78	11	16.7486	3.48	12	25.8655	5.30	8
丙硫异烟胺片	3.5163	0.81	18	2.7199	0.57	20	3.0164	0.62	20
莫西沙星片	62.1256	14.27	2	57.6612	11.98	3	64.5545	13.24	1
阿米卡星注射剂	1.4768	0.34	23	4.7232	0.98	17	4.6170	0.95	19
异烟肼注射剂	2.9931	0.69	19	3.8381	0.80	18	8.4087	1.72	15
克拉霉素缓释片	16.6470	3.82	10	16.7697	3.48	11	11.3553	2.33	13
利福布汀胶囊	43.6341	10.02	4	37.3780	7.77	5	32.6937	6.70	6
阿莫西林克拉维酸钾 4:1 片	8.1289	1.87	13	7.7346	1.61	14	5.5836	1.14	17
利福平注射剂(维夫欣)	3.6128	0.83	17	3.5272	0.73	19	2.5788	0.53	22
利福平注射液(舒兰新)	10.2721	2.36	12	23.0018	4.78	9	12.5758	2.58	12
卷曲霉素注射剂	4.3433	1.00	16	5.2782	1.10	16	9.9803	2.05	14
氯法齐明胶囊	2.6560	0.61	20	1.7524	0.36	21	2.5989	0.53	21
环丝氨酸胶囊	1.6928	0.39	22	0.4958	0.10	23	5.0302	1.03	18
利福平胶囊(II)	2.6487	0.61	21	1.3305	0.28	22	0.1893	0.04	23
盐酸莫西沙星氯化钠注射液(拜复乐)	6.1304	1.41	14	5.4723	1.14	15	7.9137	1.62	16

表 3 2014~2016 年度门诊急诊药房抗结核药的 DDDs、DDDc 排序以及 DDDc、DDDc 排序

药品名称	2014 年				2015 年				2016 年			
	DDDc	DDDc 排序	DDDc	DDDc 排序	DDDc	DDDc 排序	DDDc	DDDc 排序	DDDc	DDDc 排序	DDDc	DDDc 排序
乙胺丁醇片	556553.67	1	0.63	22	527327.00	1	0.64	22	527327.00	2	0.60	23
异烟肼片	503302.33	2	0.11	23	424940.67	2	0.27	23	569808.30	1	0.67	20
利福平胶囊	318694.00	3	0.66	21	338926.33	3	0.677	21	349459.70	3	0.60	22
利福喷丁胶囊	310705.38	4	0.72	20	332199.23	4	0.71	20	318380.80	4	0.63	21
盐酸左氧氟沙星胶囊(左克)	271607.75	5	2.70	14	271155.25	5	2.64	14	234817.50	5	2.33	15
左氧氟沙星片(可乐必妥)	11900.00	15	14.35	9	23600.00	10	13.907	9	47710.00	9	12.48	9
对氨基水杨酸异烟肼片(力克菲蒺)	147666.33	6	3.11	13	197193.22	6	3.027	13	164327.30	6	2.70	14
对氨基水杨酸异烟肼片(神奇)	83320.556	8	3.93	12	85283.78	8	3.837	12	61858.78	8	3.42	12
吡嗪酰胺片	132377.33	7	0.91	19	133852.33	7	1.257	18	153961.00	7	1.68	17
丙硫异烟胺片	17316.83	12	2.03	15	13610.00	14	2.00	16	16955.67	13	1.78	16
莫西沙星片	21398.00	10	29.03	8	20227.00	12	28.51	8	25541.00	12	25.27	8
阿米卡星注射剂	9114.00	17	1.62	17	26420.00	9	1.79	16	28856.50	10	1.60	18
异烟肼注射剂	17201.67	13	1.74	16	22758.33	11	1.69	17	25929.67	11	3.24	13
克拉霉素缓释片	18989.00	11	8.77	11	19580.00	13	8.56	11	14889.00	14	7.63	11
利福布汀胶囊	12611.00	14	34.60	5	11026.00	16	33.90	5	10876.50	15	30.06	5
阿莫西林克拉维酸钾 4:1 片	9123.33	16	8.91	10	8880.00	17	8.71	10	7214.00	16	7.74	10
利福平注射剂(维夫欣)	561.00	21	64.40	3	567.75	21	62.13	3	460.50	22	56.00	3
利福平注射液(舒兰新)	3094.00	18	33.20	6	7178.00	18	32.04	6	4356.00	17	28.87	6
卷曲霉素注射剂	1146.00	19	37.90	4	1450.00	19	36.40	4	3028.00	18	32.96	4
氯法齐明胶囊	830.00	20	32.00	7	575.00	20	30.48	7	934.00	20	27.83	7
环丝氨酸胶囊	230.00	22	73.60	2	75.00	23	66.10	2	775.00	21	64.91	2
利福平胶囊(II)	23934.50	9	1.11	18	12213.00	15	1.09	19	1858.00	19	1.02	19
盐酸莫西沙星氯化钠注射液(拜复乐)	194.00	23	316.00	1	178.00	22	307.43	1	288.00	23	274.78	1

2.3 2014~2016 各年度各抗结核药销售金额以及构成比及排序 2014 年销售金额排序前 3 位的为左克、莫西沙星片、力克菲蒺。2015 年销售金额排序前 3 位的为左克、力克菲蒺、莫西沙星片。2016 年销售金额排序前 3 位的为莫西沙星片、可乐必妥、左克。见表 2。

2.4 2014~2016 年各年度各抗结核药 DDDs 排序以及 DDDc 统计排序 DDDs 排名前 3 名均属于一线抗结核药,分别为乙胺丁醇片、异烟肼片、利福平胶囊。二线抗结核药左克销售金额构成比排名第一,其 DDDs 三年始终保持第 5 名。DDDc 排名前 3 名属于新型抗结核药。2014-2016 年各年度各抗结核药 DDDs 排序以及 DDDc 统计排序详见表 3。

3 讨论

本院是省级结核病专科医院,收治了大量周边省市复治、耐药结核病患者^[5],结核耐药率和 MDR 率均高于全国结核病耐药性基线,因此导致了抗结核药的用量、销售金额、DDDc 的逐年增加。随着医疗政策的改革,越来越多的结核病患者能够正确认识和接受规范抗结核病治疗。门诊患者基本以口服剂型给药,简单、方便、安全,易于接受。而注射剂型的使用大多为异烟肼和阿米卡星雾化吸入给药为主^[6],符合安全、有效、经济的用药原则。

现行结核病治疗的标准方案为 WHO 推荐的“督导短程化疗”策略,即异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺联合治疗 6 个月。异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺组成了经典一线抗结核病化疗药物。根据 DDDs 排名,前 3 名均属于一线抗结核药,说明在本院的抗结核患者的治疗中,抗结核经典基本用药仍为首选,这与结核病的基本治疗原则完全相符^[7]。

然而一线抗结核病治疗药物因药物不良反应严重,治疗周期长,快速耐药,临床应用受到极大限制。因此,WHO 推荐包括注射剂(阿米卡星和卷曲霉素),以及一些口服抑菌药(对氨基水杨酸钠、丙硫异烟胺)、氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星和莫西沙星)作为二线抗结核药物,用于耐多药结核的临床治疗使用^[8-10]。该类药物相比一线抗结核药在使用上并没有统一的治疗指南,建议实行患者个体化治疗方案。

本文结果可见,本院在抗结核治疗中应用氟喹诺酮类药物比较普遍,这与本院的难治、复治、耐药患者较多有关,但近年来由于氟喹诺酮类药物的滥用,结核分枝杆菌对其耐药程度越来越严重,明显影响了该药的临床疗效,因此加强对二线抗结核药的应用监管,加强血药浓度检测和药物利用评价,避免滥用造

成结核菌以及其他细菌对此类药物的快速、普遍耐药显得尤为重要^[11-14]。有研究显示,对于氟喹诺酮类药物的使用,需要严格按适应证^[15-16]。

长效制剂利福喷丁胶囊抗菌活性强,最低抑菌浓度(MIC)比利福平低 2~10 倍,提示其比利福平有更强的杀菌效力^[17],口服吸收好,消除半衰期较利福平延长 4~5 倍,每周只需给药 2 次,是本院临床应用广泛的二线抗结核药。2014 年至 2016 年抗结核药利福喷丁胶囊的 DDDs 始终排名第 4,该药物价格低廉,DDDc 排名 3 年来从第 7 落至 20,直至 2016 年排名第 21,患者经济承受力小,临床应用广泛。

对氨基水杨酸异烟肼为抗结核药物复方制剂,是一种独立的抗结核药物,在药理作用上不是传统抗结核药物单药累加的作用,而是一种增进疗效的新型复方制剂,是治疗耐多药结核病的有效药物之一^[18]。从临床使用看,该药的毒性低,服用方便,耐受性好,结核杆菌耐药发生率低,作为二线抗结核药主打,在本院门诊急诊抗结核药的应用中,无论是销售金额排序,还是 DDDs 排序,始终在 6 到 8 名之间徘徊,地位稳固。

近几年新型抗结核病药物的研发已经取得较大进展。根据近 3 年来出现的新型抗结核药,无论是环丝氨酸、氯法齐明、莫西沙星注射剂,还是克拉霉素缓释片、利福布丁胶囊,其 DDDs、DDDc 排名都靠后,临床应用仅限于复治结核、耐多药结核患者。从销售金额排序显示,日均费用 DDDc 排名靠前。在用药过程中还要考虑患者的经济承受能力,合理使用有限的医药资源,切实减轻患者的经济负担。

本院抗结核药治疗目前多采用常规的化疗方案,药物用法用量固定,不良反应高,其原因复杂,与患者用药依从性、自身基因及抗结核药物之间相互作用等因素有关^[19-24]。研究报道,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺低血药浓度发生率分别为异烟肼 2%~48%,利福平 5%~78%,吡嗪酰胺 1%^[25-27]。

近年来,我们开展了多项有关抗结核药物的应用研究,包括抗结核药物血药浓度监测及基因多态性研究。研究表明,N-乙酰转移酶 2(NAT₂)、肝药酶 P450C19(CYP2C19)的基因多态性对异烟肼和利福平血药浓度有影响。通过调整给药剂量实现了抗结核药物个体化治疗,可提高临床疗效,减少结核病耐药、复发,降低药物不良反应,减轻患者经济负担。

相信通过医务人员的共同努力,会使抗结核药用药更合理,耐药更少,疗效更佳,能更好的攻克结核病的治疗难题。

参考文献

- [1] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(2): 65-66.
- [2] 刘小秋, 姜世闻. 我国 4 个结核病专科医院对肺结核患者的转诊及治疗现状分析[J]. 中国防痨协会结核病控制专业委员会 2010 学术研讨会, 2012.
- [3] 李玉平. 2007~2009 年我院抗结核药利用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 493-495.
- [4] 张君. 我院 2005~2006 年口服中成药应用分析[J]. 中国药房, 2007, 18(27): 2135-2137.
- [5] 许盈, 刘荣芳, 徐剑文, 等. 冈田酸诱导 NG108-15 细胞 tau 蛋白过度磷酸化过程中 PTEN 蛋白水平的变化[J]. 海峡药学, 2007, 19(10): 15-18.
- [6] 唐继英. 经纤维支气管镜注药联合雾化吸入治疗支气管结核的疗效观察[J]. 医药, 2016, 10(5): 00175.
- [7] Ciolli S, Leoni F, Gigli F, et al. Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients[J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(1): 171-173.
- [8] 刘明亮, 冯连顺, 柴芸, 等. 氟喹诺酮类抗菌药物抗结核作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(3): 190-198.
- [9] 师少军, 李忠芳, 陈华庭, 等. 喹诺酮类药物对耐多药肺结核病的合理应用[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(3): 141-144.
- [10] 彭建梅, 易来龙, 胡春梅, 等. 左氧氟沙星治疗耐多药肺结核近期疗效观察[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(5): 295-296.
- [11] 王倩, 闫忠芳, 黄淑萍, 等. 我国结核病耐药状况及其变化趋势分析[J]. 中国药房, 2007, 18(2): 93-96.
- [12] 黄捷晖, 沈小芳, 郑建, 等. 无锡市城区登记肺结核患者一线抗结核药物耐药特征和相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(3): 530-532.
- [13] 张丽霞, 王静宜, 吴敏, 等. 天津市一线抗结核药物的耐药变迁与临床督导机制的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(2): 336-338.
- [14] 郑扬, 夏辉, 赵雁林. TREK Sensititre (R) MYCOTB 检测结核分枝杆菌对一、二线抗结核药物的敏感性研究[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(6): 597-602.
- [15] 刘一典, 桂徐蔚, 景玲杰, 等. 耐多药结核分枝杆菌临床分离株 30 株对氟喹诺酮类及二线注射类抗结核药敏感性的分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(4): 1565-1568.
- [16] 崔振玲, 王洁, 陆俊梅, 等. 结核分枝杆菌临床分离株对三种氟喹诺酮类药物的敏感性分析研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(12): 1947-1952.
- [17] 王庆枫, 高孟秋, 马丽萍, 等. 利福喷汀治疗耐利福平肺结核的疗效分析[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(6): 382-385.
- [18] 孙丽, 席家宁, 康丽君, 等. 对氨基水杨酸异烟肼对耐 INH 及 PAS 结核菌株的耐药实验观察[J]. 中国防痨杂志, 2001, 23(2): 110-111.
- [19] Campanerut-Sú PA, Ghiraldi-Lopes LD, Meneguello JE, et al. Proteomic and morphological changes produced by subinhibitory concentration of isoniazid in Mycobacterium tuberculosis[J]. Future Microbiol, 2016, 11: 1123-1132.
- [20] Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients[J]. J Toxicol Sci, 2008, 33(2): 187-195.
- [21] Denti P, Jeremiah K, Chigutsa E, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in newly diagnosed pulmonary TB patients in tanzania[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141002.
- [22] McIlleron H, Wash P, Burger A, et al. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4): 1170-1177.
- [23] Mukherjee A, Velpandian T, Singla M, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol in Indian children[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 126.
- [24] Park JS, Lee JY, Lee YJ, et al. Serum levels of antituberculosis drugs and their effect on tuberculosis treatment outcome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(1): 92-98.
- [25] 刘诚诚, 金海霞, 徐建, 等. 结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 基因型与异烟肼血药浓度关系的研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(3): 179-182.
- [26] 胡苹, 张晓庆, 郝晓晖, 等. CYP2C19 基因多态性对肺结核患者利福平血药浓度的影响及个体化用药的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(6): 3-5.
- [27] Adole P, Kharbanda P, Sharma S. N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphism as a predisposing factor for phenytoin intoxication in tuberculous meningitis or tuberculoma patients having seizures-A pilot study[J]. Indian Journal of Medical Research, 2016(5): 581-590.

收稿日期: 2017-05-20 修回日期: 2017-06-22 编辑: 王宇