

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.037

某眼科医院2016年至2017年抗青光眼药物临床应用分析

谢晓露, 陈沛洪, 朱俊峰[△], 许晓琼

(汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 广东 汕头 515041)

摘要:目的 评价某眼科医院抗青光眼药物的使用情况与变化趋势,为临床合理用药提供参考。方法 统计医院2016年至2017年抗青光眼药物使用类别,分析其销售金额和构成比,计算其用药频度(DDDs)与限定日费用(DDC)。结果 该院2016年至2017年用药金额最多的前3类抗青光眼药物分别为前列腺素衍生物、碳酸酐酶抑制剂和肾上腺素受体激动剂,用药频度(DDDs)前3位的为马来酸噻吗洛尔滴眼液、布林佐胺滴眼液、酒石酸溴莫尼定滴眼液,限定日费用(DDC)最低的为马来酸噻吗洛尔滴眼液。结论 该院近年抗青光眼药物使用结构较为经济、合理、有效,其中 β 肾上腺素受体阻滞剂被作为主要抗青光眼药物使用,符合规范。

关键词:抗青光眼药物;销售金额;用药频度;限定日费用;合理用药

中图分类号:R969.3;R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0117-04

Clinical Application of Antiglaucoma Drugs from 2016 to 2017 in an Eye Hospital

XIE Xiaolu, CHEN Peihong, ZHU Junfeng, XU Xiaoqiong

(Joint Shantou International Eye Center, Shantou University and The Chinese University of Hongkong, Shantou, Guangdong, China 515041)

Abstract: Objective To evaluate the use and trend of antiglaucoma drugs in an eye hospital, and to provide reference for rational drug use in the clinic. **Methods** The categories of antiglaucoma drugs used in our hospital from 2016 to 2017 were counted, the sales amount and constituent ratio were analyzed, the DDDs and DDC were calculated. **Results** From 2016 to 2017, the top three sales amount of antiglaucoma drugs used in our hospital were prostaglandin derivatives, carbonic anhydrase inhibitors and adrenergic receptor agonists, the top three DDDs were Timolol Maleate Eye Drops, Brinzolamide Eye Drops and Brimonidine Tartrate Eye Drops, the lowest of DDC was Timolol Maleate Eye Drops. **Conclusion** The use of antiglaucoma drugs in our hospital in recent years is more economical, reasonable and effective. The β -blockers are used as the main antiglaucoma drugs, which conform to the principle for using antiglaucoma drugs.

Key words: antiglaucoma drugs; sales amount; DDDs; DDC; rational drug use

青光眼是以视神经乳头结构改变为特征的进展性视神经病变,可导致视野发生相应改变,世界卫生组织已将其列为第二大致盲眼病。目前,中国约有1500万青光眼患者,其中300万患者已单眼失明,120万患者已双眼失明^[1-3],青光眼治疗药物费用每年高达48亿美元^[4]。预计到2020年,中国青光眼患者将达600万^[5]。青光眼的预防和治疗已成为中国重大公共卫生问题。目前,青光眼的治疗手段主要包括药物、激光和手术治疗,尽管近几年激光和手术治疗已取得巨大进步,但药物治疗仍是控制青光眼眼压的主流手段^[6-7]。本研究中分析了抗青光眼药品的使用结构、临床使用特点、药品使用情况和发展趋势,在考虑治疗有效、安全的前提下,结合患者的经济能力,为制订用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院的阳光用药电子监控系统提取汕头国际眼科中心2016年至2017年抗青光眼药物的使用情况,并进行统计与分析,对于同一品种不同规格、不同厂家的均折算成同一单位后求和,作为该药物的消耗总剂量。

1.2 调查方法

采用药物用药频度(DDDs)分析法和金额排序法。

限定日剂量(DDD)根据《中国药典临床用药须知》(2015年版)、《新编药理学》(第17版),以及药品说明书推荐的成人平均日剂量。滴眼液的DDD值参照药品说明书推荐的单日双眼用药滴数。

DDDs是以限定日剂量为单位的全年某药品消耗量,用于动态比较与用药结构分析。其值越大,说明该药使用频度越高,反映临床对该药的选择倾向越大^[8]。 $DDDs = (\text{某药的用药数量} \times \text{规格}) / \text{该药的DDD值}$,其中滴眼液的DDDs = 该滴眼液的销售总瓶数 $\times$ 该滴眼液单瓶的总滴数 / 该药的DDD值。

限定日费用(DDC)即以药物用药金额除以该药的DDDs,代表药物的总体价格水平,表示应用该药物的平均日费用。DDC越大,表示患者的经济负担越重^[9-10]。 $DDC = \text{某药的销售总金额} / \text{该药的DDDs}$ 。

2 结果

2.1 各类抗青光眼药物的使用情况

2016年,临床使用抗青光眼药物的销售金额为131.10万元,品种数为14种,其中局部滴眼剂为12种,口服剂型1种,静脉滴注剂型1种。2017年销售金额为133.34万元,品种增加了3个局部滴眼剂,分别为他氟前列素滴眼液、布林佐胺噻吗洛尔滴眼液和溴莫尼定噻

第一作者:谢晓露,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电话)0754-88393525(电子信箱)xxl@jsiec.org。

[△]通信作者:朱俊峰,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0754-88393578(电子信箱)jsieczjf@163.com。

吗洛尔滴眼液。抗青光眼药物用药金额最多的为前列腺素衍生物,其次为碳酸酐酶抑制剂和肾上腺素激动剂。抗青光眼药物使用频次较高的为 β 肾上腺素受体阻滞剂,其次为碳酸酐酶抑制剂和肾上腺素激动剂。详见表1和表2。

表1 2016年至2017年各类抗青光眼药物用药金额及DDDs

药物类别	品种数	2016年		2017年	
		金额(万元)/构成比(%)	DDDs	金额(万元)/构成比(%)	DDDs
前列腺素衍生物	4	38.20/28.92	45 000	33.73/25.30	47 635
碳酸酐酶抑制剂	2	33.40/25.28	104 302	31.16/23.37	103 368
肾上腺素受体激动剂	1	27.59/20.89	86 025	29.89/22.42	101 400
β 肾上腺素受体阻滞剂	4	12.76/9.66	173 650	15.23/11.42	192 175
胆碱受体激动剂	1	1.45/1.10	11 638	1.20/0.90	11 363
固定配方制剂					
肾上腺素受体激动剂+ β 受体阻滞剂	1			0.40/0.30	675
碳酸酐酶抑制剂+ β 受体阻滞剂	1			1.25/0.94	4 350
前列腺素衍生物+ β 受体阻滞剂	2	18.47/13.98	25 815	20.25/15.19	29 890
高渗剂	1	0.23/0.17	1 154	0.23/0.17	1 095
合计		132.10/100.00		133.34/100.00	

表2 2016年至2017年医院各类抗青光眼药物的DDDs占比(%)

药物类别	2016年	2017年
前列腺素衍生物	10.07	10.66
碳酸酐酶抑制剂	23.34	23.13
α_2 肾上腺素受体激动剂	19.25	22.69
β 肾上腺素受体阻滞剂	38.86	43.01
胆碱受体激动剂	2.60	2.54
固定配方制剂	5.78	7.81
高渗剂	0.26	0.25

2.2 各种抗青光眼药物使用频度分析

由表3可见,2016年至2017年,医院抗青光眼药物DDDs排前5位的依次为马来酸噻吗洛尔滴眼液、布林佐胺滴眼液、酒石酸溴莫尼定滴眼液、醋甲唑胺片和盐酸左布诺洛尔滴眼液。其中,马来酸噻吗洛尔滴眼液有2个厂家[山东博士伦福瑞达制药有限公司(简称山东博士伦)和武汉五景药业有限公司(简称武汉五景)],求和算出总销售量后,再计算DDDs值和DDC值。

可见,DDDs排名前列的均是局部用滴眼液,其中噻吗洛尔滴眼液的DDDs值最大,说明其使用频率最高。而大部分前列腺素衍生物的DDDs相对较小,其可能与其价格过高和储存要求限制了其使用。甘露醇注射液的DDDs最低,主要因其为静脉滴注给药,在院内只在眼压持续不降的情况下使用。

根据DDC值及其排名可知,DDC值排前5的药物分别为他氟前列素滴眼液、拉坦噻吗滴眼液、曲伏前列素滴眼液(进口)、拉坦前列素滴眼液(进口)和溴莫尼定

噻吗洛尔滴眼液,其中3种为前列腺素衍生物,2种为固定配方制剂。而DDC值相对较低的排前5位的分别为硝酸毛果芸香碱滴眼液、0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液(山东博士伦)、盐酸卡替洛尔滴眼液、2%硝酸毛果芸香碱滴眼液和盐酸倍他洛尔滴眼液(进口),其中3种为 β 肾上腺素受体阻滞剂,2种为胆碱受体激动剂。

3 讨论

3.1 青光眼药物使用机制

青光眼是以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,病理性眼压增高是其主要危险因素。眼压升高水平和视神经对压力损害的耐受性与青光眼视神经萎缩和视野缺损的发生和发展有关^[11]。眼压越高,高眼压持续时间越长,导致视神经损害的危险性越大,降眼压治疗是临床唯一被证实可实现延缓青光眼性视神经萎缩和视野缺损进展的干预手段。EMGT研究发现^[12],药物降眼压治疗3个月后,眼压自基线每多降低1 mmHg,可降低10%视野进展风险。而CGS研究证实^[13],眼压每升高1 mmHg,视野进展风险增加19%。目前,临床用于治疗青光眼的降眼压药物主要包括胆碱受体激动剂、 β 肾上腺素受体阻滞剂、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、前列腺素衍生物和碳酸酐酶抑制剂等。

3.2 各类青光眼药物单用情况

β 肾上腺素受体阻滞剂是抗青光眼治疗药物的一线首选药物, β 肾上腺素受体阻滞剂通过抑制睫状上皮细胞的 β 受体,减少房水的生成降低眼压,效果好,价格低廉,是广大青光眼患者的首选药物。由表1和表3可知, β 肾上腺素受体阻滞剂的用药金额相当于用药金额最高的前列腺素衍生物的1/3,但其DDDs值是后者的4倍,2016年和2017年DDDs值均排在首位,2016年2个厂家的0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液DDC仅为0.26元和0.55元。可见, β 肾上腺素受体阻滞剂在该院仍作为抗青光眼治疗的一线药品。

碳酸酐酶抑制剂为磺胺类药物,其作用机制主要是抑制眼组织中的碳酸酐酶II型同工酶,减少房水分泌,为抗青光眼治疗的常用药物,其家族主要有多佐胺滴眼液、布林佐胺滴眼液、醋甲唑胺片和乙酰唑胺片。汕头国际眼科中心常用的碳酸酐酶抑制剂品种有布林佐胺滴眼液和醋甲唑胺片。本研究结果显示,2016年至2017年的碳酸酐酶抑制剂类药品用药金额仅次于前列腺素衍生物,DDDs值仅次于 β 肾上腺素受体阻滞剂,且2年浮动幅度较小,可见碳酸酐酶抑制剂类药物为青光眼的次选用药。

肾上腺素受体激动剂可通过激动 α 和 β 受体,抑制房水生成和增加葡萄膜巩膜外流来达到降低眼压的作用,包括可乐定、肾上腺素、地匹福林和溴莫尼定。医院目前使用的肾上腺素受体激动剂只有酒石酸溴莫尼

表3 2016年至2017年各种抗青光眼药物的DDDs和DDC值

药品名称	规格	DDD	2016年		2017年	
			DDDs	DDC(元)	DDDs	DDC(元)
0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液(山东博士伦)	5 mL: 25 mg	4.00	28 850	0.55	142 400	0.52
0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液(武汉五景)	5 mL: 25 mg	4.00	80 175	0.26		
2%硝酸毛果芸香碱滴眼液	5 mL: 0.1 g	8.00	8 188	1.66	7 150	1.52
贝美前列素滴眼液(进口)	3 mL: 0.9 mg	2.00	6 750	5.75	5 760	5.38
贝美素噻吗洛尔滴眼液	3 mL: 0.9 mg: 15 mg	2.00	17 490	5.90	19 290	5.49
布林佐胺滴眼液(进口)	5 mL: 50 mg	4.00	97 800	3.22	98 825	3.00
布林佐胺噻吗洛尔滴眼液	5 mL	4.00			4 350	2.88
酒石酸溴莫尼定滴眼液	5 mL: 10 mg	4.00	86 025	3.21	101 400	2.95
拉坦前列素滴眼液	2.5 mL: 125 μg	2.00	1 800	5.39	9 450	4.34
拉坦前列素滴眼液(进口)	2.5 mL: 125 μg	2.00	15 175	9.36	15 150	7.87
拉坦噻吗洛尔滴眼液	2.5 mL	2.00	8 325	9.79	10 600	9.11
曲伏前列素滴眼液(进口)	2.5 mL: 0.1 mg	2.00	21 275	9.00	17 200	8.44
他氟前列素滴眼液	2.5 mL: 37.5 μg	2.00			75	10.78
硝酸毛果芸香碱滴眼液	5 mL: 25 mg	8.00	3 450	0.28	4 213	0.28
溴莫尼定噻吗洛尔滴眼液	5 mL	4.00			675	5.88
盐酸倍他洛尔滴眼液(进口)	5 mL: 12.5 mg	4.00	4 025	1.90	875	1.86
盐酸卡替洛尔滴眼液	5 mL: 100 mg	4.00	19 025	1.05	13 800	0.90
盐酸左布诺洛尔滴眼液(进口)	5 mL: 25 mg	4.00	41 575	2.02	35 100	1.85
醋甲唑胺片	0.05 g	0.05	65 020	2.86	45 430	3.28
甘露醇注射液	50 mL	50.00	406	2.00	1 095	2.13

定滴眼液,其单一品种的销售金额和DDDs值与碳酸酞酶抑制剂类药品相当。

胆碱受体激动剂能直接兴奋M胆碱能受体,收缩瞳孔括约肌,引起前房角间隙扩大,房水易于循环,眼压下降。医院使用的胆碱受体激动剂主要为毛果芸香碱,由表3可见,医院毛果芸香碱的使用率很低,可能因为其眼部副作用、禁忌证多和需要多次给药等限制了其临床使用。目前,也仅用于手术、激光治疗前或青光眼急诊治疗。

前列腺素衍生物是通过增加葡萄膜-巩膜外流途径降低眼压的抗青光眼药,其单独使用或联用其他药物均有良好的降眼压作用,相对于其他种类抗青光眼药,其具有不良反应少、作用时间长、患者用药依从性好的优点。目前,此类药物在欧美等国家已逐渐取代马来酸噻吗洛尔滴眼液而成为治疗青光眼的首选药。本研究结果显示,前列腺素衍生物DDDs值在5种单成分药物中使用率仅高于胆碱受体激动剂,此类药物的DDC值普遍比其他单成分药物高。可见,限制其在临床广泛使用的主要原因是价格较高,仅作为无法耐受其他品种或疗效不佳时的选择。

3.3 各类青光眼药物联用情况

由于每一类抗青光眼药物均只有一定的降眼压幅度,因此青光眼患者单一用药往往不能达到理想的目标眼压,即阻止视功能损害进一步发展的安全眼压,尤其

对于基线眼压较高的患者,临床上常需要联合2~4种药物才能控制病情的进展。常用联合用药方案包括β肾上腺素受体阻滞剂联合碳酸酞酶抑制剂、前列腺素衍生物、α₂肾上腺素受体激动剂或胆碱受体激动剂。青光眼联合用药包括非固定配方的联合用药(UFCT)和固定配方复合制剂(FCF)。UFCT即联合使用2种以上的上述青光眼药物,药物的剂量和用药次数均直接叠加。UFCT的降眼压作用通常优于单一用药,但也存在不少问题,首先,用药次序在后的药物对之前的药物有洗脱作用,影响局部药物浓度^[14];其次,用药次数较单一用药时明显增加,频繁局部用药使滴眼液所含防腐剂在眼部的浓度升高,对眼表产生不可逆性损害,导致严重干眼、角膜新生血管等严重不良反应,PISELLA等^[14]对4 107例青光眼患者的随访结果显示,使用含防腐剂青光眼药物的患者眼痒、烧灼感、异物感、干眼、流泪等刺激症状发生率较使用不含防腐剂药物的患者显著增加,同时提示防腐剂对眼表组织的损伤呈剂量和频率依赖性,用药次数增加影响患者的正常工作和生活,影响用药依从性。

为了更安全和便利地进行青光眼联合用药治疗,FCF已成为青光眼药物治疗的新趋势。其根据2种不同抗青光眼的药理活性,按一定比例组合,既发挥2种药物的优点,又减少不良反应^[15-16]。FCF的优点:1)协同作用增强了降眼压效果,与相应UFCT的降眼压作用