

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.002

2016年至2018年南京各级医院抗哮喘药物利用和可获得性分析*

王璐璐¹, 戴惠珍², 李 歆^{3,4△}

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008; 2. 江苏省医药情报研究所, 江苏 南京 210029; 3. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; 4. 南京医科大学全球健康中心, 江苏 南京 211166)
摘要:目的 分析南京2016年至2018年抗哮喘药物的使用情况,促进临床合理使用。方法 根据江苏省医药情报研究所提供的2016年至2018年南京56家医院抗哮喘药物的销售数据,采用金额排序法和用药频度分析法,回顾性分析抗哮喘药物的销售金额;所有抗哮喘药物用药频度(DDDs)和限定日费用(DDC)等,同时评价抗哮喘药物的可获得性。结果 共涉及19个品种,销售金额排名前3位的药物分别为布地奈德、孟鲁司特钠和布地奈德福莫特罗;DDDs排名前3位的药物分别为沙美特罗替卡松、异丙托溴铵和孟鲁司特钠,总销售金额和总DDDs均呈增长趋势;除沙美特罗替卡松和异丙托溴铵外,其余药物销售金额与DDDs序号的比值均在0.17~2.00范围内;DDC排名前3位的药物分别为多索茶碱、特布他林和倍氯米松;各类抗哮喘药物在二、三级医院的可获得性均较高,在一级医院的可获得性极低。结论 南京抗哮喘药物用量增长稳定,类别结构较完善,总体上可满足不同层次和类型哮喘患者的用药需求,但一级医院抗哮喘药物可获得性较低。为满足用药需求,应提高一级医院抗哮喘药物的可获得性。

关键词:抗哮喘药物;用药频度;销售金额;可获得性;合理用药;药事管理;南京

中图分类号:R969.3;R974+.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0006-06

Utilization and Availability of Anti-Asthma Drugs in Hospitals at All Levels in Nanjing from 2016 to 2018

WANG Lulu¹, DAI Huizhen², LI Xin^{3,4}

(1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, China 210008; 2. Jiangsu Medicine Information Institute, Nanjing, Jiangsu, China 210029; 3. College of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 211166; 4. Center for Global Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 211166)

Abstract: **Objective** To analyze the utilization of anti-asthma drugs in Nanjing from 2016 to 2018, and to promote the clinical rational use of anti-asthma drugs. **Methods** According to the sales data of anti-asthma drugs in 56 hospitals in Nanjing from 2016 to 2018 provided by Jiangsu Institute of Medical Information, the utilization of anti-asthma drugs in Nanjing was analyzed retrospectively in respect of the consumption sum, defined daily doses (DDDs) and defined daily cost (DDC) by using amount analysis and drug frequency analysis. The availability of anti-asthma drugs was also evaluated. **Results** There are 19 varieties of anti-asthma drugs in Nanjing. The top three anti-asthma drugs in the list of consumption sum were budesonide, montelukast and budesonide formoterol. In terms of DDDs, salmeterol fluticasone, ipratropium bromide and montelukast ranked top three. The consumption sum and DDDs of all the anti-asthma drugs increased year by year in Nanjing. The ratio of serial number of consumption sum and DDDs of anti-asthma drugs was in the range of 0.17~2.00 except for salmeterol fluticasone and ipratropium bromide. The top three anti-asthma drugs in the list of DDC were doxofylline, terbutaline and beclometasone. The availability of anti-asthma drugs was relatively high in the secondary and tertiary hospitals, but very low in primary hospitals. **Conclusion** The dosage of anti-asthma drugs in Nanjing increases steadily, and the category structure is relatively perfect, which can generally meet the medication needs of patients with different levels and types of asthma. The availability of anti-asthma drugs in primary medical institutions is low. In order to meet the medication needs of patients, the availability of anti-asthma drugs in primary medical institutions should be improved.

Key words: anti-asthma drugs; defined daily doses; consumption sum; availability; rational drug use; pharmaceutical administration; Nanjing

哮喘严重危害患者的身体健康,给家庭和社会带来了沉重负担,已成为全球共同关注的公共卫生问题^[1]。据不完全统计,全球哮喘患者人数至少有3亿,我国约有3 000万。随着工业科技的不断发展、生态环境的严重污染及饮食习惯的改变,哮喘发病率和死亡率在全球范围内呈逐年升高趋势^[2]。有针对性地使

用药物控制或预防,可有效改善肺通气,减轻哮喘症状,降低病死率。为了解南京地区抗哮喘药物的使用情况、可获得性及趋势,本研究中回顾性分析了南京56家医院2016年至2018年抗哮喘药物的使用情况,总结存在的问题,为临床合理使用抗哮喘药物提供参考。现报道如下。

*基金项目:国家自然科学基金面上项目[71673147]。

第一作者:王璐璐,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)32298250@qq.com。

△通信作者:李歆,男,博士研究生,教授,研究方向为医药卫生管理与药物政策,(电子信箱)xinli@njmu.edu.cn。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据江苏省医药情报研究所提供的南京 56 家医院(包括三级医院 20 家、二级医院 11 家和一级医院 25 家)2016 年至 2018 年抗哮喘药物的销售数据,包括药品名称、规格、金额、数量等。根据药物作用机制的不同将抗哮喘药物分为 6 个类别,即吸入用糖皮质激素(ICS)、 β_2 受体激动剂、M 胆碱受体拮抗剂、白三烯受体拮抗剂、黄嘌呤类药物和过敏介质阻释剂(由于无法分离仅用于治疗哮喘的过敏介质阻释剂的数据,故未列入统计,而将复合制剂作为第六类抗哮喘药物进行分析)。针对不同类型患者需要使用不同类别的药物,为总体评价各类抗哮喘药物的可获得性,本研究中参考了世界卫生组织/国际健康行动机构(WHO/HAI)的标准化调查法,并进行了简化,把南京各级医院是否能提供各类别的抗哮喘药物作为其可获得性的评价指标。

1.2 方法

采用金额排序法和用药频度分析法,将南京 56 家医院 2016 年至 2018 年使用的抗哮喘药物按其品种、用量、销售金额等进行统计、分析,采用限定日剂量(DDD)、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、销售金额与 DDDs 序号的比值(B/A)及复合年均增长率(CAGR)作为分析指标^[3]。DDD 为某药物治疗主要适应证的成人平均日剂量,根据 WHO 推荐的 DDD、2015 年版《中华人民共和国临床用药须知》和药品说明书确定。 $DDDs = \text{某药的总用量} / \text{该药的 DDD 值}$,可直观反映药品的使用情况,值越大说明该药的选择性越大,可作为不同药品间比较的指标。 $DDC = \text{某药的零售金额} / \text{该药的 DDDs}$,药物总体的 DDC 值代表药物的总体价格水平,表示患者使用该药的日均费用,某药的 DDC 值越大,反映患者的经济负担越重。对销售金额、DDDs 从高到低排序并编号,得出各药的销售金额序号(B)和 DDDs 序号(A),计算 B/A 值,反映销售金额与用药人次是否同步。比值接近 1,表明该药销售金额与 DDDs 同步性较好;比值小于 1,表明该药价格较高;比值大

于 1,表明该药价格较低。 $CAGR = [(\text{止年费用或用量} / \text{始年费用或用量})^{1/(\text{止年} - \text{始年})} - 1] \times 100\%$,CAGR 反映特定时间段内用药金额和 DDDs 的年度增长率。

药物的可获得性是指在所调查医院中可提供该药的医院占所调查医院总数的比例。若低于 30%,表示可获得性非常低;介于 30% ~ 49% 之间,表示可获得性较低;介于 50% ~ 80% 之间,表示可获得性较高;大于 80%,表示可获得性高^[4]。

2 结果

2.1 总销售金额、总 DDDs 和 CAGR

由表 1 可见,56 家医院 2016 年至 2018 年抗哮喘药物的总销售金额为 58 533.37 万元,CAGR 分别为 17.01% 和 8.66%,平均 CAGR 为 12.76%;总 DDDs 为 6 758.45 万日,CAGR 分别为 16.88% 和 14.98%,平均 CAGR 均增长率为 15.93%。除黄嘌呤类药物的用量逐年减少外,其余各类抗哮喘药物销售金额和用量均呈上升趋势,表明患者对抗哮喘药物的需求量在逐年增加。各类抗哮喘药物的总销售金额和 DDDs 排名基本稳定,销售金额排名前 3 位的分别为吸入性糖皮质激素(ICS)、复合制剂和白三烯受体拮抗剂,3 类药销售金额占销售总金额构成比的 70%。复合制剂、M 胆碱受体拮抗剂和白三烯受体拮抗剂 3 类药物的 DDDs 之和占总 DDDs 构成比的 80%。

2.2 DDDs、销售金额、排序及序号比值

结果见表 2。共有抗哮喘药物 19 种,所用品种保持稳定,各类药物的 DDDs 和销售金额排序无明显变化。2016 年至 2018 年,沙美特罗替卡松的 DDDs 居首位(共计 1 328 万日),占 19.65%;其次为异丙托溴铵的 DDDs(共计 1 179 万日),占 17.45%;第三是孟鲁司特钠的 DDDs(共计 1 119.7 万日),占 16.57%。布地奈德的销售金额居首位(共计 15 475.75 万元),其次为孟鲁司特钠(共计 10 507.94 万元),第三为布地奈德福莫特罗(共计 7 465.51 万元)。上述 3 种药品的销售金额之和占抗哮喘药物总销售金额的 57.15%。19 种抗哮喘药物的 B/A 值范围在 0.17 ~ 5.00 之间。其中,B/A 值介于 0.80 ~ 1.20 的药品有 8 种,表明大部分药物销

表 1 2016 年至 2018 年各类抗哮喘药物销售金额、DDDs 及 CAGR

Tab. 1 The consumption sum,DDDs and compound annual growth rate of various anti-asthma drugs from 2016 to 2018

药物类别	销售金额					DDDs				
	2016 年(万元)	2017 年(万元)	2018 年(万元)	合计(万元)	CAGR(%)	2016 年(万日)	2017 年(万日)	2018 年(万日)	合计(万日)	CAGR(%)
吸入性糖皮质激素	4 834.53	6 140.70	6 372.08	17 347.31	14.81	225.22	283.58	310.34	819.14	17.39
β_2 受体激动剂	1 985.18	2 373.18	2 559.33	6 917.69	13.54	156.77	179.17	191.95	527.89	10.65
黄嘌呤类药物	893.72	979.69	998.75	2 872.16	5.71	45.49	42.11	40.27	127.87	-5.91
M 胆碱受体拮抗剂	2 490.10	2 662.68	2 894.85	8 047.63	7.82	579.14	698.58	791.16	2 068.88	16.88
白三烯受体拮抗剂	2 867.46	3 495.09	4 145.39	10 507.94	20.24	290.74	369.51	459.45	1 119.70	25.71
复合制剂	3 937.38	4 249.73	4 653.53	12 840.64	8.71	626.60	675.82	792.55	2 094.97	12.47

表 2 2016 年至 2018 年各类抗哮喘药物的 DDDs、销售金额、排序及 B/A 值
Tab. 2 DDDs, consumption sum, ranking and B/A value of various anti - asthma drugs from 2016 to 2018

药品名称	2016 年					2017 年					2018 年				
	DDD(日)	排序	销售金额(万元)	排序	B/A	DDD(日)	排序	销售金额(万元)	排序	B/A	DDD(日)	排序	销售金额(万元)	排序	B/A
沙美特罗替卡松	3 944 465.33	1	1 599.61	5	5.00	4 238 887.33	1	1 718.33	4	4.00	5 097 191.33	1	1 914.00	4	4.00
异丙托溴铵	2 922 370.00	2	869.01	8	4.00	4 119 598.33	2	1 189.90	7	3.50	4 753 181.67	2	1 323.77	7	3.50
孟鲁司特钠	2 907 428.50	3	2 867.46	2	0.67	3 695 058.70	3	3 495.09	2	0.67	4 594 508.00	3	4 145.39	2	0.67
噻托溴铵	2 868 984.00	4	1 621.09	4	1.00	2 866 230.00	4	1 472.79	6	1.50	3 158 388.00	4	1 571.08	6	1.50
布地奈德福莫特罗	2 232 002.25	5	2 280.18	3	0.60	2 427 990.00	6	2 471.92	3	0.50	2 786 197.50	5	2 713.41	3	0.60
布地奈德	1 999 051.67	6	4 285.65	1	0.17	2 575 795.33	5	5 601.61	1	0.20	2 680 178.00	6	5 588.48	1	0.17
沙丁胺醇	778 966.67	7	192.94	11	1.57	86 6421.50	7	284.46	11	1.57	942 811.83	7	262.26	11	1.57
丙卡特罗	393 349.50	8	258.42	10	1.25	485 593.00	8	331.72	10	1.25	500 601.00	8	340.52	10	1.25
氨茶碱	300 489.60	9	14.06	16	1.78	249 135.00	10	20.59	15	1.50	221 674.58	11	24.84	16	1.45
特布他林	253 838.57	10	1 455.18	6	0.60	271 494.70	9	1 671.80	5	0.56	318 387.58	9	1 806.87	5	0.56
倍氯米松	210 197.33	11	522.54	9	0.82	209 797.87	11	510.52	9	0.82	312 821.33	10	726.13	9	0.90
班布特罗	126 365.00	12	50.65	13	1.08	155 780.00	12	64.00	12	1.00	88 980.00	14	37.81	14	1.00
多索茶碱	91 985.90	13	870.12	7	0.54	99 811.50	13	947.70	8	0.62	95 650.25	13	952.29	8	0.62
倍氯米松福莫特罗	87 742.00	14	57.59	12	0.86	91 352.00	14	59.48	13	0.93	42 066.00	17	26.12	15	0.88
茶碱	60 270.00	15	9.25	17	1.13	70 559.50	15	11.04	17	1.13	83 913.50	15	21.23	17	1.13
氟替卡松	42 917.50	16	26.34	15	0.94	50 175.00	16	28.56	14	0.88	110 375.00	12	57.47	13	1.08
妥洛特罗	15 044.80	17	27.83	14	0.82	10 449.30	17	19.34	16	0.94	63 323.75	16	107.51	12	0.75
二羟丙茶碱	2 125.00	18	0.28	18	1.00	1 625.00	19	0.35	19	1.00	1 450.00	19	0.38	19	1.00
福莫特罗	123.80	19	0.15	19	1.00	1 987.50	18	1.84	18	1.00	5 430.00	18	4.36	18	1.00

售金额与 DDDs 同步性较好,临床和患者可选择范围较广;B/A 值介于 0.17~0.80 的药品有 5 种,表明药品价格相对较高,患者经济压力较大;B/A 值介于 1.20~5.00 的药品有 6 种,表明药品价格相对便宜,患者接受程度较高。

2.3 DDC 值及排序

除黄嘌呤类药物外,大部分抗哮喘药物 2016 年至 2018 年的 DDC 值呈波动性降低趋势,其中福莫特罗降幅明显,从 2016 年度 DDC 值排名第 6 位降至 2018 年的第 8 位。DDC 排名靠前即药价较高的 3 种药物分别为多索茶碱、特布他林和倍氯米松,其 DDC 值在 23~99 元范围内。其余黄嘌呤类药物价格都不高。详见表 3。

2.4 可获得性分析

由表 4 可见,各类抗哮喘药物在二、三级医院的占比均大于 90%,保持了较高的可获得性。抗哮喘药物配备比例较多,药品类别结构较完整。而一级医院除黄嘌呤类药物外,其他抗哮喘药物的可获得性都较低,2016 年至 2018 年,一级医院的可获得性虽有上升趋势,但 M 胆碱受体拮抗剂、白三烯受体拮抗剂和复合制剂的可获得性仍很低。

3 讨论

3.1 ICS

糖皮质激素是目前对抗变态反应炎症最有效的药

表 3 2016 年至 2018 年各类抗哮喘药物的 DDC 值及排序
Tab. 3 DDC and ranking of various anti - asthma drugs from 2016 to 2018

药品名称	2016 年		2017 年		2018 年	
	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序
多索茶碱	94.59	1	94.95	1	99.56	1
特布他林	57.33	2	61.58	2	56.75	2
倍氯米松	24.86	3	24.33	3	23.21	3
布地奈德	21.44	4	21.75	4	20.85	4
妥洛特罗	18.50	5	18.51	5	16.98	5
福莫特罗	11.75	6	9.28	8	8.03	8
布地奈德福莫特罗	10.22	7	10.18	6	9.74	6
孟鲁司特钠	9.86	8	9.46	7	9.02	7
丙卡特罗	6.57	9	6.83	9	6.80	9
倍氯米松福莫特罗	6.56	10	6.51	10	6.21	10
氟替卡松	6.14	11	5.69	11	5.21	11
噻托溴铵	5.65	12	5.14	12	4.97	12
沙美特罗替卡松	4.06	13	4.05	14	3.76	14
班布特罗	4.01	14	4.11	13	4.25	13
异丙托溴铵	2.97	15	2.89	16	2.79	15
沙丁胺醇	2.48	16	3.28	15	2.78	16
茶碱	1.54	17	1.57	18	2.53	18
二羟丙茶碱	1.33	18	2.17	17	2.64	17
氨茶碱	0.47	19	0.83	19	1.12	19

表4 2016年至2018年各类抗哮喘药在各级医院的可获得性(%)
Tab. 4 The availability of various anti-asthma drugs in hospitals at all levels (%)

药物类别	2016年			2017年			2018年		
	三级医院	二级医院	一级医院	三级医院	二级医院	一级医院	三级医院	二级医院	一级医院
吸入性糖皮质激素	95.00	90.91	40.00	100.00	100.00	52.00	95.00	100.00	72.00
β_2 受体激动剂	100.00	90.91	84.00	100.00	90.91	80.00	95.00	100.00	76.00
黄嘌呤类药物	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
M胆碱受体拮抗剂	90.00	90.91	16.00	95.00	90.91	40.00	95.00	100.00	56.00
白三烯受体拮抗剂	100.00	90.91	12.00	100.00	90.91	16.00	100.00	100.00	40.00
复合制剂	90.00	90.91	24.00	90.00	90.91	32.00	95.00	100.00	36.00

物,能通过抑制气管炎症,进而有效控制哮喘症状,作为一线抗哮喘药物用于临床已有多数。2012年,Von MUTIUS等^[5]将激素列为哮喘管理的三大历史改变之一。为避免长期全身使用糖皮质激素带来的不良反应,目前长期抗炎、抗哮喘药物多采用局部作用强的倍氯米松、布地奈德、氟替卡松等以吸入方式给药,均可直接作用于靶器官,有效控制呼吸道炎症,改善肺功能,且给药剂量小,大部分进入胃肠道,在肝脏中99%迅速首过灭活,不良反应发生率较低。需要注意的是,长期使用ICS的患者撤药过快可能导致急性支气管哮喘发作和呼吸道炎症复发,因此ICS常作为哮喘预防用药或与其他平喘药联合使用。

由表1可见,ICS 2016年至2018年的年销售金额排首位,DDD_s排名第四,表明该类药物的售价较高而用量相对较小。其中,布地奈德抗炎效果是地塞米松的980倍,较倍氯米松强,首过代谢率高,雾化吸入安全,临床使用较多,用量居第5位,但其销售金额居19种抗哮喘药物之首,B/A为0.17,同步性差,价格偏高。另外,倍氯米松的DDC值排名第三,价格较高,该药附带的经济压力限制了其在临床的使用。除了价格因素,患者对激素类药物的抗拒意识也是用量受限的原因之一。

3.2 β_2 受体激动剂

β_2 受体激动剂通过激动呼吸道平滑肌的 β_2 受体,促使细胞内的环磷腺苷(cAMP)含量增加,抑制肌球蛋白磷酸化,使游离 Ca^{2+} 减少,达到松弛呼吸道平滑肌的目的,还可抑制炎症细胞释放过敏反应介质,降低血管通透性,减轻呼吸道水肿,发挥平喘作用,扩张支气管作用迅速,疗效明显,可缓解轻度至中度哮喘的急性症状,可预防运动性哮喘,在哮喘的治疗中占重要地位,但长期使用会发生 β 受体下调,产生低敏现象,同时还会引发骨骼肌震颤和支气管痉挛,加重气道炎症,特别是指南已明确指出不推荐单独使用长效 β_2 受体激动剂。由表2可见,福莫特罗的DDD_s用量排名靠后,其长期应用的安全性应引起关注。 β_2 受体激动剂在南京地区使用的品种有6种,剂型多样,口服剂型如特布他林、丙卡特罗、沙丁胺醇等骨骼肌震颤和支气管痉挛等不良反

应明显,因此限制了在临床的应用。妥洛特罗贴剂为新型 β_2 受体激动剂,采用结晶储存系统控制药物释放,每天1次,药物经皮吸收,可减轻全身不良反应,提高患者用药依从性,2018年用量上升明显。

3.3 复合制剂

由于ICS和 β_2 受体激动剂受各自不良反应所限,其优点又无法忽视,由此产生的ICS联合长效 β_2 受体激动剂的复合制剂是哮喘治疗过程中的革命性进展。糖皮质激素能增强 β_2 受体的转录和合成,抑制 β 受体下调;而 β_2 受体激动剂能通过磷酸化激活无活性的糖皮质激素受体,加强抗炎作用的同时减少激素用量^[8]。两者联用,具有协同抗炎和平喘作用,能获得相当于或加倍剂量的疗效,可减少较大剂量激素的摄入引起的不良反应,尤其适用于中度至重度持续哮喘患者的长期治疗,使用方便,提高了用药依从性。由表1至表3可见,复合制剂的总DDD_s占前位,总销售金额排第2位,其中,沙美特罗替卡松的DDD_s在19种药物中占首位,并呈逐年上升趋势,DDC约为4元,B/A值为5,表明其价格低廉,疗效良好,易被临床推荐和患者接受。

3.4 白三烯受体拮抗剂

白三烯在哮喘时的气道炎症反应过程中起着重要作用,还与哮喘和过敏性鼻炎的病理生理过程相关。白三烯对人体支气管平滑肌的收缩作用较组胺、血小板活化因子强约1000倍,且作用持续时间较长。其可刺激黏液分泌,增加血管通透性,促进黏膜水肿形成,还是中性粒细胞的趋化剂与激活剂,可吸引嗜酸性粒细胞和中性粒细胞向肺内迁移聚集,增加中性粒细胞黏附到血管内皮、脱颗粒和释放溶酶体酶。白三烯受体拮抗剂具有高度选择性,通过与位于支气管平滑肌等部位上的白三烯受体选择性结合,竞争性拮抗白三烯的作用,阻断器官对白三烯的反应,对支气管有舒张和保护作用,且无耐受性问题,还可补充激素所不能覆盖的部分抗炎作用。

由表1可见,白三烯受体拮抗剂2016年至2018年的销售总金额和总DDD_s在各类抗哮喘药物中均排名第三,是指南推荐的除ICS外唯一可长期用于哮喘控制的非激素类药物。2016年至2018年,南京使用的白三

烯受体拮抗剂只有孟鲁司特钠,其能减轻哮喘症状、改善肺功能,多以口服途径给药,使用方便,患者依从性较好,其不良反应轻微,主要有胃肠道不适,偶有皮疹、转氨酶升高及血管性水肿,停药后可恢复正常^[6]。其可单独用于轻度哮喘的治疗,也可联合其他药物用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘、咳嗽变异性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘的治疗。对于使用ICS或糖皮质激素联合 β_2 受体激动剂疗效不佳的哮喘患者,联用白三烯受体拮抗剂后,在肺功能改善、症状控制和生活质量提高等方面都有显著效果^[7]。由表2和表3可见,其DDD_s居第三,销售金额排名第二,排名靠前且均呈逐年增长趋势,但其DDC值排名7~8, B/A值为0.67,小于1,价格偏高,长期服用患者经济负担较重。

3.5 M胆碱受体拮抗剂

哮喘患者的 M_3 受体功能亢进,导致支气管平滑肌收缩、黏液分泌、血管扩张及炎性细胞聚集,诱发哮喘,但尚未研发出理想的选择性 M_3 受体拮抗剂。常用的季铵类M胆碱受体拮抗剂如噻托溴铵、异丙托溴铵等,对呼吸道M胆碱受体具有一定选择性拮抗作用,但对M受体各亚型无明显选择性。对于低剂量ICS未能控制症状的哮喘患者,使用噻托溴铵在缓解哮喘症状、改善肺功能等方面的效果与联用 β_2 受体激动剂无显著差异^[8]。对于规律ICS联合长效 β_2 受体激动剂吸入后病情控制不佳的重症患者,加用噻托溴铵治疗,可有效延长哮喘急性发作间隙,对于肺功能、症状等方面的改善效果均明显优于安慰剂对照组^[9]。

由表1可见,M胆碱受体拮抗剂位于DDD_s的第2位,仅次于复方制剂,临床使用广泛。异丙托溴铵起效迅速、作用时间短、安全性高,DDD_s居第二;噻托溴铵作用时间为24 h,不易被胃肠道吸收,不良反应少,DDD_s排名第四,并逐年增长(见表2)。但两者DDC值排名均靠后(见表3),异丙托溴铵B/A值为4,价格低廉,易被患者接受,使用频率较高;噻托溴铵B/A值接近1,价格同步性也较好,说明目前临床所需求的是疗效确切、安全且价格低廉的药物。

M胆碱受体拮抗剂是最早用于治疗哮喘的药物,但易发生抗胆碱能药物常见不良反应,如口干、痰液黏稠、中枢神经系统兴奋等,妊娠早期和青光眼或前列腺肥大患者应慎用,故在一定程度上限制了其更广泛地使用。

3.6 黄嘌呤类药物

黄嘌呤类药物有氨茶碱、茶碱、多索茶碱和二羟丙茶碱,价格便宜,销售金额排名靠后(见表1)。黄嘌呤类药物能非选择性抑制平滑肌细胞内磷酸二酯酶活性,减少cAMP水解,升高细胞内cAMP水平,发挥舒张平滑肌作用;还可增强膈肌和肋间肌的收缩力,消除呼吸肌疲劳,改善通气;抑制炎性介质释放和炎性细胞活性。

茶碱类药物的安全治疗窗窄,使用时需密切关注血药浓度。血药浓度超出正常范围时会发生胃肠道、心血管和神经系统的不良反应,且通过P450酶系列竞争代谢的药物相互作用多,血药浓度易受影响。安全性低是其使用受限的主要原因,该类药物的用量排名靠后,且有逐年降低趋势。近年来,茶碱类药物缓控释剂型的发展,避免了该类药物的血药浓度的大幅度波动,提高了耐受性,延长了作用时间,因此用量略有回升。新型茶碱类药物多索茶碱能迅速松弛支气管平滑肌,改善症状,且不良反应少,药效优于氨茶碱。2016年至2018年,茶碱类药物用量维持稳定,但其价格昂贵,DDC值排名第一(见表3),B/A值小于1,不作为常规药物使用。

3.7 抗哮喘药物可获得性

由表4可见,该类药物的二级和三级医院的可获得性高、覆盖面广,而部分药物在一级医院的可获得性非常低。这说明,由于抗哮喘药物受市场需求调控程度较大,购药或就诊的患者数量和种类多的二、三级医院可获得性较高,表明可获得性与临床需求和药品生产厂家的市场策略有关;此外,还与患者习惯到大医院就医有关。而一级医院抗哮喘药物用量较少,容易出现药品配备率低和短缺问题,从而影响患者在一级医院购买和使用抗哮喘药物,不利于分级转诊制度中引导慢性病患者由二级以上医院向下转诊的推进。随着国家基本药物制度的贯彻实施和国家基本药物目录的不断完善,抗哮喘药物在各级医院特别是一级医院的可获得性都有了不同程度地提高,但距离预期目标还有差距。亟需有关部门加强药品供应的监测,防止药品短缺情况频繁发生,并适当增加对一级医院的补贴,协助其提高医疗水平,同时积极推进分级转诊制度的实施,从而提高一级医院药品的可获得性,减轻患者负担,满足患者实际用药需求,促进医疗资源合理使用。

3.8 小结

南京市自2015年10月实施药品零差价以来,药品单价降低,2016年至2018年抗哮喘药物的销售金额却呈逐年上升趋势,除了哮喘患者人数在不断增加外,还表明临床和患者对哮喘的预防与治疗的重视程度有所提升,这与加大了对哮喘管理的宣教力度有关。

随着临床医学对哮喘病因和发病机制的深入研究,抗哮喘从单纯的扩张支气管治疗向抗炎、抗过敏等多环节发展,其转归与预后和科学合理的药物治疗方案密切相关^[10]。南京抗哮喘药物总体用量增长稳定,各类药物均有涵盖,类别结构较完善,能满足不同层次、不同类型哮喘患者的用药需求,以复合制剂、M胆碱受体拮抗剂和白三烯受体拮抗剂为主,使用基本符合临床治疗指南和基本药物制度,疗效好、安全性高、价格便宜的药物普遍受到患者和医师的认可。ICS的用量较低,与广大患