

· 临床药学 ·

2018年版与2012年版国家基本药物目录中血液系统用药的对比与分析

宋发祥¹, 宋明婵², 马宇丹², 刘玲^{2*} (1. 濮阳市食品药品检验检测中心, 濮阳 457001; 2. 河南大学, 开封 475001)

摘要 目的: 比较2012年版《国家基本药物目录》与现行2018年版《国家基本药物目录》中血液系统用药的增减情况, 分析新版基本药物目录中增删药物的原因, 为临床用药提供参考。方法: 采用归纳法和统计分析法, 比较两版目录中血液系统用药的品种、剂型、规格等方面的异同, 通过文献检索分析增删药物优劣。结果: 与2012年版基本药物目录相比, 2018年版基本药物目录中血液系统药物新增了甲钴胺、吲哚布芬、重组人促红细胞生成素、利伐沙班、替格瑞洛、达比加群酯、重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物(rPA)六种药物, 删减了右旋糖酐(40, 70)、双嘧达莫两种药物; 在剂型、规格方面, 增加了右旋糖酐铁口服溶液剂型和凝血酶冻干粉200单位这一规格。结论: 与2012年版《国家基本药物目录》相比, 现行的2018年版《国家基本药物目录》中血液系统的药物品种更加齐全, 剂型、规格更加合理。

关键词: 国家基本药物目录; 血液系统用药; 药品不良反应; 临床疗效

中图分类号: R95; R973 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)02-0241-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.02.014

Comparison and Analysis of Blood System Medications in National Essential Drugs List of 2012 and 2018 Editions

Song Faxiang¹, Song Mingchan², Ma Yudan², Liu Ling^{2*} (1. Puyang Food and Drug Inspection and Testing Center, Puyang 457001, China; 2. Henan University, Kaifeng 475001, China)

Abstract Objective: To compare the changes of the blood system medications in *National Essential Drugs List* of 2018 and 2012 Editions and analyze the reasons for adding and removing drugs in the new edition of the essential drugs list so as to provide references for clinical medication. **Methods:** Inductive method and statistical analysis were used to compare the similarities and differences of the varieties, dosage forms and specifications of blood system drugs in two editions, and advantages and disadvantages of adding and removing drugs were analyzed through document retrieval as well. **Results:** Compared with *National Essential Drugs List* of 2012 Edition six drugs of the blood system such as methylcobalamin, indobufen, recombinant human erythropoietin, rivaroxaban, ticagrelor, and dabigatran etexilate recombinant human tissue plasminogen kinase derivative (rPA) were added, and dextran (40, 70) and dipyridamole were removed in the 2018 edition. In terms of dosage forms and specifications, iron dextran oral solution dosage forms and the specification of 200 units for thrombin lyophilized powder were added. **Conclusion:** Compared with *National Essential Drugs List* of 2012 Edition, the current 2018 edition has more complete blood drug types and more reasonable dosage forms and specifications. **Keywords:** National Essential Drugs List; hematological medication; adverse drug reactions; clinical efficacy

作者简介: 宋发祥, 主管药师; 研究方向: 食品药品检验检测; E-mail: 13781318883@163.com

通信作者: 刘玲, 博士研究生, 讲师; 研究方向: 药事管理与法规; E-mail: nanyangliuling@163.com

为保障群众基本用药,减轻医药费用负担,国家建立了基本药物制度。基本药物是由世界卫生组织(WHO)在1977年提出的一个概念。保障基本药物的充分提供成为基本卫生保健的重要要素之一。基本药物是适应基本医疗卫生需求,剂型适宜,价格合理,能够保障供应,公众可公平获得的药品。我国基本药物遴选是按照防治必需、安全有效、价格合理、使用方便、中西药并重、基本保障、临床首选和基层能够配备的原则,结合我国用药特点,参照国际经验,合理确定品种(剂型)和数量。自1982年颁布第一版《国家基本药物目录》,现已更新8次,目前现行版本为2018年版《国家基本药物目录》。

2018年版目录主要是在2012年版目录基础上进行调整完善。总体来看,2018年版目录具有以下特点:一是增加了品种数量,由原来的520种增加到685种,其中西药417种、中成药268种(含民族药)。二是优化结构,突出常见病、慢性病以及负担重、危害大的疾病和公共卫生等方面的基本用药需求,注重儿童等特殊人群用药,新增品种包括了肿瘤用药12种、临床急需儿童用药22种等。三是进一步规范剂型、规格,685种药品涉及品种剂型1110余个、品种规格1810余个。四是继续坚持中西药并重。五是强化了临床必需,这次目录调整新增的药品品种中,有11个药品为非医保药品,主要是临床必需、疗效确切的药品。

近年来,血液系统疾病发病率呈明显上升趋势,并且多发于免疫功能低下的儿童以及老年人,降低了人们的生活质量,严重危害了人们的生命健康。血液系统疾病一般分为红细胞疾病(如各类贫血)、白细胞疾病(如白血病)、凝血性疾病(如凝血功能障碍)以及血栓性疾病四类。对于症状较轻的血液系统疾病,目前主要采用口服用药及注射给药的方式,对于严重的血液系统疾病如白血病,目前主要采用骨髓移植、化疗及放疗的治疗方法。本文就2018年版《国家基本药物目录》与2012年版《国家基本药物目录》中收录血液系统药物情况,从类别、剂型、规格以及安全性等方面进行比较分析,探讨新版基本药物目录中血液系统用药增删药物的原因。

1 资料与方法

1.1 资料

原卫生部、原国家食品药品监督管理局、国家中医药管理局联合公布的《国家基本药物目录》(2012年版)^[1]和国家卫生健康委员会、国家中医药管理局联合公布的《国家基本药物目录》(2018年版)^[2]。

1.2 方法

对比以上两版目录中有关血液系统药物的品种、数目、剂型、规格,采用EXCEL软件统计分析和描述性分析《国家基本药物目录》(2012年版)和《国家基本药物目录》(2018年版)的血液系统用药方面的异同。通过查阅文献,探讨新版基本药物目录中血液系统用药增删的原因。

2 结果与分析

2.1 两版基本药物目录收录的血液系统药物类别比较分析

2018年版基本药物目录和2012年版基本药物目录中血液系统的分类依据一致,依据临床药理学分类,两版目录的二级类别相同(见表1),说明我国在基本药物目录分类上越发稳定、规范、成熟。

2.2 两版基本药物目录收录的血液系统药物品种数目比较分析

与2012年版基本药物目录收录的血液系统用药相比,现行版的基本药物目录在二级类别的具体用药数目上有较为明显的变化。2012年版基本药物目录中血液系统药物品种数目最多的为促凝血药,其次是抗贫血药;而现行版的基本药物目录中抗贫血药的品种数目位居第一,促凝血药和抗凝血及溶栓药位于第二位。2018年版基本药物目录在血液系统用药品种数目上,总体表现呈增加趋势,但又根据药品的不良反应和适应性差删除了部分药品。具体表现为抗凝血药及溶栓药增加了达比加群酯、利伐沙班、重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物(以下简称rPA)3种药物;抗贫血药新增了甲钴胺和重组人促红细胞生成素2种药物;抗血小板药新增了吲哚布芬和替格瑞洛2种药物,删除了双嘧达莫;血容量扩充剂删除了右旋糖酐(40,70)。详情见表1。

表1 两版基本药物目录中血液系统用药品种数量比较

二级类别	2012年版数量	2018年版数量	新增数量	删减数量
抗贫血药	6	8	2	0
抗血小板药	3	4	2	1
促凝血药	7	7	0	0
抗凝血药及溶栓药	4	7	3	0
血容量扩充剂	2	1	0	1
合计	22	27	7	2

2.3 两版基本药物目录收录的血液系统用药品种增删情况分析

与2012年版基本药物目录相比,现行的基本药物目录抗贫血药物、抗血小板药物、抗凝血药以及溶栓药药物总数都有所增加,血容量扩充剂药物数目有所减少。

抗贫血药物新增了甲钴胺和重组人促红素两种药物。甲钴胺的功能主要是促进血红细胞的成熟分裂和血红素的合成,维持血细胞的形态与功能,其治疗贫血效果好,副作用发生率低,且症状较轻。重组人促红细胞生成素是治疗肾性贫血的有效药物。肾性贫血发病率较高,但是治疗该病的基本药物却比较少,而重组人促红素治疗肾性贫血不仅疗效显著而且不良反应发生率低^[3],列入重组人促红细胞生成素有利于减轻患者的用药负担。

对于抗血小板药物,新增了吲哚布芬和替格瑞洛两种药物,删除了双嘧达莫。吲哚布芬是抗血小板药物,该药的治疗机制主要是通过抑制血小板环氧化酶的活性,阻断血小板的聚集。在2012年版基本药物目录中,抗血小板药物主要是阿司匹林以及双嘧达莫,吲哚布芬与其他抗血小板药物疗效相同,但与阿司匹林相比,吲哚布芬的不良反发生率低,且不容易发生胃肠道等不良反应^[4]。除此之外,吲哚布芬还具有价格便宜等优点,该药被列入基本药物目录有利于减轻患者的用药负担。替格瑞洛与氯吡格雷均是抗血小板聚集药物,然而2012年版基本药物目录中仅有氯吡格雷一种药物。替格瑞洛能显著降低心血管死亡率,与氯吡格雷相比较,替格瑞洛有更快、更好地抑制血小板聚集的作用^[5]。与此同时,替格瑞洛比氯吡格雷成本更低,能减轻患者的医疗负担。双嘧达莫是抗血小板药物,作用

机制为抑制血小板聚集,延长血小板寿命,从而达到抗凝作用。在心肌缺血时大量服用双嘧达莫,不会使缺血区血管明显扩张,反而会导致非缺血区的血管明显扩张,从而使缺血区供血更加不足,导致“窃血”现象,因此产生治疗矛盾。

抗凝血药及溶栓药新增了利伐沙班、达比加群酯、rPA三种药物。达比加群酯和华法林都属于抗凝血药及溶栓药,但2012年版基本药物目录仅收录了华法林,周芃等在口服达比加群酯对房颤经射频消融术后患者凝血指标及血浆BNP、血清神经肽Y水平的影响中指出,达比加群酯相较于华法林具有 $t_{1/2}$ 短、起效快的优势,同时还方便术后调整用药,更适合应用于术后可能出现的血栓栓塞及出血治疗^[6]。利伐沙班具有缓解血液凝固状态的作用,安全性较好,在临床上主要用于术后抗静脉血栓形成时发生严重出血和出血。与华法林相比,利伐沙班在常规实践中更有利于降低复发性静脉血栓栓塞症(VTE)和大出血的风险^[7],且其不良反应发生率低、治疗静脉血栓疗效显著、安全性高。rPA能提高患者的血管开通率^[8],临床上主要应用是对急性心肌梗死患者进行溶栓治疗,效果好,安全性高。就当今社会情况来看,急性心肌梗死发病率高,列入该药物有利于减轻患者的用药负担。

对于血容量扩充剂,2018年版基本药物目录删减了右旋糖酐(40,70)。低分子右旋糖酐能够抑制血小板聚集,临床主要应用于扩充血容量和维持血压,防止血栓形成等。国外曾有文献报道,右旋糖酐容易发生多种不良反应,多见恶心、呕吐、过敏性休克、发热等症状^[9],其中过敏性休克尤为突出,唐凤川指出低分子右旋糖酐的过敏致死发生率比青霉素更高^[10]。除此之外,低分子右旋糖酐还

易和其他药物发生配伍反应,生成低活性或毒性的络合物^[11],从而影响药效。

2.4 两版基本药物目录收录的血液系统用药规格比较分析

与2012年版基本药物目录相比,血液系统用药规格更加完善,具体删减和新增情况:抗贫血药右旋糖酐铁增加了口服溶液剂这一新的剂型,共有两种规格5 mL:25 mg、10 mL:50 mg。抗贫血药中增加了甲钴胺和重组人促红细胞生成素(CHO细胞)两种新药,其剂型和规格分别为甲钴胺胶囊:0.5 mg,重组人促红细胞生成素注射液:2000 IU、3000 IU、10000 IU。抗血小板药新增了吲哚布芬、替格瑞洛两种新药,其剂型和规格分别为吲哚布片:0.2 g,替格瑞洛片:60 mg、90 mg。促凝血药中,凝血酶新增了200单位的规格。抗凝血药及溶栓药引入了3种药物,它们的剂型和规格分别为达比加群酯胶囊:110 mg、150 mg,rPA:注射用无菌

粉末18 mg,利伐沙班片:10 mg、15 mg、20 mg。

比较两版基本药物目录,改变规格的物主要是凝血酶,增加了冻干粉200单位的新规格。凝血酶是一种促凝血药物,具有凝血作用。根据韩国玲等^[12]报道的凝血酶的神经保护作用,凝血酶的治疗作用和剂量密切相关,大剂量的凝血酶具有神经毒性作用,小剂量的凝血酶不仅疗效高,还具有明显的对抗缺氧缺血等损伤神经的保护作用,且使用小剂量凝血酶预处理可减轻大剂量引起的脑水肿。

2.5 两版基本药物目录收录的血液系统用药剂型以及制剂数目对比分析

与2012年版基本药物目录相比,新版基本药物目录收录的血液系统用药制剂数目呈增加趋势,普通片剂数目增加了3种(吲哚布片、替格瑞洛片、利伐沙班片),删掉了1种(双嘧达莫片),注射用无菌粉末增加了1种,具体对比分析结果见表2。

表2 两版基本药物目录中血液系统用药剂型及制剂数目对比分析

制剂类型	2012年版制剂数目	2018年版制剂数目	增加数目
普通片剂	8	10	2
注射液	10	10	0
缓释片	1	1	0
肠溶片	1	1	0
冻干粉	1	1	0
口服溶液剂	0	1	1
注射用无菌粉末	2	3	1
胶囊	0	2	2

由表2可知,两版血液系统药物剂型都主要以片剂和注射剂为主,与2012年版基本药物目录相比,新版基本药物目录中收录的血液系统用药剂型发生改变的物主要是右旋糖酐铁,既保留了原有的注射液剂型,又增加了口服溶液剂新剂型,分析原因:缺铁性贫血是常见的营养缺乏疾病,传统的口服铁剂虽可以起到补铁作用,但服药同时往往出现上腹部不适、恶心、呕吐及腹泻或便秘等大量不良反应^[13]。对难以吞咽的婴幼儿等特殊群体,右旋糖酐铁口服液不仅具有较好的补铁作用,相比注射

液,口服制剂用药方便,依从性较高,能提高婴幼儿等特殊群体用药的依从性。体现了新版基本药物目录更加注重儿童用药的合理性和安全性。

但是口服制剂也有一定的缺点,例如在口服药物过程中容易对上消化道有不同程度的刺激作用,致使有些患者出现严重的消化道反应。特别有些不易控制的慢性失血、消化道对铁的吸收有障碍及伴有胃肠道疾病的病人,口服铁剂治疗效果不佳,但是采用注射铁剂则效果明显,副作用较少,治愈率及总有效率均显著高于口服制剂。因此,与

2012年版基本药物目录相比, 2018年版基本药物目录中保留了右旋糖酐铁注射液这一剂型。

3 讨论

与2012年版基本药物目录相比, 新版基本药物目录更加注重药物安全性方面的评价。例如, 新增药物吲哚布芬, 该药物和其他的抗血小板药物疗效相同, 但在安全性方面, 其药品不良反应少、程度轻。药物右旋糖酐(40, 70)在新版基本药物目录实施之前被广泛应用于治疗各种休克、血管栓塞等疾病。新版基本药物目录考虑其不良反应严重且发生率较高将其删除, 有利于提高临床用药的安全性。

2012年版基本药物目录收录的血液系统用药中, 抗贫血药物仅有注射液以及片剂, 这两种剂型均不适合于不能吞服的婴幼儿。新版基本药物目录在抗贫血药物中增加了口服溶液剂型, 与世界卫生组织基本药物标准清单中抗贫血药亚铁盐的剂型一致, 提高了婴幼儿等特殊群体用药的依从性。这一改变体现了新版基本药物目录兼顾了儿童等特殊群体的用药, 提高了用药的合理性。

新版基本药物目录中收录血液系统用药时还考虑到了将药物经济学方法应用到基本药物遴选的工作中去。如与氯吡格雷相比, 新增药物替格瑞洛不仅疗效显著、相对风险低, 而且接受替格瑞洛治疗的患者每获得一个质量调整生命年(QALY)所需的成本明显低于氯吡格雷^[4]。

4 结论

近年来, 血液系统疾病发病率呈上升趋势, 肾性贫血、缺铁性贫血以及血栓等都是发病率较高的血液系统疾病。我国基本药物目录的调整综合考虑了药品临床应用实践、药品标准变化、药品不良反应监测、药品临床综合评价等因素确定。血液系统用药的分类已经趋于稳定, 基本药物的数目呈增加趋势, 剂型、规格也在不断完善。除此之外, 2018年版基本药物目录还从经济学、儿童用药的特殊性等方面考虑了基本药物的遴选, 更能满足公众防病治病的需求, 降低患者的医疗负担。总之, 2018年版《国家基本药物目录》中血液系统用药与2012年版《国家基本药物目录》相比, 品种数目增多, 剂型、规格更完善, 能进一步满足不同患者群体的用药需求, 更好地适应基本医疗卫生需求, 为进一步完善基本药物制度提供基础支撑。

参考文献:

- [1] 卫生部, 国家食品药品监督管理局, 国家中医药管理局. 卫生部令第93号 国家基本药物目录(2012年版)[EB/OL]. [2018-07-09]. <http://www.nhfpc.gov.cn/wsb/pwswy/201303/t01fcc9>.
- [2] 卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 国卫药政发31号 国家基本药物目录(2018年版)[EB/OL]. [2018-09-30]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [3] 杜桂英. 重组人促红素治疗肾性贫血疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(1): 79.
- [4] 杨霞, 刘维, 陈慧, 等. 吲哚布芬片预防和治疗缺血性心脑血管病变有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 359-362.
- [5] 闫睿. 替格瑞洛抗血小板治疗的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(2): 138-138.
- [6] 周芑, 陈丰毅, 孙运. 口服达比加群酯对房颤经射频消融术后患者凝血指标及血浆BNP、血清神经肽Y水平的影响[J]. 中国民康医学, 2018, 30(18): 22-23.
- [7] Craig I Coleman, Alexander G G Turpie, Thomas J Bunz, et al. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Provoked Venous Thromboembolism[J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2018, (46): 339-345.
- [8] 李淑华. 重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物溶栓治疗急性心肌梗塞疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013, 2: 395-397.
- [9] L Wetzel, S Kozek-Langenecker. Allergic Reaction after Dextran[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2012, 56(1): 132-133.
- [10] 唐凤川. 低分子右旋糖酐致过敏性休克154例文献分析[J]. 广西药学, 2008, 30(4): 556-557.
- [11] 李钟勇, 何清华. 右旋糖酐40致过敏性休克的影响因素分析[J]. 中国实用医药, 2010, 10(28): 152-153.
- [12] 陈丽, 何晓英. 凝血酶在脑卒中保护作用的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(16): 2468-2470.
- [13] 周森. 右旋糖酐铁口服液治疗31例婴幼儿缺铁性贫血的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(1): 114-114.

(收稿日期 2019年6月27日 编辑 王雅雯)