

藥物耗用標準化之定義每日劑量(defined daily dose)介紹及應用

孫銘聰¹ 蘇迎士¹ 彭銘業²

¹ 國軍花蓮總醫院內科部 ² 國防醫學院 三軍總醫院 內科部感染科及感染管制室

在中央健康保險局積極的要以總額給付、全民健康保險住院診斷關聯群(Diagnosis Related Groups; DRGs)等新制來提升健保品質的情況下，抗生素的使用上勢必也要提升其使用適當性，在分析藥物使用習慣上需要有客觀的數據，”定義每日劑量(defined daily dose)”在藥品的使用上可以跟國際的使用方式做比較，並且可以跟其他數據做分析，例如抗菌株生素敏感性的數據，藉此分析使用藥物的習慣適當與否，做好院內感染管制，避免抗藥菌株產生，提升醫療品質，確保全民的健康福祉是未來需努力的方向。

前 言

藥物使用的研究從 1960 年代就已經受到注意了，1969 年在挪威奧斯陸的座談會上命名為「The Consumption of Drugs」，同時也開展了一系列的藥物研究，挪威人藉由修改自歐洲製藥市場研究協會(European Pharmaceutical Market Research Association; EPhMRA)分類系統而發展了 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)分類，也因此發展出了 defined daily dose (DDD)來當作計量單位。1975 年，北歐醫學會 Nordic Council on Medicines (NLN)跟挪威的研究者合作，並在 1976 年首次以 ATC/DDD 的方法發表醫學統計的成果。1981 年，WHO 的歐洲分部建議用 ATC/DDD 系統來研究國際性藥物使用，1982 年，WHO 藥物統計方法合作中心(The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)於奧斯陸建立，1996 年更將其設於日內瓦總部。

ATC/DDD 系統之介紹

此系統是作為藥物使用研究的工具去增進藥物使用的品質，其中有一部分是藥物耗用量統計的表現及比較。另一個主要目的是在研究藥物耗用量是否與併發症的產生具相關性。另外，在 ATC/DDD 系統的藥物分類上並非作為使用上的建議，也不能做為藥物療效的抉擇[1]。

一、ATC 系統的結構和原則

在 ATC 系統，藥物藉由它們作用的身體解剖器官或系統、化學上、藥理學上或治療屬性上來分類。分類則分成五個階層，第一層以解剖結構分類，第二層以藥理學上或治療屬性分類，第三、四層以化學上/藥理學上/治療屬性上來分類，第五層則是化學物質。

舉例來說：Ampicillin 整個分類的結構碼如下：J—Anti-infectives for systemic use 系統性抗傳染性藥物(第一級，藥物治療解剖結構主群組)；J01—Antibacterials for systemic use 系統性抗細菌藥物(第二級，治療的次群組)；J01C—Beta-lactam antibacterials, penicillins beta-內醯胺抗細菌藥物，青黴素(第三級，藥理次群組)；J01CA—Penicillins with extended spectrum 廣效性青黴素(第四級，化學次群組)J01CA01—Ampicillin (第五級，化學物質)

二、DDD 的定義、原則及其限制

(一)基本單位的定義：平均 70 公斤成人針對主要適應症假定的每天平均維持劑量稱之。(二)使用原則：已經有 ATC code 的藥物才有參考的 DDD 可使用，值得強調的是 DDD 僅是一個標準化的單位而非反映出建議或處方的劑量，每個人的使用劑量常跟 DDD 不同，而必須根據每個人的特徵(例如年齡、重量)跟藥物動力學的考量。藥物耗用量的資料表現在 DDD 上僅使用族群粗淺的估計耗用量，並不是實際使用的精確數值。DDD 提供一個固定可參考的計量單位，跟價錢與構造無關，可以讓研究者評估藥物耗用量的趨勢，進行不同族群的比較。(三)DDD 限制：DDD 不是建立給以下藥劑使用：皮膚用藥，血清，疫苗，抗癌藥物，過敏原萃取物，局部麻藥跟顯影劑。

三、DDD 指定的原則

單純藥物的 DDD 通常建立在單一藥物療法上，DDD 通常不會指定給尚未證實的或尚未至少在一個國家上市的藥物。指定的原則如下：

(一)用在主要適應症的根據平均體重為 70 公斤的成人劑量藉由 ATC code 所反映。值得強調的是即使是給小孩特殊的藥物形式(例如：混合藥水，塞劑)也可指定 DDD 給成人。但也有些例外，像是專門給小孩的成長激素、預防齲齒的氟錠等。(二)當建立 DDD 時，維持的劑量通常是比較被建議使用的。有些藥在起始劑量不盡相同，但這些並不會被反映在 DDD 上。(三)治療劑量通常是被使用的。然而，如果藥物本身是用在預防性的用途(例如：預防齲齒的氟錠，某些預防瘧疾的藥物)，則預防性的劑量會被使用。(四)DDD 的建立是根據藥物公開的內容及效力上。DDD 幾乎是根據現有在不同國家使用劑量的資訊下的折衷。通常是兩

個或兩個以上比較常被使用的劑量的平均。有的時候有些藥物比較少被使用時，DDD 僅是一個劑量，而非平均。

四、複方藥物

賦予複方藥物的 DDD 通常是根據一個主要原則：將複方藥物計算為一天用的劑量，不管裡面的作用組成。如果一個治療的流程包含兩個單獨的藥物，則消耗的 DDD 數(Number of DDD; DDDs)就分開單獨計算。如果治療流程包含一個複方藥物，但裡面成分有兩個時，消耗的 DDD 就一起計算。

以下舉幾個例子：

例一：用兩種藥物 A 和 B 治療，每一種含一個活性原料，藥物 A 含有 20 毫克的 X 物質(DDD=20mg)，藥物 B 含有 25 毫克的 Y 物質(DDD=25mg)，若一天用各一顆 A 和 B，則消耗了 2DDD(即 DDDs=2)。

例二：用複方藥物，裡面有兩種活性原料，藥物 C 含有 20 毫克的 X 物質及 12.5 毫克的 Y 物質，若一天用一顆藥物 C，則消耗了 1DDD(即使這藥物相對於單獨兩個活性原料計算時跟 1.5DDD 相當)。

以下是複方藥物的 DDD 計算原則：

1.對於複方藥物而言(除治療高血壓的藥物，見第 2 點)，當 ATC code 確定為何主要原料時，則此化合物的 DDD 跟此主要原料的 DDD 應為相同。2.複方藥物用來治療高血壓(例如:ATC group C02L, C02N, C03E, C07b-f,C08 和 C09)時，DDD_s 的計算跟藥物投予的平均間隔時間有關，例如有個高血壓藥物每天一次，每次一顆，則 DDD_s 為 1 顆；另一個藥物每天兩次，每次一顆，則 DDD_s 為兩顆；另一個藥物每天三次，每次一顆，則 DDD_s 為三顆。3.複方藥物用來治療泌尿道感染(例如 J01EE01 Sulfamethoxazole and trimethoprim)治療流程包含一個複方藥物(Baktar)，但裡面成分有兩個時，消耗的 DDD 就一起計算，也就是 1DDD。4.在某些 ATC 群組的藥物，複方藥物的 DDD 是固定的，不管藥物的強度為何，這規則在每一個 ATC 群組的宣告中有詳細描述(例如：ATC group A02AD, A02BD 和 A02BX)。

藥物 DDD 使用數(DDD_s)的應用

國內學者有將之應用在全民健保耗用量在非類固醇抗發炎劑(NSAID)及降血脂藥品處方劑量[2]，歸納分析，建立實証數據，發現新近非類固醇抗發炎劑的金額成本高於其他的 NSAIDs，另外醫學中心使用降血脂藥品予以分析每日劑量之分佈，可以發現 statins 類的每日劑量較為集中而 fibrates 類的每日劑量較為分散。另外也有學者將之應用在精神疾病住院病患的藥物使用上[3]，發現自 1997 年至 2001 年，隨著非典型抗精神分裂藥物在台灣陸續上市，典型抗精神分裂藥物的使用有逐年減少的趨勢，非典型抗精神分裂藥物的使用則是逐年增加。而多重用藥的使用，不論是使用於門診病人或住院病人，則有逐年減少的趨勢。

英國學者將 DDDs(藥物 DDD 使用數)應用在住院病人抗生素的使用上[4]，統計每 100 個住院天數(occupied bed days)使用的 DDDs，發現近來口服抗生素 DDDs 有升高趨勢，可以解釋為其提倡針劑注射改為口服抗生素的成效，而針劑及口服的比例可能可用來作為監測針劑抗生素轉為口服抗生素治療計畫的方式。

有中國大陸的學者亦將 DDDs 用於抗生素藥物敏感性與使用上適當與否做比較 [5]，藥物敏感

檢出 507 菌株對 13 種常用抗菌藥物敏感率結果。為便於與同類資料比較，分檢出菌為革蘭陽性菌(G(+))和革蘭陰性菌(G(-))兩類，並細分為金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)，細球菌(Micrococcus)，腸道桿菌屬(Enterobacteriaceae)，克雷白菌屬(Klebsiella)和綠膿桿菌屬(Pseudomonas) 5 種。研究結合細菌藥物敏感性結果和藥物消耗排序情況分析如表一，可發現 Ciprofloxacin 的大量使用與 G(-)對其敏感率最高相一致，說明該院對 Ciprofloxacin 的使用比較合理，同時提示有注意預防對該藥抗藥性菌株的產生。Ciprofloxacin 為廣效性、效果好、相對價廉抗菌藥物，也可解釋其大量使用的原因。青黴素消耗量排在第二位，但其 G(+)抗藥性卻很高。因該院臨床醫生的用藥習慣是首選此藥用於各種感染，效果差時才作藥物敏感性試驗換藥，此時細菌的抗藥性已經產生，故敏感率較低。Penicillin 傳統上以其高效、低價、低毒性的特點首選用於各種細菌感染，醫生對於其抗藥性不太關心，導致用量過大。提示醫生使用此藥應嚴格按照藥物敏感性結果。根據實驗結果作者也建議醫生根據藥物敏感性結果適當選用其它 β -lactamase 抗生素，以減少細菌抗藥性發生。近年來臨床分離菌對 aminoglycoside 類抗生素之抗藥率有逐年增加的趨勢，醫院 gentamicin、amikacin 也同樣存在消耗量大與抗藥率高之間的矛盾，其中尤以 gentamicin 敏感率低與用量大互相矛盾，提示該藥的使用不合理。該院外科首選 gentamicin 治療 G(-)感染，是導致上述矛盾的原因，建議加強該類藥物的使用監測和流行病學調查。Clindamycin 為窄效型(narrow spectrum)抗生素，消耗量居於前列與其敏感率低相矛盾，提示該藥使用不合理。

頭孢菌素類抗菌藥消耗量排序較為靠後，而其藥物細菌敏感率卻較高，可用價格昂貴來解釋，同時提示該院醫生對此類藥物應用較為謹慎。Erythromycin 低的細菌敏感率與低的消耗量相一致，提示該藥的使用基本合理，norfloxacin 由於 ciprofloxacin 的廣泛使用而居消耗量最後。

亦有西班牙學者將門診病人的用藥以 DDDs 在每 1,000 名居民每天抗生素使用量與國際間的資料作比較[6]，發現從 2002 年到 2005 年間的抗生素使用量逐漸增加，並且是以 amoxicillin、amoxicillin/clavulanic acid、clarithromycin 跟 cefuroxime 增加為主，另外同時間當地居民年齡 0 到 4 歲的比例也從 2002 年的 4.29% 增加至 2005 年的 4.74%，而這個年齡群也是這些藥物較常使用的族群，推測這些藥物使用增加可能跟小孩比例增加有關。此外較古老的、較便宜、容易在藥房買到的藥像 amoxicillin、erythromycin 跟其他比較新、比較貴的藥像 fluoroquinolones 比起來，前者使用量比較大，推測跟此抗生素使用量增加以這些老藥為主也有關。

結 論

總和以上藥物使用 Defined Daily Dose 的介紹與應用上，可知道藥物耗用量的資料表現在 DDD 上僅粗淺的估計耗用量，並不是實際使用的精確數值。DDD 提供一個固定的計量單位，跟價錢與構造無關，可以讓研究者評估藥物耗用量的趨勢，進行不同族群的比較，其中在抗生素的使用上更可以與藥物敏感性跟國際性的資料比較，用以分析各醫院抗生素的使用適當與否，並藉此客觀的資料改進自身藥物使用的方式，加強抗生素管制，避免篩選出抗藥性菌株，以達到做好院內感染管制，增進抗生素治療品質，提升醫療品質，確保全民的健康福祉。

表一 大陸某醫院十三種抗生素使用量與平均每日使用之定義每日劑量 [5]

藥物	定義每日劑量 (公克) DDD(g)	年使用量 (公克) Consumption(g)	定義每日劑量 之用量 (DDDs)	定義每日劑量 之用量 /365 天 (DDDs/365day)	項次
Ciprofloxacin	0.40	10,923.00	37,308.0	74.8	1
Penicillin	2.88	49,359.40	17,138.7	47.0	2
Gentamicin	0.24	2,838.56	11,827.3	32.4	3
Clindamycin	1.20	5,854.20	4,878.5	13.4	4
Cefotaxime	5.00	23,808.00	4,761.6	13.0	5
Amikacin	1.00	4,019.20	4,019.2	11.0	6
Ampicillin	8.00	26,552.00	3,319.0	9.1	7
Cefoperazone	6.00	18,964.00	3,160.7	8.7	8
Cefazolin	4.00	3,250.00	812.5	2.2	9
Piperacillin	12.00	8,666.00	722.2	2.0	10
Ceftriaxone	2.00	902.00	451.0	1.2	11
Erythromycin	1.50	399.60	266.4	0.7	12
Norfloxacin	0.80	102.40	128.0	0.4	13

參考文獻

- 1.WHO(2007, June 28) · About the ATC/DDD system · Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 摘自 <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.html>
- 2.高雅慧(2007,9 月 28 日) · 全民健保藥品耗用量與處方劑量之分析研究—以非類固醇抗發炎劑及降血脂藥品為例 國立成功大學醫學院臨床藥學研究所 中央健康保險局-研究成果摘要 摘自 <http://www.nhi.gov.tw/90/90plan018.htm>
- 3.李姿玫(2007,9 月 28 日) · 台灣抗精神分裂藥物之處方型態--健保資料庫精神疾病住院病患歸人檔之分析 Prescribing patterns of antipsychotic drugs in Taiwan-Analysis of Psychiatric Inpatient Medical Claim dataset 臺灣大學臨床藥學研

究所電子學位論文服務摘自

http://etds.lib.ntu.edu.tw/etdservice/view_metadata?etdun=U0001-2601200617015900&from=CATE&cateid=E004

4.Pelle B, Gelchrist M, Lawson W, et al: Using defined daily doses to study the use of antibacterials in UK hospitals. *Hospital Pharmacist* 2006;13:133-6.

5.抗菌藥物消耗及藥敏結果統計分析—藥物流行病學雜誌 *Chinese J Pharmacoepidemiol* 2000;19:32-3.

6.Campos J, Ferech M, Lazaro E, et al: Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J antimicrob chemother.* 2007;60:698-701.