

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物应用分析

孙 娇*,孔思思,郑小卫,张轶雯,方 罗*(浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022)

中图分类号 R977.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3620-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.06

摘要 目的:了解浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的临床应用情况。方法:回顾性分析浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的使用数据,包括销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)等。结果:浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的销售金额由2 530 192.33元增长至6 201 691.54元,在药品总销售金额中的占比由13.93%上升至17.40%,均呈上升趋势。阿那曲唑的销售金额各年度均排名首位。他莫西芬、阿那曲唑和来曲唑的DDDs各年度均排名前3位。DDC各年度排名首位的是戈舍瑞林。结论:浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物处方量及销售金额都呈逐年增长趋势;安全有效、经济方便的药物在临床使用中占优势。

关键词 内分泌治疗药物;乳腺癌;销售金额;用药频度;日均费用;用药分析

Analysis of the Utilization of Endocrine Therapy Drugs in Breast Cancer Patients from 11 Hospitals of Zhejiang Province during 2010-2015

SUN Jiao, KONG Sisi, ZHENG Xiaowei, ZHANG Yiwen, FANG Luo (Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the status quo and tendency of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015. **METHODS:** The prescriptions of breast cancer patients in 11 hospitals of Zhejiang province were analyzed retrospectively in respects of consumption sum, DDDs, DDC, etc. **RESULTS:** The consumption sum of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015 increased from 2 530 192.33 yuan to 6 201 691.54 yuan, and its proportion in total consumption sum increased from 13.93% to 17.40%, showing increasing tendency. The anastrozole always took up the first place in the list of consumption sum. Tamoxifen, anastrozole and letrozole took up the top 3 places in the list of DDDs. Goserelin took up the first place in the list of DDC. **CONCLUSIONS:** The prescription amount and consumption sum of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015 show year-on-year growth trend; and those drugs which are safe, effective, economical and convenient predominate in clinic.

KEYWORDS Endocrine therapy drugs; Breast cancer; Consumption sum; DDDs; DDC; Analysis of drug use

乳腺癌发病率高居女性恶性肿瘤之首,且发病率呈逐年上升趋势^[1]。内分泌治疗在乳腺癌特别是激素依赖型乳腺癌中具有非常重要的作用,具有放化疗不可替代的优势,如疗效好、毒性低、无明显交差耐药以及缓解期长、生存质量高等^[2]。乳腺癌内分泌治疗兴起于20世纪30~40年代,70年代他莫西芬的问世是乳腺癌内分泌治疗的里程碑,而90年代第三代芳香化酶抑制剂的问世,使得乳腺癌内分泌治疗进入了一个新时代。目前乳腺癌内分泌治疗药物主要包括:抗雌激素类、芳香化酶抑制剂、促黄体生成素释放激素类似物和孕激素类。本研

究根据“医院处方分析项目”数据,对浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的使用情况进行抽样调查分析,探讨乳腺癌内分泌治疗药物的临床应用特点及用药趋势,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

抽取浙江省11家医院(包括三级甲等综合性医院8家、三级甲等专科医院1家、二级甲等综合性医院2家)信息系统(HIS)2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的使用数据,包括处方编号、科室名称、药品商品名及

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2015

* 药师,硕士。研究方向:药理学。电话:0571-88122438。E-mail:sunjiao@zjcc.org.cn

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:药物分析。电话:0571-88122438。E-mail:fangluo@zjcc.org.cn

年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1-1608.

[8] 国家卫生计生委. 2013国家卫生和计划生育统计调查制度[M].北京:中国协和医科大学出版社,2013:137-142.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-04-10)

(编辑:晏妮)

通用名、药品规格、给药途径、数量、销售金额、药物用法、患者性别及年龄等。根据“医院处方分析项目”规定抽取资料:按季度抽取,每个季度随机从工作日中抽取两组(周一至周五)共10天定为抽样日期,每年共抽取40天。

1.2 方法

采用用药频度(DDD_s)分析法对内分泌治疗药物在临床中的应用进行评价。具体方法包括:(1)统计浙江省11家医院2010—2015年内分泌治疗药物的销售金额,分析这6年间的的变化趋势;(2)确定限定日剂量(DDD)值:以《新编药理学》(第17版)规定的主要治疗目的的成人药物平均日剂量为标准,书中未收录的以该药品的说明书推荐的成人常规剂量为准;(3)统计

DDD_s: $DDD_s = \text{某药的总用量} / \text{该药的DDD值}$;(4)统计日均费用(DDC): $DDC = \text{某药的销售金额} / \text{该药DDD}_s$ 值;(5)采用Excel 2010软件分别对浙江省2010—2015年乳腺癌患者使用内内分泌治疗药物的总销售金额、DDD_s及DDC值进行分类、计算、排序及统计分析。

2 结果与分析

2.1 乳腺癌患者内内分泌治疗药物的销售金额及占比

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者药品总销售金额和内内分泌治疗药物销售金额均逐年上升。与2010年比较,2015年药品总销售金额增长了196%,略高于内内分泌治疗药物增长幅度(145%)。同时,内内分泌治疗药物占药品总销售金额的比例在2011—2015年有所波动,但整体呈上升趋势,详见表1。

表1 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内内分泌治疗药物销售金额及占比

Tab 1 Consumption sum and its proportion of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

项目	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
药品总销售金额,元	18 159 462.07	19 448 351.89	24 513 254.16	26 949 972.71	29 790 318.68	35 640 327.80
内内分泌治疗药物销售金额,元	2 530 192.33	3 335 041.46	3 976 960.48	4 399 646.30	5 276 338.58	6 201 691.54
占比,%	13.93	17.15	16.22	16.33	17.71	17.40

2.2 乳腺癌患者内内分泌治疗药物的处方数及销售金额

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者使用的内内分泌治疗药物中,他莫西芬作为经典的内内分泌治疗药物,其处方数长期占据首位,第三代芳香化酶抑制剂阿那

曲唑、来曲唑紧随其后。各药品的销售金额排名中,阿那曲唑稳居第1位,来曲唑和戈舍瑞林长期在第2、3位波动,依西美坦位居3~4位,亮丙瑞林、他莫西芬和托瑞米芬则一直排名稍后,甲地孕酮和甲羟孕酮最后,详见表2。

表2 浙江省11家医院2010—2015年各内内分泌治疗药物的处方数及销售金额

Tab 2 Number of prescriptions and consumption sum of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品名称	2010年			2011年			2012年			2013年			2014年			2015年		
	处方数	销售金额,元	金额排序	处方数	销售金额,元	金额排序	处方数	销售金额,元	金额排序	处方数	销售金额,元	金额排序	处方数	销售金额,元	金额排序	处方数	销售金额,元	金额排序
阿那曲唑	734	896 173.74	1	983	1 204 688.90	1	1 084	1 209 482.70	1	1 188	1 248 328.60	1	1 496	1 368 149.40	1	1 821	1 647 761.40	1
戈舍瑞林	89	190 110.60	4	279	589 523.00	3	456	972 464.75	2	519	1 065 624.50	2	663	1 360 716.00	2	768	1 474 301.60	2
甲地孕酮	152	21 463.26	7	135	14 762.12	7	183	14 368.86	8	153	17 299.77	8	137	17 349.57	8	195	17 166.21	8
甲羟孕酮	36	4 508.20	8	61	3 450.05	8	33	2 664.47	9	90	2 856.59	9	92	4 040.81	9	60	2 304.28	9
来曲唑	632	827 019.95	2	666	805 283.94	2	740	857 760.20	3	876	961 919.12	3	1213	1 063 086.90	3	1 308	1 216 945.10	3
亮丙瑞林	0	0	9	0	0	9	12	23 744.00	7	81	159 457.00	5	226	457 664.10	5	303	586 130.26	5
他莫西芬	1 073	41 396.64	6	1 277	49 313.49	6	1 557	52 423.31	6	1 771	54 089.35	7	2 165	49 112.04	7	2 180	43 696.68	7
托瑞米芬	396	182 615.94	5	341	154 340.76	5	284	127 293.33	5	320	117 793.80	6	586	186 916.48	6	826	258 072.08	6
依西美坦	291	366 904.00	3	414	513 679.18	4	500	716 758.84	4	550	772 277.52	4	611	769 303.23	4	809	955 313.98	4

2.3 乳腺癌患者内内分泌治疗药物的DDD_s及占比

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者使用的内内分泌治疗药物中,他莫西芬、阿那曲唑和来曲唑一直占据DDD_s排行榜前3位,托瑞米芬在2012、2013年从2010年第4位下滑至第6位,在2014年以后又重新返回至第4位。依西美坦一直在第4、5位浮动,而戈舍瑞林一直徘徊在第5、6位。亮丙瑞林上升趋势明显,从2010年的第9位升到2015年的第7位,与此相反的是,甲地孕酮和甲羟孕酮DDD_s有下滑趋势,自2013年已降至第8、9位,详见表3。

2.4 乳腺癌患者内内分泌治疗药物的DDC及排序

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者使用的内内分泌治疗药物中,促黄体生成素释放激素类似物治疗费用较高,患者经济负担较重,戈舍瑞林DDC连续6年稳居第1位,亮丙瑞林紧随其后,占据第2位。依西美坦DDC逐年降低,2010—2015年排名第4位。阿那曲唑和来曲唑DDC排名波动较大,至2015年分别是第3位和第5位。甲地孕酮和甲羟孕酮排名整体有降低趋势,可能与DDD_s下降有关。经典药物他莫西芬和托瑞米芬DDC排名稳定,基本排在第8、9位,详见表4。

3 讨论

乳腺癌属于激素依赖性肿瘤,其发病、复发及预后

表3 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的DDDs及占比

Tab 3 DDDs and its proportion of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品名称	2010年			2011年			2012年			2013年			2014年			2015年		
	DDDs	占比,%	排序	DDDs	占比,%	排序	DDDs	占比,%	排序	DDDs	占比,%	排序	DDDs	占比,%	排序	DDDs	占比,%	排序
阿那曲唑	39 158.00	29.87	2	27 843.00	20.59	2	29 778.00	19.23	2	31 535.00	18.43	2	40 607.00	17.54	2	47 790.00	19.26	2
戈舍瑞林	2 595.35	1.98	6	8 065.12	5.96	6	13 311.63	8.59	5	14 595.35	8.53	5	19 200.00	8.30	6	21 739.53	8.76	6
甲地孕酮	1 418.00	1.08	7	1 308.50	0.97	7	1 367.00	0.88	7	1 612.25	0.94	8	1 672.50	0.72	8	1 669.50	0.67	8
甲羟孕酮	117.65	0.09	8	113.45	0.08	8	65.03	0.04	9	117.29	0.07	9	142.00	0.06	9	84.12	0.03	9
来曲唑	21 010.00	16.03	3	22 094.00	16.34	3	23 587.00	15.23	3	27 444.00	16.04	3	39 647.00	17.13	3	38 675.00	15.59	3
亮丙瑞林	0	0	9	0	0	9	335.82	0.22	8	2 378.73	1.39	7	6 828.36	2.95	7	8 731.34	3.52	7
他莫西芬	42 710.00	32.58	1	50 643.50	37.45	1	56 322.50	36.36	1	61 753.50	36.09	1	74 965.50	32.39	1	71 521.00	28.82	1
托瑞米芬	16 427.67	12.53	4	14 719.00	10.88	4	12 756.33	8.24	6	12 803.67	7.48	6	25 170.00	10.87	4	29 012.00	11.69	4
依西美坦	7 639.00	5.83	5	10 449.00	7.73	5	17 362.00	11.21	4	18 866.00	11.03	4	23 219.00	10.03	5	28 920.00	11.65	5

表4 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的DDC及排序

Tab 4 DDC and sorting of endocrine therapy drugs in breast cancer patients from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品名称	2010年		2011年		2012年		2013年		2014年		2015年	
	DDC,元	排序	DDC,元	排序	DDC,元	排序	DDC,元	排序	DDC,元	排序	DDC,元	排序
阿那曲唑	22.89	5	43.27	3	40.62	5	39.59	4	33.69	3	34.48	3
戈舍瑞林	73.25	1	73.10	1	73.05	1	73.01	1	70.87	1	67.82	1
甲地孕酮	15.14	6	11.28	6	10.51	7	10.73	7	10.37	7	10.28	7
甲羟孕酮	38.32	4	30.41	5	40.97	4	24.35	6	28.46	5	27.39	6
来曲唑	39.36	3	36.45	4	36.37	6	35.05	5	26.81	6	31.47	5
亮丙瑞林					70.70	2	67.05	2	67.02	2	67.13	2
他莫西芬	0.97	8	0.97	8	0.93	9	0.88	9	0.66	9	0.61	9
托瑞米芬	11.12	7	10.49	7	9.98	8	9.20	8	7.43	8	8.90	8
依西美坦	48.03	2	49.16	2	41.28	3	40.93	3	33.13	4	33.03	4

与内分泌息息相关^[3]。乳腺癌内分泌治疗不论是作为非转移性乳腺癌术后辅助治疗和术前新辅助治疗,还是对复发转移患者的解救治疗,均取得了较好的疗效,是肿瘤内分泌治疗中最为成熟和有效的治疗手段^[4]。本研究抽取浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者内分泌治疗药物的使用数据进行调查分析,结果显示,浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌患者药品总销售金额呈逐年增加,内分泌治疗药物的销售金额也逐年增加,其占药品总销售金额的比例在6年里有所波动,但整体呈上升趋势。

3.1 抗雌激素类药物

代表药物他莫西芬在20世纪70年代首次用于治疗乳腺癌,是雌激素的部分激动剂,主要用于晚期乳腺癌患者,是雌激素受体阳性的标准治疗药物。他莫西芬治疗乳腺癌疗效明确,DDC较低(不足1元),患者的依从性较高,DDDs一直占据首位(见表3),但是笔者发现其DDDs占比呈逐年下降趋势,销售金额也有所降低,原因可能与随着用药时间的延长,他莫西芬逐渐产生耐药,患者获益减少,风险增加有关。已有多项研究发现,长期使用他莫西芬有增加子宫内膜癌的风险^[5-7],这提示患者使用他莫西芬必须定时进行妇科检查。

托瑞米芬为非类固醇类三苯乙烯衍生物,与他莫西芬相比,该药与雌激素受体结合后可产生雌激素样和/或抗雌激素样作用。托瑞米芬用于绝经后妇女雌激素受

体阳性或不详的转移性乳腺癌。研究发现,托瑞米芬的疗效并不优于他莫西芬^[8],价格也并没有他莫西芬具有优势(DDC高于他莫西芬),因此该药的DDDs排序比他莫西芬低。

3.2 芳香化酶抑制剂

来曲唑是第三代可逆的非甾体类芳香化酶抑制剂,通过抑制芳香化酶,促使雌激素水平下降,消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用,是治疗绝经后晚期乳腺癌的一线药物。来曲唑治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性明显高于他莫西芬,可提高绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者的无进展生存期^[9]。但是从表2、3可以看出,来曲唑的处方数及DDDs排名均低于他莫西芬,这可能和来曲唑DDC较高,患者选择倾向性不如他莫西芬有关。

阿那曲唑是来曲唑的类似物,作用机制及临床适应证和来曲唑相似,临床疗效和来曲唑也没有明显差异;但有研究显示,阿那曲唑在骨关节疼痛、血脂两方面的不良反应较来曲唑低^[10]。从本研究结果中可以看出,阿那曲唑DDC低于来曲唑,而销售金额和DDDs均高于来曲唑,说明在确保疗效的前提下,安全经济的药物更易为患者所接受。

依西美坦是第三代不可逆的甾体类芳香化酶抑制剂,通过不可逆性地结合芳香化酶活性位点使其失活。临床研究显示,依西美坦用于治疗绝经后雌激素受体阴性的早期乳腺癌患者,疗效和阿那曲唑相比并没有显著

性差异^[1]。本结果中依西美坦不论是销售金额,还是 DDDs、DDC 均排在中等位置。

3.3 促黄体生成素释放激素类似物

戈舍瑞林是一种可在体内逐渐进行生物降解的多聚缓释植入剂,能达到同外科卵巢去势或化疗相同的疗效,用作绝经前乳腺癌患者的辅助治疗,不良反应小,易为患者所接受^[12]。戈舍瑞林联合他莫西芬或者芳香化酶抑制剂可以降低雌激素受体阳性具有高危因素的绝经前乳腺癌患者复发转移风险^[13],但是戈舍瑞林价格高,患者经济负担较重,因此 DDDs 并不高。

亮丙瑞林是高活性的促黄体生成素释放激素衍生物,主要用于闭经前乳腺癌。有研究发现,亮丙瑞林辅助治疗雌激素受体阳性的围绝经期前乳腺癌疗效和经典治疗方案相似,且副作用较少,可以作为一种替代化学疗法^[14]。但是目前关于亮丙瑞林研究较少,且价格高昂,因此本研究中患者选择倾向性较小。

3.4 孕激素类

甲地孕酮和甲羟孕酮都是合成的黄体酮衍生物,作用类似天然黄体酮。两者不良反应较多,包括孕酮类反应、肾上腺皮质功能亢进、阻塞性黄疸和凝血功能障碍等,尽管价格较为低廉,但是近年来较少应用于乳腺癌的辅助治疗,这也在本研究结果中得到体现:两者的销售金额和 DDDs 排名均最后。

综上所述,浙江省 11 家医院 2010—2015 年乳腺癌患者内分泌治疗药物处方量及销售金额都呈逐年增长趋势,其中他莫西芬 DDDs 较高,而 DDC 不足 1 元,患者接受度高。由此可见,疗效确切、经济实惠、副作用小、给药方便不仅可以作为临床医师选择合适药品的参考,也是提高产品市场竞争力的有效手段。

参考文献

[1] Si W, Li Y, Han Y, et al. Epidemiological and clinicopathological trends of breast cancer in chinese patients during 1993 to 2013: a retrospective study[J]. *Medicine*, 2015, 94(26):e820.

[2] 郭炳君. 早期乳腺癌辅助内分泌治疗的研究现状和进展[D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.

[3] 李朝辉, 张文, 周立中. 雌激素受体、孕激素受体表达与乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的关系[J]. *肿瘤研究与临*

床, 2012, 24(4):269-271.

[4] 沈镇宙, 邵志敏. 现代乳腺肿瘤学进展[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2002:194-206.

[5] 张伟华, 安达勇. 他莫西芬与子宫内膜癌:关于他莫西芬治疗乳腺癌患者发生子宫内膜癌的回溯性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 1998, 25(9):637-641.

[6] 屈王蕾, 董剑达, 徐肖文, 等. 他莫昔芬对乳腺癌患者子宫内膜影响的前瞻性临床病理研究[J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20(2):101-104.

[7] 江布英. 他莫昔芬对绝经后乳腺癌患者子宫内膜的影响相关性研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(7):1529-1531.

[8] 马大昌, 吴多明, 肖奕, 等. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗早期乳腺癌的 Meta 分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2012, 38(2):26-30.

[9] Forbes JF. The use of early adjuvant aromatase inhibitor therapy: contributions from the BIG 1- 98 letrozole trial[J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(2 Suppl 7): S2-S7.

[10] 王丰莲, 庞丽涛, 姜慧萍, 等. 非甾体类芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌患者的疗效观察[C]//中国转化医学和整合医学学术交流会(上海站)论文汇编. 上海:中国转化医学和整合医学学术交流会, 2015:260-261.

[11] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27: a randomized controlled phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11):1398-1404.

[12] Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 (4): CD004562.

[13] 王俊杰, 何振宇, 李凤岩, 等. 戈舍瑞林联合内分泌治疗高复发风险绝经前乳腺癌的临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(5):375-380.

[14] Untch M, Kahlert S, Kosse V, et al. 3 个月缓释剂醋酸亮丙瑞林在淋巴结及受体阳性的围绝经期前乳腺癌妇女辅助性化疗中与 CMF 同效: TABLE 研究[J]. *世界核心医学期刊文摘:妇产科学分册*, 2005, 1(6):40-41.

(收稿日期:2016-08-25 修回日期:2016-11-11)

(编辑:晏妮)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅