

浙江省 11 家医院 2010—2015 年双膦酸盐类药物治疗乳腺癌骨转移相关骨损害及疼痛的利用研究[△]

曹莹莹*, 王 增, 方 罗, 戚雅君, 余佳文, 骆 虹, 宋 俞(浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

中图分类号 R969.3;R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1061-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.12

摘 要 目的:了解双膦酸盐类药物在浙江省乳腺癌骨转移患者中的应用现状及趋势,为进一步促进该类药物的临床合理使用提供参考。方法:采用金额排序分析和用药频度分析方法,对抽取的浙江省 11 家医院 2010—2015 年接受双膦酸盐类药物治疗的乳腺癌骨转移患者样本处方中所使用的该类药物相关品种的使用金额、用药频度(DDDs)和日均费用(DDC)等进行统计、计算、排序及分析。结果:6 年间双膦酸盐类药物的使用金额总体稳中有升(其中 2011 年增幅较大),2015 年比 2010 年增加了 96.26%。使用金额排前 3 位的品种分别是注射用唑来膦酸(进口)、注射用唑来膦酸(国产)和注射用帕米膦酸二钠,其中注射用唑来膦酸(进口)的使用金额总体基本呈上升趋势,而注射用帕米膦酸二钠的使用金额总体基本呈下降趋势。DDDs 排前 3 位的品种分别是注射用唑来膦酸(国产)、注射用唑来膦酸(进口)和注射用帕米膦酸二钠,其中注射用唑来膦酸(国产)和注射用唑来膦酸(进口)的 DDDs 总体基本呈上升趋势,而注射用帕米膦酸二钠的 DDDs 总体基本呈下降趋势。双膦酸盐类药物各品种的 B/A 值介于 0.33~2.00 之间,其中 2012—2015 年注射用唑来膦酸(国产)的 B/A 值均为 2.00,注射用唑来膦酸(进口)的 B/A 值均为 0.50。DDC 排第 1、2 位的品种均为注射用氯屈膦酸二钠、注射用唑来膦酸(进口)。结论:浙江省 11 家医院 2010—2015 年乳腺癌骨转移患者双膦酸盐类药物的使用金额总体稳中有升,其中疗效确切、安全性较好、价格适中的第二和第三代双膦酸盐类药物的部分品种(如注射用帕米膦酸二钠、注射用唑来膦酸等,尤其是后者)在临床使用中占优势。双膦酸盐类药物的选择与使用基本合理,但价格仍然是限制部分品种进一步广泛应用的首要因素。

关键词 双膦酸盐类药物;乳腺癌骨转移;骨损害;疼痛;药物利用研究;使用金额;用药频度;日均费用

Study on Utilization of Bisphosphonates Drugs in the Treatment of Bone Metastasis Associated Bone Damage and Pain of Breast Cancer in 11 Hospitals of Zhejiang Province during 2010-2015

CAO Yingying, WANG Zeng, FANG Luo, QI Yajun, YU Jiawen, LUO Hong, SONG Yu (Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the utilization and trend of bisphosphonates drugs in patients with bone metastasis of breast cancer from Zhejiang province, so as to provide reference for the further promotion of their rational use. METHODS: The utilization of this type of drugs in 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015 was analyzed statistically, counted and ranked by using the method of cost ranking analysis and DDDs analysis in the respect of amount, DDDs, DDC, etc. RESULTS: The amount of bisphosphonates drugs was increased steadily in 6 years (increasing greatly in 2011), increased by 96.26% in 2015, compared to 2010. Top 3 drugs in the list of amount were Zoledronic acid for injection (imported), Zoledronic acid for injection (domestic) and Pamidronate disodium for injection. Among them, Zoledronic acid for injection (imported) basically showed an upward trend, while Pamidronate disodium for injection showed decline trend. Top 3 drugs in the list of DDDs were Zoledronic acid for injection (domestic), Zoledronic acid for injection (imported) and Pamidronate disodium for injection; DDDs of Zoledronic acid for injection (domestic) and Zoledronic acid for injection (imported) were generally on the rise, while that of Pamidronate disodium for injection showed an overall downward trend. B/A value of bisphosphonates ranged 0.33-2.00, among which B/A value of Zoledronic acid for injection (domestic) was 2.00 and that of Zoledronic acid for injection (imported) was 0.50 during 2012-2015. The first and second drugs in the list of DDC were Clodronate disodium for injection and Zoledronic acid for injection (imported). CONCLUSIONS: The total amount of bisphosphonates drugs in patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015 was increased steadily. Some varieties of second and third generation bisphosphonates with definite curative effect, good safety and reasonable price are dominant in clinical use. The selection and use of bisphosphonates is basically reasonable, but price is still the primary factor restricting the further wide application of some varieties.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81773819);浙江省中医药科技计划项目(No.浙卫发[2015]74号-2016ZA038)

* 主管药师。研究方向:医院药学、肿瘤药学。E-mail: 154699411@qq.com

KEYWORDS Bisphosphonates drugs; Bone metastasis of breast cancer; Bone damage; Pain; Drug utilization research; Amount; DDDs; DDC

骨是恶性肿瘤最常见的远处转移器官,肿瘤骨转移引起的骨损害及疼痛严重影响患者的生存质量。易发生骨转移的肿瘤有乳腺癌、肺癌、消化道恶性肿瘤、前列腺癌等^[1-2]。乳腺癌患者约1/3首发转移至骨组织,超过2/3的晚期乳腺癌患者最终发生骨转移。因此,对于乳腺癌患者采取有效的抗骨转移治疗极为关键^[3]。

双膦酸盐类药物为焦磷酸盐的类似物,是一类化学合成的药物,其可与骨基质发生理化结合而干扰骨吸收,还可直接改变破骨细胞形态,抑制破骨细胞激活并抑制成熟的破骨细胞功能,从而提高骨组织的抗吸收能力。双膦酸盐类药物对机体其他组织、器官影响较小,副作用少,在临床上可用于治疗肿瘤并发高钙血症、变形性骨炎、绝经后骨质疏松症和应用糖皮质激素后引起的骨丢失等,对派杰氏病、骨髓瘤和骨转移瘤也有显著的治疗作用,并可用于治疗肿瘤骨转移相关骨损害所导致的疼痛^[4]。根据其活性、基本结构取代侧链类型的不同,目前应用于临床的该类药可分为3代。依替膦酸钠是第一代双膦酸盐类药物,但由于其长期使用时会导致骨软化^[5],故临床应用已逐渐减少;而氯屈膦酸钠克服了上述缺点,成为广泛使用的第一代双膦酸盐类药物。第二代双膦酸盐类药物包括替替膦酸钠、帕米膦酸钠等,其中帕米膦酸钠临床评价较替替膦酸钠好。第三代双膦酸盐类药物在疗效和安全性方面更佳,主要包括唑来膦酸、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠等^[6-7]。本研究中,笔者就浙江省11家医院2010—2015年双膦酸盐类药物治疗乳腺癌骨转移相关骨损害及疼痛的用药数据进行了统计和分析,以了解该类药在当地乳腺癌骨转移患者中的应用现状及趋势,从而为促进该类药物的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从浙江省11家医院(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)的医院信息系统(HIS)提取2010—2015年接受双膦酸盐类药物治疗的乳腺癌骨转移患者的相关用药数据,包括处方编号、科室名称、药品通用名和商品名、药品规格及给药途径、用药方法、使用数量、使用金额以及患者性别、年龄等。根据《医院处方分析》课题(全国《医院处方分析》浙江课题组开展的一项课题)所涉及的项目抽取处方资料,按季度抽取,每个季度随机从工作日(周一至周五)中选取两组时间共10天(每组时间为5天)定为抽样日期,每年共抽取40天的处方资料。

1.2 研究方法

采用金额排序分析和用药频度分析方法进行双膦酸盐类药物利用研究,具体包括:(1)统计双膦酸盐类药物的使用金额,并对具体品种的使用金额进行排序。(2)确定限定日剂量(DDD)值。以《新编药理学》(第17版)中所列的每种药品的DDD为准,书中未收录的药品以

其说明书推荐的成人常规剂量为准。(3)计算用药频度(DDDs)。DDDs=某段时间某药品的使用总量/该药品的DDD值;DDDs可客观反映某药品的使用频率及临床应用情况,有助于判断药品的实际消耗量及变化趋势,DDDs值越大,说明该药的使用频率越高。在计算得到具体品种的DDDs值以后进行排序。(4)计算使用金额排序与DDDs排序的比值(B/A)。B/A值可反映某药品的使用金额与DDDs是否同步,B/A值越接近1,表明同步性越好;当B/A值小于1时,反映药品价格较高或使用频率较低,而当B/A值大于1时,反映药品价格较低或使用频率较高。(5)计算日均费用(DDC):DDC=某段时间某药品的使用金额/该药品的DDDs值;DDC代表药品的总体价格水平。在计算得到具体品种的DDC值以后进行排序。采用Microsoft Excel 2010软件对所有的数据进行统计、分类、计算、排序及分析。

2 结果

2.1 双膦酸盐类药物的使用金额及占比情况

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物的使用金额及占比情况见表1。由表1可知,药品使用总金额逐年增加;与2010年相比,2015年药品使用总金额增加了96.26%。而在2010—2012年的3年内双膦酸盐类药物的使用金额呈上升趋势,但2013和2014年略有下降,到2015年又进一步升至几年间的最高点,此后则呈下降趋势。

表1 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物的使用金额及占比情况

Tab 1 Amount and proportion of bisphosphonates in sample prescriptions for patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

项目	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
药品使用总金额,万元	1 815.95	1 944.84	2 451.33	2 695.00	2 979.03	3 564.03
双膦酸盐类药物使用金额,万元	57.66	103.09	113.26	107.00	106.41	118.30
占比,%	3.18	5.30	4.62	3.97	3.57	3.32

2.2 双膦酸盐类药物各品种的使用金额、占比及排序情况

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的使用金额、占比及排序情况见表2。由表2可知,6年间应用的双膦酸盐类药物共有6个品种,其中注射用唑来膦酸(进口)、注射用唑来膦酸(国产)、注射用帕米膦酸二钠使用金额连续6年均居前3位。注射用唑来膦酸(进口)的使用金额总体基本呈上升趋势,而注射用帕米膦酸二钠的使用金额总体基本呈下降趋势;注射用氯屈膦酸二钠6年间的使用金额总体呈较明显下降趋势,到2015年排序已降至第6位;阿仑膦酸钠维D₃片的使用金额从2012年开始总体呈上升趋势,到2015年排序已升至第4位。

表2 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的使用金额、占比及排序情况

Tab 2 Amount, proportion and ranking of each type of bisphosphonates in sample prescriptions for patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品	2010年			2011年			2012年			2013年			2014年			2015年		
	使用金额,万元	占比,%	排序	使用金额,万元	占比,%	排序	使用金额,万元	占比,%	排序	使用金额,万元	占比,%	排序	使用金额,万元	占比,%	排序	使用金额,万元	占比,%	排序
注射用唑来膦酸(进口)	20.67	35.86	1	67.13	65.11	1	72.83	64.30	1	62.99	58.87	1	67.03	62.99	1	82.74	69.94	1
注射用唑来膦酸(国产)	8.41	14.58	3	21.15	20.52	2	27.69	24.44	2	31.59	29.52	2	25.42	23.89	2	26.14	22.10	2
注射用帕米膦酸二钠	20.53	35.61	2	10.75	10.43	3	6.79	6.00	3	7.53	7.03	3	11.41	10.73	3	8.29	7.01	3
注射用氯屈膦酸二钠	7.34	12.73	4	3.10	3.01	4	5.01	4.42	4	3.84	3.58	4	1.90	1.79	4	0.21	0.18	6
阿仑膦酸钠片	0.71	1.23	5	0.96	0.94	5	0.92	0.81	5	0.67	0.62	5	0.40	0.38	5	0.33	0.28	5
阿仑膦酸钠维D ₃ 片	0	0	6	0	0	6	0.03	0.03	6	0.39	0.36	6	0.24	0.23	6	0.38	0.32	4

2.3 双膦酸盐类药物各品种的DDD_s及排序情况

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的DDD_s及排序情况见表3。由表3可知,6年间DDD_s稳居前3位的品种分别是注射用唑来膦酸(国产)、注射用唑来膦酸

(进口)和注射用帕米膦酸二钠,这3种药品的DDD_s远远超过其他3种药品。注射用唑来膦酸(国产)和注射用唑来膦酸(进口)的DDD_s总体基本呈上升趋势,而注射用帕米膦酸二钠的DDD_s总体基本呈下降趋势。

表3 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的DDD_s及排序情况

Tab 3 DDD_s and ranking of each type of bisphosphonates in sample prescriptions for patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品	2010年		2011年		2012年		2013年		2014年		2015年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
注射用唑来膦酸(进口)	1 930.1	3	6 685.3	1	7 720.3	2	6 545.5	2	7 720.3	2	9 706.3	2
注射用唑来膦酸(国产)	2 265.7	2	5 202.8	2	12 139.9	1	10 629.4	1	12 139.9	1	13 818.2	1
注射用帕米膦酸二钠	4 143.7	1	2 694.8	3	3 786.8	3	2 379.8	3	3 786.8	3	3 002.8	3
注射用氯屈膦酸二钠	633.3	5	283.3	5	180.0	6	350.2	5	180.0	6	20.0	6
阿仑膦酸钠片	693.0	4	917.0	4	441.0	4	672.0	4	441.0	4	434.0	4
阿仑膦酸钠维D ₃ 片	0	6	0	6	252.0	5	259.0	6	252.0	5	413.0	5

2.4 双膦酸盐类药物各品种的B/A值

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的B/A值见表4。由表4可知,双膦酸盐类药物各品种的B/A值介于0.33~2.00之间,其中注射用唑来膦酸(国产)的B/A值2012—2015年均均为2.00,注射用唑来膦酸(进口)的B/A值2012—2015年均均为0.50,注射用帕米膦酸二钠的B/A值2011—2015年均均为1.00。

酸(国产)2013—2015年均均排第4位(19.07~29.72元)。

表4 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的B/A值

Tab 4 B/A value of each type of bisphosphonates in sample prescriptions for patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
注射用唑来膦酸(进口)	0.33	1.00	0.50	0.50	0.50	0.50
注射用唑来膦酸(国产)	1.50	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00
注射用帕米膦酸二钠	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
注射用氯屈膦酸二钠	0.80	0.80	0.67	0.80	0.67	1.00
阿仑膦酸钠片	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
阿仑膦酸钠维D ₃ 片	1.00	1.00	1.20	1.00	1.20	0.80

2.5 双膦酸盐类药物各品种的DDC及排序情况

浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的DDC及排序情况见表5。由表5可知,6年间DDC排第1位的品种均是注射用氯屈膦酸二钠(超过100元),注射用唑来膦酸(进口)则排在第2位(85.24~107.12元),而注射用唑来膦

表5 浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者样本处方中双膦酸盐类药物各品种的DDC及排序情况

Tab 5 DDC and ranking of each type of bisphosphonates in sample prescriptions for patients with bone metastasis of breast cancer from 11 hospitals of Zhejiang province during 2010-2015

药品	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
注射用唑来膦酸(进口)	107.12	2	100.41	2	102.50	2	96.24	2	86.82	2	85.24	2
注射用唑来膦酸(国产)	37.10	4	40.65	3	40.90	3	29.72	4	20.94	4	19.07	4
注射用帕米膦酸二钠	49.55	3	39.89	4	33.80	4	31.62	3	30.14	3	27.62	3
注射用氯屈膦酸二钠	115.93	1	109.35	1	109.26	1	109.55	1	105.63	1	105.18	1
阿仑膦酸钠片	10.20	5	10.52	5	8.62	6	9.93	6	9.15	6	7.64	6
阿仑膦酸钠维D ₃ 片	0	6	0	6	10.87	5	14.98	5	9.63	5	9.63	5

3 讨论

目前,双膦酸盐类药物是临床治疗乳腺癌骨转移相关骨损害及疼痛的主要药物之一^[8]。国外的系统评价研究结果显示,注射用氯屈膦酸二钠(第一代)、注射用帕米膦酸二钠(第二代)、注射用唑来膦酸(第三代)等因与骨组织有高度的亲和力,能优先被转运到骨形成或吸收加速的部位,沉积至骨表面后被具有破骨作用的破骨细胞摄取,从而抑制破骨细胞活化和增生,并抑制破骨细胞对骨小梁的溶解和破坏,由此能阻止肿瘤骨转移引起的溶骨性病变,减少骨吸收,减轻疼痛,防治高钙血症及其他相关事件,从而被广泛应用于临床^[9];虽然上述3种药品作用机制相似,但其作用强度却不尽相同,注射用氯屈膦酸二钠的作用强度最弱,而注射用唑来膦酸的作用强度最强,且适用范围更广,还增加了有溶骨性病变的乳腺癌和多发性骨髓瘤等适应证^[10]。

本研究结果显示,浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者双膦酸盐类药物的使用金额总体稳中有升。所使用的双膦酸盐类药物共有6个品种,其中注射用唑来膦酸(进口)、注射用唑来膦酸(国产)和注射用帕米膦酸二钠的使用金额和DDDs均居前3位。注射用唑来膦酸(进口)虽然对患者有较好的治疗作用,然而由于其价格相对较高,所以尽管其使用金额6年间始终排名第1,但其DDDs 2012—2015年均只排在第2位,而注射用唑来膦酸(国产)由于价格明显低于进口品种,所以尽管其使用金额2011—2015年只排第2位,但其DDDs 2012—2015年均居首位。注射用帕米膦酸二钠也由于相对较低的价格易为患者所接受,其使用金额和DDDs 2011—2015年均排在第3位。这3种药品是浙江省医院治疗乳腺癌骨转移相关骨损害及疼痛的主要用药。其中,注射用唑来膦酸(进口)为原研药,其研发成本及生产工艺、质量控制成本较高,故价格较昂贵。注射用唑来膦酸(国产)为仿制药,该药疗效肯定,安全性和耐受性良好,且价格经济、DDC处于中等水平。研究显示,国产与进口注射用唑来膦酸在改善患者生存质量方面及不良反应方面,差异均无统计学意义,说明两者在疗效与安全性方面可能大致相仿^[11]。注射用帕米膦酸二钠方案是治疗乳腺癌骨转移的标准方案之一,可明显减少骨转移相关事件的发生率,延长出现相关事件的时间;但研究显示,注射用帕米膦酸二钠方案与注射用唑来膦酸方案相比,后者不仅给药时间更短、给药剂量更小,使用更为方便^[12],疗效和安全性(下颌骨坏死发生率)也优于前者^[13]。而这也是2011—2015年注射用帕米膦酸二钠DDDs始终明显低于注射用唑来膦酸(进口)和注射用唑来膦酸(国产)的主要原因。由DDDs的总体变化趋势也可反映上述3种药品在临床实际应用中的价值。

注射用氯屈膦酸二钠,由于其作用强度和安全性弱于注射用帕米膦酸二钠和注射用唑来膦酸,且DDC最

高,临床上逐渐被口服药阿仑膦酸钠片和阿仑膦酸钠维D₃片代替,到2015年时DDDs已排在最后。而阿仑膦酸钠维D₃片由于含有维生素D₃,在促进钙质吸收方面疗效优于阿仑膦酸钠片,具有更广阔的临床应用前景。

B/A值主要从经济角度来评价药品,比值越大,药品使用人数越多,治疗费用越低;比值越小,则药品使用人数越少,治疗费用越高。注射用唑来膦酸(国产)的B/A值2012—2015年均均为2.00,说明其同类药物中价格相对低廉,治疗费用相对较低,使用人数较多,社会效益明显好于经济效益;注射用唑来膦酸(进口)的B/A值2012—2015年均均为0.50,说明其同类药物中价格和费用相对较高,使用人数较少,经济效益好于社会效益。另外,注射用帕米膦酸二钠的B/A值2011—2015年均均为1.00,说明其使用金额与DDDs的同步性好。

值得注意的是,在临床实践中发现,注射用唑来膦酸(进口)的价格仍然是限制其进一步广泛应用的重大因素,若其价格适当下调将能使更多患者受益。此外,该类药物的共同不良反应下颌骨坏死仍需引起临床的高度重视,特别是其第一和第二代品种。

综上所述,浙江省11家医院2010—2015年乳腺癌骨转移患者双膦酸盐类药物的使用金额总体稳中有升,除2011年增幅较大外其余年份变化幅度不大;具体品种的选择上综合考虑了疗效、不良反应及经济性等因素,其中疗效确切、安全性较好、价格适中的第二和第三代双膦酸盐类药物的部分品种(如注射用帕米膦酸二钠、注射用唑来膦酸等)尤其是后者在临床使用中占优势。浙江省医院该时间段双膦酸盐药物的选择与使用基本合理,但价格仍然是限制部分品种进一步广泛应用的首要因素。

参考文献

- [1] CASIMIRO S, FERREIRA AR, MANSINHO A, et al. Molecular mechanisms of bone metastasis: which targets came from the bench to the bedside?[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9):e1415.
- [2] LIU J, HUANG W, ZHOU R, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast, lung, and prostate cancer: a meta-analysis[J]. *Medicine : Baltimore*, 2015, 94(46):e2014.
- [3] MATHEW A, BRUFISKY A. Bisphosphonates in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(4):753-764.
- [4] ERDOGAN B, CICIN I. Medical treatment of breast cancer bone metastasis: from bisphosphonates to targeted drugs[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(4):1503-1510.
- [5] PATEL S, LYONS AR, HOSKING DJ. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use[J]. *Drugs*, 1993, 46(4):594-617.
- [6] ROSA MENDOZA ES, MORENO E, CAGUIOA PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(4):