

# 某“三甲”医院2014—2016年乳腺癌患者术后内分泌治疗药物的应用分析<sup>Δ</sup>

方 瑞\*,肖大立,陈 砾,王铁桥,王穗琼<sup>#</sup>(广东省妇幼保健院药学部,广州 511442)

中图分类号 R979.1;R956;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1657-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.17

**摘 要** 目的:了解乳腺癌术后内分泌治疗药物的应用状况及发展趋势,为促进临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对2014—2016年在某“三甲”医院接受乳腺癌术后内分泌治疗的门诊患者的相关用药数据进行统计、计算、排序及分析。结果:接受乳腺癌术后内分泌治疗的门诊患者年龄多集中在>40~60岁。3年间使用的内分泌治疗药物品种属于芳香化酶抑制剂(AI)的有3种,属于抗雌激素类的有3种,属于促性腺激素释放激素(GnRH)类似物的有2种。枸橼酸托瑞米芬片(进口)的处方量远大于其他品种;抗雌激素类单独用药的处方量比例最高(81.11%),AI和GnRH类似物则以联合用药处方居多,并常与抗骨质疏松药物联用。内分泌治疗药物的使用金额逐年上升,2015、2016年的增长率分别为52.48%、40.60%;3类药物中AI的使用金额占比最高(3年间分别为44.71%、48.62%、48.62%);进口药品使用金额占比明显高于国产药品,枸橼酸托瑞米芬片(进口)3年间使用金额持续增长,到2016年已居首位,而注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)应用于临床后使用金额增长幅度最大。DDC排序靠前的皆为进口品种,其中最高的是氟维司群注射液(进口),而排最后的是枸橼酸他莫昔芬片(国产)。内分泌治疗药物的DDDs亦呈逐年上升趋势,其中枸橼酸托瑞米芬片、枸橼酸他莫昔芬片、来曲唑片和阿那曲唑片的DDDs排序3年间始终居前4位,但枸橼酸他莫昔芬片的DDDs逐年下降。各品种的B/A值介于0.25~9.00之间;国产品种的B/A值基本≥1,其中枸橼酸他莫昔芬片(国产)的B/A值最大;而进口品种的B/A值基本≤1。结论:3年间该院乳腺癌术后内分泌治疗药物的使用金额逐年增加,DDDs亦呈逐年上升趋势,进口药品的使用占主导;枸橼酸托瑞米芬片已取代枸橼酸他莫昔芬片成为首选的内分泌治疗药物;AI和GnRH类似物日益受到临床的青睐;两类内分泌治疗药物联用以及内分泌治疗药物与抗骨质疏松药物联用在临床中越来越多见。该类药物的选择应兼顾有效性、安全性和经济性因素,综合分析成本及疗效,以保障患者的最大获益。

**关键词** 乳腺癌;内分泌治疗药物;用药分析;使用金额;用药频度;日均费用

## Analysis of the Utilization of Endocrine Therapeutic Drugs for Breast Cancer Patients after Surgery in a Third Grade Class A Hospital during 2014 to 2016

FANG Rui, XIAO Dali, CHEN Luo, WANG Tiejiao, WANG Suiqiong (Dept. of Pharmacy, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, China)

- 析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(11):1015-1018.
- [9] 张崖冰, 胡善联, 何江江, 等. 复方枸橼酸阿尔维林治疗肠易激综合征的预算影响分析[J]. 中国卫生经济, 2015, 34(11):66-68.
- [10] 田梦媛, 殷潇, 张欲晓, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的医保预算影响分析[J]. 卫生经济研究, 2016, 356(12):25-28.
- [11] LONG ET. International society for pharmacoeconomics and outcomes research[J]. *Indian J Pharmacol*, 2002, 13(4):4-5.
- [12] MARSHALL DA, DOUGLAS PR, DRUMMOND MF, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada[J]. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(6):477-495.
- [13] GHABRI S, MAUSKOPF J. The use of budget impact analysis in the economic evaluation of new medicines in Australia, England, France and the United States: relationship to cost-effectiveness analysis and methodological challenges[J]. *Eur J Health Econ*, 2017, 19(4):1-3.
- [14] MAUSKOPF J, EARNSHAW S. A Methodological review of US budget-impact models for new drugs[J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34(11):1111-1131.
- [15] 伍琳, 陈永法. 韩国和德国专利药价格谈判模式比较研究及启示[J]. 中国卫生政策研究, 2015, 8(10):62-67.
- [16] 彭楠, 杨静宜, 柳鹏程. 国际药品价格比较原则研究[J]. 现代商贸工业, 2015, 36(22):213-215.
- [17] 顾佳慧, 柳鹏程. 浅析药物经济学评价与医疗保险预算影响分析的差异[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(3):40-44.

Δ 基金项目:广东省自然科学基金项目(No.2016A030313785)  
\* 主管药师, 博士。研究方向:临床药学。电话:020-39151819。  
E-mail:cat\_1983123@163.com  
# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:020-39151609。E-mail:wangsuiqiong@126.com

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-05-06)  
(编辑:孙 冰)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the utilization and trend of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery, and to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** In retrospective study, the data of endocrine therapeutic drugs use in outpatients after breast cancer in a Third Grade Class A Hospital during 2014-2016 was calculated, sorted and analyzed statistically. **RESULTS:** The age of outpatients receiving endocrine therapy after breast cancer ranged from >40 to 60. Among endocrine therapeutic drugs used within 3 years, 3 kinds of them were aromatase inhibitor (AI), 3 kinds were anti-estrogen and 2 kinds were gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues. The amount of Toremifene citrate tablets (imported) in prescription was much more than the others. The proportion of anti-estrogen drugs alone in prescription was the highest (81.11%). The AI and GnRH analogues were mostly used in drug combination prescription, and commonly combined with anti-osteoporosis drugs. The consumption sum of endocrine therapeutic drugs was increased year by year, increasing by 52.48% in 2015, 40.60% in 2016. The consumption sum of AI ranked the highest proportion among three categories of endocrine drugs (44.71%, 48.62%, 48.62%, each year respectively). The consumption sum of imported drugs was significantly higher than that of domestic drugs. The consumption sum of Toremifene citrate tablets (imported) increased continuously in 3 years, and took the first place in 2016. The consumption sum of Leuprorelin acetate microspheres for injection (imported) had the largest growth rate when applied to the clinic. Top types in the list of DDC were all imported types; Fulvestrant injection (imported) ranked top 1, and Tamoxifen citrate tablet (domestic) was the bottom of the list. DDDs of endocrine therapeutic drugs also increased year by year, among which Toremifene citrate tablets, Tamoxifen citrate tablets, Anastrozole tablets and Letrozol tablets ranked top 4 places during the 3 years, while Tamoxifen citrate tablets DDDs decreased year by year. B/A values of these drugs were between 0.25 and 9.00. B/A values of domestic varieties were basically more than or equal to 1, of which Tamoxifen citrate tablets was the largest; B/A values of the imported varieties were basically less than or equal to 1. **CONCLUSIONS:** The consumption sum of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery increased year by year in 3 years, and DDDs is also increasing year by year. The imported drugs took up the dominant place. Toremifene citrate tablets had replaced Tamoxifen citrate tablets as the first choice of endocrine therapeutic drugs in the hospital. The frequency of AI and GnRH analogues use had also increased. And the combination of 2 kinds of endocrine therapeutic drugs and endocrine therapeutic drugs combined with anti-osteoporosis drug had become a trend of clinical treatment. The choice of therapeutic drugs should take into account of effectiveness, safety, economics, cost and therapeutic efficacy, so as to guarantee the greatest benefit of the patient.

**KEYWORDS** Breast cancer; Endocrine therapeutic drug; Drug utilization analysis; Consumption sum; DDDs; DDC

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤之一,其中有60%~70%的患者雌激素受体(Estrogen receptor, ER)或孕激素受体(Progesterone receptor, PR)检查呈阳性<sup>[1]</sup>。对于激素受体阳性乳腺癌,通过进行内分泌治疗可以消除肿瘤所依赖的激素诱导性生长刺激作用,故该方法已成为乳腺癌治疗领域不可或缺的重要方法。《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床实践指南》(以下简称《NCCN指南》)要求:ER或PR阳性的浸润性乳腺癌患者,不论其年龄、淋巴结状况或是否采用辅助化疗,都应考虑采用辅助内分泌治疗<sup>[2]</sup>。而相关内分泌治疗药物的不断发展也为激素受体阳性乳腺癌的临床治疗提供了更多、更优的选择。目前,其内分泌治疗药物主要包括抗雌激素类、芳香化酶抑制剂(Aromatase inhibitors, AI)、促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)类似物、孕激素类等几类。本研究中,笔者通过对某“三甲”医院2014—2016年乳腺癌患者术后内分泌治疗药物的使用数据进行统计和分析,以了解这类药物的应用状况及发展趋势,旨在为促进临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

通过该院的医院信息系统(HIS)回顾性收集2014

年1月—2016年12月接受乳腺癌术后内分泌治疗的门诊患者的相关用药数据,包括患者年龄、处方组成、药品名称、规格、给药途径、用药方法、联合用药、使用金额、使用数量等。

### 1.2 研究方法

采用Microsoft Excel 2016软件对上述数据进行统计、归类,计算用药频度(DDD<sub>s</sub>)、日均费用(DDC),并对使用金额、DDD<sub>s</sub>及DDC进行排序,在此基础上,计算使用金额排序与DDD<sub>s</sub>排序的比值(B/A)。DDD<sub>s</sub>=某药品年使用总量/该药品的限定日剂量(DDD)值;DDD值是指药品为达到主要治疗目的用于成人的平均日剂量,本研究中各药品的DDD值采用世界卫生组织(WHO)药物统计方法合作中心提供的数据<sup>[3]</sup>。DDD<sub>s</sub>可客观反映某药品的使用频率及临床应用情况,其数值越大说明临床对于该药品的选择倾向性越大,该药品的使用频率越高。DDC=某药品年使用总金额/该药品的DDD<sub>s</sub>值。DDC表示患者应用某药品的平均日费用,DDC值越大表明患者的经济负担越重<sup>[4]</sup>。B/A=某药品使用金额排序/该药品DDD<sub>s</sub>排序。B/A值可反映某药品的使用金额与DDD<sub>s</sub>是否同步,该值越接近1,表明同步性越好;当该值大于1时,值越大反映该药品使用频率越高或价格越低,而当该值小于1时,值越小反映该药品使用频率

越低或价格越高。

## 2 结果

### 2.1 患者年龄分布情况

2014—2016年在该院接受乳腺癌术后内分泌治疗的门诊患者共有1 032例(其中,男性1例,29岁;其余均为女性),年龄最小的为17岁,最大的为90岁;具体年龄分布:≤30岁的有25例,>30~40岁的有172例,>40~50岁的有447例,>50~60岁的有268例,>60~70岁的有100例,>70岁的有20例。可见,患者年龄呈正态分布,以>40~60岁者占大多数,这与流行病学统计数据显示的我国乳腺癌中位发病年龄为45~55岁<sup>[1]</sup>基本一致。

### 2.2 内分泌治疗药物类别、品种、用药方法及给药途径等情况

该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物在2014年为7种,其中AI 3种,抗雌激素类3种,GnRH类似物1种;2015年末新增1种GnRH类似物注射用醋酸亮丙瑞林微球。2014—2016年该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物类别、品种、用药方法及给药途径等情况见表1。

表1 2014—2016年该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物类别、品种、用药方法及给药途径等情况

Tab 1 Categories, varieties, medication methods and administration routes of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery in our hospital during 2014 to 2016 in this hospital

药物类别	药物品种	产地	商品名	规格	用药方法	给药途径
AI	依西美坦片	美国	阿诺新	25 mg	25 mg, 1天1次	口服
		国内	依斯坦	25 mg	25 mg, 1天1次	口服
	来曲唑片	瑞士	弗隆	2.5 mg	2.5 mg, 1天1次	口服
抗雌激素类	枸橼酸他莫昔芬片	国内	美瑞、伊美舒	2.5 mg	2.5 mg, 1天1次	口服
		国内	瑞斯息	1 mg	1 mg, 1天1次	口服
	枸橼酸托瑞米芬片	芬兰	法乐通	60 mg	60 mg, 1天1次	口服
GnRH类似物	醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	国内	枢瑞	40 mg	60 mg, 1天1次	口服
		英国	美仕得	250 mg	250 mg, 1月1次	肌内注射
	注射用醋酸亮丙瑞林微球	日本	抑那通	11.25 mg	11.25 mg, 3月1次	皮下注射

### 2.3 内分泌治疗药物的处方量情况

2014—2016年该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物涉及门诊处方共12 965张,8种药品的处方量分布情况见表2(注:因醋酸戈舍瑞林缓释植入剂、注射用醋酸亮丙瑞林微球多与抗雌激素类或AI联用,为避免重复统计,表2中该两种药品仅统计单独用药处方量)。

### 2.4 内分泌治疗药物的联合用药情况

2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物以单独用药为主,其中抗雌激素类单独用药的处方量比例最高,占81.11%,详见表3、表4(注:因GnRH类似物多与抗雌激素类或AI联用,为避免重复统计,表4中该类药品仅统计单独用药处方量)。具体而言,GnRH类

表2 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各品种的门诊处方量分布情况(张)

Tab 2 The outpatient prescription distribution of various endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital(pieces)

药物品种(进口/国产)	2014年	2015年	2016年	合计
枸橼酸托瑞米芬片(进口)	1 593	2 128	2 013	5 734
枸橼酸他莫昔芬片(国产)	760	767	788	2 315
来曲唑片(国产)	258	475	381	1 114
阿那曲唑片(进口)	249	411	421	1 081
来曲唑片(进口)	187	313	332	832
依西美坦片(进口)	111	218	418	747
阿那曲唑片(国产)	141	192	202	535
枸橼酸托瑞米芬片(国产)	60	75	127	262
依西美坦片(国产)	22	58	98	178
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)	48	52	20	120
注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)	0	0	25	25
氟维司群注射液(进口)	3	3	16	22
合计	3 432	4 692	4 841	12 965

似物多与其他类别内分泌治疗药物联合使用。二联用药有两种情况:(1)两类内分泌治疗药物联合使用,其中以抗雌激素类与GnRH类似物联合使用的处方最多见;(2)内分泌治疗药物与钙补充剂(包括碳酸钙D<sub>3</sub>片、枸橼酸苹果酸钙片和维D钙咀嚼片)、钙吸收促进剂(包括维生素D滴剂和骨化三醇软胶囊)二者之一联合使用,其中以AI与钙补充剂或钙吸收促进剂联合使用的处方最多见。三联及四联用药(其中可能涉及骨吸收抑制剂阿仑膦酸钠片)则相对较少,详见表5。

表3 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物的联合用药总体处方量及占比情况

Tab 3 Total amount and proportion of combined use of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

联用情况	处方量,张	占比,%
单独用药	8 920	68.80
二联用药	3 536	27.27
三联用药	490	3.78
四联用药	19	0.15
合计	12 965	100

表4 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各大类的联合用药处方量及占比情况

Tab 4 The amount and proportion of drug combination prescriptions of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物类别	单独用药(占比),张(%)	二联用药(占比),张(%)	三联用药(占比),张(%)	四联用药(占比),张(%)
抗雌激素类	7 235(81.11)	930(26.30)	163(33.27)	5(26.32)
AI	1 540(17.26)	2 606(73.70)	327(66.73)	14(73.68)
GnRH类似物	145(1.63)			
合计	8 920(100)	3 536(100)	490(100)	19(100)

表5 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物二联及以上用药的具体用法及所对应的处方量和占比情况

Tab 5 Specific usage, prescription amount and proportion of combined use of two or more endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

联用类型	具体用法	2014年		2015年		2016年	
		处方量,张	占比,%	处方量,张	占比,%	处方量,张	占比,%
二联	抗雌激素类+GnRH类似物	135	15.57	179	12.09	138	8.13
	AI+GnRH类似物	38	4.38	44	2.97	70	4.12
	抗雌激素类+钙补充剂/钙吸收促进剂	101	11.65	169	11.42	208	12.25
	AI+钙补充剂/钙吸收促进剂	481	55.48	915	61.82	1058	62.31
	小计	755	87.08	1307	88.31	1474	86.81
三联	抗雌激素类+GnRH类似物+钙补充剂/钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	53	6.11	60	4.05	34	2.00
	AI+GnRH类似物+钙补充剂/钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	28	3.23	78	5.27	141	8.30
	抗雌激素类+钙补充剂+钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	6	0.69	4	0.27	6	0.35
	AI+钙补充剂+钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	23	2.65	17	1.15	40	2.36
	小计	110	12.69	159	10.74	221	13.02
四联	抗雌激素类+GnRH类似物+钙补充剂+钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	2	0.23	3	0.20	0	0
	AI+GnRH类似物+钙补充剂+钙吸收促进剂/骨吸收抑制剂	0	0	11	0.74	3	0.18
	小计	2	0.23	14	0.95	3	0.18
合计		867	100	1480	100	1698	100

表7 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各品种的金额、占比及排序情况

Tab 7 Consumption sum and proportion of each type of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物品种(进口/国产)	2014年			2015年			2016年		
	使用金额(占比),万元(%)	排序	增长率,%	使用金额(占比),万元(%)	排序	增长率,%	使用金额(占比),万元(%)	排序	增长率,%
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)	52.31(26.19)	1	56.93	82.09(26.95)	1	56.93	59.55(13.91)	4	-27.46
枸橼酸托瑞米芬片(进口)	51.98(26.02)	2	31.32	68.26(22.41)	2	31.32	84.03(19.62)	1	23.10
阿那曲唑片(进口)	28.52(14.28)	3	66.16	47.39(15.56)	3	66.16	60.91(14.22)	3	28.53
来曲唑片(进口)	26.02(13.03)	4	62.84	42.37(13.91)	4	62.84	50.01(11.68)	6	18.03
依西美坦片(进口)	17.10(8.56)	5	87.72	32.10(10.54)	5	87.72	69.84(16.31)	2	117.57
来曲唑片(国产)	11.35(5.68)	6	55.59	17.66(5.80)	6	55.59	16.70(3.90)	8	-5.44
阿那曲唑片(国产)	5.29(2.65)	7	23.44	6.53(2.14)	7	23.44	6.75(1.58)	9	3.37
氟维司群注射液(进口)	3.32(1.66)	8	0	3.32(1.09)	8	0	19.20(4.48)	7	478.31
枸橼酸他莫昔芬片(国产)	1.87(0.94)	9	-40.11	1.12(0.37)	11	-40.11	1.93(0.45)	12	72.32
依西美坦片(国产)	1.02(0.51)	10	99.02	2.03(0.67)	9	99.02	4.02(0.94)	10	98.30
枸橼酸托瑞米芬片(国产)	0.96(0.48)	11	30.21	1.25(0.41)	10	30.21	2.84(0.66)	11	127.20
注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)	0(0)			0.45(0.15)	12		52.45(12.25)	5	11555.56
进口品种小计	179.26(89.75)		53.96	275.99(90.62)		53.96	395.98(92.47)		43.48
国产品种小计	20.48(10.25)		39.55	28.58(9.38)		39.55	32.24(7.53)		12.81
合计	199.74(100)			304.57(100)			428.22(100)		

## 2.6 内分泌治疗药物的DDC情况

2014—2016年该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物中,除来曲唑片(国产)、依西美坦(国产)和阿那曲唑片(国产)DDC持续下降之外,大部分品种的DDC相对稳定或略有波动。DDC排序靠前的皆为进口品种,其中最高的是氟维司群注射液(进口);国产品种的DDC

## 2.5 内分泌治疗药物的使用金额情况

2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物的金额逐年增加,其中以AI一类药物占比最高,各年分别占44.71%、48.62%、48.62%,详见表6。就内分泌治疗药物具体品种而言,进口药品使用金额占比明显高于国产药品,且后者占比呈下降趋势。经典用药枸橼酸他莫昔芬片(国产)2015年使用金额明显下滑,到2016年相比2014年仅略有增长;而同属于抗雌激素类的枸橼酸托瑞米芬片(进口)3年间使用金额持续增长,到2016年已居首位。醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)使用金额虽在2016年跌幅超过25%,但随着同属于GnRH类似物的注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)2015年末在临床投入使用,GnRH类似物总的使用金额仍有明显增长,详见表7。

表6 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各大类的金额及占比情况

Tab 6 Consumption sum and proportion of the three categories of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物类别	2014年		2015年		2016年	
	使用金额(占比),万元(%)	增长率,%	使用金额(占比),万元(%)	增长率,%	使用金额(占比),万元(%)	增长率,%
AI	89.30(44.71)	65.81	148.07(48.62)	65.81	208.22(48.62)	40.62
抗雌激素类	58.13(29.10)	27.22	73.95(24.28)	27.22	108.00(25.22)	46.05
GnRH类似物	52.31(26.19)	57.79	82.55(27.10)	57.79	112.00(26.16)	35.68
合计	199.74(100)	52.48	304.57(100)	52.48	428.22(100)	40.60

均低于15元,其中最低的是枸橼酸他莫昔芬片(国产),详见表8。

## 2.7 内分泌治疗药物的DDDs和B/A值情况

2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物的DDDs呈逐年上升趋势,其中属于抗雌激素类的枸橼酸托瑞米芬片、枸橼酸他莫昔芬片及属于AI的来曲唑

表8 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各品种的DDC及排序情况

Tab 8 DDC and its ranking of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物品种(进口/国产)	2014年		2015年		2016年	
	DDC,元	排序	DDC,元	排序	DDC,元	排序
氟维司群注射液(进口)	183.73	1	183.73	1	199.17	1
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)	70.21	2	70.21	2	72.58	2
注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)			53.84	3	56.29	3
依西美坦片(进口)	49.43	3	49.43	4	50.21	4
来曲唑片(进口)	45.53	4	45.12	5	43.30	5
阿那曲唑片(进口)	38.73	5	38.73	6	39.79	6
来曲唑片(国产)	14.72	6	12.36	7	10.61	8
依西美坦片(国产)	14.12	7	11.87	8	8.72	10
阿那曲唑片(国产)	12.51	8	11.34	9	8.82	9
枸橼酸托瑞米芬片(进口)	10.78	9	10.77	10	11.05	7
枸橼酸托瑞米芬片(国产)	5.94	10	5.80	11	5.44	11
枸橼酸他莫昔芬片(国产)	0.37	11	0.24	12	0.61	12

片、阿那曲唑片的DDCs排序3年间始终居第1~4位;枸橼酸托瑞米芬片的DDCs逐年上升,枸橼酸他莫昔芬片的DDCs则逐年下降,反映了该方面用药的稳定性和趋向性。同属于AI的依西美坦片的DDCs亦显示出强劲的上升势头。另外,属于GnRH类似物的醋酸戈舍瑞林缓释植入剂的DDCs 2015年涨幅较大,但随着同属于GnRH类似物的注射用醋酸亮丙瑞林微球 2015年末在临床投入使用,前者的DDCs 2016年有较明显下降,详见表9。

表9 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各品种的DDD<sub>s</sub>及排序情况

Tab 9 DDDs and its ranking of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物品种	DDD, mg	2014年		2015年		2016年	
		DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序	DDD <sub>s</sub>	排序
枸橼酸托瑞米芬片	60	49 836.00	1	65 508.67	1	81 280.67	1
枸橼酸他莫昔芬片	20	49 800.00	2	46 010.00	2	31 784.00	2
来曲唑片	2.5	13 425.00	3	23 670.00	3	27 278.00	3
阿那曲唑片	1	11 594.00	4	17 995.00	4	22 957.00	4
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	0.129	7 451.16	5	11 693.02	5	8 204.65	7
依西美坦片	25	4 180.00	6	8 204.00	6	18 517.00	5
氟维司群注射液	8.3	180.72	7	180.72	7	963.86	8
注射用醋酸亮丙瑞林微球	0.134	0		83.96	8	9 319.03	6
合计		136 466.88		173 345.37		190 985.20	

2014—2016年该院乳腺癌术后使用的内分泌治疗药物各品种的B/A值介于0.25~9.00之间;国产品种的B/A值基本 $\geq 1$ ,其中枸橼酸他莫昔芬片(国产)的B/A值最大;而进口品种的B/A值基本 $\leq 1$ ,其中2014和2015年醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)的B/A值最小,2016年依西美坦片(进口)、注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)的B/A值分列倒数第1、2位,详见表10。

### 3 讨论

表10 2014—2016年该院乳腺癌术后使用内分泌治疗药物各品种的B/A值情况

Tab 10 B/A value of endocrine therapeutic drugs after breast cancer surgery during 2014 to 2016 in this hospital

药物品种(进口/国产)	2014年			2015年			2016年		
	金额排序	DDD <sub>s</sub> 排序	B/A值	金额排序	DDD <sub>s</sub> 排序	B/A值	金额排序	DDD <sub>s</sub> 排序	B/A值
枸橼酸他莫昔芬片(国产)	9	1	9.00	9	2	4.50	12	2	6.00
来曲唑片(国产)	6	3	2.00	6	3	2.00	8	3	2.67
枸橼酸托瑞米芬片(进口)	2	2	1.00	2	1	2.00	1	1	1.00
枸橼酸托瑞米芬片(国产)	11	9	1.00	11	9	1.22	11	9	1.22
依西美坦片(国产)	10	10	1.00	10	10	1.00	10	10	1.00
阿那曲唑片(国产)	7	7	1.00	7	8	0.88	9	8	1.13
注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)				12	12	1.00	5	11	0.45
氟维司群注射液(进口)	8	11	0.73	8	11	0.73	7	12	0.58
来曲唑片(进口)	4	6	0.67	4	6	0.67	6	6	1.00
依西美坦片(进口)	5	8	0.63	5	7	0.71	2	5	0.40
阿那曲唑片(进口)	3	5	0.60	3	5	0.60	3	4	0.75
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)	1	4	0.25	1	4	0.25	4	7	0.57

### 3.1 乳腺癌术后内分泌治疗的用药特点

3.1.1 抗雌激素类 枸橼酸他莫昔芬片是首个非甾体类雌激素受体拮抗药,为绝经前激素受体阳性早期乳腺癌患者内分泌治疗的首选药物<sup>[6]</sup>,但长期使用该药具有诱发子宫内膜癌和中风等严重副作用风险,从而导致患者获益减小。托瑞米芬为他莫昔芬的氯乙基衍生物,枸橼酸托瑞米芬片用于绝经前/后ER阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗与枸橼酸他莫昔芬片相比有类似的疗效,但副作用更轻,患者更易耐受<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,在该院枸橼酸托瑞米芬片的DDD<sub>s</sub>排序连续3年居首位,且其DDD<sub>s</sub>呈逐年上升趋势,已成为乳腺癌术后使用内分泌治疗药物的首选。当然,枸橼酸他莫昔芬片作为唯一列入《国家基本药物目录》的用于乳腺癌术后内分泌治疗的药物,疗效确切、价格低廉,临床地位仍相当重要。其DDD<sub>s</sub>排序仅次于枸橼酸托瑞米芬片位列第2,但其DDD<sub>s</sub>已呈现逐年下降的趋势。

选择性ER下调药氟维司群注射液能通过促使ER降解阻断靶基因转录,从而抑制乳腺癌细胞增殖<sup>[7]</sup>,2002年被FDA批准用于绝经后转移性乳腺癌的抗雌激素治疗,2011年3月在我国上市。由于该药没有雌激素样作用,因而不像枸橼酸他莫昔芬片等会对骨、子宫内膜和血管组织产生副作用。《中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015年版)》(以下简称《中国专家共识》)指出,对于绝经后晚期激素受体阳性乳腺癌患者,在枸橼酸他莫昔芬片治疗后发生复发转移的情况下,一线内分泌治疗可以选择AI或氟维司群注射液(500 mg);而在AI治疗后发生复发转移的情况下,一线内分泌治疗可尝试首选氟维司群注射液(500 mg)<sup>[6]</sup>。从本研究结果看,由于受目标人群的限制(主要用于常规抗雌激素疗法治疗无效、病情进展、ER阳性的绝经后转移性晚期乳腺癌患者),

在该院氟维司群注射液目前临床应用仍较少,DDD<sub>s</sub>排序靠后。

3.1.2 AI AI通过抑制芳香化酶活性,抑制绝经后妇女外周雄激素向雌激素转化,发挥阻遏乳腺癌细胞生长的作用,目前临床上应用的主要为第三代AI。《NCCN指南》建议,绝经后早期乳腺癌患者可以将AI作为初始治疗、枸橼酸他莫昔芬片使用后的序贯治疗或后续强化治疗的首选方案<sup>[2]</sup>。《中国专家共识》指出,对于绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,5年的AI治疗为标准治疗方案<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,在该院AI不论是使用金额还是DDD<sub>s</sub>都在不断攀升,其使用金额在内分泌治疗药物使用总金额中的构成比已接近50%。来曲唑片和阿那曲唑片DDD<sub>s</sub>排序3年间始终稳居第3、4位,依西美坦片2016年也升至第5位。该发展趋势体现了《NCCN指南》对于乳腺癌辅助内分泌治疗药物选择的指导作用,反映出AI日益受到临床青睐。

3.1.3 GnRH类似物 药物性卵巢去势是激素受体阳性晚期乳腺癌的有效治疗手段之一,能达到与外科去势或放疗去势相同的疗效,不良反应较小且作用可逆,GnRH类似物即为一类通过抑制GnRH受体达到卵巢去势目的的内分泌治疗药物<sup>[9]</sup>。《NCCN指南》指出,对于绝经前既往应用常规抗雌激素治疗1年以内的患者,首选的二线治疗方案可采用GnRH类似物联用常规抗雌激素治疗<sup>[9]</sup>。2014年的《欧洲临床肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)晚期乳腺癌诊治指南》也明确指出,对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者,卵巢功能抑制或切除联合经典内分泌治疗药物是首选<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,在该院GnRH类似物单独用药较少,多与抗雌激素类或AI联合用于乳腺癌术后内分泌治疗,其使用金额逐年大幅增长,2015、2016年连续2年超过抗雌激素类成为占比仅次于AI的第2大内分泌治疗药物。GnRH类似物具体品种方面,注射用醋酸亮丙瑞林微球为可恒速释药的贮库型微球制剂,体内可维持恒定有效的血药浓度达12周之久,相对于同类药物醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(药效维持时间为1月),给药间隔时间更长,患者用药依从性更佳。从本研究中的DDD<sub>s</sub>数据也可以看出,注射用醋酸亮丙瑞林微球应用于临床后颇受欢迎,其DDD<sub>s</sub>增长迅猛,而醋酸戈舍瑞林缓释植入剂的DDD<sub>s</sub>则相应有所下降。

## 3.2 关于联合用药

3.2.1 不同类别内分泌治疗药物联用 本研究结果显示,在该院联合用药处方中两个不同类别内分泌治疗药物联用的情况较为常见,共有1 017张处方(抗雌激素类+GnRH类似物有604张处方,AI+GnRH类似物有413张处方),占所有联合用药处方的25.14%。可以从循证

医学证据中发现上述药物联用方案的合理性。国外一项Meta分析研究结果<sup>[11]</sup>显示,对于绝经前激素受体阳性乳腺癌患者(特别是小于40岁的患者),采用抗雌激素类或AI治疗的基础上联合GnRH类似物进行卵巢功能抑制可进一步降低复发风险。另外,SOFT和TEXT临床试验结果表明,枸橼酸他莫昔芬片单独用药5年无病生存率为84.7%,枸橼酸他莫昔芬片+GnRH类似物和AI+GnRH类似物的5年无病生存率可提高至87.3%和91.1%,且这些生存获益在小于35岁的年轻患者中更为显著<sup>[12]</sup>;相对于枸橼酸他莫昔芬片单独用药,枸橼酸他莫昔芬片+GnRH类似物使乳腺癌复发风险降低了36%(复发风险比为0.65)<sup>[13]</sup>。

3.2.2 内分泌治疗药物与钙补充剂、钙吸收促进剂、骨吸收抑制剂联用 长期使用内分泌治疗药物可能导致骨质疏松、关节疼痛等不良反应,需要积极地预防和处理以提高患者的耐受性。乳腺癌内分泌治疗的辅助抗骨质疏松药物包括钙补充剂、钙吸收促进剂和骨吸收抑制剂,不同的联合用药组合可从不同角度对患者骨质疏松的发生加以预防或改善。本研究结果显示,在该院内分泌治疗药物与抗骨质疏松药物联用处方占有所有相关联合用药处方的85.07%,可见二者联合用药已成为乳腺癌术后内分泌治疗的普遍做法。由于各指南及专家共识均推荐AI作为绝经后激素受体阳性乳腺癌患者标准的内分泌治疗药物,而绝经后妇女发生骨质疏松的程度相对更加严重,因此在本研究中,相比抗雌激素类AI与抗骨质疏松药物的联合使用更为常见,其处方占有所有联合用药处方的69.10%。

## 3.3 关于内分泌治疗药物的经济性

本研究结果显示,2014年该院内分泌治疗药物进口品种使用金额即占该类药物使用总金额的89.75%,且此比例2015、2016年仍持续上升,而国产品种的占比持续下降,二者之间差距巨大。上述结果一方面反映出内分泌治疗药物进口药品存在价格普遍较高的特点,另一方面亦反映出目前国内制药企业新药研发力量薄弱、产品市场竞争力较差的现状。此外,医师或患者出于临床经验或用药习惯等更青睐于进口药品可能也是导致这一结果的重要原因。

本研究结果显示,2015、2016年该院DDC排序前6位的依次是氟维司群注射液(进口)、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口)、注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)、依西美坦片(进口)、来曲唑片(进口)、阿那曲唑片(进口),无一为国产药品。患者应用上述进口药品的平均日费用相对较高,对于患者而言可能经济负担相对较重。例如,2016年依西美坦片进口品种的DDC为50.21元,而其国产品种的DDC只有8.72元。

本研究结果还显示,国产品种的B/A值基本 $\geq 1$ ,其中依西美坦片(国产)、枸橼酸托瑞米芬片(国产)、阿那曲唑片(国产)3年间B/A值均为1或接近1,说明其使用金额与DDD<sub>s</sub>基本同步;而枸橼酸他莫昔芬片(国产)B/A值最大,说明该药在临床应用广泛,使用频率很高而价格很低,社会效益好于经济效益。进口品种的B/A值基本 $\leq 1$ ,其中B/A值最小的为依西美坦片(进口)、注射用醋酸亮丙瑞林微球(进口)和醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(进口),说明此3种进口药品使用人数少而价格很高,经济效益好于社会效益。

#### 4 结论

近年来,内分泌治疗作为激素受体阳性乳腺癌患者的标准治疗手段之一,不论是用于预防乳腺癌复发转移的辅助治疗,或是用于已复发转移的乳腺癌的解救治疗,还是用于非转移性乳腺癌局部治疗前的新辅助治疗,均取得了可喜的疗效<sup>[4]</sup>。本研究结果表明,2014—2016年该院乳腺癌患者术后内分泌治疗药物的使用金额逐年增加,DDD<sub>s</sub>亦呈逐年上升趋势,进口药品的使用占主导;抗雌激素类中疗效确切、价格低廉的经典用药枸橼酸他莫昔芬片得到积极的应用,但新一代的药品枸橼酸托瑞米芬片已后来居上;AI由于在疗效及长期用药安全性等方面具备更大的优势,日益受到临床的青睐,使用金额占比稳居第一;价格较为昂贵的GnRH类似物因药效维持时间较长、患者用药依从性更佳,临床应用快速增长,使用金额占比已超过抗雌激素类;两类内分泌治疗药物联用以及内分泌治疗药物与抗骨质疏松药物联用在临床中越来越多见。此外,关于内分泌治疗药物的经济性方面的研究结果也提示,乳腺癌术后内分泌治疗药物的选择应从患者病情、经济承受能力等多方面加以考虑,兼顾有效性、安全性和经济性因素,综合分析成本及疗效,实现合理用药,以保障患者的最大获益。

#### 参考文献

[1] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.

[2] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (version 2.2016)* [EB/OL]. (2016-05-06) [2017-03-10]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#breast](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast).

[3] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD index* [DB/OL]. [2017-03-13]. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

[4] 李艳,丁庆明. 限定日剂量在药物利用研究中的应用[J]. *中国执业药师*, 2010, 7(9): 6-8, 16.

[5] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识: 2015年版[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 755-760.

[6] 兰瑛,胡蝶,何琴. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(3): 360-364.

[7] MCDONNELL DP, WARDELL SE, NORRIS JD. Oral selective estrogen receptor downregulators (SERDs), a breakthrough endocrine therapy for breast cancer[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(12): 4883-4887.

[8] TAYLOR CW, GREEN S, DALTON WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 994-999.

[9] THERIAULT RL, CARLSON RW, ALLRED C, et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(7): 753-761.

[10] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[J]. *Breast*, 2014, 23(5): 489-502.

[11] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, CUZICK J, AMBROISINE L, et al. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a Meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials[J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1711-1723.

[12] PAGANI O, REGAN MM, WALLEY BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 107-118.

[13] FRANCIS PA, REGAN MM, FLEMING GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 436-446.

[14] NORTON L, HUDIS CA. *Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer* [M]. Baltimore: Springer, 2016: 125-154.

(收稿日期:2017-06-30 修回日期:2018-05-06)

(编辑:周 簪)