

• 医院药学 •

2010—2014年天津市肿瘤医院氟尿嘧啶类药物的使用情况分析

杜晓琅, 谷振坤, 高宁*, 王晨*

天津医科大学肿瘤医院 药学部 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

摘要: 目的 评价 2010—2014 年天津市肿瘤医院氟尿嘧啶类药物的使用情况。方法 调取天津市肿瘤医院 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的相关用药信息, 对药物剂型、使用金额、用药频度 (DDD)、日均费用 (DDC) 及药品排序比 (B/A) 进行统计分析。结果 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的总使用金额和 DDDs 逐年增长。卡培他滨片、替吉奥胶囊、氟尿嘧啶注射液和氟尿嘧啶植入剂的使用金额呈逐年递增。替加氟注射液和注射用氟尿嘧啶的使用金额连续 5 年递减。从排序来看, 卡培他滨片、氟尿嘧啶植入剂、替吉奥胶囊连续 4 年排名前 3 位。卡培他滨的 DDDs 排名持续居于首位。口服剂型的使用金额构成比和 DDDs 构成比持续上涨, 普通注射剂的使用金额构成比及 DDDs 构成比均明显下降。氟尿嘧啶类药物的 DDC 及排序相对稳定, 大部分氟尿嘧啶类药物的 B/A 值接近于 1.00, 表明使用金额与使用频度的同步性较好。结论 天津市肿瘤医院氟尿嘧啶类药物使用合理, 符合安全、有效、经济、方便的原则。

关键词: 氟尿嘧啶类药物; 使用金额; 用药频度; 日均费用; 药品排序比

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0228-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.024

Analysis on utilization of fluorouracil drugs in Tianjin Cancer Hospital from 2010 to 2014

DU Xiao-lang, GU Zhen-kun, GAO Ning, WANG Chen

Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: **Objective** To investigate the utilization of fluorouracil drugs in Tianjin Cancer Hospital from 2010 to 2014. **Methods** The utilization information of fluorouracil drugs in Tianjin Cancer Hospital from 2010 to 2014 was extracted, and the dosage form of drugs, consumption sum, defined daily doses (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio (B/A) were analyzed statistically. **Results** From 2010 to 2014, the total consumption sums and DDDs of fluorouracil drugs were increasing year by year. The consumption sums of Capecitabine Tablets, Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules, Fluorouracil Injection, and Fluorouracil Implants increased year by year, while the consumption sums of Tegafur Injection and Floxuridine for injection decreased progressively for five years. From the terms of sequences, Capecitabine Tablets, and Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsules ranked the Top 3 for four years. DDDs of Capecitabine Tablets ranked the first, persistently. The consumption sums and DDDs constituent ratios of oral formulations continued rising, and those of ordinary injection decreased obviously. DDC and sequences of fluorouracil drugs were relatively stable. B/A of most fluorouracil drugs was closed to 1.00, indicating that the synchronism was better. **Conclusion** The utilization of fluorouracil drugs in Tianjin Cancer Hospital is reasonable, according with the principle of safety, effectiveness, economy and convenience.

Key words: fluorouracil drugs; consumption sum; defined daily dose; average daily cost; drug sequence ratio

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和社会经济发展的重大公共健康问题, 近年来其发病率和死亡率呈

收稿日期: 2015-12-09

作者简介: 杜晓琅 (1988—), 女, 药师, 硕士, 研究方向为医院药学。Tel: (022)23340123 E-mail: duxiaolang1988@126.com

*通信作者 王晨, 女, 主任药师, 研究方向为药学管理、临床合理用药及医院药学。Tel: (022)23340123 E-mail: jieyi789@126.com

高宁, 女, 主管药师, 研究方向为临床药理学及医院药学。Tel: (022)23340123 E-mail: yueyuegn@hotmail.com

上升趋势^[1-2]。化学药物治疗(化疗)是恶性肿瘤治疗的必要手段之一^[3-5]。自 1957 年氟尿嘧啶应用于临床,陆续研发出的氟尿嘧啶类药物对消化道等实体瘤疗效良好。寻求高效低毒、高靶向性的氟尿嘧啶类药物是研发的重点方向^[6-8]。氟尿嘧啶类药物包括氟尿嘧啶及其前体药物和复方制剂,在体内活化变为氟尿嘧啶而起作用。目前上市的此类药物主要有氟尿嘧啶、替加氟、氟脲苷、卡莫氟、去氧氟尿苷、替加氟/尿嘧啶、替吉奥和卡培他滨。氟尿嘧啶、替加氟、卡莫氟、氟脲苷、替加氟/尿嘧啶主要用于治疗消化道肿瘤,亦常用于治疗乳腺癌等。卡培他滨的适应症包括结直肠癌、胃癌和乳腺癌,替吉奥的适应症为不能切除的局部晚期或转移性胃癌^[8]。随着口服、植入等剂型在临床广泛应用,氟尿嘧啶类药物在肿瘤内科治疗中的地位尤为突出,天津医科大学肿瘤医院(天津市肿瘤医院)是一家三级甲等肿瘤专科医院,本团队在先前的研究中已经对本院营养药物^[9]、麻醉药品^[10]、镇痛药物^[11]的使用情况进行分析,本文对 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的使用情况进行统计分析,以期了解这类药物的应用趋势和变化,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从天津市肿瘤医院网络信息系统数据库调取 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的用药相关信息,具体包括药品名称、规格、使用金额及用药数量等,并将药品按照药物剂型进行分类。

1.2 方法

统计 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的药名、规格、剂型、用药数量及使用金额,采用世界卫生

组织推荐的限定日剂量(DDD)分析法,计算用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)以及药品使用金额排序(B)与各药 DDDs 排序(A)的比值(B/A)等,分析评价 5 年来氟尿嘧啶类药物的使用情况。

天津市肿瘤医院氟尿嘧啶类药物的常用剂型分口服剂型、普通注射剂以及缓释植入剂 3 类,其中口服剂型包括卡培他滨片、卡莫氟片、去氧氟尿苷胶囊和替吉奥胶囊,普通注射剂包括氟尿嘧啶注射液、替加氟注射液和注射用氟脲苷,缓释植入剂是氟尿嘧啶缓释植入剂。各剂型药品按照同一药品通用名计算总剂量。

各药品的 DDD 值依据《新编药理学》(第 17 版)^[8]、临床用药指南及药品说明书用法用量确定。DDDs 值反映药品的使用频率,该值越大,表明临床对该药的选择性越高。DDC 值代表患者使用该药的平均日费用,该值越大,表明患者的经济负担越重。B/A 值反映使用的药品与用药人数的同步性,该值越接近于 1,表明同步良好。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药品的 DDD 值}$

$DDC = \text{某药品的年销售金额} / \text{该药品的 DDDs 值}$

2 结果

2.1 氟尿嘧啶类药物的使用金额及其排序

氟尿嘧啶类药物的总使用金额逐年增长。卡培他滨片、替吉奥胶囊、氟尿嘧啶注射液和氟尿嘧啶植入剂的使用金额呈逐年递增。卡莫氟片和去氧氟尿苷胶囊 2010—2012 年逐年增加,2013 年开始,逐年递减。替加氟注射液和注射用氟脲苷连续 5 年递减。从排序来看,卡培他滨片、氟尿嘧啶植入剂、替吉奥胶囊连续 4 年排名前 3 位,氟尿嘧啶注射液和氟脲苷连续 5 年排后两位。见表 1。

表 1 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的使用金额及其排序

Table 1 Consumption sums and sequences of fluorouracil drugs during 2010 — 2014

药名	2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	金额/元	排序	金额/元	排序	金额/元	排序	金额/元	排序	金额/元	排序
卡培他滨片	9 219 420	1	1 1478 422	1	12 767 106	1	12 690 000	1	15 372 200	1
氟尿嘧啶植入剂	5 083 200	2	5 489 856	2	6 106 545	2	5 770 440	2	7 299 360	2
替吉奥胶囊	395 660	4	2 644 987	3	2 650 922	3	3 735 030	3	4 787 486	3
替加氟注射液	2 223 150	3	1 930 559	4	1 704 116	4	1 016 173	4	915 739	4
卡莫氟片	114 075	6	197 775	6	279 383	6	241 650	5	182 925	5
去氧氟尿苷胶囊	193 936	5	365 056	5	383 879	5	207 340	6	142 600	6
氟尿嘧啶注射液	30 084	8	48 024	8	64 584	8	76 659	7	85 174	7
注射用氟脲苷	104 125	7	93 500	7	59 500	7	42 500	8	55 250	8
合计	17 363 650	—	22 248 179	—	24 016 035	—	23 779 792	—	28 840 734	—

2.2 氟尿嘧啶类药物的 DDDs 及其排序

氟尿嘧啶类药物的总 DDDs 逐年增长。2010—2014 年, 卡培他滨的 DDDs 排名持续居于首位, 氟尿嘧啶注射液在 2012 年后跃升至第 2 位, 替吉奥 2010 年排名第 7 位, 2013 年后跃升至第 3 位, 氟尿嘧啶植入剂 DDDs 排名由第 8 位上升到第 7 位; 替加氟和去氧氟尿苷的 DDDs 排名出现明显下降, 5 年间分别下降了两个位次。见表 2。

2.3 3 种剂型氟尿嘧啶类药物的使用金额构成比和 DDDs 构成比

2010—2014 年, 各剂型氟尿嘧啶类药物的金额构成比中, 口服剂型逐年增高, 其次为缓释植入剂, 普通注射剂则呈现下降趋势。各剂型氟尿嘧啶类药物的 DDDs 构成比中, 口服剂型 2014 年比 2010 年有所增加, 缓释植入剂基本保持不变, 普通注射剂则在 2011 年下降不少, 以后 3 年基本保持不变。见表 3。

2.4 氟尿嘧啶类药物的 DDC 及其排序

2010—2014 年, 氟尿嘧啶类药物的 DDC 及排序相对稳定。其中氟尿嘧啶注射液的 DDC 最低。

氟尿嘧啶植入剂的 DDC 最高, 其次是卡培他滨、替吉奥, 替加氟和氟脲苷的 DDC 也都超过 100 元。见表 4。

2.5 氟尿嘧啶类药物的 B/A

2010—2014 年, 氟尿嘧啶注射液的 B/A 最大, 连续 5 年大于 2.00, 氟尿嘧啶缓释植入剂的 B/A 连续 5 年小于 0.50; 其余药物的 B/A 均接近 1.00。见表 5。

3 讨论

3.1 氟尿嘧啶类药物的使用金额、DDDs 及其排序

2010—2014 年, 氟尿嘧啶类药物的使用金额和 DDDs 均出现较大增长, 这与消化道肿瘤发病率逐年升高及其本院收诊肿瘤患者人数逐年增高的趋势一致。

从具体药物看, 卡培他滨经体内代谢成为低毒的氟尿嘧啶前体, 在肿瘤内再通过 TP 酶激活成氟尿嘧啶发挥疗效, 实现了肿瘤内给药, 是第一个口服靶向氟尿嘧啶类药物。其独特的代谢特点既增强药物疗效又降低毒性^[12], III 期临床试验的 Meta 分析提示, 在结直肠癌患者中, 以卡培他滨为基础的联合化疗方案的疗效不劣于氟尿嘧啶为基础的联合

表 2 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的 DDDs 及其排序

Table 2 DDDs and sequences of fluorouracil drugs during 2010 — 2014

药名	2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
卡培他滨片	25 920.00	1	32 271.09	1	36 234.51	1	37 028.57	1	45 284.57	1
氟尿嘧啶注射液	7 785.71	3	12 428.57	4	16 714.29	2	19 839.29	2	22 042.86	2
替吉奥胶囊	1 285.71	7	8 595.00	5	8 614.29	5	12 137.14	3	15 557.14	3
替加氟注射液	15 444.44	2	13 371.11	2	12 626.67	4	9 904.22	4	8 925.33	4
去氧氟尿苷胶囊	6 800.00	4	12 800.00	3	13 460.00	3	7 270.00	5	5 000.00	5
卡莫氟片	2 897.14	5	5 022.86	6	7 092.00	6	6 137.14	6	4 645.71	6
氟尿嘧啶植入剂	1 371.43	8	1 481.14	7	1 659.77	7	1 604.57	7	2 029.71	7
注射用氟脲苷	907.41	7	814.81	8	518.52	8	370.37	8	481.48	8
合计	62 411.84	—	86 784.58	—	96 920.05	—	94 291.30	—	103 966.80	—

表 3 2010—2014 年 3 种剂型氟尿嘧啶类药物的使用金额构成比和 DDDs 构成比

Table 3 Consumption sums and DDDs constituent ratio of fluorouracil drugs during 2010 — 2014

剂型	2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	金额构成	DDD _s 构成	金额构成	DDD _s 构成	金额构成	DDD _s 构成	金额构成	DDD _s 构成	金额构成	DDD _s 构成
	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%	比/%
口服剂型	57.15	59.13	66.01	67.63	66.96	67.48	70.96	66.36	71.03	67.80
缓释植入剂	29.27	2.20	24.68	1.71	25.43	1.71	24.27	1.70	25.31	1.95
普通注射剂	13.58	38.67	9.31	30.67	7.61	30.81	4.77	31.94	3.66	30.25

表 4 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的 DDC 及其排序

Table 4 DDC and sequences of fluorouracil drugs during 2010 — 2014

药名	2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序
氟尿嘧啶植入剂	3 706.50	1	3 706.50	1	3 679.15	1	3 596.25	1	3 596.25	1
卡培他滨片	355.69	2	355.69	2	352.35	2	342.71	2	339.46	2
替吉奥胶囊	307.74	3	307.74	3	307.74	3	307.74	3	307.74	3
注射用氟脲苷	114.75	5	114.75	5	114.75	5	114.75	4	114.75	4
替加氟注射液	143.94	4	144.38	4	134.96	4	102.60	5	102.60	5
卡莫氟片	39.38	6	39.38	6	39.39	6	39.38	6	39.38	6
去氧氟尿苷胶囊	28.52	7	28.52	7	28.52	7	28.52	7	28.52	7
氟尿嘧啶注射液	3.86	8	3.86	8	3.86	8	3.86	8	3.86	8

表 5 2010—2014 年氟尿嘧啶类药物的 B/A

Table 5 B/A of fluorouracil drugs during 2010 — 2014

药名	B/A				
	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
氟尿嘧啶注射液	2.67	2.00	4.00	3.50	3.50
去氧氟尿苷胶囊	1.25	1.67	1.67	1.20	1.20
卡培他滨片	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
替加氟注射液	1.50	2.00	1.00	1.00	1.00
注射用氟脲苷	1.00	0.88	0.88	1.00	1.00
替吉奥胶囊	0.67	0.60	0.60	1.00	1.00
卡莫氟片	1.20	1.00	1.00	0.83	0.83
氟尿嘧啶缓释植入剂	0.40	0.29	0.29	0.29	0.29

化疗，而卡培他滨应用更方便，安全性更好^[4]，因而卡培他滨的使用金额 5 年间一直排首位，其间虽受降价影响稍有下降，但 DDDs 不降反升。

复方制剂替吉奥胶囊以替加氟为主体，加入吉美嘧啶抑制二氢嘧啶脱氢酶以阻止氟尿嘧啶活化物降解，有助于长时间血中和肿瘤组织中维持氟尿嘧啶的有效浓度，加入奥替拉西钾特异性抑制肠道乳清酸核糖转移酶所引起的磷酸化，明显减少消化道反应，多项临床试验证明，替吉奥疗效不劣于氟尿嘧啶注射液，且降低部分化疗毒副反应，对高表达二氢嘧啶脱氢酶的肿瘤具有传统氟尿嘧啶无法实现的治疗优势，在传统氟尿嘧啶疗效不佳的肿瘤治疗中具有令人鼓舞的疗效^[5, 13-14]，因此其使用金额及 DDDs 逐年上涨，2013 年后均跃升至第 3 位。

氟尿嘧啶注射液的使用金额和 DDDs 逐年上涨，其 DDDs 排名在 2012 年后跃升到第 2 位，表明疗效确切、价格低廉的氟尿嘧啶注射液临床认可度不断提高，虽然口服制剂具有很好的发展前景，但考虑到有些肿瘤患者消化道原发灶的存在，术后

胃大部分或全切致口服制剂对消化道刺激性大和转移灶引起肠道功能障碍等原因，对口服制剂耐受性或生物利用度差，氟尿嘧啶注射液仍是重要的选择。

氟尿嘧啶缓释植入剂具有缓释局部给药的优势，且单价高，使用金额始终排第 2 位，其间受降价影响稍有下降。氟尿嘧啶缓释植入剂经皮穿刺和术中给药，药物直接到达肿瘤局部区域靶向治疗，能长时间维持植药区药物的高浓度，又能减少全身不良反应，可降低消化道肿瘤局部复发并提高患者 2 年生存率，具有较大的临床价值^[15]，因而在氟尿嘧啶类药物的临床应用中用量较稳定。

早期的口服制剂去氧氟尿苷疗效较氟尿嘧啶注射液差，且毒副反应较高，随着更加高效、低毒的新一代口服制剂卡培他滨和替吉奥的引进，其临床认可度逐渐下降，适用范围局限。

与氟尿嘧啶注射液相反，其他两种普通注射剂的用药金额及 DDDs 则下降明显，这两种药物在体内转化为氟尿嘧啶发挥作用，相对化疗指数较高、毒副作用更低，但价格较高，需住院治疗，综合性

价比远低于氟尿嘧啶,随着新一代口服剂型的应用,使用金额、DDDs下降也是必然。

3.2 3种剂型氟尿嘧啶类药物的使用金额构成比和DDDs构成比

从药物剂型上看,以卡培他滨、替吉奥为代表的口服剂型的使用金额构成比和DDDs构成比持续上涨,说明新一代口服剂型的临床认可度在不断提高,这与口服剂型一方面给药方便、不用住院、能有效节省医疗资源,也能提高患者生活质量,另一方面新一代口服药疗效与氟尿嘧啶静脉给药相当,药物不良反应更低有关^[7, 16]。普通注射剂的使用金额构成比及DDDs构成比均明显下降,注射剂类药物存在给药不便,常引发静脉炎等静脉置管并发症、增加住院费用,影响生活质量的缺点,因而临床选择性呈下降趋势。缓释植入剂的使用金额构成比及DDDs构成比变化不大。

3.3 氟尿嘧啶类药物的DDC及其排序

2010—2014年,大部分氟尿嘧啶类药物的DDC值较稳定,替加氟注射液因调价DDC值降低,卡培他滨于2012年价格下调并引进价格较低的国产药物,降低了该药的DDC,目前由于国产卡培他滨不在招标和医保目录内,因而限制其临床使用,随着新一轮招标及医保目录的调整,价格较低的国产卡培他滨将得到更广泛的应用,DDC值也会随着降低,使患者受益。

3.4 氟尿嘧啶类药物的B/A

大部分氟尿嘧啶类药物的B/A值接近于1.00,表明使用金额与使用频度的同步性较好。其中氟尿嘧啶缓释植入剂由于单价较高,其B/A值仅为0.50,氟尿嘧啶注射液由于价格较低,临床上使用频率较高,其B/A值>1.50,表明其社会效益大于经济效益。

自氟尿嘧啶问世以来,由于在恶性消化道肿瘤中作用突出,至今它仍然是恶性消化道肿瘤化疗的首选用药,也是许多标准化疗方案的基础用药。经典氟尿嘧啶注射液疗效确切、价格低廉,仍是不耐受、不适宜口服给药患者和经济结局患者化疗的重要选择,新一代氟尿嘧啶类口服药卡培他滨和替吉奥疗效与传统药物相当、安全性高、应用方便,减少了静脉给药的风险及并发症,快速得到临床的认可,由此带动了其他价高普通注射剂和早期口服药的用量大量缩减,口服制剂不论从用药金额还是

DDDs的构成比都出现攀升。该类药物的总体用药上升的趋势与消化道恶性肿瘤发病率与本院接诊患者人数逐年上升的趋势相符,可以看出本院在该类药物的使用上以循证医学为依据,符合肿瘤治疗指南的推荐,用药选择合理,符合安全、有效、经济方便的原则。

参考文献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [2] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 81-85.
- [3] 董颖. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析 [J]. 医学综述, 2014, 20(3): 429-431.
- [4] 赵文英, 陈景华. 口服氟尿嘧啶类制剂治疗进展期结直肠癌的现状与进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11): 1049-1054.
- [5] 王琳, 秦叔逵. 口服氟尿嘧啶类制剂治疗进展期胃癌的新进展 [J]. 中国处方药, 2009(1): 62-65.
- [6] 马晓聪, 李弘, 颜丽萍. 氟尿嘧啶植入剂治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1475-1477.
- [7] 刘理南. 口服氟尿嘧啶的前体药物的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(19): 1869-1870.
- [8] 汤光, 陈新谦, 金有豫. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 164-179.
- [9] 王春伟, 王晨. 2011—2013年天津市肿瘤医院营养药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1414-1419.
- [10] 谷振坤, 杜晓琅, 王晨. 2011—2014年天津市肿瘤医院麻醉药品使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1398-1402.
- [11] 魏伟, 王晨, 张洁. 2012—2014年天津市肿瘤医院住院患者镇痛药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1528-1533.
- [12] 安富荣, 戈升荣, 祝德秋. 卡培他滨的药理特性及临床应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(8): 503-507.
- [13] 司倩, 孟祥瑞, 陈楠, 等. 替吉奥与卡培他滨在老年晚期胃癌患者中的疗效与安全性的Meta分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 210-214.
- [14] 关小倩, 高亚杰, 高平. 替吉奥胶囊治疗进展期胃癌临床研究 [J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(3): 302-305.
- [15] 李昌立. 氟尿嘧啶植入剂用于消化道恶性肿瘤手术患者效果观察 [J]. 山东医药, 2012, 52(35): 59-60.
- [16] 顾建春, 郑磊贞, 陈强. 口服氟尿嘧啶类药物治疗大肠癌进展 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(4): 297-299.