

2014—2016年辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌治疗药物的使用情况分析

祁英杰, 刘广宣

辽宁省肿瘤医院(中国医科大学肿瘤医院) 药学部, 辽宁 沈阳 110042

摘要: 目的 分析2014—2016年辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌治疗药物的使用情况, 为临床合理用药提供参考。方法 对2014—2016年辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌治疗药物的使用金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)及药品排序比(B/A)进行统计与分析。结果 2014—2016年乳腺癌内分泌治疗药物的总使用金额和DDDs逐年增长。来曲唑和戈舍瑞林连续3年位列销售金额前两名, 来曲唑和他莫昔芬的DDDs始终保持在前两位, 中来曲唑的销售金额和DDDs连续3年居于首位, 并呈上升趋势。戈舍瑞林和依西美坦的DDC连续3年居前3位。各种乳腺癌内分泌治疗药物的B/A值为0.5~3.5, 其中B/A接近1的药品包括来曲唑、甲羟孕酮和托瑞米芬。结论 辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌治疗药物使用基本合理, 符合安全、有效、经济的原则。

关键词: 乳腺癌内分泌治疗药物; 销售金额; 用药频度; 日均费用; 排序比

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0681-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.052

Analysis on usage of breast cancer endocrine therapy drugs in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2014 to 2016

QI Ying-jie, LIU Guang-xuan

Department of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To analyze the usage of breast cancer endocrine therapy drugs in Liaoning Cancer Hospital and Institute, and to provide reference for rational use in clinic. **Methods** The utilization information of breast cancer endocrine therapy drugs in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2014 to 2016 was extracted, and the consumption sum, defined daily doses (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio (B/A) were analyzed statistically. **Results** From 2014 to 2016, the total consumption sums and DDDs of breast cancer endocrine therapy drugs increased year by year. Consumption sum of letrozole and goserelin ranked the top two for continuous 3 years, and DDDs of letrozole and tamoxifen always stayed in the top two. Consumption sums and DDDs of letrozole was in the first place persistently, and they had a tendency to rising. DDC of goserelin and exemestane ranked the top three for continuous 3 years. B/A of all breast cancer endocrine therapy drugs were from 0.5 to 3.5. And B/A of letrozole, medroxyprogesterone, and toremifene were close to 1.00. **Conclusion** The utilization of breast cancer endocrine therapy drugs in Liaoning Cancer Hospital and Institute is reasonable on the whole, according with the principle of safety, effectiveness and economy.

Key words: breast cancer endocrine therapy drugs; consumption sum; defined daily dose; average daily cost; drug sequence ratio

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁着全球女性的生命健康。全世界每年有超过 167 万女性罹患乳腺癌, 其中 52.9% 患者在发展中国家^[1]。在我国, 乳腺癌的发病率也逐年上升, 每年有近 20 万女性被诊断出乳腺癌, 尤其是东部沿海地区及经济发达的大城市, 其乳腺癌的发病率增加尤其显著^[2]。

众所周知, 乳腺癌的治疗依赖于不同个体的分子亚型, 而其中激素受体阳性的患者占 60% 以上, 因而内分泌治疗越来越受到广泛的重视。辽宁省肿瘤医院是辽宁省最大的肿瘤专科医院, 其乳腺癌内分泌治疗药物的应用具有一定代表性。本文对 2014—2016 年辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌药物的使用

收稿日期: 2017-10-31

作者简介: 祁英杰, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事医院药学工作。Tel: 18909811762 E-mail: princessqyj@sina.com

情况进行了统计和分析, 以期为临床合理应用抗肿瘤药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

目前辽宁省肿瘤医院乳腺癌患者内分泌治疗药物主要包括他莫昔芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、戈舍瑞林、甲羟孕酮和依维莫司。从辽宁省肿瘤医院信息系统(HIS)中调取2014—2016年的以上几种内分泌药物的使用信息, 包括药品名称、规格、用药数量和使用金额。

1.2 方法

采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)分析法, 分别统计乳腺癌患者使用内分泌治疗药物的用药频度(DDDs)和日用药金额(DDC), 并通过药品总购药金额排序(B)与各药的DDDs排序(A)计算其排序比(B/A)。DDD是指用于成人的, 可达到主要治疗目的的药物平均日剂量, 主要参考WHO推荐的成人日剂量, 其中未设立推荐剂量的药物, 根据《新编药理学》(第17版)^[3]及药品说明书推荐的成人平均日剂量确定。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, 用量越大。DDC值代表患者使用该药的日均费用, 该值越大, 表明患者的经济负担越重。B/A值反映用药金额和用药人数的同步性。B/A=1, 表示用药金额与用药人次同步性较好; B/A>1, 表明药物价格便宜、使用率高; B/A<1, 表明药物价格较高、使用率低^[4]。

DDDs=某药品的年消耗量/该药的DDD值

DDC=某药品的年消耗金额/该药的DDDs值

2 结果

2.1 乳腺癌内分泌治疗药物的使用金额及其排序

2014—2016年, 乳腺癌内分泌治疗药物的总使用金额逐年增加。从具体品种来看, 除他莫昔芬外, 其他药品金额均呈增长趋势。其中来曲唑、戈舍瑞林、依西美坦和阿那曲唑的使用金额连续3年排在前4位, 4种药物的占比均较大。见表1。

2.2 乳腺癌内分泌治疗药物的DDDs及其排序

2014—2016年, 乳腺癌内分泌治疗药物的总DDDs逐年升高。从排序来看, 来曲唑和他莫昔芬的DDDs始终保持在前两位, 但他莫昔芬的DDDs有下降的趋势。乳腺癌内分泌治疗药物的DDDs及其排序见表2。

2.3 乳腺癌内分泌治疗药物的DDC和B/A

2014—2016年, 各种乳腺癌内分泌治疗药物中, 戈舍瑞林和依维莫司的DDC值均较高, 排名在前两位, 他莫昔芬的DDC值最低。各种乳腺癌内分泌治疗药物的B/A值为0.5~3.5, 其中B/A接近1的药品包括来曲唑、甲羟孕酮和托瑞米芬。乳腺癌内分泌治疗药物的DDC和B/A见表3。

3 讨论

3.1 乳腺癌内分泌治疗药物的使用金额、DDDs及其排序

2014—2016年, 乳腺癌内分泌治疗药物的使用金额和DDDs均出现较大增长, 这与乳腺癌发病率逐年升高及本院收诊肿瘤患者人数逐年增高的趋势一致, 同时, 也证明了内分泌治疗作为激素受体阳

表1 2014—2016年乳腺癌内分泌治疗药物的使用金额及其排序

Table 1 Consumption sums and sequences of breast cancer endocrine therapy drugs from 2014 to 2016

药品名称	2014年			2015年			2016年		
	金额/元	排序	占比/%	金额/元	排序	占比/%	金额/元	排序	占比/%
来曲唑	14 888 544.00	1	64.20	16 884 489.00	1	61.64	19 114 978.00	1	58.99
戈舍瑞林	4 149 777.00	2	17.89	5 147 340.00	2	18.79	6 125 795.82	2	18.90
依西美坦	2 589 690.00	3	11.17	3 234 628.99	3	11.81	3 594 339.59	3	11.09
阿那曲唑	1 009 554.00	4	4.35	1 105 562.00	4	4.04	1 541 314.00	4	4.76
托瑞米芬	333 115.00	5	1.44	787 940.18	5	2.88	1 257 836.03	5	3.88
他莫昔芬	211 544.10	6	0.91	199 778.47	6	0.73	181 184.74	7	0.56
甲羟孕酮	8 640.00	7	0.04	26 640.00	7	0.10	158 400.00	8	0.49
依维莫司				7 423.29	8	0.03	430 550.82	6	1.33
合计	23 190 864.10		100.00	27 393 801.93		100.00	32 404 399.00		100.00

表2 2014—2016年乳腺癌内分泌治疗药物的DDDs及排序

Table 2 DDDs and sequences of breast cancer endocrine therapy drugs from 2014 to 2016

药品名称	DDD/mg	2014年		2015年		2016年	
		DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序
来曲唑	2.50	349 640	1	401 540.00	1	440 550.00	1
他莫昔芬	20.00	152 190	2	147 000.00	2	130 380.00	2
托瑞米芬	60.00	40 667	5	81 433.33	3	117 752.67	3
戈舍瑞林	0.13	54 447	3	69 209.30	4	83 134.88	4
依西美坦	25.00	52 830	4	66 750.00	5	72 964.00	5
阿那曲唑	1.00	26 306	6	28 658.00	6	39 312.00	6
甲羟孕酮	1 000	180	7	750.00	7	3 300.00	8
依维莫司	1.50			100.00	8	5 800.00	7
合计		676 259		779 927.22		893 193.55	

表3 2014—2016年乳腺癌内分泌治疗药物的DDC和B/A

Table 3 DDC and B/A of breast cancer endocrine therapy drugs from 2014 to 2016

药品名称	2014年			2015年			2016年		
	DDC	DDC 排序	B/A	DDC	DDC 排序	B/A	DDC	DDC 排序	B/A
戈舍瑞林	76.22	1	0.67	76.22	1	0.50	73.69	2	0.50
依西美坦	49.02	2	0.75	49.43	3	0.60	49.26	3	0.60
甲羟孕酮	48.00	3	1.00	48.00	4	1.00	48.00	4	1.00
来曲唑	42.58	4	1.00	42.63	5	1.00	43.39	5	1.00
阿那曲唑	38.38	5	0.67	39.28	6	0.67	39.21	6	0.67
托瑞米芬	8.19	6	1.00	9.95	7	1.67	10.68	7	1.67
他莫昔芬	1.39	7	0.91	1.39	8	3.00	1.39	8	3.50
依维莫司				74.23	2	1.00	74.23	1	0.86

性乳腺癌患者的标准治疗手段之一,得到了越来越多的临床医生和患者的认可。乳腺癌的发生发展与雌激素、孕激素密切相关,所以称之为激素相关性肿瘤。激素受体阳性是内分泌治疗的基础。内分泌治疗就是通过药物或手术阻断雌激素来源或雌激素信号转导通路,降低循环中雌激素水平,改变癌细胞生长的内分泌环境,减少癌细胞生长所需的“营养”来源,进而达到抗肿瘤作用。

从具体药物来看,他莫昔芬属于第1代选择性雌激素受体调节剂,在乳腺组织中产生雌激素拮抗作用,进而达到抗肿瘤目的;而在子宫和骨组织则产生类雌激素样作用,这也是其长期服用会产生子宫内膜增厚、阴道出血及血栓等妇科不良事件的原因。从化学结构来看,它属于合成的非甾体三苯乙烯类衍生物,目前临床主要用于绝经前激素受体阳

性乳腺癌患者。其价格低廉,使用频率高,临床应用广泛。值得注意的是,2014—2016年他莫昔芬的药品销售金额和DDDs没有增加,反而出现逐年下降趋势,分析认为这与其同类药托瑞米芬的临床使用量增加,使用人数增多有关。托瑞米芬是新一代雌激素受体调节剂,能显著降低细胞膜上雌激素受体的数量,其化学结构与他莫昔芬相似,但类雌激素样作用较他莫昔芬弱,安全性优于他莫昔芬^[5]。2014—2016年托瑞米芬的药品销售总额和DDDs有了较大增长,出现了逐年上升的趋势。虽然临床中托瑞米芬和他莫昔芬的疗效相当,但由于托瑞米芬的不良反应事件发生率低,所以得到了越来越多患者的认可。

来曲唑为第3代非甾体芳香化酶抑制剂,化学结构属于苯基吡咯衍生物,主要用于绝经后激素受

体阳性的乳腺癌患者。绝经后患者体内雌激素主要由雄激素通过芳香化酶的芳构化作用转化成雌激素,来曲唑几乎可以完全抑制外周组织的芳香化酶,阻断雄激素转化为雌激素,从而降低组织和血浆雌激素水平,进而达到抗肿瘤作用。此外,绝经后患者使用来曲唑能抑制雌激素分泌,这种作用会降低血管内皮生长因子水平的表达从而降低乳腺癌的复发和转移情况^[6],因此具有更为显著的临床获益率以及缓解率,且安全系数更高,患者的生存时间更长,临床认可度更高。所以来曲唑的销售金额、占比及 DDDs 连续 3 年稳居首位。同为第 3 代芳香化酶抑制剂的阿那曲唑,作用机制与来曲唑相似,也是一种选择性高、强效的非甾体酶抑制剂,适用于激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者。而依西美坦从化学结构来讲是雄烯二酮衍生物,所以属于第 3 代甾体芳香化酶抑制剂,主要适用于经他莫昔芬治疗后病情进展的绝经后晚期乳腺癌患者^[7]。2014—2016 年依西美坦和阿那曲唑的药品销售金额逐年增加,且连续 3 年分别位于第 3、4 位。表 1 和 2 的数据表明,芳香化酶抑制剂的销售金额占比之和约为所有内分泌药物的 80%,并且 DDDs 呈增长趋势,可见此类药物在内分泌治疗中地位的重要性。

绝经前患者体内雌激素主要来源于卵巢分泌,因此抑制卵巢功能即可减少雌激素来源从而实现抗肿瘤目的。戈舍瑞林是用于卵巢去势的药物,能够暂时阻断卵巢功能,停药后卵巢功能可恢复,具有疗效显著、可逆性等优点,是绝经前患者的理想去势方式。2015 年美国临床肿瘤协会指南推荐:对于那些高危患者,包括复发风险高、接受化疗后未闭经、多个淋巴结阳性、年龄<35 岁的年轻患者应在常规内分泌治疗的基础上联合卵巢去势药物^[8]。戈舍瑞林缓释植入剂是直接于细胞外组织液中释药的创新制剂,具有作用时间长、疗效高、毒副作用小的特点,其价格较高,且属于丙类自费药品,患者经济负担较重,使用人数较少。从表 2 可以看出,2014—2016 年戈舍瑞林缓释植入剂的销售金额排名始终保持在第 2 位,但 DDDs 排名却稍靠后,表明该品种使用金额排序和 DDDs 排序不一致。

甲羟孕酮为孕激素类药物,可抑制垂体分泌卵泡刺激素和黄体生成素,使雌激素分泌减少;同时与孕激素受体结合后竞争性抑制雌二醇与雌激素受体的结合;从而发挥抗乳腺癌的作用^[9],其典型不良反应是体质量增加和食欲增加。由于其主要用

于解救芳香化酶抑制剂耐药的晚期乳腺癌患者,使用人群较少,所以甲羟孕酮的销售金额和 DDDs 排序均较靠后。

依维莫司是 mTOR 抑制剂,抑制 mTOR 能够逆转乳腺癌细胞的内分泌治疗耐药。依维莫司联合依西美坦被欧洲第二届进展期乳腺癌共识指南推荐作为芳香化酶抑制剂治疗后疾病进展的 HR 阳性、HER-2 阴性患者的治疗选择^[10]。2015 年下半年,辽宁省肿瘤医院引进了依维莫司,所以 2016 年该药品的销售金额较 2015 年有了较大增长。鉴于目前在我国依维莫司尚未获批乳腺癌治疗的适应证,故临床应用比较谨慎,会综合考虑患者的获益、不良反应和经济-效益比,这也与依维莫司的 DDDs 排序靠后相一致。

3.2 乳腺癌内分泌治疗药物的 DDC 及其排序

2014—2016 年,大部分乳腺癌内分泌治疗药物的 DDC 值较稳定,戈舍瑞林由于 2016 年进行了价格下调,所以其 DDC 值有所降低。从 DDC 值排序来看,戈舍瑞林和依维莫司的 DDC 均较高,二者 DDC 值均为 70 多元,说明这两种药的价格较高,对患者的经济负担重。他莫昔芬的 DDC 最低,仅为 1.39 元,对患者的经济负担轻。

3.3 乳腺癌内分泌治疗药物的 B/A

2014—2016 年,来曲唑、甲羟孕酮和依维莫司的 B/A 值均为 1.00,表明这些药物的用药金额与用药人次同步性较好。其中戈舍瑞林缓释植入剂由于单价较高,用药人次少,其 B/A 值仅为 0.50;而他莫昔芬的 B/A 值>3,表明其价格较低,临床上使用频率较高,社会效益大于经济效益。

乳腺癌内分泌治疗日益受到临床医生和患者的重视,本文通过调查分析辽宁省肿瘤医院乳腺癌内分泌治疗药物的使用情况,认为此类药物的应用基本合理,符合安全、有效、经济的原则。随着内分泌治疗新药的问世以及在临床应用中的深入研究,相信将会有更多的乳腺癌患者获益。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller K D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] 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.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 164-179.

- [4] 杜晓琅, 谷振坤, 高 宁, 等. 2010—2014 年天津市肿瘤医院氟尿嘧啶类药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 228-232.
- [5] Ye Q L, Zhai Z M. Toremifene and tamoxifen have similar efficacy in the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(2): 751-756.
- [6] 杨 梅. 他莫昔芬与来曲唑在绝经后乳腺癌辅助内分泌治疗中临床对比研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(9): 910-912.
- [7] 崔中立, 张沐新, 杨晓虹, 等. 芳香化酶抑制剂的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2010, 20(1): 70-76.
- [8] Burstein H J, Temin S, Anderson H, *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21): 2255-2269.
- [9] 李 卉, 张翠英, 王 珏, 等. 乳腺癌的内分泌治疗研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2012, 44(1): 64-68.
- [10] 霍明鸣, 庞 慧, 李 焱, 等. 激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗的优化选择 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2017, 11(1): 43-45.