

· 药物利用与药物经济学 ·

2015~2018年杭州市12家医院乳腺癌患者
蒽环类药物使用分析

方琦璐 李清林 陈凌亚 孔思思 孙娇 辛文秀

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所 中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院药剂科 杭州 310022)

摘要 目的:了解2015~2018年杭州市乳腺癌患者蒽环类药物的使用现状及其用药特点和趋势。**方法:**对2015~2018年杭州市12家医院蒽环类药物的用药金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)及药物利用指数(DUI)等指标进行统计分析。**结果:**2015~2018年乳腺癌患者蒽环类药物的销售总金额呈下降趋势,相比2015年,2018年销售金额下降52.6%;销售金额及用药频率最高的是表柔比星,其次是多柔比星脂质体,多柔比星的DDC、用药金额及DDDs均最低;4种蒽环类药物的DUI在0.80~1.06之间。**结论:**杭州市12家医院乳腺癌患者蒽环类药物的使用剂量基本合理,疗效较好、不良反应较低的蒽环类药物在临床使用中占优势。

关键词 蒽环类抗肿瘤药;乳腺癌;杭州地区;用药金额;用药频度;限定日费用;药物利用

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)05-0324-04

Application Analysis of Anthracyclines Used for Breast Cancer in 12 Hospitals of Hangzhou from 2015 to 2018

Fang Qilu, Li Qinglin, Chen Lingya, Kong Sisi, Sun Jiao, Xin Wenxiu

Institute of Cancer Research and Basic Medical Sciences of Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

ABSTRACT Objective: To analysis the characteristic and tendency of anthracyclines used by breast cancer patients in Hangzhou. **Methods:** The prescriptions data of breast cancer patients in 12 hospitals of Hangzhou from 2015 to 2018 were statistically analyzed, including the consumption, frequency of utilization, defined daily cost and drug utilization index. **Results:** The consumption of anthracyclines showed an overall downward trend and decreased by 52.6% in 2018 compared to 2015. The top sales and frequency of utilization of anthracyclines were epirubicin, followed by doxorubicin liposomes; the defined daily cost, consumption and frequency of utilization of doxorubicin were the lowest; the drug utilization index of the four anthracycline drugs was between 0.80 and 1.06. **Conclusion:** The utilization of anthracyclines varieties used by breast cancer patients was generally reasonable in 12 hospitals of Hangzhou between 2015 and 2018. Anthracycline drugs with good curative effect and low adverse reactions were dominant in clinical use.

KEY WORDS Anthracycline; Breast cancer; Hangzhou region; Consumption sum; DDDs; DDC; Drug utilization

乳腺癌是全世界女性发病率最多的癌症,也是全球常见的癌症死亡原因之一。尽管在中国,乳腺癌的发病率低于西方国家,但自20世纪90年代以来,中国乳腺癌的发病率仍然急剧上升,目前乳腺癌已经成为中国女性最常见的癌症,也是与癌症相关死亡的主要原因。蒽环类药物基本结构为蒽环与一个氨基糖以糖苷键相连,从化学结构分类,属于抗肿瘤抗生素,是由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质。20世纪80年代,蒽环类药物以其卓越的疗效成为早期乳腺癌术后辅助化疗的基石,即使在新型药物涌现、多种治疗模式并存的情况下,蒽环类

药物仍然在乳腺癌的新辅助化疗、术后辅助化疗、晚期患者的治疗中占有极其重要的地位。目前杭州市用于乳腺癌的蒽环类药物主要包括多柔比星、多柔比星脂质体、吡柔比星和表柔比星。本研究根据“医院处方分析”项目杭州市12家医院乳腺癌患者的用药数据,对蒽环类药物的用药现状进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分析数据来源于中国药学会医院药专业委员会“医院处方分析”项目,抽取杭州市乳腺癌患者的

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81903898);浙江省自然科学基金项目(编号:LQ18H160018)

通讯作者:辛文秀 Tel:(0571)88122438 E-mail:xinwx@zjcc.org.cn

处方用药信息。2015~2018年杭州市共有12家医院(9所三级甲等综合性医院、1所三级甲等专科医院及2所二级甲等综合性医院)参与该项目。根据项目规定,采用单纯随机抽样方法收集相关资料,每季度随机从工作日内抽取两周(10个工作日)定为抽样日期,每年共抽取40个工作日的用药信息。采集电子信息系统乳腺癌患者的用药数据,包括地区、年份、处方编号、患者性别及年龄、药品商品名和通用名、规格、给药途径、用法用量、用药天数、用药金额、疾病类型等信息。

1.2 统计方法

采用Microsoft Excel 2016对相关数据进行分类及统计分析。按照药品通用名统计蒽环类药物的销售金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)及药物利用指数(DUI)。具体分析方法包括:①销售金额:统计使用蒽环类药物的乳腺癌患者每年用药总金额,并分析其变化趋势;②限定日剂量(DDD):参照WHO推荐的限定日剂量以及《新编药理学》第17版和《中华人民共和国药典》2015年版的规定,以治疗为目的成人平均日剂量为标准,未收录的药物以药品说明书推荐的成人常规剂量为准;③DDDs=某药物总消耗量/该药DDD值;DDDs主要衡量药物使用频率,其值越大,表明该药使用频率越高,反之则越低;④DDC=某药销售总金额/该药DDDs值;DDC可作为药品经济费用方面的指标,反映患者使用该药的日均费用;⑤DUI:总DDDs/用药总天数;DUI越接近1表明此药使用越合理;DUI大于

1提示该药日处方量大于DDD;DUI小于1提示该药日处方量小于DDD。

2 结果与分析

2.1 2015~2018年蒽环类药物的应用品种及销售金额

杭州市12家医院2015~2018年乳腺癌患者使用的蒽环类药物共有4种,包括多柔比星、多柔比星脂质体、吡柔比星和表柔比星(按通用名计,见表1)。2015~2018年,蒽环类药物销售金额呈下降趋势,相比2015年,2018年销售金额下降52.6%。4年来销售金额最高的是表柔比星,其次是多柔比星脂质体,吡柔比星和多柔比星的销售金额居末位,2018年多柔比星未再使用。

2.2 2015~2018年蒽环类药物的DDDs对比

12家医院乳腺癌患者使用蒽环类药物的DDDs、DDDs占比、排序见表2。2015~2018年,蒽环类药物的总DDDs呈下降趋势。2015~2018年DDDs居首位的是表柔比星,每年DDDs占比超过75%;4年内使用频率最低的是多柔比星,2018年未再使用。

2.3 2015~2018年蒽环类药物的DDC及排序

杭州市12家医院乳腺癌患者2015~2018年蒽环类药物的DDC及排序见表3。蒽环类药物中DDC最高的是多柔比星脂质体,DDC在8071.43~9573.36元之间;其次是表柔比星和吡柔比星;DDC最低的是多柔比星,DDC在187.2~199.67元之间。

表1 2015~2018年乳腺癌患者使用蒽环类药物的用药种类、金额及排序

| 药品名 | 2015年 | | 2016年 | | 2017年 | | 2018年 | |
|---------|------------|----|------------|----|------------|----|------------|----|
| | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 |
| 多柔比星 | 1173.08 | 4 | 720.40 | 4 | 304.20 | 4 | - | - |
| 多柔比星脂质体 | 1440790.00 | 2 | 960500.00 | 2 | 699300.00 | 2 | 365125.00 | 2 |
| 吡柔比星 | 74900.72 | 3 | 40741.32 | 3 | 22428.92 | 3 | 23486.34 | 3 |
| 表柔比星 | 1204802.00 | 1 | 963662.60 | 1 | 917107.40 | 1 | 901938.80 | 1 |
| 总计 | 2721666.00 | - | 1955624.00 | - | 1639141.00 | - | 1290550.00 | - |

表2 2015~2018年乳腺癌患者使用蒽环类药物的DDDs、占比及排序

| 药品名 | 2015年 | | | 2016年 | | | 2017年 | | | 2018年 | | |
|---------|---------|--------|----|--------|--------|----|--------|--------|----|--------|--------|----|
| | DDDs | 占比(%) | 排序 | DDDs | 占比(%) | 排序 | DDDs | 占比(%) | 排序 | DDDs | 占比(%) | 排序 |
| 多柔比星 | 5.88 | 0.59 | 4 | 3.75 | 0.47 | 4 | 1.63 | 0.22 | 4 | - | - | - |
| 多柔比星脂质体 | 150.50 | 15.07 | 2 | 119.00 | 14.90 | 2 | 86.50 | 11.70 | 2 | 44.50 | 6.37 | 2 |
| 吡柔比星 | 73.71 | 7.38 | 3 | 42.00 | 5.26 | 3 | 22.57 | 3.05 | 3 | 24.29 | 3.48 | 3 |
| 表柔比星 | 768.58 | 76.96 | 1 | 634.08 | 79.38 | 1 | 628.92 | 85.00 | 1 | 629.67 | 90.15 | 1 |
| 总计 | 1010.96 | 100.00 | - | 805.83 | 100.00 | - | 743.38 | 100.00 | - | 702.50 | 100.00 | - |

表3 2015~2018年乳腺癌患者使用蒽环类药物的DDC(元)及排序

| 药品名 | 2015年 | | 2016年 | | 2017年 | | 2018年 | |
|---------|---------|----|---------|----|---------|----|---------|----|
| | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 | 金额(元) | 排序 |
| 多柔比星 | 199.67 | 4 | 192.11 | 4 | 187.20 | 4 | - | - |
| 多柔比星脂质体 | 9573.36 | 1 | 8071.43 | 1 | 8084.39 | 1 | 8205.06 | 1 |
| 吡柔比星 | 1016.10 | 3 | 970.03 | 3 | 993.69 | 3 | 967.08 | 3 |
| 表柔比星 | 1567.56 | 2 | 1504.00 | 2 | 1458.23 | 2 | 1432.41 | 2 |

2.4 2015~2018年蒽环类药物的DUI对比

2015~2018年杭州市12家医院乳腺癌患者使用的蒽环类药物的DUI值见表4。4种蒽环类药物的DUI值介于0.80~1.06之间。其中,多柔比星脂质体的DUI值接近1。多柔比星DUI值在2017年略低于1,吡柔比星在2017年和2018年DUI值略低于1,表柔比星在2015年和2016年略低于1,提示其处方日剂量小于其DDD值;3种药物其他年度的DUI值接近1。

表4 2015~2018年乳腺癌患者使用蒽环类药物的DUI值

| 药品名 | 2015年 | 2016年 | 2017年 | 2018年 |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| 多柔比星 | 0.97 | 0.93 | 0.80 | - |
| 多柔比星脂质体 | 1.06 | 1.05 | 1.06 | 1.06 |
| 吡柔比星 | 1.00 | 0.95 | 0.90 | 0.89 |
| 表柔比星 | 0.86 | 0.87 | 1.02 | 1.03 |

3 讨论

2018年国家癌症中心全国癌症统计数据显示,乳腺癌的发病率约占女性所有新发恶性肿瘤的16.51%,在所有女性恶性肿瘤中居首位^[3]。乳腺癌化疗药物包括蒽环类、紫杉类、铂类、氟尿嘧啶及甲氨蝶呤等,其中蒽环类药物主要包括多柔比星、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素、去甲氧柔红霉素、多柔比星脂质体等,在乳腺癌中应用广泛,覆盖了术后辅助、术前新辅助、复发转移等多个治疗阶段,在乳腺癌的治疗中占有极其重要的地位。本文统计分析杭州市12家医院2015~2018年乳腺癌患者的用药医嘱数据,发现目前临床最常用于乳腺癌辅助化疗的蒽环类药物共有4种(按照通用名计),包括多柔比星、多柔比星脂质体、吡柔比星和表柔比星。

2015~2018年,蒽环类药物的销售金额总体呈下降趋势,可能与靶向治疗及内分泌治疗等多种新型药物的涌现有关。多柔比星属于第二代蒽环类药物,1968年应用于临床,抗菌谱较广,适用于急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤等。但是由于多柔比星化疗过程中常出现恶心、呕吐、脱发等不良反应,且存在较严重的心脏毒性,可以导致心肌病和慢性充血性心力衰竭,因此即使多柔比星的DDC最低,其使用频率仍然较少,DDD及销售金额均居末位,2018年杭州市12家医院乳腺癌患者未再选用本药物。

多柔比星脂质体是将多柔比星包封于表面结合有甲氧基聚乙二醇的脂质体中,聚乙二醇化后可以保护脂质体免受单核巨噬细胞系统识别,从而延长其在血液循环中的时间。本品价格较高,DDC超过8000元,但其DDD及销售金额仍然居蒽环类药物使用的

第2位。多柔比星脂质体相比多柔比星有多方面的优势,可以增加多柔比星对肿瘤的被动靶向作用,减少多柔比星对正常组织的毒性,特别是骨髓和心肌的毒性,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《NCCN临床实践指南:乳腺癌2015V1》推荐多柔比星脂质体用于复发或转移性乳腺癌,另外还有厂家大规模的推广等均可能是本品价格虽高但使用频率也高的原因。

吡柔比星的临床研究最早在日本开展,在欧美较少有大样本循证医学证据。吡柔比星在我国临床实践中也有使用,用于替代多柔比星,推荐剂量为40~50 mg·m⁻²^[6]。吡柔比星的疗效优于多柔比星,心脏毒性较多柔比星低,常与使用剂量有关。骨髓抑制是该药主要的毒性反应,表现为白细胞下降,使其临床应用收到了一定的限制。此外,NCCN临床实践指南中并未推荐本品用于乳腺癌,因此本品在中国使用频率相比吡柔比星及多柔比星脂质体低,DDD居第3位。

表柔比星属于第三代蒽环类药物,相比多柔比星临床疗效较优。表柔比星引起的黏膜炎、腹泻、白细胞减少、血小板减少显著降低,心脏毒性方面也低于多柔比星,是目前国内临床应用最为广泛的蒽环类药物。2015~2018年杭州市12家医院表柔比星销售金额最高,DDD居首位。

多柔比星脂质体DUI值接近1,表明此药使用日剂量趋于合理;其他3种药物2015~2018年DUI值接近1或略低于1,表明使用日剂量接近或低于其DDD值,无滥用品倾向。由于蒽环类药物胃肠道、血液系统及心血管系统等不良反应发生的风险较高,在临床使用中往往会根据不良反应的严重程度,适当的延长给药间隔、减量或停药等处理,可能导致此类药物的日使用剂量降低。蒽环类药物作为细胞毒类抗肿瘤药物,在临床使用中多遵循相关指南推荐,适应证及用法用量明确,并结合实际临床情况可能进行适当减量,因此滥用的可能性小。

综上所述,2015~2018年杭州市蒽环类药物的使用以第3代蒽环类药物表柔比星为主;心脏毒性较高且疗效相对较低的第二代产品多柔比星使用频率最低,2018年未再使用。多柔比星脂质体虽然价格较高,但明显较低的心脏毒性使其应用频率较高。因此,具有较好疗效、较小不良反应的蒽环类药物是临床医生及患者的优选药物。2015~2018年杭州市蒽环类药物的使用剂量趋于合理,基本无滥用情况。

(下转第331页)

参 考 文 献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30
- 2 Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-289
- 3 Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12
- 4 Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. Ann Intern Med, 1979, 91(5): 710-717
- 5 Ansari L, Shieh-zadeh F, Taherzadeh Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials [J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(5): 189-193
- 6 Li JJ, Di GH, Tang LC, et al. Adjuvant Therapy of Breast Cancer with Pirarubicin Versus Epirubicin in Combination with Cyclophosphamide and 5-fluorouracil [J]. Breast J, 2011, 17(6): 657-660
- 7 Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, et al. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group[J]. Br J Cancer, 1998, 77(12): 2257-2263

(2019-12-19 收稿)