

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.18.027

2014年至2016年成都地区25家医院抗肿瘤药物使用分析

赵雪丽, 郑咏池[△], 李小梅

(四川省都江堰市人民医院, 四川 成都 611830)

摘要:目的 评价成都地区医院抗肿瘤药物应用的合理性。方法 对成都地区25家医院2014年至2016年抗肿瘤药物的销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)等进行综合统计与分析。结果 3年间,抗肿瘤用药总金额分别为69 401.60万元,61 857.41万元和68 889.60万元;DDDs排序中,其他类抗肿瘤药物长期居首,且稳定增长,抗肿瘤激素类药物替代抗代谢药物排名第2;销售金额排名前15位的抗肿瘤药物中,伊马替尼销售金额逐年上升至第1位;回生因DDC较低,DDDs排名第1。结论 2014年至2016年,成都地区抗肿瘤药物整体使用情况与我国癌症发病率及当前抗肿瘤药物治疗方案的选择基本相符;药品价格仍是制约临床药物选择的重要因素,但单纯依靠降低抗肿瘤药物零售价格仍不能缓解我国癌症费用负担的增长趋势;中成药类辅助抗肿瘤药物的临床应用有待进一步规范。

关键词:抗肿瘤药物;限定日剂量;用药频度;日均费用;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0082-04

Analysis of Antitumor Drugs Used in 25 Hospitals in Chengdu Area from 2014 to 2016

Zhao Xueli, Zheng Yongchi, Li Xiaomei

(Dujiangyan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611830)

Abstract: Objective To evaluate the rationality of the application of antitumor drugs in the hospitals in Chengdu area. **Methods** The

第一作者:赵雪丽,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)67281969@qq.com。

[△]通信作者:郑咏池,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)028-61722624(电子信箱)Zhengyongchi@126.com。

调系统重新开启后或连续生产期间周期性灭菌最长的时间间隔,设备、工器具、无菌器具灭菌后最长的放置时间,培养基在灌装前保存在储罐中的最长工艺允许时间,试验时间涵盖最长实际生产时间、生产过程人数允许最多等最差条件。并结合生产实际操作过程中出现的各种状况进行模拟,尽量选择极端的条件。

干扰设计:干扰措施应模拟实际运行时可能发生的情况,应详细记录所有发生的干预措施,但不得挑战不合理的干预,如模拟停电等情况。

偏差调查:特别是对于发现污染瓶的调查应从人、机、料、法、环各个方面开展,可以借助各种分析工具,以保证调查的全面性和科学性,所有调查均需要详细记录,并根据调查结果采取针对性的措施,然后重新进行培养基模拟灌装试验。此外,对于污染的调查应将发现的污染微生物进行鉴别,并对上一次培养基模拟灌装试验后生产的产品进行充分评估。影响产品无菌的因素相当多,试验结果的分析和调查是整个试验的重点与难点,即使结果不合格,仍需进行大量的调查,并采取有效的纠偏措施,不能简单断定试验无效^[15]。

参考文献:

- [1] 国家卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2018-02-21]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.html.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告[EB/OL]. (2011-02-24)[2018-02-21]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/59026.html>.

- [3] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品生产验证指南[M]. 北京:化学工业出版社,2003:219.
- [4] 何国强. 制药工艺验证实施手册[M]. 北京:化学工业出版社,2012:290.
- [5] 金三中,石正国,张继清,等. 浅析培养基模拟试验的方案设计与无菌生产工艺管理[J]. 山东化工,2014,43(3):194-195.
- [6] 辽宁省食品药品监督管理局技术审评中心. 药品生产质量管理规范检查指南[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2011:167-169.
- [7] 张红蕾,贾丽辉,李萌. 浅议培养基模拟灌装之最差条件选择[J]. 饮食保健,2017(11):212.
- [8] 陈勇. 新版GMP附录1的解读及装备[J]. 机电信息,2012(5):29-32.
- [9] 李妮,刘智勇. 新版GMP中对无菌工艺验证要求的探讨[J]. 机电信息,2011(35):20-24.
- [10] 陈华美,黄渝,王大平. 培养基模拟灌装试验方法探讨[J]. 山东化工,2015,44(8):88-90.
- [11] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:275-280.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:136-140.
- [13] 钱静杰. 粉针剂无菌工艺验证—培养基模拟灌装试验[J]. 医药前沿,2011(20):217-219.
- [14] 侯海涛,钱芳. 冻干粉针剂无菌工艺模拟试验研究[J]. 科学与财富,2015(8):173-174.
- [15] 钱静杰,江波娜. 培养基模拟灌装试验结果分析与调查[J]. 中国制药装备,2012(2):18-20.

(收稿日期:2018-03-20)

sales amount, DDDs and DDC of antitumor drugs used in 25 hospitals in Chengdu area from 2014 to 2016 were comprehensive analyzed. **Results** Over the past 3 years, the total sales amount of antitumor drugs was 694 016 000 Yuan, 618 574 100 Yuan and 688 896 000 Yuan, respectively. Among the DDDs, other antitumor drugs ranked the first for a long time and increased steadily, and antitumor hormone drugs were ranked the second in substitution of antimetabolic drugs. Among the top 15 antitumor drugs in terms of sales, the sales amount of imatinib was increasing year by year, gradually rising to the first, the DDDs of Huisheng ranked the first because of low DDC. **Conclusion** The current situation of antitumor drugs used in Chengdu area from 2014 to 2016 was basically consistent with the incidence of cancer in China and the selection of treatment options for antitumor drugs. Drug price is still an important factor restricting the selection of clinical drugs. Just reducing the price of antitumor drugs can not alleviate the development trend of cancer in China. The clinical application of the Chinese patent drugs is still to be further standardized.

Key words: antitumor drugs; DDD; DDDs; DDC; rational drug use

2015年,中国约有429.2万癌症新增病例及281.4万死亡病例,癌症已成为首要致死病因和重要的公共卫生问题^[1-2]。药物治疗是癌症治疗的重要环节,有效、合理地使用抗肿瘤药物,可帮助患者缓解症状,提高生活质量及延长生存期。本研究中统计了成都地区25家医院2014年至2016年抗肿瘤药物的使用情况及变化趋势,分析其应用特点及肿瘤发病趋势,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

资料来源于成都地区25家医院2014年至2016年抗肿瘤药物的使用数据,采集于长江流域医院用药信息网。使用Excel软件对各医院的抗肿瘤药物消耗数据进行统计,以用药金额、限定日剂量(DDD)、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)等指标进行综合分析,评价抗肿瘤药物的使用情况。其中,DDD是指为达到主要治疗目的用于成人的平均日剂量,抗肿瘤药物通常以体表面积(成人约为 1.7 m^2)或体质量(成人约为 60 kg)按疗程使用,故以2010年版《中华人民共和国药典·临床用药须知》^[3]、第17版《新编药理学》^[4]及2006年版《药物临床信息参考》^[5]确定的1个疗程使用总量除以疗程计算,即 $\text{DDD} = 1\text{个疗程的总用药量}(\text{mg}) / \text{疗程天数}$;未收录的以药品说明书规定的日剂量为准。DDDs = 某药品的年消耗量/该药的DDD值,同一药物不同剂型因

DDD值不同,需分别计算DDDs后相加得到总DDDs^[6]。
 $\text{DDC} = \text{某药的年销售金额} / \text{该药 DDDs}$ 。

2 结果

抗肿瘤药物年用药总金额以2015年最低,2016年较2015年上升明显,但仍低于2014年,与其DDDs整体情况相符。详见表1。抗肿瘤药物DDDs整体比较,3年中以2015年最低,主要体现为抗代谢药物的DDDs明显减少。各类别比较,2014年后,抗代谢药物DDDs排名由第2位降至第3位,取而代之的为抗肿瘤激素类药物;其他类抗肿瘤药物及辅助治疗药物在近年来的DDDs排名中均居第1,且呈稳定增长趋势。详见表2。抗肿瘤药物单品年销售金额DDDs及DDC统计见表3和表4。

3 分析与讨论

3.1 年度总金额及DDDs分析

由表1可见,2015年成都地区抗肿瘤药物使用金额在纳入研究的3年中最低,究其原因,可能与我国卫

表1 抗肿瘤药物年用药金额及年增长率

时间	年用药金额		抗肿瘤药物 DDDs	
	金额(万元)	增长率(%)	DDDs($\times 10^4$)	增长率(%)
2014年	69 401.60	2.24	1 784.20	27.70
2015年	61 857.41	-10.87	1 538.10	-13.79
2016年	68 889.60	11.37	1 823.99	18.59

表2 各类抗肿瘤药物 DDDs 及排序

类别	2014年			2015年			2016年		
	DDDs($\times 10^4$)	构成比(%)	排名	DDDs($\times 10^4$)	构成比(%)	排名	DDDs($\times 10^4$)	构成比(%)	排名
烷化剂	17.95	1.07	6	14.98	0.97	6	16.41	0.90	6
抗代谢药	411.58	24.44	2	247.52	16.09	3	385.53	21.14	3
抗肿瘤抗生素	50.47	2.99	5	52.71	3.43	5	49.94	2.74	5
植物来源的抗肿瘤药及其衍生物	96.20	5.71	4	71.98	4.68	4	80.05	4.39	4
抗肿瘤激素类	363.61	21.59	3	402.65	26.18	2	435.12	23.86	2
其他类抗肿瘤药及辅助治疗药 [△]	744.40	44.20	1	748.27	48.65	1	856.94	46.98	1
合计	1 684.20	100.00		1 538.10	100.00		1 823.99	100.00	

注:△主要包括中成药类、酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体药物、铂类等。

表3 抗肿瘤药物年销售金额、构成比及排序(前15名)

排序	2014年			2015年			2016年		
	药品名称	金额(万元)	构成比(%)	药品名称	金额(万元)	构成比(%)	药品名称	金额(万元)	构成比(%)
1	替吉奥	4 973.84	7.17	替吉奥	4 586.63	7.42	伊马替尼	5 260.62	7.64
2	紫杉醇	4 218.73	6.08	多西他赛	3 933.92	6.37	替吉奥	4 855.47	7.05
3	多西他赛	3 594.12	5.18	伊马替尼	3 932.21	6.36	紫杉醇	4 735.26	6.87
4	戈舍瑞林	2 533.68	3.65	紫杉醇	3 927.16	6.36	戈舍瑞林	3 836.86	5.57
5	伊马替尼	2 455.22	3.54	戈舍瑞林	3 109.79	5.03	华蟾素	3 302.91	4.79
6	华蟾素	2 408.41	3.47	华蟾素	2 777.68	4.50	多西他赛	3 191.89	4.63
7	回生	2 241.84	3.23	回生	2 471.17	4.00	回生	2 658.07	3.86
8	康艾	2 239.12	3.22	康艾	2 186.74	3.54	康艾	2 551.03	3.70
9	爱迪	2 026.08	2.92	爱迪	2 163.91	3.50	比卡鲁胺	2 295.81	3.33
10	培美曲塞二钠	1 933.07	2.79	比卡鲁胺	1 838.16	2.98	卡培他滨	2 281.83	3.31
11	吉西他滨	1 896.42	2.79	替莫唑胺	1 821.08	2.95	替莫唑胺	2 068.35	3.00
12	吉非替尼	1 832.65	2.73	吉西他滨	1 793.98	2.90	爱迪	1 901.63	2.76
13	奥沙利铂	1 793.74	2.58	卡培他滨	1 769.22	2.86	吉西他滨	1 817.63	2.64
14	卡培他滨	1 700.34	2.45	奥沙利铂	1 724.21	2.79	来曲唑	1 791.64	2.60
15	利妥昔单抗	1 578.54	2.27	来曲唑	1 665.56	2.70	奥沙利铂	1 658.74	2.41

表4 单品抗肿瘤药物 DDDs、排序及 DDC(前15名)

排序	2014年			2015年			2016年		
	药品名称	DDD _s ($\times 10^4$)	DDC(元)	药品名称	DDD _s ($\times 10^4$)	DDC(元)	药品名称	DDD _s ($\times 10^4$)	DDC(元)
1	回生	91.92	24.39	回生	98.56	25.07	回生	105.05	23.30
2	戈舍瑞林	36.07	70.24	来曲唑	57.79	28.82	来曲唑	62.73	28.56
3	紫杉醇	22.44	187.99	戈舍瑞林	45.42	68.47	戈舍瑞林	59.06	64.97
4	替吉奥	21.07	236.06	比卡鲁胺	43.19	42.56	比卡鲁胺	55.06	41.70
5	多西他赛	19.96	180.04	紫杉醇	22.96	171.01	紫杉醇	27.04	175.12
6	奥沙利铂	16.34	109.77	多西他赛	22.59	174.15	替吉奥	24.02	202.14
7	华蟾素	10.99	218.95	替吉奥	20.51	223.64	多西他赛	21.59	147.84
8	卡培他滨	10.07	168.79	奥沙利铂	16.96	101.65	奥沙利铂	19.33	83.81
9	爱迪	7.59	266.86	华蟾素	13.78	201.52	华蟾素	17.11	193.04
10	吉西他滨	6.79	278.95	卡培他滨	10.81	163.63	伊马替尼	15.63	336.57
11	伊马替尼	4.21	582.69	爱迪	8.23	262.85	卡培他滨	15.09	151.21
12	吉非替尼	3.99	458.97	伊马替尼	8.03	489.50	吉西他滨	7.87	230.96
13	康艾	3.89	574.31	吉西他滨	7.10	252.59	爱迪	7.80	243.80
14	培美曲塞二钠	3.72	518.82	康艾	3.79	577.18	康艾	4.42	577.16
15	利妥昔单抗	0.49	3 170.01	替莫唑胺	1.99	914.48	替莫唑胺	2.31	895.39

生行政部门多次对药品价格进行了调整降价有关,表明成都地区抗肿瘤药物费用得到初步控制。《中国癌症防治三年行动计划(2015-2017年)》中指出,随着我国老龄化进程的加快、环境污染、不健康生活方式等因素的持续影响,我国癌症总体发病率和死亡率呈上升趋势。2016年,成都地区抗肿瘤药物使用金额在2015年较低的基础上再次出现新高,DDD_s也有较大增长,该情况与我国癌症总体发病率呈上升趋势密不可分。

3.2 各类抗肿瘤药物 DDDs 及构成比分析

由表2可见,抗代谢药物在纳入研究的3年的抗肿瘤药物的应用排名中仍靠前,但其选择性较差,对增殖较快的正常组织如骨髓、胃肠道黏膜、生殖系统和毛发等都有相当大的毒性,不良反应出现频率较高的抗肿瘤药依次为植物来源类(26.55%)、金属铂类(24.86%)和抗代谢类(19.46%)^[7],使其在各类抗肿瘤药物应用排名中有所下降。抗肿瘤激素类药物 DDDs 稳步增长。

2013年的全国肿瘤登记结果显示,10年来我国癌症发病率呈上升趋势,其中乳腺癌发病率居女性癌症发病率之首。乳腺癌的治疗通常都应考虑辅助内分泌治疗^[8],故抗肿瘤激素类药物的 DDDs 明显提高。其他类抗肿瘤药物及辅助治疗药物 DDDs 排名常年居首,其中中成药类占比具有绝对优势。中成药是我国的瑰宝,在肿瘤的治疗中,特别是在整体调理,改善患者体质,姑息治疗的心理安慰等方面有着独特优势,但作为辅助用药,DDDs 居前列可能存在过度治疗倾向。中成药的选用应秉承中医“辨证论治”的施治方法,遵循《中成药临床应用指导原则》,不可盲目扩大其适应证,把中成药当作“万金油”使用。

3.3 抗肿瘤药物年销售金额排序及 DDDs 分析

由表 3 可见,2014 年至 2016 年销售金额排序居前 8 位的药品变化较小,仅名次有所差异,其中伊马替尼销售金额逐年上升至第 1,DDDs 也迅速增长,2016 年的使用频度较 2014 年增长约 3 倍(见表 4)。临床研究证明,伊马替尼用于慢性髓性白血病的治疗有较好疗效,在胃肠道间质肿瘤的治疗中也获得了突破性进展^[9]。

自 2014 年起,培美曲塞二钠、吉非替尼及利妥昔单抗均未进入销售金额排名前 15 位,取而代之的药品为比卡鲁胺、替莫唑胺及来曲唑(见表 3)。培美曲塞二钠、吉非替尼销售金额排名下降与临床疗效优势不明显有关。据与安慰剂相比,吉非替尼作为非小细胞性肺癌的联合一线治疗、三线治疗方案均不能提高缓解率、延长生存期或提高生存率^[10]。利妥昔单抗由于其高昂的日均费用限制了临床应用,DDDs 较低,总体销售金额排名下降。比卡鲁胺为竞争性雄激素受体拮抗剂,去势加雄激素阻断被认为是前列腺癌的标准治疗方法,去势后应用比卡鲁胺阻断肾上腺产生雄激素疗效较好^[11]。内分泌治疗是乳腺癌治疗的重要手段,使用芳香化酶抑制剂是当前国内外内分泌治疗的主要手段之一。来曲唑为第 3 代芳香化酶抑制剂,是迄今唯一在乳腺癌辅助内分泌治疗临床试验中经意向治疗分析具有明确总生存获益的芳香化酶抑制剂^[12]。比卡鲁胺、来曲唑分别在前列腺癌、乳腺癌治疗方面疗效确切,使其 DDDs 明显上升,展示出了良好的市场前景。替莫唑胺为新型烷化剂类抗肿瘤药,其在治疗脑胶质瘤方面优于传统化疗药^[13],同时相关指南^[14]对使用替莫唑胺治疗高级别胶质瘤也有推荐。虽然近几年替莫唑胺的 DDDs 有所增长,销售金额排名上升,但由于其日均费用过高使临床应用有所限制,DDDs 排名靠后。

由表 3 可见,中成药类辅助抗肿瘤药物销售金额排名靠前,其中回生日均费用较低,在 DDDs 排序中居首,康艾日均费用相对较高,DDDs 排序靠后,反映日均费用的高低是制约临床药物选择的重要因素。近年来,中成药类辅助抗肿瘤药物 DDC 基本保持不变,若对其零售价格加以限制可在很大程度上减轻癌症患者的经济负担,将更多实惠留给患者。

综上所述,疗效稳定确切、不良反应小且价格适中的抗肿瘤药物依然受到临床青睐,新型靶向药物是临床选择的热点;符合当前肿瘤发病率趋势,且具有独特优势的抗肿瘤药物使用频度逐步上升;药品价格仍是制约临床药物选择的重要因素;中成药类辅助抗肿瘤药物的临床应用有待进一步规范。

参考文献:

- [1] 段纪俊,严亚琼,杨念念,等. 中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析[J]. 中国医学前沿杂志,2016,8(7):17-23.
- [2] 毛艳艳,高柳滨. 全球抗肿瘤药物研发报告(2016)[J]. 科技导报,2016,34(11):21-24.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京:化学工业出版社,2011:603-755.
- [4] 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,2011:721-722.
- [5] 张象麟,武志昂,张志军,等. 药物临床信息参考[M]. 成都:四川科学技术出版社,2004:472-665.
- [6] 邹豪,邵元福,朱才娟,等. 医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用[J]. 中国药房,1996,7(5):215-217.
- [7] 王伟兰,赵栗裕,郭代红,等. 91 家医院抗肿瘤药致不良反应 7 417 例报告分析[J]. 中国药房,2015,26(20):2784.
- [8] 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[J]. 中国癌症杂志,2015,25(9):755.
- [9] 李然,宁华,张艳华. 小分子酪氨酸激酶抑制剂研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2012,12(2):102.
- [10] 徐风华,郭荣荣,孙华燕. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(2):218.
- [11] 王茜,刘田田,汪倩. 比卡鲁胺与氟他胺治疗晚期去势抵抗性前列腺癌的临床比较[J]. 实用医药杂志,2015,32(12):1077.
- [12] 张厚云,赵凌云. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2014,23(5):680-684.
- [13] 牛小东,马弟娃,田宏亮,等. 替莫唑胺对比传统化疗药治疗脑胶质瘤疗效的系统评价[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(1):1-6.
- [14] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012 精简版)[J]. 中华医学杂志,2012,92(33):2309-2313.

(收稿日期:2018-01-10)