

## 抗血栓与止血药物利用评价专题

### 导读

药物利用评价是按照预定的标准,评价、分析和解释一个给定的医疗卫生制度下药物利用的模式,特别着重于研究药物的市场分布和处方应用情况,以及由此引起的医疗、社会和经济的决策分析。药物利用评价的开展对促进药物合理使用,减少医疗费用和规范临床药学工作有重要的意义,是医院药学建设的一个重要方面。

抗血栓和止血药物在临床广泛应用于预防和治疗冠心病、心房颤动、脑卒中、深静脉血栓形成及相关出血性疾病,但这类药物的不合理使用会造成出血或栓塞等不良反应,严重的甚至可危及生命。目前尚缺乏该类药物系统的循证证据总结,虽然既往已有文献针对部分抗血栓或止血药物的临床应用合理性进行分析,但大多仅从某一类抗血栓或止血药物的角度开展研究,且未制定详细和高质量的药物利用评价标准,无法对其中某一种药物进行综合评价。

为此,本刊特别推出“抗血栓与止血药物的药物利用评价专题”,通过查阅国内外文献结合专家咨询法制定药物利用评价标准,系统地对各中心临床病例进行评价和分析,分别从止血药、抗血小板聚集药、溶栓药、降纤药和治疗贫血药物等围绕抗血栓与止血治疗的各类药物进行评价研究,以期基于评价结果促进临床规范合理使用该类药物,为医生的临床决策提供更全面的信息,提高临床治疗效果和个体化治疗与监测水平。同时还可为临床药师提供药物利用评价标准制定和实践的范例与参考。

· 抗血栓与止血药物利用评价专题 ·

## 基于加权TOPSIS法的氨甲环酸氯化钠注射液药物利用评价

李美娟<sup>1</sup>, 刘秀梅<sup>2</sup>, 李雷<sup>3</sup>, 刘建萍<sup>1</sup>, 刘利勤<sup>1</sup>, 向倩<sup>4</sup>, 张进华<sup>5</sup>, 李青<sup>1</sup>

1. 山西医科大学第一医院药学部(太原 030001)
2. 河南中医药大学第五临床医学院(郑州人民医院)药学部(郑州 450003)
3. 山西医科大学第一医院肿瘤与血管介入科(太原 030001)
4. 北京大学第一医院药学部(北京 100034)
5. 福建省妇幼保健院药剂科(福州 350001)

**【摘要】目的** 建立氨甲环酸氯化钠注射液药物利用评价(DUE)标准,为临床合理用药提供依据。**方法** 以药品说明书为基础,参照相关指南及文献,制定DUE标准细则,采用加权优劣解距离法(TOPSIS)对山西医科大学第一医院2022年2—8月出院病历进行合理性评价。**结果** 171份病历中,用药方案与最优方案接近程度( $C_i$ ) $\geq 0.8$ (合理)的有66例,占38.60%; $C_i$ 介于0.6~0.8(基本合理)的73例,占42.69%; $C_i < 0.6$ (不合理)的32例,占18.71%。不合理用药主要表现在不良反应监护、给药剂量、适

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312001

通信作者: 张进华, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: pollyzhang2006@126.com

李青, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: liqing526@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

应证等方面。**结论** 采用加权 TOPSIS 法对氨甲环酸氯化钠注射液进行合理性评价, 其评价结果更加直观、方便。

**【关键词】** 氨甲环酸氯化钠注射液; 加权优劣解距离法; 药物利用评价

## Drug use evaluation of tranexamic acid and sodium chloride injection based on weighted TOPSIS method

Mei-Juan LI<sup>1</sup>, Xiu-Mei LIU<sup>2</sup>, Lei LI<sup>3</sup>, Jian-Ping LIU<sup>1</sup>, Li-Qin LIU<sup>1</sup>, Qian XIANG<sup>4</sup>, Jin-Hua ZHANG<sup>5</sup>, Qing LI<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Pharmacy, The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine (Zhengzhou People's Hospital), Zhengzhou 450003, China

3. Department of Oncology and Vascular Intervention, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

4. Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

5. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Care Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Jin-Hua ZHANG, Email: pollyzhang2006@126.com; Qing LI, liqing526@163.com

**【Abstract】Objective** To establish the rules of drug use evaluation (DUE) of tranexamic acid and sodium chloride injection, and to provide a basis for clinical rational drug use. **Methods** Based on the drug instruction and referring to relevant guidelines and literature, the DUE criteria were established, and the weighted TOPSIS method was used to evaluate the rationality of medical records discharged from the First Hospital of Shanxi Medical University from February to August 2022. **Results** Among the 171 cases of medication regimen, there were 66 cases (38.60%) close to the optimal regimen ( $C_i \geq 0.8$ ) (reasonable);  $C_i$  was between 0.6 and 0.8 (basically reasonable) in 73 cases (42.69%); and  $C_i < 0.6$  (unreasonable) in 32 cases (18.71%). The unreasonable phenomenon mainly appeared in adverse reaction monitoring, medication administered, indications and so on. **Conclusion** The weighted TOPSIS method is used to evaluate the rationality of tranexamic acid and sodium chloride injection, and its evaluation results are more intuitive and convenient.

**【Keywords】** Tranexamic acid and sodium chloride injection; Weighted TOPSIS method; Drug use evaluation

抗血栓与止血药物是临床上常用的药物, 包括抗凝药、抗血小板药、纤溶药、止血药等, 用于治疗 and 预防冠心病、心房颤动、脑卒中、深静脉血栓形成和出血性疾病。药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 研究是医学界的研究热点之一, 旨在评估药物在临床实践中的使用情况。目前关于止血药临床合理应用情况的报道很多, 大多从整体评价的角度总结分析, 且未制定详细的 DUE 标准细则, 无法对某种止血药进行全面的综合评价<sup>[1]</sup>。氨甲环酸 (tranexamic acid, TXA) 是

一种高效合成赖氨酸类似物, 通过竞争性地结合纤溶酶原的赖氨酸结合位点, 抑制纤溶酶原向纤溶酶的激活, 防止纤维蛋白凝块降解, 发挥止血作用<sup>[2]</sup>。文献<sup>[3]</sup>报道我国止血药的使用整体呈折线上升趋势, 其中 TXA 用量极大。然而, 在临床应用中, 使用 TXA 时需考虑多个因素, 如手术类型、患者特征、疾病程度等。因此, 制定 TXA 的 DUE 标准细则可以帮助医务人员合理使用该药, 提高治疗效果和安全性。

优劣解距离法 (technique for order preference

by similarity to ideal solution, TOPSIS) 是对原始数据归一化和同趋化后, 从中提取最优方案及最劣方案, 计算各个评价对象对于两者的距离, 从而评价其优劣程度的方法<sup>[4]</sup>。加权 TOPSIS 法是在此基础上引入属性层次模型 (attribute hierarchical model, AHM) 赋值法<sup>[5]</sup>, 将 DUE 各指标的相对权重糅合进去, 使药物综合评价更趋合理。近年来, 加权 TOPSIS 法已广泛应用于医药评价领域, 但尚未发现用于 TXA 合理性评价的相关研究。为进一步全面评价 TXA 临床使用的整体情况, 考虑到山西医科大学第一医院 (以下简称“我院”) 临床使用的 TXA 制剂仅有氨甲环酸氯化钠注射液 (长春天诚药业有限公司, 国药准字: H20051591, 规格: 100 mL: 氨甲环酸 1 g 与氯化钠 0.7 g) 一种规格, 本研究制定氨甲环酸氯化钠注射液 DUE 标准细则, 并基于加权 TOPSIS 法进行临床用药合理性评价, 以期临床合理使用 TXA 制剂提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 制定氨甲环酸氯化钠注射液 DUE 标准细则

我院处方点评小组以氨甲环酸氯化钠注射液药品说明书 (核准日期: 2014 年 11 月 27 日) 为基础, 参考国内外相关指南及循证医学证据<sup>[6-12]</sup>, 制定氨甲环酸氯化钠注射液 DUE 标准细则的初稿。经药事管理与药物治疗学委员会组织院内具备高级职称的骨科、肿瘤与血管介入科、呼吸科、妇科临床医学专家 4 名和药学专家 4 名, 以及院外抗凝治疗专业高级职称临床药学专家 2 名, 综合上述文献资料, 同时结合临床实际情况, 采用问卷形式对标准细则进行逐条讨论, 并对各指标的相对重要性进行评分以确定权重, 修订和完善各层级指标内容, 形成最终 DUE 标准细则。

### 1.2 基于加权 TOPSIS 法评价氨甲环酸氯化钠注射液的用药合理性

#### 1.2.1 资料来源与提取

采用回顾性分析方法, 通过我院信息系统提取 2022 年 2—8 月住院患者使用氨甲环酸氯化钠注射液的归档病历。纳入患者基本信息齐全、诊断明确、病程记录及氨甲环酸氯化钠注射液用药信息完整的病历, 排除未执行医嘱、治疗记录短缺、患者要求停药、出院及死亡的

病历。结合详细阅读病历与临床咨询, 填写调查表, 内容包括: ①基本信息: 科室、年龄、性别、体重、手术情况、临床诊断; ②用药情况: 给药剂量、频次、途径及疗程、联合用药情况; ③检查结果: 血常规、肾功能、凝血功能、血管彩超、肺动脉 CT 血管造影、磁共振、眼底检查等; ④病历中记录的不良反应与临床结局。本研究经山西医科大学第一医院伦理委员会审核批准 (伦理批号: KYLL-2023-112), 并豁免患者知情同意。

#### 1.2.2 建立数据库并确定各指标相对权重

处方点评小组依据 DUE 标准细则对病历点评信息进行逐份评价, 各项二级指标分别用  $X_1$ 、 $X_2$ 、…… $X_n$  指代, 对各指标的评价结果赋值, 0 为不合理 (0 分), 1 为合理 (10 分)。随后利用 AHM 赋值法分别确立各二级指标的相对权重系数<sup>[5,13]</sup>, 第  $i$  个指标相对于第  $j$  个指标的重要性为  $\mu_{ij}$ , 满足  $i \neq j$ ,  $\mu_{ij} \geq 0$ ,  $\mu_{ji} \geq 0$ ,  $\mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$ 。专家利用 1~9 标度法对二级指标之间的重要性进行两两比较评分, 分别以 1, 3, 5, 7, 9 分代表相同重要、较重要、明显重要、强烈重要、极端重要, 2, 4, 6, 8 分代表上述相邻判断的中间值, 对评分有异议时, 通过共同讨论最终确定<sup>[14]</sup>。中间的  $n \times n$  个元素构成判断矩阵, 将赋值结果根据公式 (1) 进行一致性检验, 若满足要求, 则依据公式 (2) 分别计算每个指标的权重。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x < 0.5 \end{cases}$$

$$Q_i = \{j: g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$$

$$g(\mu_{ik}) - g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ik})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (1)$$

$$W_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad (2)$$

#### 1.2.3 计算病历用药方案与最优方案的接近程度

运用 TOPSIS 法建立氨甲环酸氯化钠注射液合理用药评价数据矩阵, 病历中所有指标均评价合理为理想状态下的最优方案  $Z_{ij}^+$ , 指标评价均不合理为理想状态下的最劣方案  $Z_{ij}^-$ 。根据公式 (3)、(4) 进行计算, 得到所有评价指标与最优、最劣方案的  $D_i^+$  值与  $D_i^-$  值。再根据公式 (5) 分别计算各病历与最优方案的接近程度  $C_i$ , 若  $C_i \geq 0.8$  判断为合理,  $0.6 \leq C_i < 0.8$  判断为基本合理,  $C_i < 0.6$  判断为不合理。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ij}^+)]^2} \quad (3)$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ij}^-)]^2} \quad (4)$$

$$C_i = \frac{D_i^+}{D_i^+ + D_i^-} \quad (5)$$

### 1.3 统计学分析

采用 Microsoft Excel 2016 软件建立数据库，并对数据进行处理，患者的基本信息及疾病分布情况等采用描述性统计分析，计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示，计数资料以  $n(\%)$  表示。

## 2 结果

### 2.1 氨甲环酸氯化钠注射液的DUE标准细则

经两轮专家咨询共收集 20 份问卷，回收率 100%，获得 30 余条修改建议。主要包含：①给药方式、剂量、时机、疗程二级指标应分开描述；②超说明书部分因涉及医务处备案，应去除；③指南<sup>[6]</sup>中提及抗纤溶药物偶有血栓形成危险，

血尿者禁用，该条目更倾向于用药监测，应去除；④增加部分条目中前列腺切除后继发出血的具体给药方式；⑤对于血友病引起的出血给予剂量采用国内指南的  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q8h<sup>[6]</sup>，而非国外指南的  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，q8h~q12h<sup>[15]</sup>；⑥“10 min 内静脉滴注完”改为“至少 10 min”，以符合说明书中的给药速度；⑦增加“癫痫”不良反应；⑧简化部分条目中的详细名称等内容。最终形成 DUE 标准细则，详见表 1。

### 2.2 纳入病例基本信息

共纳入 171 份病历，其中女性患者 103 例（60.23%），男性患者 68 例（39.77%）；年龄 16~90 岁，平均年龄（ $51.22 \pm 18.29$ ）岁。氨甲环酸氯化钠注射液用量前 3 位的科室分别为妇科（59 例，34.5%）、骨科（27 例，15.79%）、肿瘤与血管介入科（26 例，15.20%）。171 份病历中，29 例（16.96%）因妇科手术使用 TXA，其次为骨科围手术期用药 27 例（15.79%）、颅内出血 20 例（11.70%）。

表1 氨甲环酸氯化钠注射液DUE标准细则

Table 1. Drug use evaluation standard rules of tranexamic acid and sodium chloride injection

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标		
用药指征	适应证	①用于急性或慢性、局限性或全身性原发性纤维蛋白溶解亢进所致的各种出血	0: 不符合①~⑩任一项 1: 符合①~⑩任一项
		②弥散性血管内凝血所致的继发性高纤溶状态，在未肝素化前，一般不用本品	
		③用作组织型纤溶酶原激活物、链激酶及尿激酶的拮抗物	
		④用于人工流产、胎盘早期剥落、死胎和羊水栓塞引起的纤溶性出血，以及病理性宫腔内局部纤溶性增高的月经过多症	
		⑤用于中枢神经病变轻症出血，如蛛网膜下腔出血和颅内动脉瘤出血	
		⑥用于治疗遗传性血管神经性水肿，减少发作次数和严重程度	
		⑦血友病患者发生活动性出血，可联合应用本药	
		⑧用于防止或减轻因子VIII或因子IX缺乏的血友病患者拔牙或口腔手术后的出血	
		⑨用于前列腺、尿道、肺、脑、子宫、肾上腺、甲状腺等富有纤溶酶原激活物脏器的外伤或手术出血	
		⑩用于心脏外科手术中因纤溶亢进导致的出血	
禁忌证		①后天色觉障碍患者	0: 符合①~④任一项 1: 不符合①~④任一项
		②有活动性血管内凝血的患者	
		③有抽搐病史的患者	
		④对本品中任何成分过敏者	

续表1

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标		
用药过程	给药方式	①静脉滴注	0: 不符合① 1: 符合①
	给药剂量	①一般成人: 一次0.25~0.5 g, 日剂量0.75~2 g ②手术中、后等, 可根据需要每日1~2 g, 分1~2次给药 ③调整剂量: 根据年龄和症状可适当增减剂量; 老年人用药应从剂量范围内的低剂量开始给药; 治疗原发性纤维蛋白溶解所致出血时, 剂量可酌情加大; 肾功能不全时应适当减量 ④心脏外科手术中因纤溶亢进导致的出血: 麻醉诱导后、切皮前, 给予负荷剂量20 mg · kg <sup>-1</sup> , ivd, 20 min给药完毕, 然后静脉泵注维持剂量15 mg · kg <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> 至手术结束 ⑤血友病引起的出血: 15 mg · kg <sup>-1</sup> , q8h <sup>[6]</sup> ⑥对出血或有严重出血风险的创伤患者: 1 g负荷剂量静脉滴注(至少10 min), 随后以120 mg · h <sup>-1</sup> 泵注, 维持8 h <sup>[7]</sup> ⑦预防前列腺切除后继发出血: 用量应减少, 每次0.5~1 g (10~15 mg · kg <sup>-1</sup> ), 一日2~3次 <sup>[8]</sup>	0: 不符合①~⑦任一项 1: 符合①~⑦任一项
给药时机	给药时机	①对出血或有严重出血风险的创伤患者: 尽快(受伤后3 h内)给予治疗 <sup>[7]</sup>	0: 不符合①~②任一项 1: 符合①~②任一项
		②预防前列腺切除后继发出血: 术后立即开始使用本药 <sup>[8]</sup>	
用药疗程	用药疗程	①蛛网膜下腔出血和颅内动脉瘤出血: 可进行短期治疗(<72 h) <sup>[9]</sup>	0: 不符合①~②任一项
		②预防前列腺切除后继发出血: 连用2~3 d <sup>[8]</sup>	1: 符合①~②任一项
药物相互作用	药物相互作用	①禁止联合使用: 凝血酶	0: 符合①~③任一项
		②联合使用增加血栓形成风险: 口服避孕药、雌激素类、蛇毒血凝酶、巴曲酶、凝血因子制剂	1: 不符合①~③任一项
		③配伍禁忌: 青霉素类、纤维蛋白溶解剂或输注血液	
疗效监护	疗效监护	①监护患者的症状、体征、出血量; 实验室监测肾功能、全血细胞计数(血红蛋白、红细胞压积、血小板计数)、凝血指标(凝血酶原时间、国际标准化比值、凝血酶原时间活动度、活化部分凝血酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原、纤维蛋白原降解产物、D-二聚体和血栓弹力图)、潜血 <sup>[7,10]</sup>	0: 不符合① 1: 符合①
不良反应监护	不良反应监护	①警惕癫痫发作; 监测凝血指标, 预防血栓事件; 视觉缺损和其他视觉障碍, 用药前和连续使用氨甲环酸数天中, 应进行眼科检查, 包括视力、色觉、眼底、视野	0: 不符合① 1: 符合①
用药结果	不良反应	①眩晕或低血压	0: 符合①~④任一项
		②视觉缺损和其他视觉障碍(罕见)	1: 不符合①~④任一项
		③血栓栓塞事件: 深静脉血栓形成、肺栓塞、脑血栓形成、急性肾皮质坏死、视网膜中央动脉、静脉梗塞(罕见)	
		④其他不良反应: 过敏反应(严重: 休克; 轻度: 变应性皮炎、皮肤潮红、皮疹、瘙痒); 消化系统(恶心、呕吐、食欲不振、腹泻); 中枢神经系统(困倦、头痛、癫痫、抽搐); 经期不适 <sup>[11]</sup>	

续表1

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标		
不良反应处置	①眩晕或低血压：避免注射过快，给药速度应 $\leq 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	①眩晕或低血压：避免注射过快，给药速度应 $\leq 1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ②视觉障碍：眼科检查异常，应终止使用 ③血栓栓塞事件：序贯应用抗凝血药治疗 <sup>[12]</sup> ④其他不良反应：中止给药，并予以对症治疗及支持治疗 <sup>[11]</sup> ⑤收集整理不良反应，上报国家药品不良反应监测中心	0：不符合①~⑤任一项
	②视觉障碍：眼科检查异常，应终止使用		1：符合①~⑤任一项
	③血栓栓塞事件：序贯应用抗凝血药治疗 <sup>[12]</sup>		
	④其他不良反应：中止给药，并予以对症治疗及支持治疗 <sup>[11]</sup>		
	⑤收集整理不良反应，上报国家药品不良反应监测中心		
临床结局	①用药后患者出血症状改善		0：不符合① 1：符合①

注：评价结果：0为不合理，1为合理

### 2.3 各项评价指标的权重系数

根据公式(1)对判断矩阵进行一致性检验，12项评价指标满足一致性，采用AHM求得各项指标相对权重，见表2。

表2 12项指标相对权重

Table 2. The relative weights of the 12 indicators

评价指标	相对权重 ( $W_c$ )	评价指标	相对权重 ( $W_c$ )
适应证	0.127 5	药物相互作用	0.064 4
禁忌证	0.127 5	疗效监护	0.089 6
给药方式	0.055 6	不良反应监护	0.064 4
给药剂量	0.113 6	不良反应	0.054 3
给药时机	0.099 7	不良反应处置	0.054 3
用药疗程	0.058 1	临床结局	0.090 9

### 2.4 病历用药方案与最优方案的接近程度

171份病历中， $C_i$ 最高为1.00，最低为0.51。66份(38.60%)用药合理( $C_i \geq 0.8$ )，73份(42.69%)用药基本合理( $0.6 \leq C_i < 0.8$ )，32份(18.71%)用药不合理( $C_i < 0.6$ )。具体见表3。

表3  $C_i$ 值分布情况Table 3. Distribution of  $C_i$ 

接近程度( $C_i$ )	病例数	构成比(%)
$0.9 \leq C_i < 1$	57	33.33
$0.8 \leq C_i < 0.9$	9	5.26
$0.7 \leq C_i < 0.8$	1	0.58
$0.6 \leq C_i < 0.7$	72	42.11
$0.5 \leq C_i < 0.6$	31	18.13
$C_i < 0.5$	1	0.58

### 2.5 用药不合理病历情况

32份用药不合理的病历，问题主要集中在不良反应监护、给药剂量和适应证方面。不良反应监护不合理表现为患者用药前后未进行眼科检查(32例)和凝血功能监测(6例)；给药剂量不合理表现为老年人( $\geq 65$ 岁)用药起始剂量未调整(14例)、未进行肾功能监测以调整剂量(17例)和肾功能不全未调整剂量(3例)；适应证不合理则表现为适应证不适宜和超适应证用药，其中适应证不适宜包含蛛网膜下腔出血行动脉瘤外科夹闭或介入填塞术后用药(5例)、消化道出血(2例)和泌尿系肿瘤血尿(3例)；超适应证用药包含异常子宫出血(12例)和肺部咯血(8例)。具体见表4。

表4 32份不合理用药病历各评价指标分布与评分

Table 4. The distribution and scoring of each evaluation index in 32 irrational drug use medical records

评价指标	不合理病历数	构成比(%)	评分总和
适应证	30	93.75	20
禁忌证	2	6.25	300
给药方式	0	0.00	320
给药剂量	31	96.88	10
给药时机	0	0.00	320
用药疗程	0	0.00	320
药物相互作用	3	9.38	290
疗效监护	0	0.00	320
不良反应监护	32	100.00	0
不良反应	1	3.13	310
不良反应处置	1	3.13	310
临床结局	0	0.00	320

## 3 讨论

### 3.1 DUE标准细则建立

目前,国内外尚缺乏关于氨甲环酸氯化钠注射液 DUE 标准细则的研究文献。TXA 相关临床试验复杂多样,治疗方案存在争议。为了确保标准具有较高的科学性,主要依据国内外相关权威协会发布的指南或业内权威书籍制定 DUE 标准细则,如中华医学会发布的相关疾病防治指南<sup>[6,12]</sup>、《中国药典临床用药须知》、《新编药理学》等。本研究选择了经验丰富的医师和临床药师作为咨询对象,在一定程度上保证了权威性和应用标准的可行性。咨询过程中,专家对大部分初稿中条款表示认同。另外,DUE 标准细则所涉及的指标覆盖了临床疾病治疗过程中的全过程,并向临床医师、临床药师及护士征询意见,以便更贴近实际临床思维去设计和修订标准,从而提高了实用性。

### 3.2 加权TOPSIS法评价

与传统 DUE 法相比,加权 TOPSIS 法综合多个评价指标,更全面了解药物利用情况,避免单一指标或片面评价。通过考虑各指标的权重和优劣程度,更准确判断药物是否合理,提供整体的定性评价。研究中使用 AHM 法确定各评价指标权重, TOPSIS 法构建合理评价模型,将 12 项评价指标整合归一化后,计算  $C_i$  值,以此判定氨甲环酸氯化钠注射液应用的合理性。

### 3.3 评价结果分析

通过对 171 份病历评价发现,  $C_i \geq 0.6$  的有 139 例 (81.29%), 表明我院氨甲环酸氯化钠注射液的使用基本合理。分析致  $C_i$  较低的因素发现,不合理的现象主要集中于不良反应监护、给药剂量和适应证方面。

#### 3.3.1 不良反应监护

本研究中,较突出的共性问题为患者用药前后未行眼科检查和凝血功能监测。TXA 使用期间应行眼科检查,若有异常立即停药。2017 年, Wijetilleka 等<sup>[16]</sup>报道了 1 例 30 岁女性患者,因长时间使用 TXA 致视网膜中央动脉阻塞,停药治疗后也无法恢复视力。截止 2020 年 5 月,来自四川省药品不良反应监测中心的 1 632 例老年患者使用 TXA 的不良报告,34 例存在视觉损伤,4 例存在血栓形成<sup>[17]</sup>。与 TXA 使用相关的栓塞个案报道中也包括心肌梗死、肝小静脉闭

塞、肺栓塞和下肢静脉血栓<sup>[11]</sup>。因此,栓塞性疾病患者也应慎用。2019 年的一项回顾性研究显示,创伤患者使用 TXA 与静脉血栓栓塞事件 (venous thromboembolism, VTE) 的风险增加 3 倍以上相关<sup>[8]</sup>。本研究中,5 例用药后发现肌间血栓,且均为手术患者,本身机体处于高凝状态,更应重视止血与抗凝的序贯治疗,预防血栓或减少血栓蔓延。尽管目前这两种不良反应的风险描述为罕见,但可能会造成不可逆损害,仍需在严密临床监护下使用本品。

#### 3.3.2 给药剂量不适宜

说明书中提及老年人用药应从剂量范围内的低剂量 (如非手术患者 0.25 g/次、手术患者 0.5g/次) 开始给药,还应监测肾功能。而本研究中存在未行肾功能监测及监测肾功能但未调整剂量的现象,这也可能与说明书中未详细阐述调整方案有关。对于中度至重度肾功能受损的患者,美国食品药品监督管理局核定的 TXA 注射液说明书<sup>[19]</sup>中推荐,当血清肌酐在 120~250  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,减量为 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , bid; 肌酐值 250~500  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,减量为 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , qd; 肌酐值 > 500  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,减量为 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , qd 或 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , qod。TXA 由肾脏清除,对于肾功能不全的患者,应减少用量。有报道称, TXA 剂量与癫痫发作呈正相关,剂量越大癫痫发生率越高,这可能与 TXA 干扰大脑  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体和甘氨酸受体有关<sup>[20]</sup>。因此,使用 TXA 时应积极调整剂量,避免不必要的风险。

#### 3.3.3 适应证不合理

本研究中,适应证不适宜现象包含蛛网膜下腔出血、消化道出血及泌尿系肿瘤血尿。对于蛛网膜下腔出血,指南推荐短期使用 TXA,但不适用于已行动脉瘤手术的患者,并考虑术前 2 h 停药<sup>[9,21]</sup>。脑出血指南<sup>[22]</sup>认为 TXA 有助于限制血肿体积扩大和降低早期病死率,但长期获益不确定,不推荐过度使用。消化道出血的一线治疗包括生长抑素及其类似物或血管加压素、抑酸药 + 内镜下止血<sup>[23-24]</sup>。本次抽点显示消化道出血患者均使用 TXA 联合凝血酶止血,而指南中并不推荐止血药作为一线药物使用。2020 年一项 RCT 研究<sup>[25]</sup>表明, TXA 不能降低急性消化道出血患者的死亡率,且增加 VTE 发生率,不建议作为消化道出血的常规药物使用。Moharamzadeh 等<sup>[26]</sup>临床研究表明, TXA 局部膀胱冲洗可显著减少血尿,

但需更多的研究来证实。评价发现,超适应证用药现象包含异常子宫出血和肺部咯血。TXA 可用于月经过多症,对于其他异常子宫出血,指南提出主要以性激素或刮宫术止血, TXA 可作为辅助止血治疗<sup>[27, 28]</sup>。临床上,肺部咯血多以垂体后叶素、催产素及血管扩张剂为主, TXA 仅作为辅助治疗<sup>[29]</sup>。鉴于本院超适应证现象较普遍,需联合医务处进行超说明书备案。

### 3.3.4 其他不合理

本次抽查的骨科围手术期病历中,髌膝关节置换均采用静脉联合局部关节腔注射给药。根据指南,骨科围手术期可采用静脉给药或静脉联合局部给药<sup>[30]</sup>。多项研究显示静脉滴注联合局部关节腔注射效果优于单一给药方式<sup>[31-32]</sup>。《山东省超药品说明书用药专家共识》也推荐骨科围手术期关节腔注射给药途径<sup>[33]</sup>。而评价病历中,其他脊柱手术和创伤骨折手术仍采用单纯静脉给药,可能与相关研究有限相关。建议未来加强静脉联合局部给药方式的研究,以降低骨科围手术期出血和输血率。

## 3.4 小结

综上所述,本研究建立了氨甲环酸氯化钠注射液的 DUE 标准细则,通过加权 TOPSIS 法评价发现临床中主要存在不良反应监护、给药剂量、适应证等不合理现象。临床药师可通过完善本院合理用药管理系统中的用药规则,增加药物剂量调整、滴注时间、用药疗程相关提示;还可借助药讯加强病历问题宣教以增强对药物的重视。在临床实践中,针对不同类型的出血情况,选择适当的止血药是处理出血情况的关键决策之一。加权 TOPSIS 法旨在提供一种科学的方法,未来期望通过加权考虑多个评价准则,评估和比较不同止血药的效果。根据评估结果确定最佳止血药,提高止血效果并降低不良反应风险。

但本研究尚有不足之处:我院氨甲环酸氯化钠注射液仅有 100 mL 容量规格,某些适应证如产后出血,世界卫生组织建议在分娩后 3 h 内尽早给予 TXA 1.0 g 加入 10 mL 溶液中静脉推注 10 min 以上,如果产后出血持续超过 30 min 或 24 h 内再次出血,给予第 2 剂 TXA 1.0 g 静脉推注<sup>[34]</sup>。未来 TXA 注射液 DUE 标准细则可在此基础上进一步完善。其次,无法准确统计应使用 TXA 而未使用的病历;此外,各指标权重赋值亦无统一标准。未

来应出台权威方案,以更合理地对药品使用进行评价。

## 参考文献

- 1 刘晓玲,邢亚兵,裴保方,等.某儿童医院围手术期止血药物预防性用药情况分析[J].中国合理用药探索,2023,20(3):73-77. [Liu XL, Xing YB, Pei BF, et al. Analysis on the prophylactic use of hemostatic drugs during perioperative period in a Children's hospital[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2023, 20(3): 73-77.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2023.03.011.
- 2 Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis[J]. Br J Haematol, 2005, 129(3): 307-321. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x.
- 3 周骅,王增.浙江 11 家医院 2012—2017 年度肺癌患者止血药应用分析[J].中国乡村医药,2020,27(6):38-39,73. [Zhou H, Wang Z. The analysis of hemostatic drug application in lung cancer patients from 2012-2017 in 11 hospitals in Zhejiang[J]. Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy, 2020, 27(6): 38-39, 73.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2020.06.021.
- 4 程莉玲,曹健.加权 TOPSIS 法在医院综合评价中的应用[J].中国医院统计,2006,13(1):17-19. [Cheng LL, Cao J. Application of weighted TOPSIS in comprehensive evaluation of hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Statistics, 2006, 13(1): 17-19.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5253.2006.01.006.
- 5 刘继斌,曲成毅,王瑞花.基于属性 AHM 的 Topsis 综合评价及其应用[J].现代预防医学,2006,33(10):1862-1863. [Liu JW, Qu CY, Wang RH. The comprehensive evaluation of Topsis based on attribute AHM and its application[J]. Modern Preventive Medicine, 2006, 33(10): 1862-1863.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2006.10.049.
- 6 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.血管性血友病诊断与治疗中国指南(2022年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(1):1-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.001.
- 7 文爱清,张连阳,蒋东坡,等.严重创伤输血专家共识[J].中华创伤杂志,2013,29(8):706-710. [Wen AQ, Zhang LY, Jiang DP, et al. Expert consensus on blood transfusion for severe trauma[J]. Chinese Journal of Trauma, 2013, 29(8): 706-710.] DOI: 10.3760/cma.



- j.issn.1001-8050.2013.08.011.
- 8 杨宝学, 张兰, 主编. 实用临床药理学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 446-447.
  - 9 董漪, 郭珍妮, 李琦, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——蛛网膜下腔出血临床管理 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(8): 814-818. [Dong Y, Guo ZN, Li Q, et al. Chinese clinical management guidelines for cerebrovascular disease (abridged version) - Clinical management of subarachnoid hemorrhage[J]. Chinese Journal of Stroke, 2019, 14(8): 814-818.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.015.
  - 10 王学锋, 蔡晓红. 出血性疾病治疗应用血液制剂的专家共识 [J]. 中国输血杂志, 2017, 30(7): 661-663. [Wang XF, Cai XH. Expert consensus on the application of blood preparations for the treatment of hemorrhagic diseases[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2017, 30(7): 661-663.] DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.07.001.
  - 11 申俊兰, 吕晶, 韩勇. 氨甲环酸致不良反应个案报道文献分析 [J]. 中国药师, 2013, 16(3): 456-458. [Chuan JL, Lyu J, Han Y. Analysis of literature on individual case reports of adverse reactions caused by tranexamic acid[J]. China Pharmacist, 2013, 16(3): 456-458.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2013.03.056.
  - 12 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2016, 8(2): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2016.02.004.
  - 13 高永, 王玖, 石德文. 加权 TOPSIS 法综合评价在 Excel 中的实现 [J]. 中国卫生统计, 2007, 24(4): 428-429. [Gao Y, Wang J, Shi DW. The implementation of weighted TOPSIS method for comprehensive evaluation in Excel[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2007, 24(4): 428-429.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2007.04.035.
  - 14 孙博, 刘勋, 张二锋, 等. 基于加权 TOPSIS 法的亚胺培南西司他丁药物利用评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(12): 827-832. [Sun B, Liu X, Zhang EF, et al. Evaluation of drug use evaluation of imipenem and cilastatin based on weighted TOPSIS method[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(12): 827-832.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.12.008.
  - 15 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition[J]. Haemophilia, 2020, 26(Suppl 6): 1-158. DOI: 10.1111/hae.14046.
  - 16 Wijetilleka S, Yeo D, Sharma B. Central retinal artery occlusion in a 30-year-old woman taking tranexamic acid[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: bcr2016218246. DOI: 10.1136/bcr-2016-218246.
  - 17 刘静, 闫峻峰, 兰姗, 等. 1632 例老年患者使用氨甲环酸注射剂的不良反应报告分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 244-247. [Liu J, Yan JF, Lan S, et al. Analysis of 1632 cases of adverse drug reaction reports in elderly patients using tranexamic acid injection[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2022, 19(4): 244-247.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.04.010.
  - 18 Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, et al. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 86(1): 20-27. DOI: 10.1097/TA.0000000000002061.
  - 19 Pfizer Inc. CYKLOKAPRON- tranexamic acid injection, solution Pharmacia and Upjohn Company, 1986[EB/OL]. (2021-03) [2022-12-23]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=556>.
  - 20 Irl H, Kratzer S, Schwerin S, et al. Tranexamic acid impairs hippocampal synaptic transmission mediated by gamma aminobutyric acid receptor type A[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 815: 49-55. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.001.
  - 21 徐跃娇, 王宁, 胡锦, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2015)[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(4): 215-225. [Xu YQ, Wang N, Hu J, et al. Expert consensus on the management of severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage (2015)[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2015, 12(4): 215-225.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2015.04.011.
  - 22 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
  - 23 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年, 杭州)[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 571-578. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.08.003.
  - 24 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019,

- 18(12): 1087–1093. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–9752.2019.12.001.
- 25 HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24 h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10241): 1927–1936. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30848–5.
- 26 Moharamzadeh P, Ojaghihaghighi S, Amjadi M, et al. Effect of tranexamic acid on gross hematuria: a pilot randomized clinical trial study[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(12): 1922–1925. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.09.012.
- 27 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南(2022 更新版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(7): 481–490. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141–20220421–00258.
- 28 胡燕军, 朱依敏, 黄荷凤. 功能失调性子宫出血诊治规范[J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2011, 30(4): 319–321. [Hu YJ, Zhu YM, Huang HF. Guidelines for dysfunctional uterine bleeding[J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2011, 30(4): 319–321.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–1889.2011.04.015.
- 29 北京医师协会呼吸内科专科医师分会咯血诊治专家共识编写组. 咯血诊治专家共识[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1): 1–11. DOI: 10.7507/1671–6205.201911006.
- 30 中国康复技术转化及发展促进会, 中国研究型医院学会关节外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会关节疾病防治分会, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(2): 81–88. DOI: 10.3969/j.issn.2095–9958.2019.02.01.
- 31 岳辰, 谢锦伟, 蔡东峰, 等. 静脉联合局部应用氨甲环酸减少初次全髋关节置换术围手术期失血的有效性及其安全性研究[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8(1): 44–48. [Yue C, Xie JW, Cai DF, et al. Efficacy and safety of intravenous injection combined with topical tranexamic acid for reducing perioperative bleeding during primary total hip arthroplasty: a retrospective study[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Surgery*, 2015, 8(1): 44–48.] DOI: 10.3969/j.issn.2095–9958.2015.01–009.
- 32 Lin SY, Chen CH, Fu YC, et al. The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(5): 776–780. DOI: 10.1016/j.arth.2014.12.001.
- 33 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(6): 9–40. DOI: 10.3969/j.issn.1672–3384.2021.06.002.
- 34 WHO. Recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.

收稿日期: 2023 年 03 月 20 日 修回日期: 2023 年 10 月 17 日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕