

# 基于加权TOPSIS法的人凝血酶原复合物的药物利用评价

张波<sup>1#</sup>, 李黎<sup>2#</sup>, 闫琪<sup>1</sup>, 陈世财<sup>3</sup>, 张进华<sup>4</sup>

1. 徐州医科大学附属医院药学部 (江苏徐州 221006)
2. 贵州省人民医院药剂科 (贵阳 550002)
3. 首都医科大学附属北京潞河医院药学部 (北京 101149)
4. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

**【摘要】目的** 建立人凝血酶原复合物 (PCC) 药物利用评价 (DUE) 标准细则, 利用加权优劣解距离 (TOPSIS) 法对 PCC 的使用情况进行评价, 为其临床合理应用提供参考依据。**方法** 以药品说明书为基础, 参考相关资料, 建立 PCC 的 DUE 标准细则, 采用加权 TOPSIS 法对徐州医科大学附属医院 2021 年 1—12 月使用 PCC 的住院患者病历进行用药合理性评价。**结果** 共纳入 121 份病历, 三级指标中相对权重较大的依次为凝血功能、给药剂量、给药间隔、给药疗程、疾病诊断、病程记录和药物相互作用, 其权重分别为 0.095 2, 0.091 3, 0.091 3, 0.091 3, 0.089 7, 0.084 1 和 0.081 7。用药合理性评价: 21 例 (17.36%) 合理, 39 例 (32.23%) 基本合理, 61 例 (50.41%) 不合理。不合理用药主要表现在适应证、用法用量和药物相互作用 3 个方面。**结论** PCC 的 DUE 标准细则综合多个评价指标, 主次清晰, 具有科学性和可操作性。PCC 在适应证、给药剂量及药物相互作用方面存在不合理用药, 应进行药学干预, 促进其合理使用。

**【关键词】** 人凝血酶原复合物; 加权优劣解距离法; 属性层次模型; 药物利用评价

## Drug use evaluation of prothrombin complex concentrate based on weighted TOPSIS method

Bo ZHANG<sup>1#</sup>, Li LI<sup>2#</sup>, Qi YAN<sup>1</sup>, Shi-Cai CHEN<sup>3</sup>, Jin-Hua ZHANG<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China
2. Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China
3. Department of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China
4. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou 350001, China

<sup>#</sup>Co-first author: Bo ZHANG and Li LI

Corresponding author: Jin-Hua ZHANG, Email: pollyzhang2006@126.com

**【Abstract】Objective** To establish the detailed rules for the drug use evaluation (DUE) of prothrombin complex concentrate (PCC), and evaluate the use of PCC by weighted TOPSIS method

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312003

<sup>#</sup> 共同第一作者

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

to provide references for its clinical rational application. **Methods** Based on the instructions of PCC and referring to relevant data, the DUE standard rules were established, and weighted TOPSIS method was used to evaluate the rationality of medication in the cases of in patients who used PCC from January 2021 to December 2021 in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. **Results** A total of 121 cases were included, the relative weights of the three indicators were as follows: coagulation function, dosage, interval, course of treatment and, diagnosis, progress notes drug interaction, with the weights of 0.095 2, 0.091 3, 0.091 3, 0.091 3, 0.089 7, 0.084 1 and 0.081 7 respectively. There were 21 cases (17.36%) with reasonable medical records, 39 cases (32.23%) with basically reasonable medical records, and 61 cases (50.41%) with unreasonable medical records. The main unreasonable problems were manifested in indications, usage and dosage, and drug interaction. **Conclusion** The DUE criteria of PCC established is more scientific, practical and feasible. The indications, usage, dosage, and drug interaction of PCC remain unreasonable criteria, and pharmaceutical intervention should be carried out to promote its rational use.

**【Keywords】** Prothrombin complex concentrate; Weighted TOPSIS method; Attribute hierarchical model; Drug use evaluation

人凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 是临床常用的止血药物之一, 是由混合人血浆制成的冻干制剂, 含有依赖维生素 K 合成的凝血因子 FII、FVII、FIX 和 FX<sup>[1-2]</sup>。国内批准适应证为治疗先天性和获得性凝血因子 II、VII、IX、X 缺乏症, 包括: 乙型血友病、肝病导致的凝血机制紊乱或出血、及逆转香豆素类抗凝剂 (vitamin K-antagonists, VKA) 诱导的出血等。

然而, 研究<sup>[3]</sup>显示, PCC 频繁被用于适应证之外的多种临床环境中, 包括未发生大出血、并非 VKA 所致的出血、围手术期出血及新型口服抗凝药所致的大出血等。同时, PCC 用于不同临床情况的剂量和给药策略并未统一, 临床用药存在诸多问题。

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是根据预设的标准, 评估药物治疗中药物选择、给药途径、给药剂量及药物配伍等问题是否合理, 通过评价与改进药物的治疗过程, 以达到最佳药物治疗效果, 是用于实现药物合理使用的主要工具之一<sup>[4]</sup>。优劣解距离 (technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS) 法是多目标决策分析中的常用方法, 是根据评价对象与理想化目标的接近程度, 对其进行优劣排序, 从而评价其合理性。加权 TOPSIS 法<sup>[5]</sup>是在 TOPSIS 法基础上引入属性层次模型赋值法 (attribute hierarchical model, AHM)<sup>[6]</sup>, 对 DUE 各指标进行赋权, 将指标评价结果量化归一, 使

评价结果更客观、全面、准确, 近年来被广泛应用于 DUE 研究。

目前国内外并没有针对 PCC 的 DUE 标准。因此, 本研究参考 PCC 药品说明书及相关指南及共识, 建立其 DUE 标准细则, 并采用加权 TOPSIS 法对徐州医科大学附属医院 (以下简称“我院”) 2021 年使用 PCC 的病历进行评价, 以此判断使用合理性, 旨在为临床应用 PCC 提供参考依据, 有助于临床医师更合理地使用止血药物。

## 1 资料与方法

### 1.1 PCC DUE 标准细则的建立

参考 PCC 药品说明书、《心血管手术患者血液管理专家共识》<sup>[7]</sup>、《获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版)》<sup>[8]</sup> 及《欧洲关于心脏和非心脏外科患者使用 PCC 的共识声明》<sup>[9]</sup> 等循证医学证据, 起草 PCC 的 DUE 标准细则初稿。由我院药事管理与药物治疗学委员会组织院内专家 (重症医学科、急诊科、血液科、妇产科、儿科及神经内科高级职称专家各 1 名, 药学部高级职称专家 2 名) 对初稿进行逐条集中讨论, 综合上述共识、指南及近年来的临床研究结果进行补充修改, 采用 Likert 5 级评分法, 对标准细则的具体条目, 从科学性、可操作性和实用性三方面进行评估, 以平均分大于 3.5 分作为该条目符合要求的标准。同时根据专家提出的意见进行修订和完善, 最终形成 PCC 的 DUE 标准细则。

## 1.2 基于加权TOPSIS法运用PCC的DUE标准细则进行合理性评价

### 1.2.1 资料来源

通过医院信息系统提取我院2021年1—12月使用PCC的住院病历。纳入标准：①使用PCC治疗；②有完整的医嘱信息，包括给药时间、给药途径、用法用量等。排除标准：①未执行医嘱；②病历记录不完整；③治疗过程中患者死亡。最终纳入有效点评病历121份。本研究已取得徐州医科大学附属医院医学研究伦理委员会审查批准（伦理批件编号：XYFY2023-KL271-01），并豁免患者知情同意。

### 1.2.2 病历评价及数据库的建立

建立病历评价表，记录患者基本信息、诊断、用法用量、用药前后实验室检查指标、症状、体征及不良反应等，按“1.1”项下制定的DUE标准细则进行评价，其中“0”表示完全合理，“1”表示完全不合理，“2”表示根据实际情况，用于病历及检查结果中无法溯源的评价指标，包括无适应症使用PCC或体重信息缺失导致“用量”和“用药结果”无法判断，及未复测凝血功能或自主出院导致“用药间隔”和“疗效”无法判断。应用Microsoft Excel软件建立数据库，结合DUE标准细则，分别用 $X_1, X_2, X_3, \dots, X_{15}$ 代表15个三级评价指标，对评价结果进行统计和赋值，“0”（合理）赋予10分，“1”（不合理）赋予0分，“2”（无法判断）赋予5分。

### 1.2.3 确定各指标相对权重

查阅相关文献并采用专家评分法，分别以1, 3, 5, 7, 9分代表“相同重要、较为重要、明显重要、强烈重要、极端重要”（各指标内的细则按照“相同重要”进行处理），对15个评价指标进行两两比较和评分，以确定各指标权重；然后采用AHM法确定各指标权重系数，该值越大表示其重要性越高，反之则低。 $\mu_{ij}$ 表示第*i*个指标相对于第*j*个指标的重要性值， $\mu_{ii}$ 表示第*i*个指标自身的比较。按数学属性的要求， $\mu_{ij} \geq 0$  ( $i \neq j$ )， $\mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$  ( $i \neq j$ )， $\mu_{ii} = 0$ 。构造判断性矩阵，并对其按公式(1)进行一致性检验，再按公式(2)求得指标相对属性权重向量。公式(2)中 $W_c(i)$ 为第*i*个指标的相对权重。

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

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

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

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

### 1.2.4 确立各评价指标的最优解和最劣解

最优解或最劣解为理想状态下的最优方案或最劣方案所产生的向量，分别用 $Z_{ij}^+$ 、 $Z_{ij}^-$ 表示。最优解即为完全符合评价细则的给药方案，用 $Z_{ij}^+$ 表示，最劣解为完全不符合评价细则的给药方案，用 $Z_{ij}^-$ 表示。 $Z_{ij}^+ = (\max Z_{i1}, \max Z_{i2}, \dots, \max Z_{im})$  ( $m=1, 2, 3, \dots, 15$ )； $Z_{ij}^- = (\min Z_{i1}, \min Z_{i2}, \dots, \min Z_{im})$  ( $m=1, 2, 3, \dots, 15$ )<sup>[14]</sup>。

### 1.2.5 计算各评价指标与 $Z_{ij}^+$ 和 $Z_{ij}^-$ 的加权欧式距离

用公式(3)和公式(4)分别计算15个三级评价指标与 $Z_{ij}^+$ 和 $Z_{ij}^-$ 之间的加权欧式距离。

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

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

### 1.2.6 计算各评价指标与 $Z_{ij}^+$ 的相对接近程度

利用公式(5)计算121份病历中各三级指标与 $Z_{ij}^+$ 的相对接近程度( $C_i$ )， $0 \leq C_i \leq 1$ ， $C_i$ 越接近于1，说明评价指标越优，即PCC的使用越合理。参照文献<sup>[14-16]</sup>，结合药物 $C_i$ 值，确定合理性评价标准：合理： $C_i \geq 0.8$ ，基本合理： $0.6 \leq C_i < 0.8$ ，不合理： $C_i < 0.6$ 。

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

## 2 结果

### 2.1 PCC的DUE标准细则

专家评分结果显示，标准细则各条目的科学性、可操作性和实用性平均评分分别为4.50, 4.75和4.63分，表明制定的标准细则符合要求。同时专家对DUE标准细则初稿中PCC的适应证、用法用量等条目进行补充和细化，特别是关于PCC在逆转VKA和新型口服抗凝药相关出血的给药剂量和外科围手术期止血的适应证予以修订，对药物临床应用全过程，即用药指征、用药过程及用药结果三方面进行评估，最终确定3个一级指标、7个二级指标及15个三级指标的DUE标准细则，具体见表1。

表1 PCC的DUE标准细则  
Table 1. Evaluation detailed rules for DUE of PCC

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标	三级指标	
用药指征	适应证	(1)入院时做了凝血功能检查,符合凝血因子缺乏、凝血功能紊乱或凝血酶原时间延长	0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	疾病诊断	(1)病程记录中有用药指征 (1)适用于: ①凝血因子II、VII、IX、X缺乏症,包括乙型肝炎; ②抗凝剂过量、维生素K缺乏症; ③因肝脏疾病导致的凝血机制紊乱,肝脏疾病导致的出血患者需要纠正凝血功能障碍; ④各种原因所致的凝血酶原时间延长而拟做外科手术患者,但对凝血因子V缺乏者可能无效; ⑤治疗已产生因子VIII抑制物的甲型血友病患者的出血症状; ⑥逆转香豆素类抗凝剂诱导的出血* (2)禁用于: 对本品过敏者或有肝素过敏史或患有肝素诱导的血小板减少症的患者*	0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断 0: 符合(1)且不出现(2); 1: 不符合(1)或出现(2); 2: 无法判断
用药过程	用法	(1)仅供静脉滴注* (2)滴速开始要缓慢,约15滴/min,15 min后稍加快滴注速度(40~60滴/min),一般每瓶300 IU在30~60 min左右滴完,用带有滤网装置的输血器进行静脉滴注*	0: 符合(1)和(2); 1: 不符合(1)或(2); 2: 无法判断
	用量	溶媒选择 (1)0.9%氯化钠注射液(NS)或5%葡萄糖注射液(GS)* 溶液配制 (1)用前先将本品和灭菌用水或5%GS预温20~30℃,溶解后,可用NS或5%GS稀释成50~100 mL,稀释后立即使用,放置不超过3 h*	0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断 0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
给药间隔	给药途径	(1)根据不同适应证选择合适剂量的剂型: ①凝血因子缺乏症,据凝血因子缺乏程度而异,首剂一般每次10~20 IU·kg <sup>-1</sup> ,随后对于凝血因子VII缺乏者每隔6~8 h,凝血因子IX缺乏者每隔24 h,凝血因子II和凝血因子X缺乏者,每隔24~48 h,可酌情减少剂量,出血量较大或大手术可根据病情适当增加剂量*; ②凝血酶原时间延长患者,如拟做脾切除术应先于手术前用药,术中和术后根据病情决定*; ③用于Andexanet alfa和依达塞珠单抗不可获得时,Xa因子抑制剂或凝血酶抑制剂过量所致出血,剂量为50 IU·kg <sup>-1</sup> ,每日最大剂量为4 000 IU <sup>[10]</sup> ; ④用于磺达肝癸钠过量所致脑出血,剂量为50 IU·kg <sup>-1</sup> [11]; ⑤用于肝病导致的出血患者需要纠正凝血功能障碍时,20~50 IU·kg <sup>-1</sup> ,必要时4 h后重复给药[11]; ⑥用于治疗已产生因子VIII抑制物的甲型血友病患者的出血时,50~100 IU·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ,每日最大剂量200 IU·kg <sup>-1</sup> [6,11]; ⑦接受口服抗凝药物的围手术期严重出血患者,给予20~50 IU·kg <sup>-1</sup> 联合维生素K 5~10 mg <sup>[5]</sup> ; ⑧用于逆转香豆素类抗凝剂诱导的出血时,可据国际标准化比值(INR)给予相应剂量,INR 2.0~4.0时,25 IU·kg <sup>-1</sup> ,INR 4~6时,35 IU·kg <sup>-1</sup> ; INR > 6时,50 IU·kg <sup>-1</sup> (最大剂量5 000 IU,体重上限为100 kg)或固定1 000 IU用于非颅内出血,1 500 IU用于颅内出血 <sup>[10,12-13]</sup>	0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	给药间隔	(1)使用剂量根据凝血因子缺乏程度而异,随后对于凝血因子VII缺乏者每隔6~8 h,凝血因子IX缺乏者每隔24 h,凝血因子II和凝血因子X缺乏者,每隔24~48 h,可酌情减少剂量输注*	0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断

续表1

一级指标	二级指标	三级指标	评价依据	评价结果
用药结果	给药疗程	(1)根据病情酌量加量或减量,一般历时2~3 d <sup>*</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
		(1)不可与其他药物合用 <sup>*</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	配伍禁忌	(1)避免在艾美赛珠单抗用于血友病预防治疗时合用 <sup>[6]</sup> ;		0: 符合(1)和(2); 1: 不符合(1)或(2); 2: 无法判断
		(1)避免与抗纤溶、促凝血药物同时使用,如氨基己酸、6-氨基己酸、止血芳酸、鱼精蛋白等,如必须使用应间隔6 h以上 <sup>[6,8]</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	药物相互作用	(1)病程记录显示,症状明显改善,如出血好转		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
		(1)体征恢复正常或明显改善		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	疗效监护	(1)凝血功能指标恢复正常或明显改善,例如:凝血酶原时间 <sup>[13]</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
		(1)凝血功能指标恢复正常或明显改善,例如:凝血酶原时间 <sup>[13]</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断
	不良反应	(1)快速滴注时可引起发热、潮红、头痛等不良反应,未发生上述反应 <sup>*</sup> ;		0: 符合(1)、(2)和(3); 1: 不符合(1)或(2)或(3); 2: 无法判断
		(1)快速滴注时可引起发热、潮红、头痛等不良反应,未发生上述反应 <sup>*</sup> ;		0: 符合(1)、(2)和(3); 1: 不符合(1)或(2)或(3); 2: 无法判断
与处理	发生血管内凝血或血栓形成的情况,包括弥散性血管内凝血、深静脉血栓、肺栓塞 <sup>*</sup> ;(3)若发现弥散性血管内凝血或血栓的临床症状和体征,应立即终止使用,并用肝素拮抗 <sup>*</sup>		0: 符合(1); 1: 不符合(1); 2: 无法判断	

注: 评价结果: 0为合理, 1为不合理, 2为无法判断; \*参考人凝血酶原复合物说明书(山东泰邦生物制品有限公司, 修改日期: 2019年11月4日)

## 2.2 各评价指标的权重

按公式(1)对判断性矩阵进行一致性检验, 满足一致性。求得 PCC 药物利用评价细则中 15 个三级指标属性权重向量, 其相对权重向量及各指标的最优解和最劣解, 见表 2。需要特别指出的是, 由于 121 份病历中三级指标  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_{10}$  及  $X_{15}$  项均未出现不合理, 故上述几项指标的最优解与最劣解均为 10, 其余各项最优解为 10, 最劣解为 0。

表2 15个指标的相对权重、最优解和最劣解

Table 2. Relative weight, optimal solution and worst solution of 15 parameters

三级指标	相对权重	最优解	最劣解
凝血功能	0.095 2	10	0
病程记录	0.084 1	10	0
疾病诊断	0.089 7	10	0
给药途径	0.031 7	10	10
溶媒选择	0.031 7	10	10
溶液配制	0.031 7	10	10
给药剂量	0.091 3	10	0
给药间隔	0.091 3	10	0
给药疗程	0.091 3	10	0
配伍禁忌	0.031 7	10	10
药物相互作用	0.081 7	10	0
症状	0.065 1	10	0
体征	0.065 1	10	0
凝血功能	0.065 1	10	0
不良反应监测与处理	0.057 9	10	10

## 2.3 各评价指标的不合理率及超说明书用药占比

按表 1 的标准细则, 对每份病历的 15 个三级指标进行评分, 121 份病历同一指标评分结果相加, 并计算不合理率和超说明书用药占比(在不合理用药中相应指标属于超说明书使用的比例), 结果见表 3。

## 2.4 各评价指标的合理性情况和用药结果

121 份病历中, 适应证评价不合理的 58 例(47.93%), 均属于超说明书用药, 其中发生于心脏大血管外科 30 例, 普外科 17 例, ICU 和其他科室共 11 例。给药剂量不合理的 106 例(87.60%)中, 剂量不足共 41 例, 而由于超说

表3 各评价指标不合理及超说明书用药情况[n (%) ]

Table 3. Results of the unreasonable and off-label drug use of each evaluation parameter

三级指标	不合理	超说明书用药
凝血功能	58 (47.93)	58 (100.00)
病程记录	58 (47.93)	58 (100.00)
临床诊断	58 (47.93)	58 (100.00)
给药途径	0 (0.00)	0 (0.00)
溶媒选择	0 (0.00)	0 (0.00)
溶剂配制	0 (0.00)	0 (0.00)
给药剂量	106 (87.60)	58 (54.71)
给药间隔	62 (51.24)	58 (93.55)
给药疗程	62 (51.24)	58 (93.55)
配伍禁忌	0 (0.00)	0 (0.00)
药物相互作用	105 (86.78)	28 (26.67)
症状	78 (64.46)	-
体征	78 (64.46)	-
凝血功能	78 (64.46)	-
不良反应监测与处理	0 (0.00)	0 (0.00)

说明书使用或体重信息缺失，给药剂量无法判断的有 65 例。给药间隔和给药疗程评价不合理的 2 例，均为凝血功能或症状明显异常，给药间隔不符合说明书建议且疗程不足。此外，由于超说明书用药、未复测凝血功能或患者自主出院导致给药间隔和给药疗程无法判断的有 60 例。存在药物相互作用的原因为合并使用抗纤溶、促凝血药物且间隔小于 6 h，共 105 例 (86.78%)。

121 份病历，疗效监护满足凝血功能、体征或症状好转视为治疗有效，共 43 例 (35.54%)，其余 78 例 (64.4%) 分别由于超说明书使用、自主出院或缺乏上述好转证据导致疗效无法判断，其中提示治疗无效的 11 例。所有病历中未见 PCC 相关的过敏反应或血栓事件。

### 2.5 各评价指标与最优解接近程度

121 份病历中， $C_i$  最高为 1.0，最低为 0.36； $C_i$  为 1.0 的有 15 例 (12.40%)， $0.8 \leq C_i < 1.0$  的有 6 例 (4.96%)，以上 21 例 (17.36%) 评价结果为合理； $0.6 \leq C_i < 0.8$  的有 39 例 (32.23%)，评价结果为基本合理； $C_i < 0.6$  的有 61 例 (50.41%)，评价结果为不合理。

## 3 讨论

### 3.1 DUE标准细则的制定

本研究通过组织权威专家对 DUE 标准细则进行集中讨论并采用专家评分法确定各评价指标的权重。专家特别针对细则中“给药剂量”和“适应证”予以修订，综合相关临床研究<sup>[12-13]</sup>并根据 2020 年美国心脏病协会专家共识<sup>[10]</sup>推荐按照“体重和国际标准化比值”或“固定剂量”应用 PCC 治疗 VKA 相关出血的意见，并依据该共识中 PCC 逆转新型口服抗凝药相关出血的推荐剂量，对 DUE 标准细则中的“给药剂量”进行了完善；另外，由于 PCC 用于围手术期止血的研究结论尚未统一，且缺乏大型前瞻性研究和指南的推荐，专家建议以说明书规定的适应证为评价依据。

### 3.2 超说明书用药

严重创伤、大手术后发生的凝血功能障碍是由多种原因导致的止血缺陷结果，对患者生存有重要影响<sup>[17]</sup>。恢复机体的止血功能具有很大的挑战性。自 2013 年以来，PCC 在美国被批准用于逆转 VKA 诱导大出血患者的凝血障碍，并用于逆转 VKA 以允许紧急手术或侵入性手术，但在欧洲和加拿大 PCC 主要用于 VKA 的紧急逆转<sup>[18]</sup>。而国内 PCC 的适应证更为广泛，用于治疗先天性或获得性凝血因子 II、VII、IX 和 X 缺乏症，然而，研究显示无论国内外 PCC 均存在严重的超说明书用药情况<sup>[19-20]</sup>，被“广泛”用于多种临床环境中。

评价结果显示，我院超说明书用药主要发生于外科，心脏大血管外科占比最高 (51.72%)，原因可能是围手术期的大出血是导致患者发病率和死亡率增加的主要原因之一，尤其是体外循环心脏手术，经常需要输血和手术再探查<sup>[21]</sup>。然而，PCC 用于心脏手术围手术期出血和凝血时间的延长数据非常有限。Cappabianca 等<sup>[22]</sup>的一项观察性研究显示，在体外循环手术关胸前或术后最初几小时使用 PCC 止血治疗较 FFP 组胸腔引流和红细胞血浆输入更少；在一项回顾性队列研究中，Arnékian 等<sup>[23]</sup>发现，低剂量 PCC ( $10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 与心脏手术后最初几小时的失血量减少相关。但是 PCC 在减少心脏手术围手术期失血量方面是否优于 FFP 仍需要设计合理的随机对照临床试验研究提供更有力的证据和数据支持<sup>[17]</sup>。此外，在评价过程中发现，临床存在无任何出血或凝血

功能改变的情况下,由于血红蛋白低于正常值而使用 PCC 预防出血的情况,这显然缺乏证据支持。PCC 对于逆转凝血障碍是一种有效但昂贵的治疗选择<sup>[18]</sup>,我院超适应症使用 PCC 的病历占 47.93%,这也意味着目前对围手术期止血治疗方案尚未经过临床验证,需要更大规模的前瞻性试验来验证 PCC 在特定适应症中的有效性和安全性,以实现其在这些临床环境中的应用。与此同时,鉴于其他止血剂超说明书使用所显示的潜在危害,在明确 PCC 超适应症应用的获益前,应在多个层面采取措施来限制其适应症悄然扩大。建议临床医生在使用 PCC 时,应严格把握用药指征,综合考虑其临床有效性和经济性,避免过度用药,同时做好超说明书用药的备案工作,保障患者用药安全和医生的权益,保证医疗质量和安全。

### 3.3 药物低剂量使用

指南中 PCC 的推荐剂量主要基于逆转 VKA 的作用和纠正 INR,然而临床中很多使用 PCC 的患者并未接受抗凝治疗,因此很少发生 INR > 2.0 的情况,并不需要如此高剂量的 PCC<sup>[24-25]</sup>。文献中对 PCC 推荐剂量范围多为 8~50 IU·kg<sup>-1</sup><sup>[26]</sup>,这些策略基于适应症、初始 INR、体重及个别医生的决策。评价结果显示,我院 PCC 的剂量普遍低于说明书或指南的推荐,例如 1 例肝功能不全伴颅内出血的患者体重 66 kg, PCC 首次剂量为 400 IU,但根据《出血性功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南》<sup>[11]</sup>,肝病导致的脑出血患者需要纠正凝血障碍时,建议使用 20~50 IU·kg<sup>-1</sup>,该患者至少应给予 1 200 IU。除此之外,有 2 例 ICU 患者凝血功能或症状未改善,临床并没有根据说明书建议再次加用 PCC 且使用疗程不足。众所周知, PCC 的主要安全问题与血栓事件有关,如卒中、心肌梗死、肺栓塞、弥散性血管内凝血和深静脉血栓形成<sup>[27]</sup>。一项对 27 项临床研究涉及 1 032 例出血或接受手术患者的 Meta 分析<sup>[28]</sup>结果显示, PCC 逆转华法林与 1.4% 的栓塞事件发生率相关,其中 PCC 的栓塞事件发生率为 1.8% (20 项研究),死亡率为 10.6%。临床低剂量使用 PCC 可能是出于对血栓事件的担忧。此外,近几年由于市售的 PCC 成分的改善(加入凝血抑制剂,减少活化凝血因子的使用和凝血因子平衡的改善),这类不良事件的发生率进一

步降低。目前的证据表明,患者的血栓事件和死亡率并没有因 PCC 而增加<sup>[29]</sup>。本研究纳入的病历中尚未见到并发血栓事件的患者,当然这其中有一部分患者因放弃治疗无从获取治疗结局。然而, PCC 给药剂量和策略需要更多的研究予以明确的建议。

### 3.4 药物相互作用

药物相互作用是点评中存在的另一个典型的问题,共 105 例 (86.78%)。

患者使用 PCC 同时通常合并使用抗纤溶、促凝血药物如氨甲环酸、纤维蛋白原等,原因是 PCC 不含正常止血所必需的纤维蛋白原、FV、FVIII、FXIII 或纤溶酶原。在严重出血患者中,纤维蛋白原可能在其他因素之前下降到临界水平,低水平的纤维蛋白原与出血严重程度增加相关,但上述药物与 PCC 合用有增加血栓事件的风险<sup>[19]</sup>。《获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版)》<sup>[8]</sup> 建议应避免 PCC 与抗纤溶药物同时使用,如必须使用,建议间隔 > 6 h,以降低血栓风险。因此,本研究建议临床在合用上述药物时尽量间隔 6 h 以上。

### 3.5 其他问题

此外,研究结果显示,权重系数较低的指标,如给药途径、溶媒选择、溶剂配置、配伍禁忌在实际评价中参考价值偏低。可利用我院医院信息系统和静脉用药调配中心审方系统前置审核进行设置和拦截,从而有效降低上述指标的不合理率,这也与我院的实际情况相符。

### 3.6 小结

传统的药物利用评价方法通常仅针对病历中某一指标进行评价,每个评价指标权重趋同化,且缺乏一致性的评价标准,点评主观性较强,无法对药物使用整体合理性情况进行评价。而本研究采用加权 TOPSIS 法通过赋予各评价指标权重系数,既能充分利用原始数据,又能消除指标间的差异对结果的影响,从而更客观、全面的判断我院 PCC 使用的合理性。

本研究尚存在不足:①本研究属于回顾性分析,仅抽取一家医院的病历,尚需多中心更大样本量对本研究制定的 DUE 标准细则予以验证和完善;② DUE 是个持续改进的过程,应根据国内外指南不断更新;③部分患者自动出院,无法追溯用药结局,存在一定的局限性。

## 参考文献

- Hayes K, Fernando MC, Jordan V. Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery for the treatment of coagulopathic bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 11(11): CD013551. DOI: 10.1002/14651858.CD013551.pub2.
- Tanaka KA, Szlam F. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument for[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(12): 2589–2591. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04052.x.
- Scharman CD, Shatzel JJ, Kim E, et al. Off-label use of 4-factor prothrombin complex concentrate is common despite[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(3): 349–353. DOI: 10.1111/ejh.13105.
- 何冬黎, 李倩, 吕漫, 等. 达比加群酯药物利用评价标准的建立与回顾性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(11): 1142–1146. [He DL, Li Q, Lv M, et al. Establishment and retrospective analysis of the evaluation criterial for drug utilization of dabigatran[J]. *China Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(11): 1142–1146.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.11.11.
- 陈琪峰. 加权 TOPSIS 法在医院医疗质量评价中的应用[J]. *中医药管理杂志*, 2020, 28(23): 168–169. [Chen QF. Establishment and retrospective analysis of the evaluation criterial for drug utilization of dabigatran[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine Management*, 2020, 28(23): 168–169.] DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2020.23.082.
- 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.
- 中国心胸血管麻醉学会血液管理分会. 心血管手术患者血液管理专家共识[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(4): 321–325. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.04.001.
- 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南(2021 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(10): 793–799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.001.
- Erdoes G, Koster A, Ortmann E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients[J]. *Anaesthesia*, 2021, 76(3): 381–392. DOI: 10.1111/anae.15181.
- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5): 594–622. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.053.
- 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫生健康委员会脑卒中筛查与防治工程委员会, 等. 出血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(8): 14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.08.002.
- 焦瑞, 侯晓彤. 凝血酶原复合物在心脏外科术后出血中的应用[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(6): 500–502. [Jiao R, Hou XT. Application of prothrombin complex in postoperative bleeding of cardiac surgery[J]. *Journal of Cardiovascular & Pulmonary Diseases*, 2017, 36(6): 500–502.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.06.020.
- 刘琳琳, 纪宏文. 凝血酶原复合物在心血管手术术期的应用[J]. *北京医学*, 2018, 40(6): 565–567. [Liu LL, Ji HW. The application of prothrombin complex in the perioperative period of cardiovascular surgery[J]. *Beijing Medical Journal*, 2018, 40(6): 565–567.] DOI: 10.15932/j.0253-9713.2018.06.024.
- 邢蓉, 朱裕林, 宋佳伟, 等. 基于加权 TOPSIS 法的美罗培南药物利用评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(5): 389–393. [Xing R, Zhu YL, Song W, et al. Evaluation on meropenem using based on weighted TOPSIS method[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2013, 32(5): 389–393.] <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLtIOAiTRKgchrJ08w1e7xAZyWcWkEEIQxZyWVZVupRTeOryc1jOXuqceceZP5tUdtH2h9BGTn8G0lp7dWYga2&uniplatform=NZKPT>.
- 王桂凤, 李雪芹, 刘锐锋, 等. 基于加权 TOPSIS 法的利奈唑胺葡萄糖注射液药物利用评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(23): 2464–2468. [Wang GF, Li XQ, Liu RF, et al. Evaluation of Drug Use of Linezolidinjection based on weighted TOPSIS method[J]. *China Journal of Hospital Pharmacy*, 2021, 41(23): 2464–2468.] DOI:



- 10.13286/j.1001-5213.2021.23.14.
- 16 杨万枝, 胡章海, 解雪峰, 等. 基于加权 TOPSIS 法的急性胰腺炎患者抗菌药物应用合理性评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 853-857. [Yang WZ, Hu ZH, Xie XF, et al. Evaluation on Application Rationality of Antibiotics in Patients with Acute Pancreatitis Based on Weighted TOPSIS Method[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2021, 21(7): 853-857.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.018.
- 17 Pei L, Sun C, Lyu H, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrate (PCC) versus fresh frozen plasma[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e051072. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051072.
- 18 Cho BC, Jung YH, DeMario VM, et al. On-label compared to off-label four-factor prothrombin complex concentrate use: a retrospective, observational study[J]. *Transfusion*, 2019, 59(8): 2678-2684. DOI: 10.1111/trf.15355.
- 19 Godier A, Susen S, Samama CM. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument against[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(12): 2592-2595. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04062.x.
- 20 Adkins BD, Shaim H, Abid A, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate use for on-label versus off-label indications: a retrospective cohort study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 55(1): 74-82. DOI: 10.1007/s11239-022-02671-z.
- 21 Ferraris VA, Hochstetler M, Martin JT, et al. Blood transfusion and adverse surgical outcomes: The good and the bad[J]. *Surgery*, 2015, 158(3): 608-617. DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.027.
- 22 Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 5. DOI: 10.1186/s13054-015-1172-6.
- 23 Arnékian V, Camous J, Fattal S, et al. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(3): 382-389. DOI: 10.1093/icvts/ivs224.
- 24 Tibi P, McClure RS, Huang J, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(3): 981-1004. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.033.
- 25 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- 26 Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, et al. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications[J]. *Transfus Med*, 2019, 29(4): 268-274. DOI: 10.1111/tme.12621.
- 27 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 160S-198S. DOI: 10.1378/chest.08-0670.
- 28 Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(3): 429-438. DOI: 10.1160/TH11-01-0052.
- 29 Bhatt HV, Subramaniam K. PRO: Prothrombin complex concentrate should be used in preference to fresh frozen plasma for hemostasis in cardiac surgical patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(2): 1062-1067. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.05.044.

收稿日期: 2023 年 03 月 20 日 修回日期: 2023 年 10 月 11 日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕