

# 基于加权TOPSIS法的注射用比伐芦定药物利用评价



李瑞娟<sup>1, 2</sup>, 李美娟<sup>3</sup>, 米小龙<sup>2, 4</sup>, 陈维红<sup>1, 2</sup>, 李志宏<sup>1, 2</sup>, 王孝敏<sup>1, 2</sup>, 张进华<sup>5</sup>

1. 山西白求恩医院/山西医学科学院同济山西医院/山西医科大学第三医院药学部 (太原 030032)
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (武汉 430030)
3. 山西医科大学第一医院药学部 (太原 030001)
4. 山西白求恩医院/山西医学科学院同济山西医院/山西医科大学第三医院心血管内科 (太原 030032)
5. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

**【摘要】目的** 建立注射用比伐芦定药物利用评价 (DUE) 标准, 并采用加权优劣解距离 (TOPSIS) 法对其使用情况进行评价, 为比伐芦定的合理用药提供参考依据。**方法** 基于国内外药品说明书、权威文献, 通过德尔菲法制定注射用比伐芦定的 DUE 标准细则。采用加权 TOPSIS 法对山西白求恩医院 2022 年 1—6 月使用注射用比伐芦定的出院患者病历进行合理性评价。**结果** 纳入 108 份病历, 用药方案与最优方案接近程度 ( $C_i$ )  $\geq 0.8$  (合理) 的 88 例 (81.48%),  $0.6 \leq C_i < 0.8$  (基本合理) 的 19 例 (17.59%),  $C_i < 0.6$  (不合理) 的 1 例 (0.93%)。标准细则中各评价指标不合理问题主要表现为给药剂量不适宜 (12.04%)、不良反应处置不适宜 (11.11%)、超禁忌证用药 (3.70%)、超适应证用药 (1.85%)、疗效监护不适宜 (1.85%)、药物转换不适宜 (1.85%) 和不良反应监护不适宜 (0.93%) 等。**结论** 采用加权 TOPSIS 法评价注射用比伐芦定, 结果更直观和全面。评价结果显示该院注射用比伐芦定在使用过程中存在一些不合理现象, 需要在用法用量、不良反应处置、适应证和禁忌证等方面进一步规范注射用比伐芦定的使用。

**【关键词】** 比伐芦定; 药物利用评价; 加权优劣解距离法; 合理用药

## Drug use evaluation of bivalirudin for injection based on weighted TOPSIS method

LI Ruijuan<sup>1, 2</sup>, LI Meijuan<sup>3</sup>, MI Xiaolong<sup>2, 4</sup>, CHEN Weihong<sup>1, 2</sup>, LI Zhihong<sup>1, 2</sup>, WANG Xiaomin<sup>1, 2</sup>, ZHANG Jinhua<sup>5</sup>

1. Department of Pharmacy, Shanxi Bethune Hospital / Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital / Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China
2. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
3. Department of Pharmacy, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
4. Department of Cardiovascular Medicine, Shanxi Bethune Hospital / Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital / Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China
5. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Child Health Care Hospital, Fuzhou 350001,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306020

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

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

China

Corresponding author: ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

**【Abstract】Objective** To establish the drug use evaluation (DUE) standard of bivalirudin for injection, and to evaluate the use of the drug by weighted TOPSIS method, so as to provide a reference for rational use of bivalirudin. **Methods** Based on the package insert, clinical guidelines and consensus of experts of bivalirudin, the DUE standards were developed, and the weighted TOPSIS method was used to evaluate the rationality of the discharge medical records of Shanxi Bethune Hospital from January 1st to June 30th in 2022. **Results** Incorporating 108 medical records involving the use of bivalirudin for injection, 88 cases (81.48%) exhibited a high degree of adherence ( $C_i \geq 0.8$ ) between the prescribed drug regimens and the optimal recommendations, which is considered reasonable. Additionally, 19 cases (17.59%) fell within the range of  $0.6 \leq C_i < 0.8$ , indicating a generally reasonable adherence. Only one case (0.93%) had a  $C_i < 0.6$ , suggesting an unreasonable level of adherence. The irrational situations about various evaluation indicators in the DUE were mainly manifested in the inappropriate dosages of administration (12.04%), inappropriate disposal of adverse reactions (11.11%), using medicine with contraindications (3.70%), using medicine without indication (1.85%), inappropriate monitoring of adverse reactions (0.93%), etc. **Conclusion** The established DUE standards for bivalirudin are intuitive and comprehensive, and the evaluation results show that there are some unreasonable situations in the use of bivalirudin in the hospital, and it is necessary to standardize the use of bivalirudin in terms of dosages, disposal of adverse reactions, indication and contraindication.

**【Keywords】** Bivalirudin; Drug use evaluation; Weighted TOPSIS method; Rational drug use

比伐芦定是一种由 20 个氨基酸组成的人工合成肽类二价直接凝血酶抑制剂, 与水蛭素类似, 能够有效地与游离及血栓上的凝血酶催化位点和阴离子位点特异性结合, 进而抑制凝血酶活性<sup>[1]</sup>。作为一种新型直接凝血酶抑制剂, 比伐芦定在 2000 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于临床治疗<sup>[2]</sup>。其特点在于与凝血酶活性位点的结合具有可逆性, 且半衰期相对较短, 因此, 停药后凝血酶的功能可迅速恢复。此外, 比伐芦定不会导致肝素诱导的血小板减少症, 为急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的抗栓治疗提供了新的有效手段。然而, 抗凝药物的不合理使用现象普遍存在, 不仅会降低药物治疗的有效性和安全性, 还可能增加患者经济负担。因此, 随着比伐芦定在临床的广泛应用, 确保其合理使用的重要性日益凸显。

Hwang · CL 和 Yoon · K 于 1981 年提出了优劣解距离 (technique for order preference by similarity

to ideal solution, TOPSIS) 法<sup>[3]</sup>, 而加权 TOPSIS 法是在 TOPSIS 法基础上引入属性层次模型 (attribute hierarchi-cal mode, AHM) 法, 通过确定各参评指标的相对权重, 充分利用样本资料反映的信息, 使评价结果更加合理、可信<sup>[4]</sup>。加权 TOPSIS 法应用于药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 领域, 具有较高的科学价值, 能够客观反映药物利用的真实情况<sup>[5]</sup>。目前, 已有文献报道了华法林、利伐沙班等抗凝药物的 DUE 标准<sup>[6-8]</sup>, 但尚未见到比伐芦定合理用药评价的报道。本研究拟建立注射用比伐芦定的 DUE 标准, 并应用加权 TOPSIS 法对其临床使用的合理性进行评价, 以期发现不合理用药问题并探讨对应策略, 促进临床规范使用比伐芦定, 保障患者用药安全有效。

## 1 资料与方法

### 1.1 注射用比伐芦定的 DUE 标准细则的建立

课题组运用文献调查法, 以注射用比伐芦

定的国内外药品说明书 [国内: 海南双成药业股份有限公司, 国药准字: H20193019, 规格: 250 mg, 核准日期: 2021 年 08 月 12 日; 美国 FDA 说明书: ANGIOMAX (bivalirudin) Injection, The Medicines Company Cambridge, U.S., Patent: 5196404] 为基础, 结合相关指南共识等文献<sup>[9-13]</sup>, 制定注射用比伐芦定的 DUE 标准细则的初稿。

采用德尔菲法<sup>[14]</sup>对标准细则的初稿进行两轮问卷调查。第 1 轮选择山西白求恩医院药事管理与药物治疗学委员会中心血管内科主任医师 2 名、心血管外科主任医师 1 名、综合医疗科全科主任医师 1 名、血管外科主任医师 1 名和药学部主任药师 2 名、副主任药师 2 名, 采用 Likert 5 级评分法<sup>[14-15]</sup>, 对初稿中评价指标每一个条目的科学性、实用性、可行性等进行评分, 平均分  $\geq 3.5$  分确定为可用标准, 同时提出具体修改意见。第 2 轮调查再加入 2 名国内抗凝治疗专业临床药学专家, 以相同方法再次进行问卷调查, 综合两轮专家意见修订后形成注射用比伐芦定的 DUE 标准细则。

采用问卷回收率表示专家对研究的关心程度 (即积极系数), 回收率  $> 70\%$  即代表专家积极程度较高; 用判断系数 (Ca) 和对问题熟悉程度系数 (Cs) 的算术平均值计算专家权威程度系数 (Cr),  $Cr > 0.7$  评判为良好。

## 1.2 注射用比伐芦定用药合理性评价

### 1.2.1 资料来源

选取 2022 年 1—6 月山西白求恩医院使用注射用比伐芦定的病历资料进行回顾性研究。纳入标准: 医院信息系统及计算机化医生医嘱录入系统中使用注射用比伐芦定的病历信息。排除标准: 未执行医嘱、治疗记录不完整、因与比伐芦定用药无关原因引起的病情恶化、死亡或转院等治疗中断或停止的病历。本研究经山西白求恩医院伦理委员会审查通过 (伦理批件编号: YXLL-2023-191), 同时经电话随访获得患者知情同意。

### 1.2.2 资料提取

根据专家意见设计调查表, 收集病历中如下信息: ①患者基本信息, 包括病历号、科室、年龄、性别、体重、出院诊断、手术名称和时间; ②患者的检验指标, 包括血常规、肝功能、肾功能、凝血指标等; ③患者用药情况, 包括用药时间、用药剂量、给药方法、合并用药、不良反应情况

及临床结局等。采用诺氏评估量表<sup>[16]</sup>对不良反应与可疑药物比伐芦定的关联性进行评价, 将评价结果为肯定、很可能相关、可能相关的定义药品不良反应。

### 1.2.3 采用 DUE 标准细则评价合理性

由具有心内科临床药学工作经验, 且参与 DUE 标准细则制定的高级职称临床药师组成点评小组, 对病历资料进行评价。2 名临床药师根据建立的注射用比伐芦定 DUE 标准细则, 对患者的适应证、禁忌证、给药方式、给药剂量、给药疗程、药物转换、配伍禁忌或药物相互作用、疗效监护、不良反应监护、不良反应处置和临床结局等 11 项指标进行点评并交叉复核, 存在意见分歧的请第 3 位临床药师参与讨论确定。

### 1.2.4 AHM 法确定权重

采用 Microsoft Excel 2016 软件建立数据库, 分别比较各项指标的相对重要性, 利用 AHM 法确立相对权重系数。通过建立判断矩阵来对权重进行计算。 $\mu_{ij}$  表示第  $i$  个指标对于第  $j$  个指标之间的相对重要性;  $\mu_{ji}$  表示第  $j$  个指标对于第  $i$  个指标之间的相对重要性;  $\mu_{ii}$  表示评价指标本身的自我比较; 规定  $\mu_{ii}=0$ ,  $\mu_{ji}+\mu_{ij}=1$ 。将赋值结果根据公式 (1) 进行一致性检验, 若结果满足要求, 则按照公式 (1) 分别计算每个指标的权重<sup>[17]</sup>。

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

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

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

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

### 1.2.5 计算病历用药方案与最优方案的接近程度

德尔菲法针对病历中每项指标进行评价, 指标评价结果合理的则为理想状态下的最优方案  $Z_{ij}^+$ , 指标评价为不合理的则为最劣方案  $Z_{ij}^-$ 。采用 Microsoft Excel 2016 软件对公式 (3)、(4) 进行计算, 得到所有评价指标中最优方案的  $D_i^+$  值和最劣方案的  $D_i^-$  值。根据公式 (5) 分别计算研究中 11 项指标与最优方案  $C_i$  的接近程度。 $C_i$  取值范围为 0~1,  $C_i$  值越大, 表明该病历合理性评价结果越好;  $C_i$  值越小, 合理性评价结果则越差。评价结果分为合理 ( $C_i \geq 0.8$ )、基本合理 ( $0.6 \leq C_i < 0.8$ ) 与不合理 ( $C_i < 0.6$ )<sup>[17-18]</sup>。

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

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

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

## 2 结果

### 2.1 注射用比伐芦定的DUE标准细则

德尔菲法两轮专家咨询共发放 20 份咨询

问卷, 回收 20 份, 回收率 100.0%。专家的  $C_s=0.83$ ,  $C_a=0.79$ , 计算  $C_r=0.81$ , 表明专家意见具有权威性及可靠性。两轮咨询中, 专家在超说明书适应证用药、不良反应处理等方面提出了一些修改意见。确定的标准细则中, 各条目的科学性、实用性和可行性平均评分分别为 4.19, 4.22 和 4.20 分, 表明专家对评价指标的科学性、实用性、可行性均比较认可。修订后的注射用比伐芦定 DUE 标准细则共有 3 个 1 级指标和 11 个 2 级指标 (表 1)。

表1 注射用比伐芦定用药合理性使用情况评价标准

Table 1. Drug use evaluation standard of bivalirudin medication

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用于接受PTCA的不稳定心绞痛患者 ②REPLACE-2研究 <sup>[19]</sup> 所列举情况[TIMI血流降低(0~2)或复流缓慢;夹层伴有血流减慢;新形成的或可疑血栓;持续存在的残余狭窄;远端栓塞;计划外置入支架;置入的支架不理想;侧支血管闭塞;急性血管闭塞;临床情况不稳定;长时间心肌缺血]下,与临时使用的小血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂联合用于行PCI的患者 ③HIT/HITTS患者或存在上述风险的患者行PCI ④不行PCI的HIT/HITTS患者 <sup>[9]</sup>	0: 符合①~④任一项 1: 不符合①~④任一项
	禁忌证	①对比伐芦定及其任何成分或水蛭素过敏的患者 ②活动性出血者或存在出血性疾病导致出血风险增加,以及不可逆凝血功能障碍患者 ③严重的未被控制的高血压 ④亚急性细菌性心内膜炎 ⑤严重肾损伤( $GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )以及依赖透析的患者	0: 不符合①~⑤任一项 1: 符合①~⑤任一项
用药过程	给药方式	①静脉注射 ②静脉滴注 ③本品在复溶和稀释后用于静脉注射和持续输注 ④向每个250 mg的小瓶中加入无菌注射用水5 mL,轻微摇动至完全溶解。从50 mL输液袋(内装5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液50 mL)中抽出5 mL溶液并弃去。将上述复溶溶液加至含5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液的输液袋中,以得到终浓度为 $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液(1瓶溶至50 mL,2瓶溶至100 mL,5瓶溶至250 mL) ⑤在初次输注给药后,如需要使用低速输注,则应准备较低浓度稀释液。用无菌注射用水5 mL复溶250 mg规格的药品,轻微摇动至完全溶解。从500 mL输液袋(内装5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液500 mL)中抽出5 mL溶液并弃去。将上述复溶液加入输液袋中,以使终浓度达到 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	0: 符合①~⑤任一项 1: 不符合①~⑤任一项

续表1

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标		
给药剂量	<p>①在PCI/PTCA术前静脉注射<math>0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>，然后立即静脉滴注<math>1.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>至手术结束，最长不超过术后4 h。在静脉注射后5 min，监测ACT，如果需要，追加<math>0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>静脉注射。术后4 h如有必要再以低剂量<math>0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>滴注，最长不超过术后20 h。肾功能损伤患者需要减少剂量，同时监测患者抗凝状况。肾功能中度损伤患者（<math>\text{Ccr } 30\text{--}59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}</math>）给药剂量为<math>1.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>；<math>\text{Ccr} &lt; 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}</math>，要考虑将剂量减为<math>1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>；接受透析治疗，静脉滴注剂量要减为<math>0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>，静脉注射剂量不变</p> <p>②不行PCI/PTCA的HIT/HITT患者不建议静脉注射负荷量，初始维持剂量<math>0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>，维持目标APTT水平于基线的1.5~2.5倍或<math>\text{ACT} &gt; 300 \text{ s}</math>；肝功能异常患者建议剂量为<math>0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>，肝肾功能均异常患者建议为剂量<math>0.03\text{--}0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>。肾功能不全患者根据Ccr调整剂量，<math>\text{Ccr } 45\text{--}60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}</math>，给药剂量为<math>0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>；<math>\text{Ccr } 30\text{--}44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}</math>，剂量为<math>0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>；<math>\text{Ccr} &lt; 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}</math>，剂量为<math>0.03\text{--}0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math>；肾脏替代治疗时，剂量减为<math>0.03\text{--}0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}</math><sup>[9]</sup></p>	<p>0：符合①~③任一项</p> <p>1：不符合①~③任一项</p> <p>2：不确定</p>	
给药疗程	PCI术前静脉注射，然后静脉滴注至手术完毕（不超过4 h），4 h后如有必要再低剂量滴注不超过20 h	<p>0：符合</p> <p>1：不符合</p>	
药物转换	<p>①服用华法林的患者，使用时需监测INR，确保比伐芦定治疗后，INR恢复至基线</p> <p>②静脉注射普通肝素30 min后再开始应用比伐芦定</p> <p>③合并使用低分子肝素抗凝治疗时，应在使用比伐芦定前至少8 h停用低分子肝素</p>	<p>0：符合①~③任一项</p> <p>1：不符合①~③任一项</p>	
药物相互作用与配伍禁忌	<p>①不能与阿替普酶、盐酸胺碘酮、两性霉素B、盐酸氯丙嗪、地西洋、乙二磺酸丙氯拉嗪、瑞替普酶、链激酶和盐酸万古霉素配伍，与浓度不超过<math>4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}</math>的多巴酚丁胺可兼容，而与浓度为<math>12.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}</math>的多巴酚丁胺则不兼容</p> <p>②合用增加出血风险，相对禁忌联合应用的药物：巴泽多西芬/雌激素、结合雌激素、去纤菌肽、雌二醇、雌激素结合合成物、雌酚酸酯、炔雌醇甲醚、米非司酮、凝血酶原复合物浓缩物<sup>[20]</sup></p> <p>③如与血小板抑制剂或抗凝剂联合应用，需监测临床症状以及凝血功能生化指标</p>	<p>0：符合①~③任一项</p> <p>1：不符合①~③任一项</p> <p>2：不确定</p>	
疗效监护	<p>①静脉注射5 min后，需监测ACT，ACT控制在300~350 s</p> <p>②如<math>\text{ACT} &lt; 225 \text{ s}</math>，追加<math>0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}</math>静脉注射<sup>[12]</sup></p> <p>③术中若<math>\text{ACT} &gt; 350 \text{ s}</math>时应停止用药或减量，并于5~10 min后再次测定，待ACT恢复至安全范围时继续使用</p> <p>④用药期间监护患者症状、体征和实验室检查如肝肾功能、凝血指标和血红蛋白</p>	<p>0：符合①~④任一项</p> <p>1：不符合①~④任一项</p>	

续表1

指标名称		评价依据	评价结果
一级指标	二级指标		
用药结果	不良反应	①不明原因的血压和红细胞压积降低应高度怀疑有出血事件，并考虑	0: 符合①~②任一项
	监护	终止给药 ②在同时应用其他抗血栓药物如抗血小板药物以及抗凝药物，监测患者是否出现皮下瘀斑、鼻黏膜出血、牙龈出血、血尿、大便发黑等症状以及凝血功能和生化指标	1: 不符合①~②任一项
不良反应	处置	①有高度怀疑的出血事件应结合患者具体情况考虑终止给药	0: 符合①~③任一项
	处置	②出血：任意部位（最常见）；尚无药物可以逆转比伐芦定的作用，但其治疗半衰期相对较短（在肾功能正常患者中为25 min），根据出血程度采取有效手段处理	1: 不符合①~③任一项
		③其余症状：血小板减少、恶心、低血压、高血压、心绞痛、心动过缓、背痛、疼痛、头痛、盆腔疼痛、腹痛、注射部位痛、失眠、焦虑、恶心、呕吐、消化不良、发烧、神经过敏（最常见），严重时需停药对症处理	2: 不符合④
		④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	急性冠脉综合征症状缓解，病情稳定	0: 完全好转 1: 未好转 2: 不确定（部分好转）	

注：0代表合理（10分），1代表不合理（0分），2代表不确定（如：因患者因素未能精确按照体重计算给药剂量给予3分，联用相对禁忌联合应用药物米司非酮相互作用存在争议给予5分，临床结局部分好转给予5分，不良反应处置正确但未按规定上报给予7分）；PTCA：经皮腔内冠状动脉成形术；PCI：经皮冠状动脉介入术；TIMI：心肌梗死的溶栓治疗；HIT/HITTS：肝素诱导的血小板减少症/肝素诱导的血小板减少并血栓形成综合征；GFR：肾小球滤过率；ACT：活化凝血时间；Ccr：内生肌酐清除率；APTT：活化部分凝血活酶时间；INR：国际标准化比值。

## 2.2 病例一般资料

共纳入 108 份病历，其中女 14 例（12.96%），男 94 例（87.04%）；年龄范围为 30~87 岁，平均年龄（59.98 ± 13.06）岁；使用科室均在心血管内科。108 份病历中，97 例（16.96%）因急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入术（post-percutaneous coronary intervention, PCI）使用注射用比伐芦定，其次为不稳定心绞痛患者 9 例（15.79%），冠状动脉粥样硬化以及焦虑抑郁状态各 1 例，各占 0.93%。

## 2.3 各指标相对权重系数

采用 AHM 法计算 11 个评价指标（通过一致性检验）的相对权重，具体见表 2。

## 2.4 注射用比伐芦定用药合理性评价结果

使用比伐芦定的病历中， $C_i$  最大值为 1.00，最小值为 0.53。用药合理的病历 88 份（81.48%），基本合理 19 份（17.59%），用药不合理 1 份（0.93%）。

评价指标中给药剂量不适宜有 13 例

（12.04%），包括 5 例给药剂量偏低，7 例给药剂量偏高，1 例患者体重为估算值，不确定用药剂量是否精准。2 例（1.85%）超适应证用药，

表2 各指标相对权重

Table 2. The relative weight of each evaluation index

指标	相对权重
适应证	0.109 1
禁忌证	0.105 5
给药方式	0.101 8
给药剂量	0.098 2
给药疗程	0.094 5
药物转换	0.090 9
药物相互作用	0.087 3
疗效监护	0.083 6
不良反应监护	0.080 0
不良反应处置	0.076 4
临床结局	0.072 7

4例(3.70%)存在超禁忌证用药。另有1例患者联用米非司酮与比伐芦定,在Medscape医学搜索引擎<sup>[19]</sup>中提示为显著增加出血风险,禁忌联合应用,但药品说明书、用药助手和美康合理用药信息支持系统中未提示联用禁忌,经专家组讨论,认为两药联用存在相对禁忌,评价为不确定。2例(1.85%)患者的药物转换方式不合理,表现为与低分子肝素的药物转换时间未间隔至8h。还有2例(1.85%)患者的疗效监护不合理,表现为未监测ACT值或未根据ACT值调整用药剂量。12例(11.11%)患者出现了不良反应,未按要求上报至国家不良反应监测系统,且其中1例患者的不良反应处置方式不合理。12例不良反应

中,10例为牙龈和(或)鼻黏膜出血,用药结束后2~3d症状自行消失;1例患者出现烦躁、恶心、呕吐和血压下降的严重不良反应,经对症治疗后症状好转;另有1例既往胃溃疡病史的患者,用药后出现便潜血,血压较前明显降低(80/59 mmHg),血流动力学不稳定,需要使用多巴胺注射液升压治疗。该例患者未及时停用或减量抗血栓药物,仅加服泮托拉唑肠溶胶囊,不良反应处置不合理。12例不良反应的关联性评价结果:很可能有关5例,可能有关7例。此外,108份病历中,74例患者临床症状好转,3例未好转,31例为部分好转。

各评价指标合理性及评分总和见表3。

表3 各评价指标合理性情况及评分汇总

Table 3. The reasonableness of the evaluation indicators and the summary of the scores

评价指标	合理/好转(例)	不合理/未好转(例)	不确定(例)	评分总和(分)
适应证	106	2	0	1 060
禁忌证	104	4	0	1 040
给药方式	108	0	0	1 080
给药剂量	95	12	1	953
给药疗程	108	0	0	1 080
药物转换	106	2	0	1 060
药物相互作用	107	0	1	1 075
疗效监护	106	2	0	1 060
不良反应监护	107	1	0	1 070
不良反应处置	96	1	11	1 037
临床结局	74	3	31	895

### 3 讨论

#### 3.1 研究方法的科学性

本研究以国内外药品说明书为依据,参考临床指南和权威医药数据库,采用德尔菲专家咨询调查法建立DUE标准细则,最终确定了注射用比伐芦定使用中最具代表性的11个指标,具有一定的专业性和实用性。另外,以往的用药点评方法评价药物使用合理性,结果仅能简单得出合理比率或单个指标的合理性,不能全面综合评价药物的临床应用情况。应用加权TOPSIS法可以使点评结果更加直观和全面,从而有针对性地改进相关问题。

#### 3.2 用药合理性分析

本研究纳入的108份病历,注射用比伐芦定使用基本合理,但在适应证、禁忌证、给药剂量、

药物转换、药物相互作用、疗效监护、不良反应处置等方面存在不同程度的不合理现象。

##### 3.2.1 给药剂量

研究发现普遍存在的问题为给药剂量不适宜(12.04%)。比伐芦定是一种抗血栓药物,属于高警示药品,用药剂量偏高会导致患者出血风险增加,用量不足又容易导致支架内血栓事件。临床研究表明,PCI术后比伐芦定足剂量输注可改善ACS患者预后<sup>[21]</sup>,因此,不适当的给药剂量,不仅无法达到预期的治疗效果,还可能增加药物不良反应的发生率,进一步加大患者的经济负担和心理负担。说明书推荐比伐芦定用药剂量采用个体化给药方案,要综合考虑患者体重、是否手术、是否透析、肝肾功能以及凝血监测情况等。分析本研究中给药剂量不适宜的原因,主要表现为:①未根据体重精确计算用药剂量;②未根据

患者肝肾功能调整用药剂量；③未根据凝血功能监测结果调整用药剂量。后期应与临床医生加强沟通，并在审方软件中设置规则进行拦截，以确保药物剂量的合理性和调整方案的准确性。

### 3.2.2 不良反应处置

12例不良反应中，10例较为轻微，在用药结束后自行消失，但也有2例较为严重。特别需要注意的是，1例患者既往有胃溃疡病史，用药后出现便潜血，血压较前明显降低，血流动力学不稳定。根据出血学术研究会（bleeding academic research consortium, BARC）的出血分型<sup>[22]</sup>，属于3b型出血，应减少抗血栓药物的种类及剂量，但该例患者抗血栓药物未及时停用或减量，不良反应处置不合理。对于比伐芦定引起的出血相关不良反应，建议临床根据BARC出血分型评估患者出血严重程度，结合患者病情调整给药方案。另外，12例不良反应均未上报国家不良反应监测系统，提示今后还应加强宣教，提高医护人员上报药品不良反应的意识，以确保患者用药安全。

### 3.2.3 适应证和禁忌证

比伐芦定是一种新型的直接凝血酶抑制剂，与传统胃肠外抗凝药物普通肝素和低分子肝素相比安全性证据相对缺乏，因此对于适应证和禁忌证更需要严格把握。本研究中超适应证用药主要表现在术前计划行PCI而给予比伐芦定，但实际未施行PCI手术，建议临床应避免过度使用药物。超禁忌证用药主要表现为患者存在严重肾功能不全、未平稳控制的高血压以及活动性消化道溃疡的情况下仍应用比伐芦定。比伐芦定经肾脏排泄，可能增加肾功能不全患者的出血风险，药品说明书规定严重肾功能不全患者禁用，[用法用量]项下写明肾功能不全患者应根据肌酐清除率调节剂量。本研究中2例严重肾功能不全患者足量应用比伐芦定，均出现出血相关不良反应（1例消化道出血，1例牙龈出血）。研究<sup>[23-24]</sup>表明，对于肾小球滤过率（eGFR） $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者，比伐芦定的清除率为 $4.8 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot \text{kg})^{-1}$ ，而eGFR  $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 患者的清除率为 $2.5 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot \text{kg})^{-1}$ 或更低。因此，严重肾功能不全的患者应用比伐芦定应避免药物过量蓄积，用药前应监测评估肾功能，排除禁忌证，给予适宜的药物剂量。

### 3.2.4 临床结局评价分析

虽然临床结局还与患者病情、年龄以及合并疾病等其他因素相关，但也与注射用比伐芦定的使用有一定相关性，所以本研究也赋予该指标一定的权重系数来进行评价，而权重系数相对较低。

## 3.3 研究局限性

（1）联合用药指标主要参考说明书、相关指南及专业数据库，但不同的研究对同一药物联用的风险评估等级不一致，需要进一步结合临床指南探讨相互作用的临床意义<sup>[25]</sup>。如药品说明书中提到，抗凝药物和抗血小板药物的联用，出血风险明显升高，但是对于ACS的患者临床指南<sup>[12-13]</sup>推荐应联合抗栓药，所以本研究建立的标准细则对于抗凝药物和抗血小板药物的联用，只要监测临床症状以及凝血功能生化指标就评价为合理。（2）采用德尔菲法对DUE标准细则进行评价与修订，所选择的咨询专家主要来自病历点评的医院，数量和覆盖面均不足，且容易忽略本院用药中存在的问题，影响标准的科学性和权威性。（3）本研究是一项单中心回顾性研究，存在一定程度的混杂和偏倚，结论有待大样本、多中心的临床研究进一步验证。（4）本研究样本量较小，患者个体差异及院外用药情况不详，可能会影响药师对比伐芦定不良反应关联性的判定。（5）术中药物给药停药时机不能准确确定，因此未将此列入评价标准。（6）本研究采用加权TOPSIS法评价，11个指标评价结果的权重赋分不同项目以1分为间距，尚不能精确反映不同项目在整体评价中的强度。查询相关文献，在目前DUE研究中对于评价指标权重的确定各有不同，没有规范的评判标准，建议进一步制定详细合理的权重计算指南，指导医疗机构结合具体临床用药情况确定合适的权重系数。另外，本研究的评价结果主要参照大多文献标准，分为合理（ $C_i \geq 0.8$ ），基本合理（ $0.6 \leq C_i < 0.8$ ）和不合理（ $C_i < 0.6$ ）3种情况，但该标准是否适用于所有类别的药物，包括抗凝药物，尚无相关的研究验证其在不同治疗方案下的适应性，需要今后进一步的研究确定。

## 3.4 小结

本研究建立了注射用比伐芦定DUE标准细则，采用加权TOPSIS法进一步量化了该药的评价结果。评价结果显示，该院注射用比伐芦定临



床应用存在不合理用药现象, 建议相关部门增加对该药的管理力度, 清晰界定其适应证和禁忌证, 以规范临床用药行为。此外, 提升医疗团队对比伐芦定用药合理性的认知至关重要, 特别是应对不良反应方面需加强培训; 同时, 建立有效的监测机制, 及时发现和纠正不合理用药情况。通过这些措施提高注射用比伐芦定的临床应用合理性, 确保患者获得更安全有效的治疗。

### 参考文献

- 1 周莹, 何志龙, 孔毅. 凝血酶抑制剂的的研究进展 [J]. 中国药业, 2013, 22(12): 9–12. [Zhou Y, He ZL, Kong Y. Research progress on thrombin inhibitor[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 22(12): 9–12.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2013.12.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2013.12.005).
- 2 Laine M, Lemesle G, Dabry T, et al. Bivalirudin during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(3): 295–304. DOI: [10.1080/14656566.2018.1551361](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551361).
- 3 Ong C, Bangalore S. Does VALIDATE-SWEDEHEART invalidate the use of bivalirudin in myocardial infarction?[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(1): 70–74. DOI: [10.21037/jtd.2017.12.100](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.100).
- 4 Dymova L, Sevastjanov P, Tikhonenko A. A direct interval extension of TOPSIS method[J]. Expert Syst Appl, 2013, 40(12): 4841–4847. DOI: [10.1016/j.eswa.2013.02.022](https://doi.org/10.1016/j.eswa.2013.02.022).
- 5 Park T, Muzumdar J, Kim H. Digital health interventions by clinical pharmacists: a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(1): 532. DOI: [10.3390/ijerph19010532](https://doi.org/10.3390/ijerph19010532).
- 6 叶陈丽, 张友恒, 宋芳, 等. 华法林药物利用评价标准的建立与应用 [J]. 中国药师, 2020, 23(8): 1572–1577. [Ye CL, Zhang YH, Song F, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria for warfarin[J]. China Pharmacist, 2020, 23(8): 1572–1577.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2020.08.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2020.08.021).
- 7 林小娟, 黄小红, 黄涓涓, 等. 利伐沙班药物利用评价标准的建立与应用 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2543–2548. [Lin XJ, Huang XH, Huang JJ, et al. Establishment and application of drug use evaluation standard of rivaroxaban[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(20): 2543–2548.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.020](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.020).
- 8 王海平, 陈国权, 邱树胜, 等. 阿哌沙班药物利用评价标准建立和应用 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(11): 749–755. [Wang HP, Chen GQ, Qiu SS, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria for apixaban[J]. Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(11): 749–755.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.006](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.006).
- 9 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408–417. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003).
- 10 Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2021, 42(23): 2298. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab285](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab285).
- 11 Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119–177. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393).
- 12 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766–783. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003).
- 13 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南 (2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(1): 6–13. DOI: [10.3760/cma.j.cn114798-20201030-01113](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114798-20201030-01113).
- 14 McPherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology update: Delphi studies[J]. Nurs Res, 2018, 67(5): 404–410. DOI: [10.1097/NNR.0000000000000297](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000297).
- 15 蒋莹莹, 詹尧平, 徐翔翔. LIKERT 五分量表法在建立儿科人血白蛋白临床应用评价标准的应用 [J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(1): 1–4. [Jiang YY, Zhan YP, Xu XX. Establishment and application of clinical evaluation

- criteria for pediatric human serum albumin based on Likert five subscale method[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2023, 29(1): 1–4. DOI: [10.13407/j.cnki.jp.1672-108X.2023.01.001](https://doi.org/10.13407/j.cnki.jp.1672-108X.2023.01.001).
- 16 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 17 赵小丽, 朱倩倩, 赵佩, 等. 基于加权 TOPSIS 法评价重组人血小板生成素的合理使用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(4): 431–434. [Zhao XL, Zhu QQ, Zhao P, et al. Evaluation of recombinant human thrombopoietin utilization based on weighted TOPSIS method[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(4): 431–434.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.04.16](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.04.16).
- 18 吴孝安, 李小东, 孙伟, 等. 加权 TOPSIS 法评价肝胆及胰腺手术预防性使用抗菌药物的合理性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(4): 436–440. [Wu XA, Li XD, Sun W, et al. Evaluation of the rationality of prophylactic use of antimicrobial drugs in hepatobiliary and pancreatic surgery by the weighed TOPSIS method[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(4): 431–434.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.04.16](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.04.16).
- 19 Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(7): 853–863. DOI: [10.1001/jama.289.7.853](https://doi.org/10.1001/jama.289.7.853).
- 20 Medscape. Interactions for bivalirudin[EB/OL]. (2022–06–30) [2022–12–16]. <http://www.medscape.com/>.
- 21 Gargiulo G, Carrara G, Frigoli E, et al. Post-procedural bivalirudin infusion at full or low regimen in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7): 758–774. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.023).
- 22 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(10): 813–824. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.021](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.021).
- 23 Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, et al. Treatment of non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(6): 1019–1027. DOI: [10.5114/aoms.2013.39792](https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39792).
- 24 Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 26(4): 452–460. DOI: [10.1592/phco.26.4.452](https://doi.org/10.1592/phco.26.4.452).
- 25 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, Lyu M. Establishment and retrospective analysis of the evaluation criteria for drug utilization of dabigatran[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(11): 1142–1146.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.11.11](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.11.11).

收稿日期: 2023 年 06 月 06 日 修回日期: 2024 年 04 月 08 日  
本文编辑: 洗静怡 周璐敏