

基于加权TOPSIS法的贝米肝素钠注射液 药物利用评价



田璐璐¹, 李美娟², 祝德秋¹, 蔡慧雅³, 张进华⁴

1. 同济大学附属同济医院药剂科 (上海 200065)
2. 山西医科大学第一医院药剂科 (太原 030001)
3. 漳州市第二医院药剂科 (福建漳州 363199)
4. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

【摘要】目的 建立贝米肝素钠注射液药物利用评价 (DUE) 标准, 并采用加权优劣解距离 (TOPSIS) 法对贝米肝素钠注射液的使用情况进行评价, 为促进其合理使用提供参考。**方法** 以药品说明书为基础, 参考相关指南和文献, 采用专家咨询法建立贝米肝素钠注射液的 DUE 标准细则, 采用加权 TOPSIS 法对同济大学附属同济医院 2021 年 6—7 月使用贝米肝素钠注射液的住院患者病历进行合理性评价。**结果** 在贝米肝素钠注射液 DUE 标准中, 10 个二级指标相对权重系数排名前 2 位的是禁忌证、不良反应处置, 排名后 2 位的是给药方式、适应证。共纳入 100 份病历, 用药方案与最优方案接近程度 (C_i) ≥ 0.8 (合理) 的 0 例; $0.6 \leq C_i < 0.8$ (基本合理) 的 83 例 (83.00%); $C_i < 0.6$ (不合理) 的 17 例 (17.00%)。不合理用药主要表现在超适应证用药、超给药方式用药、存在潜在药物相互作用、给药剂量不适宜、违反用药禁忌证等方面。**结论** 基于加权 TOPSIS 法的贝米肝素钠注射液 DUE 方法可综合多个评价指标, 可操作性强, 评价结果客观可信。该院贝米肝素钠注射液临床应用基本合理, 需加快超说明书用药循证评价流程, 加强管理力度, 以保证临床合理用药。

【关键词】 贝米肝素钠注射液; 加权优劣解距离法; 药物利用评价

Drug use evaluation of bempiparin sodium injection based on weighted TOPSIS method

TIAN Lulu¹, LI Meijuan², ZHU Deqiu¹, CAI Huiya³, ZHANG Jinhua⁴

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China

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

3. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Zhangzhou, Zhangzhou 363199, Fujian Province, China

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

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

【Abstract】Objective To establish the drug use evaluation (DUE) criteria for bempiparin sodium injection, and evaluate the use of bempiparin sodium injection by weight

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306021

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/>

technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS), and to provide reference for improving the rational use of bempiparin sodium injection. **Methods** Based on the instructions of bempiparin sodium injection, and referring to relevant guidelines and literatures, the DUE criteria of bempiparin sodium injection was established by expert consultation. The weighted TOPSIS method was used to evaluate the rationality medication in the cases of inpatients who use bempiparin sodium injection from June to July 2021 in the Tongji Hospital of Tongji University. **Results** In the established DUE criteria of bempiparin sodium injection, the top two relative weight coefficients of ten secondary indicators were contraindications and adverse reaction disposal, and the bottom two were administration methods and indications. A total of 100 medical records were including. There was not a case close to the optimal regimen ($C_i \geq 0.8$) (reasonable); C_i was between 0.6 and 0.8 (basically reasonable) in 83 cases (83.00%); and $C_i < 0.6$ (unreasonable) in 17 cases (17.00%). The unreasonable uses of bempiparin sodium injection mainly appeared in off-label uses of indications and the dosing method, a potential drug-drug interaction, inappropriate dosage, and violation of drug contraindications. **Conclusion** The drug use evaluation method of bempiparin sodium injection based on weighted TOPSIS method can synthesize multiple evaluation indexes, and the evaluation results are objective and reliable. The results showed that most clinical application of bempiparin sodium injection in this hospital was basically reasonable, but to provide basis for rational clinical drug use and to ensure patients' medication safety, it is necessary to accelerate the off-label evidence-based evaluation process and strengthen the management of rational drug use.

【Keywords】 Bempiparin sodium injection; Weighted TOPSIS method; Drug use evaluation

贝米肝素钠注射液是一种新型的第二代低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH), 其平均相对分子质量范围为 3 600 Da, 抗 Xa/IIa 比值约为 8^[1-2]。该药于 2014 年在我国上市, 适应证仅为血液透析时预防体外循环中发生凝血, 但使用不当可能增加出血事件的风险^[3-5]。药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是由美国医院药师协会于 20 世纪 60 年代提出的概念, 旨在通过有组织的、持续的及经过授权的质量保证方案设计, 评价医师处方、药师或护士调配及患者用药的全过程, 从而实现药物的治疗监测^[6]。对临床消耗量大、价格昂贵、治疗风险较大、需长期应用及易被滥用的药物开展 DUE 十分重要。贝米肝素钠注射液应用广泛且价格昂贵, 存在出血风险。该药在国内上市时间短, 应用经验有限, 且国内外说明书内容存在一定差异, 临床上该药的合理使用仍存在诸多问题。因此, 制定贝米肝素钠注射液的 DUE 标准细则, 可以帮助规范使用该药, 促进合理用药。

优劣解距离 (technique for order preference by

similarity to ideal solution, TOPSIS) 法的基本原理是计算评价对象与正理想解、负理想解的距离, 并以此评价对象进行优劣排序^[7]。进一步引入属性层次模型 (attribute hierarchical model, AHM) 赋权法对其中各指标进行加权赋值, 即为加权 TOPSIS 法。该法在普通 TOPSIS 法基础上对不同指标赋予不同的权重系数, 以体现不同指标的相对重要程度^[8]。目前, 加权 TOPSIS 法已广泛应用于医药行业的综合评价^[8-10], 但目前尚未发现用于贝米肝素钠合理性评价的相关研究。本研究通过制定贝米肝素钠注射液 DUE 标准细则, 并基于加权 TOPSIS 法对该药临床使用进行评价, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 贝米肝素钠注射液 DUE 标准细则的建立

依据贝米肝素钠注射液药品说明书 (Laboratorios Farmaceuticos Rovi, S.A., 最新修改日期: 2020 年 03 月 05 日), 参考权威指南及文献^[11-15], 制定贝米肝素钠注射液 DUE 标准细则的初稿。采用专家咨询法对该初稿进行修订,

邀请心血管内科、神经内科、老年科等临床科室副主任医师及以上职称专家 6 名及药剂科主管药师及以上职称专家 7 名共 13 名专家进行两轮问卷调查。其中 6 名专家来自同济大学附属同济医院(以下简称“我院”)，7 名专家来自其他医院。根据 Likert 5 级评分法，对标准细则的每个条目从科学性、实用性、可行性方面进行评分，同时提出具体修改意见，以平均评分 > 3.5 分作为该条目保留的标准。由研究者综合两轮专家意见对标准进行修订，建立贝米肝素钠注射液 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^[16]。

1.2 基于加权TOPSIS法评价贝米肝素钠注射液的用药合理性

1.2.1 资料来源

利用医院信息管理系统及审方系统内置的随机抽样功能，随机抽取 2021 年 6—7 月我院住院期间使用过贝米肝素钠注射液的患者病历进行回顾性研究。纳入标准：①使用贝米肝素钠注射液治疗；②有完整的用药信息。排除标准：记录不完整的病历。本研究获同济大学附属同济医院伦理委员会批准[批文号：(同)伦审第(K-W-2023-008)号]，并豁免患者知情同意。

1.2.2 数据库的建立

由 2 名研究者应用 Microsoft Excel 2010 软件建立数据库，记录每份病历的患者基本信息、用药指征、用药过程、用药结果等，并按建立的 DUE 评价细则进行评价，如遇到问题，通过讨论形成统一结论。对应评价标准分别用 X_1 、 X_2 、…… X_{10} 指代二级评价指标。对二级指标评价结果分别赋值，不合理赋值 0 分，合理赋值 10 分，最终计算得出贝米肝素钠注射液各指标总评分。记录药品不良反应，采用 Naranjo's 评估量表^[17]进行评分，判断不良反应与贝米肝素钠注射液的关联性，将评价结果为肯定、很可能相关、可能相关的定义为药品不良反应。

1.2.3 确定各指标相对权重

分别比较二级指标的相对重要性。查阅文献^[7-10]及参照相关专家评分意见，利用 AHM 法确立各指标的相对权重系数。数值越大提示指标

重要性越高，数值越小提示重要性越低。对于指标 X_1 、 X_2 、…… X_{10} ，通过专家咨询法分别比较指标 X_i 相对于 X_j ($i \neq j$) 的相对重要性 μ_{ij} 和 μ_{ji} 。 μ_{ij} 表示第 i 个指标相对于第 j 个指标的重要性值， μ_{ji} 表示第 j 个指标相对于第 i 个指标的重要性值， μ_{ii} 表示第 i 个指标自身比较，依据 $\mu_{ii}=0$ ， $\mu_{ij}+\mu_{ji}=1$ 构建判断性矩阵。通过 Microsoft Excel 软件将赋值结果根据公式(1)进行一致性检验，公式(1)中 $g(x)$ 为分段函数， Q 为以 i 为变量的集合函数，对任何变量 i ，当 Q 为非空集合时，得出相应的 j ，若结果满足公式(1)的要求，则依据公式(2)分别计算每个指标的权重^[7-10]。

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

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

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

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

1.2.4 运用加权TOPSIS法评价

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}^- 。应用 Microsoft Excel 2010 软件，依据公式(3)、(4)进行计算，得到所有评价指标与最优、最劣方案 D_i^+ 的与 D_i^- 值。再据公式(5)分别计算评价细则中所有指标与最优方案的接近程度 C_i 。 C_i 越接近 1，说明其评价结果越优。参考已报道的利用加权 TOPSIS 法评价用药合理性的研究^[8,10]， $C_i \geq 0.8$ 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。

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

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

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

2 结果

2.1 贝米肝素钠注射液的DUE标准细则

两轮专家咨询问卷回收率均为 100%，专家的积极程度较高；两轮咨询的专家平均 Ca 分别为 0.78, 0.80，对问题的平均 Cs 分别为 0.89, 0.87，

两轮专家的Cr均为0.84 (> 0.7), 表明专家的权威程度高。两轮咨询中专家对DUE标准细则初稿中贝米肝素钠注射液的适应证、禁忌证等条目进行补充和细化, 最终确定用药指征、用药过程和用药结果3个一级指标, 分别对应适应证、禁

忌证、给药方式、给药剂量、药物转换、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10个二级指标。见表1。专家对各条目科学性、实用性、可行性的平均评分分别为4.75, 4.83和4.90分。

表1 贝米肝素钠注射液DUE标准细则

Table 1. DUE standard rules of bempiparin sodium injection

| 一级指标 | 二级指标 | 评价依据 | 评价结果 |
|--------|--|---|------------------------------|
| 用药指征 | 适应证 | ①用于血液透析时预防体外循环中发生凝血 | 0: 不符合①; 1: 符合① |
| | 禁忌证 | ①对贝米肝素、肝素或猪源性物质过敏者 ②疑似或确诊肝素引起的免疫源性血小板减少症病史 ③凝血功能障碍引起的活动性出血或增加的出血危险 ④严重的肝脏或胰脏功能损伤 ⑤最近2个月内中枢神经系统、眼和耳损伤或手术 ⑥肝素导致血小板数量下降而引起弥散性血管内凝血 ⑦急性细菌性心内膜炎和亚急性细菌性心内膜炎 ⑧有高度出血危险的任何器质性损伤(如活动性消化性溃疡、出血性卒中、脑动脉瘤或脑瘤) ⑨儿童患者禁用 | 0: 符合①~⑨任一项; 1: 不符合①~⑨任一项 |
| 用药过程 | 给药方式 | ①对于重复血透时间不超过4 h, 且无出血危险的患者, 在开始透析时一次性向血管通路动脉端单剂量推注本品 | 0: 不符合①; 1: 符合① |
| | 给药剂量 | ①体重低于60 kg的患者, 给药2 500 IU; 体重超过60 kg的患者, 给药3 500 IU | 0: 不符合①; 1: 符合① |
| 药物转换 | ①贝米肝素钠转新型口服抗凝药(NOACs): 在需要给予下一个剂量的LMWH时, 即可开始给予NOACs ^[11] | 涉及药物转换则需进行评价, 否则无需评价 | |
| | ②NOACs转贝米肝素钠: 在NOACs下一次给药时直接换为贝米肝素钠 ^[11] | 0: 不符合①~③任一项; | |
| | ③贝米肝素钠转华法林: 一般重叠使用5~7 d, 至国际标准化比值为2~3 ^[11] | 1: 符合①~③任一项 | |
| 药物相互作用 | ①不可同时使用下列药物: 维生素K拮抗剂和其他抗凝药, 乙酰水杨酸和其他水杨酸盐及非甾体抗炎药、噻氯匹定、氯吡格雷和其他血小板抑制剂, 全身作用的糖皮质激素、右旋糖酐和硝酸甘油注射液 ②同时使用升高血钾的药物应在严密的医学监测下给药, 如: 依那普利、缬沙坦等血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻断剂, 螺内酯、依普利酮等醛固酮受体拮抗剂, 氨苯蝶啶、阿米洛利等保钾利尿剂, 沙库巴曲缬沙坦等血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 吡嗪美辛、塞来昔布等非甾体抗炎药, 托伐普坦等选择性血管升压素V ₂ 受体拮抗剂, 他克莫司、环孢素等免疫抑制剂, 普奈洛尔、美托洛尔等β受体阻断剂, 地高辛等强心苷类药, 氯化钾、枸橼酸钾等钾补充剂, 琥珀胆碱等肌松剂, 唑类抗真菌药、青霉素钾盐、氨基糖苷类、两性霉素B、多黏菌素等抗菌药, 长春新碱、依马替尼、曲妥珠单抗、利妥昔单抗等抗肿瘤药, 左西孟旦, 中草药等 ^[12-13] | 0: 不符合①~②任一项; 1: 符合①~②任一项 | |
| 疗效监护 | ①治疗前检查凝血指标, 包括凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间, 以证实患者没有潜在凝血功能障碍; 检查全血细胞计数, 包括血红蛋白水平和血小板计数 | 0: 不符合①~②任一项; 1: 符合①~②任一项 | |

续表1

| 一级指标 | 二级指标 | 评价依据 | 评价结果 |
|------|--|---|--------------|
| | | ②一般不需要常规监测凝血指标，但可通过校准的 Xa 因子定量测定来评估抗凝作用 ^[14] | |
| 不良反应 | ①观察是否出现注射部位血肿和（或）瘀血 | | 0：不符合①~⑤任一项； |
| 监护 | ②用药前检查肾功能，如肌酐清除率 > 30 mL · min ⁻¹ ，则不影响正常用药 | | 1：符合①~⑤任一项 |
| | ③长期用药患者每年查一次骨密度 | | |
| | ④用药前及治疗超过 7 d 定期检查血钾水平 | | |
| | ⑤治疗后每隔 3~4 d 及治疗末期，检查血小板计数 | | |
| 用药结果 | 不良反应 | ①轻度出血：采取适当的对症处理 | 0：不符合①~⑤任一项； |
| | 处置 | ②大出血：立即停用贝米肝素钠，给予一定量的硫酸鱼精蛋白处理，测量抗 Xa 因子活性水平，请凝血专家会诊 ^[11] | 1：符合①~⑤任一项 |
| | | ③肝素诱导的血小板减少症：立即停用贝米肝素钠，使用阿加曲班、比伐芦定或磺达肝癸钠替代治疗 ^[11] | |
| | | ④其他不良反应：采取有效手段处理 | |
| | | 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血液透析预防体外循环中凝血：无栓塞、出血事件 ^[15] | 0：不符合①；1：符合① |

注：0 为不合理；1 为合理。

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，满足一致性检验，后求得各个评价指标相对权重，见表 2。10 个二级指标相对权重系数排名前 2 位的是禁忌证、不良反应处置，排名后 2 位的是给药方式、适应证。

2.3 患者基本情况

共纳入 100 份病历，其中男性 54 例（54.00%），女性 46 例（46.00%），平均年龄为（71.16 ± 13.24）岁，手术病例 37 例（37.00%），非手术病例 63 例（63.00%）。患者分布于 14 个科室，排名

前 5 的科室为心血管科 22 例（22.00%）、呼吸与危重症医学科 22 例（22.00%）、神经内科 11 例（11.00%）、普通外科 11 例（11.00%）、急诊医学科 9 例（9.00%）。

2.4 各指标不合理情况

依据表 1 DUE 标准细则对每份病历的 10 个二级指标进行评分，将同一指标评分结果相加得到的评分总和，结果见表 2。不合理用药例数排名前 5 名的指标为超适应证用药、超给药方式用药、存在潜在药物相互作用、给药剂量不适宜、违反用药禁忌证。

表2 各评价指标不合理情况及相对权重

Table 2. The irrational drug use and relative weight of evaluation indices

| 二级指标 | 不合理例数（构成比，%） | 评分总和 | 相对权重 |
|--------|--------------|-------|---------|
| 适应证 | 100（100.00） | 0 | 0.080 0 |
| 禁忌证 | 10（10.00） | 900 | 0.109 1 |
| 给药方式 | 100（100.00） | 0 | 0.072 7 |
| 给药剂量 | 19（19.00） | 810 | 0.098 2 |
| 药物转换 | 6（6.00） | 940 | 0.090 9 |
| 药物相互作用 | 34（34.00） | 660 | 0.083 6 |
| 疗效监护 | 0（0.00） | 1 000 | 0.083 6 |
| 不良反应监护 | 0（0.00） | 1 000 | 0.090 9 |
| 不良反应处置 | 0（0.00） | 1 000 | 0.101 8 |
| 临床结局 | 4（4.00） | 960 | 0.098 2 |

100例(100.00%)患者均存在超适应证用药、超给药方式用药的不合理问题。34例(34.00%)存在潜在药物相互作用,存在潜在相互作用的联用药物主要为含银杏提取物的中成药制剂、抗血小板聚集药物(如奥扎格雷、阿司匹林、氯吡格雷)、非甾体抗炎药(如对乙酰氨基酚)、糖皮质激素类药物(如甲泼尼龙、倍他米松)及NOACs(如利伐沙班、达比加群酯)。34例(34.00%)患者均未在治疗期间出现出血等不良反应。19例(19.00%)给药剂量不适宜,表现为对体重低于60 kg患者未调整给药剂量,肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时未调整给药剂量,或给药剂量加倍至3 500 IU, q12h, ih, 减量为1 800 IU,而非说明书推荐的2 500 IU。6例(6.00%)存在药物转换不合理,表现为贝米肝素与NOACs(如利伐沙班、达比加群酯)转换时,叠加使用1~3 d。10例(10.00%)违反用药禁忌证,如有出血性卒中、脑动脉瘤、严重肝功能不全、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、肝素引起血小板减少病史而使用贝米肝素,其中,3例患者出现急性肺栓塞或死亡等不良临床结局,分别是肝衰竭、DIC和肝素引起的血小板减少的患者使用贝米肝素钠注射液3 500 IU, qd, ih。3例(3.00%)患者(未违反用药禁忌证)用药期间发生不良反应,3例不良反应的关联性评价结果均为可能及以上,包括2例发生过敏反应,1例发生右眼出血,程度均较轻。

2.5 病历用药方案与最优方案的接近程度

100份病历中, C_i 最高为0.76,最低为0.47,合理性评价结果:0例(0.00%)用药合理($C_i \geq 0.8$),83例(83.00%)用药基本合理($0.6 \leq C_i < 0.8$),17例(17.00%)用药不合理($C_i < 0.6$)。

3 讨论

3.1 DUE标准及加权TOPSIS法

本研究参考药品说明书、相关指南及文献,通过专家咨询法,建立贝米肝素钠注射液DUE标准细则。基于AHM的加权TOPSIS法将依据DUE标准评价结果转化为归一化后的原始数据矩阵,同时考虑了评价指标的相对权重系数,有利于综合评价药物利用情况,从而确保评价结果的科学

性及有效性。其中,适应证和给药方式权重系数较低是根据咨询专家的意见而确定。该药的国外说明书适应证包括本次点评为超适应证及超给药方式的情况。在超说明书备案程序中,国外说明书的证据级别是较高的^[18],但依据标准细则,超说明书用药判定为不合理。

3.2 不合理问题分析

本研究中,贝米肝素钠注射液的适应证及给药方式均不合理,是导致没有病历综合评价合理($C_i \geq 0.8$)的主要原因。本研究中DUE标准细则的适应证及给药方式条目,均参照药品的国内说明书制定。而本次点评的病历中,该药主要用于心房颤动、手术及非手术静脉血栓预防、急性肺栓塞治疗;给药方式基本为皮下注射。《2021中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南》^[11]、《对体外生命支持组织的抗凝指南解读》^[14]、《中国血栓性疾病防治指南》^[15]均推荐应用LMWH,但具体品种未明确说明。除贝米肝素钠,国内临床常见的LMWH包括依诺肝素钠、那屈肝素、达肝素钠、低分子肝素钠、低分子肝素钙^[19],查阅相关说明书,均有预防及治疗深静脉血栓栓塞、预防和治疗肺栓塞、血液透析时预防体外循环血凝块的使用指征,而贝米肝素钠是西班牙原研药,在国外已被批准用于上述适应证,但在我国批准的适应证仅为用于血液透析时预防体外循环中发生凝血,相应的给药方式为在开始透析时一次性向血管通路动脉端单剂量推注本品,而非皮下注射。如需扩大适应证,应由药企推动原研药在我国人群中开展临床试验,但这一举措受药品管理法规及企业自身因素等影响较大,难以在短期内实现。另一解决方案可依据超说明书备案流程,经院内药事管理委员会审批,完成超说明书备案,减少医师执业风险,保障患者用药安全^[18]。

34例(34.00%)存在潜在药物相互作用却未在治疗期间出现出血等不良反应,可能是与贝米肝素钠与相关药物联用时间(1~4 d)较短有关。

19例(19.00%)存在给药剂量不适宜问题。不同LMWH的等效剂量不同^[19],贝米肝素钠的Xa/IIa比值约为8,据药动力学试验结果,通常推荐剂量为每24 h给药3 500 IU,若是严重肾功能不全或低体重($< 60 \text{ kg}$)应减量为2 500 IU。在此剂量下连续给药10 d,其抗Xa活性均在有效范围内。

6 例 (6.00%) 存在药物转换不合理, 为贝米肝素钠与 NOACs 叠加使用 1~3 d 再转换。NOACs 与 LMWH 之间转换时无需叠加使用, 两药叠加会增加出血等不良事件风险^[11]。此外, 本研究发​​现部分病例存在贝米肝素钠与其他 LMWH 的无理由替换, 但不同 LMWH 的等效剂量不一致^[19], 因此不推荐转换或替代治疗。

贝米肝素钠注射液总体安全性较好。1 例患者因出现急性左上肢动脉栓塞, 临床结局评为不合理; 另外 3 例出现不良结局的患者均存在违反用药禁忌证的问题。

3.3 小结

采用加权 TOPSIS 法对用药方案进行综合的合理性判断, 有利于科学、有效地总体考察用药合理性。对具体的不合理问题进行排序, 方便了解临床用药中待解决问题的必要性程度。然而, 目前对于各评价指标权重的确定尚无统一的评判标准, 建议出台相应的行业规范, 据此赋值权重, 判断用药合理性。后期可改进该 DUE 标准, 对上述病历进行再评估, 以优化评价标准。本研究建立了贝米肝素钠注射液的 DUE 标准, 发现我院该药临床使用过程中用药基本合理的有 83 例, 不合理的有 17 例。不合理使用主要包括超说明书适应证、超说明书给药方式、有潜在药物相互作用、给药剂量不适宜、违反用药禁忌证等。针对上述问题, 药剂科在医务处支持下组织两次该药的专项点评, 加强临床对超说明书用药的合规性认知及 LMWH 合理使用的知识普及。本研究也存在一定的局限性: ①在评价标准制定过程中, 近半数专家为院内专家, 覆盖面不广, 可能在一定程度上影响标准的权威性与科学性, 拟在后期邀请更多专家参与标准修订, 不断优化; ②由于研究设计方案的限制, 本研究未分析符合贝米肝素钠注射液说明书适应证的患者却未使用该药的情况; ③采用加权 TOPSIS 法根据 C_i 值评价用药合理性的标准沿用其他参考文献, 该标准中的 C_i 值范围设置不一定能反映贝米肝素钠注射液合理性的最优设置; ④处方点评时仅选取了 2 个月的病例, 样本量较小, 可能存在一定的偏倚, 结论有待大样本、多中心的研究进一步验证。

参考文献

1 Planès A. Review of bempiparin sodium—a new second-

generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism[J]. *Expert Opinion*, 2003, 4(9): 1551–1561. DOI: [10.1517/14656566.4.9.1551](https://doi.org/10.1517/14656566.4.9.1551).

- Chapman TM, Goa KL. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis[J]. *Drugs*, 2003, 63(21): 2357–2377. DOI: [10.2165/00003495-200363210-00009](https://doi.org/10.2165/00003495-200363210-00009).
- Abbas MS. Bemiparin versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism among intensive care unit patients[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(7): 419–423. DOI: [10.4103/ijccm.IJCCM_23_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_23_17).
- Aydin Ozturk P, Yilmaz T, Ozturk U. Effects of bemiparin sodium versus dabigatran etexilate after anastomosis in rat carotid arteries on the development of neointima and thrombolytic efficacy[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e731–e735. DOI: [10.1016/j.wneu.2019.02.139](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.139).
- Loli-Ausejo D, Hernández-Martín I, Cabañas R, et al. Tranexamic acid plus bemiparin sodium as long-term prophylaxis in a patient with FXII-hae during pregnancy: a case report[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(6): 464–465. DOI: [10.18176/JIACI.0585](https://doi.org/10.18176/JIACI.0585).
- Afanasjeva J, Burk M, Cunningham FF, et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(2): 168–175. DOI: [10.1093/ajhp/zxaa393](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa393).
- Sevastjanov P, Tikhonenko A. Direct Interval extension of TOPSIS method[C]. *International Conference on Parallel Processing and Applied Mathematics*, Poland: Lecture Notes in Computer Science, 2012, 7204: 504–512.
- 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).
- 王晓明, 刘伟, 李静. 基于加权 TOPSIS 法的医院服务质量综合评价实践[J]. *中国医院统计*, 2018, 25(4): 287–289. [Wang XM, Liu W, Li J. Based on the weighted TOPSIS method of hospital service quality comprehensive evaluation practice[J]. *Chinese Journal of Hospital Statistics*, 2018, 25(4): 287–289.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5253.2018.04.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5253.2018.04.016).

- 10 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 linezolid injection based on weighted TOPSIS method [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(23): 2464-2468.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.23.14](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.23.14).
- 11 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南 [J]. 中国临床药理学, 2021, 37(21): 2999-3016. [Wang QY, Wu MF, Liu X, et al. Guidelines for the selection and pharmaceutical care of anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism in China of 2021 [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(21): 2999-3016.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.032](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.032).
- 12 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组, 中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识工作组. 中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(42): 3451-3458. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20210624-01430](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210624-01430).
- 13 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(10): 781-792. DOI: [10.3760/cma.j.cn441217-20200721-00139](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200721-00139).
- 14 邓丽, 刘宏宇, 李鑫. 对体外生命支持组织的抗凝指南解读 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 15(2): 72-75. [Deng L, Liu HY, Li X. Interpretation of anticoagulation guidelines for extracorporeal life support tissues [J]. Chinese Journal of Extracorporeal Circulation, 2017, 15(2): 72-75.] DOI: [10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2017.02.03](https://doi.org/10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2017.02.03).
- 15 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002).
- 16 苏广全, 陈慧, 桂双英, 等. 基于德尔菲法构建医疗机构药品目录管理评价指标体系 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1): 30-35. [Su GQ, Chen H, Gui SY, et al. Construction of hospital medicine list management index system based on Delphi method [J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(1): 30-35.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202301005](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202301005).
- 17 姚书婷, 鄢金柱, 柯玉芳, 等. 低分子肝素联合物理治疗预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的网状 Meta 分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(2): 108-119. [Yao ST, Yan JZ, Ke YF, et al. Low molecular weight heparin plus physiotherapy techniques in prevention of deep vein thrombosis in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: a network Meta-analysis [J]. New Medicine, 2022, 32(2): 108-119.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202109007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202109007).
- 18 超说明书用药循证评价规范: T/GDPA 1-2021[S]. 2021.
- 19 颜明明, 刘利月, 戴婷婷, 等. 低分子肝素类药物的临床应用 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(18): 39-40. [Yan MM, Liu LY, Dai TT, et al. Clinical application of low molecular weight heparin [J]. Guide of China Medicine, 2018, 16(18): 39-40.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2018.18.025](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2018.18.025).

收稿日期: 2023 年 06 月 06 日 修回日期: 2024 年 04 月 21 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏