

· 论著 · 一次研究 ·

基于加权TOPSIS法评价阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的合理性



郭思彤¹, 蔡慧雅², 苏恒海¹, 张进华³

1. 广西壮族自治区人民医院药学部 (南宁 530000)
2. 福建省漳州市第二医院药剂科 (福建漳州 363199)
3. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

【摘要】目的 建立阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 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, 为合理使用阿替普酶提供参考。**方法** 参照药品说明书和相关指南文献, 结合专家咨询法制订阿替普酶治疗 AIS 的 DUE 标准, 收集广西壮族自治区人民医院 2020 年 1 月—2022 年 6 月使用注射用阿替普酶治疗 AIS 的住院患者病历, 采用基于属性层次模型的加权 TOPSIS 法进行合理性点评。**结果** 共纳入 126 份病历, 用药方案与最优方案的相对接近程度 (C_i) > 0.8 (合理) 的 80 例 (63.49%), C_i 介于 0.6~0.8 (基本合理) 的 40 例 (31.75%), C_i < 0.6 (不合理) 的 6 例 (4.76%)。不合理用药情况主要为禁忌证 (32.54%)、给药剂量 (7.14%) 和药物转换 (7.14%) 等方面。**结论** 采用加权 TOPSIS 法评价阿替普酶治疗 AIS 的合理性, 结果更直观和全面, 该院阿替普酶的使用存在一定问题, 需要在用药禁忌证、给药剂量等方面加强干预, 促进临床合理使用阿替普酶。

【关键词】 阿替普酶; 急性缺血性脑卒中; 药物利用评价; 加权优劣解距离法; 合理用药

Rationality evaluation of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke based on weighted TOPSIS method

GUO Sitong¹, CAI Huiya², SU Henghai¹, ZHANG Jinhua³

1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China
 2. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Zhangzhou, Zhangzhou 363199, Fujian Province, China
 3. 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 a drug use evaluation (DUE) criteria for alteplase in the treatment of acute ischemic stroke (AIS), and to evaluate the use of the drug by weighted TOPSIS method, to provide a reference for rational use of alteplase. **Methods** Based on the drug package insert, relevant guidelines, the DUE criteria for alteplase in the treatment of AIS were

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312044

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20210684)

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

developed combined with expert consultation. The weighted TOPSIS method was used to evaluate the rationality of alteplase use in inpatients with AIS in the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2020 to June 2022, based on the attribute hierarchy model.

Results A total of 126 medical records were included. Among them, 80 cases (63.49%) exhibited a high degree of adherence ($C_i > 0.8$) between the prescribed drug regimens and the optimal recommendations, which was considered reasonable. Additionally, 40 cases (31.75%) fell within the range of $0.6 \leq C_i \leq 0.8$, indicating a basic reasonable adherence, and 6 cases (4.76%) had a $C_i < 0.6$, suggesting an unreasonable level of adherence. The irrational use of the drug mainly involved contraindications (32.54%), dosage (7.14%), and drug conversion (7.14%), among other aspects.

Conclusion The weighted TOPSIS method is used to evaluate the rationality of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke (AIS), and the results are intuitive and comprehensive. There are still problems in the use of alteplase in this hospital, and it is necessary to strengthen intervention to promote rational clinical use of alteplase in terms of contraindication of medication and dosage, etc.

【Keywords】 Alteplase; Acute ischemic stroke; Drug use evaluation; Weighted TOPSIS method; Rational drug use

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是指脑组织局部血液循环发生障碍导致其缺血、缺氧而发生软化、坏死, 具有高发病率和高致死 / 致残率等特点^[1]。尽早确诊并把控治疗时间窗, 使患者尽快接受静脉溶栓治疗并恢复血流灌注, 可为后续治疗争取时间以改善预后^[1]。阿替普酶作用于纤溶系统, 具有溶栓快、代谢快、出血风险及全身并发症少等特点, 是用于早期 AIS 患者血管再通的常用溶栓药, 但该药价格昂贵, 使用不规范可能增加出血风险且可能导致血管再闭塞, 严重影响 AIS 患者预后, 且增加疾病负担^[2]。然而, 目前国内外尚未见阿替普酶临床合理应用评价标准的研究。因此, 为规范临床合理应用阿替普酶治疗 AIS, 保证患者用药安全有效, 有必要建立一套评价标准对其进行合理性评价。

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是根据预设的标准, 对药物利用情况进行评价并提出改进措施, 达到保障合理用药的目的^[3]。优劣解距离 (technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS) 法是基于归一化的原始数据矩阵多属性决策方法^[4]。而加权 TOPSIS 法是在 TOPSIS 法基础上引入属性层次模型 (attribute hierarchical mode, AHM) 法, 通过计算各评价方案与最优方案的相对接近程度 (C_i), 以此评价方案的优劣, 使评价结果更全面、准确及直观^[4]。因该方法原理简明, 使用方便, 近年来广泛应用于 DUE 研究^[4]。

本研究参照药品说明书和相关指南文献, 结合专家咨询法制订阿替普酶治疗 AIS 的 DUE 细则, 利用加权 TOPSIS 法对阿替普酶治疗 AIS 使用情况进行事后合理性评价, 以期为其合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 阿替普酶治疗 AIS 的 DUE 标准细则建立

以注射用阿替普酶 (德国勃林格殷格翰国际有限公司, 规格: 50 mg/支; 批准文号: 国药准字 SJ20160054, 最后修订日期: 2021 年 08 月 23 日) 说明书为基础, 参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》、《中国脑卒中防治指导规范》及《中国血栓性疾病防治指南》等相关文献^[5-8], 初步建立阿替普酶治疗 AIS 的 DUE 标准细则初稿。

采用专家咨询法对标准细则的初稿进行两轮问卷咨询。第 1 轮选择广西壮族自治区人民医院 (以下简称“我院”) 神经内科主任医师和副主任医师各 1 名、急诊科主任医师 1 名、重症科主任医师 1 名及副主任护师 1 名, 采用 Likert 5 级评分法^[9], 从科学性、实用性及可行性等方面对 DUE 标准细则初稿中的具体条目进行评估, 以平均评分大于 3.5 分认为该条目符合要求, 并提出具体修改意见。根据修改意见形成第 2 轮咨询问卷, 邀请另外我院神经内科主任医师 1 名、急诊科主任医师 1 名、重症科主任医师 1 名及抗凝治

疗专业副主任药师2名,开展第2轮专家咨询,综合两轮专家意见进行修订,最终形成阿替普酶治疗AIS的DUE标准细则。

1.2 阿替普酶治疗AIS的合理性评价

1.2.1 资料来源

利用医院信息管理系统提取我院2020年1月—2022年6月应用注射用阿替普酶治疗AIS的住院患者病历资料进行回顾性研究。纳入标准:①使用阿替普酶治疗AIS的患者病历;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:治疗记录不完整的病历。本研究获广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准(批文编号:KY-KJT-2021-684号),并豁免患者知情同意。

1.2.2 资料提取与合理性评价

根据专家意见设计调查表,收集病历中患者基本信息、诊断、用药指征、用法用量、用药过程、用药结果等信息,以及溶栓后不同序贯抗栓治疗方案的基本资料和临床结局,如年龄、体重、溶栓前后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、出血例数和好转出院例数。采用Naranjo's评估量表^[10]对不良反应与阿替普酶的关联性进行评价,将评价结果为肯定有关、很可能有关、可能有关的定义药品不良反应。

由参与第2轮专家咨询的2名临床药师根据建立的DUE标准细则,对适应证、禁忌证、给药方式、给药剂量、给药时机、药物转换、药物相互作用、疗效监护、不良反应监护、不良反应处置等10项指标合理性进行评价与复核,并赋予分数替代评价结果,合理赋予10分,不合理赋予0分。如遇分歧,查阅资料并再次咨询专家讨论决定。

1.2.3 AHM法确定权重

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”,对DUE标准的各项评价指标进行两两比较和评分,以确定各指标权重。应用AHM法确定各二级指标的相对权重,该值越大表示其重要性越高,反之则低^[11]。10个二级指标,分别用 X_1, X_2, \dots, X_{10} 表示。指标 X_i 对于 X_j ($i \neq j$)的相对重要性(满足 $\mu_{ij} \geq 0$, $\mu_{ij} \geq 0$ 且 $\mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$), 10×10 个元素 μ_{ij} 构成相对属性测定判断矩阵。采用Microsoft Excel

2016软件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(2)分别计算各指标的权重 $W_c(i)$ ^[12-13]。

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

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

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

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

1.2.4 计算与最优方案的相对接近程度

采用加权TOPSIS法确定最优方案(Z_{ij}^+)和最劣方案(Z_{ij}^-),按照公式(3)和公式(4)计算其与指标的加权欧式距离(D_i^+ 和 D_i^-),并按照公式(5)计算评价病历与最优方案的 C_i , C_i 值越接近1,用药合理性就越好。评价结果分为合理($C_i \geq 0.8$),基本合理($0.6 \leq C_i < 0.8$),不合理用药($C_i < 0.6$)^[13-14]。

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

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

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

1.3 统计学分析

采用Microsoft Excel 2016软件录入数据并进行处理,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 阿替普酶治疗AIS的的DUE标准细则

经两轮专家咨询共收集10份问卷,回收率100%,获得20余条修改建议。专家评分结果显示,各评价条目的科学性、可行性和实用性平均评分分别为4.65、4.35和4.58分,均大于3.5分,表明制定的评价标准符合要求。建立的DUE标准细则主要内容包括用药指征、用药过程和用药结果3个一级指标,以及适应证、禁忌证、给药方式、给药剂量等12个二级指标,见表1。

表1 阿替普酶治疗AIS的药物利用评价标准
Table 1. Evaluation criteria of drug utilization of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke

指标	评价内容		评价结果	
	一级	二级		
用药指征	适应证	AIS: 经影像学检查排除颅内出血后, 在AIS症状发生后4.5 h内 ^[1]	1: 符合; 0: 不符合	
禁忌证	①已知对活性物质阿替普酶、庆大霉素(生产工艺中痕量残留)或任一辅料过敏者 ^[7] ②有高危出血倾向者, 如: a. 目前或过去6个月中有显著的出血疾病; b. 已知出血体质; c. 患者接受有效的口服抗凝治疗, 如华法林(国际标准化比值>1.3); d. 显著的或是近期有严重的或危险的出血; e. 已知有颅内出血或疑有颅内出血; f. 疑有蛛网膜下腔出血或处于因动脉瘤而导致蛛网膜下腔出血状态; g. 有中枢神经系统病变史或创伤史(如肿瘤、动脉瘤以及颅内或椎管内手术); h. 最近(10 d内)曾进行有创的心外按压、分娩或非压力性血管穿刺(如锁骨下或颈静脉穿刺); i. 严重且未得到控制的动脉高血压; j. 细菌性心内膜炎或心包炎; k. 急性胰腺炎; l. 最近3个月有胃肠溃疡史、食管静脉曲张、动脉瘤或动脉/静脉畸形史; m. 出血倾向的肿瘤; n. 严重的肝病, 包括肝功能衰竭、肝硬化、门静脉高压(食管静脉曲张)及活动性肝炎; o. 最近3个月内有严重的创伤或大手术 ^[7]	1: ①~③均不涉及 0: 涉及①或②或③		
用药过程	给药方式	③治疗AIS时的补充禁忌 ^[7] : a. 缺血性卒中症状发作已超过4.5 h尚未开始静脉滴注治疗或无法确知症状发作时间; b. 开始治疗前神经功能缺陷轻微或症状迅速改善; c. 经临床(NIHSS评分>25)和(或)影像学检查评定为严重卒中; d. 卒中发作时伴随癫痫发作; e. CT扫描显示有颅内出血迹象; f. 尽管CT扫描未显示异常, 仍怀疑蛛网膜下腔出血; g. 48 h内曾使用肝素且凝血活酶时间高于实验室正常值上限; h. 有卒中史并伴有糖尿病; i. 近3个月内有卒中病史; j. 血小板计数低于 $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; k. 收缩压高于185 mmHg或舒张压高于110 mmHg, 或需要强力(静脉内用药)治疗手段以控制血压在限制范围内; l. 血糖低于 $2.8 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 或高于 $22.2 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$	1: 符合; 0: 不符合	
	给药剂量	①0.9 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (最大剂量为90 mg) 静脉滴注, 其中10%在最初1 min内静脉推注, 其余持续滴注1 h, 用药期间及用药24 h内应严密监护患者 ^[3] ②小剂量(0.6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 阿替普酶静脉溶栓出血风险低于标准剂量, 可减少死亡率, 但并不降低致残率, 可结合患者病情严重程度、出血风险等个体化因素确定 ^[4]	1: 符合①或② 0: 不符合①或②	
	给药时机	AIS症状发生后4.5 h内 ^[7]	1: 符合; 0: 不符合	
	药物转换	使用阿替普酶后的24 h内, 应避免静脉给予肝素或使用血小板聚集抑制剂。若给予肝素以防其他症状(如预防深静脉血栓发生), 则剂量不得超过10 000 IU, 并由皮下注射给药 ^[7]	1: 符合; 0: 不符合	
	药物相互作用	①影响凝血/血小板功能的药物可能增加出血风险 ②血管紧张转换酶抑制剂可增加过敏风险 ^[7]	1: 不符合①或② 0: 符合①或②	
	疗效监护	心电监护、定期进行血压、NIHSS评分监测 ^[8]	1: 符合; 0: 不符合	

续表1

指标	评价内容	评价结果
一级		
二级		
不良反应	观察是否出现出血情况（如皮下出血、牙龈出血等）、血管源性水肿引起呼吸道梗阻 ^[7]	1: 符合; 0: 不符合
监护		
不良反应	①常见不良反应 ^[7] : 出血、再缺血/心绞痛、低血压和心力衰竭/肺水肿、心脏停搏、心源性休克、再梗死	
用药结果	②罕见不良反应 ^[7] : 过敏（如皮疹、荨麻疹、支气管痉挛、血管源性水肿、休克或其他过敏反应有关的症状）、血栓栓塞、恶心	
	③非常罕见不良反应 ^[7] : 严重的速发过敏反应、与神经系统相关的事件（通常与同时发生的缺血性或出血性脑血管疾病相关）	
	④频率未知不良反应 ^[7] : 呕吐、体温升高、胆固醇结晶栓塞、输血	
不良反应	①出血 ^[7] : 中断溶栓和抗凝治疗，扩容及人工压迫损伤血管控制出血。如在出血发生4 h内已使用肝素，则应考虑使用鱼精蛋白	1: 符合①或②
处置	少数使用保守治疗无效患者，可输注血制品，包括冷沉淀无、新鲜冰冻血浆和血小板，抗纤维蛋白溶酶剂可为最后的治疗选择	0: 不符合①或②
	②其他不良反应 ^[7] : 对症治疗	
临床结局 [*]	治疗7 d后NIHSS评分比治疗前降低18%及以上认为早期治疗有效 ^[4]	

注: 1代表合理(10分); 0代表不合理(0分); *不良反应、临床结局2个指标不进行合理性评价。

2.2 阿替普酶治疗AIS的用药合理性评价

2.2.1 患者基本信息

共收集研究期间使用阿替普酶治疗 AIS 的住院患者病历 126 份。男性 80 例 (63.49%)，女性 46 例 (36.51%)，患者平均年龄 (68.72 ± 10.49) 岁，体重 (62.61 ± 9.81) kg。适应证按照急性卒中 Org 10172 治疗试验 (trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型^[15]，动脉粥样硬化型 116 例 (92.06%)，心源性栓塞型 10 例 (7.94%)；溶栓前后 NIHSS 评分分别为 (8.32 ± 5.60) 和 (6.05 ± 5.23)，见表 2。

表2 纳入患者的基本信息

Table 2. Basic information of included patients

项目	例数 (n=126)	构成比 (%)
适应证		
动脉粥样硬化型	116	92.06
心源性栓塞型	10	7.94
动脉取栓	21	16.67
给药方式		
动脉给药	3	2.38
静脉给药	123	97.62
给药剂量		
0.9 mg · kg ⁻¹	65	51.59
0.6 mg · kg ⁻¹	11	8.73
50 mg	47	37.30
临床结局		
好转出院	111	88.10
自动出院	9	7.14
死亡	6	4.76

2.2.2 各指标相对权重系数

对判断矩阵进行一致性检验，10 个二级指标均满足一致性，后求得各个评价指标相对权重，详见表 3，单项指标权重位居前 3 位的是适应证、给药时机及给药剂量。

2.2.3 各指标合理性评价结果

126 份病历中，阿替普酶应用不合理的病历共 54 份 (42.86%)，各评价指标的合理率见表 3。具体表现为：适应证不合理 6 例 (4.75%)，患者发病时间均已超过 4.5 h；存在用药禁忌 47 例 (37.30%)，包括存在收缩压高于 185 mmHg 或舒张压高于 110 mmHg，或需要强力（静脉内用药）治疗手段以控制血压在限制范围内的禁忌证

表3 各指标合理性评价结果及相对权重

Table 3. The rationality and the relative weight of each evaluation index

评价指标	评分总和	不合理例数	合理率 (%)	相对权重
适应证	1 200	6	95.24	0.120 0
禁忌证	900	47	62.69	0.106 7
给药方式	1 230	3	97.62	0.100 0
给药剂量	1 170	9	92.86	0.108 9
给药时机	1 200	6	95.24	0.113 3
药物转换	1 170	9	92.86	0.091 1
药物相互作用	1 260	0	100.00	0.080 0
疗效监护	1 260	0	100.00	0.093 3
不良反应监护	1 260	0	100.00	0.093 3
不良反应处置	1 260	0	100.00	0.093 3

10 例，存在脑卒中史并伴有糖尿病禁忌 13 例；给药方式不合理 3 例 (2.38%)，均为动脉给药；给药剂量不合理 9 例 (7.14%)，均未按照体重给药；药物转换不合理 9 例 (7.14%)，均为在溶栓后 24 h 内给予序贯抗栓治疗。

2.2.4 序贯抗栓方案

阿替普酶溶栓后序贯抗栓治疗的患者有 111 例 (88.09%)，抗栓方案分别为单抗血小板 56 例 (44.44%)、抗血小板后换抗凝 6 例 (4.76%)、抗凝 9 例 (7.14%)、双抗血小板 25 例 (19.84%)、单抗血小板联合抗凝 9 例 (7.14%) 和双抗血小板联合抗凝 6 例 (4.76%)。未序贯抗栓患者 15 例 (11.90%)，阿替普酶剂量均值、溶栓前后 NIHSS 评分均值及脑出血例数高于其他序贯抗栓方案组，见表 4。序贯选择较多的抗栓药分别是阿司匹林 (44 例)、氯吡格雷 (92 例)、替罗非班 (8 例)、阿加曲班 (18 例)、利伐沙班 (8 例)。

2.2.5 有效性和安全性评价

113 例患者 (89.68%) 早期治疗有效，13 例患者 (10.32%) 治疗 7 d 后未进行 NIHSS 评分因而未评价有效性。治疗过程中及治疗后 24 h 内，发生 53 例出血相关不良反应，包括脑出血，牙龈出血，泌尿道出血等。关联性评价结果显示，很可能与使用阿替普酶有关的为 38 例，可能有关的为 15 例。经阿替普酶溶栓治疗后，好转出院患者 111 例。

表4 不同序贯抗栓方案患者的基本情况及临床疗效 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

序贯抗栓方案	例数 (构成比%)	年龄 (岁)	体重 (kg)	阿替普酶剂量 (mg)	溶栓前NIHSS	溶栓后NIHSS	出血例数 (脑/牙龈)	好转出院 (比例%)
单抗血小板	56 (44.44)	69.00 ± 10.59	60.72 ± 8.81	49.74 ± 10.31	8.44 ± 5.23	6.23 ± 4.88	24 (4/16)	52 (92.86)
抗血小板后换抗凝	6 (4.76)	77.50 ± 8.14	56.00 ± 12.33	48.00 ± 5.42	12.50 ± 6.21	8.00 ± 3.41	2 (0/2)	5 (83.33)
抗凝	9 (7.14)	76.60 ± 6.50	69.43 ± 6.90	47.61 ± 19.19	10.88 ± 6.33	8.43 ± 6.61	1 (0/1)	5 (55.56)
双抗血小板	25 (19.84)	64.00 ± 10.05	60.80 ± 8.05	51.28 ± 7.56	5.50 ± 3.56	3.83 ± 3.41	13 (1/9)	23 (92.00)
单抗血小板联合抗凝	9 (7.14)	72.43 ± 9.51	64.58 ± 8.80	52.56 ± 7.59	6.13 ± 3.76	5.13 ± 4.46	1 (0/1)	9 (100.00)
双抗血小板联合抗凝	6 (4.76)	73.00 ± 3.74	61.67 ± 6.24	51.33 ± 5.53	6.67 ± 4.42	2.83 ± 0.69	1 (0/1)	6 (100.00)
未序贯抗栓	15 (11.90)	66.40 ± 5.95	68.00 ± 11.0	56.29 ± 10.12	11.57 ± 7.25	9.92 ± 7.31	10 (9/2)	10 (66.67)

2.2.6 病历用药方案与最优方案的 C_i

126份病历中,80例(63.49%)用药合理($C_i > 0.8$),40例(31.75%)用药基本合理($0.6 \leq C_i \leq 0.8$),6例(4.76%)用药不合理($C_i < 0.6$)。

3 讨论

3.1 DUE标准细则建立

DUE通过建立评价标准对具体用药方案进行全面评价,其中评价标准是DUE研究的核心内容^[14]。近年来,加权TOPSIS法广泛应用于DUE,以赋予各指标具体分值的形式呈现评价结果,同时还可评价每份病历用药方案的整体合理性,保证评价结果的科学性及准确性^[16]。本研究建立的评价标准分为一级指标和二级指标,简单明了,易于推广,可避免出现不同评价者对同一患者用药方案评价结论不一致的情况,从而提高合理用药评价方法的实用性、可行性和科学性。

3.2 用药指征合理性评价

2021年欧洲卒中组织急性缺血性卒中静脉溶栓指南^[5]中对于发病时间在4.5h内的AIS患者,建议使用阿替普酶进行溶栓治疗,循证证据充分,推荐等级高;而对于发病时间为4.5~9.0h,且未行CT灌注成像或弥散加权等检查的AIS患者,不建议使用静脉溶栓治疗。本研究共观察到6例AIS患者使用阿替普酶静脉溶栓时间距发病时间超过4.5h,且未行CT灌注成像、核磁共振等检查评估缺血半暗带情况,无法判断静脉溶栓治疗是否能获益。

血压升高是AIS患者早期常见表现,其中15%的患者收缩压超过185mmHg,其机制可能与改善脑血流的适应性生理反应相关^[17-18]。2项观察性研究^[19-20]结果提示,使用阿替普酶溶栓治疗前,血压较高是阿替普酶溶栓后出现症状性颅内出血的高危因素之一,收缩压每升高10mmHg,症状性脑出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)发生率增加10%。在临床实践中,收缩压>185mmHg和(或)舒张压>110mmHg仍继续使用阿替普酶溶栓治疗的案例并不少见,结果显示,存在高血压禁忌情况患者溶栓后出现sICH可能性更大^[21-22]。本研究中使用阿替普酶溶栓前,患者存在收缩压高于185mmHg或舒张压高于110mmHg,或需要静

脉用药的治疗手段以控制血压在限制范围内的禁忌证10例,其中4例(40.0%)发生出血情况(包括1例脑出血和3例牙龈出血),且在溶栓过程中均不存在其他不合理情况。存在脑卒中史并伴糖尿病禁忌的患者13例,该条禁忌在阿替普酶说明书中属AIS患者补充禁忌,而《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]未提及此禁忌,故此禁忌在评价时仅供参考。

3.3 用法用量合理性评价

ENCHANTED临床试验的二次分析结果^[23]提示,小剂量($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组的效果并不显著优于标准剂量($0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组对死亡或残疾的影响[比值为1.15,95%置信区间为(0.93,1.31)]。一项纳入3297例患者(主要为亚洲人群)的大型随机对照试验发现,小剂量($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组的90d死亡和残疾发生率高于标准剂量($0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组^[23]。纳入919例中国患者的前瞻性研究表明,与小剂量($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组相比,标准剂量($0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶组治疗AIS疗效更优,且不增加症状性颅内出血的风险^[25]。而有几项较早的亚洲注册研究结果均提示,在亚洲人群中,小剂量($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶在安全性和有效性方面与标准剂量($0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶相当^[26-28]。本研究中使用小剂量($0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和标准剂量($0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)阿替普酶治疗AIS的病历分别为11份和65份,鉴于目前证据有限,在亚洲人群中使用阿替普酶的最佳剂量方面结果不一致,结合药品说明书,判定使用小剂量和标准剂量阿替普酶治疗AIS患者的用药剂量均为合理。

3.4 药物转换合理性评价

现有证据^[29-32]表明,使用阿替普酶溶栓治疗后恢复血管再通的患者中,14%~34%的患者会发生大脑动脉再闭塞,与临床恶化和预后不良有关,而序贯使用抗血栓药物(阿司匹林、糖蛋白IIb/IIIa抑制剂或凝血酶抑制剂)可能会降低再闭塞的风险并改善功能预后。由于序贯抗栓治疗启动时间证据有限,目前指南对于发病时间小于4.5h使用阿替普酶溶栓的AIS患者仍建议在静脉溶栓后24h内不应使用抗栓药物,且暂无具体抗栓药物品种推荐^[13]。本研究中共9例排除脑出血后,在溶栓24h内给予序贯抗栓治疗,其中2例

发生脑出血；序贯抗栓方案中抗血小板药物氯吡格雷使用例数明显高于阿司匹林，此现象缺乏循证证据支持，可能与医师用药习惯相关。

3.5 小结

综上所述，本研究参考药品说明书和相关指南文献，结合专家咨询法制订的 DUE 标准既能保证点评工作的实操性，又能较准确反映临床实际问题。基于 AHM 的加权 TOPSIS 法，将 10 个二级指标结果整合归一，转换成相对接近程度，以点评使用阿替普酶静脉溶栓的 AIS 患者病历合理性。与传统评价方法相比，本研究评价方法可操作性强，结果更为直观、全面，可作为药师评价临床用药情况的参考依据，及时发现临床用药过程中不足，进一步助力合理用药，以保证药物使用安全有效。

此外，本研究尚存在不足有待改进：①研究仅局限于一家医院，缺少多中心研究；②采用专家咨询法对标准细则进行修订，其专家来自同一家医院，覆盖面较差，广泛性和权威性不足；③由于缺乏相关证据支持，既往脑卒中史并伴糖尿病此禁忌仅供在阿替普酶点评工作中参考；④在亚洲人群中使用阿替普酶的最佳剂量方面结果不一致，后续需及时根据新的证据对相应评价指标进行完善；⑤纳入点评的病历较少，尚需更多病历对本研究制定的 DUE 标准细则予以进一步验证和完善。

参考文献

- 1 苟亚军, 胡俊, 李迎春, 等. 远程医疗会诊在区域化网络协同诊治急性缺血性脑卒中的应用研究 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1965–1970. [Gou YJ, Hu J, Li YC, et al. Application of telemedicine consultation system in coordination of regionalization network for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke[J]. Journal of Army Medical University, 2020, 42(19): 1965–1970.] DOI: 10.16016/j.1000-5404.202006245.
- 2 郝春华, 李亚丽, 孙双勇, 等. 缺血性脑中风急性期溶栓药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2687–2691. [Hao CH, Li YL, Sun SY, et al. Advances of thrombolytics in acute phase of ischemic stroke[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(23): 2687–2691.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2015-23-013.
- 3 Tan EC, George J, Stewart K, et al. Improving osteoporosis management in general practice: a pharmacist-led drug use evaluation program[J]. Drugs Aging, 2014, 31(9): 703–709. DOI: 10.1007/s40266-014-0194-0.
- 4 Rosić M, Pešić D, Kukić D, et al. Method for selection of optimal road safety composite index with examples from DEA and TOPSIS method[J]. Accid Anal Prev, 2017, 98: 277–286. DOI: 10.1016/j.aap.2016.10.007.
- 5 Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): 1–LXII. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- 6 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666–682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- 7 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会, 编. 中国脑卒中防治指导规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 1–300.
- 8 《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.
- 9 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.jppt.1672-108X.2023.01.001.
- 10 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.
- 11 李瑞娟, 李美娟, 米小龙, 等. 基于加权 TOPSIS 法的注射用比伐芦定药物利用评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(4): 361–370. [Li RJ, Li MJ, Mi XL, et al. Drug use evaluation of bivalirudin for injection based on weighted TOPSIS method[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(4): 361–370.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306020.
- 12 袁浩宇, 易红, 胡明, 等. 头孢吡肟 DUE 标准的建立 [J]. 中国药房, 2010, 21(26): 2479–2482. [Yuan HY, Yi H, Hu M, et al. Establishment of DUE standard for

- cefepime [J]. *Chinese Pharmacy*, 2010, 21(26): 2479–2482.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYA.0.2010-26-038](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010319).
- 13 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.
- 14 毕玉侠. 我国药品不良反应评价研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2010.
- 15 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of org 10172 in acute stroke treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35–41. DOI: [10.1161/01.str.24.1.35](https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35).
- 16 朱珊珊, 王娜, 蔡慧雅, 等. 基于加权 TOPSIS 法的奥扎格雷钠药物利用评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(2): 137–144. [Zhu SS, Wang N, Cai HY, et al. Drug use evaluation of ozagrel sodium based on weighted TOPSIS method[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(2): 137–144.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202306022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202306022).
- 17 Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States[J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25: 32–38. DOI: [10.1016/j.ajem.2006.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.07.008).
- 18 吴敌, 王伊龙, 周永, 等. 北京市 11 家医院缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者血压控制状况的横断面调查 [J]. *中国卒中杂志*, 2009, 4(6): 464–469. [Wu D, Wang YL, Zhou Y, et al. Cross sectional survey of blood pressure control in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack in 11 hospitals in Beijing [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2009, 4(6): 464–469.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5765.2009.06.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2009.06.006).
- 19 Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial[J]. *Stroke*, 2008, 39: 366–372. DOI: [10.1161/STROKEAHA.107.492330](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.492330).
- 20 Tsvigoulis G, Frey JL, Flaster M, et al. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40: 3631–3634. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.564096](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564096).
- 21 Berge E, Cohen G, Lindley RI, et al. Effects of blood pressure and blood pressure-lowering treatment during the first 24 hours among patients in the third international stroke trial of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3362–3369. DOI: [10.1161/STROKEAHA.115.010319](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010319).
- 22 Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, et al. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the safe implementation of treatments in stroke registry[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25: e340–e311. DOI: [10.1111/ene.13507](https://doi.org/10.1111/ene.13507).
- 23 Wang X, Robinson TG, Lee TH, et al. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(11): 1328–1335. DOI: [10.1001/jamaneurol.2017.2286](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2286).
- 24 Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2313–2323. DOI: [10.1056/NEJMoa1515510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515510).
- 25 Liao X, Wang Y, Pan Y, et al. Standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for stroke is better than low doses[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2354–2358. DOI: [10.1161/STROKEAHA.114.005989](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005989).
- 26 Kim BJ, Han MK, Park TH, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: a comparative effectiveness and safety study[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2541–2518. DOI: [10.1161/STROKEAHA.115.010180](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010180).
- 27 Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS)[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 1984–1989. DOI: [10.1161/STROKEAHA.110.589606](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589606).
- 28 Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan alteplase clinical trial II (J-ACT II)[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 461–465. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.573477](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573477).
- 29 Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. *Neurology*, 2002, 59: 862–867. DOI: [10.1212/wnl.59.6.862](https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.862).
- 30 Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors

- of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36: 1452–1456. DOI: [10.1161/01.STR.0000170711.43405.81](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170711.43405.81).
- 31 Barreto AD, Alexandrov AV. Adjunctive and alternative approaches to current reperfusion therapy[J]. *Stroke*, 2012, 43: 591–598. DOI: [10.1161/STROKEAHA.111.617902](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.617902).
- 32 Harsany M, Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: standard and potential future applications[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14: 879–892. DOI: [10.1586/14737175.2014.934676](https://doi.org/10.1586/14737175.2014.934676).

收稿日期: 2023 年 12 月 12 日 修回日期: 2024 年 05 月 21 日
本文编辑: 杨 燕 周璐敏