

比阿培南注射剂专项点评方法的构建及应用

白延宁 段旺旺 张步有 黄剑林

(延安大学附属医院 陕西延安 716000)

摘要 目的:建立一种比阿培南的药物利用评价标准和评价方法,为其他抗菌药物的专项点评提供借鉴。**方法:**抽取某院2017年7月~2018年6月临床使用比阿培南的病历271份,采用基于限定日剂量(DDD)/限定日浓度(DDC)的药物利用评价方法和基于属性层次(AHM)的加权逼近理想解排序法(TOPSIS)分别评价比阿培南临床使用的合理性。**结果:**基于DDD/DDC的药物利用评价结果显示,比阿培南临床使用剂量基本合理,存在超浓度给药的现象。全年均值显示,平均用药频度(aDDDs/aDDCs) = 0.673 0/2.692 2,药物利用指数(dDUI/cDUI) = 0.840 2/3.361 0,采用DDC评价某药临床使用合理性比DDD更敏感。基于AHM的加权TOPSIS法研究结果显示,271份使用比阿培南的病历中,合理病历110份(40.59%),基本合理病历115份(42.43%),不合理病历46份(16.97%)。**结论:**建立的评价方法可有效评价比阿培南临床使用合理性,值得进一步研究和推广应用。

关键词 比阿培南;药物利用评价;加权逼近理想解排序法

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)06-0395-05

Construction and Application of Special Evaluation Method for Biapenem Injection

Bai Yanning, Duan Wangwang, Zhang Buyou, Huang Jianlin

Yanan University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi, China

ABSTRACT Objective: To establish a drug utilization evaluation standard and evaluation method for biapenem, and provide reference for the special evaluation of other antibiotics. **Methods:** 271 electronic medical records of Biapenem in a hospital from July 2017 to June 2018 were collected. The rationality of Biapenem in clinical use was evaluated by defined daily dose(DDD)/defined daily concentration (DDC) and AHM-based weighted TOPSIS. **Results:** Based on DDD/DDC drug utilization evaluation results, the clinical dose of biapenem was basically reasonable, and there was a phenomenon of over-concentration administration (annual average showed aDDDs/aDDCs = 0.673 0/2.692 2, dDUI/cDUI = 0.840 2/3.361 0). The use of DDC to evaluate the rationality of a clinical use of a drug was more sensitive than a DDD. AHM-based weighted TOPSIS study showed that 271 cases of biapenem had a reasonable medical record of 110 (40.59%), a basically reasonable medical record of 115 (42.43%), and an unreasonable medical record of 46 (16.97%). **Conclusion:** This evaluation method can effectively evaluate the rationality of clinical use of drugs, and it is worthy of further research and application.

KEY WORDS Biapenem; Drug utilization evaluation; Weighted TOPSIS

比阿培南是一种新型的碳青霉烯类抗菌药物,对革兰阳性、阴性的需氧菌及厌氧菌具有广谱抗菌活性^[1]。自2008年在国内上市以来,得到了越来越广泛的应用,已经成为临床治疗多重耐药菌感染、重症感染、免疫缺陷患者感染的一线治疗药物,然而,随着临床研究的深入,比阿培南易导致中枢神经系统毒性及胃肠道反应,治疗成本居高不下的特点也越来越受到重视,更重要的是,不合理使用比阿培南极易导致细菌耐药性的增加。为了规范比阿培南等特殊使用级抗菌药物的使用,落实抗菌药物专项管理要求,促进临床合理用药,亟需建立一种抗菌药物

的专项点评方法,方便临床药师的处方点评工作。本研究旨在建立一种比阿培南的药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)标准和方法,为其他抗菌药物的专项点评提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过某院病案管理系统,提取2017年7月~2018年6月使用比阿培南的病历271份,其中男172例,女99例,患者男女比例为1.74:1,患者平均住院时间为20.31 d。

1.2 研究方法

1.2.1 比阿培南 DUE 标准的建立 以注射用比阿培南说明书为基础,参考相关政策法规及文献^[2-4],结合本院实际情况,与抗感染专业临床药师和医师协商制定“比阿培南药物合理用药评价标准”,共有 5 个一级指标,13 个二级指标。从比阿培南适应证、联合用药等 5 个一级指标对应的 13 个二级指标出发,全面考察患者的用药过程,符合评价标准的记为“10 分”,表示完全合理;不符合评价标准的记为“0 分”,表示完全不合理;其他、无法判断、未联合用药等不确定情况计分情况见表 1。

1.2.2 评价方法 基于限定日剂量(defined daily dose,DDD)/限定日浓度(defined daily concentration,DDC)的药物利用评价方法,参考 WHO 推荐的 DDD

值、药品说明书及 DDD 计算公式^[5],规定比阿培南 DDD 值为 1.2 g,DDC 值为 3.0 g · L⁻¹,采用平均用药频度(aDDDs/aDDCs)和药物利用指数(dDUI/cDUI)等指标综合评价。aDDDs/aDDCs = 某药品 DDDs 或 DDCs/该药品的实际使用人数;dDUI/cDUI = 某药品 DDDs 或 DDCs/该药品的实际使用天数。

加权逼近理想解排序法(TOPSIS)是多目标决策分析中的常用方法,通过对数据矩阵的同趋势化、指标无量纲化,确定多评价指标的最优方案和最劣方案,从而计算各评价对象与最优方案的接近程度^[6]。研究显示基于属性层次分析法(AHM)的 TOPSIS 法应用于药物利用评价有较好效果^[7,8]。本研究针对具体药物使用病历,采用基于属性 AHM 的加权 TOPSIS 法,首先由相关临床专家和抗感染专

表 1 比阿培南合理用药评价细则

评价指标		评价依据	评价结果(分)
一级指标	二级指标		
适应证	细菌培养和药敏试验	①进行细菌培养,根据药敏试验结果选用 ②药敏试验结果提示对碳青霉烯类耐药	10:符合①且不出现② 0:不符合①或出现② 5:其他
	疾病诊断	①适应证:a 治疗由敏感细菌所引起的败血症、肺炎、肺部脓肿、慢性呼吸道疾病引起的二次感染、难治性膀胱炎、肾盂肾炎、腹膜炎、妇科附件炎等;b 脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者;c 病原菌尚未查明的免疫缺陷患者中重症感染的经验治疗 ②禁忌证:中枢神经系统疾病或癫痫患者,妊娠,有易诱发支气管哮喘的过敏性体质患者及对碳青霉烯类或 β-内酰胺类药物过敏患者 ③不宜用于治疗轻症感染,更不可作为预防用药	10:符合①且不出现②或③ 0:不符合①或出现②或③ 6:无法判断
联合用药	用药指征	①单一使用本药不能有效控制的多种病原菌混合感染 ②重症感染 ③联合用药后疗效降低和(或)出现毒性反应	10:符合①或②且不出现③ 0:不符合①或②,或出现③ 7:未联合用药
管理指标	处方权限	①主任职称医师权限	10:符合① 0:其他
	病程记录	②病程记录中用药指征可查	10:符合① 0:其他
用法用量及配伍	给药途径	①静脉滴注	10:符合① 0:其他
	溶媒选择	①每 0.3g 比阿培南溶解于 0.9% 氯化钠注射液或葡萄糖注射液 100ml	10:符合① 0:其他
	滴注时间	①静脉滴注时间为 30 ~ 60min	10:符合① 0:其他
	给药剂量和给药间隔	①成人每日 0.6g,分 2 次滴注,可根据患者年龄、症状适当增减给药剂量。但最大日剂量不得超过 1.2g · d ⁻¹	10:符合① 0:其他
临床疗效及疗效监测措施	疗程	①7 ~ 14 d,严重感染可酌情延长	10:符合① 0:其他
	配伍禁忌	①禁止与丙戊酸类制剂合用 ②单瓶输注,不与任何药物配伍	10:符合①或② 0:其他
	症状体征	①病程记录显示症状明显改善。体征恢复正常或明显改善,如使用比阿培南后 72h 内退热,体温至少比最高体温降低 1℃	10:符合① 0:其他
	实验室检查	①用药后血常规中白细胞计数及分类、降钙素原恢复正常 ②细菌培养结果阴性	10:符合①或② 0:其他

业临床药师讨论后确定各二级评价指标的相对重要性,运用 AHM 确立各评价指标的最终权重并进行矩阵一致性检验。采用 TOPSIS 法先对各评价指标的实际分数进行无量纲化处理,然后计算包含所有病历的各二级指标的最优解(完全合理)和最劣解(完全不合理),计算各评价对象与最优解和最劣解之间的距离,以及各评价对象与最优解的相对接近程度(C_i), C_i 值在 0~1 之间。

药物利用评价工作由作者独立完成,遇到本人不能独自完成点评工作的,与本科抗感染专业临床药师讨论后确定最终评价结果。

1.2.3 数据统计分析 aDDDs/aDDCs 和 dDUI/cDUI 评价利用 Excel 2016 软件对所有数据进行统计分析,采用 ORIGIN 8.0 作图;基于 AHM 的加权 TOPSIS 法相关数据计算,首先参考相关文献^[6],创建 TOPSIS 法在 Excel 2016 软件中实现的程序文件,然后计算相关数据。

2 结果

2.1 基于 DDD/DDC 的药物利用评价

如图 1 所示,aDDDs 和 aDDCs 全年波动趋势基本一致,但 aDDCs 波动较 aDDDs 大,均值更高(全年均值 aDDDs/aDDCs = 0.673 0/2.692 2),提示比阿培南存在给药浓度过大的问题。

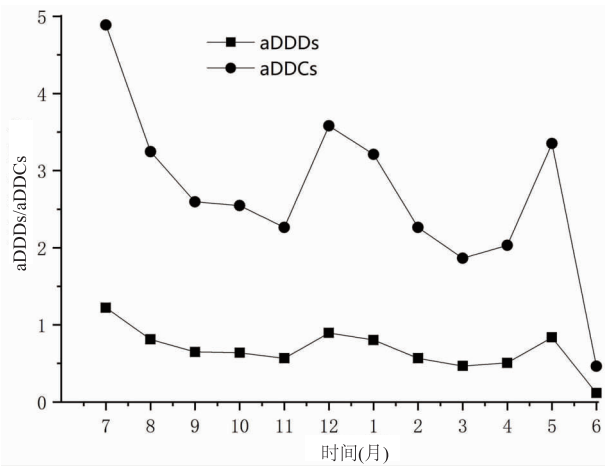


图 1 2017 年 7 月~2018 年 6 月比阿培南注射剂的平均用药频度剂量/浓度变化

dDUI 和 cDUI 全年波动趋势也基本一致,除 2017 年 9 月和 2018 年 6 月 dDUI >1.0 外,其余月份均 <1.0,cDUI 12 个月均大于 1.0(全年均值 dDUI/cDUI = 0.840 2/3.361 0),提示比阿培南临床给药

剂量除个别月份大于 DDD 外,其余月份均小于 DDD,但比阿培南全年临床给药浓度均大于 DDC,存在超浓度给药情况。cDUI(1.641 6~7.294 1)比 dDUI(0.410 4~1.823 5)波动幅度更大,全年均值更高,提示给药浓度更能反映比阿培南注射剂临床使用的合理性。见图 2。

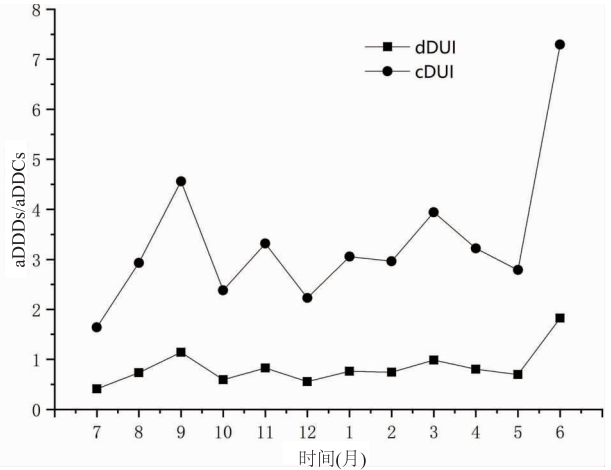


图 2 2017 年 7 月~2018 年 6 月比阿培南注射剂平均药物利用指数剂量/浓度变化

2.2 基于 AHM 的加权 TOPSIS 法药物利用评价

2.2.1 各二级指标的权重计算 由抗感染专业的临床药师和相关临床专家讨论确定各二级指标的相对重要性,运用属性 AHM 赋权法计算二级指标的相对权重,具体计算用 AHP 在线软件(<https://bpmisg.com/>)实现^[9],最终计算出的相对属相权重见表 2。

表 2 二级指标的相对权重、最优解、最劣解

评价指标	评价结果	相对权重	最优解	最劣解
细菌培养和药敏试验	0 5 10	0.1126	0.0245	0.0000
疾病诊断	0 6 10	0.1384	0.0124	0.0000
用药指征	0 7 10	0.1119	0.0121	0.0000
处方权限	0 10	0.0674	0.0060	0.0060
病程记录	0 10	0.0574	0.0051	0.0051
给药途径	0 10	0.0922	0.0082	0.0082
溶媒选择	0 10	0.0929	0.0083	0.0083
滴注时间	0 10	0.0789	0.0070	0.0070
给药剂量和给药间隔	0 10	0.0469	0.0042	0.0000
疗程	0 10	0.0353	0.0033	0.0000
配伍禁忌	0 10	0.1280	0.0114	0.0114
症状体征	0 10	0.0242	0.0027	0.0000
实验室检查	0 10	0.0140	0.0020	0.0000

2.2.2 加权 TOPSIS 法的计算结果 采用 Excel 2016 软件将 271 份点评病历进行汇总,运用事先做

好的加权 TOPSIS 计算程序求得各二级指标的最优解和最劣解(见表 2),以及各点评病历与最优解和最劣解之间的差值,获得各点评病历与最优解的相对接近程度,并以此作为基础来评价各病历的优劣,与最优解差值越小则用药越合理。各点评病历的相对接近程度结果见表 3。

表 3 相对接近度结果

Ci	病历数	比例(%)	Ci 平均值
1.0	10	3.69	1.0
$1.0 > Ci \geq 0.9$	31	11.44	0.9298
$0.9 > Ci \geq 0.8$	69	25.46	0.8778
$0.8 > Ci \geq 0.7$	27	9.96	0.7011
$0.7 > Ci \geq 0.6$	88	32.47	0.6732
$0.6 > Ci \geq 0.2$	46	16.97	0.4105

2.2.3 结果分析 参考文献^[7,8,10],按加权 TOPSIS 法评价处方合理性,Ci 值 > 0.8 的为合理处方, > 0.6 的为基本合理处方, < 0.6 的为不合理处方。点评结果显示 271 份使用比阿培南的病历中,合理病历有 110 份(40.59%),其中完全合理的病历 10 份(3.69%);基本合理病历 115 份(42.43%);不合理病历有 46 份(16.97%)。说明该院比阿培南的使用基本合理,存在的问题主要有:①细菌培养或药敏试验检出结果不理想,对于比阿培南的临床使用基本起不到什么指导作用。271 份病历全部进行细菌培养,但有 196 份病历(72.44%)没有检出病原菌,65 份病历(23.87%)虽然检出病原菌,但未根据细菌培养结果调整用药。②联合用药指征不足。271 份病历中,有 147 份病历(54.33%)未联合用药,有 11 份病历(3.94%)联合用药指征不符合二级指标要求,其中 5 例患者初始入院诊断为社区获得性肺炎,但病程记录血流动力学稳定,各项指标不符合重症肺炎诊断标准,却经验性给予比阿培南联合左氧氟沙星抗感染治疗。③给药剂量和疗程存在问题。271 份病历中给药剂量过大($> 1.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)的有 11 份(4.06%),给药疗程过长($> 14 \text{ d}$)的有 33 份(12.18%)。④治疗后症状体征不明显。271 份病历中有 94 份病历(34.66%)治疗后症状体征变化不明显。⑤实验室检查缺乏。271 份病历中有 169 份病历(62.20%)治疗结束时未进行二级指标要求的实验室检查,医师往往凭借患者的症状或体征判断疾病治愈结果,或者患者往往在治疗过程尚未结束时就强行要求出院,导致扣分。

3 讨论

3.1 DUI 标准的建立对重点药物专项点评的指导意义

本研究所建立的比阿培南药物利用评价标准。与已有的文献^[2,11]相比,本研究建立的评价标准更具体,与本文所构建的评价方法配合使用,更能满足临床实际需求,缺点是此评价标准过于细致繁琐,在临床实际应用中工作量较大。

3.2 基于 DDD/DDC 的药物利用评价存在的问题

基于 DDD/DDC 的药物利用评价方法主要用于医院用药合理性评价。aDDDs/aDDCs 主要反映某药品平均每人用药强度,值越大说明该药品平均每人用药强度越大;DUI 与药品的临床使用合理性相关;当 dDUI 或 cDUI < 1 时,说明医师的处方日平均剂量或浓度 $< \text{DDD}$ 或 DDC ,反之亦然。本研究引入 DDC 概念用于比阿培南的药物利用评价,发现相对于 DDD,从给药浓度出发监测比阿培南临床使用合理性更敏感。但是,DDD/DDC 只是从给药剂量/给药浓度两个角度来评价药物临床使用合理性问题。对于一种药物的临床使用合理性评价,显然不能仅仅从给药剂量/给药浓度两个角度来评价,因此在此基础上又引入了加权 TOPSIS 法,针对每一份病历从多个角度出发综合评价药物的临床使用合理性问题,希望从微观上来弥补基于 DDD/DDC 的药物利用评价所带来的问题。

3.3 基于 AHM 的加权 TOPSIS 法药物利用评价存在的问题

基于 AHM 的加权 TOPSIS 法,在利用 TOPSIS 可以充分处理多元数据的基础上,根据临床专家的协商意见,利用属性 AHM 算法给予了各参评指标的不同权重,从理论上降低了处方点评工作者的主观随意性,使点评结果更加科学合理。而且,该法还可利用 TOPSIS 可以对病历点评结果进行分层处理的特点,进行具体地药学干预,通过统计检验临床药师干预前后处方(医嘱)整体合理率的变化情况,发掘临床药师的药学服务价值,利于临床合理用药的可持续改进。但由于目前国内应用 TOPSIS 法点评处方(医嘱)并不广泛,也没有统一的药物利用评价标准,因此,在运用 TOPSIS 法点评处方(医嘱)时,存在一定的困难,值得注意。

3.4 小结

综上所述,针对抗菌药物合理用药专项点评时,应综合借鉴多种评价方法,多角度出发评价药物的临床使用合理性。实践显示将基于 DDD/DDC 的药物利用评价方法和基于属性 AHM 的加权 TOPSIS 法两种方法综合使用在该院抗菌药物合理用药专项点评过程中,取得了较好的效果,得到了临床医师的一致认可。值得注意的是该评价标准和点评方法过于细致繁琐,导致临床药师的工作量较大,期待在以后的临床实践中能不断研究改进该药品的评价标准和点评方法,使之能更适用于临床需求,最好能基于此原理构建一套适用于抗菌药物合理用药专项点评的计算机软件,从而使点评工作实现自动化。

参 考 文 献

- 1 Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, et al. Renal dehydropeptidase-I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1992, 36(2):481
- 2 原国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局,解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015版)[S]. 2015
- 3 国家卫生健康委员会办公厅. 关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知[Z]. 2018
- 4 史天陆,孙言才,姜玲,等. 比阿培南临床合理使用评价标准的建立与应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(23):5367-5369
- 5 孙世光,孙蓉. 药物利用研究在中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价中的应用[J]. *中华中医药杂志*, 2015,30(5):1519-1524
- 6 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
- 7 陈溪,毛艳梅,陈艳平,等. 基于加权 TOPSIS 法的盐酸左氧氟沙星注射液药物利用评价[J]. *中国药房*, 2015, 26(32):4471-4475
- 8 宋林,田维金,季欢欢,等. 基于加权逼近理想解排序法的万古霉素新生儿药物利用评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016,35(5):369-373
- 9 Goepel K. Implementing the analytic hierarchy process as a standard method for multi-criteria decision making in corporate enterprises - a new AHP excel template with multiple inputs[C]// *International symposium on the analytic hierarchy process*, 2013
- 10 吴柳婷,白敦耀,黄艳芳,等. 应用属性层次分析法加权 TOPSIS 法评价我院头孢西丁用药合理性[J]. *中国药房*, 2017, 28(20):2759-2763
- 11 王丽昕,王可可,李玲,等. 比阿培南药物利用评价标准的建立及应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018,27(5):338-342

(2018-12-05 收稿 2019-02-18 修回)