

基于属性层次模型的利伐沙班应用合理性评价

王雪倩,张鹏程,宋佳伟*

亳州市人民医院 药学部,安徽 亳州 236800

【摘要】目的 建立利伐沙班药物利用评价(DUE)标准,采用属性层次模型(AHM)综合评价利伐沙班临床应用的合理性。**方法** 以利伐沙班说明书、相关指南或专家共识为依据,制定利伐沙班DUE标准。采用AHM对2021年1月1日至2021年10月31日期间亳州市人民医院160例应用利伐沙班归档病历进行评价。**结果** 利伐沙班主要不合理问题及占比为用法用量(61.9%)、用药宣教(61.2%)、给药方式(40.6%)。病历评分(MRS)≥90分有3例(1.9%),70分≤MRS<90分有123例(76.9%),60分≤MRS<70分有30例(18.8%),MRS<60分有4例(2.5%)。**结论** 该院利伐沙班主要不合理问题为用法用量、用药宣教及给药方式,需加强管理。

【关键词】 利伐沙班;合理性;属性层次模型;药物利用评价;评价标准

【中图分类号】 R973.2;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0072-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.015

Rationality evaluation of application of rivaroxaban based on attribute hierarchical model

WANG Xue-qian, ZHANG Peng-cheng, SONG Jia-wei*

Department of Pharmacy, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China

【Abstract】 Objective To establish the drug use evaluation(DUE) criteria of rivaroxaban and comprehensively evaluate the rationality of the clinical application of rivaroxaban using the attribute hierarchical model(AHM). **Methods** Based on the instructions, relevant guidelines or expert consensus of rivaroxaban, we formulated the DUE criteria of rivaroxaban. AHM was used to analyze and evaluate 160 archived cases of rivaroxaban in Bozhou People's Hospital from January 1 to October 31, 2021. **Results** The main irrational problems and proportions of rivaroxaban were usage and dosage (61.9%), medication education (61.2%), mode of administration (40.6%). 3 cases (1.9%) had medical record score (MRS) ≥90, 123 cases (76.9%) had 70≤MRS<90, 30 cases (18.8%) had 60≤MRS<70, and 4 cases (2.5%) had MRS<60. **Conclusion** The main irrational problems of rivaroxaban in this hospital were usage and dosage, medication education, and mode of administration.

【Key words】 rivaroxaban; rationality; drug use evaluation; attribute hierarchical model; evaluation criteria

利伐沙班是首个直接口服的Xa因子抑制剂,通过选择性抑制游离Xa因子或凝血酶原复合物,阻止血栓的形成^[1]。临床上主要用于骨关节置换手术、非瓣膜性心房颤动、深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)等^[2-3]。与华法林相比,受食物和药物影响较小,无需常规抗凝监测,近年来该药价格逐渐降低,逐渐被临床广泛应用^[2],不合理问题也开始增加,亳州市人民医院要求临床药学人员开展利伐沙班药物利用评价(drug use evaluation, DUE)。属性层次模型(attribute hier-

archical model, AHM)是一种通过相对属性的求解指标权重的无结构决策方法^[4]。本研究通过制定利伐沙班DUE标准,并基于AHM法对利伐沙班合理性进行分析评价,为临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

采用美康合理用药系统(PharmAssist)随机抽样方法抽取该院2021年1月1日至2021年10月31日利伐沙班归档病历160例。

*通信作者:宋佳伟,硕士,主管药师,研究方向:肿瘤药学。E-mail: 403824516@qq.com

纳入标准:医嘱中使用利伐沙班;病历信息完整,可查询住院医嘱、出入院诊断、检查/检验报告、住院病程记录和护理记录等内容。排除标准:住院时间<3 d;医嘱中无用法用量的病历;转院、死亡病历。

1.2 方法

1.2.1 利伐沙班药物利用评价标准的建立 以利伐沙班说明书为基础,相关指南及专家共识^[5-15]作为评价依据,初步建立该院利伐沙班 DUE 标准。经该院药事管理与药物治疗学委员会组织院内专家对标准进行修改和完善,形成最终标准,包括适应证等 13 项

指标和评价依据,利伐沙班 DUE 标准见表 1。

1.2.2 确立指标权重 基于 AHM 确立指标相对权重,对于 13 个指标 $I_j(j=1\sim 13)$,分别比较其相对重要性并确立每个指标权重,量化为数值以便比较,数值无具体单位,仅表示其相对于另一个指标的相对重要程度,数值越大表示重要性越高,反之则越低。 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 个指标自身的比较,按数学规律可知 $\mu_{ii}=0$, $\mu_{ij}+\mu_{ji}=1$ 。构造判断性矩阵,并对判断性矩阵按公式 1 进行一致性

表 1 利伐沙班药物利用评价标准

指标	评价依据
适应证	髋、膝关节置换;DVT 和 PE;非瓣膜性房颤;髋部骨折术后 ^[5] ;肝素诱导性血小板减少 ^[6] ;动脉内血栓形成导致的管腔狭窄或阻塞 ^[7] ;锁骨下动脉狭窄或椎动脉狭窄的抗栓治疗 ^[8] ;CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 分或合并房颤的糖尿病性下肢动脉病变 ^[9] ;肿瘤相关静脉血栓 ^[10] ;急性冠脉综合征 ^[11] ;左心耳封堵术后 ^[12] ;静脉血栓栓塞高危患者的预防 ^[13]
用法用量	髋、膝关节置换:10 mg,每日 1 次。DVT 和 PE:前 3 周 15 mg,每日 2 次,3 周后 20 mg,每日 1 次;至少 6 个月治疗后,为降低复发风险,10 mg,每日 1 次;复发,20 mg,每日 1 次。非瓣膜性房颤:20 或 15 mg,每日 1 次。肝素诱导性血小板减少 ^[6] :15 mg,每日 3 次,血小板恢复正常或 21 d 后 20 mg,每日 1 次。CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 分或合并房颤的糖尿病性下肢动脉病变 ^[9] :2.5 mg,每日 2 次。急性冠脉综合征 ^[11] :2.5 mg,每日 2 次。静脉血栓栓塞高危患者的预防 ^[13] :10 mg,每日 1 次。肾功能异常 ^[14] :轻度($\text{CrCl}\geq 50 \text{ mL/min}$),20 mg,每日 1 次;中度或重度($15 \text{ mL/min}\leq \text{CrCl}<50 \text{ mL/min}$),15 mg,每日 1 次。肝功能异常 ^[14] :轻度(Child-Pugh 分级 A 级)无需调整剂量。高龄(≥ 75 岁)且低体质量($\leq 50 \text{ kg}$) ^[14] :15 mg,每日 1 次
给药方式	15 或 20 mg 与食物同服;不能整片吞服,压碎与苹果酱混合;鼻饲管或胃饲管给药:压碎,与 50 mL 水混合给药
疗程	髋关节置换 35 d,膝关节置换 12 d;DVT 或 PE,短期治疗至少 3 个月;非瓣膜性房颤长期治疗;CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 分或合并房颤的糖尿病性下肢动脉病变至少 1 个月 ^[9] ;急性冠脉综合征 1 年 ^[11] ;左心耳封堵术后 3 个月 ^[12]
联合用药 ^[14]	增强抗凝的药物:HIV 蛋白酶抑制剂、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑;减弱抗凝的药物:利福平、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、圣约翰草
禁忌证	对利伐沙班或辅料过敏;活动出血的患者;有大出血显著风险的病灶或病情;凝血功能障碍、出血风险高的肝病患者,包括肝硬化患者(Child-Pugh 分级 B 级和 C 级);除转换抗凝或维持中心静脉、动脉导管通畅所需剂量普通肝素之外,禁止抗凝药物联用;妊娠哺乳期妇女和儿童(0~18 岁); $\text{CrCl}<15 \text{ mL/min}$,血小板计数 $<20\times 10^9/\text{L}$ ^[14]
疗效评价	有效:病程记录有患者疗效分析记录;无效:重新评估病情,调整治疗方案
转换方案 ^[14]	华法林转为利伐沙班:停止使用华法林, $\text{INR}\leq 2.0$ 时给予利伐沙班, INR 在 2.0~2.5 之间,次日给药, $\text{INR}>2.5$,监测 INR 到上述范围再开始给药。利伐沙班转为华法林:联用 2 个药物至 $\text{INR}\geq 2.0$,停止使用利伐沙班。与静脉或皮下注射抗凝药物相互转换:下次注射或服药时给予。新型口服抗凝药不同种类转换:下次服药时转换。抗血小板药物转换利伐沙班:停止使用药物,直接给予利伐沙班
出血处理 ^[14]	轻度出血或局部出血:延迟或暂停给药。严重出血:停止用药,给予活性炭或洗胃;行局部压迫止血;予补液、输血、血流动力学支持治疗。致命性出血:停止用药;如可能应手术止血,予补液、输血、血流动力学支持治疗
围手术期 ^[15]	出血低风险手术: $\text{CrCl}\geq 30 \text{ mL/min}$,术前停用 $\geq 24 \text{ h}$,术后 6 h 确认止血后可开始给药;出血中风险手术: $15 \text{ mL/min}\leq \text{CrCl}\leq 29 \text{ mL/min}$,术前停用 $\geq 36 \text{ h}$,术后 6 h 确认止血后可开始给药;出血高风险手术: $\text{CrCl}\geq 15 \text{ mL/min}$,术前停用 $\geq 48 \text{ h}$,必须保证患者的凝血恢复正常
不良反应	出现不良反应,应停止用药,并进行对症处理;未出现利伐沙班相关不良反应
用药监护 ^[15]	血常规;凝血功能;肝肾功能
用药宣教 ^[15]	关注是否有出血,如有立即停止用药就医。漏服:15 mg,每日 2 次,如漏服应立即补服;10 或 20 mg,每日 1 次的患者漏服 12 h 内,应补服;高卒中风险患者,超过 12 h 也可补服

注:DVT 表示深静脉血栓;PE 表示肺栓塞;CHA₂DS₂-VASc 表示房颤抗栓评分; CrCl 表示肌酐清除率;HIV 表示人类免疫缺陷病毒;INR 表示国际标准化比值

检验,再按公式2求得指标相对属性权重向量^[16]。令

$$g(x)=\begin{cases} 1, x>0.5 \\ 0, x\leq 0.5 \end{cases}$$
$$Q_i=\{j: g(\mu_{ij})=1, 1\leq j\leq n\}$$
$$g(\mu_{ik})=g\left[\sum_{j\in Q_i} g(\mu_{ik})\right]\geq 0, 1\leq k\leq n$$
$$w_c(i)=\frac{2}{n(n-1)}\sum_{j=1}^m \mu_{ij}$$

公式1

公式2

1.2.3 病历分值的获取和病历合理性评价方法 完全符合DUE标准的病历赋100分,根据确定的相对权重系数分别赋予该指标相应的分值,病历中不合理的指标扣除相应的分值,最终获取各病历评分(medical record score, MRS)。根据该院合理用药相关文件规定, MRS≥90分(优秀), 70分≤MRS<90分(良好), 60分≤MRS<70分(合格), MRS<60分(不合格)。根据建立的标准,病历点评小组对利伐沙班进行评价,对无法准确判断的问题将上报至院内专家组,通过与主管医师沟通,再经院内专家组进行讨论、共同作出判断。

1.2.4 统计分析 采用Microsoft Excel 2021 软件进行数据处理,计数资料用百分比表示。

2 结果

2.1 各指标矩阵构建情况

根据AHM法构建矩阵并计算适应证等13个指标权重系数,赋予各指标相应的分值,见表2。

2.2 利伐沙班应用合理性情况

单项评价指标不合理率居前三的分别为用法用

表2 各指标权重系数及指标分值

评价指标	权重系数	指标分值
适应证	0.1081	10.81
禁忌证	0.1081	10.81
用法用量	0.1017	10.17
联合用药	0.0876	8.76
转换方案	0.0855	8.55
出血处理	0.0855	8.55
围手术期	0.0855	8.55
给药方式	0.0652	6.52
不良反应	0.0630	6.30
疗效评价	0.0620	6.20
疗程	0.0598	5.98
用药监护	0.0440	4.40
用药宣教	0.0440	4.40

量99例(61.9%)、用药宣教98例(61.2%)、给药方式65例(40.6%),见表3。

表3 利伐沙班各评价指标合理性情况[n(%)]

评价指标	合理	不合理
联合用药	160(100.0)	0(0.0)
不良反应	159(99.4)	1(0.6)
出血处理	157(98.1)	3(1.9)
围手术期	155(96.9)	5(3.1)
用药监护	135(84.4)	25(15.6)
禁忌证	134(83.7)	26(16.3)
疗效评价	132(82.5)	28(17.5)
转换方案	116(72.5)	44(27.5)
疗程	109(68.1)	51(31.9)
适应证	108(67.5)	52(32.5)
给药方式	95(59.4)	65(40.6)
用药宣教	62(38.8)	98(61.2)
用法用量	61(38.1)	99(61.9)

2.3 病历得分情况

160例应用利伐沙班的患者中,女性82例(51.3%)、男性78例(48.7%),平均年龄为(68±12)岁。MRS最高为95.6分,最低为55.7分,见表4。

表4 病历得分情况(n=160)

病历得分	例数	构成比(%)	病历分级
MRS≥90	3	1.9	优秀
70≤MRS<90	123	76.9	良好
60≤MRS<70	30	18.8	合格
MRS<60	4	2.5	不合格

注:MRS表示病历评分

3 讨论

3.1 主要不合理问题分析及拟解决方案

利伐沙班不合理问题主要表现在以下几点。①用法用量不适宜:60例下肢静脉血栓和7例PE患者前3周末给予足量(15 mg,每日2次)利伐沙班,选用低剂量(10 mg,每日2次,或20 mg,每日1次)方案。DVT患者前3周足量抗凝能更快地将D-二聚体下降至正常水平范围,且能安全有效地治疗静脉栓塞症^[17]。32例非瓣膜房颤患者未按照说明书或指南推荐的剂量(15或20 mg,每日1次)给药,选用低剂量(10 mg,每日1次)方案。老年非瓣膜房颤患者使用低剂量的利伐沙班抗凝可能合理,但量效关系有待临床进一步

验证^[18]。与标准剂量相比,10 mg 利伐沙班抗凝治疗增加非瓣膜房颤患者非中枢神经系统性栓塞、心肌梗死的风险^[19]。②未进行用药宣教:病程记录或出院小结中未告知服用利伐沙班需要注意的情况。利伐沙班频次较高不良反应是出血事件^[20]。国内真实世界研究中老年患者使用利伐沙班出血发生率为17.7%^[21]。利伐沙班用于静脉血栓、非瓣膜房颤等疗程较长,出院后用药风险较大,应告知使用利伐沙班注意事项。③给药方式不适宜:医嘱中15或20 mg的利伐沙班未注明与食物同服。15 mg及以上剂量利伐沙班空腹服用生物利用度为66%,而与餐同服可高达100%^[22]。一项调查表明,只有50%的受访者知道15或20 mg的利伐沙班应与食物一起服用^[23]。

针对上述问题,可采取综合干预方式,促进临床合理用药。综合干预包括医务部可在医疗质量安全会议上进行全院通报,依据医院合理用药文件进行处罚;临床药师可通过PharmAssist处方前置审核功能,根据建立的评价标准设置规则,对不合理医嘱进行拦截,从源头上减少不合理用药;医务部联合临床药师对问题较多科室开展利伐沙班临床应用合理性培训。

3.2 AHM法运用于药物利用评价的优势

AHM法是对多个评价指标相互之间的重要性进行比较,利用相关公式求得各评价指标的相对权重系数^[4]。既可以对单个指标进行评价,也可以综合评价所有指标。相对传统的单个指标评价具有明显优势,更有利于临床合理用药。

本研究为回顾性研究,从归档病历中获取患者的用药信息,用药宣教可能存在口头告知的情况,对于用药宣教未在病程记录或出院小结中记录的病历本研究不能准确判断,具有一定的局限性。

综上所述,该院利伐沙班临床应用存在一定的问题,医院多部门应联合干预,加强管控。基于AHM法的DUE操作简单,可计算出每份病历的具体分值,使评价结果更具有直观性,可在DUE中推广。

【参考文献】

- [1] Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1238-1247.
- [2] 章小燕,古淑仪,黄作君. 2017—2018年广州市红十字会医院利伐沙班片的使用合理性分析[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(9): 2844-2848.
- [3] 杜晓明,朱美婷,营凌燕. 利伐沙班临床应用调查分析[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(6): 494-500.
- [4] 张鹏程,宋佳伟,王雪倩,等. 基于属性层次模型的法莫替丁药物

- 合理性评价[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(4): 258-261.
- [5] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65-71.
- [6] 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.
- [7] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会血脂与动脉粥样硬化学组. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(5): 507-511.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会血管疾病高血压分会专家共识写作组. 锁骨下/颈外椎动脉狭窄的处理: 中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(6): 523-532.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3): 161-189.
- [10] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13): 653-660.
- [11] 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. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(5): 359-376.
- [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. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(12): 937-955.
- [13] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会. 医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(18): 1383-1388.
- [14] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10): 897-902.
- [15] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会. 中国心源性卒中防治指南(2019)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23(6): 463-484.
- [16] 宋佳伟, 张庆, 徐珊珊, 等. 基于加权TOPSIS法的癌痛规范化治疗合理性评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(17): 1856-1859.
- [17] 周沁. 不同剂量利伐沙班治疗静脉血栓栓塞症的初步临床观察[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [18] 黄溯源, 梁婷, 吴建博, 等. 非瓣膜性心房颤动住院患者使用利伐沙班合理性评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(11): 699-702.
- [19] 郑子介. 10mg利伐沙班对非瓣膜性房颤抗凝治疗有效性及安全性的meta分析[D]. 山东: 山东大学, 2021.
- [20] 杜晓明, 朱美婷, 肇丽梅. 利伐沙班药物不良反应的文献计量分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(19): 2348-2351.
- [21] 赵家秀, 任杰峰, 邹晓, 等. 真实世界老年患者应用利伐沙班的安全性及出血相关危险因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(5): 471-474.
- [22] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.
- [23] Piran S, Schulman S, Panju M, et al. Oral anticoagulant dosing, administration, and storage: a cross-sectional survey of Canadian health care providers [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45(1): 180-185.

收稿日期: 2022-02-09

本文编辑: 任洁