doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2023.01.027

西格列汀药物利用评价标准的建立与应用

王雪倩,宋佳伟△,张鹏程

(安徽省亳州市人民医院药学部,安徽 亳州 236800)

摘要:目的 建立西格列汀药物利用评价(DUE)标准,采用属性层次模型(AHM)法综合评价西格列汀临床应用的合理性。**方法** 以西格列汀药品说明书、相关指南或专家共识为依据,制订西格列汀DUE标准,包括用药前评估、适应证、遴选药品、用法用量、给药方式、禁忌证、联合用药、疗效评价、药品不良反应(ADR)、用药监护。采用AHM法评价医院2021年1月至12月165例应用西格列汀的归档病历。**结果** 西格列汀不合理率从高到低排列前3位的分别为用药监护126例(76.36%)、用药前评估95例(57.58%)、遴选药品55例(33.33%)。病例评分(MRS)≥90分的38例(23.03%),70分≤MRS<90分的90例(54.55%),60分≤MRS<70分的24例(14.55%),MRS<60分的13例(7.88%)。**结论** 该院西格列汀临床应用中存在较多不合理用药情况,需加强管控。基于AHM法的DUE操作简单,可计算出每份病历的具体分值,使评价结果更直观。

关键词:西格列汀;药物利用评价;属性层次模型;评价标准

中图分类号:R95;R977.1⁺5 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2023)01 - 0111 - 04**

Establishment of Drug Use Evaluation Criteria for Sitagliptin and Its Application

WANG Xueqian, SONG Jiawei, ZHANG Pengcheng

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

Abstract: Objective To establish the drug use evaluation (DUE) criteria for sitagliptin, and to comprehensively evaluate the rationality of clinical application of sitagliptin by the attribute hierarchical model (AHM) method. **Methods** Based on the drug instructions, relevant guidelines or expert consensus of sitagliptin, the DUE criteria for sitagliptin was formulated, and the evaluation indexes included the pre - medication evaluation, indications, drug selection, usage and dosage, administration methods, contraindications, combination of drug use, efficacy evaluation, adverse drug reactions (ADR) and medication monitoring. The AHM method was used to evaluate the archived medical records of 165 cases using sitagliptin in the hospital from January 2021 to December 2021. **Results** Among the evaluation indexes of sitagliptin, the irrational rate of medication monitoring (126 cases, 76.36%) was highest, followed by pre - medication evaluation (95 cases, 57.58%) and drug selection (55 cases, 33.33%). In terms of medical record score (MRS), MRS ≥ 90 points, 70 points ≤ MRS < 90 points, 60 points ≤ MRS < 70 points and MRS < 60 points accounted for 23.03% (38 cases), 54.55% (90 cases), 14.55% (24 cases) and 7.88% (13 cases), respectively. **Conclusion** There are many cases of irrational drug use in the clinical application of sitagliptin in this hospital, and it is necessary to strengthen its management and control. The DUE based on AHM method is simple, and the specific score of each medical record can be calculated, making the evaluation results more intuitive.

Key words: sitagliptin; drug use evaluation; attribute hierarchical model; evaluation criteria

2006年,西格列汀获美国食品药物管理局(FDA)批准上市。2010年,获原国家食品药品监督管理局批准上市,是我国第一个上市的二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂[1]。该药通过抑制DPP-4减少肠促胰岛素的水解,增加胰高血糖素样肽-1和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽的血浆浓度,以葡萄糖依赖方式增加胰岛素释放并降低胰高血糖素水平,降低血糖[2]。同时,其具有独立于降糖作用之外的肾脏保护作用,可延缓肾脏疾病进展[3-4]。研究显示,西格列汀有良好的控制血糖的效果,低血糖的发生率较低,不影响患者体质量[2,5]。临床主要用于改善2型糖尿病(T2DM)患者的血糖。随着临床的广泛应用,其不合理问题逐渐增加,如无适应证用药、用法用量不适宜、禁忌证用药等。为此,医院医务部开展了西格列汀的药物利用评价(DUE),以加强其合理用药。属性层次模型(AHM)法是一种通过相对属性的求解指标权重的无结构决策方法[6]。本研究中通过制订西格列汀DUE标准,并基于AHM法评价西格列汀应用的合理性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用美康合理用药系统(Pharm Assist)抽取我院2021年1月至12月应用西格列汀的归档病例176例。纳入医嘱中使用了西格列汀、病历信息完整(包括住院医嘱、出入院诊断、检查/检验报告、病程/护理记录等)的病例;排除住院时间短于3 d的病例5例,医嘱中无用法用量的病例6例,无转院、死亡及与研究药物无关病例。实际纳入165例。

第一作者:王雪倩,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)0558 - 5078802(电子信箱)wangxq128@126.com。

△**通信作者:**宋佳伟,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为肿瘤药学,(电话)0558 - 5677150(电子信箱)403824516@qq.com。

1.2 研究方法

1.2.1 药物利用评价标准的建立[7]

为了评价药物使用的合理性，实施DUE一般至少需确定诊断标准、用法用量标准、联合用药标准、禁忌证标准等标准[8]。病例点评小组选定了用药前评估、适应证、遴选药品、用法用量、给药方式、禁忌证、联合用药、疗效评价、药品不良反应（ADR）、用药监护10项指标作为评价指标，以西格列汀片（商品名捷诺维，杭州默沙东制药有限公司，批号为0021119，规格为每片100 mg）的药品说明书为基础，参考FDA批准的药品说明书[9]及其他指南与专家共识[10-15]。初步建立了我院西格列汀DUE标准，经药事管理与药物治疗学委员会组织院内专家，包括内分泌科高级职称医师2名，心血管内科高级职称医师、高级职称临床药师各1名，对标准进行修改和完善，形成最终标准。详见表1。

1.2.2 确立指标权重

基于AHM法确立指标相对权重[16-17]，分别比较10个指标u_n（$n = 1, 2, \cdots 10$）的相对重要性，并确定每个指标权重。对于准则C，比较2个不同的指标u_i和u_j（$i \neq j$），u_i和u_j对准则C的重要性分别记为u_{ij}和u_{ji}。按属性测度的要求，u_{ij}和u_{ji}应满足$\mu_{ij} \geqslant 0, \mu_{ji} \geqslant 0, \mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$。若$u_{ij} > u_{ji}$，则称$u_i$比$u_j$相对强，认为$u_i > u_j$。指标$u_i$和自身的比较无意义，即$u_{ii} = 0$。由$\mu_{ij}, \mu_{ji}, u_{ii}$组成的矩阵称为属性判断性矩阵，并对判断性矩阵按公式（1）进行一致性检验（判断性矩阵具有一致性，如果对任何i, j, k有$u_i > u_j, u_j > u_k$，则$u_i > u_k$），再按公式（2）求得指标相对属性权重向量。公式（2）[17]中，$w_c(i)$为第i个指标的相对权重，10个评价指标的权重用$w_c(i)$表示（$i = 1, 2, \cdots 10$）；公式（3）[17]中，$g(x)$为分段函数，当变量x取不同的值时，$g(x)$也随之变化；公式（4）[17]中，I为以i为变量的集合函数，对任何变量i，当I为非空集合时，得出相应的i与j值，若都满足公式（1）[17]，则称矩阵满足一致性要求。

$$g(u_{ik}) - g\left[\sum_{j \in I_i} g(u_{jk})\right] \geqslant 0, 1 \leqslant k \leqslant n \tag{1}$$

$$w_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^{n} u_{ij} \tag{2}$$

$$g(x) = \begin{cases} 1, x > 0.5 \\ 0, x \leqslant 0.5 \end{cases} \tag{3}$$

$$I_i = \{ j : g(u_{ij}) = 1, 1 \leqslant j \leqslant n \} \tag{4}$$

1.3 病例分值的获取和病例合理性评价方法

完全符合评价标准的病例赋100分，根据确定的相对权重系数分别赋予该指标相应分值，病例中不合理的指标扣除相应的分值，即病例评分（MRS）。MRS = 100 − n × 11.96 − n × 13.96 − n × 11.67 − n × 11.48 − n × 4.96 − n × 13.96 − n × 8.70 − n × 6.26 − n × 8.70 − n × 8.33。其中，指标合理则相应指标分值前n为0，指标不合理则n为1。根据建立的标准，病例点评小组对西格列汀进行评价，对无法准确判断的问题上报至院内专家组，通过与主管医师沟通，再经院内专家组讨论，共同作出判断。

表1 西格列汀药物利用评价标准

Tab. 1 DUE criteria for sitagliptin

指标名称	评价依据
用药前评估	1)肾功能[9]；2)胰腺炎（有胰腺炎病史不推荐使用）[9-10]
适应证	1)配合饮食控制和运动，用于改善T2DM患者的血糖控制；2)T2DM合并动脉粥样硬化性心血管疾病[11]；3)T2DM合并慢性肾脏疾病[12]
遴选药品[13-14]	1)T2DM患者单药治疗首选二甲双胍；2)对二甲双胍不耐受、过敏或禁忌证的T2DM患者可单用西格列汀起始治疗；3)单药控制不达标者可选用二联疗法，二联疗法控制不达标者可选用三联疗法，均可在原方案基础上加用不同作用机制的西格列汀
用法用量	1)成年T2DM患者100 mg/d；2)老年（≥65岁）患者无需调整剂量；3)轻度或中度肝功能损害（Child-Pugh评分为7~9分）无需调整剂量；4)肾功能不全：(1)轻、中度肾功能损害[估算肾小球滤过率（eGFR）45~90 mL/min·1.73 m^2)]无需调整剂量；(2)中度肾功能损害[eGFR 30~<45 mL/(min·1.73 m^2)]为50 mg/d；(3)重度肾功能损害[eGFR 15~<30 mL/(min·1.73 m^2)]或终末期肾病[eGFR<15 mL/(min·1.73 m^2)]患者，包括接受血液透析者或腹膜透析者为25 mg/d
给药方式	口服，可与或不与食物同服
禁忌证	1)对本药或其他DPP-4抑制剂过敏；2)1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒[9-10]；3)儿童及18岁以下青少年[10]；4)妊娠期和哺乳期[10]；5)重度肝功能损害（Child-Pugh评分>9分）[10]
联合用药	1)联用促胰岛素分泌药时减少促胰岛素分泌药物的剂量；2)联用胰岛素时减少胰岛素的剂量
疗效评价	1)有效：病程记录有患者疗效分析记录；2)无效：重新评估病情，调整治疗方案
ADR	1)未出现ADR；2)发生速发型过敏反应、血管性水肿等超敏反应，出现胰腺炎的症状和体征，出现心力衰竭的症状和体征，出现急性肾功能衰竭，重度和失能性关节痛，出现水泡或糜烂且怀疑是大疱性类天疱疮6种ADR时，应立即停药并予适当对症处理[9]；3)发生其他ADR时需减量，严重时停药并予适当对症处理；4)低血糖处理[13]：(1)意识清楚者口服15~20 g糖类食品（葡萄糖为佳），(2)意识障碍者静脉注射50%葡萄糖注射液20~40 mL或肌内注射胰升糖素0.5~1.0 mg
用药监护	1)血糖（三餐前、餐后2 h、睡前血糖）[15]，糖化血红蛋白（HbA_{1C}）；2)肝肾功能

2 结果

2.1 患者基本情况

165例患者中，男85例（51.52%），女80例（48.48%）；年龄29~91岁，平均（60.4 ± 12.9）岁，≥65岁60例（36.36%）。

2.2 各指标矩阵构建情况

根据AHM法构建矩阵，并计算用药前评估等10个指标权重系数，赋予各指标相应分值。结果见表2。

2.3 指标评价

单项评价指标不合理率居前3的分别为用药监护126例（76.36%）、用药前评估95例（57.58%）、遴选药品55例（33.33%）。详见表3。

表2 评价指标矩阵构建情况、权重系数和指标分值

Tab. 2 Matrix construction, weight coefficients and scores of evaluation indexes

评价指标	矩阵构建情况										权重系数	指标分值
	用药前评估	适应证	遴选药品	用法用量	给药方式	禁忌证	联合用药	疗效评价	ADR	用药监护		
用药前评估	0	2/5	1/2	1/2	3/4	2/5	2/3	3/4	2/3	3/4	0.119 6	11.96
适应证	3/5	0	2/3	2/3	4/5	1/2	3/4	4/5	3/4	3/4	0.139 6	13.96
遴选药品	1/2	1/3	0	1/2	3/4	1/3	2/3	3/4	2/3	3/4	0.116 7	11.67
用法用量	1/2	1/3	1/2	0	3/4	1/3	2/3	3/4	2/3	2/3	0.114 8	11.48
给药方式	1/4	1/5	1/4	1/4	0	1/5	1/4	1/3	1/4	1/4	0.049 6	4.96
禁忌证	3/5	1/2	2/3	2/3	4/5	0	3/4	4/5	3/4	3/4	0.139 6	13.96
联合用药	1/3	1/4	1/3	1/3	3/4	1/4	0	2/3	1/2	1/2	0.087 0	8.70
疗效评价	1/4	1/5	1/4	1/4	2/3	1/5	1/3	0	1/3	1/3	0.062 6	6.26
ADR	1/3	1/4	1/3	1/3	3/4	1/4	1/2	2/3	0	1/2	0.087 0	8.70
用药监护	1/4	1/4	1/4	1/3	3/4	1/4	1/2	2/3	1/2	0	0.083 3	8.33

表3 西格列汀临床应用指标评价结果(n = 165)

Tab. 3 Results of index evaluation for the clinical application of sitagliptin (n = 165)

评价指标	合理[例(%)]	不合理[例(%)]	评价指标	合理[例(%)]	不合理[例(%)]
用药前评估	70(42.42)	95(57.58)	禁忌证	162(98.18)	3(1.82)
适应证	153(92.73)	12(7.27)	联合用药	151(91.52)	14(8.48)
遴选药品	110(66.67)	55(33.33)	疗效评价	121(73.33)	44(26.67)
用法用量	158(95.76)	7(4.24)	ADR	145(87.88)	20(12.12)
给药方式	165(100.00)	0(0)	用药监护	39(23.64)	126(76.36)

2.4 MRS

根据我院合理用药相关文件规定，MRS ≥ 90分为优秀，70分 ≤ MRS < 90分为良好，60分 ≤ MRS < 70分为合格，MRS < 60分为不合格。MRS最高为100分，最低为47.82分。详见表4。

表4 165例患者的病例评分

Tab. 4 MRS of 165 patients

MRS	例数	占比(%)	等级	MRS	例数	占比(%)	等级
≥90分	38	23.03	优秀	60～<70分	24	14.55	合格
70～<90分	90	54.55	良好	<60分	13	7.88	不合格

3 讨论

3.1 主要不合理问题

未进行用药监护：126例患者在使用西格列汀期间未监测肾功能。西格列汀主要以原形从肾脏排泄[10]，DPP－4抑制剂使用者发生急性肾功能损伤的风险较非使用者增加[18]，故FDA在其药品说明书中明确提出需在使用期间评估肾功能[9]。

未进行用药前评估：共95例，其中93例患者用药前未进行胰腺炎评估。彭媛等[19]通过分析西格列汀美国不良事件报告系统410例患者的数据，证实西格列汀会引起急性胰腺炎。目前尚不能确定急性胰腺炎与使用西格列汀存在必然联系，但药品说明书中已添加急性胰腺炎的ADR[20－21]。故用药前应详细询问病史，有胰腺炎病史或既往出现过西格列汀相关性急性胰腺炎的患者应避免使用该药，减少ADR的发生[9－10,21]。31例患者用药前未进行肾功能监测。西格列汀80%原形由肾脏排泄，在中重度肾功能不全患者中应调整使用剂量[22]。西格列汀药品说明书中对肾功能不同的患者给予了不同的剂量推荐，故应在使用前监测肾功能，调整剂量。

遴选药品不适宜：对于T2DM患者，如无禁忌证和不耐受，二甲双胍是治疗T2DM的首选和全程药物，且应一直保留在治疗方案中[14]，55例患者T2DM治疗方案中未使用二甲双胍。

用药期间出现ADR：共20例，其中14例患者出现低血糖症状，13例联用胰岛素、1例联用格列齐特分散片“80 mg，bid”出现低血糖。DPP－4抑制剂与胰岛素及胰岛素促泌剂联用时应注意低血糖风险，可适当减少胰岛素及胰岛素促泌剂的剂量[9－10]。3例患者用药期间肌酐进行性下降，经停药后好转。2例患者出现上呼吸道感染症状，1例患者出现头痛症状。

适应证不适宜：12例患者诊断为糖尿病，未具体到1型或2型，病程记录中也无具体诊断。西格列汀用于配合饮食控制和运动改善T2DM患者的血糖控制，不适用于1型糖尿病患者[9－10]。

用法用量不适宜：7例患者用药前监测肾功能，根据其肾功能应选用较低剂量，医嘱给予常规剂量(100 mg/d)。

3.2 改进措施

1)医务部可在医疗质量安全会议上进行全院通报，约谈问题较多的科室负责人和临床医师，依据医院合理用药文件进行处罚；2)临床药师可通过Pharm Assist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；3)医务部联合临床药师对问题较多的科室开展西格列汀合

理应用培训。

3.3 AHM 法运用于 DUE 的优势与难点

传统的DUE只针对单个指标进行分析，默认所有指标具有相同的重要性，单个或多个指标不合理，即归为不合理病例，无法反映不合理程度，临床科室对点评结果存在争议，对不合理用药的干预效果有限[6]。AHM法是一种用于定性和定量分析相结合的多准则决策分析方法，其特点是将决策者的经验判断量化，特别适合目标结构复杂且缺乏必要数据的决策问题[23]。AHM法可顾及多个指标的相对重要性，将评价指标两两比较，确定其相对重要性，并建立相对权重判断矩阵，利用相关公式求得各评价指标的相对权重系数[24-25]。对相关指标进行优劣排序，可较客观地评价相关指标。与传统药物评价方法相比，AHM法通过具体分值呈现病例合理性，分值越高合理性越好，可直观呈现病例的合理程度，对后续干预的方向具有指导意义。本研究中通过建立一个全面的西格列汀DUE标准，将各相关因素的内在联系加以提炼、整合，并采用AHM法赋予每个评价指标相应的权重，建立相应的评价模型，将10个评价指标整合，结果简明扼要，相对传统的单个指标评价具有明显优势，临床比较认可，更有利于临床合理用药。

本研究的难点为AHM赋权时各个指标相对权重系数的确立。指标的权重系数取决于各位专家专业知识和主观意识，不同专家有不同的知识结构，权重系数的确定存在一定主观性，故实际过程中需各位专家共同讨论决定。

3.4 不足

本研究为回顾性研究，从归档病历中获取患者的用药相关信息，对于临床医师在病程记录中未记载或患者未提供相关用药信息的情况，作者不能准确判断患者是否对二甲双胍过敏、不耐受或有禁忌证，本研究统一将其列为遴选药品不适宜，具有一定局限性。

参考文献

[1] 李彦明，张存志，邸力强，等. 血糖稳态的二肽基肽酶-Ⅳ(DPP-4)抑制剂捷诺维(西格列汀)[J]. 实用糖尿病杂志，2013，9(3)：60-61.
[2] 杨文英. DPP-4抑制剂西格列汀主要中国证据盘点[J]. 药品评价，2019，16(9)：9-12.
[3] 程 灿，陈传绮，鄢燕琼，等. 参芪降糖颗粒联合磷酸西格列汀片治疗2型糖尿病伴代谢综合征77例疗效观察[J]. 中国药业，2018，27(23)：44-46.
[4] 郭 伟，彭 聪，李 伟，等. 玉泉丸汤剂联合西格列汀治疗老年糖尿病肾病气阴两虚证的疗效观察[J]. 中国药师，2021，24(9)：1688-1691.
[5] 王 虎，董文娟，周春巧，等. 二肽基肽酶-4抑制剂上市后药品不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药业，2022，31(17)：105-110.
[6] 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.
[7] 吕 漫，何冬黎，魏安华. 注射用尼可地尔药物利用评价标准的建立与成效[J]. 中国药业，2022，31(12)：119-122.
[8] 李素琼，班立丽. 国内外药物利用评价研究综述[J]. 中国医院用药评价与分析，2021，21(7)：893-896.
[9] U. S. Food and Drug administration. JANUVIA® (sitagliptin) tablets, for oral use [EB/OL]. (2019-12-08)[2021-12-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021995s045lbl.pdf.
[10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4抑制剂临床应用专家共识[J]. 中华内分泌代杂志，2018，34(11)：899-903.
[11] 洪天配，母义明，纪立农，等. 2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识[J]. 中国糖尿病杂志，2017，25(6)：481-492.
[12] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏疾病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2019，35(6)：447-454.
[13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37(4)：311-398.
[14] 母义明，纪立农，宁 光，等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 药品评价，2019，16(5)：3-15.
[15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(10)：936-948.
[16] 程乾生. 属性层次模型AHM——一种新的无结构决策方法[J]. 北京大学学报(自然科学版)，1998，34(1)：10-14.
[17] 黄 蓓，胡 钟，朱玲娜，等. 基于加权TOPSIS法的香丹注射液药物利用评价标准的建立与运用[J]. 中国现代应用药学，2020，37(22)：2792-2796.
[18] SHIH CJ, LEE YJ, LO YH, et al. Association between use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of acute kidney injury: A nested case-control study[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(7): 867-872.
[19] 彭 媛，王程程，唐 利，等. 西格列汀上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国医院药学杂志，2014，34(1)：33-36.
[20] 程 军. 西格列汀致不良反应国内外文献分析[J]. 中国新药杂志，2016，25(14)：1677-1680.
[21] 陈丽凤，王 琦，黄秋波. 西格列汀相关性急性胰腺炎的文献分析[J]. 药物流行病学杂志，2018，27(8)：556-559.
[22] 邢 颖，郑 策，甄健存. 二肽基肽酶DPP-4抑制剂——西格列汀治疗2型糖尿病的安全性国内外文献分析[J]. 中国医院药学杂志，2012，32(6)：480-481.
[23] 王 彦，马利庄，周 忞. 属性层次模型在中医证候诊断中的应用[J]. 现代生物医学进展，2011，11(15)：2964-2966.
[24] 杨万枝，胡章海，解雪峰，等. 基于加权TOPSIS法的急性胰腺炎患者抗菌药物应用合理性评价[J]. 中国医院用药评价与分析，2021，21(7)：853-857.
[25] 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.

(收稿日期：2022-07-05；修回日期：2022-09-26)