

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0120-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.029



## 基于属性层次模型加权逼近理想解排序法的阿哌沙班药物利用评价\*

曹迪,程军,司福国,汪龙,陈伟强

(安徽省蚌埠市第三人民医院,安徽蚌埠 233000)

**摘要:**目的 促进临床合理使用阿哌沙班。方法 以阿哌沙班药品说明书为基础,参考相关指南和文献,建立阿哌沙班药物利用评价(DUE)标准。采用属性层次模型(AHM)对DUE标准的指标进行赋权,采用逼近理想解排序(TOPSIS)法对医院2021年8月至2022年7月使用阿哌沙班的病历进行用药合理性评价。结果 共形成3个一级指标,12个二级指标。共纳入102份病历(涉及患者102例),其中男52例,女50例,以非瓣膜性房颤(52例)和预防静脉血栓(30例)为主要用药指征。二级指标中相对权重系数较高的为适应证(0.108)、药物转换(0.107)、禁忌证(0.089),不合理率排前3的为用法用量(61.76%)、适应证(44.12%)、联合用药(38.24%)。评价为合理用药[与最优方案相对接近度( $C_i$ ) $\geq 0.8$ ]、基本合理用药( $0.6 \leq C_i < 0.8$ )、不合理用药( $C_i < 0.6$ )的分别有15例(14.71%),61例(59.80%),26例(25.49%)。结论 基于AHM加权TOPSIS法进行阿哌沙班药物利用合理性评价具有可行性。该院阿哌沙班的使用基本合理,但在适应证、联合用药、用法用量等方面仍存在问题,临床医师和药师应加强干预,进一步提高该药使用的规范性。

**关键词:**属性层次模型;逼近理想解排序法;阿哌沙班;药物利用评价;合理用药

### Drug Use Evaluation of Apixaban Based on Attribute Hierarchical Model Weighted Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution

CAO Di, CHENG Jun, SI Fuguo, WANG Long, CHEN Weiqiang

(The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui, China 233000)

**Abstract: Objective** To promote the rational use of apixaban in clinical practice. **Methods** According to the drug instruction, the drug use evaluation (DUE) criteria for apixaban was formulated based on relevant guidelines and literature. The indicators of the DUE criteria for apixaban were weighted by the attribute hierarchy model (AHM), the rationality of medical records of patients using apixaban in the hospital from August 2021 to July 2022 was evaluated by the technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method. **Results** A total of three primary indicators and 12 secondary indicators were formed. A total of 102 medical records (involving 102 patients) were included, including 52 males and 50 females, with non-valvular atrial fibrillation (52 cases) and prevention of venous thrombosis (30 cases) as the main indications for medication. The secondary indicators with high relative weight coefficients were the indications (0.108), drug conversion (0.107) and contraindications (0.089); the top three secondary indicators with high irrational rate were usage and dosage (61.76%), indications (44.12%) and combined medication (38.24%). The drug use in 15 cases (14.71%), 61 cases (59.80%), 26 cases (25.49%) were evaluated as rational [relative closeness to optimal plan ( $C_i$ )  $\geq 0.8$ ], generally rational ( $0.6 \leq C_i < 0.8$ ), irrational ( $C_i < 0.6$ ) respectively.

**Conclusion** It is feasible to evaluate the rationality of apixaban use based on AHM weighted TOPSIS method. The use of apixaban in this hospital is generally rational, but there are still problems in indications, combined medication, usage and dosage. Clinicians and pharmacists should strengthen the intervention to promote the rational use of apixaban.

**Key words:** attribute hierarchy model; technique for order preference by similarity to ideal solution; apixaban; drug use evaluation; rational drug use

阿哌沙班为口服凝血因子Xa直接抑制剂,可抑制游离型和血栓结合型Xa,于2012年底在美国上市,2013年在我国获批上市。美国食品和药物管理局(FDA)批准其用于预防成年患者髋或膝关节置换术后静脉血栓栓塞(VTE),降低成年非瓣膜性房颤(NVAF)患者发生脑卒中及系统性栓塞风险,治疗深静脉血栓或肺栓塞及预防其复发。阿哌沙班作为新型口服抗凝药物(NOAC)中较晚上市的品种,其安全性较之前上市

的利伐沙班、达比加群更佳<sup>[1]</sup>,2017年其超过利伐沙班成为全球最畅销的抗凝药物<sup>[2]</sup>,但由于国家药品监督管理局尚未批准该药用于髋或膝关节置换术后VTE预防以外的适应证,导致临床使用经验不足,阿哌沙班在适应证、剂量、疗程、与其他抗凝药的药物转换、联合用药等方面仍存在不合理用药问题和风险。鉴于此,本研究中通过建立阿哌沙班药物利用评价(DUE)标准<sup>[3-4]</sup>,并据此标准细则,基于属性层次模型(AHM)加权逼近理

\*基金项目:安徽省蚌埠市科技创新指导类项目[20200322]。

第一作者:曹迪,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)94006719@qq.com。

想解排序(TOPSIS)法对阿哌沙班临床使用合理性进行评价分析,为医疗机构进一步合理使用阿哌沙班提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 DUE 标准建立

以阿哌沙班片(商品名泽昕,江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20193003,规格为每片2.5 mg)药品说明书为基础,参考FDA药品说明书<sup>[5]</sup>及文献<sup>[6-11]</sup>,建立阿哌沙班DUE标准,经药事管理与药物治疗学委员会组织院内专家(其中骨科、心内科高级职称医师各

2名,药学高级职称药师3名及高级职称护师1名),按科学性、可行性、实用性原则修订后形成最终标准,共3个一级指标和12个二级指标,评价结果中0为合理,计10分;1为不合理,计0分;根据实际情况,对于病历及检查结果中无法溯源及判断的评价指标,计5分。详见表1(其中CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分为非瓣膜病性心房颤动患者卒中发生危险评分,CrCL为肌酐清除率,GS为葡萄糖注射液;bid为每日2次;SCr为血清肌酐,INR为国际标准化比值;SSRI为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,SNRI为5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂;

表1 阿哌沙班药物利用评价标准  
Tab.1 DUE criteria for apixaban

一级指标	二级指标	三级指标	评价结果
用药指征	适应证	药品说明书适应证:1)用于髌/膝关节择期置换术的成年患者,预防VTE;超药品说明书适应证(有循证证据):2)用于男性CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分≥1分、女性CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分≥2分的非瓣膜性房颤患者降低卒中及系统性栓塞发生风险(有效等级Class I,推荐等级Class II a,证据强度Category A) <sup>[5-7,12]</sup> ;3)治疗深静脉血栓及肺栓塞(有效等级Class I,推荐等级Class II a,证据强度Category B) <sup>[5,11,13]</sup> ;4)降低深静脉血栓及肺栓塞的复发风险(有效等级Class I,推荐等级Class II a,证据强度Category A) <sup>[5,11]</sup> ;5)治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞(有效等级Class I,推荐等级Class II a,证据强度Category B) <sup>[9]</sup> ;6)预防门诊高危肿瘤患者静脉血栓栓塞(有效等级Class I,推荐等级Class II a,证据强度Category B) <sup>[10]</sup>	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	禁忌证	1)对阿哌沙班或其制剂中任何辅料过敏;2)有临床明显活动性出血;3)肾功能损害终末期(CrCL<15 mL/min);4)伴凝血功能异常和临床相关出血风险的肝病患者;5)肝功能Child Pugh分级为C级的肝硬化患者;6)抗磷脂综合征;7)儿童、妊娠期或哺乳期 <sup>[14]</sup> ;8)植有人工心脏瓣膜或合并中到重度二尖瓣狭窄的心房颤动	0:均符合 1:不符合任意一条
用药过程	给药方式	1)口服,以水送服,不受食物影响;2)不能整片吞服者,压碎后与水或5%GS、苹果汁或苹果酱混合后立即口服;3)鼻饲给药,压碎后混悬于60 mL水或5%GS,立即通过鼻饲管给药,不受胃管位置影响	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	用法用量	1)预防髌膝关节置换术后深静脉血栓2.5 mg,bid;2)降低NVAf患者发生卒中及系统性栓塞的风险5 mg、bid(年龄>80岁、体质量<60 kg、SCr≥1.5 mg/dL,3种情况中至少有2种者调整为2.5 mg,bid) <sup>[5,15]</sup> ;3)治疗深静脉血栓及肺栓塞前7 d 10 mg,bid,7 d后5 mg,bid <sup>[11]</sup> ;4)降低深静脉血栓及肺栓塞的复发风险,在深静脉血栓及肺栓塞治疗3~6个月后用,2.5 mg,bid <sup>[11]</sup> ;5)治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞前7 d 10 mg,bid,7 d后5 mg,bid <sup>[16]</sup> ;6)预防门诊高危肿瘤患者静脉血栓2.5 mg,bid <sup>[9]</sup>	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	用药时机	1)髌膝关节置换术:如伤口已止血,首次用药需在术后12~24 h之间(硬膜外腔导管拔除后5 h);2)深静脉血栓、肺栓塞:一旦明确,排除禁忌证的情况下应尽早启动抗凝治疗;3)肿瘤相关静脉血栓:肠外治疗后,在肠外抗凝至少5 d后开始用药 <sup>[17]</sup>	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	用药疗程	1)髌关节置换术32~38 d;2)膝关节置换术10~14 d;3)NVAf长期治疗 <sup>[7]</sup> ;4)治疗深静脉血栓及肺栓塞:无论是由短暂性、慢性危险因素或不明原因引起的深静脉血栓及肺栓塞均建议短程抗凝(3~6个月) <sup>[11]</sup> ;5)降低深静脉血栓及肺栓塞的复发风险(长期治疗) <sup>[11]</sup> ;6)治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症:深静脉血栓患者应接受3~6个月以上的抗凝治疗,合并肺栓塞患者应接受6~12个月及以上的治疗 <sup>[9,16]</sup> ;7)预防门诊高危肿瘤相关静脉血栓栓塞症:患有活动性肿瘤或持续危险因素的患者,应考虑无限期抗凝 <sup>[18]</sup>	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	药物转换	1)华法林转阿哌沙班:INR<2时停用华法林,换用阿哌沙班;2)阿哌沙班转华法林:停用阿哌沙班,在下一剂阿哌沙班时同时使用华法林和1种肠外抗凝药物,直至INR在目标范围(2~3),停用肠外抗凝药物;3)从阿哌沙班转非华法林口服抗凝药物:停用阿哌沙班,在下一剂阿哌沙班时同时使用非华法林抗凝药物;4)从非华法林口服抗凝剂转为阿哌沙班:停用非华法林抗凝药物,在下次使用抗凝药物时开始服用阿哌沙班;5)非口服抗凝药物转换为阿哌沙班:停用非口服抗凝药,并在下次给药时开始口服阿哌沙班;6)阿哌沙班转换为口服抗凝药物:停用阿哌沙班,并在下次预定给药时间于非口服抗凝药物	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	联合用药	1)避免或不推荐同时使用阿哌沙班的情况:酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、长春碱、阿霉素、伊马替尼、克唑替尼、舒尼替尼、阿比特龙、恩杂鲁胺、人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂、利福平、苯妥英、苯巴比妥、圣约翰草、普通肝素和肝素衍生物、抑制凝血因子Xa的低聚糖(如磺达肝癸钠)、凝血酶II直接抑制剂(如地西卢定)、溶栓药、血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂、华法林、其他口服抗凝药物 <sup>[19]</sup> ;2)谨慎同时使用阿哌沙班(尤其在以下药物多药联合或≥2种以上出血危险因素时):当合用噻吩吡啶(如氯吡格雷)、双嘧达莫、右旋糖酐、磺吡酮、非甾体抗炎药(如萘普生、阿司匹林)、地尔硫卓、奎尼丁、维拉帕米、环孢素、尼洛替尼、拉帕替尼、他莫昔芬、红霉素、克拉霉素、SSRI或SNRI时会增加出血风险,应加强监测 <sup>[19]</sup>	0:均符合 1:不符合任意一条
	用药监测	1)一般情况无须对暴露量进行常规监测,如需急诊手术、药物过量、发生大出血等特殊情况,如有条件可考虑监测抗Xa因子活性及血药浓度 <sup>[20]</sup> ;2)长期抗凝期间,需加强监测,监护患者症状、体征和实验室检查(如肾功能、凝血指标和血红蛋白) <sup>[21]</sup>	0:均符合 1:不符合任意一条
	围术期管理	1)低出血风险择期手术术前24 h停药,术后24 h恢复,结合患者CrCL适当调整 <sup>[21]</sup> ;2)高出血风险择期手术,术前48 h,术后48~72 h恢复,结合患者CrCL适当调整 <sup>[21]</sup> ;3)术后不推荐阿哌沙班与其他血小板聚集抑制剂或其他抗栓药物联用	0:均符合 1:不符合任意一条
	用药结果	疗效评价 1)髌/膝关节置换术、降低深静脉血栓及肺栓塞的复发风险、预防门诊高危肿瘤患者静脉血栓:无静脉血栓形成 <sup>[7,10]</sup> ;2)NVAf:无卒中、全身性栓塞事件;3)深静脉血栓、肺栓塞、肿瘤相关静脉血栓栓塞症:肿胀、呼吸困难、疼痛等症状好转,D-二聚体下降,影像学检查示血栓溶解、管腔再通 <sup>[11]</sup>	0:符合任意一条 1:不符合任意一条
	不良反应	1)轻度出血:对症处理,停药12~24 h后给药,或停药(短期内) <sup>[20]</sup> ;2)中度出血:予输血/补液治疗,NOAC服用2~4 h内的患者,口服服用活性炭或洗胃以减少药物暴露 <sup>[20]</sup> ;3)重度出血:致命出血可使用Xa因子抑制剂的特异性拮抗剂Andexanet alfa,或于含凝血因子II、VII、IX、X的凝血酶原复合物(无凝血酶原复合物时可用新鲜冰冻血浆) <sup>[20]</sup> ;4)其他不良反应包括贫血、淤青、恶心、肝功能异常、过敏反应等,采取有效手段对症处理;5)收集整理药品不良反应,上报国家药品不良反应监测中心	0:均符合 1:不符合任意一条

超适应证的有效等级,推荐等级,证据强度均来源于Micromedex数据库)。

## 1.2 方法

数据库建立:采用回顾性调查法,通过我院医院信息系统(HIS)调取2021年8月至2022年7月使用阿哌沙班的全部病例资料,排除其中死亡和未执行医嘱的病例。详细阅读病历,提取适应证、给药方式、用法用量、用药时机、用药疗程、药物转换、禁忌证、联合用药、用药监测、围术期管理等信息,并按表1进行计分,将每份病历12个二级指标评价结果录入Excel 2019软件建立数据库。

确定各二级指标权重:应用AHM法确立12个二级指标 $u_1, u_2, u_3, \dots, u_{12}$ 的相对权重,以病历的用药合理性为准则,比较 $u_i, u_j (i \neq j)$ 的相对重要性 $\mu_{ij}$ 和 $\mu_{ji}$ ,按数学属性的要求 $\mu_{ij} \geq 0, \mu_{ji} \geq 0, \mu_{ij} + \mu_{ji} = 1$ ,构造判断矩阵。首先对判断矩阵进行一致性检验,设 $g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases}, li = \{j / g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$ ,对任何 $i$ ,当 $li \neq \varphi$ 时,若有 $g(\mu_{ik}) - g(\sum_{j \in li} g(\mu_{jk})) \geq 0, 1 \leq k \leq n$ 成立,则通过一致性检验,再利用 $W_c(j) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij}$ ,求得各二级指标的相对权重<sup>[22]</sup>。

病历与理想解的相对接受度:最优解( $Z_{ij}^+$ )为病历中所有评价指标合理,即理想状态下的最优方案(理想解), $Z_{ij}^+ = \min Z_{i1}, \min Z_{i2}, \dots, \min Z_{i12}$ ;最劣解 $Z_{ij}^-$ 为病历中全部评价均不合理,即理想状态下的最劣方案(负理想解), $Z_{ij}^- = \max Z_{i1}, \max Z_{i2}, \dots, \max Z_{i12}$ 。

按公式(1)(2)计算各评价对象与最优解和最劣解的加权欧式距离。

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

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

按公式 $C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-)$ 计算病历与理想解的相对接近度( $C_i, 0 \leq C_i \leq 100\%$ ), $C_i$ 越接近1,说明评价指标越接近最优解,即阿哌沙班使用越合理, $C_i \geq 80\%$ 、 $60\% \sim < 80\%$ 、 $< 60\%$ 分别评价为合理用药、基本合理用药、不合理用药<sup>[23]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

共纳入病历102份(涉及患者102例)。其中男52例,女50例;平均年龄( $69.5 \pm 14.6$ )岁。用于髋关节置换术10例,膝关节置换术6例,NVAF 52例( $CHA_2DS_2 - VASc$

男性评分 $\geq 1$ 分或女性评分 $\geq 2$ 分37例,无 $CHA_2DS_2 - VASc$ 评分或评分为0分15例);用于非膝/髋关节置换骨科手术、多发性骨髓瘤、外伤、冠状动脉性心脏病、急性左心衰竭的分别为22例、3例、3例、1例、1例,且均为预防VTE,用于下肢深静脉血栓形成2例,肺栓塞伴下肢深静脉血栓形成1例,颅内静脉窦非脓性血栓形成1例。

### 2.2 二级指标评价结果相对权重系数及 $Z_{ij}^+, Z_{ij}^-$

最优方案 $Z_{ij}^+$ 为(10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10),最劣方案 $Z_{ij}^-$ 为(0, 10, 10, 0, 0, 0, 0, 0, 10, 0, 10, 0)。单项指标不合理率排前3的分别为用法用量、适应证、联合用药。详见表2。

表2 12项二级指标评价结果、相对权重系数及 $Z^+, Z^-$ 结果  
Tab. 2 Rationality evaluation, relative weight coefficients,  $Z^+$  and  $Z^-$  of 12 secondary indicators

二级指标	不合理(例)	不合理率(%)	相对权重系数	$Z_{ij}^+$	$Z_{ij}^-$
适应证	45	44.12	0.108	10	0
禁忌证	0	0	0.089	10	10
给药方式	0	0	0.086	10	0
用法用量	63	61.76	0.088	10	0
用药时机	20	19.61	0.080	10	0
用药疗程	38	37.25	0.078	10	0
药物转换	2	1.96	0.107	10	0
联合用药	39	38.24	0.081	10	0
用药监测	0	0	0.072	10	10
围手术期管理	1	0.98	0.070	10	0
疗效评价	0	0	0.072	10	10
不良反应	1	0.98	0.071	10	0

### 2.3 相对接近度

$C_i$ 最高为1.0,最低为0.45, $C_i \geq 80\%$ 的有15例(14.71%), $60\% \sim < 80\%$ 的有61例(59.80%), $< 60\%$ 的有26例(25.49%)。

## 3 讨论

### 3.1 适应证合理性评价

调查中发现,阿哌沙班无循证医学证据超适应证用药主要为VTE预防30例,包括非膝/髋关节手术者22例,多发性骨髓瘤、外伤各3例,左心衰竭、冠状动脉性心脏病各1例。有指南建议对非膝/髋关节手术进行Caprini评分评估深静脉血栓风险,若VTE风险超过其出血风险,建议采用低分子肝素(LMWH)、利伐沙班作为血栓一级预防<sup>[8,24]</sup>。多发性骨髓瘤患者在接受来那度胺或沙利度胺为基础化学药物治疗方案和(或)地塞米松治疗时,低VTE风险者推荐使用阿司匹林或LMWH,高风险者推荐使用LMWH进行血栓预防<sup>[25]</sup>,虽已有一项小样本临床IV期单臂研究(NCT02958969)<sup>[26]</sup>及一项前瞻性队列研究<sup>[27]</sup>证明了阿哌沙班用于多发性骨髓瘤患者

VTE预防的有效性,但因相关研究样本量较小,且为非随机对照研究,因此其有效性、安全性仍待进一步验证。另外,对于高缺血风险的冠状动脉心脏病患者的VTE预防,目前仅推荐NOAC中的利伐沙班联合阿司匹林治疗<sup>[28]</sup>。对于急性左心衰竭患者VTE预防使用阿哌沙班是否有效也无相关临床研究报道。颅内静脉窦血栓形成(CVT)较罕见,目前相关指南建议先使用LMWH或普通肝素治疗CVT,然后口服维生素K拮抗剂3~12个月<sup>[29]</sup>,而阿哌沙班替代口服维生素K拮抗剂治疗CVT,尚缺乏多中心队列研究和大规模随机对照试验支持。

另外,14例NVAF患者无CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分,1例CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分0分,也判定为无循证医学证据超适应证用药。FDA已批准阿哌沙班用于NVAF患者降低脑卒中及系统性栓塞发生的风险,目前已成为国内外指南推荐的一线药物<sup>[7,30]</sup>。但仅CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分男性≥1分或女性≥2分属脑卒中高危人群,需考虑选用NOAC预防<sup>[12]</sup>,合理的抗凝治疗是预防房颤相关脑卒中的有效措施,但同时亦将增加出血风险,因此,建议医师完善CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分标准。

### 3.2 用法用量合理性评价

本研究共观察到24例NVAF患者无FDA批准药品说明书中减量标准而给予低剂量(2.5 mg bid)。有调查显示有超1/3的NVAF患者接受剂量不足的NOAC,且亚洲人群占多数<sup>[31]</sup>,可能部分医师认为亚洲人抗凝药物相关出血风险高,因此倾向于开具低剂量的NOAC。但一项台湾的非瓣膜性房颤回顾性队列研究显示,阿哌沙班2.5 mg(bid)组大出血发生率不低于5 mg(bid)组,且血栓栓塞事件发生率更高<sup>[32]</sup>。有Meta分析结果显示,NVAF患者阿哌沙班2.5 mg(bid)与5 mg(bid)相比全因死亡风险更高<sup>[33]</sup>,应引起临床重视。同时,本研究观察到11例髋或膝关节置换术后患者,阿哌沙班的用法用量为2.5 mg、每日1次(qd)。阿哌沙班口服吸收迅速,3~4 h即可达到C<sub>max</sub>并发挥抗凝作用,其半衰期(t<sub>1/2</sub>)约为12 h,采取每日1次的给药方式,会导致血药浓度不稳定,抗栓效果欠佳,且尚无更多的临床经验及循证证据支持<sup>[34]</sup>。

### 3.3 联合用药合理性评价

阿哌沙班与LMWH、布洛芬及抗血小板聚集药物(氯吡格雷、阿司匹林)等联用较常见,这些药物在Micromedex数据库中的相互作用风险等级均为严重级(Major),且也发现有多药联用情况,而病例中却未提及对患者进行用药监护。有文献报道,阿哌沙班与非甾体抗炎药联用会增加大出血及临床相关的非大出血风险<sup>[35]</sup>。同样接受抗血小板聚集药物治疗的患者,在联用阿哌沙班后也会造成出血风险增加<sup>[36]</sup>。而多药联用可

能会进一步增加阿哌沙班暴露量,放大不良反应,因此医师应慎重选择以上几类药物,尽量减少联用,同时应加强用药监护。另外,有1例患者联合使用伊曲康唑,伊曲康唑为P-糖蛋白(P-gp)、CYP3A4强抑制剂,能通过代谢和消除途径对阿哌沙班血药浓度产生明显影响,故应避免伊曲康唑与阿哌沙班联用<sup>[37]</sup>。

### 3.4 小结

本研究中建立了阿哌沙班DUE标准,并通过AHM加权TOPSIS法,针对多个评价指标进行综合性的判断、分析。本次调查中C<sub>i</sub>≥0.6的患者有76例(74.51%),表明该院阿哌沙班使用基本合理,但在用法用量、适应证、联合用药等方面仍存在一定问题。后期将组织临床药师对审方软件中阿哌沙班用药规则进行精细化设置,根据阿哌沙班DUE标准评价细则,将不同规则设置为系统拦截、药师审核和医师端提醒。其中药师审核根据具体情况进行处理,包括通过、双签和拒发,进而进一步地规范阿哌沙班的使用。

### 参考文献

- [1] BYON W, GARONZIK S, BOYD RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(10): 1265 - 1279.
- [2] 陈峰, 高昶. 凝血因子Xa抑制剂阿哌沙班的专利布局及专利技术特点和启示[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(9): 709 - 715.
- [3] 王雪倩, 宋佳伟, 张鹏程. 西格列汀药物利用评价标准的建立与应用[J]. 中国药业, 2023, 32(1): 111 - 114.
- [4] 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.
- [5] FDA. Apixaban Instructions [EB/OL]. (2022 - 11 - 25) [2023 - 09 - 25]. <https://nctr-crs.fda.gov/fdlabel/services/spl/set-ids/41a133ef-e461-48ad-8221-b735bdd0ec25/spl-doc?hl=Apixaban>.
- [6] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373 - 498.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. " Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With

- Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update”[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496 – 520.
- [10] WANG TF, ZWICKER JI, AY C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(10): 1772 – 1778.
- [11] ORTEL TL, NEUMANN I, AGENO W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4693 – 4738.
- [12] CHIANG CE, OKUMURA K, ZHANG S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(4): 345 – 367.
- [13] STEVENS SM, WOLLER SC, KREUZIGER LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2021, 160(6): e545 – e608.
- [14] PAUL M, CARLOS A, CAITLIN A, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3292 – 3316.
- [15] 张 澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(1): 17 – 30.
- [16] AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1599 – 1607.
- [17] KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496 – 520.
- [18] 马 军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 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.
- [19] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non – vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330 – 1393.
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572 – 618.
- [21] 中国心胸血管麻醉学会非心脏麻醉分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(39): 3058 – 3074.
- [22] 刘 震. 层次分析模型 AHM 及其应用[J]. *河北建筑科技学院学报*, 2003, 20(3): 78 – 81.
- [23] 程小荣, 廖础欣, 王桂凤, 等. 基于加权 TOPSIS 法的注射用两性霉素 B 药物利用评价[J]. *中国药业*, 2022, 31(22): 104 – 108.
- [24] 周 武, 曹发奇, 曾睿寅, 等. 创伤骨科患者围术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识(2022年)[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(1): 23 – 31.
- [25] KEY NS, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496 – 520.
- [26] CORNELL RF, GOLDBERGER SZ, ENGELHARDT BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4): 555 – 561.
- [27] SAYAR Z, GATES C, BRISTOGIANNIS S, et al. Safety and efficacy of apixaban as thromboprophylaxis in myeloma patients receiving chemotherapy: A prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2022, 213: 27 – 29.
- [28] COLLET JP, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289 – 1367.
- [29] NEPAL G, KHAREL S, BHAGAT R, et al. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta – analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 145(1): 10 – 23.
- [30] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al. 2017 HRS / EHRA / ECAS / APHRS / SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275 – e444.
- [31] WANG X, FANG L, LIU B, et al. Real – world comparisons of reduced – dose non – vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation: a systematic review and meta – analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(6): 973 – 983.
- [32] CHEN IC, CHANG WT, HSU PC, et al. Off – label reduced – dose apixaban does not reduce hemorrhagic risk in Taiwanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: A retrospective, observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(23): e26272.
- [33] SANG C, CHEN J, SUN J, et al. Off – label underdosing of four individual NOACs in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta – analysis of observational studies[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(10): e13819.
- [34] BYON W, GARONZIK S, BOYD RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265 – 1279.
- [35] DALGAARD F, MULDER H, WOJDYLA DM, et al. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 10 – 20.
- [36] WALLENTIN L, GRANGER CB, AL – KHATIB SM. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial [J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 10 – 20.
- [37] 陈 佩, 张进华. 新型口服抗凝药和唑类抗真菌药相互作用及其机制研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(6): 665 – 667.

(收稿日期: 2023 – 10 – 15; 修回日期: 2024 – 01 – 20)