

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)17-0123-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.025



属性层次模型-加权优劣解距离法评价注射用替加环素用药合理性*

李 晗, 刘 冬, 姜凤丽, 张 晋, 乌伊萍, 张晓钰[△]

(陕西省宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721000)

摘要:目的 评价注射用替加环素的用药合理性,为临床规范化用药提供参考。方法 以注射用替加环素药品说明书为基础,根据替加环素临床应用评价细则、相关指南和专家共识建立替加环素药物利用评价(DUE)标准。通过医院信息系统(HIS)和合理用药监测系统(PASS)抽取2022年至2023年112例使用注射用替加环素的住院患者信息,以对其进行回顾性分析,采用属性层次模型(AHM)-加权优劣解距离(TOPSIS)法评价替加环素的使用合理性。结果 共建立包含17项评价指标的替加环素DUE标准。相对权重系数排名前3的评价指标分别为适应证(0.1025)、禁忌证(0.1012)、用药方案(0.0965)。112份病历的用药合理性评价中,完全合理($C_i = 1.00$)24份(21.43%),优秀($0.90 \leq C_i < 1.00$)52份(46.43%),良好($0.80 \leq C_i < 0.90$)34份(30.36%),基本合理($0.60 \leq C_i < 0.80$)2份(1.79%)。适应证、用药方案、疗程、药品不良反应、联合用药是替加环素临床使用中亟须提升的关键指标($P < 0.05$)。结论 基于AHM-加权TOPSIS法建立的替加环素合理用药评价体系具有综合、客观的优势,可切实应用于药物合理性评价。该院替加环素的使用总体较合理,但仍需着重关注具有较大提升空间的高权重指标,以进一步降低用药风险,提升药物临床合理应用水平。

关键词:替加环素;属性层次模型;加权优劣解距离法;合理性评价

Evaluation of Rational Use of Tigecycline for Injection Based on Attribute Hierarchy Model - Weighted TOPSIS

LI Han, LIU Dong, JIANG Fengli, ZHANG Jin, WU Yiping, ZHANG Xiaoyu

(Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi, China 721000)

Abstract: Objective To evaluate the rational use of Tigecycline for Injection, and to provide a reference for standardized clinical use of Tigecycline for Injection. **Methods** Based on the package insert of Tigecycline for Injection, the drug utilization evaluation (DUE) criteria of tigecycline was established according to the clinical application evaluation rules, relevant guidelines, and expert consensus of tigecycline. Through the hospital information system (HIS) and rational use monitoring system (PASS), 112 inpatients treated with Tigecycline for Injection from 2022 to 2023 were selected for retrospective analysis. The rational use of tigecycline was evaluated by the Attribute Hierarchy Model (AHM) - Weighted Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution (TOPSIS) method. **Results** A DUE criteria of tigecycline with 17 evaluation indicators was established. The top three evaluation indicators for relative weight coefficient ranking were indications (0.1025), contraindications (0.1012), and medication regimen (0.0965). Among the 112 medical records evaluated for rational drug use, 24 medical records (21.43%) were completely reasonable ($C_i = 1.00$), 52 medical records (46.43%) were excellent ($0.90 \leq C_i < 1.00$), 34 medical records (30.36%) were good ($0.80 \leq C_i < 0.90$), and two medical records (1.79%) were basically reasonable ($0.60 \leq C_i < 0.80$). Indications, medication regimen, course of treatment, adverse drug reactions, and combination therapy were key indicators that urgently need improvement in the clinical use of tigecycline. **Conclusion** The evaluation system for the rational use of tigecycline established based on the AHM - weighted TOPSIS method has the advantages of being comprehensive and objective, and can be practically applied to the evaluation of drug rationality. The overall use of tigecycline in the hospital is reasonable, but it is still necessary to focus on high-weight indicators with significant room for improvement, in order to further reduce medication risks and enhance the rationality level of drug use in clinical practice.

Key words: tegacycline; attribute hierarchy model; weighted TOPSIS method; rationality evaluation

替加环素为新型广谱甘氨酸环素类抗菌药物,除铜绿假单胞菌及部分变性杆菌外,对革兰阳性球菌、革

*基金项目:陕西省科技计划项目[2022SF-569]。

第一作者:李晗,女,硕士,药师,研究方向为医院合理用药评价,(电话)0917-3397540(电子信箱)LHlihanlp@163.com。

[△]通信作者:张晓钰,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院合理用药评价,(电子信箱)zhangsmallyu@163.com。

463-467.

[19] 梁碧怡,杨惠霞,黄小梅,等.3种第三代四环素类抗菌药物ADE信号的挖掘与分析[J].中国药房,2024,35(9):1123-1128.

[20] ZHANG X, PAN J, ZHANG X, et al. Safety profiles of tetracycline - class drugs: a pharmacovigilance analysis of the

FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 4(1):1-10.

[21] XIONG CY, YANG YM, ZHOU Y, et al. Systematic analysis of the adverse effects of commonly used clinical tetracycline drugs based on the FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024, 19(1):1-9.

(收稿日期:2024-08-24;修回日期:2025-05-21)

兰阴性杆菌、厌氧菌、非典型病原体等均有良好的活性,是治疗广泛耐药革兰阴性菌的常用药物^[1]。替加环素通过与细菌核糖体 30s 亚基结合,阻止氨酰-转运核糖核酸(tRNA)进入核糖体形成肽链,抑制细菌蛋白质的合成,从而产生抑菌作用,克服了四环素类抗菌药物的核糖体保护和药物特异性外排泵 2 种主要耐药机制,从而扩大了其抗菌谱^[2-3]。在本院开展的特殊使用级抗菌药物专项点评活动中,临床药师发现替加环素的临床应用存在超适应证用药、剂量与用法不当、超疗程用药等问题。为降低用药风险,构建科学、合理的用药评估标准显得尤为迫切。传统的处方点评方法仅限于对药物利用评价(DUE)细则中单一指标的评估,无法全面反映药物使用的合理性。优劣解距离(TOPSIS)法是一种基于归一化初始数据矩阵,通过计算各评价方案与理想最优解及最劣解间的距离,从而对方案优劣进行排序的方法^[4-5]。目前,该方法已被用于评估药品使用的合理性^[6-7],但 TOPSIS 法在评价过程中未考虑各评价指标的权重问题。属性层次模型(AHM)能为评价指标赋予相应权重,使评价过程更合理、简洁和精确^[8]。结合 AHM 与加权 TOPSIS 法,通过为各评价指标赋予不同权重,并对每份病例进行评分,可实现更客观的评价过程^[9-10]。故本研究中构建了 AHM-加权 TOPSIS 法评价体系,并用于评价替加环素的用药合理性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)和合理用药监测系统(PASS)抽取 2022 年至 2023 年使用注射用替加环素(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20133044,规格为每支 50 mg)的住院患者信息,进行回顾性分析。排除入院 72 h 内死亡或自动出院、临时用药、病例信息不完整的患者,最终共纳入 112 例。其中,男 74 例(66.07%),女 38 例(33.93%);年龄(65±12)岁;肝功能评分(6.00±0.67)分;住院天数(30±16)d;分布全院 14 个科室,主要为重症医学科(36 例)、呼吸与危重症医学科(29 例)、血液病科(15 例)、神经外科(9 例)。

1.2 方法与评价标准

DUE 评价标准制订:根据注射用替加环素药品说明书,参考《替加环素临床应用评价细则》^[11],并结合相关诊疗指南及权威研究^[12-15],与高级职称的临床药师和特殊使用级抗菌药物会诊专家详细讨论,并制订评价细则。详见表 1。

评价指标赋分与权重计算:基于 AMH 赋权法确定 DUE 标准中每个评价指标的相对权重, μ_{ij} 代表 U_i 相较 U_j 的相对权重($i \neq j$),由相对比例标度(a_{ij})按公式(1)计算,需满足 $\mu_{ji} \geq 0, \mu_{ij} \geq 0$ 且 $\mu_{ij} + \mu_{ji} = 1, \mu_{ii} = 0$ 。构建相对属性测定判断矩阵,按公式(2)检验一致性,按公式(3)

表 1 注射用替加环素药物利用评价标准与评价指标相对权重系数

Tab. 1 DUE criteria of Tigecycline for Injection and relative weight coefficient of evaluation indicators

评价项目	评价指标 (相对权重系数)	评价细则	评价结果
管理	处方权限(0.078 5)	1. 由具有高级职称的医师开具,且有信息化支持	10分:符合1;0分:不符合1
	会诊记录(0.081 0)	1. 及时由院内或院外特殊使用级抗菌药物会诊专家会诊,并详细、规范填写会诊记录	10分:符合1;0分:不符合1
	病程记录(0.083 4)	1. 越权使用,24 h 内有相应病程记录;2. 完整记录药物使用疗程	10分:符合1和2;0分:不符合1和2
	专档登记(0.076 3)	1. 按本院专档管理文件进行专档登记	10分:符合1;0分:不符合1
	培训考核(0.081 5)	1. 授权特殊使用级抗菌药物处方及会诊权限前对医师有培训及考核,且记录完整;2. 对已授权医师有定期培训及考核,且记录完整	10分:符合1和2;0分:不符合1和2
用药	处方点评(0.076 9)	1. 临床药师定期点评药物使用情况,对相应科室存在的问题进行及时反馈,且反馈记录完整	10分:符合1;0分:不符合1
	适应证(0.102 5)	1. 复杂性腹腔感染,复杂性皮肤和软组织感染,社区获得性肺炎的重症患者;2. 多重耐药鲍曼不动杆菌感染,碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染(不包括中枢神经系统和尿路感染);3. 敏感菌引起的医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎;4. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)和抗碳青霉烯类肠杆菌(CRE)引起的颅内感染;5. 继发性菌血症;6. 抗感染治疗或碳青霉烯类抗菌药物治疗1周后无效、药敏试验显示广泛耐药或多耐药菌感染的中性粒细胞缺乏伴发热	10分:符合1-6任意1条; 0分:不符合1-6任意1条
	禁忌证(0.101 2)	1. 对本药任何成分过敏者禁用;2. 已知四环素过敏者慎用	10分:符合1和2;0分:不符合1和2
	特殊人群(0.092 0)	1. 妊娠期:知已效应,避免使用;2. 哺乳期:谨慎使用;3. 儿童:18岁以下不推荐使用,8岁以下禁用	10分:符合1-3;0分:不符合1-3
	用法(0.081 9)	1. 给药途径:静脉滴注;2. 溶剂:0.9%氯化钠注射液,5%葡萄糖注射液,乳酸林格氏注射液配成质量浓度为10 mg/mL;3. 药物最高质量浓度:1 mg/mL;4. 滴注时间:30~60 min;5. 配伍禁忌:不与两性霉素B、两性霉素B脂质体复合物、地西泮、艾美拉唑、奥美拉唑等同一Y型管给药	10分:符合1-5;0分:不符合1-5

续表 1 注射用替加环素药物利用评价标准与评价指标相对权重系数
Continued Tab. 1 DUE criteria of Tigecycline for Injection and relative weight coefficient of evaluation indicators

评价项目	评价指标 (相对权重系数)	评价细则	评价结果
用药方案	(0.096 5)	1. 首剂负荷剂量 100 mg, 维持剂量 50 mg, 每 12 h 1 次 (q12 h); 8~11 岁, 1.2 mg/kg, q12 h, 最大剂量为 50 mg, q12 h; 12~17 岁, 50 mg, q12 h; 2. 肝功能不全: 轻、中度肝功能不全 (Child-Pugh A 级和 B 级) 患者无须调整剂量; 重度肝功能损害 (Child-Pugh C 级) 患者调整为首次负荷剂量 100 mg, 维持剂量 25 mg, q12 h, 并密切监测肝功能; 3. 治疗医院获得性肺炎 (HAP) 或呼吸机相关性肺炎 (VAP), 可增加剂量, 维持剂量可达 100 mg, q12 h; 治疗考虑由 CRE 和 CRAB 引起的重症感染, 维持剂量可达 100 mg	10 分: 符合 1-3; 0 分: 不符合 1-3
疗程	(0.084 2)	1. 复杂性皮肤和皮肤软组织感染或复杂性腹腔感染推荐疗程为 5~14 d; 2. 社区获得性细菌性肺炎推荐疗程为 7~14 d; 3. 中性粒细胞缺乏伴发热患者细菌性肺炎推荐疗程为 7~14 d	10 分: 符合 1-3 任意 1 条; 0 分: 不符合 1-3 任意 1 条
联合用药	(0.085 3)	1. 广泛耐药革兰阴性菌感染不宜单用替加环素; 2. 与头孢哌酮-舒巴坦或氨苄西林-舒巴坦、碳青霉烯类抗菌药物、多黏菌素等 2~3 种药物联合治疗 CRAB; 以多黏菌素或替加环素为基础, 再联用氨基糖苷类、氟喹诺酮类抗菌药物或米诺环素等治疗 CRE	10 分: 符合 1 或 2; 0 分: 不符合 1 或 2
药物相互作用	(0.081 6)	1. 轻度降低地高辛血药浓度, 无须调整剂量; 2. 升高华法林血药浓度, 联用时应检测凝血酶原时间或其他合适的抗凝试验; 3. 降低口服避孕药作用	10 分: 符合 1-3; 0 分: 不符合 1-3
病原学检测	(0.086 6)	1. 用药前应有相应病原学送检或院外有效病原学控制证据 (细菌培养结果)	10 分: 符合 1; 0 分: 不符合 1
药品不良反应 (ADR)	(0.083 2)	1. 密切监测肝脏不良反应、胰腺炎、过敏等 ADR, 若发生 ADR, 应妥善处理并上报中国药物警戒系统 (CHPS)	10 分: 符合 1; 0 分: 不符合 1
用药结果	疗效评价 (0.084 5)	1. 治疗中应有血常规、降钙素原、细菌培养等动态实验室检查; 2. 病程记录体证明显改善	10 分: 符合 1 和 2; 0 分: 不符合 1 和 2

计算每个评价指标的相对权重系数 (W_{ij})。结果排名前 3 的 DUE 评价指标分别为适应证、禁忌证、用药方案, 相对权重系数分别为 0.102 5, 0.101 2, 0.096 5。详见表 1。

$$f(x) = \begin{cases} \frac{\beta k}{\beta k + 1}, a_{ij} = k \\ \frac{1}{\beta k + 1}, a_{ij} = \frac{1}{k} \\ 0.5, a_{ij} = 1, i \neq j \\ 0, a_{ij}, i = j \end{cases} \quad (1)$$

$$g(x) = \begin{cases} 1, x > 0.5 \\ 0, x \leq 0.5 \end{cases} \quad (2)$$
$$Q_i = \{j / g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\}$$

$$g(\mu_{ij}) - g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ij})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n$$
$$W_{ij} = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad (3)$$

病历数据库建立: 按 DUE 标准中的 17 个评价指标, 对 112 份病历进行回顾性打分, 10 分为合理, 0 分为不合理。采用 Excel 软件记录每份病历的打分结果, 建立病历分析数据库。

加权 TOPSIS 法评价药物使用合理性: 确定评价指标的相对权重系数后, 采用加权 TOPSIS 法, 按公式 (4) 和公式 (5) 建立理想状态下最优方案 (Z^+_{ij}) 和最劣方案 (Z^-_{ij}) 的集合, 并按公式 (6) 计算每个病例与最优方案的相对接近度 (C_i)。 $C_i = 1.00$ 为用药完全合理, $0.90 \leq C_i < 1.00$ 为优秀, $0.80 \leq C_i < 0.90$ 为良好, $0.60 \leq C_i < 0.80$ 为基本

合理, $C_i < 0.60$ 为不合理。最优方案为符合 17 项评价指标并每项赋值 10 分, 最劣方案为不符合每项评价指标并每项赋值 0 分。

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

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j (Z_{ij} - Z_{ij}^-)]^2} \quad (5)$$

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-), 0 \leq C_i \leq 1.00 \quad (6)$$

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 DUE 评价结果

2.1 替加环素使用合理性

采用 AHM-加权 TOPSIS 法对 112 份病历的替加环素使用合理性的评价结果显示, C_i 均大于 0.60, 临床用药均基本合理。其中, 用药完全合理 ($C_i = 1.00$) 24 份 (21.43%), 优秀 ($0.90 \leq C_i < 1.00$) 52 份 (46.43%), 良好 ($0.80 \leq C_i < 0.90$) 34 份 (30.36%), 基本合理 ($0.60 \leq C_i < 0.80$) 2 份 (1.79%)。

2.2 DUE 评分与合理性评价结果

17 项评价指标中, 禁忌证、用法、培训考核、药物相互作用、会诊记录、处方权限、处方点评、专档登记、特殊人群、疗效评价和病程记录的评分均为最优解, 即完全合理; 适应证、用药方案、疗程、药品不良反应 (ADR)、联合用药和病原学检测是影响 C_i 评分的关键指标, 除病原学检测外, 其余指标均有显著差异 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 DUE 评分与合理性评价结果
Tab. 2 DUE scores and results of rationality evaluation

评价指标	评分 (分)	合理性评价结果(例)					χ^2 值	P 值
		完全合理	优秀	良好	基本合理	合计		
适应证	0	0	1	4	1	6	9.180	0.014
	10	24	51	30	1	106		
用药方案	0	0	20	29	2	51	51.236	<0.001
	10	24	32	5	0	61		
病原学检测	0	0	0	1	0	1	4.423	0.536
	10	24	52	33	2	111		
疗程	0	0	17	21	2	40	30.438	<0.001
	10	24	35	13	0	72		
ADR	0	0	15	10	1	26	12.534	0.003
	10	24	37	24	1	86		
联合用药	0	0	1	12	2	15	29.966	<0.001
	10	24	51	22	0	97		

3 讨论

3.1 用药合理性评价体系建立

药物临床综合评价为多属性问题,需科学、精准的评价方法。AHM-加权TOPSIS法可较好地处理多属性决策问题,通过对各评价指标两两比较、赋权、赋分,综合多个主观和客观因素,可有效避免将评价结果简单地分为合理和不合理,更形象地显示被评价药物的使用与最优方案的接近程度^[16-17]。常规特殊使用级抗菌药物专项点评时仅评估替加环素临床应用中的超适应证使用、用法用量不当、超疗程使用等单一问题,无法全面评价其使用合理性。本研究中依据药品说明书、诊疗规范、循证医学文献,并与临床医师、药师深入讨论,制订了适用于本院的替加环素 DUE 标准。采用 AHM-加权TOPSIS法,在各项指标赋予不同权重的基础上,对每份病历进行综合评价,通过精确的量化 C_i 值,可直观地反映替加环素的合理使用情况,并揭示本院在使用过程中需重点关注的问题。

3.2 临床使用综合评价结果

本研究中采用 AHM-加权TOPSIS法点评了 112 份使用了替加环素的病历,结果显示,本院替加环素的使用总体较合理(C_i 均大于 0.60),但个别评价指标尚未达到完全合理,如适应证、用药方案、疗程、联合用药、ADR 等。这些关键指标还存在问题,需进一步完善,以促进本院替加环素的合理使用。

适应证方面:本研究中 6 例患者使用替加环素治疗由屎肠球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等病原体引起的感染,从药物的抗菌谱、抗菌作用、分布等因素分析,替加环素也可作为治疗上述感染的可选择药物,但仍需根据病原学检测结果选择最适宜的药物。

用药方案与疗程方面:本研究中 6 例患者肝功能评分在用药前已达 Child-Pugh C 级,但在使用该药时并未针对其个体情况进行相应的剂量调整;44 例患者未按药品说明书首剂剂量加倍;40 例患者存在用药疗程过短,未达到临床疗效或感染指标好转、多次细菌培养阴性、持续用药指征不明确等问题。根据《抗菌药物指导原则》及药品说明书,不规范的用药方案将增加 ADR 的发生风险,故建议严格、规范用药方案和疗程管理,以确保用药的安全性和有效性。

联合用药方面:临床研究揭示了替加环素在组织中的广泛分布及其血药浓度相对较低的特性。故该药通常联用具有协同效应的抗菌药物,以增强临床疗效,降低死亡率,抑制细菌耐药性的产生^[1,18]。本研究中 15 例患者未联合用药,临床实践中应重视合理的联合用药,以减少细菌耐药。

ADR 方面:本研究中出现了 5 例肝功能损伤,6 例消化道或泌尿系统出血,15 例低纤维蛋白原血症。研究表明,替加环素可影响患者的凝血功能,导致凝血功能障碍^[19-20]。故临床应用替加环素时应密切监测患者的肝功能指标及凝血功能,发生异常时及时处理,尤其应关注肝、肾功能减退的老年患者。

3.3 结语

本院替加环素的用药总体合理,但在适应证、用药方案、疗程、ADR、联合用药等方面仍有待进一步改进。为严格规范替加环素的合理使用,本院在过去 2 年中实施了多项措施,包括要求会诊专家、科室主任、开具医嘱的医师、审方药师、临床药师等多方共同参与,事前严格审核与干预用药指征。通过这些措施,本院替加环素用药的相关问题已减少,本研究结果与本院当前实际情况高度一致。采用 AHM-加权TOPSIS方法对替加环素的使用合理性进行综合评估,不仅能直观地对各科室的用药情况进行专项评价,且有效解决了传统评价方法中单个指标或多个指标被同等对待的不合理问题。此方法不仅揭示了本院在用药过程中存在的不足,也显著提升了临床医师对此类评价的认可度。本院将继续完善评价标准,精细化指标,以推动替加环素的临床合理应用。

参考文献

[1] 中国医师教育协会感染疾病专业委员会,中华结核和呼吸杂志编辑委员会,中国药学会药物临床评价研究专业委员会,等. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015,38(6):410-444.
[2] 辛海莉,刘 强,闫赋琴. 替加环素临床应用合理性分析[J]. 中国药业,2019,28(23):81-84.
[3] KECHAGIAS KS,CHOREPSIMA S,TRIARIDES N,et al. Tigecycline for the treatment of patients with Clostridium difficile infection: an update of the clinical evidence[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020,39(6):1053-1058.