细胞亚群表达特征及与患儿预后的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(4): 613-616.
[35] 赵婷, 宋颖, 张喜莲. 二陈汤治疗腺样体肥大的作用机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 476-481.
[36] 尹芳, 胡月圆, 易娟, 等. 李斯特菌溶血素通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进呼吸道上皮细胞炎症反应及 MUC5AC 表达[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 282-286.
[37] 夏杰, 徐小敏, 张其梅. 抑制 p38/p53 信号通路对癫痫大鼠神经元损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1666-1669.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-03-11　修回日期:2023-04-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.003

· 论著 ·

基于加权逼近理想解排序法建立儿童注射用伏立康唑的药物利用评价细则

韩兆欢[1],赵兴辉[1],安琪[1],孙丽[1],赵蕾[2](1.徐州医科大学附属徐州儿童医院,江苏徐州　221006;2.徐州医科大学附属医院,江苏徐州　221002)

[摘要]**目的**:建立基于加权逼近理想解排序(TOPSIS)法的儿童注射用伏立康唑药物利用评价(DUE)细则,促进临床合理用药。**方法**:以注射用伏立康唑药品说明书、儿童侵袭性肺部真菌感染诊治专家共识、抗菌药物临床应用指导原则和相关指南为依据,建立基于 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康唑的 DUE 细则,依据建立 DUE 细则回顾性评价我院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月伏立康唑使用情况。**结果**:208 份评价病历加权 TOPSIS 法评价显示,与最优方案最高接近度为 88.92%,最低接近度为 35.27%;相对接近度<60%的 21 例(10.10%),相对接近度 60%~<70%的 22 例(10.58%),相对接近度 70%~<80%的 148 例(71.15%),相对接近度 80%~<90%的 17 例(8.17%),没有相对接近度≥90%的病历。**结论**:基于加权 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康 DUE 细则可以用于伏立康唑在儿童的用药合理性评价,评价结果显示我院注射用伏立康唑临床应用中基本合理,仍需进一步加强管控。

[关键词]儿童;加权逼近理想解排序法;伏立康唑;药物利用评价;合理用药
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0010-04

Drug Utilization Evaluation of Voriconazole for Injection in Children Based on Weighted Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution Method

Han Zhaohuan[1], Zhao Xinghui[1], An Qi[1], Sun Li[1], Zhao Lei[2](1. *The Affiliated Xuzhou Children's Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou* 221006, *China*; 2. *The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou* 221002, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish the drug utilization evaluation (DUE) of voriconazole for injection in children based on weighted technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method, so as to promote its rational clinical application. **Methods**: The DUE of voriconazole for injection in children based on weighted TOPSIS method was established with reference to drug instructions, expert consensus on clinical practice of invasive pulmonary fungal infections in children and the relevant guidelines. The application of voriconazole in our hospital from Jan. 2019 to Jun. 2022 were retrospectively evaluated according to the established evaluation criteria. **Results**: The evaluation of 208 medical orders by weighted TOPSIS method showed that the highest approximation to the optimal scheme was 88.92%, and the lowest approximation was 35.27%. There were 21 cases (10.10%) in relative proximity <60%, 22 cases (10.58%) in relative proximity from 60% to <70%, 148 cases (71.15%) in relative proximity from 70% to <80%, 17 cases (8.17%) in relative proximity from 80% to <90%, and no case in relative proximity ≥90%. **Conclusion**: The DUE of voriconazole for injection in children based on weighted TOPSIS method can be used to evaluate the rationality of voriconazole for injection in children. The evaluation results show that the clinical application of voriconazole for injection in our hospital is basically reasonable, yet there are still irrational application of voriconazole, which needs to be further strengthened.

[**Keywords**]children; weighted technique for order preference by similarity to ideal solution method; voriconazole; drug utilization evaluation; rational drug application

基金项目:徐州市卫生健康委员会 2021 年度药学科研课题,编号 XWYXKY202105;徐州市儿童医院院课题,编号 22040426。
作者简介:韩兆欢(1984.10-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: han_zhao_huan@126.com。
通信作者:赵蕾(1985.03-),女,大学本科,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 247879976@qq.com。

伏立康唑是具有广谱抗真菌活性的第二代三唑类抗真菌药物，被美国感染病学会（IDSA）指南推荐为侵袭性曲霉菌感染的首选治疗药物[1]。由于伏立康唑在临床使用过程中受多种因素影响，临床应用中其治疗指数窄，药动学和药效学个体差异较大，患者对药物的反应也不完全相同。不同年龄阶段儿童肝脏发育程度不同，肝药酶活性与药物的代谢能力存在较大差异，因此对儿童人群合理使用伏立康唑尤为重要，以确保伏立康唑的浓度在治疗窗内，提高临床疗效，减少不良反应发生。目前已有适用于成人的伏立康唑药物利用评价（DUE）标准[2]，对于儿童用药该标准评价细则仅在“特殊人群”中提及 2 岁以下儿童不推荐使用，鉴于儿童是一个特殊用药群体，该评价标准不能直接用于指导儿童用药，建立针对儿童的注射用伏立康唑 DUE 标准具有重要意义。

逼近理想解排序（technique for order preference by similarity to ideal solution，TOPSIS）法是一种根据与理想方案相似性的顺序决策方案的技术，常用于医疗质量综合评价的决策分析[3-4]。其基本原理是对原始矩阵进行同趋化和归一化，从有限方案中分别找出最优和最劣的方案，计算各评价对象与最优和最劣方案间的距离[5]。鉴于目前我国尚无注射用伏立康唑在儿童的 DUE 标准，本研究以注射用伏立康唑药品说明书为基础，参考相关指南和文献，建立基于加权 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康唑 DUE 细则，并在徐州医科大学附属徐州儿童医院进行验证，以此判断我院临床使用注射用伏立康唑的合理性，以便进一步开展药学干预，促进伏立康唑在儿童抗真菌治疗中的合理应用。

1 资料和方法

1.1 资料来源

利用大通合理用药系统（上海大通医药信息技术有限公司，版本号 V1.2.09）抽取我院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月病历资料完整的使用注射用伏立康唑的归档病历，共计 208 份。

1.2 研究方法

1.2.1 基于加权 TOPSIS 法的儿童注射用伏立康唑 DUE 标准 本研究以注射用伏立康唑药品说明书（Pharmacia & Upjohn Company 及珠海亿邦制药股份有限公司）为基础，参考中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南（2009 版）》[6]、中华医学会儿科学分会制定的《儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识（2022 版）》[7]，中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会制定的《伏立康唑个体化用药指南（2018 版）》[8]、中国医师协会血液科医师分会制定的《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则（第六次修订版）》[9]、《抗菌药物临床应用指导原则（2015 版）》等，结合我院临床实际使用情况，针对注射用伏立康唑使用进行全过程管理，从指征、过程和结果等方面考虑，确定了 6 个一级评价指标、18 个二级评价指标，初步建立基于加权 TOPSIS 法的注射用伏立康唑在儿童的 DUE 细则，征求具有高级职称的临床医学专家（6 名）、药学专家（6 名）意见完善 DUE 细则，最终制定儿童患者注射用伏立康唑 DUE 细则，参照评价细则对每份评价病历的具体指标进行用药合理性评价，见表 1。

1.2.2 确立评价指标的相对权重 查阅相关文献[13]，选用属性层次分析（AHM）法对评价细则中的二级指标进行评价，根据评价结果计算出各二级指标的相对权重。本次共拟定 18 个二级指标，用 $N_1 \sim N_{18}$ 表示，比较指标 N_i 相对于 $N_j(i \neq j)$ 的相对重要性 μ_{ij} 和 μ_{ji}，两者满足 μ_{ij} 及 μ_{ji} 均 $\geqslant 0$ 且 $\mu_{ij}+\mu_{ji}=1$；从而构建相对属性测定判断矩阵实现相对权重的计算，即当属性判断矩阵满足一致性检验时，指标 N_i 的权重按公式（1）计算。

$$\text{公式（1）：}\omega_c(j)=\frac{2}{n(n-1)}\sum_{j=1}\mu_{ij}$$

1.2.3 收集信息，建立点评数据库 根据大通系统统计病案信息，参照评价细则中的评价依据，临床药师对每份病历进行评价，并将评价结果汇总输入 Excel 表格，建立儿童患者注射用伏立康唑药物利用合理性评价的数据矩阵，分别用 $N_1 \sim N_{18}$ 表示二级评价指标，并按照评价结果赋予相应分值，0（合理）得 10 分，1（不合理）等 0 分，2（部分合理）则根据具体情况得 3 分（无法判断）、5 分（符合其中一项）、7 分（符合其中两项）。

1.2.4 利用加权 TOPSIS 法进行伏立康唑注射剂 DUE 研究 本研究参照文献[14]报道在 Excel 软件中建立“程序”文件，按照本次数据矩阵需求扩展合适的区域范围，将建立的数据矩阵输入建立的“程序”文件原始数据区域，“程序”文件将按照输入的计算公式生成理想状态下的最优方案按公式（2）计算，最劣方案按公式（3）计算，各评价方案与最优方案的加权欧式距离按公式（4）计算，C_i 作为评价治疗方案优劣的依据，C_i 越高，表明越合理。

$$\text{公式（2）：}D_i^{+}\left(D_i^{+}=\sqrt{\sum_{j=1}^{m}w_j\left(a_{ij}-a_{ij}^{+}\right)^2}\right)$$

$$\text{公式（3）：}D_i^{-}\left(D_i^{-}=\sqrt{\sum_{j=1}^{m}w_j\left(a_{ij}-a_{ij}^{-}\right)^2}\right)$$

$$\text{公式（4）：}C_i\left(C_i=\frac{D_i^{-}}{D_i^{+}+D_i^{-}}\right)$$

2 结果

2.1 各二级评价指标的相对权重

通过对 18 个二级指标属性判断矩阵进行一致性检验，满足一致性要求，采用 AHM 赋权法求得 18 个二级指标的属性权重向量（$W_1 \sim W_{18}$），依次为 0.066 9，0.065 7，0.063 8，0.043 8，0.043 1，0.063 5，0.045 1，0.043 2，0.043 4，0.044 8，0.042 7，0.057 6，0.061 9，0.059 3，0.064 1，0.064 4，0.063 3，0.063 3。

2.2 病历加权 TOPSIS 法评价结果

208 份病历的患儿年龄为 10 个月～13 岁 9 个月，其

中男 103 例，女 105 例。208 份病历加权 TOPSIS 法评价显示，与最优方案最高接近度为 88.92%，最低接近度为 35.27%。相对接近度<60%的 21 例（10.10%），相对接近度 60%～<70%的 22 例（10.58%），相对接近度 70%～<80%的 148 例（71.15%），相对接近度 80%～<90%的 17 例（8.17%），没有相对接近度≥90%的病历，见表 2。

表 1　儿童注射用伏立康唑 DUE 细则

评价项目	一级指标	二级指标	评价依据	评价结果
用药指征	适应证	诊断	①侵袭性曲霉菌病或念珠菌败血症或足放线病菌属、镰刀菌属感染或侵袭性真菌病或重症真菌感染；②粒细胞缺乏患儿预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗；③用于对其活性成分或赋形剂过敏者	0：符合①或②且不出现③；1：符合③；2：无法判断
		实验室结果	①G/GM 试验阳性；②真菌培养阳性，药敏提示对伏立康唑敏感；③药敏提示对伏立康唑耐药	0：符合①或②且不出现③；1：其他
	联合用药	联合用药指征	①单药不能有效控制的混合感染；②重症真菌感染；③病程记录中分析明确的联合用药	0：符合①或②或③；1：不符合以上情况之一或更多；2：未联合用药
用药过程	管理指标	抗菌药物分级管理	①特殊使用级抗菌药物授权医师开具；②特殊使用级抗菌药物使用会诊	0：符合①且②；1：不符合①或②；2：符合①或②
		病程记录	①病程记录中有会诊记录、使用理由、使用记录、疗效评价	0：符合①；1：其他
	用法用量	用药频次和剂量	①2～<12 岁：A 方案（Pharmacia & Upjohn Company）负荷剂量（第一个 24 h），9 mg/kg，q12h；维持剂量，8 mg/kg q12h；B 方案（珠海亿邦制药股份有限公司）不给予负荷剂量，维持治疗 7 mg/kg，q12h，若患儿不能耐受 7 mg/kg，q12h，可减量到 4 mg/kg，q12h；②12～<18 岁：负荷剂量（第一个 24 h），6 mg/kg，q12h；维持剂量，4 mg/kg，q12h，若患儿不能耐受 4 mg/kg，q12h，可减为 3 mg/kg，q12h；③不推荐用于<2 岁儿童，临床必需时签署知情同意后参照 2～<12 岁儿童方案，使用时监测血清药物浓度，用药期间密切监测毒性反应	0：符合①或②或③；1. 不符合以上情况之一或更多；2：部分符合①或②或③
		给药途径	①静脉滴注	0：符合①；1：其他
		溶媒	①5% GS 或 0.9% NS	0：符合①；1：其他
		配制浓度	①终浓度在 0.5～5.0 mg/mL	0：符合①；1：其他
		输注通路	①禁止与其他药物，包括肠道外营养剂在同一静脉通路中滴注	0：符合①；1：其他
		输注时间	①静脉滴注速度≤3 mg/（kg·h），单瓶滴注时间至少 1 h	0：符合①；1：其他
		肝肾功能影响	①中重度肾功能障碍（肌酐清除率<50 mL/min）改为口服给药；轻中度肝硬化负荷剂量不变，维持剂量减半，用药期间密切监测毒性反应	0：符合①；1：其他
		疗程	①治疗性用药至患儿临床症状稳定，实验室检查阴性，总疗程≤6 个月；②血液病/恶性肿瘤患儿预防治疗至患儿高危因素改善，经验治疗至患儿体温正常、临床症状稳定，诊断驱动治疗应用药至患儿微生物学和/或影像学指标恢复正常	0：符合①或②；1：其他
	药物配伍禁忌及相互作用	药物配伍禁忌及相互作用	①禁止与奥硝唑、万古霉素、头孢米诺配伍[10-12]；②禁止与以下药物联用：异戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、西沙必利、利福平、卡马西平、西罗莫司；③与奥美拉唑、红霉素、氯霉素、奥卡西平等影响 CYP2C19 酶活性的药物联用时需监控药物浓度（谷浓度）	0：符合①且②且③；1：不符合①或②或③；2：其他
用药结果	临床疗效及疗效监测措施	病原学检查	①培养结果阴性	0：符合①；1：其他
		实验室检查	①感染指标明显下降或恢复正常；②胸/腹部 CT 或彩超等影像学检测显示感染灶较前明细改善；③伏立康唑血清药物浓度（谷浓度）在 0.5～5.0 mg/L	0：符合①、②且③；1：不符合①或②或③；2：符合①或②或③
		症状	①病程记录中显示患儿症状明显改善，预防治疗患儿无新发感染症状	0：符合①；1：其他
		体征	①体征恢复正常或明显改善	0：符合①；1：其他

表 2　208 份评价病历相对接近度分布情况

相对接近度	2019 年		2020 年		2021 年		2022 年		合计	
	病历数	占比/%	病历数	占比/%	病历数	占比/%	病历数	占比/%	病历数	占比/%
<60%	8	3.85	12	5.77	1	0.48	0	0.00	21	10.10
60%～<70%	13	6.25	5	2.40	4	1.92	0	0.00	22	10.58
70%～<80%	70	33.65	47	22.60	25	12.02	6	2.88	148	71.15
80%～<90%	1	0.48	1	0.48	7	3.37	8	3.85	17	8.17

3　讨论

目前，加权 TOPSIS 法已被用于医疗机构的药品利用评价[15-17]，结果表明 TOPSIS 法将指标和结果量化归一，结果精密度和区分度更高，研究更深入，相对于传统的药物利用评价方法具有较高优越性与科学性。本研究参照文献[14]在 Excel 软件中建立 TOPSIS 法的计算“程序”，不需购买统计软件，将原始评价数据输入 Excel 就能查看结果，简化了 DUE 的统计过程，操作简单、容易掌握、实用性强，具有可实施性和推广性。

鉴于成人标准的伏立康唑 DUE 细则不能直接用于指导儿童用药，本研究进行了以下改进：（1）鉴于儿童血

液病患儿具有高危侵袭性真菌感染风险，对该类患儿采取经验性抗真菌治疗和诊断驱动治疗是目前临床应对此类风险的常见策略[9]，适应证增加了粒细胞缺乏症患儿预防治疗、经验治疗、诊断驱动治疗；(2)鉴于 GM 值在高危真菌感染风险的血液病患者诊断驱动治疗中的临床意义[1]，参照中华医学会儿科学分会制定的《儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022 版)》[7]，适应证增加了 G/GM 试验阳性患者；(3)用法用量方面，儿童用量大于成人(按照体质量计算)，本研究依照患儿年龄进行分组，从<2 岁、2~<12 岁、12~<18 岁三个年龄段给出了用量依据，同时对不同厂家药物(Pharmacia & Upjohn Company 和珠海亿邦制药股份有限公司)按照说明书列出具体用量；(4)根据用药目的不同，分别就治疗用药和预防用药给出不同的疗程评价依据；(5)药物配伍禁忌及相互作用，通过查阅文献及筛选儿童临床常用药物，增加了万古霉素、头孢米诺、苯巴比妥等配伍禁忌以及影响 CYP2C19 酶活性的药物如奥美拉唑、红霉素等；(6)用药结果评价增加了伏立康唑血清药物浓度检测(谷浓度)项目。

参照相关研究接近度的界定标准[15]，判定 C_i<60%为用药不合理，判定 60%≤C_i≤80%为基本合理，判定 C_i>80%为用药合理。本研究评价的 208 份病历中，用药合理病历 17 例(8.17%)，基本合理用药病历 170 例(81.73%)，不合理病历 21 例(10.10%)。我院儿科临床使用注射用伏立康唑基本合理，合理病历比例呈逐年递增趋势，在抗菌药物分级管理、特殊级抗菌药物使用会诊、给药剂量、溶媒选择、溶液配制、输注时间、药物配伍禁忌及相互作用等指标方面控制较好，表明我院抗菌药物使用管理较规范。我院注射用伏立康唑使用仍存在一些不合理用药现象，如无适应证用药、真菌培养和药敏阳性率低、无指征联合用药、用药疗程不准确、疗效评价缺乏客观依据等，还需加强管理并持续改进。根据查阅的证据，结合本研究发现的问题，为促进合理用药，减少耐药菌的产生，要求临床在使用注射用伏立康唑时一定严格掌握适应证及用法用量，我院已在信息科协助下通过医院信息系统在开具该药物医嘱时对临床医师给予对话框提示，要求临床使用过程中及时监测伏立康唑药物浓度，临床药师根据伏立康唑药物浓度水平及时给出剂量调整意见并做好药学监护，密切观察临床疗效及不良反应，全过程管理注射用伏立康唑在儿童患者的临床应用。由于血液病患儿治疗周期相对较长，化疗次数多，在诊疗条件允许的情况下，将进一步开展 *CYP2C19* 基因检测，结合患儿血药浓度情况建立本地区患儿群体药代动力学模型，在此基础上设计患儿个体化给药方案。

本研究建立的儿童注射用伏立康唑 DUE 细则可用于伏立康唑在儿童的药物应用合理性评价，对规范儿童注射用伏立康唑的临床应用具有一定价值，评价方法及统计学方法实用性强，可推广到其他药物，为临床规范用药提供参考。

参考文献：

[1] 王战芳，高帆，姚贝，等. GM 值在高危真菌感染风险的血液病患者诊断驱动治疗中的临床意义[J]. 现代临床医学，2021，47(2)：93-96.

[2] 冉烁，俞吉，朱裕林. 应用加权 TOPSIS 法评价某院伏立康唑使用情况[J]. 实用医药杂志，2020，37(7)：636-641.

[3] CHEN R C，QIN J H，HUANG C Y，et al. Clinical decision support system for diabetes based on ontology reasoning and TOPSIS analysis [J]. Journal of healthcare engineering，2017，2017：1-14. doi：10.1155/2017/4307508.

[4] ROSIC M，PESIC D，KUKIC D，et al. Method for selection of optimal road safety composite index with examples from DEA and TOPSIS method [J]. Accid Anal Prev，2017，98(1)：277-286.

[5] VIYANCHI A，GHATARI A R，RASEKH H R，et al. Administrative process and criteria ranking for drug entering health insurance list in Iran-TOPSIS-based consensus model [J]. Iran J Pharmaceut Res，2016，15(1)：369-381.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009 版)[J]. 中华儿科杂志，2009，47(2)：96-98.

[7] 中华医学会儿科学分会，中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022 版)[J]. 中华儿科杂志，2022，60(4)：274-282.

[8] CHEN K，ZHANG X，KE X，et al. Individualized medication of voriconazole：a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring，Chinese Pharmacological Society [J]. Ther Drug Monit，2018，40(6)：663-674.

[9] 中国医师协会血液科医师分会，中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志，2020，59(10)：754-763.

[10] 郑三丽. 奥硝唑氯化钠与伏立康唑存在配伍禁忌[J]. 当代护士(下旬刊)，2015(10)：98.

[11] 兰静，唐乐，张薇. 注射用盐酸万古霉素与伏立康唑存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志，2014，20(3)：372.

[12] 江碧艳，方文娟. 注射用伏立康唑与注射用头孢米诺钠存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志，2013(11)：13.

[13] SHEN M，ZENG N，HU J，et al. Weighted TOPSIS method and weighted RSR method in the construction of drug supervision and supply networks in rural areas of Hunan [J]. Journal of Central South University medical sciences，2013，38(3)：301-306.

[14] 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(4)：428-429.

[15] 汪龙，宋佳伟，江洁美，等. 基于加权 TOPSIS 法的肿瘤患者应用重组人粒细胞集落刺激因子合理性评价[J]. 中国新药与临床杂志，2019，38(10)：630-634.

[16] 王桂凤，刘锐锋，李雪芹，等. 基于加权 TOPSIS 法的注射用替加环素药物利用评价[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(4)：381-384.

[17] 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.

(编辑：杨丹)

(收稿日期：2022-12-06　修回日期：2023-05-09)