吡咯替尼临床合理用药评价标准的建立与应用Δ

廖依依[1*]，李　欣[2]，夏耀文[3]，赵红梅[1]，陈青青[4#]（1.海南省肿瘤医院临床药学部，海口　570100；2.海南卫生健康职业学院药学系，海口　570100；3.广东省中医院海南医院药学部，海口　570100；4.海南西部中心医院药学部，海南 儋州　571700）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）06-0742-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.18

摘　要　目的　建立吡咯替尼的临床合理用药评价（DUE）标准，促进其临床合理应用。**方法**　以马来酸吡咯替尼片说明书为基础，以相关指导原则、诊疗指南等为评价依据，结合德尔菲法确定吡咯替尼的DUE标准；采用属性层次模型（AHM）和熵权法（EWM）对DUE标准各指标进行组合赋权，并运用加权逼近理想解排序（TOPSIS）法对海南省肿瘤医院和海南西部中心医院2019年11月—2023年11月使用吡咯替尼的归档病历进行用药合理性评价。**结果**　所建的吡咯替尼DUE标准包括4个一级指标（处方权限、用药指征、用药过程、用药结果）和11个二级指标，组合权重较高的二级指标为给药途径及剂量（0.257）和说明书适应证（0.241）。在纳入的88例归档病历中，用药不合理的有28例（31.82%），用药基本合理的有43例（48.86%），用药合理的有17例（19.32%）；不合理的主要问题包括超说明书适应证（42.05%）、给药途径及剂量不合理（43.18%）。**结论**　基于AHM-EWM-加权TOPSIS法建立吡咯替尼DUE标准，操作性强、评价结果可量化。该药在上述医院的使用整体合理性还有待提高，存在超说明书适应证和给药途径及剂量不合理等问题。

关键词　吡咯替尼；属性层次模型；熵权法；加权逼近理想解排序法；药物合理性评价

Establishment and application of evaluation criteria for rational use of pyrotinib

LIAO Yiyi[1], LI Xin[2], XIA Yaowen[3], ZHAO Hongmei[1], CHEN Qingqing[4] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hainan Health Vocational College, Haikou 570100, China; 3. Dept. of Pharmacy, Guangdong Province Hospital of Chinese Medicine, Hainan Hospital, Haikou 570100, China; 4. Dept. of Pharmacy, Hainan West Central Hospital, Hainan Danzhou 571700, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish drug utilization evaluation (DUE) criteria for pyrotinib to promote its appropriate application in clinical practice. **METHODS** Based on the label of Pyrotinib maleate tablets, with relevant guiding principles and diagnostic and treatment guidelines as the evaluation basis, DUE criteria for pyrotinib were determined through the Delphi method. Attribute hierarchical model (AHM) and entropy weight method (EWM) were used to combine and assign weights to each indicator within the DUE criteria. Additionally, the weighted technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) method was applied to perform rationality evaluation of medication in archived medical records from Hainan Provincial Tumor Hospital and Hainan Western Central Hospital regarding the use of pyrotinib from November 2019 to November 2023. **RESULTS** The established DUE criteria for pyrotinib included 4 primary indicators (prescription authority, indications for use, medication process, and medication outcomes) and 11 secondary indicators. The secondary indicators with higher weights were the route of administration and dosage (0.257) and indications in the label (0.241). Among the 88 archived cases included, there were 28 cases of inappropriate medication (31.82%), 43 cases of generally appropriate medication (48.86%), and 17 cases of appropriate medication (19.32%). The main issues related to inappropriate medication involved off-label use (42.05%) and inappropriate routes of administration and dosage (43.18%). **CONCLUSIONS** DUE criteria for pyrotinib established using the AHM-EWM-weighted TOPSIS method is highly operational and results in quantifiable evaluation outcomes. The overall rationality of the use of pyrotinib in the above hospitals remains to be improved, and there are some issues, like the off-label use, and inappropriate routes of administration and dosage being unreasonable.

KEYWORDS　pyrotinib; AHM; EWM; weighted TOPSIS method; drug utilization evaluation

Δ **基金项目**　海南省卫生健康科技创新联合项目（No. WSJK2024QN028）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：肿瘤药学。E-mail：liaoyylyy@163.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：肿瘤药学。E-mail：chenqq021@163.com

吡咯替尼是一种强效、新型的口服酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）类药物，能不可逆地抑制人表皮生长因子受体1（human epidermal growth factor receptor 1，HER1）、HER2、HER4。马来酸吡咯替尼片（商品名艾瑞妮）由我国自主研发，于2018年8月12日获批上市。临床试验数据表明，该药用于HER2阳性乳腺癌的疗效显著，能提高患者的总体临床反应率，降低其肿瘤标志物水平，是当前最有效的乳腺癌治疗药物之一[1-2]。然而，随着吡咯替尼临床应用的日益广泛，其用药安全性问题（如严重的腹泻、呕吐、手足综合征、白细胞计数降低及中性粒细胞计数降低等）不容忽视；此外，吡咯替尼的不合理使用可能导致治疗延误，造成医药资源的浪费和药源性疾病的发生，值得临床关注。

1996年，美国医院药师协会（American Society of Hospital Pharmacists，ASHP）提出了药物利用评价（drug use evaluation，DUE）这一概念，即将事先拟定的标准用于评估用药的合理性，以便临床对不合理用药情况进行相应干预，进一步改善医疗机构的用药行为[3]。目前，DUE主要用于评价使用广泛、价格高昂且治疗窗窄的药物，能为临床用药提供科学、合理的参考和建议。近年来，我国的DUE研究日益增多，尤其在抗肿瘤药物领域，但尚未见有关吡咯替尼的DUE报道。属性层次模型（attribute hierarchical model，AHM）-熵权法（entropy weight method，EWM）是一种赋予评价指标相应权重的组合赋权法，可避免主、客观因素的干扰，从而使评价过程更清晰，结果更全面、合理[4]。加权逼近理想解排序（technique for order preference by similarity to an ideal solution，TOPSIS）法是一种评估评价对象相对于理想状态优劣的方法，可准确反映各评价指标/方案的优劣[5-6]。AHM-EWM-加权TOPSIS法在DUE等领域得到了广泛应用，并显示出一定的优势[7-8]。基于此，本研究拟建立吡咯替尼的DUE标准，采用AHM-EWM组合赋权法来确定各指标权重，并联合加权TOPSIS法对吡咯替尼在海南省肿瘤医院和海南西部中心医院的使用情况进行评价，以期为该药的合理使用提供参考。

1 资料来源

本研究利用回顾性分析法，按如下标准从海南省肿瘤医院和海南西部中心医院的医院信息管理系统中提取2019年11月－2023年11月使用马来酸吡咯替尼片患者的归档病历。纳入标准包括：（1）医嘱中有马来酸吡咯替尼片；（2）病历信息完整（包括住院医嘱单、入出院诊断、病程记录、护理记录、检查检验报告及费用信息等内容）；（3）患者住院时间＞2 d。排除标准包括：（1）自动出院者；（2）转院者；（3）死亡（与吡咯替尼使用无关）者。

2 研究方法

2.1 吡咯替尼DUE标准（草案）的拟定

本课题组以马来酸吡咯替尼片（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20180013，规格按$C_{32}H_{31}ClN_6O_3$计为80 mg）药品说明书为基础，以《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2022）》、中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）发布的相关指南以及《处方管理办法》《医院处方点评管理规范（试行）》为评价依据，根据ASHP对DUE标准的基本要求，结合吡咯替尼临床应用的具体情况，从处方权限、用药指征、用药过程、用药结果4个方面出发，初步拟定DUE标准（草案）。

2.2 吡咯替尼DUE标准的建立

本研究结合前期医嘱点评发现的问题，采用德尔菲法对DUE标准（草案）的科学性、实用性和可行性进行完善。首先，本课题组邀请13名在三级甲等医院临床药学和临床医学等领域具有高级职称的本地专家组成专家组，根据Likert 5级评分法对上述草案的各项指标进行重要性评分，包括“非常重要（5分）”“重要（4分）”“一般（3分）”“不重要（2分）”“非常不重要（1分）”。然后，以权威系数来衡量专家的权威程度，权威系数为判断依据系数与熟悉程度系数的均值[9]。最后，计算各指标的变异系数（coefficient of variation，CV），CV为重要性评分标准差与其均值的比值，反映专家对某一指标重要性评分的波动程度。本研究以重要性评分均数＞3.5或CV＜0.25为标准[10]，对DUE标准（草案）各指标进行筛选，最终形成吡咯替尼DUE标准。

2.3 吡咯替尼DUE标准的应用

2.3.1 AHM-EWM组合赋权法确定各指标权重

（1）AHM：本研究以专家对各指标评估的重要性评分为变量，采用AHM法计算DUE标准各指标的相对权重（相对权重越大，表示对应指标越重要）[11-12]。首先，本研究将各指标的相对重要性分别记为μ_{ij}和μ_{ji}，μ_{ij}是指第i个指标相对于第j个指标的重要性，μ_{ji}是指第j个指标相对于第i个指标的重要性（$i\neq j$），且第i个指标相对于自身的重要性μ_{ii}为0，$\mu_{ij}+\mu_{ji}=1$[13-14]。随后，构造属性判断矩阵并利用公式①～②进行一致性检验，若满足公式③，则说明判断矩阵一致性良好[13]。最后，利用公式④计算各指标的相对权重W_1。数据均采用WPS Excel计算（下同）。

$$g(\mu_{ij})=\begin{cases}1,\mu_{ij}>0.5\\0,\mu_{ij}\leqslant 0.5\end{cases}\quad\text{公式①}$$

$$Q_i=\{j:g(\mu_{ij})=1,1\leqslant j\leqslant n\}\quad\text{公式②}$$

$$g(\mu_{ij})-g\left\{\sum_{j\in Q_i}g([\mu_{jk}])_i\right\}\geqslant 0,1\leqslant k\leqslant m\quad\text{公式③}$$

$$W_1=\frac{2}{n(n-1)}\sum_{j=1}^{n}\mu_{ij}\quad\text{公式④}$$

式中，$g(\mu_{ij})$、Q_i、$g(\mu_{ik})$均是赋值函数；k表示指标；m为病例的指标个数；$g(\mu_{jk})_i$是变量，表示第i个指标的赋值结果；n表示病例数。

（2）EWM：由于AHM法的赋权具有一定的主观性，

本研究进一步采用EWM获取各指标的客观权重，以保证评价模型更具针对性[4]。利用“2.2”项下DUE标准对纳入患者的用药合理性进行评分，获得病例评分[若评价结果为“A”，赋10分，表示完全合理；若评价结果为“B”，则赋0分，表示完全不合理]；再以上述病例评分为变量，采用EWM计算各指标的客观权重——首先，利用公式⑤和公式⑥对各指标进行归一化处理；然后，利用公式⑦计算第j个指标的信息熵（h_j），再根据公式⑧计算第j个指标的客观权重W_2。

$$r'_{ij}=\frac{r_{ij}-r_{j\min}}{r_{j\max}-r_{j\min}} \quad \text{公式⑤}$$

$$f_{ij}=\frac{r'_{ij}}{\sum_{i=1}^{n}r'_{ij}} \quad \text{公式⑥}$$

$$h_j=-K\sum_{i=1}^{n}f_{ij}\ln f_{ij},K=1/\ln n \quad \text{公式⑦}$$

$$W_2=\frac{1-h_j}{\sum_{k=1}^{m}(1-h_k)} \quad \text{公式⑧}$$

式中，r'_{ij}是二级指标归一化之后的数值；r_{ij}是第i个病例的第j个指标的原始评分数据；$r_{j\min}$和$r_{j\max}$分别是第j个指标数据的最小值和最大值；K是常数。

（3）AHM-EWM组合赋权：利用组合赋权法来计算组合权重——将AHM法计算所得的相对权重与EWM计算所得的客观权重进行加权平均，利用公式⑨得到组合权重W_3[14]。

$$W_3=BW_1+(1-B)W_2 \quad \text{公式⑨}$$

式中，B为系数。为保证组合权重的公平性，本研究视两种方法算得的权重同等重要，故$B=0.5$[15]。

2.3.2　加权TOPSIS法评价吡咯替尼的用药合理性

应用加权TOPSIS法计算各病例与最优方案的相对接近度（C_i）。首先，通过归一化数据矩阵，确定最优方案（Z_{ij}^{+}）和最劣方案（Z_{ij}^{-}）；然后，通过公式⑩～⑪计算得出各病例与Z_{ij}^{+}、Z_{ij}^{-}的差值（即D_i^{+}、D_i^{-}）；最后，根据公式⑫计算各病例与最优方案的C_i。C_i的取值范围为0～1，其值越接近1，代表用药越合理；C_i越接近0，则代表用药越不合理[16]。同时，参考相关文献[15]，本研究设定$C_i\geq0.8$为用药合理，$0.6\leq C_i<0.8$为用药基本合理，$C_i<0.6$为用药不合理。

$$D_i^{+}=\sqrt{\sum_{j=1}^{n}[W_3(Z_{ji}-Z_{ij}^{+})]^2} \quad \text{公式⑩}$$

$$D_i^{-}=\sqrt{\sum_{j=1}^{n}[W_3(Z_{ji}-Z_{ij}^{-})]^2} \quad \text{公式⑪}$$

$$C_i=\frac{D_i^{-}}{(D_i^{+}+D_i^{-})} \quad \text{公式⑫}$$

3　结果

3.1　纳入患者的基本情况

本研究共收集到使用马来酸吡咯替尼片患者的归档病历88份。所涉及的88例患者均为确诊乳腺癌的女性，年龄为36～73岁，体表面积为1.31～2.1 m^2，体重指数为16.4～33.0 kg/m^2。

3.2　吡咯替尼的DUE标准

本研究初拟的DUE标准（草案）含处方权限、用药指征、用药过程、用药结果4个一级指标，以及医师处方权限、给药途径及剂量等13个二级指标（表1）。在优化评价指标的过程中，函询专家对问题的判断依据系数是0.90，熟悉程度系数是0.88，权威系数是0.89（>0.70），说明函询专家具有较高的权威性且咨询结果具有较高的可靠性[10]。专家对吡咯替尼DUE标准（草案）的13个二级指标的重要性进行了评价，有2个指标因重要性评分均数<3.5被删除（表1），最终的吡咯替尼DUE标准包含4个一级指标、11个二级指标（表2）。

表1　吡咯替尼DUE标准各指标的专家遴选结果

一级指标	二级指标	重要性评分最大值	重要性评分最小值	重要性评分（$\bar{x}\pm s$或$\tilde{x}$）	CV	筛选结果
处方权限	医师处方权限	5	4	4.85±0.38	0.08	保留
用药指征	体力状况评估	5	4	4.85±0.38	0.08	保留
	基线实验室指标	5	4	4.92±0.28	0.06	保留
	说明书适应证	5	3	4.69±0.63	0.13	保留
	联合用药	5	4	4.92±0.28	0.06	保留
	禁忌证	5	4	4.92±0.28	0.06	保留
用药过程	给药途径及剂量	5	4	4.85±0.38	0.08	保留
	疗程	5	4	4.85±0.38	0.08	保留
用药结果	疗效评估	5	3	4.62±0.65	0.14	保留
	不良反应监测与处理	5	3	4.69±0.63	0.13	保留
	吡咯替尼/卡培他滨剂量调整原则	5	2	3.39±0.77	0.22	删除
	吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛剂量调整原则	5	2	3.39±0.77	0.22	删除
	停药指征	5	5	5.00	0	保留

3.3　纳入患者的用药合理性评分

88例患者中，各二级指标对应的病例评分总和（即各患者同一指标的评分总和）为500～880分；不合理情况主要为超说明书适应证（42.05%）、给药途径及剂量不合理（43.18%）等。结果见表3。

3.4　各评价指标的组合权重

本吡咯替尼DUE标准的11个二级指标均满足一致性检验，经AHM-EWM组合赋权所得的具体权重如表4所示。其中，给药途径及剂量（0.257）、说明书适应证（0.241）的组合权重较高。

3.5　各评价指标与最优方案的接近程度

利用加权TOPSIS法，得C_i的最高值是1.000，最低值是0.441；$C_i<0.6$的有28例（31.82%），$0.6\leq C_i<0.8$的有43例（48.86%），$C_i\geq0.8$的有17例（19.32%）。

4　讨论

DUE通常指针对药物或疾病开展的持续且基于标准的系统评估，其评价体系能有助于临床及时发现用药

表2　吡咯替尼的DUE标准

一级指标	二级指标	评价依据	评价结果(A为合理,B为不合理)
处方权限	医师处方权限	处方医师具有抗肿瘤药物处方权	A:符合;B:不符合
用药指征	体力状况评估	PS评分0～2分	A:符合;B:不符合
	基线实验室指标	(1)WBC≥3.5×10^9 L^{-1},NEUT≥1.5×10^9 L^{-1},PLT≥100×10^9 L^{-1}; (2)总胆红素≤1.5倍ULN,和/或转氨酶≤1.5倍ULN	A:符合(1)(2);B:(1)(2)均不符合
	说明书适应证	(1)复发/转移性乳腺癌:①本品联合卡培他滨,适用于治疗HER2阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗治疗的复发或转移性乳腺癌患者,使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类药物化疗;②本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合,适用于治疗HER2阳性、晚期未接受过抗HER2治疗的复发或转移性乳腺癌患者。 (2)早期或局部晚期乳腺癌:本品与曲妥珠单抗和多西他赛联合,适用于HER2阳性早期或局部晚期乳腺癌患者的新辅助治疗	A:符合(1)(2)中的任一项;B:(1)(2)均不符合
	联合用药	(1)应避免合并使用CYP3A4强抑制剂伊曲康唑; (2)合并使用CYP3A4中等抑制剂氟康唑时,建议下调吡咯替尼剂量至80 mg; (3)应避免合并使用CYP3A4强诱导剂利福平; (4)应避免合并使用CYP3A4中等诱导剂依非韦伦	A:符合(1)～(4)中的任一项;B:(1)～(4)均不符合
	禁忌证	(1)对马来酸吡咯替尼片各成分过敏的患者; (2)中、重度肝功能不全的患者	A:符合(1)(2)中的任一项;B:(1)(2)均不符合
用药过程	给药途径及剂量	400 mg,qd,餐后30 min内口服,每天同一时间服用;若患者某一天漏服,不需要补服,下次按计划服药即可	A:符合;B:不符合
	疗程	连续服用,每21 d为1个周期	A:符合;B:不符合
用药结果	疗效评估	(1)按《实体瘤疗效评价标准(1.1版)》评估为“有效”,对患者的治疗效果情况进行分析; (2)按《实体瘤疗效评价标准(1.1版)》评估为“无效”,需重新评估患者的病情,并调整治疗方案	A:符合(1)(2)中的任一项;B:(1)(2)均不符合
	不良反应监测与处理	(1)未发生不良反应。 (2)发生不良反应后,参照《常见不良事件评价标准5.0》进行分级,并给予对症治疗、暂停用药和调整剂量等方式处理。吡咯替尼/卡培他滨剂量调整原则——①腹泻:3级或1～2级伴有并发症(≥2级的恶心或呕吐、发热、中性粒细胞减少、便血或脱水或肾损伤),可先暂停卡培他滨;如暂停卡培他滨后3 d仍没有缓解,再停用吡咯替尼,直至上述不良反应恢复至≤1级且并发症痊愈,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)进行剂量调整。②手足综合征:2级,可先停用卡培他滨;如停用卡培他滨后14 d仍不能缓解,再停用吡咯替尼,直至恢复至≤1级,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)或320 mg(第1次)、240 mg(第2次)进行剂量调整。③LVEF下降:LVEF低于正常值下限,或LVEF下降≥2级(至少较基线下降10%)且合并相关症状,需停用吡咯替尼,直至LVEF恢复至正常范围内,且较基线下降<10%,相关症状恢复,按320 mg(第1次)、240 mg(第2次)进行剂量调整。④肝功能异常:≥3级,ALT或AST升高(>5倍ULN)伴总胆红素≤2倍ULN,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)进行剂量调整。⑤其他不良反应:≥2级的非血液学不良反应和≥3级的血液学不良反应,停用吡咯替尼或卡培他滨,直至恢复至≤1级;停用吡咯替尼,直至恢复至≤1级,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)进行剂量调整。吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛剂量调整原则——①腹泻:3级或1～2级伴有并发症(≥2级的恶心或呕吐、发热、NEUT减少、便血、脱水或肾损伤),停用吡咯替尼,直至恢复至≤1级,且并发症消失,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)进行剂量调整。②肝功能异常:3级ALT或AST升高(>5～20倍ULN)或3级血胆红素升高(>3～10倍ULN),停用吡咯替尼,直至恢复至≤1级,按400 mg(第1次)、320 mg(第2次)进行剂量调整。③LVEF下降:LVEF低于正常值下限,或LVEF下降≥2级(至少较基线下降10%)且合并相关的症状,停用吡咯替尼,直至LVEF恢复至正常范围内,且较基线下降<10%,相关症状恢复,按320 mg(第1次)、240 mg(第2次)进行剂量调整。④其他不良反应:≥2级非血液学不良反应(除脱发、疲劳、乏力等外)或≥3级血液学不良反应,停用吡咯替尼,直至恢复至≤1级,按320 mg(第1次)、240 mg(第2次)进行剂量调整	A:符合(1)(2)中的任一项;B:(1)(2)均不符合
	停药指征	(1)腹泻4级; (2)出现重度进展性大疱样皮疹或黏膜病灶的手足组合征; (3)≥2级ALT或AST升高(>3倍ULN)伴总胆红素升高(>2倍ULN)的肝功能异常; (4)需进一步降低剂量至240 mg/d以下; (5)病情出现需要更换抗肿瘤方案的进展	A:符合(1)～(5)中的任一项;B:(1)～(5)均不符合

PS:身体状况;WBC:白细胞计数;NEUT:中性粒细胞计数;PLT:血小板计数;ULN:正常值上限;CYP3A4:细胞色素P450酶3A4亚型;LVEF:左室射血分数;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶。

表3　纳入患者的用药合理性评分

二级指标	不合理率/例(%)	合理率/例(%)	病例评分总和
医师处方权限	9(10.23)	79(89.77)	790
体力状况评估	0(0)	88(100)	880
基线实验室指标	7(7.95)	81(92.05)	810
说明书适应证	37(42.05)	51(57.95)	510
联合用药	1(1.14)	87(98.86)	870
禁忌证	1(1.14)	87(98.86)	870
给药途径及剂量	38(43.18)	50(56.82)	500
疗程	1(1.14)	87(98.86)	870
疗效评估	0(0)	88(100)	880
不良反应监测与处理	6(6.82)	82(93.18)	820
停药指征	6(6.82)	82(93.18)	820

表4　各评价指标的组合权重

二级指标	W_1	W_2	W_3
医师处方权限	0.097	0.073	0.085
体力状况评估	0.038	0	0.019
基线实验室指标	0.057	0.056	0.056
说明书适应证	0.114	0.369	0.241
联合用药	0.083	0.008	0.046
禁忌证	0.087	0.008	0.048
给药途径及剂量	0.132	0.382	0.257
疗程	0.108	0.008	0.058
疗效评估	0.071	0	0.036
不良反应监测与处理	0.114	0.048	0.081
停药指征	0.100	0.048	0.074

过程中存在的问题,从而确保在患者个体水平上合理地使用药物,最终达到用药安全合理的目的[17]。本研究利用AHM-EWM组合赋权法确定了DUE各个指标的组合权重,并结合加权TOPSIS法对88例使用吡咯替尼患者的合理性进行了评价。结果显示,C_i最高为1.000,最低为0.441;仅有31.82%的病历C_i<0.6,提示该药的整体使用合理性还有待提高;不合理指标主要包括超说明书适应证和给药途径及剂量不合理,这两个指标的权重系数较大,分别为0.241、0.257,是判断吡咯替尼用药合理性的重要指标。

4.1 AHM-EWM-加权TOPSIS法评价药物使用合理性的优势与应用

加权TOPSIS法是一种常用的综合评价方法，是根据有限的评价对象与理想化目标的接近程度进行排序的方法，能充分利用原始数据信息、精准反映各指标/方案之间的差距，被广泛应用于选择多指标项目中的最优选项。为了解决不同指标之间的多样性和复杂性，需要在加权TOPSIS分析之前对各指标的权重进行修正，故本研究引入了指标权重校正方法。指标权重的确定方法分为主观赋权法（AHM和层次分析法）、客观赋权法（变异系数法和EWM）和主客观组合权重法（AHM联合EWM）。本研究使用主客观组合权重法能够避免主观偏差和客观片面，使所确定的权重能真实客观地反映实际情况[18]。

4.2 不合理用药问题分析

4.2.1 超说明书适应证

本研究结果显示，涉及超吡咯替尼说明书适应证的病例占比高达42.05%。超适应证用药是指超出药品说明书规定的适应证或给药方案范围而使用药品的行为[19]。由于药品说明书的更新存在滞后性，在晚期恶性肿瘤治疗的临床实践中，抗肿瘤药物的超适应证用药问题较为突出。吡咯替尼说明书推荐的治疗方案是联合卡培他滨或曲妥珠单抗+多西他赛，但笔者在本次研究过程中发现了较多的联合长春瑞滨的情况（21例），尤其是卡培他滨治疗失败的患者。Li等[19]首次报道了吡咯替尼联合长春瑞滨用于晚期HER2阳性乳腺癌患者的真实世界研究数据，结果表明，该方案对晚期HER2阳性乳腺癌难治型患者安全、有效，尤其是未使用拉帕替尼进行二线治疗及脑转移的患者。此外，笔者还在本次研究中发现了联合其他化疗药物（10例）以及单独使用吡咯替尼（6例）治疗的情况。PRETTY研究是一项多中心、前瞻性、观察性的真实世界研究，纳入的治疗方案包括吡咯替尼联合卡培他滨等化疗药物、吡咯替尼联合曲妥珠单抗及其他化疗药物以及吡咯替尼单药治疗等。该研究结果显示，上述方案的整体安全性和有效性良好[20]。但现阶段针对上述超说明书方案，临床尚缺乏高质量的循证医学证据（例如说明书、临床指南或规范推荐），故具体方案仍需进一步优化。

《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2022版）》规定，抗肿瘤药物的临床应用须遵循药品说明书，不能随意超适应证使用。在尚无更好治疗手段等特殊情况下，抗肿瘤药物超适应证用药可采纳的循证医学证据依次为：其他国家或地区药品说明书中已注明的用法，国际权威学会/协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南，国家级学会/协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。抗肿瘤药物的超适应证用药存在较大风险，需要医疗机构对其使用进行更为严格的管理。针对这个情况，临床可从以下几个方面予以改进：（1）可使用已经获批的同类药物进行治疗；（2）不在无循证医学证据或证据等级不明、不足的情况下随意超适应证用药；（3）让患者充分知晓相关信息，并签署知情同意书；（4）更严格地执行相关管理规定，落实备案和申请制度，并严格执行超适应证用药监测、处方审查及点评。

4.2.2 给药途径及剂量不合理

本研究结果显示，涉及吡咯替尼给药途径及剂量不合理的病例占比高达43.18%，均为起始用量达不到标准起始给药剂量400 mg（38例）。由药品说明书可知，腹泻是该药最常见的不良反应（发生率为25.5%～96.9%）。腹泻不仅对患者生活质量有较大影响，且严重腹泻还可造成电解质紊乱并引发其他并发症。针对基础状态较差或依从性较差的患者，临床可在评估其一般状况后使用低起始剂量（240 mg或320 mg），以预防和控制腹泻的发生[20]。尽管有研究者对无法耐受吡咯替尼标准剂量的老年患者（年龄≥65岁）使用了320 mg或240 mg的替代剂量，并取得了不错的疗效[21]，但参考药品说明书的推荐起始剂量（400 mg），本研究纳入患者所用240 mg或320 mg的起始剂量是不合理的。针对这个问题，笔者认为临床可从如下几个方面对腹泻相关不良反应进行管理：（1）对患者进行生活方式干预，包括饮食结构与习惯的调整，并就相应不良反应进行宣讲与教育，指导患者及时就诊；（2）对患者进行药物干预，如给予肠道益生菌、止泻药物等可有效缓解患者腹泻症状的药物；（3）对于经对症治疗后仍未好转的患者，临床可参考药品说明书推荐将吡咯替尼减量或停用。

综上所述，本研究基于AHM-EWM-加权TOPSIS法建立了吡咯替尼的DUE标准，该法操作性强、评价结果可量化。本研究还利用建立的DUE标准评价了吡咯替尼在两家医院的使用合理性，评价结果显示整体使用合理性还有待提高，不合理问题主要为超说明书适应证和给药途径及剂量不合理。针对上述问题，医疗机构需要建立和落实超说明书用药管理措施，重视吡咯替尼给药剂量的准确性问题，及时对患者进行不良反应干预并及时上报、处理，以促进该药的合理使用。

参考文献

[1] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3): 351-360.

[2] XUHONG J C, QI X W, ZHANG Y, et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10): 2103-2119.

[3] 董恒进，陈洁. 临床药物利用评价[J]. 中华医院管理杂志，1998，14(8)：456-458.
DONG H J, CHEN J. The evaluation of clinical drug utili-

zation[J]. Chin J Hosp Adm,1998,14(8):456-458.
[4] 贾开华,于云霞,范秀波,等. 基于AHP-EWM综合赋权和TOPSIS法的多能互补系统综合评价[J]. 中国电力,2023,56(7):228-238.
JIA K H,YU Y X,FAN X B,et al. Multi-criteria comprehensive evaluation of multi-energy complementary system based on AHP-EWM and TOPSIS method[J]. Electr Power,2023,56(7):228-238.
[5] MOVAHHED M K,MOHEBBI M,KOOCHEKI A,et al. Application of TOPSIS to evaluate the effects of different conditions of sonication on eggless cake properties,structure,and mass transfer[J]. J Food Sci,2020,85(5):1479-1488.
[6] LIU C R,FRAZIER P,KUMAR L,et al. Catchment-wide wetland assessment and prioritization using the multi-criteria decision-making method TOPSIS[J]. Environ Manag,2006,38(2):316-326.
[7] XU J,PENG T T,XIE M Y,et al. Pharmacist-led intervention in managing unreasonable use of apatinib based on AHP-TOPSIS analysis[J]. Lat Am J Pharm,2022,41(8):1504-1509.
[8] 曾晔,加鹤萍,杨菁,等. 基于模糊层次分析法-熵权法-逼近理想解排序法的虚拟电厂综合贡献度评估方法[J]. 现代电力,2024,41(1):144-151.
ZENG Y,JIA H P,YANG J,et al. Comprehensive contribution degree evaluation method of virtual power plants based on FAHP-EWM-TOPSIS method[J]. Mod Electr Power,2024,41(1):144-151.
[9] 张若彬,吴秋惠,曹馨瑞,等. 基于德尔菲法构建药师视角下慢性阻塞性肺疾病患者分级管理标准[J]. 中国药房,2024,35(7):860-865.
ZHANG R B,WU Q H,CAO X R,et al. Establishment of hierarchical management standard in patients with chronic obstructive pulmonary disease from the perspective of pharmacists based on Delphi method[J]. China Pharm,2024,35(7):860-865.
[10] 陈国权,江丽,张进华. 基于加权TOPSIS法的重组人凝血因子Ⅶa的药物利用评价[J]. 药物流行病学杂志,2023,32(4):384-390.
CHEN G Q,JIANG L,ZHANG J H. Drug use evaluation of recombinant human coagulation factor Ⅶa based on weighted TOPSIS method[J]. Chin J Pharmacoepidemiol,2023,32(4):384-390.
[11] 甄苓,王来生. 属性层次模型的决策方法与应用[J]. 中国农业大学学报,2000,5(6):8-11.
ZHEN L,WANG L S. The method of decision making and the application of attribute hierarchical model[J]. J China Agric Univ,2000,5(6):8-11.
[12] 王桂凤,李雪芹,刘锐锋,等. 基于加权TOPSIS法的利奈唑胺葡萄糖注射液药物利用评价[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(23):2464-2468.
WANG G F,LI X Q,LIU R F,et al. Evaluation of drug use of linezolid injection based on weighted TOPSIS method[J]. Chin J Hosp Pharm,2021,41(23):2464-2468.
[13] 张军娣,王双双,戎成婷,等. 基于加权优劣解距离法建立注射用卡瑞利珠单抗评价标准及用药合理性评价[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(9):56-61.
ZHANG J D,WANG S S,RONG C T,et al. Evaluation criteria of camrelizumab for injection and rational evaluation of drug use based on weighted TOPSIS method[J]. Clin Med J,2023,21(9):56-61.
[14] 张洋,丘东元,张波,等. 基于层次分析-熵值法的DC-DC变换器组合评价[J/OL]. 北京航空航天大学学报,2023:1-14(2023-11-23)[2024-06-28]. http://doi.org/10.13700/j.bh.1001-5965.2023.0291.
ZHANG Y,QIU D Y,ZHANG B,et al. Comprehensive evaluation of DC-DC converters based on analytic hierarchy process and entropy method[J]. J Beijing Univ Aeronaut Astronaut,2023:1-14(2023-11-23)[2024-06-28]. http://doi.org/10.13700/j.bh.1001-5965.2023.0291.
[15] 刘露,郑丹微,徐乐加. 加权TOPSIS法评价人血白蛋白治疗肝硬化的合理性[J]. 中国药房,2022,33(23):2917-2920.
LIU L,ZHENG D W,XU L J. Rationality evaluation of human albumin in the treatment of liver cirrhosis based on weighted TOPSIS method[J]. China Pharm,2022,33(23):2917-2920.
[16] AFANASJEVA J,BURK M,CUNNINGHAM F F,et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation[J]. Am J Health Syst Pharm,2021,78(2):168-175.
[17] WEI G X,WU M,ZHU H,et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies:evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis[J]. Front Pharmacol,2021,12:616453.
[18] 崔雅莉. 基于AHM模型和熵权法的旅游城市生态安全研究[J]. 贵阳学院学报(自然科学版),2024,19(2):43-47.
CUI Y L. Research on ecological security of tourist cities based on AHM model and entropy weight method[J]. J Guiyang Univ Nat Sci,2024,19(2):43-47.
[19] LI Y,QIU Y X,LI H H,et al. Pyrotinib combined with vinorelbine in HER2-positive metastatic breast cancer:a multicenter retrospective study[J]. Front Oncol,2021,11:664429.
[20] LI Y Q,TONG Z S,WU X H,et al. Real-world treatment patterns and outcomes of pyrotinib-based therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer (PRETTY):a nationwide,prospective,observational study[J]. Int J Cancer,2023,153(10):1809-1818.
[21] LI Y,MA X P,ZHAO Z H,et al. Pyrotinib for elderly patients with advanced HER2-positive breast cancer[J]. Breast Cancer(Dove Med Press),2022,14:405-415.

(收稿日期:2024-07-11 修回日期:2025-01-22)
(编辑:张元媛)