

基于加权 TOPSIS 法的奥沙利铂评价标准的建立及用药合理性评价

刘洪峰, 范秀英*, 张印印(安徽医科大学附属宿州医院, 安徽 宿州 234000)

摘要: 目的 构建基于加权 TOPSIS 法的奥沙利铂药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)标准, 并对其应用的合理性及规范性进行探讨, 为医嘱审核提供参考依据。方法 以奥沙利铂说明书为框架, 结合相关标准及指南建立安徽医科大学附属宿州医院奥沙利铂 DUE 标准, 并采用加权 TOPSIS 法对笔者所在医院 2019 年 6 月—12 月共 246 份病历的奥沙利铂进行 DUE, 并根据评价结果进行分析、评价。结果 对 11 项评价指标进行属性层次模型分析, 结果符合一致性检验, 且 11 项对应的权重值分别是 16.915%, 9.950%, 10.945%, 5.970%, 9.950%, 13.930%, 2.488%, 8.955%, 10.945%, 3.483%, 6.468%; 246 份病例中 C_i 最高为 100%, 最低为 0, $C_i \geq 80\%$ 有 200 例(81.30%), $60\% \leq C_i < 80\%$ 有 24 例(9.76%), $C_i < 60\%$ 有 22 例(8.94%); 不合理用药主要集中在适应证、预处理方案、给药方法、剂量调整及给药顺序。结论 绝大部分患者的奥沙利铂用药符合说明书及相关指南或原则, 仅极小部分患者出现不合理用药情况, 建议依据奥沙利铂用药的原则或指南及说明书规范用药。基于加权 TOPSIS 法的奥沙利铂合理性评价结果直观, 操作方便。

关键词: 加权 TOPSIS 法; 奥沙利铂; 评价标准; 用药合理性

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)12-1615-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221741

引用本文: 刘洪峰, 范秀英, 张印印. 基于加权 TOPSIS 法的奥沙利铂评价标准的建立及用药合理性评价[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1615-1620.

Establishment of Oxaliplatin Evaluation Criteria Based on Weighted TOPSIS Method and Drug Rationality Evaluation

LIU Hongfeng, FAN Xiuying*, ZHANG Yinyin(Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou 234000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To construct a drug utilization evaluation(DUE) standard for oxaliplatin based on the weighted TOPSIS method, and to discuss the rationality and standardization of its application, so as to provide a reference for doctor's order review. **METHODS** Based on the oxaliplatin instruction manual, combined with relevant standards and guidelines, the DUE standard of oxaliplatin in Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University was established. The weighted TOPSIS method was used to evaluate the oxaliplatin DUE of a total of 246 cases in hospital from June to December 2019, and analysis and evaluation according to the evaluation results. **RESULTS** The attribute hierarchical model analysis of 11 evaluation indicators was carried out, and the results conform to the consistency test, and the corresponding weight values of the 11 items were 16.915%, 9.950%, 10.945%, 5.970%, 9.950%, 13.930%, 2.488%, 8.955%, 10.945%, 3.483%, 6.468%; in the 246 cases, the highest C_i was 100%, the lowest was 0, 200 cases(81.30%) with $C_i \geq 80\%$, 24 cases(9.76%) with C_i in the range of 60% to 80%, 22 cases(8.94%) with $C_i < 60\%$; irrational drug use mainly focused on indications, conditioning regimen, administration method, dose adjustment and administration sequence. **CONCLUSION** Most of the patients' oxaliplatin medication complied with the instructions and relevant guidelines or principles, and only a very small number of patients have unreasonable drug use. For medication, it is recommended to standardize medication according to the principles or guidelines and instructions for oxaliplatin medication. The evaluation results of the rationality of oxaliplatin based on the weighted TOPSIS method are intuitive and easy to operate.

KEYWORDS: weighted TOPSIS method; oxaliplatin; evaluation criteria; rationality of medication

奥沙利铂属于继顺铂、卡铂后的第 3 代铂类药物, 其在细胞毒性、抗肿瘤谱、药动力、药效方面均与前 2 代存在较大差异, 尤其在对耐顺铂、卡铂的肿瘤也存在活性, 且未出现交叉性耐药性^[1-2]。另外, 奥沙利铂对肝、胃肠道、骨髓和肾的毒性

相较于卡铂和顺铂有明显减轻, 其耐受性较好^[3]。随着奥沙利铂药物的广泛应用, 安徽医科大学附属宿州医院在对临床用药点评以及监测过程中发现奥沙利铂存在用法用量不合理、超适应证用药、剂量调整不合理、用药顺序不合理等现象。因此,

作者简介: 刘洪峰, 男, 副主任药师
931754640@qq.com

E-mail: liuhongfeng2022@126.com

*通信作者: 范秀英, 女, 主任药师

E-mail:

建立奥沙利铂利用评价标准可有助于其在临床治疗中的合理使用。优劣解距离法(technique for order preference by similarity to solution, TOPSIS)是一种常用在系统工程中对有限方案中的多目标进行决策分析的方法,其原理是对方案中的原始数据矩阵实行归一化及同趋化,并寻找出在理想状态下的最劣方案和最优方案,再通过计算评估评价指标与最劣方案和最优方案之间相对接近程度对评价指标的优劣性进行判断,最优方案与最终结果间的差值越小,表明越合理^[4]。目前, TOPSIS 法已被应用在药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)方面^[5-6],该法在药物评价标准建立时,还能对整体作出合理性评价,但此方法存在的不足之处在于未对各评价标准赋予权重,因此,在 TOPSIS 法的基础上结合属性层次模型(attribute hierarchical model, AHM),并赋予评价标准权重,可让评价结果更准确、简明、合理,其中 AHM 是基于球赛模型,通过对同一准则下各指标的相对权重进行排序。此外,相较于传统评价方法, TOPSIS 法避免了数据的主观性评价,不需要目标函数,不用通过检验,而且能够很好地刻画多个影响指标的综合影响力度。另外,传统的药物评价标准的内容更新不及时,不利于临床用药的点评。而且目前国内外尚未见基于加权 TOPSIS 法对奥沙利铂药物的合理应用进行评估,基于此,本研究对笔者所在医院住院患者的奥沙利铂临床使用情况作回顾性研究,通过制订 DUE 标准并采用加权 TOPSIS 法评价其使用合理性,以期为奥沙利铂在临床中的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息管理系统(hospital information system, HIS)选取 2019 年 6 月—12 月在笔者所在医院采用注射用奥沙利铂治疗的归档病历 246 份。纳入病例标准:①用药信息完整;②患者资料完整;③病程记录完整。本研究通过笔者所在医院伦理委员会审批(批件号:201904012)。

1.2 DUE 标准的建立

以奥沙利铂说明书作为框架,与《抗肿瘤处方审核专家共识》(肝癌、结直肠癌、肺癌)^[7-9]、《超药品说明书用药目录》^[10]、《抗肿瘤药物处方点评指南》^[11]、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[12]、奥沙利铂临床相关的诊疗指南相结

合,并通过中国知网、万方、维普、美国国立综合癌症网站及 PubMed 数据库检索相关文献,并采用 DUE 操作指南作为标准,建立符合医院实际情况的注射用奥沙利铂 DUE 评估标准。组织处方点评小组及抗肿瘤临床药师一起讨论,结合药物药效学、药动学、理化性质等对评价标准进行再次修订。最终制订出奥沙利铂的 DUE 评价标准符合以下特点:①把用药指征细分成适应证、禁忌证;把用药过程分成给药剂量及疗程、给药方法、预处理方案、给药顺序、治疗中剂量调整、药物相互作用;把用药结果分成不良反应监测与处理。②评价标准中主要内容涉及评价指标、评价依据、评价结果,并对评价结果赋予分数,0(合理)赋予其 10 分,1(不合理)赋予其 0 分,见表 1。

1.3 指标相对权重确立

收集并整理奥沙利铂的临床合理用药相关资料,并对 246 份病历的评价结果加以分析,采用 Excel 软件构建数据库, DUE 标准中有 11 个评价指标,分别用 X_1 、 X_2 …… X_{11} 代替。各指标相对权重采用 AHM 确定。 μ_{ij} 指标为 N_i 相较 N_j 的相对权重($i \neq j$),其中 $\mu_{ji} \geq 0$, $\mu_{ij} \geq 0$ 且 $\mu_{ji} + \mu_{ij} = 1$ 。相对属性测定的判断是由 11×11 个元素 μ_{ij} 组成的矩阵,在一致性检验条件达到时,可以下列公式对各指标的相对属性权重进行计算。公式(1)为分段函数,当 x 变量取不同的数值时,函数 $g(x)$ 值也会随之变化;公式(2)中: Q 为变量 i 的函数集合,对于 i 变量,当 Q 满足非空集合条件时,均能得出与之对应的 i 及 j 值,当均能满足公式(3)的条件时,可认为矩阵符合一致性的条件;公式(4)中 ω_j 表示为第 j 个评价指标的相对权重,若以 ω_j 表示 11 个评价指标的权重,其中 j 为 1, 2, ……11。每个评价指标的权重量化均以数值进行比较,仅代表其相较于另一个评价指标相对重要的程度,其数值越大代表其重要性越高。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases} \quad (1)$$

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

$$g(\mu_{ik}) - g\left\{\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{ik})\right\} \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (3)$$

$$\omega_j = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^m \mu_{ju} \quad (4)$$

表1 奥沙利铂合理应用评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for rational use of oxaliplatin

评价指标	评价依据	评价结果(0为合理,1为不合理)
适应证	①适用于胃癌、卵巢癌、大肠癌、非霍奇金淋巴瘤治疗 ②适用于5-氟尿嘧啶治疗失败的结直肠癌转移患者 ③奥沙利铂和氟尿嘧啶用于食管鳞癌的治疗 ④超说明书用药 ⑤与卡培他滨联合用于复发转移性胃癌的治疗 ⑥与5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX4F)方案用于晚期肝癌的治疗 ⑦与吉西他滨+靶向药物利妥昔单抗可作为二线治疗自体造血干细胞移植患者 ⑧与5-氟尿嘧啶+伊立替康(FOLFIRINOX)方案用于一线治疗晚期胰腺癌患者 ⑨与5-氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸+靶向药物贝伐珠单抗用作二线治疗卵巢上皮癌患者	0: 符合①②③④⑤⑥⑦⑧⑨的任一项; 1: 与①②③④⑤⑥⑦⑧⑨不符合
禁忌证	①已知对奥沙利铂过敏或其他铂类化合物过敏者、对本品辅料过敏者 ②哺乳及妊娠期妇女慎用 ③在治疗前发生骨髓抑制: 血小板计数 $<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或基线中性粒细胞数 $<2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ④在治疗前发生外周敏感神经病变伴功能障碍 ⑤合并重度肾功能损害, 其中肌酐清除率 $<30 mL \cdot min^{-1}$	0: 均不符合①②③④⑤中的任一项 1: 符合①②③④⑤中的任一项
给药方法	①静脉滴注需要配制成 $>0.2 mg \cdot mL^{-1}$ 的溶液, 可以用250~500 mL的5%葡萄糖注射液稀释 ②避免经同一输液通道同时使用或与其他任何药物混合 ③避免与含有铝的注射器材一起使用 ④奥沙利铂输注后需将输液管冲洗干净, 未经稀释不可使用 ⑤通过中央静脉或外周滴注2~6 h	0: 符合①且符合②③④⑤ 1: 与①②③④⑤不符合
给药剂量及疗程	①剂量是 $85 mg \cdot m^{-2}$, 每2周可输注1次; 输注剂量是 $130 mg \cdot m^{-2}$, 每3周可输注1次 ②单次注射奥沙利铂的最大剂量为825 mg	0: 符合①且符合② 1: 不符合①或②
给药顺序	①FOLFOX方案(奥沙利铂→亚叶酸钙→氟尿嘧啶) ②XELOX方案(奥沙利铂→卡培他滨) ③GEMOX方案(吉西他滨→奥沙利铂) ④FOLFIRINOX方案(伊立替康→奥沙利铂→亚叶酸钙→氟尿嘧啶) ⑤FLOT方案(多西他赛→奥沙利铂→氟尿嘧啶)	0: 符合①②③④⑤ 1: 与①②③④⑤不符合
预处理方案	①奥沙利铂是一种中等致吐级别的药物, 可先用止吐用药进行预防 ②铂类药物可能会引起患者过敏反应, 可根据患者疾病史可考虑以抗组胺、糖皮质激素等药物进行预防	0: 符合①且符合② 1: 不符合①或②
药物相互作用	①在接受5-氟尿嘧啶治疗前已接受单剂量奥沙利铂 $85 mg \cdot m^{-2}$ 治疗的患者, 给予5-氟尿嘧啶的药物暴露剂量水平没有什么变化 ②红霉素、水杨酸盐、格拉司琼、紫杉醇和丙戊酸钠等不影响奥沙利铂与血浆蛋白的结合 ③奥沙利铂与5-氟尿嘧啶有协同作用 ④与氯化钠及碱性溶液(尤其5-氟尿嘧啶)之间存在配伍禁忌, 因此奥沙利铂不能与上述制剂混合或通过同一静脉给药 ⑤使用本药时进行活疫苗接种(如轮状病毒疫苗), 能提高活疫苗感染的风险, 在使用本药时禁止活疫苗接种 ⑥与依立替康联用, 会提高胆碱能综合征风险, 可以阿托品进行预防	0: 符合①②③④⑤⑥ 1: 与①②③④⑤⑥不符合
注意事项	①奥沙利铂应在有化疗经验丰富的医师监督下使用。尤其是与存在潜在神经毒性药物联用时, 需密切关注其神经学安全性 ②当出现血小板 $<50 000 \cdot mm^{-3}$ 或白细胞 $<2 000 \cdot mm^{-3}$ 时, 应延迟用药一周, 直到血小板或白细胞水平恢复 ③在每次治疗前都应进行分类、血液学计数及神经学检查, 并应定期进行	0: 符合①②③ 1: 不符合①②③中的任一项
治疗中剂量调整	①肌酐清除率 $<30 mL \cdot min^{-1}$ (肾功能严重受损患者), 奥沙利铂的起始推荐剂量应降低到 $65 mg \cdot m^{-2}$ ②连续发生7 d的神经系统方面症状且较为严重, 应把奥沙利铂的使用剂量从 $85 mg \cdot m^{-2}$ 降到 $75 mg \cdot m^{-2}$ (辅助化疗)或 $65 mg \cdot m^{-2}$ (晚期肿瘤化疗) ③若发生功能不全的异常感觉会持续至下一周期, 应立即停止用奥沙利铂治疗 ④出现严重腹泻(4级)、严重(3~4级)的中性粒细胞减少(中性粒细胞 $<1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)、严重血小板减少(血小板计数 $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)、发热性中性粒细胞减少, 必须立即停用奥沙利铂直到症状消除或改善, 且之后的治疗应将奥沙利铂剂量由 $85 mg \cdot m^{-2}$ 降到 $75 mg \cdot m^{-2}$ (辅助化疗)或 $65 mg \cdot m^{-2}$ (晚期肿瘤化疗)	0: 符合①②③④ 1: 不符合①②③④中的任一项
储藏	①遮光保存 ②密封保存	0: 符合①② 1: 不符合①或②
不良反应监测与处理	①可能为奥沙利铂造成的肝损伤, 发生以下任一项者都需停用: AST或ALT >8 倍正常值上限(upper limit of normal value, ULN); AST或ALT >5 ULN, 在2周以上; AST或ALT >3 ULN, 且INR或TBIL水平上升到1.5~2倍ULN; AST或ALT >3 ULN, 并伴有右上腹疼痛、呕吐、恶心及严重的进行性乏力等征象, 或出现皮疹、发热、嗜酸性粒细胞水平提升等情况 ②在治疗中奥沙利铂引起血管内弥漫性凝血时, 应立即停止使用且给予适当处理 ③用药期间发生十二指肠溃疡时应立即停止采用奥沙利铂的治疗且给予适当措施处理	0: 符合①②③ 1: 不符合①②③中的任一项

1.4 TOPSIS法评价

通过 HIS 选取 2019 年 6 月—12 月采用注射用

奥沙利铂治疗的归档病历 246 份。并以 TOPSIS 法对已建立的奥沙利铂 DUE 标准进行评价并判断其

在临床使用方面的合理性,先对评价结果进行汇总,构建数据矩阵。采用公式(5)及公式(6)计算出最优方案、最劣方案,并根据公式(7)计算其相对接近程度系数(C_i)。其中最优方案中 11 个评价指标均赋值 10 分,而最劣方案中 11 个评价指标均赋值 0 分, C_i 值与 100% 越接近,则说明其用药合理性越优。以 TOPSIS 法对奥沙利铂用药的合理性进行评价,其中 $C_i \geq 80\%$ 为奥沙利铂用药合理, $60\% \leq C_i < 80\%$ 为奥沙利铂用药基本合理, $C_i < 60\%$ 为奥沙利铂用药不合理。

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

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ij}^-)]^2} \quad (6)$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \times 100\% \quad (7)$$

2 结果

2.1 评价指标的权重计算

根据公式(3)对适应证、禁忌证、给药方法、给药剂量及疗程、给药顺序、预处理方案、药物相互作用、注意事项、治疗中剂量调整、储藏、不良反应监测与处理 11 项评价指标进行 AHM 分析,结果符合一致性检验,且 11 项对应的权重值分别是 16.915%, 9.950%, 10.945%, 5.970%, 9.950%, 13.930%, 2.488%, 8.955%, 10.945%, 3.483%, 6.468%。

2.2 各评价指标的评分总和情况

各评价指标的评分总和按由大到小排序分别为药物相互作用、储藏、给药剂量及疗程、不良反应监测与处理、注意事项、禁忌证、给药顺序、治疗中剂量调整、给药方法、预处理方案、适应证,不合理用药主要集中在适应证、预处理方案、给药方法、治疗中剂量调整及给药顺序,见表 2。

表 2 各评价指标的评分总和情况

Tab. 2 Total score of each evaluation object

评价指标	不合理/%	合理/%	评分总和
适应证	34(13.82)	212(86.18)	2 120
禁忌证	20(8.13)	226(91.87)	2 260
给药方法	27(10.98)	219(89.02)	2 190
给药剂量及疗程	12(4.88)	234(95.12)	2 340
给药顺序	22(8.94)	224(91.06)	2 240
预处理方案	28(11.38)	218(88.62)	2 180
药物相互作用	5(2.03)	241(97.97)	2 410
注意事项	18(7.32)	228(92.68)	2 280
治疗中剂量调整	22(8.94)	224(91.06)	2 240
储藏	7(2.85)	239(97.15)	2 390
不良反应监测与处理	13(5.28)	233(94.72)	2 330

2.3 计算相对接近程度系数 C_i

246 份病历中 C_i 最高为 100%, 最低为 0, $C_i \geq 80\%$ 有 200 例(81.30%), $60\% \leq C_i < 80\%$ 有 24 例(9.76%), $C_i < 60\%$ 有 22 例(8.94%), 见表 3 和图 1。

表 3 奥沙利铂用药合理性评价情况

Tab. 3 Evaluation of rationality of oxaliplatin use

C_i	病例数/例	比例/%
$\geq 80\%$	200	81.30
$\geq 60\%$ 且 $<80\%$	24	9.76
$<60\%$	22	8.94

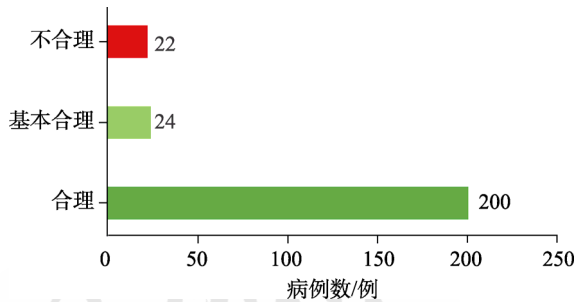


图 1 奥沙利铂用药合理性评价情况

Fig. 1 Evaluation of rationality of oxaliplatin use

3 讨论

奥沙利铂是一种对临床疾病的治疗有重要意义的药物,但在用药方面存在一定的风险,开展规范、完善、深入的奥沙利铂 DUE 研究有重要的临床意义。本研究通过对奥沙利铂 DUE 标准制定,并以加权 TOPSIS 法对奥沙利铂用药合理性进行评价,结果发现,246 份病历中 C_i 最高为 100%, 最低为 0, $C_i \geq 80\%$ 有 200 例(81.30%), $60\% \leq C_i < 80\%$ 有 24 例(9.76%), $C_i < 60\%$ 有 22 例(8.94%), 表明笔者所在医院使用奥沙利铂总体较为合理,但 $C_i < 60\%$ 的仍有 22 例,且 $C_i \geq 60\%$ 的病历中存在个别评价指标总评分低,也表明存在不合理用药的情况。

经进一步研究发现,奥沙利铂用药不合理主要集中在如下几点:①超适应证用药。奥沙利铂适用于胃癌、卵巢癌、结直肠癌、非霍奇金淋巴瘤及 5-氟尿嘧啶治疗失败的结直肠癌转移患者。而超出适应证用药治疗的疾病包括 T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、胆管癌、肾癌、宫颈癌、膀胱癌及非小细胞肺癌。在 NCCN 公布的淋巴瘤临床相关指南与国家卫健委制定的《2018 年版淋巴瘤诊疗规范》^[13]中均推荐奥沙利铂作为治疗 T 细胞淋巴瘤及 B 细胞淋巴瘤的二线药物。因此,可推荐用

于 T 细胞淋巴瘤及 B 细胞淋巴瘤的临床治疗。目前,尚无标准的胆管癌化疗方案。中国公布的《胆管癌诊断与治疗—外科专家共识》^[14]及 NCCN 制定的肝胆肿瘤临床指南^[15]都收录了以铂类药物(奥沙利铂)与吉西他滨治疗胆管癌患者的方案。谭栋等^[16]采用 mFOLFOX6 方案联合慈丹胶囊对 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌患者的治疗能有效增强其免疫功能,减轻不良反应,延长其生存时间。傅瑜颖等^[17]研究发现,奥沙利铂与吉西他滨联合治疗晚期胆管癌患者效果较佳。另外, Thomson 分级系统中也收录关于奥沙利铂对胆管癌的治疗,其推荐级别评定为 IIb。因此,根据目前的临床证据,可建议奥沙利铂用于对胆管癌的治疗。国家卫健委制定的关于肿瘤诊疗规范及 NCCN 公布的关于肿瘤临床治疗指南,均未收录关于奥沙利铂对膀胱癌、宫颈癌及肾癌的治疗。而 Thomson 分级系统中也均未收录关于奥沙利铂对膀胱癌、宫颈癌及肾癌的治疗。检索中国知网、万方数据库、PubMed 数据库及 VIP,均未检索到质量高的随机对照试验的研究及相关的 meta 分析。因此,不建议将奥沙利铂用于宫颈癌、膀胱癌、肾癌的治疗。超说明书用药中将奥沙利铂用于治疗非小细胞癌,而在《原发性肺癌诊疗规范 2018 版》及《中华医学会肺癌诊疗指南 2022 版》均未提及采用奥沙利铂治疗非小细胞癌和小细胞癌,只是提及了顺铂或卡铂,但在 Thomson 分级系统中收录了奥沙利铂治疗非小细胞肺癌,其推荐级别评为 II b,而未收录用于治疗小细胞肺癌疾病的内容。②预处理方案。奥沙利铂是一种中等致吐药物,可采用止吐药进行提前预防,另外,患者可能会使用铂类药物而发生过敏反应,根据患者疾病史可考虑以抗组胺、糖皮质激素等药物进行预防。2021 年 8 月 24 日,国家药监局对奥沙利铂制剂的说明书进行了修订,并增加了黑框警告,奥沙利铂在每个用药期间均可能发生过敏反应,严重者会致死^[18]。因此,在奥沙利铂用药前及用药时应严密监测患者的不良反应,一旦发现应立即停止用药,并进行相应治疗。③给药方法。根据奥沙利铂说明书要求溶媒为 250~500 mL 的 5%葡萄糖注射液,每 2 周给药治疗 1 次,2~6 h 的输注时间,但在输液时会出现周围性神经毒素,常表现为肢体远端发生感觉障碍,并损伤运动神经,出现这种并发症可能与输液速度或剂量有关,

输液速度越快则出现神经毒素的风险越大,因此,奥沙利铂用药时间>2 h。此外,有少部分患者溶媒选择分别为 0.9%氯化钠注射液和 5%葡萄糖氯化钠注射液,但因氯化钠与奥沙利铂存在配伍禁忌,应采用 5%葡萄糖注射液作为溶媒。④给药顺序的合理性。化疗方案通常为联合用药治疗,因此,给药顺序也是化疗药物合理使用的具体表现,治疗时应遵循 3 个原则^[19]:化疗药物间的相互作用原则:部分化疗药物间会产生相互作用,进而增加毒性或疗效;刺激性原则:治疗时可以根据药物对局部刺激性的大小顺序给药,刺激性较大者可以先用;细胞动力学原则:治疗时可先用细胞周期非特异性药物,后用周期特异性药物。本研究发现,笔者所在医院在临床治疗使用的奥沙利铂化疗药物,其给药顺序较为合理,但在多西他赛及替尼泊苷与奥沙利铂联合的化疗方案常出现给药顺序错误,与第 3 条原则不符。⑤治疗中剂量调整。袁媛等^[20]采用小剂量的奥沙利铂与卡培他滨联合对老年晚期胃癌患者的疗效较好且有较轻的不良反应,能作为一线治疗老年胃癌晚期的方案。陈鹏宇等^[21]通过采用不同剂量的奥沙利铂药物治疗大肠癌患者发现,采用小剂量奥沙利铂化疗方案有较好的近期疗效,还可降低神经系统发生不良反应的概率,延长生存时间。莫雪莉等^[22]研究发现,虽 FOLFOX4 的化疗方案能减轻患者的不良反应,但其中奥沙利铂引起的神经性不良反应及严重程度与患者体内累积的奥沙利铂的剂量呈正相关。因此,当患者因奥沙利铂用药引起的不良反应时,应及时降低用药剂量或停用。

综上所述,本研究通过建立奥沙利铂的 DUE 标准,并以加权 TOPSIS 法对其结果进行分析,绝大部分患者的奥沙利铂用药符合说明书及相关指南或原则,仅极小部分患者出现不合理用药情况,主要集中在适应证、预处理方案、给药方法、治疗中剂量调整及给药顺序方面。笔者会继续研究奥沙利铂药物的利用评价,进一步优化及修订指标及评价依据,建立更加规范的 DUE 标准,并将其延伸至其他药品的 DUE,为临床合理用药提供参考。

REFERENCES

- [1] PARK I, KIM B S, LIM H Y, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: A

- randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16)[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127(5): 183-190.
- [2] FAN C Q, TONG Y L, ZENG S Y, et al. Clinical analysis of Oxaliplatin combined with Capecitabine in the treatment of senile gastric cancer[J]. *Pharm Today(今日药)*, 2019, 29(3): 189-191.
 - [3] ABU-SBEIH H, MALLEPALLY N, GOLDSTEIN R, et al. Gastrointestinal toxic effects in patients with cancer receiving platinum-based therapy[J]. *J Cancer*, 2020, 11(11): 3144-3150.
 - [4] REN L H, LI F Z, WANG Y, et al. Multi-objective optimization of injection molding quality based on TOPSIS-grey relational analysis[J]. *China Plast(中国塑料)*, 2022, 36(2): 96-102.
 - [5] LIANG Y W, ZOU J. Drug utilization evaluation of voriconazole injection based on weighted TOPSIS methods[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2018, 15(3): 186-189.
 - [6] WANG X, ZHANG Y. Drug utilization review of latamoxef sodium based upon weighted TOPSIS method in pediatric use[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2021, 41(2): 210-214.
 - [7] LI G H, HAO Z Y, CHEN Z, et al. Chinese experts consensus on the standards of prescription verification for anti-cancer medications—hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2019, 54(18): 1539-1542.
 - [8] LI G H, DONG M, CHEN Z, et al. Chinese experts consensus on the standards of prescription verification for anti-cancer medications—colorectal cancer[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2019, 54(16): 1361-1366.
 - [9] LI G H, YANG J, DAI Z, et al. Chinese experts consensus on the standards of prescription verification for anti-cancer medications—lung cancer[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2019, 54(10): 847-854.
 - [10] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2020 年版新增用法)[J]. *今日药*, 2020, 30(9): 577-583.
 - [11] WANG X H, YANG C M, YANG C, et al. Evaluation of the clinical application of antineoplastic drugs in Lincang People's hospital[J]. *J Kunming Med Univ(昆明医科大学学报)*, 2017, 38(7): 88-92.
 - [12] National Health Commission of The People's Republic of China. Guidelines for clinical application of new anti-tumor drugs(2019 edition)[J]. *J Multidiscip Cancer Manag Electron Version(肿瘤综合治疗电子杂志)*, 2020, 6(1): 16-47.
 - [13] National Health Commission of The People's Republic of China. Lymphoma diagnosis and treatment specification(2018 edition)[J]. *J Multidiscip Cancer Manag Electron Version(肿瘤综合治疗电子杂志)*, 2019, 5(4): 50-71.
 - [14] China Anti-Cancer Association. Expert consensus for the diagnosis and therapy of distal cholangiocarcinoma (2017)[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg(中华肝胆外科杂志)*, 2018, 24(1): 1-8.
 - [15] SWARM R A, PAICE J A, ANGHELESCU D L, et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8): 977-1007.
 - [16] TAN D, ZHENG K, LIANG G, et al. Clinical study on Cidan Capsules combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma[J]. *Drugs Clin(现代药物与临床)*, 2019, 34(4): 1084-1089.
 - [17] FU Y Y, HE Y F. The efficacy and safety of patients with advanced cholangiocarcinoma in the treatment of chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin[J]. *J Hepatobiliary Surg(肝胆外科杂志)*, 2019, 27(1): 31-33.
 - [18] 国家药监局关于修订奥沙利铂制剂说明书的公告[J]. *中国医药导刊*, 2021, 23(8): 634.
 - [19] 胡夕春, 蔡扬, 杨新苗, 等. 肿瘤化疗用药方法的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2005, 26(11): 646-649, 654.
 - [20] 袁媛, 于静, 张昊, 等. 小剂量奥沙利铂联合卡培他滨治疗老年晚期胃癌患者疗效观察[J]. *山东医药*, 2010, 50(52): 52-53.
 - [21] CHEN P Y, WANG X L, WANG Y M. Observation on the effects of different doses of oxaliplatin chemotherapy regimen for treatment of colorectal cancer and the adverse reactions in the nervous system[J]. *Cancer Res Clin(肿瘤研究与临床)*, 2018, 30(2): 110-113.
 - [22] MO X L, CAO F, WANG D L, et al. Analysis of the correlation between the neurotoxicity and the cumulative dose of oxaliplatin[J]. *Chin Clin Oncol(临床肿瘤学杂志)*, 2011, 16(9): 817-819.

收稿日期: 2022-05-11
(本文责编: 沈倩)