

二甲双胍药物利用评价标准的建立与应用

罗欢, 李颖*, 刘剑, 王欠欠, 王卓

安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 建立二甲双胍药物利用评价标准, 评价临床使用的合理性。**方法** 以盐酸二甲双胍片和盐酸二甲双胍缓释片药品说明书为基础, 参考相关指南和专家共识, 建立评价标准。利用 AHP 加权 TOPSIS 法评价医院 2023 年 1 月~12 月 242 份病例二甲双胍使用的合理性。**结果** 242 份病例中, 74 份使用合理 (占比 30.58%); 153 份使用基本合理 (占比 63.22%); 15 份使用不合理 (占比 6.20%)。**结论** 建立的二甲双胍药物利用评价标准和 AHP 加权 TOPSIS 法可用于二甲双胍的合理性评价, 评价结果显示该药的使用基本合理。

关键词: 二甲双胍; 药物利用评价标准; AHP 加权 TOPSIS 法; 合理用药; 适应证

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)07-1872-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.034

Establishment and application of evaluation criteria for drug utilization of metformin

LUO Huan, LI Ying, LIU Jian, WANG Qianqian, WANG Zhuo

The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: **Objective** To establish the evaluation criteria of metformin drug utilization and evaluate the rationality of clinical use. **Methods** Based on the drug instructions of Metformin Hydrochloride Tablets and Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets, the evaluation criteria were established with reference to relevant guidelines and expert consensus. The rationality of using metformin in 242 patients in January to December 2023 was evaluated by AHP weighted TOPSIS method. **Results** Among 242 cases, metformin was used reasonably in 74 cases (30.58%). The use of metformin was reasonable in 153 cases (63.22%). The use of metformin was unreasonable in 15 cases (6.20%). **Conclusion** The established evaluation criteria and AHP weighted TOPSIS method can be used to evaluate the rationality of metformin, and the evaluation results show that the use of metformin is basically reasonable. **Key words:** metformin; evaluation criteria for drug utilization; AHP weighted TOPSIS method; rational drug use; indication

二甲双胍是国内外指南推荐的治疗 2 型糖尿病控制高血糖的一线药物, 主要通过抑制糖异生, 减少肝糖输出和增加胰岛素的敏感性来降低血糖, 具有良好的临床疗效和安全性^[1]。虽然其在我国使用已有 30 年临床经验, 但在临床应用中仍存在不合理使用现象。目前尚无二甲双胍药物利用评价 (DUE) 标准, 本文参考二甲双胍药品说明书及相关指南、文献报道建立二甲双胍的 DUE 标准, 并采用

层次分析 (AHP) 法加权逼近理想解排序 (TOPSIS) 法对二甲双胍的临床合理用药进行综合评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用逸耀合理用药系统随机抽取安徽中医药大学第一附属医院 2023 年 1 月~12 月使用盐酸二甲双胍片或盐酸二甲双胍缓释片的住院病历 260 例, 排除死亡病历 1 例, 临时使用二甲双胍的病例 10

收稿日期: 2024-04-10

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BAC10045)

作者简介: 罗欢, 女, 主管药师。E-mail: lhuan1229@163.com

*通信作者: 李颖, 女, 主任药师, 硕士研究生导师。E-mail: 1807883959@qq.com

例，住院时间<3 d 病例 7 例，实际纳入 242 例。

1.2 方法

1.2.1 二甲双胍的 DUE 标准建立 以盐酸二甲双胍片（默克制药江苏有限公司，规格 0.5 g）和盐酸二甲双胍缓释片（Merck Healthcare KGaA，规格 0.5 g）药品说明书为基础，参考《二甲双胍临床应用专家共识（2023 年版）》^[2]、《中国 2 型糖尿病防

治指南（2020 年版）》^[1]、《妊娠合并糖尿病诊治指南》^[3]、《中国 1 型糖尿病诊治指南（2021 版）》^[4]、《糖尿病护理标准 2023》^[5]等相关指南和专家共识，通过组织院内专家包括内分泌科、心血管内科、肾内科 3 名高级职称医师和 3 位临床药师讨论，建立了二甲双胍 DUE 标准，见表 1。

1.2.2 AHP 法确定指标权重 6 位专家对 10 个指

表 1 二甲双胍 DUE 标准
Table 1 DUE criteria for metformin

指标名称	评价依据	评价结果
用药前评估	①肾功能：肾小球滤过率（eGFR）≥30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ^[5] ；②肝功能：转氨酶不超 0：符合①~③；1：过正常上限 3 倍） ^[2] ；③维生素 B ₁₂ 水平（在正常范围） ^[6-7]	不符合①~③
适应证	①用于单纯饮食控制及体育锻炼控制血糖无效的 2 型糖尿病；②超重或肥胖 1 型糖尿病在 0：符合①~④；1：使用胰岛素基础上联合使用 ^[4] ；③糖尿病前期人群预防糖尿病 ^[5] ；④多囊卵巢综合征 ^[8]	不符合①~④
给药剂量	①10 岁及以上儿童和青少年 500~2 000 mg·d ⁻¹ ，成人 500~2 550 mg·d ⁻¹ ；②中度肾功 0：符合①或②；1：能损伤 eGFR 30~45 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ，500~1 000 mg·d ⁻¹ ^[9]	不符合①和②
给药方式	po，普通片 1、2、3 次·d ⁻¹ ，缓释片 1 次·d ⁻¹ （日剂量≥2 000 mg 可 2 次·d ⁻¹ 给药）	0：符合；1：不符合
禁忌证	①对本药任何成分过敏；②eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ^[8] ；③血清转氨酶超过正常上 0：不符合①~⑧；限 3 倍以上 ^[3] ；④可引起组织缺氧的疾病，如近期发作的心肌梗死、急性及失代偿性心 1：符合①~⑧中力衰竭、呼吸衰竭、休克；⑤严重感染和外伤，外科大手术，低血压；⑥急性代谢性酸 任意 1 项中毒，包括酮症酸中毒或乳酸酸中毒；⑦酒精中毒，酗酒；⑧维生素 B ₁₂ 、叶酸缺乏未 纠正者	
联合用药	①联用经肾小管排泄的阳离子药物密切监测血糖，如地高辛等；②联用可引起血糖升高 0：符合①~⑥；1：的药物密切监测血糖，如利尿剂等；③服用氯磺丙脲的患者在换用二甲双胍的最初 2 不符合①~⑤中任周密切监测血糖；④该药可增加华法林作用，联用时监测凝血功能；⑤使用乳香等含 意 1 项树脂类的药物可降低二甲双胍的吸收，监测血糖；⑥未联用上述药物	
疗效评价	①有效：症状或实验室指标有所改善；②无效：调整治疗方案	0：符合①或②；1：不符合①和②
不良反应	①未出现不良反应；②出现严重恶心、呕吐等胃肠道症状，出现乳酸酸中毒相关症状和 0：符合①~④；1：体征立即停药及时对症处理；③出现其他不良反应减量，严重时停药并对症处理；④ 不符合②~④中任出现低血糖时及时对症处理	意 1 项
用药监护	①监测血糖，根据血糖水平调整剂量；②出现胃肠道反应给予相应的对症治疗，严重时 0：符合①~⑤；1：停药；③出现乳酸酸中毒相关症状时停药，完善实验室检查并对症处理；④出现维生 不符合①~⑤中任生素 B ₁₂ 缺乏及时补充；⑤造影检查后 48 h 监测肾功能	意 1 项
特殊人群	①儿童用药：用于 10 岁及以上的儿童和青少年 2 型糖尿病患者；②老年和肾功能不全 0：符合①~⑦；1：患者：根据 eGFR 水平调整二甲双胍的剂量 ^[10-11] ；③肝功能不全患者：血清转氨酶超 不符合①~⑦中任过正常上限 3 倍以上时应避免使用，其它肝功能不全患者无需调整剂量 ^[2] ；④妊娠糖 意 1 项尿病：无法使用胰岛素时，作为替代选择 ^[3] ；⑤哺乳期：禁用；⑥1 型糖尿病：身体质量指数（BMI）≥25 kg·m ⁻² 的 10 岁以上 1 型糖尿病在使用胰岛素基础上酌情使用 ^[4] ；⑦造影或麻醉/手术时：eGFR 30~60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² 的患者检查前 48 h 停用，其他患者检查时停用。检查后至少 48 h 且复查肾功能无恶化后再重新开始治疗 ^[9]	

0：合理；1：不合理。
0: reasonable; 1: unreasonable.

标的重要性进行两两比较, 其中第 i 个指标相对于第 j 个指标的重要性用 a_{ij} 表示, $a_{ji}=1/a_{ij}$ 。重要性标度分为 1 (i 与 j 同样重要), 3 (i 比 j 稍微重要), 5 (i 比 j 明显重要), 7 (i 比 j 强烈重要), 9 (i 比 j 极端重要), 2、4、6、8 为上述判断的中间值。建立 10×10 判断矩阵。利用算术平均法计算每个指标的相对权重 (w_j), 并进行一致性检验^[12]。

1.2.3 评价病历数据库建立 根据表 1 中的二甲双胍 DUE 标准, 对每个病例的 10 个评价指标逐项赋分, 评价合理赋 10 分, 不合理赋 0 分, 评分情况用 Excel 表格记录。

1.2.4 加权 TOPSIS 法评价二甲双胍使用合理性 对病例数据库矩阵进行标准化, 得到正理想解和负理想解, 并按照公式 1、2 计算加权最优距离和加权最劣距离, 由公式 3 得到相对贴近度, 值越大说明该份病例二甲双胍利用越合理^[13]。

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

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j (Z_j^- - Z_{ij})^2} \quad (2)$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \quad (3)$$

1.3 统计学处理

运用 Excel 2016 对 242 份纳入病历的性别、年龄、就诊科室、住院时间以及表 1 中的评价指标进行统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入 242 份病例, 男性 141 例, 女性 101 例, 平均年龄 (62 ± 13) 岁, 平均住院天数 (13 ± 8) d, 就诊科室涉及 26 个科室, 主要为内分泌科 80 例, 脑病内科 44 例, 心血管内科 26 例, 风湿病科 11 例, 脑病外科 9 例, 肾病内科 9 例, 针灸康复科 9 例, 脑血管介入科 9 例。

2.2 二甲双胍使用合理性评价

根据建立的 DUE 标准评价 242 份病例二甲双胍的使用合理性, 其中完全符合 DUE 标准的 41 例, 不合理用药主要表现在用药前评估、疗效评价、用药监护、特殊人群、给药方式方面, 见表 2。

2.3 AHP 加权 TOPSIS 法评价结果

2.3.1 AHP 法计算指标权重 AHP 赋权法算得 10 个指标的权重系数, 见表 3, 并计算判断矩阵的一

致性比率 (CR) = 0.014, 小于 0.1, 通过一致性检验, 说明构建的判断矩阵逻辑合理。

2.3.2 加权 TOPSIS 法评价用药合理性 根据表 3 的权重系数对各指标加权, TOPSIS 法计算 242 份病例的相对接近度 C_i , C_i 值越高表示二甲双胍的使用合理性越高, 其中 C_i 具体评价结果见表 4。

表 2 二甲双胍使用合理性评价
Table 2 Evaluation of metformin use rationality

指标	合理/例 (占比/%)	不合理/例 (占比/%)
用药前评估	116 (47.93)	126 (52.07)
适应证	229 (94.63)	13 (5.37)
给药剂量	230 (95.04)	12 (4.96)
给药方式	202 (83.47)	40 (16.53)
禁忌证	231 (95.45)	11 (4.55)
联合用药	242 (100.00)	0 (0.00)
疗效评价	156 (64.46)	86 (35.54)
不良反应	242 (100.00)	0 (0.00)
用药监护	160 (66.12)	82 (33.88)
特殊人群	212 (87.60)	30 (12.40)
完全符合标准	41 (16.94)	201 (83.06)

表 3 各评价指标权重系数
Table 3 Weight coefficient of each evaluation index

评价指标	权重系数
用药前评估	0.103 2
适应证	0.355 8
给药剂量	0.037 3
给药方式	0.033 6
禁忌证	0.186 8
联合用药	0.033 6
疗效评价	0.068 4
不良反应	0.059 4
用药监护	0.062 4
特殊人群	0.059 4

表 4 二甲双胍 AHP 加权 TOPSIS 法合理性评价结果
Table 4 Results of rationality evaluation of metformin by AHP weighted TOPSIS method

相对接近范围	病例数/例	占比/%	合理性
$80\leq C_i\leq 100$	74	30.58	合理
$60\leq C_i<80$	153	63.22	基本合理
$C_i<60$	15	6.20	不合理

3 讨论

本研究建立了二甲双胍 DUE 标准, 并运用 AHP 加权 TOPSIS 法对 242 份使用二甲双胍的病例进行

了合理性评价。其中 $C_i \geq 60\%$ 的病例有 227 份, 占比 93.80%, 说明二甲双胍使用基本合理。但完全符合评价标准的病例仅有 41 份, 占比 16.94%, 说明本院二甲双胍的临床使用仍需改进。现将不合理用药情况总结如下。

3.1 未进行用药前评估

肾功能不全的患者使用二甲双胍易造成药物蓄积并增加乳酸酸中毒风险^[14], 严重肝功能损伤也会影响体内乳酸的清除能力^[2], 另外二甲双胍影响维生素 B_{12} 的吸收^[15], 所以根据 DUE 标准使用二甲双胍前需要对肾功能、肝功能、维生素 B_{12} 水平进行评估。242 例患者中, 有 126 例患者未进行用药前评估, 大多为长期使用二甲双胍的患者, 入院后延续既往用药方案。本研究纳入的患者平均年龄 61 岁, 老年患者占比大, 容易造成脏器功能的衰退尤其是肝肾功能减退, 且糖尿病患者常合并不同程度的肾功能损伤, 其损伤程度随病程的延长进展, 所以无论是否长期使用, 在住院使用二甲双胍前均应评估肝肾功能。另外维生素 B_{12} 的缺乏会造成贫血和周围神经病变, 使用二甲双胍会加重维生素 B_{12} 的缺乏, 所以使用二甲双胍前应评估维生素 B_{12} 的水平, 对维生素 B_{12} 缺乏的患者补充维生素 B_{12} 至正常水平后再用药^[16]。

3.2 未进行疗效评价和用药监护

72 例患者用药期间未监测血糖, 11 例患者血糖控制不佳未调整降糖方案, 14 例患者在使用造影剂后未监测肾功能即恢复使用二甲双胍。这些不合理情况主要出现在主要诊断非糖尿病的患者中, 提示临床医生应重视此类患者的降糖治疗。使用二甲双胍期间需要通过监测血糖来评价治疗效果, 对于血糖控制不佳的患者应及时调整用药。虽然二甲双胍单药治疗不会发生低血糖, 但联合其他降糖药物如胰岛素和胰岛素促泌剂时有发生低血糖的风险^[1], 应监测血糖保证患者用药的安全性。由于含碘造影剂对肾功能的影响, 需在使用造影剂后 48 h 检测肾功能无影响的情况下方可恢复二甲双胍的使用^[17]。

3.3 给药方式与给药剂量不适宜

40 例患者使用二甲双胍缓释片的用法为 500 mg, 2 次/d 或 500 mg, 3 次/d; 12 例患者使用二甲双胍片用法为 250 mg, 1 次/d。Garber 等^[18]研究不同剂量二甲双胍的降糖效果, 结果显示日剂量在 500 mg~2 000 mg 降糖效果与二甲双胍剂量呈正相关, 《二甲双胍临床应用专家共识》推荐二甲双胍起

效的最小剂量为 500 mg/d, 250 mg/d 给药无法达到降糖效果。二甲双胍缓释片可在胃肠道内缓慢溶出、释放, 说明书推荐的用法为日剂量 2 000 mg 以下, 1 次/d 给药, 2 000 mg 或以上可 2 次/d 给药, 小剂量多次给药无法发挥缓释片的优势并降低患者的服药依从性。提醒临床应规范二甲双胍的给药剂量和给药频次。

3.4 存在禁忌证和特殊人群用药不适宜

5 例患者转氨酶超过 3 倍正常上限, 3 例严重感染状态, 3 例呼吸衰竭, 25 例患者进行含碘造影剂检查时未停用二甲双胍。虽然二甲双胍不经过肝脏代谢, 基本不增加肝功能损伤风险, 但严重肝功能受损会导致乳酸代谢受限, 故血清转氨酶超过 3 倍正常上限或有严重肝功能不全的患者禁用二甲双胍, 对于严重感染和呼吸衰竭等可能造成肾功能损伤和组织缺氧的疾病的患者也应禁用二甲双胍。碘造影剂可致造影剂肾病, 因此根据肾功能水平, 患者在造影检查前或检查时应停用二甲双胍。

3.5 适应证不适宜

11 例患者在诊断中未见二甲双胍相关适应证, 2 例患者诊断为糖尿病, 未具体分型。二甲双胍的适应证为 2 型糖尿病, 目前已有相关指南推荐其用于糖尿病前期的预防^[5]及 1 型糖尿病的辅助治疗^[4], 以及用于多囊卵巢综合征^[8]。临床使用二甲双胍时应规范书写诊断。

二甲双胍作为糖尿病患者控制血糖的基础用药, 临床应用广泛, 其适应证、禁忌证、用法用量、特殊人群用药等不合理使用现象常存在于临床。本研究建立了二甲双胍药物利用评价标准, 并采用 AHP 加权 TOPSIS 法对本院二甲双胍的临床使用合理性进行评价分析, 方法简便、可靠, 结果简明、直观。评价结果显示, 安徽中医药大学第一附属医院二甲双胍的使用整体较为合理, 为进一步规范临床应用, 医院将对评价结果进行院内通报, 并利用合理用药系统对二甲双胍的适应证、禁忌证、用法用量等进行规则维护和更新, 以期提高临床使用的合理率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.

- [2] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识 (2023 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43(4): 345-356.
- [3] 隽娟, 杨慧霞. 美国糖尿病学会 2023 年“妊娠合并糖尿病诊治指南”解读 [J]. 中华围产医学杂志, 2023, 26(4): 265-269.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病诊治指南 (2021 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(11): 1143-1250.
- [5] American Diabetes Association. Standards of care in diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S1-S291.
- [6] Bell D S H. Metformin-induced vitamin B₁₂ deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8): 1423-1428.
- [7] Pratama S, Lauren B C, Wisnu W. The efficacy of vitamin B₁₂ supplementation for treating vitamin B₁₂ deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(10): 102634.
- [8] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [9] De Boer I H, Khunti K, Sadusky T, *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(12): 3075-3090.
- [10] 田慧, 李春霖, 杨光, 等. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(11): 914-918.
- [11] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [12] 张炳江. 层次分析法及其应用案例 [M]. 北京: 电子工业出版社, 2014: 77-81.
- [13] 黄斌. 管理定量分析 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2020: 156-178.
- [14] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.
- [15] 高蕾莉, 纪立农. 糖尿病患者二甲双胍治疗和维生素 B₁₂ 水平的研究进展 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(6): 527-532.
- [16] 孙爱丽, 刘元涛, 倪一虹, 等. 维生素 B₁₂ 与甲基丙二酸水平在糖尿病二甲双胍治疗中的变化 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(1): 24-25.
- [17] 戚燕芝, 吴艳萍. 服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者进行碘造影剂检查的研究进展 [J]. 国际医药卫生导报, 2023, 29(24): 3537-3541.
- [18] Garber A J, Duncan T G, Goodman A M, *et al.* Efficacy of metformin in type II diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial [J]. *Am J Med*, 1997, 103(6): 491-497.

[责任编辑 高源]