

## 儿童药品适宜性评价指标体系的建立和应用:以儿童抗过敏药为例

崔华<sup>1</sup>, 于春华<sup>2</sup>, 秦鹏飞<sup>1</sup>, 闫美兴<sup>1</sup>, 曲素欣<sup>1\*</sup>

1. 青岛市妇女儿童医院 药学部, 山东 青岛 266034; 2. 青岛市中心医院 药学部, 山东 青岛 266000

**【摘要】目的** 探讨儿童药品适宜性指标体系的建立和应用。**方法** 以青岛市妇女儿童医院现有5种品规的儿童抗过敏药为例,通过技术适宜性和使用适宜性两个层面对药品进行评价,运用德尔菲法建立适宜性评价指标体系,借助文献研究法和问卷调查等构建指标证据体,采用标准化法确定指标得分乘以权重得到药品的综合得分,进而评价出适宜性较好的儿童抗过敏药。**结果** 通过比较药品的综合得分,认为地氯雷他定干混悬剂和氯雷他定糖浆的适宜性较好。**结论** 以德尔菲法为基础的儿童药品适宜性评价方法能客观地衡量多个药品之间的适宜性优劣关系,为儿童用药的合理使用提供依据。

**【关键词】** 适宜性评价;临床综合评价;儿童药品;抗过敏药

**【中图分类号】** R95

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)03-0056-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.011

### Establishment and application of evaluating the suitability of pediatric drugs: taking pediatric anti-allergic drugs as an example

CUI Hua<sup>1</sup>, YU Chun-hua<sup>2</sup>, QIN Peng-fei<sup>1</sup>, YAN Mei-xing<sup>1</sup>, QU Su-xin<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034, China; 2. Department of Pharmacy, Central Hospital of Qingdao, Shandong Qingdao 266000, China

**【Abstract】 Objective** To explore the establishment and application of evaluating the suitability of pediatric drugs. **Methods** Five types of pediatric anti-allergic drugs, which are currently used in Qingdao Women and Children's Hospital, are evaluated at two levels: technical appropriateness and appropriateness of use. With application of Delphi method, indexes and weights of the appropriateness evaluation are determined. By constructing index evidence with the help of literature research method and questionnaires, their standardized scores are calculated and then multiplied by weights to obtain the comprehensive scores of drugs. After that the most suitable anti-allergic drugs for children are evaluated. **Results** By comparison, the suitability of desloratadine dry suspension and loratadine syrup were better. **Conclusion** The Delphi hierarchical analysis-based method for evaluating the suitability of pediatric drugs can objectively measure the relationship between the advantages and disadvantages of multiple drugs and provide a basis for the rational use of pediatric drugs.

**【Key words】** suitability evaluation; clinical comprehensive evaluation; pediatric drug; anti-allergic drug

随着人们生活环境的变化,儿童过敏性疾病如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性哮喘等的发病率不断上升,影响儿童的生活质量,为家庭和社会带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。第二代H<sub>1</sub>抗组胺药在治疗儿童过敏性疾病、缓解临床症状方面效果确切,且安全性较好<sup>[2]</sup>,但儿童自身的特殊性、药物临床试验基础薄弱及相应

政策缺乏等原因,儿童用药常面临证据不足的窘境,部分已上市的抗过敏药缺少儿童适宜剂型或规格,说明书信息不完善;临床使用中存在超说明书用药、儿童依从性差导致用药疗程不足等问题<sup>[3]</sup>。

临床综合评价是以药品临床实际价值为导向,充分运用卫生技术评估方法及真实世界的研究,从安全

\*通信作者:曲素欣,本科,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:qusuxin66@126.com

性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等维度开展的科学规范的定性定量相结合的数据整合分析与综合评估<sup>[4]</sup>。目前大部分的药品综合评价主要集中在安全性、有效性和经济性3个维度,对药品适宜性评价的研究较少,缺乏系统的操作性指导<sup>[5]</sup>。适宜性评价是衡量药品临床使用的重要维度,尤其是在儿童用药中的用药剂量普遍较小,依从性差,导致其对药品的规格、剂型、口味、外观等要求更高,适宜性评价通过衡量药品技术(包装、口味、剂型)及临床使用情况,筛选出更适宜于儿童使用的药品。

作为《儿童药品临床综合评价技术指南(2022年版 试行)》制订前期实证研究的一部分,本文以儿童抗过敏药为例,从药品技术适宜性和药品使用适宜性两个层面出发,通过文献研究和德尔菲法确立儿童抗过敏适宜性评价的指标体系,运用文献研究和问卷调查法等收集各指标证据,采用标准化法确定指标得分,乘以权重后累计综合得分,评价出适宜性较好的抗过敏药,以期儿童药品适宜性评价工作的全面开展提供借鉴<sup>[6]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

以青岛市妇女儿童医院现有5种品规的抗过敏药为例,包括地氯雷他定干混悬剂、氯雷他定糖浆、左西替利嗪口服液、西替利嗪滴剂和西替利嗪糖浆,进行药品适宜性评价方法研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献研究法** 对国内外期刊论文、研究报告及政策法规进行调研,文献来源于中国期刊全文数据库、万方医学网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed和Medline等,指标证据具体来源于药品说明书、循证指南、注册资料、企业申报资料及FDA网站、国家药品监督管理局网站、国内外政府机构和医疗机构发布的报告等。

**1.2.2 德尔菲法** 专家选择:遵循权威性、代表性等原则,本研究专家遴选标准:①具有副高级及以上职称;②具有本科及以上学历;③从事儿科医疗服务10年以上且对儿童抗过敏药比较了解;④可持续参与本研究。按照遴选标准选择相应的临床医学、药学以及卫

生经济学专家,并编号组成专家组。

**设计专家咨询表:**专家咨询表内容包括致专家信、填写规则、专家一般情况和问卷正文4部分,评价指标的赞同程度采用Likert量表法进行5级评分,其中认为完全赞同计5分,赞同计4分,一般赞同计3分,不太赞同计2分,完全不赞同计1分。专家对指标的判断依据和熟悉程度主要依据为理论依据、实践经验、国内外资料和个人直觉4个维度<sup>[7-8]</sup>。

**实施专家咨询:**将专家咨询表采用E-mail发送至专家组成员,每轮咨询间隔2周,根据第1轮专家意见及统计分析结果,对部分指标进行修改或删除,形成第2轮专家咨询表。指标筛选采用界值法<sup>[9]</sup>,以指标的重要性赋值、变异系数均不符合要求时予以剔除;其余指标结合各专家意见,再次讨论后修改、删除或增加。

**数据分析:**采用Microsoft Excel 2016及SPSS 25.0软件进行统计学处理,对各维度指标重要性评分的均值进行归一化处理,得出指标的权重系数。专家积极程度采用问卷回收率表示,问卷有效回收率越高,说明专家的积极程度越高;专家意见的权威程度采用权威系数(Cr),由专家对指标的熟悉程度(Cs)和判断依据(Ca)决定, $Cr = 1/2(Cs + Ca)$ 。专家意见的协调程度采用变异系数表示,变异系数越小,说明专家的意见越趋于一致<sup>[10]</sup>。

**1.2.3 调查问卷法** 纳入与排除标准:根据调查对象设置纳入标准。医师纳入标准:①所处医院正在使用地氯雷他定、氯雷他定、左西替利嗪和西替利嗪4种抗过敏药;②从事儿童耳鼻喉科、皮肤科、呼吸科、内科等与过敏性疾病相关科室的医师。患儿纳入标准:①有过敏性疾病史;②有抗过敏药用药史。排除标准:①问卷内容不完整;②问卷内容不可靠,即受访者填写的答案有明显不实之处,或填写答案不一致。

**问卷设计:**针对评价指标,采用关键词法初步设计问卷的调查内容,其中医师版问卷包括基本信息、药物选择、剂型选择和依从性调查;家长版问卷包括基本信息、药物使用情况和依从性调查。

**问卷发放及数据收集:**问卷正式发放前,首先对问卷进行前测,以保证调查问卷的准确性和完整性,包括小规模发放和专家意见收集。通过问卷星微信小程序向目标人群(医师、家长)发放问卷,包括微信推送,将

二维码放在药房窗口、门诊及病区,走访医师或家长进行问卷填写等,再通过问卷星系统收集数据<sup>[11]</sup>。

数据分析:采用Microsoft Excel 2016软件进行数据整理,对文本类型的变量进行编码转化,如性别、学历、职称等;缺失数据的处理。对单变量的统计特征进行描述性统计分析,如总数、均数、百分比等,可用饼图、柱状图、条形图等形式呈现;多方面同时比较可选用雷达图。

**1.2.4 处方合理性分析** 运用电子病历及门诊处方管理系统,对2019年1—12月的处方/医嘱进行合理性分析,包括用法用量、给药途径、疗程、处方用药与临床诊断的相符性等。处方/医嘱抽样标准:①患儿年龄0~18岁;②临床诊断为过敏性鼻炎(变应性鼻炎)、过敏;③药品名称为地氯雷他定、氯雷他定、左西替利嗪、西替利嗪。处方/医嘱点评依据包括药品说明书、指南和专家共识<sup>[12]</sup>。采用Microsoft Excel 2016软件进行数据整理,统计不合理处方占比。

**1.2.5 标准化法计算指标得分** 将药品技术适宜性指标分为正性指标和负性指标,见表1,每有一项优势,计1分,累加总分即为原始分,再通过标准化公式换算为标准分。药品使用适宜性的各指标将5种品规的抗过敏药进行排名得到原始分,通过公式计算标准化得分。根据药品技术适宜性指标和使用适宜性

指标收集到的证据进行赋值或排名累计原始分,通过标准化公式计算各指标标准化得分,综合得分为各指标的标准化得分与指标权重之积。

正性评价指标:

$$\text{标准化得分} = \frac{\text{本药品原始得分} - \text{同组最低原始分}}{\text{同组最高原始分} - \text{同组最低原始分}}$$

负性评价指标:

$$\text{标准化得分} = 1 - \frac{\text{本药品原始得分} - \text{同组最低原始分}}{\text{同组最高原始分} - \text{同组最低原始分}}$$

## 2 结果

### 2.1 构建适宜性评价指标体系

**2.1.1 专家基本情况** 根据专家遴选标准从专家库中随机抽取咨询专家共17名,专家基本情况见表2。

**2.1.2 问卷调查结果** 两轮问卷调查的有效回收率均为100.0%,表明专家的积极程度非常高。两轮专家咨询的Cs分别为0.918和0.950,Ca为0.800和0.800。专家咨询Cr的平均值为0.859和0.875,参与本研究的专家权威程度较高。

**2.1.3 评价指标体系的确定** 通过两轮专家咨询和问卷调查后,初步建立的评价指标体系包括药品技术适宜性和药品使用适宜性2个维度,共12个评价指标均符合标准。经权重分析均确定为儿童抗过敏药适

表1 药品技术适宜性评价指标原始分的赋分表

正性指标分类	计分(分)	负性指标分类	计分(分)
药品标签、标注的完整性		储存条件	
专业术语准确	1	需冷藏/冷冻/避光	1
内容全面	1	效期短	1
具有儿童用药信息(年龄/体质量)	1	包装易碎	1
具有儿童用药信息(药代学、药动学)	1	开封后需特殊保存	1
定期更新	1	是否需要特殊装置	
剂型/口味适宜性		需要特殊培训	1
目标人群最适宜的给药途径	1	需要特殊器具	1
规格适用于儿童单次剂量	1	需要避光操作	1
便于分剂量	1	溶解度差	1
适宜儿童的口味	1	用药后是否需要监测不良反应	
药品包装和外观		必须进行监测	2
外观性状(异味/特殊颜色)不影响服药意愿	1	必要时进行监测	1
包装数量、药品名称标示、外形精致、标识完整	1	避免日晒/忌饮酒/忌奶制品/中药有无禁忌/	1
按疗程用量包装	1	避免驾驶/避免同时服用其他药品	
其他包装及外观优势	1		

表2 17名专家基本情况

项目	人数	比例(%)
学历		
博士	4	23.5
硕士	10	58.8
本科	3	17.6
职称		
正高级	7	41.2
副高级	10	58.8
工作年限(年)		
>20	12	70.6
10~20	5	29.4
专业		
药学	6	35.3
临床医学	9	52.9
卫生经济学	2	11.8

宜性评价指标体系,其中药品技术适宜性权重为55.22%,药品使用适宜性权重为44.78%,各评价指标及权重见表3。

2.2 构建证据体

2.2.1 药品技术适宜性指标证据 根据《中华人民共和国药典》(2020年版)<sup>[13]</sup>或药品监督管理部门相关规定核查药品说明书及相关文献资料,汇总药品技术适宜性指标证据,见表4。

2.2.2 问卷调查结果 共收集医师版有效问卷180份,参与调查的医师学历以研究生为主,占57.22%(103/180);从事相关临床工作时间大多超过20年,占28.89%(52/180);从职称分布来看,副主任及以上占比为33.89%(61/180)。其中5.00%(9/180)的医师在临床中有过超说明书用药,且认为其超说明书用药有充分理由,以指南或专家共识为主。高达46.67%(84/180)的医师在实际临床工作中,如果症状和疾病严重程度类似,其更倾向于使用地氯雷他定;做出选择的主要原因是地氯雷他定更有效和更安全;其次是左西替利嗪、西利替秦及氯雷他定。调查对象普遍认为,家长或患儿最容易掌握的剂型是滴剂,其次是糖浆,而后是口服液和混悬剂。

共收集患儿及家长有效问卷156份,患儿年龄以3~7岁居多,占62.82%(98/156)。家长近3个月使用最多的抗过敏药为地氯雷他定(18.59%,29/156),其次是氯雷他定(13.46%,21/156),而后是西替利嗪(10.26%,16/156);家长或患儿对抗过敏药知识的掌握以有点了解为主,占40.4%(63/156)。药品选择方面,家长考虑更多的是药品的口感、气味和剂型,认为患儿最容易接受的剂型为糖浆46.79%(73/156),其次为口服液42.31%(66/156),再次为滴剂33.33%

表3 儿童抗过敏药适宜性评价指标及权重

评价指标	权重(%)	总权重(%)
药品技术适宜性		
药品标签标注的完整性	14.27	7.88
药品说明书是否明确标注年龄、体质量或体表面积剂量标准	14.54	8.03
剂型和口味是否适宜于儿童服用	14.37	7.93
包装、规格是否便于服用或分剂量	14.35	7.92
是否有特殊的存储条件	14.14	7.81
是否需要特殊装置	14.21	7.85
用药后是否需要监测不良反应	14.12	7.80
药品使用适宜性		
药品临床使用的合理性		
用法用量、给药间隔	19.20	8.59
疗程、给药途径	19.00	8.51
医师对药品选择的合理性(是否符合说明书的适应证,超说明书是否有依据)	18.60	8.33
医师对剂型选择的意向	13.20	5.91
患者对剂型选择的意向	17.50	7.84
患者对药品选择的意向	12.50	5.60

注:总权重为维度权重与指标权重乘积

表4 抗过敏药适宜性评价得分情况

项目	地氯雷他定	氯雷他定	左西替利嗪	西替利嗪	
药品剂型	干混悬剂	糖浆	口服液	滴剂	糖浆
药品规格	0.5 g:2.5 mg,6袋	60 mL:60 mg	10 mL,6支	10 mg/mL,5 mL	120 mL:0.12 g
厂家编号	国产1	进口1	国产2	进口2	国产3
药品技术适宜性[描述/标准得分(分)]					
药品标签标注的完整性	定期更新/1.00	定期更新/1.00	定期更新/1.00	定期更新/1.00	较完整/0.00
说明书是否明确标注儿童剂量	1~5岁,6~11岁, ≥12岁/0.00	2~12岁,>12岁; kg,≤30 kg/0.00	2~6岁,>6岁/ 0.00	1~2岁,3~6岁, >6岁/0.00	2~5岁,6~11岁, >12岁/0.00
剂型、规格适宜于儿童	剂型适宜/1.00	剂型适宜/1.00	剂型适宜/1.00	剂型适宜/1.00	剂型适宜,规格 偏大/0.00
药品包装、外观,便于分剂量	味甜/0.00	味甜/0.00	味甜/0.00	味甜/0.00	味甜/0.00
特殊的储存条件	室温、干燥/1.00	2℃~30℃,玻 璃瓶/ 0.50	密封、阴凉/0.50	玻璃瓶、室温(15℃ ~25℃)/0.00	避光、密封/0.50
是否需要特殊装置	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00
用药后是否需要监测不良反应	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00	不需要/1.00
药品使用适宜性[标准得分(分)]					
用法用量、给药间隔	1.00	0.00	0.75	0.50	0.25
疗程、给药途径	0.25	0.75	0.00	0.50	1.00
医师对药品选择的合理性	1.00	0.50	0.00	0.75	0.25
医师对剂型选择的意向	0.00	1.00	0.00	0.50	1.00
患者对剂型选择的意向	0.00	1.00	0.50	0.00	1.00
患者对药品选择的意向	1.00	0.75	0.00	0.25	0.50
综合得分(分)	63.92	63.87	45.73	50.61	56.78

(52/156)。

问卷采用Morisky-8服药依从性量表调查长期服药患儿及家长对抗过敏药的用药依从性。结果显示,用药依从性平均得分为5.57分,总体判定为依从性差(<6分),最主要的原因担心长期用药的不良反应。

**2.2.3 处方合理性分析结果** 2019年1—12月共收集过敏性鼻炎(变应性鼻炎)处方28762张,其中使用地氯雷他定、氯雷他定、左西替利嗪和西替利嗪4种抗过敏药的处方有8781张。不合理处方主要为疗程不合理,占29.71%(2609/8781);用法用量不合理,占1.66%(146/8781);处方用药与临床诊断不符,占4.49%(394/8781)。

用药疗程合理性最高的是盐酸西替利嗪糖浆,占83.74%(1071/1279);用法用量、给药间隔合理性最高的是地氯雷他定干混悬剂,占98.98%(6868/6939);临床诊断与适应证符合率最高的是地氯雷他定干混悬剂,占95.62%(6635/6939)。

**2.3 指标综合得分**

通过比较综合得分,认为目前使用5种品规的第二代抗过敏药中以地氯雷他定干混悬剂和氯雷他定糖浆的适宜性较好,见表4。

**3 讨论**

**3.1 适宜性评价的可行性**

药品适宜性的终点指标不明确、影响因素繁杂和具有一定的主观性,是影响药品疗效的关键,但对于适宜性评价的研究相对较少。相较于成人患者,

儿童用药的选择更具主观性,患儿家长更偏向于口味佳、易喂服和服药频次少的药品<sup>[14]</sup>。所以在参考《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》<sup>[15]</sup>的基础上,本文除对药品的技术层面进行评价外,加入药品使用适宜性评价,评价不仅只是针对药品本身,患者和医师也是调查的对象,是一种积极的探索。本研究采用德尔菲法和文献研究法建立评价指标体系,发挥其匿名性、多次反馈和统计性优势,以儿童过敏药品适宜性评价为例的实证结果也证实其可行性。

### 3.2 评价方法有待进一步完善

证据收集过程还需完善,尤其是药品使用适宜性收集采用了问卷调查法,其对象来源广泛,数量众多,因不需要署名使研究结果更加客观,省时省力省钱;但问卷调查的问题一般是提前设计,缺乏弹性且回收率和有效率较低。其次,还应增强对评价专家团队的建设,增加评价专家的数量和专业方向,使评价结果更加客观和准确<sup>[16]</sup>。最后,儿童还需考虑不同年龄段,本问卷调查的样本多为3~7岁儿童,还需对儿童药品临床综合评价工作进行精细化管理,如不同年龄段的评价、特定疾病状态的评价和早产儿的评价等,以探讨在不同应用场景评价方法中的可及性。

### 3.3 对儿童制剂发展的启示

通过适宜性评价有助于改善我国目前儿童用药品种少、剂型少和规格少等问题,促进儿童药品行业发展。同时反映出儿童用药剂型的需求,除开展儿童药理学及真实世界研究外,建议改善儿童用药趋向于规格更多样化,给药剂量更精准;最小包装单位的剂量越小,药品受外界影响的概率越小,经济性越高,更便于使用<sup>[17]</sup>。还需鼓励开发儿童新剂型及新型辅料,进一步丰富儿童药品品规,促进合理用药。

综上所述,以德尔菲法为基础的儿童药品适宜性评价方法能客观地衡量多个药品之间的适宜性优劣关系,为儿童用药的合理使用提供依据。

### 【参考文献】

- [1] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会. 儿童过敏性疾病诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 164-171.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 抗组胺H<sub>1</sub>受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 161-170.
- [3] Waisel DB. Moral responsibility to attain thorough pediatric-drug labeling[J]. Pediatric Anesthesia, 2009, 19(10): 989-993.
- [4] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [5] 肖月,倪鑫,王天有,等. 儿童药品临床综合评价技术指南的研究与应用[J]. 中国药物评价, 2021, 38(6): 479-483.
- [6] 赵瑞玲,黄亚云,张夏丽,等. 儿童退热药布洛芬制剂临床综合评价指标体系的构建[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(7): 758-761.
- [7] 刘璐,甄路路,任美娟,等. 地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1240-1246.
- [8] 王春枝,斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其应用研究[J]. 内蒙古财经学院学报(综合版), 2011, 9(4): 92-96.
- [9] Dai FL, Wei KY, Chen YH, et al. Construction of an index system for qualitative evaluation of undergraduate nursing system for qualitative evaluation of undergraduate nursing students innovative ability: a Delphi study[J]. J Clin Nurs, 2019, 28(23/24): 4379-4388.
- [10] 梁苗苗,林强,王洋. 运用多指标数据归一化加权法综合评价我国护理期刊的学术影响力[J]. 护理学杂志, 2011, 26(21): 88-90.
- [11] 叶琳,底瑞青,豆丽园,等. 微信小程序在儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征免疫治疗中的应用效果[J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(3): 186-190.
- [12] 袁芬飞,钟旭红. 临床不合理用药处方分析[J]. 中国基层医药, 2012, 19(20): 3125-3126.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2020.
- [14] 郑虹,李规定,张倩. 儿科门诊患者用药依从性调查分析[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(22): 3394-3398.
- [15] 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 6.
- [16] 贾露露,孟瑶,刘亦韦,等. 基于层次分析法开展儿童用药循证综合评价[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(10): 601-605.
- [17] 李文君,卢梦情,徐蕊琳,等. 国内外不同年龄段儿童用药剂型的比较与思考[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2236-2239.

收稿日期:2022-12-18

本文编辑:张真真