

《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》实施方案介绍

周鹏翔^{1,2*}, 梁舒瑶^{1,2}, 翟所迪^{1#}(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R978.1+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0436-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.02

摘要 目的: 规范和指导指南制订流程, 保障科学和循证地完成《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》的制订。方法: 介绍本指南实施方案, 包括制订机构和指南注册, 项目组的组建, 指南适用范围, 利益声明和资金资助, 临床问题和结局指标的确定, 循证证据的检索与处理, 患者偏好和价值观调查, 经济学分析, 推荐意见的形成、外审和批准, 指南发布、传播、更新等过程。结果: 按本实施方案已完成指南指导委员会、专家组、秘书组的组建和指南的注册(注册号: IPGRP-2016CN013), 形成了适应证、用法用量、不良反应及护理、特殊人群用药等临床问题以及有效性和安全性结局指标; 并已于2017年末发布推荐意见, 拟于2018年发表本指南全文及解读, 计划于2022年对本指南进行更新。结论: 本实施方案提供了方法学和纲要性的指导, 可为科学和循证地制订指南提供依据, 进而促进临床合理用药。

关键词 阿奇霉素; 儿科; 注射剂; 快速建议指南; 指南实施方案

A Protocol Introduction of Rapid Advice Guideline for Intravenous Azithromycin in Pediatrics

ZHOU Pengxiang^{1,2}, LIANG Shuyao^{1,2}, ZHAI Suodi¹ (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To standardize and guide the formulation process of guideline and guarantee the evidence-based formulation of *Rapid Advice Guideline for Intravenous Azithromycin in Pediatrics* scientifically. METHODS: The protocol of the guideline was introduced, such as guideline-making institution and registration, establishment of project group, scope of application, declaration of interest and funding support, identification of the clinical issues and outcome indexes, evidence retrieval and processing, investigation of patients preferences and values, economics analysis, development of recommendation, external review and approval, guideline release, dissemination and update, etc. RESULTS: The construction of guidance committee, expert group and secretarial group, the registration (registration number: IPGRP-2016CN013) of the guideline had been achieved according to this protocol; clinical issues (such as indications, usage and dosage, ADR and treatment, drug use in special population) and effectiveness, safety outcome indexes had been formed. The recommendations have been issued by the end of 2017; the full text and interpretation of the guideline will be published in 2018; the guideline will be updated in 2022.

- ukrarediseaseforum-progress-report-2016.pdf.
- [4] 温馨, 轧春妹. 授权教育在患者健康教育中的应用进展[J]. 解放军护理杂志, 2014, 31(19): 31-33.
- [5] Rare Disease UK Team. *The rare reality: an insight into the patient and family experience of rare disease*[EB/OL]. (2014-11-06) [2017-01-27]. <http://www.raredisease.org.uk/documents/Website20Documents20/patient-experiences-of-transition-between-care-providers.pdf>.
- [6] UK Genetic Testing Network. *Process and criteria for UKGTN laboratory membership diagnostic and technical service providers*[EB/OL]. (2016-03-14) [2017-01-27]. http://ukgt.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgt/ Documents/Resources/Library/Policies_Procedures/Lab_Membership_criteria_REVISED_Mar16.pdf.
- [7] 吴诗瑜, 张勤. 中国建立罕见病研究和防治策略的机遇与未来挑战[J]. 上海医药, 2011, 32(10): 502-504.
- [8] 曾智, 杨悦, 令狐昌黎, 等. 拟建我国罕用药政策制度的探讨与建议[J]. 中国药房, 2009, 20(10): 737-740.
- [9] 李丹阳, 詹文英. 中国罕见病非营利组织发展的特点和困境[J]. 大家健康(学术版), 2013, 7(9): 1-4.
- [10] 李莹. 关于我国罕见病相关政策制度的探讨: 基于罕见病群体生活状况调研的分析[J]. 科技与社会, 2014(2): 77-89.
- [11] 信泉雄, 管晓东, 史录文. 基于5种罕见病可负担性评价的我国罕见病保障机制研究[J]. 中国药房, 2014, 25(5): 404-407.

* 硕士研究生。研究方向: 循证药学。电话: 010-82266675。
E-mail: pxzhou0427@163.com

通信作者: 主任药师, 教授。研究方向: 治疗药物监测、临床药理学。电话: 010-82266686。E-mail: zhaisuodi@163.com

(收稿日期: 2017-05-10 修回日期: 2017-11-28)
(编辑: 段思怡)

CONCLUSIONS: This protocol provides the methodological and programmatic guide and provides reference for evidence-based formulation of the guideline scientifically so as to promote clinical rational drug use.

KEYWORDS Azithromycin; Pediatrics; Injection; Rapid advice guideline; Protocol

阿奇霉素(Azithromycin)为十五元大环内酯类抗菌药物,在儿科广泛用于治疗化脓性链球菌、肺炎链球菌、肺炎支原体等所致的呼吸系统疾病^[1-2],其注射剂已被批准用于治疗成人社区获得性肺炎^[3],但说明书中尚无儿童用药的具体用法用量,仅提示“16岁以下的儿童和青少年应用注射用阿奇霉素的疗效和安全性尚未证实”。注射用阿奇霉素在儿科使用的合理性尚不明确。目前,仅有美国儿童社区获得性肺炎诊疗指南推荐并明确了注射用阿奇霉素的适应证及用法用量^[4],然而尚未检索到针对儿科使用注射用阿奇霉素的临床实践指南。因此,基于当前可获得的最佳循证证据,明确证据质量和强度、充分考虑患者意愿及价值观,采用多学科合作的方法制订《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》(以下称为“指南”),具有重要临床意义。

快速建议指南(Rapid advice guideline)的制订主要是为了应对公共卫生或紧急情况,需要在数月内完成,并以循证指南的形式为医务工作者提供及时快速的指导^[5]。指南实施方案(Guideline proposal/Guideline protocol)指的是概括指南制订的计划或系列步骤,以及制订指南所要涉及方法的文件^[6],其可为指南制订提供方法学和纲领性的指导,使指南的制订过程更加规范化和透明化,确保指南项目的顺利进行。本文对本指南的制订方法和过程进行介绍,旨在为科学和循证地完成本指南的制订提供保障。

1 资料与方法

本指南的制订严格遵循《世界卫生组织指南制订手册》^[7]和美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)最新指南定义^[8],符合指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) II^[9]的要求。本指南将按照指南制订清单2.0版^[10]和卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[11]制作指南实施方案和指南全文,具体技术路线见图1。

1.1 本指南制订机构

本指南由北京大学第三医院和首都医科大学附属北京儿童医院发起,由中国药理学治疗药物监测研究专业委员会、首都医科大学附属儿童医院国家呼吸系统疾病临床医学研究中心和中华医学会儿科分会呼吸学组批准制订,GRADE(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)中国中心提供方法学支持。

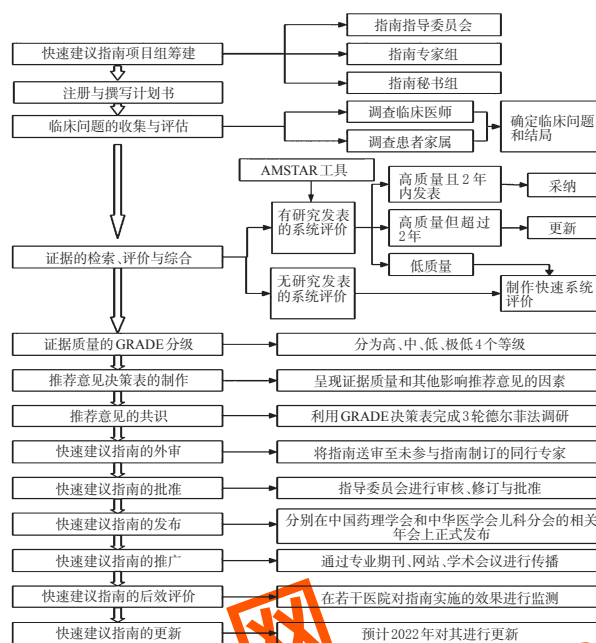


图1 《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》制订技术路线

Fig 1 Technical route for the formulation of Rapid Advice Guideline for Intravenous Azithromycin in Pediatrics

1.2 本指南注册

本指南已在医学实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform)进行注册,注册号为IPGRP-2016CN013。

1.3 本指南项目组

本指南项目组由指南指导委员会、专家组、秘书组和外审组构成。

1.3.1 指南指导委员会 指南指导委员会成员由6名来自发起单位、学会、方法学支持单位且具有丰富指南制订经验的专家构成,其中包括临床医学专家1名、药学专家2名、药理学专家2名和方法学专家1名。指导委员会的主要职责是:①确定本指南的范围;②组建专家组、秘书组和外审组;③批准临床问题和结局指标的纳入和排序;④审核利益声明表并监督本指南制订流程;⑤审核并批准推荐意见和本指南的发布。

1.3.2 指南专家组 指南专家组成员由28名专家组成,包括临床主任医师12名、主任药师9名、药理学专家4名、方法学专家1名、护师代表1名、患者家属代表1名。成员的选择充分考虑了地域性(在全国范围进行遴选)、权威性和多学科协作性。专家组的主要职责是:①确定

临床问题与结局指标的纳入和排序;②指导秘书组完成系统评价、GRADE证据分级、患者偏好与价值观调查等;③形成推荐意见;④完成本指南全文的撰写和定稿。

1.3.3 指南秘书组 指南秘书组由11名具有丰富指南制订经验的研究人员构成。秘书组的主要职责是:①收集临床问题和结局指标;②起草本指南实施方案;③完成快速系统评价、GRADE证据分级和决策表;④组织本指南外审工作;⑤详细记录本指南的制订过程;⑥协调本指南制订过程中的各项事宜。

1.3.4 指南外审组 指南外审组的成员由不直接参与本指南的制订的利益相关者构成,包括医务工作者、政策研究者、药企代表、患者家属等。该组未在项目筹建时建立,而是在本指南推荐意见形成后,需要外审时进行意见反馈。

1.4 本指南适用范围

本指南拟定题目为《儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南》,适用于使用注射用阿奇霉素治疗儿科感染相关疾病的医疗机构,使用人群为儿科临床医师、药师和护师;指南关注的领域为适应证、用法用量、不良反应及护理和特殊人群用药等4个方面。

1.5 利益声明和资金资助

指南指导委员会、专家组和秘书组成员均要求填写利益声明表,并对存在利益冲突的成员进行管理,且同意在本指南中发表,降低指南制订过程中因利益冲突所致的偏倚风险,提高指南制订的客观性、公平性^[12]。若成员有相关的利益冲突,应避免其参与本指南各个环节的制订。会务资金由北京红太阳药业有限公司提供,但该企业不参与本指南制订的任何环节,且其企业产品与本指南的制订不存在利益相关性。

1.6 临床问题收集

秘书组采用预先设计的调查问卷(纸质或网络)收集临床问题和结局指标,经充分考虑地域性和权威性,将北京大学第三医院、首都医科大学附属北京儿童医院、重庆医科大学附属儿童医院、西安市儿童医院、江西省儿童医院和大连医科大学附属儿童医院等6所医院纳入调查范围,调查对象来源于使用过注射用阿奇霉素的儿科医师、药师和护师。

1.7 临床问题及结局指标的确定

临床问题由秘书组通过对一线医务工作者的问卷调查、专家访谈并结合临床经验提出。采用3轮德尔非法问卷调查确定本指南涵盖的临床问题和结局指标:专家组成员按照重要性对每个问题和指标进行评分,临床问题按1~5分的重要程度递增,结局指标按1~9分的重要程度递增^[13]。秘书组统计分析各问题及指标的平均分和变异系数,指导委员会最终根据一定的

共识规则决定本指南纳入的临床问题和结局指标^[14]。本指南拟纳入的临床问题与结局指标见表1(注:表中“阿奇霉素”均指注射剂,且应用于儿科领域)。

表1 本指南拟纳入的临床问题与结局指标

Tab 1 Clinical issues and outcome indexes to be included in the guideline

编号	临床问题和结局指标
1.适应证	
1.1	阿奇霉素用于支原体肺炎的有效性和安全性
1.2	阿奇霉素用于衣原体肺炎的有效性和安全性
1.3	阿奇霉素用于军团菌肺炎的有效性和安全性
1.4	阿奇霉素用于其他非典型病原体肺炎的有效性和安全性
1.5	阿奇霉素用于由细菌引起的社区获得性肺炎的有效性和安全性
1.6	阿奇霉素用于支气管炎的有效性和安全性
1.7	阿奇霉素用于新生儿支气管发育不良、坏死性肺炎的有效性和安全性
1.8	阿奇霉素作为链球菌感染的次选药物
1.9	阿奇霉素对于病原体不明的肺炎的经验治疗的有效性和安全性
2.用法用量	
2.1	静脉注射联合口服贯治疗与单纯口服治疗的有效性和安全性差异
2.2	静脉注射联合口服贯治疗与单纯静脉注射的有效性和安全性差异
2.3	阿奇霉素静脉输注的最佳浓度标准
2.4	阿奇霉素静脉输注的最佳速度标准
2.5	阿奇霉素序贯使用的疗程
2.6	阿奇霉素注射使用的疗程
2.7	使用阿奇霉素(注射或序贯口服)的间隔时间
2.8	根据儿科年龄的范围确定推荐最佳剂量
2.9	阿奇霉素注射液的溶剂选择
3.不良反应及护理	
3.1	阿奇霉素致胃肠道不良反应的危险因素及应对措施
3.2	阿奇霉素致心脏毒性的危险因素及应对措施
3.3	阿奇霉素致输液反应的危险因素及应对措施
3.4	阿奇霉素致严重过敏的危险因素及应对措施
4.特殊人群用药	
4.1	肝功能损害患儿使用阿奇霉素的有效性和安全性
4.2	肾功能损害患儿使用阿奇霉素的有效性和安全性
4.3	先天性心脏病患儿使用阿奇霉素的有效性和安全性
4.4	肥胖患儿使用阿奇霉素的有效性和安全性
4.5	新生儿使用阿奇霉素的有效性和安全性
5.有效性结局指标	
5.1	治疗有效性
5.2	住院时间
5.3	死亡率
6.安全性结局指标	
6.1	消化不良事件发生率
6.2	呼吸系统不良事件发生率
6.3	神经系统不良事件发生率
6.4	心脏毒性
6.5	肝脏毒性
6.6	输液反应
6.7	过敏性休克
6.8	皮疹
6.9	发热

1.8 循证证据

1.8.1 证据检索 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、ClinicalTrials.gov、International Clinical Trial Registry Platform、中国知网(CNKI)、万方全文数据库和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)等中英文数

数据库,检索式由“阿奇霉素”“儿科”“注射剂”等中英文相关词汇以逻辑符号组合而成,检索时间为从建库到2017年7月,语种限制为中文或英文,研究类型为系统评价或Meta分析、随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)和经济学评价等。同时,对抗菌药物相关指南、纳入研究的参考文献和灰色文献信息(即非公开出版的文献,如非公开出版的政府文献、学位论文等)进行手动补充检索。

1.8.2 证据筛选及数据提取 由至少2名研究人员经过统一培训分组后,根据各个临床问题(本指南为27个)的纳入与排除标准,阅读题目、摘要和全文,独立筛选文献,并根据预先设计的资料提取表提取数据;如遇分歧,则与富有经验的第3名研究人员讨论协商解决。

1.8.3 方法学质量评价 运用系统评价评估问卷(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)量表^[15]对纳入的系统评价或Meta分析进行方法学质量评价。评价过程由2名研究员独立完成,如遇分歧,则与第3名研究员讨论协商解决。

1.8.4 系统评价更新及快速系统评价制订 当AMSTAR评分结果显示近2年发表的系统评价为高质量,则可考虑直接应用其结论;否则,应对该系统评价进行更新,或根据其证据质量制订快速系统评价(Rapid systematic review)^[13,16]。

1.8.5 证据质量评价 采用GRADE方法对纳入研究的结局进行证据质量评价。根据5个降级因素(偏倚风险、一致性、间接性、精确性和发表偏倚)和3个升级因素(效应量大、混杂因素偏倚和剂量-效应关系)^[17],将证据质量分为高、中、低、极低等4个等级,并由指南秘书组将证据质量情况汇报给专家组。

1.9 患者偏好与价值观调查

本指南将对部分推荐意见进行患者偏好与价值观调查,计划在全国若干家三级甲等儿科或综合医院开展,拟纳入患者或患者家属50名。调查结果在汇总分析后,将为专家组形成推荐意见提供参考。

1.10 经济学分析

本指南将对阿奇霉素的序贯治疗方案等问题进行经济学分析或系统评价,以期专家组形成推荐意见提供经济学依据。

1.11 形成推荐意见并达成共识

专家组将根据现有最佳的证据质量、患者偏好与价值观、经济学分析结果等因素,基于GRADE网格法^[18],通过3轮德尔菲法对推荐意见达成共识。对于干预措施的利弊进行权衡并进行推荐等级评分:明显利大于弊,计2分;可能利大于弊,计1分;利弊相当或不确定,计0分;可能弊大于利,计-1分;明显弊大于利,计-2分。

对评分结果进行统计,“2”的投票比例 $\geq 50\%$,且“2”+“1”的投票比例 $\geq 70\%$ 为“强推荐”意见;“2”+“1”的投票比例 $\geq 50\%$,且“-1”+“-2”的投票比例 $\leq 20\%$ 为“弱推荐”意见;其余情况则视为未达成共识。对于未达成共识但又必须在本指南中产生推荐意见的问题,由指南指导委员会根据投票结果予以确定,原则上不能对推荐意见进行增减或大的变更^[19]。

1.12 推荐意见的形成、外审和批准

指南专家组依照RIGHT条目完成本指南初稿,由秘书组交由外审组进行意见反馈,然后网上公示接受公众与患者反馈。专家组结合反馈意见进行修改并对推荐意见终稿进行评审,进而确定本指南全文终稿;最终,由指南指导委员会审定通过。

1.13 本指南的发布与更新

本指南推荐意见已于2017年末在中华医学会儿科分会及中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会年会上发布,指南全文及解读计划将于2018年在相关专业期刊上分别发表中英文版本。计划在2022年由本指南项目组对本指南进行更新。

1.14 传播、实施与后效评价

本指南发布后,项目组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:1)在儿科和抗感染相关学术会议中进行介绍;2)联系部分医疗机构,组织对临床医师、药师和护师进行宣传,以期以现有的最佳证据规范注射用阿奇霉素的临床使用;3)在未来2年积极开展相关研究,评价本指南实施后对国内儿童注射用阿奇霉素使用状况的影响,了解本指南的传播情况和对临床决策的影响,即指南的后效评价。

2 讨论

阿奇霉素于2002年在我国上市,由于其使用方便、疗程短、易耐受等优点,被广泛应用于儿科敏感微生物所致的呼吸道、皮肤和软组织感染,并且对恙虫病、伤寒等疾病有显著疗效^[20]。但注射用阿奇霉素应用于儿科尚属于超说明书用法,根据国内文献研究报道,儿童使用阿奇霉素注射剂的不良反应发生率为12.41%^[21],且用法用量尚不统一。因此,制作相关临床实践指南,规范其在儿科的合理应用,具有较大意义。

本研究是基于我国儿科医务人员使用注射用阿奇霉素时遇到的疑惑,严格按照循证实践指南制订的核心原则和方法,对当前可获得的最佳临床证据进行全面的系统检索、评价和分级,结合多学科专家的实践经验,并充分考虑患儿家属意愿,以期制订出高质量、可实施性强的快速建议指南,从而提高阿奇霉素在儿科临床应用的安全性、有效性、经济性和适宜性。

本指南的类型为快速建议指南,与标准指南制订相

比,两者基本步骤相同,差异主要体现在:(1)指南范围更小;(2)系统评价及综合评价证据时考虑节约时间(如制作快速系统评价);(3)其他过程适当加速等^[6]。快速建议指南的优势主要在于节约时间与费用、采用GRADE方法、多学科合作性、利益相关者的代表性等;局限性主要体现在临床问题考虑的充分性、间接证据的遗漏以及其他偏倚风险。

3 结语

对指南实施方案的研究,有助于确保高质量指南的制订,整理要制订的指南与当前已有或列入计划的指南及其他文件的关系,确保指南制订过程的高效和顺利,加强指南项目组及其成员的责任感,提高指南制订过程及终版指南的完整性^[6]。本文详细地介绍了指南制订过程中的各个步骤和方法,提供了方法学和纲要性的指导,有利于保障科学和循证地完成指南的制订。

参考文献

[1] 焦伟杰,高天曙,陈困营,等.注射用阿奇霉素致儿童不良反应危险因素分析[J].中国药房,2016,27(24):3340-3342.

[2] OVETCHIINE P, RIEDER MJ. Azithromycin use in paediatrics: a practical overview[J]. *Paediatr Child Health*, 2013,18(6):311-316.

[3] JACOBS RF, MAPLES HD, ARANDA IV, et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(1): 34-39.

[4] BRADLEY JS, BYINGTON CL, SHAH SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7):617-630.

[5] World Health Organization. *WHO handbook for guideline development*[R].WHO, 2014.

[6] 李慧,陈耀龙,王琪,等.中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法:计划与注册[J].中华中医药杂志,2016,31(3):903-906.

[7] 世界卫生组织.世界卫生组织指南制订手册[S].杨克虎,主译.兰州:兰州大学出版社,2013.

[8] Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical practice guidelines we can trust*[M/OL]. [2018-01-10].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539>.

[9] BROUWERS MC, KERKVLIT K, SPITHOFF K. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i1152.

[10] SCHÜNEMANN HJ, WIERCIOCH W, ETXEANDIA I, 等.指南2.0:为成功制定指南而系统研发的全面清单[J].中国循证医学杂志,2014,14(9):1135-1149.

[11] SCHÜNEMANN HJ, WIERCIOCH W, ETXEANDIA I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. *CMAJ*, 2014, 186(3):e123-e142.

[12] 王斌,邢丹,侯云飞,等.关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南计划书[J].中国循证医学杂志,2017,17(5):598-602.

[13] 王小钦,王吉耀,陈耀龙.循证临床实践指南的制定与实施[M].北京:人民卫生出版社,2016:22、25-26.

[14] 陈慧,梁舒瑶,闫盈盈,等.用德尔菲法确定伏立康唑个体化用药指南临床问题与结局指标[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4):368-369.

[15] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7(2):10.

[16] 王小琴,陈耀龙,杨楠,等.快速建议指南及其制定方法介绍[J].中国循证医学杂志,2015,15(9):1103-1105.

[17] GUYATT G, OXMAN AD, AKL E, 等.GRADE指南: I: 导论:GRADE证据概要表和结果总结表[J].中国循证医学杂志,2011,11(4):437-445.

[18] JAESCHKE R, GUYATT GH, DELLINGER P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. *BMJ*, 2008. DOI: 10.1136/bmj.a744.

[19] 陈慧,陈耀龙,张相林,等.伏立康唑个体化用药指南计划书[J].药物流行病学杂志,2017,26(4):289-293.

[20] 谢红.儿童使用阿奇霉素致不良反应129例文献分析[J].中国药房,2014,25(24):2281-2283.

[21] 张春红,徐凤玲.注射用阿奇霉素对儿童的安全性和不良反应回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):803-805.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2018-01-16)

(编辑:段思怡)