

8岁以下儿童多西环素超说明书用药临床综合评价[△]

罗云*,李寿林,吴文雅#(徐州医科大学淮安妇幼临床学院药学部,江苏淮安 223002)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)11-1355-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.016



摘要 目的:建立儿科多西环素超说明书用药临床综合评价方法,探讨<8岁儿童多西环素超说明书用药的合理性,为<8岁儿童大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎(MUMPP)的治疗方案提供参考。方法:采用回顾性队列研究,从医院合理用药系统中抽取2023年1月至2024年3月于该院儿科病区就诊的109例<8岁MUMPP患儿,根据是否使用多西环素进行分组,观察组为多西环素组(分为多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠、多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠2个亚组),对照组为阿奇霉素组(分为阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠、阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠2个亚组)。采用真实世界数据分析法定量分析用药方案,确认用药方案的可行性。借鉴循证医学法,构建儿科多西环素超说明书临床综合评价体系,并用于不同药物治疗方案的评价。结果:通过真实世界数据分析,<8岁儿童超说明书使用多西环素在推荐剂量和疗程下是相对安全的,可用于<8岁儿童MUMPP的替代治疗;儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系共涉及6个一级指标,13个二级指标,30个三级指标。在安全性和有效性方面,多西环素组患儿的疾病治愈率与阿奇霉素组相当,多西环素组与阿奇霉素组患儿不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。多西环素组患儿住院时间比阿奇霉素组短。在经济性方面,各方案的住院费用由高至低排序依次为多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠>阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠>多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠>阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠。在创新性方面,多西环素组的创新性较高。在可及性方面,各方案的可及性相当。在适宜性方面,多西环素组优于阿奇霉素组。结论:儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系可用于评价不同用药方案。多西环素作为<8岁儿童MUMPP替代治疗的选择,显示出一定的创新性,且安全性和有效性良好,但其费用相对较高;在适宜性和可及性方面,因大环内酯类药物的耐药率较高,多西环素更适合<8岁儿童MUMPP的治疗,但要注意剂量与疗程,2类药物的可及性均较好。

关键词 儿童;大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎;多西环素;循证医学;超说明书用药;临床综合评价

Comprehensive Clinical Evaluation on Off-Label Use of Doxycycline in Children Under 8 Years Old[△]

LUO Yun, LI Shoulin, WU Wenya (Dept. of Pharmacy, the Huai' an Maternity and Child Clinical College of Xuzhou Medical University, Jiangsu Huai' an 223002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a comprehensive clinical evaluation method for off-label use of doxycycline in pediatrics, explore the rationality of off-label use of doxycycline in children under 8 years old, so as to provide reference for the treatment regimen for children under 8 years old with macrolide-unresponsive *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia (MUMPP). **METHODS:** A retrospective cohort study was performed. Totally 109 children under 8 years old with MUMPP from pediatric ward of the hospital from Jan. 2023 to Mar. 2024 were extracted from the rational drug use system. All patients were divided into different groups based on whether doxycycline was used. The observation group was the doxycycline group (divided into two subgroups: doxycycline + cefoperazone sodium and sulbactam sodium, and doxycycline + piperacillin sodium and tazobactam sodium), and the control group was the azithromycin group (divided into two subgroups: azithromycin + cefoperazone sodium and sulbactam sodium, and azithromycin + piperacillin sodium and tazobactam sodium). Quantitative analysis of the medication regimen was performed by using real-world data analysis to confirm the feasibility. According to the evidence-based medicine method, comprehensive clinical evaluation system for off-label use of doxycycline in pediatrics was established and applied to the evaluation of different drug treatment regimens. **RESULTS:** Through real-world data analysis, the off-label dosage and course of doxycycline in the treatment of MUMPP in children under 8 years old was relatively safe and could be used as an alternative treatment for MUMPP in children under 8 years old. The clinical comprehensive evaluation system for off-label use of doxycycline included 6 primary indicators, 13 secondary indicators, and 30 tertiary indicators. In terms of safety and efficacy, the cure rate of the doxycycline group was comparable to that of the azithromycin group, and there was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the doxycycline group and azithromycin group ($P>0.05$). The length of stay for children in the doxycycline group was shorter than that in the azithromycin group. In terms of cost-effectiveness, the ranking of hospitalization expenses for each regimen (from high to low) was doxycycline + piperacillin sodium and tazobactam sodium > azithromycin + piperacillin sodium and tazobactam sodium > doxycycline + cefoperazone sodium and sulbactam sodium > azithromycin + cefoperazone sodium

△ 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(No. 202315947);淮安市第三期“533英才工程”骨干人才培养项目(No. HA2022C1091)

* 主管药师。研究方向:医院药学与药事管理。E-mail:pan93228@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:药学服务及药品评价研究。E-mail:13813294510@163.com

and sulbactam sodium. In terms of innovation, the doxycycline group showed higher levels of innovation. In terms of accessibility, the accessibility of each plan was comparable. In terms of suitability, the doxycycline group was superior to the azithromycin group. CONCLUSIONS: The clinical comprehensive evaluation system for off-label use of doxycycline in pediatrics can be used to evaluate different treatment regimens. Doxycycline, as an alternative treatment for MUMPP in children under 8 years old, has shown certain innovation and good safety and efficacy, but its cost is relatively high. In terms of suitability and accessibility, due to the high resistance rate of macrolide drugs, doxycycline is more suitable for the treatment of MUMPP in children under 8 years old, but attention should be paid to dosage and course, the accessibility of both types of drugs is relatively high.

KEYWORDS Children; Macrolide-unresponsive *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia; Doxycycline; Evidence-based medicine; Off-label drug use; Comprehensive clinical evaluation

儿童肺炎支原体肺炎是一种临床发病率较高的疾病,为儿童常见肺炎之一^[1]。如果病情得不到有效控制,会导致弥漫性肺泡坏死和透明膜病等严重并发症,严重威胁患儿的生命安全^[2-3]。目前,大环内酯类抗菌药物仍然是其首选治疗药物^[4]。但近年来,临床上越来越多的肺炎支原体肺炎患儿使用大环内酯类药物的治疗效果较差,相关文献报道,肺炎支原体对大环内酯类药物的耐药率高达90%^[5]。大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎(macrolide-unresponsive *Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia, MUMPP)及难治性肺炎支原体肺炎亟待寻找新的替代治疗方案。儿童用药存在特殊要求,儿童适宜药品供应不足是全球大部分国家都面临的难题,当前,我国儿童用药也存在适宜品种剂型、规格少的问题^[6]。对于MUMPP患儿,目前可选用的药物十分有限。盐酸多西环素是一种广谱抗菌药物,属于新型四环素类抗菌药物,对大多数革兰阳性菌、阴性菌、螺旋体、支原体、衣原体等微生物具有抗菌作用,抗菌谱较广,与米诺环素相比,多西环素的安全性更高^[7]。《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》中提出,多西环素可用于8岁以上难治性肺炎支原体肺炎患儿的替代治疗,但8岁以下儿童的使用需家长知情同意,其安全性及有效性未知^[8]。2022年3月1日起施行的《中华人民共和国医师法》首次将超说明书用药写入法规,在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者知情同意后,可采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法。根据儿童肺炎支原体肺炎的相关诊疗指南,选择多西环素用于<8岁儿童肺炎支原体肺炎的治疗具有积极的探索价值^[9]。已有学者对多西环素用于儿童肺炎支原体肺炎患者,特别是<8岁儿童的安全性和有效性进行了初步探索^[10-14]。本研究借鉴循证医学法,建立超说明书用药(本课题为超适用人群)临床综合评价体系,对我院MUMPP住院患儿多西环素超说明书用药情况进行评价与分析,在一定程度上填补<8岁患儿超说明书使用多西环素治疗肺炎支原体肺炎的研究空白,以促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,从医院合理用药系统中抽取2023年1月至2024年3月于我院儿科病区就诊,并符合纳入标准的109例MUMPP患儿为研究对象。(1)纳入标准:①年龄<8周岁;②因“肺炎支原体肺炎”入院,经过大环内酯类抗菌药物正规治疗72h,仍持续发热,临床征象及肺部影像学无改善或呈进一步加重,诊断为MUMPP;③合并细菌性肺炎;④研究

前1个月未使用本研究所用的药品;⑤对本研究所用的药品无过敏史。(2)排除标准:发生严重不良反应或不良事件;病例资料不完整,数据缺失;个别对照组病例无相应观察组配对,无法配对成组;个别病例评价指标超常,不符合分组要求。

采用回顾性队列研究法,对纳入的研究对象按照是否使用多西环素进行分组,观察组为多西环素组,对照组为阿奇霉素组。观察组和对照组患儿均联合应用抗细菌感染药物,因患儿病程较长,抗细菌感染药物主要选用哌拉西林他唑巴坦或头孢哌酮钠舒巴坦,少数几例为其他抗细菌感染药物,因无配对对照组故不纳入研究,最终筛选出观察组患儿48例,对照组患儿61例。观察组分为2个亚组:观察A组,27例患儿,用药方案为多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠;观察B组,21例患儿,用药方案为多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠。结合我院肺炎支原体肺炎治疗的真实世界数据,对照组按照观察组用药方案配对设计为2个亚组,依次为对照A组,33例患儿,用药方案为阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠;对照B组,28例患儿,用药方案为阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠。

1.2 方法

本研究评价方法采用真实世界数据分析法、循证医学法、药物使用临床综合评价法。

1.2.1 真实世界数据分析:针对<8岁儿童MUMPP不同联合用药方案,分别从疾病治愈率、不良反应发生率、炎症因子水平、住院时间(d)、住院费用等多个角度进行分析,比较不同方案之间是否有差异。

1.2.2 药物使用临床综合评价:检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science等数据库中关于<8岁儿童MUMPP药物治疗方案的文献,检索时限为建库至2024年3月。中文检索关键词为“多西环素”“儿童”“儿科”“患儿”和“大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎”;英文检索关键词为“doxycycline”“pediatric patients”“pediatric”“children”和“MUMPP”。构建药物使用临床综合评价体系,从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性和创新性6个维度对儿科超说明书使用多西环素进行评价。采用层次分析法,对构建儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系的评价指标进行赋权,确定各项指标权重后,参考李克特量表评价方法,对每项指标进行赋分,计算各项指标得分,并乘以各项指标对应权重,求和得到该治疗方案的综合得分。操作流程,(1)构建层次结构图模型;(2)建立指标两两比较矩阵;(3)层次结构一致性检验;(4)计算指标权重;(5)导出层次总排序结果。

1.3 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 23.0 软件进行整理分析。指标中“构成比”和“率”等数据的处理:少于 20% 单元格频数或期望频数值 $T < 5$, 用 χ^2 检验法(指标为 χ^2);多于 20% 单元格期望频数值 $T < 5$, 用 Fisher 确切概率法(指标为 R)。多组间计量数据比较用单因素方差分析法(指标为 F)。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。临床综合评价体系各指标的赋权多采用 yaahp V12.11 软件, $CR = 0.056 (< 0.1)$, 表明检验一致性良好。

2 结果

2.1 各组患儿的基线资料比较

各组患儿的性别、年龄、体重等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 一致性良好, 见表 1。

表 1 各组患儿的基线资料比较

项目	对照组 ($n=61$)		观察组 ($n=48$)	
	治疗方案 1 对照 A 组	治疗方案 2 对照 B 组	治疗方案 3 观察 A 组	治疗方案 4 观察 B 组
联合用药方案 病例数	阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠 33	阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠 28	多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠 27	多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠 21
性别				
男性/例	18	14	14	12
女性/例	15	14	13	9
χ^2/P			0.29/0.962	
年龄/ $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$	5.10 \pm 1.26	5.05 \pm 1.33	5.01 \pm 1.29	5.03 \pm 1.31
F/P			0.023/0.995	
体重/ $(\bar{x} \pm s, \text{kg})$	18.42 \pm 4.52	18.42 \pm 4.84	18.37 \pm 4.73	18.36 \pm 4.77
F/P			0.001/1.000	

2.2 真实世界数据分析

真实世界数据分析结果显示, 各组治疗方案的疾病治愈率相当, 不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示在合理剂量与疗程下使用多西环素治疗肺炎是可行的; 各组患儿住院时间的差异有统计学意义 ($F = 16.982, P < 0.05$), 通过事后检验, 多重比较结果显示, 对照 A 组与对照 B 组、观察 A 组与观察 B 组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而对照 A 组与观察 A 组、对照 B 组与观察 B 组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提

示多西环素组患儿的住院时间少于阿奇霉素组; 各组患儿住院费用的差异有统计学意义 ($F = 53.248, P < 0.05$), 通过事后检验, 多重比较结果显示, 对照 A 组与对照 B 组、对照 A 组与观察 A 组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而观察 A 组与观察 B 组、对照 B 组与观察 B 组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠的住院费用少于多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠, 阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠的住院费用少于多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠, 见表 2。

表 2 真实世界数据不同治疗方案比较结果

项目	对照组		观察组	
	对照 A 组 ($n=33$)	对照 B 组 ($n=28$)	观察 A 组 ($n=27$)	观察 B 组 ($n=21$)
疾病转归/例 (%)				
治愈	26 (78.79)	22 (78.57)	22 (81.48)	16 (76.19)
好转	7 (21.21)	6 (21.43)	5 (18.52)	5 (23.81)
χ^2/P			0.203/0.977	
不良反应发生率/% (例)	9.10 (3)	14.29 (4)	11.11 (3)	14.29 (3)
R/P			0.739/0.914	
住院时间/ $(\bar{x} \pm s, \text{d})$	11.15 \pm 2.05	11.96 \pm 1.62	8.81 \pm 2.15	9.10 \pm 1.84
F/P			16.982/0.000	
P(事后检验)*			0.630/0.000/1.000/0.000	
住院费用/ $(\bar{x} \pm s, \text{元})$	8 101.79 \pm 976.50	8 719.48 \pm 1 027.00	8 676.42 \pm 951.13	11 485.25 \pm 1 080.20
F/P			53.248/0.000	
P(事后检验)*			0.111/0.178/0.000/0.000	

注: “*”, 从左至右依次为事后检验中对照 A 组与对照 B 组、对照 A 组与观察 A 组、观察 A 组与观察 B 组、对照 B 组与观察 B 组的比较结果。

文献检索发现, 关于 < 8 岁儿童 MUMPP 药物治疗的报道较少, 共 9 篇文献, 其中 7 篇使用新型四环素类药物, 2 篇使用喹诺酮类药物。四环素类药物会引起儿童牙齿黄染和牙釉质发育不全, 但对于 MUMPP 患儿, 其面临着其他药物无效或耐药的问题。针对 < 8 岁 MUMPP 患儿, 我院探索超说明书使用多西环素进行替代治疗, 显示出一定的临床创新性。查询江苏省药品和医用耗材管理子系统药品挂网信息, 各方案所涉及药品均有较多厂家生产, 所有药品供应渠道顺畅, 两组方案药品的可及性均较好。从药物选择、耐药性、用药时机、剂量、疗程等多维度开展医嘱点评, 观察组医嘱合理率为 95.83% (46/48), 高于对照组 (83.61%, 51/61), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示多西环素组方案比阿奇霉素组更适宜治疗 MUMPP 患儿。

2.3 儿科多西环素超说明书用药临床综合评价

2.3.1 用药评价方法学构建: 多西环素超说明书用药临床综合评价方法学框架见图 1。

2.3.2 确定研究主题和真实世界调研: 经调研, 2023 年 1 月至 2024 年 3 月于我院就诊的 11 247 例患儿中, 诊断为肺炎的患儿有 7 650 例, 比例高达 68.02%, 选择肺炎支原体患儿的患儿作为研究主题具有现实意义。真实世界数据表明, 多西环素治疗儿童肺炎支原体肺炎具有可行性及临床应用价值。我院共有 4 938 例患儿使用阿奇霉素治疗支原体肺炎, 部分患儿用阿奇霉素治疗无效或效果较差, 后改为使用其他药物联合应用方案, 其中有 140 例改为使用多西环素治疗, 用药后临床症状得到有效缓解。因此, 本研究选定“儿科多西环素超说明书用药临床综合评价”为主题。

2.3.3 构建评价体系: 本研究参考《药品临床综合评价管理指

试行)》^[16]和《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)》^[17],查阅大量文献^[18-20],查看药品安全性信息及江苏省药品和医用耗材管理子系统网站信息,并结合专家意见,构建儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系,通过进一步优化,最终选取6个一级指标,13个二级指标,30个三级指标,见图2。

本研究分别针对一级、二级、三级指标构建两两判断矩阵调查问卷,邀请专家组填写问卷,按照 Saaty 1~9 标度等级表对指标间比较的相对重要性进行打分^[21]。发出问卷 15 份,回收 15 份,问卷回收率为 100%。根据专家判断依据(Ca)和专家熟悉程度(Cs),计算本次评价的专家权威系数(Cr), $Cr = 1/2(Ca + Cs)$ 。Ca = 0.85, Cs = 0.93, Cr = 0.89 > 0.7,表明结果可靠,专家权威程度较高,见表3—4。经 SPSS 23.0 软件处理数据得出,肯德尔和谐系数 W = 0.76,显示专家评分一致性良好。采用 yaahp V12.11 软件计算各指标权重,经一致性检验确认,15 份问卷满足一致性条件。计算各专家评价得到权重的均值,作为最终各评价指标总体权重值,见表5。



图1 多西环素超说明书用药临床综合评价方法学框架

南(试行)》^[15]、《儿童药品临床综合评价技术指南(2022年版)

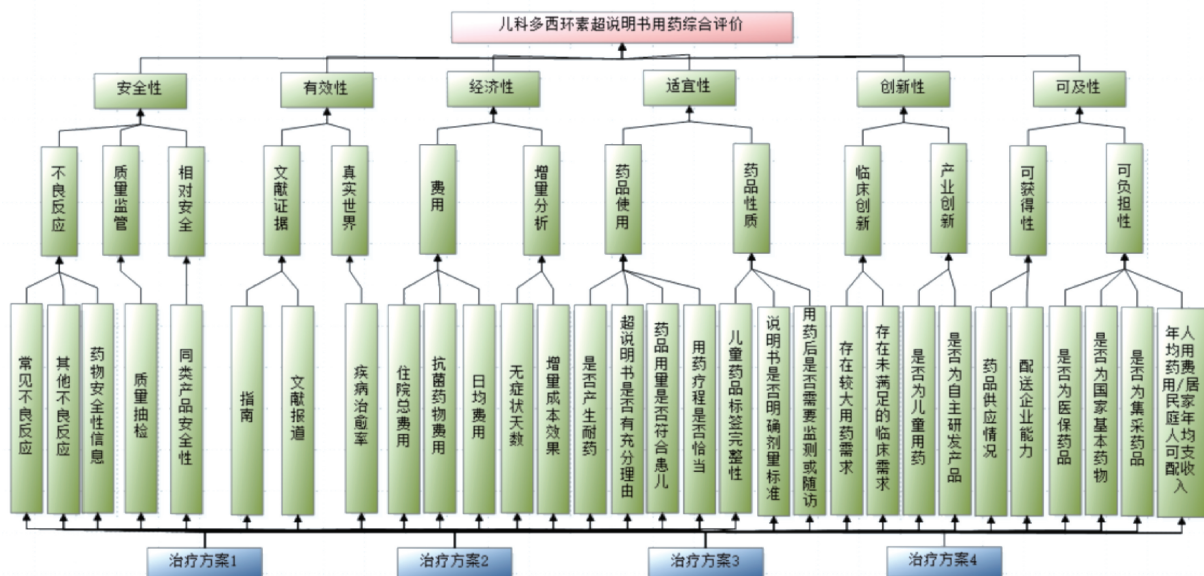


图2 儿科多西环素超说明书用于肺炎支原体肺炎临床综合评价体系

表3 Ca量化计算表

判断依据	大		中		小		分数
	人数	赋值	人数	赋值	人数	赋值	
实际经验	7	0.5	5	0.4	3	0.3	0.43
理论分析	7	0.3	4	0.2	4	0.1	0.22
国内外同行了解	0	0.1	6	0.1	9	0.1	0.1
直觉	0	0.1	1	0.1	14	0.1	0.1
整体得分							0.85

表4 Cs量化计算表

项目	了解程度				
	不熟悉	不太熟悉	一般熟悉	熟悉	非常熟悉
人数	0	0	1	3	11
专家熟悉度权重	0.2	0.4	0.6	0.8	1
专家熟悉程度	$Cs = (1 \times 0.6 + 3 \times 0.8 + 11 \times 1) / 15 = 0.93$				

2.3.4 证据评估:收集各评价指标细则的相关支撑证据,参照证据质量和推荐强度(GRADE)分级系统思路,结合其他证据^[22-23],作为各评审专家评价不同药物治疗方案的参考材料,见表6。

2.3.5 价值量化:根据证据体,依据30个三级指标,分别对4种不同药物治疗方案赋分,最终得到各治疗方案的综合评分。对各指标赋分时,分值为1~5分,分值越大表示该指标优势越明显。结果显示,4种不同药物治疗方案综合评分从高至低排序为治疗方案3(多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠)>治疗方案4(多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠)>治疗方案1(阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠)>治疗方案2(阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠)。

3 讨论

本研究以儿科多西环素超说明书用药临床综合评价为研究主题,采用真实世界数据验证,确认了评价方案的可行性;采用药物使用临床综合评价法定性评价用药方案,比较不同药物治疗方案的相对优劣,建立了儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系,从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度对儿科多西环素超说明书用药进行了评价。研究结果表明,在治疗MUMPP时,多西环素的效果确切。

表 5 儿科多西环素超说明书用于肺炎支原体肺炎评价细则及权重

一级指标	权重/%	二级指标	权重/%	三级指标	权重/%
安全性	39.15	不良反应	27.52	常见不良反应	13.760
				其他不良反应	13.760
				药物安全性信息	1.125
				质量抽检	3.375
有效性	25.97	质量监管 相对安全 文献证据	4.50 7.13 5.19	同类产品安全性	7.130
				指南	2.595
				文献报道	2.595
				疾病治愈率	20.780
经济性	5.23	真实世界 费用	20.78 3.92	住院总费用	2.130
				抗菌药物费用	0.430
				日均费用	1.360
				无症状时间(d)	0.870
可及性	9.27	增量分析 可获得性 可负担性	1.31 4.64 4.63	增量成本-效果比	0.440
				药品供应情况	3.480
				配送企业能力	1.160
				是否为医保药品	2.420
适宜性	16.61	药品使用	13.29	是否为国家基本药物	1.070
				是否为集中带量采购(以下简称“集采”)药品	0.830
				年人均用药费用/居民家庭年人均可支配收入	0.310
				是否产生耐药	5.950
创新性	3.77	药品性质 临床创新 产业创新	3.32 3.14 0.63	超说明书用药是否有充分理由	2.570
				药品用量是否符合患儿	1.840
				用药疗程是否恰当	2.930
				儿童药品标签完整性	0.540
				药品说明书是否明确剂量标准	1.790
				用药后是否需要监测或随访	0.990
				存在较大用药需求	0.628
				存在未满足的临床需求	2.512
				是否为儿童用药	0.315
				是否为自主研发产品	0.315

表 6 用药综合评价体系证据收集及证据质量评价汇总

主要因素	证据分类	证据结果	证据质量分级
安全性	药品说明书	不良反应:①注射用阿奇霉素,常见 4 项,其他 5 项,最常见胃肠道反应,儿童不明确;②注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,常见 4 项,其他 1 项,主要为胃肠道反应,可用于婴儿;③注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,常见 5 项,其他 4 项,主要为皮疹;④注射用多西环素,常见 7 项,其他 1 项,儿童避免使用	高级
	药品公开信息	2019—2023 年国家药监局药品质量公告显示无 4 种药品信息	高级
	真实世界	4 组药物联合应用方案的不良反应发生率:①阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠为 9.10%;②阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠为 14.29%;③多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠为 11.11%;④多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠为 14.29%	中级
有效性	指南	新型四环素类抗菌药物主要包括多西环素和米诺环素,是治疗 MUMPP 的替代药物,对 MUMPP 具有确切疗效,用于可疑或确定的 MUMPP 的治疗	中级
	文献资料	查询中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science 等数据库,共找到 7 篇相关文献,包括 5 篇随机对照研究、1 篇耐药性研究和 1 篇不良反应研究,得出类似结论,盐酸多西环素相对于对照药阿奇霉素效果更显著,短期使用相对安全	中级
	真实世界	4 组药物联合应用方案的疾病治愈率均为 100%	中级
经济性	江苏省药品和医用耗材管理系统	院所使用药品价格信息:注射用阿奇霉素 0.125 g,单价为 16.94 元;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.0 g,单价为 3.7 元;注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g,单价为 7.3 元;注射用多西环素 0.1 g,单价为 25.6 元	高级
	医院信息系统	住院费用:①阿奇霉素+头孢哌酮钠舒巴坦钠为(8 101.79±976.50)元;②阿奇霉素+哌拉西林钠他唑巴坦钠为(8 719.48±1 027.00)元;③多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠为(8 676.42±951.13)元;④多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠为(11 485.25±1 080.20)元	高级
可及性	江苏省药品和医用耗材管理系统	院所使用药品挂网情况(均挂网)、供应商信息:注射用阿奇霉素 0.125 g,供应商为 6 家;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.0 g,供应商为 2 家;注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g,供应商为 1 家;注射用多西环素 0.1 g,供应商为 4 家	高级
	国家政策	院所使用的 4 种药品均为医保乙类药品;注射用阿奇霉素 0.125 g,非基本药物、非集采药品;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.0 g,非基本药物、集采药品;注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g,基本药物、集采药品;注射用多西环素 0.1g,非基本药物、非集采药品	高级
适宜性	药品说明书	①注射用阿奇霉素适用于由肺炎衣原体、肺炎支原体、金黄色葡萄球菌或肺炎链球菌引起的需要首先采取静脉滴注治疗的社区获得性肺炎;②注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠适用于由敏感菌所引起的上、下呼吸道感染;③注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠适用于耐哌拉西林、产β-内酰胺酶的流感嗜血杆菌所致的社区获得性肺炎(仅限中度)以及耐哌拉西林、产β-内酰胺酶的金黄色葡萄球菌所致的中、重度医院获得性肺炎(医院内肺炎);④多西环素适用于支原体肺炎引起的感染、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌引起的感染	高级
	指南	由于可能导致牙齿发黄和牙釉质发育不良,仅适用于 8 岁以上儿童;8 岁以下儿童使用属超说明书用药,需充分评估利弊,并取得家长知情同意	高级
	真实世界	2023 年 1 月至 2024 年 3 月,调取我院 PASS 系统数据:7 650 例因肺炎于我院就诊的患儿中,部分患儿使用阿奇霉素效果不佳,有 140 例患儿使用注射用多西环素进行替代治疗,疾病转归为治愈或好转	中级
创新性	药品说明书	在牙齿生长发育期(妊娠后期、婴儿期以及 8 岁前儿童)使用四环素类药物,会造成永久性牙齿变色(黄-灰-褐)。这种不良反应常见于长期使用该类药物的患者,但短期内多次给药的患者也发现此类不良反应。牙釉质发育不全也见报道。因此,除非其他药物无效或禁用,该年龄段患者不适宜使用四环素类药物。因为未证实使用的安全性,<8 岁儿童应避免使用多西环素	高级
	真实世界	2023 年 1 月至 2024 年 3 月,我院合理用药系统显示多西环素用药需求显著增加,因肺炎于我院就诊,使用注射用多西环素替代治疗的病例中,≥8 岁的有 64 例,<8 岁的有 76 例	中级
	江苏省药品和医用耗材管理系统	①注射用阿奇霉素 0.125 g 为小规格,适用于儿童,国产;②注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.0 g,非儿童剂型,国产;③注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 2.25 g,非儿童剂型,国产;④注射用多西环素 0.1 g,非儿童剂型,国产	高级

针对<8岁儿童,多西环素在适当的疗程和剂量下使用,其安全性和有效性良好,可用于<8岁儿童MUMPP的替代治疗。在治疗MUMPP患儿时,方案3(多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠)得分高于方案4(多西环素+哌拉西林钠他唑巴坦钠),提示多西环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠的优势更明显,在无禁忌证的情况下,可以作为临床上治疗MUMPP患儿替代用药方案的选择。

本研究的局限性:(1)本课题为回顾性研究,对照组为配对设计对照,结果可能存在一定的偏倚,证据等级低于随机对照研究结果;(2)本课题为单中心研究,未进一步推广至多中心研究,以验证该研究结果的可重复性;(3)真实世界数据研究中,各研究分组样本量较小,可能会影响研究中指标的结果判断;(4)证据体的搜集有待优化,部分指标对应证据体资料不全,如药品安全性信息及不良反应情况,需要搜集更多信息作为循证支持。

综上所述,儿科多西环素超说明书用药临床综合评价体系的建立,为<8岁儿童MUMPP超说明书用药提供了新思路,该体系涉及安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度,评价指标涉及药理学、临床医学、经济学、流行病学等多个学科内容;此外,还受国家政策、医保政策、基本药物目录调整、国家药品集采、疾病临床诊疗规范及指南等影响,因此在临床用药评价时,需要及时更新证据体,以便对治疗方案做出更准确的评价。

参考文献

[1] 刘凯,付红敏,陆权. 儿童肺炎支原体肺炎的流行病学新进展[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(7): 696-699.

[2] ZHOU Y J, WANG J, CHEN W J, et al. Impact of viral coinfection and macrolide-resistant *Mycoplasma* infection in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 633.

[3] RODMAN BERLOT J, KRIVEC U, MRVIC T, et al. *Mycoplasma pneumoniae* P1 genotype indicates severity of lower respiratory tract infections in children [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(8): e0022021.

[4] BRADLEY J S, BYINGTON C L, SHAH S S, 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): e25-e76.

[5] WAITES K B, XIAO L, LIU Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(3): 747-809.

[6] 刘俊刚,杨星怡,黄洁莹,等. 集采背景下我国儿童药品采购现状及对策分析[J]. 中国药房, 2023, 34(24): 2982-2986.

[7] 庞英,雷勋明,江南静,等. 多西环素在儿童重症肺炎支原体肺炎中的应用价值[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(10): 9-11.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023,

50(2): 79-85.

[9] 福建省中医药学会儿科分会. 福建省中西医结合诊治儿童肺炎支原体肺炎专家共识(2023年12月版)[J]. 中医药通报, 2023, 22(12): 1-5.

[10] 范素芳,孟宪坤,赵桂金,等. 多西环素联合地塞米松治疗肺炎支原体肺炎患儿的疗效及对相关指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5708-5711.

[11] 陶兴茹,段彦彦,董丽丽,等. 左氧氟沙星和多西环素治疗儿童难治性支原体肺炎的安全性和有效性分析[J]. 中中药学, 2021, 19(5): 1025-1028.

[12] 尹珊珊. 多西环素联合阿奇霉素治疗小儿支原体感染肺炎的效果及安全性评价[J]. 首都食品与医药, 2024, 31(5): 50-52.

[13] 许鑫松,朱焰,袁琛,等. 多西环素在儿童大环内酯类耐药支原体肺炎治疗中的疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(5): 853-854.

[14] 叶洪舟,许小花,李刚,等. 多西环素治疗儿童大环内酯类耐药支原体肺炎的疗效评价[J]. 中国现代医生, 2016, 54(21): 121-124.

[15] 国家卫生健康委药政司. 关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL]. (2020-11-04)[2025-06-24]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/c100098/202011/6fe336283f69438e9b46f090bc2ec6d1.shtml>.

[16] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29)[2025-06-24]. https://www.phirda.com/artilce_28170.html.

[17] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)的通知: 国卫办医政函[2023]27号[EB/OL]. (2023-02-06)[2025-06-24]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100378/202302/09c825807cb44295a3ebbf17e6a1ddea.shtml>.

[18] 宋子扬,尉耘翠,聂晓璐,等. 基于卫生技术评估联合多准则决策分析建立我国儿童用药临床综合评价方法[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(10): 681-686.

[19] 刘璐,肖月,刘畅,等. 儿童药品临床综合评价方法研究——以儿童抗过敏药物为例[J]. 中国药房, 2022, 33(2): 142-145.

[20] 胡思源,马融,李梅芳,等. 多维度多准则儿童中成药临床综合评价指标框架的构建[J]. 中草药, 2024, 55(5): 1427-1435.

[21] SAATY T L. Decision making, scaling, and number crunching [J]. Decis Sci, 1989, 20(2): 404-409.

[22] 黄桥,任相颖,张蓉,等. GRADE在我国临床实践指南/专家共识中的应用研究[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(12): 1457-1462.

[23] BUCKETT W, SIERRA S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(4): 633-640.

(收稿日期:2025-06-24 修回日期:2025-07-28)