

地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价^Δ

刘璐^{1*},甄路路²,任美娟²,李蕊²,刘畅¹,闫美兴^{1#}(1.青岛大学附属妇女儿童医院药学部,山东青岛266034;2.中国海洋大学医药学院,山东青岛266000)

中图分类号 R986;R751.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1240-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.14



摘要 目的 多维度评价地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合价值。方法 运用文献调查法和专家调研法初步确定基于安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度的临床综合评价指标;采用德尔菲法和层次分析法对评价指标体系的核心内容进行评价和筛选;采用Likert 5级评分法对指标的重要性进行赋值;借助系统评价、药品说明书、专家指南/共识、药品不良反应监测报告等,根据临床综合评价指标体系收集各来源证据并进行定性及定量整合分析;由专家根据地氯雷他定各维度临床综合评价证据进行评分,结合临床综合评价指标体系权重计算得到地氯雷他定三级指标的临床综合评价得分,各指标得分累加即为药品的临床综合评价总分,并与氯雷他定进行比较。**结果** 本研究成功构建地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价指标体系,包括6个一级指标、13个二级指标、30个三级指标。地氯雷他定的临床综合评价总分为93.63分,氯雷他定为70.91分。**结论** 地氯雷他定的临床综合价值高于氯雷他定,可为医疗机构临床合理用药、用药目录遴选及国家药物政策完善提供参考依据。

关键词 地氯雷他定;氯雷他定;荨麻疹;临床综合评价;德尔菲法;层次分析法

Clinical comprehensive evaluation of desloratadine in the treatment of urticaria

LIU Lu¹, ZHEN Lulu², REN Meijuan², LI Rui², LIU Chang¹, YAN Meixing¹ (1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266034, China; 2. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the clinical comprehensive value of desloratadine in the treatment of urticaria. **METHODS** The clinical comprehensive evaluation index system based on six dimensions such as safety, effectiveness, economy, suitability, innovation and accessibility were preliminarily determined by using the methods of literature investigation and expert investigation; the core contents of the evaluation index system were evaluated and screened by Delphi method and analytic hierarchy process; the importance of the index was assigned by Likert 5-level scoring method; the evidence from various sources were collected and qualitative and quantitative integration analysis were conducted according to the clinical comprehensive evaluation index system with the help of system evaluation, drug instructions, expert guidelines/consensus, adverse drug reaction monitoring report, etc; the experts scored its clinical comprehensive value according to the clinical comprehensive evaluation evidence of each dimension of desloratadine, combined with the weight of the clinical comprehensive evaluation index system, the clinical comprehensive evaluation score of the tertiary indexes of desloratadine were calculated. The total clinical comprehensive evaluation score was obtained by accumulating the scores of each index, and compared with loratadine. **RESULTS** This study successfully constructed the clinical comprehensive evaluation index system of desloratadine in the treatment of urticaria, including 6 primary indexes, 13 secondary indexes and 30 tertiary indexes. The total clinical comprehensive evaluation score of desloratadine was 93.63 and that of loratadine was 70.91. **CONCLUSIONS** The clinical comprehensive value of desloratadine is higher than that of loratadine, which can provide a reference basis for clinical rational drug use in medical institutions, selection of drug use catalogue and improvement of national drug policy.

KEYWORDS desloratadine; loratadine; urticaria; clinical comprehensive evaluation; Delphi method; analytic hierarchy process

荨麻疹是临床常见的过敏性疾病,全球发病率约为20%,年病发率约为1.4%^[1],其主要临床表现为大小不等的风团伴瘙痒,也可伴血管性水肿或刺痛感,严重时

可出现呼吸系统、循环系统和消化系统症状^[2]。荨麻疹容易反复发作,病情迁延不愈,严重降低患者的生活质量,给患者家庭甚至社会造成巨大的经济负担^[3-4]。目前,国内外专家指南/共识均推荐第2代非镇静H1抗组胺药作为治疗荨麻疹的一线药物^[1-3]。地氯雷他定(desloratadine,又名“地洛他定”)是与组胺H1受体亲和力较高的新型第2代抗组胺药^[6],是氯雷他定(lorata-

^Δ 基金项目:山东省药学会科研项目(No.SDSYXH-KY-202105)

* 主管药师,博士。研究方向:儿童药品临床综合评价。电话:0532-68661375。E-mail:liulu208@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药事管理、临床药学。电话:0532-68661278。E-mail:meixing@163.com

dine)的活性代谢产物,可不经肝脏(细胞色素P450同工酶3A4)代谢而直接起效。地氯雷他定具有起效快、效力持久、无中枢镇静作用、无心脏毒性、药物相互作用少等特点,在临床上具有广阔的应用前景。

目前,关于地氯雷他定与氯雷他定治疗荨麻疹的疗效研究已有较多报道^[7-10]。在此基础上,本研究从地氯雷他定治疗荨麻疹的安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度进行临床综合评价,并与氯雷他定进行比较,以期临床用药及相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床综合评价指标体系的构建

本研究基于《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》^[11],围绕地氯雷他定治疗荨麻疹的安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度,通过文献调查法和专家调研法初步确定各维度指标;采用德尔菲法和层次分析法,发放调查问卷进行两轮专家咨询,邀请15位临床专家及4位药学专家对临床综合评价指标体系的核心内容进行评价和筛选;采用Likert 5级评分法(5分表示非常重要,4分表示重要,3分表示一般重要,2分表示不太重要,1分表示不重要)对指标的重要性进行赋值,最终建立地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价指标体系。专家的权威程度通过对指标的判断依据和熟悉程度两方面进行评价,指标的判断依据包括理论分析、实践经验、同行了解、直观感受4个方面,指标的熟悉程度采用Likert 5级评分法(5分表示非常熟悉,4分表示熟悉,3分表示一般熟悉,2分表示不太熟悉,1分表示不熟悉)进行计分。

1.2 临床综合评价得分的计算

针对地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价各维度指标,本研究通过收集、整理证据,对评价药品进行评分,形成临床综合评价结果。在安全性和有效性方面,本研究采用系统评价进行定量分析,并结合其他资料如药品说明书(不同药品说明书中的一致内容)、国内外药品不良反应监测报告、药物警戒快讯、专家指南/共识等进行定性分析。在经济性、适宜性、创新性、可及性方面,本研究综合国内药品价格、专利情况、药品市场占有率及其他相关数据进行定量分析,并结合药品说明书进行定性分析。

通过再次发放调查问卷,邀请上述19位专家严格根据评价药品各维度指标收集的证据进行评分。对19位专家的评分结果取均值,采用层次分析法计算指标体系权重,最终计算得地氯雷他定治疗荨麻疹三级指标的临床综合评价得分。临床综合评价得分(即赋权得分) $=\sum W_i X_i$ (式中, W_i 为三级指标第*i*个指标的组合权重系数, X_i 为第*i*个指标的专家评分均值),所有三级指标的临床综合评价得分累加即为药品的临床综合评价总分。本研究的设计流程图见图1。

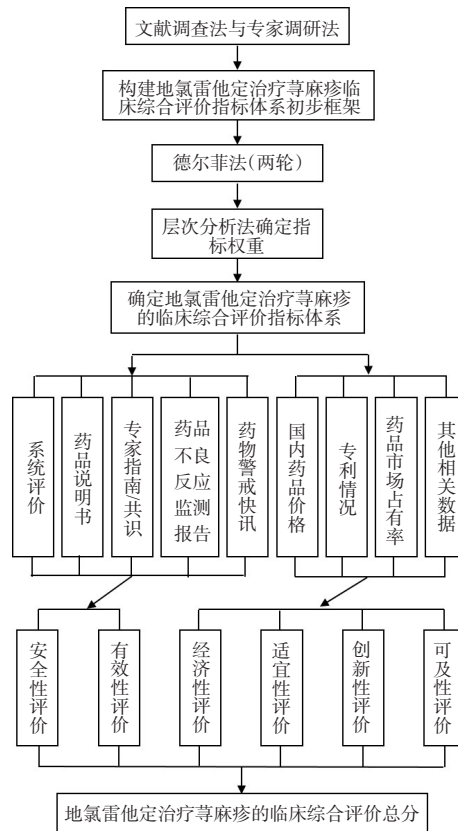


图1 地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价研究设计流程图

2 结果

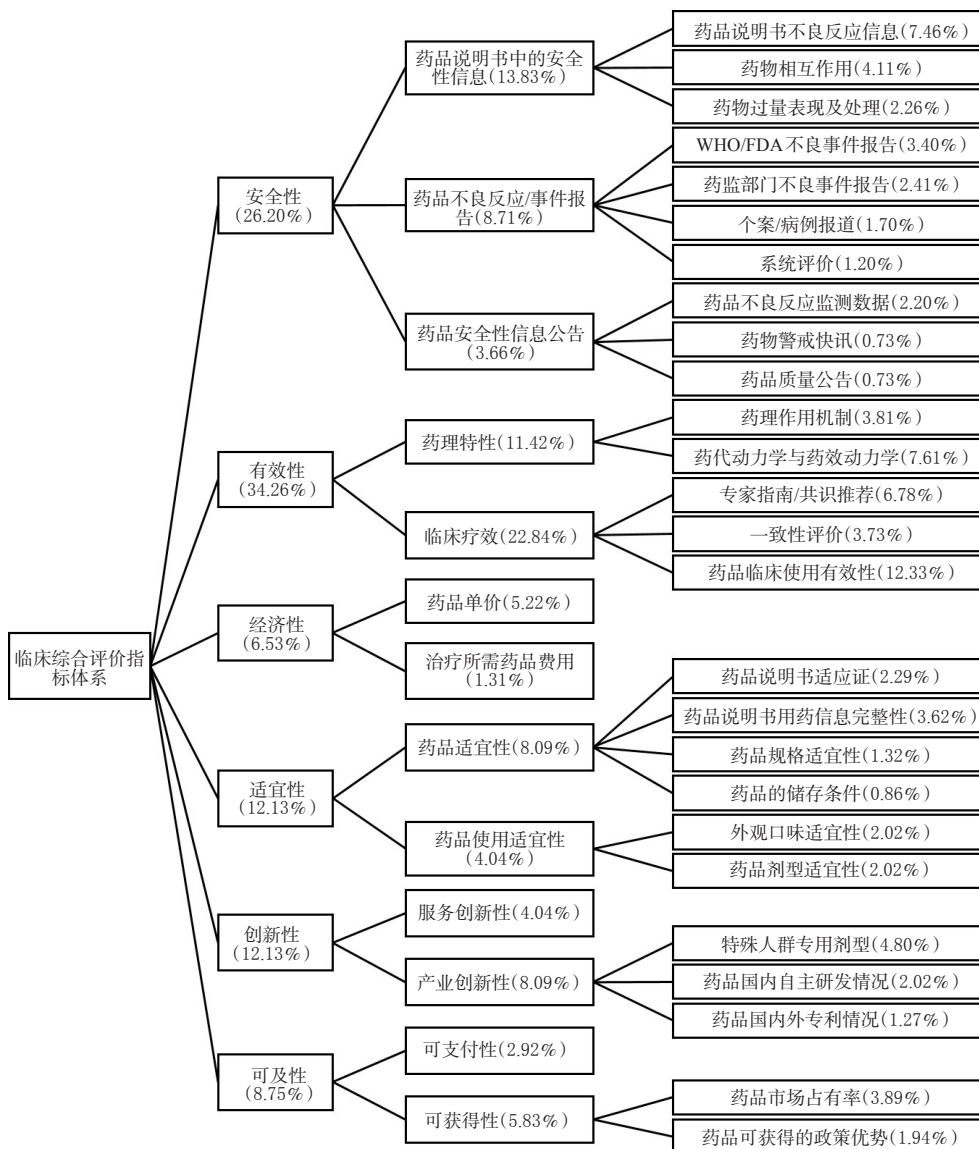
2.1 临床综合评价指标体系构建结果

本研究成功构建地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价指标体系,包括6个一级指标、13个二级指标、30个三级指标。两轮专家咨询问卷的有效回收率均为100%,专家积极性较好;两轮专家权威系数分别为0.801、0.779;两轮专家咨询的Kendall协调系数分别为0.218、0.266,差异均有统计学意义($P<0.01$)。一级指标中,有效性权重最高,其次分别为安全性、适宜性和创新性、可及性、经济性。指标体系及权重见图2(其中有4项二级指标同时也是对应的三级指标)。

2.2 临床综合评价各维度指标证据

2.2.1 安全性

(1)药品说明书中的安全性信息。①药品说明书不良反应信息。地氯雷他定在推荐剂量下最常见的不良反应为疲倦(1.2%)、口干(0.8%)和头痛(0.6%)^[12]。氯雷他定未见明显的镇静作用,常见的不良反应有乏力、头痛、嗜睡、口干、胃肠道不适(包括恶心、胃炎)、皮疹等^[13]。地氯雷他定与氯雷他定药品说明书中的不良反应信息相近。②药物相互作用。地氯雷他定与其他抗交感神经药、有中枢镇静作用的药物联用时可增强睡眠^[14];与阿奇霉素、酮康唑、红霉素、氟西汀、西咪替丁联用时血药浓度未出现有临床意义的改变^[15-17];与乙醇或尼古丁同时服用时,不会增强乙醇对人体的损害作用,



WHO:世界卫生组织;FDA:美国食品药品监督管理局

图2 地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价指标体系及权重

但是有关于乙醇不耐受和乙醇中毒的报道^[18];无食物相互作用^[19]。氯雷他定与酮康唑、大环内酯类抗菌药物、西咪替丁联用时可提高氯雷他定的血药浓度^[20-21];与乙醇同时服用时,对本药无协同作用^[22]。③药物过量表现及处理。成人及青少年服用地氯雷他定 45 mg (临床实际用量的9倍),未见相关不良反应,但可能导致心电图校正 QT 间期延长^[22]。使用地氯雷他定过量时,应考虑采取标准治疗措施去除未被吸收的活性成分,并建议进行对症及支持治疗。成人服用氯雷他定 40~180 mg 可出现嗜睡、心动过速和头痛等不良反应^[23];儿童过量服用氯雷他定 (>10 mg) 可出现锥体外系反应、心悸等不良反应^[24]。当使用氯雷他定过量时,临床应立即采取以下措施:催吐,随后给予活性炭吸附未被吸收的药物;如催吐不成功,可使用生理盐水洗胃,并进行导泻以稀释肠道内的药物浓度。地氯雷他定与氯雷他定均不能通过血液透析清除,能否通过腹膜透析尚不明确。

(2)药品不良反应/事件报告。①WHO/FDA不良事件报告。WHO全球个案病例安全报告数据库报告显示:地氯雷他定可能与攻击性反应、干眼症相关;当与其他具有使QT间期延长潜力的药物相互作用时,地氯雷他定可能会导致QT间期延长;地氯雷他定、氯雷他定均可能与儿童体质量增加有关。②药监部门不良事件报告。山东省药品不良反应监测平台数据显示,该省2015—2020年上报的地氯雷他定和氯雷他定相关不良事件报告中,共筛选出地氯雷他定不良事件报告37例、氯雷他定不良事件报告416例;地氯雷他定不良事件主要集中在0~10岁年龄段(占54.06%),氯雷他定不良事件主要集中在30~39岁年龄段(占27.88%);地氯雷他定不良事件以嗜睡(27%)和腹泻(22%)多见,氯雷他定不良事件涉及的系统器官及具体表现较多;在不良事件发生类型中,地氯雷他定和氯雷他定不良事件均以“一般”类型居多(地氯雷他定占94.59%,氯雷他定占

99.28%)。③个案/病例报道。1例患者因氯雷他定导致过敏^[25],4例患者因氯雷他定导致过敏性休克^[26-29]。④系统评价。本研究通过Meta分析比较地氯雷他定与氯雷他定的总体不良反应发生率。研究对象为临床确诊的急慢性荨麻疹患者。纳入随机对照研究,排除无法利用数据的文献或重复研究。通过全面检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据和生物医学文献服务系统等中英文数据库,检索时限均为建库起至2021年5月30日,最终纳入14项研究,共计1394例患者^[30-43]。采用Cochrane系统评价指导手册5.0.1中的随机对照试验质量评价标准,对纳入的14项研究进行质量评价,其中12项研究^[30-37,39-40,42-43]描述了低风险随机分配;4项研究^[33-34,39,42]描述了低风险分配方案隐藏;6项研究^[30,32,37,40-42]描述了低风险盲法;5项研究^[30,32,37,40,42]描述了低风险研究结局盲法评价;13项研究^[30-31,33-43]描述了低风险结果数据的完整性;14项研究^[30-43]描述了低风险报告偏倚;14项研究^[30-43]均不清楚是否存在其他偏倚来源。Meta分析结果显示,地氯雷他定的总体不良反应发生率显著低于氯雷他定[RR=0.69,95%CI(0.53,0.89), $P<0.05$],其中0~18岁患者^[33,39]和18岁以上患者^[30-32,34-35,37,40]两种药物总体不良反应发生率和口干、嗜睡、疲倦、恶心、记忆力减退、头痛等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(原始文献[36,38]未进行年龄分组)。

(3)药品安全性信息公告。①药品不良反应监测数据。国家药品不良反应监测数据未发现关于地氯雷他定和氯雷他定安全性的相关报告。②药物警戒快讯。美国FDA于2014年4月23日批准美国默沙东公司地氯雷他定片、口服糖浆、口腔崩解片的药品说明书修订,在不良反应中增加“上市后有运动障碍(包括肌张力障碍、抽搐、锥体外系症状)的报道”;而氯雷他定无相关报道。③药品质量公告。国家药品质量公告未发现关于地氯雷他定和氯雷他定安全性的相关报告。

2.2.2 有效性

(1)药理特性。①药理作用机制。地氯雷他定是氯雷他定的活性代谢物^[44],二者均属长效三环类抗组胺药,可选择性地拮抗外周H1受体,缓解过敏性鼻炎或慢性荨麻疹的相关症状,抑制肥大细胞释放白三烯和组胺,且不易通过血脑屏障,无明显抗胆碱和中枢抑制作用^[22-23,45]。除抗组胺作用外,地氯雷他定还表现出抗过敏和抗炎作用,可抑制过敏性炎症初期及进展期的多个环节,包括抑制来自肥大细胞或嗜碱性粒细胞促炎症细胞因子的释放,同时抑制内皮细胞上黏附分子(如P-选择蛋白)的表达。②药代动力学与药效动力学。地氯雷他定无首过效应,直接起效,口服后0.5h即可在血中测得该药,达峰时间约为3h,血药峰浓度(c_{max})约为4ng/mL,药-时曲线下面积(AUC)约为56.9ng·h/mL,血浆蛋白结合率为82%^[22];87%以代谢产物的形式随粪便和尿液排出,消除半衰期($t_{1/2}$)约为27h,血液透析清除率

极低^[46-47]。氯雷他定具有首过效应,一般服药后第5天血药浓度达到稳定状态,达峰时间为1.3h,其代谢物的AUC高于原型药物;约80%以代谢产物的形式等比例随尿液和粪便排出, $t_{1/2}$ 为3~20h,平均 $t_{1/2}$ 为8.4h^[48]。

(2)临床疗效。①专家指南/共识推荐。通过检索国内外关于治疗荨麻疹的权威专家指南/共识发现,中华医学会皮肤性病学分会,欧洲变态反应与临床免疫学会,美国过敏、哮喘和免疫学会,意大利儿童变态反应和免疫学会,韩国变应性反应与临床免疫学会等均推荐使用第2代非镇静H1抗组胺药作为治疗荨麻疹的一线药物,但关于具体品种均无明确推荐^[1-5]。②一致性评价。通过查询国家药品监督管理局网站发现,有3家药企的4种地氯雷他定剂型通过一致性评价,有2家药企的1种氯雷他定剂型通过一致性评价。③药品临床使用有效性。根据“2.2.1(2)”项下系统评价检索结果,最终纳入14项研究,共计1394例患者^[30-43]。纳入研究的质量评价方法和结果同“2.2.1(2)”项。Meta分析结果显示,地氯雷他定治疗荨麻疹的有效率显著高于氯雷他定[RR=1.07,95%CI(1.03,1.11), $P=0.001$],其中0~18岁患者两种药物的治疗有效率比较差异无统计学意义[RR=1.13,95%CI(0.97,1.31), $P=0.12$]^[33,39],18岁以上患者地氯雷他定的治疗有效率显著高于氯雷他定[RR=1.08,95%CI(1.02,1.15), $P=0.005$]^[30-32,34-35,37,40](原始文献[36,38]未进行年龄分组)。

2.2.3 经济性

(1)药品单价。因经济性评价受药品价格、规格和剂型的影响较大,因此本研究以片剂为例,采用山东省药械集中采购平台带量采购价格进行单价计算。结果显示,地氯雷他定片(薄膜衣片)计量单位价格为0.472元/(5mg·片),氯雷他定片(素片)为0.828元/(5mg·片)。

(2)治疗所需药品费用。地氯雷他定使用者的治疗所需药品费用为0.094~0.472元,氯雷他定为0.207~0.828元。由于两种药物治疗急慢性荨麻疹的疗程相同,因此地氯雷他定单疗程费用整体低于氯雷他定。

2.2.4 适宜性

(1)药品适宜性。①药品说明书适应证。地氯雷他定和氯雷他定均适用于慢性荨麻疹和过敏性鼻炎的相关症状;除此之外,氯雷他定还适用于瘙痒性皮肤病及其他过敏性皮肤病。②药品说明书用药信息完整性。地氯雷他定与氯雷他定药品说明书中均有特殊人群的用法用量或注意事项,地氯雷他定可用于6个月以上儿童,而氯雷他定在儿童中使用的最低年龄为2岁。③药品规格适宜性。目前,已上市的地氯雷他定有5种剂型,最小规格为2.5mg。已上市的氯雷他定有8种剂型,最小规格为5mg。④药品的储存条件。地氯雷他定与氯雷他定的储存条件相似,均为密闭、阴凉干燥处保存。

(2)药品使用适宜性。①外观口味适宜性。地氯雷他定和氯雷他定糖浆剂中的糖和芳香剂主要作矫味用,能掩盖不适气味、改善口感,更易被患者(特别是儿童患

者)接受。地氯雷他定干混悬剂呈粉末状,溶于水后便于婴幼儿、儿童口服,亦可与食物、饮料同服,无明显禁忌。②药品剂型适宜性。已上市的地氯雷他定剂型包括普通片剂、分散片、胶囊剂、干混悬剂、糖浆剂5种。已上市的氯雷他定剂型包括普通片剂、分散片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片、胶囊剂、颗粒剂、糖浆剂8种。

2.2.5 创新性

(1)服务创新性。地氯雷他定干混悬剂采用了专利掩味技术^[49],带水果口味,味甜、口感好,不含防腐剂,可与果汁、牛奶、食物同服^[50-51];该药携带方便,稳定性高,使得儿童服药的顺应性较高。氯雷他定糖浆剂和颗粒剂味甜、口感好,儿童服药的顺应性高。

(2)产业创新性。①特殊人群专用剂型。地氯雷他定和氯雷他定均有糖浆剂、分散片剂型。此外,地氯雷他定有干混悬剂,氯雷他定有咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片、胶囊剂、颗粒剂剂型,均适合儿童人群使用。②药品国内自主研发情况。在国内,地氯雷他定和氯雷他定均为仿制药。③药品国内外专利情况。海南普利制药股份有限公司获得6项地氯雷他定干混悬剂的处方专利和工艺专利,江苏扬子江药业集团有限公司获得1项枸地氯雷他定片化合物专利,16家药企分别获得1项氯雷他定剂型专利,大连金石滩药业有限公司获得2项氯雷他定剂型专利;此外,蔡伦、严双白分别获得氯雷他定剂型专利1项。

2.2.6 可及性

(1)可支付性。按照慢性荨麻疹疗程为30 d计算,地氯雷他定疗程费用占2020年山东省人均医疗保健支出(1 914元)^[52]的比重为0.74%,氯雷他定为1.30%。

(2)可获得性。①药品市场占有率。以2020年米内网(<http://www.menet.com.cn/>)数据为例,地氯雷他定销售额为42 778万元,市场占有率为10.12%;氯雷他定销售额为69 463万元,市场占有率为16.43%。②药品可获得的政策优势。地氯雷他定各剂型均为国家医保乙类药品,已进入带量采购目录;1家药企生产的两种规格(0.5 g:2.5 mg和1 g:5 mg)地氯雷他定干混悬剂、分散片及3家企业生产的地氯雷他定片均已被纳入《中国上市药品目录集》^[53]。氯雷他定的片剂和胶囊剂均已被纳入《国家基本药物目录(2018年版)》^[54];除糖浆剂为医保乙类药品外,氯雷他定其他剂型(如胶囊剂、片剂、分散片等)均为医保甲类药品,其中氯雷他定片已进入带量采购目录。5家药企生产的氯雷他定片已被纳入《中国上市药品目录集》^[53]。

2.3 临床综合评价得分结果

根据“1.2”项下临床综合评价得分计算方法计算各三级指标的得分。结果显示,地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价总分为93.63分,氯雷他定临床综合评价总分为70.91分,详见表1。采用Excel软件将各维度得分标准化后绘制雷达图(图3),由图3可知,地氯雷他定

的安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度均明显优于氯雷他定,临床综合价值更高。

表1 不同三级指标下地氯雷他定与氯雷他定的临床综合评价得分

三级指标	地氯雷他定/分	氯雷他定/分
药品说明书不良反应信息	6.91	5.03
药物相互作用	3.68	2.51
药物过量表现及处理	2.00	1.52
WHO/FDA不良事件报告	3.22	2.76
药监部门不良事件报告	2.16	1.57
个案/病例报道	1.61	1.13
系统评价	1.10	0.83
药品不良反应监测数据	2.04	1.51
药物警戒快讯	0.66	0.53
药品质量公告	0.69	0.60
药理作用机制	3.65	2.69
药代动力学与药效动力学	7.13	5.29
专家指南/共识推荐	6.49	4.85
一致性评价	3.65	2.75
药品临床使用有效性	11.81	8.44
药品单价	4.84	3.46
治疗所需药品费用	1.21	0.90
药品说明书适应证	2.07	1.71
药品说明书用药信息完整性	3.47	2.67
药品规格适宜性	1.19	0.96
药品的储存条件	0.81	0.62
外观口味适宜性	1.98	1.36
药品剂型的适宜性	1.87	1.59
服务创新性	3.95	3.10
特殊人群专用剂型	4.45	3.39
药品国内自主研发情况	1.81	1.51
药品国内外专利情况	1.22	0.94
可支付性	2.8	1.97
药品市场占有率	3.40	3.07
药品可获得的政策优势	1.76	1.65
临床综合评价总分	93.63	70.91

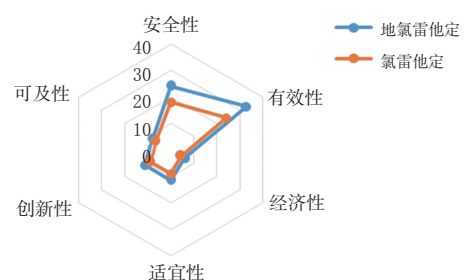


图3 地氯雷他定与氯雷他定临床综合评价得分雷达图

3 讨论

近年来,全球过敏性疾病的发病率逐年升高,严重影响患者的生活质量^[1]。本研究以荨麻疹一线治疗药物地氯雷他定为例,利用文献调查法、专家调研法、德尔菲法和层次分析法,建立地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价指标体系,从安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度对地氯雷他定进行临床综合评价,并与氯雷他定进行比较。

本研究结果显示,地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价总分为93.63分,氯雷他定为70.91分;结合雷达

图结果可知,地氯雷他定在安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度均较氯雷他定更具有优势。在安全性方面,山东省药品不良反应监测平台数据及Meta分析结果显示,地氯雷他定总体不良反应发生率显著低于氯雷他定,WHO/FDA均有地氯雷他定不良反应报告和药物警戒快讯。在有效性方面,地氯雷他定与氯雷他定药理特性相似,地氯雷他定通过一致性评价的企业和剂型较氯雷他定更多;Meta分析结果显示,地氯雷他定治疗荨麻疹的有效率显著高于氯雷他定。在经济性方面,地氯雷他定的药品单价和治疗所需药品费用均低于氯雷他定。在适宜性方面,地氯雷他定适用年龄范围较氯雷他定更广,但适应证和上市剂型较少,两者均有便于儿童服用的剂型。在创新性方面,地氯雷他定干混悬剂采用专利掩味技术,地氯雷他定相关国内外专利数量少于氯雷他定。在可及性方面,地氯雷他定的市场占有率和药品可获得的政策优势均弱于氯雷他定,但可支付性优于氯雷他定。

本研究也存在一定的局限性。首先,评价专家的类别较为集中,以临床专家为主,还应增加其他领域(如卫生经济学、统计学等)的专家,使评价结果更加客观、准确。其次,缺乏前瞻性大样本的真实世界研究,证据收集过程还需进一步完善,以关注地氯雷他定在真实临床实践中的有效性和安全性。此外,经济性评价只考虑了直接成本中的治疗所需药品费用,未从全社会角度评估地氯雷他定与氯雷他定的经济性,也未进行成本-效果分析,其结果缺乏一定的代表性,有待进一步完善。

综上所述,本研究从多维度对地氯雷他定治疗荨麻疹开展临床综合评价,并充分运用多学科工具,研究方法规范、科学,符合《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》的基本要求^[1],研究结果较为可靠,可为医疗机构临床合理用药、用药目录遴选及国家药物政策完善提供参考依据。

参考文献

- [1] BERNSTEIN J A, LANG D M, KHAN D A, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1270-1277.
- [2] 中华医学会皮肤性病学会荨麻疹研究中心.中国荨麻疹诊疗指南(2018版)[J].*中华皮肤科杂志*, 2019, 52(1): 1-5.
- [3] BROŹEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950-958.
- [4] ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria[J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1393-1414.
- [5] CHOI J H, LEE D H, SONG W J, et al. The KAAACI/KDA evidence-based practice guidelines for chronic spontaneous urticaria in Korean adults and children: part 2: management of H1-antihistamine-refractory chronic urticaria[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(5): 750-770.
- [6] CHURCH M K, CHURCH D S. Pharmacology of antihistamines[J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(3): 219-224.
- [7] IRIARTE SOTÉS P, ARMISÉN M, USERO-BÁRCENA T, et al. Efficacy and safety of up-dosing antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a systematic review of the literature[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021, 31(4): 282-291.
- [8] STAEVSKA M T. Comparative efficacy of bilastine, levocetirizine and desloratadine up dosing in chronic urticaria[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 1793-1796.
- [9] CHOONHAKARN C, CHAOWATTANAPANIT S, JULANON N. The treatment outcomes and dose de-escalation of desloratadine up-dosing in chronic spontaneous urticaria[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(4): 423-427.
- [10] ANURADHA P, MAITI R, JYOTHIRMAI J, et al. Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety[J]. *Indian J Pharmacol*, 2010, 42(1): 12-16.
- [11] 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: 国卫办药政发[2021]16号[EB/OL]. (2021-07-28)[2022-01-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yaosz/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [12] BACHERT C, MAURER M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria: results of four postmarketing surveillance studies[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(2): 109-122.
- [13] HARIA M, FITTON A, PETERS D H. Loratadine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders[J]. *Drugs*, 1994, 48(4): 617-637.
- [14] GONZÁLEZ-NÚÑEZ V, VALERO A, MULLOL J. Safety evaluation of desloratadine in allergic rhinitis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(3): 445-453.
- [15] BANFIELD C, HUNT T, REYDERMAN L, et al. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(Suppl 1): 29-35.
- [16] BANFIELD C, HERRON J, KEUNG A, et al. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(Suppl 1): 37-44.
- [17] GUPTA S, BANFIELD C, KANTESARIA B, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Clin Ther*, 2001, 23(3): 451-466.
- [18] SCHARF M, BERKOWITZ D. Effects of desloratadine and alcohol coadministration on psychomotor performance[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(2): 313-321.
- [19] PAŠKO P, RODACKI T, DOMAGAŁA-RODACKA R,

- et al. Second generation H1-antihistamines interaction with food and alcohol: a systematic review[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 93:27-39.
- [20] KOSOGLOU T, SALFI M, LIM J M, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of loratadine with concomitant administration of ketoconazole or cimetidine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 50(6):581-589.
- [21] DELGADO L F, PFERFERMAN A, SOLÉ D, et al. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 80(4):333-337.
- [22] BERGER W E. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease[J]. *Drug Saf*, 2005, 28(12):1101-1118.
- [23] SIMONS F E. H1-receptor antagonists. comparative tolerability and safety[J]. *Drug Saf*, 1994, 10(5):350-380.
- [24] COBB D B, WATSON W A, FERNÁNDEZ M C. High-dose loratadine exposure in a six-year-old child[J]. *Vet Hum Toxicol*, 2001, 43(3):163-164.
- [25] 王江军, 胥丹, 杨少辉. 百为坦(氯雷他定)致过敏反应1例[J]. *齐鲁药事*, 2006, 25(1):60.
- [26] 费涛, 谢辉. 氯雷他定致过敏性休克1例[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2005, 19(8):473.
- [27] 黄习文. 口服氯雷他定片后饮用可口可乐致过敏性休克1例[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(8):1194.
- [28] 刘敏, 黄彧, 李沁园, 等. 氯雷他定糖浆致过敏性休克1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(19):1726.
- [29] 王健. 氯雷他定致过敏性休克、缺血缺氧性脑病1例[J]. *承德医学院学报*, 2014, 31(1):76-77.
- [30] 兰长贵, 李惠, 林有坤, 等. 地洛他定治疗荨麻疹的临床疗效和安全性[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(8):631-633.
- [31] 刘天玉. 氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹临床分析[J]. *临床医学*, 2014, 34(6):111-112.
- [32] 周汛, 李惠, 王娟. 地洛他定与氯雷他定治疗荨麻疹临床对比观察[J]. *重庆医科大学学报*, 2003, 28(1):78-79, 89.
- [33] 孔凡楼. 地氯雷他定在慢性自发性荨麻疹患儿中的治疗效果[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(15):2330-2332.
- [34] 张群林. 雷公藤多甙(昔)联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(12):1316-1318.
- [35] 张浩. 地氯雷他定在慢性自发性荨麻疹效果分析[J]. *医学美学美容*, 2019, 28(12):20-21.
- [36] 梁峻森. 地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2009, 8(3):176.
- [37] 王克玉, 李春阳, 杨森, 等. 地洛他定治疗慢性特发性荨麻疹多中心双盲对照临床试验[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(9):842-844.
- [38] 王刚, 李志武, 古新扬. 地氯雷他定治疗荨麻疹的疗效观察[J]. *岭南皮肤性病科杂志*, 2003, 10(3):199-200.
- [39] 邵雷. 地氯雷他定在慢性自发性荨麻疹患儿中的治疗临床疗效分析[J]. *系统医学*, 2020, 5(7):92-94.
- [40] 邹耘, 陈兴平. 地洛他定治疗慢性特发性荨麻疹的临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2003, 27(2):75-76.
- [41] 郝飞, 彭振辉, 陈兴平, 等. 地洛他定和氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹多中心双盲对照临床试验[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2003, 17(4):233-235.
- [42] 钟华, 郝飞, 刁庆春, 等. 地洛他定与氯雷他定治疗慢性特发性荨麻疹临床观察比较[J]. *重庆医学*, 2002, 31(11):1106-1107.
- [43] 顾军, 温海, 胡兹嘉, 等. 地洛他定治疗慢性特发性荨麻疹的疗效及安全性研究[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2002, 16(4):227-229.
- [44] WALSH G M, ANNUNZIATO L, FROSSARD N, et al. New insights into the second generation antihistamines[J]. *Drugs*, 2001, 61(2):207-236.
- [45] NAKAMURA T, HIRAOKA K, HARADA R, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(4):e00499.
- [46] AGRAWAL D K. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(3):547-560.
- [47] ZHANG K, ZHANG X Q, LU W, et al. Determination of desloratadine and its metabolite 3-OH desloratadine in human plasma by LC-MS/MS[J]. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2015, 46(5):783-787, 804.
- [48] 张丹, 何杰, 杨漫, 等. LC-MS/MS法测定人血浆氯雷他定浓度及生物等效性研究[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(13):1560-1565.
- [49] 范敏华, 朱逸凡. 地氯雷他定干混悬剂:CN109875966B[P]. 2021-03-26.
- [50] GUPTA S, BANFIELD C, AFFRIME M, et al. Oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(Suppl 1):7-12.
- [51] BANFIELD C, GUPTA S, MARINO M, et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(4):311-318.
- [52] 山东省统计局. 2020年山东省国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2021-02-28) [2022-01-14]. http://tjj.shandong.gov.cn/art/2021/2/28/art_104039_10285362.html?xxgkhide=1.
- [53] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库[EB/OL]. (2017-12-29) [2022-01-14]. <https://www.cde.org.cn/hymj/index>.
- [54] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知:国卫药政发[2018]31号[EB/OL]. (2018-11-01) [2022-01-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b58-8d941631.shtml>.

(收稿日期:2022-02-08 修回日期:2022-04-13)
(编辑:舒安琴)