

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0013-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.003



安全性视角下基本药物制度评价模型构建及效果评价*

唐婉¹, 陈红斗^{1△}, 张子歆¹, 尤正仪¹, 林彦全^{1,2}

(1. 徐州医科大学附属宿迁医院·南京鼓楼医院集团宿迁医院, 江苏 宿迁 223800; 2. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221000)

摘要:目的 构建安全性视角下基本药物制度评价模型,为基本药物安全管理提供参考。方法 通过德尔菲法和层次分析法确定各级指标和权重,构建安全性评价模型。利用中国上市药品目录集、《中国药典》等收集基本药物(2018年)安全性指标数据。运用李克特量表法对实证数据进行评分,将评分值输入构建的模型中,获得安全性视角下基本药物制度的效果评价分值。结果 构建模型的5个一级指标(准则层)的权重分别为0.261,0.189,0.431,0.075,0.083,10个二级指标(指标层)的权重分别为0.504,0.496,0.433,0.567,0.429,0.571,1.000,0.252,0.551,0.196。运用该模型对基本药物进行实证评估,综合评价总得分为3.684分,综合评价为73.68%。结论 构建的模型稳定可靠、具有可行性,能全面反映基本药物的安全性,现行基本药物的安全管理需进一步完善。

关键词:国家基本药物制度;安全性;评价指标体系;层次分析法;德尔菲法

Construction and Effectiveness Evaluation of the Evaluation Model of Essential Drug System from the Perspective of Safety

TANG Wan¹, CHEN Hongdou¹, ZHANG Zixin¹, YOU Zhengyi¹, LIN Yanquan^{1,2}

(1. Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University · Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian, Jiangsu, China 223800; 2. Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221000)

Abstract: Objective To construct an evaluation model of the essential drug system from the perspective of safety, and to provide a reference for the safety management of essential drugs. **Methods** The Delphi method combined with the Analytic Hierarchy Process (AHP) was used to determine the indicators and weights at all levels of the model, and to construct the safety evaluation model. The safety index data of essential drugs (2018) in China were collected by using the *China Listed Drug Catalogue* and the *Chinese Pharmacopoeia*. The empirical data were scored by the Likert scale method, and the rating value was input into the model to obtain the evaluation scores of the implementation effect of the national essential drugs system from the perspective of safety. **Results** The weights of the five first-level indicators (criterion layer) of the constructed evaluation model were 0.261, 0.189, 0.431, 0.075, and 0.083, respectively. The weights of the ten second-level indicators (index layer) of the constructed evaluation model were 0.504, 0.496, 0.433, 0.567, 0.429, 0.571, 1.000, 0.252, 0.551, and 0.196, respectively. The model was used to empirically evaluate the safety of the essential drugs, with a total score of 3.684 points and a comprehensive evaluation of 73.68%. **Conclusion** The constructed model is stable, reliable, and feasible, which can comprehensively reflect the safety of essential drugs. The current safety management of essential drugs needs to be further improved.

Key words: national essential drug system; safety; evaluation index system; Analytic Hierarchy Process; Delphi method

2021年,中国基本药物发生药品不良反应(ADR)94.6万例,占同期药品报告总数的48.20%,其中严重ADR 11.3万例^[1]。因此,基本药物安全性是国家药物政策关注的重要内容,也是中国及世界卫生组织(WHO)制订基本药物目录(EML)的重要遴选标准^[2]。目前,国内外针对基本药物制度(NEMP)效果评价的研究主要集中在可获得性、可负担性及合理性角度,尚缺少安全性角度的评价。现有模型构建大多是对基本药物可及性、合理性及质量评价体系的理论层面的探讨,少量的实证研究指标数据多来自局部区域和少量样本

单位,评价指标相对单一^[3]。缺少从国家层面设计多维度指标,采集多源大数据的实证研究。本研究中从国家药品政策效果评估的结果维度中安全性层面出发,整合涉及国家整体基本药物质量、检验标准、ADR、一致性评价等方面的安全性相关指标,构建评价模型,评价政策效果,完善安全性研究,并运用构成的评价模型从国家层面对现行基本药物(2018版)体系的安全性进行实证评价,讨论、分析现行基本药物体系安全管理中存在的问题及应注重提升与改进的方向,为NEMP效果评价研究提供新的思路和模式。现报道如下。

*基金项目:江苏省宿迁市第五期“333高层次人才培养工程”科研项目[BRA2020234];江苏省药学会-天晴医院药学基金科研课题[Q202043]。

第一作者:唐婉,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)tangwan0610@163.com。

△通信作者:陈红斗,男,硕士研究生,主任中药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)chenhongdou2000@aliyun.com。

1 方法

1.1 专家组确立

专家组成员涵盖高校、医院、卫生行政管理部门、科研/研究院等相关专业领域的药师、监管者、研究者等。工作时间超过10年,拥有硕士/博士学位和高级职称。

1.2 德尔菲法

1.2.1 问卷设计

针对我国现阶段基本药物主要涉及的安全性指标,依据相关文献资料,结合课题组意见,初步选取具有代表性的指标内容供函询专家组参考。通过问卷方式,征询专家组意见,并对各轮意见进行统计与分析,重新制订问卷,反馈异同结果,反复征询专家组^[4-5],最终得到趋于一致的数据。为确保专家意见的可信度,咨询问卷除设有课题介绍、专家基本信息及评价体系指标咨询外,还需有专家自我评价(即专家对指标选取的判断依据和对课题咨询问题的熟悉程度)。

1.2.2 专家可信度分析

采用Excel 2010软件录入最终收集到的专家组咨询结果,通过专家积极性系数(包括问卷回收率和专家权威程度)对咨询结果进行分析。其中,专家权威系数(C_r)由判断依据(C_a)和熟悉程度(C_s)组成,即 $C_r = (C_a + C_s) / 2$ 。一般认为 $C_r \geq 0.70$ 时,咨询结果可靠^[6]。

1.2.3 层次结构模型建立

将由德尔菲法确定的各个指标,依据其隶属关系、层次关系、平行关系、派生关系等初步构成有层次结构的模型,由3层组成。其中,总目标层为基本药物安全性评价,一级指标为反映药物安全性的相关准则(即准则层),二级指标为药物安全性的具体指标(即指标层)。

1.3 层次分析法

由专家组根据托马斯·塞蒂(Satty)9级标度法^[7-8],对各个指标进行两两对比,建立判断矩阵,评估各指标的相对重要性。结果导入Excel 2010软件,处理量化后,通过云算网(<http://www.yunsuan.info/matrixcomputations/solvematrixmultiplication.html>)计算最大特征根

(λ_{max})。为减少专家组对各项指标的认识和判断的差异,需对结果进行一致性检验,即一致性指标 $CI = (\lambda_{max} - n) / (n - 1)$ 。式中, n 为判断矩阵的阶数。并将其与平均随机一致性指标 RI 相比较,即检验系数 $CR = CI / RI$ 。当 $CR < 0.10$ 时,则认为矩阵判断结果符合一致性要求;否则,需专家组重新评估,才能获得各级指标的权重^[9-10]。

1.4 实证评估

依据1.3项下构成的层次结构模型中的各项指标,收集现行基本药物(2018年)对应的相关真实数据。设计调查问卷,专家组采用李克特量表(Likert scale)5级评分法^[11-12]对各项实证数据进行打分。将每个实证数据下基本药物的安全性设置为5个等级,分别为A级(很低)、B级(低)、C级(一般)、D级(高)、E级(很高),分别对应1分、2分、3分、4分、5分。

2 结果

2.1 德尔菲法专家咨询结果的可靠性分析

共进行2轮专家咨询函询,邀请10位专家,最终回收10份咨询表,回收率为100.00%,表明专家积极性较高。导入Excel 2010软件进行处理与分析,结果 C_r 为 $0.85 > 0.70$,认为本研究的专家组咨询结果可靠。

2.2 构建 NEMP 安全性评价层次结构模型

指标体系包括一致性评价、药品标准、质量抽检、ADR、潜在安全隐患5个一级指标,下设10个二级指标。层次结构模型见表1。剔除艾滋病用药、避孕药、国家免疫规划用疫苗、耐多药肺结核用药,基本药物(2018版)中基本药物品种685种,总化学药品种417种,故剔除后基本药物品种为681种,化学药品种为413种。

2.3 层次分析法计算权重

2.3.1 构建判断矩阵

依据已构成的NEMP安全性评价层次结构模型(表1),即目标层次设为A,准则层设为B1, B2, B3, B4, B5,指标层设为C11, C12, C21, ..., C53,分别设置“同等重要、略为重要、基本重要、确实重要、绝对重要”5个等级,将同一层次的每个指标对上一层次目标的相对重

表1 NEMP安全性评价层次结构模型

Tab.1 Hierarchical model of NEMP safety evaluation

| 目标 | 一级指标(准则层) | 二级指标(指标层) | 备注 | |
|--------------|-----------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| A 基本药物的安全性评价 | B1 一致性评价 | C11 基本药物中化学药通过质量和疗效一致性评价的占比 | 基本药物中化学药通过一致性评价的数量/413 | |
| | | C12 同一通用名下,通过一致性评价的基本药物品规数占比 | 基本药物通过一致性评价的品规数/总的通过一致性评价的品规数 | |
| | B2 药品标准 | C21 《中国药典》收载的基本药物占比 | 《中国药典》收载的基本药物数量/681 | |
| | | C22 临床用药须知收载的基本药物占比 | 临床用药须知收载的基本药物数量/681 | |
| | B3 质量抽检 | C31 基本药物抽检不合格批次占比 | 基本药物抽检不合格批次/基本药物总的抽检批次 | |
| | | C32 基本药物不合格报告年度变化趋势 | | |
| | B4 ADR | C41 基本药物发生严重ADR的占比 | 基本药物严重ADR例数/基本药物总的ADR例数 | |
| | B5 潜在安全隐患 | C51 基本药物美国食品和药物管理局(FDA)妊娠安全性各级占比 | | 妊娠安全等级ABCDX各级基本药物数量/681 |
| | | | C52 进行毒理(三致)试验的基本药物占比 | 进行毒理(三致)试验的基本药物数量/681 |
| | | C53 药品说明书中有黑框警告的基本药物占比 | 有黑框警告的基本药物数量/681 | |

要性分别进行两两对比,建立判断矩阵。判定标准:对于A来说,B1与B2相比较,B2略为重要时,即在略为重要项下选择B2;其余以此类推。根据Satty 9级标度法,将专家评价结果量化,转化成统计矩阵。

2.3.2 指标权重及其一致性

NEMP实施效果综合评价模型的指标重要性各不相同,故需分别赋予各项指标的权重。将2.3.1项下量化的各个统计矩阵分别输入云算网计算最大特征根(λ_{max}),计算CI和CR。结果显示,准则层 $B_i(i=1,2,3,\dots)$ 各项均值 λ_{max} 为5.430,CI为0.107,CR为0.096 < 0.10,矩阵判断结果符合一致性要求。指标层 $C5_j(j=1,2,3,\dots)$ 各项均值 λ_{max} 为3.080,CI为0.040,CR为0.077 < 0.10,矩阵判断结果符合一致性要求。其中, $C1_j, C2_j, C3_j, C4_j$ 指标数较少,无须进行一致性检验。确定矩阵数据符合一致性检验后,对其特征向量进行归一化即可得到相应权重。结果见表2。

表2 NEMP安全性评价体系各级指标权重

Tab. 2 Weights of indicators at all levels of NEMP safety evaluation system

| 目标 | 一级指标 | 权重/均值(方差) | 二级指标 | 权重/均值(方差) | 合成权重 |
|----|------|--------------|------|--------------|-------|
| A | B1 | 0.261(0.105) | C11 | 0.504(0.268) | 0.132 |
| | | | C12 | 0.496(0.268) | 0.130 |
| | B2 | 0.189(0.103) | C21 | 0.433(0.226) | 0.082 |
| | | | C22 | 0.567(0.226) | 0.107 |
| | B3 | 0.431(0.107) | C31 | 0.429(0.280) | 0.185 |
| | | | C32 | 0.571(0.280) | 0.246 |
| | B4 | 0.075(0.041) | C41 | 1.000(0) | 0.075 |
| | B5 | 0.083(0.047) | C51 | 0.252(0.210) | 0.021 |
| | | | C52 | 0.551(0.231) | 0.046 |
| | | | C53 | 0.196(0.086) | 0.016 |

表3 安全性视角下现行NEMP实施效果综合实证评价结果

Tab. 3 Results of comprehensive empirical evaluation of current NEMP implementation effect from the perspective of safety

| 目标 | 一级指标 | 二级指标 | 综合评价(%) | 合成权重 | 平均评分 | 综合评价总得分(分) | |
|--------------|----------|------------------------------|------------------------|--------|-------|------------|-------|
| A 基本药物的安全性评价 | B1一致性评价 | C11 基本药物中化学药通过质量和疗效一致性评价的占比 | 40.436 | 0.132 | 3.000 | 0.395 | |
| | | C12 同一通用名下,通过一致性评价的基本药品品规数占比 | 83.086 | 0.130 | 4.000 | 0.519 | |
| | B2药品标准 | C21《中国药典》收载的基本药物占比 | 80.029 | 0.082 | 3.800 | 0.312 | |
| | | C22 临床用药须知收载的基本药物占比 | 90.015 | 0.107 | 3.600 | 0.386 | |
| | B3质量抽检 | C31 基本药物抽检不合格批次占比 | 0.405 | 0.185 | 3.500 | 0.648 | |
| | | C32 基本药物不合格报告年度变化趋势 | * | 0.246 | 3.700 | 0.911 | |
| | B4 ADR | C41 基本药物发生严重ADR的占比 | 10.602 | 0.075 | 3.300 | 0.246 | |
| | B5潜在安全隐患 | C51 基本药物FDA妊娠安全性各级占比 | | △ | 0.021 | 3.300 | 0.069 |
| | | | C52 进行毒理(三致)试验的基本药物占比 | 37.298 | 0.046 | 3.200 | 0.147 |
| | | | C53 药品说明书中有黑框警告的基本药物占比 | 16.593 | 0.016 | 3.100 | 0.051 |

注:*指2016年至2020年基本药物抽检不合格率分别为1.85%,0.43%,0.70%,0.19%,0.41%。△指基本药物(2018版)中妊娠等级为A-X级分别有5种、71种、157种、59种、19种;未确定妊娠等级的有381种。

Note:* indicates that the unqualified rates of essential drugs from 2016 to 2020 were 1.85%,0.43%,0.70%,0.19%,and 0.41%,respectively. △ indicates that the drugs for pregnancy A-X levels in the *Essential Drugs List* (2018 Version) were 5,71,157,59,19,and 19 kinds,respectively, and 381 kinds of drugs were not determined for the treatment of which pregnancy level.

2.4 NEMP实施效果综合评价模型实证评估

专家组成员对现行基本药物安全性指标数据进行独立评分,取平均值作为各项指标的评分。将各项评分导入构成的NEMP实施效果综合评价模型,结合各项指标的合成权重,得现有基本药物体系的安全性综合评价总得分为3.684分。各项指标评价最高分为5分,安全性视角下现行NEMP实施效果综合评价为73.68%,即安全性综合评价总得分/最高分。结果见表3。

3 讨论

NEMP实施效果评价模型构建的关键前提是选取适宜的基本药物的安全性数据指标,指标的多少、代表性强弱及指标数据的采集难易是适宜性的原则。指标太多,则模型不稳定;指标太少,则代表性不强。代表性不强的指标构建的模型则不能反映实际状况,指标难以获得,同样无法使模型得到实际应用。德尔菲法可综合各领域专家的理论知识、实践经验和分析判断的能力,采用独立咨询方式征询专家组成员的意见,经过收集、整理、分析、提炼,再反馈征询,直至获取较一致的意见^[13]。本研究中通过德尔菲法选定的NEMP实施效果评价模型的各个指标具有科学性和代表性,且通过专家组自评、对课题熟悉程度和评判作依据。专家组的专家权威程度高($Cr=0.85$),可明确咨询结果质量高,指标体系选取可靠性好。但本研究中专家组成员基本为江苏省省内专家,未扩展至全国范围。

层次分析法是一种针对较复杂、模糊的定性问题或难以完全定量分析的问题进行定量分析的一种简易方法^[14-15]。通过每个层次、各因素两两对比,获取各因素相对于上一层级某个因素的重要性,求解各判断矩阵的 λ_{max} ,进而获得各层次因素的权重,并通过处理结

果的一致性检验,以减少层次分析法基于专家知识与检验主观评定的偏差。本研究中的各级指标CR值均小于0.10,说明各层次指标明确且清晰,各项指标权重无逻辑错误,符合要求^[13,16]。因此,才能构建最终的NEMP实施效果评价模型。将分别从中国上市药品目录集、中国药品抽检报告、国家ADR监测网、《中国药典》等多个数据库中收集到的基本药物(2018版)目录品种相关安全性数据,输入模型进行实证评估,包括评价模型的可行性和现行基本药物的安全性评价数据。

NEMP是我国医疗改革的核心制度之一,《关于建立国家基本药物制度的实施意见》的发布标志该制度正式实施^[17]。中共中央、国务院联合发布《“健康中国2030”规划纲要》,明确提出了对基本药物开展多学科、多角度、多维度的临床综合评价任务^[18]。从药物安全性角度开展效果评价也是其中一项重要而紧迫的内容。本研究中构建了安全性角度的NEMP效果评价模型,完善了现有NEMP实施效果评价安全性层面的研究,对实现基本药物多学科、多角度、多维度的综合评价具有重要意义。由表3可知,基本药物质量抽检的不合格批次占比和不合格报告年度变化趋势对基本药物安全性评价的影响权重最大,而药品说明书中有黑框警示的基本药物占比和基本药物美国食品和药物管理局(FDA)妊娠安全性各级占比对基本药物总体安全性评价影响权重最小,提示需着重把控基本药物抽检。同时,应加大基本药物质量和疗效一致性评价的力度,建议完善药品说明书中有黑框警示的基本药物的安全性评估,或选定替代药品;需进一步收集或完善基本药物的毒理学(如致癌、致畸、致突变试验)研究数据。

综上所述,基于德尔菲法和层次分析法构建的安全性视角下的NEMP实施效果评价模型,结合了主观评价与定量性分析,模型稳定可靠、简单易行,可全面、真实地反映基本药物的综合安全性。同时,通过对现行基本药物体系的实证评价,可直观地发现现行基本药物实施过程中存在的安全性问题,可为下一步提升和完善基本药物安全性研究和监管提供参考。

参考文献

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[EB/OL]. (2022-03-30)[2023-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220329161925106.html>.
- [2] 王莉,袁强,成岚,等. 我国基本药物目录遴选与评价方法的问题与反思[J]. 中国药房,2010,21(16):1453-1456.
- [3] 颜建周,张贺娜,邵蓉. 基本药物质量评价指标体系研究(一)[J]. 中国药事,2012,26(4):324-327.
- [4] NASA P, JAIN R, JUNEJA D. Delphi methodology in health-care research: How to decide its appropriateness [J]. World J Methodol, 2021, 11(4): 116-129.
- [5] ROMERO - COLLADO A. Essential elements to elaborate a study with the (e)Delphi method [J]. Enferm Intensiva (Engl Ed), 2021, 32(2): 100-104.
- [6] CUI C, MENG K. Development of an index system for evaluating the organisational capabilities of primary medical institutions: a modified Delphi study in China [J]. BMJ Open, 2021, 11(12): e055422.
- [7] 亓爱杰,刘伦,张琳,等. 应用德尔菲法和层次分析法确定医院质量与安全年度优先级改进指标[J]. 中国医院统计, 2019, 26(6): 445-449.
- [8] SIRAKAYA A, DE BRUCKER K, VANAGT T. Designing Regulatory Frameworks for Access to Genetic Resources: A Multi-Stakeholder Multi-Criteria Approach [J]. Front Genet, 2020, 11: 549836.
- [9] 朱子超,刘金龙. 林业产业资产证券化风险测度研究——基于AHP层次分析法和模糊综合评价法[J]. 中国市场, 2022(28): 47-51.
- [10] 郑文魁. 基于层次分析法的桥梁跨河施工方案评价[J]. 人民黄河, 2022, 44(S1): 228-230.
- [11] KRZYCH EJ, LACH M, JONIEC M, et al. The Likert scale is a powerful tool for quality of life assessment among patients after minimally invasive coronary surgery [J]. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2018, 15(2): 130-134.
- [12] TYUMENEVA Y, SUDORGINA Y, KISLYONKOVA A, et al. Ordering motivation and Likert scale ratings: When a numeric scale is not necessarily better [J]. Front Psychol, 2022, 13: 942593.
- [13] 张宇斐,柴建军,胡冰水,等. 基于德尔菲法和层次分析法的现代医院门诊医疗质控指标体系构建与应用[J]. 中国医院, 2021, 25(3): 36-39.
- [14] 郑希锋. 城市商业活力提升效果评价及优化策略——基于层次分析法[J]. 潍坊学院学报, 2022, 22(5): 35-39.
- [15] 潘中柱,陈碎雷,张德达. 基于AHP方法的民办高校校园快递物流服务质量评价体系[J]. 物流技术, 2022, 41(10): 73-76.
- [16] 笃铭丽,方芳,陈兰,等. 应用层次分析法构建心脏介入专科护士核心能力评价指标体系[J]. 护理学报, 2018, 25(3): 16-20.
- [17] 中华人民共和国卫生部,国家发展和改革委员会,中华人民共和国工业和信息化部,等. 卫生部、国家发展和改革委员会、工业和信息化部、监察部、财政部、人力资源和社会保障部、商务部、国家食品药品监督管理局、国家中医药管理局关于印发《关于建立国家基本药物制度的实施意见》的通知[J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2009(10): 33-35.
- [18] 中国共产党中央委员会,中华人民共和国国务院. 中共中央 国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》[J]. 国务院公报, 2016(32): 5-20.

(收稿日期:2023-06-20;修回日期:2023-11-04)