

2021年版WHO儿童基本药物示范目录与2018年版国家基本药物目录中抗菌药物的比对分析

张金芬*, 佟若菲, 董继刚, 孙燕燕[#](天津市儿童医院/天津大学儿童医院药剂科, 天津 300134)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)22-2694-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.02



摘要 目的 比较2021年版《WHO儿童基本药物示范目录》(WHO EMLc)与2018年版《国家基本药物目录》(NEML)中收录的抗菌药物,为我国儿童基本药物目录药品遴选提供参考。方法 采用描述性分析方法,比较两个目录中抗菌药物的分类方法、特殊标注、品种、剂型、规格等方面的异同。结果 WHO EMLc对抗菌药物实行严格的限定和分级,标注了儿童限制使用的年龄及体质量,更注重儿童用药的耐药性和安全性;品种方面,NEML共收录抗菌药物51种,WHO EMLc共收录抗菌药物62种,两个目录共同收录的抗菌药物达36种,WHO EMLc收录的氯唑西林、普鲁卡因青霉素、头孢他啶阿维巴坦等未被NEML收录;剂型方面,WHO EMLc收录的抗菌药物剂型更为丰富和灵活,如包含了NEML未收录的口服液、粉末口服液及刻痕片等,可提高儿童用药的依从性及剂量的准确性;规格方面,两目录共同收录的抗菌药物规格总数接近,但NEML中部分药物收录的规格种类更丰富,且其收录的最小规格要更小;WHO EMLc收录的一些特有抗菌药物虽在我国上市,但因缺乏我国儿童用药数据而规定不能用于儿童,如氯法齐明、贝达喹啉及德拉马尼等。结论 NEML中收录的抗菌药物不能完全满足我国儿童的用药需求。WHO EMLc作为儿童专用目录具有一定的优势及合理性。我国相关部门可借鉴WHO的优秀经验,完善NEML中的儿童用药信息,并尽快推出我国儿童基本药物目录。

关键词 WHO儿童基本药物示范目录;国家基本药物目录;儿童;抗菌药物

Comparative analysis of antibacterial drugs between the 2021 edition of *WHO Model List of Essential Medicines for Children* and the 2018 edition of *National Essential Medicines List of China*

ZHANG Jinfen, TONG Ruofei, DONG Jigang, SUN Yanyan (Dept. of Pharmacy, Tianjin Children's Hospital/Tianjin University Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the antibacterial drugs between the 2021 edition of *WHO Model List of Essential Medicines for Children* (WHO EMLc) and the 2018 edition of *National Essential Medicines List of China* (NEML), and provide reference for the drug selection of Chinese essential medicine list for children. **METHODS** By means of descriptive analysis, the similarities and differences in classification methods, special markers, the varieties, dosage forms and specifications were compared between WHO EMLc and NEML. **RESULTS** WHO EMLc had strict limits and classifications on the antibacterial drugs, marked the age and weight of children who were restricted to use, and focused on the drug resistances and safety in children. In terms of varieties, there were 51 kinds of antibacterial drugs in NEML and 62 in WHO EMLc; 36 kinds of antibacterial drugs were both included in NEML and WHO EMLc; some antibacterial drugs, such as cloxacillin, procaine penicillin and ceftazidime avibactam, were listed in WHO EMLc but not in NEML. In terms of dosage forms, the dosage forms of antibacterial drugs included in WHO EMLc were more abundant and flexible, such as oral liquids, powder for oral liquids and scored tablets which were not included in NEML, and could improve the compliance of children's medication and the accuracy of dosage. In terms of specifications, the total numbers of the specifications of antibacterial drugs both included in the two lists were close, but the specifications of some drugs included in NEML were more abundant, and the minimum specifications included in NEML were smaller. Although some of the unique antibacterial drugs included in WHO EMLc were listed in China, they could not be used in children due to the lack of drug data on children in China, such as clofazimine, bedaquiline and delamanid. **CONCLUSIONS** The antibacterial drugs included in NEML can not fully meet the medication needs of children in China. WHO EMLc has certain advantage and rationality as a special list for children. The relevant departments in China can learn from the excellent experience of WHO EMLc, improve the information of pediatric medication of NEML and launch *Chinese Essential Medicine List for Children* as soon as possible.

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 药剂学、儿童合理用药。

E-mail: zjfyoyou@163.com

[#] 通信作者 主任药师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 药事管理。

电话: 022-87787305。E-mail: syytjcn@sina.com

KEYWORDS *WHO Model List of Essential Medicines for Children*; *National Essential Medicines List of China*; children; antibacterial drug

感染性疾病常见于儿童期特别是婴幼儿期。抗菌药物作为预防和治疗感染性疾病的一线药物,在儿科的使用较为广泛。儿童由于身体各器官系统发育尚不成熟,与成人相比差异较大,其对药物的敏感性相对较强而耐受性又相对较差,使得儿童使用抗菌药物面临更大的风险。此外,长期使用抗菌药物还可能引起不良反应和造成二重感染,并且可能会使细菌产生耐药性,增加后续治疗的难度^[1]。目前我国儿童用抗菌药物的发展相对缓慢,其剂型多为口服固体制剂和注射剂,缺乏适宜儿童使用的剂型及规格,且存在抗菌药物滥用的现象。此外,多重耐药菌的出现也给儿童临床抗感染治疗带来挑战^[2]。因此,建立我国儿童抗菌药物目录、指导儿童合理使用抗菌药物迫在眉睫。

2007年,为治疗重大疾病且保证儿童安全用药,世界卫生组织(WHO)公布了第1版《WHO儿童基本药物示范目录》(*WHO Model List of Essential Medicines for Children*, WHO EMLc),以治疗儿童(12岁以下)高发病率及高病死率疾病,降低儿童疾病负担^[3]。此后,WHO EMLc每2年更新1次,现行版本为2021年颁布的第8版WHO EMLc(下文若无特别说明,均指第8版WHO EMLc)。我国自1982年颁布第1版《国家基本药物目录》(*National Essential Medicines List of China*, NEML)至今,已更新8次,现行版本为2018年版NEML(下文若无特别说明,均指2018年版NEML),但尚未推出儿童专用的基本药物目录。2021年9月,国务院印发的《中国儿童发展纲要(2021—2030年)》指出,要探索制定国家儿童基本药物目录^[4]。2021年11月,国家卫生健康委药政司就《国家基本药物目录管理办法(修订草案)》公开征求意见,明确提出建立儿童基本药物目录^[5]。基于此背景,本研究对NEML及WHO EMLc中收录的抗菌药物进行比对分析,旨在为我国儿童基本药物目录药品遴选提供参考。

1 资料与方法

(1)采用描述性分析方法,从NEML中收集“抗微生物药”项下除抗病毒药以外的药物,从WHO EMLc中收集“抗感染药物(6.0)”中“抗菌药物(6.2)”及“抗真菌药(6.3)”项下的药物,对两目录中抗菌药物的分类方法、特殊标注、品种、剂型、规格等信息进行比对分析。(2)从2013年版《中国国家处方集(儿童版)》(*Chinese National Formulary for Children*, CNFc)和2010年版《WHO儿童示范处方集》(*WHO Model Formulary for Children*, WMFc)中收集上述抗菌药物的用法用量信息,并进行比较。(3)在国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)官网中检索WHO EMLc特有的抗菌药物在我国的上市情况。上述数据收

集与分析均在Excel 2016软件中进行。

2 结果

2.1 两目录中抗菌药物的分类方法比较

NEML中的药物按照药品化学结构或药理作用机制进行分类。WHO EMLc中的药物则按照解剖-治疗-化学分类(ATC)进行分类,其中,抗菌药物目录还按照WHO颁布的《2019年WHO抗菌药物AWaRe分级目录》分为“access(可用类)”“watch(慎用类)”“reserve(备用类)”,并由核心清单和补充清单两部分组成,同时对每种抗菌药物的使用时机给出了建议,并标注了大部分药物的首选和次选适应证。

2.2 两目录中抗菌药物的特殊标注比较

NEML中,“备注”栏内标注“△”表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并应加强药品使用监测和评价;目录中的抗菌药物使用时应按抗菌药物临床应用管理相关规定执行。此外,“耐多药肺结核用药”标注了“注释”,注明此处“耐多药肺结核用药”是指按规定列入《耐多药肺结核防治管理工作方案》中的耐多药肺结核治疗药品。

WHO EMLc中,“□”表示该药品在同类药品中的疗效和安全性最高;“a”表示该药品的使用有年龄或体质质量限制;“*”表示使用该药物或该剂型与规格有需要注意的特殊事项。其中,标注年龄限制有利于保障儿童用药安全,标注体质质量限制可尽可能减少因相同年龄儿童体质质量差异带来的用药风险,而NEML则没有相关标注。如NEML和WHO EMLc共同收录的四环素类药物多西环素,由于儿童8岁前使用该药可致牙齿永久性黄染变色、牙釉质发育不良及龋齿,故WHO EMLc标注了多西环素限8岁以上儿童使用,8岁以下儿童仅在无替代药品且感染危及生命时使用;NEML中则未对该药进行年龄限制的相关标注。除多西环素外,WHO EMLc中标注年龄或体质质量限制的抗菌药物还有3种,分别为头孢唑林(限1个月以上儿童使用)、头孢曲松(限矫正胎龄41周以上儿童使用)及美罗培南(限3个月以上儿童使用)。

2.3 两目录收录的抗菌药物品种比较

NEML共收录抗菌药物51种,WHO EMLc共收录抗菌药物62种,两目录共同收录的抗菌药物达36种,占NEML抗菌药物目录的70.6%、WHO EMLc的58.1%。NEML特有的抗菌药物有15种,WHO EMLc特有的抗菌药物有26种。NEML和WHO EMLc收录的抗菌药物种类比较见表1。

两目录中的青霉素类抗菌药物重合品种较多,共有6种。其中,NEML特有的抗菌药物有2种,为苯唑西林和哌拉西林;WHO EMLc特有的抗菌药物有3种,包括

表1 NEML和WHO EMLc收录的抗菌药物种类比较

类别	收录品种数		共同收录药物 种类	共同收录的药物	NEML特有药物	WHO EMLc特有药物
	NEML	WHO EMLc				
青霉素类	8	9	6	青霉素类、苄星青霉素、氨苄西林、阿莫西林、阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林钠他唑巴坦钠	苯唑西林、哌拉西林	青霉素V钾、普鲁卡因青霉素、氯唑西林
头孢菌素类	6	8	5	头孢唑林、头孢氨苄、头孢呋辛、头孢他啶、头孢曲松	头孢拉定	头孢克肟、头孢噻肟、头孢他啶阿维巴坦
氨基糖苷类	2	2	2	阿米卡星、庆大霉素	/	/
四环素类	2	1	1	多西环素	米诺环素	/
大环内酯类	3	2	2	阿奇霉素、克拉霉素	红霉素	/
其他抗生素类	2	8	2	克林霉素、磷霉素	/	氯霉素、甲氧苄啶、万古霉素、美罗培南、多黏菌素E、多黏菌素B
磺胺类	2	1	1	复方磺胺甲噁唑	磺胺嘧啶	/
喹诺酮类	4	3	3	环丙沙星、左氧氟沙星 ^a 、莫西沙星 ^a	诺氟沙星	/
硝基咪唑类	2	1	1	甲硝唑	替硝唑	/
硝基呋喃类	1	1	1	呋喃妥因	/	/
抗结核药类	13	15	8	异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺、环丝氨酸 ^a 、利奈唑胺 ^b	卡那霉素 ^a 、丁胺卡那霉素 ^b 、卷曲霉素 ^a 、氧氟沙星 ^b 、丙硫异烟胺 ^b	异烟肼/吡嗪酰胺/利福平、异烟肼/利福平、异烟肼/利福喷丁、利福喷丁、贝达喏啉、德拉马尼、乙硫异烟胺
抗麻风病类	1	2	1	氨苯砜	/	氯法齐明
其他抗菌药	1	0	0	/	小檗碱(黄连素)	/
抗真菌药	4	9	3	氟康唑、两性霉素B、伊曲康唑	卡泊芬净	氟胞嘧啶、灰黄霉素、制霉菌素、伏立康唑、米卡芬净、碘化钾
合计	51	62	36	36	15	26

a:收录在WHO EMLc抗结核药补充清单中;b:《耐多药肺结核防治管理工作方案》中的耐多药肺结核治疗药品;/:无相关数据

青霉素V钾、普鲁卡因青霉素及氯唑西林。苯唑西林耐酸、耐青霉素酶,口服吸收差,其口服剂临床已停用,并被《中国国家处方集》和《新编药物学》(第17版)等重要参考书淘汰^[6]。哌拉西林口服不吸收,且不耐 β -内酰胺酶,临床上常将其与他唑巴坦按一定比例制成复方制剂哌拉西林他唑巴坦,以扩大抗菌谱并抑制 β -内酰胺酶,该复方制剂在两目录中均有收录^[7]。氯唑西林口服吸收良好,生物利用度高,较苯唑西林抗菌活性更强^[8]。青霉素V钾是治疗革兰氏阳性菌及部分阴性菌感染的首选药物。与青霉素G钾/钠相比,青霉素V钾耐酸且口服吸收良好,临床治疗不良反应少,安全性高,其口服制剂尤其适合儿童使用^[9]。普鲁卡因青霉素作为婴儿革兰氏阳性菌感染的一线治疗药物,仅需每日肌注1次,用药较为方便^[10]。可见,WHO EMLc收录的青霉素类抗菌药物更为合理,且适宜儿童使用。

头孢菌素类抗菌药物中,NEML收录了第一代头孢菌素头孢拉定,WHO EMLc则收录了2种第三代头孢菌素——头孢克肟和头孢噻肟,以及1种复方制剂头孢他啶阿维巴坦。其中,头孢他啶阿维巴坦是一种新型 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺类酶抑制剂合剂,该药可将头孢他啶的自身疗效与阿维巴坦的抑酶作用相结合,能更广泛和安全地对抗多重耐药革兰氏阴性菌引起的感染^[11]。

其他抗生素类药物中,WHO EMLc“可用类”抗菌药物清单收录了氯霉素。由于早产儿和新生儿的肾脏排泄功能尚未发育完全,因此服用氯霉素后易在体内造成蓄积,影响儿童血管、心脏和呼吸等功能,严重者甚至引起“灰婴综合征”,导致死亡^[12],故WHO EMLc注明氯霉素仅在次选适应证为细菌性脑膜炎时可应用于患儿。

多肽类抗菌药物多黏菌素E和多黏菌素B收录在WHO EMLc抗菌药物“备用类”清单,两药针对儿童碳青霉烯耐药革兰氏阴性杆菌均有较好的临床疗效,临床常用于治疗儿童重症感染,且研究表明其用于儿童的不良反应发生率并不高于成年人^[13]。美罗培南收录在WHO EMLc抗菌药物“慎用类”清单中,该药在治疗新生儿重症感染方面具有显著疗效,临床上常用于治疗婴幼儿化脓性脑膜炎,但其常发生急性肾损伤等不良反应,超剂量使用时可能出现神经系统毒性^[14],故WHO EMLc注明美罗培南仅可在次选适应证为新生儿急性细菌性脑膜炎、并发严重腹腔内感染及高危发热中性粒细胞减少症时应用于患儿。

两目录中的抗结核药类药物差别较大,但基本都收录了抗结核病的一线用药。WHO EMLc较NEML收录了更多的复方制剂,如异烟肼/吡嗪酰胺/利福平,为WHO推荐临床治疗结核病的一线用药。研究表明,异烟肼/吡嗪酰胺/利福平短程化疗方案治疗儿童肺结核效果较好,但肝损伤发生率较高^[15]。此外,WHO EMLc抗结核药补充清单中还收录了多种治疗多药耐药菌感染的二线药物,如氯法齐明、贝达喏啉、德拉马尼等。

抗真菌药物中,NEML收录了1种特有抗真菌药物,WHO EMLc则收录了6种特有抗真菌药物。其中,NEML收录的特有抗真菌药卡泊芬净,为棘白菌素类抗真菌药物,具有抗菌谱广、耐受性良好的特点。其在体内的代谢过程既不经细胞色素P450酶代谢,也不经肾脏排泄,故与其他药物无相互影响,且由于临床上新生儿抗真菌感染常联合用药,因而卡泊芬净在新生儿联合用药时具有独特优势;又由于其可透过血脑屏障,该药用于治疗新生儿真菌性脑膜炎时 also 具有良好的临

床疗效^[16]。WHO EMLc虽未收录卡泊芬净,但其收录了米卡芬净。两药作用相似,疗效与不良反应也基本相同,但米卡芬净成本更低,更有利于减轻患者的负担^[17]。

2.4 两目录收录的抗菌药物剂型比较

NEML和WHO EMLc收录的抗菌药物剂型及品种数分布见图1。由图1可知,NEML收录的抗菌药物剂型共11种,以片剂、胶囊剂等口服固体剂型以及注射剂为主;WHO EMLc收录的抗菌药物剂型共13种,以片剂、口服液以及注射剂为主,其收录的口服液及粉末口服液可提高儿童用药的依从性,更适宜儿童使用;此外,WHO EMLc收录的刻痕片也有利于儿童精确分剂量用药,提高儿童用药的安全性^[18]。总体上来说,WHO EMLc收录的抗菌药物剂型较NEML更为丰富和灵活。

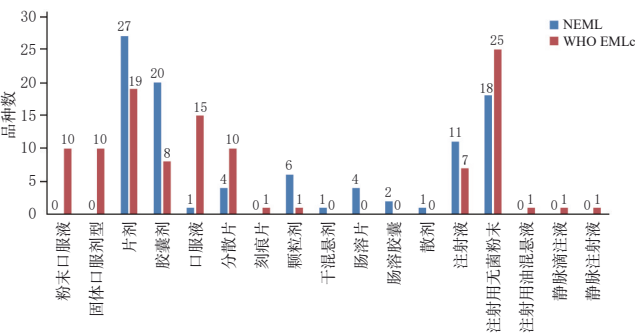


图1 NEML和WHO EMLc收录的抗菌药物剂型对比

2.5 两目录共同收录的抗菌药物的剂型与规格比较

NEML和WHO EMLc共同收录的抗菌药物共36种,就单种药物而言,两目录在剂型与规格方面差异较大。剂型方面,WHO EMLc收录了适宜儿童分剂量使用的口服液、粉末口服液等剂型;NEML则多为片剂、胶囊剂等口服固体剂型,这类剂型儿童口服吞咽困难,且不宜分剂量使用。规格方面,两目录共同收录的抗菌药物的规格总数接近,但部分药物在NEML中收录的规格更丰富,且其收录的最小规格要小于WHO EMLc收录的最小规格。如头孢唑林注射用无菌粉末,WHO EMLc收录的最小规格为1 g,NEML则收录了更小的规格0.5 g。此外,部分药物规格在两目录中差别较大,如NEML收录的青霉素注射用无菌粉末有5种规格,而WHO EMLc收录的青霉素注射用无菌粉末则只有2种规格,且两目录中该药的规格完全不同,NEML较WHO EMLc收录的青霉素注射用无菌粉末规格更为丰富(表2)。药品规格小且丰富可提高儿童用药的安全性和便利性。

两目录共同收录的抗菌药物有36种,其中相同剂型和规格的药物45个,NEML特有规格和剂型62个,WHO EMLc特有规格和剂型59个。查阅CNFc和WMFc可知,45个相同剂型和规格药物中,部分抗菌药物在用于同一适应证时其用法用量也有所不同。以头

表2 NEML和WHO EMLc共同收录的抗菌药物剂型和规格比较(举例)

药品分类	药物名称	NEML	NEML特有规格数	WHO EMLc	WHO EMLc特有规格数
青霉素类	青霉素	(钾盐)注射用无菌粉末:0.25 g、0.5 g (钠盐)注射用无菌粉末:0.24 g、0.48 g、0.96 g	5	注射用粉末:600 mg、3 g(钠或钾盐)	2
头孢菌素类	头孢唑林	注射用无菌粉末:0.5 g、1.0 g	1	注射用粉末:1 g	0
	头孢氨苄	片剂、胶囊:0.125 g、0.25 g 颗粒剂:0.05 g、0.125 g	3	粉末口服液:125 mg/5 mL、250 mg/5 mL 固体口服剂型:250 mg	2
四环素类	多西环素	片剂:50 mg、100 mg	0	口服液:25 mg/5 mL、50 mg/5 mL 注射用粉末:100 mg 固体口服剂型:50 mg、100 mg	3
大环内酯类	阿奇霉素	片剂、胶囊、肠溶(片剂、胶囊):0.25 g 颗粒剂:0.1 g	1	胶囊:250 mg、500 mg 口服液:200 mg/5 mL	2
	克拉霉素	片剂、胶囊、颗粒剂:0.125 g、0.25 g	2	粉末口服液:125 mg/5 mL、250 mg/5 mL 注射用粉末:500 mg 固体口服剂型:500 mg	4
硝基咪唑类	呋喃妥因	肠溶片:50 mg	1	口服液:25 mg/5 mL 片剂:100 mg	2
抗结核病药	异烟肼	片剂:50 mg、100 mg、300 mg 注射液:2 mL:50 mg、2 mL:100 mg	3	口服液:50 mg/5 mL 片剂:100 mg、300 mg 片剂(分散):100 mg	2
	吡嗪酰胺	片剂、胶囊:0.25 g	1	口服液:30 mg/mL 片剂:400 mg、500 mg 片剂(分散):150 mg	4

孢曲松为例,该药在两目录中收录的剂型与规格均为注射用粉末250 mg、1 g,在用于敏感菌引起的感染时,CNFc收录的用法用量为“静脉注射或肌肉注射:新生儿20~50 mg/kg, qd; 1个月~12岁或体质量<50 kg的儿童50 mg/kg, qd,重症感染或脑膜炎患儿剂量可增至80 mg/kg; 12~18岁儿童或体质量≥50 kg的儿童1 g, qd,重症感染或脑膜炎患儿剂量可增至2~4 g, qd”;WMFc收录的用法用量为“静脉注射或肌肉注射:7岁及以下新生儿每天50 mg/kg(最大日剂量为1 g);7岁以上新生儿每天75 mg/kg(最大日剂量为1 g);婴儿及50 kg以下的儿童每天50~100 mg/kg(最大日剂量为1 g),严重感染时可加大剂量”。在用于新生儿淋球菌性结膜炎时,CNFc收录的用法用量为“肌肉注射:新生儿单次剂量为25~50 mg/kg(最大剂量为125 mg)”；WMFc收录的用法用量为“肌肉注射:新生儿单次剂量为50 mg/kg(最大剂量为125 mg)”。这可能是由于药品说明书更新较慢造成处方集的信息滞后和不完整,或所选择的国内外参考资料更新时间不定和数据来源不同等原因造成的^[19]。

2.6 WHO EMLc特有的抗菌药物在我国的上市情况

在NMPA中检索WHO EMLc特有的抗菌药物在我国的上市剂型及规格,可以发现:普鲁卡因青霉素在我

国虽有注射液上市,但无原料药上市;氯法齐明在我国虽有胶囊剂上市,但目前我国儿童使用氯法齐明的剂量尚不明确,且儿童耐多药结核病患者使用氯法齐明的安全性和有效性仍缺乏数据^[20];WHO EMLc收录的贝达喹啉片注明了5岁以上儿童使用,我国上市的贝达喹啉片说明书中则注明了该药不适用于儿童;WHO EMLc收录的德拉马尼片注明了6岁以上儿童适用,德拉马尼分散片注明了3岁以上儿童适用,而我国仅有德拉马尼片上市,其说明书中则标注了该药不适用于18岁以下儿童。部分WHO EMLc特有的抗菌药物在我国的上市情况举例见表3。

表3 WHO EMLc特有的抗菌药物在我国的上市情况(举例)

药物名称	WHO EMLc		NMPA	
	剂型	规格	剂型	规格
普鲁卡因青霉素	注射用无菌粉末	1 g, 3 g	注射液	40万单位[普鲁卡因青霉素30万单位、青霉素钠(钾)10万单位], 80万单位[普鲁卡因青霉素60万单位、青霉素钠(钾)20万单位]
氯苯吩嗪/氯法齐明	胶囊剂	50 mg, 100 mg	胶囊剂	50 mg
贝达喹啉	片剂	20 mg, 100 mg	片剂	100 mg
德拉马尼	片剂	50 mg	片剂	50 mg
	分散片	25 mg	/	/

/:无相关数据

3 讨论与建议

3.1 NEML应补充更多的儿童适宜剂型

与NEML相比,首先,WHO EMLc儿童剂型更为丰富和灵活,如WHO EMLc收录的刻痕片有利于提高儿童用药剂量的准确性,且大部分药物品种都收录了口服液或粉末口服液剂型,有利于提高儿童用药的依从性;其次,WHO EMLc药物剂型更为细化,如抗菌药物注射剂方面,WHO EMLc将其分为注射用油混悬液、静脉注射液、注射液及注射用无菌粉末等,而NEML仅将其分为注射液及注射用无菌粉末。我国可借鉴WHO的优秀经验,进一步补充和完善NEML适宜儿童使用的剂型,充分满足儿童的用药需要。

3.2 出台政策鼓励企业加快研发儿童适宜药品

数据调查显示,截至2022年6月,我国国产和进口药品批文总数为155 560条,其中儿童专用药只有2 930条,占比仅1.88%;90%的药品没有儿童剂型^[21]。此外,目前我国仅有十余家制药企业生产儿童专用药,仅占我国制药企业的1/600,儿童用药始终处于供不应求的状态^[22]。可见,对儿童适宜剂型与规格的药品研发迫在眉睫。我国政府应尽快出台相关的激励政策,鼓励药品研发企业加快儿童适宜剂型与规格的研发,为企业解决儿童药品研发可能遇到的诸如“利润低”等问题,提高儿童用药的安全性、有效性和可及性。

3.3 加快制定我国儿童基本药物目录

2021年第七次全国人口普查显示,我国0~14岁人口约为2.53亿,占全国人口的17.95%^[23],儿童作为用药需求大的群体应当引起社会重视。但目前我国仍然存在着儿童专用药不足、剂型与规格缺乏的情况,由此导致了儿童不合理用药及药品不良反应事件频发。2021年国家药品不良反应监测年度报告显示,当年药品不良反应事件报告中,涉及14岁以下儿童者占8.4%^[24]。NEML收录的药物并不能满足我国儿童用药的基本需求。目前,我国已明确提出要建立儿童基本药物目录。在制定过程中,我国可参考WHO EMLc的遴选原则和制定方法,遵循我国儿童疾病谱和用药特点,制定符合我国儿童疾病负担和保障能力的基本药物目录,同时注重对儿童限制用药年龄和体质量的标注,以保证目录药品应用于儿童时安全、合理、经济、有效。

3.4 我国儿童基本药物目录不能完全照搬WHO EMLc

WHO成员国众多,其制定儿童基本药物示范目录时综合考虑了各国儿童用药的临床需求和疾病负担,与我国儿童的药物治疗需求在一定程度上存在差异。例如,有研究表明,我国儿童排名前5位的主要死因依次为新生儿早产、先天性心脏异常、下呼吸道感染、新生儿窒息及创伤性脑病、肺部吸入物与气道异常^[25]。而一项关于发展中国家儿童主要死因的研究表明,排名前5位的死因依次为败血症、肺炎、新生儿早产、脑膜炎和新生儿窒息^[26]。可见,我国与其他国家的疾病负担不完全相同,直接照搬WHO EMLc并不合理。此外,目录品种的纳入也需要考虑我国与WHO参考的用药证据,如两目录都收录的氨基糖苷类抗生素庆大霉素。研究指出,氨基糖苷类抗生素的耳、肾毒性在儿童中的发生率远低于成人,且在严格控制给药剂量、间隔及疗程的情况下,发生率更低,加之氨基糖苷类抗生素具有耐药率低和价格低廉的优势,故WHO将其纳入WHO EMLc^[27]。但氨基糖苷类抗生素在我国的使用尚存在争议^[28]——我国《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》指出该类药物有明显的耳、肾毒性,并严格限制其应用于儿童。因此,在未有明确的儿童临床试验数据前,是否将氨基糖苷类抗生素纳入我国儿童基本药物目录仍需重点参考我国儿童用药的相关证据。可见,我国儿童疾病负担、治疗需求、用药证据等均有别于WHO其他成员国,因此,在制定儿童基本药物目录时应综合考虑我国儿童的用药特点、基本国情及保障能力,科学合理地制定儿童基本药物目录。

综上所述,WHO EMLc对抗菌药物实行了严格的限定和分级,标注了儿童限制使用的年龄及体质量,更

注重儿童用药的耐药性和安全性;品种方面,NEML共收录抗菌药物51种,WHO EMLc共收录抗菌药物62种,两目录共同收录的抗菌药物达36种,WHO EMLc收录的氯唑西林、普鲁卡因青霉素、头孢他啶阿维巴坦等未被NEML收录;剂型方面,WHO EMLc收录的抗菌药物剂型更为丰富和灵活,如包含了NEML未收录的口服液、粉末口服液及刻痕片等,有助于提高儿童用药的依从性及剂量的准确性;规格方面,两目录共同收录的抗菌药物规格总数接近,但NEML中部分药物收录的规格种类更丰富,且其收录的最小规格要更小,有利于儿童使用;WHO EMLc收录的一些特有抗菌药物虽在我国上市,但因缺乏我国儿童用药数据而规定不能用于儿童,如氯法齐明、贝达喹啉及德拉马尼等。可见,NEML中收录的抗菌药物尚不能完全满足我国儿童的用药需求。我国相关部门应当借鉴WHO的优秀经验,完善NEML中儿童用药信息,并尽快推出我国儿童基本药物目录。

参考文献

- [1] 贾俊琴,宋沧桑,孙艳芳,等. 儿童抗菌药物使用情况分析[J]. 中国药物评价,2021,38(2):122-129.
- [2] 李文睿. 儿童抗生素合理用药的对策研究[J]. 医学与法学,2022,14(2):48-52.
- [3] 张涛志,娄鹏举,李健,等.《WHO儿童基本药物示范目录》发展历程及对我国的启示[J]. 中国药房,2012,23(32):2979-2981.
- [4] 国务院妇女儿童工作委员会. 中国儿童发展纲要:2021—2030年[EB/OL].(2021-09-27)[2022-09-11]. http://www.nwccw.gov.cn/2021-09/27/content_295436.htm.
- [5] 国家卫生健康委员会. 关于就《国家基本药物目录管理办法(修订草案)》公开征求意见的公告[EB/OL].(2021-11-15)[2022-09-11]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/202111/068c31b85cb7486b9f77057b3e358aae.shtml>.
- [6] 陈志东. 2012年版《国家基本药物目录》的抗菌药物目录分析[J]. 上海医药,2013,34(9):36-39.
- [7] 邱博,杨浩天,安静,等. “即配即用”药物-哌拉西林钠他唑巴坦钠的配伍稳定性考察[J]. 中国抗生素杂志,2021,46(8):789-794.
- [8] HILLIER S L, NYIRJESY P, WALDBAUM A S, et al. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(2): 379-386.
- [9] 崔丽娟,臧恒昌. 青霉素V钾的制备工艺及其应用研究进展[J]. 齐鲁药事,2009,28(10):608-611.
- [10] WHO. The selection and use of essential medicines[EB/OL].(2009-01-30)[2022-01-04].<https://www.who.int/publications/i/item/9789241209588>.
- [11] 黄天敏,杨映霞,姜赛平,等. 头孢他啶阿维巴坦的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(3):129-134.
- [12] 汤云英. 抗生素对儿童的危害探讨[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(34):8561.
- [13] 贾雪冬,王晓娟,杨彦涛,等. 多黏菌素注射液在儿童感染中的应用[J]. 国外医药(抗生素分册),2021,42(1):8-13.
- [14] 甄路路,刘璐,刘畅,等. 美罗培南用于新生儿感染安全性的Meta分析[J]. 中国药房,2021,32(18):2260-2266.
- [15] 黄晴. 吡嗪酰胺、利福平、异烟肼对肺结核儿童的抗结核效果、肝损伤发生率及天晴甘平对肝脏的保护[J/OL]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(5):605-607(2018-12-12)[2022-04-05]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhonghfbjz201805021>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2018.05.021.
- [16] 孙冲,张潇月,李燕,等. 卡泊芬净治疗新生儿侵袭性真菌感染的临床疗效和安全性[J]. 中国医药导刊,2020,22(10):673-676.
- [17] 莫智菲. 新型抗真菌药物研究进展[J]. 中国处方药,2014,12(12):150-151.
- [18] 罗俊永,陈蒙蒙,朱雪萍. 浅谈刻痕片的临床使用与技术要求[J]. 中国药学杂志,2020,55(3):245-248.
- [19] 赵瑞玲,张云霞,王晶,等. 国家基本药物目录(2018年版)中抗菌药物适应证用法用量比对分析[J]. 中国药物与临床,2020,20(5):697-700.
- [20] 初乃惠,陈效友,周文强,等. 氯法齐明治疗结核病的临床应用指南[J]. 中国防痨杂志,2020,42(5):409-417.
- [21] 卢华君,赵忠艳,陈旺强,等. 儿童感染幽门螺杆菌的耐药性及治疗分析[J]. 中国全科医学,2015,18(31):3876-3880.
- [22] 叶倩怡. 儿童用药安全问题的探讨与对策[J]. 中国卫生产业,2019,16(2):152-153.
- [23] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报:第五号[EB/OL].(2021-05-11)[2022-08-11]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628_1818824.html.
- [24] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告:2021年[EB/OL].(2022-03-30)[2022-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220329161-925106.html>.
- [25] 李福明,谢士钰,姜之歆,等. 国际比较视域下1990—2019年中国5岁以下儿童疾病负担研究[J]. 中华预防医学杂志,2022,56(5):619-625.
- [26] ALI H, AZIZ S. Rising pediatric morbidity and mortality in the developing world[J]. Cureus,2021,13(4):e14728.
- [27] 赵娜,秦鹏飞,徐鲁杰,等. 儿科应用氨基糖苷类抗菌药物研究进展[J]. 儿科学杂志,2021,27(11):55-59.
- [28] 许淑红,张绮,张林琦,等. 探讨我国儿科用药的发展现状及政策层面的思考[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(12):1760-1767.

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2022-10-19)

(编辑:孙冰)