

# 《国家基本药物目录(2018年版)》中儿童用药的分析与思考<sup>△</sup>

卢梦情\*,陈亮江,何思瑜,席晓宇<sup>#</sup>(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2311-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.02

**摘要** 目的:为完善我国《国家基本药物目录》(NEML)中儿童用药、建立适合我国儿童的基本药物目录提供参考。方法:比较归纳 NEML(2018 年版)与《世界卫生组织儿童基本药物标准清单》(WHO EMLc)的目标人群、特殊符号、收录类别及品种、剂型及规格的异同,提出相关建议。结果与结论:WHO EMLc 明确适用对象为 12 岁以下儿童,并详细规定了年龄及体质量,NEML 则适用于各年龄人群(含儿童);WHO EMLc 含 4 类特殊符号,分别为“□”(同类药物中有效性与安全性最佳的药物,与 NEML 的遴选原则匹配)、“a”(限定使用年龄或体质量,NEML 中无)、“\*” (特殊用药用量、专门强调的适应证以及不推荐使用年龄,并列出了可替代药品,NEML 中无)、“[c]”(置于某药或某规格旁表明仅限儿童使用;置于补充清单旁表明用于儿童时需经专家诊断、监测设备、医疗护理,与 NEML 的“Δ”类似);我国 NEML 收录药品包括化学药品和生物制品、中成药、中药饮片三部分,其中化学药品和生物制品共计 26 类 417 个品种,与 WHO EMLc 相比,NEML 无血液制品、新生儿特殊用药,就抗微生物药而言,WHO EMLc 有严格的限定和分级,而由于我国儿童专用抗微生物药指南较少,故 NEML 抗微生物药在儿科的应用限定和分级仍存在一定难度。2 个目录重合品种数为 149 种,重合率为 35.2%;在药品剂型方面,WHO EMLc 的剂型更加丰富和灵活,如包含 NEML 中未收录的刻痕片、可压碎片、肌内注射剂,且基本包含适宜儿童服用的口服溶液剂等;在药品规格方面,2 个目录基本考虑了儿童小剂量服用的特殊需求,在一定程度上考虑了剂型和规格的互补性。笔者建议我国相关部门应借鉴 WHO EMLc 的成熟经验,在 NEML 中新增标注符号、扩充药物剂型、实施抗微生物药分类管理,并适时推出中国版儿童基本药物目录,从而为进一步提升我国儿童基本药物的可及性、安全性打下坚实的基础。

**关键词** 儿童;国家基本药物目录;世界卫生组织儿童基本药物标准清单;比较

## Analysis and Consideration of Pediatric Medication in *National Essential Medicine List*(2018 Edition)

LU Mengqing, CHEN Liangjiang, HE Siyu, XI Xiaoyu (Research Center of National Drug Policy & Pharmaceutical Industrial Economics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for improving pediatric medication of *National Essential Medicine List* (NEML) and establishing Chinese essential medicine list for children. METHODS: NEML (2018 edition) were compared with *WHO Essential Medicines List for Children* (WHO EMLc) in respects of target population, special symbols, categories and varieties, dosage form and specification. The related suggestions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: WHO EMLc is specifically used for children under 12 years old, and defines specific age and body mass. NEML is applicable to all age groups (including children). WHO EMLc includes 4 types of special symbols, i.e. “□” (the drug with the best efficacy and safety in the same kind of drugs, which matches the selection principle of NEML), “a” (limited age or body weight, not found in NEML), “\*” (special dosage, specially emphasized indications and age not recommended for use, listing substitute drugs, not found in NEML), “[c]” (placed next to a drug or a specification indicating that they are only used by children; and placed next to a supplementary list indicating that they need expert diagnosis, monitoring facilities, medical care for children, similar to the “Δ” in NEML). NEML in China includes chemical drugs and biological products, Chinese patent medicines and TCM decoction pieces. Among them, there are 26 categories and 417 types of chemical drugs and biological products. Compared with WHO EMLc, NEML has no blood products and special drugs for newborns. As far as antimicrobial agents are concerned, WHO EMLc has strict limits and classifications. However, due to the lack of guidelines for special antimicrobial agents for children in China, the application of NEML antimicrobial agents in pediatrics is still difficult to define and classify. The number of coincident varieties in the 2 lists was 149, and the coincidence rate was 35.2%. In terms of drug dosage, WHO EMLc’s dosage form are more abundant and flexible, such as scored tablet, compressible fragments, intramuscular injections, and oral solutions suitable for children which are not included in NEML. In terms of drug specifications, 2 lists basically consider about the special needs of children taking

<sup>△</sup> 基金项目:国家科技重大专项(No.2018ZX09721-003);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY39)

\* 硕士研究生。研究方向:卫生经济学与医药卫生政策。电话:025-86185211。E-mail:15298361398@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:讲师,博士。研究方向:卫生经济学与医药卫生政策。电话:025-86185211。E-mail:cpuxixiaoyu@163.com

small dosage and to some extent take into account the complementarity of dosage forms and specifications. The author suggests that the relevant departments in China should draw lessons from the mature experience of WHO EMLc, add new labeling symbols in NEML, expand drug dosage forms, implement classified management of antimicrobial drugs, and

timely launch *Chinese Essential Medicines List for Children* so as to lay a solid foundation for further improving the accessibility and safety of essential medicines for children in China.

**KEYWORDS** Children; *National Essential Medicine List*; *WHO Essential Medicine List for Children*; Comparison

为保障儿童用药,世界卫生组织(WHO)于2007年制定了第1版《儿童基本药物标准清单》(*WHO Essential Medicines List for Children*, WHO EMLc)。该清单纳入了一些儿童死亡率和发病率高的疾病的治疗药物,纳入清单的药物可供各国纳入其相关药物目录参考,以减轻全球儿童疾病负担,并为各个国家和地区提供借鉴。此后,每两年,WHO都会根据全球疾病负担、药物的有效性、安全性及成本-效益等对清单进行更新,现行版为2017年3月公布的第6版。但我国迄今没有制定中国版儿童基本药物目录。

据国家统计局数据显示,2017年我国儿童人口数为2.33亿人,占总人口的16.8%<sup>[1]</sup>。随着医疗保障体系的建立和完善,儿童医疗需求亦不断高涨,诊疗人次以每年400万~500万人次递增,2016年儿科门急诊量的年诊疗人次4.71亿,占全国门急诊总量的9.84%<sup>[2]</sup>。然而,2012年版《国家基本药物目录》(*National Essential Medicine List*, NEML)中的儿童用药已无法满足儿科临床用药的医疗需求<sup>[3-4]</sup>。鉴于此,国家相关部门于2018年发布了修订版NEML目录,并重点修订了儿童用药类别、品种、剂型、规格。因此,本文旨在通过对比我国NEML目录中儿童用药与WHO EMLc药物的异同,找出我国目前NEML目录中儿童用药方面的欠缺与不足,同时介绍WHO针对儿童用药的相关要求,为完善我国NEML目录中儿童用药以及建立适合我国儿童的基本药物目录提供参考。

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

(1)2018年版NEML<sup>[5]</sup>; (2)2017年版WHO EMLc<sup>[6]</sup>; (3)2013年版《中国国家处方集:化学药品与生物制品卷儿童版》(*Chinese National Formulary: Chemicals and Biological Products for Children*, CNFc); (4)国家药品监督管理局官网; (5)NEML中药品的说明书。在比较时均采用本文成稿时可获取到的最新版本。

1.2 方法

采用描述性分析方法,比较NEML和WHO EMLc的目标人群、标注符号、收录类别及品种、剂型及规格的异同。同时,查阅相关文献,找出NEML目录中儿童用药的欠缺与不足。因WHO EMLc只有化学药,本研究仅比较2个目录化学药部分的异同,未分析中成药和中药饮片部分。

2 结果与分析

2.1 目标人群

WHO EMLc明确适用对象为12岁以下儿童,并规

定了儿童使用年龄及体质量。然而,NEML中的药物适用于各年龄人群(含儿童),但未解释其对应年龄和体质量。WHO EMLc共收录有使用年龄及体质量限制的药物24种(2种为联合用药),其中8种收录于NEML。以2个药物为例,由于多西环素易导致8岁以下儿童形成永久性牙齿变色黄染,磺胺嘧啶银会增加2个月以下婴儿核黄疸发生的危险性,因此,WHO EMLc规定多西环素年龄限制为8岁以上儿童,磺胺嘧啶银年龄限制为2个月以上儿童,而NEML中则无相关规定。

鉴于处于不同生长发育阶段儿童用药特点不同,对药物的吸收、分布、代谢和排泄与成人差别较大,因此科学严谨地细化儿童用药的使用年龄及体质量不容忽视。鉴于此,2013年CNFc出版发行,为NEML中适于儿童使用的药品提供临床应用依据。通过对比WHO EMLc与CNFc中收录于NEML中的8种药物的使用年龄限制发现,WHO EMLc对儿童药物的使用更加谨慎,而CNFc对NEML中使用药物适宜儿童的年龄及体质量限制略显宽松。如婴幼儿对阿托品的毒性反应极其敏感,因此,WHO规定>3个月的儿童方可使用阿托品,而CNFc未限制阿托品的使用者年龄。WHO EMLc与CNFc共同收录的有患者年龄使用限制的8种药物见表1。

表1 WHO EMLc与CNFc共同收录的有患者年龄使用限制的8种药物

Tab 1 8 kinds of drugs with age limit included in both WHO EMLc and CNFc

| 药品名称  | 年龄限制                |                                                                |
|-------|---------------------|----------------------------------------------------------------|
|       | WHO EMLc            | CNFc                                                           |
| 阿托品   | >3个月                | 未限制年龄                                                          |
| 昂丹司琼  | >1个月                | 规定了4岁以上儿童的用法用量                                                 |
| 布洛芬   | >3个月(除静脉注射用于动脉导管未闭) | >6个月(抗风湿治疗)                                                    |
| 多西环素  | >8岁(除非严重感染,如霍乱)     | 规定了8岁以上儿童的用法用量                                                 |
| 氟西汀   | >8个月                | CNFc中未包含该药,且在我国已上市的该药药品说明书中亦未规定该药的年龄限制                         |
| 磺胺嘧啶银 | >2个月                | >2个月                                                           |
| 甲氧氯普胺 | 不用于新生儿              | 规定了婴儿(10 kg以下)、1~3,3~5,5~9,9~12岁儿童的用法用量                        |
| 头孢曲松  | >41周(折算胎龄)          | 不得用于高胆红素血症的新生儿和早产儿的治疗;≤28 d新生儿如果需要(预期需要)使用含钙的静脉输注液治疗,则禁止使用头孢曲松 |

综上所述,尽管NEML未限制药物对应儿童使用年龄,CNFc对该点不足进行了补充说明,但较WHO EMLc的规定,CNFc仍有改进的空间。2013年版CNFc收录的药品亦收录于《国家基本药物目录(基层医疗机构配备使用部分)(2009年版)》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录(2009年版)》中。自2013年起经历数年,NEML和医保目录不断扩充药品品种,我

国CNFc急需进行更新修订,而完善我国NEML的儿童用药或制定中国版儿童基本药物目录是更新修订的基础条件,可见,NEML的修订或适时推出中国版儿童基本药物目录迫在眉睫。

2.2 标注符号

WHO EMLc采用四类特殊标注符号:(1)“□”是指具有相似作用的同一类药物中,该标注药物为典范药物(具有最佳证据显示有效性和安全性),如布比卡因为局部麻醉药中的典范药物。尽管NEML未使用相似的符号,但我国遴选基本药物目录时遵循了“防治必需、安全有效、价格合理、使用方便、中西药并重、基本保障、临床首选和基层能够配备”的原则。在一定程度上,NEML内药物亦是典范药物。(2)药品名称后缀的“[a]”,表明限定该药的使用年龄或体质量,如氟西汀仅用于>8个月的儿童使用;再如二氯尼特仅用于体质量>25 kg的儿童使用。(3)“\*”诠释了该药的特殊用药用量、专门强调的适应证以及不推荐使用的年龄,并列出了该药的替代药物,如异丙酚中的“\*”标注指出硫喷妥钠可作为其替代品。不同的是,NEML出现的符号“\*”则表示不同剂型的同一主要化学成分或处方重复。(4)“[c]”置于某药或其规格旁则表示该药或该规格仅限儿童使用,如20 mg的硫酸锌固体口服剂标注的[c];置于补充清单某药旁则表明该药应用于儿童时需经专家诊断、监测设备、医疗护理,以及需要经过专业培训的医师诊治,如甲泼尼龙。NEML备注栏内标注的“Δ”与“[c]”后者含义异曲同工,是指药物应在具备相应处方资格的医师或专科医师指导下使用,如NEML将咖啡因、牛肺表面活性剂、培门冬酶3种儿科专科性强且使用风险高的药物标注了“Δ”。

总体而言,WHO EMLc和NEML使用的标注符号虽存在差异,但均侧重于传达药物的有效性、安全性、经济性信息。WHO EMLc的标注符号对儿童用药的临床使用限制划分明确、表述清晰,而我国NEML标注符号则较为粗略,对儿童用药临床指导性较弱。

2.3 收录类别及品种

2.3.1 药品类别 ①整体类别。我国NEML收录的药品包括化学药品和生物制品、中成药、中药饮片三部分。其中,化学药品和生物制品主要依据临床药理学分类,共26类417种品种。WHO EMLc主要依据解剖-治疗-化学代码(ATC)分类法分类,共28类466种品种。值得注意的是,因2个目录的分类依据不同,故本研究将2个目录中的相同药品类别进行统一归纳汇总,如WHO EMLc中抗过敏药物、免疫制剂分别与NEML中抗变态反应药物、生物制剂属于同一类别;再如WHO EMLc中抗感染药物与NEML中的抗微生物药和抗寄生虫病药属于同一类别;WHO EMLc的腹膜透析药属于NEML

中泌尿系统用药;WHO EMLc的抗惊厥药和抗癫痫药属于NEML中神经系统用药;WHO EMLc中的抗偏头痛药与NEML中的镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药及心血管系统用药类似;WHO EMLc中的关节病用药与NEML中的镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药类似。NEML与WHO EMLc药品类别的比较见表2。

表2 NEML与WHO EMLc药品类别的比较  
Tab 2 Comparison of medicine classification between NEML and WHO EMLc

| 异同 | 药品类别                                                                                                                                                                       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 相同 | 抗微生物药,抗寄生虫病药,麻醉药,镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药,神经系统用药,治疗精神障碍药,心血管系统用药,呼吸系统用药,消化系统用药,泌尿系统用药,血液系统用药,激素及影响内分泌药,抗变态反应药,免疫系统用药,抗肿瘤药,维生素、矿物质类药,调节水、电解质及酸碱平衡药,解毒药,生物制品,诊断用药,皮肤科用药,眼科用药,耳鼻喉科用药 |
| 不同 | 较WHO EMLc,NEML有妇产科用药、计划生育用药、儿科用药<br>较WHO EMLc,NEML无血液制品、新生儿特殊用药                                                                                                            |

比较发现,NEML与WHO EMLc共有23个分类重合,NEML基本覆盖了儿童常用药类别,但未包含WHO EMLc中的血液制品及新生儿特殊用药。在血液制品中,WHO EMLc包含血和血液成分、狂犬病免疫球蛋白、抗破伤风免疫球蛋白、正常免疫球蛋白、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅸ、右旋糖酐70等,这些药物在我国目录中是缺失的。在新生儿特殊用药中,前列腺素E临床用于治疗新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)<sup>[7]</sup>,但也尚未被NEML收录,不能很好地保证我国新生儿用药可及性。此外,NEML划分了儿科用药这一类专门供儿童使用的药物,其中牛肺表面活性剂仅适用于新生儿呼吸窘迫综合征;呼吸系统用药中的氨茶碱可用作新生儿呼吸暂停的药物治疗。

综上所述,NEML与WHO EMLc覆盖了各个类别的药物,但存在一定差异。尤其在新生儿用药类别上,NEML新生儿用药零散分布于其他类别中,而WHO EMLc将其汇聚于一类,强调新生儿作为儿童的特殊年龄阶段,并清晰明确指出新生儿临床用药方法。建议在NEML修订中,将新生儿作为儿科用药类别下的二级分类。

②抗微生物药。为保证长期、持续使用安全、有效的药物和预防感染性疾病,WHO建议对抗微生物药(NEML)/抗菌药物(WHO EMLc)进行限定和分级,更加清晰严谨地将抗微生物药分为可用类(Access)、慎用类(Watch)、备用类(Reserve),并指出了每个类别的使用条件。可用类为首选治疗感染的药物,如阿莫西林可广泛用于治疗肺炎;慎用类为治疗少数感染的一级或二级药物,如在治疗膀胱炎和上呼吸道感染时,应减少环丙沙星的使用,以延缓和防止细菌耐药性的进一步发展;备用类为治疗感染时最后选择的药物,如头孢唑林应仅用于所有抗微生物药治疗替代方案都失败时,例如因多重耐药细菌导致的严重、危及生命的感染。

较之于 WHO EMLc 有着严格的抗微生物药分类管理, NEML 虽标明目录中抗微生物药应按照抗微生物药临床应用管理相关规定执行(分为非限制使用级、限制使用级与特殊使用级), 但儿童专用抗微生物药指南仍较少, 仅有如《儿童社区获得性肺炎管理指南》《儿童社区获得性肺炎诊疗规范》, 因此在推进 NEML 抗微生物药在儿科中的临床应用仍存在一定难度。并且儿童抗微生物药物的不合理使用不仅会导致细菌耐药性产生, 并且会影响到体内的微生态, 甚至引发过敏性疾病, 如婴幼儿期使用抗生素可明显增加儿童哮喘发病的风险, 且两者呈明显正相关<sup>[8-9]</sup>。可见, 提高抗微生物药科学管理水平, 遏制细菌耐药带来的挑战至关重要。

综上所述, 相较于 NEML, WHO EMLc 的抗微生物药分类更加精细化, 对基本药物遴选的科学性更强, 循证性思想更清晰, 可对我国 NEML 的进一步完善起到示范作用。

2.3.2 品种数目 NEML 与 WHO EMLc 共有药品类别下药品品种数的比较见表 3。

表 3 NEML 与 WHO EMLc 共有药品类别下药品品种数的比较

Tab 3 Comparison of the number of common drug categories in NEML and WHO EMLc

| 药品分类              | NEML 中该类药品数 | 与 WHO EMLc 重合药品数 | 重合率, % |
|-------------------|-------------|------------------|--------|
| 抗微生物药             | 54          | 38               | 70.4   |
| 抗寄生虫病药            | 9           | 8                | 88.9   |
| 麻醉药               | 10          | 6                | 60.0   |
| 镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药 | 16          | 5                | 31.3   |
| 神经系统用药            | 21          | 7                | 33.3   |
| 治疗精神障碍药           | 33          | 9                | 27.3   |
| 心血管系统用药           | 49          | 5                | 10.2   |
| 呼吸系统用药            | 16          | 3                | 18.8   |
| 消化系统用药            | 29          | 5                | 17.2   |
| 泌尿系统用药            | 9           | 4                | 44.4   |
| 血液系统用药            | 27          | 3                | 11.1   |
| 激素及影响内分泌药         | 36          | 8                | 22.2   |
| 抗变态反应药            | 5           | 1                | 20.0   |
| 免疫系统用药            | 4           | 2                | 50.0   |
| 抗肿瘤药              | 35          | 18               | 51.4   |
| 维生素、矿物质类药         | 11          | 1                | 9.1    |
| 调节水、电解质及酸碱平衡药     | 8           | 6                | 75.0   |
| 生物制品              | 5           | 1                | 20.0   |
| 解毒药               | 9           | 1                | 11.1   |
| 诊断用药              | 5           | 2                | 40.0   |
| 皮肤科用药             | 14          | 9                | 64.3   |
| 眼科用药              | 12          | 6                | 50.0   |
| 耳鼻喉科用药            | 6           | 1                | 16.7   |
| 总计                | 423         | 149              | 35.2   |

注: 重合率=重合药品数/NEML 中该类药品的数×100%  
Note: coincidence rate=number of coincident drugs/number of such drugs in NEML×100%

表 3 显示了 NEML 与 WHO EMLc 共有药品品种数的情况, 2 个目录重合品种数为 149 种, 重合率为 35.2%,

其中仅有 3 类重合率在 70% 以上, 分别是抗微生物药, 抗寄生虫病药, 调节水、电解质及酸碱平衡药。可见, WHO EMLc 各个作用类别药物比例与我国实际用药情况并不相符。WHO 制定 EMLc 时更多综合考虑全球儿童基本医疗卫生服务需求, 不完全符合我国儿童疾病谱。如 2018 年, WHO 报道全球 5 岁以下儿童死亡的主要原因是早产并发症、肺炎、出生窒息、腹泻和疟疾<sup>[10]</sup>, 而我国 2009—2015 年 5 岁以下儿童致死原因主要为早产并发症、出生窒息、先天性异常、事故和肺炎<sup>[11]</sup>。另外, 在具体药物上, WHO EMLc 收入了庆大霉素, 而其在我国的使用仍存在争议<sup>[12]</sup>; NEML 纳入了红霉素, 而 WHO EMLc 已将其剔除。再如因我国于 2008 年已消除了丝虫病, NEML 未纳入抗丝虫病药, WHO EMLc 则纳入了该类药。

通过 2 个目录药品品种数的对比, 不难发现 WHO EMLc 并不完全适合我国, 直接借鉴存在安全隐患。本研究认为, 无论是修订基本药物目录还是制定中国版儿童基本药物目录, 都应考虑我国疾病谱及儿童用药的循证证据。

2.4 收录剂型及规格

2.4.1 药品剂型 虽然 2018 年版 NEML 细化了药物剂型, 纳入了更多的分散片、咀嚼片、口腔崩解片等, 但整体而言, NEML 剂型不如 WHO EMLc 丰富和灵活, 具体体现在以下三方面: ①WHO EMLc 包含独有的适宜儿童使用的剂型, 如刻痕片、可压碎片、含化片、透皮贴剂等, NEML 并未收录。②WHO EMLc 的药物剂型更加细化。以注射剂型为例, WHO EMLc 将其分为注射液、注射用无菌粉末、静脉注射剂、肌内注射剂、皮下注射剂等多种剂型, NEML 仅将其分为注射液、注射用无菌粉末(含冻干粉针剂)2 种剂型。③针对同一药物的具体剂型, WHO EMLc 基本都有口服溶液剂, 而 NEML 的口服液、混悬剂、口服粉剂却较为少见。以 10 种抗微生物药为例, WHO EMLc 更倾向选择口服液、混悬液、口服粉剂、固体口服剂等口服溶液剂, NEML 则以片剂和胶囊剂为主, 后者不利于提高儿童用药的依从性。NEML 与 WHO EMLc 典型抗微生物药剂型的比较见表 4。

2.4.2 药品规格 在药品规格的设置方面, 两份目录存在两点相似之处。①2 个目录基本考虑到了儿童小剂量服用的特殊需求, 均收录了小规格药物, 并且 NEML 中药物规格相对更小。如 2018 年版 NEML 新增了 0.075 g 的克林霉素小剂量分散片, 其规格为 WHO EMLc 的一半, 更加贴近儿童临床实际需要。②2 个目录均在一定程度上考虑了剂型和规格的互补性。如螺内酯, 我国有 12、20 mg 规格的片剂, 但新生儿需要的剂量仅为 1~2 mg/kg<sup>[13]</sup>, 如果药师将螺内酯片碾碎或掰开使用, 可

表 4 NEML 与 WHO EMLc 典型抗微生物药剂型的比较

Tab 4 Comparison of dosage forms of typical antimicrobial drugs between NEML and WHO EMLc

| 药品名称     | NEML 剂型               | WHO EMLc 剂型        |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 阿莫西林     | 片剂、胶囊、颗粒剂、干混悬剂        | 口服粉剂、固体口服剂、注射用无菌粉末 |
| 克林霉素     | 片剂、胶囊、分散片、注射液、注射用无菌粉末 | 胶囊、注射液、口服液         |
| 头孢氨苄     | 片剂、胶囊、颗粒剂             | 混悬剂、固体口服剂          |
| 阿奇霉素     | 片剂、胶囊、肠溶(片剂、胶囊)       | 胶囊、口服液             |
| 复方磺胺甲噁唑片 | 片剂                    | 注射液、口服液、片剂         |
| 利福平      | 片剂、胶囊                 | 固体口服剂              |
| 环丙沙星     | 片剂、胶囊、注射液、氯化钠注射液      | 口服液、静脉输液、片剂        |
| 甲硝唑      | 片剂、胶囊、氯化钠注射液          | 注射液、口服液、片剂         |
| 奥司他韦     | 胶囊、颗粒剂                | 口服粉剂               |
| 恩替卡韦     | 片剂、分散片、胶囊             | 口服液、片剂             |

能致使给药剂量难以精确掌握,带来安全隐患。WHO EMLc 虽然没有纳入螺内酯片的较小规格,但通过补充口服液,以便于儿童临床分剂量使用。NEML 收录对乙酰氨基酚的口服溶液剂、干混悬剂、混悬液亦是同理。以克林霉素、螺内酯、对乙酰氨基酚为例,NEML 与 WHO EMLc 中规格的比较见表 5。

表 5 NEML 与 WHO EMLc 克林霉素、螺内酯、对乙酰氨基酚规格的比较

Tab 5 Comparison of specification of clindamycin, spironolactone and paracetamol between NEML and WHO EMLc

| 药品名称   | NEML 规格                                                                                              | WHO EMLc 规格                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 克林霉素   | (盐酸盐)片剂、胶囊:0.075,0.15 g<br>(盐酸盐/棕榈酸盐)分散片:0.075,0.15 g<br>(盐酸盐)注射液:0.15 g/2 mL<br>(盐酸盐)注射用无菌粉末:0.15 g | (盐酸盐)胶囊:150 mg<br>(磷酸盐)注射液:150 mg/mL<br>(棕榈酸盐)口服液:75 mg/5 mL |
| 螺内酯    | 片剂:12,20 mg                                                                                          | 口服液:5 mg/5 mL、10 mg/5 mL、25 mg/5 mL<br>片剂:25 mg              |
| 对乙酰氨基酚 | 片剂:0.5 g<br>颗粒剂:0.1 g<br>口服溶液剂:2.4 g/100 mL<br>干混悬剂、混悬液                                              | 口服液:120 mg/5 mL、125 mg/5 mL<br>栓剂:100 mg<br>片剂:100~500 mg    |

2.5 药品生产企业数目

对 NEML 目录中药品的生产企业数目进行分析。因儿童用药的规格小,药品生产过程中含量均匀性和准确性要求较高、工艺相对复杂,导致生产成本低,生产儿童小规格药品企业数偏少。因此,本研究以儿童专用药(NEML)/儿童专用规格(WHO EMLc)为例,对其药品生产企业数目进行分析。WHO EMLc 中苄星青霉素、硫酸锌、泼尼松龙 3 种药物含有仅限儿童使用的规格。在我国有数十家药品生产企业生产硫酸锌,而 WHO EMLc 规定的苄星青霉素和泼尼松龙并未有企业生产。NEML 中 4 种化学药品与生物制品的儿童专用药入选规格为 6 种,4 种为独家产品,另外 2 种分别有 2 家和 3 家企业生产,6 种儿童专用药的平均生产企业数仅为 1.5 家。NEML 与 WHO EMLc 的儿童专用药的剂型、规格、生产

企业数见表 6。

表 6 NEML 与 WHO EMLc 的儿童专用药的剂型、规格及生产企业数

Tab 6 Dosage, specification and number of manufacturers child-specific drugs in NEML and WHO EMLc

| 目录       | 药品名称             | 剂型       | 规格                  | 生产企业,家 |
|----------|------------------|----------|---------------------|--------|
| WHO EMLc | 苄星青霉素            | 注射用粉剂    | 900 mg青霉素(=120 万 u) | 0      |
|          |                  |          | 5 mL/瓶              |        |
| NEML     | 硫酸锌              | 固体口服剂    | 20 mg               | >10    |
|          | 泼尼松龙             | 口服液      | 5 mg/mL             | 0      |
|          | 小儿复方氨基酸(18AA-I)  | 注射液      | 20 mL:1.348 g(总氨基酸) | 2      |
|          | 小儿复方氨基酸(18AA-II) | 注射液      | 50 mL:3.0 g(总氨基酸)   | 1      |
|          | 枸橼酸咖啡因           | 注射液      | 20 mg/mL            | 3      |
|          | 牛肺表面活性剂          | 注射用冻干粉针剂 | 70 mg               | 1      |
|          | 培门冬酶             | 注射液      | 2 mL:1 500 u        | 1      |
|          |                  | 注射液      | 5 mL:3 750 u        | 1      |

由此可知,WHO EMLc 推荐的部分儿童专用规格在我国并未生产,NEML 中儿童专用药的独家品种比例大,这在一定程度上体现了我国儿童专用药品种少、规格少,直接原因在于企业在儿童药物上获取的利润低。这不利于医疗机构的采购,可能致使儿童用药可及性降低。结合 2 个目录药物的剂型、规格分析,本研究认为,有倾向性和有针对性地增加 NEML 中儿童品种和规格,同时鼓励企业研发和生产适宜儿童的药物剂型是解决该问题的重要途径。

3 讨论

虽然 NEML 与 WHO EMLc 在制定时所参考的疾病谱、药物遴选原则、管理制度等诸多方面均存在较大差异,且该差异有一定的合理性,也符合现实情况,但同时也要看到,WHO EMLc 在药物临床应用方面存在明显的优势,对提升儿童基本用药可及性、体现儿童用药特点提供了良好助力。因此,我国相关部门应借鉴 WHO EMLc 的成熟经验,在 NEML 中新增标注符号、扩宽药物剂型、实施抗微生物药分类管理,并适时推出中国版儿童基本药物目录,从而为进一步提升我国儿童基本药物的可及性、安全性打下坚实的基础。

3.1 新增标注符号,保证儿童用药使用准确

WHO EMLc 在药品名称前缀或后缀使用标注符号对儿童用药临床应用进行限制,包括典范药、替代药、专用药或专用剂型、使用年龄及体质量等信息,这对临床合理使用儿童用药具有指导意义。NEML 可借鉴 WHO EMLc 的标注原则,依据临床循证证据,对有年龄、体质量等限制使用的药物分别使用特殊符号加以强调,防止不同年龄儿童用药混乱,减少相同年龄儿童体质量差异带来的用药风险,提高儿童用药安全性;也可对临床安全性、有效性、经济性突出的药物使用特殊符号加以强

调,促进医师临床合理使用儿童用药。

### 3.2 拓宽药物剂型,提升儿童用药可获得性

与 WHO EMLc 相比,我国 NEML 纳入的适合儿童使用的剂型相对缺乏。同时,儿童药品规格的缺失,往往造成儿童用药出现“半粒、半片”的现象,不仅剂量难以把握,而且可能会破坏原有剂型的释药方式,导致潜在风险的发生<sup>[14]</sup>。为解决此类问题,WHO EMLc 中大部分药物均有口服溶液剂,可准确定量,且有助于提高用药依从性。这提示我国可对比 WHO EMLc 中已有的小规格制剂和口服溶液剂,补充适合儿童使用的口服溶液剂,并纳入更多的小剂量、小规格制剂,以充分满足儿童这一特殊群体的基本用药需求。

### 3.3 实施抗微生物药分级管理,避免儿童抗微生物药的滥用

抗微生物药是广泛应用临床的治疗各种感染性疾病的重要药物,但随着抗微生物药的广泛使用,耐药性问题也随之而来,而且越来越严重<sup>[15]</sup>。因而儿童抗微生物药临床使用的首要任务是规范和合理地使用抗微生物药,使得现有抗微生物药能够保持较好的治疗效果。WHO EMLc 将抗微生物药分为可用类、慎用类、备用类,反观我国 NEML,仅关注了抗微生物药临床使用合理性,较少从耐药细菌的视角实施抗微生物药管理。故而,在未来完善基本药物目录的过程中,我国可按照易滥用程度实施儿童抗微生物药分类管理,并对各类别药物的使用提出相应建议,以确保针对感染性疾病使用正确的抗微生物药,从而增强疗效、减少耐药细菌的发展,并保护其他药物耐药时最后治疗药物的有效性,以确保最佳利用抗微生物药来抵制细菌耐药性的发展。

### 3.4 适时把握时机,推出儿童基本药物目录

WHO 自 2007 年开始针对儿童制定 EMLc,共先后颁布了 6 版目录,这标志着 WHO 持续关注儿童这一特殊群体的基本用药及安全用药。在我国儿童用药问题依旧严峻的情形下,2017 年医疗机构上报 0~14 岁儿童不良反应报告 12.9 万份,占不良反应报告总数的 10.5%<sup>[16]</sup>,而我国迄今尚未推出中国版儿童基本药物目录。因此,在修订完善基本药物目录过程中,我国应参考 WHO EMLc 的制定标准和方法,遵循我国儿童疾病谱和用药特点,充分考虑基本国情和保障能力,适时推出中国版儿童用药基本目录,以完善我国国家基本药物制度,从而保障儿童用药安全、有效、经济、方便。

### 参考文献

- [1] 国家统计局.中国统计年鉴:2018[EB/OL].(2018-10-24)[2019-05-03].<http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2018/index.htm>.
- [2] 国家卫生健康委员会.2016 年 2 月 24 日国家卫生计生委

例行新闻发布会文字实录[EB/OL].(2016-02-24)[2019-07-03].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/xwdt/201602/72885a2c88e14b53b25f31cedb76eb80.shtml>.

- [3] 胡泊洋,王晓玲,郭春彦,等.2012 版《国家基本药物目录》中成药中儿童适宜品种的文献分析[J].中国药房,2015,26(12):1595-1598.
- [4] 陈哲,谢晓慧,王晓玲,等.《国家基本药物目录》(2012 年版)中适宜儿童使用的化学药品和生物制品的分析[J].中国临床药理学杂志,2015,31(17):1786-1788.
- [5] 国家卫生健康委员会.关于印发国家基本药物目录(2018 年版)的通知[EB/OL].(2018-09-30)[2019-05-01].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [6] WHO. 6th WHO essential medicines list for children[EB/OL].(2017-03)[2019-05-03].<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- [7] 冯真英,林玉婵,叶少玲,等.硫酸镁、前列腺素 E 和西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的疗效比较[J].中国药物经济学,2017,12(2):26-29.
- [8] 张建华,胡润芳.关注婴幼儿期抗生素使用对儿童哮喘发病的影响[J].临床儿科杂志,2015,33(2):101-104.
- [9] 程译文,凌宗欣.肠道菌群与婴幼儿过敏性疾病[J].中国微生物学杂志,2016,28(3):352-355.
- [10] 世界卫生组织.儿童:降低死亡率[EB/OL].(2018-09-19)[2019-07-03].<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
- [11] SONG P, THEODORATOU E, LI X, et al. Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis[J]. J Glob Health, 2016, 6(2): 1-13.
- [12] 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.
- [13] 中国国家处方集编委会.中国国家处方集:化学药品与生物制品卷:儿童版[M].北京:人民军医出版社,2013,180-181.
- [14] 林艳.药片分剂量准确性考察及对儿童用药安全的影响[D].杭州:浙江大学,2014.
- [15] 赵杰余,郑加豪,徐瑞双,等.我院抗菌药物分级管理实施效果分析[J].海峡药学,2018,30(2):290-292.
- [16] 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:2017 年[EB/OL].(2018-04-19)[2019-05-03].[http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419\\_20011.html](http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419_20011.html).

(收稿日期:2019-06-01 修回日期:2019-07-09)

(编辑:刘明伟)