

WHO、英国、中国国家处方集儿童版的比较研究与借鉴[△]

孟鑫如^{1,2*}, 霍记平¹, 史卫忠¹, 赵志刚^{1#}(1.首都医科大学附属北京天坛医院药学部,北京 100050;2.北京新世纪妇儿医院药剂科,北京 100102)

中图分类号 R925 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1158-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.02

摘要 目的:为我国儿童处方集的更新修订提供参考,为我国医疗机构制订本机构的处方集提供借鉴。方法:通过比较《世界卫生组织(WHO)儿童示范处方集》(2010版)(WMFc)、《英国国家处方集(儿童版)》(2016—2017版)(BNFc)、《中国国家处方集(儿童版)》(2013版)(CNFc)的遴选原则、目录、章节、药品项目、处方集数量和重合药品,提出我国处方集更新修订和医疗机构处方集制订的意见。结果与结论:WMFc为安全、有效和经济,BNFc为准确、最新,CNFc的遴选原则为安全、有效、经济、适宜;三个处方集的目录包括引言、总论、各论等内容,但具体内容或描述有所不同,如在各论中,WMFc分为27章、BNFc分为16章、CNFc分为20章;WMFc章节目录按照解剖-治疗-化学代码分类(ATC)法进行分类,BNFc按器官系统和疾病排列,CNFc章节则是根据疾病治疗系统进行分类,三本处方集均有的章节包括神经系统疾病用药、内分泌系统用药、呼吸系统用药等15章,CNFc独有的章节为“口腔科疾病用药”;三本处方集药品项目均包括药品名称、适应症、用法用量、禁忌证、不良反应、注意事项、制剂与规格等,与CNFc比较,WMFc独有的包括ATC法编号、相互作用、肝损害等项目,BNFc中独有的包括药理作用、相互作用、过敏等项目;WMFc收载药品271种、CNFc收载847种、BNFc收载955种,其中WMFc与CNFc重合166种、BNFc与CNFc重合359种、WMFc与BNFc重合174种,三本处方集均重合药品有141种。在修订或制订处方集时,不能生搬硬套,而要根据我国国情修订处方集,合理参考WMFc、BNFc处方集遴选原则,定期或实时更新我国处方集,规范处方集药品准入标准,合理增加药品品种,同时呼吁国家相关部门提高对儿童药品说明书的制订标准。

关键词 英国国家处方集(儿童版);WHO儿童示范处方集;中国国家处方集(儿童版);更新修订;比较;研究

Comparative Study and Reference of Children's Edition of WHO, British and Chinese National Formulary
MENG Xinru^{1,2}, HUO Jiping¹, SHI Weizhong¹, ZHAO Zhigang¹(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2.Dept. of Pharmacy, Beijing New Century Women's and Children's Hospital, Beijing 100102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the revision of China National Formulary for Children and make a sample for Chinese medical institutions to formulate their own formulary. METHODS: The suggestions on formulary revision and the formulation of formulary in medical institutions were put forward through comparing the selection principle, catalogues, chapters, drug items, formulary quantity and coincident drugs of *World Health Organization (WHO) Model Formulary for Children* (2010 edition) (WMFc), *British National Formulary (Children edition)* (2016-2017 edition) (BNFc), *Chinese National Formulary (Children edition)* (2013 edition) (CNFc). RESULTS & CONCLUSIONS: The selection principle of WMFc was safe, effective and economical; that of BNFc was accurate and up-to-date, that of CNFc was safe, effective, economical and appropriate. The catalogues of three formularies included introduction, outline and separated section, but the contents or descriptions were different. For example, in separated section, WMFc was divided into 27 chapters, BNFc was divided into 16 chapters and CNFc was divided into 20 chapters. The chapters and catalogues of WMFc were classified according to ATC; those of BNFc were classified according to organ system and disease arrangement; those of CNFc were classified according to disease treatment system. 15 chapters of three formularies were the same, such as drug for nervous system diseases, drug for endocrine system and drug for respiratory system. The unique chapter of CNFc was "drugs for stomatological diseases". The drug items of three formularies included drug name, indications, usage and dosage, contraindication, ADR, matters need attention, preparation and specifications, etc. Compared with CNFc, unique chapters of WMFc included ATC numbering, drug interaction, liver injury, etc.; those of BNFc included pharmacological action, interaction, allergy, etc. WMFc contained 271 drugs, CNFc 847 drugs and BNFc 955 drugs. Among them, there were 166 overlaps between WMFc and CNFc, 359 between BNFc and CNFc, 174 between WMFc and BNFc. There were 141 same drugs in the three formularies. When revising or formulating formulary, our country should not

copy them mechanically, but should revise formulary according to our national conditions. It is necessary to refer to selection principles of WMFc and BNFc, update our children's formulary in certain or real time, standardize drug access criteria of formulary, rationally increase the variety of drug

[△] 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 7171004)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:010-51783366。E-mail:xinru.meng@ncich.com.cn

通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:医院药事管理、临床药学。电话:010-59918036。E-mail:1022zzg@sina.com

and call on the relevant departments of the state to improve the standards for the formulation of drug instructions for children.

KEYWORDS *British National Formulary (Children edition)*; *WHO Model Formulary for Children*; *Chinese National Formulary (Children edition)*; Update and revision; Comparative; Study

儿童作为一个特殊群体,因其生理结构特点,对合理用药的要求较成人更高。目前我国儿童用药品种少、剂型少、超说明书用药、无儿童用药数据时用成人剂量调整后剂量使用的情况广泛存在,导致儿童用药不合理,为儿童安全用药带来了隐患。鉴于此,2011年卫生部委托《中国国家处方集》编委会办公室,根据世界卫生组织(WHO)关于制定国家处方集指导临床合理用药的倡导与建议,参考《WHO儿童示范处方集》(WMFc)和《英国国家处方集(儿童版)》(BNFc)编写了我国第一部《中国国家处方集(儿童版)》(CNFc),其自2013年出版发行以来,为我国儿童合理用药提供了参考,促进临床医师处方用药更加合理,使儿童用药做到有据可查。因BNFc更新较快,且CNFc中总论部分引入了一系列规章和规范性文件,如《医疗机构药事管理规定》《抗菌药物临床应用指导原则》《处方管理办法》等^[1],随着我国医疗体制的不断健全,相应的法律法规会有更新,而这些更新需要体现在CNFc中。WMFc为指导全球的示范处方集,为各个国家制定本国的处方集提供了范本,其收录的药品是基于全球的儿童基本药物,我国CNFc的编写参考了WMFc,自2013年起历经数年,在我国CNFc急需进行更新的形势下,WMFc仍然可以被用来提供参考以完善CNFc的修订。本文主要通过比较WMFc、BNFc、CNFc在发展历程、药品项目等方面的异同,为我国儿童处方集的更新修订提供参考,也为我国医疗机构制订本机构的处方集提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

《WHO儿童示范处方集》(*WHO Model Formulary for Children*,简称WMFc)^[2]、《英国国家处方集(儿童版)》[*British National Formulary (Children edition)*,简称BNFc]^[3]、《中国国家处方集(儿童版)》(简称CNFc)^[1],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,比较三本处方集的发展历程、目录、章节、药品项目等方面的异同,统计WMFc、BNFc、CNFc中的药品,并对处方集的药品数量、重合药品进行比较。

2 结果

2.1 处方集发展历程等项目比较

儿童处方集发展历程、遴选原则、委员组成、更新周期比较结果见表1。

2010年6月18日,WHO发布的首个WMFc是在2009年《WHO儿童基本药物目录》的基础上建立的,

表1 儿童处方集发展历程、遴选原则、委员组成、更新周期比较

Tab 1 Comparison of the development, selection principle, membership composition and renewal cycles of children's formulary

目录	发展历程	遴选原则	委员组成	更新周期
WMFc	2010年版《WHO儿童示范处方集》是基于2009年第二版《WHO儿童基本药物示范目录》建立的	安全、有效、经济	学术界、研究机构和医学及药物专业方面获得认可的专家	无
BNFc	2005年9月,第一版《英国国家处方集(儿童版)》 2018年9月《英国国家处方集(儿童版)》(2018-2019版)	准确、最新	儿科处方集委员会包括有儿科背景的药学、医学、护理学代表,非专业代表、药品、保健品监管机构,英国卫生部	纸质版每年更新1次,电子版每月更新
CNFc	2013版《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)》	安全、有效、经济、适宜	儿科学科带头人和资深权威专家	无固定周期

WMFc的出版提供了有关如何使用基本药物治疗0~12岁儿童疾病的信息^[4],WMFc的发布意味着全世界的儿科医务工作者首次可以获得有关儿童基本药物目录中收录的药物的推荐用途、剂量、不良反应和禁忌证的标准化信息,供儿童使用,具有重要意义。

2005年,第1版BNFc由英国医学会、大不列颠皇家药学会、儿科与儿童健康皇家学院(Royal college of paediatrics and child health, RCPCH)及新生儿与儿科药师协会联合出版。之后每年更新1次纸质版,同时,为了保证信息的准确性,国家临床研究所(National institute for clinical excellence, NICE)每月要更新1次电子版数据库^[5]。

我国儿童处方集是卫生部医政司于2011年委托《中国国家处方集》编委会办公室组织编写的,编委会组织全国150余名有儿科学科带头人和资深权威专家成立儿童处方集编写委员会,召开了60多次会议,特别是2012年召开了来自全国30个省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团的300余名临床药理学专家参加的全国征求意见会,最终于2013年发布。参会专家涉及卫生部医疗机构临床各诊疗科室,儿童疾病系统共20余个专业。收录的药品涵盖了国家基本药物目录、医保目录及临床治疗需要的药物^[1]。

2.2 处方集目录比较

WMFc、BNFc、CNFc三者的目录包括引言、总论、各论、附录(WMFc无)、索引等内容。

2.2.1 处方集引言 ①BNFc和WMFc的引言部分包括了“致谢”和“版本变化”,CNFc为我国第1版,无版本变化。②BNFc引言部分有“如何构建BNF出版物(证据等级委员会组成)”,介绍了与处方集相关的各委员会、组织机构、专家组成,以及信息的来源、证据分级等内容;

CNFc 仅在引言中的前言部分用一句话概述了编写委员会的人员组成情况,无证据等级信息。③WMFc 中有“选定的 WHO 相关利益出版物说明”,描述了药品信息的出处;CNFc 仅在“使用指南”和前言中描述 CNFc 突出特点时提到了主要引用资料。WMFc、BNFc、CNFc 目录中引言部分比较见表 2(“√”表示处方集中有此相关内容,下同)。

表 2 WMFc、BNFc、CNFc 目录中引言部分比较

Tab 2 Comparison of introduction among the catalogues of WMFc, BNFc and CNFc

引言内容	WMFc	BNFc	CNFc
编委会名单		√	√
序			√
选择相关出版物利益说明	√		
缩写	√		
前言			√
使用指南	√	√	√
致谢	√	√	
如何构建 BNFc 出版物(证据等级委员会组成)		√	
处方集介绍	√		
版本变化	√	√	

2.2.2 处方集总论 ①WMFc 与 CNFc 重复的内容为儿童药物治疗的影响因素(吸收、分布、代谢、排泄)。②CNFc 和 BNFc 相似的内容为孕产妇与儿科学用药管理、处方开具标准、管控药品及药品依赖性、药品不良反应、肝肾功能不全的患儿用药。③CNFc 中有而 BNFc、WMFc 中无的内容为抗菌药物临床应用管理办法,医疗机构药事管理的规定,美国 FDA 妊娠期药物安全性分级;BNFc 中有而 CNFc 和 WMFc 中无的内容为药品供应、急救药品供应、孕期、哺乳期处方开具标准、姑息治疗中处方开具标准、兴奋剂应用、口腔科诊疗处方开具标准、静脉输液药品使用指南(CNFc 中静脉输液相关内容收集在附录中)。④CNFc 该部分内容更多是以法律法规的形式出现,但在该部分“儿童用药相关事项”的描述中涵盖了儿童用药特点、用药注意事项、用药剂量、儿童药动学及孕妇及哺乳期妇女用药对胎儿及婴儿的影响等内容,非常实用,不可或缺。CNFc、BNFc、WMFc 目录中总论部分比较见表 3。

2.2.3 处方集各论 三本处方集均以疾病为导向,引出相关药品介绍。按照儿科疾病系统和用药特点,WMFc 分为 27 章,BNFc 分为 16 章,CNFc 分为 20 章。

2.2.4 处方集附录 ①WMFc 无附录。②CNFc 和 BNFc 均有的内容为药物相互作用和发放药品提示标签。③CNFc 中有而 BNFc 中无的内容为国家基本药物目录、儿科临床常用药物监测的药动学参数、常用药物皮肤敏感试验、静脉给药注意事项、特殊药品目录。④BNFc 附录中有而 CNFc 中无的内容为边缘产品、牙科医师处方集、有处方权护士的处方集、非医疗处方。CNFc、BNFc、WMFc 目录中附录部分比较见表 4。

表 3 WMFc、BNFc、CNFc 目录中总论部分比较

Tab 3 Comparison of outline among the catalogues of WMFc, BNFc and CNFc

总论内容	WMFc	BNFc	CNFc
儿童药物治疗的影响因素(吸收、分布、代谢、排泄)	√		√
处方开具的标准		√	√
处方书写	√	√	√
药品供应		√	
急救药品供应		√	
管控药品及药品依赖性		√	√
药品不良反应		√	√
静脉输液药品使用指南		√	
肝功能损害处方开具标准		√	√
肾功能损害处方开具标准		√	√
孕期、哺乳期处方开具标准		√	√
姑息治疗中处方开具标准		√	
兴奋剂应用		√	
口腔科诊疗处方开具标准		√	
抗菌药物临床应用管理办法			√
关于医疗机构药事管理的规定			√
卫生部关于加强孕产妇及儿童临床用药管理的通知			√

表 4 WMFc、BNFc、CNFc 目录中附录部分比较

Tab 4 Comparison of separated section among the catalogues of WMFc, BNFc and CNFc

附录内容	WMFc	BNFc	CNFc
药物相互作用		√	√
国家基本药物目录			√
常用药物的皮肤敏感试验			√
静脉给药注意事项			√
特殊药品目录			√
儿科临床常用药物监测的药动学参数			√
药品使用提示标签		√	√
边缘产品		√	
牙科医师处方集		√	
有处方权护士的处方集		√	
非医疗处方		√	

2.2.5 处方集索引 ①三本处方集均有英文索引。②BNFc 和 CNFc 中相同部分为按疾病名称索引。③BNFc 索引中单独有的内容为专有制造商索引、绿色通道药品生产商索引。④CNFc 索引中单独有的内容为名称缩略语,而 WMFc 则记录在引言部分。⑤BNFc“药品索引”中会在可以查到药品具体信息的页码上加黑,且自 BNFc(2015—2016 版)后,一种药品信息只出现在一个章节内,以方便患者查询;而 CNFc 对于在不同章节出现的同一药品,药品名称后会标注不同的页数,实际上仅有 1 个页码上显示详细信息,但该页码未作特殊标记,使用者会在不同的页码间翻看查找信息,不方便使用。CNFc、BNFc、WMFc 目录中索引部分比较见表 5。

2.2.6 其他 BNFc 的底页有 4 张黄色的不良反应报告表、新生儿生命支持流程图、儿童体表面积值表及社区医疗救护表,方便查询。

2.3 章节比较

2.3.1 章节分类根据及汇总比较 WMFc 章节目录按

表5 WMFc、BNFc、CNFc目录中索引部分比较

Tab 5 Comparison of index parts among the catalogues of WMFc, BNFc and CNFc

索引内容	WMFc	BNFc	CNFc
药品/疾病英文索引	√	√	
药品名称中英文索引			√
疾病名称中文索引			√
名称缩略语			√
专有制造商索引		√	
绿色通道药品生产商		√	

照解剖-治疗-化学代码分类法(ATC法)进行分类^[6];BNFc的章节按器官系统和疾病排列^[9];CNFc章节是根据儿科学特点,以及各级儿科医师和全科医师的基本需要,按照疾病治疗系统分类^[4]。

2.3.2 三本处方集均有的章节 三本处方集中的章节汇总统计见表6。

表6 WMFc、BNFc、CNFc章节比较

Tab 6 Chapter comparison of WMFc, BNFc and CNFc

章节	WMFc	BNFc	CNFc
1新生儿疾病用药	√		√
2神经与精神疾病用药	√	√	√
3呼吸系统疾病用药	√	√	√
4消化系统疾病用药	√	√	√
5心血管系统疾病用药	√	√	√
6内分泌及遗传代谢疾病用药	√	√	√
7血液系统疾病用药	√	√	√
8风湿免疫性疾病用药	√	√	√
9泌尿系统疾病用药	√	√	√
10感染疾病用药	√	√	√
11肿瘤用药	√	√	√
12肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药	√		√
13眼科疾病用药	√	√	√
14耳鼻咽喉疾病用药	√	√	√
15口腔科疾病用药			√
16皮肤科疾病用药	√	√	√
17麻醉用药	√	√	√
18免疫制剂与疫苗	√	√	√
19急救与中毒救治用药	√	√	√
20诊断用药			√
21肌肉骨骼系统用药		√	
22抗过敏药物	√		
23抗偏头痛药物	√		
24血液制品和血浆替代品	√		
25防腐消毒剂	√		
26肌肉松弛剂(外周作用)和胆碱酯酶抑制剂	√		
27腹膜透析液	√		
28维生素和矿物质	√		

需要注意的是,因处方集的分类依据不同,故本文将处方集中的相同章节进行统一归纳汇总。如:CNFc中第二章为“神经与精神疾病用药”、WMFc中的第五章为“抗惊厥药/抗癫痫药”、第二十四章为“心理治疗药物”,BNFc的第四章为“神经系统疾病用药”,三本处方集相同章节为“神经系统用药”;再如CNFc第六章为“内分泌及遗传代谢疾病用药”、WMFc第十八章为“激素,

其他内分泌药物和避孕药”、BNFc第六章为“内分泌系统用药”,三本处方集同有的章节为“内分泌系统用药”。

除上述提到的神经系统疾病用药、内分泌系统用药外,三本处方集中均有的章节还包括呼吸系统疾病用药、消化系统疾病用药、心血管系统疾病用药、感染疾病用药、眼科疾病用药、耳鼻咽喉疾病用药、皮肤科疾病用药、麻醉用药、急救与中毒救治用药、血液系统疾病用药、免疫制剂与疫苗、肿瘤用药。

2.3.3 两本处方集同有的章节 除三本处方集均有的章节外,剩余章节中:①CNFc与WMFc均包含的章节为“新生儿疾病用药”“肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药”“诊断用药”“风湿免疫性疾病用药”。②CNFc与BNFc同有的章节为“泌尿系统疾病用药”。

2.3.4 各处方集独有的章节 ①CNFc独有的章节为“口腔科疾病用药”。②WMFc中独有的章节包括抗过敏药物(在CNFc“呼吸系统疾病用药”章节中)、抗偏头痛药物(在CNFc“神经与精神疾病用药”章节中)、维生素和矿物质(在CNFc“肠外肠内营养与调节水、电解质、酸碱平衡药”章节中)、利尿剂(在CNFc“心血管系统疾病用药”章节中)、血液制品和血浆替代品、防腐消毒剂、腹膜透析液,上述后三章中药品在CNFc中无对应章节。

2.3.5 特殊规定 “骨骼肌用药”在三本处方集中的章节目录划分各不相同。WMFc将“肌肉松弛剂(外周作用)和胆碱酯酶抑制剂”单独列一章,BNFc中将“肌肉骨骼系统用药”单独列为一章,CNFc将“肌肉松弛药和胆碱酯酶抑制剂”均归在“麻醉用药”一章中。

2.4 药品项目比较

2.4.1 三本处方集中相同的药品项目 三本处方集药品项目均包括药品名称、适应证、用法用量、禁忌证、不良反应、注意事项、制剂与规格。

2.4.2 WMFc与CNFc比较独有的药品项目 WMFc中有而CNFc中无的药品项目包括:ATC法编号、相互作用、肝损害、肾损害、特别注释、警告、说明、参考。

2.4.3 BNFc与CNFc比较独有的药品项目 BNFc中有而CNFc中无的药品项目包括药理作用、未被批准使用(超说明书使用或在英国未被许可使用)、相互作用、过敏、孕妇、哺乳、肝肾功能损害、治疗前评估、监测要求、使用指导、开方和调配信息、患者和护理者建议、专业特殊信息、非处方药品信息等。需要特别注意的是,CNFc虽未将“监测要求”单独列出,但注意事项中通常也包括用药期间需要监测的项目。

2.4.4 BNFc与CNFc的药品项目特点 ①CNFc在抗菌药物的适应证前会有药动学及抗菌谱等信息的介绍。②BNFc的适应证与用法用量是合并在一起的,适应证下即是不同给药途径下不同年龄的用法用量,也包含具体商品名称制剂的用法用量,如对乙酰氨基酚,常规适应证和剂量后,有商品名为PANADOL OA制剂的

适应证、给药途径、用药剂量。CNFc适应证是单独列为一项的,用法与用量为另一项,通常包括给药途径、不同年龄段的给药剂量。③虽然BNFc中无新生儿用药独立章节,仅在“呼吸系统”章节下标题“呼吸抑制,呼吸窘迫综合征和呼吸暂停”中提到新生儿用药,但对新生儿用药剂量标注却较为特殊,BNFC处方集中所有药品用法用量均是淡粉色标记,而新生儿用药则加深为深粉色标记,使读者一目了然就能知道要查询的药品有无新生儿推荐使用剂量。

2.5 处方集数量、重合药品比较

WMFc 收载药品 271 种、BNFc 收载药品 955 种、CNFc 收载药品 847 种,其中 WMFc 与 CNFc 重合 166 种、BNFc 与 CNFc 重合 359 种、WMFc 与 BNFc 重合 174 种,三本处方集均重合药品有 141 种。

2.5.1 WMFc 与 CNFc 均有收录,但 BNFc 中无收录的药品

WMFc 与 CNFc 均有收录,但 BNFc 中无收录的药品共 25 种,其中疫苗 5 种(风疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗)、特异性解毒药 2 种(二巯丙醇、去铁胺)、抗感染药 8 种(包括抗菌药物 3 种阿莫西林克拉维酸、四环素、氯唑西林,抗疟药 2 种青蒿琥酯、蒿甲醚,抗寄生虫药 2 种氯硝柳胺、噻嘧啶,抗麻风药 1 种氯法齐明)、抗肿瘤药 3 种(门冬酰胺酶、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)、局部外用制剂 2 种(杀虱药苯甲酸苄酯,防腐消毒药甲紫)、抗甲状腺药 1 种(碘化钾)、缺铁性贫血药 1 种(琥珀酸亚铁)、利尿剂 1 种(氢氯噻嗪)、腹泻用药 1 种(口服补液盐)、诊断用药 1 种(硫酸钡)。

BNFc 中收录的疫苗多为复方制剂,如水痘-带状疱疹疫苗,麻疹、腮腺炎和风疹疫苗,白喉百日咳破伤风脊髓灰质炎疫苗。

BNFc 处方集中无四环素和氯唑西林,但收录了土霉素和氟氯西林。

甲紫未在 BNFc 处方集中出现,在 2011 年版 WHO 儿童基本药物目录中甲紫也被删除,原因是委员会注意到有证据表明龙胆紫可能起致癌作用^[11-12]。虽然注意到这种药剂被广泛用作抗真菌和防腐剂,但委员会决定从名单中删除龙胆紫,而 CNFc 中仍收载有此药品。

2.5.2 WMFc 与 BNFc 均有收录,但 CNFc 中无收录的药品

WMFc 与 BNFc 均有收录,但 CNFc 中无收录的药品共 28 种,其中 2 种为疫苗(霍乱疫苗、黄热病疫苗),1 种为中药番泻叶,4 种药品未在中国上市(阿扎那韦、甲氟喹、利多卡因肾上腺素复方制剂、乙胺嗪),剩余 22 种药品中,姑息治疗药物 2 种(多库酯钠、阿米替林)、核苷类逆转录酶抑制剂 2 种(阿巴卡韦、恩曲他滨)、非特异性解毒药 1 种(活性炭)、抗肠寄生虫药 2 种(甲苯咪唑、左旋咪唑)、抗过敏药 1 种(氯苯那敏)、抗结核药 1 种(环丝氨酸)、抗逆转录病毒药中的蛋白酶抑制剂 2 种(利托那韦、洛匹那韦利托那韦复方制剂)、抗酸剂和其他抗溃疡药 1 种(氢氧化镁)、免疫制剂中的诊断试剂 1 种(结核菌素纯

蛋白衍生物)、皮肤病用药(局部)2 种(抗炎用药倍他米松、抗真菌药苯甲酸水杨酸复方制剂)、其他抗菌药 1 种(甲氧苄啶)、维生素和矿物质 1 种(氟化钠)、抗肿瘤药相关 2 种(苯丁酸氮芥、别嘌醇)、消毒剂 1 种(戊二醛);新生儿特殊用药 1 种(咖啡因)。

有些药品临床上不常规使用,如戊二醛、氟化钠等。戊二醛消毒液作为一种新型、高效、低毒的中性强化外用消毒液,用于诊疗器械、卫生用品等的消毒与灭菌,对人体皮肤和黏膜有刺激性,且 CNFc 中未收录卫生用消毒剂。氟化钠在 BNFc 中为口腔科龋齿用药。

有些药物是临床常用但未被收录在处方集中,如枸橼酸咖啡因、结核菌素纯蛋白衍生物、甲苯咪唑、氯苯那敏、活性炭、甲氧苄啶等。枸橼酸咖啡因是一种呼吸兴奋剂,具有较长的半衰期和较宽的安全系数,并且不良反应的发生率较低,用于治疗早产新生儿原发性呼吸暂停。此外,咖啡因对年龄低于 11 岁患儿的精细运动协调、视觉运动整合、视觉感知和视觉空间组织的测试表现更好^[7]。2016 欧洲呼吸窘迫综合征管理指南提出,“为了顺利撤机,推荐使用咖啡因”^[8];结核菌素纯蛋白衍生物是专供结核病流行病学调查及临床疑似结核患者诊断的用药。2016 年 12 月,美国胸科学会(ATS)、美国感染病学会(IDSA)以及美国疾病控制与预防中心(CDC)共同发布了成人和儿童结核病的诊断指南,该指南与中华人民共和国卫生行业标准——肺结核诊断(WS288-2017)均提出结核菌素皮肤试验是结核感染的判断标准;2017 年 9 月,WHO 发布了预防性化学疗法控制风险人群土源性寄生虫感染指南,指南针对预防性化学疗法作为风险人群土源性寄生虫感染流行地区公共健康干预措施提供全球性的循证指导建议,该指南提到“最常用于治疗儿童肠道蠕虫感染的驱虫药是苯并咪唑(阿苯达唑和甲苯咪唑),阿苯达唑和甲苯咪唑在 12 个月的儿童中以适当的剂量耐受良好,仅报告轻微和短暂的副作用”;过敏性鼻炎的药物治疗,涉及到第一代抗组胺药,包括苯海拉明、氯苯那敏、羟嗪、溴苯那敏等,这些都是非处方药,既可作为单一药物,也可与其他药物联合使用。此类药物相互之间的效果相似,只有很小的差异^[9];在 up-to-date 循证医学数据库中,扑尔敏被用于治疗 2 岁以上儿童的过敏症状、过敏性鼻炎。活性炭是一种高吸附性粉末,由过热的、高表面积的多孔颗粒制成,通过有机材料的热解产生。其广泛的表面区域覆盖着碳基基团,该基团还包括在接触几分钟内吸附化学物质的功能基团(例如羰基、羟基),防止胃肠道吸收和随后的毒性^[10]。美国肝病研究会(AASLD)在其发布的 2011 年版急性肝衰竭指南更新中提出“对于已知乙酰氨基酚过量或在就诊 4 小时内疑似对乙酰氨基酚过量的患者,在开始给 N-乙酰半胱氨酸(NAC)前先给活性炭(I)”。甲氧苄啶在国外资料中可用于年龄 >6 个月的婴儿、儿童、青

少年急性中耳炎;治疗2个月以上婴儿、儿童、青少年的简单尿路感染(最好是使用磺胺甲噁唑甲氧苄啶复合制剂),且国外有口服液体剂型供儿童使用,而我国仅有片剂和原料药。

其他药品如抗结核药环丝氨酸不易产生耐药性,但是神经系统毒性较大;抗逆转录病毒药中的蛋白酶抑制剂、抗肿瘤药物别嘌醇等属于专科用药,是否需要添加到CNFc中需要根据CNFc药品收录的准入标准,结合我国国情、现有指南、疾病谱进行综合考虑。

3 讨论

3.1 不能生搬硬套,要根据我国国情修订处方集

不能直接套用WMFc、BNFc中的内容,要根据我国实际情况,修订适合我国国情的CNFc。

BNFc目录中“有非医疗处方、有处方权护士的处方集、牙科医师处方集、边缘产品”等内容,在英国,能够开具处方的主体包括独立处方者和非独立处方者。独立处方者指医师,非独立处方者主要指药师和护士,两者之间建立一种合作关系,经患者同意后可由非独立处方者继续为患者服务,包括开具处方^[13]。而在我国,非处方药可以在药师指导下购买,处方药是需要有处方权的医师进行开具。

在BNFc收录的药品中,还包括医疗器械(峰值流量计、筒式吸舒、皮下注射胰岛素笔、血液监测试纸、尿分析试纸)、避孕药品、保健品(褪黑素等)、化妆品、奶粉等,CNFc中未收录相应内容。

对于WMFc中的“血液制品和血浆替代品”“防腐消毒剂”“疫苗”,在我国分别由不同的机构负责管理,由国家药品监督管理局负责药品、医疗器械、化妆品的管理;疫苗由国家疾病预防控制中心负责管理;消毒产品由国家卫生和计划生育委员会管理,是否纳入CNFc中,需要进一步结合儿童用药现状进行考虑。

笔者建议我国可以借鉴WMFc中“选择世卫组织相关利益出版物说明(Selected who publications of related interest)”和BNFc中的“如何构建BNF出版物(证据等级委员会组成)”这两部分内容。在引用其他出版物作为参考时,注明相关利益说明,对所使用证据的等级提前予以说明,可以使读者一目了然,增加循证用药的可信度,增加读者对指南的信赖程度。

3.2 参考WMFc、BNFc处方集遴选原则

引入循证药学的方法,规范药品遴选的公开、透明原则。对于新增或删除的药品需要编委会提供决议结果,做到信息公开化、透明化,有据可查;对于所有参与遴选的专家需要填写利益冲突说明,说明对所提交的药物未收到任何机构组织的支持,无相关经济联系,从而最大程度上保证患者用药的安全性、有效期、经济性。

3.3 及时更新我国处方集

规定我国CNFc的更新周期,保证更新速度快,便于临床使用。可借鉴BNFc,有专门的委员负责相应板块

的内容,进行实时更新。

我国2013年版CNFc参考资料多引自BNFc(2010—2011版),本文所引用的BNFc数据为2016—2017年版,现BNFc已更新到2018—2019年版,相应的信息需要同时更新;对于现有的内容,因我国政策的变化,内容相应改变,也需要进行变更,如脊髓灰质炎疫苗用二价脊灰减毒活疫苗(bOPV)替代三价脊灰减毒活疫苗(tOPV),并将脊灰灭活疫苗(IPV)纳入国家免疫规划^[14],我国CNFc中的“脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸(人二倍体细胞)”是三价减毒活疫苗,在此形势下就需要更新。

CNFc上相应药品右上角标注有该药属于基本药品和/或医保目录药品的信息,因我国现在执行2017年新版的医保目录和2018年版基本药物目录,所以处方集上相应标注需要同步更新。

3.4 规范处方集药品准入标准,合理增加药品品种

CNFc的序言中提到遴选的药品品种涵盖了国家基本药物、国家医保目录的全部药物和其他一些常用药物,基本满足了临床常见病、多发病及重大、疑难、复杂疾病抢救、治疗的需要。WMFc收录的药品是全球最基本的儿童用药,BNFc收录的为最新的儿童用药信息。CNFc药品的纳入,考虑了药品的可获得性和经济性,CNFc的修订目的是为指导我国已上市药品的使用,还是反映当下儿科用药情况,是仅收录我国已上市药品,还是需要兼顾儿科较新较前卫的用药,这就需要进一步规范处方集药品准入标准。同时结合我国国情、疾病谱,参考BNFc、WMFc适时增加常用药品品种,以保证临床参考使用。

3.5 呼吁国家相关部门提高对儿童药品说明书的制订标准

我国部分“药品说明书”中缺乏明确的儿童剂量和详细的不同年龄组药动学和药效学资料^[1],CNFc中部分药品的剂量参考了BNFc、WMFc中儿童用药的相关规定。2016年版《儿科人群药物临床试验技术指导原则》的制定规范和指导了我国儿科人群药物临床试验,随着试验数据的增加,药品相关部门需要提高对儿童药品说明书的制订标准,在审批儿童用药说明书时,建议着重审查适用年龄,药品使用剂量等信息,附加试验数据;对于暂无药动学数据的,建议申请部门附文献及等级高的证据,为儿童说明书的确定找到循证依据,而不是以模糊的字眼如小儿、幼儿等字样描述,从而最大程度保证儿童安全用药。

综上所述,通过本文的对比研究,可以发现CNFc在修订过程中,仍然可以继续借鉴参考BNFc、WMFc中的内容。同时为完善CNFc,我国政府相关部门也有着举足轻重的作用。CNFc为我国儿童用药提供依据,为医师合理用药提供了参考,其不仅反映一个国家的医疗卫生水平,更反映了一个国家对儿童的重视程度和这个国家的发展水平。

HPLC法同时测定辣木叶颗粒中异槲皮苷、紫云英苷和丹酚酸B的含量^Δ

杨海洋^{1*}, 刘洋^{1#}, 李梦薇¹, 李雪岩¹, 何军², 顾文宏², 尹济云²(1.北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2.云南天佑科技开发有限公司, 云南 芒市 678400)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1164-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.03

摘要 目的:建立同时测定辣木叶颗粒中异槲皮苷、紫云英苷和丹酚酸B含量的方法。方法:采用高效液相色谱(HPLC)法。色谱柱为Cosmosil-C₁₈,流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液(梯度洗脱),流速为1.3 mL/min,柱温为40℃,检测波长为260 nm,进样量为10 μL。结果:异槲皮苷、紫云英苷和丹酚酸B检测质量浓度线性范围分别为0.017~0.341、0.010~0.194、0.010~0.195 mg/mL(*r*均>0.999 0);检测限分别为0.085、0.143、0.117 μg/mL;定量限分别为0.283、0.476、0.392 μg/mL;精密度、稳定性(24 h)、重复性试验的RSD均≤2.0%(*n*=6);平均加样回收率分别为101.22%、98.76%、98.72%,RSD分别为0.66%、0.30%、0.30%(*n*=6)。结论:建立的方法简便、准确、重复性好,可用于同时测定辣木叶颗粒中异槲皮苷、紫云英苷和丹酚酸B的含量。

关键词 辣木叶颗粒;高效液相色谱法;异槲皮苷;紫云英苷;丹酚酸B;含量测定

参考文献

- [1] 《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·儿童版)[M]. 北京:人民军医出版社, 2013: 1-64.
- [2] WHO. WHO model formulary for children 2010[EB/OL]. [2018-10-28]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17151e/>.
- [3] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary for Children[M]. 2016-2017 edition. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016: I-23.
- [4] WHO. New WHO guidance to improve use of medicines for children[EB/OL]. [2018-10-28]. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/medicines_children_20100618/en/.
- [5] LENNEY W. The development of a national children's formulary[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(3): 441-445.
- [6] 王莉, 张川, 袁强, 等. 我国和WHO基本药物目录2009年版比较分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(11): 1173-1184.
- [7] EICHENWALD EC. Committee on fetus and newborn: response from committee on fetus and newborn[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(5): 10-20.
- [8] 柯华, 李占奎, 余倩, 等. 2016欧洲呼吸窘迫综合征管理指南介绍[J]. *中国新生儿科杂志*, 2017, 32(1): 76-78.
- [9] DYKEWICZ MS, FINEMAN S, SKONER DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the joint task force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. American academy of allergy, asthma, and immunology[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81(5 Pt 2): 478-518.
- [10] HENDRICKSON RG, KUSIN S. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient[EB/OL]. [2018-10-28]. https://so.uptodate.cn/contents/gastrointestinal-decontamination-of-the-poisoned-patient?search=Charcoal,%20activated&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=5.
- [11] DIAMANTE C, BERGFELD WF, BELSITO DV, et al. Final report on the safety assessment of basic violet 1, basic violet 3 and basic violet 4[J]. *Int J Toxicol*, 2009, 28(6 Suppl 2): 193S-204S.
- [12] AU W, BUTLER MA, BLOOM SE, et al. Further study of the genetic toxicity of gentian violet[J]. *Mutat Res*, 1979, 66(2): 103-112.
- [13] 倪新兴, 陶钊, 李玲, 等. 论我国临床药师处方权[J]. *中国药房*, 2016, 27(17): 2422-2424.
- [14] 国家卫生健康委员会. 我国响应世卫组织决议实施脊灰疫苗免疫新策略[EB/OL]. (2018-09-07) [2018-10-28]. <http://www.nhfp.gov.cn/zhuz/xwfb/201604/8c760a934d-5b4d41a81752915c58d304.shtml>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81274042)

* 硕士研究生。研究方向:多成分药物代谢。E-mail: yanghaiyang_bucm@163.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:多成分药物代谢。E-mail: liuyang@bucm.edu.cn

(收稿日期:2018-11-23 修回日期:2019-02-01)

(编辑:刘明伟)