

# WHO 儿童基本药物目录与国家基本药物目录中的抗癫痫药对比分析<sup>Δ</sup>

王慧玲<sup>1\*</sup>, 张涛志<sup>2</sup>, 尹续续<sup>3</sup>, 王艳文<sup>3</sup>, 李 萌<sup>3</sup>, 辛红霞<sup>4</sup>, 刘 伟<sup>3#</sup>(1. 郑州铁路职业技术学院药学院, 郑州 450002; 2. 郑州大学第二附属医院药学部, 郑州 450014; 3. 郑州大学药学院, 郑州 450001; 4. 河南省人民医院眼科, 郑州 450003)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)20-2452-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.20.04

**摘要** 目的: 比较2019年版WHO儿童基本药物目录(以下简称“WHO-EMLc”)和2018年版我国国家基本药物目录(以下简称“NEML”)中抗癫痫药的异同, 为我国基本药物目录的完善和儿童基本药物目录的制订提供参考。方法: 采用描述性分析法, 比较WHO-EMLc和NEML中收录的抗癫痫药的品种、剂型、规格、标记符号等方面的差异, 并对WHO-EMLc收录的和NEML特有的抗癫痫药在我国的上市情况进行统计分析。结果与结论: WHO-EMLc收录的抗癫痫药有9种, 均归于抗惊厥药/抗癫痫药项下; 我国NEML收录在抗癫痫药项下的有6种, WHO-EMLc收录的另外3种药物则收录在NEML治疗精神障碍药分类下。NEML和WHO-EMLc中共有的抗癫痫药有8种, 分别是卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、地西洋、劳拉西洋和咪达唑仑; NEML中特有的抗癫痫药是奥卡西平, WHO-EMLc中特有的抗癫痫药是乙琥胺。WHO-EMLc中涉及的口服剂型有口服溶液、普通片、肠溶片、分散片等多种剂型, 而NEML中涉及的口服剂型只有普通片、分散片和口服溶液; 就单种药品的某种剂型来看, WHO-EMLc中的药品规格比NEML更为全面。WHO-EMLc中, 劳拉西洋标注了“□”, 即WHO认为其在该类药品中更具有有效性和安全性; 拉莫三嗪、咪达唑仑注射液和苯妥英(25 mg: 5 mL和30 mg: 5 mL)标记了“\*”, 提示该药或者该剂型规格有特殊的注意事项。NEML中, 地西洋标注了“\*”, 地西洋注射液标记了“△”, 表示地西洋在不同分类项下重复出现, 地西洋注射液应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用, 并应加强使用监测和疗效评价。此外, WHO-EMLc收录的抗癫痫药大部分虽然在我国已上市销售, 但上市的剂型较单一, 不能满足儿童用药需求。我国可借鉴WHO-EMLc的遴选方法, 进一步完善国家基本药物目录, 并结合疾病谱和药品临床综合评价, 尽早制订适合我国国情的儿童基本药物目录; 同时, 政府应鼓励儿童用药的研发和生产, 以保证儿童基本药物的安全可及。

**关键词** WHO儿童基本药物目录; 国家基本药物目录; 抗癫痫药

## Comparative Analysis of Antiepileptic Drugs between *WHO Model List of Essential Medicines for Children* and the *National Essential Drug List of China*

WANG Huiling<sup>1</sup>, ZHANG Taozhi<sup>2</sup>, YIN Xuxu<sup>3</sup>, WANG Yanwen<sup>3</sup>, LI Meng<sup>3</sup>, XIN Hongxia<sup>4</sup>, LIU Wei<sup>3</sup>(1. School of Pharmacy, Zhengzhou Railway Vocational & Technical College, Zhengzhou 450002, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 4. Dept. of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the similarities and differences of antiepileptic drugs between 2019 edition of *WHO Model List of Essential Medicines for Children* (called “WHO-EMLc” for short) and 2018 edition of the *National Essential Medicines List* (called “NEML” for short), and to provide reference for the improvement of national essential medicines list and formulation of essential medicines list for children. METHODS: By means of descriptive analysis, the differences in the varieties, dosage forms, specifications and marker symbols of antiepileptic drugs were compared between WHO-EMLc and NEML. The marketing status of antiepileptic drugs included in WHO-EMLc and NEML were analyzed statistically. RESULTS & CONCLUSIONS: There were 9 kinds of antiepileptic drugs included in WHO-EMLc, all of which were under the category of anticonvulsant/antiepileptic drugs. There were 6 kinds of antiepileptic drugs in NEML of China, and the other three kinds of drugs

<sup>Δ</sup> 基金项目: 河南省科技研发专项(软科学研究)(No.182400410-126)

\* 讲师。研究方向: 合理用药。电话: 0371-60867317。E-mail: 109614043@qq.com

# 通信作者: 副教授, 硕士生导师。研究方向: 药物政策、药品风险管理及合理用药。电话: 0371-67739165。E-mail: liuweixy@zzu.edu.cn

included in WHO-EMLc were included in the category of psychotherapy drugs in NEML. Eight kinds of antiepileptic drugs were shared by NEML and WHO-EMLc, namely carbamazepine, valproic acid, phenytoin sodium, phenobarbital, lamotrigine, diazepam, lorazepam and midazolam. The special antiepileptic drug in NEML was ocazepine, and the special antiepileptic drug in WHO-EMLC was ethylsuc-

ciate. Oral dosage forms involved in WHO-EMLc included oral solution, ordinary tablet, enteric-coated tablet, dispersed tablet, etc., while oral dosage forms involved in NEML included ordinary tablet, dispersed tablet and oral solution. In terms of dosage form of a single drug, the drug specifications in WHO-EMLc were more comprehensive than those in NEML. In WHO-EMLc, lorazepam was labeled with “□”, indicating that it was more effective and safe in similar drugs. Lamotrigine, midazolam injection and phenytoin (25 mg:5 mL and 30 mg:5 mL) were labeled with “\*”, indicating that there were special precautions for the drug or dosage form and specification. In NEML, diazepam was marked with “\*”, and diazepam injection was marked with “△”, indicating that diazepam appeared repeatedly under different classifications; diazepam injection should be used under the guidance of doctors with corresponding prescription qualifications or under the guidance of specialists, and the use monitoring and efficacy evaluation should be strengthened. In addition, most of the antiepileptic drugs included in WHO-EMLc had been marketed in China, but the dosage forms on the market were relatively simple, which could not meet the drug demand of children. Our country could learn from WHO-EMLc selection method to further improve the national essential medicine list, formulate essential medicine list for children which was suitable for Chinese national conditions as soon as possible on the basis of disease spectrum and drug clinical comprehensive evaluation. At the same time, the government should also encourage the development and production of children's medicines to ensure that children fairly access to drugs.

**KEYWORDS** WHO Essential Medicine List for Children; National Essential Medicine List; Antiepileptic drugs

癫痫是大脑神经元突发性异常放电导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病<sup>[1]</sup>。《临床诊疗指南·癫痫分册》(2015 修订版)<sup>[2]</sup>指出,我国人群的癫痫发病率为 5%~7%,每年有 40 万~60 万人被新确诊为癫痫患者。儿童是癫痫的高发人群,其患病率是成人的 10~15 倍<sup>[3]</sup>,且 50% 左右的成人癫痫患者在儿童时期有过发病经历。长期、反复性的癫痫发作可导致患儿神经元损伤、海马硬化或胶质细胞增生等脑损伤,远期还可引起患儿认知功能障碍,不仅影响其生理和心理健康,同时也给患儿家庭带来了巨大的负担<sup>[4-5]</sup>。目前,抗癫痫药是控制癫痫发作最有效的治疗手段,苏格兰发布的《难治性癫痫早期识别报告》指出,70% 以上新诊断的癫痫患者可以通过服用药物控制癫痫发作<sup>[6]</sup>。但抗癫痫药的应用剂量个体间差异较大,加之儿童肝肾等器官发育不成熟,导致药物的吸收、分布、代谢、排泄等药动学过程与成年人相比有较大差异。因此,儿童癫痫患者需要服用与自身药效学和药动学相符的抗癫痫药<sup>[7]</sup>。但目前我国可供儿童使用的药物品种较少,也缺乏合适的剂型规格,迫使医师、药师和患儿家长在用药过程中简单地将普通成人药品减量后应用于患儿,不仅难以把握用药剂量,而且有可能破坏原有剂型的释药方式,给儿童安全合理用药带来诸多隐患<sup>[8-9]</sup>。

基本药物是适应基本医疗卫生需求,剂型适宜、价格合理,能够保障供应且公众可公平获得的药品<sup>[10]</sup>。世界卫生组织(WHO)不仅公布有适用于成人的《基本药物示范目录》(以下简称“WHO-EML”),并自 2007 年起每两年更新 1 次《WHO 儿童基本药物目录》,现行版为 2019 年版(以下简称“WHO-EMLc”)。我国现行版基本药物目录是《国家基本药物目录(2018 年版)》(以下简称“NEML”),该目录虽较之前的目录更为注重儿童等特殊人群用药,进一步规范了基本药物的剂型、规格,但我国至今仍未出台专门针对儿童的基本药物目录,不利于指导儿童临床合理用药<sup>[11-12]</sup>。基于此,本研究对 WHO-

EMLc 和我国 NEML 收录的抗癫痫药进行比较,旨在为我国基本药物目录的完善及我国儿童基本药物目录的制订提供参考。

## 1 资料与方法

WHO-EMLc 和 NEML 分别来自 WHO 和我国国家卫生健康委员会官方网站<sup>[13-14]</sup>。因 WHO-EMLc 和我国 NEML 对药物的分类有所区别,本研究所纳入的抗癫痫药在 WHO-EMLc 中归属于抗惊厥药/抗癫痫药项下,在我国 NEML 中则归属神经系统用药中的抗癫痫药及治疗精神障碍药中的抗焦虑药和镇静催眠药项下。下文为便于表述,统称为“抗癫痫药”。

对比分析 WHO-EMLc 和我国 NEML 中抗癫痫药的品种、符号标记、剂型、规格等信息;并以 WHO-EMLc 中收录的抗癫痫药的中文名为检索词,在我国国家药品监督管理局官方网站中检索其在我国的上市剂型、批准文号/注册证号数和生产厂家数,并录入 Excel 2016 软件中,采用描述性方法进行对比分析<sup>[15]</sup>。

## 2 两目录中的抗癫痫药对比

### 2.1 两目录中抗癫痫药的品种对比

WHO-EMLc 主要面向 12 岁以下儿童,由核心目录和补充目录构成。其中,核心目录列出了基本卫生保健系统的最低药品需求清单,即 WHO 认为最具有有效性、安全性和成本-效益的药品;补充目录则列出了需要经由专家诊断或需在专业人员指导下使用或使用时需进行必要监测的基本药物,在现有药物治疗不理想时,也可将价格较高或成本-效益比不理想的药物纳入补充目录<sup>[16]</sup>。WHO-EMLc 核心目录中共收录了 8 种抗癫痫药,分别是卡马西平、丙戊酸(口服剂型)、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、地西泮、劳拉西泮和咪达唑仑;补充目录则收录了 2 种,分别是丙戊酸(注射液)和乙琥胺,均归属于抗惊厥药/抗癫痫药项下。

我国 NEML 主要由化学药品和生物制品、中成药、中药饮片等部分构成。其中,化学药品和生物制品主要

依据临床药理作用分类,抗癫痫药则主要收录于化学药品和生物制品中的神经系统用药分类下。NEML收录的抗癫痫药有6种,分别为卡马西平、奥卡西平、丙戊酸钠、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪。WHO-EMLc收录的抗癫痫药地西洋、劳拉西洋、咪达唑仑并未收录在NEML中的抗癫痫药项下,而均被收录在治疗精神障碍药大类下,其中劳拉西洋被收录在抗焦虑药项下,咪达唑仑被收录在镇静催眠药项下,地西洋则被同时收录在抗焦虑药和镇静催眠药项下。

此外,上述药物中,NEML和WHO-EMLc共有的抗癫痫药有8种,分别是卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、地西洋、劳拉西洋和咪达唑仑;而NEML中的奥卡西平未被收录于WHO-EMLc中;WHO-EMLc中的乙琥胺未被收录于NEML中。

## 2.2 两目录共有的抗癫痫药的剂型和规格对比

两目录共有的抗癫痫药的剂型和规格对比见表1,两目录共有的抗癫痫药剂型分布见图1。由表1可知,两目录共有的抗癫痫药中,WHO-EMLc收录药品的剂型、规格更为丰富,尤其是口服剂型:WHO-EMLc中涉及口服剂型有口服溶液、普通片、肠溶片、分散片、咀嚼片、刻痕片等,而NEML中涉及的口服剂型只有普通片、分散片和口服溶液等3种。此外,就单种药品的某种剂型来看,WHO-EMLc中的药品规格也比NEML中收录的规格更为全面。例如,拉莫三嗪片剂,WHO-EMLc中收录的既有25、50、100、200 mg的普通片,又有2、5、25、50、100、200 mg的咀嚼片和分散片,而NEML中仅有25、50、100 mg的普通片和25、50 mg的分散片。

表1 两目录共有的抗癫痫药的剂型和规格对比

Tab 1 Comparison of dosage form and specification of antiepileptic drugs shared by the two lists

药品名称	WHO-EMLc	NEML
卡马西平	口服溶液:100 mg:5 mL;片剂(咀嚼片):100,200 mg;片剂(刻痕片):100,200 mg	片剂:0.1,0.2 g
丙戊酸(丙戊酸钠)	口服溶液:200 mg:5 mL;片剂(可压碎的):100 mg;片剂(肠溶片):200,500 mg;注射液:100 mg/mL,4,10 mL/支	片剂:0.1,0.2 g;口服溶液:300 mL:12 g;注射用无菌粉末:0.4 g
苯巴比妥	注射剂:200 mg/mL;口服溶液:15 mg:5 mL;片剂:15~100 mg	注射液:1 mL:0.1 g,2 mL:0.2 g;注射用无菌粉末:0.1 g;片剂:15,30,100 mg
苯妥英钠	注射剂:50 mg/mL,5 mL/瓶(钠盐);口服溶液:25 mg:5 mL,30 mg:5 mL;固体口服制剂:25,50,100 mg(钠盐);片剂(咀嚼片):50 mg	片剂:50,100 mg;注射用无菌粉末:0.1,0.25 g
拉莫三嗪	片剂:25,50,100,200 mg;片剂(咀嚼片、分散片):2.5,25,50,100,200 mg	片剂:25,50,100 mg;分散片:25,50 mg
地西洋	凝胶或直肠溶液:5 mg/mL,0.5,2,4 mL	片剂:2.5,5 mg 注射液:10 mg:2 mL
劳拉西洋	注射液:2 mg:1 mL;4 mg:1 mL	片剂:0.5,1 mg
咪达唑仑	口服黏膜给药溶液:5,10 mg/mL;安瓿:1,10 mg/mL	注射液:5 mg:1 mL,10 mg:2 mL

## 2.3 两目录中抗癫痫药的标注情况对比

WHO-EMLc前言中注明,标记了“□”的药品一般是指在同类药品中最先上市销售的药品或者后来上市

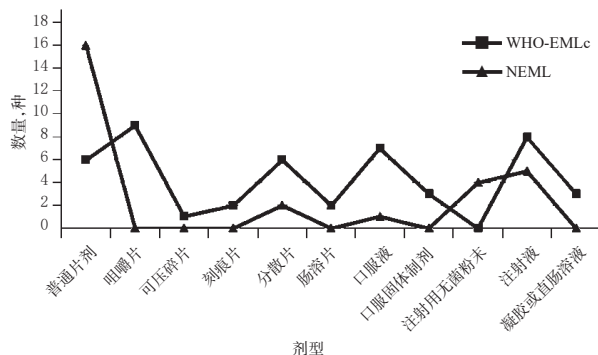


图1 两目录共有的抗癫痫药剂型分布

Fig 1 Distribution of dosage forms of antiepileptic drugs shared by the two lists

的更具有有效性和安全性的药品;标记“\*”表示某药品或者某剂型规格有特殊的注意事项。在WHO-EMLc收录的9种抗癫痫药中,劳拉西洋标注了“□”,提示WHO认为同类药物中该药的疗效和安全性更佳;拉莫三嗪标注“\*”,提示其主要用于难治性部分或全身性癫痫的辅助治疗;咪达唑仑安瓿标注“\*”,提示当无法口腔黏膜给药时,安瓿可用于口腔给药;苯妥英钠口服溶液25 mg:5 mL和30 mg:5 mL标注“\*”,提示当这两种规格在同一市场上出现时,可能会造成处方和配药的混乱,建议各国应避免同时纳入这两种规格。

NEML前言中注明,由同一主要化学成分或处方组成的不同剂型药物使用同一编号,重复出现时标注“\*”;备注栏内标注“△”号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,并应加强使用监测和疗效评估。在NEML收录的9种抗癫痫药物中,地西洋因既被收录在抗焦虑药项下,又被收录在镇静催眠药项下,故标注了“\*”,同时还标记了“注射液△”,提示地西洋的注射液剂型应在具备相应处方资质的医师或专科医师指导下使用,并需对其加强用药监测和疗效评估。

## 3 两目录收录的抗癫痫药在我国的上市情况

两目录收录的抗癫痫药在我国的上市情况见表2。

### 3.1 WHO-EMLc收录的抗癫痫药在我国的上市情况

从表2中药品的批准文号/注册证号数来看,WHO-EMLc收录的9种抗癫痫药中,乙琥胺目前在我国没有获批和生产;地西洋的相关制剂虽然有在我国上市销售,但是我国尚无地西洋原料药的批准文号。分析上市销售的药品剂型发现,WHO-EMLc中收录的抗癫痫药在我国上市的剂型多为普通片和注射剂,只有少数几种药物涉及到了特殊剂型,如地西洋有膜剂、丙戊酸有糖浆剂等。而对于WHO-EMLc收录的刻痕片、咀嚼片等特殊剂型,并未在我国上市销售。整体来看,WHO-EMLc收录的抗癫痫药在我国上市的剂型较为单一,以普通片为主。但这类剂型的儿童依从性较差,不适宜用于儿童或其他吞咽困难的患者。

从生产厂家来看,拉莫三嗪、劳拉西洋、咪达唑仑等

表2 两目录收录的抗癫痫药在我国上市情况

Tab 2 Marketing status of antiepileptic drugs included in the two lists in China

药品名称	国产/ 进口	原料药		片剂		胶囊		注射剂		其他		合计	
		批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数	批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数	批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数	批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数	批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数	批准文号/注册证 号数	生产厂家 家数
卡马西平	国产	9	9	133	108	12 <sup>a</sup>	12	0	0	0	0	154	129
	进口	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
地西洋	国产	0	0	174	128	0	0	21	21	1 <sup>b</sup>	1	196	150
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拉莫三嗪	国产	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	4	3
	进口	0	0	12 <sup>c</sup>	9	0	0	0	0	0	0	12	9
劳拉西泮	国产	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	6	6
	进口	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	5	2
咪达唑仑	国产	4	3	1	1	0	0	9	3	4 <sup>d</sup>	1	18	8
	进口	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2
苯巴比妥	国产	5	5	71	43	0	0	9	6	0	0	85	54
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
苯妥英	国产	6	6	102	74	0	0	0	0	0	0	108	80
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丙戊酸	国产	9	7	19 <sup>e</sup>	14	0	0	2	2	5 <sup>f</sup>	5	35	28
	进口	1	1	2	1	0	0	3	2	0	0	6	4
乙琥胺	国产	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
奥卡西平	国产	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	5	4
	进口	0	0	6	1	0	0	0	0	1 <sup>g</sup>	1	7	2

注: a.包含11个普通胶囊和1个缓释胶囊; b.膜剂; c.包含4个普通片和8个分散片; d.均为口服溶液; e.包含16个普通片和3个缓释片; f.包含3个糖浆和2个口服溶液; g.混悬剂

Note: a. consist of 11 ordinary capsules and 1 sustained-release capsule; b. membrane agent; c. consist of 4 ordinary tablets and 8 dispersible tablets; d. oral solution; e. consist of 16 ordinary tablets and 3 sustained-release tablets; f. consist of 3 syrup and 2 oral liquid; g. suspension

几种药品在我国获批的生产厂家较少,其中拉莫三嗪和咪达唑仑的片剂在我国存在独家生产的情况。而反观拉莫三嗪的进口药品的生产厂家发现,其普通片虽然只有1家进口生产企业,但分散片却有8家进口企业。与普通片相比,分散片崩解速度较快、起效快,且分散片可放入水中分散成均匀的混悬液后给药,适宜用于儿童、老年人及吞咽困难的患者,具有较高的临床应用价值。由此可见,国外药品生产厂家更注重儿童、老年人等特殊人群用药的顺应性。

### 3.2 NEML特有的抗癫痫药在我国上市情况

NEML特有的抗癫痫药为奥卡西平。由表2可知,奥卡西平在我国上市的国产药品中,原料药有2个批准文号、2家生产企业,片剂有3个批准文号、2家生产企业;进口品种中,尚无原料药批准文号,片剂有6个批准文号、1家生产企业,混悬剂有1个批准文号、1家生产企业。分析其在我国上市销售的剂型可以发现,国产奥卡西平的剂型为0.15、0.3 g的片剂;进口奥卡西平除此之外,还有60 mg/mL(100、200 mL/瓶)的口服混悬液。上述3种剂型多种规格均被收录在NEML中,这将有利于满足儿童等特殊人群的用药需求,也有利于奥卡西平在我国各级医疗机构的全面配备和优先使用。

## 4 讨论与建议

### 4.1 两目录收录的独家抗癫痫药品种分析

WHO-EMLc特有的药物是乙琥胺。美国神经病学

会2018年《抗癫痫药物治疗新发局灶性或全面性癫痫指南》指出,除非可能引发明显的不良反应,乙琥胺应作为治疗儿童失神性癫痫的一线药物<sup>[17]</sup>;同时,有文献研究表明,乙琥胺对于儿童失神性癫痫的临床治疗效果优于拉莫三嗪和丙戊酸,且不良反应发生率较低<sup>[18-19]</sup>。乙琥胺曾被收录在我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)》<sup>[20]</sup>(以下简称“医保目录”)中,由于国内没有乙琥胺的相关制剂获批,故2019年版医保目录已将其删除<sup>[21]</sup>。鉴于其为儿童失神性癫痫的一线治疗药物,国家卫生健康委员会于2019年8月27日发布的“第3批鼓励研发申报儿童药品清单”中纳入了乙琥胺的糖浆剂(100 mL:5 g)<sup>[22]</sup>。

NEML特有的抗癫痫药奥卡西平常用于治疗原发性全面性强直阵挛发作和部分性发作且伴有或不伴有继发性全面发作,适用于成年人和5岁及5岁以上的儿童。对新诊断癫痫患儿的治疗效果优于以卡马西平为主的传统抗癫痫药,且不会造成骨代谢水平和生长激素异常,不良反应少、临床应用安全性较高<sup>[23-25]</sup>。但WHO-EML和WHO-EMLc中均未收录奥卡西平,分析其原因可能是,奥卡西平作为新型抗癫痫药,其生产厂家数量远低于同类药物卡马西平,且价格更高。以某制药公司生产的卡马西平片剂(0.15 g/片×50片)和奥卡西平片剂(0.2 g/片×30片)为例,WHO推荐的奥卡西平片剂和卡马西平片剂的限定日剂量都是1 g,根据药品价

格315网提供的建议零售价格计算得:患者服用卡马西平片剂每天需负担药费约5.36元,而服用奥卡西平片剂的药费则约14.98元<sup>[26]</sup>。由于WHO-EML和WHO-EMLc是基于全球疾病负担和用药需求制定的示范性目录,可能会综合考虑各成员国对于奥卡西平的可获得性和可负担性,故未将其收录至WHO-EML和WHO-EMLc。

#### 4.2 NEML中应加入更多适宜儿童使用的剂型规格

与上版目录比较,NEML进一步关注了儿童等特殊人群用药,在新增临床急需的儿童用药22种的同时,对剂型、规格的增补也充分考虑了儿童用药的顺应性<sup>[27]</sup>。例如,2012年版收录的丙戊酸钠为片剂,2018年版NEML在此基础上新增了口服溶液等剂型。但总体来讲,我国NEML中适宜儿童使用的剂型和规格还相对较少。前文两目录共有的抗癫痫药的剂型和规格对比分析以及众多文献研究<sup>[8-9,28]</sup>均表明,我国NEML还需加入更多适宜于儿童使用的特殊剂型(如溶液剂、糖浆剂、分散片、泡腾片、刻痕片、咀嚼片、颗粒剂、干混悬剂、栓剂、滴剂、透皮贴剂等),同时也应该考虑纳入符合儿童用药剂量的小规格药品。例如,作为常用注射剂类药品的溶媒,NEML收录有5%、10%、25%、50%葡萄糖注射液20、100、250、500、1 000 mL,但没有收录更适合儿童使用的50 mL葡萄糖注射液,可能会造成医疗资源的浪费。建议我国今后遴选NEML时应考虑纳入更多的适宜儿童临床使用的剂型、规格,进一步提高儿童患者用药的有效性、安全性和顺应性<sup>[29-30]</sup>。

#### 4.3 尽早制定我国儿童基本药物目录

NEML首次将儿科用药单独列出,并增加了新的药品种类,体现了国家药物政策对儿童用药的关注,有利于保障儿童用药安全。但是NEML中专属儿童用药的品种依然偏少,并且缺乏对儿童用药的明确指导。例如,NEML中明确为儿科用药的只有3种化学药品和生物制品(咖啡因、牛肺表面活性剂、培门冬酶)和13种中成药(包括4种解表剂、1种清热剂、4种止咳剂、2种扶正剂、1种安神剂和1种消导剂);同时,适用于儿童的药品剂型和规格偏少。WHO-EMLc中有4种标记符号,对药品使用注意事项作出了具体说明;NEML虽然也对部分需要在专科医师指导下使用的药品进行了标注,但对药品的适应证、适用儿童的年龄段和体质量等用药限制要求均未作具体描述。例如,红霉素等抗菌药物因副作用较大,儿童不能长期服用,WHO-EMLc仅纳入了红霉素软膏剂,未纳入其口服或注射剂型;而NEML收录的红霉素既有口服剂型、又有注射剂型,且对儿童使用该类药品的注意事项没有特别标注和说明,严重影响儿童用药的安全性和合理性。

WHO-EMLc是基于全球儿童疾病负担制订的药物目录,可能不完全符合我国儿科临床用药需求,因此我国可以借鉴WHO-EMLc采用的遴选标准和程序,综合

考虑药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书,在对儿童用药的安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性进行综合评价的基础上,充分考虑儿童用药规格较小及其对刻痕片、咀嚼片、分散片、口服溶液、糖浆剂等特殊剂型的需求,尽早制定适合我国疾病谱的儿童基本药物目录,同时应注意对有年龄、体质量等特殊限制的药品进行相应特殊符号标记,并附详细说明<sup>[31-34]</sup>。

#### 4.4 政府应为儿童用药的研发生产提供支持

《国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》<sup>[35]</sup>提出要优化儿童药品审评审批程序,对临床急需的新药和短缺药品加快审评审批,保障儿童疾病防治用药需求。清华大学医学院药品监管科学研究中心2020年发表的一项调查数据显示,我国90%的药品没有儿童剂型<sup>[36]</sup>。为此,建议我国政府应出台相关激励政策,鼓励科研机构、药品生产企业注重儿童用药的研发、生产,以保障患儿生命健康安全为根本,结合儿童生理、病理情况的特殊性,大力研发适合儿童使用的颗粒剂、散剂、分散片、咀嚼片、口服溶液、膜剂等特殊剂型;同时,在设置规格时,应考虑到不同年龄段和体质量的儿童对小规格药品的需求,根据实际情况设置适宜的规格,以保证儿童患者用药的准确性和可及性;此外,政府可出台一定的税收减免政策,为药品生产企业减轻负担,以保证儿童用药的生产供应,从源头上解决儿童用药剂型和规格匮乏的问题,为儿童合理用药保驾护航<sup>[37-38]</sup>。

### 5 结语

国家基本药物制度是药品供应保障体系的基础,而NEML是国家基本药物制度的基石。上述研究表明,NEML和WHO-EMLc收录的抗癫痫药品基本相同,WHO-EMLc中收录的抗癫痫药的剂型规格更丰富且更适合儿童服用;WHO-EMLc收录及NEML特有品种在我国上市的剂型均以普通剂型为主,儿童适宜性相对较差。建议我国应在基本药物目录的修订中加入更多适宜儿童的品种、剂型和规格,并尽早根据我国儿童的疾病谱制定我国儿童基本药物目录;同时应鼓励儿童用药的研发和生产,从根本上保障儿童用药的安全可及。

### 参考文献

- [1] 吴江,贾建平.神经病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:423-428.
- [2] 李世焯,洪震.临床诊疗指南:癫痫病分册:2015修订版[M].北京:人民卫生出版社,2015:1-2.
- [3] 胡媛.儿童难治性癫痫临床治疗的研究进展[J].中国医药指南,2019,17(14):63-64.
- [4] BORGGRAEFE I, TACKE M, GERSTL L, et al. Epilepsy surgery in the first months of life: a large type II b focal cortical dysplasia causing neonatal drug-resistant epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(1):122-127.
- [5] 王书玲,侯江红,陈团营,等.定痫丸加减联合左乙拉西坦

- 治疗小儿癫痫痰火扰神证疗效及对认知功能、生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):271-276.
- [6] KWAN P, BRODIE MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5):314-319.
- [7] 裴保方,张琨.浅谈儿童癫痫病的药物治疗[J].河南职工医学院学报,2010,22(1):44-46.
- [8] 郭春彦,王晓玲.我国儿童药物剂型和规格的现状[J].儿科药理学杂志,2013,19(8):53-55.
- [9] 杨春松,宋虹漪,张伶俐,等.中国儿童癫痫患者用药依从性现状和影响因素研究[J].中国药事,2017,31(12):1513-1521.
- [10] 薛慧颖,李娟.解读2018年版《国家基本药物目录》[J].医药导报,2019,38(1):1-8.
- [11] 周瑞瑞,谢晓慧,陈哲,等.第5版和第6版《WHO儿童基本药物标准清单》及其与《国家基本药物目录》(2012年版)的对比分析及启示[J].中国新药杂志,2018,27(19):2221-2226.
- [12] 孟鑫如,霍记平,史卫忠,等.《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》与《WHO儿童基本药物示范目录》的比较[J].医药导报,2019,38(10):1379-1383.
- [13] 国家卫生健康委员会.国家基本药物目录:2018年版[EB/OL].(2018-09-30)[2020-03-28].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/jbywml/201810/600865149f4740eb8ebc7296fbc425d7.shtml>.
- [14] WHO. *World Health Organization model list of essential medicines for children: 7th list*[EB/OL].(2019-06)[2020-03-28].<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- [15] 国家药品监督管理局.药品查询[EB/OL][2020-03-30].<http://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>.
- [16] 刘伟,娄鹏举,王利杰.第1版和第2版《WHO儿童基本药物标准清单》的对比分析及对我国的启示[J].中国药房,2011,22(12):1059-1062.
- [17] KANNER AM, ASHMAN E, GLOSS D, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2018, 91(2):74-81.
- [18] 范磊,陈海燕.乙琥胺与拉莫三嗪治疗儿童失神性癫痫的疗效比较[J].中国现代药物应用,2013,7(13):161-162.
- [19] GLAUSER TA, CNAAN A, SHINNAR S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1):141-155.
- [20] 中国政府网.人社部印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录:2017年版[EB/OL].(2017-02-21)[2020-08-20].[http://www.gov.cn/xinwen/2017-02/23/content\\_5170392.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2017-02/23/content_5170392.htm).
- [21] 国家医疗保障局.国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知[EB/OL].(2019-08-20)[2020-09-01].[http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art\\_37\\_1666.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html).
- [22] 国家卫生健康委员会.第3批鼓励研发申报儿童药品清单[EB/OL].(2019-07-22)[2020-08-20].<http://www.nhc.gov.cn/yaos/s7656/201908/9a10b2382fe94d84817d-9044d90dda15.shtml>.
- [23] 雷婧,谢婷,南庆玲,等.新型与传统抗癫痫药物对新诊断癫痫患儿的疗效及安全性分析[J].中国医药,2020,15(7):1006-1110.
- [24] 吴梅.奥卡西平与卡马西平治疗小儿部分性发作癫痫的疗效比较[J].航空航天医学杂志,2020,31(3):329-330.
- [25] 李国伟.奥卡西平和卡马西平治疗原发性三叉神经痛的疗效对比[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(48):107-109.
- [26] 药品价格315网.药品查询[EB/OL].[2020-08-20].<https://www.315jiage.cn/tag13396.aspx>.
- [27] 赵岳.我国2018年版国家基本药物目录的初步研究[D].郑州:郑州大学,2019.
- [28] 刘伟,李恒,郭娟娟,等. WHO儿童基本药物目录第3版中的药品在我国上市情况分析[J].中国药事,2012,26(12):1330-1336.
- [29] 杨悦,粟高超. WHO儿童基本药物示范目录与我国基本药物目录中儿童用药的比较研究[J].中国药房,2011,22(32):2994-2998.
- [30] 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.
- [31] 段文海.《国家基本药物目录》(2012版)抗感染药、抗高血压药及儿童用药的不足及建议[J].今日药学,2017,27(2):127-130.
- [32] 陈敏,张伶俐,曾力楠,等.全球儿童合理用药国家药物政策现状分析[J].中国药房,2017,28(24):3313-3316.
- [33] 李友佳,杨世民.《国家基本药物目录》儿童用药分析及思考[J].中国药事,2014,28(4):349-353.
- [34] 卢梦情,陈亮江,何思瑜.《国家基本药物目录(2018年版)》中儿童用药的分析与思考[J].中国药房,2019,30(17):2311-2316.
- [35] 国务院办公厅.国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见[EB/OL].(2017-02-09)[2020-09-02].[http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/09/content\\_5166743.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/09/content_5166743.htm).
- [36] 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.
- [37] 袁娴芬.儿童用药安全的思考[J].临床医药文献杂志,2017,4(44):8596-8597.
- [38] 杜雯雯,徐伟,蔡功杰,等.中国儿童用药可及性分析[J].中国现代应用药学,2018,35(1):128-131.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-09-07)

(编辑:孙冰)