

儿童贵重药片规格合理性研究

李 浩 施芳红 王永庆 张顺国 陈敏玲 魏继福

摘 要 **目的** 研究儿童贵重药片常用剂量,为药片最适包装规格提供参考。**方法** 根据 2013 年 1 月~2016 年 9 月间儿童医院住院患者常用的几种贵重药片各剂量使用情况进行分析,分析现有规格使用率及最高使用率药品剂量,以确定需要生产的儿童药片剂量规格。**结果** 儿童医院常用的单价 >10 元的片剂药品共 5 种,其中希舒美片剂因有儿童专用的干混悬剂剂型,不列入研究范围。其余 4 种药品单片价格均 >50 元,且斯沃片和威凡片单片价格 >300 元。莱立康片和威凡片现有规格剂量可以满足儿科临床需求,而斯沃片和全可利片整理使用率均 <10%,不能满足儿科临床实际需求。需要增加 100mg 规格的斯沃片和 7.8mg 规格的全可利片。**结论** 现有的儿童用贵重片剂不能完全满足儿科临床需求,需要进行适当的剂量调整。

关键词 儿童用药 片剂 贵重 规格

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.013

Rationality Research of Packaging Specifications of Precious Tablets at Children's Hospital. Li Hao, Shi Fanghong, Wang Yongqing, et al. Department of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200127, China

Abstract Objective To provide reference for the optimal pharmaceutical packaging specifications by analyzing commonly dose of precious tablets in Children's Hospital. **Methods** According to the usage rate of dosage of commonly used precious tablets of inpatients at Children's Hospital from January 2013 to September 2016, we gave the proposed increase in usage of precious tablets dose packaging. **Results** 5 species of commonly used precious tablets which unit price is greater than 10 yuan were selected at Children's Hospital. Zithro-max tablets were not included in the scope of the study due to exist of child-specific forms of dry suspension. The remaining four kinds of drugs chip prices were more than 50 yuan. The single tablet price of Vfend or Zyvox was more than 300 yuan. Existing specifications of voriconazole tables could satisfy the dose pediatric clinical needs. While Zyvox can not meet the actual needs of clinical pediatrics. There is a need to increase of 100mg Zyvox tablets and 7.8mg Tracleer tablets specifications. **Conclusion** Existing precious tablets package specification does not fully meet the clinical needs at Children's Hospital. Appropriate dosage adjustments are still needed.

Key words Children medication; Precious Tablets; Specifications

我国儿童专用药品品种较少,仅约 10% 的药品存在儿童适用剂型和规格^[1]。绝大多数儿科临床常用药物为成人药品包装规格,患儿在用药前需要进行药品再分装或切分。片剂的可切分性较高,但部分药片在破坏药片的外层结构后会引引起药品稳定性的破坏。药品再次分装后,不仅难以保证剂量的准确性,更有可能降低药物疗效,增加毒性不良反应^[2]。有研究表明,药片在切分时,采用药片切分器进行药片

切分准确性高于手工、剪刀或刀片切分,仅 75% 的半粒药片含量测定(目标含量的 85%~115%)通过了切分测试。但所有的药片切分方式切分的 1/4 药片均未通过切分测试^[3]。因此需要切分剂量小于药品现有规格的 1/4 以上时,药品的剂量准确性大大降低。此外,部分贵重药片在切分后丢弃剩余药品会产生很大程度上的浪费,增加患者就诊成本。因此,研究儿童常用贵重药片的适宜性药品规格,不仅可以提高儿童用药的安全性,而且可以提高患儿治疗过程的经济性,一定程度上降低治疗成本。

资料与方法

1. 方法:筛选 2013 年 1 月~2016 年 9 月期间笔者医院住院患者常用贵重药片品种,以单片价格 >10 元人民币的片剂列为笔者医院常用贵重药片目录。分析各年度贵重药片各剂量使用频率,以最常用的几种剂量确定需要增加的儿童适宜药片规格剂量。

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2011ZX09302-003-02);九三学社上海市委参政议政课题(zb064)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科(李浩、张顺国、陈敏玲);200127 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科(施芳红);210029 南京医科大学附属第一临床医学院/江苏省人民医院药理学临床药理实验室(王永庆、魏继福)

通讯作者:陈敏玲,主任药师,电子信箱:minling-chen@163.com;魏继福,研究员,博士生导师,电子信箱:weijifu@hotmail.com

2. 统计学方法:调取 2013 年 1 月~2016 年 9 月期间儿童常用贵重药片院内使用处方。以各药品单次使用 1 次记为该药品剂量 1 次使用频次。处方统计剔除患者出院带药、病区内整盒备药的处方数据,以药品各个不同使用剂量的使用百分率(某剂量药品使用频次/该药品总使用频次×100)确定该药品最常使用剂量。对各年度数据信息进行整合汇总,获得需要增加的贵重药片儿童剂量规格。

结 果

1. 儿童常用贵重药片品种:单片药品价格>10 元的儿童常用片剂共 5 种(表 1)。其中希舒美片剂由于现已有儿童专用口服干混悬剂品种,无需对现有片剂进行再分装。其余 4 种贵重药片单价均>50 元/片。其中斯沃片和威凡片单价均超过 300 元/粒。波生坦片于 2016 年进行调价后,由原先的 356.786 元/粒的单价调整为 71.3571 元/粒。

表 1 儿童常用单价>10 元/粒的片剂

通用名	规格(mg)	商品名	其他剂型	其他片剂规格
波生坦片	125	全可利	无	62.5mg
伏立康唑片	50	莱立康	注射液、胶囊	无
伏立康唑片	200	威凡	注射液、胶囊	50mg
利奈唑胺片	600	斯沃	注射液	无
阿奇霉素片	250	希舒美	注射液、干混悬剂	500mg

2. 儿童常用贵重药片各剂量使用频率:(1)儿童常用贵重药片整粒使用情况:2013 年 1 月~2016 年 9 月期间,笔者医院住院患者常用 4 种贵重药片,莱立康片、威凡片整粒平均使用率均高于该药品其他剂量的使用率。而全可利片和斯沃片整粒平均使用率均<10%,提示现有规格剂量不能满足儿科临床实际需求(表 2)。(2)全可利片各剂量使用情况:图 1 所示为全可利片各剂量使用情况,切分数代表整粒药品被切分次数,如半粒药片切分数为 2,1/4 药品切分数

为 4。儿童使用全可利片最小剂量为现有 125mg 规格剂量的 1/36,而 1/16、1/10、1/8、1/4、1/2 均为儿科较常用剂量。因此,增设现有 125mg 规格的 1/16 规格,更能满足临床实际需求。(3)莱立康片和威凡片各剂量使用情况:图 2 所示为莱立康片和威凡片各剂量使用情况。莱立康片和威凡片的主要成分均为伏立康唑,规格剂量不同。虽然威凡片整粒使用频率大于其他剂量使用频率,但威凡片 50mg、75mg、100mg 剂量使用率均较高(>10%)。莱立康规格为 50mg 年均使用率>80%,提示伏立康唑需同时存在 50mg 规格和 200mg 规格。而现有市场品种可以满足儿科临床实际需求。(4)斯沃片各剂量使用情况:图 3 所示为斯沃片各剂量使用情况。如图所示,斯沃片整粒使用率较低(<10%),且临床实际使用剂量较为分散,主要集中在 50mg、100mg、150mg、200mg、300mg 几个常用剂量。因此增加 100mg 剂量更能满足儿科临床实际需求。

表 2 儿童常用 4 种贵重药片整粒使用情况

商品名	平均使用率(%)	RSD
全可利	1.957	64.76
莱立康	80.34	6.929
威凡	42.49	15.72
斯沃	6.985	16.27

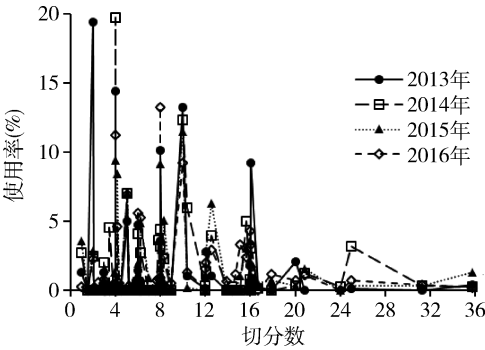


图 1 全可利片各剂量使用频率

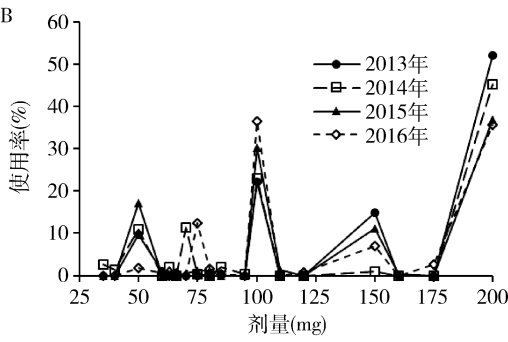
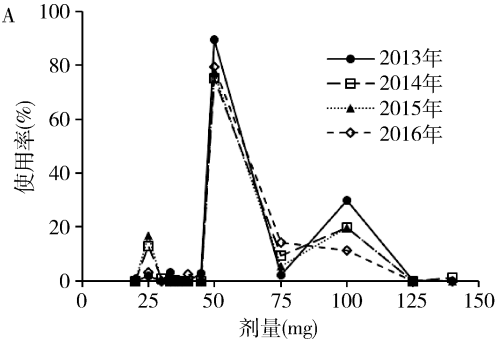


图 2 莱立康片和威凡片各剂量使用情况

A. 莱立康片;B. 威凡片

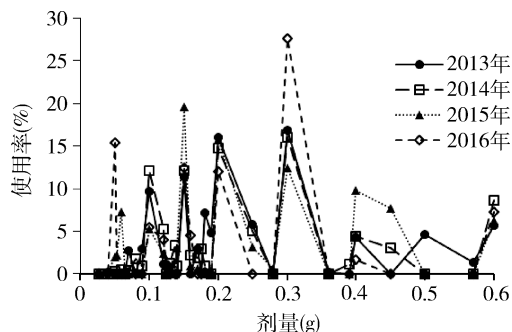


图3 斯沃片各剂量使用情况

讨 论

儿童在各个年龄阶段身体差异较大,其对药物的吸收、分布、代谢、排泄过程有别于成人^[4]。目前儿科用药绝大部分采用成人药品规格,药品在给予患儿使用前需要进行再分装或切分^[5]。相关研究结果显示,国内90%以上的儿童用药为非儿童专用药品,儿童医院常用片剂分剂量使用情况十分普遍^[6]。相关研究表明,除切药器切分的1/2药片可以达到75%的合格率外,其余手工、剪刀、刀片分割法均无法达到较高的准确率,且1/4以上的药片无论采取何种分劈方式均无法通过7.0版《欧洲药典》规定的药片分剂量准确性测试^[3]。

片剂在儿童住院患者药物品种中占比高。一些较为廉价的药品,如呋塞米片、氯化钾片、螺内酯片等,虽然急需适宜的儿科专用规格剂量,但由于生产厂商制造成本、药品招标等一系列因素的制约而至今无法生产出可以满足儿科临床实际需求的药品规格,需要医院药师在用药前进行切分。一些单价较高的药品,如斯沃片,年均整粒使用率<10%,绝大多数情况需要药师进行切分。目前,国内儿科住院药房发药多采用单剂量调剂发药模式^[7]。住院药房采用口服制剂药品单剂量发药模式可以降低调配差错,更好的为患者提供服务^[8]。然而单剂量发药模式下,切分剩余的贵重药品无法进行回收再利用,在很大程度上造成药品浪费,同时增加患者经济压力。对于部分经济条件比较差的患者,经病区与药学部门协调,对整粒药品全部切分后分包装一次性发往病区。但此种情况在实际用药过程中由于缺乏药品标签及条码监控,极易造成用药重复等问题的发生。因此,儿童贵重药品较其他常用药品更加急需增加儿科临床适用规格剂量。

本研究筛选出的5种儿童常用贵重药品,除波生坦片为治疗肺动脉高压的药物外,其余4种均为抗感

染药物。除莱立康为国资生产的药物外,其余4种药物生产厂商均为国外的生产厂商。莱立康与威凡的主要成分均为伏立康唑。本研究结果表明,威凡需要增加的儿科适宜规格剂量为50mg,而莱立康片现有的规格剂量50mg正好填补了威凡50mg未引入笔者医院的欠缺。笔者医院除配备有威凡和斯沃的片剂外,也配有相关注射制剂。患儿初次治疗时采用注射制剂的情况较为普遍,之后多采用口服片剂维持剂量。因此注射制剂不能完全替代片剂的使用。波生坦片由于缺乏除片剂外的其他剂型,且儿科所用剂量极小,因此迫切需要增加适宜儿童临床使用的规格剂量。

综上所述,建立科学的符合儿科临床实际需求的药品规格,与临床单次给药剂量达到一致,对患者临床用药的安全性与经济性有重要的意义。以贵重药品为切入点,协调生产企业增加儿科适宜性规格,探讨儿童专用药品开发模式,逐步推广,以最终实现廉价药片的儿童适宜性规格剂量的生产,全面构建儿童药品规格。政府部门应加强和规范药品规格的管理,定期组织相关专家和相关机构开展药品适宜性规格评价,及时调整与临床使用不匹配的药品规格,在政策和经济上鼓励相关企业开发儿童适宜性药品。医疗机构药学部门在药品采购时,应充分对本医疗机构患者用药相关信息进行统计,对相关药品品种规格进行详细市场调研和比较,科学地选择适宜笔者医院临床用药特点的药品品种及规格。儿科医疗机构药学部门应定期对相关药品各剂量使用频率及情况进行汇总分析,以指导药品生产相关企业对现有规格剂量进行适当调整。

本研究仅针对一家儿童医院单价>10元/粒的药品进行各剂量使用率分析,并未对其余单价<10元/粒的常用药品进行用量分析,存在一定的局限性。以增设儿童常用贵重药品儿科临床适宜性剂量规格为切入点,探讨儿童专用药品生产新模式,借鉴此类模式逐步开展儿童专用药品的构建,是今后各儿科医疗机构及相关药品生产厂商共同努力实现的目标。因此,针对不同地区不同医疗机构的儿童患者常用药品的适宜性规格有待于进一步研究。

参考文献

- 1 吴世启,王强. 儿童用药现状浅析[J]. 中国药事, 2012, 26(7): 787-789
- 2 Broussard L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors[J]. Nursing for Women's Health, 2010, 14(5):

405 - 408

- 3 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
- 4 金丹, 田春华, 杨月明, 等. 儿童用药安全现状及政策研究与思考[J]. 中国药事, 2015, 4:427 - 431
- 5 刘元江, 缪经纬, 陈景勇, 等. 儿科用药药品分剂量的策略及实例分析[J]. 中国药房, 2012, 37:3537 - 3539
- 6 李英, 贾露露, 胡泊洋, 等. 国内 13 家儿童医院片剂分剂量问卷

调查与儿童适宜规格的建议[J]. 中国新药杂志, 2015, 23:

2756 - 2760

- 7 陈丽莉, 钟世冰. 儿童口服药单剂量包装发药的应用[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊, 2014, 36
- 8 杨建华. 住院药房口服制剂药品单剂量调剂发药模式建立[J]. 北方药学, 2014, 3:123 - 124

(收稿日期:2016 - 09 - 26)

(修回日期:2016 - 10 - 08)

HBV 相关肝病患者外周血 NK 细胞 PD - 1、Tim - 3 表达及意义

赵小瑜 周 妮 汤永志 林 希 陈华忠 朱坚胜

摘 要 目的 了解 HBV 相关肝病患者外周血 NK 细胞表面 PD - 1、Tim - 3 的表达情况,探讨 PD - 1 和 Tim - 3 的表达与血清 HBV - DNA 载量的相关情况。方法 选择 HBV 感染相关肝病患者 74 例,其中 CHB 患者 30 例,LC 患者 24 例,HCC 患者 20 例,健康对照 18 例。应用流式细胞术检测 NK 细胞表面 PD - 1、Tim - 3 表达,荧光定量 PCR 检测 HBV - DNA 量,ELISA 法检测细胞因子分泌水平。统计各组患者 PD - 1 和 Tim - 3 的表达率,比较各组差异,分析其与病情的相关性。结果 CHB、LC、HCC 组外周血 NK 细胞表面 PD - 1 和 Tim - 3 的表达率分别为 $34.46\% \pm 7.31\%$ 、 $59.09\% \pm 12.35\%$ 、 $61.49\% \pm 15.26\%$ 和 $19.18\% \pm 6.05\%$ 、 $28.64\% \pm 11.20\%$ 、 $31.24\% \pm 11.85\%$,均高于对照组($P < 0.01$),LC 组和 HCC 组明显高于 CHB 组($P < 0.01$),LC 组和 HCC 组比较无统计学差异。在 CHB 组,PD - 1 的表达率与 HBV - DNA 呈负相关关系($R = -0.437$, $P = 0.033$)。CHB、LC、HCC 各组血清中细胞因子 TNF - α 和 IFN - γ 水平分别为 0.66 ± 0.63 、 0.75 ± 0.66 、 0.85 ± 0.71 和 1.76 ± 0.88 、 1.83 ± 1.23 、 1.60 ± 0.53 ,均低于健康对照组($P < 0.01$)。结论 HBV 相关肝病患者 NK 细胞表面 PD - 1、Tim - 3 表达均增加,且与病情严重程度有关,增加表达的 PD - 1 与血清 HBV - DNA 载量存在负相关性,HBV 肝病各组血清 TNF - α 、IFN - γ 分泌减少。

关键词 乙型肝炎病毒 自然杀伤细胞 程序性死亡受体 - 1 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 - 3

中图分类号 R512.6 + 1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.014

Expression and Meaning of PD - 1, Tim - 3 on NK in HBV Related Liver Disease. Zhao Xiaoyu, Zhou Ni, Tang Yongzhi, et al. Department of Infectious Disease, Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To quantitative analysis the expression variation of PD - 1, Tim - 3 on HBV - related liver disease patients peripheral blood NK cell. To investigate the correlation of serum HBV - DNA loads and the expression of PD - 1, Tim - 3. **Methods** All of 92 subjects including 30 CHB, 24 LC, 20 HCC and 18 healthy adults were enrolled in present study. The expression of PD - 1 and Tim - 3 were detected by flow cytometry. The quantity of HBV - DNA were obtained by fluorescence quantitative PCR, and the concentrations of cytokines were assayed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of PD - 1, Tim - 3 in each group, was Calculated and compared the differences, analyzed its correlation with disease progression. **Results** In group of CHB, LC, HCC, expression of PD - 1 and Tim - 3 on peripheral blood NK cell were $34.46\% \pm 7.31\%$, $59.09\% \pm 12.35\%$, $61.49\% \pm 15.26\%$ and $19.18\% \pm 6.05\%$, $28.64\% \pm 11.20\%$, $31.24\% \pm 11.85\%$ respectively, which were higher than control group ($P < 0.01$). Group of LC and HCC were higher than CHB group ($P < 0.01$), but no significant difference were found between LC and HCC group. In the group of CHB, the expression of PD - 1 and HBV - DNA loads was negatively correlated($R = -0.437$, $P = 0.033$). Compared with the group of control, the concentration of TNF - α and IFN - γ decreased in the group of CHB, LC, HCC 0.66 ± 0.63 , 0.75 ± 0.66 , 0.85 ± 0.71 and 1.76 ± 0.88 , 1.83 ± 1.23 , 1.60 ± 0.53 , ($P < 0.01$). **Conclusion** The expression of PD - 1, Tim - 3 on NK cell were increased

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYB237)

作者单位:317000 温州医科大学附属浙江省台州医院感染科

通讯作者:朱坚胜,主任医师,硕士生导师,电子邮箱:zhujs@enzemed.com