

我国儿童用药的现状分析

余杨健^{1,2} 谢和兵^{1,2,3*} 白玛旦增³

1. 安徽中医药大学药学院 安徽 合肥 230000;
2. 长三角药物高等研究院 江苏 南通 226000;
3. 江苏神猴医药研究有限公司 江苏 南通 226000

【摘要】儿童作为弱势群体,在临床用药方面存在专用药品种少、超说明书用药现象严重、儿童用药依从性差、企业研发动力不足、非临床试验研究缺乏等诸多亟待解决的问题。应加大对儿童用中成药的开发,关注矫味技术难题和建立全国临床、非临床试验研究平台,推动儿童用药发展。

【关键词】儿童用药;发展现状;超说明书用药

【中图分类号】R95

【文献标识码】A

【文章编号】2096-1685(2021)50-69-02

随着我国医疗水平的进步和药学服务的推进,儿童用药问题越来越受人们的关注。儿童作为特殊的用药群体,在疾病治疗和药品应用方面不能仅仅将其当做成人的“缩小版”对待,而应将儿童作为独立的研究对象,有针对性地对其进行病理机制、药效学、药代动力学等方面的研究。

1 儿童用药发展现状概述

在儿童用药需求与开发方面,我国专业从事儿童用药研发的企业仅10多家,中国儿童药市场大多被外资企业占据^[1]。由于儿童药品开发投入大、利润低、耗时长、成果转化困难、受众范围窄、缺乏相应的激励政策和政府资金的支持等原因,导致企业在儿童用药方面的研发动力不足^[2]。

在儿童用药的临床使用方面,临床上儿童用药的错误率已经超出70%,是成年人用药错误率的三倍^[3],其中一个最主要的原因就是儿童用药剂量不准确的问题。此外,儿童临床用药还面临专用药品种少、超说明书用药、用药依从性差、安全性评价欠缺等突出问题。

2 儿童用药面临的突出问题及分析

2.1 儿童用药上市品种少,超剂量用药现象严重

《国家基本药物目录》中新增临床儿童用品仅22种,儿童/成人共用药占比约为80%^[4]。儿童由于吞咽功能尚不成熟,胶囊剂、片剂等剂型均不适用于儿童群体。一些哮喘患儿在使用雾化吸入法进行治疗时,也常因剂型问题造成幼儿不配合和掌握不好呼吸节奏而导致治疗不佳^[5]。将缓控释制剂、肠溶片等掰开服用也会影响剂量的准确性和药物疗效,甚至会引起不良反应的发生。儿童用药时常需根据体重、年龄或体表面积进行换算,而大多数父母又缺乏专业性的指导,再加上多数药品未配有专用量器等原因,导致超剂量给药现象频发。

2.2 用药依从性差,矫味技术研究薄弱

儿童用药品的剂型大多为糖浆剂、口服液或颗粒剂等,且中药品种在儿童专用药中占绝大多数,而儿童常用的中药品种多为液体制剂,存在味苦量大、药物适口性差等特点。药物常用的矫味方法是添加糖粉等矫味剂,但在儿童制剂处方中加入含糖成分不利于特殊用药儿童用药,如糖尿病患儿,甚至会造成儿童龋齿现象的发生^[6]。一些具有渗透活性的糖醇类甜味剂,如甘露醇、

山梨醇等可能与主药之间存在药代动力学相互作用,导致药物的口服生物利用度降低^[7]。

2.3 非临床试验数据少,规范性研究欠缺

我国大多数药品都是基于成年动物非临床试验数据和成人临床试验安全性数据。但有些药物的不良反应很难通过成年动物试验数据反应在儿童患者中,如发育毒性、致癌致畸性等。目前我国儿童非临床试验急缺这类针对幼年动物模型进行的生殖发育毒性、神经毒性、致癌致畸性等相关毒性试验的研究。《S5(R3):人用药物生殖与发育毒性检测》和《S11:支持儿科药物开发的非临床安全性评价》的发布为我国儿童用药非临床试验提供了参考,但目前仍未有儿童用药药效、药代研究的指导原则出台。

2.4 临床研究匮乏,试验开展困难

儿童用药临床研究主要参照《儿科人群药物临床试验技术指导原则》以及《人用药品注册技术要求国际协调会议E11(R1)儿童药物临床研究指南》。但我国目前在儿童临床试验方面的研究相当匮乏,我国儿童用药临床试验仅占国内临床试验总数的2.8%,远低于全球儿童试验水平^[8]。临床试验获批过程繁琐,部分监护人对临床试验的认知偏差较大,导致试验对象招募困难、样品脱落率高、临床实验难以开展,迄今为止,大多数儿童用药只能根据成人处方相加减。

3 建议

3.1 加大儿童中成药开发,规范说明书内容

儿科常见的疾病以呼吸、消化系统疾病为主,中药因在清热解毒、散寒止痉方面有很好的疗效被广泛应用于儿科治疗中。儿科常用的中成药有小儿消积止咳口服液、小儿咳喘灵颗粒等,剂型多以口服液和颗粒剂为主,充分考虑了儿童的用药需求。古方中也有很多汤剂在治疗儿科疾病中具有很好的疗效,如清宣导滞汤、麻肺汤等,但因味苦量大等特点很难被儿童患者接纳。应重视对中药古方汤剂的开发,发展民族医药如藏药、蒙药等,丰富儿童用品种;对现有的儿科中成药说明书内容等进行完善;并建立国家儿童基本药物目录,为全国儿童用药提供指南。

3.2 解决矫味技术难题,提高用药依从性

现代矫味技术包括包衣法、环糊精包合法等^[9]。一些适合儿童用药的新型制剂剂型如微晶片、口腔分散剂或咀嚼片等通过机

基金项目:长三角药物高等研究院2020新药与平台强化项目。

作者简介:余杨健,女,在读硕士,研究方向为:中药药剂学。

通讯作者:谢和兵,男,工程师,研究方向为:中药药剂学。

械微囊化等技术也起到载药、掩味的作用^[10]。3D 打印技术可为儿童患者设计个性化的给药剂型, Scoutaris 等^[11]采用 3D 打印技术研发出了具有不同水果风味的儿童咀嚼片配方。利用热熔挤出技术制备而成的固体分散体, 也可以通过辅料与药物之间的包埋作用或相互影响达到掩味的目的^[12]。还有一些药物如头孢羟氨苄等可溶于牛奶、果汁中服用。我国应重视对矫味技术的研究, 突破技术壁垒, 提高儿童用药依从性。

3.3 建立全国儿童临床试验中心, 开展多中心研究

2019 年底全国仅有 158 家儿童临床试验机构, 在全国药物临床试验中心中的占比很少^[13], 儿童临床试验研究多为单中心临床研究, 主要集中在儿童呼吸系统疾病、神经系统疾病和消化系统疾病等领域, 其他疾病领域开展的临床试验较少, 导致医疗资源分布不均衡, 无法对儿童疾病进行全面的研究以及对治疗疾病的相关药物进行充分的安全性评价。应建立全国儿童临床试验研究中心, 开展多中心临床评价研究, 建立全国临床试验数据库网络, 实现信息的实时共享和交流。国家也应提供相应的资金支持和激励政策, 如制定受试患者补偿政策, 降低儿童临床试验风险系数。

3.4 关注儿童非临床研究, 评价药品质量安全

儿童因年龄较小, 器官和功能都处在持续发育和动态变化阶段, 免疫系统发育还不够完善, 出现不良反应的几率更大。再加上儿童与成人在药物代谢处置方面也存在差异, 药物在体内发挥的疗效也不完全相同, 成人非临床试验结果并不能完全应用于儿童。应开展幼龄动物非临床试验, 如生殖发育毒性、致癌致畸性等毒性研究。常用的幼龄动物有幼龄大鼠、小型猪等。近几年斑马鱼模型被广泛应用于儿童非临床试验研究中, 因其体积小、高通量等特点可替儿童患者快速剔除毒副作用大的药物, 提供大量非临床试验数据^[14]。

4 结论与展望

我们期望以聚焦儿童中成药的开发、开发出儿童临床专用药品为基准点, 通过矫味技术的研究突破用药依从性难题。并建立临床试验中心、开展非临床试验研究, 获得儿童临床试验一手数据资源, 开发出适合于儿童临床使用的药品, 摆脱成人 / 儿童共用药的禁锢, 为儿科医药的发展助力。

参考文献

[1] 肖月, 孙潭霖, 赵琨, 等. 我国儿童药品供应保障体系核心问题及对策 [J]. 卫生经济研究, 2021, 38(6): 6-9.
 [2] Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, et al. Paediatric Drug Development: the Impact of Evolving Regulations[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73(6): 2-13.

[3] Rishoej RM, Almarsd óttir AB, Thybo Christesen H, et al. Identifying and Assessing Potential Harm of Medication Errors and Potentially Unsafe Medication Practices in Paediatric Hospital Settings: a Field Study[J]. Ther Adv Drug Saf, 2018, 9(9):509-522.
 [4] 孟鑫如, 霍记平, 史卫忠, 等. 《国家基本药物目录》与《WHO 儿童基本药物示范目录》的比较 [J]. 医药导报, 2021, 40(10): 1450-1453.
 [5] Csonka P, Tapiainen T, Mäkelä MJ, et al. Optimal Administration of Bronchodilators with Valved Holding Chambers in Preschool Children: a Review of Literature[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(10): 3101-3109.
 [6] Mahmoud EF, Omar OM. Erosive and Cariogenic Potential of Various Pediatric Liquid Medicaments on Primary Tooth Enamel: a SEM Study[J]. Dent Med Probl, 2018, 55(3): 247-254.
 [7] Dash RP, Srinivas NR, Babu RJ. Use of Sorbitol as Pharmaceutical Excipient in the Present Day Formulations-Issues and Challenges for Drug Absorption and Bioavailability[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(9): 1421-1429.
 [8] 贾露露, 尉耘翠, 刘亦韦, 等. 探索中国儿童用药临床综合评价体系的建立方法和路径 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 585-590.
 [9] 陈丹丹, 平其能, 蒋曙光. 儿童药物制剂掩味技术研发进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(8): 615-621.
 [10] Karavasili C, Gkaragkounis A, Fatouros DG. Patent Landscape of Pediatric-Friendly Oral Dosage Forms and Administration Devices[J]. Expert Opin Ther Pat, 2021, 31(7): 663-686.
 [11] Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications[J]. Pharm Res, 2018, 35(2): 34.
 [12] Kallakunta VR, Sarabu S, Bandari S, et al. An Update on the Contribution of Hot-Melt Extrusion Technology to Novel Drug Delivery in the Twenty-First Century: Part I[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(5): 539-550.
 [13] 王晓玲, 曹丽君, 梁宇光, 等. 建立我国儿童药品风险管理体系与保险制度的思考 [J]. 中国食品药品监管, 2021(1): 28-35.
 [14] Casey MJ, Stewart RA. Pediatric Cancer Models in Zebrafish[J]. Trends Cancer, 2020, 6(5): 407-418.