doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.003

·论著·

《国家基本药物目录》《WHO 儿童基本药物目录》和其他国家基本药物目录中抗变态反应药物比较分析

任美娟[1],刘璐[2],高丽[2],闫美兴[2](1.中国海洋大学,山东青岛 266000;2.青岛市妇女儿童医院,山东青岛 266000)

[摘要]**目的**:比较我国《国家基本药物目录》(NEML)、《世界卫生组织儿童基本药物目录》(WHO-EMLc)和其他 19 个国家基本药物目录中抗变态反应药物的差异,为进一步完善我国基本药物目录提供参考。**方法**:检索 WHO 官网,收集各国基本药物目录。通过 Excel 分析工具,比较抗变态反应药物种类、数量、剂型、规格等差异,探讨基本药物对儿童的适宜性,总结收录的抗变态反应药物在我国的上市情况。**结果**:NEML 与 WHO-EMLc 中相同的抗变态反应药物为氯雷他定。与 NEML 比较,WHO-EMLc 和其他 19 国目录中抗变态反应药物增加了适合儿童使用的口服溶液剂,且部分国家注明了氯苯那敏和西替利嗪药物的年龄限制。各目录中收录的抗变态反应药物在我国上市剂型主要为普通片剂,适合儿童使用的颗粒剂、糖浆剂等特殊剂型虽有上市,但生产厂家较少。**结论**:以 NEML 与 WHO-EMLc 为基础,借鉴瑞典、马来西亚、马尔代夫等国家的经验,建议适当增加适宜儿童使用的第二代抗组胺药物剂型和规格,保障儿童临床用药的安全有效,完善国家基本药物目录。

[关键词]基本药物;基本药物目录;抗变态反应药物;儿童;适宜性
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0009-06

Comparison of Anti-Allergic Drugs in *National Essential Medicines List*, *World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children* and Other National Essential Medicines Lists

Ren Meijuan[1], Liu Lu[2], Gao Li[2], Yan Meixing[2](1. *Ocean University of China*, *Shandong Qingdao* 266000, *China*; 2. *Qingdao Women and Children's Hospital*, *Shandong Qingdao* 266000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To compare the differences of anti-allergic drugs in *National Essential Medicines List* (NEML), *World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children* (WHO-EMLc) and other 19 national essential medicines lists, so as to provide reference for further improving the essential medicines list of China. **Methods**: WHO official website was searched to collect essential medicines list in different countries. Through Excel analysis, differences in the types, quantities, dosage forms and specifications of anti-allergic drugs were compared, the suitability of essential medicines for children was discussed, and the listing of anti-allergic drugs in China was summarized. **Results**: Loratadine was the same anti-allergic drug in WHO-EMLc and NEML. Compared with NEML, WHO-EMLc and other 19 national essential medicines lists added the oral solution in children, and some countries indicated the age limit of chlorpheniramine and cetirizine. The dosage forms of anti-allergic drugs included in the lists were mainly ordinary tablets. Granules, syrups for children and other special formulations were listed, yet there were few manufacturers. **Conclusion**: Based on NEML and WHO-EMLc, and drawing on the experience of Sweden, Malaysia, Maldives and other countries, it is recommended to appropriately increase the dosage forms and specifications of second-generation antihistamines suitable for children, so as to to ensure the safety and effectiveness of clinical use in children and improve the national essential medicines list.

[**Keywords**]essential medicines; national essential medicines list; anti-allergic drugs; children; suitability

变态反应是指机体受到抗原性物质(如病毒、细菌、花粉和寄生虫等)刺激后产生的病理性免疫反应,表现为组织损伤和功能紊乱[1]。近年来变态反应性疾病(过敏性疾病)患病率不断升高,全球约 40.0%人口深受过敏困扰,如变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)在中国的患病率达 17.6%,且儿童 AR 的患病率逐年上升,严重影响患儿生活质量,造成沉重的社会负担[2]。近年来,抗变态反应药物临床使用品种不断增多,在变态反应性疾病的治疗中发挥着重要作用,但不同厂家剂型规格有一定差异。为保障儿童用药安全,世界卫生组织(WHO)自 2007 年起每 2 年颁布一版《WHO 儿童基本药物目录》(*World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children*,WHO-EMLc),现行版为 2021 年发布的第 8 版,基本药物总数已达 350 种,其中抗变态反应药物有 3 种[3]。我国自 1982 年颁布《国家基本药物目录(西药部分)》第 1 版至今已更新 8 次,现行版本为 2018 版《国家基本药物目录》(*National Essential Medicines List*,NEML),基本药物总数已达 685 种,其中抗变态反应药物有 5 种[4]。本研究通过系统分析 WHO-EMLc、NEML 和其他 19 个国家基本药物目录,比较其抗变态反应药物的种类、数量、规格和剂型等方面的差异,分析目录中抗变态反应药物对儿童的适宜性,总结在我国的上市情况,以全面了解我国抗变态反应基本药物的临床价值,为完善基本药物目录提供参考。

作者简介:任美娟(1999.12-),女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail:renzhen202102@163.com。
通讯作者:闫美兴(1972.08-),男,硕士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:meixing@163.com。

1　资料和方法

1.1　一般资料

资料来源于 WHO 官网《WHO 儿童基本药物目录(第 7 版)》(WHO-EMLc 2019)[5]和《WHO 儿童基本药物目录(第 8 版)》(WHO-EMLc 2021)、我国国家卫生健康委员会公布的 2018 版《国家基本药物目录》(NEML)。本研究借助 WHO 官网、各国卫生部和药品监督管理相关机构官网,获得瑞典、马来西亚、泰国、马尔代夫、南非、亚美尼亚、斯里兰卡、埃及、斐济、印度尼西亚、伊拉克、牙买加、印度、加纳、缅甸、巴基斯坦、肯尼亚、东帝汶、尼泊尔共 19 个国家的基本药物目录[6-24]。

1.2　方法

通过 Excel,对以上 22 个目录中的抗变态反应药物进行汇总分析,比较抗变态反应药的分类、品种与数量、规格剂型以及儿童适宜性等方面的差异。以药品通用名为检索词,在国家药品监督管理局官网中检索 22 个目录中抗变态反应药物在我国的上市剂型、批准文号/注册证号数和生产厂家数等。

2　结果

2.1　WHO-EMLc 2021、NEML 及其他 19 国目录中抗变态反应药物分类比较

通过对 WHO-EMLc 2021、NEML 和其他 19 国目录中抗变态反应药物的分类汇总和比较,目录中包含抗变态反应药物 1~9 种,共涵盖 15 个药物品种,最多的国家为伊拉克(9 种),最少为瑞典、斐济和东帝汶(1 种),中位数为 3 种,WHO-EMLc 2021 收录 3 种,NEML 收录 5 种,见表 1。根据《新编药物学》将抗变态反应药物分为抗组胺药物、过敏反应介质阻释药和其他抗变态反应药物[25]。为更好地分析各基本药物目录抗变态反应药的差异,将抗组胺药物进一步分为第一代抗组胺药物和第二代抗组胺药物。因此,本研究所涉及的抗变态反应药物分类及品种为第一代抗组胺药物:氯苯那敏、异丙嗪、苯海拉明、非尼拉敏、赛庚啶、右氯苯那敏、盐酸羟嗪、氯马斯汀、溴苯那敏;第二代抗组胺药物:氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定;过敏反应介质阻释药:酮替芬。

2.1.1　第一代抗组胺药物　WHO-EMLc 2021 未收录第一代抗组胺药物,而 NEML 收录 4 种,分别为氯苯那敏、异丙嗪、苯海拉明和赛庚啶。22 个目录中共涵盖 9 种第一代抗组胺药物,主要为氯苯那敏、异丙嗪和苯海拉明。其他 19 国目录中,除瑞典、亚美尼亚、斐济、东帝汶和尼泊尔目录中未收录氯苯那敏外,其余 14 国均收录该药;南非、斐济、伊拉克、牙买加、印度、加纳、东帝汶共 7 国目录中收录了异丙嗪;泰国、亚美尼亚、印度尼西亚、伊拉克、牙买加共 5 国目录中收录了苯海拉明。其余药物分别由 1~3 个国家收录:印度、巴基斯坦、尼泊尔收录了非尼拉敏;伊拉克和泰国收录了盐酸羟嗪;伊拉克和印度收录了右氯苯那敏;伊拉克和牙买加收录了氯马斯汀;泰国收录了溴苯那敏;伊拉克收录了赛庚啶。

2.1.2　第二代抗组胺药物　WHO-EMLc 2021 收录了 3 种第二代抗组胺药物,分别为氯雷他定、西替利嗪和非索非那定。NEML 仅收录了氯雷他定。22 个目录中共涵盖 5 种第二代抗组胺药物,主要为氯雷他定和西替利嗪。其他 19 国目录中,马来西亚、泰国、马尔代夫、亚美尼亚、埃及、印度尼西亚、伊拉克、牙买加、巴基斯坦和肯尼亚共 10 国目录中收录了氯雷他定;泰国、马尔代夫、南非、斯里兰卡、印度尼西亚、印度和缅甸共 7 国目录中收录了西替利嗪;伊拉克和尼泊尔目录中收录了非索非那定;尼泊尔目录中还收录了左西替利嗪;而瑞典目录中仅收录了地氯雷他定。

2.1.3　过敏反应介质阻释药　仅牙买加国家基本药物目录中收录了酮替芬。酮替芬作为抗变态反应的强效药物,具有高度抑制组胺 H_1 受体和过敏反应介质释放作用,可用于儿童变异性哮喘,较传统的抗哮喘治疗药物安全性高,不良反应轻微[26]。且牙买加国家基本药物目录中酮替芬的剂型规格为酏剂 1 mg/5 mL,相较于常用片剂更适合儿童。

2.2　NEML、WHO-EMLc 与其他国家抗变态反应药物目录药物剂型规格比较

表 1　WHO-EMLc 2021、NEML 及其他 19 国基本药物目录抗变态反应药物分类与品种数比较

资料来源	第一代抗组胺药物	第二代抗组胺药物	过敏反应介质阻释药	资料来源	第一代抗组胺药物	第二代抗组胺药物	过敏反应介质阻释药
WHO	0	3	0	印度尼西亚	2	2	0
中国	4	1	0	伊拉克	7	2	0
瑞典	0	1	0	牙买加	4	1	1
马来西亚	1	1	0	印度	4	1	0
泰国	4	2	0	加纳	2	0	0
马尔代夫	1	2	0	缅甸	1	1	0
南非	2	1	0	巴基斯坦	2	1	0
亚美尼亚	1	1	0	肯尼亚	1	1	0
斯里兰卡	1	1	0	东帝汶	1	0	0
埃及	1	1	0	尼泊尔	1	2	0
斐济	1	0	0				

2.2.1 WHO-EMLc、NEML 抗变态反应药物比较 对 WHO-EMLc 2019、WHO-EMLc 2021、NEML 三个目录的差异进行描述分析，见表 2。WHO-EMLc 2019 中仅收录了氯雷他定，而 WHO-EMLc 2021 中增加了可替代氯雷他定的治疗药物即西替利嗪和非索非那定，但未注明二者的剂型和规格。WHO-EMLc 2021 增加的两种抗变态反应药物均为第二代抗组胺药物。NEML 中包含 4 种第一代抗组胺药物和 1 种第二代抗组胺药物。第二代抗组胺药物安全性和有效性高，不良反应小，相较于第一代抗组胺药物，更适合发育尚未完全的儿童群体。就氯雷他定而言，WHO-EMLc 2021 目录中较 NEML 增加了口服溶液剂，口服溶液剂相较于片剂和胶囊剂更适用于儿童、老人、吞咽困难等的特殊群体使用。因此，我国在遴选基本药物时，可参考 WHO-EMLc 2021，增加适合儿童使用的第二代抗组胺药物的品种和剂型。

2.2.2 NEML 与其他国家基本药物目录比较 通过比较 NEML 与其他 19 国基本药物目录中共有药物的剂型和规格，我国口服剂型占比较大，尤其是片剂和胶囊剂，部分药物规格较少，如苯海拉明、赛庚啶、氯雷他定片剂仅有 1 种规格。胶囊剂可一定程度减少对患者胃黏膜的损伤、掩盖药物不良气味、提高药物稳定性，有利于提高患者的用药依从性，但体积较大不利于儿童等特殊群体使用。若将片剂减量用于儿童，可能会破坏药物的释药方式，存在一定安全隐患。其他 19 国目录同 WHO-EMLc 2021 一样，增加了口服溶液剂型，部分国家（如伊拉克、牙买加）目录中，更是详细标注了具体的口服溶液剂型，如赛庚啶糖浆剂、苯海拉明酏剂。规格上，片剂和注射剂的规格差异较小，主要区别在于 NEML 赛庚啶片剂规格仅有 2 mg，异丙嗪片剂规格为 12.5 mg 和 25 mg，而其他 19 国基本药物目录中赛庚啶片剂规格有 2 mg 和 4 mg，异丙嗪片剂规格有 10 mg 和 25 mg，更适合儿童准确服用相应剂量。同时，伊拉克增加了赛庚啶糖浆剂 2 mg/5 mL，印度、伊拉克增加了异丙嗪糖浆剂 5 mg/5 mL，加纳增加了异丙嗪酏剂 5 mg/5 mL 等剂型规格弥补了儿童适宜剂型的不足。目前收集的各国基本药物目录和 WHO-EMLc 均未纳入更多适宜儿童的剂型，如颗粒剂等。因此，颗粒剂、糖浆剂和其他口服溶液剂等更易于儿童和老人等特殊人群服用的剂型和规格建议在 NEML 中适当增补。见表 3。

表 2 WHO-EMLc 2021 与 NEML 抗变态反应药物比较

药物	WHO-EMLc 2021	NEML
氯苯那敏	未收录	片剂：1 mg、4 mg
苯海拉明	未收录	注射液：20 mg/mL；片剂：25 mg
赛庚啶	未收录	片剂：2 mg
异丙嗪	未收录	注射液：25 mg/mL、50 mg/2 mL；片剂：12.5 mg、25.0 mg
氯雷他定	片剂：10 mg；口服溶液：1 mg/mL	片剂：10 mg；胶囊：5 mg、10 mg
西替利嗪	剂型未注明	未收录
非索非那定	剂型未注明	未收录

表 3 NEML 与其他国家基本药物目录中共有抗变态反应药物剂型规格比较

药物	NEML	其他国家目录
氯苯那敏	片剂：1 mg、4 mg	注射剂：5 mg/mL、10 mg/mL；片剂：1 mg、4 mg；口服溶剂：2 mg/5 mL
苯海拉明	注射剂：20 mg/mL；片剂：25 mg	注射剂：20 mg/mL；片剂：25 mg；胶囊：25 mg、50 mg；酏剂：10 mg/5 mL、12.5 mg/5 mL
赛庚啶	片剂：2 mg	片剂：2 mg、4 mg；糖浆：2 mg/5 mL
异丙嗪	注射剂：25 mg/mL、50 mg/2 mL；片剂：12.5 mg、25 mg	注射剂：25 mg/mL、50 mg/2 mL；片剂：10 mg、25 mg；口服溶剂：5 mg/5 mL、25 mg/5 mL
氯雷他定	片剂：10 mg；胶囊：5 mg、10 mg	片剂：10 mg；口服溶剂：1 mg/mL、5 mg/5 mL

2.2.3 各国目录药物的年龄限制 部分国家在目录中注明了氯苯那敏和西替利嗪的使用有年龄限制。如马来西亚氯苯那敏糖浆（未注明剂型剂量）和南非氯苯那敏糖浆（2 mg/5 mL）仅用于>2 岁患者。斯里兰卡、埃及和肯尼亚注明氯苯那敏口服溶液/糖浆（2 mg/5 mL）仅用于>1 岁患者；南非注明西替利嗪糖浆（1 mg/mL）仅用于>2 岁患者。南非在目录中提示不要给≤2 岁儿童服用抗组胺药物。澳大利亚针对给予婴儿异丙嗪口服液可能会导致呼吸抑制风险事件，规定禁止≤2 岁儿童使用第一代口服镇静抗组胺药物[27]。因此，建议国家鼓励完善政策和加强儿童用药不良反应监测，推动适宜儿童使用的药物品种、剂型、规格增加。见表 4。

2.3 WHO-EMLc 2021、NEML 及其他 19 国抗变态反应基本药物在我国的上市情况

2.3.1 WHO-EMLc 2021 与 NEML 收录的抗变态反应药物在我国的上市情况 WHO-EMLc 2021 收录而 NEML 未收录的抗变态反应药物中，西替利嗪和非索非那定进口药品尚未获得原料药批准文号，见表 5。分析药品生产厂家可知，西替利嗪较非索非那定在我国获批的厂家较多。分析上市销售的药品剂型发现，非索非那定上市的剂型均为片剂，而西替利嗪上市的剂型包括普通片剂、分散片、口服崩解片、滴剂、糖浆剂和口服溶液剂。相较于非索非那定，西替利嗪的剂型多样，分散片、滴剂、糖浆剂、口服溶液剂更适用于儿童。

表 4 各国目录中有年龄限制的抗变态反应药物

药物	国家	剂型剂量	限制
氯苯那敏	马来西亚	未注明	>2 岁
	南非	糖浆 2 mg/5 mL	>2 岁
	斯里兰卡	口服溶液 2 mg/5 mL	>1 岁
	埃及	糖浆 2 mg/5 mL	>1 岁
	肯尼亚	口服溶液 2 mg/5 mL	>1 岁
西替利嗪	南非	糖浆 1 mg/mL	>2 岁

NEML 特有的抗变态反应药物中，氯苯那敏、苯海拉明和异丙嗪在我国获批的生产厂家较多，其中氯苯那敏

获批厂家已经达 265 家，这三种药品在我国上市的剂型多为普通片剂和注射剂，但也有少数厂家上市销售其特殊剂型，如氯苯那敏缓释胶囊、滴丸，苯海拉明糖浆剂，异丙嗪胆汁片。赛庚啶在我国获批的生产厂家较少，剂型为片剂和乳膏。

WHO-EMLc 2021 与 NEML 共同收录的氯雷他定不仅获得国产和进口原料药批准文号，而且上市剂型多样，包含泡腾片、咀嚼片、分散片、口腔崩解片、颗粒剂、糖浆剂。这些剂型适合儿童、老年人或其他吞咽困难患者服用，有利于提高患者依从性。

表 5　WHO-EML 2021、NEML 及其他 19 国抗变态反应基本药物在我国的上市情况

药品	来源	原料药		片剂		胶囊		注射液		其他		合计	
		批准文号/注册证号数	生产厂家数	批准文号/注册证号数	生产厂家数	批准文号/注册证号数	生产厂家数	批准文号/注册证号数	生产厂家数	批准文号/注册证号数	生产厂家数	批准文号/注册证号数	生产厂家数
氯苯那敏	国产	4	4	270	237	1[a]	1	84	57	2[b]	1	361	265
	进口	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
苯海拉明	国产	5	5	56	54	2	1	21	20	2[c]	2	86	69
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赛庚啶	国产	2	2	17	17	0	0	0	0	1[d]	1	20	19
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
异丙嗪	国产	4	4	102[e]	65	0	0	28	24	0	0	134	84
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氯雷他定	国产	21	21	45[f]	43	16	16	0	0	10[g]	9	92	73
	进口	2	2	2[h]	2	0	0	0	0	1[i]	1	5	3
西替利嗪	国产	11	11	30[j]	29	9	8	0	0	6[k]	6	56	46
	进口	0	0	3	2	0	0	0	0	3[l]	2	6	4
非多非那定	国产	11	11	9	8	0	0	0	0	0	0	20	17
	进口	0	0	8	2	0	0	0	0	0	0	8	2
溴苯那敏	国产	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右氯苯那敏	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
盐酸羟嗪	国产	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
氯马斯汀	国产	3	3	4	4	1	1	1	1	2[m]	2	11	8
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非尼拉敏	国产	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地氯雷他定	国产	8	8	9[n]	8	1	1	0	0	11[o]	10	29	20
	进口	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	3	3
左西替利嗪	国产	6	6	13[p]	13	1	1	0	0	17[q]	14	37	27
	进口	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
酮替芬	国产	5	5	38[r]	37	8	8	0	0	15[s]	14	66	58
	进口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：a-1 个缓释胶囊；b-均为滴丸；c-均为糖浆剂；d-1 个乳膏；e-包含 3 个胆汁片；f-包含 1 个泡腾片、1 个咀嚼片、2 个分散片和 5 个口腔崩解片；g-包含 5 个颗粒剂和 5 个糖浆剂；h-包含 1 个咀嚼片；i-1 个糖浆剂；j-包含 1 个分散片和 2 个崩解片；k-包含 1 个滴剂、1 个糖浆剂和 4 个口服溶液；l-均为滴剂；m-包含 1 个干混悬剂和 1 个口服溶液；n-包含 1 个分散片；o-包含 2 个干混悬剂、4 个口服溶液和 5 个糖浆剂；p-包含 1 个分散片；q-包含 1 个颗粒剂、4 个口服滴剂和 12 个口服溶液剂；r-包含 1 个分散片；s-包含 1 个鼻吸入气雾剂、2 个鼻喷雾剂、5 个滴眼液和 7 个滴鼻液

2.3.2　*其他 19 国基本药物目录中独有的抗变态反应药物在我国的上市情况*　右氯苯那敏在我国尚未获批和生产；溴苯那敏和非尼拉敏仅原料药获批和生产；盐酸羟嗪的片剂在我国虽上市销售，但其原料药在我国尚未获批；氯马斯汀的原料药和相关制剂在我国获批的生产厂家较少。第二代抗组胺药物地氯雷他定和左西替利嗪在我国上市的剂型较多，适宜儿童使用的剂型有地氯雷他定的分散片、糖浆剂，左西替利嗪的颗粒剂、分散片、口服滴剂、口服溶液剂等。酮替芬作为临床上常用的过敏反应介质阻释药，治疗哮喘疗效优越，上市的剂型包括普通片剂、分散片、胶囊、鼻吸入气雾剂、鼻喷雾剂、滴眼液和滴鼻液，获批的生产厂家较多。

3　讨论

国家基本药物目录是根据本国国情制定的具有国家特色的临床用药规范性文件，其作用是满足国家主要医疗卫生服务需求、提高群众获得基本药物的可及性。由于各国经济水平、卫生投入、变应原、基本药物制度实施情况以及医疗服务水平等不同，各国的基本药物目录遴选要求差异较大，因此收录的抗变态反应药物品种不同、数量有异、覆盖的疾病范围也有一定区别。

通过比较 NEML、WHO-EMLc 和其他 19 个国家基本

药物目录中的抗变态反应药物可知，除 WHO 制定了儿童基本药物目录外，马来西亚、南非、斯里兰卡等国家在目录中也详细注解了氯苯那敏、西替利嗪的年龄限制，对这些药物的临床使用进行了限定，保障了儿童用药安全性，可为我国基本药物目录遴选提供参考。WHO 与瑞典、马来西亚、马尔代夫等高收入或中高收入国家更偏向于收录安全性、有效性更高的第二代抗组胺药物，但也有特例，如尼泊尔收录了左西替利嗪和非索非那定。有研究[28]表明，第二代抗组胺药物盐酸左西替利嗪分散片较第一代抗组胺药苯海拉明、氯苯那敏治疗急性荨麻疹的临床治疗效果好、安全性高，患者经治疗后瘙痒、风团数量、风团大小等临床症状也得到了显著改善。在一项关于西替利嗪对胎儿安全性的观察性队列研究和荟萃分析中指出，西替利嗪在抑制组胺诱导的荨麻疹反应和血管舒张作用比氯雷他定和其他 H_1 受体拮抗剂更有效，且健康孕妇怀孕期间服用西替利嗪不会增加重大畸形或其他不良胎儿结局风险[29]。

目前，我国在制定基本药物目录时，虽逐渐注重儿童用药，但尚未出台儿童基本药物目录。《抗组胺药在皮肤科应用专家共识》指出 1~2 岁幼儿使用氯雷他定糖浆，>6 个月幼儿使用西替利嗪及氯雷他定是安全的；西替利嗪滴剂及地氯雷他定干混悬剂可用于 1~2 岁幼儿；<6 个月婴儿目前缺乏循证医学证据[30]。儿童的神经系统正处于发育过程中，第二代抗组胺药物因具有亲脂性低、镇静作用小、几乎无抗胆碱作用的优点，成为儿童用药的首选。目前，NEML 仅收录了氯雷他定这一种第二代抗组胺药物。西替利嗪、左西替利嗪、地氯雷他定等第二代抗组胺药物由于其高效、长效、安全性高、剂型规格更多等优点，市场份额呈逐年上升趋势。一项对武汉地区 24 家医院抗组胺药物使用的研究中表明，2009-2011 年该地区第二代抗组胺药物用药金额和用药频率均高于第一代抗组胺药物[31]。因此，随着第二代抗组胺药物上市剂型规格不断增多，市场占有率不断扩大，为减轻变态反应造成的群众经济负担，提高患者对安全有效药物的可及性，建议我国遴选抗变态反应类基本药物时，可适当增加第二代抗组胺药物的品种类别和剂型，尤其是适用于儿童的剂型和规格，如目前已上市的盐酸左西替利嗪颗粒剂等。此外，应鼓励企业研发和生产适合儿童使用的抗过敏药物品种、剂型和规格，以完善临床儿童专用药的不足。

参考文献：

[1] 李晓红. 抗变态反应药物使用分析[J]. 名医, 2020(15): 134-135.

[2] 程雷, 许秋艳, 陈浩. 变态反应检测与诊断的临床应用及意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 1-6.

[3] WHO. WHO model list of essential medicines for children [EB/OL]. (2021-09-30) [2022-05-06]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03.

[4] 国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录[EB/OL]. (2018-10-25) [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23620zh.

[5] WHO. WHO model list of essential medicines for children [EB/OL]. [2022-05-06]. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325772.

[6] Stockholm County Council. The wise list 2015 [EB/OL]. [2022-05-06]. https://janusinfo.se/inenglish/thewiselist2015inenglish.4.2baa5e3e161e6f22189240.html.

[7] Ministry of Health Malaysia. National essential medicine list [EB/OL]. (2019-12-26) [2022-05-06]. https://www.pharmacy.gov.my/v2/en/documents/national-essential-medicine-list-neml.html.

[8] National System Development Council of Thailand. National list of essential medicines [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23739th.

[9] Maldives Food and Drug Authority, Ministry of Health, Republic of Maldives. Essential medicines list 2021 [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23738en.

[10] South African National Department of Health. Standard treatment guidelines and essential medicines list for South Africa [EB/OL]. [2022-05-06]. https://www.knowledgehub.org.za/elibrary/primary-healthcare-phc-standard-treatment-guidelines-and-essential-medicines-list-south.

[11] Ministry of Health of the Republic of Armenia. List of essential medicines of Republic of Armenia [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s17079e.

[12] Ministry of Health, Government of the Democratic Socialist Republic of Sri Lanka. National list of essential medicines [EB/OL]. [2022-05-06]. https://nmra.gov.lk/images/PDF/publication/publication_003.pdf.

[13] The Egyptian Drug Authority. Egyptian essential drug list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://dokumen.tips/download/link/egyptian-essential-drug-list-2018-egyptian-essential-drug-list-2018-2019-capsule.

[14] Fiji Ministry of Health and Medical Services, Fiji Pharmaceutical & Biomedical Services Centre. Fiji essential medicines list 4th edition [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s21882en.

[15] Ministry of Health of the Republic of Indonesia. National list of essential medicines [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23737in.

[16] National Board for Selection of the Drugs. Essential drugs list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s17417e.

[17] Standards & Regulation Division. List of vital essential and necessary (VEN) drugs and medical sundries for public health institutions [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s19469en.

[18] The Government of India, Ministry of Health & Family Welfare (MOHFW). National list of essential medicines of india [EB/OL]. [2022-05-06]. https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/consumer/Essential-Medicines/#.

[19] Ministry of Health, Ghana National Drugs Program (GNDP). Ghana essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s18014en.

[20] Government of the Union of Myanmar Ministry of Health. Essential and complementary medicines and vaccines for

Myanmar [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23740en.
[21] Department of Health Government of Punjab. Essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23740en.
[22] Ministry of Health. Kenya essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://www.health.go.ke/wp-content/uploads/2020/07/Kenya-Essential-Medicines-List-2019.pdf.
[23] Committee for Selection of Medicines, Products and Medical Equipment. Timor Leste essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23297en.
[24] Government of Nepal, Ministry of Health and Population, Department of Drug Administration. National list of essential medicines Nepal [EB/OL]. [2022-05-06]. http://www.dda.gov.np/content/essential-drug-list.
[25] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
[26] 张静. 酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果观察[J]. 北方药学, 2020, 17(1): 81-82.
[27] 徐晓涵. 澳大利亚禁止 2 岁以下儿童使用第一代口服镇静抗组胺药[J]. 中国食品药品监管, 2018(5): 71-72.
[28] 苏霞. 盐酸左西替利嗪分散片治疗急性荨麻疹患者的短期疗效探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A2): 155-157.
[29] ETWEL F, DJOKANOVIC N, MORETTI M E, et al. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis [J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(5): 392-399.
[30] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(6): 393-396.
[31] 贡雪芃, 杨红斌, 杜光. 2009-2011 年武汉地区 24 家医院抗组胺药物应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(3): 235-238.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2022-06-24　修回日期:2022-08-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.004

· 论著 ·

西罗莫司血药浓度监测方法的建立及在血管瘤患儿的应用

林志燕,黄晓会,杨萍 (上海交通大学医学院附属新华医院,上海　200092)

[摘要]**目的**:建立测定人全血中西罗莫司浓度的超高压液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)方法。**方法**:色谱柱为 Agilent SB-C_{18}(2.1 mm×50 mm,1.8 μm),流动相为水(A)-乙腈(0.1%甲酸,B),流速 0.3 mL/min,梯度洗脱。依维莫司为内标,电喷雾离子源,多反应离子监测模式,正离子模式检测。西罗莫司和依维莫司离子对 m/z 分别为 936.5/409.5、980.6/389.3。同时采用该方法对我院血管瘤患儿西罗莫司血药浓度进行监测。**结果**:西罗莫司在 0.625~40.000 ng/mL 浓度范围内与相对峰面积线性关系良好(r=0.999 7),日内、日间 RSD 均<10%,提取回收率 91.95%~118.50%,基质效应 81.67%~107.84%。**结论**:本方法灵敏、准确、快速,能满足临床常规监测西罗莫司血药浓度的需求。

[关键词]西罗莫司;超高压液相色谱-串联质谱;血管瘤;儿童;治疗药物监测
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)11-0014-05

Establishment of Sirolimus Blood Concentration Monitoring Method and Its Application in Children with Hemangioma

Lin Zhiyan, Huang Xiaohui, Yang Ping (*Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish the ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of sirolimus in human whole blood. **Methods**: The analysis was carried out on the Agilent SB-C_{18}(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm) column with gradient elution. The mobile phase was water (A)-acetonitrile (0.1% formic acid, B) at a flow rate of 0.3 mL/min. Everolimus was used as internal standard. The determination was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer by multiple reactions monitoring mode via electrospray ionization source. The quantitative ion transition m/z of sirolimus and everolimus were 936.5/409.5 and 980.6/389.3. Meanwhile, the blood concentration of sirolimus in children with hemangioma was monitored by this method. **Results**: Sirolimus showed good linearity (r = 0.999, 7) in relative peak area over the concentration range of 0.625 to 40.000 ng/mL with intra-day and inter-day RSD less than 10%, extraction recoveries from 91.95% to 118.50% and matrix effects from 81.67% to 107.84%. **Conclusion**: The method is sensitive, accurate and rapid for monitoring of whole blood concentration of sirolimus, which can meet the needs of routine clinical monitoring of sirolimus blood concentration.

[**Keywords**]sirolimus; ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry; hemangioma; children; therapeutic drug monitoring

作者简介:林志燕(1982.05-),女(壮族),硕士,主管药师,主要从事治疗药物浓度监测工作,E-mail: linzhiyan@xinhuamed.com.cn。