

儿童医院螺内酯片使用情况调查及分剂量对策思考

李彦红, 叶俊杰, 洪诚韬, 沈雅婷, 黄凌斐, 倪映华* (浙江大学医学院附属儿童医院药剂科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052)

摘要: **目的** 调查儿童医院螺内酯片的使用情况, 探讨可改善螺内酯片分剂量现状的可行性方案, 满足儿科临床精准化、个体化的给药需求。**方法** 调取浙江大学医学院附属儿童医院 2021 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日住院患儿使用螺内酯片(每片 20 mg)的医嘱, 分析患儿年龄、分剂量规格、就诊科室分布及常用分剂量给药存在的问题, 结合文献检索与团队实践探究适宜对策。**结果** 本次调查共纳入 11 239 条使用螺内酯片医嘱, 其中分剂量医嘱占比 83.91%; 在分剂量医嘱中, 呈现年龄段小, 分剂量规格多, 用药专科性强, 用药时间长等特点。制定药品分剂量操作规范、借助合适的分剂量工具, 有助于提高分剂量操作的准确度, 减少给药剂量不准所导致的不良事件; 而临时调配液体制剂和医疗机构制剂的探索, 有助于提高给药剂量的准确性和稳定性, 实现个体化给药。**结论** 本研究以探究螺内酯片剂适宜分剂量方案为例, 从临床实际需求出发, 结合团队实践与文献检索分析探究分剂量准确、质量可控、患儿依从性高的可行性对策, 为寻找适宜的儿科片剂分剂量给药方案提供参考。

关键词: 儿童; 螺内酯; 片剂; 药品分剂量; 精准化; 个体化

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)22-3076-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232953

引用本文: 李彦红, 叶俊杰, 洪诚韬, 等. 儿童医院螺内酯片使用情况调查及分剂量对策思考[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3076-3080.

Investigation on the Use of Spironolactone Tablet in Children's Hospital and Thinking on the Countermeasures of Splitting

LI Yanhong, YE Junjie, HONG Chengtao, SHEN Yating, HUANG Lingfei, NI Yinghua* (Department of Pharmacy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the use of spironolactone tablet in children's hospital, and to explore the feasible scheme that can improve the current dosage distribution of spironolactone tablets, so as to meet the needs of precise and individualized clinical administration of pediatric patients. **METHODS** All the prescriptions including spironolactone tablet (20 mg per tablet) were obtained from 1st January 2021 to 31st December 2022 in Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine. The children's age, splitting specification, department distribution and problems of common tablet splitting were analyzed, appropriate countermeasures were explored according to literature and team practice. **RESULTS** A total of 11 239 spironolactone tablet prescriptions were included, among which, the proportion of splitting was 83.91%; in the splitting prescriptions, it showed the characteristics of young age, multi-dose specifications, strong drug specialization and long drug duration. Formulating the practice specification for manipulation of drugs, with the right dosing tool, contribute to improve the accuracy of manipulation of drugs and reduce adverse events caused by incorrect dosing; while, the exploration of extemporaneous liquid preparations and preparations in medical institutions, contributed to improve the accuracy and stability of dosing, and realize individualized drug delivery. **CONCLUSION** In this study, exploring the appropriate dosage regimen for spironolactone tablet as an example, feasible countermeasures with accurate fractional dose, controllable quality and high compliance of children are explored in combination with team practice and literature retrieval analysis, which is based on the actual clinical needs, so as to provide reference for finding appropriate fractional dose administration schemes for pediatric tablets.

KEYWORDS: children; spironolactone; tablet; splitting; precision; individualization

缺乏儿童适宜剂型和规格的药品是儿科用药长期存在的问题^[1], 为使患儿获得合适的给药剂量, 临床实践中经常需要对药品进行分剂量调

配。然而分剂量调配儿童用药方面也带来诸多问题。螺内酯是治疗儿童水肿性疾病的常用药物^[2], 位于多家儿童医院分剂量药品排名的前列^[3-5], 本

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2021ZYY14)

作者简介: 李彦红, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 6513074@zju.edu.cn 共同第一作者: 叶俊杰, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 6513042@zju.edu.cn *通信作者: 倪映华, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: chnyh@zju.edu.cn

研究对浙江大学医学院附属儿童医院近 2 年内螺内酯片的使用情况进行调查分析, 结合医嘱分布特点, 针对常用分剂量给药存在的问题, 通过团队实践与文献检索探究可行的解决对策, 为儿科临床精准化、个体化给药提供参考。

1 资料与方法

通过电子病历系统, 调取 2021 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日浙江大学医学院附属儿童医院住院患儿使用螺内酯片(每片 20 mg)的医嘱, 统计内容包括患儿年龄、临床诊断、就诊科室、单次剂量等, 对相关医嘱条目数进行整理分析。

2 结果与讨论

2.1 使用螺内酯患儿年龄分布情况

本次调查共纳入 11 239 条医嘱, 其中分剂量医嘱 9 431 条(83.91%), 非分剂量医嘱 1 808 条(16.09%)。对 9 431 条医嘱按年龄段分层剖析, 发现 0~6 岁患儿螺内酯片医嘱占总医嘱的 93.63%, 且该年龄段的螺内酯总医嘱数与分剂量医嘱数几乎持平, 即该部分患儿使用螺内酯片基本需分剂量给药, 是分剂量给药的主要服务人群; 另 6~12 岁甚至 12~18 岁患儿仍存在螺内酯片分剂量给药现象, 大年龄段儿童也并不等同于成人的给药剂量, 不可以简单以整片为服药单位, 其给药剂量的安全性同样不容忽视。结果见图 1。

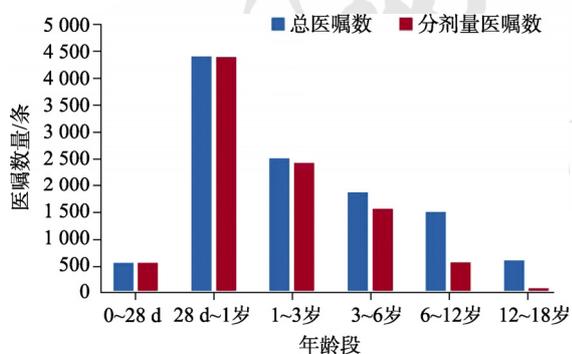


图 1 使用螺内酯患儿年龄分布图

Fig. 1 Age distribution of children using spironolactone

9 431 条螺内酯分剂量医嘱中, 0~1 岁的患儿分剂量医嘱数占据首位(4 902 条, 51.98%), 其中婴儿(28 天~1 岁)分剂量医嘱占比 46.36%, 新生儿(0~28 d)占比 5.62%; 幼儿(1~3 岁)紧随其后为 25.43%, 在总的螺内酯分剂量医嘱中婴幼儿分剂量医嘱的占比高达 77.41%, 结果见图 2。婴幼儿的内脏器官及神经系统未发育完全, 药物代谢转化率低, 清除能力呈非线性差异, 易发生不良反

应^[6], 其治疗剂量常为成人的几十分之一。婴幼儿适宜的口服剂型为溶液剂, 但儿童制剂严重缺乏, 国内并无上市的螺内酯溶液, 故儿科临床常将螺内酯片分剂量给药。该年龄段儿童吞咽困难, 常需将药片研磨成粉后加水冲服, 这样往往会损伤儿童的口腔黏膜或牙齿, 加之口味不佳, 患儿依从性差, 家长强行灌喂容易将药液灌入气管, 引起咳嗽、感染等^[1], 在一定程度上增加了患儿的用药风险。浙江大学医学院附属儿童医院针对相应情况, 在婴幼儿使用分剂量药品时, 多数采用鼻饲给药, 在一定程度上解决了用药依从性的问题, 但对于居家用药的患儿, 鼻饲给药也非常规途径。

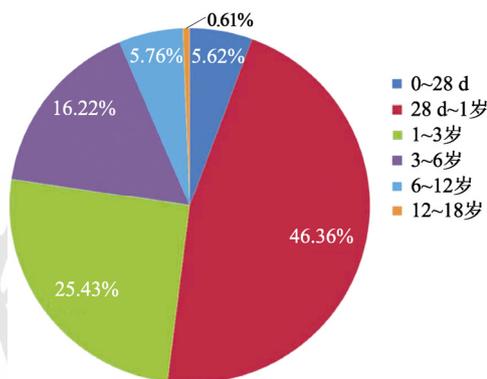


图 2 螺内酯分剂量医嘱各年龄段分布比例

Fig. 2 Distribution proportion of spironolactone splitting medical order in each age group

2.2 螺内酯分剂量医嘱规格分布情况

螺内酯是儿科心血管疾病常用药物, 使用人群年龄跨度大, 用药剂量根据年龄、体质量及临床表现进行综合计算, 不同年龄段儿童给药剂量差异较大, 为满足各年龄段患者需要, 需拆分的药品规格较多。对 9 431 条螺内酯分剂量医嘱的规格分布进行分析, 见图 3, 医嘱单次剂量范围为 0.25~18 mg, 涉及分剂量规格 1/80 片~9/10 片, 其中用量在 5~6.66 mg(即 1/4 片)的医嘱量最多, 占总分剂量医嘱的 32.15%。浙江大学医学院附属儿童医院常用分剂量方法有片剂分劈、磨粉分包、水媒溶解, 由于片剂压片时并不能保证辅料与原料药完全混匀及药片形状规整对称, 导致药片分割后的质量及有效成分含量不能完全等分^[7-8], 加之螺内酯片表面无刻痕, 更难保证分剂量的准确性。螺内酯片分剂量规格众多, 且存在多个奇数分劈剂量, 例如 1/7, 1/9 等, 奇数分劈属于不规则分劈, 给常规通过目测等分的分剂量方法带来更大的挑战, 且分剂量越小, 结果偏差越大;

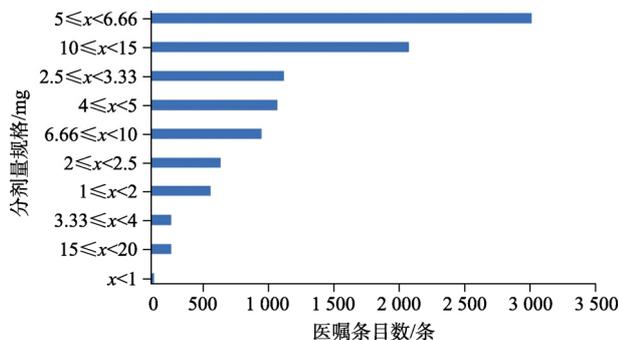


图3 分剂量医嘱规格分布图

Fig. 3 Distribution of splitting medical order specifications

针对小规格的单次用量,例如 1/50, 1/80, 采用水媒溶解法,但螺内酯片在水中溶解性差,难以分散均匀,严重影响分剂量准确性^[8-9];另片剂的包衣可增加制剂的稳定性^[10],分剂量后包衣被破坏,药物性质易发生改变,药品质量难以保证。

2.3 螺内酯分剂量医嘱科室分布情况

9 431 条螺内酯分剂量医嘱主要分布在心脏外科、心血管内科、重症监护室、新生儿科等相关科室,涉及相关临床诊断为先天性心脏病、充血性心力衰竭及肾病相关等疾病,见图 4。相关疾病人群的患儿病情相对危重,对用药剂量的精确度要求比较严苛,较小剂量的偏差可能会大幅度影响患儿疾病进展;“2.2”项下阐述了常规的分剂量方法均难以保证剂量的准确性和质量的可靠性,无疑进一步增加了该部分患儿用药的安全隐患。根据疾病特点,使用螺内酯患儿多需长期服药维持治疗,由于分剂量操作相对复杂,家长多选择由药师完成药品分剂量工作,一方面多次往返医院给家长增添负担,另一方面药品经分剂量操作,尤其是磨粉分包后,其稳定性大大降低,储存条件及可使用有效期难以考证,严重影响药品疗效、安全性。

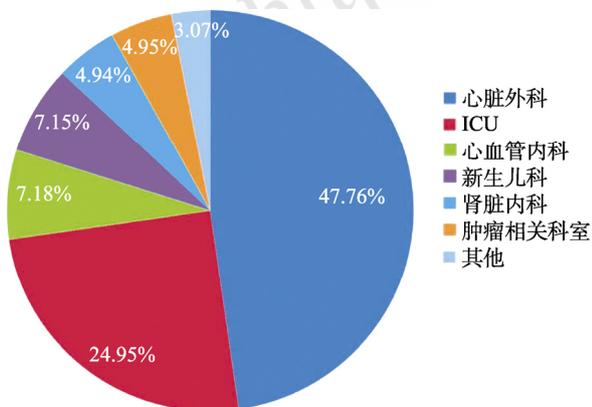


图4 分剂量医嘱科室分布比例

Fig. 4 Department distribution of splitting medical order specifications

3 对策探讨

常用片剂分劈、磨粉分包、水媒溶解的分剂量方法,为解决儿科药品短缺提供了思路,但仍存在分剂量准确性不高,药品质量难以控制,可操作性差,患儿依从性不佳等不足。近年来,随着科学技术的发展,儿童分剂量用药研究逐渐增多,结合浙江大学医学院附属儿童医院螺内酯片剂分剂量规格多,患儿年龄小,准确度要求高等现状,从医疗机构药学人员可及性角度出发,将分剂量的对策综述并讨论。

3.1 制定药品分剂量操作标准

目前,药品分剂量调配在儿科医院非常普遍,尤其是片剂、胶囊剂等手工操作难度大,药师水平又参差不齐,分剂量工作质量缺少统一操作规范。浙江大学医学院附属儿童医院作为专科医院,多年来一直聚焦和研究儿童用药分剂量工作的规范化发展。由浙江大学医学院附属儿童医院牵头起草的团体标准《药品分剂量操作规范》于 2023 年 10 月份经浙江省健康服务业促进会批准正式发布^[11],为药品的分剂量操作提供参考标准,提高药品分剂量的准确性,减少因剂量不准引起的不良事件。

由国家卫生健康委员会同国家中医药管理局、国家疾控局制定的《全国医疗服务项目技术规范(2023 年版)》中 AAFA0002 处方/医嘱药品调剂项下明确提到了为儿童等单剂量需求差异大的患者提供药品分剂量调剂^[12],为后续申报新增价格项目,体现医务人员技术劳务价值,促进药品分剂量标准化操作提供了明确的指导意见。

3.2 借助药品分剂量工具

目前,浙江大学医学院附属儿童医院采用人工与机器相结合的操作方式实现常用的分剂量方法。浙江大学医学院附属儿童医院螺内酯片剂分剂量医嘱占比最多的规格是 1/4 片,传统采用手工分劈的分剂量方法。螺内酯为白色圆形片剂,直径小(5.52 mm),表面无刻痕,手工分劈难固定,可操作性差。有研究表明利用分剂量工具、设备代替手工操作可提高药品分剂量的效率及准确性,保证分剂量工作的标准化^[5,13],但螺内酯片剂质地酥脆,采用剪刀、刀片及切药器分劈易产生碎屑,导致分剂量准确性差^[8],故磨粉分包法或许是最佳的选择,但磨粉法同样面临着手工误差大、易污染等问题。据报道有通过粉末分包机进行片剂分

剂量的研究^[14]，笔者所在团队也进行了相关的探索，引进自动药品粉末分包机，将片剂磨粉后利用机器进行分装、塑封，不仅提高了效率，也减少了药品受潮污染的风险；但研究发现片剂磨粉后难以保证不同磨粉批次间粉末粒度的一致性，导致分包机的准确性、稳定性受到影响，因此利用自动药品粉末分包机开展片剂分包工作的尝试仍需更多的探索和研究^[15]。

3D 打印技术是一种基于数字化模型构建的化学材料快速成型技术，原药品可根据患儿所需个体化剂量，利用 3D 技术将原药品量身定制，药片不仅形状、颜色可多变，还可设计多孔结构，在水中短时间内完全融化，大大提高患儿的依从性^[16]。目前已有左乙拉西坦 3D 打印片上市，随着 3D 打印制剂研究的深入，其涉猎的药物品种也越来越多；国内有学者^[17]研究了 3D 打印机制备螺内酯片的处方、工艺、打印参数、分剂量规格与预设模型的关系，分析 3D 打印螺内酯片与药师手工分片在质量、含量及外观的差异，结果表明 3D 打印片优于手工分片，其质量、主成分含量、药物含量均匀度等均达到欧洲药典和中国药典的要求。然而，3D 打印技术目前仍存在缺乏相应的政策法规及监管条例，缺少稳定的质量控制方法，技术要求高，成本较为昂贵，设备及材料不足等问题^[16,18]，相信随着科技的进一步发展，3D 打印将成为儿童个体化制剂研究的重要方向，满足药物制剂生产方面定制化与个体化需求。

3.3 探索临时调配液体制剂

近年来，有学者尝试配制液体载药介质，将片剂磨粉后置于液体分散媒介中，实现固体药品制剂的液化，希望研制出分剂量操作简便，准确性高，用药依从性佳的临时调配液体制剂^[19-22]。欧美地区已上市多种适用于药品分剂量的液体介质商品，其中 ORA—Blend SFTM、ORA-Sweet[®]、ORA-Sweet[®]SF 等均可用于配制螺内酯临时混悬剂^[23]。为保证临时调配制剂的质量，英国、美国、马来西亚等国家颁布了相关技术指南及法规^[24-25]。但到目前为止，国内尚无此类供临时调配用的溶媒成品出售，也缺少临时调配复合制剂的质量管理规定，其合法性存在一定争议。此外，螺内酯由片剂变为溶液制剂极有可能引起其生物利用度的改变，例如 2017 年美国食品药品监督管理局批准上市的螺内酯混悬剂[CaroSpir, 25 mg·(5 mL)⁻¹]

(目前还未在国内上市)的临床研究显示，其生物利用度比 25 mg 规格的螺内酯片高 15%，比 100 mg 规格的螺内酯片高 37%，故建议片剂服药剂量在 25~100 mg 内的患者服用混悬剂时应降低 25%^[26]。而对于螺内酯临时调配液体制剂生物利用度的研究比较少，给药剂量大部分仍按原固体制剂的相关说明执行，势必给儿童用药带来一定风险。配制临时调配液体制剂非常符合浙江大学医学院附属儿童医院以婴幼儿为主要分剂量服务对象的市场需求，笔者所在团队积极与国内相关溶媒公司共同研发，已对螺内酯临时调配溶液的含量及稳定性等方面做了一定考察，后续将进一步明确剂型改变对患儿吸收、代谢药物的影响。

3.4 研发医疗机构制剂

针对中国儿童适宜剂型及规格短缺的现状，国家发布了鼓励研发申报儿童药品清单，螺内酯口服液位列其中，属于亟需研发的品种。但是，新产品研发周期长，儿童药物临床研究难度大，企业的研发热情并不高。基于对儿科分剂量的迫切需求，单依靠企业的新药研发在短期内难以缓解临床用药短缺的现状。目前，包括笔者所在医院在内的国内部分医院仍保留有制剂室，具备一定制剂生产能力，医院制剂申报流程较为便捷，鉴于自身临床需求，医疗机构研发驱动力相对较高，且开展临床试验具有一定优势。为进一步简化生产流程，国外医疗机构可直接采购经原料药一步或多步制得的稳定中间产品，再结合临床实际需求，开发院内制剂用于患者，席晓宇等^[27]探讨了中国医疗机构使用中间产品配制儿童制剂的可行性，虽然现阶段政策、技术条件等尚不完善，但可借鉴国外经验，实现快速满足儿童临床用药可及性、个性化的需求。

本研究分析浙江大学医学院附属儿童医院螺内酯分剂量医嘱特点及常用分剂量给药存在的问题，结合团队前期研究实践，讨论了适宜螺内酯片剂分剂量的可行性方案，为其他片剂分剂量方案的探索提供参考思路，助力改善儿童制剂短缺的困境。

REFERENCES

- [1] GUO C Y, WANG X L. The present situation of children's drug formulations and specifications in China[J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2013, 19(8): 53-55.
- [2] HU L H, WANG X L. Investigation on the situation of

- dividing tablets[J]. *J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志)*, 2013, 19(3): 32-35.
- [3] HE X J, LI X B, JIAN L Y. Study on the quality consistency of divided tablets[J]. *Her Med(医药导报)*, 2020, 39(11): 1557-1561.
- [4] LIN Y. Accuracy study of tablets split dose and impact on children's medication safety[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014.
- [5] WANG Z P, ZHU J E, LIU L H, et al. Effect of dosage division service in pharmacy ambulatory clinic on pediatric low-dosage administration in our hospital[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2020, 30(4): 272-274, 278.
- [6] LIU Y J, WANG X F, MIAO Q L, et al. Analysis of 117 new/serious adverse drug reactions in children[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志)*, 2019, 28(9): 585-590.
- [7] YANG J J, LIU J J, HOU Y F. Accuracy analysis of different dosage methods for pediatric tablets[J]. *Guide China Med(中国医药指南)*, 2018, 16(27): 15-16.
- [8] LIN Y, HUANG Y, CAI Z B, et al. Accuracy study of tablet-splitting[J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2013, 48(18): 1598-1601.
- [9] GHARAIBEH S F, TAHAINEH L. Effect of different splitting techniques on the characteristics of divided tablets of five commonly split drug products in Jordan[J]. *Pharm Pract*, 2020, 18(2): 1776.
- [10] 崔福德. 药剂学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 208-210.
- [11] T/ZCHSP 004—2023, 药品分剂量操作规范[S]. (2023-10-07). <https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/90649/>.
- [12] 国家卫生健康委, 国家中医药局, 国家疾控局. 全国医疗服务项目技术规范(2023年版)》[S]. (2023-09-28). <http://www.nhc.gov.cn/caiwusi/s7786k/202309/45dd0435bd254b1bb98a9e22836b44a4.shtml>.
- [13] HABIB W A, ALANIZI A S, ABDELHAMID M M, et al. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter[J]. *Saudi Pharm J*, 2014, 22(5): 454-459.
- [14] XIONG Y L, CHEN Z B. Analysis on present status and countermeasures of small dosage splitting in children oral formulations[J]. *J Clin Med Pract(实用临床医药杂志)*, 2020, 24(22): 124-128.
- [15] HONG C T, JIANG Z H, ZHOU J N, et al. Exploration and practice of automatic powder dosing system in a pediatric hospital[J]. *Chin J Hosp Adm(中华医院管理杂志)*, 2020(12): 1029-1031.
- [16] LI W J, LU M Q, LI Y, et al. Development and thinking of individualized formulation for children at home and abroad[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2020, 40(12): 1396-1399.
- [17] ZHENG Z J, LV J Q, YANG W, et al. Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020(149): 105293.
- [18] HAN X L, WANG Z M, GAO J, et al. Prospects of 3D printed personalized medicines for pediatric preparations[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2020, 51(10): 1234-1242.
- [19] NAHATA M C, MOROSCO R S, HIPPLE T F. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures[J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(10): 1198-1199.
- [20] 李健和, 徐雯, 曾晓丹. 临时配制的口服液体制剂及其稳定性[J]. *中国药房*, 1999, 10(1): 42-43.
- [21] MATHUR L K, WICKMAN A. Stability of extemporaneously compounded spironolactone suspensions[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1989, 46(10): 2040-2042.
- [22] BINSON G, BEUZIT K, MIGEOT V, et al. Preparation and physicochemical stability of liquid oral dosage forms free of potentially harmful excipient designed for pediatric patients[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(4): 190.
- [23] MENG Y, ZHANG Z Q, HE S W, et al. Advances in research on pediatric oral liquid dosage forms[J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2021, 52(1): 113-121.
- [24] WANG Y M. Brief introduction of instruction principle on development of paediatric oral formulations by European Medicines Agency[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2006, 22(5): 393-396.
- [25] PHARM A A B, CLIN M. The extemporaneous compounding of pediatric medicines at Mater Dei Hospital[J]. *J Malta Coll Pharm Pract*, 2013, 19(6): 28-30.
- [26] MANOLIS A A, MANOLIS T A, MELITA H, et al. Spotlight on spironolactone oral suspension for the treatment of heart failure: Focus on patient selection and perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019(15): 571-579.
- [27] XI X Y, LU M Q, HUANG Y K, et al. Research on the feasibility and supervision strategy of using intermediate products to prepare children's small-sized preparations in medical institutions in China[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(20): 2445-2451.

收稿日期: 2023-10-10
(本文责编: 陈怡心)