

站在十字路口的医院制剂

■本报见习记者 牟一

提到“医院制剂”，很多人会觉得陌生。不过，提到协和硅霜、维E乳、肤乐霜等，许多人会恍然大悟，这不都是北京几家大医院的特色药品吗？是的，医院制剂是由医院自己生产只面向本院患者销售的药品，大多物美价廉。

据悉，医院制剂起步于上世纪50年代初期，由于当时我国制药工业落后，药品在供不应求的情况下，医院就自行手工调制药物出售。医院制剂可以用12个字概括——固定处方、常规配制、医院自用。

“医院制剂的出现十分正常。”卫计委全国合理用药监测系统专家、国家药监局药品评价中心教授孙忠实表示，“一类是注射制剂，如大输液；另一类就是普通制剂，主要包括外用药、中药制剂等。目前注射用的医院制剂已经逐渐取消，现在对医院制剂的定位是‘社会上买不到，医院临床又必须用的药物’。”

与国家批准上市的药品不同，医院制剂不需国家食品药品监督管理局（CFDA）批准，只需地方部门审批即可批量生产。由于无须严格审批，医院制剂的标准和质量无法得到保障，一些医疗机构逃避价格和安全监管，也给患者服药带来安全隐患。

为此，国家曾先后出台相关法规文件来规范医院制剂的管理。然而，近年来，由于成本上升、利润减少、审批烦琐、监管严格、产品质量不过关、不利于临床转化等原因，医院制剂申报的品种数量比过去大大减少，呈现出萎缩状态。医院制剂的发展处于尴尬的“十字路口”，如何突出重围？

涨价脱销玩消失

9月初，北京协和医院门诊楼前举办了护肤品秋季促销活动，吸引了众多消费者。医院也卖护肤品？很多人有这种疑问。其实，这些护肤品都是北京协和医院研制的。协和硅霜是将二甲硅油与多种制剂调配而成的护手霜，没有添加任何香料，适用于敏感性肌肤，在干燥的秋冬季节可以有效护肤、防裂、防冻、防燥。

北京协和精细化学制品有限公司市场销售部经理张卫刚告诉记者，除了协和硅霜，该公司还有眼霜、面膜、洗面奶等产品常常供不应求，出现断货的情况。一瓶60克规格的协和硅霜，售价已经从几年前的5元涨到现在的19元。

同样，被人们热捧的北京医院著名的维生素E乳也涨价了。维生素E乳从原来每瓶6.8元上涨到9.8元，原价已保持了十多年的时间。“涨价是经过医院财务部门的核算以及相关部门批准的。”医院相关负责人表示，每瓶上涨的3元中，仅是原材料的上涨，都没有把人工费和水电费算进去。然而，维生素E乳



图片来源：百度图片

的销量依然居高不下，每人只能开5瓶。医院自产产量3万瓶，月月都会卖光。

“我国药物的审批过程比较繁琐，因此一些医院研制出来的药物干脆就作为院内制剂在院内售卖，不作为药物全面上市。一些制剂效果良好的医院经常是排着大队，然后还会出现一药难求的局面，而其他的地方你又买不到。”首都儿科研究所副所长王天有说。

此外，一些制剂干脆玩“消失”，难觅踪影。市民王女士最近感冒，她想到了北京友谊医院的清翘感冒片，这种药每瓶10元钱共60片，有效又便宜。然而，这种由医院生产的廉价特效药现在却难觅踪影。

问题“一箩筐”

虽然一些医院制剂受到热捧，但记者采访中发现，也有不少医院制剂无论是产量还是种类都在萎缩。比如，在医院制剂最辉煌的时代，北京医院有150种医院制剂，而目前只有40种。

“近年来，由于成本上升、利润减少、审批烦琐、监管严格、产品质量不过关、不利于临床转化等原因，医院制剂申报的品种数量比过去大大减少，呈现出萎缩状态。医院制剂的发展处于尴尬的“十字路口”，如何突出重围？

北京某三甲医院药剂科工作人员李平（化名）表示，成本问题是医院制剂萎缩的主要原因。“按照物价部门规定，医院制药价格只能比成本价格高出5%。”李平说，“这几年原材料的成本不断上涨或者出现短缺，而大多数医院制剂价格多年不变，很容易造成‘价格倒挂’，所以不得不放弃坚持多年的自制药。”

除了利润低，政策监管的严格和审批的烦琐也限制了医院制剂的发展。2005年《医疗机构制剂注册管理办法》规定，所有的医疗机构制剂不得在市场上销售或变相销售。“只有市场上买不到的药才能自产，医院自制药能不减少吗？”李平说。

而且，为了保证医院制剂的质量，《医疗机构制剂配制质量管理规范》无疑抬高了医院制剂的准入门槛。医院制剂室必须具备相应资质，获得制剂生产许可证，所有原料也必须经过检验合格。同时，整个生产工艺过程须向药监局报批，获得许可批准文号才可生产。药剂制成后，还须经过药监局检验。“国家药品监管部门对医院制剂的质量要求越来越高，

势必要增加各方面的投入。”李平表示。

此外，品种上毫无优势，与药厂产品功能出现重叠，普通药厂不愿或者无法供应，退休老医生的“独门秘方”无人继承，“小作坊”式生产带来的效率低等问题，也是医院制剂减少的原因。

除了正规医院的医院制剂，一些“伪劣制剂”也混杂其中。一位不愿透露姓名的药剂师表示，某些民营医院会制备一些疑难杂症的相关药品，如不孕不育、排结石、乙肝转阴、减肥等，这些药品无效却乱收费，有的甚至耽误病情。另外，网络上兜售的一些明星医院制剂受到热捧，其中也不乏假冒仿制品。而且，在网上销售医院制剂本身属于违法行为。

向“精美”转型

不可否认，与正规药厂的药品相比，医院制剂的确存在着质量不规范等问题，但一些医生认为不应“因噎废食”，某些特色医院制剂在临床上发挥着重要作用，有其存在的必要性。医院制剂的消失不利于新药研发，更给人们购药带来不便。

“政策不能‘一刀切’。”首都医科大学附属北京儿童医院药剂科副主任魏京海表示，“对于市场比较规范，连续数年无责任事故发生、信誉度好的地区和医疗机构，给予较为宽松的政策；对市场比较混乱、责任事故多发的地区，则进行严格限制。”

多位业内专家建议，在满足临床需要的前提下，必须对已有医院制剂进行整合。几家医院联合建立制剂中心，摊薄成本，是未来的一个发展方向。“可以在一些区域性的中心城市，扶植几个软硬件都比较强的‘制剂中心’，负责接受各家医院的委托生产。这种制剂中心模式在国外颇为普遍。”李平介绍。

另外，一些明星医院制剂早已转型为药品进行销售。比如，北京协和医院将协和硅霜授予旗下的北京协和精细化学制品有限公司进行生产和销售。“协和硅霜以前由医院的制剂室生产，现在很多医生开药会直接告诉患者来我们公司买。”张卫刚表示，“公司的产品已经取得国药批准文号，在国家CFDA网站上都有备案。”

张卫刚介绍，协和硅霜早已改名为“精心硅霜”，未来将在北京大兴区榆堡镇建立现代化的厂房，进一步提高产能，满足消费者需求。

此外，对于一些原材料上涨特别快、起伏不定的医院制剂，有专家建议实行弹性价格，以鼓励和扶持医院制剂的生产。随着成本的增加，在保证效率的前提下，未来医院制剂将朝着少而精、小而美的方向转型。

■新药速递

FDA 加速批准

Keytruda 治疗晚期黑色素瘤

近日，美国食品药品监督管理局(FDA)通过加速批准程序批准了美国默克公司 Keytruda (pembrolizumab)成为首例获批的PD-1(程序性死亡受体1)单抗。该药用于治疗不再对其他药物响应的晚期或无法切除的黑色素瘤。

Pembrolizumab 是一种新型人源化单抗，通过作用于PD-1来提升人体免疫力，消灭晚期黑色素瘤PD-1可限制人体免疫系统攻击黑色素瘤细胞。

“Keytruda是自2011年以来获得批准的第六款黑色素瘤治疗药物。”FDA药物评价与研究中心血液及肿瘤产品办公室主任、医学博士Pazdur表示。此前，FDA批准的五款黑色素瘤药物有伊匹单抗(2011)、聚乙二醇化干扰素α-2b(2011)、威罗菲尼(2011)、达拉非尼(2013)和曲美替尼(2013)。

根据临床I期数据显示，24%黑色素瘤患者在接受治疗后肿瘤出现缩小。Keytruda 获得了突破性治疗药物资格、优先审评资格及孤儿药资格。Keytruda的加速批准可以让患者更早地获取有前景的新药。目前，默克正在进行晚期黑色素瘤的临床II期研究和临床III期研究，为该药提供进一步研究支持。

(王菲)

百时美丙肝新药 Daklinza 获欧盟批准

近日，百时美施贵宝丙肝新药 Daklinza (daclatasvir)获欧盟批准，联合其他药物，用于所有1、2、3、4基因型慢性丙型肝炎(HCV)成人感染者的治疗。

Daklinza 是一种强效泛基因型 NS5A 复制复合体抑制剂，在临床试验中，当与吉利德丙肝明星药物 Sovaldi 组成一种每日一次、全口服、无干扰素鸡尾酒疗法 (Daklinza+Sovaldi) 时，取得了100%的治愈率，包括伴有晚期肝病疾病、基因型3 HCV 及既往经蛋白酶抑制剂治疗失败的患者群。

数据表明，Daklinza+Sovaldi 组合疗法在基因型1HCV 初治患者中的治愈率达到了99%，在既往对特拉匹韦或 boceprevir 治疗失败的基因型1HCV 群体中的治愈率达100%，在基因型2和基因型3 HCV 中的治愈率分别为96%和89%。

此外，Daklinza 治疗丙型肝炎的安全性，已在横跨各种不同群体中得到证明，包括老年患者、伴有晚期肝病群体、肝移植后受者群体及 HIV/HCV 共感染群体。

(王菲)

■安全药箱

当心甲亢用药陷入恶性循环

■成洁

甲状腺机能亢进症简称甲亢，是指甲状腺本身产生甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症。由于甲亢可引起心、肝、肾等多种脏器的损害和诱发多种并发症，对身体损害很大，所以甲亢一经诊断应立即采用合理方法进行治疗。

目前甲亢的治疗方法主要有抗甲状腺药物治疗、放射碘治疗和甲状腺次全切除手术治疗三大疗法。

其中，药物疗法以其疗效确切、简便易行、无创伤、并发症少、不会造成永久性甲减等优势，在临床上应用最广。但是，如果用药不当的话，可能会陷入治疗、复发、再治疗的恶性循环。那么，患者在用药时该注意些什么呢？

分阶段给药原则

硫脲类药物是治疗甲亢的基本药物，临床上常用的药物有丙基硫氧嘧啶(PTU)和甲巯咪唑(MM)。

此类药物可抑制甲状腺激素的合成，但对已合成的甲状腺激素不起作用，也不能阻止甲状腺激素的释放。

因此，此类药服用后需要过1~2周，待甲状腺内储存的激素消耗至一定程度后方能见效，而要将高代谢状态降至正常水平则需要4~8周。

硫脲类药能改善机体免疫功能，抑制甲状腺刺激性抗体(TSAb)的产生，提高甲亢的长期缓解率。丙基硫氧嘧啶可在外周组织抑制甲状腺素(T4)转变为活性更高的三碘甲状腺原氨酸(T3)。

丙基硫氧嘧啶的半衰期仅为2小时，药效短，故需每日服药3次；而他巴唑的半衰期为4~6小时，作用可维持24小时，故可将全天药量于早晨一次顿服，疗效等同于每日3次口服。

抗甲状腺药物的剂量选择可分为“控制”、“减量”和“维持”三个阶段。

控制期：在甲亢开始治疗时，他巴唑或丙基硫氧嘧啶(简称丙基)每日6~9片，病情严重者可加量至每日9~20片，两周后甲状腺激素水平开始下降，2~3个月甲亢症状可得

到有效控制。

减量期：甲亢控制后，药物要及时减量，每2~4周减量一次，每次减量至原药量的1/3~1/4，整个减量期约需2~4个月。

维持期：当药物减至他巴唑或丙基每日1~2片，甲状腺功能维持在正常范围时，仍需要坚持服药，整个疗程需1~2年，最后由医生根据临床停药指标决定是否停药。

坚持长期用药

甲亢的药物治疗复发率约为50%，多发生在停药一两年后，多数与患者在治疗过程中擅自停药或随意更换其他方法有关。

最常见的原因是药量不足，疗程不够，病情好转就停药，病情加重再服药，如此可使甲亢长期难愈，易复发。一些诱因也可导致甲亢复发，如感染、外伤、精神生理因素、饮食不适等。

因此，在服药治疗甲亢整个疗程中，务求避免间断服药。

在任何阶段中，如有感染或精神因素等应激，宜随时酌增药量，待稳定后再进行递减。出现TSH高，T3、T4低才可减量，这样可提高治愈率，否则易复发。

对于ATD治疗过程中出现甲亢症状缓解而甲状腺肿或突眼反而恶化时，抗甲状腺药物可酌情减量，并可每日加用左旋甲状腺素(L-T4)25~50微克或甲状腺片20~60毫克，进行纠正治疗。

在抗甲状腺药物治疗的前1~2个月内可，联合使用β-阻滞剂普萘洛尔(心得安)10~20毫克，一日3次，可以改善心悸、心动过速、精神紧张、震颤、多汗等，但对有支气管哮喘、房室传导阻滞、心力衰竭和分娩时禁用，对胰岛素依赖性糖尿病也应慎用，可选择阿替洛尔或美托洛尔等药物替代。

严密监视药物副反应

抗甲状腺药物最常见的副反应为皮疹、肝脏损害、粒细胞减少或缺乏症，其中以粒细胞

缺乏症最易漏诊，危害极大。

患者在用药期间须及时复查血常规。当白细胞低于4×10⁹/升，中性粒细胞低于2×10⁹/升时，则须加用升白细胞药物(如利血生、鲨肝醇、维生素B4)。

如果经过上述治疗，白细胞仍低于3×10⁹/升、中性粒细胞低于1.5×10⁹/升，同时伴有发热、咽痛、关节痛等粒细胞缺乏症状时，患者要立即停药，同时给予粒细胞集落刺激因子，加用有效广谱抗菌素对症治疗。有条件的患者应予消毒隔离，否则会导致严重感染甚而危及生命。

对于药物性皮疹，可加用抗过敏药物或更换其他硫脲类药物，一般不必停药。倘若皮疹严重，恶化成剥脱性皮炎，则须立即停药，并采用糖皮质激素治疗。

此外，甲亢病人在服药治疗期间还应注意饮食，不要食用含碘多的食物及药物，如海带、紫菜、昆布、黄药子等；不要食用有刺激性的食物，如酒类、花椒、大蒜、辣椒等；也不要食用可引起甲状腺肿大的食物，如包心菜、香菜、花生、马铃薯等。

同时，甲亢患者不应剧烈运动，生活要有规律，避免情绪激动，忌烟酒。要预防感染，避免发生腹泻、感冒、扁桃炎等疾病。

健康小贴士

甲亢药物治疗适应症

- 1.青少年及儿童患者；
- 2.病情较轻、甲状腺肿大不严重者；
- 3.妊娠妇女；
- 4.甲状腺次全切除术后复发，又不适用放射性碘治疗者；
- 5.甲亢伴严重突眼者，可先用小剂量治疗；
- 6.做手术前或放射性碘治疗前的准备；
- 7.因伴严重器质性疾病，如严重心脏病、出血性疾病，而不能手术者。

■药学视野

2014年欧洲心脏病学会(ESC2014)大会上，意大利都灵玛丽亚维特多利亚医院 Massimo Imazio 博士报告的一项随机对照试验(COPPS-2)表明，秋水仙碱可有效预防心脏外科患者心包切开后综合征，但有20%的患者因不耐受胃肠道反应而中止服用该药。该研究也于近期在线发表于《美国医学会杂志》(JAMA)杂志上。

秋水仙碱是一种生物碱，因最初从百合科植物秋水仙中提取出来而得名，也称秋水仙素。秋水仙碱已在临床使用多年，被批准用于痛风和家族性地中海热(FMF)的治疗。

心脏外科术后经常出现心包切开后综合征、房颤、心包积液或胸腔积液，约有1/3的患者会受此影响，需要再次住院甚至有创干预治疗，延长了住院时间。此前，Imazio 等发表于《柳叶刀》杂志的研究认为，秋水仙碱可减少心包炎的多次复发，对治疗心包炎的急性发作和首次复发有效。而且，秋水仙碱对于阵发性房颤患者的复发来说似乎是一个简单、廉价而又高效的方法。研究表明，给予1次消融治疗的阵发性房颤患者短期药物治疗，可以降低房颤复发率。

然而，秋水仙碱可通过神经元刺激增强胃肠道功能，消化道反应是其最常见的副作用。许多痛风患者在服用秋水仙碱后出现恶心、食欲减退、呕吐、腹部不适感以及腹泻，严重时甚至无法坚持用药。Imazio 介绍，每日0.5毫克小剂量秋水仙碱的治疗效果可能更好，而其不良反应也值得注意，出现的部分胃肠道反应可能与使用抗生素或质子泵抑制剂有关，还须进一步研究验证。

在2010年的COPPS试验中，秋水仙碱可明显减少心脏术后12个月的心包切开后综合征和房颤，患者是从术后第3天开始服用秋水仙碱。而如果从术前开始服用，患者的效果或依从性是否会更好呢？因此，在COPPS-2试验中，研究人员从11个中心纳入了360名接受心外科手术的患者。患者随机接受安慰剂或秋水仙碱治疗，从术前48小时或72小时开始口服并维持1个月。

结果显示，术后3个月安慰剂组和秋水仙碱组的心包切开后综合征分别分别为29.4%和19.4%，而两组术后房颤、心包积液或胸腔积液并发症却没有明显差异。同时，秋水仙碱组的不良反应明显多于安慰剂组。研究者认为，该试验中胃肠道不良反应的增加也可能减少秋水仙碱所带来的获益。

研究人员表示，秋水仙碱或许只适用于部分患者，如瓣膜手术等并发症风险较高、无禁忌症或肾功能不全、高龄等情况。

心包切开后用秋水仙碱喜忧参半

(牟一)

食物残留抗生素可引起过敏

近日，一项发表在《过敏、哮喘及免疫学年鉴》上的研究发现，食物中残留的抗生素可能使人体产生过敏反应。在一些欧洲国家，农业上使用抗生素是被禁止的，但在美国和加拿大仍被允许。

该文中，加拿大蒙特利尔大学健康中心(CHUM)和蒙特利尔大学附属圣贾斯汀医院(CHU Sainte-Justine)的科研人员研究了一个有蓝莓过敏史的10岁女孩的病例。

虽然已知女孩对青霉素和牛奶过敏，还有哮喘和季节性过敏反应，但并不知道其对蓝莓中哪些成分过敏。随后，对女孩和派样品分别进行测试，研究者们最终发现引起严重反应的是蓝莓中的链霉素——一种被用作杀虫剂的抗生素。

据了解，链霉素是一种氨基葡萄糖型抗生素，是继青霉素后第二个生产并用于临床的抗生素。而在农业上，链霉素作为微生物源杀细菌剂，可有效防治植物细菌病害，比如用于苹果、梨、番茄、马铃薯、黄瓜、菜豆、芹菜、芝麻等农作物的疾病防治。

研究者们表示，据他们所知，这是目前首例对抗生素杀虫剂处理水果过敏反应的报告，抗生素杀虫剂常用来抑制细菌、真菌、藻类的生长。

对此，美国过敏、哮喘、免疫学院当选主席 James Sublette 说：“这是一个非常罕见的过敏反应。然而，这也是变态反应学家(过敏科医生)和急诊科人员应该知道的，有利于判断过敏反应的发作。一些有致命性过敏反应的患者应随身携带肾上腺素，而且他们也应该知道在紧急情况下如何使用肾上腺素。”

2006年，美国环境保护署(EPA)出具了一份关于使用链霉素作为杀虫剂的风险报告。报告中提到，在链霉素被首次使用的30年中常用于孕妇的疾病治疗，但链霉素却有引发儿童失聪与内耳疾病的问题。然而，在这些病例中，这些妈妈们口服这种抗生素远比长期在饮食中服用的剂量高得多。

EPA认为，合理存在于食物、饮用水和生活环境中的链霉素，并不会对任何人群产生累积的危险。

以前有研究表明居住在城市环境中的儿童更容易发生哮喘和环境过敏。最近，《今日医学新闻》报道了一项新研究发现，城市中的儿童更容易对食物过敏。这项新研究显示，来自美国马里兰州巴尔的摩、马萨诸塞州的波士顿、纽约、密苏里州圣路易斯的儿童，他们中有55%的人都对牛奶、鸡蛋或花生敏感，而其中的10%几乎都符合“全面的食物过敏”这一情况。

(牟一)