

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.12.011

· 论 著 ·

我国儿科微生态制剂超说明书用药调查

赵志超¹, 王晓玲², 张俐¹, 魏婷¹, 金彦¹, 尉耘翠² (1. 哈尔滨市儿童医院, 黑龙江哈尔滨 150010; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的: 探讨我国儿科微生态制剂超说明书用药情况, 为临床合理用药提供参考。方法: 采用文本分析法, 根据药品说明书及文献资料编制微生态制剂儿科临床使用情况调查问卷, 在全国六大行政区 21 个省市的 36 家医院发放问卷, 并对调查结果进行统计分析。结果: 共回收 213 份有效调查问卷, 36 家医院中 31 家使用双歧杆菌四联活菌片, 23 家使用枯草杆菌二联活菌颗粒。使用微生态制剂较常见的适应证为急性慢性腹泻、功能性消化不良及抗生素相关性腹泻; 存在超说明书用药的调查问卷共 207 份 (97.18%), 其中超适应证用药 184 份 (86.38%), 超给药途径用药 4 份 (1.88%), 超用法用量 191 份 (89.67%), 超人群用药 134 份 (62.91%)。结论: 微生态制剂在儿童中的超说明书用药发生率较高, 应规范临床医师处方行为, 促进临床合理用药。同时应鼓励制药企业完善药品说明书中儿童用药信息, 保证其用药安全性和有效性。

[关键词] 微生态制剂; 儿科; 超说明书用药; 调查问卷

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)12-0036-04

Investigation of Off-Label Drug Use of Pediatric Microecological Preparations in China

Zhao Zhichao¹, Wang Xiaoling², Zhang Li¹, Wei Ting¹, Jin Yan¹, Yu Yuncui² (1. Harbin Children's Hospital, Heilongjiang Harbin 150010, China; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the off-label drug use of pediatric microecological preparations in China, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** Text analysis method was adopted, according to the drug instructions and literature, questionnaire on the clinical use of microecological preparations in pediatrics was prepared, distributed and recovered in 36 hospitals in 6 administrative regions, 21 provinces and cities in China, and the survey results were statistically analyzed. **Results:** There were a total of 213 valid questionnaires, among which 31 hospitals had bifidobacteria quadruplicate viable tablets and 23 hospitals had bacillus subtilis duplicate viable tablets. The most common indications for the use of microecological preparations were respectively acute and chronic diarrhea, functional dyspepsia and antibiotic-related diarrhea. There were 207 questionnaires (97.18%) of off-label drug use, including 184 cases (86.38%) of off-label indications, 4 cases (1.88%) of off-label administration route, 191 cases (89.67%) of over usage and dosage and 134 cases (62.91%) of overuse. **Conclusion:** The incidence of off-label drug use in children with microecological preparations is relatively high. The prescribing behavior of clinical clinicians should be standardized to promote rational clinical use of drugs. Meanwhile, it is necessary to encourage and improve the information of children's drug use in the drug instructions to ensure the safety and effectiveness of drug use.

[Keywords] microecological preparations; pediatrics; off-label drug use; questionnaire

儿童用药安全是全世界共同关注的话题。儿童患者由于其特殊的生理特点, 药物使用的有效性和安全性与成人差异较大。在临床药物治疗中, 儿科超说明书用药普遍存在^[1]。微生态制剂, 又称微生态调节剂, 是根据微生态学原理, 利用对宿主有益的正常微生物或其促进物质制备的制剂, 具有维持或调整微生态平衡、防治疾病和增进宿主健康的作用^[2]。近年来, 微生态制剂越来越广泛地应用于治疗儿科消化系统疾病^[3], 出现了较多超说明书用药情况, 国内虽已有多篇文献就微生态制剂在儿科临床使用情况进行调查分析^[4-7], 但其研究对象多为某一家医院, 缺乏国内各省市地区、各级别医院的大规模研究, 存在一定局限性。本研究首次以全国六大行政区 21 个省市中共 36 家医院为研究对象, 通过对

各医院的微生态制剂超说明书使用情况进行分析, 以期促进微生态制剂合理应用。

1 资料和方法

为更全面、准确地调查我国儿科临床微生态制剂使用现状及超说明书用药问题, 本研究在全国范围内遴选参与调查的医院。纳入标准: (1) 为使研究结果较全面地体现我国儿科临床微生态制剂应用现状, 在华北、华东、东北、中南、西北、西南六大行政区域分别遴选医院; (2) 参与调研的医院包括三级及二级医院; (3) 参与调研的医院包括儿童专科医院, 若为综合医院则应包含儿科及相关科室; (4) 医院药房配备 3 种及以上微生态制剂。最终在每个行政区域挑选 6 家医院, 其中三级和二级医

基金项目: 国家科技重大专项项目, 编号 2018ZX09721003001-003; 中国医药质量管理协会课题, 药质协字 (2019) 20 号。

作者简介: 赵志超 (1989.07-), 男, 大学本科, 药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: hades001x@163.com。

通讯作者: 王晓玲 (1965.06-), 女, 硕士, 主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: eyjdb6380@163.com。

金彦 (1970.05-), 女, 大学本科, 主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: 15945189268@126.com。

院各 3 家,覆盖 21 个省市共 36 家医院。

本研究通过查询国家药品监督管理局发布的药品批准文号信息,人工筛选所有微生态制剂的批准文号,按批准文号选出目前国内上市的口服微生态制剂共 32 种,以分析全国儿科微生态制剂使用情况。调查问卷主要包括问卷填写人员的一般资料、微生态制剂在该院临床使用情况等,最终回收 213 份有效问卷。采用文本分析法,参照药品说明书,利用 Excel 2010 软件从适应证、用法用量、给药途径及用药人群等方面进行统计分析。

2 结果

2.1 调查对象的一般资料

213 份问卷中,医师共 190 例(89.20%),其中高级职称 72 例(33.80%);工作年限 4~10 年 94 例(44.13%);儿童专科医院消化科及其相关科室(儿内科、儿外科、儿童保健科及儿科其他专科科室等)164 例(77.00%)。从职称分布来看,高级职称医师占比较大,其对于微生态制剂的使用可较好的代表全国儿科微生态制剂的实际使用情况,增加了调查问卷可信度。见表 1。

表 1 调查对象的一般资料

项目	分布	例数(%)
职业及职称	高级职称医师	72(33.80)
	中级职称医师	66(30.98)
	初级职称医师	52(24.41)
	药师	23(10.80)
工作年限	0~3 年	27(12.68)
	4~10 年	94(44.13)
	11~20 年	64(30.04)
	20 年以上	28(13.14)
	儿童专科医院消化科及相关科室	164(77.00)
科室	综合医院消化科	20(9.40)
	药剂科	23(10.80)
	妇产科	6(2.82)

2.2 微生态制剂实际使用情况

36 家医院中,31 家使用双歧杆菌四联活菌片(思连康),23 家使用枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱),以上两种微生态制剂为使用最多的品种,18 家医院使用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)。微生态制剂使用情况见表 2。使用微生态制剂最常见适应证为急性慢性腹泻(525 例),其次为功能性消化不良(376 例)及抗生素相关性腹泻(325 例),见表 3。

表 2 使用微生态制剂品种前 10 名

序号	药品通用名(商品名)	医院数量(%)
1	双歧杆菌四联活菌片(思连康)	31(86.11)
2	枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)	23(63.89)
3	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)	18(50.00)
4	布拉酵母菌散(亿活)	15(41.67)
5	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(整肠生)	13(36.11)
6	双歧杆菌三联活菌散(培菲康)	13(36.11)
7	酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)	12(33.33)
8	酪酸梭菌活菌散(宝乐安)	10(27.78)
9	双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)	10(27.78)
10	复方嗜酸乳杆菌片(益君康)	9(25.00)

表 3 微生态制剂适应证前 10 名

序号	适应证	例数(%)
1	急性慢性腹泻病	525(85.23)
2	功能性消化不良	376(61.04)
3	抗生素相关性腹泻	325(52.76)
4	便秘	285(46.27)
5	急性慢性肠炎	235(38.15)
6	肠功能紊乱	172(27.92)
7	腹胀	157(25.49)
8	食欲不振	152(24.68)
9	新生儿黄疸	142(23.05)
10	肠易激综合征	113(18.34)

注:部分问卷包含不止一种微生态制剂,故微生态制剂总数为 616 例

2.3 微生态制剂超说明书使用情况

213 份问卷中,超说明书用药 207 份,其中超适应证、超用法用量、超人群、超给药途径均为超说明书用药,占 97.18%。超用法用量 191 份(89.67%),超适应证 184 份(86.38%),超人群用药 134 份(62.91%),超给药途径用药 4 份(1.88%)。

超适应证最多的微生态制剂为双歧杆菌四联活菌片(思连康)73 例,其次为枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)50 例及布拉酵母菌散(亿活)45 例。思连康的适应证为治疗与肠道菌群失调相关的腹泻、便秘、功能性消化不良,其超适应证用药最多的为腹胀、急性慢性肠炎、肠功能紊乱。妈咪爱的适应证为因肠道菌群失调引起的腹泻、便秘、胀气、消化不良等,其超适应证用药最多的为新生儿黄疸、肠功能紊乱、食欲不振。亿活的适应证较窄,用于治疗儿童腹泻,其超适应证用药最多的为急性慢性肠炎、功能性消化不良、便秘。

超人群用药最多的微生态制剂为双歧杆菌四联活菌片(思连康)96 例,其次为复方嗜酸乳杆菌片(益君康)28 例及双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(贝飞达)15 例。思连康用药最为广泛,且无儿童用法用量,儿童用药均为超人群用药,故该药超说明书用药最多。益君康和贝飞达说明书亦未标注儿童用法用量。

超用法用量最多的微生态制剂为双歧杆菌四联活菌片(思连康)95 例,其次为枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)51 例及双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)31 例。微生态制剂超用法用量较严重,多数医师未根据说明书中用法用量进行用药。如枯草杆菌二联活菌颗粒(每袋 1 g)说明书中的儿童用法用量为 2 岁以下,一次 1 袋,一日 1~2 次;2 岁以上,一次 1~2 袋,一日 1~2 次。在 213 份调查问卷中共 80 份问卷填写枯草杆菌二联活菌颗粒,51 份为超用法用量用药,其中 18 份填写 3~7 岁儿童的用法用量为一日 3 次,一次 1 袋,与说明书不符。32 种微生态制剂的超说明书用药情况见表 4。

此外,4 份问卷包含超给药途径用药,其中布拉酵母菌散 1 例、双歧杆菌三联活菌散 1 例、酪酸梭菌二联活菌散 2 例,给药途径均为灌肠给药。

2.4 微生态制剂联合应用情况

本研究调查了微生态制剂联合应用情况,包括与其他微生态制剂联合应用最多的品种、与抗生素联合应用

最多的品种以及与其他药物(抑酸药、黏膜保护药、促胃动力药、止泻药等)联合应用最多的品种,见表 5。

表 4 微生态制剂超说明书用药情况

序号	超适应证用药(例数)	超人群用药(例数)	超用法用量用药(例数)
1	双歧杆菌四联活菌片(73)	双歧杆菌四联活菌片(96)	双歧杆菌四联活菌片(95)
2	枯草杆菌二联活菌颗粒(50)	复方嗜酸乳杆菌片(28)	枯草杆菌二联活菌颗粒(51)
3	布拉酵母菌散(45)	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(15)	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(31)
4	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(39)	酪酸梭菌活菌胶囊(9)	双歧杆菌三联活菌散(28)
5	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(33)	凝结芽孢杆菌活菌片(8)	复方嗜酸乳杆菌片(28)
6	复方嗜酸乳杆菌片(27)	酪酸梭菌活菌散剂(8)	布拉酵母菌散(26)
7	酪酸梭菌二联活菌散(26)	复方乳酸菌胶囊(5)	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(24)
8	双歧杆菌三联活菌散(24)	布拉酵母菌胶囊(5)	酪酸梭菌二联活菌散(24)
9	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(24)	双歧杆菌活菌散(3)	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(16)
10	双歧杆菌三联活菌胶囊(13)	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(2)	双歧杆菌三联活菌胶囊(16)

表 5 微生态制剂联合应用情况

联合应用情况	药品(例数)
与其他微生态制剂联合应用最多的品种	枯草杆菌二联活菌颗粒(14), 布拉酵母菌散(11)
与抗生素联合应用最多的品种	枯草杆菌二联活菌颗粒(55), 双歧杆菌四联活菌片(54)
与其他药物联合应用最多的品种	双歧杆菌四联活菌片(17), 枯草杆菌二联活菌颗粒(15)

3 讨论

3.1 超适应证用药

213 份问卷中,超适应证用药占 86.38% (184/213)。少数微生态制剂说明书有儿童适应证,但大部分无儿童适应证,每种微生态制剂的适应证都不完全相同,仅能根据说明书判断是否为超说明书用药。如功能性消化不良对于布拉酵母菌散(亿活)属超适应证用药,双歧杆菌四联活菌片(思连康)为适应证内用药。目前国内使用的微生态制剂说明书适应证大多数集中在急性腹泻病、抗生素相关性腹泻、功能性消化不良及便秘等方面。多数医师认为微生态制剂安全性较高,可用于治疗多种消化系统疾病,在未认真阅读说明书的情况下出现较多超适应证用药情况。部分医师使用微生态制剂治疗新生儿黄疸,但本研究中 32 种微生态制剂说明书中均没有新生儿黄疸适应证。有研究^[2]表明,微生态制剂可通过参与胆汁代谢,降低肠道中 β -葡萄糖醛酸苷酶活性,减少胆红素肠肝循环,酸化肠道、促进肠蠕动等机制,促进胆红素转化和排泄。王欣等^[8]在布拉酵母菌散治疗新生儿黄疸的 Meta 分析发现,布拉酵母菌可有效辅助治疗新生儿黄疸,且无不良反应。但国内外均缺乏高质量 RCT 文献,微生态制剂治疗新生儿黄疸目前仅有辅助作用,其疗效和安全性尚需多中心、大样本的随机、双盲、对照实验进一步评价。

3.2 超给药途径用药

213 份问卷中,超给药途径用药占 1.88% (4/213)。部分医师采用微生态制剂灌肠,如布拉酵母菌散(亿活)、双歧杆菌三联活菌散(培菲康)等。一项针对婴幼儿急性腹泻的微生态制剂灌肠疗法的研究^[9]显示,采用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)保留灌肠疗法,短时间内可提高肠道内双歧杆菌数量,促进肠道正常菌群

恢复,重建肠道天然生物屏障保护作用,达到止泻目的。但该文献价值较低,微生态制剂为超给药途径用药,灌肠进入肠道后的过程包括存留时间、在体内定植和繁殖、对原有菌群的影响、不同益生菌间的相互作用等均需深入研究。

3.3 超用法用量用药

213 份问卷中,超用法用量用药占 89.67% (191/213)。多数微生态制剂说明书中无儿童用法用量,部分说明书中儿童用量为儿童酌减,无具体用法用量。本研究在问卷中划分 5 个年龄段,分别为新生儿、1 个月 ~ <3 岁、3 ~ <7 岁、7 ~ <12 岁、12 ~ 18 岁,医师可根据该院实际使用情况,分年龄段填写用法用量。部分医师填写内容与说明书儿童用法用量不一致,属超用法用量用药,可能与医师对说明书了解程度不够有关。药品说明书标注如“儿童酌减”或“遵医嘱”等,儿童用法用量不明确,缺乏指导意义,无法给予患儿具体用药指导。建议说明书中分年龄段规划用法用量,有效地指导儿科医师使用微生态制剂。此外,部分微生态制剂说明书中仅能以水送服,或在水中溶解后服用,未标注可与饮料或食物混合均匀后口服,若与食物混合后服用属超用法用量,如双歧杆菌三联活菌散(培菲康)说明书中标注仅用温水冲服。儿科医师应详细阅读说明书,药师在审方或处方点评中遇到类似问题需及时告知医师。

3.4 超人群用药

213 份问卷中,超人群用药占 62.91% (134/213)。超人群用药最严重的微生态制剂为双歧杆菌四联活菌片(思连康)、复方嗜酸乳杆菌片(益君康)、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(贝飞达)。思连康用药最为广泛且无儿童用法用量,儿童使用该药都为超人群用药,故超说明书用药情况最多。益君康和贝飞达说明书未标注儿

童用法用量。由于上述药物说明书中无儿童用药,儿童用药可能需将单个药片分开使用,剂量分装准确性难以保证。因此,建议儿童选择其他可替代的微生物制剂品种,超人群用药无法保证药物治疗的有效性和安全性。

3.5 联合用药情况

与其他微生物制剂联用最多的为枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)和布拉酵母菌散(亿活)。使用频率最高的微生物制剂为含有双歧杆菌的活菌制剂,但其成分均不含枯草杆菌。枯草杆菌为共生菌,共生菌制剂所使用的菌株来源于人体肠道以外,与原籍菌有共生作用,服用后能促进原籍菌的生长与繁殖或直接发挥作用^[2]。布拉酵母菌散为真菌制剂,而其他微生物制剂属细菌活菌制剂,故临床医师常将上述两种药物与其他微生物制剂联用。微生物制剂的作用与使用目的是调整肠道菌群失调,恢复肠道微生态平衡,微生物制剂使用越多并不能达到预期疗效,甚至可能危害儿童健康^[10]。应根据临床特点和每一种微生物制剂的生物学特性选择药物,避免两种或多种微生物制剂联合应用,以达到最佳的费用-治疗效果比。

与抗菌药物联用最多的适应证为急性腹泻、急性肠炎及抗生素相关性腹泻。与抗菌药物联用最多的微生物制剂品种为枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)和双歧杆菌四联活菌片(思连康)。抗生素对微生物活菌有不同程度抑制作用。多数学者^[11]认为,原则上任何微生物制剂都不宜与抗生素同时应用,如必须同时应用,应注意以下原则:(1)选用抗生素时注意保护在肠道占99%以上的生理性厌氧菌,如双歧杆菌和乳杆菌;(2)尽量选择最小的有效治疗剂量抗生素,并错开服药时间,最好间隔2 h以上;(3)选择窄谱敏感抗生素;(4)对全身感染或肠道以外的感染最好避免口服抗生素等。

与其他药物(抑酸药、黏膜保护药、促胃动力药、止泻药等)联合应用最多的为蒙脱石散、奥美拉唑、磷酸铝凝胶。蒙脱石散可覆盖胃肠黏膜,构成保护屏障,还可平衡胃肠道正常菌群^[12],与微生物制剂基本作用相似,两者合用有协同作用,但应注意蒙脱石散的吸附作用,与微生物制剂联用会吸附有益菌群,因此应在服用微生物制剂2 h后服用蒙脱石散等,以免有益菌被吸附。目前微生物制剂多为活菌制剂,不耐酸、碱、热。因此,活菌制剂与奥美拉唑及磷酸铝凝胶合用不妥。前者为质子泵抑制剂,可抑制胃酸分泌使胃肠道pH值升高,后者为抗酸药,可中和缓冲胃酸,使胃内pH值升高,并对活菌产生吸附,两者均可影响活菌制剂发挥作用。

3.6 给药时间间隔与不良反应

微生物制剂在处方/医嘱中备注与抗菌药物间隔服用占81.17%。大部分医师均知晓微生物制剂应与抗菌药物间隔服用,并能在处方/医嘱中备注,但建议医师可口头告知患儿家长,确保其知晓。微生物制剂药品不良反应发生率为4.7%,其中最常见不良反应为胃肠道反应(便秘、腹泻、恶心、呕吐等),其次为皮疹,个别有头

晕、头痛、心慌等。微生物制剂是较安全的一类药物,迄今为止,国内外尚无严重毒副作用报道^[2]。来自人体肠道以外的菌株,如布拉酵母菌、地衣芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌在临床应用了几十年,益生菌安全性得到了时间的验证^[13]。国外报道在免疫功能受损或基础疾病患者可发生布拉酵母菌或枯草杆菌菌血症,对特殊人群使用这些菌株时应引起重视^[14]。儿童对药物较敏感,稍有不慎会产生严重不良反应。因此,在使用时需严格控制好药物使用剂量及种类,确保用药安全、有效。

综上所述,微生物制剂越来越广泛地应用于临床,医师也在不断尝试将其用于治疗非消化道疾病,但超说明书用药大多缺乏大样本、多中心随机对照试验支持,且超说明书用药与儿童药品说明书信息缺乏有关。无论是何种微生物制剂,在使用时均需对患儿病情进行全面评估和分析,遵循正确的适应证和用法用量,降低儿童超说明书用药安全隐患。同时,建议国家制定相关药品的使用原则、鼓励临床试验完善说明书信息等政策,推动儿童合理用药的开发和应用,给儿科医师创造合理合法超说明书用药的空间,最终使儿科患者得到最合理的治疗。

参考文献:

- [1] 吴文文,王珊珊,李曼,等.儿科超说明书用药现状与对策分析[J].药物流行病学杂志,2019,28(6):418-422.
- [2] 中华预防医学会微生态学分会儿科学组.微生物制剂儿科应用专家共识(2010年10月)[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):20-23.
- [3] 中华预防医学会微生态学分会儿科学组.益生菌儿科临床应用循证指南[J].中国实用儿科杂志,2017,32(2):81-90.
- [4] 曾伟明.2012-2014年儿科门诊微生物制剂使用情况[J].中国药物经济学杂志,2016,11(04):37-38.
- [5] 黄晨,诸林俏.微生物制剂儿科临床使用的调查分析[J].中国药物与临床,2013,13(12):1579-1580.
- [6] 李杰,王彦荣.我院儿科门诊微生物制剂临床使用情况调查分析[J].中国药房,2010,21(24):2269-2270.
- [7] 黄肖梅.微生物制剂在儿科合理应用调查分析[J].儿科药理学杂志,2005,11(2):50-51.
- [8] 王欣,柴中平,毛振,等.布拉酵母菌散治疗新生儿黄疸Meta分析[J].儿科药理学杂志,2017,23(11):10-13.
- [9] 张书红,宋华,刘凤霖,等.婴幼儿急性腹泻的微生物制剂灌肠疗法疗效观察[J].天津医药,2002,30(9):568.
- [10] 刘蕴洁.微生物制剂临床使用的调查分析[J].天津药学,2009,21(2):44-47.
- [11] 张晓昊.微生物制剂临床使用的调查分析[J].儿科药理学杂志,2007,13(3):28-29.
- [12] 沈刚.新编实用儿科药物手册[M].北京:人民军医出版社,2005:299.
- [13] 郑跃杰,黄志华.正确认识评价和使用益生菌药物[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):24-26.
- [14] SINGHI S C, KUMAR S. Probiotics in critically ill children [J]. F1000 Res, 2016, 5: 407. doi: 10.12688/f1000research.7630.1.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-10-09 修回日期:2020-01-06)