

5家儿童医院门/急诊微生态制剂处方调查分析[△]

魏婷^{1*}, 王晓玲^{2#}, 金彦¹, 马津京², 阙爱玲³, 王菊平⁴, 何莉梅⁵(1.哈尔滨市儿童医院临床药学部, 哈尔滨 150010; 2.首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045; 3.江西省儿童医院药学部, 南昌 330006; 4.河南省儿童医院药学部, 郑州 450018; 5.湖南省儿童医院药学部, 长沙 410007)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3276-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.19

摘要 目的:了解我国儿科临床微生态制剂使用现状及存在问题,为儿童合理应用微生态制剂提供参考。方法:通过全国范围内5家“三甲”儿童医院的信息系统,检索2019年1—3月使用含微生态制剂的全部门/急诊处方,对微生态制剂使用的品种情况、患儿年龄分布、临床诊断、联合用药、超说明书用药等进行调查分析。结果:共抽取门/急诊处方74 210张,涉及18种微生态制剂,其中酪酸梭菌二联活菌散处方数排序居第1位(31 146张,41.97%),其次为布拉氏酵母菌散(14 289张,19.25%)、复方嗜酸杆菌活菌片(10 281张,13.85%)等;患儿年龄为<18岁,以1~<3岁婴幼儿占比最大(33 753张,45.48%);临床诊断为消化道疾病的最多(54 009张,72.78%),其次为呼吸系统感染性疾病(11 744张,15.83%);与微生态制剂联用的有健脾胃类中成药(18 546张,24.99%)、抗菌药物(10 595张,14.28%)和口服补液盐Ⅲ(8 238张,11.10%);19 532张(26.32%)处方存在超说明书用药的情况,主要表现为超适应证用药(15 590张,21.01%)、超用法用量用药(8 098张,14.52%),少数处方存在超人群用药(48张,3.91%)。结论:微生态制剂在儿童中超说明书用药的发生率较高,医务人员应规范处方行为,促进合理用药。同时应鼓励相关部门完善药品说明书中儿童用药信息,保证患儿用药的安全性和有效性。

关键词 微生态制剂;儿童;超说明书用药;处方分析

Investigation and Analysis of the Prescriptions of Outpatient/Emergency Microecological Preparations in 5 Children's Hospitals

WEI Ting¹, WANG Xiaoling², JIN Yan¹, MA Jinjing², QUE Ailing³, WANG Juping⁴, HE Limei⁵ (1.Dept. of Pharmacy, Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, China; 2.Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100045, China; 3.Dept. of Pharmacy, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China; 4.Dept. of Pharmacy, Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China; 5.Dept. of Pharmacy, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the situation and problems of clinical microecological preparations in pediatrics department of China, and to provide reference for rational application of microecological preparations in children. METHODS: Outpatient/emergency prescriptions of microecological preparations during Jan.-Mar. 2019 were retrieved from information system of 5 "Third Grade Class A" children hospitals, and were investigated and analyzed in respects of the type of microecological agents, age distribution, clinical diagnosis, drug combination, off-label medication, etc. RESULTS: A total of 74 210 outpatient/emergency prescriptions were collected, involving 18 kinds of microecological preparations. Among them, Clostridium butyricum combined viable powder ranked first (31 146, accounting for 41.97%), followed by Brucella yeast powder (14 289, accounting for 19.25%) and Compound Lactobacillus acidophilus tablets (10 281, 13.85%). The age of children was less than 18 years old, and the proportion of children aged 1-<3 years old was the highest (33 753, 45.48%). The most common clinical diagnosis

[△] 基金项目:国家卫生健康委医管中心研究项目(No.医管中心药械处[2019]053号);中国医药质量管理协会课题(No.药质协字[2019]20号)

* 主管药师,硕士。研究方向:儿科临床药学。电话:0451-87122308。E-mail:151468933@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:儿童合理用药与临床药学。电话:010-59616380。E-mail:eyjdb6380@163.com

was digestive tract diseases (54 009, 72.78%), followed by respiratory infectious diseases (11 744, 15.83%). In combination with microecological agents, there were Chinese patent medicine for invigorating the spleen and stomach (18 546, 24.99%), antibacterial medicine (10 595, 14.28%) and oral rehydration salt III (8 238, 11.10%). Off-label drug use was found in 19 532 prescriptions (26.32%), mainly

manifesting as super-indications (15 590, 21.01%), super-usage and dosage (8 098, 14.52%), super crowd medication (48, 3.91%) was found in a few prescriptions. CONCLUSIONS: There is a high incidence of off-label use of microecological agents in children. Medical staff should standardize prescription behavior and promote rational use of drugs. At the same time, the improvement of the information of children's medication in drug instructions to ensure the safety and effectiveness of children's medication should be encouraged.

KEYWORDS Microecological preparation; Children; Off-label drug use; Prescription analysis

近年来,微生态制剂在儿童胃肠道疾病、肝胆疾病、过敏性疾病等领域都有较广泛的临床应用^[1],其又称微生态调节剂,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成的制剂,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]。但是由于儿童这一群体的特殊性,基于医学伦理等方面的考虑,儿科临床试验难以开展^[3],导致部分微生态制剂药品缺乏儿童用药信息,而临床应用范围的不断扩大致使超说明书用药现象日渐明显^[4],其产生不良反应的报道日益增加,包括感染、菌株过度增殖导致肠内毒素、通过基因转移产生耐药性等^[5]。因此,合理使用微生态制剂对儿童非常重要,目前国内尚缺乏对全国主要行政区域医疗机构儿科微生态制剂使用情况的调查分析,无法全面了解我国微生态制剂儿科临床使用现状。本研究首次以我国5家儿童医院的门/急诊微生态制剂处方作为研究对象,通过对微生态制剂在儿童中的使用情况进行调查,了解儿科微生态制剂处方信息,分析儿童微生态制剂超说明书用药的情况和问题,为儿科临床合理使用微生态制剂提供参考和建议。

1 资料与方法

为了能够全面、准确地调查我国儿科临床微生态制剂使用现状及存在的问题,本研究在全国范围内遴选参与调查的医院,需满足以下条件:(1)为使研究结果能够较全面地体现出我国儿科临床微生态制剂应用现状,需在全国华北、华东、东北、中南、西北、西南六大行政区域分别遴选医院,最终参与调研的所有医院至少来自三个以上行政区域;(2)月门诊量30 000人次以上;(3)医院门诊药房配备3种及以上微生态制剂药品;(4)医院具备可满足处方分析要求的信息系统支持。根据医院遴选要求,最终选择5家三级甲等儿童医院作为调查单位(首都医科大学附属北京儿童医院、哈尔滨市儿童医院、江西省儿童医院、河南省儿童医院、湖南省儿童医院),分别来自华北、东北、华东、中南四个行政区域。

微生态制剂在儿科临床应用的疾病日益广泛,在消化系统疾病、呼吸系统疾病、过敏性疾病、新生儿疾病等都有较普遍的应用。为了覆盖更多疾病诊断的微生态制剂处方,同时能够体现近期儿科临床应用现状,选定2019年1—3月为处方调取时间段。通过5家儿童医院的信息系统,检索2019年1—3月含微生态制剂的全部

门/急诊处方。采用Excel 2010软件对微生态制剂品种、患儿年龄段、临床诊断、联用药品进行统计,并参考药品说明书对超说明书用药情况进行分析。

2 结果

2.1 微生态制剂使用的品种情况

5家儿童医院共检索出2019年1—3月含微生态制剂的门/急诊处方74 210张,包含18种微生态制剂。其中,酪酸梭菌二联活菌散(商品名:常乐康)的处方数为31 146张,占比最大(31 146/74 210,占比41.97%),其次为布拉氏酵母菌散(商品名:亿活)(14 289/74 210,占比19.25%)、复方嗜酸杆菌活菌片(商品名:益君康)(10 281/74 210,占比13.85%)、酪酸梭菌活菌片(商品名:常立宁)(3 651/74 210,占比4.92%)等。5家儿童医院微生态制剂品种使用情况见表1。

表1 5家儿童医院微生态制剂品种使用情况

Tab 1 Use of microecological preparations in 5 children's hospitals

序号	药品通用名(商品名)	处方张数	占比,%
1	酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)	31 146	41.97
2	布拉氏酵母菌散(亿活)	14 289	19.25
3	复方嗜酸杆菌活菌片(益君康)	10 281	13.85
4	酪酸梭菌活菌片(常立宁)	3 651	4.92
5	酪酸梭菌活菌散(宝乐安)	3 222	4.34
6	凝结芽孢杆菌活菌片(爽舒宝)	2 046	2.76
7	双歧杆菌四联活菌片(思连康)	1 907	2.57
8	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(整肠生)	1 838	2.48
9	酪酸梭菌活菌胶囊(米桑)	1 545	2.08
10	枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)	1 303	1.76
11	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)	992	1.34
12	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)	754	1.02
13	蜡样芽孢杆菌活菌胶囊(源首)	427	0.58
14	双歧杆菌三联活菌散(培菲康)	284	0.38
15	酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(百赐益)	237	0.32
16	酪酸梭菌活菌散剂(米雅)	192	0.26
17	双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)	85	0.11
18	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(贝飞达)	11	0.01
合计		74 210	100

2.2 使用微生态制剂患儿的年龄分布

将患儿按照婴儿期(<1岁)、幼儿期(1~<3岁)、学龄前期(3~<7岁)、学龄期(7~<12岁)、青春期(12~18岁)^[6]进行年龄分组,5家儿童医院使用微生态制剂患儿的年龄以1~<4岁幼儿占比最大(33 753张,45.48%),其次为4~<7岁学龄前期患儿(14 546张,19.60%)、1岁以内婴儿(14 408张,19.42%),见表2。

表2 5家儿童医院使用微生态制剂患儿的年龄分布

Tab 2 Age distribution of microecological preparations prescriptions in 5 children's hospitals

年龄	处方张数	占比,%
<1岁	14 408	19.42
1~<3岁	33 753	45.48
3~<7岁	14 546	19.60
7~<12岁	9 705	13.08
12~18岁	1 798	2.42
合计	74 210	100

2.3 微生态制剂处方的临床诊断分布

5家儿童医院的微生态制剂处方中,临床诊断为消化道疾病(腹泻、消化不良、肠炎、便秘、胃炎等)的最多,共54 009张,占比72.78%;其次为呼吸系统感染性疾病(上呼吸道感染、肺炎、支气管炎等),共11 744张,占比15.83%;诊断为过敏性疾病(湿疹、皮炎、过敏性鼻炎、过敏性紫癜等)的处方1 912张,占比2.58%;诊断为新生儿黄疸的处方753张,占比1.01%。

2.4 微生态制剂处方联合用药情况

在来自于5家儿童医院的74 210张处方中,存在联合用药情况的处方有33 803张,占比45.55%。与微生态制剂联合使用的分别有健脾胃类的中成药(18 546张,占比24.99%)、抗菌药物(10 595张,占比14.28%)、口服补液盐Ⅲ(8 238张,占比11.10%)、蒙脱石散(4 268张,占比5.75%)、胃黏膜保护剂(2 723张,占比3.67%)等。

2.5 微生态制剂处方超说明书用药情况

在来自于5家儿童医院的74 210张微生态制剂处方中,存在超说明书用药情况的处方19 532张,占比26.32%(19 532/74 210)。其中,超适应证用药处方15 590张,占比21.01%(15 590/74 210);超用法用量处方8 098张,占比14.52%(8 098/74 210);超适应人群用药处方48张,占比3.91%(48/74 210)。

在5家儿童医院的微生态制剂中,超说明书用药处方率(药品超说明书用药处方数/使用该药品的处方数)最高的是凝结芽孢杆菌活菌片(商品名:爽舒宝)(1 823/2 046,89.10%),其次为酪酸梭菌活菌胶囊(商品名:米桑)(1 211/1 545,78.38%)、酪酸梭菌活菌散剂(商品名:米雅)(112/192,58.33%)、双歧杆菌三联活菌散(商品名:培菲康)(162/284,57.04%)、酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(商品名:适怡)(497/992,50.11%)等。5家儿童医院微生态制剂处方超说明书用药情况见表3。

2.5.1 超适应证用药 在5家儿童医院的微生态制剂中,超适应证用药处方率(药品超适应证用药处方数/使用该药品的处方数)最高的是凝结芽孢杆菌活菌片(商品名:爽舒宝)(1 685/2 046,82.36%),其次为酪酸梭菌活菌胶囊(商品名:米桑)(1 165/1 545,75.40%)、双歧杆

表3 5家儿童医院微生态制剂处方超说明书用药情况

Tab 3 Off-label drug use of microecological preparations in 5 children's hospitals

序号	药品通用名(商品名)	超说明书用药处方张数	使用该药品处方张数	百分率,%
1	凝结芽孢杆菌活菌片(爽舒宝)	1 823	2 046	89.10
2	酪酸梭菌活菌胶囊(米桑)	1 211	1 545	78.38
3	酪酸梭菌活菌散剂(米雅)	112	192	58.33
4	双歧杆菌三联活菌散(培菲康)	162	284	57.04
5	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)	497	992	50.11
6	布拉氏酵母菌散(亿活)	7 025	14 289	49.16
7	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)	370	754	49.07
8	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(贝飞达)	5	11	45.45
9	双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)	29	85	34.12
10	枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)	365	1 303	28.01
11	酪酸梭菌活菌散(宝乐安)	858	3 222	26.63
12	酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(百赐益)	56	237	23.63
13	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(整肠生)	374	1 838	20.35
14	酪酸梭菌活菌片(常立宁)	726	3 651	19.88
15	双歧杆菌四联活菌片(思连康)	233	1 907	15.31
16	酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)	4 489	31 146	14.41
17	复方嗜酸杆菌活菌片(益君康)	1 160	10 281	11.28
18	蜡样芽孢杆菌活菌胶囊(源首)	37	427	8.67
合计		19 532	74 210	26.32

菌三联活菌肠溶胶囊(商品名:贝飞达)(5/11,45.45%)、布拉氏酵母菌散(商品名:亿活)(6 345/14 289,44.40%)、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(商品名:金双歧)(326/754,43.24%)等。5家儿童医院微生态制剂处方超适应证用药情况见表4。

表4 5家儿童医院微生态制剂处方超适应证用药情况

Tab 4 Super-indication medication of microecological preparations in 5 children's hospitals

序号	药品通用名(商品名)	超适应证用药处方张数	使用该药品处方张数	百分率,%
1	凝结芽孢杆菌活菌片(爽舒宝)	1 685	2 046	82.36
2	酪酸梭菌活菌胶囊(米桑)	1 165	1 545	75.40
3	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(贝飞达)	5	11	45.45
4	布拉氏酵母菌散(亿活)	6 345	14 289	44.40
5	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)	326	754	43.24
6	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)	421	992	42.44
7	酪酸梭菌活菌散剂(米雅)	70	192	36.46
8	双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康)	29	85	34.12
9	酪酸梭菌活菌散(宝乐安)	791	3 222	24.55
10	酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(百赐益)	54	237	22.78
11	地衣芽孢杆菌活菌胶囊(整肠生)	374	1 838	20.35
12	酪酸梭菌活菌片(常立宁)	726	3 651	19.88
13	枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)	176	1 303	13.51
14	双歧杆菌三联活菌散(培菲康)	38	284	13.38
15	双歧杆菌四联活菌片(思连康)	233	1 907	12.22
16	复方嗜酸杆菌活菌片(益君康)	1 160	10 281	11.28
17	蜡样芽孢杆菌活菌胶囊(源首)	37	427	8.67
18	酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)	1 955	31 146	6.28
合计		15 590	74 210	21.01

2.5.2 超用法用量用药 在5家儿童医院的微生态制剂中,超用法用量处方率(药品超用法用量处方数/使用该药品的处方数)最高的是凝结芽孢杆菌活菌片(商品名:爽舒宝)(1 138/2 046,55.62%),其次为酪酸梭菌活菌散

剂(商品名:米雅)(101/192, 52.60%)、双歧杆菌三联活菌散(商品名:培菲康)(149/284, 52.46%)、酪酸梭菌活菌胶囊(商品名:米桑)(569/1 545, 36.83%)、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(商品名:金双歧)(236/754, 31.30%)等。5家儿童医院微生态制剂处方超用法用量用药情况见表5。

表5 5家儿童医院微生态制剂处方超用法用量用药情况

Tab 5 Off-label usage and dosage of microecological preparations in 5 children's hospitals

序号	药品通用名(商品名)	超用法用量处方张数	使用该药品处方张数	百分率, %
1	凝结芽孢杆菌活菌片(爽舒宝)	1 138	2 046	55.62
2	酪酸梭菌活菌散剂(米雅)	101	192	52.60
3	双歧杆菌三联活菌散(培菲康)	149	284	52.46
4	酪酸梭菌活菌胶囊(米桑)	569	1 545	36.83
5	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)	236	754	31.30
6	布拉氏酵母菌散(亿活)	2 412	14 289	16.88
7	枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱)	218	1 303	16.73
8	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)	113	992	11.39
9	酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)	3 044	31 146	9.77
10	酪酸梭菌活菌散(宝乐安)	118	3 222	3.66
合计		8 098	55 773	14.52

2.5.3 超适应人群用药 在5家儿童医院的微生态制剂中,存在超适应人群用药现象的处方药品有酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(商品名:适怡)(46/992, 4.64%)和酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(商品名:百赐益)(2/237, 0.84%)。5家儿童医院微生态制剂处方超适应人群用药情况见表6。

表6 5家儿童医院微生态制剂处方超适应人群用药情况

Tab 6 Off-label indication population of microecological preparations in 5 children's hospitals

序号	药品通用名(商品名)	超适应人群用药处方张数	使用该药品处方张数	百分率, %
1	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)	46	992	4.64
2	酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(百赐益)	2	237	0.84
合计		48	1 229	3.91

3 讨论

5家儿童医院的74 210张微生态制剂处方中,处方数占比最大的三种药品是酪酸梭菌二联活菌散、布拉氏酵母菌散和复方嗜酸杆菌活菌片。其中,复方嗜酸杆菌活菌片药品说明书中无明确的儿童用药信息,用药剂量可遵医嘱但无明确的参考依据。从处方分析结果来看,使用微生态制剂的患儿以4岁以下的婴幼儿占比最大,婴儿用药可能存在分剂量不均的现象。

另一方面,5家儿童医院的微生态制剂处方中,超过四分之一的处方(占比26.32%)存在超说明书用药情况,其中以超适应证占比最大,其次为超用法用量。可见,微生态制剂超说明书用药现象在儿童中发生率高,

合理使用应得到临床的广泛关注。

3.1 超适应证用药

从处方分析的结果中可以看出,超适应证用药处方占比已超过总处方数的五分之一(21.01%),而呼吸道感染性诊断是微生态制剂超适应证用药的最常见诊断。从临床实际情况分析,预防抗生素相关性腹泻是临床在呼吸道感染患儿中使用微生态制剂的原因之一。研究表明,抗菌药物的大量使用,特别是广谱抗菌药物的使用,会破坏肠道的菌群平衡,导致抗生素相关性腹泻,发生率为5%~25%^[7]。本研究中,呼吸道感染性诊断以“上呼吸道感染”“支气管炎”及“支气管肺炎”为主。目前有证据显示,微生态制剂可明显缩短腹泻病程,降低腹泻的严重程度,且无明显药品不良事件^[8]。但并无证据证明临床使用抗菌药物需要普遍预防性使用微生态制剂。目前推荐用于预防抗生素相关性腹泻的菌株主要为鼠李糖乳杆菌和布拉氏酵母菌^[9-10],本研究中应用布拉氏酵母菌的处方居多。

在超适应证用药处方中,诊断为过敏性疾病(湿疹、皮炎、过敏性鼻炎、过敏性紫癜等)的处方有1 912张。有研究表明,肠道菌群具有抑制辅助性T细胞Th1或Th2的过度表达,维持Th1/Th2平衡,下调免疫应答,抑制变态反应的作用^[11]。因此,《中国特应性皮炎诊疗指南(2014版)》^[12]中提到可用微生态制剂辅助治疗,但《中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)》^[13]中并未提及,且其他国家的指南^[14-16]均未推荐微生态制剂用于特应性皮炎等过敏性疾病的辅助治疗。微生态制剂用于上述诊断的研究存在菌株差异性,且证据较低,需要更多、更强的数据支持。

在超适应证用药处方中,诊断为新生儿黄疸的处方有753张。有研究表明,微生态制剂可以通过参与胆汁代谢,降低肠道中 β -葡萄糖醛酸苷酶活性,减少胆红素的肠肝循环,酸化肠道、促进肠蠕动等机制,促进胆红素的转化和排泄^[2];一项关于新生儿高胆红素血症的文献Meta分析结果显示,微生态制剂能通过其在肠腔中定植,减少小肠中细菌的过度生长,恢复胃肠屏障功能并调节免疫系统,同时还可减少患儿蓝光照射时间,缩短住院时间,且无明显不良反应^[17]。但并未发现无蓝光治疗而单独使用微生态制剂的临床试验及评价。因此,微生态制剂对黄疸的治疗目前仅有辅助作用,有效性有待进一步研究。

3.2 超用法用量用药

从处方分析的结果中可以看出,超用法用量用药处方占比已达到总处方数的14.52%。而超用法用量处方率最高的前2种微生态制剂,凝结芽孢杆菌活菌片(商品名:爽舒宝)和酪酸梭菌活菌散剂(商品名:米雅)的药品

说明书中未标注明确的儿童用法用量,这是超用法用量现象的主要原因。占比第3位的双歧杆菌三联活菌散(商品名:培菲康)的说明书中有明确的分年龄段儿童用法用量,但医师对于各年龄段的不同剂量知晓程度不够,容易混淆,需要药师协助医师给予患者更细致准确的用药指导。

3.3 超适应人群用药

从5家儿童医院处方分析的结果可以看出,酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(适怡)是超适应人群用药现象最明显的微生态制剂品种,酪酸梭菌肠球菌三联活菌散(商品名:百赐益)也有少量处方存在超适应人群用药情况。酪酸梭菌肠球菌三联活菌片(商品名:适怡)药品说明书推荐剂量为“口服。成人1次2片,1日3次;5~15周岁以下按成人的半量服用。3个月以上至5岁的小儿请遵医嘱”。故3个月以下患儿使用该药属于超适应人群用药。另外,因该药规格较大,5岁以下儿童很可能需要将单个药片分开使用,剂量分装的准确性难以保证。且酪酸梭菌为严格厌氧菌,在空气中暴露很容易失活而导致药物失效,分装余下的药品与空气接触后难以保证其有效性,若保存不当还可能有污染风险,影响药品使用的安全性。因此,对于5岁以下的患儿,应选择其他可以替代的微生态制剂品种,超适应人群用药时无法保证药物治疗的有效性和安全性。

综上,微生态制剂越来越广泛地应用于临床,但超说明书用药情况日渐突出,大多缺乏大样本、多中心随机对照试验支持,菌株特异性和剂量依赖性等问题仍有待进一步研究。同时,应加强对医务人员的合理用药指导,使其认识到微生态制剂并非保健品或营养药品,需要遵循正确的适应证和用法用量合理用药,儿童超说明书用药存在安全隐患。建议国家出台更多的激励政策,鼓励开展儿童用药试验,完善微生态制剂药品说明书中儿童用药信息,保证患儿用药的安全性和有效性。

(致谢:感谢首都医科大学附属北京儿童医院、哈尔滨市儿童医院、江西省儿童医院、河南省儿童医院、湖南省儿童医院对本研究的帮助与支持)

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华预防医学会微生态学分会儿科学组.微生态制剂儿科应用专家共识[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):20-23.
- [3] 王晓玲.儿童药物临床试验的国内外现状研究[J].中国药物评价,2013,30(3):167-170.

- [4] 袁莉娟,刘爱民,李艺,等.微生态制剂的应用研究进展[J].临床合理用药杂志,2018,11(5C):178-181.
- [5] 何小平,张孟,戴承恩,等.益生菌临床应用的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2018,37(3):130-135.
- [6] 《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集(化学药品与生物制品卷)儿童版[M].北京:人民军医出版社,2013:14-15.
- [7] BARTLETT JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(5):334-339.
- [8] 何心,张永,许静,等.预防儿童抗生素相关性腹泻的益生菌随机对照试验 Meta 分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):185-189.
- [9] AGAMENNONE V, KRUL CAM, RIJKERS G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands[J]. *BMC Gastroenterology*, 2018. DOI:10.1186/s12876-018-0831-x.
- [10] SZAJEWSKA H, CANANI RB, GUARINO A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(3):495-506.
- [11] 夏利平,姜毅.益生菌在儿童变态反应性疾病中的防治作用[J].中国当代儿科杂志,2016,18(2):189-194.
- [12] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组,特应性皮炎协作研究中心.中国特应性皮炎诊疗指南(2014版)[J].全科医学临床与教育,2014,12(6):603-606,615.
- [13] 中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组.中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)[J].中华皮肤科杂志,2017,50(11):784-789.
- [14] KIM JE, KIM HJ, LEW BL, et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part II): systemic treatment[J]. *Ann Dermatol*, 2015, 27(5):578-592.
- [15] SAEKI H, NAKAHARA T, TANAKA A, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016[J]. *J Dermatol*, 2016, 43(10):1117-1145.
- [16] WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(5):657-682.
- [17] CHEN Z, ZHANG L, ZENG L, et al. Probiotics supplementation therapy for pathological neonatal jaundice: a systematic review and meta analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2017. DOI:10.3389/fphar.2017.00432.

(收稿日期:2019-08-09 修回日期:2019-09-29)

(编辑:刘明伟)