

2018年河南省6家医院新生儿使用益生菌的超说明书用药分析

彭诗荣, 李燕, 张会芬, 马姝丽*

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院 药学部, 河南 郑州 450018

摘要: **目的** 通过对2018年河南省6家医院新生儿使用益生菌的超说明书用药情况进行分析, 为临床合理用药提供参考。**方法** 通过医院信息系统, 检索河南省6家医院2018年2、5、8、11月的住院新生儿患者使用益生菌的医嘱, 参照说明书, 对患儿一般信息、药物使用情况和超说明书情况进行统计分析。**结果** 共抽取913条医嘱, 发现益生菌在新生儿患者使用普遍存在超说明书用药现象, 主要表现为超适应症(97.92%)、超给药剂量(41.07%)和超年龄(25.52%)。其中超适应症主要为新生儿高胆红素血症(黄疸)和早产儿。酪酸梭菌活菌片的超给药剂量医嘱数最多, 为355条; 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片的超年龄医嘱数最多, 为118条。**结论** 益生菌在新生儿中超说明书发生率较高, 其中大部分超适应症用药有询证医学依据, 但应尽可能规范处方; 鼓励开展相关临床研究, 完善药品说明书, 促进益生菌的合理用药。

关键词: 益生菌; 超说明书; 新生儿

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)06-1247-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.040

Analysis on off-label use of probiotics in neonates at 6 hospitals of Henan province in 2018

PENG Shi-rong, LI Yan, ZHANG Hui-fen, MA Shu-li

Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the off-label use of probiotics in neonates at 6 hospitals of Henan province in 2018, so as to provide reference for rational use of probiotics in clinic. **Methods** The hospital information system was used to retrieve the doctor's orders on the use of probiotics in hospitalized newborn patients from 6 hospitals in Henan province in February, May, August, and November of 2018. The general information, drug use and off-label conditions of the patients were statistically analyzed by referring to the instructions. **Results** A total of 913 doctor's orders were extracted, and it was found that probiotics were commonly used in neonatal patients with off-label phenomenon, mainly manifested as over-indication (97.92%), over-dose (41.07%), and over-age (25.52%). The off-label indications were neonatal hyperbilirubinemia (jaundice) and premature infants. The number of overdose orders of Clostridium Caseinate Viable Tablets was the highest with 355 pieces. The number of overage medical orders for Clostridium Butyricum Enterococcus Tri-viable Bacteria Tablets was the highest with 118 pieces. **Conclusion** The off-label incidence of probiotics in neonates is high, and most of the off-label drugs have the evidence-based medical basis, but should be prescribed as standardized as possible. Relevant clinical research would be encouraged, and drug instructions should be improved, in order to promote the rational use of probiotics.

Key words: probiotic; off-label use; neonate

超说明书用药是指药物的应用超出了药品说明书的界定范围, 包括超出了合适的年龄、剂量、适应症、给药途径等^[1]。益生菌是指给予一定数量能

够对宿主健康产生有益作用的活的微生物。目前大量的实验和临床研究表明益生菌在胃肠道定值能够发挥生物屏障、化学屏障以及免疫调节等多种作用。

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 河南省科技攻关项目(182102310422); 白求恩·医学科学研究基金资助项目(SCE131AN)

作者简介: 彭诗荣, 女, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: 274305619@qq.com

*通信作者 马姝丽, 女, 主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: 13633860971@163.com

目前,国内外将益生菌广泛应用在儿童疾病上,包括坏死性小肠结肠炎、新生儿黄疸、过敏性疾病、败血症等,很多均属于超适应症用药^[2]。新生儿特别是早产儿,各器官功能发育不成熟,药物在体内的代谢不同于其他年龄段的儿童,更不同于成人。同时,有关新生儿的药物治疗数据较少,使得新生儿超说明书的情况较为明显。本文主要对河南省 6 家医院新生儿益生菌的超说明书用药进行分析,期望为益生菌在新生儿的合理使用提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统检索河南省内 6 家医院 2018 年 2、5、8、11 月的住院新生儿患者使用益生菌的医嘱,见表 1。新生儿年龄为 0~30 d,纳入 913 条。检索信息包括患者信息(住院号、性别、日龄、体质量)、药品信息(药名、剂型、规格、用法、用量、开始用药时间、结束用药时间)和疾病信息(临床诊断)。

表 1 河南省内 6 家医院使用益生菌的医嘱情况

Table 1 Medical advice on using probiotics in 6 hospitals in Henan Province

医院名称	科室	医嘱数
焦作市妇幼保健院	新生儿重症监护室	110
洛阳市妇女儿童中心	新生儿科	137
新乡中心医院	新生儿科、新生儿重症监护室	488
信阳中心医院	新生儿重症监护室	13
禹州市人民医院	新生儿重症监护室	38
柘城县人民医院	新生儿科	127
合计		913

1.2 方法

首先采用 Excel 2010 软件对每家医院的数据按照模板进行标准化和统一化,按照 ICD-10 标准统一诊断名称,按照药品通用名规范药品名称,对用药起止时间的格式进行统一,随后对使用益生菌品种、剂量、频次和临床诊断等进行统计整理。依据每种益生菌的说明书、《益生菌儿科临床应用循证指南》对新生儿使用益生菌的超说明书情况进行分析。

2 结果

2.1 基本情况

抽取 6 家医院新生儿使用益生菌的医嘱 913 条,涉及患儿 912 名(其中 1 名患者联合使用了两种益生

菌),男女比例为 527:385,平均住院体质量 2.99 kg,极低出生体质量(1.5 kg 以下)的患儿共有 46 名,其中体质量在 1.0 kg 以下患儿有 2 名。

2.2 益生菌的超说明书用药类型

本次调查的超说明书类型主要包括超年龄、超给药剂量、超给药频次、超适应症等,其中超适应症的构成比最高,为 97.92%。益生菌使用方法为口服,没有超给药途径。益生菌的超说明书用药类型见表 2。

2.3 益生菌的总体使用情况

本次调查的 6 家医院新生儿使用益生菌的医嘱条数共 913 条,使用益生菌共有 11 种,每名患者基本使用一种益生菌,仅有 1 名患者联合使用了两种益生菌。新生儿使用益生菌的剂型包括散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂,胶囊剂的使用数量较少。其中酪酸梭菌活菌片和酪酸梭菌活菌散的使用构成比最大,分别为 39.10%、17.52%,益生菌的总体使用情况见表 3。

表 2 益生菌的超说明书用药类型

Table 2 Off-label drug types of probiotics

类型	超说明书医嘱条数	构成比/%
超年龄	233	25.52
超给药剂量	375	41.07
超给药频次	17	1.86
超适应症	894	97.92

表 3 益生菌的总体使用情况

Table 3 Overall use of probiotics

药品名称	医嘱数	构成比/%
布拉氏酵母菌散	26	2.85
地衣芽孢杆菌活菌胶囊	40	4.38
枯草杆菌二联活菌颗粒	25	2.74
蜡样芽孢杆菌片	56	6.13
酪酸梭菌肠球菌三联活菌片	118	12.92
酪酸梭菌二联活菌散	7	0.77
酪酸梭菌活菌片	357	39.10
酪酸梭菌活菌散	160	17.52
双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	65	7.12
双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	13	1.42
双歧杆菌四联活菌片	46	5.04
合计	913	100.00

2.4 益生菌的超年龄、超给药剂量和超给药频次使用情况

超年龄的医嘱数为 233 条，构成比 25.52%，其中酪酸梭菌肠球菌三联活菌片的超年龄医嘱数最多，为 118 条；超给药剂量的医嘱数为 375 条，构成比为 41.07%，酪酸梭菌活菌片的超给药剂量医嘱数最多，为 355 条；超给药频次的医嘱数为 17 条，构成比为 1.86%，主要为地衣芽孢杆菌活菌胶囊，超给药频次的医嘱数为 16 条，见表 4。

表 4 益生菌的超年龄、超给药剂量和超频次使用情况
Table 4 Over age, overdose, and overfrequency use of probiotics

药品名称	医嘱数		
	超年龄	超给药剂量	超给药频次
布拉氏酵母菌散	0	2	0
地衣芽孢杆菌活菌胶囊	0	1	16
枯草杆菌二联活菌颗粒	0	15	0
蜡样芽孢杆菌片	56	0	0
酪酸梭菌肠球菌三联活菌片	118	0	0
酪酸梭菌二联活菌散	0	0	0
酪酸梭菌活菌片	0	355	0
酪酸梭菌活菌散	0	2	1
双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	0	0	0
双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	13	0	0
双歧杆菌四联活菌片	46	0	0
合计	233	375	17

2.5 益生菌使用的临床诊断分布

这 11 种益生菌的说明书适应症为因肠内菌群失调引起的各种症状，包括腹泻、腹痛、便秘、胃肠炎等。本研究结果显示符合说明书适应症的医嘱数仅有 19 条，构成比为 2.08%，包括新生儿腹泻病、新生儿呕吐、胃肠炎/胃肠功能紊乱、消化不良，其他医嘱均属于超适应症用药，构成比为 97.92%，主要为新生儿高胆红素血症（黄疸）和早产儿，见表 5。

3 讨论

抽取的河南省 6 家医院新生儿使用益生菌的医嘱 913 条，涉及患儿 912 名。目前国内使用的益生菌有 20 多种^[3]，主要有双歧杆菌、乳杆菌、酪酸梭菌、布拉氏酵母菌、肠球菌、地衣芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌等。本次调查的超说明书类型主要包括超年龄、超给药剂量、超给药频次、超适应症等，其中超适应症构成比最高，为 97.92%。

表 5 益生菌使用的临床诊断分布

Table 5 Clinical distribution of probiotics used

临床诊断	医嘱数	构成比/%
新生儿腹泻	7	0.77
新生儿呕吐	4	0.44
胃肠炎/胃肠功能紊乱	7	0.77
消化不良	1	0.11
新生儿坏死性小肠结肠炎	1	0.11
新生儿高胆红素血症（黄疸）	307	33.63
早产儿	207	22.67
肺炎	128	14.02
败血症	44	4.82
窒息	42	4.60
其他	165	18.07
合计	913	100.00

3.1 超年龄用药

超年龄为患儿年龄不符合说明书限定的使用年龄，使用未明确标注儿童用法用量的药品也归为超年龄用药。分析以上 11 种益生菌的说明书，关于儿童用药部分，超出新生儿年龄范围的有 4 种益生菌，分别为蜡样芽孢杆菌片（仅标注成人用法用量，儿童酌减或遵医嘱）、酪酸梭菌肠球菌三联活菌片（3 个月~5 岁遵医嘱）、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊（仅说明成人用法用量）、双歧杆菌四联活菌片（仅标注成人用法用量）。本调查中使用以上 4 种益生菌的医嘱数为 233 条，构成比 25.52%。如果在医院有可替代品种的情况下，不建议超年龄用药。

3.2 超给药剂量和超给药频次

超给药剂量为超出说明书规定的±20%，超给药频次为按照说明书的给药频次要求，如与说明书不符则判为超给药频次。本次调查中超给药剂量的构成比为 41.07%，主要为使用酪酸梭菌活菌片的剂量（175 mg）与说明书（350 mg/次）不符。本调查中超给药频次的构成比（1.86%）较小，主要体现在使用地衣芽孢杆菌活菌胶囊的给药频次（2 次/d）与说明书（3 次/d）不符。药品说明书是药物选择、剂量计算等的主要参考资料。分析本调查的益生菌说明书，有的未标注儿童用法相关内容，有的仅标注几岁以下儿童可以使用，仅有 1 个药品标注 6 个月以下儿童的用法用量，因说明书的局限性给临床工作带来困难，导致新生儿用药超说明书现象比较普遍。

3.3 超适应症用药

3.3.1 坏死性小肠结肠炎、早产儿 本次调查数据, 913 条医嘱中, 1 条诊断为坏死性小肠结肠炎, 207 条为早产儿, 坏死性小肠结肠炎和早产儿的构成比为 22.78%, 其中有 1 例低出生体质量 (1.32 g) 的早产儿联合使用了酪酸梭菌活菌散和双歧杆菌乳杆菌三联活菌片。坏死性小肠结肠炎是新生儿最常见的严重胃肠道急症, 多见于早产儿, 其发病率与病死率与早产儿胎龄和出生体质量呈负相关^[4]。大量研究显示益生菌有利于坏死性小肠结肠炎的预防和治疗, 可降低早产儿坏死性小肠结肠炎的发生率、病死率以及严重程度; 对于坏死性小肠结肠炎患儿, 益生菌可缩短其病程和腹胀时间^[5-6]。为探究单一菌株或联合应用多种菌株对坏死性小肠结肠炎的预防作用, Chang 等^[7]研究发现联合应用多种菌株能显著降低坏死性小肠结肠炎的发病率和病死率。另有研究表明益生菌对在出生后头两周内喂母乳的早产婴儿的坏死性小肠结肠炎有预防作用, 但对只喂配方奶的婴儿则没有预防作用^[8], 这表明益生菌的功效受喂养方式的强烈影响。在益生菌应用疗程方面, 以往研究益生菌应用疗程多数认为在 28 d 以上, Guthmann 等^[9]通过回顾性队列研究表明, 联合应用嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌 10~14 d, 益生菌组坏死性小肠结肠炎的发病率和病死率较对照组显著减低, 尤其在极低体质量婴儿中应用效果明显。

3.3.2 新生儿黄疸/新生儿高胆红素血症 本次调查数据中诊断为新生儿黄疸的共有 307 条, 构成比为 33.63%。新生儿黄疸又称新生儿高胆红素血症, 是新生儿胆红素代谢异常, 引起血中胆红素升高而出现皮肤、巩膜和黏膜黄染^[3]。多项研究表明在综合治疗基础上加上益生菌治疗可降低胆红素浓度, 缩短黄疸持续时间^[10-12]。

3.3.3 肺炎 本次调查数据中, 诊断为肺炎的共有 128 条, 构成比为 14.02%。呼吸系统感染是婴幼儿最常见的疾病, 包括上呼吸道感染 (如普通感冒、扁桃体炎等) 和下呼吸道感染 (如肺炎、支气管炎等)。益生菌和肠道菌群一样, 通过促进黏膜免疫系统发育成熟和对黏膜免疫系统的调节作用, 发挥免疫作用。黏膜免疫系统是分布于胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道黏膜等的淋巴组织, 是发挥局部免疫功能的主要场所^[13]。Wang 等^[14]对纳入的 23 项 RCT 研究进行系统评价, 研究共涉及 6 269 名新生儿到 18 岁的儿童。分析结果显示益生菌干预组呼吸道感染发

作次数明显降低, 感染持续时间缩短。

3.3.4 败血症 本次调查数据中, 诊断为败血症的共有 44 条, 构成比为 4.82%。新生儿败血症指新生儿期细菌或真菌侵入血液循环并在其中生长繁殖, 产生毒素所造成的全身性感染。国外通常将败血症分为早发型和晚发型, 国内没有严格区分。新生儿特别是早产儿发育不成熟, 并且消化道微生物定值异常, 易发生晚发型败血症。益生菌通过促进消化道正常菌群定值并促进消化道损伤修复, 增强消化道屏障和免疫功能, 从而降低晚发型败血症的发生^[15]。Dermyshe 等^[16]对 2016 年 7 月之前所有已发表的使用益生菌预防早产儿的随机和观察性研究进行荟萃分析, 益生菌可以预防晚发型败血症, 并降低早产儿的死亡率。目前查询到的文献基本为国外学者开展的益生菌与晚发型败血症之间的研究, 国内尚缺少相关临床研究或临床观察。

综上所述, 益生菌由于自身优点在临床被广泛应用, 由于益生菌说明书关于新生儿用药内容较少, 导致益生菌在新生儿使用的超说明书问题日益明显。河南省 6 家医院关于益生菌在新生儿的使用大部分都属于超说明用药, 部分超适应症有询证依据, 但有的询证依据缺少国内研究, 为了确保新生儿用药安全, 医师应严格把握用药指征。在目前国家鼓励开展儿童临床研究的大背景下, 建议开展多中心、随机对照的临床研究; 鼓励开展研究者发起的临床研究, 关注益生菌新生儿的特殊疾病上的使用剂量、疗程和安全性, 完善说明书儿童用药部分, 进一步完善相关指南, 推动益生菌在新生儿的合理使用。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿科超说明书用药专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 101-103.
- [2] 母得志. 益生菌应用于早产儿的有效性及其安全性 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2): 104-107.
- [3] 陈洁, 程茜, 黄瑛, 等. 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] 马源培, 马婧玥, 童笑梅. 肠道微生态与早产儿坏死性小肠结肠炎的研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 680-685.
- [5] 王小玲, 李雄, 康兰, 等. 预防性使用益生菌对降低极低出生体重早产儿坏死性小肠结肠炎发病率和病死率的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 852-858.
- [6] Lau C S M, Chamberlain R S. Probiotic administration

- can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(8): 1405-1412.
- [7] Chang H Y, Chen J H, Chang J H, *et al*. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: an updated meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171579.
- [8] Repa A, Thanhaeuser M, Endress D, *et al*. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum*) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77: 381-388.
- [9] Guthmann F, Arlettaz Mieth R P, Bucher H U, *et al*. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis [J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(3): 255-259.
- [10] 李 豪, 杨永志, 杨 蓉, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗新生儿黄疸临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(10): 1143-1148.
- [11] 李鹏程, 丁艺艺. 整肠生治疗新生儿黄疸的临床观察 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 69-70.
- [12] 赵 环, 朱碧君. 布拉酵母菌散联合蒙脱石散早期预防新生儿高胆红素血症的疗效 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 193-195.
- [13] 王文建. 益生菌在儿童反复呼吸道感染中的应用 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 117-120.
- [14] Wang Y, Li X, Ge T, *et al*. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(31): e4509.
- [15] 甘 馨, 李 娟. 益生菌在早产儿的应用进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 909-914.
- [16] Dermyshe E, Wang Y, Yan C, *et al*. The "golden age" of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants [J]. *Neonatology*, 2017, 112(1): 9-23.