

从1例儿童新型冠状病毒普通型肺炎浅析 抗病毒药物临床应用

张文婷¹ 刘东¹ 舒赛男²

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 药学部; 2. 儿科 武汉 430030)

摘要 儿童是呼吸道病毒的易感人群,儿童新型冠状病毒肺炎(COVID-19)会存在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)与其他常见呼吸道病毒混合感染的复杂情况。目前尚无确认有效的抗 SARS-CoV-2 药物,因此国家诊疗方案中推荐的药物用于儿童仍需谨慎。为提高抗病毒药物在 COVID-19 儿童患者中应用的安全性,本文结合 1 例儿童 COVID-19 普通型病例的诊治过程,剖析该病例的抗病毒药物治疗方案,建议抗病毒药物在非重型儿童 COVID-19 病例的应用中需要特别关注用法用量、给药途径、疗程,以及药品不良反应的密切监测和及时处理,供儿科临床参考。

关键词 儿童;新型冠状病毒;普通型肺炎;抗病毒药物

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)02-0121-04

Analysis of Antiviral Drug Therapy of SARS-CoV-2 Infection in a Common Pneumonia Childhood Case

Zhang Wenting¹, Liu Dong¹, Shu Sainan²

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT Children are susceptible to respiratory virus, and then mixed infections of SARS-CoV-2 with other respiratory pathogens is common in pediatric 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19). No effective antiviral drugs against SARS-CoV-2 have been identified currently, so the use of the pilot drugs recommended in the national diagnosis and treatment protocol requires greater caution in children. To improve the safety of antiviral drugs in children with COVID-19, this paper analyzes the diagnosis and antiviral treatment of one childhood case in detail for clinical reference of pediatrics. It is emphasized that more attention should be paid to the dosage, route of administration, course of treatment, close monitoring and timely treatment of adverse drug reactions of antiviral drugs in non severe pediatric COVID-19.

KEY WORDS Child; SARS-CoV-2; Common pneumonia; Antiviral drugs

各个年龄阶段的儿童均是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的易感人群,虽然发病率较低(1%~5%),但各国的流行病学数据特征不完全相同^[1]。近期越来越多的欧美儿童出现了一种新的 COVID-19 相关临床综合征——多系统炎症综合征(multi-system inflammatory syndrome, MIS-C),具有类似川崎病(KD)的显著炎症反应,引起临床广泛关注。研究表明 MIS-C 的发生可能与种族和遗传易感性相关^[2]。目前我国还没有 MIS-C 病例的报道。根据 2020 年 1 月 16 日~2 月 8 日上报至中国疾控中心的国内儿童 COVID-19 的病例数据,全国报告儿童确诊病例 731 例,疑似病例 1 412 例。其中约 55.3% 为无症状感染或轻型,约 38.8% 为普通型^[3]。国内 COVID-19 儿童病例与成人病例比较,大多为无症状感染/轻型和普通型。根据《儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》,

无症状感染/轻型可考虑居家隔离治疗,普通型需住院治疗,重型和危重型必须收入儿童重症监护室(PICU)^[4]。由于普通型肺炎占我国儿童 COVID-19 住院病例绝大多数。同时儿童是各种呼吸道病原的易感人群,多种病毒混合感染在急性呼吸道感染住院患儿中比例可高达 30.1%^[5]。当出现 COVID-19 合并其他常见呼吸道病原感染的复杂情况时,是否需要抗病毒药物治疗?如何选择适宜的药物和用法用量?用药过程中有哪些注意事项?这些问题都需要在实践中摸索总结。本文报道 1 例儿童 COVID-19 普通型病例的抗病毒药物治疗过程,对其药物种类、用法用量和用药注意事项等进行详细剖析,供临床参考。

1 病史概要

患儿,女,5 岁 6 个月,体重 19.5 kg。因“发热 1

天,发现新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸阳性半月余”入院。患儿半月余前(2020年2月2日)出现发热,体温峰值达39.5℃,无咳嗽、气促、呼吸困难,至我院门诊就诊。血常规:WBC $5.75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $1.34 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;肺部CT示:双肺下叶少许感染;呼吸道病原:乙型流感病毒(+)。患儿的父亲、外公、外婆均为COVID-19确诊病例,该患儿2月3日门诊行咽拭子SARS-CoV-2核酸检测,2月5日结果回示可疑阳性(±)。2月11日第2次病毒核酸检测(咽拭子),结果为阳性(+)。2月19日行第3次病毒核酸检测(鼻咽),结果为阳性(+)。2月20日门诊以“病毒性肺炎”收入隔离病房。

入院后完善相关检查,多次进行鼻咽拭子、肛拭子及粪便的SARS-CoV-2核酸检测,2月21~28日病毒核酸检测结果均为阳性。2月29日病毒核酸检测结果均开始转阴,3月1日病毒特异性抗体检测:IgM 11.87, IgG 176.41。3月7日鼻咽拭结果又出现一次阳性,3月9~14日连续5次咽拭和肛拭SARS-CoV-2核酸结果阴性,3月15日病毒特异性抗体检测:IgM 11.44, IgG 114.13。其他呼吸道病原:2月22日甲型流感病毒特异性抗体IgM弱阳性。住院期间患儿一般情况可,无发热,无气促、呼吸困难等,精神食欲可,大小便无异常,体检无异常;偶有咳嗽,后经治疗咳嗽较前有所好转,3月4日开始已无明显咳嗽。3月16日办理出院。出院诊断为:①COVID-19(确诊病例,普通肺炎);②甲型流感病毒感染。

2 主要药物治疗经过

2月2日门诊给予奥司他韦颗粒45 mg, po, bid, 连服3 d, 次日热退。2月5日门诊给予阿比多尔片100 mg, po, bid, 连服7 d 治疗, 服药期间有2 d 大便秘性状稀, 无呕吐、乏力、肌肉酸痛等不适。入院后先后给予利巴韦林注射剂150 mg, im, bid, 连用9 d, 利巴韦林颗粒150 mg, po, bid, 连服7 d。此外住院期间还给予止咳平喘、补充维生素和益生菌等相关药物治疗。

3 病例分析

3.1 临床病例特点

患儿发病前14 d内有COVID-19确诊病例密切接触史,属于家庭聚集性发病,流行病学分级为高危。病毒核酸检测有两次均为阳性,因此临床诊断为COVID-19确诊病例。由于病初有发热症状,肺

部CT提示双肺下叶少许感染,但无明显缺氧或呼吸困难,临床类型为普通型肺炎,需要住院治疗。

儿童是各种呼吸道病原的易感人群,应同时考虑季节性流感和其他病原体感染风险,推荐常规进行常见呼吸道病原检测^[6]。该患儿病初门诊检测乙型流感病毒抗原阳性,入院期间再次检测出甲型流感病毒特异性抗体IgM弱阳性。因此,该患儿为SARS-CoV-2和流感病毒的混合感染。

3.2 奥司他韦在儿童COVID-19诊治中的作用

本次COVID-19疫情从2019年12月开始,至2020年1月底2月初达高峰,恰逢冬季流感高发季,且儿童是各种呼吸道病原的易感人群,更需要警惕除SARS-CoV-2外,其他常见呼吸道病原感染的可能。我院曾回顾性检测了2020年1月7~15日儿童住院患者的366个咽拭样本,其中SARS-CoV-2阳性6例,占1.6%,而甲型和乙型流感病毒分别有79例(21.6%)和23例(5.5%)^[7]。因此,流感病毒应当纳入病原的常规考虑范围。该患儿2月2日门诊就医时未告知有COVID-19确诊病例密切接触史,按照流行病学分级为中低危。按照《儿童2019新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》,中危和低危病例应该排除流感及其他常见呼吸道病原,可以进行磷酸奥司他韦的诊断性治疗,为防止磷酸奥司他韦的滥用,在具备病原学检测条件下,应优先推荐流感病毒病原学检测^[4,6]。该病例病初在门诊进行了流感病毒筛查,结果为乙型流感(+)。门诊给予奥司他韦颗粒45 mg, po, bid, 次日热退。

奥司他韦作为前体药物,其活性代谢产物奥司他韦羧酸盐是一种选择性流感病毒神经氨酸酶抑制剂,临床适应证主要是预防和治疗甲型、乙型流感。根据我国2019年版流行性感冒诊疗方案以及美国儿科学会2019~2020年儿童流感的推荐意见,磷酸奥司他韦可用于包括新生儿在内的各年龄阶段儿童^[8,9]。由于儿童依从性有限,因此该药一旦使用,应达到剂量、用药频次及疗程的要求,使之发挥预期效果。该患儿规范用药1 d后治疗有效,需嘱患儿家属继续规范治疗。同时,根据后续该患儿家长所陈述的流行病学史,患儿存在COVID-19确诊病例的密切接触史,需要密切监测病情,必要时进行SARS-CoV-2病原学复查。

3.3 阿比多尔在儿童COVID-19治疗中的作用和用法用量

患儿2月3日门诊复诊时告知有COVID-19确

诊病例密切接触史,按照流行病学分级为高危,同时满足临床症状和肺部影像学检查特征,此时诊断为 COVID-19 疑似病例,故门诊行 SARS-CoV-2 核酸检测(口咽),2月5日结果回示可疑阳性(±)。在等待核酸结果期间患儿仍需使用奥司他韦进行治疗,核酸结果显示可疑阳性后,停用磷酸奥司他韦,开始加用阿比多尔进行治疗。

阿比多尔为一种非核苷类广谱抗病毒药,作为血凝素抑制药,通过抑制流感病毒脂质囊膜与宿主细胞的接触、黏附及融合,阻断病毒复制,可作用于多种 DNA 和 RNA 病毒,能有效抑制流感病毒和其他呼吸道感染病毒(含冠状病毒),而且兼具干扰素诱导作用,激活巨噬细胞及调节炎症因子水平,降低宿主的炎症反应^[10]。俄罗斯批准阿比多尔干混悬剂型可用于2岁以上儿童的流感治疗:2~6岁每次 50 mg,7~12岁每次 100 mg,≥13岁及成人每次 200 mg,每天4次,连续服用5 d。俄罗斯早期一项纳入 158例1~14岁甲型流感、流感合并其他病毒性或非流感病因为的急性病毒性呼吸道疾病儿童的临床研究证实,阿比多尔给药剂量 $10 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,分4次给药,持续5 d,对所有流感和急性病毒性呼吸道疾病类型都有治疗效果,特别是在疾病早期使用^[11]。我国学者关于阿比多尔治疗 COVID-19 的有效性和安全性的系统评价显示,阿比多尔用于治疗流感及其他呼吸道病毒感染不良反应发生率低于对照组,并可有效提高 SARS-CoV-2 核酸转阴率^[12]。我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第六、七、八版中均建议抗病毒治疗成人可试用阿比多尔 200 mg tid,疗程不超过 10 d^[13-15]。2月5日患儿核酸结果提示弱阳性后停用奥司他韦,及时加用阿比多尔 100 mg,po,bid,连服7 d,治疗同时覆盖流感病毒和冠状病毒,符合临床诊治需求。

此外,据患儿母亲主诉,患儿服药期间有2 d大便性状稀,无呕吐、乏力、肌肉酸痛等不适。根据我国说明书描述,阿比多尔不良事件发生率约为 6.2%,主要表现为恶心、腹泻、头昏和血清转氨酶增高。俄罗斯文献报道阿比多尔剂量为 $10 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ qid,持续5 d,在儿童中没有产生不良反应,没有抑制细胞介导的或体液性的失调,也没有抑制抗病毒抗体的产生,安全性较高^[11]。俄罗斯国家药品说明书2~6岁儿童治疗用量:每次 50 mg,每日4次,连续服用5 d。但考虑种族差异,国内临床试验方案是每日给药3次,2~6岁儿童用法用量推荐为每次 50 mg,一日3次。该患儿采用俄罗斯国

家药品说明书日剂量偏高为 200 mg,而且给药频次由一日4次减少为一日2次,单次服药剂量较大为 100 mg。推测剂量偏高与患儿的轻微消化道不良反应可能有关。建议增加给药频次,在保证疗效、减少药物不良反应发生风险前提下再考虑提高用药依从性。并且在儿童使用阿比多尔过程中需重点监测恶心呕吐、腹泻等消化道不良反应。此外,儿童抗病毒药物治疗建议热退 24 h 后或连用 4 d 无效者停用,总疗程建议不超过 10 d^[4]。该患儿使用疗程为 7 d,符合诊疗方案推荐。同时根据后续患儿临床症状改善情况和核酸复查结果,及时进行诊疗方案调整。

3.4 利巴韦林治疗儿童 COVID-19 的用法用量

该患儿入院后病毒核酸持续阳性,2月24日~3月3日加用利巴韦林注射液 0.15 g+0.9%氯化钠注射液 1 ml,im,bid。由于患儿3月7日鼻咽拭结果再次出现阳性,3月10~16日再次给予利巴韦林颗粒 150 mg,po,bid。复旦大学附属儿科医院研究建议,自限性非重型 COVID-19 病例不推荐使用抗病毒药物^[6]。该患儿尽管不属于重型 COVID-19 病例,但由于病程较长,自2月3日病毒核酸检测弱阳后,病毒核酸阳性持续 20 余日,之后检测结果出现反复,排毒时间较长,而且合并流感,临床考虑加用诊疗方案推荐的抗病毒药物进行治疗符合临床实际。

我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》开始建议可加用利巴韦林,用法为成人首剂 4 g,次日每 8 h 一次,每次 1.2 g,或 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,静脉输注。但考虑到大剂量利巴韦林的安全性,随后国家诊疗方案试行第五版修正版将其使用剂量调整为 500 mg,每日 2~3 次静脉输注^[16]。试行第六、七、八版中均增加了“疗程不超过 10 天”等内容^[13-15]。《儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)》建议儿童使用利巴韦林参照重症腺病毒肺炎疗法,每次 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (最大 500 mg),ivd,q8h^[4]。该患儿使用利巴韦林日剂量 300 mg [约 $15 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$],小于治疗推荐剂量 $30 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 。停药后 4 d SARS-CoV-2 核酸检测鼻咽拭结果再次出现阳性,继续加用利巴韦林口服制剂治疗一周症状好转出院。提示使用较低剂量的利巴韦林有可能会延缓体内病毒清除,需要延长药物治疗疗程。此外,目前利巴韦林给药途径主要包括口服、吸入和静脉注射。口服制剂吸收迅速,生物利用度可以高达 64%,从 2003 年严重急性呼吸综合征(SARS)和 2013 年中东呼吸综合征(MERS)治疗经验看,只有口服和静脉注

射推荐,未提到肌肉注射的用法^[17,18]。分析原因是大剂量利巴韦林不适合配置成肌肉注射液,其 0.9% 氯化钠注射液稀释的终浓度大大超过了说明书建议的 8 mg · ml⁻¹,影响药物溶解性,导致局部组织药物溶度过高或注射体积过大,增加一定给药风险。因此,使用大剂量利巴韦林时建议临床采取诊疗方案推荐的静脉输注给药方式。

利巴韦林是一种核苷类广谱抗病毒药物,体外对至少十余种 RNA 病毒有明显抑制作用,可能的机制是药物进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化,产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂,抑制病毒复制。根据既往用于治疗同为冠状病毒感染 SARS 和 MERS 的经验,一致的观点认为利巴韦林需要使用高剂量^[18]。因此儿童在应用较大剂量治疗时,更需要密切关注该药心脏损害、神经系统异常等药物相关不良反应。

4 小结

在抗病毒药物应急性试用过程中,相继开展了多项临床试验,虽然某些药物经临床观察显示可能具有一定治疗作用,但仍未发现经严格“随机、双盲、安慰剂对照研究”证明有效的抗病毒药物。目前比较一致的意见认为,具有潜在抗病毒作用的药物应在病程早期使用,建议重点应用于有重症高危因素及有重症倾向的患者^[15]。我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中抗病毒治疗药物仅包括:α-干扰素、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔,且均只有成人用法用量。从用药安全性角度看,阿比多尔和利巴韦林具有较多的儿童临床应用数据和用法用量参考,可作为儿童 COVID-19 病例治疗选择。尽管国内 COVID-19 儿童病例大多为非重型,但儿童 COVID-19 病例容易存在 SARS-CoV-2 和其他常见呼吸道病毒混合感染的复杂情况,可影响患儿临床进程。后疫情时代儿童患者防控和救治将面临新的挑战,鉴于目前临床治疗药物现状及药物的可及性,非重型 COVID-19 儿童病例的抗病毒用药在临床认为非常必要时,可充分取得患者的知情同意后谨慎使用,尤其需要关注用法用量、给药途径和疗程。用药期间应密切监测药物不良反应并及时处理,出现不可耐受的不良反应时应停用相应药物。

参 考 文 献

1 Khan EA. COVID-19 in children: Epidemiology, presenta-

tion, diagnosis and management [J]. J Pak Med Assoc, 2020, 70 (Suppl 3) : S108-S112

2 Ebina-Shibuya R, NAmkoong H, Shibuya Y, et al. Multisystem inflammatory syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases [J]. Int J Infect Dis, 2020, 97:371-373

3 Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China [J]. Pediatrics, 2020, 145 (6) : e20200702

4 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3) : 169-174

5 刘春艳, 肖艳, 谢正德, 等. 2010 至 2012 年门诊和住院儿童急性呼吸道感染病毒病原比较分析 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4) : 255-259

6 Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6) : 1547-1551

7 Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (14) : 1370-1371

8 国家卫生健康委办公厅. 流行性感冒诊疗方案(2019 年版) [S]. 2019. 11

9 American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020 [J]. Pediatrics, 2019, 144(4) : e20192478

10 Blaising J, Polyak SJ, Pecheur E. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update [J]. Antiviral Res, 2014, 107: 84-94

11 Drinevsky VP, Osidak LV, Natsina VK, et al. Chemotherapeutics in the therapy of influenza and other viral respiratory infections in children [J]. Antibiot Khimioter, 1998, 43 (9) : 29-34

12 李赞, 晋月萍, 葛庆岗, 等. 阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性—基于目前与既往抗病毒治疗的系统评价 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(6) : 333-342

13 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》的通知 [Z]. 2020

14 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》的通知 [Z]. 2020

15 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》的通知 [Z]. 2020

16 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修正版)》的通知 [Z]. 2020

17 罗太敏, 那一凡, 谭琳, 等. 利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎可能性系统评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(5) : 34-39

18 Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19 [J]. J Med Virol, 2020, 92(7) : 740-746
(2020-08-20 收稿 2020-11-28 修回)