

· 药事管理 ·

2020年湖北省某医院救治新冠肺炎患者的抗病毒药物使用分析

庞素秋(中国人民解放军联勤保障部队第910医院,福建泉州362000)

[摘要] 目的 回顾性分析湖北省某医院救治1765名新冠肺炎患者的抗病毒药物使用情况,为临床合理用药提供经验和建议。方法 依据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐用药,对湖北省某医院在2020年2—4月救治新冠肺炎患者期间的抗病毒用药进行分析。结果 收治的1765名患者中,1114名患者使用了抗病毒药物,占63.11%;使用率排名前3位的抗病毒药物分别为阿比多尔981例(55.58%)、干扰素 α -2b 340例(19.26%)和氯喹72例(4.08%),排名前3的药物占有所有抗病毒药物的80.61%;在治疗方案上,单用阿比多尔的636例,占57.09%,单用干扰素 α -2b的98例,占8.8%,阿比多尔联合干扰素 α -2b的164例,占14.72%;干扰素 α -2b、阿比多尔、氯喹均存在超过20%的超疗程用药;6例病人抗病毒用药超过3种,50例病人使用了未被诊疗方案(第八版)推荐的羟氯喹。结论 该院治疗新冠肺炎患者的抗病毒治疗用药,基本上是在国家卫健委同时段不断更新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》指导下合理使用。

[关键词] 新冠肺炎;抗病毒药;用药分析;药学监护

[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 2097-2024(2022)06-0583-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202009044

Analysis of the use for antiviral drugs in the treatment of COVID-19 patients in a Hubei hospital in 2020

PANG Suqiu(No. 910 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Quanzhou 362000, China)

[Abstract] **Objective** To retrospectively analyze the use of antiviral drugs in 1765 patients admitted to a hospital of COVID-19 in Hubei Province, and to provide experience and suggestions for clinical rational drug use. **Methods** The antiviral drugs used in a hospital in Hubei Province during the treatment of COVID-19 patients from February to April 2020 were analyzed according to the "New Coronary Virus Pneumonia Diagnosis and Treatment Program" recommended by the National Health Commission. **Results** Among the 1765 patients, 1114 (63.11%) were treated with antiviral drugs. The top three antiviral drugs were arbidol (981 cases, use rate 55.58%), IFN- α -2b (340 cases, use rate 19.26%) and chloroquine (72 cases, use rate 4.08%). Among all the antiviral regimens, 636 (57.09%) were treated with arbidol alone, followed by arbidol combined IFN- α -2b 164 (14.72%), arbidol combined IFN- α -2b 98 (8.8%), and the top three regimens accounted for 80.61% of all antiviral regimens. According to the COVID-19, IFN- α -2b, Arbidol, and chloroquine had more than 20% of the over-treatment duration, 6 patients used more than 3 antiviral drugs, and 50 patients had not been recommended for hydroxychloroquine. **Conclusion** The antiviral drugs used for the treatment of patients with COVID-19 in this hospital are basically used rationally under the guidance of the "New Coronary Virus Pneumonia Diagnosis and Treatment Program" continuously updated by the National Health Commission at the same time..

[Key words] COVID-19; antiviral drugs; drug utilization review; pharmaceutical care

全球公共卫生突发事件新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, COVID-19),从2019年12月发生以来,截至2020年10月下旬,已造成全球3000多万人感染,100多万人死亡。抑制病毒复制是控制COVID-19发展的关键环节。由中国药学会医院药专业委员会编写的《新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识》^[1],将COVID-19临床救治用药分为9类,第一类就是抗病毒药。《共识》指出,可

试用的抗病毒药物有氯喹、羟氯喹、法匹拉韦、干扰素、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、瑞德西韦。口服抗病毒药原则上倾向于早期用、单独用,不主张3种及以上抗病毒药物合用,不建议使用神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦等)和更昔洛韦。

笔者所在的某新组建的救治COVID-19患者医院,共收治COVID-19确诊病人1765人,其中治愈出院1705例,转院27例,病死33例。本文就该院收治COVID-19患者所用抗病毒药物进行统计分析。

[作者简介] 庞素秋,主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: 1074730795@qq.com

1 资料与方法

通过医院 HIS 系统,统计 2020 年 2 月 17 日至 4 月 5 日湖北省新冠病毒肺炎某救治医院抗病毒药物的使用量、使用人数、使用疗程和联合用药数据。资料来源可靠,数据提取准确、详实可信。

2 结果

2.1 收治 COVID-19 患者抗病毒药使用基本情况

该院在救治 COVID-19 患者期间,临床总共使用了 8 种抗病毒药物,按使用率从高到低依次为阿比多尔片(55.58%)、重组人干扰素 α -2b 注射液(19.26%)、磷酸氯喹片(4.08%)、重组人干扰素 ω 喷雾剂(2.83%)、硫酸羟氯喹片(2.83%)、利巴韦林注射液/片(2.38%)、洛匹那韦/利托那韦片(1.13%)。

救治的 1765 例 COVID-19 患者中,1114 例使用了抗病毒药物,使用率占 63.11%。共应用了 22 个抗病毒方案,其中单药方案 4 个,763 例,占 68.49%;联用药物方案 18 个,351 例,占 31.51%。联用方案中,二联用药 9 个,30 例;三联用药 6 个,45 例;四联 4 例和五联 2 例。在所有治疗方案中,单用阿比多尔占 57.09%;其次是阿比多尔联合干扰素 α -2b,占 14.72%;单用干扰素 α -2b 位列第三,占 8.8%。排名前三的方案占有所有抗病毒方案的 80.61%。

按照最新出台的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案第八版》标准,该院在收治期间的抗病毒药物使用疗程情况中,干扰素 α -2b、阿比多尔、氯喹均有超过 20% 的超疗程用药,50 例病人使用了未被推荐的羟氯喹。

2.2 抗病毒药物临床应用分析

2.2.1 阿比多尔

在收治的 1765 的病人中,共 981 例病人使用了阿比多尔,占 55.58%。其中,单药使用者占 57.09%;二联用药者占 23.97%;三联用药者 3.86%;四联用药者占 0.36% 和五联用药者占 0.18%。

阿比多尔是血凝素抑制剂,其作用机制主要是通过激活人体内的 2,5-寡聚腺苷酸合成酶,特异性地抑制病毒脂质囊膜的接触、粘附、融合,阻止病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒 DNA、RNA 的合成^[2-3],是一种具有免疫增强作用的非核苷类广谱抗病毒药物,1993 年最先在俄罗斯上市,用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染^[4]。国内批准阿比多尔用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染,在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中新增为试用药物,随后第七、八版中均

列为抗病毒治疗继续试用药物。成人每次 200mg,每日 3 次,疗程不超过 10 天。据报道,阿比多尔和中国传统中医药作为治疗 COVID-19 的独特选择,可能在降低 COVID-19 病死率中具有重要作用^[5]。

因阿比多尔为口服用药,病人依从性好,使用率高。从用药安全性方面考虑,特别强调在临床使用中从以下几个方面做好药学监护:①阿比多尔的血浆蛋白结合率高,平均为 89.2%~91.6%^[6],联合用药时可能与其他药物竞争结合血浆蛋白,导致其他药物血药浓度异常升高,出现药效增强甚至发生药物不良反应;②阿比多尔主要经肝细胞色素 P450 酶系 CYP 3A4 代谢,与 UGT1A9 底物、酶抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用^[7],因此,和 CYP3A4 抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用,需要注意监测或调整剂量;③对于妊娠和哺乳期妇女或 >65 岁老年患者、严重肾功能不全者,由于用药的安全性尚不明确,使用时应慎用或不用;④在国外批准用于 2 岁以上的儿童的流感,我国尚无相关儿童临床研究数据,因此不推荐儿童用药;⑤阿比多尔若与铝制剂同时服用,可影响其吸收,故建议在服用阿比多尔 1~2 h 后再服用含铝制剂;⑥阿比多尔与丙磺舒同时使用,前者的半衰期延长至 10 h;⑦窦房结病变或功能不全的患者应慎用;⑧常见不良反应为头晕、血清转氨酶升高、恶心、腹泻等,建议餐后服用以减轻胃肠道不良反应。

2.2.2 重组人干扰素

包括重组人干扰素 α -2b 注射液和重组人干扰素 ω 喷雾剂。前者使用率为 19.26%,后者 2.83%。其中,干扰素 α -2b 单用占 8.8%,联用占 26.21%;在所有联合用药病例中,83.18% 联合使用了干扰素 α -2b。

2.2.2.1 重组人干扰素 α -2b

干扰素 α -2b 是一种由白细胞产生的低分子蛋白^[8],具有多种生物活性,特别是免疫调节和广谱的抗病毒作用,促进和维护机体的免疫防护、免疫自稳和免疫监视功能^[9],还可增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒和巨噬细胞的吞噬活性等^[10]。据研究报道^[11-12],干扰素 α -2b 通过雾化吸入后,2 h 后可监测到在肺组织中分布,当成人吸入 1800 万 U 的干扰素 α -2b 后,血液中并未检测出干扰素 α -2b,只有当剂量增至 6000 万 U 或更高剂量后,部分患者血液中才可检出干扰素 α -2b。干扰素 α 为基因重组蛋白,分子量在 20000~160000,相对于皮下注射给药,雾化给药的相对生物利用度只有不到 1%,因此,经肝、肾消除的量也要少得多,而对肝、

肾功能依赖性低,但仍建议治疗期间应监测不良反应。据陈泳伍等报道^[13],对于 COVID-19 患者,应用干扰素 α -2b 皮下注射可作为一种试验性疗法,尤其是对用于新发感染者的抗病毒治疗。新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五~八版)均推荐抗病毒治疗可使用干扰素 α 雾化吸入。干扰素 α -2b 成人每次为 500 万 IU,加入灭菌注射用水 2 ml,每日 2 次,雾化吸入后主要分布于呼吸道。第六版诊疗方案开始,推荐疗程不超过 10 天。

特别强调的是,干扰素 α -2b 为基因重组蛋白,遇热可能变性,因此不建议采用超声雾化^[14],雾化方式可采用射流式雾化器、振动筛孔雾化器或氧气驱动雾化法。另外,干扰素 α -2b 注射剂含稳定剂——间甲苯酚,某些患者用药过程中可发生过敏反应,雾化治疗过程中应注意避免与眼睛接触^[15]。发热、疲劳、头痛、关节痛和食欲不振等为常见不良反应^[16]。

2.2.2.2 重组人干扰素 ω 喷雾剂

由毕赤酵母分泌表达的重组干扰素 ω ,经纯化后加入辅料制成。具有广谱抗病毒及提高免疫功能的作用。通过与细胞表面的特异性膜受体相结合而产生各种细胞反应。包括诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,抑制病毒感染和细胞中病毒的复制,提高免疫功能、增强巨噬细胞的吞噬作用和淋巴细胞对靶细胞的特异细胞毒性,有效地遏制病毒侵袭和感染发生。通过鼻腔喷雾给药,不必稀释,靶组织鼻粘膜、支气管粘膜和肺中均可检测到较高的药物浓度(但血中检测不出药物),4 h 后,靶组织还保持较高的药物浓度和抗病毒活性。

干扰素 ω 可通过鼻腔喷雾给药,不用稀释;每侧鼻腔每次一喷,一日 3 次,每次间隔 4 h 以上;用药期间,可现鼻部瘙痒、鼻干、喷嚏等症状,偶见低热,可自行缓解,无需中止用药。

2.2.3 磷酸氯喹

磷酸氯喹是用于治疗与抑制性预防疟疾的老药。COVID-19 疫情暴发以来,国内多家医院已经启动采用磷酸氯喹治疗 COVID-19 患者的多中心临床试验,将其抗病毒作用推向热潮。临床研究结果初步显示,磷酸氯喹对 COVID-19 患者有一定的疗效^[17],同时通过免疫调节作用缓解自身过度免疫反应,减少致病性冠状病毒引起急性炎症反应所致的急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生^[18]。《诊疗方案(试行第六版)》首次将其新增为试用药物。该院共有 72 例(4.08%)COVID-19 患者使用了磷酸氯喹片。50 例羟氯喹使用病例多与氯喹交替使用。

磷酸氯喹具有弱碱性,在抗病毒作用的体外研究中,主要以 pH 依赖性抑制病毒复制和病毒感染的过程^[19]。可通过下调细胞因子(IFN- γ 和 TNF- α)的表达以及 TNF- α 受体的表达增加核内体-溶酶体和高尔基体囊泡的 pH。因此,氯喹能直接抑制核内体-溶酶体中 pH 依赖性的病毒,也能缓和因病毒感染而导致的免疫激活带来的损伤作用^[20-21]。而在一些非 pH 依赖性的途径中,氯喹还可能抑制多聚合谷氨酸转移酶发挥作用。氯喹毒性主要与超剂量使用相关,而且治疗剂量与毒性剂量和致死剂量十分接近。《诊疗方案(试行第七版)》建议,磷酸氯喹的用法用量为 18~65 岁、且体质量 >50 kg 者,500 mg, q12h, 疗程 7 d;而对于体质量 <50 kg 者,第 1~2 天 500 mg, q12h, 第 3~7 天 500 mg, q24h。值得注意的是,其中 500 mg 是磷酸氯喹片的标示含量,为氯喹和磷酸的总量,而其中氯喹基质含量是 300 mg 左右。250 mg 规格片剂相当于氯喹基质约 150 mg。因此,方案推荐的剂量相当于每天实际摄入氯喹是 600 mg,讨论其剂量安全性,也主要是基于氯喹基质的含量。根据已批准药品说明书,磷酸氯喹不良反应相对较少,口服一般可能出现的不良反应有:头晕、头痛、眼花、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、血细胞下降、皮肤瘙痒等,反应大多较轻,停药后可自行消失。总体来说,50% 的不良反应为轻度,36%~40% 为中度,10%~14% 为严重,而恶心是所有剂量方案中最常见的(10.8%~18.8%)。当用药量大,疗程长时,组织内蓄积可导致不可逆的眼毒性和心脏毒性。一般认为,氯喹引起的心脏毒性,与其短时高剂量摄入导致的高血药浓度密切相关,氯喹单次剂量(基质)超过 20 mg/kg 就会有毒性,而超过 30 mg/kg 就能致死^[22-23];日剂量 5.1 mg/kg 为眼睛毒性的阈值,其安全的日剂量上限为 3.5~4 mg/kg^[24]。为防止使用过量,用药之前应该使用患者实际体质量计算好氯喹剂量。目前《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》是以实际体质量 50 kg 作为剂量调整的阈值。

3 讨论

新冠肺炎自发生以来,国家卫生健康委员会自 2020 年 1 月 15 日至 3 月 4 日,先后发布了第一至第七版新型冠状病毒肺炎诊疗方案。新型冠状病毒是一种全新的病毒,历版诊疗方案均指出,抑制病毒复制是控制病毒性肺炎发展的关键环节。但目前仍只有少数几种抗病毒药物在治疗新冠肺

炎方面得到初步的临床验证,并无特效抗病毒治疗药物。第一至第六版对 α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦做了试用推荐,第五版试用药物中增加了利巴韦林。第六版在试用药物中增加了磷酸氯喹和阿比多尔两种药物。利巴韦林建议与 α -干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。试用药物的疗程均不超过10天。诊疗方案第七版修改了抗病毒药物磷酸氯喹、阿比多尔的使用方法。2020年8月18日,时隔五个半月,诊疗方案第八版出台,在第七版的基础上继续推荐试用 α -干扰素、阿比多尔、利巴韦林、磷酸氯喹的用法和疗程,但不推荐单独使用洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林,不推荐使用羟氯喹或联合使用阿奇霉素。

2020年2月至4月,武汉新冠病毒肺炎病例较多,临时组建的新冠病毒肺炎患者救治医院的医护人员来自全国各地,每个团队都在摸索有效的救治方案,因此,抗病毒使用药物及方案多样化,无统一标准。该救治医院在收治新冠病毒肺炎病人期间,正是新冠肺炎诊疗方案(试行第五~七版)试行期,有些药物的使用方法和疗程尚未有明确。按照最新诊疗方案(第八版)的要求,50例病人使用了未被推荐的羟氯喹;阿比多尔、干扰素 α -2b、氯喹均呈现20%以上超过推荐疗程用药。但在治疗同时期的诊疗方案下,以上方案依然可能是探索性的治疗方案,判断为不合理用药显然证据不够充分。

诊疗方案第七版开始,不建议同时使用3种以上抗病毒药物。本院救治的患者中仍有4例共使用了4种、2例甚至用了5种抗病毒药物,这些病例有的是在药物进行调整时,医嘱时间有重叠而被系统记录,实际上并非是真正同时使用。另外,该院收治病人60岁以上老人占80%以上,基础疾病多,联合使用药物品种较多,必须做好药学监护,才能使药物发挥最大作用,促进用药安全合理有效。

【参考文献】

- [1] 中国医院药学杂志,网络首发时间,2020-04-08,网络首发地址:<http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20200407.1419.002.html>.
- [2] 纪晓光,赵艳红,张敏,等.阿比多尔抗SARS病毒的体外实验研究[J].*解放军药学学报*,2004,20(4):274-276.
- [3] BORISKIN Y S, LENEVA I A, PÉCHEUR E I, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion[J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.
- [4] BLAISING J, POLYAK S J, PÉCHEUR E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update[J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94.
- [5] 周楚铭,王媛,赵立.多国新型冠状病毒感染病死率及其抗病毒方案差异的比较分析[J].*中国临床药理学杂志*,2020,36(22):3869-3872.
- [6] 刘晓.盐酸阿比多尔药代动力学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2009.
- [7] SONG J H, FANG Z Z, ZHU L L, et al. Glucuronidation of the broad-spectrum antiviral drug arbidol by UGT isoforms[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(4): 521-527.
- [8] HOU Y D, YANG X K, LI Y Y, et al. Cloning of human leukocyte interferon gene and its expression in E. coli[J]. *Acta Acad miac medsci*, 1982, 6: 327-335.
- [9] 陈岷,童荣生,边原,等.皮下注射 α -干扰素治疗2019年新型冠状病毒肺炎的循证快速评估[J].*医药导报*,2020,39(4):483-488.
- [10] 陈永坤,朱闻斐,舒跃龙.干扰素诱导的跨膜蛋白抗病毒作用的研究进展[J].*病毒学报*,2016,32(2):222-228.
- [11] WYDE P R, WILSON S Z, KRAMER M J, et al. Pulmonary deposition and clearance of aerosolized interferon[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 25(6): 729-734.
- [12] MAASILTA P, HALME M, MATTSON K, et al. Pharmacokinetics of inhaled recombinant and natural alpha interferon[J]. *Lancet*, 1991, 337(8737): 371.
- [13] 陈泳伍,唐丽琴,张圣雨,等. α 干扰素雾化治疗在新型冠状病毒肺炎中的合理使用及药学监护[J].*中国医院药学杂志*,2020,40(6):632-635.
- [14] 边原,王玥媛,杨勇,等.新型冠状病毒肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护[J].*医药导报*,网络首发时间,2020-02-03,网络首发地址:<http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.r.20200203.1003.002>.
- [15] 申昆玲,尚云晓,张国成,等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J].*中华实用儿科临床杂志*,2018,33(17):1301-1308.
- [16] WANG Y, TIAN D L, SUN YY, et al. Pharmaceutical care for children in therapy of novel coronavirus pneumonia[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020(6): 1-4.
- [17] 国务院联防联控机制.国务院联防联控机制新闻发布会[EB/OL].(2020-02-15)2020-02-17.<http://www.Gov.cn/xinwen/gwylfkjz16/index.html>.
- [18] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [19] THOMÉ R, LOPES S C, COSTA F T, et al. Chloroquine: modes of action of an undervalued drug[J]. *Immunol Lett*, 2013, 153(1-2): 50-57.
- [20] SALATA C, CALISTRI A, PAROLIN C, et al. Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(5): 483-492.
- [21] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166.
- [22] TAYLOR W R, WHITE N J. Antimalarial drug toxicity: a review[J]. *Drug Saf*, 2004, 27(1): 25-61.
- [23] CHATTOPADHYAY R, MAHAJAN B, KUMAR S. Assessment of safety of the major antimalarial drugs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(5): 505-521.
- [24] MACKENZIE A H. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials[J]. *Am J Med*, 1983, 75(1A): 40-45.

[收稿日期] 2020-09-12 [修回日期] 2022-06-28
[本文编辑] 陈盛新