

奥司他韦在流感样儿童中的应用调查

杨景秀*, 戈升荣, 周媛媛(北京新世纪儿童医院药剂科, 北京 100045)

中图分类号 R974;R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3634-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.30

摘要 目的:调查2012—2013年流感季奥司他韦在某院门诊和住院患儿中的应用、疗效和不良反应。方法:设计统一的问卷表,随机对2012年12月25日—2013年2月25日期间使用奥司他韦5 d的流感样儿童进行电话回访,记录相关信息,进行汇总和分析。结果:129名被回访儿童中,91名患儿在出现流感症状48 h内开始服用奥司他韦,22名患儿48~72 h内开始服用,16名患儿72 h后开始服用;服用4剂内症状明显缓解者分别占73.63%、54.55%和50.00%。48名患儿出现了不同表现的不良反应,不良反应发生率为37.21%。不良反应发生率最高的是呕吐,共33名,占25.58%;12名(9.30%)与神经系统相关的不良反应表现为易惊、尖叫、情绪低落、烦躁哭闹等现象;20名(15.5%)患儿中断治疗,其中10名因不良反应停药,10名因症状改善或消失而自行停药。结论:出现流感症状的48 h内服用奥司他韦疗效最好,48 h后服用奥司他韦仍然有效,但48 h内开始服用比48 h后开始服用疗效更佳,二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。呕吐是奥司他韦最常见的不良反应。

关键词 奥司他韦;流行性感;流感样症状

Investigation of the Utilization of Oseltamivir in Pediatric Patients with Influenza-like Symptoms

YANG Jing-xiu, GE Sheng-rong, ZHOU Yuan-yuan (Dept. of Pharmacy, Beijing New Century International Children's Hospital, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the application, efficacy and adverse drug reaction (ADR) of oseltamivir in pediatric patients with influenza-like symptoms. METHODS: Using uniform questionnaires, pediatric patients with influenza-like symptoms of Dec.25, 2012—Feb.25, 2013 were interviewed by telephone after 5 days treatment with oseltamivir. The required information was recorded, summarized and analyzed. RESULTS: Among investigated 129 pediatric patients, 91 patients had started oseltamivir treatment within 48 hours of symptoms onset, 22 started oseltamivir treatment during 48-72 hours and 16 started oseltamivir treatment 72 hours after symptoms onset. 73.63%, 54.55% and 50.00% of children were improved significantly after taking oseltamivir within 4 doses. 48 patients suffered from variety of adverse drug reactions with incidence of 37.21%. The most common one was vomiting, which appeared in 33 cases (25.58%). 12 (9.30%) children suffered from nervous system-related ADR, including hyperarousal, screaming, low-spirited (depressed), restlessness, cry and scream. 20 (15.5%) patients stopped the treatment, including 10 patients who experienced ADR and the other 10 patients whose flu symptoms were either improved or cured. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of oseltamivir administrated within 48 hours of symptom onset is the best; oseltamivir administrated 48 hours after of symptom onset is still effectual. Oseltamivir administrated within 48 hours is more effective than administrated after 48 hours; there was statistical significance ($P < 0.05$). Vomiting is the most common adverse drug reactions for oseltamivir.

KEY WORDS Oseltamivir; Influenza; Influenza-like symptoms

每年秋冬季都是儿童上呼吸道感染的高发季节,2012—2013秋冬季北半球又经历了大规模的甲型流感流行,根据美国和中国疾病预防控制中心(CDC)官方报告,毒株以H3N2和H1N1为主。我院主要使用的抗流感药物——磷酸奥司他韦胶囊,是一种选择性很高的神经氨酸酶抑制剂,能竞争性地与流感病毒的神经氨酸酶的活性位点结合,干扰病毒从宿主细胞的释放,使大量病毒颗粒在被感染细胞表面聚集成簇,扩散受阻。临床研究^[1]表明早期服用奥司他韦可缩短病程、减轻症状,还能显著降低流感并发症的发生率和抗菌药物的使用量。2000年12月美国FDA批准其用于1岁以上、感染流感并且症状出现不超过48 h的人群的治疗;2005年12月又批准其用于1岁以上人群的流感预防^[2]。2012年12月21日美国FDA批准使用奥司他韦(达菲)治疗2周龄(14 d)以上、有流感症状不超过2 d的儿童^[3]。中国《流行性感诊断与治疗指南》

(2011年版)中也提供了1岁以下儿童治疗流感服用奥司他韦的推荐剂量,但现行版中国说明书中尚未提及。

我院自2012年12月—2013年2月期间,日门诊量人次骤增,流感样病例大幅度攀升,在整个流感季使用奥司他韦的患儿达800多名,其中354名实验室流感病毒检测阳性。患儿家长经常来电咨询用药相关问题。对此本文随机对129名在2012年12月25日—2013年2月25日期间使用奥司他韦的患儿进行电话回访,记录并汇总分析如下。

1 资料与方法

1.1 药品与给药方法

奥司他韦[达菲, Roche Pharma (Schweiz) Ltd.生产,上海罗氏制药有限公司分装,批准文号:H20090377]。按以下治疗剂量给药:1岁以下,3 mg/(kg·次)^[3];1~2岁(<15 kg)30 mg/次;3~5岁(15~23 kg)45 mg/次;6~12岁(>23~40 kg)60 mg/次;13岁(>40 kg)75 mg/次。每日2次,连用5 d。

1.2 资料采集方法

* 主管药师。研究方向:临床药学(妇儿方向)。电话:010-88046050。E-mail:jingxiu.yang@ncich.com.cn

随机抽取服用奥司他韦5 d后的患儿处方,查阅其门诊或住院病例,摘录其基本的键信息,然后设计统一的回访问题和信息记录表,由专人对这些患儿进行电话回访,记录相关信息,包括对患儿使用奥司他韦后的疗效、出现的不良反应以及是否因不良反应而停药等问题进行记录;最后对收集到的信息进行汇总分析。

2 回访患儿的基本信息

2.1 患儿性别和年龄分布

在本次回访中,男性78名,女性51名。年龄的分布是:<1岁者13名(10.1%),最小3个月;1~2岁者46名(35.7%),3~5岁51名(39.5%),6~12岁者19名(14.7%),13岁以上者无。

2.2 患儿的感冒症状

129名回访病例中128名患儿有发热症状,占99.22%,其中最高体温超过38.5℃有92名,占71.3%;其次是咳嗽症状78名,占60.5%;再次是流涕症状56名,占43.4%;其他症状还有头痛、咽痛或肌肉痛、恶心、呕吐、食欲欠佳、鼻塞、腹泻、惊厥、寒战或嗜睡等。

2.3 患儿的实验室检查

2.3.1 血常规检测。90名(69.7%)患儿白细胞正常,13名(10.1%)患儿白细胞降低;45名(34.9%)中性粒细胞正常,38名(29.4%)中性粒细胞升高;83名(64.3%)C反应蛋白(CRP)<8 mg/L,32名(24.8%)增高;14名(10.8%)患儿无白细胞、中性粒细胞和CRP检查结果。46名(35.6%)患儿淋巴细胞正常,25名(19.4%)患儿淋巴细胞增高,24名(18.6%)患儿无淋巴细胞检测结果。

2.3.2 病原学检测。根据卫生部《流行性感冒诊断与治疗指南》(2011年版)快速诊断试剂检测方法,采集患儿的呼吸道标本,用胶体金荧光免疫的方法对患儿的病毒抗原进行快速检测。129名患儿中,流感A和B检测均为阳性者1名(占0.8%),仅流感A检测阳性者90名(占69.8%),流感A和B检测均为阴性者15名(占11.6%),未检测者23名(占17.8%)。

2.4 疗效判定标准

显效:服药48 h内体温降至37℃以下,感冒症状基本消失;有效:服药72 h内体温降至37℃以下,感冒症状基本消失;疗效不明显:服药72 h后体温未达到有效标准,感冒症状没有完全消失。

3 结果与讨论

3.1 患儿年龄分布

本次回访中有13名患儿为1岁以下,其中1名患儿流感检测A和B均阳性,10名患儿流感检测A阳性,1名患儿流感检测阴性,1名患儿没有检测;9名患儿发病48 h内开始服用奥司他韦,10名(76.92%)患儿在2 d内症状明显好转;4名(30.77%)患儿出现了不良反应,主要表现为呕吐3名、稀便和皮疹1名。这些数据与上述所有回访患儿大样本的数据相比较,2 d明显好转的比例比大样本(67.4%)稍高,不良反应的发生率比总体的发生率(37.21%)稍低,说明奥司他韦在1岁以下儿童中使用也是安全有效的。本次回访中1~2岁和3~5岁的患儿分别占35.7%和39.5%,合计占75.2%。美国CDC数据显示,5岁以下儿童是流感的易感人群,也是导致并发症的高危人群,小于6个月儿童的住院率最高。我院数据显示,3~5岁的患儿最多,这可能是由于该年龄段儿童身体免疫力较低,很多患儿处于幼儿园集体生活阶段,对于流感等呼吸道传

播疾病预防不够,导致流感症状群发现象比较普遍。

3.2 患儿开始服用奥司他韦的时间与疗效关系

回访病例中,出现流感样症状48 h内开始服用奥司他韦者91名,占70.5%;48~72 h内开始服用者22名,占17.15%;72 h后开始服用者16名,占12.4%。不同的开始服药时间与疗效的关系见表1。表1显示,在出现流感症状48 h内开始服药,总有效率为91.21%,其中4剂内症状明显缓解者占73.63%;而出现流感症状48~72 h内服药和72 h后开始服药,总有效率分别是86.36%和87.50%,其中4剂内症状明显缓解者分别占54.55%和50.00%。48 h内和48 h后开始服药的疗效,经两两总体参数的比较检验,4剂内症状明显缓解的百分率有显著性差异($P<0.05$)。说明书中推荐奥司他韦在出现流感症状48 h内开始服用。本文调查结果显示出现症状48 h后服用奥司他韦也是有效的,并且有50%的患儿在2 d内症状明显缓解。这与Yu H^[9]等的报道是一致的。但由于样本量不足,此结论有待于进一步验证。

表1 开始服用奥司他韦的时间与疗效的关系

Tab 1 Relationship of start time of oseltamivir treatment with therapeutic efficacy

开始服用时间	项目	起效剂数					合计
		1剂	2~3剂	4剂	5~6剂	7剂以上或疗效不明显	
48 h内	例数	14	40	13	16	8	91
	构成比,%	15.38	43.96	14.29	17.58	8.79	
48~72 h	例数	1	4	7	7	3	22
	构成比,%	4.55	18.18	31.82	31.82	13.64	
72 h以后	例数	1	5	2	6	2	16
	构成比,%	6.25	31.25	12.50	37.50	12.50	

3.3 患儿病原学检测结果与服用奥司他韦疗效的关系

分别对病原学检测阳性和检测阴性(与未检测合并)患儿服用奥司他韦后的疗效进行统计,结果见表2。表2显示,流感病毒检测阳性和阴性(含未测)患儿,服药2 d内流感症状明显缓解(包括体温降至正常、流涕、咳嗽明显缓解)者分别有61名(67.0%)和26名(68.4%);在129名患儿中合计87名,占67.4%,说明无论检测结果是阳性还是阴性,患儿服用奥司他韦4剂内均有2/3的患儿流感症状明显减轻。

129名回访患儿中有91名(70.6%)流感检测阳性,流感检测阴性者15名(11.6%),未检测者23名(17.8%)。2011年版《流行性感冒诊断和治疗指南》指出对于快速检测结果的解释应结合患儿的流行病史和临床症状综合考虑:在流感流行期,阴性筛查结果可能是假阴性。同时指南还指出凡实验室确认或者高度怀疑流感、且有发生并发症高危因素的患儿,都应当在发病48 h内给予治疗。美国CDC关于2012—2013年流感季给医师的一篇综述^[9]中也提到对可疑的流感患儿不需要等到实验室检测结果确认后才开始治疗。因为流感的快速检测结果可能是不精确的,其准确率大约40%~70%,假阴性的检测结果通常多于假阳性。尤其在流感季,假阴性的结果经常出现。对于可疑的流感患儿,不能因为阴性的检测结果而排除流感的诊断。本文调查结果显示,流感病毒检测阳性和阴性(含未测)的患儿,服药2 d内流感症状明显缓解的比例几乎没有差别。

3.4 患儿服用奥司他韦后出现的不良反应

129名患儿服用奥司他韦后,有48名患儿出现了不同表现的不良反应,不良反应发生率为37.21%。与消化系统相关的

表2 服用奥司他韦后流感症状开始缓解的给药剂数

Tab 2 The number of the dose of oseltamivir when symptoms relief start

病原学检测结果	项目	起效剂数					合计
		1剂	2~3剂	4剂	5~6剂	7剂以上或疗效不明显	
检测阳性	例数	10	32	19	20	10	91
	构成比,%	10.99	35.16	20.88	21.98	10.98	100
阴性或未测	例数	6	17	3	9	3	38
	构成比,%	15.79	44.74	7.89	23.68	7.89	100

不良反应发生率最高的是呕吐,33名(25.58%)患儿出现不同程度的呕吐,其中每剂都吐者1名,仅第1剂呕吐者16名(占呕吐患儿48.48%),前2剂均呕吐者7名,前3剂均呕吐者5名,从第3剂开始出现呕吐1次及以上者4名。本次调查中患儿呕吐的发生率比说明书要高将近10%,但说明书中恶心的不良反应发生率为3.3%,本次调查仅有2例恶心的不良反应报告,这可能与低龄儿童对恶心的症状描述不清有关。通过回访发现,通过药师的宣教,患儿呕吐后继续服药,第2、3剂后,此不良反应缓解,提高了患者服药的依从性。其他的消化系统症状还有腹泻、腹痛、食欲不振等。

12名(9.30%)患儿出现了与神经系统相关的不良反应,表现为易惊、尖叫、情绪低落、烦躁哭闹、嗜睡、头晕等现象。其中有2名患儿表现比较严重,1名患儿每次服药半小时后,均从睡眠中惊醒、尖叫,服药4次,出现4次,停药后消失;另一名患儿,服用2~3剂后出现夜里易醒、大声哭闹现象,停药1周后恢复。这在美国FDA对奥司他韦上市后在0~16岁患儿中出现的不良反应综述中也能见到相关的描述^[6]。在回访中未发现文献^[7]报道的自我伤害事件等异常行为。

5名患儿出现了皮疹,其中2名比较严重,服用抗组胺药后痊愈,另外3名均为一过性,未予干预,继续服药未再出现。

129名患儿服用奥司他韦后出现的不良反应见表3。

表3 129名患儿服用奥司他韦后出现的不良反应

Tab 3 Adverse drug reaction of 129 pediatric patients after taking oseltamivir

项目	消化系统					神经系统					皮肤	
	呕吐	食欲不振	腹泻或大便稀	腹痛	恶心	睡眠中易惊醒、哭闹	烦躁、哭闹	乏力、情绪低落	嗜睡	头晕		头痛
例数	33	8	6	4	2	2	4	2	2	1	1	5
构成比,%	25.58	6.20	4.65	3.10	1.55	1.55	3.10	1.55	1.55	0.77	0.77	3.88

3.5 未完成整个疗程的患儿

在回访过程中发现有20名患儿没有完成整个疗程,占15.5%。因症状改善或消失而自行停药者10名,其中有2名患儿停药或减频次后病情出现反复,又继续服药至症状消失。因不良反应停药10名,其中因严重呕吐停药4名(1名患儿每次服药后都出现呕吐,服用3剂后停药;1名患儿为服用第1剂后,半小时内吐了几次而停药;1名患儿为服用第1剂后,连续吐了几个小时后停药;还有1名为前3剂每次服药后十几分钟都出现严重呕吐而停药,后因呕吐导致内环境紊乱,输液治疗后好转);因出现皮疹停药2名,服用西替利嗪或氯雷他定后痊愈;因恶心、腹痛停药1名;因与神经系统相关的不良反应停药3名,其中因烦躁哭闹停药1名,因睡眠中易惊醒、大声哭闹或尖叫而停药2名。

3.6 回访中发现的用药不规范现象

电话随访中发现,非不良反应原因、家长自行停药的10名患儿中,除1例因为服用3 d疗效不佳而停药外,其他9名都是在症状消失或烧退后停药,其中2例为医师告诉家长烧退后停药或减频次服用。奥司他韦是一种抗病毒药而非退烧药,应严格按照说明书完成5 d治疗疗程,而不能烧退后即停药,以防病情出现反复或诱导耐药株的产生。本次调查中有2名患儿在停药后又出现了发烧。另外,从调查中发现患儿的密切接触者,在使用奥司他韦治疗和预防用药方面更是非常不规范,经常是10粒1盒胶囊,几个家庭成员分服,症状一缓解即停药。

4 结语

本次回访表明奥司他韦,是甲型流感的有效治疗药物,早期用药获益更大,但流感症状出现48 h后开始服用仍然有效。奥司他韦最常见的不良反应是呕吐。1岁以下的儿童也可以使用,其有效率和不良反应发生率与1岁以上儿童相似。但由于样本量较少,本文的回访结果有待于更多数据的支持。

2012—2013 流感季回访结果提示我们:在下一流感季来临之前,要为患儿家长普及预防流感公共卫生知识,提高防范意识;做好患儿家长药品知识宣教,让家长充分认识到奥司他韦常见的副作用和处理方法,提高患儿用药的依从性。另外还要对医师及药师进行抗流感药物预防、治疗的合理用药培训,在医院治疗团队中,发挥药师应有的作用。

参考文献

- [1] 程能能,陈斌艳,王永铭.新型口服抗流感药:奥司他韦[J].中国临床药理学杂志,2002,11(1):55.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. *Tamiflu® (oseltamivir)* [EB/OL]. [2013-05-08].<http://www.fda.gov/.../AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM302450.pdf>.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. *FDA expands Tamiflu's use to treat children younger than 1 year* [EB/OL]. [2013-05-08].<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333205.htm>.
- [4] Yu H, Feng Z, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 457.
- [5] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. *Influenza antiviral medications: summary for clinicians* [EB/OL]. [2013-05-08].<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. *Review of post-market reports in the adverse event reporting system (AERS) database associated with oseltamivir use in pediatric (0 to 16 years) patients* [EB/OL]. [2013-05-08].<http://www.fda.gov/.../AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM303007.pdf>.
- [7] Hama R, Jones M, Okushima H, et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death: a proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza [J]. *Int J Risk Saf Med*, 2011, 23(4): 201.

(收稿日期:2013-07-04 修回日期:2013-08-19)