

帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染 的临床疗效

葛新顺¹ 于沛涛² 赵成松³ 张英³ 姚瑶⁴ 蒋荣猛⁵

【摘要】目的 探讨帕拉米韦在治疗儿童甲型流感病毒感染的临床疗效及安全性。**方法** 将2016年6月至2017年1月首都医科大学附属北京儿童医院收治的确诊甲型流感患儿共300例, 采用前瞻性研究, 分为帕拉米韦治疗组(150例)和奥司他韦治疗组(150例)。观察两组患儿治疗后发热缓解时间、症状缓解时间及不良反应。**结果** 帕拉米韦治疗组和奥司他韦治疗组患儿中位症状缓解时间分别为27.9 h和42.7 h, 差异具有统计学意义($t = -18.325$, $P < 0.001$); 两组患儿中位发热缓解时间分别为17.8 h和22.3 h, 差异具有统计学意义($t = -9.365$, $P < 0.001$)。两组病例均无并发症发生。帕拉米韦治疗组和奥司他韦治疗组患儿不良反应发生率分别为4.0%和7.3%, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.349$, $P = 0.246$)。两组患儿不良反应均未经特殊处理自行缓解消退。**结论** 帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染可快速有效缓解症状、缩短发热持续时间, 安全性及耐受性良好。

【关键词】 流感病毒; 甲型; 帕拉米韦; 奥司他韦; 儿童

Clinical effect of peramivir on patients with influenza A virus infection Ge Xinshun¹, Yu Peitao², Zhao Chengsong³, Zhang Ying³, Yao Yao⁴, Jiang Rongmeng⁵. ¹Department of Emergency, ²Department of Outpatient, ³Department of Pneumology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; ⁴School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; ⁵Center for Infectious Diseases Diagnosis and Treatment, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Yu Peitao, Email: yupeitao@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and safety of peramivir in the treatment of children with influenza virus infection. **Methods** Total of 300 children admitted to Beijing Children's Hospital who diagnosed with influenza A were divided into peramivir treatment group (150 cases) and oseltamivir treatment group (150 cases) by prospective study method, from June 2016 to January 2017. The fever remission time, symptom relief time and adverse reaction of patients in the two groups were compared after treatment. **Results** The median symptom relief time was 27.9 hours of patients in peramivir group and 42.7 hours of patients in oseltamivir group, with significant difference ($t = -18.325$, $P < 0.001$). The median fever remission time were 17.8 hours and 22.3 hours of patients in peramivir treatment group and oseltamivir treatment group, with significant difference ($t = -9.365$, $P < 0.001$). No complications occurred in patients of the two groups. The adverse reaction rate was 4% of patients in peramivir group and 7.3% of patients in oseltamivir group, with significant difference ($\chi^2 = 1.349$, $P = 0.246$). All adverse reactions were self-mitigating without special treatment. **Conclusions** The use of peramivir for treatment of children with influenza A virus infection could quickly and effectively relieve the symptoms and shorten the duration of fever, with good safety and tolerability.

【Key words】 Influenza A viruses; Peramivir; Oseltamivir; Children

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.01.014

作者单位: 100045 北京, 首都医科大学附属北京儿童医院急诊科¹、门诊部²、呼吸科⁴; 100191 北京, 北京大学基础医学院³; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊治中心⁵

通信作者: 于沛涛, Email: yupeitao@126.com

甲型流感是甲型流感病毒引起的急性呼吸道传染病,具有传染性强、发病率高、发病快、易引起流行等特点,2009年甲型流感病毒大流行期间,给人民健康带来了严重威胁,给社会经济造成巨大损失^[1]。甲型流感感染率最高的通常是青少年,在儿童和免疫力低下患者常伴有并发症,严重的可继发肺炎,甚至死亡。超过40%学龄前儿童及30%学龄儿童罹患流感,儿童甲型流感病毒引起的喉炎、气管炎、支气管炎、毛细支气管炎、肺炎及胃肠道症状较成人常见^[2]。甲型流感的早诊断、早治疗是提高甲型流感治愈率、降低病死率的关键,儿童感染甲型流感时应尽早开始抗病毒治疗^[3]。帕拉米韦三水合物氯化钠注射液是中国军事医学科学院自主研发的新型流感病毒神经氨酸酶抑制剂^[4],研究表明帕拉米韦三水合物在药效学、药代动力学、毒理等方面与国外帕拉米韦三水合物等效^[5]。帕拉米韦与奥司他韦结构完全不同,是一种环戊烷化合物,是目前抗流感病毒神经氨酸酶抑制剂中唯一静脉制剂,在成人研究中证明单剂量的帕拉米韦显著减少流感的持续时间,使用安全^[6],并且多剂量的帕拉米韦对高危患者的并发症有效^[7]。Sugaya等^[8]研究表明帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染有效并安全,Çiftçi等^[9]研究表明奥司他韦是治疗儿童流感的有效药物,美国CDC^[10]研究表明帕拉米韦对临床分离的甲型流感病毒株的半数抑制浓度(IC₅₀)均低于奥司他韦羧酸,本研究收集2016年6月至2017年1月给予帕拉米韦或奥司他韦在临床治疗儿童甲型流感病毒感染的疗效及安全性资料,旨在评估帕拉米韦在治疗儿童甲型流感病毒感染的疗效和安全性,现报道如下。

资料与方法

一、病例来源

2016年6月至2017年1月在北京医科大学附属北京儿童医院收治的确诊甲型流感^[3]患者中,共采集300例。采用非随机同期对照研究,排除失访病例,有效病例样本量两组各达到150例后,结束样本采集。其中帕拉米韦治疗组患儿150例,男78例、女72例;年龄6个月~15岁,平均年龄为(3.9±2.6)岁。奥司他韦治疗组患儿150例,其中男88例、女62例;年龄12个月~14岁,平均年龄为(3.7±2.8)岁。两组患儿性别($\chi^2 = 1.349$ 、 $P = 0.246$)和年龄

($t = 0.561$ 、 $P = 0.576$)差异均无统计学意义,具有可比性。

二、入选和排除标准

1. 入选标准:甲型流感发病48 h以内(首次确认体温 ≥ 37.5 ℃起算时间),体温 ≥ 38 ℃,甲型流感病毒快速抗原检测阳性,7岁以上儿童至少有1种呼吸道症状(咳嗽、咽喉痛、鼻卡他/鼻塞)和1种全身症状(肌痛、头痛、寒战/出汗、疲劳),半年内未接种过流感疫苗。

2. 排除标准:排除意识障碍、抽搐或脑病、激素治疗中、免疫治疗中、机械通气、心功能不全、肾功能不全、有明确的其他病毒感染证据以及肝病和恶性肿瘤患儿,对神经氨酸酶抑制剂过敏者。

三、治疗方法

两组病例均取鼻咽拭子采样进行甲型流感病毒快速抗原检测,检测阳性同时有治疗意愿者,向患者或其监护人进行说明,并取得患者或其监护人的知情同意,将自愿接受帕拉米韦氯化钠注射液静脉输液治疗者纳入帕拉米韦治疗组,将自愿接受磷酸奥司他韦颗粒口服治疗者纳入奥司他韦治疗组。帕拉米韦治疗组采用帕拉米韦氯化钠注射液治疗(商品名:力纬,广州南新制药有限公司,批号:3139203), $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ (上限为600 mg),1次/d。第2天(首次用药超过24 h后)起体温 ≥ 37.5 ℃继续给予帕拉米韦治疗,用药后体温 < 37.5 ℃且保持24 h或以上时停药。奥司他韦治疗组采用磷酸奥司他韦颗粒(宜昌东阳光长江药业股份有限公司,批号:0651611013)治疗, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ (上限为75 mg),2次/d,连续口服5 d。首次就诊原则上不使用抗菌药物,随访中如有细菌感染指征可处方抗菌药物。高热患儿如必要,服用布洛芬混悬滴剂(上海强生制药有限公司,批号:160712011),用法、用量严格参照说明书。

四、甲型流感病毒检测

采集鼻咽拭子行病毒检测,采用甲型乙型流感病毒抗原快速检测试剂盒(美国Alere公司生产,批号:2016040202)进行甲型流感病毒阳性检测,检测结果甲型流感呈阳性者,确诊为甲型流行性感冒^[3]。

五、观察和评价指标

1. 观察指标:患儿或监护人在4级评分表(0为无症状,1为轻微,2为中度,3为重度)评价症

状。于用药后每日记录与甲型流感有关症状缓解情况、体温、药物不良反应等,至体温及与流感有关症状恢复正常停止记录。

2. 评价指标:症状缓解指症状轻微或无症状并保持24 h或以上。发热缓解指体温 $< 37.5^{\circ}\text{C}$ 并保持24 h或以上。安全性评价为记录有无不良反应。

六、统计学处理

症状缓解时间和发热缓解时间中位数和95%置信区间的估计采用Kaplan-Meier法,两组间比较采用Log-Rank检验。年龄用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用 t 检验,性别、体温 $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ 、咳嗽、咽喉痛、鼻卡他/鼻塞、肌痛、头痛、寒战/出汗、疲劳和不良反应等两组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患儿治疗前的临床症状

帕拉米韦治疗组共150例患者纳入研究,平均年龄为 (3.9 ± 2.6) 岁,年龄6个月~15岁;男78例、女72例。奥司他韦治疗组共150例患者纳入研究,平均年龄为 (3.7 ± 2.8) 岁,年龄12个月~14岁;男88例、女62例。两组患儿年龄、性别差异均无统计学意义($t = 0.561$ 、 $P = 0.576$, $\chi^2 = 1.349$ 、 $P = 0.246$);两组患者治疗前各临床症状差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,详见表1。

二、两组患儿的临床疗效和并发症

帕拉米韦治疗组患儿的中位症状缓解时间为27.9 h (20.6~30.8),中位发热缓解时间为17.8 h (16.1~19.5),两组患儿差异具有统计学意义($\chi^2 = -18.325$ 、 $P < 0.001$)。奥司他韦治疗组患

儿的中位症状缓解时间为42.7 h (36.3~60.2 h),中位发热缓解时间为22.3 h (20.5~29.7),两组患儿差异具有统计学意义($\chi^2 = -9.365$ 、 $P < 0.001$)。两组患儿均无并发症发生。

三、两组患儿用药后的不良反应

帕拉米韦治疗组有6例患儿报告不良反应,其中5例不良反应症状轻微,1例为中度腹泻,不良反应发生率为4.0%。奥司他韦治疗组有11例患儿报告不良反应,其中9例患儿不良反应症状轻微,1例患儿中度恶心,1例患儿中度胃部不适,不良反应发生率为7.3%,两组患儿差异无统计学意义($\chi^2 = 1.349$ 、 $P = 0.246$),见表2。两组患儿不良反应均出现在治疗开始后的3 d内,均未经特殊处理自行缓解消退。

讨 论

目前已上市的抗流感病毒药物分为M2离子通道抑制剂和神经氨酸酶抑制剂两大类^[1]。M2离子通道抑制剂有金刚烷胺和金刚乙胺,为最早用于抑制流感病毒的药物,但由于其耐药性及不良反应等

表2 应用帕拉米韦治疗后的不良反应[例(%)]

症状	帕拉米韦治疗组 (150例)	奥司他韦治疗组 (150例)
腹泻	2 (1.3)	2 (1.3)
恶心	2 (1.3)	2 (1.3)
胃部不适	0 (0.0)	2 (1.3)
呕吐	1 (0.7)	2 (1.3)
腹部疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
头晕	0 (0.0)	1 (0.7)
头痛	0 (0.0)	1 (0.7)
合计	6 (4.0)	11 (7.3)

表1 帕拉米韦治疗组与奥司他韦治疗组治疗前症状[例(%)]

组别	例数	体温 $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$	咳嗽	咽喉痛	鼻卡他/鼻塞
帕拉米韦治疗组	150	92 (61.3)	146 (97.3)	71 (47.3)	118 (78.7)
奥司他韦治疗组	150	89 (59.4)	142 (94.7)	65 (43.3)	113 (75.3)
χ^2 值		0.125	1.389	0.484	0.471
P 值		0.723	0.239	0.487	0.493
组别	例数	肌痛	头痛	寒战/出汗	疲劳
帕拉米韦治疗组	150	10 (6.7)	13 (8.7)	66 (44.0)	28 (18.7)
奥司他韦治疗组	150	7 (4.7)	18 (12.0)	76 (50.7)	35 (23.3)
χ^2 值		0.561	0.899	1.337	0.985
P 值		0.454	0.343	0.248	0.321

问题,WHO已建议停止用于流感治疗^[12]。神经氨酸酶抑制剂在中国上市的有扎那米韦、奥司他韦和帕拉米韦^[13],三个药物中帕拉米韦药物有效浓度最低,抗病毒效果最好^[4]。奥司他韦治疗流感能有效缓解流感症状、显著缩短病程同时减少并发症及抗菌药物的使用^[9],研究表明奥司他韦羧酸和帕拉米韦以注射方式给药对小鼠的保护优于口服方式给药^[14],药物磷酸奥司他韦是其活性代谢产物的药物前体,磷酸奥司他韦需口服给药在胃肠道迅速吸收后经肝脏和(或)肠壁酯酶迅速转化为活性代谢产物奥司他韦羧酸^[15],因而奥司他韦不能制备成注射剂,同时因奥司他韦与神经氨酸酶唾液酸结合位点的匹配缺陷^[16],导致奥司他韦较易发生耐药^[17],口服制剂患者自行用药可能会出现剂量或疗程不足的问题,更易出现奥司他韦耐药突变株^[18-19]。而帕拉米韦具有很强的流感病毒神经氨酸酶亲和力,表明其可长时间抑制神经氨酸酶活性,并允许较低的剂量频率^[6],帕拉米韦注射剂型更适合幼儿的使用^[20],因此本研究对帕拉米韦注射剂应用于儿童甲型流感病毒感染的治疗与奥司他韦进行了对照研究。

儿童是流行性感诊诊断与治疗指南中列出的重症病例四类高危人群之一^[2],如采用随机双盲对照研究,涉及伦理问题,因此采用非随机同期对照研究,两组患儿样本采集中出现失访病例予以排除,有效病例样本量各达到150例后,两组患儿基线资料均衡可比,结束样本采集。

本研究显示儿童甲型流感病毒感染使用帕拉米韦治疗后中位症状缓解时间和中位发热缓解时间分别为27.9 h和17.8 h,使用奥司他韦治疗后中位症状缓解时间和中位发热缓解时间分别为42.7 h和22.3 h,两组间差异具有统计学意义,与美国CDC报道帕拉米韦对甲型流感病毒IC₅₀值低于奥司他韦结果一致^[10],帕拉米韦对流感病毒的药效是奥司他韦的1 600倍,而且注射药物可以较高浓度直达血管^[21],抗病毒作用更强,同时帕拉米韦注射剂能有效治疗奥司他韦耐药的流感病毒感染^[22]。全部病例均无并发症发生,本研究选取病例全部是甲型流感发病时间48 h以内使用神经氨酸酶抑制剂进行流感病毒感染治疗,与指南^[2]要求尽早使用抗流感病毒药物治疗可以缓解流感症状、缩短病程、降低并发症发生率、降低病死率一致,符合专家共识提出的流感治疗理想情况是症状出现48 h之内开始治疗^[3]。

本研究安全性评价结果显示,帕拉米韦治疗组不良反应发生率为4.0%,奥司他韦治疗组不良反应发生率为7.3%,两组间差异无统计学意义。所有不良反应均出现在治疗开始后的3 d之内,均未经特殊处理自行缓解消退,因此帕拉米韦未引起安全性问题。奥司他韦组患儿有1例头晕和1例头痛,应与文献^[23]报道奥司他韦可能的不良反应有关,但在本研究中此症状轻微,未经特殊处理自行缓解。

综上,帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染可快速有效缓解症状,缩短发热持续时间,安全性及耐受性良好,是一种有效治疗儿童早型流感的新药。本研究排除了患有严重基础疾病病例,而这些病例更容易感染流感病毒及出现并发症,这提示对帕拉米韦的研究应进一步深入。

参 考 文 献

- [1] Loregian A, Mercorelli B, Nannetti G, et al. Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches[J]. *Cell Mol Life Sci*,2014,71(19):3659-3683.
- [2] 卫生部流行性感诊诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感诊诊断与治疗指南(2011年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2011,34(10):725-734.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会,中华医学会儿科学分会. 流行性感诊抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*,2016,96(2):85-90.
- [4] 董婕,高荣保,董丽波,等. Peramivir体外抗禽流感H7N9病毒有效性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2015,29(1):26-28.
- [5] 赵侠,路敏,张芸辉,等. 帕拉米韦三水合物氯化钠在健康人体的药代动力学[J]. *中国临床药理学杂志*,2013,29(10):751-754.
- [6] Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2011,55(11):5267-5276.
- [7] Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B virus infection in high-risk patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2011,55(6):2803-2812.
- [8] Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2012,56(1):369-377.
- [9] Çiftçi E, Karbuz A, Kendirli T. Influenza and the use of oseltamivir in children[J]. *Turk Pediatri Ars*,2016,51(2):63-71.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*,2009,58(16):433-435.
- [11] 林江涛,裴若帆. 合理应用抗流行性感诊病毒药物意义重大[J]. *中华内科杂志*,2016,55(3):175-176.
- [12] Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment:

- what does the future hold?[J]. Clin Infect Dis,2009,48(Suppl 1):S3-S13.
- [13] 蔚晓晖, 刘伟. 奥司他韦, 扎那米韦和帕拉米韦对人H7N9流感病毒神经氨酸酶的抑制作用[J]. 郑州大学学报(医学版),2014,49(3):433-435.
- [14] Chand P, Bantia S, Kotian PL, et al. Comparison of the anti-influenza virus activity of cyclopentane derivatives with oseltamivir and zanamivir in vivo[J]. Bioorg Med Chem,2005,13(12):4071-4077.
- [15] Chairat K, Tarning J, White NJ, et al. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors[J]. J Clin Pharmacol,2013,53(2):119-139.
- [16] Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza[J]. New Engl J Med,2009,360(10):953-956.
- [17] Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. Infection with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in the United States[J]. JAMA,2009,301(10):1034-1041.
- [18] Brett AS, Zuger A. The run on tamiflu should physicians prescribe on demand?[J]. N Engl J Med,2005,353(25):2636-2637.
- [19] Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses[J]. N Engl J Med,2005,353(25):2633-2636.
- [20] 中国医师协会呼吸医师分会. 合理应用抗流行性感冒病毒药物治疗流行性感冒专家共识(2016年)[J]. 中华内科杂志,2016,55(3):244-248.
- [21] 顾觉奋. 新型抗流感病毒强效神经氨酸酶抑制剂帕拉米韦研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(9):989-997.
- [22] Leang SK, Kwok S, Sullivan SG, et al. Peramivir and laninamivir susceptibility of circulating influenza A and B viruses[J]. Influenza Other Respir Viruses,2014,8(2):135-139.
- [23] Sugaya N. Treatment of influenza patients in their teens, side effects of oseltamivir, abnormal behavior and fall from buildings[J]. Nippon Iji Shimpo,2007,4360(9):64-68.

(收稿日期: 2017-02-22)

(本文编辑: 孙荣华)

葛新顺, 于沛涛, 赵成松, 等. 帕拉米韦治疗儿童甲型流感病毒感染的临床疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(1):71-75.