

儿童流感的药物预防与治疗

林爱华, 张君莉*

(首都儿科研究所附属儿童医院 药学部, 北京 100020)

【摘要】 流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 症状表现为轻到重度, 严重流感可导致住院或死亡。儿童是流感的高发人群, 有基础疾病的患儿容易发生严重并发症。抗病毒药物不仅可减轻流感症状, 缩短病程, 还可以预防严重的流感并发症。本文从儿童流感的药物预防与治疗角度进行综述, 以期儿童流感的药物应用提供参考。

【关键词】 流感; 抗病毒药物; 临床应用; 儿童

【中图分类号】 R974

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0013-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.003

The medication prevention and treatment for influenza in children

LIN Ai-hua, ZHANG Jun-li*

(Department of Pharmacy, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Influenza (flu) is a contagious respiratory illness caused by influenza viruses, showing form mild to severe. Serious outcomes of flu infection could result in hospitalization even death. Young children with certain health conditions were at high risk of serious flu complications. Antiviral drugs could lessen symptoms and shorten the course of disease. They also had ability of preventing serious flu complications. The author summarized antiviral medications for the prevention and treatment of influenza in children, so as to provide reference for the use of drugs to flu in children.

【Key words】 influenza; antiviral medications; clinical application; children

流感是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病。由于流感病毒的高变异性, 人群普遍易感, 呈暴发流行, 少数病例病情进展迅速, 可因严重并发症导致死亡。及时给予抗病毒药物的治疗和预防, 不仅可减轻流感症状, 缩短病程, 还可以预防严重的流感并发症。儿童是流感的高发人群, 重症流感易发生于低龄儿童, 特别是有慢性基础疾病的患儿。儿童作为一类特殊人群, 因其独特的生理代谢特点, 儿童流感的药物预防与治疗有别于成人。有鉴于此, 本文从儿童流感的药物预防与治疗角度进行综述, 以期儿童流感的药物应用提供参考。

1 流感的生物学及抗病毒药物作用模式

流感病毒属于正黏病毒科, 为一种由包膜、基

质蛋白和核心 3 部分组成的单链 RNA 病毒。流感病毒根据核蛋白和基质蛋白分为甲、乙、丙、丁 4 种类型。目前感染人的主要是甲型流感病毒中的 H1N1、H3N2 亚型及乙型流感病毒中的 Victoria 和 Yamagata 系。流感病毒基因可编码 3 种与病毒复制和侵袭有关的蛋白: 血凝素 (hemagglutinin, HA)、神经氨酸酶 (neuramini-dases, NA) 及 M2 蛋白。流感病毒的血凝素是一种表面糖蛋白, 可与呼吸道上皮细胞表面糖蛋白上的唾液酸残基相结合, 这种相互作用是启动感染所必需的。M2 蛋白是仅存在于甲型流感病毒的膜表面, 该蛋白形成病毒膜上的蛋白通道, 是病毒高效复制所必需的。病毒复制后, 子代病毒体也会通过细胞表面糖蛋白的唾液酸残基与宿主细胞相结合, 神经

[收稿日期] 2018-01-15

[作者简介] 林爱华, 女, 主管药师; 研究方向: 重症药学; Tel: (010) 85695698; E-mail: hbts-lah@163.com

[通讯作者] *张君莉, 女, 副主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 85695730; E-mail: li5270777@126.com

氨酸酶介导这些唾液酸基团的移除,从而让子代病毒体得以释放。

2 常用的流感抗病毒药物

可用于儿童流感抗病毒的药物主要有两类:神经氨酸酶抑制剂和 M2 抑制剂。神经氨酸酶抑制剂扎那米韦、奥司他韦和帕拉米韦都是唾液酸的类似物,可竞争性地抑制甲型和乙型流感病毒表面的神经氨酸酶活性,对甲型、乙型流感均有抑制作用。M2 抑制剂为金刚烷类,包括金刚烷胺和金刚乙胺, M2 抑制剂仅对甲型流感病毒有效,但目前监测资料显示甲型流感病毒株对其广泛耐药,所以,WHO 和美国疾病预防控制中心(CDC)推荐神经氨酸酶抑制剂作为流感抗病毒药物的一线治疗^[1]。

2.1 磷酸奥司他韦

磷酸奥司他韦为乙酯类前体药物,无抗病毒活性。经胃肠道给药,吸收后可在肝内和(或)肠壁酯酶作用下迅速转化为活性形式的奥司他韦羧酸盐。奥司他韦具有较高的生物利用度,至少 75% 的口服剂量以羧酸盐形式进入循环,食物不会降低其生物利用度,但可降低胃肠道不耐受的风险。奥司他韦羧酸盐的分布容积与细胞外液相近,与血浆蛋白结合率约 3%,其血浆半衰期为 6~10 h。前药及活性代谢产物均以原形经肾脏清除,丙磺舒可使其羧酸盐的血浆半衰期增加 1 倍,说明其是通过阴离子途径经肾小管分泌的,对于肌酐清除率降低的患者,推荐减少剂量。奥司他韦的耐受性良好,且不良反应很少^[2]。胃肠道不适最常见,主要是恶心、呕吐和皮疹^[3]。市售磷酸奥司他韦有胶囊剂和混悬剂两种,当 <1 岁的婴儿配制口服混悬液时,可以打开奥司他韦胶囊并将其内的药物与甜味液体混合;如果没有合适剂量的胶囊,可以遵循药品说明书,将奥司他韦 75 mg 胶囊内的药物配制成口服混悬液(6 mg·mL⁻¹)^[4]。

2.2 帕拉米韦

帕拉米韦口服吸收迅速,用药 2~4 h 可达最大血药浓度。帕拉米韦以原型药从肾脏清除,其清除缓慢,半衰期约为 7.7~20.8 h,因此可每日给药 1 次。帕拉米韦对儿童及有意识障碍等严重并发症的患者具有良好的疗效及安全性^[5]。WHO 新甲型 H1N1 流感药物治疗指南推荐,帕拉米韦可作为奥司他韦

和扎那米韦的替代选择^[6],但尚未被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于儿童。

2.3 扎那米韦

该药口服的生物利用度差。以吸入粉剂的形式给药,约 15% 会沉积于支气管和肺,其余则残留在口咽部,总体生物利用度为 4%~17%。该药在呼吸道中的浓度较高,在肺部的半衰期为 2.8 h。扎那米韦主要通过肾脏排泄,但鉴于该药的全身生物利用度有限,故对于肾功能不全的患者无需调整剂量。扎那米韦治疗的耐受性良好,最常见的不良事件包括腹泻、恶心、鼻窦炎、鼻部症状和体征、支气管炎、咳嗽、头痛、头晕,以及耳、鼻和咽部感染。扎那米韦除可诱发支气管痉挛外,在儿童受试者中的耐受性良好^[7]。

3 抗病毒药物在儿童流感中的应用

3.1 流感抗病毒药物的预防应用

流感的预防是儿童健康管理不可或缺的组成部分,特别是高危患儿。药物预防不能消除流感风险,一旦停用抗病毒药物可能会恢复对流感的易感性。但是,药物预防可降低个体流感风险和预防严重流感相关的并发症,故可用于防止未完全免疫接种的高危儿童发生流感病毒感染。为了减少抗病毒药物耐药病毒株的出现,不推荐大范围或常规应用抗病毒药物预防流感,不鼓励由于社区、学校等场合的潜在暴露而对健康儿童进行抗病毒药物预防^[1]。

3.1.1 流感抗病毒药物的预防应用指征 暴露前预防:仅用于流感相关并发症的发生风险较高,且在流感暴露风险较高时期,无法使用其他保护措施的高危儿童;与流感并发症高危人群密切接触的 ≥ 1 岁的儿童;流感暴发期间护士家庭成员或居住长期护理机构人群;流感疫苗接种后的最初 2 周内,尚未建立稳定免疫力的高危儿童。药物预防可与流感灭活疫苗(肌肉注射)同时应用,从而在免疫反应建立之前提供保护,但个体接种流感减毒活疫苗(经鼻内给药)后的最初 14 d 不应当接受药物预防,因为疫苗株对抗病毒药物敏感^[8]。

暴露后预防:对于在确诊或疑似流感患者的传染期内有密切接触的儿童(传染期是指从出现症状

之前的1 d到发热结束后24 h),并且该儿童流感并发症发生风险较高,则需要暴露后预防。暴露后预防仅应用于最近一次暴露后48 h内。如果距离最近一次接触超过48 h,或未在病患的传染期内与其接触,均不属于暴露后预防的指征^[1]。

3.1.2 流感抗病毒药物预防应用的药物选择 FDA批准1岁以上人群可用奥司他韦预防流感;3个月~1岁婴儿的预防应用并未被FDA批准作为适应证,但CDC和美国儿科学会(AAP)推荐使用^[9]。CDC推荐:在有适应证时,可将奥司他韦用于<1岁婴儿的流感预防,并给出了3个月~1岁婴儿的预防方案。我国国家食品与药品监督管理局(CFDA)批准奥司他韦可用于≥13岁青少年甲型和乙型流感的预防。扎那米韦在美国被批准用于≥5岁个体的流感的预防^[9]。帕拉米韦目前尚无预防性用于流感患者的文献报道。

3.1.3 流感抗病毒药物预防应用的用法用量 中华医学会儿科学分会推荐的神经氨酸酶抑制剂用于儿童流感预防的剂量见表1^[1]。体重已知时,奥司他韦在年龄<1岁的足月儿中的用法用量为:年龄<3个月,不推荐,除非情况危急;年龄3~8个月,3 mg·kg⁻¹·d⁻¹;年龄9~11个月,3.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[7]。以上推荐的给药方案不适用于早产儿,因为早产儿可能肾功能不成熟导致奥司他韦清除较慢;若使用足月儿的推荐剂量,可能导致<1岁的早产儿体内出现很高的药物浓度^[7]。

表1 中华儿科学分会推荐的流感抗病毒药物在儿童中的预防策略及方案^[1]

药物	应用人群	预防方案
奥司他韦	<1岁婴儿*	
	<3月	不推荐,除非情况紧急
	3~5月	20 mg, 1次/d; 7 d
	6~11月	25 mg, 1次/d; 7 d
	≥1岁儿童#	
	≤15 kg	30 mg, 1次/d; 7 d
	15~23 kg	45 mg, 1次/d; 7 d
扎那米韦	≥5岁儿童	吸入, 10 mg·d ⁻¹ ; 7 d
	帕拉米韦	无预防性用于流感的文献报道

注: *按月龄; #按体重计

3.1.4 流感抗病毒药物预防应用的疗程 流感抗病毒药物预防应用的疗程一般为1~2周。为保证预防效果,建议在暴露或潜在暴露期间每日应用抗病毒药

物,疗程持续至最后一次暴露后第7天。在等待疫苗免疫力建立期间,药物预防的持续时间通常是2周^[9],否则,应当在可能暴露于流感患者的这段时间里每日应用。扎那米韦方案使用长达28 d,以及奥司他韦方案使用长达42 d后发现,这2种药物方案的耐受性均良好,但目前在已发表的数据中没有超过42 d的方案^[10]。

3.2 流感抗病毒药物的治疗应用

3.2.1 流感抗病毒药物的治疗应用时机 重症流感高危儿童及重症患儿,应尽早(发病48 h内)给予流感抗病毒药物治疗,不必等待病毒检测结果;如果发病时间超过48 h,症状无改善或呈恶化倾向时,也应给予流感抗病毒治疗。无重症流感高危因素的患儿,发病时间不足48 h,为缩短病程、减少并发症也可以抗病毒治疗^[11]。由于2岁以下儿童是发生流感并发症的高危人群,并发喉炎、气管炎、肺炎及胃肠道症状较常见,在确诊或疑似流感时,即应尽早开始抗病毒治疗,对于发病已超过48 h的患者,仍支持启动抗病毒治疗^[1]。越早启动抗病毒治疗的临床获益越大,如果在症状出现后的12 h内给予奥司他韦治疗,则症状持续时间可缩短多达3 d^[12-14];如果在症状发作后的5 d内给药,症状持续时间可减少1 d^[14]。

3.2.2 流感抗病毒药物治疗应用的药物选择 FDA批准14 d以上急性无并发症的流感人群均可口服奥司他韦治疗;14 d以内婴儿的治疗应用并未被FDA批准作为适应证,但CDC和美国儿科学会推荐使用^[9]。CFDA批准奥司他韦可用于≥1岁儿童的甲型和乙型流感的治疗^[1]。扎那米韦在美国被批准用于≥7岁个体的流感的治疗^[9]。WHO指南推荐,在没有奥司他韦或不能使用奥司他韦时,重症或疾病进展患者给予扎那米韦吸入治疗。CFDA批准帕拉米韦用于治疗甲型和乙型流感,并指出其为流感重症患者、无法接受吸入或口服神经氨酸酶抑制剂的患者和对其他神经氨酸酶抑制剂疗效不佳或产生耐药的患者提供新的治疗选择。

3.2.3 流感抗病毒药物治疗的用法用量 儿童流感抗病毒药物的治疗剂量因年龄和体重不同而异,国家卫生和计划生育委员会推荐的治疗策略及方案见表2^[15]。小于1岁的婴儿,美国AAP感染病委员会和CDC推荐的奥司他韦的应用策略及治疗方案见表3。小于1岁的早产儿由于肾功能不成熟,奥司他韦清除较

表 2 国家卫生和计划生育委员会推荐的流感抗病毒药物在儿童中的治疗策略及方案^[15]

药物	应用人群	治疗方案
奥司他韦	婴儿 [*]	
	<3月	12 mg, 2次/d; 5 d
	3~5月	20 mg, 2次/d; 5 d
	6~11月	25 mg, 2次/d; 5 d
	≥1岁儿童 [#]	
	≤15 kg	30 mg, 2次/d; 5 d
	15~23 kg	45 mg, 2次/d; 5 d
扎那米韦	24~40 kg	60 mg, 2次/d; 5 d
	>40 kg	75 mg, 2次/d; 5 d
	≥7岁儿童	吸入, 10 mg, 2次/d; 5 d
帕拉米韦	成人重症病例或无法口服者	静脉滴注, 300~600 mg·d ⁻¹ , 1~5 d。重症病例可适当延长

注: *按月龄; #按体重计

表 3 美国推荐的奥司他韦在<1岁婴儿中的应用策略及治疗方案^[1]

应用人群	治疗方案
<1岁的足月儿 [*]	
0~8月	3mg·kg ⁻¹ , 2次/d
9~11月	3.5mg·kg ⁻¹ , 2次/d;
<1岁的足月儿 ^{**}	
0~3月	12mg, 2次/d, 连用5d
4~5月	17mg, 2次/d, 连用5d
6~11月	24mg, 2次/d, 连用5d
<1岁的早产儿 [#]	
矫正胎龄 <28周	推荐咨询儿科感染病专家
矫正胎龄 28周~37周+6日	1mg·kg ⁻¹ , 2次/d
矫正胎龄 38~40周	1.5mg·kg ⁻¹ , 2次/d
矫正胎龄 >40周	3.0mg·kg ⁻¹ , 2次/d

注: *AAP感染病委员会推荐^[6]按体重计; **体重未知, 按月龄^[16]; #矫正胎龄(胎龄+实足年龄)^[9]

慢, 奥司他韦的治疗剂量需根据矫正胎龄和体重进行计算^[9]。

3.2.4 流感抗病毒药物的治疗疗程 通常抗病毒治疗流感的持续时间为5 d, 启动流感治疗的患者应接受1个完整疗程, 除非被确诊为其他疾病^[7]。目前对于重症或免疫低下患者的抗病毒治疗疗程尚无定论, 在治疗5 d后病情仍严重的或核酸检测提示病毒持续复制者应考虑长疗程(≥10 d)^[17]。

4 小结

流感抗病毒药物是治疗和预防流感的有效手段。抗病毒药物的预防应用是接种疫苗预防流感的有效补充, 为了减少耐药病毒株的出现, 仅推荐用于流感高危儿童, 不推荐对健康儿童进行药物预防。一旦发病, 抗病毒药物应尽快启动, 最好在疾病发生后48 h内, 更早的治疗能够提高流感的治愈率、降

低病死率。奥司他韦作为一线用药被推荐用于流感的预防与治疗, 扎那米韦和帕拉米韦用作替代选择。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感胃抗病毒药物治疗与预防中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(2):85-89.
- [2] Whitley R J, Hayden F G, Reisinger K S, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children[J]. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:127.
- [3] Strong M, Burrows J, Stedman E, et al. Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in June 2009, Sheffield, United Kingdom[J]. *Euro Surveill*, 2010, 15(10):19565.
- [4] Committee on Infections Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2015—2016[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4):792-808.
- [5] 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.
- [6] Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments[J]. *BMJ*, 2014(348):2545.
- [7] Fiore A E, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60(1):1-24.
- [8] Kimberlin D W, Brady M T, Jackson M A. Red Book [M/OL]. (2015-10-27)[2017-11-12]. <https://redbook.solutions.aap.org/chapter.aspx?sectionid=88187170&bookid=1484>.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians[EB/OL][2017-10-15][2018-01-15]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- [10] Khazeni N, Bravata D M, Holty J E, et al. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza[J]. *Ann Intern Med*, 2009, (151):464.
- [11] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 流行性感胃诊疗方案(2018年版)[EB/OL]. (2018-01-08) [2018-01-15]. <http://www.moh.gov.cn/zyygj/s3594q/201801/5737c258bb0c4a0493cb4f65fcf11be1.shtml/>.
- [12] Aoki F Y, Macleod M D, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003(51):123.
- [13] Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Factors influencing the

(下转 37 页)

(上接 16 页)

- effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002—2003 influenza season[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, (40):1309.
- [14] Fry A M, Goswami D, Nahar K, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014(14):109.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 流行性感胃诊断与治疗指南(2011年版)[EB/OL]. (2011-03-01)[2018-01-15]. <http://guide.medlive.cn/guideline/preview/1/977?token=8152147693ee9e006b28db0bd57f71136>.
- [16] Committee on infectious diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011—2012[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(4):813-825.
- [17] Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18):1708-1719.