

· 论 著 ·

帕拉米韦治疗流行性感冒的疗效及安全性分析

李晓光, 胥婕*, 李璐, 林菲, 梁京津, 邓忠华, 张碧莹, 贾莹, 康永峰

(北京大学第三医院 感染疾病科, 北京 100191)

【摘要】目的: 帕拉米韦是新型的抗病毒药物, 本研究拟评价帕拉米韦治疗流行性感冒的临床安全性。**方法:** 以北京大学第三医院感染疾病科发热门诊就诊的流行性感冒患者 89 例为研究对象, 所有患者均给予帕拉米韦氯化钠注射液 $3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 治疗, 单次静脉滴注, 评价其发热、呼吸道和全身症状的缓解情况和药物的安全性。**结果:** 患者平均年龄 (28.31 ± 8.30) 岁。诊断为甲型流感 84 例, 乙型流感 5 例。治疗后 7 d 随访, 发热均缓解, 缓解时间 (24.92 ± 14.44) h。主要不良事件包括消化道症状 5 例 (5.62%), 神经系统症状 3 例 (3.37%)。心电图由治疗前的窦性心律变为治疗后的窦性心动过缓 9 例 (10.11%), 窦性心律不齐 6 例 (6.74%), 2 例治疗后 QTc 间期延长。治疗前正常, 治疗后 2 例丙氨酸氨基转移酶异常, 15 例 (16.85%) 甘油三酯升高, 6 例 (6.74%) 网织红细胞异常。无严重不良事件。**结论:** 帕拉米韦治疗流行性感冒的安全性相对较高。

【关键词】 帕拉米韦; 安全性; 流行性感冒

【中图分类号】 R511.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0024-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.006

Safety evaluation of peramivir in the treatment of influenza

LI Xiao-guang, XU Jie*, LI Lu, LIN Fei, LIANG Jing-jin, DENG Zhong-hua, ZHANG Bi-ying, JIA Ying, KANG Yong-feng

(Department of Infectious Diseases, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical safety of peramivir, a new antiviral drug, in the treatment of influenza. **Methods:** Eighty-nine influenza patients treated in the fever clinic of the infectious diseases department of the Peking University Third Hospital were selected as the subjects. All the patients were given a single dose intravenous infusion of peramivir sodium chloride injection $3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$. The remission of fever, respiratory and systemic symptoms, and the safety of the drug were evaluated. **Results:** Among the 89 patients, with an average age of (28.31 ± 8.30) years. The diagnosis included 84 cases of influenza A and 5 cases of influenza B. Fever all responded, and the alleviate time was (24.92 ± 14.44) h. The adverse events were mainly including gastrointestinal symptoms (5, 5.62%) and neurological symptoms (3, 3.37%). Sinus bradycardia (9, 10.11%) and sinus arrhythmia (6, 6.74%) was found in the electrocardiogram after treatment which was sinus rhythm before treatment. QTc interphase was prolonged in 2 cases after treatment. Abnormal ALT in 2 cases, elevated triglyceride in 15 cases (16.85%) and abnormal reticulocyte in 6 cases (6.74%) which were normal before treatment. No serious adverse events happened. **Conclusion:** Combined with the results of this study, peramivir is relatively safe in treatment of influenza.

【Key words】 peramivir; safety; influenza

帕拉米韦是一种新型的神经氨酸酶抑制剂, 2013 年在我国上市, 主要用于流行性感冒 (简称流感) 的治疗, 凭借其静脉一次性给药、见效快、持续时间长等优点, 为流感患者抗病毒治疗提供了更

多选择, 目前在成人和儿童患者流感治疗中都受到广泛关注。本研究主要评价帕拉米韦的安全性指标, 包括不良事件、生命体征、实验室检查、心电图, 总结 IV 期临床试验部分数据。

【收稿日期】 2019-01-14

【作者简介】 李晓光, 女, 医学博士, 副主任医师; 研究方向: 呼吸道感染性疾病, 病原学检测; Tel: (010)82265599; E-mail: caitlin901@163.com

【通信作者】 *胥婕, 女, 主任医师; 研究方向: 肝病和感染性疾病; Tel: (010)82265539; E-mail: xujie1998@126.com

1 资料与方法

1.1 资料

2014年1月至2017年1月北京大学第三医院感染疾病科发热门诊就诊的流行性感冒患者89例。纳入标准:①所有患者症状开始不超过48 h;②流感病毒快速抗原检测(RAT)阳性。排除标准:①对奥司他韦或其他抗病毒药物过敏者;②过去1个月使用过抗病毒药物者;③有细菌感染可能患者;④因流感病情加重需要全身使用类固醇激素或其他免疫抑制剂者;⑤3个月内接种过流感疫苗者;⑥1年内嗜酒、药物滥用、吸毒者;⑦30 d内参加过任何研究药物试验者。本研究经北京大学第三医院医学科学伦理委员会批准。受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者给予帕拉米韦治疗(批准文号:国药准字H20130016;生产厂家:广州南新制药有限公司;规格100 mL,包装300 mg:每瓶100 mL),均予以帕拉米韦氯化钠注射液 $3\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,单次静脉滴注。

1.2.2 检测试剂 甲型流感病毒检测试剂盒和乙型流感病毒检测试剂盒(中国广州万孚生物技术有限公司)。

1.2.3 观察指标 疗效指标为发热持续时间的长短[发热缓解定义:体温(腋温) $<37.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且保持24 h或以上]。安全性评价指标为不良事件发生率、心电图检查和实验室检查。实验室检查项目包括:血生化肝功能、甘油三酯(TG)、血常规网织红细胞。心电图QT间期正常值为 $320\sim440$ 毫秒;心电图QTc间期正常值为男性 <430 毫秒、女性 <450 毫秒,心电图QTc间期临界值为男性 $431\sim450$ 毫秒、女性 $451\sim470$ 毫秒,QTc间期延长值为男性 >450 毫秒、女性 >470 毫秒。肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常值为男性 $<50\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、女性 $<40\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。TG正常值 $<1.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。网织红细胞计数范围 $0.5\%\sim1.5\%$ 。

1.2.4 统计分析 采用SPSS进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,计数资料用%表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基本情况

共观察89例患者,平均年龄 (28.31 ± 8.30) 岁,

男性45例,女性44例。甲型流感84例,乙型流感5例。来诊时体温 $(38.50\pm0.66)^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 临床疗效评价

89例患者治疗后发热症状均缓解,发热缓解时间为 $(24.92\pm14.44)\text{ h}$ 。全身症状缓解率从高到低依次为发冷/出汗98.8%,乏力96.3%,头痛93.8%,肌肉痛85.0%。呼吸道症状缓解率从高到低依次为咳嗽79.3%,咽痛79.8%,鼻塞82.9%。

2.3 安全性分析

2.3.1 临床症状 消化道症状5例(5.62%),包括腹泻2例、腹痛2例、恶心1例。神经系统症状,表现为头晕头痛3例(3.4%)。呼吸道症状2例(2.2%),为咳嗽加重1例、喘息1例。其他不良事件,包括皮疹1例(1.1%),出汗、低体温1例(1.1%)。上述不良事件均较轻,有临床意义,可以自行恢复。

2.3.2 心电图 心电图检查发现,治疗后心脏节律发生改变17例(19.1%),主要由治疗前的窦性心律变为治疗后的窦性心动过缓(9例)、窦性心律不齐(6例)、偶发室性早搏(1例)、非特异性室内传导阻滞(1例),均有临床意义,但较轻微。治疗7 d后,QT间期延长4例(4.5%),但校正的QTc间期正常。另有1例女性,治疗前QTc间期为463毫秒,治疗7 d后延长为474毫秒。1例男性,治疗前QTc间期438毫秒,治疗后略延长至452毫秒。

2.3.3 实验室检查 肝功能检查:例女性治疗前ALT $13\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,治疗7 d后升至 $88\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,有临床意义,2周后随访恢复。1例男性患者治疗前ALT $45\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,治疗7 d后ALT $56\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,随访未恢复。另有6例男性患者,治疗前ALT异常, $57\sim92\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,治疗7 d后仍有ALT异常, $42\sim63\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,但较治疗前反而降低或无明显变化。

治疗7 d后,18例患者TG升高 $(2.09\sim3.72\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1})$,其中3例治疗前已有TG升高,15例(16.8%)治疗前TG正常,治疗后轻度异常。18例患者中,10例接受2周后的随访,70%有所恢复(包括3例恢复,4例好转)。

治疗7 d后,6例(6.74%)网织红细胞计数异常,1例升高,为1.81%,5例降低,为 $0.32\%\sim0.42\%$ 。4例接受2周随访,均恢复。

3 讨论

抗流感病毒药物主要包括神经氨酸酶抑制剂和M2离子通道阻滞剂。M2离子通道阻滞剂,由于耐药性和不良反应,已经较少应用于流感的治疗。神经氨酸酶抑制剂是目前流感治疗的主力,国内目前主要应用3种:奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦。帕拉米韦抗病毒作用强,耐药性低,给药频率低,给药方式为静脉滴注,方便不能口服或吸入剂治疗的患者,逐渐得到医生和患者的认可。

疗效方面,本研究中帕拉米韦治疗的流感患者,发热缓解时间为 (24.92 ± 14.44) h。与国外结果相似。Ison等^[1]进行的一项随机双盲多中心研究,对137例成人急性季节性流感住院患者,静脉给予帕拉米韦(400 mg组,200 mg组,每日1次,5 d)或奥司他韦组(750 mg,每日2次,5 d),临床稳定时间分别是24.3、31.0、35.5 h,结果无显著性差异($P > 0.05$)。国外其他研究也证实帕拉米韦的疗效。Kohno等^[2]进行的1091例随机双盲多中心临床试验,研究帕拉米韦治疗无并发症流感患者,结果帕拉米韦单次给药300、600 mg组及奥司他韦组的体温正常时间分别为32.8、33.7、37.3 h;症状缓解中位时间分别为78.0、81.0、81.8 h,说明帕拉米韦疗效并不次于奥司他韦。日本Hirotsu等^[3]进行一项头对头随机研究,比较静脉帕拉米韦、口服奥司他韦、吸入扎那米韦和吸入拉尼米韦四种神经氨酸酶抑制剂在123例4~12岁儿童的临床疗效和病毒清除情况。结果帕拉米韦的平均病毒清除时间是2.05 d,明显优于奥司他韦的3.08 d,而与扎那米韦2.97 d、拉尼米韦2.96 d无显著性差异。

安全性方面,帕拉米韦作为新型抗流感药物,临床医师经验有限。国外的I期临床试验中,单次给药分别为150、300、450、600、750 mg 5个剂量组,给26名健康志愿者输入药物,16名出现不良反应,12名与药物相关,都可自行恢复^[4]。Kohno等^[5]进行的I期临床试验帕拉米韦800 mg治疗6 d,在健康成人中有很好的耐受性。Kohno等^[2]进行的III期研究显示,1091例成人患者,分为帕拉米韦300、600 mg组和奥司他韦组,严重不良事件发生率分别为5.2%、8.2%和6.6%,组间比较没有差异。本研究中,主要关注帕拉米韦治疗的不良事件,心电图和化验指标的异常。

本研究中,89例成人使用帕拉米韦引起的消化道症状发生率5.62%,与葛新顺等^[6]报告北京儿童医院150例儿童使用帕拉米韦,消化道不良反应4%相似。而日本报告帕拉米韦的消化道不良反应发生率明显升高,Sugaya等^[7]的临床研究显示,117例儿童接受帕拉米韦治疗III期试验,最常见的不良事件是腹泻(16.2%)、呕吐(11%)。

神经精神异常方面,本研究89例成人患者帕拉米韦300 mg单次治疗,3例头晕头痛,占3.37%。日本Sugaya等^[7]报告,117例儿童接受帕拉米韦治疗,精神症状如行为异常的发生率2.6%。Lee等^[8]报告成人住院患者,帕拉米韦600 mg,疗程5 d,不良反应头晕失眠头痛,均自行缓解。日本曾有报道,神经氨酸酶抑制剂-奥司他韦引起神经精神事件的病例,特别是在青年人中发生高空坠楼的恶性事件^[9-11]。日本Ohrusa等^[12]进行10 000例18岁以下流感患者严重行为异常的队列研究,一方面得出使用奥司他韦组出现A型行为异常是未用药组的30倍,另一方面得出某些A型行为异常不危及生命,而不可否认流感本身对行为异常的影响。流感本身相关的神经系统并发症引发高死亡率,近年来儿童流感相关脑炎/脑病日益引起重视^[13]。因此,同为神经氨酸酶抑制剂的帕拉米韦是否会引起或加重神经精神异常,也备受关注。但检索文献后却发现1例确诊为流感病毒脑炎的53岁患者,经奥司他韦治疗无效,换用帕拉米韦后症状好转^[14];1例甲型流感诱发的帕金森恶性综合征患者,经过帕拉米韦治疗后神经症状得到改善^[15]。

心脏异常方面,本研究观察到患者治疗后比治疗前出现9例窦性心动过缓、6例窦性心律不齐;4例QT间期有延长,但校正后QTc间期在正常范围;2例治疗后QTc间期延长。结合病情,治疗前发热、体温高导致心率增快,一般体温每升高1℃,心率每分钟增加15次,随着治疗后体温恢复正常,心率相应下降,符合临床情况。对照国内研究,田莉等^[16]报道应用帕拉米韦治疗心功能不全儿童流感患者,治疗组和对照组各30例,2组均未观察到不良反应,在某种程度上体现了帕拉米韦在心脏方面的安全性。Kohno等^[5]报道帕拉米韦引起QT间期延长,帕拉米韦300 mg组2例(2/99),600 mg组1例(1/99),安慰剂组3例(3/100)。今后应继续关注维拉帕米对心脏是否存在影响。

化验指标方面,本研究中出现部分患者 ALT 升高,需要鉴别流感本身引起的肝功能异常。另有患者出现网织红细胞计数、甘油三酯异常,今后需继续关注这些指标。Kohno 等^[5]报道帕拉米韦300 mg 组 99 例/安慰剂组 100 例,分别引起白细胞降低 9 例/4 例,单核细胞升高 20 例/31 例,淋巴细胞升高14 例/5 例,血糖升高 18 例/18 例,蛋白尿 18 例/18 例,转氨酶升高 4 例/8 例,胆红素升高 7 例/7 例。这些指标异常均可自行恢复。

综上所述,本研究显示,帕拉米韦治疗流感对于退热和缓解症状有一定效果,同时,是相对安全和能够耐受的。对于流感患者抗病毒治疗药物早期用药的临床获益,还有待更深入研究。

【参考文献】

- [1] Ison M G, Hui D S, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults [J]. *Antivir Ther*, 2013, 18 (5): 651-661.
- [2] Kohno S, Yen M Y, Cheong H J, et al. S-021812 Clinical Study Group. 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.
- [3] Hirotsu N, Saisho Y, Hasegawa T, et al. Clinical and virologic effects of four neuraminidase inhibitors in influenza A virus-infected children (aged 4 – 12 years): an open-label, randomized study in Japan [J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2018, 16 (2): 173-182.
- [4] 赵侠,周颖,路敏.帕拉米韦三水合物氯化钠注射液在健康人体的耐受性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19 (21): 1964-1966.
- [5] Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, et al. S-021812 Clinical Study Group Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (11): 4568-4574.
- [6] 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感染的临床疗效 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12 (1): 71-75.
- [7] 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.
- [8] Lee N, Chan P K, Tam W W, et al. Virological response to peramivir treatment in adults hospitalised for influenza-associated lower respiratory tract infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48 (2): 215-219.
- [9] Chen R, Fang Z, Huang Y. Neuropsychiatric events in an adult patient with influenza A (H3N2) treated with oseltamivir (Tami-flu): a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 224.
- [10] Kang H R, Lee E K, Kim W J, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (2): 453-461.
- [11] Morimoto K, Nagaoka K, Nagai A, et al. Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15 (8): 130.
- [12] Ohkusa Y, Sugawara T, Taniguchi K, et al. Inquiry into some gap among oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza [J]. *Drug Discov Ther*, 2018, 12 (6): 381-383.
- [13] Chen L W, Teng C K, Tsai Y S, et al. Influenza-associated neurological complications during 2014 – 2017 in Taiwan [J]. *Brain Dev*, 2018, 40 (9): 799-806.
- [14] Fox J, Barbour S, Junco S J. Central nervous system laboratory-confirmed influenza meningo-encephalitis treated with peramivir [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52 (4): 517-518.
- [15] Matsuzono K, Baba M, Imai G, et al. Malignant syndrome triggered by influenza A virus infection in a patient with Parkinson's disease with improvement after intravenous peramivir treatment [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40 (6): 1291-1294.
- [16] 田莉,于沛涛,袁越,等.帕拉米韦治疗心功能不全儿童流感的疗效和安全性 [J]. *国际病毒学杂志*, 2017, 24 (3): 173-177.

(本文编辑:郭美晨)