

阿比多尔治疗普通型新型冠状病毒肺炎的疗效及安全性分析

臧杰¹, 彭夫松², 姜尧³, 丁旭², 陈安琪², 鲁秀玲⁴, 夏文斌^{5*}

1. 北京市垂杨柳医院 消化内科, 2. 综合内科, 3. 重症医学科, 5. 药学中心, 北京 100024; 4. 北京市朝阳区三间房社区卫生服务中心药房, 北京 100022

【摘要】目的 回顾性分析阿比多尔治疗普通型新型冠状病毒肺炎的疗效及安全性。**方法** 纳入2020年1月30日至2月18日北京市朝阳区定点医院收治的所有确诊为新型冠状病毒肺炎且采用阿比多尔进行抗病毒治疗的患者, 分析用药疗效、临床转归进程和不良反应发生情况。**结果** 共纳入20例新型冠状病毒肺炎患者, 入院时均为普通型确诊患者。经过治疗, 9例(占45%)显效, 6例(占30%)有效, 5例(占25%)无效, 阿比多尔抗病毒治疗的总有效率为75%。阿比多尔用药疗程平均为(6.7±1.6) d, 退热时间平均为(4.7±2.0) d, 呼吸道症状缓解时间平均为(5.9±2.5) d, 首次复查核酸转阴时间平均为(6.6±2.7) d。20例患者中有12例(占60%)出现不良反应, 9例(占45%)出现恶心、呕吐症状, 8例(占40%)有腹泻症状, 4例(占20%)出现血清转氨酶升高, 总体症状较轻, 停药或治疗后缓解。**结论** 阿比多尔治疗普通型新型冠状病毒肺炎具有一定疗效, 不良反应较轻。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 阿比多尔; 安全性; 有效性; 不良反应

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0026-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.006

Retrospective clinical study of efficacy and safety of arbidol hydrochloride in the treatment of corona virus disease 2019 with common type

ZANG Jie¹, PENG Fu-song², JIANG Yao³, DING Xu², CHEN An-qi², LU Xiu-ling⁴, XINA Wen-bin^{5*}

1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Internal medicine, 3. Department of ICU, 5. Department of Pharmacy, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 4. Department of Pharmacy, Beijing Sanjianfang Community Health Centre, Beijing 100024, China

【Abstract】Objective To retrospectively assess the efficacy and safety of arbidol hydrochloride in the treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19) with common type. **Methods** All novel coronavirus pneumonia patients admitted in Chaoyang District designated hospital in Beijing from 2020-1-30 to 2020-2-18 were treated with antiviral treatment with hydrochloric acid. The efficacy, clinical course and adverse reactions were analyzed. **Results** A total of 20 novel coronavirus pneumonia patients were enrolled, all of whom were confirmed patients with normal type. After treatment, 9 cases (45%) were markedly effective, 6 cases (30%) were effective, 5 cases (25%) were ineffective. The total effective rate of antiviral therapy with arbidol hydrochloride was 75%. The average course of medication with arbidol hydrochloride was (6.7 ± 1.6) d, the average time of fever reduction was (4.7 ± 2.0) d, the average time of respiratory symptom relief was (5.9 ± 2.5) d, and the average time of nucleic acid turning negative was (6.6 ± 2.7) d in the first reexamination. Among the 20 patients, 12 (60%) had adverse reactions, 9 (45%) had nausea and vomiting, 8 (40%) had diarrhea, 4 (20%) had elevated serum transaminase, the overall symptoms were mild, and the drug was stopped or relieved after treatment. **Conclusions** Arbidol hydrochloride can be used to treat COVID-19 with common type, and it is effective.

【Key words】 corona virus disease 2019; arbidol hydrochloride; efficacy; safety; adverse drug reaction

*通信作者: 夏文斌, E-mail: xia-wenbin@126.com

2020年1月21日,国家卫生健康委员会发布第1号公告,将新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19;简称新冠肺炎)纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施;同时纳入国境卫生检疫传染病管理。为了遏制新冠肺炎疫情的蔓延,从2020年1月20日起,在全国范围内实行COVID-19病例日报告和零报告制度。为有效落实病例的早发现、早报告、早隔离、早诊断、早治疗的“五早”措施,北京市于1月26日公布了3家市属医院和17家区属医院作为COVID-19定点救治医院。笔者所在的三间房新冠肺炎定点救治医院承担了北京市朝阳区COVID-19患者定点救治的医疗工作,并从1月29日起开始收治确诊患者。当时,新建的定点医院尚不能采购到《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[1]所推荐的抗病毒药物,笔者所在第一批医疗团队,根据阿比多尔的有关文献报道^[2-3]及其既往临床应用经验,制定了阿比多尔治疗COVID-19的应用方案,使用阿比多尔先后治疗20例确诊患者,部分患者治愈出院。2月19日,国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[4]中,首次将阿比多尔纳入抗病毒试用药物。本文对阿比多尔治疗COVID-19的疗效及安全性进行回顾性分析,以期对COVID-19合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性收集2020年1月30日至2020年2月18日期间,北京市朝阳区三间房新冠肺炎定点救治医院收治的普通型COVID-19确诊患者,且采用盐酸阿比多尔进行抗病毒治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在一般支持治疗的基础上,应用阿比多尔进行抗病毒治疗。给药方案为口服阿比多尔(生产厂家:石药集团欧意药业有限公司;批准文号:H20103373)每次200mg,每日3次,直至患者体温恢复正常3 d以上,呼吸道症状明显改善后停药,总疗程不超过10 d。同时根据患者临床症状的不同,如咳嗽、咳痰、咽痛等情况,辅以其他药物治疗(如羧甲

司坦口服液、连花清瘟颗粒、复方鲜竹沥口服液、蓝芩口服液等);如患者可能合并细菌感染,则联用抗菌药物;合并慢性病者,按照其既往用药方案进行治疗。如患者出现恶心、呕吐等不能耐受的不良反应时,临床评估后予以停药处理,必要时给予对症治疗;如出现病情不稳定、氧合指标进行性恶化时,经专家会诊后,将转至市属定点医院。

1.2.2 诊断标准 所有患者均根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[1]诊断标准进行确诊。普通型COVID-19诊断标准为:具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现,同时未达到重型的诊断标准(呼吸频率>30次;指氧饱和度<93%;氧合指数<300 mmHg)。

1.2.3 观察指标和疗效判定 分析患者阿比多尔的用药疗程、退热时间、呼吸道症状缓解时间、咽拭子检测新型冠状病毒核酸转阴时间等,以及分析患者用药后发生不良反应的情况等。疗效判定:达到诊疗方案的出院标准,即患者体温恢复正常3 d以上、呼吸道症状明显好转,连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间间隔至少1 d),复查CT结果显示肺部急性渗出性病变明显改善,痊愈出院者,评定为显效;患者经过治疗后,体温恢复正常3 d以上、呼吸道症状明显好转,连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间间隔至少1 d),复查CT结果显示肺部急性渗出性病变有所改善,尚在住院者,评定为有效;患者在治疗过程中,出现病情不稳定,氧合指标进行性恶化,重症转出者,评定为治疗无效^[4-5]。总有效率=(治愈病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行分析,正态分布计量资料用均数±标准差表示,非正态计量资料用中位数和四分位间距表示;计数资料用构成比表示。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入普通型COVID-19确诊患者20例。所有患者均是由初诊医院发热门诊接诊后,进行流行病学筛查,根据临床表现进行相应影像学检查和实验室检查,并采集咽拭子经核酸检测呈新冠病毒阳性后予以

确诊。

20例COVID-19患者年龄26~68岁之间,平均年龄为(46.1±13.4)岁,中位年龄为46.5岁;男性12例(占60%),女性8例(占40%)。患有慢性疾病或严重合并症患者共5例(占25%),其中1例患者为胆囊癌术后复发,目前规律化疗中,其余患者为高血压、糖尿病、冠心病等。20例患者中无发热患者6例(占30%),低热(37.3℃~38.0℃)患者7例(占35%)、中热(38.1℃~39.0℃)患者6例(占30%)、高热(39.1℃~41.0℃)患者1例(占5%);有18例(占90%)入院时出现干咳、咳痰、胸闷、喘憋或咯血等不同程度的呼吸道症状,指氧饱和度波动于96%~100%,平均为97.4%±1.1%,初诊医院CT结果均显示有单侧或双侧肺部磨玻璃样渗出性改变。入院时均符合新冠肺炎普通型患者的诊断标准。

2.2 阿比多尔抗病毒治疗的总体有效率

所有病例均未使用激素,未联用其他抗病毒药物。经过对症支持及抗病毒等治疗,有9例(占45%)患者达到诊疗方案的出院标准,痊愈出院,评定为显效。有6例(占30%)患者体温恢复正常、呼吸道症状明显好转,连续两次呼吸道病原核酸检测阴性,评定为治疗有效;有5例(占25%)患者在治疗过程中,出现病情不稳定,氧合指标进行性恶化,重症转出,评定为治疗无效。阿比多尔抗病毒治疗的总有效率为

75%。

2.3 阿比多尔用药疗程及临床观察指标改善情况

15例治疗有效或显效的患者阿比多尔用药疗程为(6.7±1.6)d,其中有2例患者由于不能耐受恶心、呕吐的不良反应,分别于用药第4天或第5天停药,但因患者发热及呼吸道症状已有明显改善,停用阿比多尔后未再使用其他抗病毒药物;退热时间为2~7d不等,平均(4.7±2.0)d;呼吸道症状明显好转时间为2~7d,平均(5.9±2.5)d;首次复查核酸转阴时间为4~10d,平均(6.6±2.7)d。详见表1。

2.4 不良反应发生及处理情况

共有12例患者出现不良反应,总体发生率为60.0%。其中有9例患者(占45.0%)出现恶心/呕吐,出现在用药后第(2.8±2.3)d;有8例(占40.0%)出现腹泻,出现在用药后第(3.2±2.5)d;有4例(占20.0%)出现血清转氨酶升高情况,其中有1例患者转氨酶升高>2倍正常上限值,检测发现血清转氨酶增高的时间为用药后9~15d,平均(12.5±3.0)d。

消化道不良反应症状较轻,在停药后的1~2d内基本缓解,其中有2名患者停药后,还酌情予以静脉补液对症营养支持治疗3d,恢复经口进食。血清转氨酶升高患者,加用葡醛内酯及水飞蓟宾口服保肝治疗,考虑患者均已达到出院标准,且转氨酶升高程度未达到严重肝功能损害程度,故截至患者出院时,上

表1 15例患者阿比多尔用药疗程及临床观察指标改善情况

患者序号	用药疗程(d)	退热时间(d)	呼吸道症状明显好转时间(d)	首次复查核酸阴性时间(d)	疗效评定
1	5	0	5	5	显效
2	10	0	5	5	显效
3	7	5	8	8	有效
4	6	7	10	10	有效
5	5	7	10	10	显效
6	8	7	10	10	显效
7	8	0	4	5	显效
8	8	5	3	8	有效
9	4	4	6	7	显效
10	8	2	4	5	有效
11	6	0	4	4	显效
12	6	2	6	6	显效
13	6	0	6	6	有效
14	8	3	5	6	显效
15	5	0	2	4	有效

述4例患者转氨酶水平尚未降至正常。

3 讨论

阿比多尔作为一种非核苷类广谱抗病毒药物,用于治疗甲、乙型流感病毒引起的上呼吸道感染。体外研究显示阿比多尔对严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)有抑制作用^[2]。2011年,有学者^[3]指出,“阿比多尔是一种广谱抗病毒药,对各类流感病毒均有明显抑制作用,同时具有诱导内源性干扰素产生等增强免疫功能的作用。”国家卫生健康委员会高级专家李兰娟院士团队于2020年2月4日宣布,在体外细胞实验中显示,与无药物处理的对照组比较,阿比多尔在极低浓度下,能有效抑制新型冠状病毒,达到对照组的60倍。本研究结果显示,阿比多尔对普通型COVID-19患者,抗病毒治疗总有效率为75%。由于病例较少,有关研究还需进一步开展。

在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》推荐阿比多尔的用药疗程不超过10 d^[4]。综合本研究中治疗有效患者的阿比多尔的用药疗程、退热时间、呼吸道症状缓解及核酸检测转阴时间,一般还是建议用药5~7 d为宜,除非患者出现不能耐受的不良反应需酌情停药,最长不超过10 d。由于个体临床表现及疾病进程差异较大,实际用药疗程应当根据临床实际情况进行调整。

本研究不良反应总体发生率为60.0%,其中以消化道不良反应最为显著。结果高于药品说明书和既往报道的阿比多尔不良反应发生率(约为6%~7%)^[11-12]。但受到多重因素如合用抗菌药物、中成药及中草药治疗以及疾病本身发展过程等影响,患者出现不良反应尚不能单纯归因于阿比多尔。

本研究中仅1名患者因既往患有肠易激综合征存在腹泻、大便次数多的症状,其余患者入院时均无明显消化道症状,故本研究考虑消化道症状可能与入院后的药物治疗有关。但另一方面,本研究也观察到消化道症状主要出现在患者入院2~3 d,故不能排除与治疗初期的疾病进展过程相关。已报道的有关武汉地区COVID-19患者临床特征的文献中^[5-7],均提到患者在起病时可能存在恶心、呕吐(1%)或腹泻

(2%~3%)等症状,但未报道患者在整个病程中消化道症状是否有新发或加重。消化道不良反应也可能与合并用多种药物有关。本研究分析的20例患者中,有16例患者都在抗病毒治疗基础上合用了如连花清瘟颗粒、金花清感颗粒等中成药,部分患者合用了莫西沙星、头孢克洛等抗菌药物,这些药物说明书中也提示存在轻或中度胃肠道不良反应。

值得指出的是,因条件所限,本研究未设置对照组,未评价不同药物的疗效差异。评价阿比多尔治疗COVID-19效果及其安全性,还需要更多大样本、多中心的临床对照试验。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78.pdf>.
- [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].解放军药学报,2004,20(4):274-276.
- [3] 张菊,方峰.非核苷类抗病毒药物阿比多尔的研究进展[J].中国循证儿科杂志,2011,6(4):302-312.
- [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- [6] Huang C L, Wang Y M, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [7] Chen N S, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [8] 苏欣,谢增华,施毅,等.阿比多尔治疗急性病毒性上呼吸道感染的随机双盲对照临床研究[J].临床内科杂志,2005,22(10):669-671.
- [9] 李洋,赵立.阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019,35(17):1964-1968.
- [10] 杜小兵,刘双,温林芳,等.阿比多尔片治疗流行性感冒有效性和安全性的开放性临床试验研究[J].心肺血管病杂志,2017,36(7):518-520.
- [11] 刘宏博,曲文秀,李胜岐,等.盐酸阿比多尔片治疗流行性感冒的多中心随机双盲平行对照临床研究[J].中国临床药理学杂志,2006,22(6):403-405.
- [12] 曹瑜.盐酸阿比多尔片在治疗急性呼吸道病毒感染中的安全性与有效性观察[J].中国现代药物应用,2018,12(17):101-103.

收稿日期:2020-03-23 本文编辑:杨昕