

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.013

1例重型新型冠状病毒肺炎治愈患者的药物治疗分析

郭鑫, 曲若宁, 郭义明[△]

(吉林大学中日联谊医院药学部, 吉林 长春 130033)

摘要:目的 探讨重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床特征,总结临床药物治疗经验。方法 根据病历资料分析1例重型COVID-19患者的临床症状和药物治疗信息。结果 该患者有明确的流行病学史,主要临床表现有发热、咳嗽、乏力等,指氧饱和度、电解质等实验室检查指标和胸部影像学异常,在无创呼吸机通气支持基础上,采用抗病毒、抗炎、改善呼吸功能等药物对症治疗治愈出院。结论 重型COVID-19临床表现复杂,病情进展快,可参照国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》制订基本治疗措施,同时根据临床症状变化进行个体化药物治疗。

关键词:新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;药物治疗;药物效应学;合理用药

中图分类号:R969.4;R184

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)07-0049-04

Drug Therapy in a Cured Patient with Severe Coronavirus Disease 2019

GUO Xin, QU Ruoning, GUO Yiming

(Department of Pharmacy, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China 130033)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of a patient with severe coronavirus disease 2019(COVID-19) and summarize the experience of clinical drug therapy. **Methods** The clinical symptoms and medication information of a patient with severe COVID-19 were analyzed according to his medical records. **Results** The patient had a clear epidemiological history, the main clinical symptoms were fever, cough, fatigue, etc., and his laboratory examination indicators (such as blood oxygen saturation, electrolyte and so on) and chest imaging were abnormal. The patient was cured and discharged after drug symptomatic treatment with antiviral, anti-inflammatory,

第一作者:郭鑫,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱) guoxinjl@163.com。

[△]通信作者:郭义明,男,博士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)572340556@qq.com。

- 指导与管理策略[J/OL]. 中国药学杂志,2020;002. (2020-02-07)[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200207.0936.002.html>.
- [3] 周红,胡晓红,黄潇,等. 新型冠状病毒肺炎疫情下治疗药物监测实验室的感染防控策略[J/OL]. 医药导报,2020;006. (2020-02-11)[2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.2219.006.html>.
- [4] 文江. 实验室微生物气溶胶感染与防护[J]. 检验医学与临床,2009,6(18):1601.
- [5] TELLIER R, LI Y, COWLING BJ, et al. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary[J]. BMC Infectious Disease, 2019, 19(1):101-109.
- [6] KORMUTH KA, LIN K, QIAN Z, et al. Environmental Persistence of Influenza Viruses Is Dependent upon Virus Type and Host Origin[J]. Msphere, 2019, 4(4):e00552-19.
- [7] KORMUTH KA, LIN K, PRUSSIN AJ, et al. Influenza Virus Infectivity Is Retained in Aerosols and Droplets Independent of Relative Humidity[J]. The Journal of Infectious Disease, 2018, 218(5):739-747.
- [8] 肖文璐,王明连,魏巍,等. SARS患者某定点收治医院空气中样本中SARS-CoV及其RNA的检测[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10):882-885.
- [9] KIM SH, CHANG SY, SUNG M, et al. Extensive viable Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus contamination in air and surrounding environment in MERS isolation wards[J]. Clinical Infectious Disease, 2016, 63(3):363-369.
- [10] OSTERHOLM MT, MOORE KA, KELLEY NS, et al. Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know[J]. MBio, 2015, 6(2):1-9.
- [11] 中华医学会检验学分会. 2019新型冠状病毒肺炎临床实验室生物安全防护专家共识[EB/OL]. (2020-02-01)[2020-02-26]. <http://medline.org.cn/news/newsPreview.do?newsId=16326>.
- [12] 杜茜,王洪宝,刘克洋,等. 病原微生物实验室实验操作产生气溶胶风险定量研究[J]. 军事医学, 2015, 39(12):926-928.
- [13] 林德. 微生物实验室危险因素分析与管理[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(8):51-52.
- [14] 张文福,何俊美,帖金凤,等. 冠状病毒的抵抗力与消毒[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(1):63-67.
- [15] 李晓东,廖晨,刘妍,等. 60℃加热1h灭活病毒方法对常规临床检测指标的影响研究[J]. 传染病信息, 2016, 29(3):160-163.
- [16] 颜岩,徐长春,王秋娣,等. 生物安全柜的正确选择和使用[J]. 中国医药生物技术, 2008, 3(2):148-149.
- [17] 华文浩,盛琳君,宋丽红,等. 生物安全II级实验室开展新型冠状病毒感染患者实验检测的风险评估与防控[J/OL]. 中华检验医学杂志, 2020;43. (2020-02-15)[2020-02-26]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181169.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2010.0007.

(收稿日期:2020-03-05)

improvement of respiratory function on the basis of non-invasive ventilator ventilation support. **Conclusion** The clinical symptoms of the patient with severe COVID-19 are complex and the disease progress is rapid. The basic treatment plan can be made by referring to the *Diagnosis and Treatment Plan for the COVID-19* released by the National Health Commission. Meanwhile, individualized drug therapy should be carried out for symptomatic treatment according to the changes in clinical symptoms.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; coronavirus disease 2019; drug therapy; pharmacodynamics; rational drug use

新型冠状病毒属 β 属冠状病毒,有较强的传染性,主要经呼吸道飞沫和密切接触传播,人群普遍缺乏免疫力,国际病毒分类委员会将其正式命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2”(SARS-CoV-2)^[1]。世界卫生组织将其感染的肺炎正式命名为“新型冠状病毒肺炎”(COVID-19)^[2]。COVID-19患者的主要临床表现为发热、干咳、乏力等流感样症状,重型患者多在发病1周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒等,同时伴有实验室检查指标和胸部影像学异常^[3]。现对1例治愈的重型COVID-19患者的临床药物治疗过程进行分析,为临床治疗提供参考。

1 病例资料

患者,男,62岁,因“咳嗽12天、发热6天”于2020年1月22日入住当地医院诊治。有流行病学史,于1月10日至13日在武汉旅居,既往患慢性支气管炎3年,高血压2年余。入当地医院当日行血常规及胸部CT平扫检查,诊断为“右肺炎”。治疗5d后,于1月27日复查胸部CT平扫示双肺中、上叶及部分下叶有多发片状磨玻璃影,密度均匀,边缘模糊,浸润面积较前扩大,指氧饱和度86%,血钾3.09 mmol/L,病情呈加重趋势,第2次采集咽拭子行SARS-CoV-2核酸检测呈阳性,当地专家组会诊确诊为COVID-19。为进一步治疗,于1月28日转入吉林大学中日联谊医院呼吸重症病区,结合流行病学史、胸部影像学特征、指氧饱和度及第2次SARS-CoV-2核酸检测阳性等结果,诊断为重型COVID-19^[3]、慢性支气管炎、高血压3级(很高危)、低血钾症。住院治疗22d,体温、呼吸、肺部影像学等恢复正常,经第3次采集咽拭子复查SARS-CoV-2核酸检测,结果呈阴性,治愈出院。

2 药物治疗

2.1 治疗方案

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》推荐,重型COVID-19的治疗原则是在对症治疗基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时进行器官功能支持,根据病情需要进行呼吸支持、循环支持及其他对症治疗措施^[3]。该患者为重型COVID-19,指氧饱和度低,入院后予以鼻导管吸氧,指氧饱和度上升不明显,遂行无创呼吸机正压辅助通气支持治疗,依据入院诊断及住院期间的临床症状,进行抗

病毒、抗炎、改善呼吸功能、纠正电解质紊乱、止泻、降压、降糖等药物对症治疗,同时监测药品不良反应。药物治疗方案见表1。

表1 本例重型COVID-19患者的药物治疗方案

药品	用药频次	用法	用药日期(月/日)
阿比多尔片	tid	口服	1月29日至2月2日
洛匹那韦/利托那韦片	bid	口服	1月29日至2月8日
重组人干扰素 α -2b注射液	bid	雾化吸入	1月29日至2月10日
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	bid	静脉滴注	1月29日至2月11日
布地奈德混悬液吸入剂	bid	雾化吸入	2月12日至2月16日
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	tid	静脉滴注	1月29日至2月9日
莫西沙星片	qd	口服	2月10日至2月12日
氟康唑胶囊	qd	口服	1月31日至2月4日
苏黄止咳胶囊	tid	口服	1月29日至1月31日
孟鲁司特钠片	qd	口服	1月29日至1月31日
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	bid	雾化吸入	1月29日至2月10日
氨溴索注射液	bid	静脉滴注	2月7日至2月19日
乙酰半胱氨酸泡腾片	bid	口服	2月12日至2月19日
氯化钾注射液	qd	静脉滴注	1月29日至2月1日
枸橼酸钾颗粒	bid	口服	1月29日至2月6日
葡萄糖酸钙注射液	qd	静脉滴注	2月1日至2月6日
苯磺酸氨氯地平片	qd	口服	1月29日至2月19日
替米沙坦片	qd	口服	1月29日至1月31日
甘精胰岛素注射液	qd	皮下注射	1月30日至2月8日
谷赖胰岛素注射液	tid	皮下注射	1月30日至2月11日
蒙脱石散	tid	口服	1月30日至2月1日
复方嗜酸乳杆菌片	tid	口服	2月1日至2月4日
艾司奥美拉唑镁肠溶片	qd	口服	1月31日至2月11日
人血白蛋白注射液	qd	静脉滴注	2月1日至2月7日
肠内营养混悬液	qd	口服	2月1日至2月3日
血必净注射液	bid	静脉滴注	1月29日至2月12日

注:bid为每日2次,tid为每日3次,qd为每日1次。

2.2 用药分析

抗病毒治疗:采用阿比多尔联合洛匹那韦/利托那韦片口服及干扰素 α 雾化吸入治疗。洛匹那韦/利托那韦片(200 mg/50 mg)口服,每次2粒,每日2次,疗程11d;重组人干扰素 α -2b雾化吸入,每次500万U,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次,疗程13d,符合诊疗方案推荐治疗原则^[3]。经验性使用阿比多尔口服,1次0.2 g,1日3次,服用5d。阿比多尔通过抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合而阻断病毒的复制,且还有干扰素诱导和免疫调节作用,可发挥广谱抗病毒作用^[4]。阿

比多尔与洛匹那韦/利托那韦的主要不良反应均包括恶心、腹泻等^[5-6],使用蒙脱石散止泻,并联合复方嗜酸乳杆菌片调节肠道微生态平衡,症状得到了控制。

抗感染治疗:重型、危重型 COVID-19 患者的治疗,可根据其呼吸困难程度、胸部影像学进展等情况,酌情使用糖皮质激素,对抗病毒引起的细胞因子风暴,保护病毒攻击的肺脏、心脏等靶器官。患者短期内病情快速进展,使用了甲泼尼龙琥珀酸钠,并随着症状的改善逐渐减量,随后过渡到布地奈德混悬液吸入剂序贯治疗,符合诊疗方案^[3],同时口服艾司奥美拉唑镁肠溶片预防激素可能诱发的消化系统应激反应。患者肺部呈现炎性灶,白细胞及中性粒细胞高,病毒性肺炎合并细菌感染,肺部感染重,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注及莫西沙星片口服序贯治疗,细菌感染得以控制。患者有黏痰等临床症状,不排除继发真菌感染,口服氟康唑进行预防。

改善呼吸功能:呼吸功能障碍是重型 COVID-19 的重要临床表现,患者入院后及时采用了呼吸支持措施,同时使用止咳、平喘、化痰药物对症治疗,以改善呼吸功能。选择苏黄止咳胶囊用于咳嗽,吸入用乙酰半胱氨酸降低痰黏度、改善通气功能,孟鲁司特钠抑制炎症因子调节气道反应性,氨溴索可促进黏痰排除、增加气道廓清能力,乙酰半胱氨酸片用于恢复期预防肺纤维化。通过针对性个体化的药物治疗,该患者的指氧饱和度和血气分析指标等趋于正常,住院 14 d 后停止无创呼吸机辅助支持,改为持续鼻导管吸氧,呼吸功能逐渐改善,最后得到恢复。

其他治疗:该患者存在代谢性酸中毒、低血钾、低血钙状况,考虑与电解质紊乱有关,通过补充输液、氯化钾、枸橼酸钾、葡萄糖酸钙等措施平衡体液、纠正电解质紊乱。该患者因病毒、细菌感染导致机体消耗增加,血清白蛋白水平低下,使用人血白蛋白注射液、肠内营养混悬液(能全力)纠正低蛋白血症,并改善营养状况。激素可能影响血糖波动,患者住院期间出现血糖增高,使用甘精胰岛素联合谷赖胰岛素调节血糖水平。患者有高血压史,根据血压水平予以口服苯磺酸氨氯地平 and 替米沙坦控制血压,以防血压波动。血必净为诊疗方案推荐药物,具有潜在的抗炎和增强免疫功能作用,适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征^[3]。一项 710 例血必净治疗重症社区获得性肺炎的随机对照试验研究表明,重症肺炎常规治疗联合血必净可显著提高肺炎严重指数(PSI)风险评级改善率,同时血必净组的病死率、机械通气时间和重症监护室(ICU)住院时间相比安慰剂组有显著差异^[7]。

3 讨论

SARS-CoV-2 是一种新发现的病原体,目前尚无

特效治疗药物,诊疗方案推荐的洛匹那韦/利托那韦为人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂,适应证为治疗 HIV-1 感染^[6],用于治疗 COVID-19 的疗效需进一步的临床实践验证。阿比多尔为血凝素抑制剂,能抑制病毒表面的血凝素与人体细胞的唾液酸受体结合,阻止病毒感染人体细胞,适应证为治疗由 A 型、B 型流感病毒等引起的上呼吸道感染^[5]。李兰娟团队的体外细胞试验研究显示,与对照组比较,阿比多尔在 10~30 μmol (相当于体内 5.32~15.96 $\mu\text{g/mL}$)浓度下,能有效抑制冠状病毒的作用是 60 倍,且显著抑制病毒对细胞的病变效应^[8]。阿比多尔片药品说明书记载,口服 0.2 g,约 1.63 h 血浆峰浓度约 0.42 $\mu\text{g/mL}$,显著低于体外细胞试验的最低值 5.32 $\mu\text{g/mL}$,且阿比多尔的平均人血浆蛋白结合率约为 90%,游离药物仅约 10%,提示阿比多尔对抗 SARS-CoV-2 的机制有待深入研究。

病毒本身不会直接导致组织器官损伤,但病毒在繁殖过程中会产生大量的炎症因子和氧自由基,损伤靶器官,使用激素对抗细胞因子风暴是临床的主要手段,但较大剂量激素有免疫抑制等不良反应,会延缓对病毒的清除,抑制机体抗病毒的能力,可能造成病情反复并延长病程,寻找一种既能抗细胞因子风暴,又不抑制免疫功能的药物十分必要。

COVID-19 已纳入《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^[9]。国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》也在持续不断地更新,COVID-19 依然没有特效治疗药物,诊疗方案尚在根据临床实践不断修订完善中。有基础疾病的重型 COVID-19,肺内病变在短期内进展迅速,同时累及多个脏器,治愈难度大,联合用药品种多,应及时清除炎症因子,阻断细胞因子风暴,积极控制并发症,需要制订个体化的药物治疗方案,并严密监测药品不良反应。本病例仅为个案分析,具有局限性,患者符合临床治愈标准而出院,但药物治疗对患者预后、机体器官和机能的影响有待进一步观察。

参考文献:

- [1] GORBALENYA AE, BAKER SC, BARIC RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group[J/OL]. BioRxiv, 2020: 937862. (2020-02-07) [2020-02-29]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- [2] 中国新闻网. 世卫组织全球研究创新论坛揭幕[EB/OL]. (2020-02-12) [2020-02-29]. <http://www.jl.chinanews.com/hqrd/2020-02-12/112334.html>.
- [3] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 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) [2020-02-29]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.