

新型冠状病毒肺炎患者的治疗及不良反应监护

王琳^a, 王静^a, 涂杰霞^a, 司果^b, 姜琪^c, 任雪松^a, 杨英^a, 柯英^a, 蒋正方^{d*}(四川绵阳四〇四医院, a.药学部, b.感染科, c.呼吸科, d.神经外科, 四川 绵阳 621000)

摘要: 目的 探讨新型冠状病毒肺炎患者药物治疗与药物不良反应监护。方法 隔离收治明确诊断的 15 例新型冠状病毒感染的肺炎患者, 分轻型、普通型、重型及危重型, 使用重组人干扰素 α -2a、洛匹那韦/利托那韦片、盐酸阿比多尔片、磷酸氯喹、利巴韦林注射液等抗病毒药物治疗, 联合抗病毒用药 ≤ 3 种, 同时进行对症支持治疗, 在药物治疗过程中实施药学监护, 及时发现药物不良反应并对症处理。结果 截至 2020 年 3 月 5 日, 治愈出院患者 9 例, 在院患者 6 例, 3 例患者临床症状及胸部 CT 均好转, 核酸检测为阳性, 1 例重型患者转为普通型, 2 例危重型患者转为重型; 治疗过程中 11 例患者出现不同症状、不同程度的不良反应, 不良反应发生率达 73.33%, 8 例患者出现消化系统症状, 2 例患者出现皮疹伴瘙痒, 1 例患者治疗过程中肝酶轻微升高, 根据国家不良反应监测中心分级, 2 例为新的不良反应, 9 例为一般的不良反应。结论 目前没有经过临床验证有效的治疗方法治疗新型冠状病毒肺炎, 在有限的诊疗方案推荐下需要摸索相关的药物治疗, 包括药物选择、用法用量及疗程, 药物在临床治疗时需进行不良反应监护, 及时发现并对症处理, 避免因药物引起的机体损害。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 药物治疗; 不良反应监护

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)05-0530-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.003

引用本文: 王琳, 王静, 涂杰霞, 等. 新型冠状病毒肺炎患者的治疗及不良反应监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 530-535.

Treatment and Adverse Reaction Monitoring of Patients with COVID-19

WANG Lin^a, WANG Jing^a, TU Jiexia^a, SI Guo^b, JIANG Qi^c, REN Xuesong^a, YANG Ying^a, KE Ying^a, JIANG Zhengfang^{d*}(Sichuan Mianyang 404 Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Infectious Diseases, c.Department of Respiratory Medicine, d.Department of Neurosurgery, Mianyang 621000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the drug treatment and pharmaceutical care of patients with COVID-19. **METHODS** The 15 patients with COVID-19 were isolated and treated, who were divided into mild type, normal type, severe type and critical type. Antiviral drugs such as recombinant human interferon α -2a, lopinavir/ritonavir tablets, abidol hydrochloride tablets, chloroquine phosphate and ribavirin injection were used, and no more than 3 kinds of antiviral drugs were used. Pharmaceutical care was carried out in the course of drug treatment. Monitor the adverse reactions during treatment and give symptomatic treatment in time. **RESULTS** By March 5, 2020, 9 patients were cured, 6 patients were treated in hospital, 3 patients' clinical symptoms and CT were improved, but nucleic acid test was positive, 1 severe patient turned to normal type, 2 critically ill patients changed to severe type. During the treatment, 11 patients had different symptoms and degrees of adverse reactions, the incidence of adverse reactions was 73.33%, 8 patients had digestive system symptoms, 2 patients developed rash with pruritus, 1 patient slightly increased liver enzymes during treatment. According to the classification of the National Adverse Reaction Monitoring Center, 2 cases were new adverse reactions and 9 cases were general adverse reactions. **CONCLUSION** At present, there is no clinically proven effective treatment for novel coronavirus. Under the limited recommendations of treatment, it is necessary to explore the relevant drug treatment, including drug selection, drug usage and dosage, and drug treatment course. At the same time, adverse reaction monitoring, timely detection and symptomatic treatment are needed to avoid damage caused by drugs.

KEYWORDS: COVID-19; drug therapy; adverse reactions monitoring

2019 年 12 月湖北省武汉市多人出现不明原因新型肺炎, 2020 年 1 月世界卫生组织将其命名为 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 该新型冠状病毒传染性, 致病率高。四川绵阳四〇四医院

为绵阳市 COVID-19 患者救治定点医院, 于 2020 年 1 月 21 日收治第 1 例确诊 COVID-19 患者, 截至 2020 年 3 月 5 日, 共收治 COVID-19 患者 15 例。本文以该院确诊 COVID-19 患者药物治疗及

基金项目: 四川省基层卫生事业发展中心项目(SWFZ19-Y-40); 绵阳市科技局应急科研项目(2020YJKY013)

作者简介: 王琳, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18508167543 E-mail: 178494875@qq.com *通信作者: 蒋正方, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0816)2333342 E-mail: jiangfangzhen@sina.com

药学监护为主, 分析治疗过程中药物合理使用及不良反应应对策略。

1 资料与方法

1.1 病例来源

确诊为 COVID-19 且已进行隔离治疗的患者 15 例, 年龄范围为 18~75 岁, 平均年龄为(36.87±18.54)岁; 男性 10 例, 女性 5 例; 有基础疾病 5 例, 基本情况见表 1。

表 1 COVID-19 患者基本情况

Tab. 1 Baseline characteristics of patients with COVID-19

基本情况	总例数 (n=15)	重型、危重型 (n=3)	普通型、轻型 (n=12)
年龄/岁(IQR)	33(19~43)	34(33~43)	26(19~43)
性别/例(%)			
男	10(66.67)	3(100.00)	7(58.33)
女	5(33.33)	-	5(41.67)
流行病学史/例(%)			
武汉旅居史	9(60.00)	1(33.33)	8(66.67)
接触史	4(26.67)	1(33.33)	3(25.00)
武汉周边旅居史	2(13.33)	1(33.33)	1(8.33)
基础疾病史/例(%)			
2 型糖尿病	2(13.33)	1(33.33)	1(8.33)
2 型糖尿病合并乙肝 病原携带状态	1(6.67)	-	1(8.33)
哮喘及鼻炎	1(6.67)	-	1(8.33)
慢性支气管炎	1(6.67)	-	1(8.33)
无	10(66.67)	2(66.67)	8(66.67)
入院症状/例(%)			
发热	15(100.00)	3(100.00)	12(100.00)
头晕、头痛	5(33.33)	1(33.33)	4(33.33)
咳嗽、咳痰	12(80.00)	3(100.00)	9(75.00)
咽痛、咽痒、咽干	4(26.67)	-	4(33.33)
流涕、鼻塞	2(13.33)	-	2(16.67)
胸闷、胸痛	4(26.67)	2(66.67)	2(16.67)
背痛、肌肉酸痛	2(13.33)	1(33.33)	1(8.33)
乏力	3(20.00)	1(33.33)	2(16.67)
入院实验室检查/例(%)			
白细胞总数降低	2(13.33)	1(33.33)	1(8.33)
淋巴细胞绝对值降低	4(26.67)	2(66.67)	2(16.67)
全血 C 反应蛋白升高	6(40.00)	2(66.67)	4(33.33)
血沉升高	12(80.00)	2(66.67)	10(83.33)
T4 淋巴细胞计数降低	9(60.00)	3(100.00)	6(50.00)
T8 淋巴细胞计数降低	6(40.00)	3(100.00)	3(25.00)
影像学异常/例(%)	14(93.33)	3(100.00)	11(91.67)

1.2 流行病学史

9 例患者有武汉旅居史, 4 例患者接触过武汉市人员, 2 例患者有江西南昌旅居史。

1.3 病例分型

15 例患者核酸检测均为阳性, 根据患者体温、临床症状、实验室指标及影像学检查等将患者分为轻型 1 例, 普通型 11 例, 重型 1 例, 危重型 2 例。

1.4 治疗方法

一般治疗: 对症支持治疗, 联合使用抗病毒药物≤3 种, 品种包括重组人干扰素 α -2a 注射液(沈阳三生制药有限责任公司, 批准文号: 国药准字 S20010050; 规格: 300 IU·mL⁻¹)雾化吸入: 6×10⁶ IU, 1 日 2 次; 洛匹那韦/利托那韦(AbbVie Deutschland GmbH&Co.KG, 批准文号: 进口药品 H20170213; 规格: 200 mg/50 mg/片)口服每次 2 粒, 一日 2 次, 疗程 10~14 d; 阿比多尔片(江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂, 批准文号: 国药准字 H20060723; 规格: 每片 0.1 g)口服每次 2 片, 1 日 3 次, 疗程 10 d; 磷酸氯喹(广东众生药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H44020906; 规格: 每片 0.25 g)口服每次 2 片, 1 日 2 次, 疗程 3~7 d; 利巴韦林注射液(山西太原药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H14020252; 规格: 0.1 g·mL⁻¹)静脉滴注每次 0.5 g, 1 日 2 次, 疗程 10 d。

重型、危重型病例治疗: 在对症治疗基础上, 给予抗病毒药物(同一般治疗)、短期给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV, 批准文号: 国药准字 H20170197; 规格: 每支 40 mg)静脉滴注 40 mg, 1 日 2 次, 疗程 3~5 d; 静注人免疫球蛋白(PH4)(华兰生物工程重庆有限公司, 批准文号: 国药准字 S20113011; 规格: 每瓶 5 g)静脉滴注 200~300 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 1 日 1 次。

1.5 疗效

根据患者体温、呼吸道症状、胸部影像学变化及 3 次呼吸道核酸病原检测结果(采样时间间隔 ≥1 d), 判断患者疾病转归。

1.6 不良反应

观察患者在治疗中出现的不良反应, 包括恶心、呕吐、腹部不适、大便增多、过敏等症状, 监测用药后肝酶、肌酶、肌酐等检验学指标的变化。

2 结果

2.1 用药情况

根据患者基础疾病及疾病发展程度进行个体化药物治疗, 根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[1-2]推荐抗病毒药物治疗、重型患者糖皮质激素治疗、有基础糖尿病史患者的降糖治疗、合并细菌感染患者抗菌药物治疗以及止咳化痰、保护胃黏膜及抑酸等对症治疗, 药物使用情况及例数见表 2。

表 2 药物使用情况及例数

Tab. 2 The use of drugs and the number of cases

药品分类	药品名称	用法用量	轻型/例	普通型/例	重型/例	危重型/例	总使用例数/%
抗病毒药物	重组人干扰素 α -2a	Inh, 600 万 IU, q12h	1	11	1	2	15(100.00)
	洛匹那韦/利托那韦片	Po, 400 mg, bid	1	10	1	2	14(93.33)
	利巴韦林注射液	Ivgtt, 500 mg, q12h	-	3	-	-	3(20.00)
	盐酸阿比多尔片	Po, 200 mg, tid	1	6	1	2	10(66.67)
	磷酸氯喹	Po, 200 mg, bid	-	3	-	1	4(26.67)
抗乙型肝炎药	恩替卡韦分散片	Po, 0.5, qn	-	1	-	-	1(6.67)
糖皮质激素	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	Ivgtt, 40 mg, q12h	-	1	1	2	4(26.67)
局部用皮质激素	吸入用布地奈德混悬液	Inh, 2 mg, bid	-	-	-	1	1(6.67)
保肝药	复方二氯醋酸二异丙胺针	Ivgtt, 80 mg, qd	-	-	-	1	1(6.67)
	多烯磷脂酰胆碱针	Ivgtt, 465 mg, qd	-	-	-	1	1(6.67)
生物制剂	静注人免疫球蛋白(PH4)	Ivgtt, 200~300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	-	2	1	2	5(33.33)
免疫调节剂	注射用胸腺法新	Ih, 1.6 mg, biw	-	6	1	2	9(60.00)
降血糖药	重组人胰岛素注射液	Ih, 8~10 IU, bid	-	2	-	-	2(13.33)
抗凝血药	注射用低分子肝素钠	Ih, 5000AxalU, qd	-	-	-	2	2(13.33)
抗菌药物	莫西沙星注射液	Ivgtt, 0.4 mg, qd	-	2	-	2	4(26.67)
	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	Ivgtt, 4.5 g, q8h	-	1	-	1	2(13.33)
	阿奇霉素分散片	Po, 0.25 g, qd	-	1	-	-	1(6.67)
	注射用盐酸万古霉素	Ivgtt, 1.0 g, q12h	-	-	-	1	1(6.67)
	注射用亚胺培南西司他丁	Ivgtt, 1.0 g, q6h	-	-	-	1	1(6.67)
祛痰止咳	盐酸氨溴索口服溶液	Po, 30 mg, tid	-	3	-	2	5(33.33)
	肺力咳合剂	Po, 15 mL, tid	-	4	-	1	5(33.33)
	吸入用半胱氨酸溶液	Inh, 0.3 g, bid	-	-	-	2	2(13.33)
保护胃黏膜	铝镁加混悬液	Po, 1.5 g, tid	-	4	-	1	5(33.33)
	铝碳酸镁片	Po, 1 g, tid	-	1	-	1	2(13.33)
抑酸药	注射用泮托拉唑	Ivgtt, 80 mg, qd	-	-	-	1	1(6.67)
	泮托拉唑钠肠溶胶囊	Po, 40 mg, qd	-	-	-	2	2(13.33)
	奥美拉唑肠溶胶囊	Po, 20 mg, qd	-	1	-	-	1(6.67)
调节胃肠道菌群	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	Po, 500 mg, tid	-	2	-	2	4(26.67)
促胃动力药	莫沙必利分散片	Po, 5 mg, tid	-	2	-	1	3(20.00)
肠道吸附剂	蒙脱石散	Po, 3 g, tid	-	2	-	1	3(20.00)
	聚乙二醇 4000 散	Po, 10 g, tid	-	-	-	1	1(6.67)
抗过敏药	葡萄糖酸钙注射液	Ivgtt, 2 g, st	-	-	-	1	1(6.67)
	地氯雷他定干混悬剂	Po, 5 mg, qd	1	1	-	1	3(20.00)
抗痛风药	苯溴马隆片	Po, 50 mg, qd	-	-	1	-	1(6.67)
	秋水仙碱片	Po, 0.5 mg, tid	-	-	1	-	1(6.67)
	洛索洛芬钠	Po, 60 mg, tid	-	-	1	-	1(6.67)
中药注射剂	血必净注射液	Ivgtt, 100 mL, bid	-	-	1	2	3(20.00)
中成药	连花清瘟颗粒	Po, 6 g, tid	-	5	1	-	6(40.00)
	银黄含化片	舌下含服, 2 片, tid	-	2	-	1	3(20.00)
中药汤剂	绵阳市中医院提供	Po, 1 袋, tid	1	10	1	2	14(93.33)

注: Inh-雾化吸入; Ivgtt-静脉滴注; Po-口服; Ih-皮下注射; qd-1 d 1 次; bid-1 d 2 次; tid-1 d 3 次; biw-1 周 2 次。

Note: Inh-inhalation; Ivgtt-intravenously guttae; Po-peroral; Ih-Hypodermic injection; qd-once a day; bid-twice a day; tid-three times a day; biw-twice a week.

2.2 疗效

截至 2020 年 3 月 5 日, 收治 15 例确诊病例已有 9 例治愈出院, 为轻型和普通型, 在院平均治疗时间为 19 d; 仍在院治疗 6 例, 其中 3 例普通型患者临床症状及胸部 CT 均明显好转, 但核酸检测为阳性, 继续接受在院治疗, 1 例重型患者经治疗后转为普通型, 2 例危重型患者经治疗后转为重型, 未有死亡病例, 治疗效果良好。

2.3 不良反应

治疗过程中, 共有 11 例(73.33%)患者出现不同症状、不同程度的不良反应。其中 8 例为消化道症状, 2 例为皮疹伴瘙痒, 1 例为肝酶轻微升高, 及时给予对症治疗。根据国家药品不良反应监测中心规则评定原则, 9 例为一般不良反应, 2 例为新的不良反应, 已由主管医师和药师上报国家不良反应监测中心。具体干预措施和干预结果见表 3。

表3 不良反应及干预措施

Tab. 3 Adverse reactions and interventions

序号	症状	怀疑药物	不良反应分级	干预措施	干预结果
1	腹胀、烧心不适	洛匹那韦/利托那韦	一般	①抑酸: 奥美拉唑肠溶胶囊 Po, 20 mg, qd, 7d; ②保护胃黏膜: 铝镁加混悬液 Po, 1.5 g, tid, 16d	症状消失
2	颈部腹部胸部出现皮疹伴瘙痒	注射用胸腺法新 血必净注射液	新的	①停用胸腺法新和血必净; ②抗过敏: 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, iv, st; 葡萄糖酸钙注射液 2 g, ivgtt, st; 地氯雷他定干混悬剂 Po, 5 mg, qd, 3 d	皮疹颜色变淡 瘙痒减轻
3	恶心	洛匹那韦/利托那韦	一般	保护胃黏膜: 碳酸铝镁片, Po, 1 g, tid, 12 d	恶心缓解
4	恶心	洛匹那韦/利托那韦	一般	未处理	可忍受, 但恶心感有持续
5	口干不适、轻微恶心、食欲欠佳 皮肤瘙痒	α -干扰素 注射用胸腺法新	新的	促胃动力药: 莫沙必利分散片, Po, 5 mg, tid, 5d; 抗过敏: 地氯雷他定干混悬剂 Po, 5 mg, qd, 2d	恶心感减轻, 食欲好转 皮肤瘙痒减轻
6	恶心, 有呕吐不适	洛匹那韦/利托那韦	一般	停药	无恶心、呕吐
7	皮疹伴瘙痒	洛匹那韦/利托那韦	一般	抗过敏: 地氯雷他定干混悬剂 Po, 5 mg, qd, 8 d	皮疹明显好转
8	腹泻	洛匹那韦/利托那韦	一般	止泻: 蒙脱石散 Po, 3 g, tid, 3 d 调节胃肠道菌群: 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 Po, 500, tid, 3 d	腹泻停止
9	恶心、呕吐 腹泻	α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦 氯喹	一般	停用洛匹那韦/利托那韦 ①促胃动力药: 莫沙必利分散片, Po, 5 mg, tid, 7d; ②止泻: 蒙脱石散 Po, 3 g, tid, 4 d; ③调节胃肠道菌群: 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 Po, 500, tid, 9 d	恶心、呕吐缓解, 腹泻停止
10	腹泻	洛匹那韦/利托那韦	一般	①止泻: 蒙脱石散 Po, 3 g, tid, 2d ②调节胃肠道菌群: 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 Po, 500, tid, 3 d	腹泻停止
11	肝酶轻微升高	洛匹那韦/利托那韦	一般	未处理	恢复正常

3 讨论

对新型冠状病毒的治疗目前尚未经过临床验证的有效治疗方法, 在临床治疗过程中仍需要探索药物的有效性, 并进行不良反应监护。

3.1 抗病毒药物使用及不良反应监护

3.1.1 抗病毒药物使用 随着《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[1-2](以下简称诊疗方案)的逐渐完善, 推荐抗病毒药物品种也逐步更新, 最新版本纳入的抗病毒药物有雾化吸入 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹及阿比多尔。目前研究得出新型冠状病毒与 SARS 样冠状病毒同源性>85%, 这些药物在重型急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合症毒(MERS)的体内外实验中均有相关研究^[3-10]。

笔者所在医院确诊患者均给予雾化吸入 α -干扰素, 但有研究^[11]显示在没有吸收促进剂(牛胆酸钠和柠檬酸等)的情况下干扰素从肺部吸收很少, 与皮下注射相比其相对生物利用度远低于 1%。陈岷等^[12]也推荐确诊冠状病毒感染的 48 h 内皮下注射 α -干扰素。在我国无干扰素雾化制剂的情况下, 雾化该注射剂型所能达到的呼吸道局部位置及临床疗效尚不能明确, 在需要使用干扰素时, 可选

择皮下注射的给药方式。

确诊患者中 14 例给予洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗, 使用雾化吸入 α -干扰素联合洛匹那韦/利托那韦出院患者 4 例。10 例患者使用阿比多尔, 3 例重型及危重型患者联合洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔治疗, 2 例因不能忍受洛匹那韦/利托那韦所致不良反应停药, 使用利巴韦林联合阿比多尔, 5 例患者在使用洛匹那韦/利托那韦治疗 10~14 d 后核酸未转阴, 抗病毒药物换为阿比多尔。4 例患者使用磷酸氯喹, 均为在使用多种抗病毒药和对症治疗后临床症状及胸部 CT 好转, 但核酸未转阴的患者。

3.1.2 抗病毒药物不良反应监护 在治疗过程中发生不良反应的 11 例患者中有 10 例与抗病毒药物相关, 抗病毒药物所致不良反应发生率达 90.91%。

洛匹那韦/利托那韦在使用过程常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐、高甘油三酯症、高胆固醇血症。14 例患者口服洛匹那韦/利托那韦片, 其中 9 例发生不良反应, 包括 2 例患者因不能耐受服用后恶心、呕吐等症状, 停用该药物, 2 例患者腹泻给予蒙脱石、枯草杆菌二联活菌对症处理, 2

例患者有腹胀、烧心症状给予对症处理, 1 例患者出现皮疹伴瘙痒给予地氯雷他定干混悬剂, 2 例患者未给予特殊处理。因此使用洛匹那韦/利托那韦片需要密切监测患者胃肠道反应以及积极复查血脂、肝脏酶学等指标。同时在与其它药物联合使用时需注意药物相互作用, 禁止与利伐沙班、阿托伐他汀合用, 不推荐与利福平、伏立康唑等药物合用。

α -干扰素(注射剂型)常见不良反应有流感样综合征、胃肠道反应、甲状腺指标的影响、血液指标的影响和肝功能的影响等。本研究中 2 例患者在雾化吸入 α -干扰素过程中出现恶心、呕吐等胃肠道反应, 但均能忍受, 可能与雾化吸入刺激咽喉部有关。在雾化过程中需要告知患者雾化要点, 正确使用雾化器等。

氯喹可引起眼部、胃肠道、血液系统和神经系统不良反应, 常见头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻、各种皮疹等, 严重的不良反应少见, 长期使用可引起神经肌病、视网膜病变^[13]。本研究中 1 例患者使用氯喹后出现稀水便及呕吐等症状, 未停药, 给予蒙脱石、枯草杆菌二联活菌对症处理后好转。

3.2 抗菌药物的使用及不良反应监护

3.2.1 抗菌药物的使用 诊疗方案中明确提到避免盲目或不恰当的使用抗菌药物, 尤其是联合使用广谱抗菌药物。本研究 15 例患者中有 5 例患者使用了抗菌药物, 3 例符合细菌感染诊断, 1 例给予莫西沙星治疗后效果不佳, 调整抗菌药物为哌拉西林他唑巴坦, 1 例给予莫西沙星治疗后白细胞及中性粒细胞仍快速增长, 调整抗菌药物为亚胺培南西司他丁, 全血 C 反应蛋白及血常规仍无下降趋势, 联合万古霉素抗感染治疗; 1 例患者查出支原体抗体阳性(1:160)服用阿奇霉素; 1 例患者支气管炎急性发作使用莫西沙星。

3.2.2 抗菌药物不良反应监护 有文献示 COVID-19 患者并发心脏损伤^[14-15], 莫西沙星和阿奇霉素对心脏有 QT 间期延长、心动过速等不良反应, 特别是在重型、危重型患者的疾病发展过程中要密切关注患者心血管方面的情况。

3.3 激素的使用及不良反应监护

3.3.1 激素的使用 对于重型、危重型患者的治疗中根据呼吸困难程度、胸部影像学进展情况, 酌情短期(3~5 d)使用糖皮质激素。本研究中仅有

重型、危重型及有转重型风险的 4 例患者使用了注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, q12h。2 例危重型患者在使用 3 d 后停用, 但停用后患者情况出现反复, 经过上级医院会诊, 重启激素类药物治疗, 根据以上病例情况提示, 激素药物的使用疗程需个体化讨论。

3.3.2 激素不良反应监护 糖皮质激素在使用过程中需要严密监测其可能出现的不良反应, 2 例危重型患者因疾病状态及使用糖皮质激素可能引起应激性消化道溃疡, 均给予泮托拉唑抑酸预防应激性溃疡, 已有报道在 COVID-19 患者中使用激素诱导糖尿病的报道^[16], 需同时密切监测血糖血压的变化。

3.4 中药、中药注射液及中成药的使用及不良反应监护

3.4.1 中药、中药注射液及中成药的使用 诊疗方案推荐根据患者疾病病证进行辨证施治, 确诊患者中有 14 例服用中药汤剂, 药方来自于绵阳市中医院。在中医治疗方案临床治疗期中期及重型期均推荐使用血必净注射液进行治疗, 其适应证为化瘀解毒, 推荐剂量为多器官功能失常综合征使用剂量, 每次 100 mL, 1 d 2 次。3 例使用血必净注射液的患者均为重型、危重型, 其中 1 例因怀疑使用该药后出现皮疹而停止使用。6 例患者服用莲花清瘟颗粒, 属于诊疗方案中推荐的口服中成药。

3.4.2 中药、中药注射液及中成药的不良反应监护 血必净注射液引起的不良反应及严重不良反应均有报道^[17-18], 中药注射剂因其成分复杂及严格的溶媒配置等因素, 在使用过程中需缓慢滴注, 禁止与其他注射剂配伍使用, 应严密监测临床上较易出现的各种不良反应。莲花清瘟颗粒在说明书中不良反应示尚不明确。使用中药、中药注射液及中成药需密切关注肝肾功能, 及时复查, 特别是老年人需要做好不良反应监护。

3.5 对症药物的使用及不良反应监护

3.5.1 对症药物的使用 部分患者入院时有咳嗽、咽喉肿痛、咳白色泡沫痰等症状, 根据患者情况给予肺力咳合剂、银黄含化片、氨溴索口服溶液及吸入用乙酰半胱氨酸祛痰镇咳。重型、危重型病例及 2 例老年病例给予静注人免疫球蛋白, 可迅速提高患者血液中的 IgG 水平, 增强机体抗感染能力和免疫调节功能。9 例患者使用注射用胸

腺法新增强免疫能力, 刘心霞等^[19]建议免疫力低下及有相关适应证的人群, 可以遵医嘱使用, 本研究中使用胸腺法新为重型、危重型及外周 T 淋巴细胞下降的患者。

3.5.2 对症药物的不良反应监护 2 例患者在使用胸腺法新后出现不良反应, 1 例全身大面积的皮疹伴瘙痒, 1 例出现瘙痒。胸腺法新为细胞介素类药物, 说明书中不良反应未有显示出现皮疹等, 但不排除该药物可能引起相关的不良反应。在使用血液制剂时均要关注可能出现的一过性头痛、心慌、恶心等不适, 在输注液体时需缓慢输注。

4 结论

面对一种突发新型疾病, 在治疗的过程中存在很多不确定因素, 需要在摸索中寻求合适的治疗方法。本研究中 9 例出院患者入院时为轻型和普通型病例, 4 例患者联合使用 2 种抗病毒药物, 4 例患者联合使用 3 种抗病毒药物, 1 例患者序贯使用 4 种抗病毒药物, 治疗过程中抗病毒药物不良反应发生率高, 9 例出院患者均服用中药汤剂。

在抗病毒及对症治疗过程中, 需及时评估治疗疗效, 同时监测易引起不良反应的药物, 做好药学监护, 减轻或避免因药物导致的机体伤害。

REFERENCES

- [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(试行第六版)[S]. 2020.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [3] CHAN J F, YAO Y, YEUNG M L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12): 1-29.
- [4] CHU A M, CHENG V C, HUANG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [5] FALZARANO D, WIT E, RASMUSSEN A L, et al. Treatment with interferon-α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1313-1317.
- [6] GUAN W D, DU Q L, JIANG H M, et al. Comparison of

inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen Capsules on Middle East respiratory syndrome coronavirus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Guangdong Med J(广东医学)*, 2018, 39(23): 3454-3458.

- [7] JI X G, ZHAO Y H, ZHANG M, et al. The experimental study of the anti-SARS-CoV effect of arbidole [J]. *Pharm J Chin PLA(解放军药学学报)*, 2004, 4(3): 274-276.
- [8] OMRANI A S, SAAD M M, BAIG K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014 14(11): 1090-1095.
- [9] KEYAERTS E, VIJGEN L, MAES P, et al. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323(1): 264-268.
- [10] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. *Virology*, 2005 22(2): 69.
- [11] JIANG G G. Design and evaluation of drypowder for dry powder for inhalation of recombinant human interferon α-2b [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2005.
- [12] CHEN M, TONG R S, BIAN Y et al. Evidence-based Rapid Review on Possibility of Treatment of 2019-nCoV with Subcutaneous α-interferon [N/OL]. [2020-02] <http://www.yydbzz.com/CN/news/news771.shtml>
- [13] DONG J, XI X, DU Q et al. Progress in researches for chloroquine in anti-viral effects and its clinical application [J/OL]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, [2020-03] https://kns.cnki.net/kns/brief/default_result.aspx.
- [14] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020: pii: S0140-6736(20)30183-30185.
- [15] GUO D, GUO W G, LIU P Y, et al. Cardiovascular manifestations of 2019-nCoV infection [J]. *Chin Heart J(心脏杂志)*, 2020, 32(1): 1-3.
- [16] 罗伟, 魏茂刚, 魏海龙, 等. 重型新型冠状病毒肺炎合并糖皮质激素诱导糖尿病一例及糖皮质激素使用初探[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(2): 1-5.
- [17] 聂爱蕊, 郭中坤, 张雨, 等. 211 例血必净注射液不良反应的文献分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(11): 246-249.
- [18] CUI R, XIE Y J, ZHUO S Y, et al. Analysis of 28 cases adverse reaction cases reports caused by Xuebijing injection [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol(药物流行病学杂志)*, 2015, 24(11): 669-674.
- [19] LIU X X, SHEN P X, DU S, et al. Rational use and pharmaceutical care of thymosin immunomodulators for novel coronavirus pneumonia [J/OL]. *Her Med(医药导报)*, [2020-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200217.1417.002.html>.

收稿日期: 2020-02-18
(本文责编: 曹粤锋)