

■ 论著 ■

## 早期流感应用磷酸奥司他韦的疗效观察

赵湖珊 吕利雄 朱顺和 (上海第二医科大学附属仁济医院急诊科, 上海 200127)

**摘要** 目的:观察磷酸奥司他韦治疗早期流感的疗效。方法:100例符合早期流感标准的病例,随机分成两组,A组50例,磷酸奥司他韦75mg,每日2次口服,疗程2~5d;B组50例,常规对症治疗(新康泰克),疗程5~7d。结果:奥司他韦治疗组在第24h和第72h症状缓解率分别为38%和68%,明显高于对照组相应的18%和44%( $P<0.01$ )。且奥司他韦治疗减少了并发症发生率、抗生素应用量和家庭二代感染率,耐受性良好,未见严重不良反应。结论:磷酸奥司他韦作为抗流感病毒药物治疗国人早期临床流感较安全有效。

**关键词** 早期流感 奥司他韦 治疗

### The Efficacy and Safety of Oseltamivir in the Treatment of Early Influenza: a Case-controlled Study of 100 Consecutive Cases

Zhao Hushan Lu Lixiong Zhu Shunhe. (Department of Emergency, Affiliated Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127)

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy of oseltamivir in the treatment of early influenza. **Methods:** 100 patients with early clinic influenza were randomizedly divided into two groups. Control group received route symptom-relieve treatment includ oral kangtaike etc. Oseltamivir group received route treatment plus oral oseltamivir 75mg twice daily for 2-5 days. **Results:** The symptom-relieve rates at the 24,72 hour in oseltamivir group(38% and 68%) were significantly higher than that of controls(18% and 44%,  $P<0.01$  respectively). Compared with controls, oseltamivir treatment reduced further spread of influenza within household (4/121 vs 14/133,  $P<0.01$ ) and influenza complication (5 vs 12,  $P<0.05$ ). Oseltamivir treatment was well tolerated in all patients. No drug-related serious adverse events were reported in both groups. **Conclusion:** Oseltamivir is safe and effective as an antiinfluenza drug for treating early clinic influenza.

**Key Words** Influenza Oseltamivir Therapy

由于目前发热性疾病存在严重危害性,各大医院专门设立了发热门诊,而对于流行性感(简称流感)流行季节就诊的发热病人,正确判断流感及早期抗流感病毒治疗有助于减少患者不必要的心理和经济负担,减少不必要或过长的隔离时间,对医务人员也有保护作用<sup>[1]</sup>。

磷酸奥司他韦是首个口服有效的特异性流感病毒神经氨酸酶抑制剂,早期应用能有效缓解症状,缩短病程。国内尚未广泛应用,对其疗效认识也不充足,故做此研究观察疗效。

#### 1 资料与方法

1.1 临床资料 采用我院发热门诊在2003年12月~2004年3月病例,入组标准:流行季节门诊急诊上呼吸道感染,发热病人有符合流行性感冒的症状,发热 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ 以上,至少有两个下列症状:鼻卡他和(或)鼻塞,咽喉痛,咳嗽,肌痛,乏力,头痛,寒战和(或)出汗,出现上述症状不超过48h。排除标准:出现上述症状之后 $\geq 48\text{h}$ ;有细菌感染的高度可能性,白细胞 $>10.0 \times 10^9/\text{L}$ ,或分类中性粒细胞 $\geq 80\%$ ;有可能干扰受试者评估上述症状能力的痴呆或其他精神科疾病;怀孕或哺乳期妇女;有相对明确的证据

表明是其他非流感病毒感染;已经发现肺部阴影或感染体征。收集100例病人,制定随机数字表,采用随机、对照、开放的方法分组,观察磷酸奥司他韦组(A组),非磷酸奥司他韦组(B组)各50例,年龄在16~70岁之间,每日2次填写症状记录卡评分,症状使用4点等级(0为无症状,1为轻度,2为中度,3为严重且影响工作),同时记录体温,治疗用药,不良反应,继发性疾病和抗生素应用,家族中二代感染发生率,填写至症状消失或第10天回访。疗效标准:开始治疗为零点时间,每12h评分1次。缓解为体温 $<37.4^{\circ}\text{C}$ ,且保持24h或以上;症状缓解的定义为最终症状 $\leq 1$ (轻度),且保持24h或以上;恢复基础状态的定义为:症状或体温最终完全消失且保持24h或以上。

1.2 治疗方法 根据以上标准,A组给予口服奥司他韦75mg,2次/d,共2~5d;B组给予常规对症治疗,主要为新康泰克,共5~7d。入组时尽量不同时应用抗生素,有并发症时给予抗生素治病,以先锋6号,阿莫西林,来立信为主。

1.3 统计方法 参数资料以均数 $\pm$ 标准差表达,组内治疗前、后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用 $t$

检验,非参数资料以分数表达,等级资料比较应用 Redit 分析,非等级资料比较应用卡方检验。

## 2 结果

2.1 病例基本情况 入组患者性别、年龄、发病时间均在规定的范围内,A组为50例,B组为50例,入组体温症状评分均无显著差异。两组基础状态无显著差异,见表1。

2.2 治疗后48、72、96h,症状缓解率在奥司他韦组明显高于对照组,两组比较有显著差异,见表2。

表1 两组基础特征

| 组别    | 年龄(岁) | 性别比(男/女) | 发病时间 |
|-------|-------|----------|------|
| 对照组   | 37±18 | 23/27    | 10±7 |
| 奥司他韦组 | 42±23 | 25/25    | 9±6  |

表2 两组用药后症状缓解率(%)

| 组别    | 48h | 72h | 96h |
|-------|-----|-----|-----|
| 对照组   | 18  | 44  | 70  |
| 奥司他韦组 | 38* | 68* | 82* |

\*与对照组比较  $P<0.05$

治疗后,体温缓解时间奥司他韦组提前2.8d,平均症状缓解时间奥司他韦组提前2.7d,平均恢复基础状态时间奥司他韦组提前4.0d,见表3。

继发性疾病的发生率:支气管炎,A组10%,B组24%,两组比较  $P<0.05$ 。其他疾病如鼻窦炎,中耳炎,肺炎等均未发生。两组比较均有显著差异 ( $P<0.05$ )

抗生素应用率:A组16%,B组72%,两组比较  $P<0.05$ 。

家族成员中二代感染率:A组1个家族中发生1例,B组12个家族中发生14例。

2.3 不良反应 A组恶心2例,胃胀1例,胃痛1例。其中:1例第2次用药后缓解,2例停药后缓解,1例第7天缓解,均未中断用药,未予特殊治疗。B组无不适症状。

表3 两组平均恢复时间(d)

| 组别    | 体温缓解 | 症状缓解 | 恢复基础状态 |
|-------|------|------|--------|
| 对照组   | 4.1  | 4.7  | 8.1    |
| 奥司他韦组 | 1.3* | 2.0* | 4.1*   |

\*与对照组比较  $P<0.05$

## 3 讨论

流感是由流行性感冒病毒引起的急性呼吸道传染病,因病毒变异能力强,传播途径为呼吸道、人群普遍易感等特征,常引起局部或大流行,严重威胁人类健康,要求临床医师予以迅速识别处理,这在经受 SARS 和禽流感严峻考验的今天,更具有现实紧迫性。目前的病原学检测对个体病例的临床处理尚无价值。Zambon 等<sup>[2]</sup>和段佩若等<sup>[3]</sup>研究报道流感的

临床诊断和实验室诊断符合率约在77%~79%,故目前推荐为临床诊断标准。中华医学会呼吸病分会于2002年制定了《流行性感冒临床诊断和治疗指南(草案)》中指出:在流行季节,一个单位或地区或医院门诊出现大量“上呼吸道感染”患者,均表现为急性起病,全身中毒症状明显,上呼吸道症状轻微者,在排除其他疾病时就可作出流感拟诊,以期得到迅速处理<sup>[4]</sup>。

以往临床上缺乏有效的抗病毒治疗手段,利巴韦林对流感病毒基本无效,金刚烷胺类只对甲型流感有一定效果,易耐药,毒性大,临床很少应用。开发方便使用有效的抗流感病毒药物,抑制病毒复制传播排出,防止病情严重化和减少传染性,成为当务之急。奥司他韦是 FDA 批准的第一个口服有效的神经氨酸酶抑制剂,其构造与神经氨酸酶的过渡态相似,能竞争性地与流感病毒神经氨酸酶的活性位点结合,而流感神经氨酸酶的活性位点的氨基酸序列高度保守,早期应用可明显抑制各型流感病毒包括变异病毒株的活性,使病毒难以完成释放,并促进已释放的病毒相凝聚,继而死亡<sup>[5]</sup>。

本次研究结果表明在国人流感季节中流感早期48h内应用磷酸奥司他韦,与对照组比较体温、疾病症状持续时间、恢复基础状态的时间均有明显缩短(疾病的严重程度各症状总评分也有明显的好转),继发性疾病和抗生素应用、家族二代感染率均有减少。它与对症治疗组比较,是一种有效的抗流感病毒药物。尽管它的恶心、胃部不适等胃肠道刺激症状较对照组要高,但可自行恢复,故需在进食后服用,并不影响治疗的效果。在观察中尚未发现其他系统的损害。

总之,奥司他韦治疗国人早期流感较安全有效,可加快患者的身体恢复并提高生活的质量。

## 参考文献

- 1 邓伟吾. 流行性感冒早期诊断的重要性. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(11):645~646.
- 2 Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of Influenza in the community - relationship of clinical Diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med, 2001, 161: 2116~2122.
- 3 段佩若,张励力,张容惠,等. 青年人群呼吸道感染患者病毒抗原的检测. 中华传染病杂志, 2001, 19(5):304~305.
- 4 中华医学会呼吸病分会. 流行性感冒临床诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2003, 25(2):66~68.
- 5 Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. JAMA, 2000, 283(8):1016~1024.