

临床药师参与 COVID-19 患儿抗病毒治疗的药学监护

宋晓兵, 吴庆荣(赣南医学院附属赣州市第五人民医院, 江西 赣州 341000)

摘要: 目的 通过参与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患儿的药物治疗实践, 探讨临床药师参与 COVID-19 患儿的治疗和开展药学监护的方法。方法 临床药师运用药学专业知识和最新的临床研究证据, 参与和协助临床调整治疗方案, 并对患儿家属进行用药教育。结果 临床药师积极参与 COVID-19 患儿治疗过程的药学监护, 及时发现患儿的药物治疗问题, 提出合理化建议, 并取得明显成效。结论 临床药师参与 COVID-19 患儿药物治疗方案的制订, 找到了融入临床治疗团队的切入点, 将理论知识和临床实践相结合, 优化药物治疗方案, 既可提高临床药物治疗水平, 又能提高患儿用药的安全性、有效性。

关键词: 临床药师; 新型冠状病毒肺炎; 抗病毒治疗; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)04-0390-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.002

引用本文: 宋晓兵, 吴庆荣. 临床药师参与 COVID-19 患儿抗病毒治疗的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 390-393.

Pharmaceutical Care Practice of Clinical Pharmacist Participating in Antiviral Therapy for Children with COVID-19

SONG Xiaobing, WU Qingrong(*The Ganzhou Fifth People's Hospital Affiliated to Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the method of clinical pharmacists involved in the treatment of children with COVID-19 and pharmaceutical care, through the practice of drug treatment in children with COVID-19. **METHODS** The clinical pharmacists used the professional knowledge of pharmacy and the latest clinical research evidence to participate into the pharmaceutical care for one child with COVID-19, participated and assisted the clinic to adjust the treatment regimen, and administered education to the family members of the child. **RESULTS** Clinical pharmacist actively participated in the pharmacy care of child with COVID-19, timely detection of problems of drug use and could promote rational drug use in the clinic to achieve obvious results. **CONCLUSION** Clinical pharmacist participated in the formulation of drug treatment plan for child with COVID-19, and find an entry point into the clinical treatment team. Combining the theoretical knowledge and clinical practice can not only optimize the medication regimen and improve the level of clinical drug treatment, but also improve children's medication safety and effectiveness.

KEYWORDS: clinical pharmacists; COVID-19; antiviral therapy; pharmaceutical care

新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 系指 2019 新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病。针对新型冠状病毒感染的肺炎疫情, 国家卫健委发布了诊疗方案指南——《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》, 并及时进行相关修订。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版修订版)》^[1]指出, 儿童为新冠病毒的易感人群, 且尚未确认有效的抗病毒药物, 可试用 α -干扰素、蛋白酶抑制剂洛匹那韦/利托那韦, 或可加用核苷类利巴韦林等; 但儿童因特殊生理原因, 与成人相比有较大区别, 特别是抗病毒药物的品种选择以及剂量使用问题。本研究是通过临床药师参与 1 例 COVID-19 患儿的治疗过程, 及时发现患儿的治疗药物, 并针对性地提出合

理性建议, 促进药物治疗效果, 缩短住院时间, 保障患儿用药安全。

1 病史资料

1.1 病史

患儿, 女, 4 岁 3 个月, 2020 年 2 月 6 日入院, 因“发热, 咳嗽 3 d”入院, 其父已确诊为 COVID-19; 患儿于 2 月 3 日发热, 最高达 39.5 °C, 伴手足冰冷, 并阵发性咳嗽, 喉中有痰, 伴有喘息, 无抽搐、发绀、呼吸困难, 自行服用“小儿感康颗粒、柴桂退热颗粒”效果欠佳, 曾到外院门诊予以药物治疗(具体不详), 症状稍缓解; 2020 年 2 月 6 日再次发热, 表现为精神疲倦、乏力; 至赣南医学院附属赣州市第五人民医院发热门诊就诊, 胸部 CT 提示病

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划项目(20187268)

作者简介: 宋晓兵, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0797)8131261

E-mail: gzwyw@126.com

病毒性肺炎，当日收治入院。

1.2 入院查体

体温 37.4 °C；脉搏每分钟 118 次；呼吸每分钟 32 次；血压 104/65 mmHg；体质量 14 kg；神志清，发育正常，口唇无发绀，咽部稍充血，双肺听诊呼吸音粗，闻及干湿性啰音，肝脾肋下未触及。生理反射存在，病理反射未引出。

1.3 辅助检查

2020 年 2 月 6 日，胸部 CT 提示两肺斑片状高密度影，考虑病毒性肺炎；咽拭子新冠病毒核酸检测为阳性，咽拭子甲型流感病毒核酸检测为阴性。实验室检查：血常规 WBC $8.06 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性细胞比率 41.2%，淋巴细胞比率 50.6%，血小板 $205 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $109 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，超敏 CRP $50.34 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，降钙素原 $0.628 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；肝功能：碱性磷酸酶 $295.3 \text{ U} \cdot L^{-1}$ ，乳酸脱氢酶 $307.8 \text{ U} \cdot L^{-1}$ 。

1.4 入院诊断

患儿 2020 年 2 月 6 日入院被诊断为 COVID-19。

1.5 治疗过程

患儿入院后因炎症指标较高，考虑到病毒感染，立即给予洛匹那韦/利托那韦片，重组人干扰素 α -2b 注射液雾化吸入，氨溴索化痰，硫酸特布他林雾化液、吸入用布地奈德混悬液及吸入用异丙托溴铵雾化吸入对症支持治疗。治疗第 3 天(2 月 8 日)，患儿仍发热，热峰 39.8 °C，出现中度腹泻，当日血常规：超敏 CRP $70.41 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；WBC $10.06 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性细胞比率 50.5%，淋巴细胞比率 41.1%；停用洛匹那韦/利托那韦片，给予妈咪爱调节肠道菌群，给予加用静脉注射利巴韦林 0.1 g qd(2 月 8 日—2 月 12 日)；加用人免疫球蛋白 10 g qd(2 月 8 日—2 月 10 日)；干扰素雾化剂量增加至 200 万 IU(2 月 8 日—2 月 12 日)；调整用药方案后，患儿退热，多次监测血常规提示白细胞正常，CRP 逐步下降。治疗第 5 天(2 月 10 日)，患儿不再发热，咳喘减轻，肺部体征较前好转，复查咽拭子新冠病毒核酸检测为阴性；复查胸部 CT 提示病灶较前吸收好转；治疗第 7 天(2 月 12 日)，复查咽拭子新冠病毒核酸检测第 2 次阴性；复查超敏 CRP $3.17 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，降钙素原 $<0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ；精神正常，已达 COVID-19 患者出院标准，于 2 月 13 日痊愈出院。

1.6 出院诊断

COVID-19 患者出院标准：体温恢复正常至少

3 d 的儿童，呼吸道症状明显改善，并完成了 2 次连续的呼吸道致病性核酸阴性试验(采样间隔至少为 1 d)。如有必要，建议出院后隔离 14 d。

2 抗病毒治疗的药学监护

2.1 初始抗病毒治疗方案

患儿被诊断为 COVID-19，由于炎症指标偏高，给予抗病毒治疗(洛匹那韦/利托那韦片 1 片 bid；雾化吸入重组人干扰素 α 2b 注射液 100 万 IU bid)。临床药师认为由于洛匹那韦/利托那韦片在儿童用药的有效性和安全性尚待确定，加上患儿口服用药的依从性较差，且可能出现的不良反应较大，当前患者体症情况尚可，建议医师不使用洛匹那韦/利托那韦片，未被采纳。

2.2 抗病毒治疗方案的调整

患儿在使用初始抗病毒方案治疗期间，出现不愿吃药且不配合雾化等情况，患儿仍有发热迹象，热峰 39.8 °C，超敏 CRP $70.41 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，中度腹泻；临床药师查阅相关资料，再次建议停用洛匹那韦/利托那韦片，加用利巴韦林 0.1 g qd 抗病毒治疗，加用人免疫球蛋白 10 g qd 增强免疫治疗，重组人干扰素 α 2b 注射液增加至 200 万 IU 雾化吸入。医师采纳临床药师的建议。

2.3 药学监护

2.3.1 疗效监护 主要检测患者的呼吸道症状、体温、炎症指标及胸部 CT 显示病灶吸收情况等指标来判断疗效，亦或通过新冠病毒核酸检测是否转阴来判断。且患儿体温下降或不发热、咳嗽咳痰减少都是治疗有效的较早体现，而影像学的表现有时可能出现滞后。如果症状没有好转，可以推迟复查核酸，调整治疗方案，等症状和指标好转后再送检。

2.3.2 不良反应监护 ①洛匹那韦/利托那韦片不良反应较多，最常见的为消化道反应，如腹泻、恶心，反应较大时应停药。本例患儿服用洛匹那韦/利托那韦片后出现腹泻，及时停药并给予微生物生态制剂调节肠道菌群；②重组人 α -2b 干扰素雾化吸入良好，耐受性高，且不良反应少，偶见低热，无需特殊处理；③利巴韦林最常见的不良反应为溶血反应，大剂量可致心肌损害；贫血患儿不推荐使用，因此使用期间定期复查血常规；④因 1 d 需做多次雾化，可能对口腔黏膜、咽喉、胃肠道有刺激，可能出现呕吐、恶心等反应，需要监护患儿。

2.3.3 用药教育 ①跟患者家属交待抗病毒药物

可能出现的不良反应,需特别关注消化道症状的出现;②雾化治疗时,建议患儿采用坐位或者半坐位姿势,而不是平躺,由于患儿胸腔容积较小,采用卧位姿势易导致患儿胸腔容积变得更小,当进行药物雾化治疗时,肺内药物沉积少而影响到雾化治疗效果。雾化时间5~15 min为宜,雾化不宜太强,雾化过强易刺激患儿气道。③雾化后,气道被湿化,痰液也会被稀释,此时最好排痰,家长应通过拍背来促使患儿痰液排出。④布地奈德为糖皮质激素,雾化后需及时给患儿漱口,以免出现口腔真菌感染。

3 讨论

COVID-19 最新诊疗方案及文献^[1-2]指出,儿童及婴幼儿也为新冠病毒易感人群,易发病,但病情多较轻。目前尚无儿童使用的疗效确切的抗病毒药物,可试用:① α -干扰素雾化,洛匹那韦/利托那韦片、阿比多尔、利巴韦林等抗病毒药物治疗;②人免疫球蛋白增强免疫治疗,糖皮质激素抗炎、肠道微生态制剂调节剂对症治疗。成人COVID-19 抗病毒治疗需采用1种或者多种抗病毒药物联用,但对儿童来说,多种抗病毒药物联用需根据儿童生理情况谨慎使用,以防抗病毒药物不良反应叠加,给治疗带来困难^[3-4]。

3.1 干扰素的雾化剂量及注意事项

干扰素具有广谱抗病毒、增强机体免疫力的作用,能够限制病毒复制和扩散,较广泛应用于常见呼吸道疾病的抗病毒治疗^[5-6],雾化吸入不良反应也较少,且重组人干扰素 α -2b 雾化治疗小儿呼吸道病毒感染性疾病的疗效显著^[7-10],不仅能缓解临床症状及体征,还能缩短住院时间。但对于干扰素雾化吸入剂量问题,湖南省医学会临床药专业委员会指南^[4]指出:①轻型患者给予每次10万~20万 $\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$;②重型患者给予每次20万~40万 $\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天2次,连续使用5~7 d。结合部分相关文献^[7,9],临床药师最终提出本例患儿给予“每次100万 IU ,每天2次”的给药频次合理,但剂量偏小,按体质量加到每次200万 IU ,被临床医师采纳。由于部分厂家 $\text{IFN-}\alpha$ 2b 辅料中含有防腐剂苯甲醇,若雾化易造成呼吸道黏膜损伤,同时可诱发哮喘发作,故不建议含有防腐剂的 $\text{IFN-}\alpha$ 2b 进行雾化^[4]。同时注意因配伍导致雾化后冷凝液中药物结构发生改变,干扰素不可与某些酶(如糜蛋白酶)及异丙托溴铵合用^[10]。本例中同时开具复方

异丙托溴铵溶液进行雾化吸入,临床药师告知医师和护士二者不能混合雾化,雾化时间需至少间隔1~2 h,且每次雾化之间需进行漱口后才能使用。

3.2 洛匹那韦/利托那韦片的用药依从性及不良反应处理

洛匹那韦/利托那韦片(200 mg/50 mg)儿童推荐剂量:体质量7~15 kg, $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}/3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;每日2次,疗程为1~2周^[3-4]。本例患儿体质量为14 kg,根据体质量每次给予1片 bid,该药为混合制剂,建议整片吞咽而不能咀嚼、掰开或压碎;患儿如果年龄过小,用药依从性较低,会影响治疗效果。临床药师应通过多种方式对家属和患儿做好相关洛匹那韦/利托那韦片用药教育,嘱咐家属若患儿出现腹泻、恶心等症状及时汇报,嘱咐医师在开具洛匹那韦/利托那韦片时可开具肠道微生态调节剂(如妈咪爱、蜡样芽孢杆菌等制剂)预防或者治疗腹泻等消化道症状,出现严重腹泻时及时补充电解质,以防出现电解质紊乱,必要时可停药^[11]。

3.3 利巴韦林的选用

本案例中,患儿治疗第3天时仍发热,温度为 $39.8\text{ }^{\circ}\text{C}$,同时出现中度腹泻,临床药师认为当前抗病毒治疗效果不佳,主要原因是没有正确地服用洛匹那韦/利托那韦片(患儿不愿意整片送服,其母碾碎后服用),建议停用洛匹那韦/利托那韦片,改用利巴韦林注射液+干扰素继续进行抗病毒治疗,同时加用人免疫球蛋白增强免疫力。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》推荐利巴韦林抗病毒治疗,但剂量只有成人推荐剂量,笔者查阅相关文献发现^[6,12-14],利巴韦林可用于治疗小儿病毒性肺炎,且连续使用利巴韦林5~10 d ($10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)能有效抑制炎症反应,改善患儿肺功能和感染症状,疗效显著且安全性高。使用利巴韦林抗病毒治疗后,患儿体温逐渐正常,炎症指标逐步下降,说明此方案治疗有效。有文献^[15-16]指出,大剂量使用利巴韦林可能出现贫血、中枢神经系统毒性和电解质紊乱等不良反应,故治疗期间要密切监测患儿电解质及血常规,临床药师也要协助做好不良反应监测。

4 小结

COVID-19 患儿药学监护的重点是抗病毒药物的选择及剂量调整,难点是用药教育及不良反应监护,临床药师要积极学习指南、文献推荐的各种药物知识,及时掌握 COVID-19 的药物治疗

方法,协助医师调整抗病毒治疗方案,利用现有文献做好超说明书用药备案和患者知情同意,监测药物治疗疗效及不良反应,在 COVID-19 治疗中发挥作用,在医疗团队中实现自己的价值。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第五版修订版)(国卫办医函 103 号)[S/OL]. [2020-01-28]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/29/content_5472893.htm.
- [2] CHEN Z M, FU J F, SHU Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [J]. *World J Pediatr*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
- [3] 姜毅,徐保平,金润铭,等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第一版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(2): 81-85.
- [4] 湖南省药学会、湖南省医学会临床药学专业委员会. 新冠肺炎诊疗方案药物信息汇编(第一版)[G]. [2020-02-23]. <http://lcyx.hnma.org.cn/InfoShow.asp?id=214>.
- [5] 洪建国,陈强,陈志敏,等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4): 265-269.
- [6] 张雅楠,李凤鸣. 小儿病毒性肺炎治疗措施分析[J]. *中外医学研究*, 2013(27): 135.
- [7] LI L H, HUANG Q F, DAI W Q, et al. Comparative study for clinical effect in treating children with viral pneumonia of aerosol inhalation of different doses of recombinant human interferon $\alpha 2b$ injection [J]. *Pract J Cardiac Cerebral Pneumal Vascul Dis*(实用心脑血管肺血管病杂志), 2017, 25(8): 86-89.
- [8] 梁婷雯,曾琴,郭忠蓉,等. 干扰素联合布地奈德雾化吸入法治疗对病毒性肺炎患儿的临床疗效及对血清 IL-6 的影响 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2018, 11(4): 476-478.
- [9] 刘玉环,彭丽,周兰芝,等. 重组人干扰素 $\alpha-2b$ 在婴幼儿呼吸道疾病中的应用探讨[J]. *中国妇幼保健杂志*, 2015, 30(26): 4485-4487.
- [10] WANG B, CHENG T, LU C, et al. Study on atomization compatibility between recombinant human interferon alpha 2b and atomization inhalation drugs for children [J]. *Chin J Obstetrics Gynecol Pediatr(Elec Ed)*(中华妇幼临床医学杂志: 电子版), 2017, 13(4): 474-481.
- [11] 张笑影,刘正印,李太生. 洛匹那韦/利托那韦抗人类免疫缺陷病毒的临床应用进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(35): 2893-2896.
- [12] 张廷义. 炎琥宁联合利巴韦林静脉滴注治疗小儿病毒性肺炎的疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国现代药物应用杂志*, 2014(14): 109-111.
- [13] 黄艳春,毛开新. 喜炎平联合利巴韦林静滴治疗小儿病毒性肺炎临床观察[J]. *山东医药杂志*, 2015, 55(31): 58-59.
- [14] LI J H, DENG Y, LAN D L, et al. Clinical trial of ribavirin injection combined with qingkailing injection in the treatment of children with virus pneumonia [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2017, 33(3): 262-264.
- [15] MOMATTIN H, MOHAMMED K, ZUMLA A, et al. Therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus(MERS-CoV)-possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy [J]. *Int J Infect Dis*, 2013(17): e792-e789.
- [16] KOREN G, KING S, KNOWLES S, et al. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug [J]. *CMAJ*, 2003, 168(10): 1289-1292.

收稿日期: 2020-02-16
(本文责编: 蔡珊珊)