

· 现场流行病学调查热点报告 ·

江苏省苏州市 2009—2010 年甲型 H1N1 流感住院病例抗病毒药物使用情况调查

查日胜 张钧 陈立凌 朱保平 张丽杰

主要发现:2009 年 6 月至 2010 年 3 月在苏州市 3 家市级医院甲型 H1N1 流感住院病例中,有 98% 的病例使用过抗病毒药物,其中 92% 曾使用神经氨酸酶抑制剂——奥司他韦治疗,但仅有 18% 是在发病后 2 d 内开始使用。患者就诊延迟、医生误诊、等待实验室检测及结果反馈等因素导致奥司他韦未能及时使用。

公共卫生意义:神经氨酸酶抑制剂在流感病例发病后 48 h 内使用效果最好,发病 48 h 后虽然也可以使用,但效果大大降低。因此,应尽量在病例发病早期使用,且要针对需要的人群使用,以减少药物浪费。需要开发甲型 H1N1 流感病毒的快速检测技术,提高医疗机构自身的检测能力,缩短病例确诊的时间,以便早期用药,及时控制病情。

【摘要】 目的 了解甲型 H1N1 流感大流行期间流感住院病例抗病毒药物使用情况及存在的问题。**方法** 选择苏州市 3 家市级医院,查看 2009 年 6 月至 2010 年 3 月甲型 H1N1 流感大流行期间住院治疗的甲型 H1N1 流感病例的病历资料,了解抗病毒药物的使用情况及有关信息。**结果** 98% (222/226) 的甲型 H1N1 流感住院病例在住院期间使用过抗病毒药物,其中 92% (205/222) 使用过神经氨酸酶抑制剂——奥司他韦,但仅 18% 是在发病后 2 d 内开始用药。未发现医院对住院甲型 H1N1 流感病例使用金刚烷胺、金刚乙胺等抗病毒药物。对医生进行访谈发现,就诊延迟、医生误诊、等待实验室检测与结果反馈等因素影响奥司他韦的及时使用。**结论** 在甲型 H1N1 流感大流行期间,苏州市 3 家市级医院绝大多数住院病例使用了奥司他韦,但药物使用及时性差。需要开发甲型 H1N1 流感病毒的快速检测技术,提高医生的诊断水平,以缩短病例诊断时间,提高用药的时效性,改善这类抗病毒药物的使用效果。

【关键词】 甲型 H1N1 流感; 抗病毒药物; 奥司他韦

The use of antiviral drugs in treating novel influenza A (H1N1) inpatients in Suzhou city, Jiangsu province, China, 2009–2010 ZHA Ri-sheng^{1, 2}, ZHANG Jun¹, CHEN Li-ling¹, ZHU Bao-ping², ZHANG Li-jie². 1 Suzhou Center for Disease Control and Prevention, Suzhou 215004, China; 2 Chinese Field Epidemiology Training Program (CFETP), Chinese Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: ZHANG Li-jie, Email: zhang_li_jie@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the use of antiviral drugs in treating the hospitalized patients of novel influenza A (H1N1) in Suzhou city during the 2009–2010 influenza pandemic, so as to make the proper use of antiviral drugs during influenza epidemics. **Methods** We selected 3 municipal hospitals and reviewed the medical records of hospitalized patients suffered from novel influenza A (H1N1) during June 2009 to March 2010, to gather antiviral use and other related information. **Results** 98% (222/226) of the hospitalized patients received antiviral treatment. Among them, 92% (205/222) were given the neuraminidase inhibitor oseltamivir. However, only 18% of the patients who received oseltamivir were given the treatment within 2 days after the onset of the illness. Amantadine and rimantadine were not used for any of the hospitalized patients. Through interview on the physicians, we identified that delay in seeing care, misdiagnosis, delay in laboratory diagnosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.014

作者单位: 215004 江苏省苏州市疾病预防控制中心(查日胜、张钧、陈立凌); 中国疾病预防控制中心中国现场流行病学培训项目(查日胜、朱保平、张丽杰)

查日胜、张钧同为第一作者

通信作者: 张丽杰, Email: zhang_li_jie@hotmail.com

were factors affecting the timely use of oseltamivir. **Conclusion** The majority of the hospitalized patients suffered from novel influenza A (H1N1) in the three municipal hospitals received oseltamivir treatment. However, in most occasions the drug was not used timely. Techniques of rapid detection and diagnosis for novel influenza A (H1N1) virus should be developed, and the diagnostic capabilities of the physicians improved, to increase the effectiveness of these antiviral drugs.

[Key words] Novel influenza A (H1N1); Antiviral drug; Oseltamivir

甲型H1N1流感病毒对神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物奥司他韦、扎那米韦敏感,而对金刚烷胺和金刚乙胺耐药。因此,神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物是治疗甲型H1N1流感的特效药。神经氨酸酶抑制剂应在发病后尽早(48 h内)使用^[1],早期使用效果更佳。为了解2009—2010年甲型H1N1流感大流行期间苏州市流感住院病例抗病毒药物使用情况,发现存在的问题,指导今后发生流感流行时抗病毒药物的应用,开展本次调查。

对象与方法

1. 调查对象:2009年6月至2010年3月在苏州市3家市级医院住院治疗的甲型H1N1流感确诊病例。该3家医院是苏州市在甲型H1N1流感大流行期间收治病例的主要医院,收治的病例数占同期全苏州市的70%。

2. 调查内容:甲型H1N1流感住院病例的一般信息、发病、诊断、入院时间、临床症状、并发症、使用的抗病毒药物种类及时间等。

3. 调查方法:从3家医院病案室调阅住院治疗的甲型H1N1流感确诊病例的病历,从疾病监测信息报告管理系统查阅传染病报告卡,采用统一的调查表摘录相关信息。

4. 统计学分析:采用Epi Info 3.5软件建立数据库并进行数据录入,采用Excel 2010进行统计分析。

结 果

2009年6月至2010年3月苏州市3家市级医院共收治甲型H1N1流感住院确诊病例238例,实际调查到226例(调查率95%),其中危重病例42例(19%)、重症病例162例(72%)、轻症病例22例(9.7%)。病例从发病至入院的时间为0~21 d($M=5$ d),发病至实验室确诊间隔时间为0~23 d($M=6$ d),入院至实验室确诊时间为-5~12 d($M=1$)。

226例甲型H1N1流感住院病例中,98%(222例)在住院期间使用过抗病毒药物,使用的抗病毒药物种类共有7种,其中71%(157/222)的病例只使用过1种。在使用过抗病毒药物的222例病例中,92.0%(205例)的病例使用过神经氨酸酶抑制剂奥

司他韦;30.0%(66例)的病例使用过重组人干扰素;使用中药类冲剂的2例(0.9%);医生未给病例开过金刚烷胺和金刚乙胺类药物,但1例住院后自行服用过自备的金刚烷胺类药物(表1)。

表1 2009—2010年苏州市222例甲型H1N1流感住院病例使用的抗病毒药物种类

抗病毒药物	病例数	比例(%)
奥司他韦	205	92.0
重组人干扰素	66	30.0
更昔洛韦	11	5.0
利巴韦林	9	4.1
中药冲剂	2	0.9
阿昔洛韦	1	0.5
扎那米韦	1	0.5
金刚烷胺类	1	0.5

住院危重病例使用奥司他韦的比例为100%,重症病例为89%,轻症病例为86%。在使用过奥司他韦的205例病例中,使用奥司他韦距离发病时间为0~21 d($M=5$ d)(图1),在发病后2 d内使用的仅占18%(36/205)。住院危重病例中只有17%在发病后2 d内使用,重症病例该比例为13%,轻症病例中发病后2 d内使用的比例占58%。

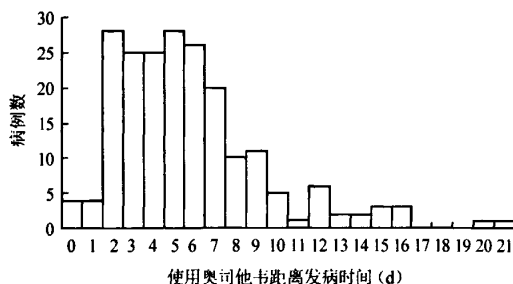


图1 2009—2010年苏州市205例甲型H1N1流感住院病例使用奥司他韦距离发病时间的分布

205例使用奥司他韦的病例中,40%(83例)在实验室确诊之前开始使用,45%(93例)在确诊当天开始使用,14%(29例)在确诊后才开始使用。

通过对22名临床医生和12名疾病预防控制机构人员访谈发现,住院病例未能在发病后2 d内及时使用奥司他韦的原因主要包括患者就诊延迟、发病后未及时治疗、就诊时距发病已超过2 d及医生误诊;甲型H1N1流感症状与季节性流感相似,部分病例发病后被当成普通流感或其他呼吸道疾病进

行治疗;等待实验室检测及结果反馈。3家医院均无甲型H1N1流感病毒检测资质,采集的病例标本需送至苏州市疾病预防控制中心检测。从患者就诊、采样、送检,直至检测、结果反馈,需要等待一定时间。另外,药物的使用也受患者病情变化的影响。少数患者初期病情较轻,未给予奥司他韦,病情加重后再使用其治疗。

讨 论

本次调查发现,苏州市3家市级医院在流感大流行期间对住院病例治疗主要使用神经氨酸酶抑制剂奥司他韦,但药物使用及时性差。

文献显示,甲型H1N1流感病毒对神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物敏感。在使用奥司他韦治疗流感时,发病后越早使用效果越好,应尽可能在发病后48 h内使用^[2-6]。美国调查255例住院甲型H1N1流感病例发现,82%(208例)曾使用过神经氨酸酶抑制剂,其中47%是在发病后2 d内开始用药^[7]。本次调查发现,在使用过奥司他韦的住院病例中,发病后2 d内开始使用奥司他韦的比例仅占18%,发病至使用奥司他韦的时间为 $M=5$ d。这大大降低了奥司他韦的治疗效果,在大流行这种特殊时期,对本来就短缺的药物来说是一种浪费。

神经氨酸酶抑制剂类药物不仅对甲型H1N1流感病毒有效,也是治疗季节性流感的有效药物^[8]。在美国,奥司他韦和扎那米韦是2010—2011年流感流行季节美国FDA批准并推荐使用的2种抗流感病毒药物^[9]。在季节性流感发病早期使用这类药物,可以减少疾病严重程度,缩短病程,并通过减少病毒的排出而降低患者的传染性。因此本研究不仅总结了苏州市甲型H1N1流感诊疗过程中存在的经验教训,而且对下一个季节普通流感的防治也有重要指导意义。

由于神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物储存量较少,加上本次流感大流行的早期无法预测其流行强度和严重度,因此国家在制订诊疗方案中提出,该药物建议主要用于确诊甲型H1N1的病例,而且轻症无合并症的病例不建议积极使用。然而,绝大多数病例确诊时离发病时间已经超过2 d,且从轻症发展成重症一般也需要2~3 d的时间。这可能是导致神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物延迟使用的重要原因之一。要解决这个问题,首先需要加强快速诊断。目前国际上流感快速诊断的时间最快已经缩短到数

分钟。如果能够推广这些快速诊断技术,就可以大大降低从发病到诊断的时间,医生也就可以更有效地使用神经氨酸酶抑制剂类药物。其次,需要探索该病发展成重症的危险因素,在早期识别可能会发展成重症的病例,以此信息指导临床用药。

本次调查存在局限性。一是只调查了苏州市3家市级医院,因此在将本调查的结果进行外推时要小心谨慎;二是本调查属回顾性调查,部分病历存在书写不够清楚,间隔时间等数据未精确到小时,因此分析结果精确性可能受到了一定影响。

(感谢中国现场流行病学培训项目国际顾问Dr. Robert E. Fontaine、苏州市疾病预防控制中心沈韬对本文做出的重要贡献)

参 考 文 献

- [1] Ministry of Health. Novel influenza A (H1N1) treatment program (2010 edition). (in Chinese)
卫生部. 甲型H1N1流感诊疗方案(2010年版).
- [2] Anne Moscona. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1363-1373.
- [3] Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 123-129.
- [4] Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339: b5106.
- [5] American Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> [cited 2010.10.22].
- [6] Li LY, Cai BQ, Wang MZ, et al. A multi-center study of efficacy and safety of oseltamivir in treatment in naturally acquired influenza. *J Intern Med*, 2001, 40(12): 838-842. (in Chinese)
李龙芸,蔡柏蔷,王孟昭,等. 磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的多中心临床研究. *中华内科杂志*, 2001, 40(12): 838-842.
- [7] Skarbinski J, Jain S, Bramley A, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States—September-October 2009. *cid.oxfordjournals.org* [cited 2011.1.27].
- [8] Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners, 2010-11. www.ammi.ca/pdf/UseOfAntiviralDrugs.pdf.
- [9] American Centers for Disease Control and Prevention. 2010-2011 Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> [cited 2011.1.28].

(收稿日期:2011-01-28)

(本文编辑:张林东)