

《新英格兰医学杂志》：抗艾滋药物未能缩短新冠患者病情改善时间

谢欣 界面新闻 4 days ago



图片来源：图虫

记者：谢欣 编辑：许悦

//

但这并不就意味着，与常规治疗相比，新冠病毒感染者在使用洛匹那韦/利托那韦治疗后毫无获益。

//

3月19日，由北京中日医院和武汉金银潭医院合作共同完成的全球第一项新冠肺炎COVID-19的随机对照临床试验结果在《新英格兰医学杂志》（NEJM）上在线发表。

该临床试验旨在研究洛匹那韦/利托那韦（克力芝）治疗重症新冠肺炎（COVID-19）的临床效果。这也是新冠病毒疫情暴发以来，世界顶级医学杂志首次发表治疗新冠肺炎的临床试验结果，同期配发的NEJM社论称赞中国的研究者们，在如此困难的疫情暴发之际进行的临床试验为英勇之举。

这项临床试验的英文缩写为LOTUS China (Lopinavir Trial for Suppression of SARS-Cov-2 in China)，通讯作者为中日友好医院曹彬教授、武汉市金银潭医院院长张定宇、中国工程院王辰院士。第一作者还有首都医科大学呼吸病学系王业明博士，中日临床医学研究所范国辉。

根据曹彬透露，今年1月初在金银潭医院参加救治时，首先想到了法匹拉韦作为候选药物，随后又筛选出洛匹那韦/利托那韦和瑞德西韦两个药物，考虑到临床可及性（法匹拉韦与瑞德西韦当时在中国尚未上市）问题，选择首先对洛匹那韦/利托那韦开展临床试验。

洛匹那韦/利托那韦是一款艾滋病老药，为新冠病毒疫情爆发后最早被指出“可能有效”的药物。

不过，研究结果显示，在重症COVID-19成人住院患者中，与常规治疗相比，未观察到洛匹那韦/利托那韦治疗获益，这主要体现在与单独采用常规支持治疗相比，在常规治疗的基础上加用洛匹那韦/利托那韦并未出现临床状况改善或死亡率降低。但在一些次要的临床指标，以及改良意向治疗分析中，使用洛匹那韦/利托那韦的患者显示出了临床获益。

早在2月22日，上海公卫中心也曾发表研究，称未发现克力芝/阿比多尔治疗新冠肺炎作用，但当时也同时表示研究效力存疑。

北京中日医院和武汉金银潭医院合作共同完成的这组试验，共纳入了199例实验室确诊的SARS-CoV-2感染患者，99例患者被随机分配至洛匹那韦/利托那韦组，100例被分配至常规治疗组，洛匹那韦/利托那韦组患者接受14天的每天两次洛匹那韦/利托那韦（400 mg/100 mg）治疗。研究团队表示，由于来不及制备安慰剂，所以本次试验未能采用双盲法。

患者中位年龄为58岁，60.3%的患者为男性。出现症状和随机分组的中位间隔时间为13天，在人口统计学特征、基线实验室检查结果、等级量表评分分布情况或入组时的NEWS2评分方面，两组间无重要差异。试验期间，洛匹那韦/利托那韦组33.0%的患者和常规治疗组35.7%的患者接受了全身糖皮质激素治疗。

试验的主要终点是至临床状况改善的时间，即将患者病情分为一个7分等级量表，观察患者从随机分组时至量表得分改善2分、或至出院的时间（以先发生的一项为准）。

7分等级量表包括：1. 未住院，且可继续从事日常活动；2. 未住院，但无法继续从事日常活动；3. 住院治疗，不需要吸氧；4. 住院治疗，需要吸氧；5. 住院治疗，需要经鼻高流量氧疗、无创机械通气或这两者；6. 住院治疗，需要ECMO、有创机械通气或这两者均需要；7. 死亡。这也是世界卫生组织研发蓝图（R&D Blueprint）专家组推荐的终点。

其他临床结局还包括，在第7日和第14日时采用7分等级量表评估的临床状况、28日死亡率、机械通气持续时间、生存者的住院时长以及从治疗开始至死亡的时间。病毒学指标包括随时间推移，检出病毒RNA的患者比例以及病毒RNA滴度曲线下面积（AUC）测定值。

由于3患者在随机分组后24小时内死亡，2例患者的主治医师拒绝开出洛匹那韦/利托那韦，实际上共有94例患者接受了洛匹那韦/利托那韦治疗。

结果显示，在主要终点，即临床状况改善的时间上，洛匹那韦/利托那韦治疗与常规治疗无差异。洛匹那韦/利托那韦组和常规治疗组的28日死亡率相似（19.2%vs. 25.0%）。两组在各时间点可检出病毒RNA的患者百分比相似。

但这并不就意味着，与常规治疗相比，新冠病毒感染者在使用洛匹那韦/利托那韦治疗后毫无获益。

在排除了3例早期死亡患者的改良意向治疗分析中，两组间至临床状况改善的中位时间（15天vs16天）尽管差异很小但达到了统计学显著性。

此外，通过亚组分析发现，在症状出现后12日内接受治疗的患者，接受洛匹那韦/利托那韦治疗的临床状况迅速康复中位时间为16.0日，少于常规治疗的17.0日，且死亡率19.0%低于常规治疗27.1%。

但在症状出现后12日之后接受治疗的亚组中，并没有发现这一情况。

研究团队认为，这表明，对COVID-19早期采取洛匹那韦-利托那韦治疗是否具有临床益处是一个需要进一步研究的重要问题。这一观察结果与有研究表明SARS-CoV-2病毒性肺炎在发病第2周发生进展一致，也与之前在SARS和严重流感的抗病毒研究中观察到的起效时间一致。

此外，在接受洛匹那韦/利托那韦治疗的患者中，发生严重并发症（急性肾损伤和继发感染）或因呼吸衰竭而需要无创或有创机械通气的人数，少于未接受洛匹那韦/利托那韦治疗的患者。

曹彬表示，面对新发突发呼吸道传染病，快速明确有效治疗药物十分困难。无论是2003年的SARS疫情，2012年沙特阿拉伯MERS疫情，此前的一些关于洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、干扰素的研究都未得出明确结论，连续错失探索治疗冠状病毒药物的机会，间接导致此次COVID-19全球流行无确切抗病毒药物的窘境。而本研究结果不但相对清晰明确了洛匹那韦/利托那韦对重症COVID-19有一定临床获益，而且为今后探索有效抗病毒药物积累了宝贵的经验。

未经授权 禁止转载

Read more