



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781, CN 42-1293/R

《医药导报》网络首发论文

题目: 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护
作者: 边原, 王玥媛, 杨勇, 舒永全, 熊堉, 童荣生, 闫峻峰, 何林, 龙恩武, 陈岷
网络首发日期: 2020-02-03
引用格式: 边原, 王玥媛, 杨勇, 舒永全, 熊堉, 童荣生, 闫峻峰, 何林, 龙恩武, 陈岷. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护. 医药导报. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200203.1003.002.html>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护*

边原¹, 王玥媛¹, 杨勇¹, 舒永全¹, 熊堉², 童荣生¹, 闫峻峰¹, 何林¹,

龙恩武¹, 陈岷¹

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 电子科技大学附属医院药学部, 个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 2. 电子科技大学医学院, 成都 610054)

摘要 2019年12月, 中国武汉市爆发新型冠状病毒(2019-nCoV)引发的传染性肺炎, 新型病毒传染性强, 传播力广, 迅速在全国范围内爆发, 引起了国内外的高度关注。四川省人民医院第一时间响应号召, 参与到应援湖北的医疗队伍中去, 同时也奋不顾身站在川内防控诊治新型冠状病毒的第一线。该院药学部为更好的配合医院开展的相关药学工作以及更好的协助医生的诊治, 率先牵头制定新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护要点, 以期能为其他医疗机构新型冠状病毒的诊疗以及药物合理选择提供参考。

关键词 新型冠状病毒; 抗病毒药物; 2019-nCoV; 合理使用; 药学监护

中图分类号 R51;R183;R977 文献标识码 A

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.00

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(30305030698); 四川省省级公益性科研院所基本科研业务专项课题(2018YSKY0017); 四川省人民医院院级科研基金临床研究及转化项目(2018LY09)

作者简介: 边原, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: 85778860@qq.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2365-9177>

通信作者: 童荣生, 主任药师, 研究方向: 临床药学、药物经济学、真实世界研究等, E-mail: tongrs@126.com



Rational Administration and Pharmaceutical Care of Antiviral Drugs for Novel Coronavirus Pneumonia

BIAN Yuan¹, WANG Yueyuan¹, YANG Yong¹, SHU Yongquan¹, XIONG Yu²,

TONG Rongsheng¹, YAN Junfeng¹, HE Lin¹, LONG Enwu¹, CHEN Min¹

(1. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

ABSTRACT Novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia broke out in Wuhan, Hubei, China in December 2019, which is highly contagious and widely spread. It quickly broke out across the country, causing great concern at home and abroad. The medical staff of Sichuan Provincial People's Hospital responded to the call as soon as possible and participated in the medical team that supported Hubei. At the same time, they stood on the front line of the prevention and control of new coronavirus in Sichuan. In order to complete the pharmaceutical work and assist the doctors in diagnosis and treatment, the pharmacy department of our hospital took the lead in formulating the key points for the rational use and pharmaceutical care of antiviral drugs for novel coronavirus pneumonia, to provide reference in the diagnosis and treatment, and the rational choice of antiviral drugs for new coronaviruses.

KEYWORDS Novel Coronavirus; 2019-nCoV; Antiviral drugs; Rational Administration; Pharmaceutical Care

2019年12月份,武汉新型冠状病毒肺炎疫情发生后,国家先后制定四版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[1]均提到洛匹那韦/利托那韦和 α -干扰素,但详细信息并没有给出,我院药学部根据现有证据,对两药具体推荐的使用方法,潜在的药物相互作用,可能药品不良反应,对实验室指标的影响,疗效评价指标,

剂量换算以及其他使用注意事项，推荐指南，超说明书用药依据进行整理，以期一线抗击新型冠状病毒肺炎临床医生能够及时参考，提高临床治愈率。

1 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是国内批准用于与其他抗逆转录病毒药联用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染，目前作为卫健委推荐的试用药物。该药复方制剂中含有洛匹那韦 200 mg 和利托那韦 50 mg，两种成分都是病毒反转录抑制剂，均对 HIV 有作用。其中洛匹那韦为主药，通过和病毒蛋白酶结合使得产生的病毒颗粒不成熟且无传染性；而利托那韦可抑制肝脏对洛匹那韦的代谢，从而提高血液洛匹那韦浓度，发挥协同作用。目前的体外研究表明，洛匹那韦/利托那韦能够抑制中东呼吸综合症冠状病毒（MERS-CoV）以及重症急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-CoV）的复制而发挥抗病毒作用。我院也在全国率先发表该药的快速系统评价,给出该药物用于 c 冠状病毒的抗病毒治疗有极大的借鉴意义,根据重要线索其抗病毒效果主要显现于早期应用,但错过了早期治疗窗,晚期应用则并无显著疗效,且该研究并不支持针对普通人群用于预防冠状病毒感染^[2]。从机理分析上,该药主要通过抑制病毒进入细胞后再生成新病毒的最后阶段发挥作用,故并不能阻止已经进入体内的病毒进入细胞。此外该药作为抗病毒药物副作用相对较高的药物,其不良反应包括腹泻、高血糖、高血脂、心律失常、肝功异常等,其严重不良反应还包括诱发胰腺炎等致命性的疾病。所以,发热患者断不能随意服用该药,而需要根据医师的诊断来决定是否使用。

1.1 剂型与规格 国内主要为片剂、口服溶液两种制剂，以前种制剂为主。洛匹那韦/利托那韦片：每片含洛匹那韦 200 mg，利托那韦 50 mg。口服溶液：每 mL 含洛匹那韦 80 mg 和利托那韦 20 mg。

1.2 用法用量 口服给药：每日 2 次，每次洛匹那韦/利托那韦片两片（400 mg/100 mg）。可伴或不伴食物服用，应整片服用，不得咀嚼或掰碎。

1.3 注意事项

1.3.1 甘油三酯和胆固醇基础水平较高或有血脂异常史者慎用。

1.3.2 潜在的结构性心脏病、传导系统异常、缺血性心脏病、心肌病患者(增加出

现心脏传导异常的风险)应慎用。

1.3.3 肝功能不全者慎用，重度肝功能不全应禁用。肝功能可参考 child-pugh 进行分级。

1.3.4 65 岁及 65 岁以上老人与较年轻者用药的差异尚不明确。鉴于临床监测发现老年患者发生肝、肾、心脏功能下降的比例、并发其它疾病的比例、接受其它药物治疗的比例均较高。老人应慎用本药，并注意监护不良反应。

1.3.5 洛匹那韦/利托那韦妊娠期分级 C 级，洛匹那韦哺乳期分级 L3 级，利托那韦哺乳期分级 L3 级。

1.3.6 本药可导致 QT 间期延长，故先天性长 QT 间期综合征、低钾血症患者应避免使用本药。

1.3.7 有胰腺炎病史者用此药出现胰腺炎的风险增加。

1.3.8 潜伏性乙肝或丙肝、肝酶明显升高者用此药出现肝酶升高、肝酶升高加剧、肝失代偿的风险增加。

1.3.9 洛匹那韦和利托那韦经肾脏的清除率极低 (<10%)，因此肾功能不全的患者不会发生血药浓度升高。

1.3.10 由于洛匹那韦和利托那韦均具有很强的蛋白结合能力 (98%~99%)，因此血液透析或腹膜透析不会显著影响其清除。

1.4 常见药物不良反应

针对本次新型冠状病毒流行，我们主要先关注洛匹那韦利托那韦的常见不良反应，见表 1^[3-4]。

表 1 洛匹那韦利托那韦的常见不良反应（常见不良反应频率 \geq 1/100，极常见 \geq 1/10）

系统器官分类	频率	不良反应
感染和传染病	极常见	上呼吸道感染

感染和传染病	常见	下呼吸道感染，包括蜂窝组织炎，毛囊炎和疖在内的皮肤感染
血液和淋巴系统异常	常见	贫血，白细胞减少，嗜中性白血球减少症、淋巴结病
免疫系统异常	常见	超敏反应，包括荨麻疹和血管性水肿
代谢和营养异常	常见	包括糖尿病在内的血糖异常，高甘油三酯血症，高胆固醇血症，体重下降，食欲减退
精神异常	常见	焦虑
神经系统异常	常见	头痛(包括偏头痛)，神经病变(包括外周性神经病变)，头晕，失眠
血管系统异常	常见	高血压
胃肠功能紊乱	极常见	腹泻，恶心
胃肠功能紊乱	常见	胰腺炎，胃食管反流病，肠胃炎和结肠炎，呕吐，腹痛(上腹和下腹)，腹胀，消化不良，痔疮，肠胃气胀
肝胆异常	常见	肝炎，包括 AST、ALT 和 GGT 增高
皮肤和皮下组织异常	常见	包括斑丘疹在内的皮疹，包括湿疹和皮炎在内的皮炎/皮疹，盗汗，瘙痒
骨骼肌肉和结缔组织异常	常见	肌痛，包括关节痛和背部痛在内的骨骼肌肉痛，肌肉异常，例如虚弱和痉挛
生殖系统和乳腺异常	常见	勃起功能障碍，月经紊乱-闭经，月经过多
全身性异常和用药部位情况	常见	疲乏，包括无力

1.5 药物相互作用

洛匹那韦/利托那韦是细胞色素 P450 异构体 CYP3A4 的抑制剂。针对本次新型冠状病毒的重症患者可能相关的相互作用见表 2。（下列证据未特殊说明洛匹那韦和利托那韦为 400/100 mg, bid）

表 2 新型冠状病毒患者在使用洛匹那韦利托那韦期间可能会遇到的相互作用药物^[3]

适应症	合用药 物	药物相互作用效应 AUC,Cmax,Cmin 几何均数变化(%)	与洛匹那韦/利托那韦合用时的临床推荐
镇痛剂	芬太尼	由于本品对 CYP3A4 有抑制作用，使得血药浓度升高，从而增加出现副作用(呼吸抑制、镇静)的风险。	芬太尼与本品伴随使用时，建议密切监测不良反应(尤其是呼吸抑制和镇静)。
抗心绞痛药物	雷诺嗪	由于洛匹那韦/利托那韦对 CYP3A4 的抑制作用，预计雷诺嗪的浓度会升高。	禁止本品与雷诺嗪合用
抗心律失常药物	碘胺酮， 决奈达隆	因 CYP3A4 受洛匹那韦/利托那韦抑制，碘胺酮或决奈达隆浓度会增加	洛匹那韦/利托那韦与碘胺酮或决奈达隆合用会导致心律失常或其他严重不良反应。所以禁忌合用。
	地高辛	由于本品对 P-糖蛋白(Pgp)的抑制作用，与本品联合用药时，血地高辛浓度可能会升高。随着 Pgp 诱导水平的增加，升高的地高辛药物浓度会随着时间的延长而逐渐降低。	本品与地高辛的联合用药应当慎重，如有需要，应在联合治疗过程中对血地高辛浓度进行监测。对服用地高辛的患者使用本品时应特别谨慎，这是因为利托那韦对 Pgp 具有急性抑制作用并进而导致血地高辛浓度显著升高。已经服用本品的患者使用地高辛时血地高辛浓度增加幅度较小。
	苧普地 尔、全身	三种药物与本品联合用药时，本品血药浓度可能会	联合用药时必须谨慎，如有可能建议对洛匹那韦/利托那韦浓度进行监测。

用利多 升高。
卡因和
奎尼丁

抗 菌 药 物	克拉霉 素	由于本品抑制 CYP3A4, 可 以预期克拉霉素的 AUC 会 轻度增加。	肾功能不全的患者($\text{CrCL} < 30\text{mL/min}$)应考 虑减少克拉霉素的用药剂量。对于肝功能不 全或肾功能不全的患者与本品联合用药时 应谨慎。但与阿奇霉素无明显临床相互作 用。
抗 肿 瘤 药 物	大多数 酪氨酸 激酶抑 制剂: 包 括达沙 替尼、尼 洛替尼; 长春新 碱、长春 碱	由于本品抑制 CYP3A4, 其 血药浓度可能增加。	要密切监测患者对这些抗癌药物的耐受性。
抗 凝 药 物	华法林	华法林: 由于本品诱导 CYP2C9, 其 血华法林浓度可能会受到 影响。	建议对其国际标准化比值(INR)进行监测。
	利伐沙 班 (利托那 韦 600mg	利伐沙班: $\text{AUC} \uparrow 153\%$; $\text{C}_{\text{max}} \uparrow 55\%$; 由于洛匹那韦 /利托那韦对 CYP3A4 和 P-gp 有抑制作用。	合并给予利伐沙班和本品可能使利伐沙班 的暴露量增加, 从而增加出血的风险。接受 本品伴随治疗的患者不推荐使用利伐沙班。

每天两次)

抗惊厥药	苯妥英	由于本品诱导 CYP2C9 和 CYP2C19，其稳态血药浓度会出现轻度降低。 洛匹那韦： 由于苯妥英诱导 CYP3A，其血药浓度会降低。	本品与苯妥英联合用药时须谨慎。联合用药时，应对苯妥英血浓度进行血药浓度监测。 与苯妥英联合用药时，本品剂量可能需要增加。但尚未在临床实践中对剂量调整进行评估。
	卡马西平和苯巴比妥	卡马西平： 由于本品抑制 CYP3A4，其血药浓度会增加。 洛匹那韦： 由于卡马西平和苯巴比妥诱导 CYP3A，其血药浓度可能会降低。	本品与卡马西平或苯巴比妥联合用药时需谨慎。 联合用药时，应对卡马西平或苯巴比妥水平进行监测。 与卡马西平或苯巴比妥联合用药时，本品剂量可能增加。尚未在临床实践中对剂量调整进行评估。 与卡马西平或苯巴比妥合并使用时，本品不能每天给药一次。
	拉莫三嗪和丙戊酸	拉莫三嗪： AUC：↓ 50% C _{max} ：↓ 46% C _{min} ：↓ 56% 由于拉莫三嗪的葡糖苷酸化作用 血丙戊酸浓度↓	当本品与丙戊酸伴随使用时，要密切监测丙戊酸下降效应。 对于目前正接受拉莫三嗪维持剂量治疗同时正开始或停止使用洛匹那韦/利托那韦的患者：如果加用本品，可能需要增加拉莫三嗪的剂量，如果停用本品，则需要减少拉莫三嗪的剂量；因此，要监测拉莫三嗪浓度，特别是在开始或停用本品前或开始或停用

本品后 2 周内，以便观察是否需要调整拉莫三嗪的剂量。

对于目前正在服用本品并且开始使用拉莫三嗪的患者，无需对推荐的拉莫三嗪剂量进行递增调整。

抗 真 菌 药	酮康唑 和伊曲 康唑	酮康唑和伊曲康唑： 由于本品抑制 CYP3A4，其 血药浓度可能会增加。	不建议使用高剂量的酮康唑和伊曲康唑(> 200mg/天)。
	伏立康 唑	伏立康唑： 血药浓度可能降低。	伏立康唑和低剂量利托那韦(100mg 每日两次)联合用药时，除非判定患者使用伏立康唑的利大于弊，否则应当避免这种联合用药。
抗 结 核 药	利福布 汀， 150mg QD	利福布汀(母药和其活性代 谢物 25-O-去乙酰利福布 汀)： AUC: ↑ 5.7 倍 Cmax: ↑ 3.5 倍	与本品合用时，推荐的利福布汀剂量为 150mg，每周三次间隔相同的天数给药(例如周一-周三-周五)。必须加强对利福布汀相关不良事件(包括中性粒细胞减少症和葡萄膜炎)的监测，因为合并用药可能增加利福布汀的暴露量。对 150mg 每周三次给药不耐受的患者，可将剂量减至 150mg 每周两次给药(间隔相同的天数)。150mg 每周两次的给药方案可能不会达到利福布汀的最佳暴露水平，因此会增加利福布汀耐药风险并导致治疗失败。合用时无需对洛匹那韦/利托那韦的剂量进行调整。
	利福平	由于利福平诱导 CYP3A， 洛匹那韦浓度可能会大幅 降低。	不推荐利福平与本品联合用药。

苯二氮草类	咪达唑仑	口服咪达唑仑：AUC ↑ 13 倍 肠外咪达唑仑：AUC ↑ 4 倍 由于本品抑制 CYP3A4。	本品不应与口服咪达唑仑联合用药，而在与肠外咪达唑仑联合用药时应当谨慎。若本品与肠外咪达唑仑联合用药，则给药过程应在重症监护病房(ICU)或者类似条件下进行以确保能够进行密切的临床监测并在发生呼吸抑制和/或镇静作用延长时能够采取适当的急救措施。如果咪达唑仑的给药次数超过一次，应考虑对其治疗剂量进行调整。
β 2 肾上腺素受体激动剂(长效)	沙美特罗	沙美特罗： 由于洛匹那韦/利托那韦对 CYP34 有抑制作用，其血药浓度可能升高。	合并用药可能导致与沙美特罗有关的心血管事件的风险增加，包括 QT 间期延长、心悸和窦心不动过缓。因此，不建议本品和沙美特罗合并给药。
钙通道阻滞剂	非洛地平、硝苯地平、尼卡地平	由于本品抑制 CYP3A，其血药浓度可能会增加。	本品与这些药物联合应用时建议对疗效和不良反应进行临床监测。
糖皮质激素	地塞米松	洛匹那韦： 由于地塞米松诱导 CYP3A，其血药浓度可能会降低。	本品与这些药物联合用药时建议对抗病毒作用进行临床监测。
	吸入用、注射用或鼻腔内给药制剂氟替卡松丙酸酯，	氟替卡松丙酸酯， 50μg，每日四次， 鼻腔内给药： 血药浓度 ↑ 皮质醇水平 ↓ 86%	当氟替卡松丙酸酯吸入给药时预期效果更加明显。在利托那韦与吸入性或滴鼻型氟替卡松丙酸酯联合用药时，患者会出现全身性糖皮质激素效应如包括库兴氏综合征和肾上腺抑制；这在与通过 P450 3A 通路代谢的其它类固醇如布地奈德联合用药时也可能发生。因此除非判定治疗带来的益处大于发

布地奈德，曲安奈德

生全身性糖皮质激素效应的风险，否则不推荐本品与这类糖皮质激素联合用药。联合用药时应考虑减少糖皮质激素的剂量并对局部和全身反应进行密切监测，或者更换其它非 CYP3A4 底物的糖皮质激素(如倍氯米松)。此外，如果要中断糖皮质激素的使用，应逐步降低其用药剂量，该过程将会持续一段较长的时间。

/勃起功能障碍，磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂

西地那非

西地那非：
AUC: ↑ 11 倍
由于本品抑制 CYP3A4。

与本品联合用药时，西地那非在 48 小时内服用剂量不得超过 25mg。他达拉非每 72 小时内服用剂量不得超过 10mg。西地那非用于治疗肺动脉高压时禁止与本品合用。

免疫抑制剂

环孢素、西罗莫司(雷帕霉素)和他克莫司

环孢素、西罗莫司(雷帕霉素)和他克莫司：由于本品抑制 CYP3A4, 其血药浓度可能会增加。

建议更加经常地监测这些药物的治疗浓度，直至其达到稳定的血药浓度

降脂药

洛伐他汀和辛伐他汀

洛伐他汀，辛伐他汀：
由于本品抑制 CYP3A4, 其血药浓度可能增加。

由于 HMG-CoA 还原酶抑制剂血药浓度增加可能诱发肌病，包括横纹肌溶解症，因此禁止这些药物与本品合用。若需要使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂，推荐使用氟伐他汀或普伐他汀。

阿托伐他汀

阿托伐他汀：AUC: ↑5.9 倍，
Cmax: ↑4.7 倍。由于本品抑

不推荐阿托伐他汀与本品联合应用。若必须使用阿托伐他汀，应在安全性监测的同时使

		制 cYP3A。	用最低剂量的阿托伐他汀。
	瑞舒伐他汀 20mg QD	瑞舒伐他汀：AUC:↑2 倍， Cmax:↑5 倍。瑞舒伐他汀很少通过 cYP3A 代谢，其血药浓度会增加，相互作用的机制可能是抑制了转运蛋白。	瑞舒伐他汀与本品合用时应谨慎，并考虑降低剂量。
抗 痛 风 药	秋水仙碱	↑秋水仙碱	<p>肾功能不全或肝功能不全患者不得同时给予秋水仙碱和本品。</p> <p>痛风发作的治疗—服用本品的患者同时使用秋水仙碱：</p> <p>0.6mg(1 片)×1 个剂量，1 小时后服用 0.3mg（半片）。再次用药至少需在三天后。</p> <p>痛风发作的预防—服用本品的患者同时使用秋水仙碱：</p> <p>如果最初的秋水仙碱用药方案为 0.6mg 每日两次，该方案调整为 0.3mg 每日一次。如果最初方案为 0.6mg 每日一次，则调整为 0.3mg 隔日一次。</p>

1.6 治疗药物监测（TDM）

洛匹那韦/利托那韦是 CYP3A4 抑制剂，将其与诱导 CYP3A4 的药物联用可能会降低血洛匹那韦浓度，而与其他 CYP3A4 抑制剂联用可能会增加血洛匹那韦浓度。因此，进行必要的 TDM 监测是可行的，尤其是有潜在药物相互作用风险时^[3]。此外，在该复合制剂中，此外，在该复合制剂中，利托那韦主要是药代动力学增强剂，而洛匹那韦是抗逆转录病毒的主要药物，利托那韦通过抑制洛匹

那韦的代谢和增加洛匹那韦的血药浓度来达到这一目的^[4]，因此与疗效相关的血药浓度监测，只需要监测洛匹那韦。洛匹那韦谷浓度低于 1 mg/mL，未能达到最低有效浓度，则抗病毒治疗可能会失败。若洛匹那韦峰浓度高于 8.2 mg/mL，则极有可能发生药物不良反应。有研究发现高浓度利托那韦与神经、胃肠道不良反应有关，但未表明有效浓度。同时，JS Lambert 等人^[5]对洛匹那韦/利托那韦妊娠期的 TDM 研究表明，妊娠期间服用该药的标准剂量是可以的，但最好在 28 周之后使用^[6]。孕中期和孕晚期的药物浓度有所下降，因此在某些特殊情况下，需要采用 TDM 对药物浓度进行调整。

1.7 药学监护

用药前后及用药时应当检查或监测

1.7.1 治疗前及治疗期间密切监测肝酶，潜伏性慢性肝炎或肝硬化患者应增加对胆红素、血清白蛋白、AST 或 ALT 的监测，尤其在治疗开始后的最初数月。

1.7.2 治疗前及治疗期间定期监测三酰甘油、胆固醇。

1.7.3 监测血常规、降钙素原、超敏 C 反应蛋白、凝血功能、电解质、病毒载量、CD4 细胞计数、血糖。

1.8 思维导图

洛匹那韦/利托那韦使用时可参考以下思维导图：

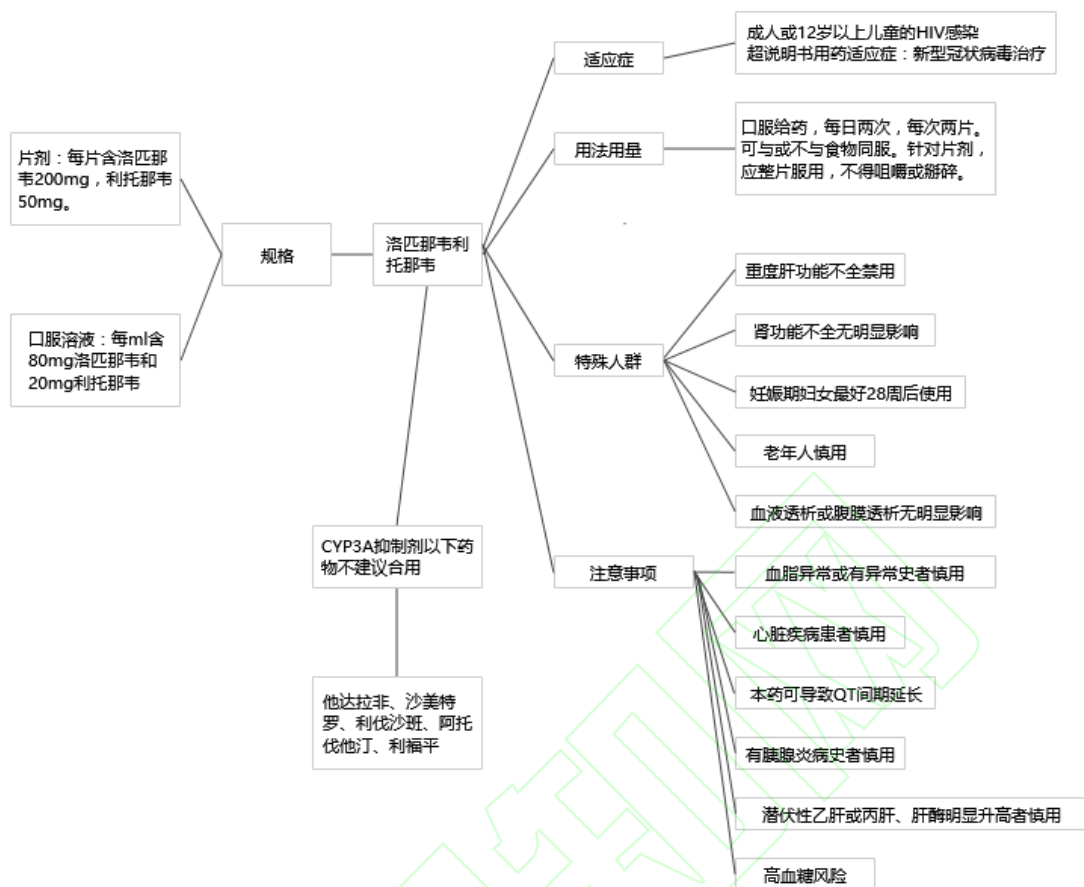


图1 洛匹那韦/利托那韦临床使用思维导图

2 α -干扰素

2.1 剂型规格 见表3。

表3 目前国内 α -干扰素的品种与规格

品种	重组人干扰素 α -2b	重组人干扰素 α -2a	重组人干扰素 α -1b
规格	100 万 U；300 万 U；500 万 U；600 万 U；1000 万 U	100 万 U；300 万 U；500 万 U 600 万 U	10 μ g；20 μ g；30 μ g； 40 μ g；50 μ g；60 μ g 注：1 μ g=10 万 U

2.2 用法用量 国家卫健委发布的诊疗方案（试行第四版）推荐：抗病毒治疗可使用 α -干扰素雾化吸入。IFN α 成人每次500万U，加入灭菌注射用水2 mL，每日2次。雾化吸入IFN α 后药物主要分布于呼吸道。雾化吸入IFN α -1b和IFN α -2b的生物活性可得到较高保留，2h后可在肺组织中监测到IFN分布^[7]。雾化时可采用射流式雾化器（空气压缩雾化器）、振动筛孔雾化器雾化或氧气驱动雾化法。IFN α 为基因重组蛋白，遇热可能发生变型，不建议采用超声雾化。

2.3 禁忌证 IFN α 为基因重组蛋白，分子量为2~16万。研究显示，IFN-a2b注射剂雾化给药与皮下注射相比，相对生物利用度不到1%^[8]。雾化给药的生物利用度低，同时现有抗病毒药物种类缺乏，如需要使用IFN雾化，可考虑在严密监护下进行雾化给药。IFN α 雾化给药的禁忌证资料较缺乏，参考说明书中基于皮下注射给药的资料下述人群为禁忌使用。

- ①对IFN及辅料过敏的患者。
- ②未控制的自身免疫性疾病患者。
- ③患有严重心脏疾病，失代偿性肝病、肾功能不全（CrCL<50 mL/min），骨髓功能不正常者。
- ④癫痫及中枢神经系统功能损伤者。

2.4 注意事项

使用IFN α 需要观察患者是否发生过敏反应，除此之外的药品的不良反应通常与体内血药浓度有关。以下是基于皮下注射给药的资料，雾化吸入给药仅供参考。

2.4.1 对甲状腺功能有影响，可导致甲减或甲亢；

2.4.2 有骨髓毒性，需严格监测血象。

2.4.3 可引起心律失常、心肌梗死、心肌病，对于有心梗或心律失常的患者尤其需要监护。

2.4.4 有致死性肝毒性报道，以及导致慢乙肝、丙肝恶化。

2.5 相互作用

2.5.1 茶碱类：干扰素可降低茶碱类的清除率，导致茶碱中毒（恶心、呕吐、便秘、癫痫发作等）。与干扰素雾化时可监测茶碱血药浓度，并适当调整茶碱类用量。

2.5.2 肝毒性药物：与抗癫痫药、红霉素、米诺环素等对肝功能有影响的药物合用有潜在的肝脏中毒风险，有肝病史者应检查肝脏功能。

2.6 超说明书用药

目前我国尚无雾化吸入用 IFN α 制剂的药品，临床用药为注射用 IFN α 作为雾化制剂使用，需纳入“超说明书用药”的管理，并遵循“超说明书用药”的原则和有关指南或共识而实施^[9-11]。使用注射用 IFN α 制剂进行雾化吸入，应严格按照雾化吸入的管理规范要求 and 专家共识进行正确操作。

2.7 药学监护

用药前后及用药时应当检查或监测。

2.7.1 监测 T3、T4、TSH 等甲状腺功能指标。

2.7.2 白细胞、中性粒细胞、血小板计数等血细胞检查。

2.7.3 密切监测肝酶，既往有肝病史患者应增加对 AST 或 ALT 的监测。

2.8 思维导图

α -干扰素使用时可参考以下思维导图，见图 2。

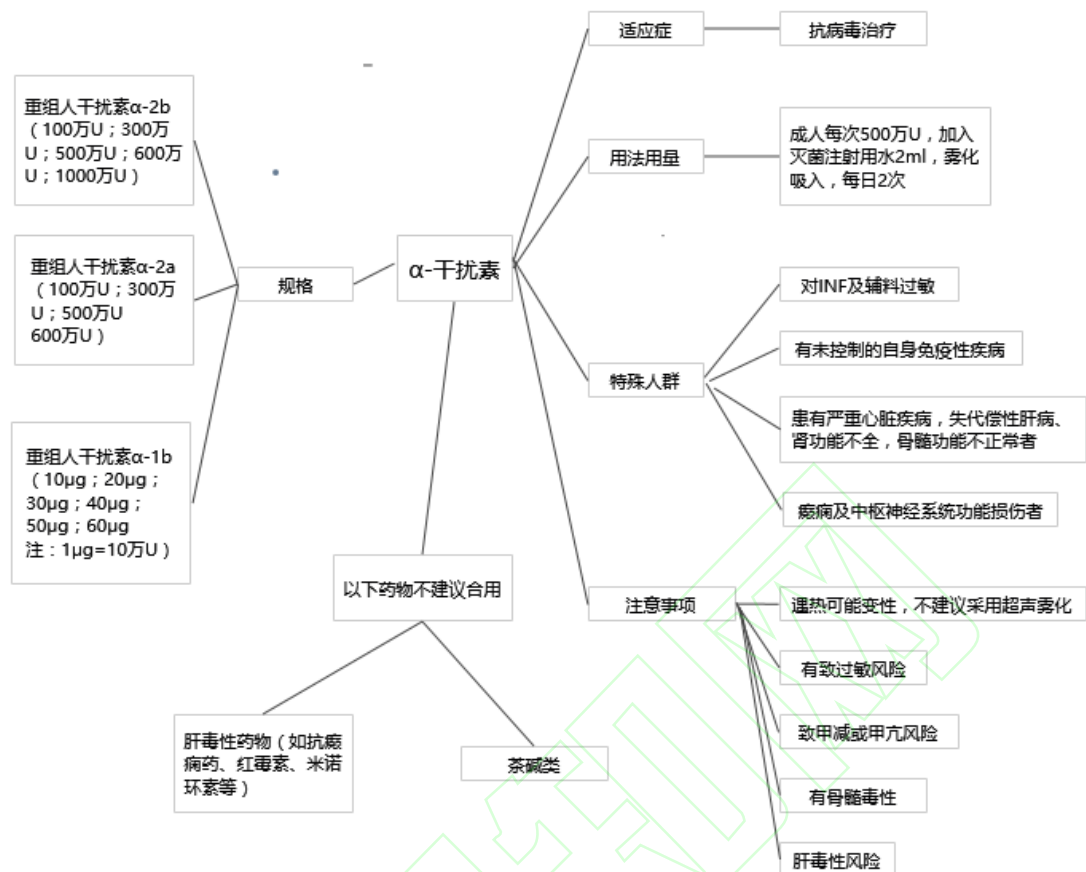


图2 α-干扰素使用思维导图

3 结束语

综上所述，洛匹那韦/利托那韦十分适合发病早期，尤其是无任何基础疾病的青壮年或中老年患者使用，目前暂作为一线抗新型冠状病毒的药物。但是，该药作为 CYP3A4 的底物和抑制剂，与多种药物均有药物相互作用，尤其是对于肝功能不全或合并心脏相关疾病患者以及老年患者来说用药需十分谨慎，例如患者合并有多种基础疾病需联合用药，如高血压、器官移植、糖尿病等。α-干扰素作为新型冠状病毒的辅助用药，在用药初期需要密切观察患者是否有过敏现象。另外，未控制的自身免疫性疾病、严重心脏疾病、肝肾功能不全和中枢神经系统疾病患者要谨慎使用。同时，所有患者均需在治疗前及治疗期间密切监测前述两种药物的药学监护指标。针对洛匹那韦利托那韦还可根据合并用药种类，进行血药浓度监测方法学的建立，开展血药浓度与药物有效性和安全性相关分析，保证危重患者临床安全用药。疫情发生，人人有责，作为药学工作者，我们有义务为大家提供客观的安全用药信息和证据，作为专业药匠我

们同样关注国家及疫区的最新报道和研究,希望能在专业上贡献一份药学人的力量。

参考文献

[1]国家卫健委,国家中医药管理局.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[S].2020.

[2]江华,邓洪飞,王宇,等. 洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性:基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2020,29(2):182-182.

[3]洛匹那韦/利托那韦片(克力芝)药品使用说明书.批准文号: H20130773, 艾伯维.

[4]Food and Drug Administration.New Drug Application 205425 tentative approval letter[EB/OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/205425Orig1s000TAltr.pdf.

[5]Lambert J S, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy[J]. HIV Med,2011,12(3):166-173.

[6]国家卫健委,国家中医药管理局.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[S].2020.

[7]王兵,程婷,卢晨,等. 雾化给药对重组人干扰素- $\alpha 2b$ 生物活性和分子结构的影响[J]. 儿科药学杂志, 2017(3):5-9.

[8]江荣高. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 干粉吸入剂的设计与评价[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.

[9]申昆玲. 儿童雾化中心规范化管理指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016.

[10]申昆玲,尚云晓,张国成,等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J].

中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17):1301-1308.

[11]申昆玲,张国成,尚云晓,等.重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(16):1214-1219.

