

新型冠状病毒感染特殊人群的抗病毒药物治疗方案

李璐, 陈娜, 孔丽敏, 王融溶, 王小娟, 徐强, 阳平, 姜赛平*, 卢晓阳* (浙江大学医学院附属第一医院药学部, 杭州 310003)

摘要: 2019年12月新型冠状病毒(2019-nCoV, nCov)在中国武汉爆发, nCov 传染性强, 目前尚无特效抗病毒治疗方案, 基于其他类似病毒的研究, 临床试用洛匹那韦/利托那韦、 α 干扰素、利巴韦林、阿比多尔、达芦那韦考比司他、瑞德西韦等抗 nCov 感染肺炎。浙江大学医学院附属第一医院作为 nCov 感染肺炎诊治定点医院承担了浙江省感染患者的收治及抢救重任。基于此, 本文针对儿童、孕妇、老年患者、机械通气患者、肝肾功能不全患者、接受体外膜肺氧合或肾脏替代治疗患者等 nCov 感染特殊人群推荐了可选的抗病毒治疗药物, 旨在为患者提供更有效、安全的抗病毒治疗方案。

关键词: 新型冠状病毒; 抗病毒药物; 特殊人群

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)03-0257-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.001

引用本文: 李璐, 陈娜, 孔丽敏, 等. 新型冠状病毒感染特殊人群的抗病毒药物治疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 257-263.

Antiviral Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus Infection in Special Populations

LI Lu, CHEN Na, KONG Limin, WANG Rongrong, WANG Xiaojuan, XU Qiang, YANG Ping, JIANG Saiping*, LU Xiaoyang* (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: 2019 novel coronavirus(2019-nCoV, nCov) infections appeared in Wuhan in December 2019, and widespread in China. Currently, there is no specific antiviral drugs for nCov infections. Based on studies of other similar viruses, lopinavir/litonavir, interferon- α , ribavirin, abidol, darunavir/cobicistat and radesivir were used to fight pneumonia caused by nCov infection. The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University is the designated hospital for the diagnosis and treatment of nCov infection. Based on this, it is recommend that the optional antiviral drugs for children, pregnant women, elderly patients, patients with mechanical ventilation, liver and kidney dysfunction, patients receiving extracorporeal membrane oxygenation or renal replacement therapy with nCov infections, aiming at providing more effective and safe antiviral treatment for patients.

KEYWORDS: 2019 novel coronavirus; antiviral therapeutics; special populations

2019年12月以来,新型冠状病毒(2019-nCoV, nCov)在中国武汉爆发,且传播迅速,目前已在多个国家出现确诊病例。nCov 传染性强,根据全国数据统计,截至2020年2月8日,全国超过34 000例确诊 nCov 感染肺炎,其中重症患者>17%。重症肺炎患者往往伴有肝肾等多器官功能损伤,甚至需要气管插管,接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗。此外,国家卫健委明确指出儿童和孕妇均为易感人群^[1],如何为上述特殊人群选择合适的抗病

毒治疗药物已成为临床面临的重大挑战。基于此,笔者根据抗病毒药物特性,针对儿童、孕妇、老年患者、机械通气患者、肝肾功能不全患者、接受 RRT 或 ECMO 患者推荐可选的 nCov 感染抗病毒治疗药物,旨在为患者提供个体化的用药服务,促进抗病毒药物合理安全有效地使用,以期能为其他医疗机构 nCov 的诊疗提供参考。

1 潜在抗 nCov 感染治疗药物

目前没有确认有效的抗病毒治疗方法,基于同为冠状病毒的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒和中东呼吸

作者简介: 李璐,女,博士,主管药师 Tel: (0571)87233411 E-mail: lucille@zju.edu.cn *通信作者: 卢晓阳,女,主任药师 Tel: (0571)87233411 E-mail: luxiaoyang@zju.edu.cn 姜赛平,男,博士,主任药师 Tel: (0571)87233411 E-mail: j5145@zju.edu.cn

综合征(Middle East respi-ratory syndrome, MERS) 冠状病毒的药物学研究,以及最新针对 nCov 体外研究^[2]与小样本临床治疗实例^[3],部分药物被推荐试用于 nCov 感染肺炎的治疗,治疗方案见表 1。

表 1 nCov 感染抗病毒药物推荐治疗方案

Tab. 1 Antiviral therapeutics for nCov infection

药物	成人推荐剂量
洛匹那韦/利托那韦	400 mg/100 mg, 每日 2 次给药 ^[4] , 整片吞服
α 干扰素	每次 5×10^6 U 或相当剂量, 加入灭菌注射用水 2 mL, 每日 2 次雾化后使用 ^[4]
利巴韦林	首剂 4 g, 维持 1.2 g, 每 8 h 1 次; 或注射液 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静滴, 每 8 h 1 次 ^[4]
阿比多尔	1 次 0.2 g, 1 日 3 次
达芦那韦考比司他	800 mg/150 mg, 每日 1 次, 口服, 随餐同服, 整片吞服
瑞德西韦	负荷剂量 200 mg, 每日 1 次, 维持剂量 100 mg, 每日 1 次

1.1 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是病毒的蛋白酶抑制剂, 导致生成未成熟病毒。利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦的代谢, 从而提高洛匹那韦在人体的血药浓度。与 HIV 病毒相似, 冠状病毒也属于 RNA 病毒, 在 SARS 治疗中研究人员发现洛匹那韦/利托那韦具有一定的体外抗病毒活性和临床疗效^[5-7], 而在临床治疗的部分案例中笔者也观察到洛匹那韦/利托那韦可能存在一定的抗 nCov 感染疗效。

1.2 α 干扰素

干扰素是一类多功能糖蛋白, 通过与细胞表面受体结合, 促使细胞产生多种抗病毒蛋白, 改变细胞的代谢过程, 从而降解病毒 RNA, 抑制 RNA 和相关蛋白质的合成。对于未被感染的细胞, α 干扰素可通过调节细胞产生抗病毒蛋白, 使细胞处于一定的抗病毒状态^[8]。在 MERS 治疗中, 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合利巴韦林被认为是较有前景的治疗方式^[9]。部分针对 SARS 的研究显示, α 干扰素可在体外抑制 SARS 繁殖^[5]。

1.3 利巴韦林

利巴韦林为合成的核苷类抗病毒药物, 进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化, 产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂, 抑制病毒复制。利巴韦林在体外显现出有效的抗人冠状病毒的活性, 然而在人血清可达利巴韦林浓度下无法有效抑制病

毒的繁殖^[10-12]。联合使用利巴韦林和重组人干扰素 $\alpha 2b$ 可减轻 MERS 在动物体内病毒复制并改善临床结局^[9]。利巴韦林已作为 SARS 和 MERS 治疗方案的一部分, 但在治疗高致病性冠状病毒呼吸综合征患者中的疗效有限^[5,13]。

1.4 阿比多尔

阿比多尔是一种具有免疫增强作用的非核苷类广谱抗病毒药物, 作为血凝素酶抑制剂, 阿比多尔可阻断病毒包膜和宿主细胞膜的融合; 也可抑制子代病毒产出。与此同时阿比多尔可诱导干扰素产生, 间接实现抗病毒作用^[14]。阿比多尔对 RNA 病毒的抑制效果优于 DNA 病毒^[15], 可抑制 SARS 与 MERS 在体外繁殖^[16-17]。李兰娟院士团队初步体外细胞试验显示, 阿比多尔在 $10 \sim 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下能有效抑制 nCov(未发表数据)。

1.5 达芦那韦考比司他

达芦那韦亦为 HIV 蛋白酶抑制剂, 通过抑制蛋白酶的活性来靶向抑制病毒的组装, 并减少体内 HIV 的数量^[18]; 考比司他是药理学增效剂, 可提高达芦那韦的临床有效性^[19]。李兰娟院士团队初步体外细胞试验中显示, 达芦那韦在 $300 \mu\text{mol}$ 浓度下, 能显著抑制 nCov 复制(未发表数据)。

1.6 瑞德西韦

瑞德西韦是在研抗病毒药物, 属于核苷类似物, 通过介导冠状病毒的病毒聚合酶和校对外切核酸酶发挥作用^[20]。体外研究及动物模型发现瑞德西韦对多种冠状病毒有效^[21-22]。在 nCov 治疗上, 最新体外研究显示瑞德西韦在体外可有效抑制 nCov 病毒复制^[2]。美国第 1 例 nCov 感染肺炎患者在使用瑞德西韦后病情明显好转^[3]。近期瑞德西韦用于 nCov 肺炎治疗的临床 III 期已在国内开展。

2 特殊人群抗病毒药物治疗方案

nCov 传播迅速, 国家卫健委发布《关于做好儿童和孕产妇新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的通知》中指出儿童和孕产妇是感染 nCov 肺炎的易感人群^[1]。与此同时, nCov 感染的肺炎重症及危重症患者往往会伴有器官功能不全, 严重患者甚至需要气管插管, 出现器官衰竭。基于此, 本文针对孕妇、儿童、机械通气患者、肝肾功能不全患者、以及接受 RRT 或 ECMO 患者等特殊人群抗病毒药物治疗方案与治疗监护做出整理与建议, 见图 1。

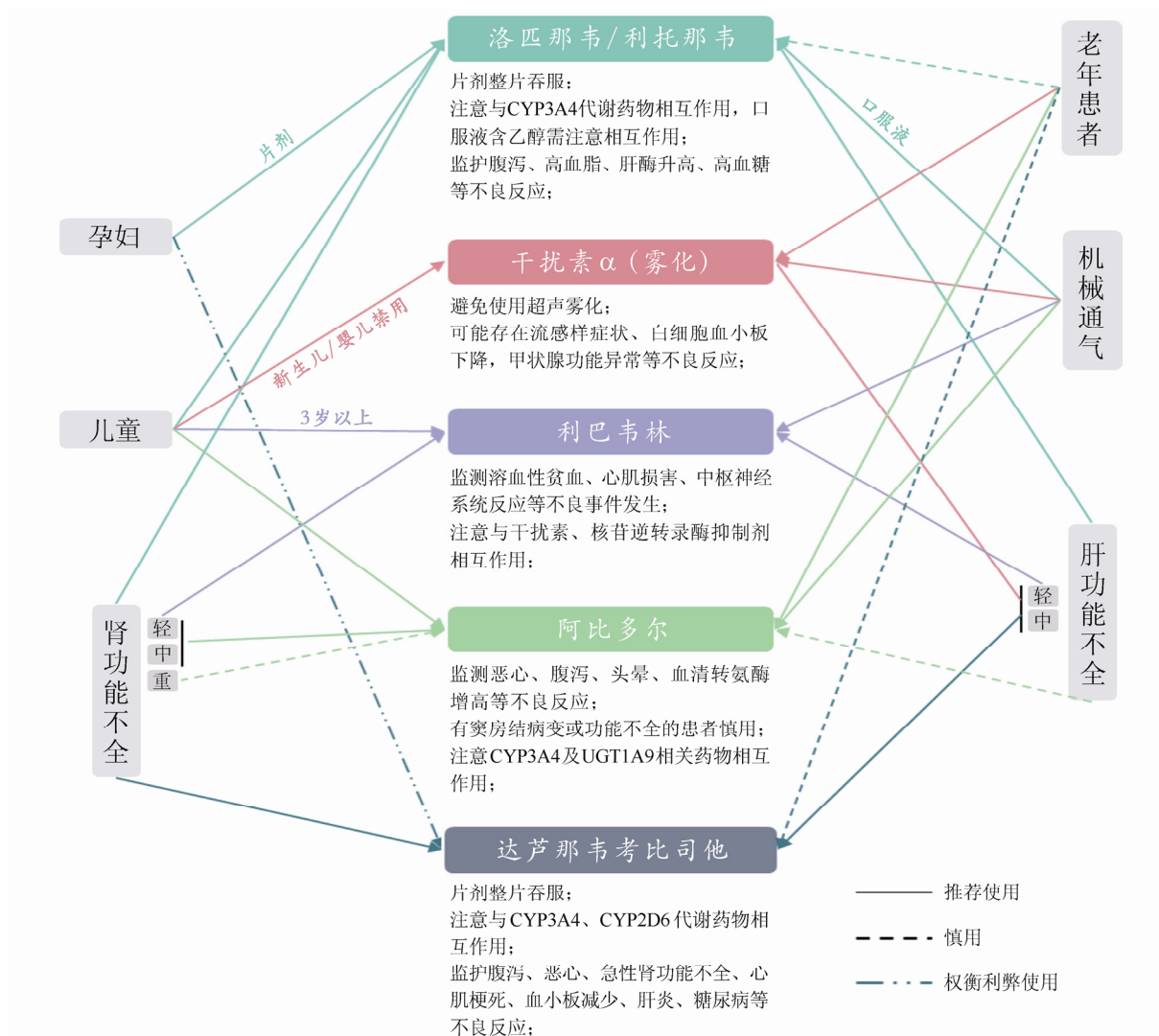


图1 nCov感染的肺炎特殊人群患者抗病毒药物可选治疗方案

Fig. 1 Antiviral therapeutics for nCov infection in special populations

2.1 孕妇

有文献报道，怀孕女性与未怀孕女性相比，洛匹那韦/利托那韦的血药浓度下降约30%^[23]，但孕妇使用该药并不增加早产(<37周妊娠)率和低出生体重率，且产后无需调整剂量^[24]。此外，孕妇必须避免使用口服溶液，因为口服溶液含有约42%(V/V)乙醇和约15%(W/V)丙二醇。目前尚缺乏达芦那韦考比司他在妊娠期使用的资料，因此针对妊娠期妇女仅当对母亲和/或胎儿的潜在获益大于潜在风险时方可使用。阿比多尔在孕妇群体中同样缺乏相关研究，考虑到俄罗斯进行特殊人群应用阿比多尔的研究时未纳入孕妇群体^[25]，因此笔者不推荐孕妇使用该药物。

动物试验显示α干扰素有生殖毒性，对人类的潜在危险性未知。尽管nCov治疗中推荐α干扰

素给药方式为雾化，考虑到局部蓄积和少量吸收的可能，仍建议妊娠期禁止使用。利巴韦林同样具有较强的致畸性，禁用于孕妇。对于备孕期男女，同样应避免使用，若确需使用，应在治疗期间及治疗前后至少6个月采取有效的至少2种以上避孕措施^[26]。

孕妇抗病毒药物治疗方案见表2。

表2 孕妇抗病毒药物治疗方案

Tab. 2 Antiviral therapy for pregnant women

药物	妊娠妇女
洛匹那韦/利托那韦	片剂：400 mg/100 mg，每日2次 口服液：含有乙醇避免使用
干扰素α	禁用
利巴韦林	禁用
阿比多尔	缺乏数据，不建议使用
达芦那韦考比司他	仅当对母亲和/或胎儿的潜在获益大于潜在风险时方可使用

2.2 儿童

洛匹那韦/利托那韦可用于儿童患者。儿童患者应尽量使用口服溶液,采用量杯或口服注射器。对于口服制剂,由于早产儿丙二醇代谢能力弱,发生丙二醇相关不良事件的风险可能增加,因此经后年龄(经后年龄:母亲最后1天经期+婴儿出生后的天数)<42周和产后年龄<14d的患儿不建议使用。此外,14d至6个月年龄的婴幼儿还需考虑所给药中乙醇和丙二醇的总量对患儿所产生的毒性^[27],根据国外说明书推荐口服液儿童剂量见表3^[28]。片剂仅在已经证明有能力吞下完整药片的儿童中使用。由于片剂不推荐掰开、磨碎,推荐选用较小规格洛匹那韦/利托那韦片(100 mg/25 mg)整片服用,具体剂量可参考表3^[28]。

目前国家卫健委指南未对nCov感染患儿推荐 α 干扰素使用剂量。《 α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识》^[29]提及,对于小儿病毒性肺炎,可雾化或注射使用干扰素 $\alpha 1b$ 或 $\alpha 2b$,推荐用法用量根据肺炎轻重程度调整。儿童使用时需注意不同药物的辅料,如含有苯甲醇不能用于新生儿及婴幼儿。

利巴韦林可用于儿童病毒感染,但口服片剂针对6岁以下儿童的剂量暂无推荐。国外利巴韦林制剂Copegus尚未建立5岁以下儿童中的安全性和疗效^[30],Rebetol尚未建立3岁以下儿童中的安全性和疗效^[26]。因此不推荐3岁以下儿童使用利巴韦林。需注意儿童长期使用利巴韦林可能导致生长迟缓,需监测儿童生长,每3个月检查甲状腺功能^[26]。根据国内说明书推荐利巴韦林儿童剂量见表3,由于口服利巴韦林剂型未推荐6岁以下可用剂量,如3~6岁儿童确需使用,可考虑使用利巴韦林针剂。此外考虑到卫健委推荐的抗nCov感染利巴韦林成人剂量明显高于说明书剂量,推测在儿童nCov感染中使用说明书剂量可能无法达到足够抑制病毒浓度。

阿比多尔国内说明书尚无儿童剂量推荐。俄罗斯研究数据显示1~14岁的儿童流感可安全使用阿比多尔^[31];中国研究人员推荐2岁以上流感患儿可服用阿比多尔^[32]。因此针对感染nCoV的1岁及以上患儿,若确需使用该药物,可按上述剂量酌情使用。

达芦那韦考比司他3岁以下儿童禁用,不建议3~17岁儿童患者使用。瑞德西韦可用于抗儿童埃博拉病毒感染,由此推测瑞德西韦可用于儿童

nCov感染,参考抗埃博拉病毒剂量根据体质量调节,见表3^[33]。

表3 儿童抗病毒药物治疗方案

Tab. 3 Antiviral therapy for children

药物	儿童用法用量
洛匹那韦/利托那韦 ^[28]	100 mg/25 mg 片剂: 15~25 kg 儿童, 2片, 每日2次; 25~35 kg 儿童, 3片, 每日2次; ≥ 35 kg 儿童可使用成人剂量 口服液: 14 d~6个月, $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}/4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日2次; 6个月~18周岁, 如体质量<15 kg, 建议 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}/3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日2次, 体质量15~40 kg, 建议 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}/2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日2次
干扰素 α ^[29]	吸入 $\alpha 1b$ 干扰素: 每次 $1\sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (轻症肺炎)或每次 $2\sim 4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日2次(重症肺炎) 吸入 $\alpha 2b$ 干扰素: 每次 $10 \times 10^4 \sim 20 \times 10^4 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ (轻症肺炎)或每次 $20 \times 10^4 \sim 40 \times 10^4 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ (重症肺炎)
利巴韦林 (≥ 3 岁)	注射剂: $10\sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分2次给药, 每次滴注20 min以上 片剂: $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分4次给药, 6岁以下口服剂量未定
阿比多尔 ^[31-32]	1~2岁: $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 2~6岁: 每次0.05 g, 每天3次; >6~12岁: 每次0.1 g, 每天3次
达芦那韦考比司他	3~17岁不推荐使用, 3岁以下禁用
瑞德西韦 ^[33]	体质量<40 kg 儿童: 负荷剂量 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日1次, 维持剂量 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日1次 体质量 ≥ 40 kg 儿童: 负荷剂量200 mg, 每日1次, 维持剂量100 mg, 每日1次

2.3 老年患者

洛匹那韦/利托那韦^[28]与达芦那韦考比司他^[34]的临床试验中没有包括足够数量的 ≥ 65 岁受试者,考虑到老年患者往往伴有器官功能下降以及其他基础疾病,建议慎用上述药物,如需使用需严密监测不良反应与药物相互作用。

α 干扰素临床经验显示尚未发现老年患者和年轻患者在反应方面的差异^[35],考虑nCov感染推荐 α 干扰素雾化给药,全身吸收与蓄积少^[36],相对不良反应较轻,推测在老年人使用中可能是安全的,但仍建议使用时严密监测心、肾等器官损伤的发生。

利巴韦林在老年患者中更易发生贫血,且老年患者肾功能下降更易导致药物蓄积,因此说明书不推荐老年患者使用利巴韦林。

尽管阿比多尔国内说明书指出65岁以上老年人用药的安全性尚不明确,但俄罗斯的研究表明65岁以上老年人群使用阿比多尔,较未使用阿比多尔组可降低院内肺炎的发生率^[25]。因此笔者认为老年患者可使用阿比多尔抗nCov感染的肺炎。

2.4 机械通气患者

nCov 肺炎的危重患者，往往需要机械通气支持，口服制剂无法经口给药，需鼻饲给药。

洛匹那韦/利托那韦片剂与达芦那韦考比司他不推荐研磨处理，有研究显示，磨碎后的片剂和完整片剂相比，口服生物利用度大大降低，磨碎给药后药时曲线下面积仅为服用完整片剂的 55%^[37]，不适合鼻胃管或鼻肠管的给药，洛匹那韦/利托那韦推荐使用口服溶液剂。但因为口服液含有乙醇和丙二醇，与聚氨酯有潜在的不相容性，进行鼻饲时需对鼻饲管的材料进行限制，不可使用聚氨酯营养管，应选择硅橡胶和聚氯乙烯营养管进行给药口服液。推测在没有口服溶液剂的情况下，也可尝试在加量后使用片剂研磨鼻饲，但须关注药物相关不良反应。

α 干扰素雾化使用不受机械通气影响，但需要注意的是干扰素是蛋白类药物，对热不稳定，因此应避免使用超声雾化^[38]。利巴韦林国内常用制剂可分为片剂，颗粒剂以及注射剂，在机械通气患者中均可使用。国内目前在售的阿比多尔剂型包括片剂、分散片、胶囊剂和颗粒剂。考虑剂型特点，分散片与颗粒剂均可溶于水，对于口服给药不方便的患者建议使用分散片或者颗粒剂^[39-40]。若以上 2 种剂型不可获得，可酌情取片剂或者胶囊剂内容物溶于水后进行鼻饲。

机械通气患者抗病毒药物治疗方案见表 4。

表 4 机械通气患者抗病毒药物治疗方案

Tab. 4 Antiviral therapy for mechanically ventilated patients

药物	机械通气需鼻饲给药患者
洛匹那韦/利托那韦	使用口服溶液剂，选择硅橡胶/聚氯乙烯营养管
干扰素 α (雾化)	避免使用超声雾化
利巴韦林	无需调整
阿比多尔	无需调整
达芦那韦考比司他	不可研碎鼻饲

2.5 肝功能不全患者

洛匹那韦/利托那韦经肝脏代谢，轻度至中度肝损害可导致洛匹那韦 AUC 增加 30%，但增量与临床治疗无明确相关性。重度肝功能损害者暂无研究，不建议使用^[28]。此外临床应用中发现洛匹那韦/利托那韦可导致肝酶及胆红素升高，可能加重肝功能不全，需严密监测。

有限的资料表明患者吸入 $\alpha 2b$ 干扰素后，血液中不能检测出干扰素的药物浓度，因此推测吸

入该类物质全身生物利用度低，吸入后主要局限在呼吸道^[36,41-42]，全身暴露水平低，因此肝功能的水平对药物代谢影响有限。但对失代偿期的肝硬化患者，尚缺乏相关研究，因而此类患者中禁用。

利巴韦林的临床试验仅限于患有 Child-Pugh A 类疾病的患者。考虑到利巴韦林在肝中代谢，因此建议中重度肝功能异常患者慎用利巴韦林。

目前尚无在肝功能不全患者中应用阿比多尔的研究数据，考虑阿比多尔主要经肝代谢与粪便排出，建议临床谨慎使用。

达芦那韦和考比司他单药研究未显示应对轻度(Child-Pugh A 级)或中度(Child-Pugh B 级)肝功能损伤的患者进行剂量调整的建议^[34]。目前尚无达芦那韦和考比司他在重度肝功能损伤患者中的数据，但因达芦那韦与考比司他经肝脏代谢，因此重度肝功能损伤(Child-Pugh C 级)患者不得使用。与此同时，达芦那韦考比司他与洛匹那韦/利托那韦作用机制与药动学相似，使用时同样需要严密监测肝功能。

肝功能不全患者抗病毒药物治疗方案见表 5。

表 5 肝功能不全患者抗病毒药物治疗方案

Tab. 5 Antiviral therapy for hepatic function impairment

药物	轻度 肝功能不全	中度 肝功能不全	重度 肝功能不全
洛匹那韦/利托那韦	无需调整		禁用
干扰素 α	无需调整		肝硬化失代偿期禁用
利巴韦林	无需调整		慎用
阿比多尔		缺乏数据，建议慎用	
达芦那韦考比司他	无需调整		禁用

2.6 肾功能不全及接受 RRT 治疗患者

洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦考比司他在肾功能损害患者中的药动学均尚未研究，但依据其代谢和排泄方式，预计肾功能损害患者的清除率不会下降。 α 干扰素雾化使用属于局部给药，生物利用度有限。因此对于肾功能不全及接受 RRT 患者无需调整上述药物给药剂量。由于考比司他对肾小管分泌肌酐有抑制作用，从而降低了肌酐清除率估值，在需要根据估计肌酐清除率指导其他用药的患者中使用，应考虑此影响。

一般建议利巴韦林对于肌酐清除率 $<50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者避免使用；儿童肌酐 $>2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ，需停用利巴韦林^[26]。如确需使用可根据肌酐清除率调整给药剂量^[30]。对于接受 RRT 患者，如进行血液透析，建议剂量为 200 mg qd ^[30]。

对于接受持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的患者目前针对利巴韦林的研究较少,仅有 1 例儿童案例报道同时使用 CRRT 滤过模式与 ECMO 时,使用标准剂量的利巴韦林可达到治疗有效的血药浓度^[43],推测在 CRRT 下可使用正常剂量利巴韦林。考虑到目前推荐方案剂量大于说明书建议剂量(0.15 g, 每日 3 次),对于 nCov 感染肾功能不全患者现有调整剂量可能导致治疗失败。

注射用瑞德西韦的辅料为注射用水、磺丁基-β-环糊精、盐酸和碳酸氢钠^[44],磺丁基-β-环糊精主要通过肾小球滤过作用在肾脏中排泄,肌酐清除率<50 mL·min⁻¹ 患者存在磺丁基-β-环糊精的蓄积^[45],磺丁基-β-环糊精在动物体内的蓄积量与肝坏死和肾小管阻塞有关^[46],因此推荐对于肌酐清除率<50 mL·min⁻¹ 患者避免使用瑞德西韦。研究表明血透与 CRRT 均可有效清除磺丁基-β-环糊精^[45,47],因此推测在接受 RRT 患者中无需调整瑞德西韦剂量。

肾功能不全及接受 RRT 患者抗病毒药物治疗方案见表 6。

表 6 肾功能不全及接受 RRT 患者抗病毒药物治疗方案

Tab. 6 Antiviral therapy for renal function impairment and patients with RRT

药物	轻度肾功能不全	中度肾功能不全	重度肾功能不全	RRT 患者
洛匹那韦/利托那韦			无需调整	
α 干扰素		雾化使用不需要调整剂量		
利巴韦林	无需调整	肌酐清除率<50 mL·min ⁻¹ 避免使用,如确需使用,可按以下剂量:肌酐清除率 30~50 mL·min ⁻¹ , 每日 200 mg 和每日 400 mg 交替;肌酐清除率<30 mL·min ⁻¹ , 200 mg qd ^[30]		
阿比多尔		缺乏数据	慎用	缺乏数据
达芦那韦				
考比司他			无需调整	
瑞德西韦	建议肌酐清除率<50 mL·min ⁻¹ 避免使用			无需调整

2.7 接受 ECMO 治疗患者

病毒性肺炎危重症患者可能需要 ECMO 治疗。目前针对抗病毒药物在 ECMO 中的研究较少,有案例研究发现利托那韦与达芦那韦在 ECMO 期间药物药动学发生了变化,可能需要提前增加剂量^[48]。接受联合 ECMO 与血液滤过治疗利巴韦林抗病毒疗效影响较小^[49],不需要调整利巴韦林剂

量^[43]。雾化 α 干扰素很少进入血液,推测 ECMO 不影响 α 干扰素剂量。目前尚缺乏阿比多尔与瑞德西韦在 ECMO 中研究。

3 总结

特殊人群在接受药物治疗过程中,由于其生理特性及合并用药等情况会改变药物的药动学从而影响疗效,因此临床治疗时必须结合患者的特殊生理特点进行个体化的抗感染治疗。本文结合潜在抗 nCov 感染抗病毒药物的 PK/PD 特性,关注药物的不良反应和相互作用,为儿童、孕妇、老年患者、机械通气患者、肝肾功能不全患者以及接受 ECMO 或 RRT 患者等特殊人群制定 nCov 感染抗病毒治疗方案,旨在为特殊人群尤其是重症及危重症患者的治疗提供可行方案,提高特殊人群用药的安全合理有效性。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于做好儿童和孕产妇新型冠状病毒肺炎疫情防控工作的通知[S]. 2020.
- [2] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. Cell Res, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [3] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [S]. 2020.
- [5] STOCKMAN L J, BELLAMY R, GARNER P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. Plos Med, 2006, 3(9): e343.
- [6] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [7] SINGH S K. Middle east respiratory syndrome virus pathogenesis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 572-577.
- [8] DE WEERD N A, NGUYEN T. The interferons and their receptors--distribution and regulation [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(5): 483-491.
- [9] FALZARANO D, DE WIT E, RASMUSSEN A L, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. Nat Med, 2013, 19(10): 1313-1317.
- [10] FALZARANO D, DE WIT E, MARTELLARO C, et al. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin [J]. Sci Rep, 2013(3): 1686. Doi: 10.1038/srep01686.
- [11] HART B J, DYALL J, POSTNIKOVA E, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays [J]. J Gen Virol, 2014, 95(Pt 3): 571-577.
- [12] CHAN J F, CHAN K H, KAO R Y, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. J Infect, 2013, 67(6): 606-616.

- [13] MORRA M E, VAN THANH L, KAMEL M G, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(3): e1977. Doi: 10.1002/rmv.1977.
- [14] LI Y, ZHAO L. Research status on pharmacological actions and *in vitro* and *in vivo* effects of arbidol against respiratory viruses [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2019, 35(17): 1964.
- [15] SHI L, XIONG H, HE J, et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arch Virol*, 2007, 152(8): 1447-1455.
- [16] KHAMITOV RA, LOGINOVA S, SHCHUKINA V N, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [J]. *Vopr Virusol*, 2008, 53(4): 9-13.
- [17] GUAN W D, DU Q L, JIANG H M, et al. Comparison of inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen Capsules on Middle East respiratory syndrome coronavirus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Guangdong Med J*(广东医学), 2018, 39(23): 3454-3458.
- [18] SPAGNUOLO V, CASTAGNA A, LAZZARIN A. Darunavir for the treatment of HIV infection [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1149-1163.
- [19] DEEKS E D. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A review in HIV-1 infection [J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1013-1024.
- [20] AGOSTINI M L, ANDRES E L, SIMS A C, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease [J]. *mBio*, 2018, 9(2): e00221-18. Doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [21] CHO A, SAUNDERS O L, BUTLER T, et al. Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7, 9-dideazaadenosine C-nucleosides [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(8): 2705-2707.
- [22] WARREN T K, WELLS J, PANCHAL R G, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430 [J]. *Nature*, 2014, 508(7496): 402-405.
- [23] AIDSinfo. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States [J]. 2012, 12(6): 363-364.
- [24] PASLEY M V, MARTINEZ M, HERMES A, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir during pregnancy: a systematic review [J]. *Aids Rev*, 2013, 15(1): 38-48.
- [25] BULGAKOVA V A, POROMOV A A, GREKOVA A I, et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups [J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(1): 62-71.
- [26] Product Information: REBETOL(R) oral capsules, oral solution, ribavirin oral capsules, oral solution [K]. Merck Sharp & Dohme Corp. (per FDA), Whitehouse Station, NJ, May, 2015.
- [27] Communication FDS. Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution [K]. 2011.
- [28] Product Information: KALETRA- lopinavir and ritonavir tablet/ oral solution [K]. PD-Rx Pharmaceuticals, Inc., 2000.
- [29] SHEN K L, SHANG Y X, ZHANG G C, et al. Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics [J]. *J Appl Clin Pediatrics*(中华实用儿科临床杂志), 2018, 33(17): 1301-1308.
- [30] Product information: COPEGUS(R) oral tablets, ribavirin oral tablets [K]. Genetech USA, Inc. (pre FDA), South San Francisco, 2011.
- [31] DRINEVSKII V P, OSIDAK L V, NATSINA V K, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children [J]. *Antibiot Khimioter*, 1998, 43(9): 29-34.
- [32] 陈致雯, 卢焯明. 阿比多尔颗粒治疗儿童流行性感冒疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(14): 1528-1529.
- [33] MULANGU S, DODD L E, DAVEY R J, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2293-2303.
- [34] Product information: PREZCOBIX, darunavir and cobicistat tablets [K]. Janssen, 2015.
- [35] Product information: PEG-Intron™ powder for injection, peginterferon alfa-2b injection [K]. Schering Corporation, 2001.
- [36] WYDE P R, WILSON S Z, KRAMER M J, et al. Pulmonary deposition and clearance of aerosolized interferon [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 25(6): 729-734.
- [37] BEST B M, CAPPARELLI E V, DIEP H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(4): 385-391.
- [38] YANG N. Updates on nebulized inhalation of interferon alpha in clinical research [J]. *Int J Pediatr*(国际儿科学杂志), 2018, 45(5): 352-356.
- [39] 海南先声药业有限公司. 盐酸阿比多尔分散片说明书[K]. 2016.
- [40] 江苏涟水制药有限公司. 盐酸阿比多尔颗粒说明书[K]. 2016.
- [41] LIU J F, LIU J J, CHU L P, et al. Biodistribution and metabolic pathway of interferon- α 1b administered by aerosol inhalation in rabbits [J]. *Herald Med*(医药导报), 2013, 32(1): 1-5.
- [42] WANG B, CHENG T, LU C, et al. The effects of atomization inhalation on biological activity and molecular recombinant interferon alpha 2b [J]. *J Pediatr Pharm*(儿科药理学杂志), 2017, 23(3): 1-5.
- [43] SARGEL C L, ABOUD M, FORSTER A, et al. Intravenous Ribavirin for Parainfluenza and Respiratory Syncytial Virus in an Infant Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Renal Replacement Therapy [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(4): 337.
- [44] WHO R&D Blueprint-Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics [S].
- [45] KISER T H, FISH D N, AQUILANTE C L, et al. Evaluation of sulfolbutylether-beta-cyclodextrin(SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care*, 2015(19): 32. Doi: 10.1186/s13054-015-0753-8.
- [46] LUKE D R, TOMASZEWSKI K, DAMLE B, et al. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfolbutylether-beta-cyclodextrin(SBECD) [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(8): 3291-3301.
- [47] LUKE D R, WOOD N D, TOMASZEWSKI K E, et al. Pharmacokinetics of sulfolbutylether-beta-cyclodextrin(SBECD) in subjects on hemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3): 1207-1212.
- [48] GHAZI S M, OGUNGBENRO K, KOSMIDIS C, et al. The effect of veno-venous ECMO on the pharmacokinetics of Ritonavir, Darunavir, Tenofovir and Lamivudine [J]. *J Crit Care*, 2017(40): 113-118.
- [49] AEBI C, HEADRICK C L, MCCracken G H, et al. Intravenous ribavirin therapy in a neonate with disseminated adenovirus infection undergoing extracorporeal membrane oxygenation: pharmacokinetics and clearance by hemofiltration [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(4): 612-615.

收稿日期: 2020-02-07

(本文责编: 曹粤锋)