

新型冠状病毒肺炎患者抗病毒治疗的药学监护：基于试行第七版诊疗方案

陈丽坪, 吴燕, 金澄滔, 吴圣洁^{*}(浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 杭州 310016)

摘要: 合并基础疾病的新型冠状病毒肺炎患者用药较多, 为尽可能减少药物间的相互作用、提升药物治疗效果、减少患者药物不良反应发生率, 本文对国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》纳入的抗病毒药物与其他治疗药物之间可能存在的药物相互作用进行阐述, 并提供药学监护建议, 以期为临床合理用药提供建议。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 基础疾病; 药物相互作用; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)05-0549-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.006

引用本文: 陈丽坪, 吴燕, 金澄滔, 等. 新型冠状病毒肺炎患者抗病毒治疗的药学监护: 基于试行第七版诊疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 549-554.

Pharmaceutical Care of Antiviral Drugs in COVID-19 Patients: Based on Diagnosis and Treatment Scheme(Trial Version 7)

CHEN Liping, WU Yan, JIN Chengtao, WU Shengjie^{*}(Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: The patients with both COVID-19 and basic diseases have to take multiple medications. In order to reduce the drug interaction, improve the effect of medical treatment, and reduce the incidence of adverse drug reactions in patients, the drug interactions between antiviral drugs included in the National Health and Health Commission's Diagnostic and Treatment Scheme for COVID-19(Trial Version 7) and other therapeutic drugs are elaborated in this article. Based on this, this article also offer a proposal on pharmaceutical care, hoping to provide medication advice for the rational clinical treatment.

KEYWORDS: COVID-19; basic diseases; drug-drug interaction; pharmaceutical care

2019 年 12 月, 湖北省武汉市首次出现 2019 年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。本次病毒人群普遍易感, 主要通过呼吸道飞沫传播和接触传播, 存在明显的人传人特性^[1]。截至 2020 年 3 月 3 日, 全国累计确诊病例达 80 303 例, 重型 6 806 例, 死亡 2 948 例。据流行病学数据显示, 合并基础疾病的 COVID-19 患者预后较差^[1], 此类患者的临床合并用药治疗也成为目前的重点和难点之一。国家卫生健康委员会要求及时关注抗病毒药物与其他治疗药物的相互作用, 以减少患者的临床不良反应。基于此, 笔者对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》纳入的抗病毒药物(α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔)进行了相关介绍, 并归纳整理了其与基础疾病治疗药物间值得关注的药物相互作用, 并提供药学监护建议, 旨在为 COVID-19 患者, 尤其是

合并基础疾病的患者提供用药指导, 确保药物安全有效合理使用。

1 抗病毒药物及与其他治疗药物间的相互作用

1.1 α -干扰素

干扰素是一类高活性多功能糖蛋白, 根据免疫原性和分子结构的不同, 可分为 α 、 β 、 γ 3 种类型, 其基本作用之一是抑制病毒的复制^[2]。干扰素通过与细胞膜上的特异性受体结合, 诱导细胞内特殊因子生成, 该因子与机体内存在的抗病毒蛋白(antiviral protein, AVP)基因抑制物结合, 使 AVP 基因解除抑制, 转录成特定的信使 RNA, 信使 RNA 再翻译成 AVP, 从而间接抑制病毒的复制^[2]。此外, 干扰素还可通过增强自然杀伤细胞、巨噬细胞的活性来杀伤病毒感染的靶细胞, 起到抗病毒的作用^[2]。目前 COVID-19 患者可试用 α -干扰素雾化吸入治疗, 成人每次 500 万 U 或相当剂量,

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目青年人才项目(2019RC190); 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2017ZYY08, 2017ZYY09)

作者简介: 陈丽坪, 女, 硕士, 药师 Tel: (0571)87887507 E-mail: chenliping1993@zju.edu.cn ^{*}通信作者: 吴圣洁, 男, 硕士, 药师 Tel: (0571)87887507 E-mail: wushengjie@zju.edu.cn

加入灭菌注射用水 2 mL, 每日 2 次^[1]。其常见不良反应为发热、畏寒、头痛、出汗、恶心、呕吐等。对未控制的自身免疫性疾病患者, 既往有严重心脏疾病、失代偿性肝病、肾功能不全(肌酐清除率 $<50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、骨髓功能异常者, 癫痫及中枢神经系统功能损伤患者禁用。注意对有抗菌药物过敏史的患者应谨慎使用, 初次用药过程中应严密监测, 雾化过程中应注意避免接触眼睛。同时需要关注 α -干扰素与其他药物之间的相互作用^[3-8], 及时调整药物剂量, 加强药学监护, 减少患者的临床不良反应, 见表 1。

表 1 α -干扰素与其他药物之间的药物相互作用及药学监护建议

Tab. 1 Drug-drug interaction of interferon- α and pharmaceutical care recommendations

相互作用药物	药学监护建议
皮质类固醇类药物: 甲泼尼龙、倍他米松、氢化可的松、地塞米松等	谨慎合用。皮质类固醇类药物可降低机体对 α -干扰素的生物学反应强度 ^[3] , 注意临床疗效的观察(Ia)
抗肿瘤药物: 奥沙利铂、博来霉素、斑蝥酸钠、达卡巴嗪等	谨慎合用。接受可能引起骨髓抑制的药物的患者使用 α -干扰素需谨慎, α -干扰素能增强前者的细胞毒作用。定期复查患者血常规以及骨髓象变化情况(III)
重组人白介素	谨慎合用。合用可能引起或恶化糖尿病 ^[4] 或其他多种自身免疫性疾病, 还可能增加心肌受损风险 ^[5] 、肾衰风险。如需合用, 建议密切观察患者相应临床表现, 监测实验室指标变化。如患者出现高血糖症状, 可使用胰岛素或者口服降糖药(III)
阿司匹林	阿司匹林可能降低干扰素的生物活性, 减弱其作用, 注意临床观察 ^[6] (Ia)
氨茶碱	干扰素可降低茶碱的清除率, 导致茶碱中毒(即恶心、呕吐、便秘、癫痫发作) ^[7] , 合用监测茶碱血药浓度, 适当调整茶碱使用剂量(Ia)
唑来膦酸	骨髓抑制为唑来膦酸的常见不良反应之一 ^[8] , 合用可能会加重患者的骨髓抑制情况, 建议密切观察患者骨髓抑制情况(III)

注: Ia-有临床研究证据; Ib-个案报道证据; II-仅有细胞试验或动物试验证据; III-仅为预测能发生相互作用。

Note: Ia-has clinical research evidence; Ib-has case report evidence; II-only has cell test or animal test evidence; III-only predicts interaction.

1.2 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦是一种病毒蛋白酶抑制剂, 可分别阻断 Gag-Pol 聚蛋白分裂及 Gag-Pol 多聚蛋白前体的加工过程, 导致病毒复制成不具有再生能力的非成熟形态的病毒颗粒, 达到抗病毒作用^[9]。利托那韦可抑制细胞色素酶 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢, 提高洛匹那韦在人体的血药浓度。洛匹那韦/利托那韦可试用于 COVID-19 患者的抗病毒治疗: 成人每粒 200 mg/50 mg, 每次 2

粒, 每日 2 次, 疗程 $\leq 10 \text{ d}$ ^[1]。常见不良反应为腹泻、恶心、呕吐、高甘油三酯血症、高胆固醇血症等^[10]。鉴于本品在有严重肝脏疾病患者中使用的安全性和有效性尚未确定, 重度肝功能不全的患者不建议使用。洛匹那韦/利托那韦与其他药物之间的相互作用较多^[11-34], 建议加强药学监护, 减少患者的临床不良反应, 见表 2。

1.3 利巴韦林

利巴韦林是一类广谱强效的抗病毒药物, 能抑制肌苷酸-5-磷酸脱氢酶, 阻断肌苷酸转化为鸟苷酸, 从而抑制病毒 RNA 和 DNA 合成, 对 DNA 病毒和 RNA 病毒均有抑制复制作用^[35]。COVID-19 患者的治疗方案中, 可加用利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合治疗。成人每次 500 mg, 每日 2~3 次静脉输注, 疗程 $\leq 10 \text{ d}$ ^[1]。本品主要的严重不良反应是溶血性贫血^[35], 存在基础心脏疾病患者可能出现因贫血导致疾病恶化。研究证实, 利巴韦林同时具有明显的致畸作用, 少量药品可经乳汁排泄, 对乳儿也具有潜在的危^[35]。严重贫血患者、肝肾功能异常者、胰腺炎患者、具有心脏病症状患者、孕妇均应慎用本品。利巴韦林与其他治疗药物之间的相互作用及药学监护建议^[36-38]见表 3。

1.4 磷酸氯喹

磷酸氯喹常用于疟疾、肠外阿米巴病的治疗。既往的研究也表明, 磷酸氯喹具有广谱的抗病毒作用及较强的免疫调节作用^[39-40]。基于当前 COVID-19 治疗的迫切需求, 磷酸氯喹被纳入第六、七版的诊疗方案。氯喹可通过与体内糖修饰酶或糖基转移酶作用, 抑制细胞受体的糖基化, 同时通过上调病毒与细胞融合所需的内体 pH 值, 达到阻断病毒感染的作用^[39]。然而, 磷酸氯喹治疗窗窄, 使用过量可诱发严重心律失常而致死亡^[41]。临床常见的磷酸氯喹中毒症状包括: 恶心、嗜睡、震颤、呕吐、腹痛、低钾血症、心律失常、呼吸抑制和昏迷^[41]。据文献报道, 其有效治疗浓度为 $0.02\sim 0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 血浆药物浓度 $>0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可能发生不良反应, 在成人中, 血浆药物浓度 $>3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时则可能出现致死性中毒^[41]。基于此, 第七版诊疗方案对于磷酸氯喹的使用做了进一步的说明: 体质量 $>50 \text{ kg}$ 者, 每次 500 mg, 每日 2 次, 疗程 7 d; 体质量 $<50 \text{ kg}$ 者, 第 1, 2 天每次 500 mg, 每日 2 次, 第 3~7 天每次 500 mg, 每日 1 次^[1]。

对于儿童而言，磷酸氯喹的治疗窗更窄，既往有给予常用剂量后患儿死亡的病例报道^[42]，尽管可能与患儿特异性相关，但仍需引起高度警惕。因此，使用磷酸氯喹应严格掌握适应证，个体化给药，积极关注磷酸氯喹与其他药物之间的相互作用^[43-50]，见表 4。必要时调整药物剂量，有条件的可监测患者血药浓度以指导临床用药。此外，本

品相当部分可在组织内蓄积，久服可致视网膜轻度水肿和色素聚集，影响视力。氯喹还可损害听力，妊娠妇女大量服用可造成小儿先天性耳聋，智力迟钝等。使用本品时，肝、肾功能不全，心脏病，重型多形性红斑，血卟啉病，银屑病及精神病患者应谨慎。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(蚕豆病)患者禁用，否则可引起溶血性贫血。

表 2 洛匹那韦/利托那韦与其他药物之间值得关注的药物相互作用及药理学监护建议

Tab. 2 Noteworthy drug-drug interaction of lopinavir/ritonavir and pharmaceutical care recommendations

相互作用药物	药理学监护建议
α1 受体阻断药: 阿夫唑嗪、赛洛多辛、坦洛新	谨慎合用。合用可能会使唑啉类药物的血药浓度升高、药理作用增强，同时可能导致严重和(或)危及生命的不良反应(如低血压、心动过缓) ^[11] 。建议使用多沙唑嗪、特拉唑嗪代替上述唑啉类药物(II)
子宫平滑肌兴奋药: 麦角新碱、麦角胺、双亲麦角胺、溴隐亭等	禁忌合用。合用可能导致麦角生物碱的血药浓度升高、药理作用增强，从而引起严重和(或)致命的不良反应，如麦角碱中毒(恶心、呕吐、血管痉挛性缺血等) ^[12-13] (Ib)
抗精神病药: 匹莫齐特、鲁拉西酮、利培酮、氯氮平、硫利达嗪	与匹莫齐特、鲁拉西酮禁忌合用，合用可增加抗精神病药物血药浓度 ^[14] ，导致发生心律不齐等严重和(或)危及生命的风险增加。与利培酮、氯氮平、硫利达嗪谨慎合用，监测患者血药浓度和可能出现的不良反应，适当减少药物剂量(Ia)
抗抑郁药: 安非他酮、丙咪嗪、地西帕明、多虑平、奈法唑酮、文法拉辛	谨慎合用。合用可使抗抑郁药代谢降低，血药浓度升高，毒性增强。建议监测抗抑郁药的药血药浓度，必要时减少抗抑郁药的剂量(III)
抗 HIV 药: 依非韦仑、奈韦拉平、利匹韦林	谨慎合用。合用可影响药物的血药浓度 ^[15] ，建议监测药物血药浓度，及时调整药物剂量(Ia)
抗组胺药: 阿司咪唑、特非那定等	禁忌合用。合用可能导致 H1 受体拮抗剂的血药浓度升高，从而引起严重和(或)致命的不良反应(如 QT 间期延长，心律失常等) ^[16] (III)
调血脂药: 洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀	谨慎合用。合用可能增加 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀、辛伐他汀的血药浓度 ^[17-18] ，使发生肌病、横纹肌溶解的风险增加。因为洛伐他汀和辛伐他汀对 CYP3A4 比较敏感，与其合用时，发生严重不良反应风险较大。可选择普伐他汀、氟伐他汀(Ib)
促胃肠动力药: 多潘立酮、西沙必利	谨慎合用。合用可能升高多潘立酮、西沙必利的血药浓度，从而引起心脏毒性(如 QT 间期延长、尖端扭转型心动过速、室颤、心脏停搏等)和(或)血液、神经等严重不良反应 ^[19] 。合用时适当减少促胃肠动力药剂量，同时进行心电图监测(III)
抗癫痫药: 地西泮、氯西泮、氯硝西泮、氯氮卓、丙戊酸、拉莫三嗪、卡马西平	合用可导致苯二氮卓类血药浓度升高 ^[20] ，出现严重的中枢神经系统抑制(如过度镇静和呼吸抑制)，禁忌合用(Ia) 合用可能降低丙戊酸和拉莫三嗪的血药浓度和疗效，合用时可能需要增加剂量 ^[21] 。合用时可使卡马西平 ^[22] 的代谢降低，血药浓度升高，毒性增强，建议监测抗癫痫药物的血药浓度和患者可能出现的不良反应，并适当减少剂量(III)
抗心律失常药: 胺碘酮、利多卡因、奎尼丁、决奈达隆	谨慎合用。合用可能会升高抗心律失常药的药血药浓度，可能引起心率失常或其他潜在严重不良反应 ^[23-24] 。合用时建议监测抗心律失常药的药血药浓度。同时监测患者基线心电图，如基线 QT 间期>450 ms，不应合用，可以合用者在开始合用的 3-4 d 后进行再评估，若出现 QT 间期>480 ms 或 QT 间期延长>20 ms 应停药(Ib)
抗凝药: 利伐沙班、华法林	合用可升高利伐沙班的血药浓度，不推荐合用 ^[25] 。合用可增加华法林的代谢，导致血药浓度降低，药效减弱 ^[26] ，建议监测 INR，并及时调整华法林剂量(Ib)
皮质类固醇类药物: 甲泼尼龙、倍他米松、氢化可的松、地塞米松等	谨慎合用。合用时，皮质类固醇类药物的血药浓度和药理作用可能增加，甚至可能出现医源性库欣综合征和严重的肾上腺功能抑制 ^[27-28] 。建议权衡利弊，在利大于弊的情况下可以谨慎合用，同时监测患者是否有肾上腺皮质功能不全和库欣综合征出现(Ib)
钙通道阻滞降压药: 尼卡地平、硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、尼莫地平、乐卡地平	谨慎合用。合用可使钙通道阻滞剂血药浓度升高，药理作用增强 ^[29] ，可能引起低血压、心律失常等不良反应。建议加强临床监测，必要时减少钙通道阻滞剂的剂量(Ia)
免疫抑制药: 他克莫司、西罗莫司、环孢素	合用可降低免疫抑制药的代谢，使血药浓度升高，毒性增强 ^[30] 。建议合用时监测免疫抑制药物血药浓度，必要时减少药物剂量(Ia)
苯妥英(钠)	谨慎合用。合用可能会降低洛匹那韦/利托那韦的血药浓度 ^[31] ，同时也可能降低苯妥英的血药浓度。合用时建议调整两者药物的剂量(Ib)
伊曲康唑	合用可使伊曲康唑的代谢降低，血药浓度升高，毒性增加 ^[32] 。建议谨慎合用，并监测伊曲康唑的血药浓度和患者可能出现的不良反应(Ia)
地尔硫卓	合用可增加地尔硫卓的血药浓度和药理作用，并已证实合用对 P-R 间期有相加作用 ^[33] 。建议合用时密切监测患者心电图变化，适当减少地尔硫卓的剂量(Ia)
地高辛	洛匹那韦/利托那韦通过抑制 P-gp，使地高辛吸收增加，经肾清除减慢，导致血药浓度升高，药理作用增强 ^[34] 。合用建议密切监测地高辛的血药浓度，及时调整剂量和给药频率(Ia)

注: Ia—有临床研究证据; Ib—个案报道证据; II—仅有细胞试验或动物试验证据; III—仅为预测能发生相互作用。

Note: Ia—has clinical research evidence; Ib—has case report evidence; II—only has cell test or animal test evidence; III—only predicts interaction.

表 3 利巴韦林与其他药物之间值得关注的药物相互作用及药学监护建议

Tab. 3 Noteworthy drug-drug interaction of ribavirin and pharmaceutical care recommendations

相互作用药物	药学监护建议
抗 HIV 药：齐多夫定、司他夫定、拉米夫定	不推荐合用。合用可拮抗核苷酸逆转录酶抑制剂的抗 HIV 活性，同时有文献报道利巴韦林和齐多夫定可加重血液学毒性 ^[36-37] (Ia)
抗酸药：含镁抗酸药、含铝抗酸药	合用可致利巴韦林曲线下面积(AUC)平均值下降 14%。建议谨慎合用(III)
更昔洛韦	谨慎合用。合用可导致细胞毒性增加 ^[38] (III)

注：Ia-有临床研究证据；Ib-个案报道证据；II-仅有细胞试验或动物试验证据；III-仅为预测能发生相互作用。

Note: Ia-has clinical research evidence; Ib-has case report evidence; II-only has cell test or animal test evidence; III-only predicts interaction.

表 4 磷酸氯喹与其他药物之间值得关注的药物相互作用及药学监护建议

Tab. 4 Noteworthy drug-drug interaction of chloroquine(phosphate) and pharmaceutical care recommendations

相互作用药物	药学监护建议
促胃肠动力药：多潘立酮、西沙必利	不推荐合用。合用可能会引起心律失常，包括尖端扭转型室性心动过速 ^[43] 。对于老年患者、女性患者、潜在性心脏病患者、低钾血症患者、心动过缓患者、先天性 QT 间期延长综合征患者合用需谨慎，建议增加心电图监测(Ia)
大环内酯类抗菌药：红霉素、克拉霉素、罗红霉素	合用可增加发生心脏不良反应(QT 间期延长、尖端扭转型心动过速、心脏停搏)的危险 ^[44] 。不推荐联用(Ib)
抗肿瘤药物：阿柔比星、阿糖胞苷、表柔比星、博来霉素、达卡巴嗪、氟尿嘧啶等	谨慎合用。合用可加重骨髓抑制 ^[45] (III)
抗酸药：含镁抗酸药、含铝抗酸药、碳酸钙、碳酸氢钠	合用可使氯喹的吸收减少，药理作用减弱。建议两药同时适当增加氯喹的剂量 ^[45] ，或者间隔>4 h 服药(Ia)
抗组胺药：阿司咪唑、特非那定等	合用可能会出现心律失常。同时合用可能升高阿司咪唑、特非那定的血药浓度 ^[46] 。建议谨慎合用，同时做好患者的用药教育，尤其是对于心律失常症状的识别(Ib)
胰岛素制剂	磷酸氯喹可延缓胰岛素降解，使血中胰岛素浓度升高，从而增强胰岛素的降血糖作用 ^[45] 。建议密切监测患者血糖变化情况，及时调整患者胰岛素剂量(Ia)
抗凝血药：肝素、华法林	磷酸氯喹能明显抑制肝脏中维生素 K 依赖性凝血因子的合成，与抗凝血药产生相加或协同作用 ^[47] 。合用时监测 INR，及时调整抗凝血药剂量，避免患者出血(Ib)
吡喹酮	谨慎合用。两药具有协同作用，但毒性也增加 ^[45] 。合用时监测血常规和肝功能(Ia)
保泰松	合用易引起药物性皮炎 ^[45] (Ia)
甲硝唑	合用时可能会引起锥体外系反应(肌张力障碍) ^[48] ，注意识别(Ia)
链霉素	谨慎合用。氯喹对神经肌肉接头有抑制作用，链霉素可加重此不良反应 ^[49] (III)
氯霉素、氯化铵、唑来膦酸	谨慎合用。合用可加重骨髓抑制 ^[50] (III)
西咪替丁	西咪替丁可抑制氯喹的肝脏代谢，其血药浓度增加，药理作用增强。同时西咪替丁还可减少氯喹经肾清除，增加其不良反应 ^[50] 。合用时建议适当减少氯喹剂量(Ia)

注：Ia-有临床研究证据；Ib-个案报道证据；II-仅有细胞试验或动物试验证据；III-仅为预测能发生相互作用。

Note: Ia-has clinical research evidence; Ib-has case report evidence; II-only has cell test or animal test evidence; III-only predicts interaction.

1.5 阿比多尔

阿比多尔是一种由苏联药物化学研究中心研发的非核苷类广谱抗病毒药物，可用于防治流行性感和其他急性呼吸道病毒感染^[51]。阿比多尔对许多 DNA/RNA、包膜/非包膜病毒均有作用，通过抑制病毒脂膜与宿主细胞的融合而阻断病毒的复制^[52]。同时，阿比多尔可诱导干扰素产生，提高自身免疫力，间接实现抗病毒作用^[53]。此外，有证据表明，阿比多尔阻止 RNA 病毒感染的作用优于 DNA 病毒^[54]。目前，阿比多尔已经被纳入 COVID-19 的诊疗方案，推荐成人 200 mg，每日 3 次，疗程≤10 d^[1]。鉴于阿比多尔尚缺乏长期应用安全性的临床证据，故暂不推荐长期使用。阿比

多尔的抗病毒机制不同于其他抗病毒药物，当与其他药物联合使用时，阿比多尔可发挥较好的协同作用^[55]。目前，体外试验发现，阿比多尔与利巴韦林联用对甲型和乙型流感病毒具有较好的协同作用^[55]，在 COVID-19 的治疗方案中，是否可以通过与利巴韦林、α-干扰素等联用以减少药物剂量，提升治疗效果仍需要进一步的临床研究证据支持。本品主要不良反应为恶心、腹泻、头昏和血清转氨酶增高。孕妇及哺乳期妇女、严重肾功能不全者慎用，尚无>65 岁老年人用药的安全性评价。目前尚无可能的药物相互作用的报道，仅有文献根据其通过细胞色素酶 CYP3A4 代谢，推测可能与伊曲康唑、伏立康唑等存在相互作用^[56]。

2 总结

本文检索了既往有关药物相互作用的文献报道、病例报告、出版物以及药品说明书等，并对其进行了汇总，将值得关注的药物相互作用按照各个抗病毒药物分别进行阐述，同时提供药学监护建议，并将监护建议按照证据级别进行粗略分类(有临床研究证据的为 Ia 类，个案报道证据的为 Ib 类，仅有细胞试验或动物试验证据的为 II 类，仅为预测能发生相互作用的为 III 类)，为临床治疗提供有效的用药建议。值得注意的是，特定的药物相互作用与特定个体之间的相关性很难确定，上述相互作用的建议可供医师和药师在临床实践中参考，以便在患者合并用药时做到有的放矢，保障患者用药安全。目前对于阿比多尔的临床使用经验不多，对于儿童和老年人用药缺乏相关临床研究数据，药物之间的相互作用报道较少，因此在使用过程中，医师和药师需要密切关注患者的病情变化、是否出现不良反应，及时总结用药经验，以指导后续患者药物使用。和第五版诊疗方案相比，第六版新增了磷酸氯喹用于治疗 COVID-19，由于磷酸氯喹治疗窗窄，不良反应多且严重，为此，第七版对其使用做了进一步的说明。此外，在用药过程中急需医师和药师密切关注磷酸氯喹与其他治疗药物之间的相互作用，以减少患者不良反应的发生率。后续笔者也将持续关注 COVID-19 诊疗方案的变化，及时分析并更新药物之间可能存在的相互作用，为临床患者的合理用药提供参考。

临床医师在用药过程中，应综合考虑病情，权衡利弊，必要时可进行治疗药物浓度监测，及时调整用药剂量和药物治疗方案，同时对于可能存在的不良反应，做到心中有数，早发现，早干预，以避免严重不良反应的发生。同时药师也应结合当地的实际情况，积极参与到患者的药物治疗中，在审方、调配、安全性监测或药物重整等环节中关注可能出现的药物相互作用、不良反应和重复用药等风险，为患者临床安全、合理、有效用药保驾护航。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [2] 王思远. 干扰素的作用机制及应用[J]. 养殖技术顾问, 2011(9): 195.

- [3] WITTER F R, WOODS A S, GRIFFIN M D, et al. Effects of prednisone, aspirin, and acetaminophen on an *in vivo* biologic response to interferon in humans [J]. Clin Pharmacol Ther, 1988, 44(2): 239-243.
- [4] WHITEHEAD R P, HAUSCHILD A, CHRISTOPHERS E, et al. Diabetes mellitus in cancer patients treated with combination interleukin 2 and alpha-interferon [J]. Cancer Biother, 1995, 10(1): 45-51.
- [5] Canadian Pharmacists Association [DB]. http://www.pharmacists.ca/function/Subscriptions/ecps.cfm?link=eCPS_quikLink. 2020.
- [6] 国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [7] 张安年, 张慧颖. 临床常见非合理用药[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [8] Novartis Pharma Schweiz AG. Instructions for Zoledronic acid for injection [K]. 2014.
- [9] LAAN L E, GARCIA-PRATS A J, SCHAAF H S, et al. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir administered with first- and second-line antituberculosis drugs in HIV-infected children treated for multidrug-resistant tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e00420-17.
- [10] MA P, GONG L, ZHANG N, et al. Detection and analysis of the safety signals of lopinavir/ritonavir based on FDA adverse event database [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(4): 406-413.
- [11] FRANCO-SALINAS G, ROSETTE J J, MICHEL M C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(3): 177-188.
- [12] FERRY F R, DA SILVA G A, MOTTA R N, et al. Use of lopinavir/ritonavir associated with ergotamine resulting in foot amputation: brief communication [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2014, 56(3): 265-266.
- [13] ROSENTHAL E, SALA F, CHICHMANIAN R M, et al. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir [J]. JAMA, 1999, 281(11): 987.
- [14] ANSON B D, WEAVER J G, ACKERMAN M J, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors [J]. Lancet, 2005, 365(9460): 682-686.
- [15] BACK D, GIBBONS S, KHOO S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 34(suppl1): S8-S14.
- [16] DRESSER G K, SPENCE J D, BAILEY D G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(1): 41-57.
- [17] HARE C B, VU M P, GRUNFELD C, et al. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(10): e111-e112.
- [18] HSYU P H, SCHLUTZ-SMITH M D, LILLIBRIDGE J H, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(12): 3445-3450.
- [19] GILL J, FEINBERG J. Saquinavir soft gelatin capsule-A comparative safety review [J]. Drug Saf, 2001(24): 223-232.
- [20] SCHMITT C, HOFMANN C, RIEK M, et al. Effect of saquinavir-ritonavir on cytochrome P450 3A4 activity in healthy volunteers using midazolam as a probe [J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(10): 1175-1181.
- [21] Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for

- Compound Sodium Valproic Acid Sustained Release Tablets [K]. 2017.
- [22] Novartis Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for Carbamazepine Tablets [K]. 2018.
- [23] NACCARATO M, YOONG D, PORTE C, et al. Amiodarone and concurrent antiretroviral therapy: a case report and review of the literature [J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(4): 329-339.
- [24] MANGUM E M, GRAHAM K K. Lopinavir-Ritonavir: a new protease inhibitor [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(11): 1352-1363.
- [25] LAKATOS B, STOECKLE M, ELZI L, et al. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 22(144): w13906. Doi: 10.4414/smw.2014.13906.
- [26] LLIBRE J M, ROMEU J, LOPEZ E, et al. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol [J]. *Ann Pharmacother*. 2002, 36(4): 621-623.
- [27] HALL J J, HUGHES C A, FOISY M M, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after intra-articular triamcinolone in a patient receiving ritonavir-boosted darunavir [J]. *Int J STD AIDS*, 2013, 24(9): 748-752.
- [28] DUBROCQ G, ESTRADA A, KELLY S. Acute development of cushing syndrome in an HIV-infected child on atazanavir/ritonavir based antiretroviral therapy [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017, 28(17): 0076.
- [29] ROSSI D R, RATHBUN R C, SLATER L N. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(10): 1312-1316.
- [30] PEA F, TAYIO M, PAVAN F, et al. Drop in trough blood concentrations of tacrolimus after switching from nelfinavir to fosamprenavir in four HIV-infected liver transplant patients [J]. *Antivir Ther*, 2008, 13(5): 739-742.
- [31] LIEDTKE M D, LOCKHART S M, RATHBUN R C, et al. Anticonvulsant and antiretroviral interactions [J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(3): 482-489.
- [32] KOBAYASHI R, SUZUKI D, YASUDA K, et al. Itraconazole for invasive fungal infection with pediatric malignancies [J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(5): 707-710.
- [33] GLESBY M J, ABEGY J A, KENDALL M A, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(2): 143-153.
- [34] WYEN C, FUHR U, FRANK D, et al. Effect of an antiretroviral regimen containing ritonavir boosted lopinavir on intestinal and hepatic CYP3A, CYP2D6 and P-glycoprotein in HIV-infected patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 75-82.
- [35] KNOWLES S R, PHILLIPS E J, DRESSER L, et al. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(8): 1139-1142.
- [36] MIRA J A, LOPEZ-CORTES L F, MERINO D, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients [J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(8): 1225-1235.
- [37] AWEEKA F T, KANG M, YU J Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of the effects of ribavirin on zidovudine triphosphate formation: ACTG 5092s study team [J]. *HIV Med*, 2007, 8(5): 288-294.
- [38] Hainan Changan International Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for Ganciclovir Dispersible Tablets [K]. 2009.
- [39] SAVARINO A, DITRANI L, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine [J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(2): 67-69.
- [40] 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. Doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [41] KELLER T, SCHNEIDER A, LAMPRECHT R, et al. Fatal chloroquine intoxication [J]. *Forensic Sci Int*, 1998, 96(1): 21-28.
- [42] 刘嗣镛, 庞传宇. 氯喹引起急性死亡四例报告[J]. 蚌埠医学院学报, 1978(2): 39-42.
- [43] WHITE N J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(8): 549-558.
- [44] PIQUETTE R K. Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction [J]. *Ann Pharmacother*, 1999, 33(1): 22-26.
- [45] 金有豫. 新编药理学[M]. 第十五版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [46] STAS P, FAES D, NOYENS P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(2): e80-e82.
- [47] AMSTROMG G. Warfarin potentiated by proguanil [J]. *BMJ*, 1991, 303(6805): 789.
- [48] Australian prescription products guide online [DB]. <http://www.appco.com.au/appguide/default.asp.2006>.
- [49] Harbin Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for Streptomycin Sulfate for Injection [K]. 2010.
- [50] 贾公孚, 谢惠民. 临床药物新用联用大全[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [51] FINK S L, VOJTECHL L, WAGONER J, et al. The antiviral drug arbidol inhibits Zika virus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8989.
- [52] PECHEUR E I, BORISEVE V, HALFMANN P, et al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses [J]. *J Virol*, 2016, 90(6): 3086-3092.
- [53] 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): 1964-1968.
- [54] 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.
- [55] BORISKIN Y S, LENEVA I A, PECHEUR E I, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-1005.
- [56] WANG R, XU Q, LI L, et al. Pharmacological care strategy for antiviral in patients with COVID-19 complicated by underlying disorders [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2020, 40(6).

收稿日期: 2020-03-04
(本文责编: 李艳芳)