

• 儿童药物警戒 •

儿童奈玛特韦/利托那韦片临床使用情况及药物相互作用分析

高鹏¹, 刘银¹, 黄凌斐¹, 朱正怡¹, 倪映华¹, 杨巨飞¹, 缪静^{1,2*} (1.浙江大学医学院附属儿童医院药剂科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; 2.浙江大学临床药学研究中心, 杭州 310058)

摘要:目的 分析儿童奈玛特韦/利托那韦片的使用及治疗过程中药物相互作用情况,为临床合理用药提供参考。方法 收集2022年12月23日—2023年2月8日浙江大学医学院附属儿童医院所有使用奈玛特韦/利托那韦片的住院患儿病例资料,分析该药的使用情况,并对相关的联用药物进行分类,通过micromedex药物相互作用数据库分析该药的临床潜在相互作用药物情况并进行严重性分级。结果 共收集使用奈玛特韦/利托那韦片病例48例,中位年龄6.71岁,年龄范围87 d~17.75岁。使用科室集中在血液科、ICU、感染科、综合内科,合并基础疾病主要为肿瘤,用药后中位退热时间3 d。用药期间联用药物较多,共收集奈玛特韦/利托那韦片潜在相互作用药物15种,需关注与抗真菌药的潜在药物相互作用。结论 儿童使用奈玛特韦/利托那韦片较多的科室为血液科,合并基础疾病主要为肿瘤,用药期间联用潜在相互作用的药物时应当注意监测疗效和药物不良反应。

关键词: 奈玛特韦; 利托那韦; 儿科; 药物相互作用

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)22-3164-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232536

引用本文: 高鹏, 刘银, 黄凌斐, 等. 儿童奈玛特韦/利托那韦片临床使用情况及药物相互作用分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3164-3168.

Clinical Application and Drug Interaction Analysis of Nirmatrelvir/Ritonavir Tablets in Children

GAO Peng¹, LIU Yin¹, HUANG Lingfei¹, ZHU Zhengyi¹, NI Yinghua¹, YANG Jufei¹, MIAO Jing^{1,2*}
(1.Department of Pharmacy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; 2.Research Center for Clinical Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the drug-drug interaction during the use and treatment of nirmatrelvir/ritonavir tablets in children, and to provide reference for rational drug use in clinical practice. **METHODS** All hospitalized pediatric patients with using nirmatrelvir/ritonavir tablets from December 23, 2022 to February 8, 2023 in Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine were collected. The use of nirmatrelvir/ritonavir was analyzed, and the combination drugs were classified. The potential clinical drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir were analyzed through micromedex drug interaction database and the severity was graded. **RESULTS** A total of 48 patients using nirmatrelvir/ritonavir tablets were collected, with a median age of 6.71 years old(87 d~17.75 years old). The usage departments were mainly in the departments of hematology, ICU, infectious disease, and general internal medicine, and the main underlying disease being tumors. The median fever-reducing time after medication was 3 d. Many drugs were combined during medication period. A total of 15 potential drug-drug interaction drugs of nirmatrelvir/ritonavir tablets were collected, and potential drug interaction with antifungals should be considered. **CONCLUSION** The department with more usage of nirmatrelvir/ritonavir tablets in children is hematology, and the main underlying disease is tumors. When nirmatrelvir/ritonavir tablets are used in combination with potential drug-drug interaction drugs, attention should be paid to monitoring the efficacy and adverse reactions.

KEYWORDS: nirmatrelvir; ritonavir; pediatrics; drug-drug interactions

奈玛特韦/利托那韦片为新型冠状病毒感染的口服治疗药物,国家药品监督管理局应急附条件于2022年2月12日批准上市,主要用于治疗伴有进展为重症高风险因素的轻、中度新型冠状病

毒感染的成人患者^[1]。儿童作为特殊群体,对新型冠状病毒普遍易感^[2],特别对于存在基础疾病的患儿,其发展为重症的风险显著增高^[3]。然而,中国奈玛特韦/利托那韦片在儿童中的应用数据有限,

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2022ZYY04)

作者简介: 高鹏,女,硕士,主管药师 E-mail: gaopeng@zju.edu.cn 共同第一作者: 刘银,女,硕士,主管药师 E-mail: 20919047@zju.edu.cn *通信作者: 缪静,女,博士,主任药师 E-mail: miaojing@zju.edu.cn

因此,分析儿童患者奈玛特韦/利托那韦片的使用情况具有重要的意义。此外,伴有基础疾病的患者使用该药相对较多^[4-5],奈玛特韦/利托那韦片临床应用中难以避免与其他药物联合使用,从而导致药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)带来潜在药物不良反应,因此关注奈玛特韦/利托那韦片在用药过程中的药物相互作用至关重要。本研究通过分析浙江大学医学院附属儿童医院儿童奈玛特韦/利托那韦片使用情况,并利用 Micromedex 药物相互作用数据库,对药物相互作用情况进行筛选和分类,分析其潜在相互作用药物及其影响,以期儿童合理使用奈玛特韦/利托那韦片提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集 2022 年 12 月 23 日—2023 年 2 月 8 日浙江大学医学院附属儿童医院所有使用奈玛特韦/利托那韦药物的住院患儿病例资料,包括①患儿基本信息:性别,年龄,体质量,就诊科室,住院时长;②患儿现病史:临床诊断,新冠病毒核酸或抗原检查,新冠病毒感染分型,感染症状,使用奈玛特韦/利托那韦片后退热时间;③患儿用药信息:奈玛特韦/利托那韦片医嘱日期,用法用量,疗程,合并用药;④既往史;对其使用情况进行回顾性调查分析。本研究经医院伦理委员会批准(伦理批号:2023-IRB-0208)。

1.2 药物相互作用

以 Micromedex 药物相互作用数据库为基础,评估潜在相互作用药物并进行相互作用严重性分级。药物相互作用的严重性分级描述见表 1,证据质量分级描述见表 2。

表 1 Micromedex 数据库药物相互作用严重性分级

Tab. 1 Severity grading of drug interactions in Micromedex database

严重等级	描述
禁忌	禁止联用
严重	相互作用可能威胁生命和/或医疗干预去减少或阻止严重不良反应
中度	相互作用可能会导致病情恶化和/或要求改变治疗
轻度	相互作用临床影响有限。临床表现可能包括不良反应的频率或严重程度的增加,但通常不需要进行治疗更改

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23 统计软件进行统计学分析。计量资料不符合正态分布以中位数(四分位数间距)[M(P_{25} , P_{75})]表示。

表 2 Micromedex 数据库药物相互作用证据质量分级

Tab. 2 Evidence quality grading of drug interactions in Micromedex database

证据质量分级	描述
高质量	对照研究已明确证实了这种相互作用的存在
中等质量	文献强烈表明这种相互作用是存在的,但缺乏良好的对照研究
较低质量	可用的文献很少,但药理学上疑似存在相互作用可能性

2 结果

2.1 患者基本资料

纳入临床使用奈玛特韦/利托那韦片患儿共 48 例,其中男性患儿 35 例,女性患儿 13 例,中位年龄 6.71 岁,最小年龄 87 d,最大年龄 17.75 岁。中位体质量 22.15 kg,最小体质量 5.7 kg。新型冠状病毒感染诊断分型普通型和轻型总 31 例(64.58%)。患儿中位住院时长 11 d,处方科室分布在血液科、ICU、感染科、综合内科。患儿多数伴有肿瘤的基础疾病(68.75%),见表 3。

表 3 患儿一般资料

Tab. 3 General information of children

项目	总体
性别/n(%)	
男	35(72.90)
女	13(27.10)
年龄/岁[M(P_{25} , P_{75})]	6.71(2.89, 10.83)
体质量/kg[M(P_{25} , P_{75})]	22.15(14.25, 36.63)
新冠病毒感染分型/n(%)	
轻型	22(45.83)
普通型	9(18.75)
重型、危重型	7(14.58)
未分型	10(20.84)
住院时长/d[M(P_{25} , P_{75})]	11(6, 16)
科室/n(%)	
血液科	28(58.33)
ICU	12(25.00)
感染科	5(10.42)
综合内科	3(6.25)
合并基础疾病/n(%)	
肿瘤(白血病、淋巴瘤、颅内肿瘤、神经母细胞瘤、腹膜恶性肿瘤、臀部恶性肿瘤)	33(68.75)
血液系统疾病(噬血综合征、再生障碍性贫血)	2(4.17)
婴儿神经轴索发育不良	1(2.08)
其他(脑病、脑炎、肺炎、关节炎)	12(25.00)
退热时间($n=35$)/d[M(P_{25} , P_{75})]	3.00(2.00, 4.00)

2.2 奈玛特韦/利托那韦片的应用情况

所有患儿新型冠状病毒抗原或核酸检测均为

阳性, 主要症状为发热、咳嗽。患儿奈玛特韦/利托那韦片用量, 基本参照表 4 给药, 体质量<10 kg 患儿有 3 例, 奈玛特韦/利托那韦片具体用量为: 患儿 1, 9.5 kg, 75/50 mg, qd; 患儿 2, 5.7 kg, 50/25 mg, q12h; 患儿 3, 8.5 kg, 60/20 mg, q12h。35 例患儿(9 例用药前体温已正常, 4 例患儿死亡)纳入退热时间统计, 奈玛特韦/利托那韦片用药后中位退热时间 3 d。回顾病程并未发现不良反应及因不良反应而停药的记录。

表 4 奈玛特韦/利托那韦片用量

Tab. 4 Dosage of nirmatrelvir/ritonavir tablets

年龄及体质量范围	用法用量
12~14 岁, 体质量>40 kg	奈玛特韦 300 mg+利托那韦 100 mg, q12h
6~14 岁, 体质量 20~40 kg	奈玛特韦 150 mg+利托那韦 100 mg, q12h
6~14 岁, 体质量<20 kg	奈玛特韦 150 mg+利托那韦 100 mg, qd
体质量<10 kg	酌情减量

2.3 奈玛特韦/利托那韦片合并用药品种及使用频次

根据用药医嘱, 奈玛特韦/利托那韦片用药期间, 所有患者均存在联合用药, 联用药物类型见表 5, 包括抗微生物类、心血管系统、内分泌系统、消化系统、肿瘤、血液系统、神经系统、呼吸系统、免疫系统药等。

表 5 奈玛特韦/利托那韦片联用药物类型及使用频次

Tab. 5 Types and frequencies of drugs combined with nirmatrelvir/ritonavir tablets

药理学分类	药物名称(频次)
抗微生物药	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(14)、注射用阿奇霉素(1)、克拉霉素片(1)、左氧氟沙星氯化钠注射液(1)、注射用头孢曲松钠(4)、注射用替加环素(5)、硫酸阿米卡星注射液(2)、利奈唑胺葡萄糖注射液(2)、注射用美罗培南(6)、注射用盐酸万古霉素(7)、注射用亚胺培南西司他丁钠(1)、复方磺胺甲噁唑片(4)、注射用醋酸卡泊芬净(13)、氟康唑氯化钠注射液(1)、泊沙康唑(6)、注射用阿昔洛韦(5)、缬更昔洛韦(4)、磷酸奥司他韦胶囊(1)
心血管系统药	苯磺酸氨氯地平片(1)、阿司匹林肠溶片(1)、果糖二磷酸钠口服溶液(1)
内分泌系统药	甲泼尼龙(20)、醋酸泼尼松片(2)、地塞米松磷酸钠注射液(3)
消化系统药	盐酸甲氧氯普胺注射液(1)、注射用奥美拉唑钠(7)、蒙脱石散(4)、铝碳酸镁咀嚼片(1)、多潘立酮片(1)、复方甘草酸苷(7)、甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液(8)、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(3)、熊去氧胆酸胶囊(7)、枯草杆菌二联活菌颗粒(1)、双歧杆菌三联活菌散(1)、酪酸梭菌活菌散剂(4)、注射用乌司他丁(2)
肿瘤用药	硫嘌呤片(2)、注射用阿糖胞苷(2)、注射用异环磷酰胺(1)、注射用盐酸表柔比星(1)、芦可替尼(4)、注射用贝林妥欧单抗(1)、盐酸伊立替康注射液(1)、替莫唑胺注射液(1)、盐酸昂丹司琼注射液(4)、美司钠注射液(1)、注射用右雷佐生(1)、盐酸帕洛诺司琼注射液(1)
血液系统药	20%人血白蛋白注射液(1)、重组人血小板生成素注射液(11)、那屈肝素钙注射液(1)、肝素钠注射液(1)、依诺肝素钠注射液(3)、阿魏酸哌嗪片(1)、酚磺乙胺注射液(15)、阿伐曲波帕(3)、注射用尖吻蝮蛇血凝酶(1)、艾曲波帕(1)、人粒细胞刺激因子注射液(7)
神经系统药	拉考沙胺片(1)、脑苷肌肽注射液(3)、甲钴胺注射液(2)
治疗精神障碍药	盐酸氯丙嗪注射液(1)
呼吸系统药	盐酸丙卡特罗片(2)、吸入用布地奈德混悬液(22)、硫酸特布他林雾化吸入用溶液(9)、吸入用异丙托溴铵溶液(22)、盐酸氨溴索注射液(6)、愈酚甲麻那敏糖浆(3)、吸入用乙酰半胱氨酸溶液(2)、复方福尔可定口服溶液(2)
免疫系统药	富马酸酮替芬片(1)、盐酸西替利嗪滴剂(1)、盐酸异丙嗪注射液(1)、吗替麦考酚酯胶囊(2)、环孢素(4)
泌尿系统药	20%甘露醇注射液(10)、甘油果糖氯化钠注射液(1)、呋塞米注射液(3)
其他	红霉素软膏(1)、莫匹罗星软膏(2)、左氧氟沙星滴眼液(5)、维生素 D 滴剂(胶囊型)(4)、亚叶酸钙注射液(3)、小安素(1)等

2.4 奈玛特韦/利托那韦片相互作用品种及使用情况

依据 Micromedex 药物相互作用数据库, 患儿在使用奈玛特韦/利托那韦片治疗的过程中, 联用潜在相互作用的药物有 15 种, 见表 6, 包括禁忌类: 氟康唑(1 例); 严重: 奥美拉唑(7 例), 甲泼尼龙(20 例), 地塞米松(3 例), 泼尼松(2 例), 泊沙康唑(6 例), 环孢素(4 例), 昂丹司琼(4 例), 伊立替康(1 例), 异环磷酰胺(1 例), 多潘立酮(1 例), 克拉霉素(1 例), 左氧氟沙星(1 例), 氨氯地平(1 例), 拉考沙胺(1 例)。

3 讨论

本研究对浙江大学医学院附属儿童医院使用奈玛特韦/利托那韦片的 48 例患儿进行回顾性用药分析, 使用科室集中在血液科、ICU、感染科、综合内科, 其中患有肿瘤(白血病、淋巴瘤、颅内肿瘤、神母细胞瘤、腹膜恶性肿瘤、臀部恶性肿瘤)占比高。目前奈玛特韦/利托那韦片批准用于成人新型冠状病毒感染治疗, 但对于儿童这一特殊群体, 尤其是存在基础疾病的患儿, 新型冠状病毒感染发展为重症风险显著增高^[3,6], 因此在疾病早期阻断病毒复制具有重要的意义, 且奈玛特韦/利托那韦片在成人白血病患者治疗中的有效性也得到了证实^[7]。基于目前儿童使用奈玛特韦/利托

表 6 奈玛特韦/利托那韦片潜在相互作用药物

Tab. 6 Potential drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir

联用药物	例数	相互作用及机制	严重程度	证据质量级别
氟康唑氯化钠注射液	1	氟康唑可能抑制 CYP3A4 介导的利托那韦代谢, 增加利托那韦暴露, 增加 QT 间期延长的风险	禁忌	较低质量
注射用奥美拉唑钠	7	奥美拉唑与利托那韦合用可能降低奥美拉唑暴露; 机制未知	严重	高质量
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠/甲泼尼龙片	18/2	奈玛特韦/利托那韦抑制 CYP3A 介导的全身皮质类固醇代谢, 合用可能导致皮质类固醇暴露增加, 库欣综合征和肾上腺抑制的风险增加	严重	高质量
地塞米松磷酸钠注射液	3	奈玛特韦/利托那韦抑制 CYP3A 介导的全身皮质类固醇代谢, 合用可能导致皮质类固醇暴露增加, 库欣综合征和肾上腺抑制的风险增加	严重	高质量
醋酸泼尼松片	2	奈玛特韦/利托那韦抑制 CYP3A 介导的全身皮质类固醇代谢, 合用可能导致皮质类固醇暴露增加, 库欣综合征和肾上腺抑制的风险增加	严重	高质量
泊沙康唑	6	泊沙康唑与 QT 间期延长药物联用可能导致 QT 间期延长的风险增加	严重	较低质量
环孢素口服液/软胶囊	4	环孢素和奈玛特韦/利托那韦联用可能增加环孢素血药浓度; 机制未知	严重	高质量
盐酸昂丹司琼注射液	4	昂丹司琼与 QT 间期延长药物联用可能增加 QT 间期延长的风险	严重	较低质量
盐酸伊立替康注射液	1	利托那韦抑制 CYP3A4 介导的伊立替康代谢, 可能增加伊立替康暴露	严重	较低质量
注射用异环磷酰胺	1	利托那韦抑制 CYP3A4 介导的异环磷酰胺代谢, 可能导致异环磷酰胺有效性下降	严重	较低质量
多潘立酮片	1	利托那韦抑制 CYP3A4 介导的多潘立酮代谢, 二者联用可能使多潘立酮暴露增加	严重	较低质量
克拉霉素片	1	克拉霉素与奈玛特韦/利托那韦合用, 抑制 CYP3A4 介导的克拉霉素代谢, 可能导致克拉霉素暴露增加, 14-OH 克拉霉素暴露减少, 增加 QT 间期延长的风险	严重	高质量
左氧氟沙星氯化钠注射液	1	左氧氟沙星与 QT 间期延长药物联用可能导致 QT 间期延长的风险增加	严重	较低质量
苯磺酸氨氯地平片	1	利托那韦可抑制 CYP3A 介导的氨氯地平代谢, 联用可能增加氨氯地平暴露量	严重	中等质量
拉考沙胺片	1	拉考沙胺与 PR 间期延长药物联用可能增加 PR 间期延长、房室传导阻滞、心动过缓和室性心动过速的风险	严重	较低质量

那韦片的研究^[8-10]及患儿临床抗病毒治疗的需求, 临床综合评估后给予奈玛特韦/利托那韦片治疗。

本研究调查结果显示, 患儿新型冠状病毒感染的主要症状为发热、咳嗽, 与文献报道一致^[11]。文献报道新型冠状病毒感染发热时间多为 24~72 h^[11], 但本研究的患儿在使用奈玛特韦/利托那韦片后中位退热时间 3 d, 并未明显缩短发热时间, 可能与使用人群均伴有基础疾病相关。

本研究利用 Micromedex 药物相互作用数据库对浙江大学医学院附属儿童医院使用奈玛特韦/利托那韦片患儿的潜在相互作用药物调查发现, 临床使用过程中, 仍存在一些药物相互作用的情况, 有可能降低药物疗效或增加不良反应的发生。

对于血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植患儿, 由于其免疫功能低下而面临多种病原体感染的风险, 该类患儿侵袭性曲霉菌感染的发病率仍然很高^[12-13], 而该类患儿是新型冠状病毒感染发展为重症的高风险人群, 因此, 临床使用奈玛特韦/利托那韦片和抗真菌药治疗的药物相互作用需引起重视。本研究中, 奈玛特韦/利托那韦片治疗时主要潜在相互作用药物为抗真菌药。有 9 例正在使用伏立康唑, 或者考虑为曲霉菌感染需要使用伏立康唑的患儿, 因使用奈玛特韦/利托那韦片

治疗而将抗真菌药物暂时调整成卡泊芬净。因伏立康唑主要经 CYP2C19 代谢^[14], 而利托那韦为 CYP2C19 诱导剂, 因此伏立康唑与奈玛特韦/利托那韦片合用, 可能会降低伏立康唑血药浓度, 并可能导致失效, 说明书提示禁止联用, 经权衡利弊, 如病情需要必须使用, 应在监测伏立康唑血药浓度情况下谨慎联用。停用奈玛特韦/利托那韦片约 3 d 后 CYP3A 酶活性可恢复 80%~90%^[5,15]。因此, 根据曲霉病诊断和管理实践指南^[16], 临床治疗过程中可暂时将抗真菌药物调为卡泊芬净, 停用 3 d 后考虑药物疗程和续贯治疗, 重新调整为伏立康唑。有 6 例患儿使用泊沙康唑治疗, 泊沙康唑为 CYP3A4 的强抑制剂, 可能会增加奈玛特韦/利托那韦片的暴露, 应谨慎联用, 监测不良反应。氟康唑为 CYP3A4 中效强度抑制剂, 有 1 例患儿联用氟康唑, Micromedex 数据库认为氟康唑与利托那韦联用可能增加利托那韦暴露, 增加 QT 间期延长的风险, 应禁止与奈玛特韦/利托那韦片联用, 但是证据级别较低。利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站认为, 基于药物代谢和清除率, 二者发生临床显著的相互作用的概率较低。建议二者联合使用期间监测心电图。

对于使用钙调神经酶类免疫抑制剂的新冠病

毒感染患者，在可以密切监测免疫抑制剂的血药浓度情况下，可考虑选择奈玛特韦/利托那韦^[5]，本研究中有 4 例患儿奈玛特韦/利托那韦片联合环孢素使用，在用药过程中，根据血药浓度进行环孢素剂量调整。在奈玛特韦/利托那韦片治疗结束后，鉴于 CYP3A 酶恢复的时间存在个体差异，建议临床增加血药浓度监测频次，为环孢素剂量调整提供依据。

此次调查过程中发现，临床联用糖皮质激素类药物概率较大，因奈玛特韦/利托那韦片为 CYP3A4 强抑制剂，与其合用可能导致糖皮质激素暴露增加，进而增加库欣综合征和肾上腺抑制的风险，但考虑奈玛特韦/利托那韦片疗程较短，联用风险较低。目前临床常用的抗肿瘤药物多数是 CYP3A4 和 P 糖蛋白的底物和(或)抑制剂/诱导剂^[17]，因此与奈玛特韦/利托那韦片联用时需注意药物的相互作用。研究中有 1 例伊立替康与奈玛特韦/利托那韦片联用的情况，可能增加伊立替康毒性，建议强效 CYP3A4 抑制剂应在伊立替康开始治疗前至少 1 周停用。有些患儿联用药物如多潘立酮、昂丹司琼、克拉霉素、左氧氟沙星、拉考沙胺，可能增加心脏不良反应的风险，建议临床应用时监测心电图。

综上所述，使用奈玛特韦/利托那韦片治疗的患儿中肿瘤患儿占比较高，在治疗过程中与其他联用药物相互作用的情况仍然存在，应当关注奈玛特韦/利托那韦片与抗真菌药或免疫抑制剂治疗患儿的药物相互作用情况，并对可能产生相互作用的药物进行疗效和不良反应的监测，提高用药安全性。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[EB/OL]. (2022-02-12)[2023-08-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20220212085753142.html>.
- [2] BADAL S, THAPA BAJGAIN K, BADAL S, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2021(135): 104715.
- [3] ZAMA D, BACCELLI F, COLOMBINI A, et al. Favorable outcome of SARS-CoV-2 infection in pediatric hematology oncology patients during the second and third pandemic waves in Italy: A multicenter analysis from the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Ematologia e

- Oncologia Pediatrica(AIEOP)[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(8): 1843-1851.
- [4] WANG Z, LIU H S, WANG X Y. Drug interaction and clinical medication guidance of nirmatrelvir/ritonavir tablets[J]. *Clin Med J(临床药物治疗杂志)*, 2023, 21(1): 21-26.
- [5] 广东省药学会. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引(更新版)[EB/OL]. (2022-12-07) [2023-8-17]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/uploads/file1/20221212/639681dcddee4f.pdf>.
- [6] MUKKADA S, BHAKTA N, CHANTADA G L, et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): A cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1416-1426.
- [7] TADMOR T, ALAPI H, ROKACH L. Effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia during the Omicron surge[J]. *Blood*, 2023, 141(18): 2239-2244.
- [8] YAN G F, ZHOU J G, ZHU H T, et al. The feasibility, safety, and efficacy of Paxlovid treatment in SARS-CoV-2-infected children aged 6-14 years: A cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(11): 619.
- [9] SHI S, DONG N, DING Y, et al. COVID-19 treated with oral Nirmatrelvir-Ritonavir in 3 children[J]. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 2022, 60(11): 1168-1171.
- [10] HUANG J H, YIN D, QIN X, et al. Case report: Application of nirmatrelvir/ritonavir to treat COVID-19 in a severe aplastic anemia child after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2022(10): 935118.
- [11] XU J, KONG X M, WAN S B, et al. Early clinical features of 312 children with coronavirus disease 2019 during the epidemic in Shanghai in 2022[J]. *Chin Pediatr Emerg Med(中国小儿急救医学)*, 2022, 29(10): 784-789.
- [12] OTTO W R, GREEN A M. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 607-624.
- [13] PANA Z D, ROILIDES E, WARRIS A, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(suppl_1): S3-S11.
- [14] TIAN X K, ZHANG Q W, JIA M M, et al. Research progress of therapeutic drug monitoring of voriconazole in pediatric patients[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(12): 1529-1536.
- [15] STADER F, KHOO S, STOECKLE M, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: Duration of the drug interacting effect[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(10): 3084-3086.
- [16] PATTERSON T F, THOMPSON G R 3rd, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [17] Zhejiang Quality Control Center for Hospital Drug Affairs. Clinical Issues and Pharmaceutical Recommendations for Nirmatrelvir Tablets/Ritonavir Tablets(Co-Packaged)—Clinical Medication Recommendations for COVID-19(I)[J]. *Chin J Rational Drug Use(中国合理用药探索)*, 2023, 2(20): 40-53.

收稿日期: 2023-08-30

(本文责编: 陈怡心)