

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中抗病毒治疗药物的超说明书应用与药学监护

陈瑞玲, 赵志刚*

(首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070)

【摘要】 2020年3月3日, 国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》, 仍推荐试用洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹、阿比多尔、 α -干扰素和利巴韦林作为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者的抗病毒治疗药物, 而这5种抗病毒治疗药物都属于超说明书用药。为提高临床用药的安全性和有效性, 本文从抗病毒治疗方案、特殊人群用药和药学监护要点等方面, 简述COVID-19患者合理应用5种抗病毒治疗药物的对策和建议, 以期临床药学工作提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 抗病毒药; 合理用药; 药学监护

【中图分类号】 R978.7; R563.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2020)03-0057-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.012

Rational application and pharmaceutical care of off-label use for antiviral therapy recommended in Clinical Management of Corona Virus Disease 2019(trial 7th edition)

CHEN Rui-ling, ZHAO Zhi-gang*

(Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China)

2020年3月3日, 国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称诊疗方案)。其中新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的抗病毒治疗仍推荐试用洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r, 商品名: 克力芝)、磷酸氯喹(chloroquine phosphate, CQP)、阿比多尔(arbidol, ARB)口服治疗, α -干扰素(interferon α , IFN α)雾化吸入, 利巴韦林(ribavirin, RBV)静脉输注^[1]。这5种抗病毒治疗药物都属超说明书用药, 为此, 本文通过简述这5种抗病毒治疗药物的合理应用与药学监护要点, 以期临床安全、有效用药和患者个体化药学服务提供参考。

1 诊疗方案中推荐的抗病毒治疗方案^[1]

①LPV/r: 成人常规剂量为每次400 mg/100 mg,

每日2次, 口服。片剂整片吞服, 可伴或不伴食物服用, 口服液须伴食物服用。②IFN α : 成人每次500万u或相当剂量, 加入灭菌注射用水2 mL, 每日2次雾化吸入。③RBV: 建议与IFN或LPV/r联合应用, 成人每次500 mg, 每日2~3次静脉输注。④CQP: 18~65岁成人体重>50 kg者, 每次500 mg, 每日2次, 疗程7 d; 体重≤50 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。⑤ARB: 成人200 mg, 每日3次。LPV/r、RBV、ARB的疗程都不超过10 d; 不建议同时应用3种及以上抗病毒药, 出现不可耐受的毒副作用时应及时停用相关药物。

2 特殊人群用药

儿童和孕产妇是新型冠状病毒肺炎的易感人群^[2]。同时, 感染的重症及危重症患者往往伴有器官

作者简介: 陈瑞玲, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: crl668@sina.com

*通信作者: 赵志刚, 男, 博士, 教授、主任药师, 博士生导师; 研究方向: 药事管理和临床药学; E-mail: 1022zzg@sina.com

功能不全甚至衰竭,或需要机械通气。因此,关注特殊人群用药尤为重要。

2.1 儿童用药

2.1.1 LPV/r 儿童用药 LPV/r可用于儿童患者,但经后年龄(母亲最后1 d经期+婴儿出生后的天数)<42周和产后年龄<14 d的患儿不建议使用,因为上述患儿丙二醇代谢能力弱,易致蓄积和发生潜在不良事件。患儿应尽量服用口服溶液,用量杯或口服剂量注射器精确给药。考虑药物中乙醇和丙二醇的总量对患儿的毒性,不推荐≤6个月的婴幼儿服用口服液。片剂仅在已证明有能力吞下完整药片的患儿中使用。由于片剂不推荐掰开、磨碎,推荐选用较小规格LPV/r片(100 mg/25 mg)整片服用。另外,有研究^[3]提示该药有致婴幼儿异常的风险,故应做好用药前评估和用药监测,以降低不良反应风险。参考药品说明书用法用量为(按体重每千克说明剂量)①产后年龄<14 d或经后年龄<42周不推荐用药。②片剂:产后年龄≥14 d或经后年龄≥42周~6个月16 mg/4 mg,每日2次;患儿年龄>6个月~18岁体重15~25 kg,200 mg/50 mg,每日2次;体重26~35 kg,300 mg/75 mg,每日2次;体重≥35 kg,400 mg/100 mg,每日2次。③口服液:患儿年龄>6个月,体重<15 kg,12 mg/3 mg,每日2次;体重15~40 kg,10 mg/2.5 mg,每日2次;体重>40 kg,400 mg/100 mg,每日2次。

2.1.2 IFN α 儿童用药 有关文献报道^[4-6],对于小儿病毒性肺炎,可雾化使用IFN α -1b或IFN α -2b。具体用法用量参考为^[4]①IFN α -1b注射液:轻症患儿每次1~2 μ g/kg,重症患儿每次2~4 μ g/kg,每日2次,雾化吸入;②IFN α -2b注射液:轻症患儿每次10~20万u/kg,重症患儿每次20~40万u/kg,每日2次,雾化吸入;疗程均为5~7 d。(为方便临床应用参考,IFN α -1b与IFN α -2b的单位参照我国药品说明书执行)

2.1.3 RBV 儿童用药 RBV可用于患儿病毒感染,但患儿长期使用RBV可能导致生长迟缓,需监测患儿生长,每3个月检查其甲状腺功能。国内说明书未给出RBV静脉输注的年龄限制,但国外RBV制剂尚未明确<3岁患儿的安全性和疗效,因此不推荐<3岁的患儿使用RBV。参考药品说明书用法用量为:注射剂10~15 mg/kg,每日2次,每次静脉输注≥30 min。

2.1.4 CQP 儿童用药 CQP可作为抗疟和肠外阿

米巴病等的治疗药物在患儿中应用,但诊疗方案规定此药用于COVID-19的治疗仅适用于18~65岁成人^[1]。

2.1.5 ARB 儿童用药 诊疗方案和我国的药品说明书中均未提及儿童的ARB治疗方案。在俄罗斯的ARB药品说明书中,推荐该药可用于≥2岁患儿的流感治疗、暴露后预防以及流感季的预防^[7]。用于流感治疗的用法用量参考为^[7]:2~6岁患儿每次50 mg,7~12岁患儿每次100 mg,≥13岁患儿及成人每次200 mg,每日3次,服用3~5 d。

2.2 妊娠期用药

2.2.1 LPV/r 妊娠期用药 药品说明书中显示动物试验证明LPV/r具有生殖毒性,而在抗反转录病毒药物上市后妊娠登记监测研究中,未显示致畸性。但近年有研究^[3]提示该药存在妊娠相关不良反应风险,如早产、流产、死胎、先天畸形等。因此建议对妊娠期COVID-19患者,应充分衡量利弊,慎重应用,且应避免使用口服溶液,因为口服溶液含有约42%乙醇和约15%丙二醇。另有研究显示^[8],女性在妊娠期服用LPV/r后,LPV的血药浓度会比产后下降约40%,但与疗效相关性尚不明确。

2.2.2 IFN α 妊娠期用药 有关动物试验^[9-10]显示IFN α 有生殖毒性,孕早期使用该药有阻碍胎儿生长发育的风险。尽管诊疗方案中推荐COVID-19治疗中IFN α 给药方式为雾化吸入,但仍有局部蓄积和少量吸收的可能,故妊娠期不建议使用。

2.2.3 RBV 妊娠期用药 我国RBV注射液的药品说明书中有黑框警告,称该药有明显的致畸作用,家兔日剂量1 mg/kg即引起胚胎损害,因此禁用于孕妇和可能怀孕的女性。本药在体内消除慢,停药后4周尚不能完全在自体内清除。对于备孕期男女,应避免使用,若确需使用,应在治疗期间及治疗前后至少6个月采取有效的避孕措施(至少2种以上)。

2.2.4 CQP 妊娠期用药 妊娠期服用CQP可造成小儿先天性耳聋、智力迟钝、脑积水、四肢缺陷等,因此妊娠期禁用。

2.2.5 ARB 妊娠期用药 在动物的生殖毒性研究^[11]中,未见ARB对大鼠子代的致畸作用。但人类妊娠期用药的疗效和安全性尚不明确,应避免应用。俄罗斯进行的ARB用于特殊人群的临床研究^[12]中也未纳入

妊娠期女性,因此不建议妊娠期应用。

2.3 老年人用药

2.3.1 LPV/r 老年人用药 对于≥65岁老年人,临床研究资料不足,老年人应慎用LPV/r,并注意监测。

2.3.2 IFN α 老年人用药 由于IFN α 是雾化给药,全身吸收与蓄积少,相对不良反应较轻,可用于无禁忌证的老年患者,但使用时应严密监测药品的不良反应。

2.3.3 RBV 老年人用药 老年患者使用RBV发生贫血的风险升高,且因老年患者的肾功能多有减退,易致蓄积,其他毒副作用的风险也会增加,故不推荐老年人应用。

2.3.4 CQP 老年人用药 CQP在肝脏中代谢转化,部分经肾排泄。老年人的肝肾功能多有减退,不良反应风险增加,故不推荐老年人应用。

2.3.5 ARB 老年人用药 ≥65岁的老年人使用ARB的安全性和有效性尚不明确,应避免使用。

2.4 特殊疾病状态下用药

2.4.1 肝功能不全患者用药 ①LPV/r:在伴有轻至中度肝功能不全的患者中,LPV的暴露剂量约增加30%,但与临床治疗相关性不明确,重度肝功能不全者禁用。此外,LPV/r可导致转氨酶及胆红素升高,需严密监测。②IFN α :全身使用有肝毒性风险,但雾化吸入与皮下给药相比生物利用度<1%,血液中几乎检测不出IFN α 的药物浓度,故推测吸入后主要停留在呼吸道,全身暴露水平低,肝功能水平对药物代谢影响有限^[13-15]。因此,可雾化给药,同时监测患者的肝功能,但对失代偿期肝硬化的患者,尚缺乏研究资料。③RBV:在肝内代谢,伴有严重肝损伤或失代偿性肝硬化(肝功能Child-Pugh分级≥6)的患者应避免使用。轻、中度肝损伤者慎用。④CQP:药物在肝脏中代谢转化,且在肝、肾等脏器的浓度远高于血药浓度,肝功能不全者慎用,患有慢性肝疾病并达到终末期的患者禁用^[16]。⑤ARB:药物主要经肝代谢,且有血清肝酶升高的不良反应,肝功能不全者慎用,必须使用时应严密监测。

2.4.2 肾功能不全患者用药 ①LPV/r:肾功能不全的患者不会发生血药浓度升高。由于LPV和利托那韦(ritonavir, RTV)均具有很强的蛋白结合能力,因此血液透析或腹膜透析不会显著影响其清除。②IFN α :

全身应用时,若血清肌酐>176.8 mmol/L时应停用;雾化吸入时全身暴露水平低,建议可监测肾功能应用。③RBV:肌酐清除率<50 mL/min的患者,不推荐使用;儿童肌酐>176.8 mmol/L,需停用RBV;如确需使用可根据肌酐清除率调整给药剂量。对于接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的患者,如进行血液透析,建议剂量为200 mg qd。④CQP:肾功能不全者慎用,必须应用时,需调整剂量。患有慢性肾疾病并达到终末期的患者禁用^[16]。⑤ARB:严重肾功能不全者慎用。

2.4.3 机械通气患者用药 机械通气患者,口服制剂一般需鼻饲给药。①LPV/r:片剂磨碎后口服生物利用度大幅降低,和完整片剂相比,磨碎给药后药时曲线下面积仅为服用完整片剂的55%^[17]。因此,鼻饲给药推荐使用口服溶液剂,但应注意口服液含有乙醇和丙二醇,鼻饲时不可使用聚氨酯营养管。②IFN α :雾化吸入,不受机械通气影响。③RBV:静脉输注,不受机械通气影响。④CQP:目前尚无资料显示该药物磨碎对药物动力学及药物效应动力学有影响,可鼻饲给药。但由于食物可提高CQP的生物利用度,故机械通气患者将药物与营养物质同时鼻饲时,应注意食物对药物生物利用度的影响。⑤ARB:目前尚无资料显示该药物磨碎对药物动力学及药物效应动力学有影响,可鼻饲给药。

3 药学监护要点

药师在参与患者的药物治疗过程中,应重点加强对超说明书用药不良反应的主动监测与临床预警,及时上报,并从潜在的药物相互作用、使用注意事项等方面进行药学监护,及时收集、分析用药后信息,反馈给临床,以保障临床用药安全。

3.1 药物的不良反应

3.1.1 LPV/r 的不良反应 常见腹泻、恶心、皮疹、疲乏、呼吸道感染、贫血、白细胞减少、超敏反应、血糖异常、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、食欲减退、焦虑、头痛(包括偏头痛)、神经病变(包括外周性神经病变)、头晕、失眠、高血压、肝炎(包括天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和谷酰转肽酶增高)、肌痛、勃起功能障碍及月经紊乱等。

3.1.2 IFN α 的不良反应 雾化吸入的不良反应较少,偶见低度发热,且为一过性。但由于雾化给药可能对鼻、咽、胃肠道存在刺激,可能出现恶心、呕吐、口腔炎等情况^[14-15]。但如果是全身使用IFN α ,可能出现的不良反应较多,如甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症、骨髓毒性、心律失常、心肌梗死、心肌病、严重肝毒性导致慢性乙型肝炎、丙型肝炎恶化等。

3.1.3 RBV的不良反应 应用RBV可引起剂量依赖的溶血或骨髓抑制导致的贫血,还可引起红细胞或白细胞减少、心肌损害、肝功能损害、电解质紊乱与中枢神经系统毒性及情绪改变。少见疲倦、头痛、失眠、食欲减退、恶心、呕吐、轻度腹泻、便秘等。

3.1.4 CQP的不良反应 ①口服一般可能出现的不良反应有头晕、头痛、眼花、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮肤瘙痒、皮疹、皮炎(甚至为剥脱性皮炎)、耳鸣、烦躁等。大多较轻,停药后可自行消失。②当用药量大、疗程长时,可能会有较重的不良反应,常见为对眼的毒性,因CQP可由泪腺分泌,并由角膜吸收,在角膜上出现弥漫性白色颗粒,停药后可消失。但是相当部分会在组织内蓄积,久服可致视网膜轻度水肿和色素聚集,出现暗点,影响视力,常为不可逆。③损害听力。④偶可引起窦房结的抑制,导致心律失常、休克,严重时可发生阿-斯综合征而导致死亡。

⑤可导致药物性精神病、白细胞减少、紫癜、皮疹、皮炎(光敏性皮炎乃至剥脱性皮炎)、牛皮癣、毛发变白、脱毛、神经肌肉痛、轻度短暂头痛等。⑥溶血、再生障碍性贫血、可逆性粒细胞缺乏症、血小板减少等较为罕见。

3.1.5 ARB的不良反应 主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高等。

3.2 药物的相互作用

3.2.1 LPV/r与其他药物的相互作用 LPV和RTV都是细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)酶的抑制剂,会影响主要通过CYP3A4进行代谢的药物血药浓度,同时也会受到这类酶诱导剂的影响,详见表1。另外,由于LPV/r口服液含有乙醇,应注意其与一些头孢类、硝基咪唑类等药物合用时会发生双硫仑反应的风险。

3.2.2 IFN α 与其他药物的相互作用 IFN α 可降低茶碱类药物的清除率,导致茶碱中毒风险。当IFN α 雾化吸入时,建议监测患者的茶碱血药浓度,以适当调整茶碱类药物的用量。当与抗癫痫药、红霉素、米诺环素等对肝功能有影响的药物合用时,有潜在的肝脏中毒风险,应及时检测有肝病史患者的肝脏功能。

3.2.3 RBV与其他药物的相互作用 RBV可抑制齐多夫定转变成活性型的磷酸齐多夫定,从而降低后者

表1 LPV/r与其他药物的相互作用

药物名称	相互作用效应及建议
麦角类、溴隐亭	经CYP3A4代谢,联合使用导致血药浓度升高,从而产生致命的麦角毒性,禁止合用
洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀	使生物利用度和毒性增强,使肌病和横纹肌溶解风险增加;若需要使用羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,推荐使用氟伐他汀或普伐他汀
咪达唑仑/三唑仑	抑制其代谢清除,可能导致血药浓度升高,出现严重的中枢神经系统抑制(如过度镇静和呼吸抑制)等
秋水仙碱	秋水仙碱曲线下面积和药峰浓度均升高,禁止肾或肝功能损害患者合用;肾或肝功能正常者联用时,应降低秋水仙碱的剂量
夫西地酸	血药浓度升高,增加用药风险
胺碘酮	血药浓度升高,增加心律失常或其他严重不良反应风险
西沙必利	血药浓度升高,增加严重心律失常风险
西地那非	血药浓度升高,治疗肺动脉高压时禁用
利福平	CYP3A4诱导剂,造成LPV/r血药浓度降低,导致耐药
利伐沙班	血药浓度升高,出血风险增加
华法林	华法林的药血浓度可能受到影响,建议监测国际标准化比值
羟考酮	增加并延长羟考酮的血药浓度,并导致威胁生命的呼吸抑制
卡马西平	血药浓度升高,不良反应风险增加

的药效,如果必须使用RBV,可用其他抗逆转录病毒药物代替齐多夫定。与拉米夫定合用可导致致命或非致命的乳酸性酸中毒,合用时应谨慎。与去羟肌苷联用可升高去羟肌苷及其活性代谢物的血药浓度,引起线粒体毒性风险增加,导致乳酸性酸中毒、致命的肝功能衰竭、周围神经病变及胰腺炎的发生等。与硫酸喹啉合用时可引起严重的骨髓毒性,临床上应避免合用。

3.2.4 CQP与其他药物的相互作用 CQP与保泰松同用,易引起过敏性皮炎;与氯丙嗪等合用,易加重肝脏负担;其对神经肌肉接头有直接抑制作用;洋地黄化后应用CQP易引起心脏房室传导阻滞;与肝素或青霉胺合用,可增加出血机会;与氯化铵合用,可加速排泄而降低血中浓度;与单胺氧化酶抑制剂合用可增加毒性;与氟羟强的松龙合用易致剥脱性红皮病;与氯喹同类物(氨酚喹、羟基氯喹等)同用时,可使氯喹血中浓度提高;与喹诺酮类、大环内酯类抗菌药物等药物合用易致心室收缩时间延长^[16]。

3.2.5 ARB与其他药物的相互作用 ARB的平均血浆蛋白结合率约为90%,与其他蛋白结合率高的药物联用时,可能出现药效增强或不良反应增加的可能;与含铝制剂,如铝碳酸镁等同时服用时,会影响ARB的吸收,应间隔2h;与茶碱类药物合用时,可能使茶碱的血药浓度增加,需监测或调整其剂量;CYP3A4是参与ARB代谢的主要亚型,因此CYP3A4的诱导剂和抑制剂可能影响药物的浓度,应注意监测,适当调整其剂量。

3.3 药物使用中的注意事项

3.3.1 LPV/r的监护重点 ①无症状感染或者残留机会感染引起的炎症反应,并使当前症状加重。②监测肝功能,原有肝功能损害,发生严重和潜在致命性肝脏不良反应的危险性会增加。③定期监测体重、甘油三酯和胆固醇水平。对于甘油三酯和胆固醇基础水平较高以及有血脂异常病史的患者应谨慎使用,必要时可予普伐他汀或氟伐他汀调脂治疗。与此同时,有发生胰腺炎的危险,如果诊断为胰腺炎,应暂时停止本药治疗。④监测血糖水平。警惕一些高血糖症患者,甚至有发生酮症酸中毒的可能。⑤可出现轻度的无症状性心房收缩时间延长,应加强心电图监测。避免用于先天性心室收缩时间延长综合征、低钾血症

或正在使用其他延长心室收缩时间的药物,如氯苯那敏、奎尼丁、红霉素、克拉霉素、贝达喹啉、地拉麦迪等。⑥该药品说明书中提示曾有A型或B型血友病患者接受蛋白酶抑制剂治疗时发生出血增多的报道,包括自发性皮肤血肿和关节积血。⑦有发生骨坏死的可能。应告知患者,若出现关节疼痛、关节僵硬或者行动困难时,应及时告知医生。⑧口服液含有丙二醇、乙醇等辅料,应警惕出现高渗性、乳酸酸中毒、肾毒性、中枢神经系统抑制、癫痫发作、张力减退、心律失常和心电图改变及溶血。

3.3.2 IFN α 的监护重点 ①雾化吸入IFN α 采用的是静脉制剂,静脉制剂中含有如酚、亚硝酸盐等防腐剂,吸入后可诱发哮喘发作,患有支气管哮喘的患者,在治疗期间应密切监测其病情,如有支气管痉挛发生,应立即终止治疗;同时,部分厂家IFN α -2b辅料中含有防腐剂苯甲醇,雾化吸入易造成呼吸道黏膜损伤,诱发哮喘,故不建议用含有防腐剂的IFN α -2b进行雾化^[13-15];另外,长效注射用IFN不可雾化吸入。②非雾化制剂的药物可能无法达到雾化颗粒的要求,从而增加肺部感染的发生率。③IFN α 为基因重组蛋白,辅料中也多含有白蛋白,遇热易变性,应于2℃~8℃避光保存,且不建议采用超声雾化,可考虑采用射流式雾化器(空气压缩雾化器)、振动筛孔雾化器雾化或氧气驱动雾化法^[18]。④注意IFN α 不可与某些酶(如糜蛋白酶)、乙酰半胱氨酸及异丙托溴铵合用。

3.3.3 RBV的监护重点 静脉滴注RBV时,应注意配置浓度及滴注速度,可用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释成1mg/mL的溶液,缓慢滴注,每次滴注时间>30min。用药过程中应重点监护①血常规检查(用药前、治疗第2周、第4周)。严重贫血者慎用,有地中海贫血、镰刀细胞贫血患者不推荐使用。②有显著或不稳定性心脏病症状的患者不应使用本药,如使用本药出现任何心脏病恶化症状,应立即停药并给予相应治疗。③监测肝功能、促甲状腺素水平。④胰腺炎患者或有胰腺炎症状者不可使用RBV。

3.3.4 CQP的监护重点 ①患有心脏疾病者禁用^[1]。②需保证患者体内电解质水平(钾、钠、氯)和血糖、肝肾功能正常。③患有重型多型红斑、血卟啉病、牛皮癣、精神病、视网膜疾病、听力减退的患者应慎重应用,严密监测。④CQP在肝、脾、肾、肺内的浓

度高于血浆浓度的200~700倍,如与食物同服,口服后的生物利用度增加,应用时要注意疗效与安全性并重。⑤当血浆浓度 $>0.8 \mu\text{g/mL}$ 时,大部分患者会出现不良反应,有条件者可进行血药浓度监测,以提高用药的安全性。⑥对于肥胖患者,应根据标准体重计算剂量,以避免给药过量。

3.3.5 ARB的监护重点 对于有窦房结病变或功能不全的患者慎用,其他需参考本文阐述的药物相互作用中的注意事项。

4 小结

我国《超说明书用药专家共识》^[19]建议:临床诊疗过程中,若无其他合理的可替代药物治疗方案时,为了患者的利益可选择超说明书用药。因此,在新型冠状病毒肺炎疫情影响下选择超说明书应用抗病毒治疗药物符合超说明书用药的原则。但超说明书用药存在医疗风险,医疗团队应开展临床用药监测、评价和超常预警工作,定期进行有效性和安全性评估。临床药师更应根据每种药物的特性和患者个体情况,做好药学监护,以保障患者用药安全,更好地降低医疗风险。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [2] 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[EB/OL]. (2020-02-02) [2020-02-10]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-02/02/content_5473941.htm.
- [3] 陈力,李海龙,刘迅,等.基于FAERS数据库的洛匹那韦利托那韦药品不良反应信号挖掘研究[J/OL]. (2020-02-17) [2020-02-10]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181999.htm>.
- [4] 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.
- [5] 侯云德,张国成.重视重组人干扰素 α -1b的创新研究和儿科临床应用[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(18):1361-1365.
- [6] 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.
- [7] 张菊,方峰.非核苷类抗病毒药物阿比多尔的研究进展[J].中国循证儿科杂志,2011,6(4):308-312.
- [8] FDA. Highlights of prescribing information: kaletra [EB/OL]. (2019-02-12) [2020-02-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021251s058,021906s053lbl.pdf#page=52.
- [9] Fish E N, Banerjee K, Levine H L, et al. Antiherpetic effects of a human alpha interferon analog, IFN alpha Con1, in hamsters [J].Antimicrob Agents Chemother,1986,31(1):52-56.
- [10] 柴振海,杨东,蔡永明,等.重组人集成干扰素 α 对金黄地鼠胚胎和胎鼠的毒性[J].中国药理学与毒理学杂志,2010,24(6):515-520.
- [11] Wang Y, Chen X, Li Q, et al. Metabolite identification of arbidol in human urine by the study of CID fragmentation pathways using HPLC coupled with ion trap mass spectrometry [J]. J Mass Spectrom,2008,3(8):1099-1110.
- [12] 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.
- [13] Wang B C, Heng T, Lu C, et al. The effects of atomization inhalation on biological activity and molecular recombinant interferon alpha 2b [J]. J Pediatr Pharm,2017,23(3):1-5.
- [14] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组.雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J].医药导报,2019,38(2):135-146.
- [15] 倪忠,罗凤鸣,王吉梅,等.针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(2):1-6.
- [16] 国家卫生健康委员会.关于调整试用CQP治疗新冠肺炎用法用量的通知[EB/OL].(2020-02-28) [2020-02-29].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/0293d017621941f6b2a4890035243730.shtml>.
- [17] Best B M, Capparellie 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.
- [18] 王兵,程婷,卢晨,等.雾化给药对重组人干扰素 α -2b生物活性和分子结构的影响[J].儿科学杂志,2017,23(3):1-5.
- [19] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组.超说明书用药专家共识[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103.

收稿日期:2020-03-04

本文编辑:蒋少薇