

洛匹那韦/利托那韦在治疗新型冠状病毒肺炎中的应用价值

郭玉娇,胡静,周颖,余敏,吴迪,罗璨*

(南京医科大学第一附属医院 药理学部,南京 210029)

【摘要】根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,目前没有确定有效的抗病毒治疗方法,可试用洛匹那韦/利托那韦、 α -干扰素、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔,临床应用须十分谨慎。本文通过对洛匹那韦/利托那韦进行文献综述,包括其用药依据、用法用量、注意事项、特殊人群用药、治疗药物监测及不良反应等,为洛匹那韦/利托那韦在COVID-19治疗中的应用提供参考。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;洛匹那韦;利托那韦

【中图分类号】R978.7

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)03-0072-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.015

Application value of lopinavir/ritonavir in the treatment of corona virus disease 2019

GUO Yu-jiao, HU Jing, ZHOU Ying, YU Min, WU Di, LUO Can*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

针对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情,国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第三版^[1]和第五版^[2]均明确指出:目前没有确定有效的抗病毒治疗方法,试行第六版^[3]和第七版^[4]指出对抗病毒药物,在临床应用中应进一步评价目前所试药物的疗效。因此对患者的治疗方案一直在摸索和总结。洛匹那韦/利托那韦作为COVID-19治疗中的推荐药物,其治疗作用仍存在争议。本文以国内外文献为基础,对洛匹那韦/利托那韦抗病毒作用的机制、使用背景、COVID-19治疗依据、临床应用、特殊人群用药、注意事项、药物相互作用、不良反应处理等方面进行阐述,以期洛匹那韦/利托那韦的临床应用提供参考。

1 洛匹那韦/利托那韦介绍

1.1 剂型与规格

洛匹那韦/利托那韦是英国雅培制药有限公司生产的用于治疗人类免疫缺陷病毒(human immuno-

deficiency virus, HIV)感染的药物,在2000年被美国食品药品监督管理局批准上市,2008年国内上市使用。目前,常用的品种包括洛匹那韦/利托那韦片(每片含洛匹那韦200 mg、利托那韦50 mg)和洛匹那韦/利托那韦口服溶液(每毫升含洛匹那韦80 mg、利托那韦20 mg)。

1.2 作用机制

洛匹那韦/利托那韦为复方制剂。洛匹那韦是一种HIV蛋白酶抑制剂,可以阻断Gag-Pol多聚蛋白的分裂,产生未成熟、无感染力的病毒颗粒;利托那韦是一种针对HIV-1和HIV-2天冬氨酸蛋白酶的活性拟肽类抑制剂,通过抑制HIV蛋白酶使该酶无法处理Gag-Pol多聚蛋白的前体,生成非成熟形态的HIV颗粒,从而无法启动新的感染周期。其中洛匹那韦为主药,利托那韦可抑制洛匹那韦代谢,从而产生更高的洛匹那韦浓度。两药组合有较好协同作用,使前者更好的发挥抗病毒作用^[5-6]。

作者简介:郭玉娇,女,硕士,主管药师;研究方向:临床药学;E-mail: 279718730@qq.com

*通信作者:罗璨,女,博士,主任药师;研究方向:临床药学;E-mail: annyluocan@163.com

2 洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的背景

根据诊疗方案描述的病原学特点,严重呼吸综合征冠状病毒 2(severity acute respiratory coronavirus 2, SARS-CoV-2)为 β 属冠状病毒,其基因特征与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severity acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory coronavirus, MERS-CoV)有明显区别。目前研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒同源性达 85% 以上^[2-4],同属 RNA 病毒, RNA 是核酸链,需要有蛋白外壳才能生存,生成蛋白外壳需要利用宿主细胞,进行翻译机制制造蛋白外壳,组装出自己的结构。因此从作用机理上看洛匹那韦/利托那韦作为 HIV 蛋白酶抑制剂有望和冠状病毒蛋白酶结合,抑制其正常功能而发挥作用。RNA 病毒包括 SARS-CoV、MERS-CoV、埃博拉病毒、流感病毒、甲肝病毒、丙肝病毒、HIV 等,其中该药物针对 HIV 的研究及用药经验最为丰富。从确认 SARS-CoV-2 是 RNA 病毒后,专家认为可从对抗 HIV 的药物中寻找对其有效的药物。

对冠状病毒的认识多来自对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究。2004 年,香港大学 SARS 研究小组通过体外抗病毒药敏试验^[7]表明,在 SARS-CoV 繁殖 48 h 之后,洛匹那韦联合利巴韦林对其具有体外抗病毒活性。洛匹那韦和利巴韦林抑制 SARS-CoV 引起细胞病变的浓度分别为 4 和 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,抑制作用在 96 h 后消失。随后针对 SARS 患者为期 3 周的临床试验中,试验组 41 名患者使用洛匹那韦/利托那韦片联合利巴韦林,对照组 111 名患者使用利巴韦林治疗。试验结果发现,试验组死亡率 2.4%,对照组 28.8%。该研究通过小样本对照试验说明洛匹那韦/利托那韦合用利巴韦林可以降低死亡率,支持洛匹那韦/利托那韦对 SARS 患者的进一步临床研究。同时在体外研究中确认了洛匹那韦/利托那韦对 MERS-CoV 的体外活性^[8]。一篇针对治疗 MERS 的药物分析^[9]中,荟萃了 22 项体外研究、8 项动物模型研究、13 项人类研究,以及 1 项包括体外和动物模型的研究,几乎无有效药物,但洛匹那韦/利托那韦联合干扰素表现出一定的优势。郭旭舜团队在 bioRxiv 上在线发表的研

究^[10]指出:抗 HIV 药物洛匹那韦/利托那韦可能对 COVID-19 等冠状病毒疾病有治疗作用。近日韩国文献^[11]报道 1 例 COVID-19 患者,住院第 8 天开始服用洛匹那韦/利托那韦片,病毒载量明显下降直至完全测不出。

3 洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的依据

在武汉大学中南医院新型冠状病毒感染肺炎防治课题组联合中国医疗保健国际交流循证医学分会发布的《新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)》^[12]中提到可考虑洛匹那韦/利托那韦(弱推荐),且应尽早使用。

国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案试行第三版到第六版^[1-3,13]中提到 COVID-19 可试用洛匹那韦/利托那韦(成人 200 mg/50 mg/片,每次 2 片,每日 2 次)。试行第五版^[2]更新:需注意洛匹那韦/利托那韦相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应,以及和其他药物的相互作用。试行第六版^[3]更新:利巴韦林建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。试用药物的疗程均不超过 10 d。建议在临床应用中进一步评价目前所试用药物的疗效。不建议同时应用 3 种及以上抗病毒药物,出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。试行第七版^[4]关于洛匹那韦/利托那韦推荐同第六版。

4 针对不同人群的推荐用法^[5-6]

①成人:洛匹那韦/利托那韦片,每次 2 粒,每日 2 次,疗程不少于 10 d^[3-4]。洛匹那韦/利托那韦口服溶液,每次 5.0 mL,每日 2 次,最大不超过 6.5 mL,每日 2 次。②儿童:根据体重或体表面积计算,片剂不推荐用于 2 岁以下的儿童,口服溶液不推荐用于 6 个月以下的儿童^[14]。③孕妇及哺乳期妇女:洛匹那韦/利托那韦已用于妊娠 HIV 患者的治疗,资料显示其无明显致畸性,母乳中浓度很低,无需调整剂量。避免使用口服溶液。④肝功能不全患者:轻至中度肝功能不全患者,不需调整剂量,重度肝功能不全缺乏推荐数据,不建议使用。⑤肾功能不全患者: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。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。肾功能不全伴低蛋白血症的患者服药期间可能会导致血浆中药物浓度升高,需注意药物的不良反应。⑥体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO):在使用ECMO治疗期间,由于体外循环、药物及患者相关因素等的影响,药物的药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)常发生改变,ECMO可能增加亲水性药物的分布容积,管路和氧合器膜对脂溶性高、蛋白结合率高的药物产生吸附作用,造成药物损失。洛匹那韦的ECMO资料暂缺。使用ECMO时,文献建议利托那韦剂量由100 mg qd增加至100 mg bid,更改后能维持较好的浓度范围^[15]。由于群体药代动力学模型会受建模人群基础特点影响,比如基础疾病等,且该研究是在HIV患者中进行,是否适用于COVID-19患者仍需验证。洛匹那韦/利托那韦脂溶性高,估计膜吸附性较高(无资料证实),理论上推测ECMO过程中可能被消耗,使用剂量可能需要增加。⑦连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT):考虑本品脂溶性高,主要经CYP450代谢,经肾脏清除率极低(<10%),蛋白结合能力极高(98%及99%),理论上

估计CRRT对其血药浓度影响很小,可能不需要增加剂量。总之,轻中度肝功能不全、肾功能不全及行替代治疗患者无需调整剂量。重度肝功能不全患者不建议使用。

5 洛匹那韦/利托那韦使用注意事项

服用片剂时,需整片吞服,不受食物影响。不得咀嚼、掰开后服用,不建议压碎后管饲,否则药时曲线下面积将分别下降45%及47%^[5]。如果管饲,注意调整剂量,密切监测不良反应。

服用口服溶液,必须与食物同服。管饲患者可以选用口服溶液,但不得使用聚氨酯材质管道,可以使用聚氯乙烯和硅胶管。辅料中含有乙醇(42.4%)和丙二醇(15.3%),可能与某些头孢菌素、甲硝唑、替硝唑合用时引起双硫仑样反应。儿童用药过量可导致致死性的酒精或丙二醇中毒,使用口服溶液时须精确地计算剂量,必要时可用校准的剂量注射器给药^[16]。

6 洛匹那韦/利托那韦不良反应及相关处理

洛匹那韦/利托那韦的不良反应用多见且涉及多器官系统,常见不良反应详见表1。

洛匹那韦/利托那韦致腹泻的预防及处理措施包

表1 洛匹那韦/利托那韦不良反应及发生率

不良反应	不良反应发生率(%)	注意事项
高甘油三酯症	3~36	有研究 ^[17] 显示6个月内甘油三酯水平未显著升高胰腺炎发生率,但高于1.70 mmol/L,可能对心血管风险有影响
高胆固醇血症	3~39	可导致胰腺炎
恶心	5~16	-
呕吐	成人:2~7;儿童:21	-
肝功能不全		
ALT(3/4级)	1~11	可致死,建议严密监测
AST(3/4级)	2~10	
腹泻	7~28	-
皮疹	儿童:12;成人:<5	-
粒细胞缺乏(3/4级)	1~5	-
血小板减少(3/4级)	儿童:4	-
高血糖	≤5	有发生酮症酸中毒的报道

注:ALT表示丙氨酸氨基转移酶;AST表示天冬氨酸氨基转移酶;-表示未提及

括:注意服药方法,不推荐每日1次的给药方案,对病毒的持续抑制作用较弱,发生腹泻的风险会增加;予以补液、止泻等对症处理,可试用蒙脱石散,必要时可选洛哌丁胺;饭中服用可减轻腹泻症状;多次服药后即数日后,症状可以缓解。

患者服药期间应监测甘油三酯和胆固醇水平,对于基线甘油三酯和胆固醇水平较高以及有血脂异常病史的患者,用药时应特别谨慎。可以通过药物(如普伐他汀或氟伐他汀)对血脂异常进行调整。有胰腺炎病史的患者用药期间需警惕胰腺炎的复发,如出现恶心、呕吐、腹部疼痛,需停药。有肝脏疾病、肝功能损害或肝酶明显升高的患者,用药期间需要密切监测肝功能(如AST、ALT),如果肝功能损害进一步加重,需停药。需要定期监测血糖、乳酸和电解质水平。需要定期监测血常规,关注白细胞、粒细胞、血小板计数水平。

7 药物相互作用

洛匹那韦和利托那韦都是细胞色素P450异构体CYP3A抑制剂,与通过CYP3A进行代谢的药物联用可能会增加这些药物的血药浓度,导致作用时间延长和不良反应增加,因此洛匹那韦/利托那韦药物的相互作用较多,用药期间需谨慎。

禁止联用的药物主要包括咪达唑仑、胺碘酮、利伐沙班、西地那非、他汀类降脂药、甲硝唑、沙美特罗、阿夫唑嗪等。有一项针对HIV血清阴性志愿者的开放、单臂PK研究^[18]发现,洛匹那韦/利托那韦可使瑞舒伐他汀的AUC和峰浓度分别增加2.1倍和4.7倍,安全性难以保证。不推荐联用的药物主要包括阿奇霉素、氟喹诺酮、伏立康唑、伊曲康唑(>200 mg/d)等。有研究^[19]报告了1例HIV感染患者洛匹那韦/利托那韦和伊曲康唑联用的血药浓度,结果显示洛匹那韦/利托那韦与伊曲康唑200 mg qd联用,洛匹那韦浓度无明显变化,在治疗患者中达到最低有效浓度1 mg/L,伊曲康唑浓度达到最低有效浓度1 μg/mL。谨慎联用的药物主要包括芬太尼、非洛地平、硝苯地平、环孢素、他克莫司、华法林、激素类药物和抗癫痫药物等。有一项研究^[20]报道了洛匹那韦/利托那韦与丙戊酸联用,使患者双相情感障碍加重。另有研

究^[21]报道肝脏移植患者同时服用洛匹那韦/利托那韦与他克莫司后他克莫司浓度升高,发生肾毒性和(或)神经毒性症状的风险增加。因此,联用时他克莫司用药剂量需低于标准剂量,并在用药过程中加强监测。

8 血药浓度监测

洛匹那韦能够诱导自身代谢,而利托那韦可抑制CYP3A对洛匹那韦的代谢,从而使洛匹那韦保持更高的浓度而发挥药理作用,故推测与疗效相关的血药浓度监测,只需要监测洛匹那韦^[22-23]。洛匹那韦谷浓度低于1 mg/mL与治疗失败有关,峰浓度高于8.2 mg/mL与不良反应有关^[24-25]。研究^[26]发现利托那韦高浓度与神经系统、胃肠道不良反应有关,未表明其有效浓度。

9 结论

COVID-19病情进程变化快、治疗难度大,早期抗病毒治疗是临床控制疾病进展的关键,在无明确有效抗病毒药物的情况下,用好目前可及的抗病毒药物是现阶段提高治愈率和降低病死率的关键。本文对洛匹那韦/利托那韦用药资料进行了汇总和整理,使临床医师和药师快速了解此药,以期在COVID-19流行期间能安全合理使用。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版) [EB/OL]. (2020-01-22) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml?from=timeline>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [5] Up To Date. Lopinavir and ritonavir: drug information [EB/OL]. [2020-03-09]. <https://www.uptodate.com/contents/lopinavir-and-ritonavir-drug-information?search=lopinavir%20and%20roto>

- navir;%20drug&source=search_result&selectedTitle=3~64&usage_type=default&display_rank=3#F189743.
- [6] Micromedex. Lopinavir/ritonavir: drug information [EB/OL]. [2020-03-09]. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>.
- [7] 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.
- [8] Chan R W, Hemida M G, Kayali G, et al. Tropism and replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus from dromedary camels in the human respiratory tract: an in-vitro and ex-vivo study [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2 (10) : 813-822.
- [9] Momattin H, Al-Ali A Y, Al-Tawfiq J A. A Systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [J]. Travel Med Infect Dis, 2019, 30:9-18.
- [10] Lin S, Shen R, Guo X, et al. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to Wuhan pneumonia coronavirus proteases [J/OL]. (2020-01-31) [2020-03-09]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929695V2.full.pdf>.
- [11] Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(6):e79.
- [12] 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 1-20.
- [13] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [14] 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.
- [15] Ghazi Suliman M A, 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.
- [16] Taketomo C K. Pediatric and neonatal dosage handbook 25th edition [M]. LexiComp, 2012:1243-1247.
- [17] Greffrath W P, du Plessis J M, Viljoen M, et al. Hypertriglyceridaemia and the risk of pancreatitis six months post lopinavir/ritonavir initiation [J]. South Afr J HIV Med, 2018, 19(1):766.
- [18] Kiser J J, Gerber J G, Predhomme J A, et al. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008, 47 (5) : 570-578.
- [19] Hills-Nieminen C, Hughes C A, Houston S, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43 (12) : 2117-2220.
- [20] Sheehan N L, Brouillette M J, Delisle M S, et al. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder [J]. Ann Pharmacother, 2006, 40 (1) : 147-150.
- [21] Schonder K S, Shullo M A, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation [J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(12):1793-1796.
- [22] Aupibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir in HIV-infected children on second-line antiretroviral therapy in Asia [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(6):791-795.
- [23] Calcagno A, Pagani N, Ariaudo A, et al. Therapeutic drug monitoring of boosted PIs in HIV-positive patients: undetectable plasma concentrations and risk of virological failure [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(6):1741-1744.
- [24] Schultheiß M, Kling S, Lenker U, et al. Lopinavir serum concentrations of critically ill infants: a pharmacokinetic investigation in South Africa [J]. Med Microbiol Immunol, 2018, 207(5/6):339-343.
- [25] Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, et al. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis [J]. Kidney Int, 2001, 60(3):821-830.
- [26] Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring [J]. AIDS, 1999, 13 (15) : 2083-2089.

收稿日期:2020-03-13 本文编辑:李丹丹