

新型冠状病毒肺炎疫情应对的循证药学实践^Δ

易湛苗^{1,2*}, 郭浩^{1,3}, 戚师傅^{1,4}, 周甜甜^{1,5}, 赵荣生^{1#}(1.北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2.北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191; 3.内蒙古自治区人民医院药学处, 呼和浩特 010017; 4.辽宁健康产业集团本钢总医院药学部, 辽宁本溪 117000; 5.郑州市第二人民医院药务科, 郑州 450000)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0527-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.04

摘要 目的:为在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情应对中开展循证药学信息支持的药学工作实践提供参考。方法:检索PubMed、中国知网以及万方数据库,检索时间截至2020年2月12日,同时检索药品说明书、UpToDate数据库。收集COVID-19的药物治疗进展、禁止与洛匹那韦/利托那韦合用的药物信息和药物不良反应信息,并进行总结和评价。结果和结论:共有14篇文献介绍了针对COVID-19的化学药物治疗,主要包括抗病毒药(如干扰素 α /干扰素 α -2 β 、洛匹那韦/利托那韦等)、免疫调节药(如糖皮质激素、丙种球蛋白)、抗疟药(如磷酸氯喹)等7类20种化学药。现有的药物治疗证据主要来自体外细胞试验或正在进行的临床随机对照试验,证据级别和推荐强度较低(按牛津证据级别评价为5级、推荐意见强度为D级)。对于国家卫生健康委员会诊疗方案中推荐可以试用的药物洛匹那韦/利托那韦,该药为细胞色素P₄₅₀(CYP)3A抑制剂,可增加部分抗心律失常药物、抗肿瘤靶向药物、抗菌药物等的血药浓度,应禁止与阿夫唑嗪、伊伐布雷定、胺碘酮等药物合用;该药十分常见的不良反应主要累及消化系统(腹泻、味觉障碍、呕吐等)、呼吸系统(上呼吸道感染)、内分泌和代谢系统(高胆固醇血症等)、皮肤及附属物(皮疹),临床需加强监测。**关键词** 循证药学;新型冠状病毒;药学信息;药物治疗;药物相互作用;药物不良反应

Evidence-based Pharmaceutical Practice Responding for Novel Coronavirus Pneumonia Epidemic

YI Zhanmiao^{1,2}, GUO Hao^{1,3}, QI Shibo^{1,4}, ZHOU Tiantian^{1,5}, ZHAO Rongsheng¹(1.Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2.Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3.Dept. of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China; 4.Dept. of Pharmacy, Liaoning Health Industry Group Bengang General Hospital, Liaoning Benxi 117000, China; 5.Dept. of Pharmaceutical Affairs, Zhengzhou Second People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

4d54e4fe9a2539c58356906f9.shtml.

[14] 甄建存,王育琴,李玉珍.医院药师基本技能与实践[M].北京:人民卫生出版社,2013:3-10.

[15] 北京市卫生健康委员会.北京市新型冠状病毒感染的肺炎医务人员防护指南[S].2020-02-03.

[16] 赵荣生,杨毅恒,杨丽,等.新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识[J].中国药理学杂志,2020,55(4):268-277.

[17] 国家卫生健康委医政医管局.国家卫生健康委办公厅关于加强疫情期间医用防护用品管理工作的通知[EB/OL].(2016-02-03)[2020-02-13].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/04/content_5474521.htm.

[18] 国家卫生健康委办公厅.新型冠状病毒感染的肺炎防控

^Δ基金项目:国家科技重大专项课题(No.2017ZX09304012)

*副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:010-82265740。

E-mail:yizhanmiao@163.com

#通信作者:主任药师,教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、循证药学、临床药物治疗评价等。电话:010-82265810。E-mail:zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

中常见医用防护用品使用范围指引:试行[EB/OL].(2016-01-26)[2020-02-13].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/e71c5de925a64eafbe1ce790debab5c6.shtml>.

[19] 国家卫生健康委员会.医务人员手卫生规范[EB/OL].(2019-11-26)[2020-02-13].<http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/201912/70857a48398847258ed474ccd563caec/files/2cbd30e67c52445098c8db23eed0af0b.pdf>.

[20] 杨淑玲,李亚洁,张秀华,等.经血传播疾病对医护人员的职业危害及其防护[J].南方护理学报,2004,11(11):15-17.

[21] 何俊美,魏秋华,任哲,等.在新型冠状病毒肺炎防控中口罩的选择与使用[J].中国消毒学杂志,2020,37(2):1-5.

[22] 周红,胡晓红,黄潇,等.新型冠状病毒肺炎疫情下治疗药物监测实验室的感染防控策略[EB/OL].(2020-02-11)[2020-02-28].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.2219.006.html>.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-02-28)

(编辑:林静)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for related pharmacy work for developing evidence-based pharmacy information support to respond for novel coronavirus pneumonia (COVID-19) epidemic. METHODS: The PubMed, CNKI and Wanfang database were consulted to obtain treatment progress of COVID-19, prohibited for use with lopinavir/ritonavir and adverse drug reactions until February 12, 2020; so were package insert and UpToDate at the same time. Those information were summarized and evaluated. RESULTS & CONCLUSIONS: Totally 14 literatures introduced chemical drugs for COVID-19, involving 7 categories, 20 kinds of chemical drugs as antiviral drugs (interferon α /interferon α -2 β , lopinavir/litonavir, etc.), immunomodulatory agents (such as glucocorticoid, gamma globulin), antimalarial drugs (such as chloroquine phosphate). The existing evidence of drug treatment mainly comes from *in vitro* cell test or currently progressing RCT, with low-level evidence and recommendation intensity (Oxford evidence level is level 5, recommendation intensity is level D). For lopinavir/ritonavir that recommended in the diagnosis and treatment recommendations for COVID-19 published by the National Health Commission, it is a CYP3A inhibitor, which resulted in increased plasma concentrations of some medications such as antiarrhythmic drugs, antitumor targeted drugs and antibacterial drugs, and should not be used in combination with drugs such as afzozin, ivabradine, amiodarone, etc. Its common adverse reactions mainly involved digestive system (diarrhea, taste disorders, vomiting, etc.), respiratory system (upper respiratory tract infection), endocrine and metabolic system (hypercholesterolemia, etc.), skin and its appendants (skin rash), which should be monitored clinically.

KEYWORDS Evidence-based pharmacy; Novel coronavirus; Pharmaceutical information; Medical treatment; Drug interactions; Adverse drug reaction

循证医学是近年来在医疗卫生领域应用非常广泛的一门学科,已应用于包括临床医疗、护理、预防、卫生经济、卫生决策、医疗质量促进、医疗保险、医疗教育等在内的几乎所有医疗卫生领域。循证药学是循证医学在药学领域的具体应用,包含了药物评价及指导药物使用。其中,药物评价包括药物的有效性、安全性和经济性评价。

2019年12月以来,新型冠状病毒(原称为2019-nCoV-2,后统一命名为SARS-CoV-2)感染引发的疫情在中国武汉暴发,中国药学会组织编写并于2020年2月6日发布了《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)》,此后,中国药学会组织专家对第一版共识进行了修订,并于2月12日发布了《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第二版)》^[1],为国内同行提供了参考。广东省药学会于2018年11月发布了《医院信息药师能力素质模型和岗位职责(试行)》^[2],指出医院信息药师可以解决医师、护士、技师、药师、患者的用药咨询,进行文献检索工作。而无论医院是否有专门设置的信息药师,药师均应在循证基础上积极发挥药学信息服务和支持作用。

本文采用循证药学的方法和思路,对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗中的药物进行文献检索和评价,探讨循证药学在COVID-19药学信息支持中的具体应用,为COVID-19的治疗提供参考。

1 药物治疗进展检索及评价

计算机检索PubMed、中国知网和万方数据库,检索限定在题目或摘要中进行。在PubMed数据库中使用检索词“2019-nCoV-2”“2019-novel coronavirus”和“Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”进行全文检索,中文数据库以“新型冠状病毒”和“2019-nCoV-2”进行全

文检索。检索日期为建库起至2020年2月12日。文献纳入标准:新型冠状病毒的中英文文献,阐述了药物治疗相关的内容,研究类型不限。根据预先设计的数据收集表格,由两名独立研究者进行数据提取。由两名独立研究者进行文献质量评价:由于目前COVID-19的治疗均为超说明书用药,根据本团队前期研究结果,按照2009年牛津证据分级与推荐意见强度(治疗部分)进行纳入文献的证据级别和推荐强度评价。牛津循证医学中心将证据水平分为10级(1a~1c、2a~2c、3a~3b、4~5),对应的推荐强度分为4级(1a~1c→A、2a~3b→B、4→C、5→D)。证据水平和推荐强度分别从1~5、A~D逐级降低^[3]。同时查看检索的药物是否为《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》和专家共识的推荐药物。

检索结果表明,现有的药物治疗证据主要来自体外细胞试验,证据级别为5级,推荐强度为D级,部分药物为《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》和专家共识的推荐药物。洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、瑞德西韦均有正在进行的随机对照临床试验,详见表1。

2 药物治疗中的相互作用

由于目前COVID-19尚无确认有效的针对性治疗药物,故笔者对于国家卫生健康委员会诊疗方案中推荐可以试用的药物,通过查阅药品说明书、UpToDate数据库,将药物相互作用进行级别划分后,对于禁止合用的药物,提醒临床医师、药师以及护理人员的关注。COVID-19试用药物洛匹那韦/利托那韦为强效细胞色素P₄₅₀(CYP)3A抑制剂,亦经CYP3A代谢,故与CYP3A底物、CYP3A抑制剂或诱导剂合用时可能产生药物相互作用。禁止与洛匹那韦/利托那韦合用的药品信息及其可能机制、药学监护建议见表2。其中阿夫唑嗪、伊伐布雷

表1 文献中针对 COVID-19 的化学药物治疗情况

Tab 1 Chemical drug therapy for COVID-19 from literatures

药品类型	药品名称	药理作用	研究类型	新型冠状病毒诊疗方案(试行第六版)是否推荐	专家共识推荐来源
抗病毒药	干扰素 α /干扰素 α -2 β	与细胞表面的特异性 α 受体结合,触发细胞内复杂的信号传递途径并激活基因转录,抑制感染细胞内的病毒复制,抑制细胞增殖,并具有免疫调节作用 ^[4]	洛匹那韦/利托那韦和干扰素- α 2b联合治疗 COVID-19 的随机对照研究 ^[7] (进行中)	是	[8-13]
	阿比多尔	抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合而阻断病毒的复制 ^[5,14]	治疗 COVID-19 的多中心随机对照试验(进行中)	是	[8-13]
	洛匹那韦/利托那韦	洛匹那韦:阻断多聚蛋白的分裂 利托那韦:通过保持洛匹那韦的血药浓度从而增强后者作用 ^[4,15]	治疗 COVID-19 的随机对照试验(进行中) ^[7]	是	[8-9,12-13]
	利巴韦林	致死性突变,特异性或非特异性链终止和核苷酸生物合成的抑制 ^[6,16]	利巴韦林联合洛匹那韦/利托那韦治疗严重急性呼吸综合征(SARS)的随机对照试验 ^[9]	是	[8]
	奥司他韦	神经氨酸酶抑制剂经验性治疗中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒感染有效 ^[5]	治疗 MERS 的随机对照研究	否	[13]
	瑞德西韦	细胞实验与动物实验显示,其可通过抑制 RNA 聚合酶从而对 SARS 冠状病毒和 MERS 冠状病毒产生良好的抗病毒活性 ^[5,16]	治疗 COVID-19 的随机对照研究 ^[7] (进行中)	否	无
免疫调节药	法比亚韦	致死性突变,特异性或非特异性链终止和核苷酸生物合成的抑制 ^[6]	洛匹那韦/利托那韦应答不佳的 COVID-19 的随机对照研究 ^[7] (进行中)	否	无
	替诺福韦	替诺福韦双磷酸盐可通过直接竞争性地与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶,及通过插入 DNA 中终止 DNA 链 ^[5]	体外试验	否	无
	拉米夫定	拉米夫定三磷酸盐掺入到病毒 DNA 链中,阻断病毒 DNA 的合成 ^[5]	体外试验	否	无
	糖皮质激素*	糖皮质激素与胞浆内特异的受体结合后进入细胞核内与 DNA 结合,启动 mRNA 的转录,继而合成各种酶蛋白,发挥调节炎症和免疫过程等多种作用 ^[4,5,17]	治疗 COVID-19 的随机对照试验 ^[7] (进行中)	是	[7-13,17]
	丙种球蛋白	迅速提高受者体内免疫球蛋白水平,直接中和毒素、协同杀灭细菌、病毒和其它病原体,对各种自身免疫性疾病患者恢复免疫平衡起到免疫调节作用 ^[4]	暂无研究	否	[9-11]
抗疟药	托珠单抗	拮抗白细胞介素 6 受体,作用于高度活化 T 细胞引起的“细胞因子风暴”介导的明显炎症反应 ^[18]	暂无研究	否	无
	巴瑞替尼	抑制 AP2 关联蛋白激酶 1 ^[19]	细胞试验	否	无
	磷酸氯喹	通过增加病毒/细胞融合所需的 pH 值以及干扰 SARS 冠状病毒细胞受体的糖基化来阻断病毒感染;除其抗病毒活性外,还具有免疫调节活性,可在体内协同增强其抗病毒作用 ^[20]	COVID-19 的轻症患者随机对照试验 ^[7] (进行中)	是	[5,8,21]
降糖药	二甲双胍	降低免疫病理学表现,增强免疫反应并预防或抑制急性呼吸窘迫综合征 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无
降血脂药	格列酮类	降低免疫病理学表现,增强免疫反应并预防或抑制急性呼吸窘迫综合征 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无
	贝特类	降低免疫病理学表现,增强免疫反应并预防或抑制急性呼吸窘迫综合征 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无
降压药	阿托伐他汀	降低免疫病理学表现,增强免疫反应并预防或抑制急性呼吸窘迫综合征 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无
	沙坦类	降低免疫病理学表现,增强免疫反应并预防或抑制急性呼吸窘迫综合征 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无
微量元素	含锌或其他金属制剂	具有抗病毒活性 ^[18]	动物实验(流感病毒)	否	无

注:“*”表示指南和文献均强调在重症并伴有其他并发症患者中使用,且使用剂量不宜过大,疗程 3~5 d;另 1 篇文献强调不推荐在 SARS-CoV-2 感染引起肺损伤患者中使用糖皮质激素

Note:“*” indicates that the guidelines and references emphasize that chemical drugs should be used in patients with severe illness and other complications, and the dosage should not be too large, the course of treatment lasts for 3 to 5 days; the other reference doesn't recommend corticosteroid as a treatment to patients with lung injury caused by SARS-CoV-2 infection

定、阿瑞匹坦、阿司咪唑、阿舒瑞韦、巴尼地平、乐卡地平、溴隐亭、西沙必利、多潘立酮、达泊西汀、达芦那韦、依维莫司、伊立替康、夫西地酸、左氧氟沙星以及甲硝唑等药品的药学监护建议参考药品说明书,其他药品的药学监护内容来自 UpToDate 数据库。

3 药物治疗中的药物不良反应

针对国家卫生健康委员会诊疗方案中推荐可以试用的药物,药师通过查阅药品说明书、UpToDate 数据库、PubMed,将药物不良反应按照发生率进行划分,对于发生率较高的药品不良反应,提出药学监护计划。以 COVID-19 的试用药物洛匹那韦/利托那韦为例,列出十分常见的药物不良反应的信息,详见表 3。

4 讨论

对于新发疾病的药物治疗,往往为超说明书用药,超说明书用药可能会带来更高的药物安全性风险,特别

是对于儿童、老年人等特殊人群。在没有科学有效的法规约束的条件下,超说明书用药需要循证药学的指导^[9]。

在药物治疗进展检索及评价方面,新发疾病的药物治疗支持证据多为其他疾病的间接证据或体外试验,导致证据级别和推荐强度的等级均较低。随着临床试验结果的不断更新,药师需要注意更新文献检索及证据评价结果。同时,药师还可以通过对既往发表的间接证据进行循证评价^[19,27],且进行循证证据应用的后效评价。

在药物相互作用和药物不良反应方面,对于指南或共识推荐的其他药品,可以用类似的思路进行证据的总结,同时需考虑结合患者的个体情况。对于新型冠状病毒感染的治疗,用药疗程可能较短,临床所关注的药物相互作用和不良反应可能与长期用药存在差异,需在后续的治疗过程中结合临床实践进行动态调整。同时,除了需关注发生率较高的药物不良反应,还要考虑药物不

表2 禁止与洛匹那韦/利托那韦合用的药品

Tab 2 Drugs forbidden to combine with lopinavir/ritonavir

药品类别	禁止合用的药物	相互作用机制	药理学建议
循环系统药物	阿夫唑嗪	合用可增加阿夫唑嗪的血药浓度	警惕直立性低血压, 监测QT间期延长情况
	伊伐布雷定	合用可增加伊伐布雷定的血药浓度	监测心率, 避免恶性心律失常
抗心律失常药物	胺碘酮	合用可增加胺碘酮的血药浓度, 并且增强胺碘酮的QT间期延长作用	监测胺碘酮血药浓度以及心电图QT间期延长情况 ^[2]
	决奈达隆	合用可增加决奈达隆的血药浓度	决奈达隆为胺碘酮的非碘化类似物, 用药过程中需监测患者心电图, 避免心动过缓和QT间期延长 ^[2]
止吐药物	阿瑞匹坦	合用可增加阿瑞匹坦的血药浓度	阿瑞匹坦过量时患者易出现困倦和头痛症状, 需停止服用阿瑞匹坦
组胺受体阻断剂	阿司咪唑	合用可增加阿司咪唑的血药浓度	警惕QT间期延长、间断性室速等恶性心律失常
丝氨酸蛋白酶抑制剂	阿舒瑞韦	合用可增加阿舒瑞韦的血药浓度; 有机阴离子转运体抑制剂(洛匹那韦/利托那韦)可能增加阿舒瑞韦的血药浓度	监测肝酶, 如丙氨酸转氨酶(ALT)升高为10倍上限或者天冬氨酸转氨酶(AST)升高为5倍上限且总胆红素升高至2倍上限时, 需停用阿舒瑞韦
二氢吡啶类钙通道阻滞剂	巴尼地平	合用可增加巴尼地平的药浓度	监测血压水平, 避免低血压
	乐卡地平	合用可增加乐卡地平的药浓度	监测血压水平, 避免低血压
抗帕金森药物	溴隐亭	合用可增加溴隐亭的血药浓度	溴隐亭过量可能引发精神错乱、幻觉以及低血压, 可给予甲氧氯普胺(肠外给药)对症治疗
促胃动力药物	西沙必利	合用可增加西沙必利的血药浓度, 增加发生心律失常的风险	监测心电图, 避免发生QT间期延长以及恶性心律失常
	多潘立酮	合用可增加多潘立酮的血药浓度	监测药物过量的症状, 如激动、意识改变、惊厥、定向力障碍、嗜睡和锥体外系反应
抗早泄药物	达泊西汀	合用可增加达泊西汀的血药浓度	监测5-羟色胺(5-HT)过量导致的不良反应, 包括嗜睡、胃肠道功能紊乱等
抗病毒药物	达芦那韦	合用可增加达芦那韦的血药浓度	监测肝酶水平, 如出现新发肝酶水平异常或者肝功能障碍恶化(包括肝酶水平显著增高以及乏力、食欲减退等症状)时需中断治疗
抗酒精依赖药物	双硫仑	合用可增强双硫仑的不良反应/毒性作用, 特别是洛匹那韦/利托那韦溶液(含42%的酒精)的组合可能会导致双硫仑样反应	避免同时使用
血管收缩类药物	麦角衍生物	合用可增加麦角衍生物的血药浓度	卡麦角林、尼麦角林以及培高利特除外 ^[2]
抗肿瘤药物	依维莫司	合用可增加依维莫司的血药浓度	注意监测患者感染风险, 警惕感染的症状和体征
	伊布替尼	合用可增加伊布替尼的血药浓度	如果必须短期使用强效CYP3A4抑制剂(例如, 抗感染持续7天或更短), 则需中断伊布替尼的治疗, 直至停用强效CYP3A4抑制剂 ^[2]
	伊立替康	合用可增加伊立替康活性代谢产物的血药浓度, 尤其可显著增加20(S)-7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)的血药浓度	监测胃肠道不良反应以及血常规、肝功能水平; 如果发生严重腹泻, 应暂停使用伊立替康并减少后续剂量
	拉帕替尼	合用可增加拉帕替尼的血药浓度	如需合用, 在使用强的CYP3A4抑制剂的治疗期间和完成后1周内, 将拉帕替尼成人的剂量减少至500 mg/d ^[2]
抗菌药物	克拉霉素	合用可降低克拉霉素的治疗作用, 增加洛匹那韦的QT间期延长风险	肾功能正常者无需调整克拉霉素剂量; 肌酐清除率30~60 mL/min者克拉霉素的剂量应减少50%; 肌酐清除率<30 mL/min者克拉霉素的剂量应减少75% ^[2]
	注射用夫西地酸	合用可增加夫西地酸的药浓度; 夫西地酸可增加利托那韦的血药浓度	若发生严重刺激作用或出现过敏反应时, 应停药并改用其他药物
	左氧氟沙星	合用可增加左氧氟沙星的药浓度	监测胃肠道不良反应以及血常规、血糖、肝酶水平
	甲硝唑	合用可增强甲硝唑全身给药时的不良反应, 尤其是合用含有酒精的利托那韦口服溶液或利托那韦胶囊易导致双硫仑样反应	避免同时使用

表3 洛匹那韦/利托那韦十分常见的药物不良反应

Tab 3 Very common adverse drug reactions of lopinavir/ritonavir

累及系统	不良反应临床表现	发生率	药理学建议
消化系统	腹泻	7%~28%	建议每日2次给药, 饭中服用, 对症处理 ^[2]
	味觉障碍	儿童22%; 成人<2%	儿童发生率高, 关注有无味觉减退
	呕吐	儿童21%; 成人1.6%~7%	监测肝功能, 若胃肠道反应并非由肝功能损伤所致, 通常无须特殊治疗, 继续观察和支持对症治疗, 或改变服药时间及随餐服用 ^[2] ; 同时警惕胰腺炎的可能, 根据临床需要时停用本药和(或)其他抗逆转录病毒药 ^[2]
	恶心	2.2%~16%	与“呕吐”不良反应采用相同措施监护
	腹痛	1%~11%	与“呕吐”不良反应采用相同措施监护
	γ-谷氨酰转氨酶增加	10%~29%	密切监测肝酶, 潜伏性慢性肝炎或肝硬化患者应增加AST、ALT监测 ^[2]
	血清ALT水平升高	1%~11%	与“γ-谷氨酰转氨酶增加”不良反应采用相同措施监护
	血清AST水平升高	2%~10%	与“γ-谷氨酰转氨酶增加”不良反应采用相同措施监护
呼吸系统	上呼吸道感染	14%	有基础疾病和免疫力低下人群易发生, 根据症状对症治疗
内分泌和代谢系统	高胆固醇血症	3%~39%	三酰甘油和胆固醇水平较高或有血脂异常者慎用, 治疗前及治疗期间定期监测 ^[2]
	血清三酰甘油水平升高	3%~36%	与“高胆固醇血症”不良反应采用相同措施监护
皮肤及附属物	皮疹	儿童12%; 成人≤5%	皮疹多为轻中度斑丘疹, 位于颜面部及躯干部, 伴有痒疹, 大多数自限性。若皮疹轻微, 可给予抗过敏药物并延长抗病毒药物导入期等对症处理; 若皮疹严重, 则必须停药 ^[2]

不良反应的严重程度。

对于COVID-19的治疗, 现有的药物治疗证据主要来自体外细胞试验或正在进行的临床随机对照试验, 证据级别和推荐强度较低。对于国家卫生健康委员会诊疗方案中推荐可以试用的洛匹那韦/利托那韦, 该药为

CYP3A抑制剂, 可影响合用药物的血药浓度; 其十分常见的不良反应主要为消化系统不良反应、上呼吸道感染、血脂异常和皮疹, 临床应用中需加强监测。

参考文献

[1] 赵荣生, 杨毅恒, 杨丽, 等. 新型冠状病毒感染: 医院药学

- 工作指导与防控策略专家共识[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(4):268-277.
- [2] 广东省药学会. 关于推动设立医院信息药师岗位及发布《医院信息药师能力素质模型和岗位职责(试行)》的通知[EB/OL]. (2018-11-16)[2020-02-19]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/1468.html>.
- [3] 易湛苗, 刘芳, 翟所迪. 药品标示外使用的循证医学评价方法探讨[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(12):1464-1467.
- [4] SHEN KL, YANG YH, WANG TY, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement[J]. *World J Pediatr*, 2020. DOI:10.1007/s12519-020-00343-7.
- [5] LU HZ. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Bio Science Trends*, 2020. DOI:10.5582/bst.2020.01020.
- [6] YU F, DU LY, OJCIUS DM, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China[J]. *Microbes and Infection*, 2020. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
- [7] 中国临床试验注册中心. 新型冠状病毒肺炎 COVID-19 临床试验信息汇编[EB/OL]. [2020-02-25]. <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/2020/02/26/9097f59b70-c44f3692479a050c522aac.xlsx>.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案: 试行第六版[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-19]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_548-0948.htm.
- [9] CHEN ZM, FU JF, SHU Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus[J]. *World J Pediatr*, 2020. DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5.
- [10] 湖北省医学会儿科学分会. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议: 试行第一版[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2):96-99.
- [11] 广东省医学会儿科分会. 广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识[J]. 广东医学, 2020, 41(3):217-221.
- [12] 武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南: 标准版[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1):1-20.
- [13] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南: 第三版[EB/OL]. [2020-02-25]. <https://www.tjh.com.cn/html/2020/0128/28713.shtml#title>.
- [14] LI LJ. *Arbidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus*[N/OL]. [2020-02-05]. China News. <http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html>.
- [15] WANG ZW, CHEN XR, LU YF, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment[J]. *Bio Science Trends*, 2020. DOI:10.5582/bst.2020.01030.
- [16] MORSE JS, TYLER I, XU SQ, et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. *ChemBiochem*, 2020. DOI:10.1002/cbic.202000047.
- [17] RUSSELL CD, MILLAR JE, BAILLIE JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):473-475.
- [18] ZUMLA A, HUI DS, AZHAR EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. *Lancet*, 2020. DOI:/10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- [19] RICHARDSON P, GRIFFIN I, TUCKER C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
- [20] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[EB/OL]. (2020-02-22)[2020-02-25]. http://www.gd.xinhuanet.com/newscenter/2020-02/23/c_1125613265.htm.
- [21] WANG ML, CAO RY, ZHANG LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Research*, 2020. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
- [22] *Lopinavir/ritonavir*[EB/OL]. [2020-02-25]. https://www.uptodate.com/contents/lopinavir-and-ritonavir-drug-information?search=Lopinavir%20%2F%20ritonavir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=panel&display_rank=1.
- [23] 决奈达隆的临床应用[EB/OL]. [2020-02-25]. https://www.uptodate-com-443.webvpn.bjmu.edu.cn/contents/zh-Hans/clinical-uses-of-dronedarone?search=%E5%86%B3%E5%A5%88%E8%BE%BE%E9%9A%86&source=search_result&selectedTitle=2~51&usage_type=default&display_rank=2.
- [24] 浙江省药品不良反应监测中心. 新冠肺炎疫情影响药品安全性信息汇编: V2.0[S]. 2020-02-19.
- [25] MCDEX. MCDEX 合理用药信息支持系统[EB/OL]. [2020-02-25]. <http://www.mcdexonline.com/login.aspx>.
- [26] 中国性病艾滋病防治协会学术委员会外科学组. 中国人类免疫缺陷病毒感染围手术期抗病毒治疗专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2019, 13(1):1-5.
- [27] 陈岷, 童荣生, 边原, 等. 皮下注射 α -干扰素治疗2019年新型冠状病毒的循证快速评估[EB/OL]. (2020-02-11)[2020-02-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html>.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-02-25)

(编辑:刘明伟)