

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.03.001

新型冠状病毒肺炎防控研究专栏

2019 年底爆发的新型冠状病毒肺炎作为呼吸系统传染病已被国家纳入按甲类传染病管理的乙类传染病,已造成国内全部省市自治区以及全球至今 160 多个国家近 20 余万人感染,成为全球的公共卫生事件.全国各地的科技工作者在 SARS-CoV-2 病毒的溯源、诊断、药物、疫苗、治疗策略等方面开展了大量科技攻关工作,对疫情的防控起到了重要科技支撑作用.我校科研人员积极参与重庆市新型冠状病毒肺炎疫情应急科技攻关,在抗病毒药物解析与药学监护、流行病学分析与临床特征、治疗措施与检测诊断等方面取得了一批研究成果.本刊特开设“新型冠状病毒肺炎防控研究”专栏刊出,以期为遏制疫情提供最新的研究数据.

基于最新诊疗方案中抗新型冠状病毒药物的回顾分析与药学监护

车珂科^{1,2}, 刘雪梅¹, 胡昌华¹

1. 西南大学药学院/医学研究院转化药学研究中心, 重庆 400715;
2. 中国科学院大学重庆医院/重庆市人民医院药学部, 重庆 400014

摘要: 2019 年 12 月以来,湖北武汉爆发由新型冠状病毒引发的病毒性肺炎疫情并迅速蔓延,现已确认该新型病毒为 SARS-CoV-2. 由于目前针对该病毒尚无确切有效的抗病毒药物,给我国公共卫生事业带来了严峻的考验. 随着疫情的发展,国家卫生健康委员会下发了最新的《新型冠状病毒肺炎诊疗的方案(试行第七版)》. 该文从临床药学角度对最新诊疗方案中所涉及的抗病毒药物进行回顾分析,提出药学监护的重点,并对潜在有效的药物进行展望,以期为抗击新型冠状病毒疫情提供药物使用参考.

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 抗病毒药物; 药学监护

中图分类号: R373.1⁺9; R969

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2020)03-0001-09

自 2019 年 12 月 8 日起,在中国武汉爆发了以呼吸道为主要症状的肺炎,经病毒鉴定确定其为一种新型的冠状病毒^[1-2]. 截至 2020 年 2 月 28 日 24 时,中国已累计确诊病例 79 251 例,现有疑似病例 1 418 例,累计死亡 2 835 例. 此外,该病毒已经席卷全球 39 个国家和地区. 随着疫情的传播,累计确诊病例数量将进一步增加,严重威胁到全人类的生活和生命健康^[3-4]. 世界卫生组织(WHO)于 2020 年 1 月 19 日将其暂命名为 2019 新型冠状病毒(2019-novel coronavirius, 2019 nCoV)^[5]. 由于该病毒与 2003 年爆发的 SARS-CoV 基因序列相似性为 75%~80%^[6-7], WHO 于 2020 年 2 月 11 日正式命名为 SARS-CoV-2 病毒^[8],由其引起的疾病称为 2019 冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)^[9]. 该病毒具有比 SARS-CoV 更强的传播力、更长的潜伏期^[10].

收稿日期: 2020-03-03

基金项目: 重庆市新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项(cstc2020jsex-fyzx0135).

作者简介: 车珂科(1981-),男,博士研究生,副主任药师,主要从事转化化学研究.

通信作者: 胡昌华,教授,博士研究生导师.

目前尚无针对 SARS-CoV-2 确切有效的抗病毒药物。在 2020 年 3 月 3 日中国国家卫生健康委员会下发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》方案中,针对最主要的抗病毒治疗推荐了相关药物^[11]。现对其中的几个代表性药物做回顾性分析,并重点对药物使用的药学监护进行介绍。

1 α -干扰素(Interferon α , IFN α)

1.1 方案推荐

可试用 α -干扰素每次 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。

1.2 药理作用

干扰素(Interferon, IFN)是在病毒感染后机体细胞产生的一类具有广谱抗病毒、抗增殖和免疫调节活性的多功能细胞因子家族糖蛋白,能够抑制多种 DNA 病毒的生长繁殖而不影响正常细胞的功能,具有抗病毒和免疫调节的双重作用机制^[12],这些机制可能对 SARS-CoV-2 有效。

1.3 循证依据

基于《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识》《 α -干扰素在儿科临床合理应用专家共识》《重组人干扰素 IFN- α 1b 在儿科的临床应用专家共识》《重视儿童雾化吸入治疗的规范和临床应用研究》等多篇指南共同推荐 IFN- α 1b 雾化吸入治疗病毒性疾病。随后,从《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第二版)》开始,推荐 IFN- α 作为抗病毒药物,进行雾化给药。

在此次疫情防治的临床实践中,IFN- α 1b 被临床广泛应用。且已有部分地区的患者使用 IFN- α 抗病毒治疗成功治愈,康复出院的报道。

1.4 安全性及不良反应^[12-13]

《重组人干扰素 α 1b 在儿科的临床应用专家共识》明确指出 IFN- α 1b 雾化不良反应发生率仅为 3%,因此使用 IFN- α 1b 作为雾化的较多。相对于全身用药,IFN- α 1b 雾化吸入不良反应较少,偶见低度发热且大多为一过性(干扰素引发的流感样综合征),一般不需处理,严重发热、肌肉酸痛者可以考虑给予布诺芬或对乙酰氨基酚对症处理。由于该雾化液对鼻、咽、胃肠道存在刺激,可能出现恶心、呕吐、咳嗽等反应。

1.5 药学监护^[12-13]

1) IFN- α 为 DNA 重组技术药物,同时辅料中可能含有人血白蛋白,遇高温可能发生变性,建议采用射流式雾化器雾化、振动筛孔雾化器雾化或氧气驱动雾化,避免使用超声雾化机雾化。

2) 在临床使用中,应避免与其他雾化药物(氨溴索、乙酰半胱氨酸异丙托溴铵、沙丁胺醇、吸入用糖皮质激素等)联合雾化,如需联合用药应该间隔使用。

3) 对于有支气管哮喘的患者应避免使用含有苯甲醇 IFN- α 1b 的药物进行雾化治疗,且在治疗期间应密切观察,如有支气管痉挛发生,应立即终止治疗。

1.6 目前存在的问题

1) IFN- α 被最早推荐在诊疗方案中,虽然有专家共同推荐 IFN- α 雾化用于对抗新型冠状病毒肺炎,但 IFN- α 对 2019-nCoV 的具体作用机制及有效性缺乏高质量的循证医学证据支持。因此,需要后续对其进行深入研究,以确定其对 COVID-19 的有效性。

2) 使用注射用 IFN- α 冻干粉/注射液配制雾化液,因该剂型是设计为注射剂使用,不同厂家产品的配方中均含有部分辅料作为稳定剂,如氯化钠、磷酸氢二钠、柠檬酸、右旋糖酐、甘露醇、人血白蛋白、吐温-80,甚至有的产品含有防腐剂苯甲醇等。由于雾化使用过程中柠檬酸、吐温-80 存在一定刺激性,容易引发咳嗽、恶心等不适,苯甲醇容易刺激呼吸道黏膜引发支气管哮喘,因此后期应该在国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)的《经口吸入制剂仿制药要学和人体生物等效性研究指导原则》下,对 IFN- α 吸入制剂进行深入研究,开发吸入用干扰素制剂,以提高用药合理性和安全性。

2 洛匹那韦/利托那韦(lopinavir and ritonavir, 克力芝)

2.1 方案推荐

成人 200 mg/50 mg,每次 2 粒,每日 2 次,疗程不超过 10 天。

2.2 药理作用^[14]

洛匹那韦是一种 HIV 蛋白酶抑制剂,可阻断 Gag-Pol 聚蛋白的分裂,干扰病毒的装配过程从而产生未

成熟的、无感染力的病毒颗粒, 之前作为抗艾滋病药物使用。

利托那韦也是一种针对 HIV-1 和 HIV-2 天冬氨酰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, 导致生成非成熟形态的 HIV 颗粒, 从而无法启动新的感染周期。利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢, 从而提高洛匹那韦的血药浓度。正是因为这个原因, 洛匹那韦通常和小剂量利托那韦联合使用, 用来治疗 HIV 感染。

2.3 循证依据

2003 年 SARS 的时一项临床试验发现洛匹那韦/利托那韦可能对“非典”的治疗有一定效果^[15]。目前, 国际上正在进行洛匹那韦/利托那韦片联合干扰素- β 是否可以用来治疗中东呼吸综合征(MERS)^[16] 的研究。李兰娟院士团队最新的研究也支持使用洛匹那韦/利托那韦适用于 COVID-19^[17]。

2.4 安全性及不良反应^[14]

该药由于缺乏足够的安全性和有效性数据, 故不推荐 2 岁以下的儿童服用本品。妊娠安全性分级为 C 级, 使用时应权衡利弊。哺乳期妇女应暂停哺乳。重度肝功能不全者禁用。肾功能不全者不需要调整剂量, 血液透析或腹膜透析不会显著影响其清除。不良反应较多, 最常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐、P-R 间期延长、血糖升高、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、严重的可引发胰腺炎。

最近, 马攀等^[18]报道了基于食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统采用数据挖掘信号检测方法, 对洛匹那韦/利托那韦的不良事件报告进行安全信号检测和分析。该研究建议对感染 COVID-19 的重症患者给予洛匹那韦/利托那韦治疗时, 除了应常规监测肝、肾功能, 还应注意可能的线粒体毒性、触发细胞凋亡等导致多器官系统损伤及导致脑室扩张引起的头痛及认知功能障碍; 妊娠期、产褥期及围产期妇女以及儿童患者在 COVID-19 治疗中更应避免使用洛匹那韦/利托那韦。

2.5 药学监护^[14,18]

1) 洛匹那韦/利托那韦片中两种成分都是 CYP3A 的抑制剂, 因此在临床使用中禁止与主要依赖 CYP3A 代谢且治疗窗口较窄的药物联用, 主要包括芬太尼、地高辛、胺碘酮、咪达唑仑、卡马西平、胺碘酮、利多卡因(静注)、克拉霉素、阿奇霉素、沙美特罗、非洛地平、硝苯地平、尼卡地平、吸入用氟替卡松、布地奈德(可换用倍氯米松)等。

2) 在 ICU 抢救危重 COVID-19 病人的过程中, 使用芬太尼/咪达唑仑进行呼吸机人机对抗镇静时需要更加关注, 并调整相应用量。

3) 由于利托那韦可抑制 CYP3A 对洛匹那韦的代谢, 故推测与疗效相关的血药浓度监测, 以监测洛匹那韦为主。洛匹那韦的浓度低于 1 mg/mL 与治疗病毒失败有关, 峰浓度高于 8.2 mg/mL 与不良反应有关。

4) 洛匹那韦与华法林联用时, 需要监测洛匹那韦血药浓度。

5) 对于糖尿病患者需要监测血糖水平。有新发糖尿病、高血糖症或原有糖尿病加重的病例报告, 其中一些高血糖症患者病情严重, 甚至还会发生酮症酸中毒。

6) 用药期间可出现轻度的无症状性 P-R 间期延长, 需加强心电图监测。先天性长 Q-T 综合征、低钾血症患者禁用。避免和其他延长 Q-T 间期药物(如阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素、奎尼丁、氯苯那敏、莫沙比利等)联合用药。

2.6 目前存在的问题

最新的小样本临床研究显示, 洛匹那韦/利托那韦组和阿比多尔组在改善临床症状(如体温恢复正常)和加快病毒清除方面均未优于对照组(未服用任何抗病毒药物), 而洛匹那韦/利托那韦组的不良反应发生率却有高于对照组的趋势^[19]。

这几乎否定了洛匹那韦/利托那韦抗新型冠状病毒的有效性。随着相关临床研究结果的汇集, 洛匹那韦/利托那韦在下一版诊疗方案中的推荐将会谨慎对待。

3 利巴韦林(ribavirin)

3.1. 方案推荐

建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用, 成人 500 mg/次, 静脉输注, 每日 2~3 次, 疗程

不超过 10 天.

3.2. 药理作用

利巴韦林是 20 世纪 70 年代开发的核苷类广谱抗病毒药物,通过抑制磷酸次黄苷脱氢酶活性,减少 DNA 或 RNA 病毒的复制,具有抑制呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒、甲肝病毒等多种病毒复制的作用.临床上主要用于 48 h 之内呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎、支气管炎、上呼吸道感染(如病毒性鼻炎咽峡炎,咽结膜热或口咽部病毒感染)、流行性感、皮肤的疱疹病毒感染,单纯的疱疹病毒性角膜炎早期治疗等^[20].

3.3 循证依据

体外对 SARS 的研究 在体外 VeroE6 细胞培养中发现,利巴韦林在浓度高达 500~5 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时有抑制 SARS-CoV 复制的作用,但高浓度的利巴韦林(200~1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对 VeroE6 细胞有细胞毒性^[21].

体外对 MERS 的研究 利巴韦林联合干扰素 $\alpha 2b$ 在体外细胞研究中,显示低剂量组(利巴韦林 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$,干扰素 $\alpha 2b$ 62 IU/mL)与高剂量组(利巴韦林 IC90 为 92.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$,IC99 为 220.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)效果相当^[22].

临床研究 在 SARS 疫情期间中国香港^[23]、中国台湾^[24]等地区,以及加拿大^[25]等国家都有应用高剂量利巴韦林加用或不加用激素治疗的经验^[26-27].但利巴韦林应用在治疗 MERS 上却显示基本无效^[22].

3.4 安全性及不良反应

利巴韦林的安全性较差,在妊娠用药的分类 X,即妊娠期禁止使用.加上利巴韦林半衰期长(12 天左右)会累积在细胞内,因此在治疗期间和停药后的 6 个月内,建议男性和女性患者均应实行有效避孕.利巴韦林的不良反应较多,常见的有恶心呕吐、疲倦、头痛、乏力、胸闷、发热、寒战等,严重的有白细胞减少、溶血性贫血、心肌损害、诱发胰腺炎等^[20,28].

3.5 药学监护^[20,28-29]

1) 在利巴韦林外联合抗逆转录病毒治疗的 HIV 病人中,有乳酸盐和丙酮酸盐浓度增加的报告,据推测这些表现是继发于这些药物所导致的线粒体毒性,与洛匹那韦/利托那韦中枢联合使用时应额外关注.

2) 严重贫血患者也应慎用利巴韦林,需要治疗前后及治疗中频繁监测血红蛋白.地中海贫血、镰刀细胞贫血患者禁用.利巴韦林引起的贫血可继而导致心肌梗死,故具有心脏病史或明显的心脏病症状患者禁用.

3) 肾功能损害者使用利巴韦林的毒性反应风险增大,禁用于肌酐清除率 $\leq 50 \text{ mL}/\text{min}$ 的患者.用药期间应监测肾功能并相应调整剂量.

4) 利巴韦林与 IFN $\alpha 2b$ 或 PEG-IFN α 合用患者,如出现胰腺炎的体征或症状应暂停用药,如确认为胰腺炎应立即停药;建议有胰腺炎症或明确有胰腺炎的患者避免使用利巴韦林.

5) 静脉给药引起血胆红素增高者可高达 25%,大剂量使用可引起血红蛋白含量下降.用药前、每用药 2 周或 4 周应检查血红蛋白或血细胞比容.

6) 避免与抗酸剂、PPI 类药物联合使用,否则可使本品疗效降低.

3.6 目前存在的问题

截至目前,在中国临床试验注册中心搜索“利巴韦林”,也未找到任何与新型冠状病毒肺炎相关的注册临床研究,该药是否有效依然缺乏证据.利巴韦林对 COVID-19 是否有明确的作用,目前尚缺乏基础研究数据和临床对照研究支持.

此外,FDA 批准了利巴韦林用于雾化吸入以治疗呼吸道合胞病毒(RSV)感染或者和干扰素一起使用(口服)以治疗丙肝^[30],其黑框警示“利巴韦林对于治疗腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒或流感病毒等感染的安全性与有效性尚未确定”,加之利巴韦林有较为突出的副作用问题(如致畸性、溶血性贫血等),因此大剂量使用利巴韦林治疗 COVID-19 的风险也需要进一步评估.

4 磷酸氯喹 (Chloroquine)

4.1 方案推荐

适用于 18~65 岁成人,体质量 50 kg 以上者每次 500 mg,每日 2 次,疗程 7 天;体质量 50 kg 及以下

者, 第一天、第二天每次 500 mg, 每日 2 次, 第 3~7 天每次 500 mg, 每日 1 次, 疗程 7 天。

4.2 药理作用

磷酸氯喹于 20 世纪 40 年代起是最常用的抗疟药物, 是预防疟疾的首选药物。近年来主要用于治疗类风湿性关节炎、间质性肺炎、盘状和系统性红斑狼疮、日光性红斑、溃疡性结肠炎等自身免疫性疾病。目前, 认为磷酸氯喹抑制 SARS-CoV-2 的机制可能有以下几个方面^[31-33]:

1) 通过干扰冠状病毒受体蛋白 ACE2(血管紧张素 2 受体转化酶)的末端糖基化来削弱病毒与受体的结合, 从而阻断病毒感染。

2) 磷酸氯喹是一种碱性药物, 通过提高病毒与细胞融合所需的内吞体的 pH 值, 抑制病毒繁殖从而抑制病毒感染。

3) 病毒在入侵人体的过程中, 会导致宿主细胞的自噬反应, 磷酸氯喹作为一种自噬抑制剂, 可以通过抑制自噬反应干扰病毒的感染和复制, 通过对免疫系统的调节来抑制病毒复制。

4) 通过与病毒蛋白水解酶 PLpro 结合, 抑制冠状病毒的转录和翻译过程, 从而抑制病毒传播, 达到治疗效果。

5) 氯喹具有免疫调节作用, 可缓解病人体内的自身过度免疫反应, 抑制肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和白介素 IL-6 的产生和释放, 从而减弱细胞因子风暴。

4.3 循证证据

早在 2003 年非典疫情后, 就有研究已经发现氯喹对抑制 SARS 冠状病毒有效。新型冠状病毒和之前的 SARS 冠状病毒、MERS 冠状病毒均属于 β 属的冠状病毒。

2020 年 2 月 4 日《Cell Research》上发表研究数据表明, 氯喹在体外细胞实验中能在相对低的浓度下抑制病毒, 在 Vero E6 细胞中针对新冠病毒的 EC₉₀ 为 6.9 微摩尔, 细胞毒性不大, 具有足够的治疗安全窗口, 显示出了对新型冠状病毒的有效性, 且安全性较高。目前正在进行一项不设盲的临床试验 (ChiCTR2000029609)^[34]。

4.4 安全性及不良反应

磷酸氯喹临床使用已有 76 年, 其不良反应数据完善。常见不良反应较多比如头晕、头痛、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮炎、皮肤瘙痒等, 上诉症状停药后消失。而溶血、再障、可逆性的粒细胞缺乏、血小板减少、心律失常、剥脱性皮炎、脱发等严重的不良反应极为罕见, 可能存在代谢基因差异。精神和神经系统方面主要会出现抑郁、焦虑、癫痫和躁狂发作等。而氯喹大剂量长期使用, 可能损害视力和听力, 严重的可引起窦房结抑制心脏传导障碍, 导致心律失常、休克, 严重时可发生阿-斯综合征, 甚至死亡。

4.5 药学监护

1) 磷酸氯喹是用于已感染新冠病毒的患者, 没有任何预防作用, 禁用于预防用药。

2) 在 COVID-19 患者中, 不推荐胺碘酮、左氧氟沙星、莫西沙星等与磷酸氯喹联合使用, 避免诱发严重不良反应。

3) 磷酸氯喹与肝素合用, 可增加出血风险, 因此对于使用该药后的 COVID-19 重症患者进行 CRRT 时, 需谨慎肝素的用量。

4) 洋地黄类药物与磷酸氯喹片联合使用易引起心脏传导阻滞, 伴有心衰患者应避免使用。

5) 磷酸氯喹与强的松龙合用易致剥脱性皮炎, 联合使用强的松龙的 COVID-19 重症患者应警惕。

4.6 目前存在的问题

目前争议主要存在于安全性和有效性方面。

安全性方面: 在新英格兰医学杂志报道的回顾性研究中, 患者连续服用 3~5 g 磷酸氯喹即可致死, 对照组(没有及时采取精准抢救措施)中 11 人有 10 人死亡^[35]。

有国外专家指出在动物实验中, 磷酸氯喹在肺部富集可达到血液浓度的 200~700 倍以上^[36], 加上半衰期极长, 现有方案中氯喹剂量超过了治疗病毒所需的理想药物浓度, 存在患者中导致大面积氯喹药害事件的可能性^[37]。建议采用羟氯喹代替磷酸氯喹, 或者大幅度降低现行磷酸氯喹临床指导的药物使用量。对现有用药患者应严密观察, 遇到不良反应需及时停药, 并借鉴国外的经验进行对症处理^[36]; 即采用机械通气, 地西洋(Diazepam)静脉 1~2 mg/(kg·d)滴注, 必要时使用肾上腺素降低氯喹心脏毒性。可以使用氯

化铵合用加速排泄,降低氯喹血中浓度。

国家卫生健康委员会也于 2020 年 2 月 26 日发布了《关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知》:磷酸氯喹用于新冠肺炎治疗适用于 18 岁~65 岁成人,体质量 50 kg 以上者每次 500 mg、每日 2 次,疗程 7 天;体质量 50 kg 及以下者第 1,2 天每次 500 mg、每日 2 次,第 3~7 天每次 500 mg、每日 1 次,疗程 7 天。后期还存在调整方案的可能性。

有效性方面:需等到相关临床研究结束后才能得出具体有效率。

5 阿比多尔(Arbidol, ARB)

5.1 方案推荐

成人每次 200 mg,口服,每日 3 次,疗效不超过 10 天。

5.2 循证依据^[38-40]

ARB 在 SARS(重症急性呼吸综合征)和 MERS(中东呼吸综合征)都有过应用,并获得不少用药经验与论证。此外,华中科技大学同济医院新冠肺炎诊疗快速指南(第三版)中提到,若有地方性流行病学史或其他感染相关的危险因素(包括旅行史或接触动物流感病毒),可加用 ARB。

目前,中南大学湘雅医院已经在全球临床试验库中注册开展 ARB 治疗研究,多家医疗机构也在中国临床试验注册中心注册开展了与新型冠状病毒治疗相关的临床研究。

5.3 药理作用

ARB 是一种非核苷类广谱抗病毒药物,体内和体外实验证实其对多种病毒具有抑制作用,包括甲型流感病毒、乙型流感病毒、丙型流感病毒、鼻病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒和乙、丙型病毒性肝炎病毒等。主要用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染。作用机制主要是通过激活体内 2,5-寡聚腺苷酸合成酶(抗病毒蛋白),特异性抑制病毒脂质囊膜与宿主细胞膜的接触、黏附及融合,并阻断病毒基因穿入细胞核,从而抑制病毒 DNA 和 RNA 合成。此外,ARB 还可诱导 IFN 产生,具有免疫调节作用,表现为免疫激活作用,可起到间接性抑制病毒的功效^[41]。

最新研究认为^[40],ARB 还具有激活巨噬细胞及调节炎症因子作用,当患者感染新型冠状病毒后机体会引发炎症因子反应,产生免疫炎症风暴引起死亡。而激活巨噬细胞及调节炎症因子有利于宿主对病毒产生免疫防御和清除,减少宿主细胞损伤,有助于控制炎症因子产生,减少病毒感染所产生的免疫损伤,降低死亡率。

5.4 安全性与不良反应

ARB 在人体中具有良好的耐受性和安全性,在俄罗斯和我国应用多年来,目前未发现与药物相关的严重不良事件的报道。常见有恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高等症状,妊娠期妇女慎用,哺乳期妇女需暂停哺乳。动物实验无致畸、致突变作用。俄罗斯版说明书提到妊娠前期禁用 ARB,在妊娠中后期权衡利弊使用,仅限于治疗和预防流感^[41]。

5.5 药学监护^[40-41]

1) ARB 平均血浆蛋白结合率为 89.2%~91.6%,因此临床联合用药时,应谨防与其他药物竞争结合血浆蛋白,导致药物浓度异常升高,出现药效增强甚至药物不良反应发生。

2) ARB 是肝细胞色素 P450 酶 3A4 参与代谢的主要亚型,因此与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用,需要注意监测或调整剂量。同时,ARB 与需要 UGT1A9 参与代谢的药物同时使用时,应注意药物间的相互作用。

3) 严重肾功能不全者慎用;对于有窦房结病变或功能不全的患者建议慎用。

4) ARB 在酸性环境下有利于吸收,若与含铝胃黏膜保护剂同时服用会影响其吸收,建议在服用 ARB 1~2 h 后再服用含铝制剂。

5.6 目前存在的问题

最新的研究显示,阿比多尔组在改善临床症状(如体温恢复正常)或缩短呼吸道标本病毒核酸转阴时间方面均未优于对照组(未服用任何抗病毒药物)^[21],对于该药的有效性有待进一步评价。

6 展 望

SARS-CoV-2 来势凶猛且具有传染性强、潜伏期长、死亡率高等特点,现已波及到世界多个国家和地区。目前,针对 COVID-19 尚无确切有效的抗病毒药物。对于治疗方案中现有药物的确切有效性,多项临床试验尚未结束。因此,我们对现有抗病毒药物应充分了解,秉持客观正确的使用方法,避免药害事故发生。

目前,被 WHO 专家寄予厚望,誉为“目前可能唯一对抗 SARS CoV-2 有效的药物”德瑞西韦(Remdesivir, GS-5734)^[42]已经在我国武汉 11 家医院进行临床试验研究。RNA 聚合酶抑制剂类广谱抗病毒药法匹那韦(Favipiravir)^[43]也正在国内多家医院进行治疗 COVID-19 的临床试验,其结果将于 4 月公布,也有望成为抗 SARS-CoV-2 的有效药物。靶向刺突蛋白中 HR1 结构域融合抑制剂 SARS-CoV-2-HR2P 或 EK1 肽鼻喷雾剂正在开发中,分别有望用于预防和治疗 SARS-CoV-2 感染^[44-45]。

预防性疫苗是消灭新型冠状病毒传染的关键,自爆发 SARS, MERS 疫情后相关疫苗一直处于开发中,此次 SARS-CoV-2 爆发后,包括灭活疫苗、减毒疫苗、重组基因工程疫苗、腺病毒载体疫苗和核酸疫苗等也在源源不断地加紧研究中,有的已经处于动物试验阶段。全世界医药科技工作者们正夜以继日地攻关,以期早日探寻到安全、有效的治疗方法,造福全人类。

参考文献:

- [1] WU F, ZHAO S, YU B, et al. A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China [J/OL]. Nature, 2020 (2020-02-03) [2020-02-28] <https://www.nature.xileisou.top/articles/s41586-020-2008-3>.
- [2] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin [J/OL]. Nature, 2020 (2020-02-03) [2020-03-01] https://www.nature.xileisou.top/articles/s41586-020-2012-7? TB_iframe=true&.width=370.8&.height=658.8.
- [3] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(8): 727-733.
- [4] VELAVAN T P, MEYER C G. Tropical Medicine & International Health March 2020 [J]. Tropical Medicine & International Health, 2020, 25(3): 277.
- [5] RUBIN E J, BADEN L R, MORRISSEY S, et al. Medical Journals and the 2019-nCoV Outbreak [J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(9): 866.
- [6] PEIRIS J, LAI S T, POON L, et al. Coronavirus as a Possible Cause of Severe Acute Respiratory Syndrome [J]. The Lancet, 2003, 361(9366): 1319-1325.
- [7] KAHN J S, MCINTOSH K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2005, 24(S): 223-227.
- [8] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic Characterization and Epidemiology of 2019-Novel Coronavirus: Implications for Virusorigins and Receptor Binding [J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [9] GUARNER J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2020, 153(4): 420-421.
- [10] CHAN JASPERF W, YUAN S F, KOK K H, et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-person Transmission; a Study of a Family Cluster [J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 514-523.
- [11] 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) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-03] <http://www.nhc.gov.cn/zyzyj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [12] WANG B X, FISH E N. Global Virus Outbreaks; Interferons as 1st Responders [J]. Seminars in Immunology, 2019, 43: 101300.
- [13] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219.
- [14] ROUZIOUX C. Prevention of Maternal HIV Transmission. Practical Guidelines [J]. Drugs, 1995, 49 (1): 17-24.
- [15] CHU C M. Role of Lopinavir/ritonavir in the Treatment of SARS; Initial Virological and Clinical Findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [16] ARABI Y M, ASIRI A Y, ASSIRI, A M, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a Combination of

- Lopinavir/ritonavir and Interferon- β 1b (MIRACLE Trial): Statistical Analysis Plan for a Recursive Two-stage Group Sequential Randomized Controlled Trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 8.
- [17] XU X W. Clinical Findings in a Group of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Outside of Wuhan, China: Retrospective Case Series [J/OL]. *BMJ*, 2020 (2020-02-19) [2020-03-01] <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606.full>
- [18] 马攀, 贾运涛. 基于 FDA 不良事件数据库对洛匹那韦/利托那韦安全信号的检测与分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(4): 22-25.
- [19] 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究 [J]. (2020-02-21) [2020-03-01] <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182592.htm>.
- [20] ERIC A F S, BONT L, MANZONI P, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children [J]. *Infectious Diseases & Therapy*, 2018, 7(1): 87-120.
- [21] SAIJO M, MORIKAWA S, FUKUSHI S, et al. Inhibitory Effect of Mizoribine and Ribavirin on the Replication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Coronavirus [J]. *Antiviral Research*, 2005, 66(2/3): 159-163.
- [22] AL-TAWFIQ J A, MOMATTIN H, DIB J, et al. Ribavirin and Interferon Therapy in Patients Infected with the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: an Observational Study [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014, 20: 42-46.
- [23] TSANG K W, HO P L, OOI G C, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong [J]. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(20): 1977-1985.
- [24] JANG T N, YEH D Y, SHEN S H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome in Taiwan: Analysis of Epidemiological Characteristics in 29 Cases [J]. *Journal of Infection*, 2004, 48(1): 23-31.
- [25] BOOTH C M. Clinical Features and Short-Term Outcomes of 144 Patients with SARS in the Greater Toronto Area [J]. *JAMA*, 2003, 289(21): 2801-2809.
- [26] BARNARD D L, DAY C W, BAILEY K, et al. Enhancement of the Infectivity of SARS-CoV in BALB/c Mice by IMP Dehydrogenase Inhibitors, Including Ribavirin [J]. *Antiviral Res*, 2006, 71(1): 53-63.
- [27] SOO Y O Y, CHENG Y, WONG R, et al. Retrospective Comparison of Convalescent Plasma with Continuing High-dose Methylprednisolone Treatment in SARS Patients [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10(7): 676-678.
- [28] LU Q B, ZHANG S Y, CUI N, et al. Common Adverse Events Associated with Ribavirin Therapy for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome [J]. *Antiviral Research*, 2015, 119: 19-22.
- [29] TONG M J, CHANG P W, HUYNH T T, et al. Adverse Events Associated with Ribavirin in Sofosbuvir-based Therapies for Patients with Chronic Hepatitis C: a Community Practice Experience [J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2016, 17(2): 113-121.
- [30] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [31] VINCENT M, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a Potent Inhibitor of SARS Coronavirus Infection and Spread [J]. *Virology Journal*, 2005, 2(1): 69.
- [32] YANG Z Y, HUANG Y, GANESH L, et al. PH-Dependent Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus is Mediated by the Spike Glycoprotein and Enhanced by Dendritic Cell Transfer through DC-SIGN [J]. *Journal of Virology*, 2004, 78(11): 5642-5650.
- [33] DE WILDE A H, JOCHMANS D, POSTHUMA C C, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(8): 4875-4884.
- [34] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro [J]. *Cell Research*, 2020, 30: 269-271.
- [35] RIOU B, BARRIOT P, RIMAILHO A, et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning [J]. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318(1): 1-6.
- [36] DUCHARME J, FARINOTTI R. Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Chloroquine [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996, 31(4): 257-274.
- [37] NICHOLAS M H, AHMED A M, MARTIN M K. Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity [J]. *Archives of Ophthalmology*, 2011, 129(11): 1506-1507.
- [38] BORISKIN Y, LENEVA I, PECHEUR E I, et al. Arbidol: a Broad-Spectrum Antiviral Compound that Blocks Viral Fusion [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15(10): 997-1005.

- [39] PÉCHEUR E I, BORISEVICH V, HALFMANN P, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses [J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(6): 3086-3092.
- [40] WANG Z W, CHEN X R, LU Y F, et al. Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment [J/OL]. *BioScience Trends*, 2020 (2020-02-09) [2020-03-01] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=32037389&query_hl=1.
- [41] PSHENICHNAYA N Y, BULGAKOVA V A, LVOV N I, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR) [J]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2019, 91(3): 56-63.
- [42] LAI C C, SHIH T P, KO W C, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges [J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020 (2020-02-18) [2020-03-01] <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674>.
- [43] JANOWSKI A B, DUDLEY H, WANG D. Antiviral Activity of Ribavirin and Favipiravir Against Human Astroviruses [J/OL]. *Journal of Clinical Virology*, 2020 (2020-02-18) [2020-03-02] <https://sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138665321930277X>.
- [44] XIA S, ZHU Y, LIU M Q, et al. Fusion Mechanism of 2019-nCoV and Fusion Inhibitors Targeting HR1 Domain in Spike Protein [J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020 (2020-02-11) [2020-03-02] <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0374-2>.
- [45] XIA S, YAN L, XU W, et al. A Pan-Coronavirus Fusion Inhibitor Targeting the HR1 Domain of Human Coronavirus Spike [J]. *Science Advances*, 2019, 5(4): 4580.

Antiviral Drugs Based on the Latest Diagnosis and Treatment Guidelines for COVID-2019

CHE Ke-ke^{1,2}, LIU Xue-mei¹, HU Chang-hua¹

1. *College of Pharmaceutical Sciences/Center of Translational Pharmacy of Medical Research Institute, Southwest University, Chongqing 400715, China;*

2. *Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences/Department of Pharmacology, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400014, China*

Abstract: Since the outbreak of 2019-nCoV (2019 novel coronavirus infection) in Wuhan, China in December, 2019, the virus has spread rapidly. The new virus has been identified as SARS-CoV-2. As there is no effective antiviral drug for SARS-CoV-2 at present, it has brought serious harm to China's public health security and social development. With the development of the epidemic, the National Health Commission of People's Republic of China has issued an updated Guidelines on the Novel Coronavirus-Infected Pneumonia Diagnosis and Treatment (Trial Version 7). This article reviews the antiviral drugs involved in the latest diagnosis and treatment program from the perspective of clinical pharmacology, suggests the focus of pharmaceutical care, and discuss potentially effective drugs so as to provide a reference for the majority of medical workers who fight novel coronavirus infection in diagnosis and treatment.

Key words: novel coronavirus(2019-nCoV); novel coronavirus pneumonia; antiviral drug; pharmaceutical care