

浙江省药学会医院药学专业委员会 浙江省医院药事管理质控中心

关于发布《新型冠状病毒肺炎重型、危重型患者药学监护指导意见（试行）》的通知

2019 年 12 月以来，新型冠状病毒感染在中国武汉暴发。国家卫健委根据《中华人民共和国传染病防治法》，将新型冠状病毒肺炎纳入乙类传染病管理，并将采取甲类传染病的预防、控制措施。新型冠状病毒肺炎重型、危重型患者往往合并基础疾病，用药种类复杂，存在潜在的药物相互作用、特殊人群用药等问题。

药学人员是新型冠状病毒肺炎多学科诊疗团队的重要组成部分。为此，我们依据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》及《2019 冠状病毒病（COVID-19）诊疗浙江经验》等的药物治疗经验，制订了《新冠冠状病毒肺炎重型、危重型患者的药学监护指导意见（试行）》，旨在从不良反应、药物相互作用、血药浓度监测及特殊人群用药等角度为新型冠状病毒肺炎患者的临床用药监护提供参考。



浙江省药学会医院药学专业委员会
浙江省医院药事管理质控中心

2020 年 3 月 2 日

新型冠状病毒肺炎重型、危重型患者药学监护指导意见（试行）

2019 年 12 月以来，新型冠状病毒感染在中国武汉暴发。国家卫健委根据《中华人民共和国传染病防治法》，将新型冠状病毒肺炎纳入乙类传染病管理，并将采取甲类传染病的预防、控制措施。药物治疗是新型冠状病毒感染肺炎（以下简称“新冠肺炎”）治疗的重要部分，新冠肺炎重型、危重型患者往往合并基础疾病，用药种类复杂，涉及特殊人群用药等。为此，我们根据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》^[1]等指导文件，结合浙江等地区新冠肺炎诊疗经验^[2]，制订新冠肺炎重型、危重型患者药学监护指导意见（试行），旨在为新冠肺炎的临床药物治疗和用药监护提供参考。

1. 新冠肺炎重型、危重型的定义

1.1 重型

按照国家卫健委定义^[1]，符合以下任何一条即为新冠肺炎重型患者：

- （1）呼吸窘迫，RR≥30 次/分；
- （2）静息状态下，指氧饱和度≤93%；
- （3）动脉血氧分压（PaO₂）/吸氧浓度（FiO₂）≤300 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）；

高海拔（海拔超过 1000 米）地区应根据以下公式对 PaO₂/FiO₂ 进行校正：
PaO₂/FiO₂ × [大气压（mmHg）/760]

肺部影像学显示 24-48 小时内病灶明显进展>50%者按重型管理。

1.2 危重型

符合以下情况之一即为新型肺炎危重型患者：

- （1）出现呼吸衰竭，且需要机械通气；
- （2）出现休克；
- （3）合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

2. 新冠肺炎重型、危重型药物治疗方案

重型、危重型的治疗原则为在对症治疗的基础上，积极防治并发症，治疗基础疾病，预防继发感染，及时进行器官功能支持治疗，其主要的药物治疗方案包括：

2.1 抗病毒治疗

目前尚无循证医学证据支持现有抗病毒药物对新型冠状病毒有效,国家卫生健康委员会建议^[1]可试用 α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林(建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用)、磷酸氯喹、阿比多尔等。《2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验》^[2]提示洛匹那韦/利托那韦片联合阿比多尔片,使用该方案,49 例患者出现第一次病毒阴转平均时间为 12 天(95%可信区间 8d~15d),稳定病毒阴转时间(持续 2 次以上阴性且两次间隔 24h)为 13.5 天(95%可信区间 9.5d~17.5d)。如果不耐受洛匹那韦/利托那韦片,也可通过伦理审查后探索性使用达芦那韦/考比司他或法匹拉韦片。

2.2 糖皮质激素治疗

目前没有循证医学证据,支持应用糖皮质激素改善新冠肺炎重型预后,不推荐常规使用糖皮质激素。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[1]推荐氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者,酌情短期内(3~5 日)使用糖皮质激素,建议剂量不超过甲泼尼龙 1~2mg/kg/日。《2019 冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验》^[2]推荐:符合重型、危重型新冠病毒感染,可早期使用,根据炎症损伤程度,甲泼尼龙给药剂量 0.75-1.5mg/kg.d,治疗期间每隔 2-3 天评估病情及疗效,逐渐减量,总疗程 10-15 天。《重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识》^[3]也建议酌情给予甲泼尼龙治疗。

2.3 循环支持治疗

血流动力学不稳定状态出现时,在容量管理上,应当保持满足组织灌注的最低血容量,以避免容量过负荷、加重肺损伤。应给予恰当容量复苏,必要时,使用常见的血管活性药物如去甲肾上腺素,其他可以选择多巴胺、多巴酚丁胺、间羟胺等,也可使用垂体后叶素^[3]。

2.4 抗菌药物治疗

避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。如存在基础疾病如结构性肺病,或有证据支持继发细菌感染,重症患者可酌情考虑使用呼吸喹诺酮、二代或三代头孢菌素、 β 内酰胺酶抑制剂复方制剂等;危重症患者,根据患者个体高危因素及病原体特征选择抗菌药物,包括碳青霉烯类、 β 内酰胺酶抑制剂复方制剂、恶唑烷酮类、糖肽类等。继发真菌感染的患者,可给予棘白菌素类、三唑类等治疗^[2]。

2.5 微生态制剂调节

《2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗浙江经验》^[2]推荐: 常规给予肠道微生态制剂治疗; 补充有益菌, 增加肠道优势菌, 抑制肠道有害菌, 减少毒素产生, 减少菌群失调导致感染; 抑制肠黏膜萎缩, 使粪便中水分减少, 改善粪便性状和次数; H7N9 禽流感重症肺炎诊治经验提示: 经微生态制剂治疗的患者继发感染的风险大大降低。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[1]也推荐使用微生态调节剂, 维持肠道微生态平衡, 预防继发细菌感染。

2.6 营养支持治疗

《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案 (试行第二版)》^[4]推荐: 重型新冠肺炎患者, 根据 NRS2002 评分进行营养风险筛查。尽早启动肠内营养 (EN), 不建议早期单独使用肠外营养 (PN) 或补充性 PN 联合 EN。建议对重型患者留置鼻胃管经胃营养。对不适合经胃营养的患者, 采用幽门后喂养途径, 如鼻肠管等。对于重型患者, 目标喂养量 25-30 kcal/kg/d, 以低剂量起始喂养。如喂养不耐受, 可考虑滋养型喂养 (输注速度 10-20 kcal/h 或 10-30 mL/h)。强化蛋白质供给, 目标蛋白需要量 1.5-2.0 g/kg/d。当蛋白量摄入不足时, 建议在标准整蛋白制剂基础上额外添加蛋白粉。重型新冠肺炎患者可以使用富含 Ω -3 脂肪酸的肠内营养制剂。肠外营养中可以添加富含 EPA、DHA 成分的脂肪乳对实施 EN 的患者采取相应措施, 防止发生呕吐反流。发生喂养相关性腹泻者, 建议改变营养液输注方式或配方成分。

2.7 其他药物相关治疗

①输注恢复期血浆: 含有新型冠状病毒抗体的人恢复期血浆用于新冠肺炎患者, 可以作为特异性治疗的一种选择^[1,4]; ②免疫治疗: 目前尚无充分循证证据, 重症患者依据病情可酌情早期静脉输注免疫球蛋白 0.25-0.50g/(kg.d), 疗程 3-5 d^[5], 或静脉给予血必净 100 mL/次, 每日 2 次治疗; 对淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下的重型患者, 考虑使用胸腺肽 α_1 ^[4]; ③镇静、镇痛治疗: 危重型机械通气的患者给予适当的镇痛镇静治疗, 根据患者病情及治疗措施设定镇痛、镇静目标^[4]; ④VTE 预防: 重型、危重型卧床时间长的患者, 应进行 VTE 风险评估决定是否进行抗凝治疗, 建议首选低分子肝素预防^[4], 应用 3000 IU 或 4000 IU 每日一次; ⑤中医中药治疗 (略)。

3. 新冠肺炎重型、危重型主要治疗药物

3.1 抗病毒药物

临床试用的抗病毒药物包括蛋白酶抑制剂洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦/考比司他，血凝素酶抑制剂阿比多尔，RNA 聚合酶抑制剂法匹拉韦，以及利巴韦林、干扰素 α 、磷酸氯喹等^[1,2]等，有关上述药物的作用机制、代谢酶与代谢途径以及给药剂量见表 1。

表 1 新冠肺炎潜在抗病毒药物作用机制、代谢途径及给药方案^[1,2]

药物名称	可能作用机制	代谢途径与代谢酶	给药方案
干扰素 α (雾化)	抑制病毒 RNA 与蛋白合成, 诱导细胞产生抗病毒蛋白	肺中分解代谢	每次 500 万 U, 2 次/日, 雾化 (建议在负压病房)
利巴韦林	抑制病毒 RNA 多聚酶和 mRNA 鸟苷转移酶等	肝内代谢	500mg, 2-3 次/日, 静脉输注, 疗程不超过 10 天
洛匹那韦/ 利托那韦	抑制 SARS-Cov 的 3CLpro 蛋白酶活性	肝脏, CYP3A	400mg/100mg, 2 次/日, 口服, 疗程不超过 10 天
达芦那韦/ 考比司他	可能与洛匹那韦/利托那韦相同	肝脏, CYP3A	800 mg/150 mg, 1 次/日, 口服, 随餐同服
阿比多尔	通过抑制病毒的脂膜与宿主细胞的融合	肝脏, CYP3A4	200mg, 3 次/日, 口服, 疗程不超过 10 天
法匹拉韦	法匹拉韦活性代谢产物抑制病毒基因组复制和转录	肝脏, 前体药物	首剂 1600mg q12h, 维持量 600mg q12h, 口服
磷酸氯喹	抑制冠状病毒与人体细胞 ACE2 受体结合及免疫调节等	肝脏	18~65 周岁, > 50kg, 成人 500mg, 2 次/日, 口服; ≤ 50kg, 第 1,2 天, 500mg, 2 次/日, 口服; 第 3~7 天, 500mg, 1 次/日, 口服, 疗程不超过 7 天

3.2 糖皮质激素

相较于氢化可的松、地塞米松等糖皮质激素 (表 2), 甲泼尼龙消除半衰期为 1.8-5.2 h, 作用持续时间约 12-36h, 具有给药方便、作用中效、对 HPA 轴功能抑制作用小等特点, 同时直接经肝脏 CYP3A4 酶代谢为无活性的代谢产物, 更适合新冠肺炎的治疗。

表 2 常用糖皮质激素药物的比较

类别	药品名称	抗炎作用 (比值)	等效剂量 (mg)	血浆半衰期 (min)	作用持续时间 (h)
短效	氢化可的松	1.0	20	90	8-12
中效	泼尼松	3.5	5	60	12-36
	泼尼松龙	4	5	200	12-36
	甲泼尼龙	5	4	180	12-36
长效	地塞米松	30	0.75	100-30	36-54

3.3 血管活性药物

新冠肺炎患者出现血流动力学不稳定时，除恰当的液体复苏外，使用常见的血管活性药物包括去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺、间羟胺等，上述药物半衰期一般小于 1h，需微泵维持给药，有关血管活性药物的作用机制、作用时间以及给药剂量见表 3。

表 3 血管活性药物的作用机制、作用时间及给药剂量

名称	受体	兴奋 心脏	血管		作用时间	给药剂量
			收缩	舒张		
去甲肾上腺素	α	+	+++		1-2 min	根据血压、 心律及心率 目标进行剂 量调整
肾上腺素	$\alpha \beta$	+++	+++	++	1-2h（皮下注射）	
异丙肾上腺素	$\beta_1 \beta_2$	+++		+++	不到 1h	
多巴胺	D $\alpha \beta$	++	+	++	5-10min	
多巴酚丁胺	β_1	+++		++	约 10min	
间羟胺	α	+	++		20 min	

+++：高强度；++：中等强度；+：一般强度

3.4 抗菌药物

根重型新冠肺炎患者早期合并细菌感染，一般可选择莫西沙星、头孢呋辛等口服抗菌药物。危重型入住 ICU 的患者，根据基础疾病及可能的病原体，可选择 β 内酰胺酶复方制剂哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦以及碳青霉烯类（亚胺培南、美罗培南）、利奈唑胺、万古霉素等，继发真菌感染的患者，也可能选择卡泊芬净、伏立康唑等抗真菌药物。有关新冠肺炎重型、危重型患者常用抗菌药物的药理学、PK/PD 特征及给药方案设计见表 4。

表 4 新冠肺炎重型、危重型继发感染常见治疗药物的药学特点及给药方案^[12-15]

分类	代表药物	药动学	PK/PD 特性	临床 PK/PD 靶目标	给药方案（静脉用药）
喹诺酮类	莫西沙星	T _{1/2} 12h, 肝肾双通道排泄	浓度依赖型	AUC ₀₋₂₄ /MIC:125-250; C _{max} /MIC ≥8	400mg, 1 次/日
酶复合制剂	哌拉西林/他唑巴坦	T _{1/2} 0.7~1.2h; 原形肾排泄	时间依赖型	40-50% T>MIC	4.5g, 3~4 次/日（根据感染严重程度及药敏结果调整方案）
	头孢哌酮/舒巴坦（1:1）	头孢哌酮: T _{1/2} 1.7h, 75%经胆道; 舒巴坦: T _{1/2} 1h, 原形肾脏排泄	时间依赖型	45-100% T>MIC	2g, 3~4 次/日（根据感染严重程度及药敏结果调整方案）
	头孢他啶/阿维巴坦（4: 1）	T _{1/2} 2~3h, 大部分已原型经肾清除	时间依赖型	45-100% T>MIC	2.5g, 每 8 小时 1 次
碳青霉烯类	亚胺培南	T _{1/2} 1h, 原形肾排泄;	时间依赖型	75% T>MIC	每日≤4g, 每日 2 次以上, 根据感染严重程度及药敏结果调整方案
	美罗培南	T _{1/2} 1h, 原形肾排泄;	时间依赖型	75% T>MIC	每日≤6g, 每日 2 次以上, 根据感染严重程度及药敏结果调整方案
糖肽类	万古霉素	T _{1/2} 4~6h, 原形肾排泄;	时间-浓度依赖型	AUC ₀₋₂₄ /MIC≥ 400	1g, 2 次/日, 根据血药浓度监测调整方案
恶唑烷酮类	利奈唑胺	T _{1/2} 5h, 65%非肾途径清除, 其余原形经尿液排出	时间-浓度依赖型	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥85 85% T>MIC	600mg, 2 次/日, 必要时根据血药浓度监测调整方案
环脂肽类	达托霉素	T _{1/2} 约 8h, 原形肾脏排泄	浓度依赖型	C _{max} /MIC:59-94 AUC ₀₋₂₄ /MIC:388-537	6~10mg/kg, 1 次/日
三唑类	伏立康唑	T _{1/2} 约 6h, 经肝脏 CYP2C19, CYP2C9 等代谢	时间-浓度依赖型	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥20	负荷剂量: 6mg/kg q12h 第 1 日); 维持剂量: 4mg/kg 2 次/日, 根据血药浓度监测调整方案
棘白菌素类	卡泊芬净	T _{1/2} 9~11h, 经肝脏代谢	浓度依赖型	C _{max} /MIC>10	负荷剂量: 70mg qd (第一天); 维持剂量: 50mg qd

3.5 微生态制剂

临床常用的肠道微生态制剂剂包括地衣芽孢杆菌活菌、双歧杆菌活菌、双歧杆菌三联活菌、双歧杆菌乳杆菌三联活菌等, 有关常用肠道微生态制剂用法用量与注意事项^[16], 见表 5。

表 5 常用肠道微生态制剂用法用量与注意事项

药品名称	成分	剂型、规格及用法用量	注意事项
地衣芽孢杆菌活菌	地衣芽孢杆菌	胶囊剂、颗粒剂 0.25g (2.5 亿活菌) 成人：每次 0.5g, tid。首剂加倍。吞咽困难者，可打开胶囊将药粉倒出加入少量温开水后服用	1) 生态制剂为活菌制剂，溶解时水温不宜超过 40℃。（布拉氏酵母菌不宜超过 50℃）； 2) 地衣芽孢杆菌（低于 30℃）和布拉氏酵母菌可常温储存（低于 25℃），其他三种肠道微生态调节剂需低温（2~8℃）保存，注意避光、密封； 3) 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片为真空封装，开袋后应尽快服用； 4) 对于吞咽困难者或婴幼儿，胶囊剂可倒出药粉，片剂可碾碎后冲服； 5) 对于不耐酸的活菌制剂，宜餐后 30 分钟服用，如双歧杆菌活菌；⑥植入中央静脉导管的住院患者、免疫功能抑制患者、严重胃肠道疾病患者或高剂量使用治疗布拉氏酵母菌的患者中可出现罕见真菌感染，其中极少数患者血液培养布拉氏酵母菌阳性。极度虚弱的患者中有报道由布拉氏酵母菌引起败血症的病例。
双歧杆菌活菌	双歧杆菌	胶囊剂 0.35g(含 0.5 亿活菌) 餐后服用。婴幼儿服用可剥开胶囊倒出药粉凉开水调服。 成人：每次 0.35~0.7g, bid。	
双歧杆菌乳杆菌三联活菌	长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌	片剂 0.5g（每片含双歧杆菌活菌数应不低于 0.5×10^7 CFU，保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌应 0.5×10^6 CFU） 餐后服用。温开水或温牛奶冲服。 成人：每次 2g, bid 或 tid。	
双歧杆菌三联活菌	长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌	散剂 1g(含活菌数分别应不低于 1.0×10^7 CFU)； 温水冲服。 6 岁以上儿童及成人，每次 2g, tid。	
		胶囊剂 0.21g（含活菌数分别应不低于 1.0×10^7 CFU）；餐后半小时，婴幼儿服用可剥开胶囊倒出药粉，温开水或温牛奶送服。 成人：每次 420~840mg, bid 或 tid。	
布拉氏酵母菌	冻干布拉氏酵母菌	菌粉 0.25g/袋（每 1g 菌粉含活菌数分别应不低于 1.3×10^9 CFU） 成人：每次 2 袋，每天 2 次； 可将内容物倒入少量温水中，混合均匀后服下。本品可在任何时候服用，但为取得速效，最好不在进食时服用。	
复方嗜酸乳杆菌	中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌、枯草杆菌	片剂 0.5 g（每 1g 含嗜酸乳杆菌 10^7 个） 口服。成人一次 1-2 片，一日 3 次。	

4. 新冠肺炎重型、危重型药学监护

4.1 疗效监护

抗病毒药物：按照新冠患者的出院标准：体温正常 3 天以上，呼吸道症状明

显好转，肺部影像学显示渗出性病变明显改善，连续两次呼吸道标本核酸检测阴性（采样时间至少间隔1天）。抗病毒药物使用过程中应注意对患者体温、呼吸道症状、肺部影像学的监护，尤其应注意患者呼吸道核酸检测（部分地区包含粪便检测）的结果。抗病毒药物的疗程原则上不超过10天，但由于抗病毒药物的疗效有待临床资料进一步验证，有关疗程应根据患者的具体情况灵活实施。

糖皮质激素：根据炎症损伤程度，尤其在新冠肺炎的发病早期，可给予甲泼尼龙治疗。治疗期间每天复查血象、CRP、细胞因子、生化、尤其是血糖等指标，定期复查肺CT评估病情及疗效。如病情改善，体温正常，糖皮质激素使用小于1周，可直接停用，大于1周，需逐渐减量，以免发生撤药综合征。

血管活性药物：根据患者的血压、心率、心律等指标，灵活调整剂量，评估疗效。

抗菌药物：在治疗期间需密切监测症状、体征、影像学、血常规、CRP、PCT等指标，出现病情变化需临床综合判断，在不能排除继发感染时需第一时间留取合格标本进行涂片、培养、核酸、抗原抗体检测以便尽早明确感染病原体。在有充分的感染依据时，可经验性给予抗菌药物治疗，疗程一般不超过7天。

微生态制剂：一般耐受性良好，定期根据患者粪便的性状、频次，以及广谱抗菌药物用药情况，评估微生态制剂的疗效。

4.2 不良反应监护

新冠肺炎重型、危重型患者治疗过程中，涉及的主要治疗药物中，因抗病毒药物及糖皮质激素相对不良反应较大，在不良反应监护过程中，应重点予以关注，有关抗病毒药物与糖皮质激素的主要不良反应及用药监护详见表6，同时在监护过程中，还应注意下列事项：

① 评估药物不良反应时，应根据患者的疾病因素综合考虑，比如感染引起的骨髓抑制；

② 抗病毒药物如洛匹那韦、阿比多尔等主要的不良反应为肝酶、黄疸升高，血脂异常，一般可逆，发生率较高，需重点监护；

③ 抗病毒药物如洛匹那韦、阿比多尔等主要经过肝脏CYP3A代谢，应注意与他克莫司、伏立康唑等相互作用后不良反应增加的风险。

④ 磷酸氯喹治疗剂量与中毒剂量较为相近，且可发生心脏骤停等致命不良反应，用药过程应重点监护。

表 6 抗病毒药物及糖皮质激素主要不良反应与用药监护^[5,15-18]

药物	主要不良反应与监护要点
干扰素 α	1) 使用干扰素雾化吸入治疗，雾化易诱发气溶胶； 2) 建议在负压病房进行，不建议普通病房内开展雾化治疗。
利巴韦林	1) 主要不良反应为骨髓抑制，引起溶血性贫血、白细胞下降等； 2) 使用前评估血细胞计数等； 3) 如引起严重白细胞下降及血色素下降，予以停药，同时给予粒细胞集落刺激因子、促红细胞生长素等治疗。
洛匹那韦/ 利托那韦	1) 可引起腹泻、恶心、呕吐，肝酶与黄疸升高、血脂异常，乳酸增高等不良反应，停药后可恢复； 2) 如腹泻等不能耐受，可选择达芦那韦抗病毒治疗，肝酶及黄疸升高，给予降酶及退黄对症治疗。
达芦那韦/ 考比司他	1) 不良反应与洛匹那韦相似； 2) 临床观察胃肠道耐受性高于洛匹那韦。
阿比多尔	1) 重症患者提示主要不良反应为肝酶及黄疸升高； 2) 与洛匹那韦联用时，发生率更高，停药后一般可恢复。
法匹拉韦	1) 可引起血尿酸升高、腹泻、中性粒细胞降低、休克、暴发性肝炎、急性肾损伤等不良反应； 2) 重症患者提示可引起黄疸升高，尤见于老年或合并细胞因子风暴的患者。
磷酸氯喹	1) 适用于18岁~65岁人群； 2) 可引起头晕、头痛、恶心、呕吐、腹泻、各种皮疹等，心脏骤停是最严重不良反应，眼部病变是最主要不良反应； 3) 用药前心电图检查，禁忌或相对禁忌用于心律失常（如传导阻滞）、慢性心脏病，视网膜疾病，以及听力减退或听力丧失等患者。
甲泼尼龙	1) 治疗前完善结核TSPOT试验、乙肝病毒和丙肝病毒标志物等检测，避免在激素治疗过程中发生潜在感染被激活； 2) 根据情况应用PPI预防消化道溃疡及出血； 3) 监测血糖，一旦出现血糖升高，使用胰岛素皮下注射或强化胰岛素治疗； 4) 注意霉菌感染的风险，必要时给予碳酸氢钠含漱液、抗真菌药物等治疗。

4.3 血药浓度监测

治疗药物监测（TDM）要求与流程：新冠肺炎患者开展 TDM 时，由于涉及生物安全问题，在实验环境与个人防护，标本采集、运送、接受，标本检测，废弃物处理与实验室清洁，以及实验室生物安全操作失误或意外的处理等环节，均需按要求进行严格防护^[21-24]，有关新冠肺炎患者 TDM 的要求与流程见图 1。

TDM 品种及注意事项：新冠肺炎患者目前常需进行 TDM 的抗病毒和抗菌药物有洛匹那韦/利托那韦、 β -内酰胺类抗生素、万古霉素、利奈唑胺、伏立康唑等，主要治疗药物 TDM 浓度与监测注意事项见表 7，一旦发现血药浓度异常，应结合患者临床症状、合并用药，综合进行给药方案调整。

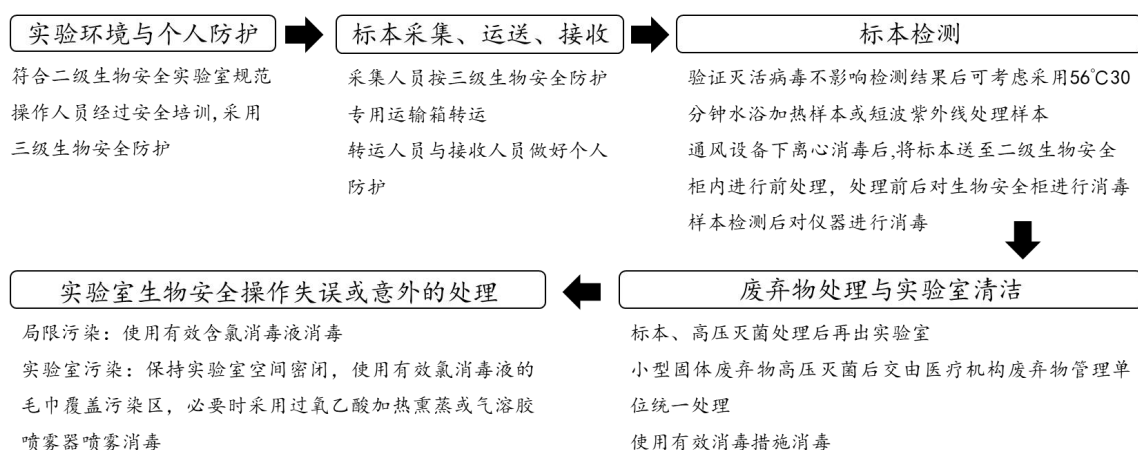


图 1.新冠肺炎患者 TDM 要求与流程

表 7 新冠肺炎患者常见 TDM 药物的浓度范围及注意事项^[23,24]

药品名称	采血时间点	治疗浓度范围	样品稳定性	注意事项
洛匹那韦/ 利托那韦	(峰) 给药后 30 分钟内 (谷) 给药前 30 分钟内	洛 匹 那 韦 : (谷) >1 ug/ml (峰) <8.2 ug/ml	NA	疗效相关的血药浓度监测 可只监测洛匹那韦。高浓度 的利托那韦与神经和胃肠 道不良反应相关
亚胺培南	当日 给 药 前 10 分钟内	1-8ug/ml	室温半小时, 冷藏 1 小时, 冷冻 1 小 时, 需立即送检	β-内酰胺类抗生素为时间 依赖性抗生素, 新冠肺炎患 者继发细菌感染时, 需结合 病原学检测的 MIC 值解读 血药浓度监测结果, 进而调 整用药方案
美罗培南	当日 给 药 前 10 分钟内	1-16ug/ml	室温 2 小时, 冷藏 3 天, 冷冻 10 天	
哌拉西林	当日 给 药 前 10 分钟内	16-64 ug/ml	NA	
舒巴坦	当日 给 药 前 10 分钟内	16-64 ug/ml	NA	
万古霉素	当日 给 药 前 30 分钟内	10-20 mg/L (重 症 MRSA 感染 时 推 荐 15~20 mg/L)	室温 1 天, 冷藏 3 天, 冷冻 14 天	治疗。需常规监测血药浓 度, 同时密切关注患者的肾 功能
利奈唑胺	当日 给 药 前 30 分钟内	2-7 ug/ml	室温 1 小时, 冷藏 2 小时, 冷冻 3 天, 需立即送检	肾功能不全患者和透析患 者需加强监测利奈唑胺血 药浓度
伏立康唑	当日 给 药 前 30 分钟内	1-5.5 ug/ml	室温 14 天, 冷藏 14 天, 冷冻 14 天	需考虑药物相互作用对伏 立康唑血药浓度的影响; 监 测患者肝功能

4.4 药物相互作用监护

新冠肺炎患者可能的药物相互作用: 重型新冠肺炎患者较轻型患者合并更多基础疾病, 比如高血压、COPD、冠心病、器官移植等, 同时可能合并细菌、真菌感染, 用药方案复杂。涉及的主要治疗药物中, 由于抗病毒药物如洛匹那韦/利托那韦等肝脏 CYP3A 酶代谢, 需仔细排查可能的药物相互作用, 合理选择药

物，同时通过 TDM 等药学手段优化用药，有关抗病毒药物与常见基础疾病用药的相互作用见表（表 8）。

药物相互作用临床处理建议：①应甄别有临床意义的相互作用，综合治疗需求后决定是否调整用药方案；②重点关注可引起严重和/或致命不良事件或存在禁忌的相互作用，比如洛匹那韦与喹硫平、胺碘酮联合使用；③应及时推荐避免药物相互作用的可替代治疗方案，比如卡泊芬净替代伏立康唑，避免与抗病毒药物相关的相互作用。

表 8 抗病毒药物与常见基础疾病用药的相互作用^[25-27]

药物类别	可能的相互作用	联合用药禁忌
洛匹那韦/ 利托那韦	1) 与 CYP3A 代谢的药物 (例如二氢吡啶, 钙通道阻滞剂, HMG-CoA 还原酶抑制剂, 免疫抑制剂和 PDE5 抑制剂) 可导致合用药物的血浆浓度升高, 尤其要注意临床症状及 TDM 的监测; 2) 导致利伐沙班 AUC 增加 153%, 阿托伐他汀 AUC 增加 5.9 倍, 咪达唑仑 AUC 增加 13 倍。	禁与胺碘酮 (致命性心律失常)、喹硫平 (严重昏迷)、辛伐他汀 (横纹肌溶解) 等联合使用。
达芦那韦/ 考比司他	1) 与主要经由 CYP3A 和/或 CYP2D6 代谢的药品合并用药时可导致此类药品血浆浓度升高; 2) 相互作用药物参考洛匹那韦/利托那韦。	参考洛匹那韦/利托那韦。
阿比多尔	和 CYP3A4 及 UGT1A9 底物、抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用。	NA
利巴韦林	1) 与齐多夫定联合使用可导致药物毒性增加; 2) 与核苷逆转录酶抑制剂联用可导致线粒体中毒(乳酸中毒、胰腺炎、肝衰竭)相关不良反应风险增加	NA
法匹拉韦	1) 茶碱可使法匹拉韦生物利用度上升; 2) 可使乙酰氨基酚生物利用度上升到 1.79 倍; 3) 与吡嗪酰胺合用可使血液中尿酸水平升高; 4) 与瑞格列奈合用会导致瑞格列奈血药浓度升高, 增加副作用。	NA
磷酸氯喹	NA	禁止与莫西沙星、阿奇霉素、胺碘酮等可能导致 Q-T 间期延长的药物合用。

4.5 特殊人群用药

新冠肺炎重型、危重型涉及的特殊人群：重型，尤其是危重型新冠肺炎一般收治进入 ICU，往往伴有器官功能障碍，比如肝肾功能不全，需机械通气、肾脏替代治疗（RRT）、体外膜肺氧合治疗（ECMO）、人工肝等治疗，器官功能损伤以及特殊治疗手段均可能影响治疗药物药动学，因此针对上述特殊人群用药，需重点监护，及时进行给药方案的调整^[6]。

特殊人群给药方案建议：①关注患者的肝肾功能等指标甄别特殊人群；②根据表 9 进行常用药物的治疗方案调整；③原则上肝功能不全患者，尽量选择原形经肾脏排泄的药物，肾功能不全患者，尽量选择经肝脏代谢或肝肾双通道排泄的药物；④尽量选择在人工肝治疗后给予药物，以避免人工肝将药物清除。

5. 结语

新型冠状病毒肺炎重型、危重型患者诊治方案在不断的探索与完善中，而且往往合并基础疾病，用药种类复杂，病情瞬息变化，在诊疗过程中应注重多学科的协作，同时应注重药物不良反应、相互作用及特殊人群药物选择的监护，避免药源性器官损伤，提高救治成功率。

表9 新冠肺炎重型、危重型特殊人群治疗药物用药建议^[6, 27-30]

	妊娠 妇女	机械通气 患者	肝功能不全	肾功能不全	RRT	ECMO
洛匹那韦/ 利托那韦	选择 片剂	选择口服 液	重度肝功能不全禁用	无需调整	无需 调整	增加剂量
干扰素 α (雾化)	禁用	避免使用 超声雾化	肝硬化失代偿期禁用	无需调整	无需调整	无需调整
利巴韦林	禁用	无需调整	慎用	CrCL<50ml/min避免使用	血透：按1/2原剂量给药; CRRT:无需调整	无需调整
磷酸氯喹	禁用	无需调整	慎用	慎用	血透部分清除	NA
阿比多尔	NA	无需调整	慎用	重度肾功能不全慎用	NA	NA
达芦那韦/ 考比司他	慎用	不可碾碎	重度肝功能不全禁用	无需调整	无需调整	增加剂量
法匹拉韦	禁用	无需调整	减少剂量	无需调整	NA	NA
甲泼尼龙	慎用	无需调整	无需调整	无需调整	血透可清除	NA
微生物制 剂	避免 使用 布拉 氏酵 母菌	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
莫西沙星	禁用	无需调整	肝功能损伤(Child Pugh C)和转氨酶升高大于5 倍正常值上限的患者禁 用	无需调整	无需调整	NA
头孢呋辛	可用	无需调整	无需调整	CrCL10-20ml/min:750mg q12h; CrCL<10ml/min 750mg qd	透析后加用750mg CRRT:1.5g q12h	NA
哌拉西林/ 他唑巴坦	慎用	无需调整	无需调整	CrCL 20~40ml/min: 4.5g q8h; CrCL<20ml/min:4.5g q12h	血透：医院获得性肺炎最大剂量2.25g q8h, 透析后加用0.75g CRRT:2.25g q6h~4.5g q6h	无需调整
头孢哌酮/ 舒巴坦	慎用	无需调整	重度肝功能不全头孢哌	CrCL 15~30 ml/min:舒巴坦最	血透：血透结束后给药	NA

舒巴坦			酮日剂量<2g	高剂量为0.5g, q12h; CrCL<15ml/min: 舒巴坦最高剂量为0.5 g, q12h;	CRRT: 1g q8h	
头孢他啶/ 阿维巴坦	慎用	无需调整	无需调整	CrCL 31~50ml/min 1.25g q8h; CrCL 16~30ml/min 0.94g q12h; CrCL 6~15 ml/min 0.94g qd; CrCL≤5ml/min 0.94g q48h;	血透: 血透结束后适当追加药物剂量 CRRT: 2.5g q8h	NA
亚胺培南/ 西司他丁	慎用	无需调整	无需调整	CrCL 41~70ml/min: 给以原剂量的2/3~3/4 CrCL 21~40ml/min: 给以原剂量的1/2 CrCL 6~20ml/min: 给以原剂量的1/4~1/2	血透: CrCL≤5ml/min进行血透患者参考 CrCL 6~20ml/min剂量, 血透后使用; CRRT:0.5g q6h~1g q6h	谷浓度个体差异大
万古霉素	慎用	无需调整	无需调整	CrCL20~50ml/min:0.5g q12~24h; CrCL10~19ml/min:0.5g q24~q48h; CrCL<10ml/min:0.5g q48~96h; 根据TDM调整	血透, 500mg, q48~96h, 高通量透析后需补充剂量, 根据TDM调整; CRRT:初始给以15~20mg/kg剂量, 后续根据TDM调整;	可能需要增加剂量, 建议根据TDM调整
利奈唑胺	慎用	无需调整	无需调整, 建议监测血药浓度	无需调整, 建议监测血药浓度	无需调整, 建议监测血药浓度	无需调整
达托霉素	可用	无需调整	无需调整	CrCL<30ml/min:6mg/kg q48h	血透: CrCL<30ml/min:6mg/kg q48h CRRT:6-8mg/kg qd	无需调整
伏立康唑	避免使用	无需调整	肝硬化Child Pugh A与B, 负荷剂量不变, 维持剂量减半, Child Pugh C缺少研究	注射剂CrCL<50ml/min权衡利弊使用	无需调整	浓度升高, 可能需要减少剂量
卡泊芬净	慎用	无需调整	Child Pugh评分7-9负荷剂量不变, 维持剂量每日35mg	无需调整	无需调整	无需调整

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[J]. 2020.
- [2] 徐凯进, 蔡洪流, 沈毅弘, 等. 2019冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020,49(1): 0-0.
- [3] 武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识[J]. 2020.
- [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)[J]. 2020.
- [5] 李太生, 曹玮, 翁利, 等. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J]. 协和医学杂志, 2020: 1~5.
- [6] 李璐, 陈娜, 孔丽敏, 等. 新型冠状病毒感染特殊人群的抗病毒药物治疗方案[J]. 中国现代应用药学, 2020,3(37).
- [7] Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects[J]. PLoS Med, 2006,3(9): e343.
- [8] 魏娜, 王彩霞, 刘喜宝, 等. 抗病毒新药法匹拉韦研究进展[J]. 医药导报, 2016(2): 169~171.
- [9] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res, 2020.
- [10] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020,395(10223): 507~513.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020,395(10223): 497~506.
- [12] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学(第2版)[M]. 人民卫生出版社, 2012.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016,39(4): 253~279.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(4): 255~280.
- [15] Honore P M, Jacobs R, De Waele E, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles for optimizing antimicrobial therapy during continuous renal replacement therapy[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2017,49(5): 412~418.
- [16] 中国消化道微生态调节剂临床应用共识(2016版)[J]. 中国微生态学杂志, 2016,28(06): 621~631.
- [17] Knowles S R, Phillips E J, Dresser L, et al. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada[J]. Clin Infect Dis, 2003,37(8): 1139~1142.
- [18] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华内科杂志, 2018,57(12): 867~884.
- [19] Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin A G, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2009,63(3): 585~592.
- [20] 刘宏博, 曲文秀, 李胜岐, 等. 盐酸阿比朵尔片治疗流行性感冒的多中心随机双盲平行对照临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2006,22(6): 403~405.
- [21] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第四版)[J]. 2020.
- [22] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)[J]. 2020.
- [23] 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.
- [24] Jager NG, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients[J].*Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(7): 961
- [25] 王融溶, 徐强, 李璐, 等. 新型冠状病毒肺炎合并基础疾病患者抗病毒药物使用的药学监护策略[J]. 中国医院药学杂志, 2020: 1~9.
- [26] Matoulkova P, Pavek P, Maly J, et al. Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(3): 425~435.
- [27] Abdul-Aziz M H, Roberts J A. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter?[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(1): 71~82.
- [28] Shaw A R, Mueller B A. Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(4): 219~227.
- [29] Hahn J, Choi J H, Chang M J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(6): 661~671.
- [30] Cies J J, Moore W N, Giliam N, et al. Impact of ex-vivo extracorporeal membrane oxygenation circuitry on daptomycin[J]. *Perfusion*, 2018, 33(8): 624~629.