

浙江省医院药事管理质控中心文件

浙药质控〔2023〕3号

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议

（第二期，2023年1月18日）

基于疫情防控政策调整后我省在新型冠状病毒感染临床救治中常见的药物治疗问题，浙江省医院药事管理质控中心组织药学专家、临床专家进行论证，以临床问题为出发点，基于目前循证医学证据及临床实践，结合相关治疗药物的药学特性，在第一期的基础上形成并发布《浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议》（第二期），本期主要关注新型冠状病毒感染重型及危重型患者救治药物的临床应用问题，包括托珠单抗、巴瑞替尼、托法替布、英夫利西单抗等，推动以上药物在临床重型及危重型患者救治过程中的精准应用，有效保障各类患者的用药安全，提升药物治疗

水平。

考虑到新发临床问题的出现、临床证据更新以及国内药物的可及性等，本建议将定期动态更新。

附件：1. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第二期）

浙江省医院药事管理质控中心

2023年1月18日



附件 1

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议 (第二期)

一、托珠单抗的临床问题及用药建议

临床问题 1：托珠单抗在新冠感染重型、危重型患者的使用指征与时机？

推荐意见：

(1) 托珠单抗建议用于正接受全身糖皮质激素治疗并需要吸氧、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合 (ECMO) 支持的住院成年新冠感染患者。

(2) 建议在入住 ICU 后 24h 内或普通病房 72h 内尽早应用托珠单抗。

推荐依据：

根据世界卫生组织《疗法与 COVID-19》动态指导文件 (2022 年 9 月 16 日版) 认为本建议托珠单抗适用于所有重症和危重症 COVID-19 的成年患者。《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》中指出：对于重型、危重型且实验室检测 IL-6 水平明显升高者可试用。IL-6 及 CRP 均能够反映全身炎症反应水平，且在早期已经证实与新型冠状病毒感染的病死率相关，但部分基层医院由于无法提供 IL-6 检测。一项纳入 146 名患者的回顾性研究提示

IL-6 \geq 30 pg/mL 是预测新型冠状病毒感染患者是否接受机械通气及托珠单抗治疗的阈值。另一项纳入 140 名患者的回顾性研究提示，IL-6 \geq 32.1pg/m 是患者进展为重证的独立危险因素。在 RECOVERY 研究中，将 CRP 作为评估全身炎症反应程度的重要指标，CRP 检测普遍可及且经济，因此也可以检测 CRP 作为托珠单抗的使用依据。

托珠单抗的最佳使用时机仍存在争议，但目前现有的证据支持托珠单抗早期使用。就药理机制而言托珠单抗是针对 IL-6 受体的单克隆抗体，托珠单抗结合可溶性及膜结合的 IL-6 受体，并抑制这两类 IL-6 受体介导的信号转导，从而阻断炎症级联反应。一旦炎症级联反应达到过度激活状态，进行干预可能为时已晚，因此建议在炎症反应引起器官功能障碍之前就应尽早使用托珠单抗。REMAP-CAP 研究提示在入住 ICU 后的 24 小时内接受托珠单抗治疗的患者早期使用效果最佳，可以减少器官功能障碍的发生。

临床问题 2：托珠单抗在使用期间及使用后应做哪些实验室指标的监测？

推荐意见：

(1) 开始治疗前，应检查血常规及肝功能（包括中性粒细胞计数、血小板、转氨酶和总胆红素）及炎症相关指标（IL-6、CRP、铁蛋白）。

(2) 治疗期间，还应监测所有患者继发感染相关风险（降

钙素原、GM 试验、T-spot 试验等) 及凝血功能。

(3) 结束治疗后, 应当监测继发感染相关风险指标, 早期发现继发细菌、真菌、结核感染。

推荐依据:

托珠单抗的常见不良反应主要表现在继发感染及血液学异常, 因此加强对常见不良反应所致的异常实验室指标的监测尤为重要。托珠单抗阻断了 IL-6 信号通路的转导可能会带来免疫功能受损, 继发细菌、真菌、结核感染机会增加。托珠单抗使用患者群体中, 严重感染的发生率为 4.7 例/100 患者年, 通常为肺炎、蜂窝织炎、带状疱疹、脓毒症、细菌性关节炎等。托珠单抗是 IL-6R 的单克隆抗体, IL-6 参与多种生理过程, 如激活 T 细胞、诱导分泌免疫球蛋白、启动肝脏急性期蛋白合成, 以及刺激造血前体细胞的增殖和分化。此外, 托珠单抗对于血液系统的不良反应也应加强血常规及凝血功能的监测。

临床问题 3: 托珠单抗在肾功能不全及 CRRT 患者中是否需要调整剂量?

推荐意见:

(1) 对于 $\text{CrCL} \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者暂无需调整托珠单抗剂量。

(2) 对于 $\text{CrCL} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者是否需调整托珠单抗的剂量缺乏研究, 若无替代方案必须使用时需权衡风险与获益后谨

慎使用，建议按常规剂量给药，同时监测患者肾功能及药物不良反应。

(3) CRRT 患者使用托珠单抗无需调整剂量。

推荐依据：

托珠单抗说明书提示，对于轻度或中度肾功能不全的患者无需调整给药剂量。但对于重度肾功能不全患者目前尚缺乏研究。M. Iwamoto 等人在 2009 年报道了托珠单抗在一例进行血液透析治疗的类风湿关节炎患者中以 8mg/kg 的剂量安全应用，未发生不良事件。另有报道，52 岁的终末期肾病血液透析治疗患者感染了新型冠状病毒，托珠单抗 400mg 单次治疗后有效性和耐受性均较好，未出现与托珠单抗直接相关的不良反应。一项在肾移植受体患者中的研究发现，托珠单抗应用于肾功能不全的患者，eGFR 并没有发生恶化，提示托珠单抗在严重肾功能不全的患者中可以安全应用。目前，托珠单抗在严重肾功能不全患者中的研究仅限于一些个案报道，尚无大规模临床研究，因此建议严重肾功能不全患者按常规剂量给药，同时监测患者的肾功能及药物不良反应。

目前，托珠单抗在 CRRT 患者中的使用尚缺乏大样本量的临床研究，但已有 CRRT 患者使用托珠单抗（未调整剂量）治疗成功的个案报道。此外，CRRT 对药物的清除与药物分子量相关，托珠单抗分子量大（148kd），理论上无法被 CRRT 有效清除，故建议 CRRT 患者使用托珠单抗不需调整剂量。

临床问题 4：托珠单抗在肝功能不全的患者中是否需要调整剂量？

推荐意见：

托珠单抗在使用前应当评估肝功能，若 ALT/AST>10 倍正常值上限不应使用托珠单抗治疗，若无禁忌症的情况下单次使用可不调整剂量。

推荐依据：

国内说明书推荐按照肝酶水平调整托珠单抗剂量是基于类风湿关节炎患者的长期用药而言。在治疗新型冠状病毒感染的患者时托珠单抗最多使用两次，因此无需考虑长期使用托珠单抗所致的风险。但是对于基线肝功能的评估尤为重要，需依据基线肝功能来评估患者是否可以使用托珠单抗。对于新冠感染患者的治疗FDA说明书指出仅在ALT/AST>10倍正常值上限时不使用托珠单抗，但无禁忌症单次使用或重复一次使用托珠单抗治疗新冠感染仍然推荐使用 8mg/kg，无调整剂量的相关证据。

临床问题 5：应用托珠单抗治疗后，血清 IL-6 水平不降反升是否提示托珠单抗治疗效果不佳？

推荐意见：

托珠单抗治疗后的 IL-6 水平不能作为其疗效不佳的依据，应用托珠单抗治疗后应当根据临床症状（如氧合指数、血气分析等）及影像学变化来评估疗效。

推荐依据：血清 IL-6 水平升高是因为 IL-6 的消除途径被阻断，IL-6 最常见的消除途径有两种，一种是通过 IL-6 与 IL-6 受体结合的受体介导的消除，另一种是 IL-6 的直接降解。因为托珠单抗是 IL-6 受体的单克隆抗体，经过托珠单抗治疗后大部分 IL-6 受体被托珠单抗结合，阻断了主要的 IL-6 经 IL-6 受体结合清除的途径，导致游离 IL-6 在血清中蓄积，测定出血清 IL-6 水平就会不降反升。因此，应用托珠单抗治疗后，血清 IL-6 水平不降反升并不能说明托珠单抗治疗效果不佳，托珠单抗的治疗效果应当根据临床症状（如氧合指数、血气分析等）及影像学变化来评估疗效。

临床问题 6：托珠单抗与哪些药物存在相互作用？

推荐意见：

联用药品	能否联用	推荐意见
麻醉药和肌松药		
舒芬太尼	谨慎联用	舒芬太尼经 CYP3A4 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
右美托咪定	安全联用	可以联用
丙泊酚	安全联用	可以联用
抗心律失常药		
胺碘酮	谨慎联用	胺碘酮由 CYP3A4 和 2C8 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
地高辛	安全联用	可以联用
利多卡因	安全联用	可以联用
抗菌药物		

利奈唑胺	谨慎联用	可能增加血液毒性
头孢他啶	安全联用	可以联用
莫西沙星	安全联用	可以联用
美罗培南	安全联用	可以联用
万古霉素	安全联用	可以联用
氟康唑	安全联用	可以联用
伏立康唑	安全联用	可以联用
抗病毒药		
更昔洛韦	谨慎联用	可能增加血液毒性
阿昔洛韦	安全联用	可以联用
奈玛特韦/利托那韦	安全联用	可以联用
莫诺拉韦	安全联用	可以联用
抗血小板/抗凝药		
氯吡格雷	谨慎联用	氯吡格雷通过 CYP3A4, 2B6, 2C19 和 1A2 转化为其活性代谢物，谨慎联用，必要时调整剂量
华法林	谨慎联用	R-华法林主要由 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢，S-华法林由 CYP2C9 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
利伐沙班	谨慎联用	利伐沙班部分通过 CYP3A4 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量。
阿司匹林	安全联用	可以联用
降脂药		
辛伐他汀	谨慎联用	辛伐他汀是 CYP3A4 底物，托珠单抗治疗可能降低辛伐他汀的暴露
阿托伐他汀	谨慎联用	经 CYP3A4 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
瑞舒伐他汀	安全联用	可以联用

糖皮质激素		
地塞米松	安全联用	可以联用（托珠单抗可影响其代谢，药品说明书建议加强疗效监测，必要时进行个体化剂量调整）
甲泼尼龙	安全联用	可以联用（托珠单抗可影响其代谢，药品说明书建议加强疗效监测，必要时进行个体化剂量调整）
生物制剂/免疫调节药		
利妥昔单抗	禁止联用	可能增加发生免疫抑制和感染的风险
英夫利西单抗	禁止联用	可能增加发生免疫抑制和感染的风险
甲氨蝶呤	谨慎联用	可能增加血液毒性
环孢素	谨慎联用	环孢素经 CYP3A4 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
麦考酚酯	安全联用	可以联用
他克莫司	安全联用	可以联用
其他		
右美沙芬	谨慎联用	右美沙芬是 CYP2D6 和 CYP3A4 底物，单次输注托珠单抗后 1 周，右美沙芬暴露下降了约 5%，去甲右美沙芬下降 29%
氨茶碱	谨慎联用	其活性物质茶碱主要由 CYP1A2 代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
钙通道阻滞剂	谨慎联用	大多经 CYP450 酶代谢，谨慎联用，必要时调整剂量
地西洋	安全联用	可以联用（托珠单抗可影响其代谢，药品说明书建议加强疗效监测，必要时进行个体化剂量调整）
咪达唑仑	安全联用	可以联用（托珠单抗可影响其代谢，药品说明书建议加强疗效监测，必要时进行个体化剂量调整）
质子泵抑制剂	安全联用	可以联用

推荐依据:

托珠单抗是免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人源化抗人白介素 6

(IL-6)受体单克隆抗体。体外试验数据表明,IL-6可降低多种细胞色素P450同工酶(包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)的mRNA表达水平,而托珠单抗可抑制IL-6信号传导,使CYP450活性恢复至较高水平,导致CYP450底物药物的代谢增加。由于托珠单抗的消除半衰期很长,在停止治疗后,其对CYP450酶活性的作用可能持续数周。对治疗指数窄、需进行个体化剂量调整的CYP450底物可能有临床相关性。

临床问题 7: 静脉用托珠单抗短缺时可否使用皮下用托珠单抗替代?

推荐意见:

静脉用托珠单抗短缺时可以考虑使用皮下用托珠单抗替代。

推荐依据:

FDA批准的托珠单抗药品说明书明确指出:托珠单抗用于治疗COVID-19只能通过静脉给药,皮下给药途径未被批准。但已有文献报道托珠单抗皮下给药治疗COVID-19有一定的疗效。

一项前瞻性、多中心单臂研究共纳入126例使用皮下用托珠单抗的重症和危重症COVID-19患者。结果显示托珠单抗治疗3天后,患者体温、氧饱和度、呼吸频率等指标得到改善,重症和危重症患者14天死亡率分别为4.65%和50%。一项Meta分析对两项观察性研究进行了合并分析,结果显示皮下用托珠单抗治疗COVID-19的7天和14-28天死亡率与静脉用托珠单抗无显著性差

异。鉴于重症或危重症 COVID-19 病死率高，治疗选择有限，静脉用托珠单抗短缺时可以考虑使用皮下用托珠单抗替代。

临床问题 8：托珠单抗单次使用效果不佳的情况下，是否可以重复给药？

推荐意见：

托珠单抗单次使用效果不佳的情况下，可以重复给药。累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg。

推荐依据：

FDA 批准的托珠单抗药品说明书中明确指出：COVID-19 患者在使用第一剂托珠单抗后，若临床体征和症状恶化或未得到改善，可在第一次给药后 8h 后追加一次，单次最大剂量不超过 800mg。

《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》明确指出托珠单抗可在首剂应用 12h 后追加应用一次，累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg。

临床问题 9：托珠单抗可否与巴瑞替尼、托法替布或激素联合应用？

推荐意见：

托珠单抗可以与激素联合应用。对于应用托珠单抗治疗效果不佳的重症或危重症 COVID-19 患者，可以考虑联合应用巴瑞替尼，但需密切关注两药合用可能存在的二次感染风险。不推荐托

珠单抗与托法替布联合应用。

推荐依据:

托珠单抗治疗 COVID-19 的临床获益大多基于联合糖皮质激素的方案。《奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见》、《美国 NIH 新冠治疗指南》和《WHO 新冠药物治疗指南》一致推荐重症和危重症患者使用托珠单抗联合糖皮质激素治疗。

巴瑞替尼为 JAK 抑制剂，能够减轻感染继发的炎症反应。RECOVERY 研究亚组分析结果显示，托珠单抗联合巴瑞替尼患者 28 天死亡率较托珠单抗低 [RR 0.79 ， 95% (0.63-1.00)]。《WHO 新冠药物治疗指南》认为该研究结果支持重症或危重症 COVID-19 患者可使用托珠单抗联合巴瑞替尼。因此，对于应用托珠单抗治疗效果不佳的重症或危重症 COVID-19 患者，可以考虑联合应用巴瑞替尼，但需密切关注两药合用可能存在的二次感染风险。

托法替布也是 JAK 抑制剂，与托法替布联用同样可能增加免疫抑制和二次感染风险。目前，评价托珠单抗联合托法替布临床获益的证据尚缺乏。因此，不推荐托珠单抗与托法替布联合应用。

参考文献:

1. 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）[国卫办医急函〔2023〕4号]

<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=32de5b2ff9bf4eaa88e75b>

df7223a65a

2. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1; 397(10285):1637–1645.
3. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, Alcaraz-Serna A, Mateu-Albero T, Rodríguez-Cortés P, Sánchez-Cerrillo I, Esparcia L, Martínez-Fleta P, López-Sanz C, Gabriele L, Del Campo Guerola L, Suárez-Fernández C, Ancochea J, Canabal A, Albert P, Rodríguez-Serrano DA, Aguilar JM, Del Arco C, de Los Santos I, García-Fraile L, de la Cámara R, Serrera JM, Ramírez E, Alonso T, Landete P, Soriano JB, Martín-Gayo E, Fraile Torres A, Zurita Cruz ND, García-Vicuña R, Cardeñoso L, Sánchez-Madrid F, Alfranca A, Muñoz-Calleja C, González-Álvaro I; REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):72–80. e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018. Epub 2020 Sep 30. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):281.
4. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parker RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour

CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22; 384(16):1491-1502.

5. <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-who-have-severe-covid-19-with-suspected-hyperinflammation.pdf>

6. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int*. 2011 Apr; 31(4): 559-60.

7. Barbara I, Silvia M, Dario T, Giuseppe C, Stallone G. Case Report: Tocilizumab for Acute Kidney Graft Dysfunction in Patient Affected by COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 25; 8: 732792.

8. 托珠单抗注射液（雅美罗）说明书。（国家药品监督管理局，2013年3月26日核准，2022年2月17日修改）

9. Nourié N, Chamaa MA, Mouawad S, Kotait MM, Finianos S, Azar H, Chelala D. Effective treatment with Tocilizumab in a COVID-19 patient on maintenance hemodialysis: A case report. *CEN Case Rep*. 2021 Aug; 10(3): 364-369.

10. Gupta S, Madhyastha R, Hamed F, Balkis M, El Nekidy W, Attallah N. Tocilizumab Use in a Chronic Hemodialysis Patient for the Management of COVID-19-Associated Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Rep Nephrol*. 2020 Nov 22; 2020: 8829309.

11. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, Kelman A, Dimonaco S, Brockwell L. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1751–1761.
12. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370.
13. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):3959–64.
14. Huang TT, Chien YC, Wang CH, Chang SY, Wang JT, Hsieh SC, Yeh YC, Ku SC, Yu CJ, Chiang BL, Chang SC, Tolwani A. Successful Treatment of a Critically Ill COVID-19 Patient Using Continuous Renal Replacement Therapy With Enhanced Cytokine Removal and Tocilizumab: A Case Report. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 7;8:649583.
15. US Food and Drug Administration. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2010, Revised 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125276s1381b1.pdf.
16. <https://covid19-druginteractions.org/view-all-interactions>.
17. Peng TR, Wu TW, Wu AJ. Effect of Subcutaneous Tocilizumab on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-analysis of Retrospective Cohort Studies. *Am J Ther*. 2021 Jul 27;28(5):e584–e585.

18. Malekzadeh R, Abedini A, Mohsenpour B, Sharifipour E, Ghasemian R, Javad-Mousavi SA, Khodashahi R, Darban M, Kalantari S, Abdollahi N, Salehi MR, Rezaei Hosseinabadi A, Khorvash F, Valizadeh M, Dastan F, Yousefian S, Hosseini H, Anjidani N, Tabarsi P. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol.* 2020 Dec;89(Pt B):107-112.
19. 中华医学会呼吸病学分会危重症学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组. 奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 46(2).
20. NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
21. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, da Silva ARA, Aryal D, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chacko B, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Freedman S, Geduld H, Gee P, Gotte M, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lado Castro-Rial M, Lisboa T, Lodha R, Mahaka I, Manai H, Mendelson M, Migliori GB, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Relan P, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Uyeki T, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Tran L, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020 Sep 4;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.

6/bmj.m3379. Update in: BMJ. 2020 Nov 19; 371:m4475. Update in: BMJ. 2021 Mar 31; 372:n
860. Update in: BMJ. 2021 Jul 6; 374:n1703. Update in: BMJ. 2021 Sep 23; 374:n2219. Err
atum in: BMJ. 2022 Apr 25; 377:o1045.

二、巴瑞替尼使用的临床问题及用药建议

临床问题 1：巴瑞替尼在治疗新冠感染重型、危重型的使用指征与时机？

推荐意见：

巴瑞替尼适用于需要辅助供氧、无创或有创机械通气、或 ECMO 的 COVID-19 成人住院患者。应与糖皮质激素联用。

推荐依据：

FDA 批准巴瑞替尼用于上述 COVID-19 重症患者。对于重型或危重型患者，巴瑞替尼可降低死亡率，并可能缩短机械通气时间和住院时间。大型随机对照试验表明，需要呼吸支持的 COVID-19 患者可从糖皮质激素与巴瑞替尼联合治疗方案中获益，因此 WHO 与 NIH 推荐针对上述患者巴瑞替尼应与糖皮质激素同时使用。

临床问题 2：哪些情况下不推荐使用巴瑞替尼？

推荐意见：

不推荐巴瑞替尼用于以下患者：

- (1) 活动性结核患者；
- (2) 绝对淋巴细胞计数 (ALC) <200 细胞/ μL 或绝对中性粒细胞计数 (ANC) <500 细胞/ μL ；
- (3) 对于新冠感染伴有其他感染的患者应权衡利弊后使用。

推荐依据：

巴瑞替尼具有调节免疫作用，可能诱发感染，对于活动性肺

结核患者不推荐使用巴瑞替尼。由于重型、危重型新冠患者常伴有细菌或真菌感染，前应仔细评估风险与获益后考虑是否开始巴瑞替尼治疗。与安慰剂相比，巴瑞替尼治疗与中性粒细胞及淋巴细胞降低有关，在新冠肺炎患者中，不建议用于 ALC<200 细胞/ μ L 或 ANC<500 细胞/ μ L 患者。

临床问题 3：巴瑞替尼治疗新冠感染重型、危重型的使用方法？

推荐意见：

巴瑞替尼片 4mg，口服，每日一次，餐时或空腹均可，连续使用至氧合改善，最长不超过 14 天。用药期间应检测绝对淋巴细胞计数 (ALC) 与绝对中性粒细胞计数 (ANC)，如 ALC<200 细胞/ μ L 或 ANC<500 细胞/ μ L 时应终止治疗，直到恢复后继续开始使用。由于老年患者更有可能出现肾功能减退，因此在选择剂量时应更加谨慎，并对肾功能进行监测。

推荐依据：

给药方案参考 FDA 巴瑞替尼药品说明书，考虑巴瑞替尼感染、血栓等不良反应，建议在患者氧合改善后停药，最长不超过 14 天。在 COVID-19 临床试验的 2558 名患者中，共有 791 名 65 岁及以上的患者，包括 295 名 75 岁及以上的患者。在这些受试者和年轻受试者之间，没有观察到安全性或有效性的总体差异。

临床问题 4：巴瑞替尼在肝肾功能损伤、透析、CRRT 患者中如何

使用，剂量如何调整？

推荐意见:

在轻度或中度肝功能损伤的患者中无须进行剂量调整；原则上不推荐在重度肝功能损伤的患者中使用巴瑞替尼。

巴瑞替尼的国内药品说明书不推荐在肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者中使用，但在美国和日本的说明书中，提供了肾功能不全患者（包括 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ）相应的推荐用法用量。

结合国外相关说明书及巴瑞替尼的药理学特性，推荐如下:

肾功能水平	巴瑞替尼用法用量
$eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	4 mg, qd
$30 \leq eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	2 mg, qd
$15 \leq eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	2 mg, q48h, 不超过7次
$eGFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 非透析或透析	不推荐使用
CRRT	推测可按正常剂量使用

推荐依据:

肾脏清除是巴瑞替尼的主要清除机制，其通过肾小球滤过以及通过 OAT3、Pgp、BCRP 及 MATE2-K 的主动分泌清除。临床药理学研究中，大约 75% 的给予剂量在尿液中清除，大约 20% 的剂量通过粪便清除。研究发现肾功能能够显著影响巴瑞替尼暴露，轻度和中度肾损伤患者与肾功能正常患者的 AUC 平均比率为 1.41（90%CI: 1.15-1.74）和 2.22（90%CI: 1.81-2.73），轻度至中度肾损伤患者的 C_{max} 比肾功能正常患者的 C_{max} 的平

均比率为 1.16 (90% CI: 0.92-1.45) 和 1.46 (90% CI: 1.17-1.83)。因此, 国内巴瑞替尼说明书不推荐在肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者中使用巴瑞替尼。但是在美国和日本的说明书中, 将肾功能不全的可使用患者人群有所扩大, eGFR>15 mL·min⁻¹ 的患者可在剂量调整后使用。

巴瑞替尼分子量为 371.42 D, 静脉输注给药之后的平均分布容积为 76L, 表明巴瑞替尼分布于组织中; 大约 50% 的巴瑞替尼会与血浆蛋白结合; 综上推测在 CRRT 患者中可按正常剂量使用。

临床问题 5: 巴瑞替尼与哪些药物存在相互作用?

推荐意见:

药物分类	代表药物	能否联用	推荐意见
其他 JAK 酶抑制剂	芦可替尼、托法替布	禁止联用	可能会增加免疫抑制的风险, 不推荐联合使用
生物制剂类改善病情抗风湿药 (DMARD)	英夫利西单抗、依那昔普	禁止联用	可能会增加免疫抑制的风险, 不推荐联合使用
强效免疫抑制药物	硫唑嘌呤、他克莫司或环孢素	谨慎联用	可能会增加免疫抑制的风险, 谨慎联用。
强效 OAT3 抑制剂	丙磺舒	谨慎联用	使得巴瑞替尼的 AUC 升高了大约 2 倍, 如联用建议巴瑞替尼的剂量减少一半

推荐依据:

巴瑞替尼是有机阴离子转运蛋白 (OAT) 3、P-糖蛋白 (P-gp)、

乳腺癌耐药蛋白（BCRP）以及多药和毒性外排蛋白（MATE）2-K 及 CYP3A4 的底物，但研究中明确与巴瑞替尼具有相互作用的药物较为有限。丙磺舒（一种具有强效 OAT3 抑制剂）可以使巴瑞替尼的 $AUC_{(0-\infty)}$ 升高了大约 2 倍。

巴瑞替尼与强效免疫抑制药物，如硫唑嘌呤、他克莫司或环孢素的联合使用数据有限，无法排除会增加免疫抑制的风险，不推荐联合使用。

目前缺乏巴瑞替尼与生物 DMARDs 或其他 JAK 抑制剂联合使用安全性的数据，存在额外免疫抑制风险，不推荐联合使用。

临床问题 6：使用巴瑞替尼要注意监测哪些不良反应？

推荐意见：

建议在巴瑞替尼使用过程中监测全血细胞计数和分类、肝肾功能及新发感染（继发细菌及真菌感染、单纯疱疹病毒、带状疱疹感染等）。加强监测凝血功能，及时评估是否出现血栓相关体征，必要时采用治疗剂量抗凝。

推荐依据：

巴瑞替尼治疗新冠感染的临床研究中，最常见的不良反应为肝酶上升（18.1%患者 $ALT \geq 3ULN$ ，11.8% $\geq 3ULN$ ）、血小板增多（7.9%）、肌酸激酶上升（4.5%）、中性粒细胞减少（2.2%）、静脉血栓（1.5%）、肺部血栓（1.5%）、尿路感染（1.5%）。根据巴瑞替尼在临床使用中可能出现的严重不良反应，FDA 发出了黑框警告，

警示了可能出现严重感染、血栓（包括深静脉血栓和肺栓塞）、严重心血管事件等重大风险。

（1）严重感染：使用巴瑞替尼治疗的病人有发生严重感染的风险，可能导致住院或死亡。最常见的严重感染包括肺炎、带状疱疹和尿路感染。在接受巴瑞替尼治疗的风湿性关节炎患者中，已报道了细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒或其他机会性病原体引起的严重甚至致命的感染，因此在使用巴瑞替尼治疗期间和之后，应密切监测患者是否出现感染的迹象和症状。

（2）血栓形成：与安慰剂相比，在接受巴瑞替尼治疗的类风湿性关节炎患者中观察到血栓形成风险增加，包括深静脉血栓和肺栓塞，部分患者发生了四肢动脉血栓事件。相当部分血栓事件程度严重，并导致患者死亡。在巴瑞替尼治疗新冠感染的研究中，发现肺栓塞发生比例较安慰组升高。新冠感染患者，尤其是重症患者，血栓风险高，使用巴瑞替尼时建议密切监测凝血功能，评估是否出现血栓相关体征，必要时采用治疗剂量抗凝。

（3）重大心血管不良事件：在 50 岁及以上具有至少一个心血管危险因素的风湿性关节炎患者中，与 TNF 阻滞剂相比，观察到接受另一种 JAK 抑制剂治疗的重大心血管不良事件（MACE）（定义为心血管死亡、心肌梗死和中风）发生率更高。因此有心肌梗死或中风病史的患者应停用巴瑞替尼。

（4）其他可能存在的风险：巴瑞替尼有导致血液学异常的风险，在临床试验中发现<1%的患者出现了中性粒细胞绝对计数<1

$\times 10^9$ 细胞/L，淋巴细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9$ 细胞/以及血红蛋白 $<8\text{g/dL}$ 。在肝功能方面，已发现巴瑞替尼会导致 ALT 和 AST 出现剂量依赖性升高。英国药品和保健品管理局此前警示了巴瑞替尼可能导致憩室炎的风险增加，尤其是在合并使用其他增加憩室炎风险药物的患者中。

临床问题 7：巴瑞替尼片能否鼻饲给药？如何操作？

推荐意见：

巴瑞替尼片在患者无法吞服的情况下，可以鼻饲给药。

操作步骤：

(1) 操作人员佩戴 N95 口罩，将 4mg 巴瑞替尼片放入研钵中碾碎。取 50ml 注射器，抽出活塞推杆，手指抵住注射器尖端，将药片粉末倒入注射器中；

(2) 用注射器抽取约 30mL 温水，轻轻摇晃，确保药片充分分散，可以通过注射器的尖端，立即打入鼻胃管/鼻肠管。为避免管子堵塞，在给药过程中，可以保持注射器水平并摇晃；

(3) 给药完成后，用至少 15ml 的温水进行冲管。



(操作视频二维码)

推荐依据:

巴瑞替尼片在制剂工艺上属于薄膜衣片，可以进行碾碎鼻饲。尚不清楚吸入药片粉末是否会对操作人员造成生殖毒性，操作时应具有适当的防控措施，佩戴 N95 口罩或环境通风。分散的片剂在水中稳定长达 4 小时。

参考文献:

1. US Food and Drug Administration. OLUMIANT (baricitinib) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2018, Revised 2022.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s0061b1.pdf.

2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahl y HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Rouphael NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4; 384(9):795-807.

3. Clinical management of COVID-19: Living guideline [Internet]. Geneva: World Health

Organization; 2022 Jun 23 - .

4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 Apr 21 - 2023 Jan 4.
5. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418.
6. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiya JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr;10(4):327-336.
7. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomez CA, Marconi VC, Jain MK, Yang OO, Pauls CI, Palacios GMR, Grossberg R, Harkins MS, Mularski RA, Erdmann N, Sandkovsky U, Almasri E, Pineda JR, Dretler AW, de Castilla DL, Branche AR, Park PK, Mehta AK, Short WR, McLellan SLF, Kline S, Iovine NM, El Sahly HM, Doernberg SB, Oh MD, Huprikar N, Hohmann E, Kelley CF, Holodniy M, Kim ES, Sweeney DA, Finberg RW, Grimes KA, Maves RC, Ko ER, Engemann JJ, Taylor BS, Ponce PO, Larson L, Melendez DP, Seibert AM, Rouphael NG, Strebe J, Clark JL, Julian KG, de Leon AP, Cardoso A, de Bono S, Atmar RL, Ganes

an A, Ferreira JL, Green M, Makowski M, Bonnett T, Beresnev T, Ghazaryan V, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH, Kalil AC; ACTT-4 Study Group. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Sep;10(9):888-899.

8. 巴瑞替尼（艾乐明）药品说明书（国家药品监督管理局，2019年6月24日核准，2021年5月10日修改）

9. LABEL: BARICITINIB tablet, film coated, Updated May 10, 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7052c055-fedf-453b-86bc-01f5465eb157>.

10. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.5). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

11. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

12. <https://www.covid19-druginteractions.org/>

13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Drug Safety Update volume 14, issue 1: August 2020.

14. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/baricitinib-olumiant-increased-risk-of-diverticulitis-particularly-in-patients-with-risk-factors>.

三、托法替布的临床问题及用药建议

临床问题 1：托法替布在治疗新冠感染重型、危重型的使用指征与时机？

推荐意见：

当托珠单抗、巴瑞替尼不可及时，托法替布可作为替代治疗方案，联合糖皮质激素用于需要吸氧的住院患者。

推荐依据：

托法替布属于 JAK 抑制剂，主要通过阻断 JAK1 和 JAK3 抑制被激活的炎症通路，进而抑制炎症风暴的发生。一项发表于《The New England Journal of Medicine》的 STOP-COVID 研究表明托法替布联合地塞米松可降低 COVID-19 肺炎住院患者死亡或呼吸衰竭风险。基于此，美国国立卫生研究院（NIH）于 2022 年 12 月 28 日更新的新冠治疗指南推荐如巴瑞替尼和托珠单抗不可及或不能使用时，可用托法替布替代巴瑞替尼，用于需要吸氧的住院患者的治疗。WHO 于 2022 年 9 月更新 COVID-19 药物治疗指南，专家推荐小组则认为仅有一项纳入 289 例的 RCT 实验证实托法替布的有效性，研究队列少，试验结果存在不精确性，对于重型或危重型 COVID-19 患者，不推荐（有条件反对）使用托法替布，仅当巴瑞替尼和 IL-6 受体阻滞剂均不可及时，才应考虑使用。

临床问题 2：哪些情况下不推荐使用托法替布？

推荐意见：

不推荐托法替布用于以下患者：

- (1) 绝对淋巴细胞计数 (ALC) <500 细胞/mm³，绝对中性粒细胞计数 (ANC) <1000 细胞/mm³，血红蛋白低于 9g/dL；
- (2) 严重活动性感染（包括局部感染）；
- (3) 严重肝功能不全。

推荐依据：

在托法替布 12 个月治疗期间，平均绝对淋巴细胞计数大约比基线低 10%，淋巴细胞计数低于 500 细胞/mm³时引起严重感染的发生率增加；与安慰剂相比，托法替布治疗与中性粒细胞减少症（低于 2000 细胞/mm³）的发生率增加有关；患者在使用托法替布治疗时出现血红蛋白水平低于 8 g/dL 或血红蛋白水平降幅大于 2 g/dL，应该中断托法替布治疗。

使用托法替布患者发生严重感染风险增加，不推荐用于严重活动性感染（包括局部感染）患者。

托法替布尚未在严重肝功能不全患者中进行研究，考虑到药物经 CYP3A4 代谢，严重肝功能不全可能与药物暴露量增加和不良反应相关，不推荐用于严重肝功能不全患者。

临床问题 3：托法替布治疗新冠感染重型、危重型的使用方法？

推荐意见：

托法替布片 10 mg/次，每天 2 次，连续使用至氧合改善，最长不超过 14 天。用药期间建议监测血常规、肝酶及是否有继发

感染。在治疗前和治疗期间推荐检测潜伏性结核病。

由于老年人用药后的感染率普遍较高，因此老年人应谨慎使用。

推荐依据：

托法替布尚未获批用于治疗重型和危重型新冠感染患者。基于 STOP-COVID 临床试验数据，推荐剂量为 10 mg，每天 2 次。

在参加类风湿关节炎研究 I 至 V 的 3315 名患者中，共有 505 名类风湿关节炎患者 65 岁及以上，其中 71 名患者 75 岁及以上。接受托法替布治疗的 65 岁及以上受试者发生严重感染的频率高于 65 岁以下的受试者。

临床问题 4：托法替布在肝肾功能损伤、透析及 CRRT 患者中如何使用，剂量如何调整？

推荐意见：

肾功能不全成人患者	托法替布用法用量
轻度肾功能损伤	5mg, bid
中度或重度肾功能损伤	5 mg, qd
透析患者	5 mg, qd, 透析后给药
CRRT 患者	推测可按正常剂量使用 (5mg, bid)
肝功能不全成人患者	托法替布用法用量
轻度肝功能损伤	5mg, bid
中度肝功能损伤	5 mg, qd
重度肝功能损伤	不推荐使用

推荐依据:

托法替布的清除机制为, 约 70%肝脏代谢, 30%的母体药物经肾脏排泄。通过血液透析维持的 ESRD 受试者中, 平均 AUC 较既往的健康受试者数据高出约 40%, 这与托法替布的肾脏清除率约占总清除率的 30%的情况相符。因此, 在轻度肾功能损伤和肝功能损伤患者中不需调整剂量, 而在中重度肾功能损伤、终末期肾病(包括透析)患者中推荐进行剂量调整; 在重度肝功能损伤中不推荐使用。

托法替布分子量为 504.5 D, 静脉输注给药后的分布容积为 87 L, 在红细胞和血浆之间均匀分布; 托法替布的蛋白结合率约为 40%, 主要与白蛋白结合; 综上推测在 CRRT 患者中可按正常剂量使用。

临床问题 5: 托法替布与哪些药物有相互作用?

推荐意见:

联用药品	代表药物	能否联用	推荐意见
抗真菌药	伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、氟康唑	谨慎联用	建议调整托法替布剂量为 5mg qd。
蛋白酶抑制剂	利托那韦	谨慎联用	建议调整托法替布剂量为 5mg qd。
免疫抑制药物	硫唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素	谨慎联用	免疫抑制风险增加, 需评估免疫抑制风险后方可使用
抗癫痫药	卡马西平、苯妥英钠	禁止联用	强效 CYP3A4 诱导剂, 降低托法替布的疗效, 不建议联用

抗结核药	利福平	禁止联用	强效 CYP3A4 诱导剂，降低托法替布的疗效，不建议联用
抗肿瘤药	阿帕他胺、恩扎卢胺	禁止联用	强效 CYP3A4 诱导剂，降低托法替布的疗效，不建议联用
镇静催眠药	苯巴比妥	禁止联用	强效 CYP3A4 诱导剂，降低托法替布的疗效，不建议联用

推荐依据:

托法替布约 70% 经肝脏代谢，其代谢主要由 CYP3A4 介导，少量经 CYP2C19 代谢。与 CYP3A4 强效抑制剂如伏立康唑、利托那韦等合用时，导致托法替布的暴露量增加，建议调整托法替布剂量为 5mg qd。与强效 CYP3A4 诱导剂如利福平合用时，导致托法替布的暴露量减少，不建议联合用药。与免疫抑制药物，如硫唑嘌呤、他克莫司、环孢素等合用时，免疫抑制风险增加，建议临床评估免疫抑制风险后谨慎使用。

临床问题 6：使用托法替布应注意监测哪些不良反应？

推荐意见:

托法替布与治疗 COVID-19 相关的常见不良反应包括急性呼吸衰竭、感染、转氨酶增加、贫血、急性肾损伤、高血糖、淋巴瘤、肝衰竭、高钾血症等。使用托法替布期间需要监测患者肝肾功能、血常规、血糖、电解质水平和新出现感染，包括体温、CRP、PCT 及培养结果等。

推荐依据:

由于托法替布说明书和 FDA 警告发布的不良反应数据来自托法替布长期治疗类风湿性关节炎的信息，因此本推荐意见中提及的不良反应主要参考 2021 年发表于《The New England Journal of Medicine》的一项多中心、随机、双盲对照研究，该研究在巴西共纳入 289 名住院的 COVID-19 肺炎成年患者，结果表明，托法替布治疗后常见不良反应包括急性呼吸衰竭、感染、转氨酶增加、贫血、急性肾损伤、高血糖、淋巴瘤、肝衰竭、高钾血症。偶见不良反应包括腹痛、急性心肌梗塞、兴奋、肛门出血、背痛、深静脉血栓形成、药物戒断综合征、疲劳、头痛、高钙血症、高血压、低血糖、缺氧、心肌炎、恶心、静脉炎、精神运动亢进、肺动脉高压、发热、舌头水肿、癫痫发作、室性心动过速。导致临床试验终止的常见严重不良事件包括转氨酶升高和淋巴细胞减少。

临床问题 7：托法替布能否鼻饲给药？如何操作？

推荐意见：

托法替布片在患者无法吞服的情况下，可以鼻饲给药。

操作步骤：

(1) 操作人员佩戴 N95 口罩，将 10mg 托法替布片放入研钵中碾碎，取 50ml 注射器，抽出活塞推杆，手指抵住注射器尖端，将药片粉末倒入注射器中；

(2) 用注射器抽取约 30mL 温水，轻轻摇晃，确保药片充分

分散，可以通过注射器的尖端，立即打入鼻胃管/鼻肠管。为避免管子堵塞，在给药过程中，可以保持注射器水平并摇晃；

(3) 给药完成后，用至少 15ml 的温水进行冲管。



(操作视频二维码)

推荐依据:

托法替布片在制剂工艺上属于薄膜衣片，可以进行碾碎鼻饲。尚不清楚吸入药片粉末是否会对操作人员造成生殖毒性，建议操作时采取适当的防控措施，佩戴 N95 口罩或环境通风。

参考文献:

1. 北京协和医院呼吸与危重症医学科. 《新冠肺炎诊疗参考方案》(2022 年 12 月版)
2. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, Kalil Filho R, Junior VM, Soeiro AM, Tognon AP, Veiga VC, Martins PA, Moia DDF, Sampaio BS, Assis S RL, Soares RVP, Piano LPA, Castilho K, Momesso RGRAP, Monfardini F, Guimarães HP, Ponce de Leon D, Dulcine M, Pinheiro MRT, Gunay LM, Deuring JJ, Rizzo LV, Koncz T, Berwanger O; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jul 29; 385(5):406-415.

3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: December 28, 2022 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
4. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, da Silva ARA, Aryal D, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chacko B, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Freedman S, Geduld H, Gee P, Gotte M, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lado Castro-Rial M, Lisboa T, Lodha R, Mahaka I, Manai H, Mendelson M, Migliori GB, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Relan P, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Uyeki T, Venkataraj S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Tran L, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. Update in: *BMJ*. 2020 Nov 19;371:m4475. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n860. Update in: *BMJ*. 2021 Jul 6;374:n1703. Update in: *BMJ*. 2021 Sep 23;374:n2219. Erratum in: *BMJ*. 2022 Apr 25;377:o1045.
5. 中华医学会呼吸病学分会危重症学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组. 奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 46(2).
6. US Food and Drug Administration. XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use. Approval: 2012, Revised 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203214s028,208246s013,213082s0031b1.pdf.

7. 枸橼酸托法替布片（尚杰）药品说明书（国家药品监督管理局，2017年3月10日核准，2022年4月28日修改）。
8. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 Apr 21 - 2023 Jan 4.

四、英夫利西单抗使用的临床问题及用药建议

临床问题 1：英夫利西单抗治疗儿童多系统炎症综合征（MIS-C）的用药指征？

推荐意见：

（1）英夫利西单抗适用于丙种球蛋白（IVIG）和糖皮质激素治疗 24 小时内无临床改善的难治性儿童多系统炎症综合征（MIS-C），或无法长期使用糖皮质激素的患儿。

（2）不建议用于伴有巨噬细胞活化综合征的 MIS-C 患儿。

推荐依据：

难治性儿童多系统炎症综合征（Multisystem Inflammatory Syndrome，MIS-C）的定义为持续发烧和/或持续和显著的终末器官受累。

2021 年美国 Cole 等单中心研究表明，与单独使用 IVIG 的患者相比，使用 IVIG 联合英夫利西单抗（10 mg/kg）治疗的患者需要额外治疗的可能性更小，ICU 住院时间缩短约 1.5 天，左心室功能障碍发展的可能性减少，C 反应蛋白水平下降更快。同年 Abdel-Haq 等对 33 位 MIS-C 患儿的调查显示，所有患儿均接受了 IVIG 治疗，但治疗后有 13 名患者遗留持续发热、严重炎症状态、心脏功能严重受损或冠状动脉扩张，12 例患儿接受英夫利西单抗（10 mg/kg）二线治疗，成功地缓解发热、改善心功能和冠状动脉扩张，控制了炎症过程。2022 美国风湿病学会关于 SARS-CoV-2 相关儿童多系统炎症综合征和儿童过度炎症的临床指南中，对英

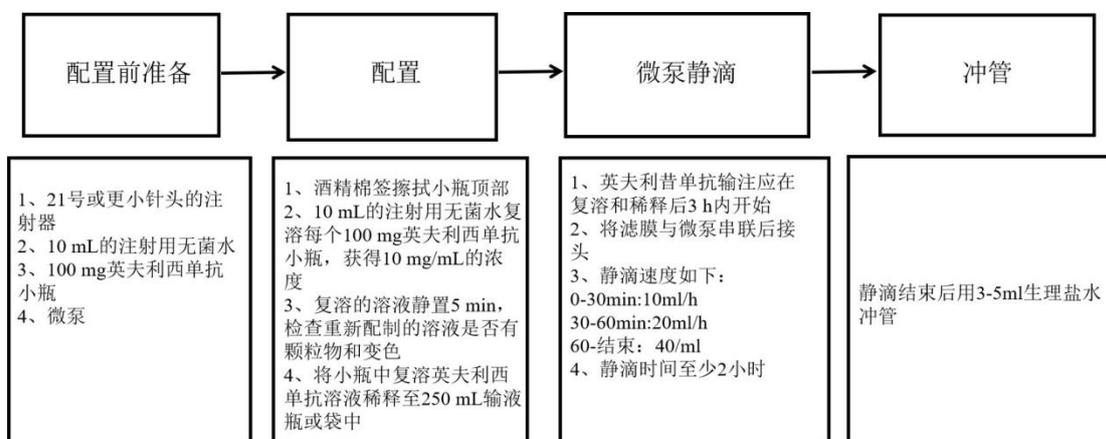
夫利西单抗治疗 MIS-C 患儿中度推荐。2022 年 12 月 28 日，美国 COVID-19 治疗指南中度推荐英夫利西单抗（5-10 mg/kg ivgtt 1 剂）治疗难治性 MIS-C 患儿。《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》推荐 MIS-C 患儿选用 IVIG 和糖皮质激素治疗无好转或加重可予英夫利西单抗治疗。

临床问题 2：英夫利西单抗治疗儿童 MIS-C 的给药方法？

推荐意见：

英夫利西单抗推荐剂量：5-10 mg/kg ivgtt，推荐使用一剂。

注射剂配置方法：10 mL 的注射用无菌水复溶每个 100 mg 英夫利西单抗小瓶，获得 10 mg/mL 的浓度。复溶的溶液静置 5 min，检查溶液是否有颗粒物和变色。重新配制的溶液应为无色至浅黄色和乳白色。若冻干粉未完全溶解或存在不透明颗粒、变色或其他异物颗粒，请勿使用。用无菌 0.9%氯化钠注射液（不要用任何其他稀释剂稀释）将复溶的英夫利西单抗溶液的总容积稀释至 250 mL。英夫利西单抗输注应在复溶和稀释后 3 h 内开始。输液必须使用带有过滤器（孔径为 1.2 μm 或更小）的输液器进行静脉内给药至少 2 h。具体使用流程可参见流程图。



注意：输注浓度应介于0.4 mg/mL和 4 mg/mL之间

英夫利西单抗注射剂配置流程

推荐依据:

2022 美国风湿病学会关于 SARS-CoV-2 相关儿童多系统炎症综合征和儿童过度炎症的临床指南和美国 COVID-19 治疗指南中度推荐英夫利西单抗（5-10 mg/kg ivgtt 1 剂）治疗难治性 MIS-C 患儿。

临床问题 3：肝功能不全患者能否使用英夫利西单抗？

推荐意见:

英夫利西单可能导致严重的肝脏不良反应，使用前应评估肝功能情况，如患者合并黄疸和/或显著的肝酶增高（ ≥ 5 倍的正常范围上限），不建议使用英夫利西单抗。

推荐依据:

与常规 DMARD 治疗组相比，英夫利西单抗与谷丙转氨酶和或

谷草转氨酶水平升高最密切相关。而且，根据文献对同类药物报道，大多数严重肝脏后果的报告与英夫利西单抗有关，常见于较高剂量治疗克罗恩病。根据说明书提示，在接受英夫利西单抗治疗的患者中，上市后数据中已有报告重度肝脏反应，包括急性肝功能衰竭、黄疸、肝炎和胆汁淤积。肝功能的损害发生于英夫利西单抗开始治疗后的 2 周至超过一年，许多病例在发现肝损前并未观察到肝转氨酶水平的增高，其中某些病例是致死性的，需要肝脏移植。其机制涉及药物性肝损伤、胆汁淤积性肝损伤和自身免疫性肝病。

对于出现肝功能不全症状或体征的患者，应评估是否存在肝损伤的证据。如果患者合并黄疸和/或显著的肝酶增高（如 ≥ 5 倍的正常范围上限），应停用本品。

临床问题 4：英夫利西单抗应用于儿童应注意哪些常见的不良反应？

推荐意见：

儿童严重不良反应的发生类型和成人相似，包括乙型肝炎病毒（HBV）再激活、充血性心力衰竭（CHF）、严重感染（包括脓毒症、机会性感染和结核病）、血清病（迟发性超敏反应）、血液系统反应、系统性红斑狼疮/狼疮样综合征、脱髓鞘性疾病、肝胆事件、淋巴瘤、肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL）、白血病、Merkel 细胞癌、肠道或肛周脓肿（在克罗恩病中）和严重的输液反应。

儿童最常见的不良反应为上呼吸道感染和咽炎、头痛。其他常见不良反应为输液反应、贫血、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、淋巴结病、抑郁、失眠、头晕、心悸、血压改变等。推荐依据:

从临床试验和上市后的自发报告显示,不良事件在儿童患者发生的频率和类型与成人相似。在 112 例儿童克罗恩病患者(6~17 岁)中开展的 III 期临床试验(REACH)中有 56.3%的随机分组受试者报告了感染,其中每 8 周输液的受试者报告感染的频率高于每 12 周输液的受试者(73.6%比 38.0%),最常见的感染是上呼吸道感染和咽炎。严重感染的发生率相似,两组分别是 3 例和 4 例。最常见的严重感染为脓肿。有 3 例报告了肺炎,其中每 8 周组 2 例,每 12 周组 1 例。每 8 周组中有 2 例报告了带状疱疹。两组相似比例的还有上呼吸道感染(35.8%和 32%),贫血(11.3%和 10.0%)。在该研究中,17.5%的患者发生了输液反应,两组分别为(17.0%和 18.0%),未发生严重输液反应,有 2 例发生了不严重的速发过敏反应,包括潮红、水肿、呼吸困难和荨麻疹。

目前该药尚未在 6 岁以下儿童患者中进行研究。

临床问题 5: 英夫利西单抗在使用前后应监测哪些指标?

推荐意见:

建议首次输注前筛查: ①结核(T-SPOT, PPD 试验,胸部 CT); ②肝炎(乙肝,丙肝); ③EB 病毒(包括 EB-IgM、EB-IgG 及 EB-DNA)

等。用药过程中监测全血细胞计数、淋巴细胞计数、肝功能、超敏 C 反应蛋白、血沉等。

推荐依据:

TNF- α 对巨噬细胞活化、吞噬体活化、单核细胞分化为巨噬细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的募集, 以及肉芽肿形成和发挥功能等过程起重要作用。动物实验提示 TNF- α 对防止多种病原体感染有重要作用。英夫利西单抗是一种嵌合型单克隆抗体, 对 TNF- α 具有高度特异性与亲和力, 通过抑制 TNF- α 与其受体结合而发挥中和 TNF- α 生物活性的作用。使用 TNF- α 抑制剂治疗者发生各种感染的风险增加。

临床问题 6: 英夫利西单抗的药物相互作用有哪些需要重点关注?

推荐意见:

联用药品	能否联用	推荐意见
黄热减毒疫苗	禁止联用	增强英夫利西单抗的毒性, 建议间隔 6 个月。
卡介苗	禁止联用	增强英夫利西单抗的毒性, 建议间隔 6 个月。
麻疹减毒活疫苗	禁止联用	增强英夫利西单抗的毒性, 建议间隔 6 个月。
巴瑞替尼	禁止联用	可能发生严重、致命的感染
改善病情的抗风湿药 (DMARDs)	禁止联用	增加发生严重感染的风险
乙型肝炎疫苗、白喉疫苗等	禁止联用	活疫苗在停用英夫利西单抗至少 3 个月后使用。同时建议宫内暴露于英夫利西单抗的婴儿

		在出生后 12 个月再接种活疫苗。
新冠腺病毒载体疫苗、 mRNA 疫苗	禁止联用	一般建议在开始免疫抑制治疗前至少 2 周接种疫苗
阿那白滞素或阿巴西普	禁止联用	严重感染的危险增高, 联合使用阿那白滞素或阿巴西普和其它 TNF- α 抑制剂可能会导致类似的毒性
托珠单抗	禁止联用	增加发生严重感染的风险, 可能危及生命
甲氨蝶呤	谨慎联用	可能会减少英夫利西单抗抗体的产生, 使英夫利西单抗浓度升高
来氟米特	谨慎联用	如与来氟米特合用, 应将血小板、白细胞计数、血红蛋白或红细胞压积的监测频率提高到每月一次
细胞色素 P450 底物 (如辛伐他汀、华法林、环孢素、茶碱)	谨慎联用	若在接受治疗指数狭窄的 CYP450 底物药物治疗的患者中开始或停用本品, 建议对这类药品监测疗效 (例如华法林) 或药物浓度 (例如环孢霉素或茶碱), 并根据需要调整此类药品的剂量

推荐依据:

生物类改善病情的抗风湿药 (DMARDs) 可能增强其他生物治疗疾病的 DMARDs 的免疫抑制作用, 患者应避免同时使用一种以上的生物治疗疾病的抗风湿药物。

对于 IBD 患者, COVID-19 疫苗的免疫原性因接触免疫抑制药物而异, 在英夫利西单抗、英夫利西单抗+巯基嘌呤和托法替布接受者中减弱。免疫抑制剂可能会降低 COVID-19 mRNA 疫苗及腺病毒载体等疫苗的治疗效果。第三针或加强针的安排可以根据个人

的治疗情况进行个性化调整。

一些活动性类风湿关节炎患者的临床研究表明，在接受来氟米特和治疗性免疫抑制剂英夫利西单抗联合治疗时，由于不良反应而导致的治疗中断增加。TNF- α 抑制剂与阿那白滞素或阿巴西普联用的临床试验中，观察到发生严重感染的危险增高，但未显示临床获益增加。

一个 19 例的开放前瞻性研究证实，甲氨蝶呤 7.5mg/w 能增加英夫利西单抗 5mg/kg 治疗强直性脊柱炎的疗效，推荐临床根据情况合用。

托珠单抗与 DMARDs（如 TNF- α ）联合使用，潜在发生免疫抑制的可能和感染的风险会增高，需要特别谨慎。

在银屑病性关节炎临床试验中，合并使用甲氨蝶呤可能会减少英夫利西单抗抗体的产生，使英夫利西单抗浓度升高，需要谨慎联用。

慢性炎症时，CYP450 酶的形成可能会因细胞因子 TNF- α 水平的增高而受到抑制，英夫利西单抗预计可以使 CYP450 酶的形成趋于正常，但仍然需要监测。

参考文献：

1. Cole LD, Osborne CM, Silveira LJ, Rao S, Lockwood JM, Kunkel MJ, MacBrayne CE, Heizer HR, Anderson MS, Jone PN, Dominguez SR. IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021 Sep 22:e2021052702.

2. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021 May;180(5):1581-1591.
3. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Kernan KF, Schulert GS, Seo P, Son MBF, Tremoulet AH, VanderPluym C, Yeung RSM, Mudano AS, Turner AS, Karp DR, Mehta JJ. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e1-e20.
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [December 28, 2022].
5. 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[国卫办医急函〔2023〕4号] <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a>.
6. US Food and Drug Administration. REMICADE (infliximab) Lyophilized Concentrate for Intravenous (IV) Injection Initial U.S. Approval: 1998, Revised 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103772s52811b1.pdf.
7. 注射用英夫利西单抗(类克)药品说明书(国家药品监督管理局, 2007年2月15日核准, 2021年06月16日修改)
8. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, Curtis JR, Kavanaugh A, Kremer JM, Anofrei A,

Reed G, Calabrese L, Hooper M, Baumgartner S, Furst DE; CORRONA Investigators. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep; 69(9):1612-7.

9. Lopetuso LR, Mocci G, Marzo M, D'Aversa F, Rapaccini GL, Guidi L, Armuzzi A, Gasbarrini A, Papa A. Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- α on the Liver. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 27; 19(8):2199.

10. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veerevan-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007 Mar; 132(3):863-73; quiz 1165-6.

11. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021 May; 180(5):1581-1591.

12. Lexicomp® Drug Interactions

13. Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H, Anandabaskaran S, Saifuddin A, Castro Seoane R, Liu Z, Nice R, Bewshea C, D'Mello A, Constable L, Jones GR, Balarajah S, Fiorentino F, Sebastian S, Irving PM, Hicks LC, Williams HRT, Kent AJ, Linger R, Parkes M, Kok K, Patel KV, Teare JP, Altmann DM, Boyton RJ, Goodhand JR, Hart AL, Lees CW, Ahmad T, Powell N; VIP study investigators. COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, pros

pective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;7(4):342-352.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine recommendations and guidelines of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence>.

15. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):762-84.

抄送：浙江省卫生健康委员会医政医管与药物政策处，浙江省医疗服务管理评价中心，浙江省医疗质量控制与评价办公室

浙江省医院药事管理质控中心

2023年1月18日印发
