

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.004

洛匹那韦/利托那韦抗新型冠状病毒治疗的可行性及临床评价

闫佳琳^{1,2}, 庞文渊^{1,2}, 王乔宇^{1,2}, 赵志刚^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100070; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100053)

摘要:目的 评价洛匹那韦/利托那韦抗新型冠状病毒治疗的应用可行性、临床效果及安全性。方法 最近在中国暴发的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情,目前尚无针对性强的抗病毒药物,临床尝试“老药新用”,以2003年严重急性呼吸综合征(SARS)和2012年中东呼吸综合征(MERS)疫情中使用的一线抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦来抗新型冠状病毒治疗。分析该药的抗病毒药理作用、临床应用可行性,评价其临床应用效果和安全性。结果 洛匹那韦/利托那韦治疗冠状病毒感染性疾病有一定临床基础,可重建宿主的免疫功能,抗新型冠状病毒有一定疗效,但有较高的耐药屏障。结论 洛匹那韦/利托那韦用于抗新型冠状病毒治疗可行,临床疗效较好,但应用期间要加强药学监护,尤其是合并用药和特殊人群应用时,注重安全、合理用药。

关键词:洛匹那韦/利托那韦;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;抗病毒治疗;药学监护

中图分类号:R95;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0016-05

Feasibility and Clinical Evaluation of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of the Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus – 2

YAN Jialin^{1,2}, PANG Wenyan^{1,2}, WANG Qiaoyu^{1,2}, ZHAO Zhigang¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070; 2. School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing, China 100053)

Abstract: Objective To evaluate the feasibility, clinical efficacy and safety of lopinavir / ritonavir in the treatment of the severe acute respiratory syndrome – coronavirus – 2 (SARS – CoV – 2). **Methods** The clinical trial of “new use of old drugs” method was carried out while there were no highly targeted antiviral drugs for the outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) epidemic in China, lopinavir / ritonavir, as the first – line antiviral drugs used in the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in 2003 and the Middle East respiratory syndrome (MERS) epidemic in 2012, has been used in the treatment of SARS – CoV – 2. The antiviral pharmacological effect and clinical application feasibility of lopinavir / ritonavir were analyzed, and its clinical efficacy and safety were evaluated. **Results** Lopinavir / ritonavir has a certain clinical basis in the treatment of coronavirus infectious diseases, it can reconstruct the immune function of the host and has a certain effect in the treatment of the SARS – CoV – 2, but it has a high resistance barrier. **Conclusion** Lopinavir / ritonavir is feasible and effective in the treatment of the SARS – CoV – 2. But during the treatment period, pharmaceutical care should be strengthened, especially when combined with other drugs and used in special groups, we should pay attention to the safe and rational use of drugs.

Key words: lopinavir / ritonavir; severe acute respiratory syndrome – coronavirus – 2; coronavirus disease 2019; antiviral therapy; pharmaceutical care

随着新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情的发展,国家连续颁布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(第1-7版),洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)在第3-7版诊疗方案中持续被推荐为抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)药物,并强调与利巴韦林联合应用。LPV/r主要用于抗人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)治疗,且在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的治疗中有一定经验,又因SARS-CoV-2同HIV均为RNA病毒,故此药有可能抑制SARS-CoV-2的正常功能,发挥抗病毒作用。现结合国内外文献及相关资料,从LPV/r的药理作用、临床应用、治疗新冠肺炎的理论依据及用药监护方面进行分析与总结,以期临床安全、有效用药提供参考。

1 药理作用及药代动力学

1.1 药理作用

LPV/r的商品名为克力芝,是洛匹那韦和利托那韦的复方制剂。洛匹那韦是HIV蛋白酶抑制剂,可阻止HIV的Gag-Pol聚蛋白分裂。利托那韦的作用位点是病毒的天冬氨酸蛋白酶,通过抑制HIV蛋白酶,使该酶无法处理Gag-Pol多聚蛋白的前体。两者均可导致病毒装配失败而成为未成熟的非感染性病毒。此外,利托那韦通过抑制CYP3A介导的洛匹那韦代谢,从而增加洛匹那韦的血浆浓度。两者联用可协同增效,抑制病毒反转录。LPV/r与血浆蛋白的结合率为98%~99%。

1.2 药代动力学

洛匹那韦的半衰期未知,利托那韦的半衰期为3~5h。

*基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项扬帆计划(ZYLY201827)。

第一作者:闫佳琳,女,大学本科在读,研究方向为临床药学,(电子信箱)ccmuyjialin@163.com。

△通信作者:赵志刚,男,主任药师,博士研究生导师,主要从事药事管理和临床药学工作,(电话)010-59978036(电子信箱)1022zzg@sina.com。

洛匹那韦由肝代谢,主要通过细胞色素 P450 酶 CYP3A 同工酶代谢。利托那韦主要通过细胞色素 P450 酶 CYP3A 和 CYP2D6 代谢,可在尿液和粪便中检测到代谢物。利托那韦在低血浆浓度下的主要代谢产物为异丙基噻唑氧化代谢产物(M-2),与利托那韦原形具有相似的抗病毒活性。因此,在尿液和粪便中监测到一定浓度的抗病毒活性代谢物,对于阻止 SARS-CoV-2 经尿液和粪便传播具有重要意义。针对 SARS 的抗病毒治疗结果显示,仅在 48 h,洛匹那韦和利巴韦林的质量浓度分别为 4 mg/mL 和 50 mg/mL 时,才具有对 SARS 相关冠状病毒的体外抗病毒活性。洛匹那韦的血清质量浓度峰值(9.6 mg/mL)和低谷(5.5 mg/mL)均可达到 SARS 病毒的抑制浓度。但口服 LPV/r 可能达到较高的粪便浓度,可在患者粪便中检出 20% 的原形药物^[1]。

2 用法用量及使用注意事项

目前,LPV/r 有片剂和口服溶液两种剂型,片剂每片含洛匹那韦 200 mg、利托那韦 50 mg,口服溶液每 1 mL 含洛匹那韦 80 mg、利托那韦 20 mg。在抗 SARS-CoV-2 治疗中,推荐使用口服溶液,可达到较高的粪便浓度(20%)^[1]。

1) 成人

片剂:每次 2 片,每日 2 次,口服给药。使用时应注意整片服用,不能咀嚼、掰开或压碎。

口服液:每次 5 mL,每日 2 次。使用注意事项包括,口服溶液需与食物同服,可管饲给药,但不得使用聚氨酯材质管道,可使用 PVC 和硅胶管^[2];口服液辅料中含有 42.4% (V/V) 乙醇与 15.3% (W/V) 丙二醇^[3],与某些头孢菌素、甲硝唑、替硝唑合用时可能会引起双硫仑样反应,联用时应慎重;疗程不超过 10 d^[2]。

2) 小儿

不建议每日 1 次给予总剂量。儿童剂量根据体质量或体表面积(BSA)计算,每日 2 次。低龄儿童药物暴露量降低,尤其是液体制剂,处于婴儿期(<6 个月, <10 kg)患儿的洛匹那韦血药谷浓度较低(12 h 时 $C_{min} = 1 \mu\text{g/mL}$),这可能是由于患儿的利托那韦暴露量减少,增加了洛匹那韦的清除率。故 6 个月以下婴儿的抗病毒治疗可能需要更高的剂量^[4]。另外,低体质量和低龄是危重症患儿药物中毒的重要影响因素^[5],用药时需持续监测。根据专家推荐,治疗新冠肺炎的服用剂量见表 1。

3) 特殊人群

妊娠期:妊娠期每日 2 次(400/100 mg,对 LPV/r 无耐药性),产后无需调整剂量。LPV/r 妊娠期分级为 C 级,洛匹那韦和利托那韦哺乳期分级均为 L3 级。新冠肺炎的抗病毒治疗建议使用美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠安全等级 C 类药物,避免使用 D 类药物。可使用

表 1 LPV/r 的推荐服用剂量

体质量或年龄	推荐剂量
体质量 $\geq 40 \text{ kg}$ 或 $\text{BSA} \geq 1.4 \text{ m}^2$	每次 400 mg/100 mg, 2 次/日
$0.9 \text{ m}^2 \leq \text{BSA} < 1.4 \text{ m}^2$	每次 300 mg/75 mg, 2 次/日
$0.6 \text{ m}^2 \leq \text{BSA} < 0.9 \text{ m}^2$	每次 200 mg/50 mg, 2 次/日
14 d 至 6 个月	每次 16/4 mg/kg 或 300/75 mg/ m^2 , 2 次/日
6 个月至 18 岁, 体质量 $< 15 \text{ kg}$	每次 12/3 mg/kg, 2 次/日
6 个月至 18 岁, 体质量 15 ~ 40 kg	每次 10/2.5 mg/kg, 2 次/日
6 个月至 18 岁, 体质量 $> 40 \text{ kg}$	剂量同成人或每次 230/57.5 mg/ m^2 , 2 次/日

注:BSA 为体表面积。

LPV/r 片 2 片(每片 200 mg/50 mg),每日 2 次。对于确诊 SARS-CoV-2 感染母亲,《同济医院-新型冠状病毒肺炎感染的肺炎流行期间孕产妇及新生儿管理指导意见》指出,新生儿出生后立即按 SARS-CoV-2 感染流程隔离观察 2 周,不喂母乳。动物试验研究显示,LPV/r 可随大鼠的乳汁分泌^[6],人类乳汁是否含有尚不确定,故服用该药期间不应母乳喂养。

肾功能不全:洛匹那韦和利托那韦经肾脏的清除率极低(<10%),因此肾功能不全者不会发生血药浓度升高。

肝功能不全:患有基础肝病(包括乙型肝炎和丙型肝炎)或转氨酶升高者,应监测其肝功能。

心功能不全:预先存在心脏传导系统疾病、局部缺血性心脏病、心肌病、潜在的结构心脏病或与可能延长 PR 间隔的其他药物联用时,需慎用。

3 药物相互作用

LPV/r 与其他药物联用时可改变彼此的血药浓度,影响药物疗效或增加不良反应。治疗前和治疗期间需考虑药物的相互作用。药物相互作用及处理措施见表 2。

表 2 LPV/r 与其他药物的相互作用及处理措施

联用情况	类别	代表药物	处理措施
禁止联用	镇静催眠药	三唑仑、咪达唑仑	
	抗心律失常药	胺碘酮	
	抗凝药	利伐沙班	
	PDE5	西地那非	
	HMG-CoA 还原酶抑制剂	洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀	必须使用时,推荐普伐他汀、氟伐他汀
	抗菌药物	甲硝唑(仅口服溶液)	双硫仑样反应
不推荐联用	β_2 受体激动剂	沙美特罗	
	延长 Q-T 间期的药物	阿奇霉素、氟喹诺酮	心律失常
	抗真菌药	伏立康唑	抗真菌效果减弱

注:PDE5 为 5 型磷酸二酯酶抑制剂,HMG-CoA 为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶。

4 抗病毒治疗应用评价

4.1 临床应用可行性评价

4.1.1 AIDS

有研究比较了 3 种抗病毒治疗方案的有效性和安

全性,3种方案分别为WHO推荐的替诺福韦/恩曲他滨(TDF)+LPV/r(对照组),阿巴卡韦(ABC)+地达诺新(DDI)+LPV/r组(ABC/DDI组),替诺福韦/恩曲他滨(TDF)+达瑞那韦/利托那韦(DRV/r)(DRV/r组),结果显示,3组方案病毒学控制均良好,含有LPV/r的治疗方案均产生了有效的免疫重建^[7]。CD4⁺T细胞中位数随治疗时间的延长而持续增长,LAKER等^[8-9]的研究也证明了这一点。

远期疗效研究中,持续4年的观察结果显示,LPV/r方案有持续的抗反转录病毒反应^[10]。另一项前瞻性队列研究结果显示,39例已对HIV耐药者更换含有LPV/r的治疗方案后,随访5年,对比换药前的CD4细胞中位数变化,换药后6,12,18,24,36,48,60个月时均显示出病毒学抑制率大于75%^[11]。

另外,在仅为了预防母婴传播HIV而接受治疗的妇女中,LPV/r单一疗法取得了令人满意的病毒学疗效,这一疗法比三联疗法更简单,且耐受性更好^[12]。

以上研究说明,LPV/r对HIV的病毒学应答良好,不易耐药,远期疗效好,有助于机体免疫功能的重建。

4.1.2 SARS和MERS

SARS-CoV-2与HIV一样,都属RNA病毒。LPV/r等针对HIV的蛋白酶抑制剂,若能与冠状病毒蛋白酶结合而抑制其正常功能,则可发挥抗冠状病毒作用。MERS冠状病毒(MERS-CoV)、SARS冠状病毒(SARS-CoV)及SARS-CoV-2均属 β 属冠状病毒。刺突蛋白(S)是冠状病毒增殖、传播的关键蛋白,在冠状病毒中,S蛋白通过与敏感细胞(如呼吸道上皮细胞)受体结合,导致细胞急性感染。病毒通过受体结合域(RBD)进入细胞并在宿主间进行传播,冠状病毒的受体结合域就位于S蛋白上,病毒通过与宿主细胞受体结合进入细胞^[13]。SARS-CoV通过ACE2受体进入细胞,尽管SARS-CoV和MERS-CoV受体结合域相似,但ACE2抗体还是不能阻止MERS-CoV进入细胞,说明两者受体不相同。此次SARS-CoV-2的传染力远强于SARS-CoV,有研究证明,ACE2蛋白与SARS-CoV-2的亲和力竟是SARS病毒的10~20倍^[14]。

一项SARS-CoV的体外抗病毒药物敏感性试验结果显示^[1],细胞孵育48h后,洛匹那韦(4 mg/mL)和利巴韦林(50 mg/mL)抑制了SARS-CoV的细胞病变作用,抑制作用在96h消失。随后的临床试验中,研究者们使用LPV/r片联合当时临床针对SARS患者使用的利巴韦林进行对照试验,发现联合用药的41例患者与常规用利巴韦林的111例患者相比,死亡率从28.8%降至2.4%,试验结果支持LPV/r片对SARS患者的抗病毒治疗。在亚组分析中,接受LPV/r作为初始抗病毒

治疗的患者似乎病情较轻,病毒载量减少。在抗MERS-CoV的研究中,对比对照组注射霉酚酸酯,注射LPV/r和干扰素- β 1b的治疗组显示病毒载量较低,临床评分较高,体质量减轻较少,肺部感染较轻^[15],且减少了甲基强的松龙的急救需求。LPV/r可能是通过降低病毒载量而对病毒产生直接影响或通过间接类固醇保护作用而改善了预后。

研究显示,在SARS早期就使用LPV/r方案能有效降低患者病死率,晚期使用的病死率显著增加。因此,LPV/r作为一种抑制病毒成熟的蛋白酶抑制剂在SARS及MERS疫情暴发的临床治疗中,被证实具有抗冠状病毒的效果^[16]。

4.1.3 新冠肺炎

据报道,住在重症监护室(ICU)里的新冠肺炎重症患者,60%以上的患者上下呼吸道分泌物均可检出病毒,同时在血液、粪便里也找到了病毒,说明重症患者病毒载量高。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第三版至第七版均推荐LPV/r作为抗病毒治疗方案:新冠肺炎抗病毒治疗试用 α -干扰素雾化吸入(成人每次500万U,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次);LPV/r(200 mg/50 mg,每片)每次2片,1日2次,并建议联用利巴韦林。韩国的一项研究表示,使用LPV/r治疗后,患者的病毒载量降低,临床症状减轻^[17]。还有临床报告显示,LPV/r还可降低新冠肺炎从重症到危重症的转化率。目前针对SARS-CoV-2开展的洛匹那韦和利托那韦联用的随机对照试验已在指定医院展开,以评估洛匹那韦和利托那韦联合应用于新冠肺炎患者抗病毒治疗的效果和安全性。

为比较LPV/r和阿比多尔在新冠肺炎抗病毒治疗中的作用,上海市公共卫生临床中心对收治的134例确诊患者均接受重组人干扰素 α -2b喷雾治疗及对症支持治疗,其中52例口服LPV/r,34例口服阿比多尔,48例不服用任何抗病毒药物,结果显示,LPV/r和阿比多尔对新冠肺炎有改善症状和缩短呼吸道标本病毒核酸检测转阴时间的作用^[18]。因此,上述药物对新冠肺炎的治疗作用仍需进一步评价。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》指出,不得同时联用3种抗病毒药物治疗^[19]。

4.2 安全性评价及药学监护

4.2.1 不良反应

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第五版和第六版中,提示LPV/r的不良反应有腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等,同时提示应注意与其他药物的相互作用^[19-20]。

LPV/r药品说明书记载,可能发生的不良反应有腹泻、恶心、呕吐、高三酰甘油和高胆固醇血症。服药期间,

绝大多数患者会出现消化道症状,如胃部不适、腹泻等,长期服用还可能出现血脂紊乱等。新冠肺炎治疗患者出现胃肠道的不良反应强烈于艾滋病治疗,原因尚不明确。

此外,LPV/r与脂质异常增加有关,经治患者中,三酰甘油和胆固醇水平的升高是最常见的脂质异常。有研究揭示了血脂异常与基于LPV/r的HAART之间的关联,并发现丁酰肉碱和肉豆蔻酸酯(14:0)可能是有效预测血脂异常的潜在生物标志物^[21]。LPV/r大大增加了儿童胆固醇异常的风险,儿童用药期间应持续监测胆固醇水平^[22],且应预防心血管事件的发生。武汉市金银潭医院张定宇院长表示,LPV/r的不良反应还有心率减慢,故服用 β 受体阻滞剂的患者要注意此药与某些降压药、降糖药的相互作用。LPV/r治疗的SARS患者出现腹泻、发热复发和胸部X线片显示的病情较轻,病毒载量也有所减少^[1]。

4.2.2 药学监护

在LPV/r抗SARS-CoV-2治疗中,应密切关注用药后的胃肠道不良反应,如恶心、呕吐、腹泻,密切监测肝酶,定期监测三酰甘油、胆固醇、血常规、超敏C反应蛋白、凝血功能、降钙素原、电解质、病毒载量、CD4细胞计数、血糖等指标,加强心功能监护。对于潜伏性慢性肝炎或肝硬化患者,应增加对胆红素、血清白蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶的监测。

5 结语

LPV/r是HIV病毒蛋白酶抑制剂,可通过干扰HIV病毒正常装配而破坏其正常功能。冠状病毒和HIV病毒同属RNA病毒,在病毒结构上有相似性,在没有针对性抗病毒药物的情况下,有望对SARS-CoV-2的抑制起效。

目前,已知感染人类的7种冠状病毒中,SARS-CoV、MERS-CoV及SARS-CoV-2对人类的危害最大。已知SARS-CoV和MERS-CoV与SARS-CoV-2有基因相似性,且均通过表面S蛋白和ACE2酶蛋白识别进行复制、传播。SARS和MERS的临床治疗经验对LPV/r用于抗SARS-CoV-2治疗有借鉴意义。

根据LPV/r在抗病毒治疗方面的优势,建议临床早期进行抗病毒治疗,以减少糖皮质激素的用量,改善临床症状,降低病毒载量。推荐口服溶液剂型1天1次(800 mg/200 mg),增加治疗依从性,减少不良反应,控制通过尿液和粪便的传播,阻碍疫情扩散。妊娠期患者首选LPV/r,FDA安全等级为C类,且产后无需调整剂量,不建议服用此药的妊娠患者进行母乳喂养,安全性尚不可知。儿童用药,尤其是危重症低体质量儿童,应密切监测胆固醇水平。后续研究应尽快开展LPV/r在新冠肺炎病程各阶段的应用效果评价,尤其是早期病程的控制。

参考文献:

- [1] CHU CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [2] 联勤保障部队第九〇〇医院. 新冠肺炎防治药物信息汇编(西药部分)[EB/OL]. (2020-02-13) [2020-03-05]. <http://www.clinphar.cn/forum.php?mod=forumdisplay&fid=244>.
- [3] 广东省药事管理质控中心. 医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)[EB/OL]. (2020-02-06) [2020-03-05]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19977>.
- [4] YANG J, NIKANJAM M, BEST BM, et al. Population Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir: Changes Across Formulations and Human Development From Infancy Through Adulthood[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 58(12): 1604-1617.
- [5] SCHULTHEISS M, KLING S, LENKER U, et al. Lopinavir serum concentrations of critically ill infants: a pharmacokinetic investigation in South Africa[J]. Medical Microbiology and Immunology, 2018, 207(5-6): 339-343.
- [6] FDA. 药品说明书[EB/OL]. (2017-10-13) [2020-03-05]. <https://www.drugfuture.com/fda/drugview/021906>.
- [7] CIAFFI L, KOULLA-SHIRO S, SAWADOGO A, et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa[J]. AIDS, 2015, 29(12): 1473-1481.
- [8] LAKER E, MAMBULE I, NALWANGA D, et al. Boosted lopinavir vs boosted atazanavir in patients failing a NNRTI first line regimen in an urban clinic in Kampala[J]. Journal of the International AIDS Society, 2014, 17: 19792.
- [9] MURPHY RA, SUNPATH H, LU Z, et al. Outcomes after virologic failure of first-line ART in South Africa[J]. AIDS, 2010, 24(7): 1007-1012.
- [10] FONTAINE C, GUIARD-SCHMID J-B, SLAMA L, et al. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate[J]. AIDS, 2005, 19(16): 1927-1928.
- [11] 张云桂, 李惠琴, 许元武, 等. HIV耐药病人更换含洛匹那韦/利托那韦治疗5年的疗效分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(7): 563-566.
- [12] TUBIANA R, MANDELBROT L, LE CHENADEC J, et al. Lopinavir/Ritonavir Monotherapy as a Nucleoside Analogue-Sparing Strategy to Prevent HIV-1 Mother-to-Child Transmission: The ANRS 135 PRIMEVA Phase 2/3 Randomized Trial[J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 57(6): 891-902.
- [13] CHEN Y, RAJASHANKAR KR, YANG Y, et al. Crystal Structure of the Receptor-Binding Domain from Newly Emerged Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[J]. Journal of Virology, 2013, 87(19): 10777-10783.
- [14] WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J].