

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.002

新型冠状病毒肺炎疫情下治疗药物监测的 临床应用与实验室防控策略*

周守宁¹, 关文达², 谢 慧¹, 何玉文¹, 郭晓亮¹, 孟冬梅¹, 魏 理^{1△}

(1. 广州医科大学附属第一医院药学部, 广东 广州 510120; 2. 广州医科大学附属第一医院·广州呼吸健康研究院, 广东 广州 510120)

摘要:目的 探讨当前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情下治疗药物监测(TDM)的临床应用与实验室防控策略。方法 归纳 TDM 在 COVID-19 患者治疗中的临床应用, 结合新型冠状病毒的特点总结相关实验室防控策略。结果 TDM 的临床应用有利于安全合理用药, 制订更精准的药物治疗方案, 有效控制患者病情。TDM 实验人员需接触相关的样本, 操作过程中存在职业暴露风险, 需要做好感染防控。结论 TDM 工作安全有效地开展, 能为 COVID-19 临床治疗提供有力的帮助, 同时降低实验人员的职业暴露风险。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 治疗药物监测; 精准用药; 实验室; 疫情防控策略

中图分类号: R95; R184

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)08-0004-05

Clinical Application and Laboratory Prevention and Control Strategies of Therapeutic Drug Monitoring During the Coronavirus Disease 2019 Epidemic

ZHOU Shouning¹, GUAN Wenda², XIE Hui¹, HE Yuwen¹, GUO Xiaoliang¹, MENG Dongmei¹, WEI Li¹

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510120; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Health, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical application and laboratory prevention and control strategies of therapeutic drug monitoring (TDM) during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic. **Methods** The clinical application of TDM in the treatment of patients with COVID-19 was summarized, the relevant prevention and control strategies in the laboratory were summarized based on the characteristics of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Results** The application of TDM was conducive to the safe and rational use of drugs, the formulation of accurate drug treatment plans, and effective control of the patients' conditions. The experimenters who were engaged in the TDM need to be exposed to relevant samples, and there was a risk of occupational exposure during the experiment, so infection prevention and control should be done well. **Conclusion** The safe and effective development of TDM can provide powerful help for the clinical treatment of the COVID-19, and reduce the risk of occupational exposure of experimenters.

Key words: coronavirus disease 2019; therapeutic drug monitoring; precise medication; laboratory; epidemic prevention and control strategy

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者常表现为急性呼吸系统疾病,同时部分患者人群存在基础疾病或合并症,在接受抗病毒药物治疗的同时,存在其他多种合并用药。部分治疗药物存在安全范围窄、毒副反应强、代谢个体差异大等问题,对患者开展治疗药物监测(TDM)可有效提高用药准确性及安全性,减少或避免药品不良反应,保障患者安全有效地用药。已有证据显示,新型冠状病毒存在于患者外周静脉血^[1],外周静脉血也是临床最常用的 TDM 生物样本。COVID-19 病原体按第二类病原微生物进行管理,血药浓度监测项目送检样本属于未经培养的感染性材料,其操作应在生物安全二级实验室进行,同时采用生物安全三级实验室的个人防护要求^[2]。因此,针对 COVID-19 患者的外周静脉血样本,需按规定严格做好防护,保障操作人员安全,减少院

内感染。为此,针对 COVID-19 患者外周静脉血样本的 TDM,总结 TDM 在 COVID-19 患者治疗的临床应用与实验室防控策略。现报道如下。

1 TDM 的临床应用

1.1 临床表现和治疗

COVID-19 患者多表现为发热、乏力和干咳,少数患者会出现鼻塞、咽痛、腹泻等,重症患者可出现系列急性呼吸系统疾病,甚至出现多器官功能衰竭^[1]。有研究表明,27.3% 的患者存在至少一种合并症^[3]。若患者存在基础疾病或本身为老年患者,预后较差,是重症高危人群。此类患者需在对症治疗的基础上,积极防治基础疾病和并发症,防范继发感染、器官功能衰竭等。

在药物治疗方面,现有诊疗方案推荐干扰素、洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹等抗病毒药物治疗,合理使

*基金项目:国家重点研发计划“生物安全关键技术研发”重点专项[2018YFC1200100]。

第一作者:周守宁,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电话)020-83062528(电子信箱)a3395813@126.com。

△通信作者:魏理,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电话)020-83062518(电子信箱)runkingone@126.com。

用抗菌药物应对合并感染,同时适当使用中药进行治疗^[1]。部分患者需使用多种合并用药控制并发症或基础疾病,包括高血压(15.0%)、糖尿病(7.4%)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(2.5%)、慢性阻塞性肺部疾病(1.1%)、肿瘤(0.9%)等^[3]。不同患者病程发展存在个体差异,用药情况复杂。因此,有必要对 COVID-19 患者所使用的抗病毒药物及相关合并用药进行 TDM。

1.2 抗病毒药物

目前 COVID-19 无特效药,多种抗病毒治疗方案仍然处于临床试验阶段,药物的疗效与安全性尚不明确,多种药物间存在相互作用,可能出现胃肠道、皮肤、神经系统等相关药品不良反应。因此,有必要对这类抗病毒药物的血药浓度进行监测。

洛匹那韦/利托那韦是《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的抗病毒复方制剂,其中利托那韦是 CYP3A4 抑制剂,可抑制洛匹那韦的代谢,保证其具有较高的血药浓度;同时,利托那韦也是 CYP2C9 和 CYP2C19 的诱导剂,与多种药物均存在相互作用。过低的血药浓度可能达不到抗病毒治疗效果,过高的浓度则可能导致胃肠毒及神经系统相关不良反应,推荐将洛匹那韦的血药浓度控制在 $1 \sim 8.2 \mu\text{g/mL}$ ^[4-5]。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用,但其个体差异较大,临床需依据肾功能调整剂量,故有必要通过 TDM 进一步优化给药方案。建议用药 4 周达稳态后利巴韦林血浆谷浓度控制在 $2 \sim 3.5 \mu\text{g/mL}$ ^[6]。也有研究推荐,与干扰素联合治疗 8 周后,应控制利巴韦林谷浓度维持在 $3 \sim 3.5 \mu\text{g/mL}$ ^[7]。

1.3 抗菌药物

COVID-19 重症患者本身免疫功能较弱,随着病情的发展可能出现继发感染,此时需合理使用抗菌药物进行治疗。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》特别提出,抗菌药物应避免盲目的不合理使用。因此,为了确保抗菌药物的疗效,规避药品不良反应及耐药的发生,需进行 TDM 加以把控。

万古霉素常在呼吸重症治疗中用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染。重症患者的肌酐清除率常出现异常,进一步升高了其肾毒性发生率^[8],为保证疗效同时降低肾毒性发生率,有必要进行万古霉素血药浓度监测。推荐在万古霉素第 4 次给药前进行检测,针对严重 MRSA 感染的成人患者,谷浓度维持在 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ ^[9]。

伏立康唑在呼吸重症治疗中主要用于治疗侵袭性曲霉菌等严重真菌合并感染。该药主要经肝脏代谢,与包括洛匹那韦/利托那韦在内的多种药物可能存在相

互作用,且呈非线性药动学特征^[10],可能影响抗病毒治疗效果,因此有必要进行血药浓度监测。推荐在伏立康唑第 5 次给药前进行检测,谷浓度维持在 $0.5 \sim 5.0 \mu\text{g/mL}$ ^[11]。

1.4 心血管系统药物

COVID-19 患者由于全身炎症反应、免疫系统功能紊乱,心血管系统疾病的发生率明显升高^[12],2.5% 的患者合并冠心病^[3],可能出现急性心脏损伤、基础心血管疾病加重、药物治疗相关心脏损害等,影响新型冠状病毒肺炎病情的诊治,易发展成重症,此时需使用心血管系统药物加以控制,然而部分药物可能与上述抗病毒药物存在相互作用。

胺碘酮是重症监护病房常用的广谱抗心律失常药,治疗窗窄,不良反应严重,且作为肝药酶抑制剂与利托那韦等多种药物存在相互作用,需通过 TDM 控制血药浓度在治疗窗内。推荐在药物达到稳态后或必要时进行检测,胺碘酮谷浓度维持在 $1.0 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ ^[13]。

地高辛是常用的心血管系统药物,用于急性和慢性心功能不全。然而,地高辛治疗窗窄,毒副作用严重,个体差异大,有必要通过 TDM 监控其血药浓度。推荐在静脉注射给药后 4 h 或末次服药 6 ~ 8 h 后进行检测,地高辛谷浓度维持在 $0.8 \sim 2.0 \text{ ng/mL}$ ^[14]。

1.5 免疫抑制剂

器官移植受者需终身使用免疫抑制剂预防排斥反应,其免疫系统功能较差,是新型冠状病毒的易感人群。若器官移植受者感染新型冠状病毒,或者 COVID-19 患者需接受器官移植,均需要更加密切地关注病情进展,更加谨慎地监控免疫抑制剂的使用情况,可通过 TDM 对用药方案加以调整,避免患者出现继发感染或者排斥。

他克莫司是常用的免疫抑制剂,主要经肝脏代谢,与利托那韦存在相互作用,药动学个体差异较大,有必要进行血药浓度监测。推荐以给药后 12 h 谷浓度作为监测指标,具体浓度范围需依据移植种类和移植时间加以确定^[15]。

2 TDM 的实验室防控策略

2.1 人员防护

进行新型冠状病毒相关检测标本采集和检验的技术人员,应接受生物安全防护培训,具备相应的操作技能。技术人员需进行三级生物安全防护,个人防护需装备 N95 口罩或医用防护口罩(必要时双层口罩)、双层乳胶手套、面屏、护目镜、防护服、防护帽等,同时做好手卫生^[16]。如果接触了患者标本或排泄物,应及时更换外层乳胶手套。

2.2 标本采集

采集对象为 COVID-19 确诊病例、疑似病例、疑似

聚集性病例,以及其他需进行新型冠状病毒感染诊断或鉴别诊断者。采集人员应按上述要求通过培训并做好三级生物安全防护,住院病例的标本由本院的医护人员采集,要求患者佩戴口罩,避开患者咳嗽、呼吸道诊疗操作等时刻进行采样。对于疑似患者,需就地隔离采样。

应保证采血时间的科学性。在整个给药间隔内血药浓度会不断变化,为保证检测结果准确,必须保证采血时间准确。若观察当前给药方案的稳态药物浓度,血液样品建议在至少5个半衰期后采集。一般谷浓度采样时间点为下次给药前30 min内。此外,因临床治疗需要,可在峰浓度、怀疑药物中毒等任何时间点进行采样。

血药浓度监测一般采集患者外周静脉血3~4 mL,依据药物在血液中的分布、结合情况,采用血清、血浆、全血等基质进行样品分析,根据需要选择无抗凝、含抗凝剂采血管进行标本采集。

样本采集后,置两层一次性密封袋内密封,并贴上生物危害标志。采集后的抽血针、棉签等,需放入专用的医疗锐器盒,废弃物按规定进行管理^[17]。

2.3 标本包装与运输

新型冠状病毒相关标本采集后,应在生物安全二级实验室生物安全柜内分装,按规定进行包装和运输。

标本应放在适合的带螺旋盖、含垫圈、耐冷冻的样本采集管里,确保拧紧螺旋盖,注明样本编号、种类、姓名、日期等必要信息^[2]。将密闭后的标本放入塑料袋内密封,包装需符合《危险品航空安全运输技术细则》相应标准。

标本采集包装后,应尽快送往实验室,使用专用运输箱及运输罐进行转运。配送调度相关部门组织专人登记、审核和配送,做好防护,同时需专箱专用。新型冠状病毒相关TDM标本属于潜在感染性生物材料,其运输包装分类属于A类(对应联合国编号UN2814),包装应符合国际民航组织文件Doc9284相关要求^[2]。

2.4 标本验收与保存

验收经配送至TDM实验室的新型冠状病毒相关标本,应核对标本数量、被检样本姓名、性别、年龄、编号及检测项目等,核收并登记符合本实验室检测规定的标本。实验人员应按上述要求做好三级生物安全防护。

为应对防疫期间物资紧缺的问题,应尽量每周安排固定的检测时间进行集中检测,在保证检验结果按时报告的同时节省物资。设立专柜单独保存标本。在24 h内检测TDM的标本,可置4℃保存;24 h内无法检测的,应置-20℃冰箱暂存。血清/血浆可在4℃条件下存放3 d,-20℃下可长期保存。

2.5 标本病毒灭活

新型冠状病毒对紫外线和热敏感,56℃条件下

30 min、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒^[11]。

有条件的单位可考虑对标本进行灭活,在不影响检测的前提下灭活病毒,减少生物污染的风险。湿热法能有效灭活所有脂包膜病毒和大部分非脂包膜病毒,结合冠状病毒的热敏感性,可考虑采用56℃水浴加热30 min。紫外线可使DNA及RNA的碱基生成二聚体或加成物而抑制病毒复制,病毒下降的滴度与光辐射强度及暴露时间有关,其中短波紫外线对病毒灭活效果最好。可考虑采用短波紫外线处理样本,进一步保证灭活效果^[18-19]。

2.6 标本前处理

除了飞沫传播和接触传播,在相对封闭的环境中气溶胶也可能传播新型冠状病毒^[1]。血液样品在检测前均需进行前处理操作,包括蛋白沉淀、萃取、富集、定容及净化处理等^[20]。上述操作包括了涡旋和离心步骤,需特别注意防范气溶胶污染。

按照规定,实验区环境应符合二级及以上生物安全实验室规范。同时,针对新型冠状病毒的特点,前处理操作应在生物安全柜里完成,实验前用75%乙醇对生物安全柜进行擦拭消毒并做好紫外消毒;开箱或开袋瞬间,用含氯消毒剂喷雾消毒。血液样本在离心或振荡前需检查试管有无破损,试管帽有无盖紧等。离心或振荡操作后,需5~10 min后再开盖,或在开盖时于盖子和管身间覆盖一张吸水纸,防止气溶胶扩散。同时应对离心机盖和振荡器喷雾消毒。拔试管帽或EP管帽时,动作应轻柔小心,防止样本飞溅,用含氯消毒剂喷雾消毒后进行处理。

2.7 标本检测

在TDM中,一般采用免疫法、色谱法、光谱法进行检测,其中免疫法和液相色谱法较常用^[21]。实验人员需注意检验过程中的防护,将处理好的样本上机检测,检测后根据不同仪器的具体情况进行清洗维护。针对新型冠状病毒相关标本,可用75%乙醇、含氯消毒剂对仪器探针、管路等进行清洗。

2.8 实验室消毒

完成检测后,实验人员需按标准流程依次脱除个人防护装备,避免触碰正面。护目镜使用后,可用含有效氯2 000 mg/L消毒液浸泡30 min,干燥保存。实验人员应注重手卫生措施,选用含75%乙醇的速干手消毒剂进行消毒,有肉眼可见污染物时应使用洗手液在流动水下洗手然后消毒。

实验室终末消毒应严格按照相关规定^[22]执行。物体表面和地面清洁后,使用含氯消毒剂擦拭物体表面和拖地;物体表面和地面清洁、消毒后需开窗通风,无人条

件下用紫外线消毒 30 min 以上,紫外消毒完毕开窗充分通风。

2.9 废弃物管理^[2]

TDM 实验产生的危险性废弃物应按统一要求,完整并合规地标示废弃物内容,对生物安全废弃物严格执行分类处理程序。

废液应采用化学消毒或物理消毒方式处理,并对消毒效果进行验证,确保彻底灭活。固体废物应装入密封袋中并做好标记,回收具有密封功能的储存盒中,专项值班人员管理。严格遵循活病毒生物安全操作要求,采用压力蒸汽灭菌处理,防止次生危害。

2.10 实验室生物安全操作失误或意外的处理

当出现标本飞溅、采血管、离心管破损等造成局限污染时,使用氯含量为 0.55% 消毒液进行 30 min 以上消毒。当皮肤被污染物污染时,应立即清除污染物,再用一次性吸水材料蘸取碘伏或过氧化氢消毒剂擦拭消毒,以清水清洗。黏膜应用 0.9% 氯化钠溶液冲洗或碘伏冲洗消毒^[23]。此外,需记录并上报局限污染或实验室污染发生情况和处理情况。

3 小结

目前,我国注册用于 COVID-19 治疗的化学药物目前共 14 种^[23],临床治疗主要是使用《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的抗病毒治疗方案,同时结合患者的具体合并病症联合用药。在抗病毒治疗方面,洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林等药物 TDM 的研究较成熟,但研究的病种多集中于丙型肝炎和艾滋病^[4-6],对于 COVID-19 的研究,需结合临床试验结果及临床具体的使用情况进行调整。在其他合并用药方面,万古霉素、伏立康唑、胺碘酮等药物的 TDM 在国内许多机构已经开展,COVID-19 的诊疗过程中,这类药物的血药浓度尤其需严格把控,应再确保疗效的同时避免毒副作用造成病情恶化。此外,上述药物的相互作用多由于肝药酶个体差异造成,TDM 结合肝药酶基因监测可能对个体化用药方案的制订带来更大帮助。如洛匹那韦/利托那韦与伏立康唑联用时,应考虑检测 CYP2C19 基因型,针对不同代谢型患者调整伏立康唑剂量^[24]。在当前疫情下,规范应用 TDM 有利于更精准个体化药物治疗方案的制订,有效控制病情,为 COVID-19 患者的治疗提供有力支持。

另一方面,TDM 相关实验人员需接触新型冠状病毒相关的样本,存在职业暴露风险,需在 TDM 运行过程中做好感染防控。不同 TDM 实验室由于检测项目、实验室硬件条件、医院政策等存在差异,需根据具体的情况因地制宜地做好相关防控措施^[25]。

综上所述,TDM 在 COVID-19 药物治疗过程中具

有重要作用,应根据实际情况准确、规范地开展相关药物的 TDM 工作,积极助力 COVID-19 疫情防控。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?spm=C73544894212.P59511941341.0.0>.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第四版)[EB/OL]. (2020-02-06)[2020-03-05]. <http://med.china.com.cn/content/pid/157689/tid/1026>.
- [3] GUAN WJ, NI ZY, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J/OL]. The New England journal of medicine, 2020: 0974. (2020-02-06)[2020-03-05]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.2002974v1>.
- [4] AURPIBUL L, TEERANANCHAI S, PRASITSUEBSAI W, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(6): 791-795.
- [5] SCHULTHEI 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): 339-343.
- [6] NAIK GS, TYAGI MG. A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection[J]. J Clin Exp Hepatol, 2012, 2(1): 42-54.
- [7] ARASE Y, IKEDA K, TSUBOTA A, et al. Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C[J]. Intervirology, 2005, 48(2-3): 138-144.
- [8] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [9] 翟所迪, 贺蓓, 王睿, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1633-1636.
- [10] 张娟, 廖银根. 伏立康唑的抗真菌机制与治疗药物监测进展[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1322-1324.
- [11] 陈恩, 张相林, 克晓燕, 等. 《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(3): 47-52.
- [12] 郭栋, 郭万刚, 刘鹏云, 等. 新型冠状病毒感染的心脏表现[J/OL]. 心脏杂志, 2020, 32(1): 1-3.
- [13] 郭继鸿. 胺碘酮的现代观点[J]. 临床心电学杂志, 2007(2): 143-151.
- [14] 廖婧, 胡丽玲, 于丽秀, 等. 血清地高辛浓度的影响因素分析[J]. 医药导报, 2012, 31(1): 96-99.
- [15] 陈晨, 张晏洁, 贺小露, 等. 他克莫司个体化用药指南解读[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4): 342-347.