

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.026

洛匹那韦/利托那韦致12例新冠肺炎患者不良反应分析*

曾亚,徐琰[△]

(四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者药品不良反应(ADR)的临床特征、发生机制及一般规律,为临床合理用药提供参考。方法 回顾性分析医院2020年1月1日至3月15日14例接受LPV/r治疗的COVID-19患者的临床资料,采用Excel软件分析患者的一般资料、用药情况、ADR及其转归。结果 14例患者中,12例患者发生ADR,男女比例相当;发生人群集中在41~50岁;平均用药疗程为(13.8±4.45)d。ADR中高三酰甘油血症构成比最高,其次为腹泻、胆红素血症、恶心呕吐、肝药酶升高等,无新发或严重ADR。ADR处理包括停药、药物干预、停药并药物干预,83.33%的患者在出院前治愈或好转,58.33%的患者在10d内治愈或好转。12例患者中,11例有联合用药情况,联用最多的药物为抗感染药物。结论 LPV/r易发生ADR,但转归较好,很少出现停药情况。其所致ADR存在个体差异,多数为营养代谢异常、胃肠功能紊乱和肝胆损伤。密切监护、及时处理、用药疗程量不超过10d是安全用药的有效手段。

关键词:洛匹那韦/利托那韦;药品不良反应;新型冠状病毒肺炎;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0095-05

Adverse Drug Reactions Induced by Lopinavir/Ritonavir in 12 Patients with Coronavirus Disease

ZENG Ya, XU Ting

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, mechanism and general rules of adverse drug reactions (ADR) induced by lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with coronavirus disease (COVID-19), and to provide a reference for clinical rational drug use. Methods The clinical data of 14 patients with COVID-19 who treated with lopinavir/ritonavir in our hospital from January 1, 2020 to March 15, 2020 were collected, and the general condition, medication, occurrence and outcome of ADR were analyzed by Excel. Results Among the 14 patients, 12 patients had ADR, the ratio of male to female was equal. The occurrence of ADR was concentrated in 41-50 years old, the average medication course was (13.8±4.45) d, hypertriglyceridemia was the highest ADR, followed by diarrhea, bilirubinemia, nausea and vomiting, elevated liver enzymes, without new or severe ADR. The treatment of ADR included drug withdrawal, drug intervention, drug withdrawal and drug intervention. Before discharge, 83.33% of patients were cured or improved, and 58.33% of patients were cured or improved within 10 d. Among the 12 patients, 11 patients had drug combination, and the most commonly used drugs were anti-infective drugs. Conclusion Lopinavir/ritonavir is prone to ADR, but the outcome rate is good with rarely drug withdrawal. There are individual differences in the ADR induced by lopinavir/ritonavir, but most of them are abnormal nutritional metabolism, gastrointestinal dysfunction, and liver and gallbladder damage. Close monitoring, timely treatment, and medication course of less than 10 d are effective means for safe medication.

Key words: lopinavir/ritonavir; adverse drug reactions; coronavirus disease; rational drug use

*基金项目:四川省科技计划项目[2020JDR0144]。

第一作者:曾亚,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)294507731@qq.com。

[△]通信作者:徐琰,男,博士研究生,教授,研究方向为临床药学和循证药学,(电子信箱)sombody19951@hotmail.com。

- 医院用药评价与分析,2019,19(2):255-256.
- [10] 苏志强,蔡庆群,翟林柱,等. 甘露聚糖肽注射液致严重过敏反应1例[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(1):59-60.
- [11] 江慧星,文晓柯,肖凯. 甘露聚糖肽注射液致过敏性休克1例的启示[J]. 实用预防医学,2012,19(5):741.
- [12] 张传洲,王腾,刘黎莎,等. 注射用甘露聚糖肽致严重过敏反应性休克1例[J]. 药品评价,2015,12(22):42-43.
- [13] 申乐. 甘露聚糖肽药品不良反应文献分析[J]. 中国药业,2014,23(1):48-49.
- [14] 彭志元,刘水玉,伞景辉,等. 甘露聚糖肽致急性过敏性休克救治体会[J]. 临床合理用药,2018,11(1):131-132.
- [15] 金淑君,赵艳. 甘露聚糖肽注射液致过敏性休克[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(3):189-190.
- [16] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 重庆:重庆出版社,2009:1014.
- [17] 王静,陈伯华,吉顺莉,等. 专项点评干预对我院辅助用药合理应用的影响[J]. 实用药物与临床,2018,21(5):573-577.

(收稿日期:2020-03-25;修回日期:2020-06-11)

洛匹那韦/利托那韦(LPV/r=4:1)为复方制剂,于2000年由美国食品药品监督管理局首次批准上市,2011年在我国作为人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂上市,用于与其他抗反转录病毒药物联合治疗 HIV 感染。洛匹那韦(LPV)通过抑制蛋白酶和阻止蛋白在感染细胞中的分裂而阻止 HIV 病毒复制,从而导致病毒体功能丧失^[1],其几乎全部由细胞色素 P450 酶系 CYP3A 代谢,单用血药浓度会迅速下降;利托那韦(RTV)不仅是蛋白酶抑制剂,还是强效 CYP3A 酶抑制剂,可抑制 LPV 在体内的代谢,提高该药的血药浓度。与单用 LPV 相比,400 mg LPV 与 100 mg RTV 联用可使 LPV 血药浓度时间-曲线下面积增加 100 倍^[2]。新型冠状病毒属 β 属病毒,与 2003 年的严重呼吸急性综合征(SARS)病毒基因组序列有 80% 的相似度^[3]。由此可推测,对 SARS 病毒有效的治疗方案可能对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)也有效。LPV 通过插入到 SARS 病毒的蛋白,抑制其复制而发挥抗病毒作用。基于既往研究的快速系统评价结果发现,早期应用 LPV/r 降低了 SARS 患者的病死率,对于控制治疗后期并发症具有重要意义^[4]。国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合发布的试行第三版至试行第七版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》^[5-9]均提出,可试用 LPV/r 治疗 COVID-19。但 LPV/r 的药品不良反应(ADR)发生率较高,成为部分患者使用的限制因素,其 ADR 表现为腹泻、恶心呕吐、三酰甘油(TG)升高、胆红素血症、肝药酶升高、皮疹等。为探讨 LPV/r 致 ADR 的规律和特点,本研究中回顾性分析我院 2020 年 1 月 1 日至 3 月 15 日使用 LPV/r 的 14 例 COVID-19 患者的临床资料,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院 2020 年 1 月 1 日至 3 月 15 日接受洛匹那韦利托那韦片(商品名克力芝, Abbvie Deutschland GmbH & CO. KG, 进口药品注册证号 H20170213, 规格为每片含 LPV 200 mg、RTV 50 mg)治疗出院的 14 例 COVID-19 住院患者的临床资料。其中, COVID-19 普通型 13 例, COVID-19 轻型 1 例, 均规律服药, 1 次 2 片, 1 日 2 次。

1.2 ADR 评价方法及标准

根据 2011 年原国家食品药品监督管理局《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[10](以下简称《办法》)中的关联性评价标准,对发生 ADR 的病例进行关联性评价,将关联性评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的病例纳入统计,并根据 ADR 分类评价标准,分别统计新的、严重的 ADR 病例。

1.3 统计学处理

采用 Excel 软件统计、分析与归纳总结 14 例患者在院期间的一般情况、用药情况、ADR 临床表现、实验室检查、ADR 处理及其转归等。

2 结果

2.1 患者一般资料

14 例使用 LPV/r 的患者中有 12 例发生 ADR,均为已知 ADR 类型,其出现与用药有合理的时间关系,停药后 ADR 均消失或减轻,无停药后再次使用 LPV/r 的数据。根据 ADR 因果关系判断标准^[10],12 例患者关联性评价结果为“很可能(100%)”。ADR 发生率为 85.71% (12/14)。12 例 ADR 患者的年龄为 19~76 岁,平均(41.58±14.52)岁,41~50 岁患者的 ADR 发生率最高。详见表 1。12 例患者的用药疗程为 3~20 d,平均(13.8±4.45)d,疗程超过 10d 的患者占 83.33% (10/12),不超过 10d 的患者占 16.67% (2/12)。

表 1 不同年龄、性别患者 ADR 发生情况[例(%)]

Tab. 1 Incidence of ADR in patients with different ages and genders [cases(%)]

年龄	男	女	合计
<20 岁	0(0)	1(8.33)	1(8.33)
21~30 岁	0(0)	1(8.33)	1(8.33)
31~40 岁	2(16.67)	1(8.33)	3(25.00)
41~50 岁	4(33.33)	2(16.67)	6(50.00)
51~60 岁	0(0)	0(0)	0(0)
>60 岁	0(0)	1(8.33)	1(8.33)

2.2 ADR 累及系统/器官和临床表现

按照世界卫生组织《ADR 术语集累及系统/器官代码检索目录》^[11]分类,12 例患者 ADR 累及系统/器官包括皮肤及其附件损害、胃肠系统损害、肝胆系统损害、代谢和营养障碍。最常见的临床表现为高 TG 血症(27.78%),其次分别为腹泻(19.44%)、胆红素血症(13.89%)、恶心呕吐(11.11%)、肝药酶升高(11.11%)等。根据药品说明书和《办法》中的分类评价标准,未出现严重和新的 ADR。详见表 2。

2.3 ADR 临床表现

ADR 构成比≥10% 患者的临床表现包括高 TG 血症、腹泻、胆红素血症、肝药酶升高和恶心呕吐。其中,胆红素血症患者的平均年龄最小(19 岁),腹泻患者的平均年龄最大(76 岁);恶心呕吐患者的平均 ADR 发生时间最短(2 例患者在用药后第 2 天出现),高 TG 血症患者的平均 ADR 发生时间最长(1 例患者在用药 10 d 后出现)。详见表 3。

2.4 ADR 处理及其转归

ADR 处理包括停药、药物干预、停药并药物干预。

表2 ADR累及系统/器官和临床表现($n=36$)

Tab. 2 The involved systems/organs and clinical manifestations of ADR($n=36$)

累及系统/器官	临床表现	发生例次	构成比(%)
代谢和营养障碍	高TG血症	10	27.78
	高胆固醇血症	1	2.78
胃肠系统损害	腹泻	7	19.44
	恶心呕吐	4	11.11
	腹痛	3	8.33
肝胆系统损害	胆红素血症	5	13.89
	肝药酶升高	4	11.11
皮肤及其附件损害	皮疹	2	5.56
合计		36	100.00

注:由于同一患者的ADR可能累及多个系统/器官,存在多种临床表现,故例次大于病例数。

Note: ADRs of the same patient may involve multiple systems/organs and have multiple clinical manifestations, so the number of cases are more than that of patients.

表3 ADR构成比 $\geq 10\%$ 患者的基本情况($n=36$)

Tab. 3 General data of patients with ADR constituent ratio $\geq 10\%$ ($n=36$)

临床表现	构成比(%)	平均年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	平均ADR发生时间($\bar{X} \pm s$, d)
高TG血症	27.78	44.22 $\pm$ 14.40	6.55 $\pm$ 1.50
腹泻	19.44	49.80 $\pm$ 14.37	2.80 $\pm$ 3.11
胆红素血症	13.89	37.00 $\pm$ 12.68	4.40 $\pm$ 2.06
恶心呕吐	11.11	40.75 $\pm$ 20.80	2.00 $\pm$ 1.00
肝药酶升高	11.11	44.00 $\pm$ 20.35	6.50 $\pm$ 2.96

12例患者中,10例患者在出院前治愈或好转,2例患者在出院时血浆TG仍高于正常值,无转归数据;超过1/2的患者在10d内治愈或好转。本研究中,药物干预包括胰酶肠溶片、蒙脱石散、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、硫酸铝、法莫替丁、泮托拉唑、肝苏颗粒、非诺贝特;ADR转

表4 ADR处理及其转归情况($n=12$)

Tab. 4 Treatment and outcome of ADR($n=12$)

ADR处理情况	转归时间	例数(例)	占比(%)
仅停药	<10 d	1	8.33
	10~20 d	1	8.33
	-	1	8.33
仅药物干预	<10 d	0	0
	10~20 d	1	8.33
	-	1	8.33
停药并药物干预	<10 d	6	50.00
	10~20 d	0	0
	20~30 d	1	8.33

注:-为无数据。

Note: - indicates no data.

归时间指从采取措施干预到ADR转归的好转时间^[10](包括实验室检查指标恢复正常或临床表现好转并稳定)。详见表4。

2.5 联合用药情况

12例患者中,1例患者仅使用LPV/r单药治疗,2例患者联用1种药物,1例患者联用2种药物,1例患者联用3种药物,7例患者联用4种及以上药物,最多联用8种药物;联用最多的药物为抗感染药物。详见表5。因LPV/r的使用与描述的ADR出现有合理的时间关系,且符合该药已知的ADR类型,停药后ADR消失或减轻,故虽联用多种药物,但根据ADR关联性评价^[13],判定为LPV/r所致ADR。

3 讨论

3.1 患者因素

由于收集到的ADR病例数较少,本研究结果并不能得出LPV/r致ADR发生的人群特点。本研究中12例患者平均用药疗程为(13.8 $\pm$ 4.45)d,1例患者甚至

表5 患者联合用药情况($n=47$)

Tab. 5 Combination therapy for patients with ADR($n=47$)

联用药物类别 ^[12]	例次	构成比(%)	药品名称(例次)
抗感染药物	19	40.43	莫西沙星(5),左氧氟沙星(2),头孢曲松(2),万古霉素(1),哌拉西林钠他唑巴坦钠(1),耐诺沙星(1),利奈唑胺(1),干扰素(6)
中枢神经系统用药	2	4.26	阿普唑仑(1),唑吡坦(1)
心血管系统用药	2	4.26	厄贝沙坦(1),氨氯地平(1)
呼吸系统用药	13	27.67	氨溴索(3),复方甘草合剂(4),余甘子喉片(3),呋麻滴鼻液(2),鱼肝油滴鼻液(1)
泌尿系统和生殖系统用药	1	2.13	非布司他(1)
消化系统用药	1	2.13	特利加压素(1)
激素及其有关药物	6	12.77	甲泼尼龙(5),胰岛素(1)
维生素类、营养类、酶制剂及调节水、电解质和酸碱平衡药	3	6.38	维生素C(1),氯化钾口服液(1),复合维生素B(1)

注:因患者同时联用多种药物,故例次大于病例数。

Note: The number of cases is more than that of patients because the patients use multiple drugs at the same time.

用药 20 d, 使用 LPV/r 的 ADR 发生率为 85.71%。余爱荣等^[3]报道的中位疗程为 6 d, ADR 发生率为 27.8%。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》试行第六版^[8]和试行第七版^[9]均建议, LPV/r 使用疗程不超过 10 d, 故推测本研究中 ADR 发生率较高可能与疗程过长有关。12 例患者平均年龄为 (41.58 ± 14.52) 岁, 高发人群集中在 41~50 岁, 可能与该疾病确诊患者年龄集中在 40~60 岁^[14]、平均用药年龄为 (47.67 ± 16.20) 岁^[4] 相关。男女比例为 1:1, 提示 ADR 发生率与性别无关。随着年龄的增长, 肝、肾、心脏及骨髓造血功能下降, 均会增加老年患者 ADR 的发生率, 且停药后转归较慢, 故老年患者用药时必须严格遵照药品说明书用药, 且应密切监护, 出现不适应立即进行药物干预或停药。

3.2 ADR 类型

代谢和营养障碍: LPV/r 引起的高 TG 血症多在用药后 2 周内发生^[13]。本研究中平均发生时间为 (6.55 ± 1.50) d, 最长的 1 例在用药后第 12 天出现。一项 RTV 对血脂水平影响的随机对照试验^[13]发现, 使用低剂量的 RTV 联合 LPV 等蛋白酶抑制剂引起的高脂血症比单用蛋白酶抑制剂更常见。使用 LPV/r 出现高 TG 血症可能大部分与 RTV 相关。因此, 推测其最可能的原因是由于极低密度脂蛋白及其残粒(颗粒更小的极低密度脂蛋白)增多。LPV 等蛋白酶抑制剂可能也与 TG 增加有直接关系^[15]。在使用 LPV/r 前, 建议先检测脂质基线水平, 当基线 TG > 15.8 mmol/L、总胆固醇(TC) > 31.3 mmol/L 时, 不建议使用 LPV/r^[16], 故治疗过程中应密切监护血脂尤其是 TG 的变化, 若出现异常应及时处理。

肝胆系统损伤: LPV/r 引起的肝胆系统损伤多在 1~8 周内发生^[17]。本研究中胆红素血症平均发生时间为 (4.40 ± 2.06) d, 肝药酶升高为 (6.50 ± 2.96) d。《肝毒性: 药物性肝损伤的临床和研究信息》^[18]详细描述了蛋白酶抑制剂的肝毒性主要有 4 种表现形式, 包括肝药酶、转氨酶、碱性磷酸酶等轻中度升高; 胆红素轻度升高、黄疸; 急性肝损伤, 通常有自限性; 慢性乙型或丙型肝炎恶化。产生原因可能是 LPV/r 主要由细胞色素 P450 系统代谢, 可能产生了毒性中间产物。RTV 还是肝药酶抑制剂, 可影响其他经肝药酶代谢的药物而产生毒性中间产物。肝毒性一般在停药后 1~2 个月即可恢复, 再次用药可能会复发。LPV/r 可加重乙型或丙型肝炎患者的病情, 甚至出现急性肝衰竭或终末期肝病, 应慎用。

胃肠系统损伤: LPV/r 较其他蛋白酶抑制剂更易引起胃肠系统损伤^[18]。一项对 92 例使用蛋白酶抑制剂治疗的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的随访研究发现, LPV/r 引起的腹泻是用药初期停药的主要原因^[19]。

本研究中腹泻平均发生时间为 (2.80 ± 3.11) d。药源性腹泻的可能原因包括胃肠道防御系统改变、肠道正常生理功能紊乱、肠道黏膜损伤及吸收不良。急性腹泻常为自限性, 常在停药数天后停止, 但严重腹泻对患者生活质量影响较大, 可通过药物干预尽快改善, 以提高患者用药依从性。

3.3 ADR 处理及转归

12 例患者 ADR 的处理包括停药、药物干预、暂时观察及停药并药物干预, 超过 1/2 的患者在 10 d 内治愈或好转。本研究中停药并药物干预的 7 例患者中有 6 例在 10 d 内好转, 而仅停药或药物干预的 5 例患者中仅 1 例在 10 d 内好转。可见, 停药并积极药物干预对 ADR 较快转归有帮助, 但纳入例数太少, 缺乏准确性。LPV/r 引起的高 TG 血症、胆红素血症、肝药酶升高、腹泻、恶心呕吐等都是自限性的, 若短时间使用, 停药后可逐渐恢复正常水平^[14, 17, 20], 但用药期间持续腹泻、恶心呕吐对患者生活质量影响较大, 为提高患者用药依从性, 建议用药对症治疗。

3.4 联合用药

联合用药是导致患者发生 ADR 的重要因素之一。联用种类越多, 药物间发生相互作用的可能性越大, ADR 发生概率也增大^[21]。本研究中 91.67% 的患者存在联合用药现象, 与抗感染药联用的构成比达 40.43%。6 例患者联用 α -干扰素抗病毒治疗, 6 例患者 LPV/r 单药抗病毒治疗, 与《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[8]中建议不同时使用 3 种及以上抗病毒药物相符。一项随机双盲交叉对照试验^[22]发现, 小剂量 RTV(200 mg)使 1 mg 阿普唑仑的清除率降至单用阿普唑仑的 41%, 半衰期($t_{1/2}$)延长了 2.3 倍, 提示应避免联用 2 种药物。阿普唑仑主要经 CYP3A4 代谢, 而 RTV 是 CYP3A 酶的强抑制剂, 两者联用时阿普唑仑血药浓度升高, 可能出现严重的中枢神经系统抑制(过度镇静和呼吸抑制)。因此, 临床用药过程中应密切关注 LPV/r 的联合用药情况, 尤其是与依赖 CYP3A 代谢且治疗窗口较窄的药物联用时。

3.5 合理用药建议

目前尚无治疗 COVID-19 的确切药物, 国家卫生健康办公厅和国家中医药管理局办公室联合发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[9]中推荐可试用的抗病毒药物仅有 α -干扰素、LPV/r、利巴韦林(与 α -干扰素或 LPV/r 联合使用)、磷酸氯喹和阿比多尔。LPV/r 在 COVID-19 治疗过程中的安全性与有效性^[23]也得到认可, 但其 ADR 引起了临床重视。医师和药师应加强 ADR 监测, 严格掌握禁忌证与药物

相互作用规律,明确患者基础疾病史、用药史及 ADR 发生史,观察患者的临床表现,定期复查血脂水平、肝功能等指标,发生 ADR 后及时处理,控制用药疗程,制订最佳治疗方案,以保障安全、合理用药。但本研究中样本量较少,后续将进一步收集病例并加以分析,为 COVID-19 的安全、有效治疗提供参考。

参考文献

- [1] OLDFIELD V, PLOSKER GL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection[J]. *Drugs*, 2006, 66(9): 1275-1299.
- [2] OWENS DR, BAILEY TS, FANELLI CG, et al. Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec (100, 200 U/mL) and insulin glargine (100, 300 U/mL) - a review of evidence and clinical interpretation[J]. *Diabetes & Metabolism*, 2019, 45(4): 330-340.
- [3] 余爱荣, 范星, 赵燕, 等. 洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性[J]. *医药导报*, 2020, 39(5): 628-632.
- [4] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2): 182-186.
- [5] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版) [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbce1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
- [6] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-03-20]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengeku/2020-01/28/5472673/files/0f96c10cc09d4d36a6fa9f0b42d972b.pdf>.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-20]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengeku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf>.
- [8] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [9] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhegcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/c3e6945832a438eaae15350a8ce964.pdf>.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号) [EB/OL]. (2011-05-04) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zwgk/wlwl/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
- [11] AUNG AK, TANG MJ, ADLER NR, et al. Adverse drug reactions reported by healthcare professionals: reaction characteristics and time to reporting[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(10): 1332-1339.
- [12] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第17版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 34-997.
- [13] PURNELL JQ, ZAMBON A, KNOPP RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects[J]. *AIDS*, 2000, 14(1): 51-57.
- [14] 梁继仁, 韦松华, 钱秀芳, 等. 14例新型冠状病毒肺炎病例流行病学和临床特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3): 245-249.
- [15] GUTIÉRREZ F, PADILLA S, NAVARRO A, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens[J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(5): 594-600.
- [16] MARTÍNEZ E, DOMINGO P, GALINDO MJ, et al. Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(7): 1017-1023.
- [17] FONTANA RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 914-928.
- [18] ORKIN C, DEJESUS E, KHANLOU H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial[J]. *HIV Medicine*, 2013, 14(1): 49-59.
- [19] BERNAL F, VÁSQUEZ P, GIADALAH C, et al. Incidence of adverse drug reactions in patients initiating or changing antiretroviral therapy[J]. *Revista Chilena De Infectología: Órgano Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología*, 2013, 30(5): 507-512.
- [20] KIM MJ, KIM SW, CHANG HH, et al. Comparison of antiretroviral regimens: adverse effects and tolerability failure that cause regimen switching[J]. *Infection & Chemotherapy*, 2015, 47(4): 231-238.
- [21] 郭洁茹, 张锦文, 赵丽. 1071例利巴韦林不良反应/事件分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(4): 245-249.
- [22] GREENBLATT DJ, WRIGHT CE, MOLTKE LLV, et al. Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(3): 237-247.
- [23] 刘颖, 苏娜, 沈超, 等. 洛匹那韦/利托那韦用于病毒感染性疾病的有效性和安全性文献分析[J]. *医药导报*, 2020, 39(5): 621-627.

(收稿日期: 2020-05-05)