

# 新型冠状病毒肺炎合并肿瘤患者使用 抗病毒药物的药学监护策略

黄佳<sup>1</sup> 边原<sup>2</sup> 王浩<sup>1</sup> 钟薇<sup>1</sup> 陈岷<sup>2</sup>

(1. 成都市新都区人民医院药剂科 成都 610500; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 电子科技大学附属医院药学部, 个体化药物治疗四川省重点实验室)

**摘要** 为探讨治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的抗病毒药物在肿瘤患者中应用的药学监护策略,临床药师查阅相关文献资料,深度分析《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中推荐的抗病毒药物与抗肿瘤药物之间的药品不良反应(ADR)和药动学相互作用,提出了在 COVID-19 合并肿瘤患者中合理使用抗病毒药物的建议,旨在确保特殊人群的用药安全。

**关键词** 新型冠状病毒肺炎;抗病毒药物;抗肿瘤药物;药学监护

**中图分类号:**R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)06-0433-06

## Pharmaceutical Care Strategy for Corona Virus Disease 2019 Patients with Cancer Using Antiviral Drugs

Huang Jia<sup>1</sup>, Bian Yuan<sup>2</sup>, Wang Hao<sup>1</sup>, Zhong Wei<sup>1</sup>, Chen Min<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Xindu District People's Hospital of Chengdu, Sichuan Chengdu 610500, China; 2. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China

**ABSTRACT** To discuss the pharmaceutical care strategy for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patients with cancer using antiviral drugs, clinical pharmacists consulted relevant literature and analyzed in depth the adverse reactions and pharmacokinetic interaction between antiviral drugs recommended in the *Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (the 7th Tentative Version)* and anti-tumor drugs. A reasonable proposal is put forward to use antiviral drugs in patients with COVID-19 combined tumors, which is aimed at ensuring the safety of drug use in special populations.

**KEY WORDS** Corona Virus Disease 2019; Antiviral; Antitumor drug; Pharmaceutical care

目前,新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)疫情在全球范围内不断蔓延,已被 WHO 定义为大流行病<sup>[1]</sup>,而合并基础疾病是 COVID-19 患者死亡最重要的危险因素之一<sup>[2]</sup>。肿瘤患者由于免疫力低下、器官功能储备不足和合并多种并发症等,已成为 COVID-19 的高危人群。2020 年 2 月 14 日,《柳叶刀肿瘤》杂志发表了一项关于 COVID-19 合并肿瘤患者的危险分析评估数据,结果显示在 1 590 例 COVID-19 感染病例中,有 18 例患者有肿瘤病史,超过 1%,高于中国的总体肿瘤发病率 0.3%;与非肿瘤患者相比,肿瘤患者感染 COVID-19 后,发生重症的风险更高,且预后更差<sup>[3]</sup>。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》[以下简称“方案(第七版)”,目前可尝试使用洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r)、磷酸

氯喹(以下简称“氯喹”)、利巴韦林、 $\alpha$ -干扰素(interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )和阿比多尔等药物进行积极抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。然而,这些抗病毒药物和抗肿瘤药物具有多个相似的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),且存在药物相互作用,这不仅会影响临床诊治进程,还对患者的生命安全构成极大威胁。为保证 COVID-19 合并肿瘤患者这一特殊人群的用药安全,药学监护就显得十分重要。本文对抗病毒药物与抗肿瘤药物的 ADR 以及药动学相互作用进行一一阐述,提出 COVID-19 合并肿瘤患者使用抗病毒药物的药学监护策略。报道如下。

### 1 LPV/r 的药学监护

LPV/r 是洛匹那韦与利托那韦组成的复方制剂,属于抗逆转录病毒蛋白酶抑制药,主要用于治疗

**基金项目:**国家临床药学重点专科建设项目(编号:30305030698);四川省教育厅四川省基层卫生事业发展研究中心课题(编号:SWFZ15-Y-29);四川省人民医院科研基金(编号:2016LY04);成都药学会赞助药学科研基金(编号:201918,201919)

**通讯作者:**陈岷 Tel:(028)87393405 E-mail: bear\_min@163.com

人类免疫缺陷病毒感染。LPV/r 对严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 的临床研究结果,以及新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2) 与 SARS 冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome corona virus, SARS-CoV) 序列上的高度相似性,为 LPV/r 治疗 COVID-19 提供了科学依据<sup>[5]</sup>。

### 1.1 LPV/r 与抗肿瘤药物的 ADR

LPV/r 常见的 ADR 为腹泻、恶心、呕吐、高三酰甘油血症、高胆固醇血症。有报道称,LPV/r 与环磷酰胺、多柔比星和依托泊苷联用时,其相关的中性粒细胞减少和需住院治疗的感染发生率显著增高<sup>[6]</sup>;与长春碱合用后,出现了严重的消化道反应、骨髓抑制和肾功能衰竭<sup>[7]</sup>。LPV/r 与抗肿瘤药物联用可增加多种 ADR 的发生风险。

### 1.2 LPV/r 与抗肿瘤药物的药物相互作用

LPV/r 与抗肿瘤药物的联合应用可通过作用细胞色素 P450 家族 (CYP450) 酶系代谢途径和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer-related protein, BCRP) 等转运蛋白以介导药物暴露量的变化,从而改变药物和/或其活性代谢产物的安全性和有效性特征<sup>[8]</sup>。LPV/r 主要经肝脏代谢转化,利托那韦是 CYP3A4 的强效抑制药,对 P-gp 和 BCRP 也有一定的抑制作用<sup>[9]</sup>。有文献报道,利托那韦可使多西他赛的血药浓度升高 6.9 倍<sup>[10]</sup>,将厄洛替尼的代谢抑制 4.2 倍<sup>[11]</sup>;当 LPV/r 与伊立替康合用后,其活性代谢产物 SN38 的 AUC 利用率提高了 204%<sup>[12]</sup>;而与 CYP3A4 强效诱导药恩杂鲁胺合用后,其清除率增加,抗病毒敏感性降低和耐药风险增加<sup>[13]</sup>。LPV/r 与抗肿瘤药物的药动学相互作用具体见表 1。

## 2 氯喹的药学监护

氯喹是一种被广泛使用的抗疟疾和自身免疫性疾病药物。最近的研究发现氯喹可通过增加病毒/细胞融合所需的内体 pH 值来阻断病毒感染,并可干扰 SARS-CoV 细胞受体的糖基化,在细胞水平上明显抑制 SARS-CoV-2<sup>[16]</sup>。

### 2.1 氯喹与抗肿瘤药物的 ADR

安全性方面,氯喹除有头痛、食欲减退、恶心呕吐、腹痛等一般的 ADR 外,还有心脏骤停、眼部病变和椎体外系反应等较为严重的 ADR。有文献报道,除蒽环类传统抗肿瘤药物外,氯喹与克唑替尼、吉非

替尼、培唑帕尼和维莫非尼等新型抗肿瘤药物联用均可显著增加 QT 间隔延长的风险<sup>[17]</sup>;其类似药物羟氯喹在同时接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者中发生视网膜毒性风险可增加 5 倍,且视网膜毒性与他莫昔芬的累积摄入量密切相关<sup>[18]</sup>。考虑氯喹的消除半衰期长达 20 ~ 60 d,临床药师建议无论是用药过程中还是用药后相当长的一段时间内,医生都应给予应用氯喹的肿瘤患者密切监控和关注,以减少 ADR 的发生。

### 2.2 氯喹与抗肿瘤药物的药物相互作用

氯喹进入人体后,广泛分布于组织和器官中,在肾脏和肝脏清除,CYP3A4 和 CYP2D6 是其代谢的两个主要亚型,因此能与经 CYP3A4 和 CYP2D6 代谢或为底物的抗肿瘤药物发生药动学相互作用<sup>[19]</sup>。研究发现,氯喹可使甲氨蝶呤的 AUC 降低 28%<sup>[20]</sup>。氯喹和抗肿瘤药物的药动学相互作用具体见表 2。

## 3 利巴韦林的药学监护

利巴韦林属于嘌呤核苷酸类似物,主要用于严重呼吸道合胞病毒感染以及与干扰素联合使用治疗丙型肝炎。目前,关于利巴韦林的作用机制尚未完全阐明。熊培等<sup>[22]</sup>基于既往的抗冠状病毒治疗,肯定了利巴韦林治疗 COVID-19 的有效性和安全性。

### 3.1 利巴韦林与抗肿瘤药物的 ADR

利巴韦林最主要的 ADR 为溶血性贫血、心脏损害和生殖毒性等。有报道称,利巴韦林与具有血液毒性的抗肿瘤药物如巯嘌呤联用可显著增加骨髓抑制发生的风险<sup>[23]</sup>。

### 3.2 利巴韦林与抗肿瘤药物的药物相互作用

利巴韦林在血液中主要附集于红细胞,通过三磷酸盐形式进行代谢,经肾脏完全消除,因几乎不经 CYP450 酶系代谢,故不影响其他抗肿瘤药物的肝代谢<sup>[24]</sup>。

## 4 IFN- $\alpha$ 的药学监护

IFN- $\alpha$  参与病毒感染的先天免疫应答,还有一定的抗肿瘤和免疫调节作用,主要用于治疗肝炎、白血病和黑色素瘤等疾病,也被推荐用于 COVID-19 的治疗<sup>[4,25]</sup>。

### 4.1 IFN- $\alpha$ 与抗肿瘤药物的 ADR

IFN- $\alpha$  的 ADR 严重程度和持续时间与给药途径之间存在密切关系<sup>[26]</sup>。在临床治疗中,IFN- $\alpha$  主要是经皮下、肌内或静脉给药,而方案 (第七版) 中推荐雾化吸入给药<sup>[4]</sup>。虽理论上雾化吸入给药的 IFN- $\alpha$  相对生物利用度较低,ADR 较少,但因其需要特殊的雾化装置并伴有感染风险,同时我国目前上

表 1 LPV/r(A)和抗肿瘤药物(B)的药动力学相互作用<sup>[14,15]</sup>

抗肿瘤药物	相互作用机制	风险等级	相互作用结果	药学监护策略
恩美曲妥珠单抗	CYP3A4	X	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应延长两者的给药间隔,密切监测 ADR,如心脏毒性、肝毒性等
达拉非尼	CYP3A4	X	B 暴露 ↑	避免联用,如必须联用,应密切监测 ADR,如高血压、高血糖、皮疹等
依维莫司	CYP3A4	X	B 暴露 ↑	避免联用;必须联用 B 应减量至 2.5mg · d <sup>-1</sup> ,如果耐受可增加至 5mg · d <sup>-1</sup>
伊立替康	CYP3A4	X	B 活性产物暴露 ↑	避免联用
拉帕替尼	CYP3A4	X	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,B 剂量减至 500mg · d <sup>-1</sup>
哌柏西利	CYP3A4	X	B 暴露 ↑	避免联用;必须联用时,B 减量至 75mg · d <sup>-1</sup>
培唑帕尼	CYP3A4,BCRP、P-gp	X	B 暴露 ↑	避免联用;必须联用时,B 减量至 400mg · d <sup>-1</sup>
阿法替尼	P-gp	D	B 暴露 ↑	密切监测 ADR,如果不耐受,则将 B 减至 10 mg · d <sup>-1</sup> ,或者延长给药间隔时间
阿昔替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,B 剂量减少 50%
塞瑞替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,B 剂量减少 1/3,取最接近 150mg 的整数倍剂量
达沙替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应减少 B 剂量,密切监测 ADR,如心血管和胃肠道反应等
多西他赛	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应 B 剂量减少 50%,密切监测 ADR,如肝功能损害、中性粒细胞减少症、过敏反应等
多柔比星	CYP3A4、P-gp	D	B 暴露 ↑	避免联用
厄洛替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,可依据患者情况降低 B 剂量
恩杂鲁胺	CYP3A4	D	A 暴露 ↓	避免联用
尼洛替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应降低 B 剂量(耐药或不耐药的 Ph+CML 患者将 B 剂量降低至 300mg · d <sup>-1</sup> ,新诊断为慢性期的 Ph+CML 患者降低至 200 mg · d <sup>-1</sup> )
奥拉帕利	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应降低 B 剂量(片剂:100mg bid;胶囊剂:150mg bid),密切监测 ADR,如心血管反应、中枢神经系统症状、泌尿生殖系统异常等
紫杉醇	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用,如必须联用,应密切监测 ADR,如过敏反应、骨髓抑制、神经病变等
芦可替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	调整给药方案,B 每日总剂量应减少约 50%
舒尼替尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用;如必须联用,应降低 B 剂量(GIST 或 RCC:37.5mg · d <sup>-1</sup> ;pNET:25mg · d <sup>-1</sup> ),密切监测疗效和 ADR,如肝毒性、高血压、出血、手足综合征、QT 间期延长等
他莫昔芬	CYP3A4	D	B 活性产物暴露 ↓	避免联用,如必须联用,应观察疗效并密切监测 ADR
维莫非尼	CYP3A4	D	B 暴露 ↑	避免联用
长春新碱	CYP3A4、P-gp	D	B 暴露 ↑	密切监测 ADR,如骨髓抑制和神经毒性反应等
硼替佐米	CYP3A4	C	B 暴露 ↑	密切监测 ADR,如不耐受,可考虑减少 B 剂量
依托泊苷	P-gp	C	B 暴露 ↑	密切监测 ADR,如骨髓抑制和胃肠道反应等
异环磷酰胺	CYP3A4	C	B 活性产物暴露 ↓	观察疗效,密切监测 ADR,如泌尿系统损伤、感染和黏膜炎等
甲氨蝶呤	P-gp	C	B 暴露 ↑	密切监测 ADR,如骨髓抑制等

注:风险等级:X类(禁用),D类(危及生命或严重疾病可使用),C类(利大于弊方可使用),B\*类(较安全),A\*类(安全);↑:升高,↓:下降;Ph+CML:慢性髓性白血病,GIST:胃肠道间质瘤,RCC:肾细胞癌,pNET:胰腺神经内分泌肿瘤。

表 2 氟喹(A)和抗肿瘤药物(B)的药动力学相互作用<sup>[14,21]</sup>

抗肿瘤药物	相互作用机制	风险评级	相互作用结果	药学监护策略
阿比特龙	CYP2D6	D	A 暴露 ↑	尽量避免联用,如无法避免,应密切监测中毒症状/体征,如心脏毒性、视毒性等
达克替尼	CYP2D6	D	A 暴露 ↑	尽量避免联用
达拉非尼	CYP3A4	D	A 暴露 ↓	寻求 A 的替代品,如必须联用,应密切监测 A 的临床效果
恩杂鲁胺	CYP3A4	D	A 暴露 ↓	尽量避免联用
伊马替尼	CYP2D6	C	A 暴露 ↑	密切监测 ADR,如心脏毒性、视毒性等
劳拉替尼	CYP3A4	C	A 暴露 ↓	在开始或停止、增加或降低 B 剂量,应监测 A 的治疗效果变化
尼洛替尼	CYP3A4	C	A 暴露 ↑	在开始给药前、开始给药后 7d 以及之后时间里定期进行心电图检查以监测 QTc
哌柏西利	CYP3A4	C	A 暴露 ↑	密切监测 ADR,如心脏毒性、视毒性等
他莫昔芬	/	C	A 毒性 ↑	密切监测 A 的 ADR,如视网膜毒性
甲氨蝶呤	/	B*	B 暴露 ↓	在开始或停止、增加或降低 A 剂量,应监测 B 的治疗效果变化
依维莫司	CYP3A4	B*	A 暴露 ↑	无需特别监测

注:风险等级:X类(禁用),D类(危及生命或严重疾病可使用),C类(利大于弊方可使用),B\*类(较安全),A\*类(安全);↑:升高,↓:下降。

市的所有 IFN- $\alpha$  制剂中只有两种雾化剂型,均用于皮肤单纯疱疹,并无 COVID-19 的适应证,故此为超说明书用药,应加强管理。基于前期 IFN- $\alpha$  对 SARS 和 MERS 的临床相关报道都是皮下或肌内注射<sup>[27,28]</sup>,因此本文将皮下或肌内注射所导致的 ADR 作为其雾化吸入给药途径的重要参考,与抗肿瘤药物的常见 ADR 具体见表 3。

#### 4.2 IFN- $\alpha$ 与抗肿瘤药物的药物相互作用

IFN- $\alpha$  可能会通过降低肝内微粒体 CYP450 的活性影响氧化代谢过程,但因其不是肝代谢的底物,故对其他药物的肝脏代谢没有直接的诱导或抑制作用<sup>[24]</sup>,临床上也未见其与抗肿瘤药物产生相互作用的报道。

### 5 阿比多尔的药学监护

阿比多尔是一种具有免疫增强作用的非核苷类

广谱抗病毒药物,主要用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染。目前针对 SARS-Cov-2 的疗效和安全性研究还在进行当中。

#### 5.1 阿比多尔与抗肿瘤药物的 ADR

阿比多尔主要的 ADR 为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高等,其与抗肿瘤药物的常见 ADR 具体见表 3。

#### 5.2 阿比多尔与抗肿瘤药物的药物相互作用

阿比多尔口服给药后迅速被胃肠道吸收,有较强的组织亲和性,消除半衰期 25 h。CYP3A4 是参与阿比多尔代谢的主要亚型,理论上其与 CYP3A4 抑制药或诱导药之间可能存在相互作用<sup>[29]</sup>,但目前关于阿比多尔与抗肿瘤药物相互作用的临床研究资料较少,还需要临床进一步的观察研究。

本文将用于治疗 COVID-19 的抗病毒药物与抗肿瘤药物共有的常见 ADR 汇总,见表 3。

表 3 抗病毒药物与抗肿瘤药物共有的常见药品不良反应<sup>[14,15,21,30-32]</sup>

ADR	抗病毒药物	抗肿瘤药物	药学监测
血液学毒性	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN- $\alpha$	顺铂、卡铂、奥沙利铂、紫杉醇、环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷、长春碱、伊立替康、多柔比星、吉西他滨、甲氨蝶呤、伊马替尼、舒尼替尼、西达本胺、伊沙佐米、芦可替尼、哌柏西利、来那度胺、伊沙佐米、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、奥拉帕利等	定期监测血象,及时调整药物剂量或停药;贫血,必要时使用促红细胞生成素或输血;中性粒细胞减少,必要时使用 G-CSF、GM-CSF 等,降低感染风险;血小板减少,必要时使用 rhIL-11、rhTPO 或输血小板
超敏反应	LPV/r、氯喹、IFN- $\alpha$	卡铂、顺铂、环磷酰胺、胞嘧啶、紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶、多西他赛、重组人血管内皮抑制素、依维莫司、利妥昔单抗、曲妥珠单抗等	应在医务人员严密监控下进行;可预防性使用皮质类固醇和(或)抗组胺类药物,做好应急抢救准备;一旦发生,立即停药,评估患者的临床症状和体征
血糖异常	LPV/r、氯喹、IFN- $\alpha$	塞瑞替尼、依维莫司、特瑞普利单抗等	定期检测血糖,若出现精神错乱,困倦、口渴、尿频等征兆时,应立即联系医生
血脂异常	LPV/r	依维莫司等	检测基线血脂水平,并在治疗期间定期监测
食欲减退	LPV/r、利巴韦林	瑞戈非尼、仑伐替尼、依维莫司、唑喹替尼、尼洛替尼、西达本胺、特瑞普利单抗、奥拉帕利等	鼓励进食,必要时使用孕激素类药物、糖皮质激素,促动力药等增加食欲
神经病变	LPV/r、氯喹、IFN- $\alpha$	阿糖胞苷、甲氨蝶呤、丙卡巴嗪、氟尿嘧啶、长春碱类、顺铂、卡铂、奥沙利铂、紫杉醇、多西他赛、氟达拉滨、卡莫司汀、异环磷酰胺、硼替佐米、沙利度胺、伊沙佐米等	通过减少药物剂量或停药、早期发现和治理可防止永久性神经损伤
心脏异常	LPV/r、氯喹、IFN- $\alpha$	多柔比星、表柔比星、顺铂、依托泊苷、紫杉醇、环磷酰胺、氟尿嘧啶、环磷酰胺、异环磷酰胺、曲妥珠单抗、塞瑞替尼、阿帕替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、西达本胺等	有心脏危险因素或近期发生过心血管不良事件的患者,应密切监测生命体征和 LVEF;既往有 QT 间期延长病史、服用抗心律失常药物、心动过缓、电解质异常等患者,应定期进行心电图检查和血钾、血镁检测
高血压	LPV/r、IFN- $\alpha$	贝伐珠单抗、安罗替尼、瑞戈非尼、仑伐替尼、阿帕替尼、舒尼替尼、唑喹替尼、利妥昔单抗、培唑帕尼等	定期监测血压,目标血压应控制在 140/90mmHg 以下,必须使用降压药物控制时,最好选择 ACEI
腹泻	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN- $\alpha$ 、阿比多尔	甲氨蝶呤、紫杉醇、阿糖胞苷、伊立替康、氟尿嘧啶、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、伊马替尼、舒尼替尼、依维莫司、伊沙佐米、拉帕替尼、帕博利珠单抗、尼妥珠单抗、奥拉帕利等	轻度腹泻可以补充电解质,重度腹泻应静脉输液和补充电解质,同时应用洛哌丁胺、地芬诺酯等止泻药物
恶心/呕吐	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN- $\alpha$ 、阿比多尔	顺铂、卡莫司汀、环磷酰胺、多柔比星、表柔比星、达卡巴嗪、卡铂、阿糖胞苷、奥沙利铂、甲氨蝶呤、仑伐替尼、伊马替尼、依维莫司、伊布替尼、利妥昔单抗、西达本胺、奥拉帕利等	应根据抗肿瘤药物的致吐性强弱并同时结合患者特点合理选用 5-HT <sub>3</sub> 受体抑制剂、皮质类固醇激素、P 物质受体拮抗药等药物
肝功能异常	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN- $\alpha$ 、阿比多尔	环磷酰胺、链霉素、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、多柔比星、克唑替尼、瑞戈非尼、仑伐替尼、阿帕替尼、伊马替尼、舒尼替尼、卡瑞利珠单抗、培唑帕尼、吉非替尼、厄洛替尼、唑喹替尼、特瑞普利单抗、	密切监测肝功能;对合并基础肝病、既往抗肿瘤治疗中曾出现肝损伤,可酌情合用保肝药物

续表 3

ADR	抗病毒药物	抗肿瘤药物	药学监测
皮肤和皮下组织异常	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN-α	达可替尼、索拉非尼、伊马替尼、依维莫司、尼洛替尼、利妥昔单抗、信迪利单抗、沙利度胺、拉帕替尼、维莫非尼、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、西妥昔单抗、呋尼妥珠单抗、利妥昔单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗等	轻至中度皮肤毒性反应无需调整剂量,发生重度皮肤毒性反应者,应酌情减量
骨骼肌肉和结缔组织异常	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN-α	紫杉醇、阿来替尼、仑伐替尼、伊马替尼、尼洛替尼、奥拉帕利	必要时使用非甾体类抗炎药
生殖系统异常	LPV/r、利巴韦林、IFN-α	环磷酰胺、多柔比星、阿糖胞苷、长春碱、依托泊苷、顺铂、沙利度胺、维莫非尼、依维莫司等	接受治疗的患者和其性伴侣,应在治疗期间和治疗结束后一段时间内避免怀孕
疲乏	LPV/r、利巴韦林、IFN-α	索拉非尼、瑞戈非尼、仑伐替尼、舒尼替尼、依维莫司、呋喹替尼、伊马替尼、达沙替尼、伊布替尼、西达本胺、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、奥拉帕利等	治疗前告知患者治疗期间发生疲劳及疲劳加重的可能性,鼓励患者每日记录疲劳状况
眼部病变	LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN-α	吉非替尼、厄洛替尼、克唑替尼等	治疗中常规询问患者视力变化,若出现视力减退应减量或停用
肾脏功能异常	LPV/r、氯喹、IFN-α	顺铂、异环磷酰胺、丝裂霉素、甲氨蝶呤、卡铂、贝伐珠单抗、呋喹替尼、信迪利单抗等	监测肾脏功能,治疗时尽量给予水化
甲状腺功能异常	LPV/r、利巴韦林、IFN-α	仑伐替尼、舒尼替尼、呋喹替尼、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等	治疗期间密切监测甲状腺素及促甲状腺激素
口腔炎	LPV/r、IFN-α	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、阿霉素、放线菌素、丝裂霉素、博来霉素、长春碱类、依托泊苷、烷化剂、达可替尼、依维莫司、呋喹替尼等	鼓励患者采取如漱口、局麻药、软毛牙刷等预防措施,避免刺激性食物或饮料,保持良好的口腔卫生

注:G-CSF:粒细胞集落刺激因子,GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, rhIL-11:重组人白介素-11, rhTPO:重组人血小板生成素, LVEF:左心室射血分数, ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂。

6 小结

随着防控 COVID-19 的科学研究不断深入,关于 COVID-19 伴恶性肿瘤患者的药学监护越来越受到人们重视,但目前仍缺乏有关 COVID-19 伴恶性肿瘤的最佳用药指南,因此医师和临床药师之间的紧密合作对于确定最安全有效的用药方案至关重要。本文参考国内外相关研究资料,集中总结了方案(第七版)中 LPV/r、氯喹、利巴韦林、IFN-α 和阿比多尔等 5 种抗病毒药物与不同抗肿瘤药物之间叠加的 ADR,并较为详尽地分析了两类药物在药动学上的药物相互作用,制定出相关的药物监护策略,希望为 COVID-19 合并肿瘤的患者提供积极的临床指导,保证临床合理用药。

参 考 文 献

- World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020[EB/OL]. (2020-03-11)[2020-03-25] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases infected with COVID-19 pneumonia; a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China[J]. medRxiv, 2020. 02. 19. 20025239; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20025239>
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-

- CoV-2 infection: a nationwide analysis in China[J]. Lancet Oncology, 2020, 21(3): 335-337
- 国家卫生健康委办公厅. 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-19] <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
- Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273
- Bower M, Powles T, Stebbing J, et al. Potential antiretroviral drug interactions with cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(6): 1328-1330
- Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman’s disease [J]. Eur J Haematol, 2006, 76(3): 269-271
- Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, et al. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(2): 298-304
- Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV infection in patients with cancer receiving chemotherapy[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(1): 106-114
- Rudek MA, Chang CY, Steadman K, et al. Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure [J]. Cancer Chemoth Pharm, 2014, 73(4): 729-736
- Pillai VC, Venkataramanan R, Parise RA, et al. Ritonavir and efavirenz significantly alter the metabolism of erlotinib-

- an observation in primary cultures of human hepatocytes that is relevant to HIV patients with cancer[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2013, 41(10): 1843-1851
- 12 Corona G, Vaccher E, Sandron S, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(4): 601-606
  - 13 Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(10): 1057-1069
  - 14 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型冠状病毒药物临床应用指导原则(2019年版)的通知(国卫办医函[2019]896号)[EB/OL]. (2019-12-16) [2020-03-17] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201912/3922e93c3ef84c54879f36777db73568.shtml>
  - 15 Uptodate. Lopinavir and ritonavir: Drug information [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-17] [http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/lopinavir-and-ritonavir-drug-information?search=Lopinavir%20and%20ritonavir&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/lopinavir-and-ritonavir-drug-information?search=Lopinavir%20and%20ritonavir&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  - 16 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, 30(3): 269-271
  - 17 van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective [J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(8): 315-326
  - 18 Marmor MFM, Kellner UM, Lai TYYM, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1386-1394
  - 19 Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(4): 257-274
  - 20 Seideman P, Albertioni F, Beck O, et al. Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A possible mechanism of reduced hepatotoxicity[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(6): 830-833
  - 21 Uptodate. Chloroquine: Drug information [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-17] [http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/chloroquine-drug-information?search=Chloroquine&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=2~124&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_foreign](http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/chloroquine-drug-information?search=Chloroquine&source=panel_search_result&selectedTitle=2~124&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_foreign)
  - 22 熊培, 蒋敏, 边原, 等. 探索利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性: 基于既往冠状病毒治疗的总结[J/OL]. *医药导报*: 1-13 [2020-03-17] <http://kns--cnki--net--http.cnki.scrm.qfcl.com;2222/kcms/detail/42.1293.R.20200213.0901.002.html>
  - 23 Peyrin Biroulet L, Cadranel JF, Nousbaum JB, et al. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2008, 28(8): 984-993
  - 24 Burger D, Back D, Buggisch P, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions[J]. *J Hepatol*, 2012, 58(4): 792-800
  - 25 陈岷, 童荣生, 边原, 等. 皮下注射  $\alpha$ -干扰素治疗 2019 年新型冠状病毒的循证快速评估 [J/OL]. *医药导报*: 1-19 [2020-03-17]. <http://kns--cnki--net--http.cnki.scrm.qfcl.com;2222/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html>
  - 26 Arnaud P. The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects [J]. *La Revue de Medecine Interne*, 2002, 23(4): 449-458
  - 27 Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study [J]. *JAMA*, 2003, 290(24): 3222-3228
  - 28 Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1090-1095
  - 29 Deng P, Zhong D, Yu K, et al. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of the Antiviral Drug Arbidol in Humans [J]. *Antimicrob Agents CH*, 2013, 57(4): 1743-1755
  - 30 Uptodate. Ribavirin (systemic): Drug information [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-17] [http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/ribavirin-systemic-drug-information?search=Ribavirin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=2~144&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_foreign](http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/ribavirin-systemic-drug-information?search=Ribavirin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~144&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_foreign)
  - 31 Uptodate. Interferon alfa-2b: Drug information [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-17] [http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/interferon-alfa-2b-drug-information?search=Interferon%20alfa-2b&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=2~80&usage\\_type=panel&display\\_rank=1&kp\\_tab=drug\\_foreign](http://www--uptodate--cn--https.uptodatecn.scrm.qfcl.com;2222/contents/interferon-alfa-2b-drug-information?search=Interferon%20alfa-2b&source=panel_search_result&selectedTitle=2~80&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_foreign)
  - 32 陈孝, 陈杰, 郭澄, 等. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识 [J/OL]. *中国医院药学杂志*: 1-14 [2020-04-19]. <http://kns--cnki--net--http.cnki.scrm.qfcl.com;2222/kcms/detail/42.1204.r.20200407.1419.002.html>  
(2020-03-17 收稿 2020-04-15 修回)