

附件：

## 黑龙江省新型冠状病毒感染合理用药专家共识（西药部分）

共识背景

2022年12月26日国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组制定了《关于对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”的总体方案》，并2023年1月8日起，正式实施“乙类乙管”，这也意味着我国的疫情防控进入了新的阶段。为了更好地为临床提供用药选择，制定了《黑龙江省新型冠状病毒感染合理用药专家共识（西药部分）》，共识包括“对症治疗药物、抗病毒治疗药物和其他药物”三个方面，期望本共识能够为新冠病毒感染治疗合理用药提供指导，提升临床新冠病毒感染精准治疗能力，进一步规范相关药品的合理应用。

### 一、对症治疗药物

COVID-19 / 新型冠状病毒感染患者的常见症状和流行率如表1所示<sup>[1]</sup>。尽管不同的研究结论不完全一致<sup>[2, 3]</sup>，COVID-19 / 新型冠状病毒感染患者主要症状流行率不尽相同，但发热、干咳、咳痰、关节肌肉或咽部疼痛等均占较大比例。使用解热镇痛、止咳和化痰药等对症治疗，可改善和缓解患者临床症状。

表1. COVID-19 / 新型冠状病毒感染者临床症状

症状	流行率 (%)
发热	87.9
干咳	67.7
乏力	38.1
咳痰	33.4
气短	18.6
肌肉或关节痛	14.8
咽痛	13.9
头痛	13.6
觉冷	11.4
恶心或呕吐	5.0
鼻塞	4.8
腹泻	3.7

#### （一）解热镇痛药

##### 1. 概述

非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）是临床常用

的解热镇痛药，其作用机制主要是通过抑制环氧化酶（cyclooxygenase, COX）减少炎性介质前列腺素生成，发挥解热、镇痛和抗炎作用。NSAIDs类药物包括非选择性环氧化酶抑制剂，如对乙酰氨基酚、布洛芬、洛索洛芬和双氯芬酸等，也包括选择性环氧化酶-2（COX-2）抑制剂，如塞来昔布等。国外 NIH、NICE 和 IDSA 等指南均推荐 NSAIDs 类药物用于新型冠状病毒感染者的解热镇痛<sup>[4-5]</sup>；我国《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》亦提到，高热者可用解热药物。

## 2. 代表药物

### (1) 对乙酰氨基酚

**【适应症】**用于中、重度发热；缓解轻至中度疼痛，如头痛、肌痛和关节痛等。

**【禁忌症】**①对本品过敏者；②严重肝肾功能不全者。

**【用法用量】**口服。①成人，一次 0.3~0.6g，一日 3~4 次，一日量不超过 2g；②儿童：参见【特殊人群】项；③肝功不全：适当减量，严重肝肾功能不全者禁用。④肾功不全：CrCL≤30mL/min 者适当减量，严重肾功能不全者禁用。

**【不良反应】**偶见皮疹、荨麻疹、药物热及粒细胞减少。长期大量应用本品可导致肝肾功能异常。

### 【特殊人群】

①老年人：无需调整剂量；

②儿童：2 月龄及以上儿童，口服一次 10~15mg/kg（一次总量<600mg），必要时每 4~6 小时 1 次，24 小时内不超过 4 次，连续用药不超过 3 天<sup>[6-9]</sup>。不推荐 6 岁以下儿童使用片剂，可选用对乙酰氨基酚混悬滴剂或口服溶液剂或栓剂等。各种剂型用法用量如下：

对乙酰氨基酚剂型及规格	给药途径	年龄（岁）	体重（公斤）	一次用量	一日次数
口服溶液 (1ml:24mg)	口服 (用量杯衡量)	1~3	10~15	5~8 毫升	若持续发热或疼痛，可间隔 4~6 小时重复用药一次，24 小时内不超过 4 次
		4~6	16~21	8~10 毫升	
		7~9	22~27	10~12 毫升	
		10~12	28~32	12~15 毫升	
混悬滴剂 (15ml:1.5g)	口服 (用滴管量取)	1~3	10~15	1~1.5 毫升	
		4~6	16~21	1.5~2 毫升	
		7~9	22~27	2~3 毫升	
		10~12	28~32	3~3.5 毫升	
栓剂 (0.15g)	直肠给药	1~6	/	一次 1 粒	

③妊娠期、哺乳期妇女：慎用。

**【药物相互作用】**①长期饮酒或同时应用其他肝药酶诱导剂，尤其是长期或超量使用巴比妥类或其他解痉药，更易引起肝脏功能损害；②大量或长期使用本品时，可减少凝血因子在肝脏内合成，增强抗凝药物的作用；③与阿司匹林或水杨酸盐制剂或其他 NSAIDs 类长期超量合用时，更易引起肾毒性；④与齐多夫定合用时，由于两药竞争与葡糖醛酸结合，降低清除而增加毒性，应避免同时应用。

**【注意事项】**①口服一日最大量不超过 2g；②过量使用对乙酰氨基酚有引起严重肝损伤的报道，应严格按说明书使用。用药期间如发现肝生化指标异常或出现全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时，应立即停药并就医；③应避免合并使用含有对乙酰氨基酚或其他解热镇痛药的药品，以避免药物过量或导致毒性协同作用；④用药期间禁止饮酒或含酒精的饮料。

## (2) 布洛芬

**【适应症】**用于缓解轻至中度疼痛如头痛、关节痛、肌肉痛等。也用于普通感冒或流行性感冒引起的发热。

**【禁忌症】**①对本药及其他 NSAIDs 过敏者；②有使用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发哮喘、鼻炎或荨麻疹史者；③活动性消化性溃疡；④严重肝病患者及中重度肾功能不全者；⑤孕妇及哺乳期妇女。

**【用法用量】**口服。①普通片剂：轻中度疼痛，一次 0.2~0.4g，每 4~6 小时 1 次。一日最大剂量为 2.4g；②缓释剂型：一次 0.3g，一日 2 次；③儿童：参见【特殊人群】项；④肝功能不全：无相关资料；⑤肾功能不全：GFR 在 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup> 者避免长期使用或合并使用其他可导致肾损伤药物；GFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 者避免使用。

**【不良反应】**消化道不良反应常见，包括消化不良、胃烧灼感、胃痛、恶心和呕吐等。少见不良反应为胃溃疡和消化道出血，以及头痛、嗜睡、晕眩、耳鸣、皮疹、支气管哮喘发作、肝酶升高、血压升高、白细胞计数减少和水肿等。罕见不良反应为肾功能不全。

**【特殊人群】**①老年人：权衡利弊，从小剂量开始使用；②儿童：3 个月~12 岁，口服一次 5~10mg/kg（一次总量<600mg），必要时每 4~6 小时 1 次，24 小时内

不超过4次,全天最大剂量不超过40mg/kg;12~18岁最大剂量不超过成人剂量<sup>[6-9]</sup>。

各种剂型用法用量如下:

布洛芬剂型及规格	给药途径	年龄(岁)	体重(公斤)	一次用量	一日次数
颗粒剂 (0.2g)	温开水冲服	1~3	/	一次1/3包	若持续发热或疼痛,可间隔4~6小时重复用药一次,24小时内不超过4次
		4~8	/	一次0.5包	
		8岁以上	/	一次1包	
混悬液 (100ml:2g)	口服	1~3	10~15	4毫升	
		4~6	16~21	5毫升	
		7~9	22~27	8毫升	
		10~12	28~32	10毫升	
小儿布洛芬栓 (50mg)	直肠给药	1~3	/	一次1粒	

③妊娠期、哺乳期妇女:禁用(参见【禁忌症】项)。

【药物相互作用】布洛芬与其他药物的相互作用及处理方法如表2所示。

【注意事项】①对阿司匹林或其他NSAIDs过敏者对本品可能有交叉过敏反应;②本品可能增加胃肠道出血的风险并导致水钠潴留;③轻度肾功能不全者可使用最小有效剂量并密切监测肾功能和水电解质平衡情况;④有消化道溃疡病史、支气管哮喘、心功能不全、高血压、血友病或其他出血性疾病、骨髓功能减退病史的患者慎用;⑤避免本品与小剂量阿司匹林同用以防降低后者药效;⑥不能同时服用其他含有解热镇痛药的药品(如某些复方抗感冒药);⑦用药期间禁止饮酒或含酒精的饮料。

表2. 布洛芬与其他药物的相互作用及处理方法

其他药物	药物相互作用	处理方法
其他NSAIDs	合用可增加胃肠道不良反应,并可能导致溃疡	禁止合用
口服降糖药、地高辛、甲氨蝶呤	本品可升高合用药物的血药浓度	不宜合用
抗凝药(如华法林)	合用有协同致出血作用,增加出血风险	合用时应监测出血体征
抗血小板药如阿司匹林	合用可增加胃肠道不良反应发生率,增加出血和心血管事件风险	合用时应监测出血体征;考虑使用不干扰阿司匹林抗血小板作用的NSAIDs;或使用非NSAIDs镇痛药
降压药(ACEI、ARB、β-肾上腺素受体阻滞剂)	合用可减弱降压药的降压效果,还可能导致肾功能退化	合用时应监测血压;定期评估肾功能
袢利尿药和噻嗪类利尿药	合用可减弱利尿药促尿钠排泄作用	谨慎合用;监测肾功能恶化体征
硝苯地平、维拉帕米、丙磺舒	合用可能升高本品的血药浓度	谨慎合用

喹诺酮类药物	合用可增加惊厥风险	谨慎合用
氨基糖苷类药物	合用可使易感个体肾功能降低；可减少氨基糖苷类药物排泄，使其血药浓度升高	谨慎合用
CYP2C9 抑制药（如氟康唑、伏立康唑）	合用可能升高本品的血药浓度	谨慎合用，考虑减少本品剂量
糖皮质激素	合用可增加胃肠道不良反应风险	谨慎合用
环孢素、他克莫司	本品可增加合用药物的肾毒性	谨慎合用；监测肾功能恶化症状

### （3）洛索洛芬

**【适应症】**急性上呼吸道感染（包括伴有急性支气管炎的急性上呼吸道感染）的解热和镇痛。

**【禁忌症】**①已知对本品过敏的患者；②服用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者；③有应用 NSAIDs 后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者；④有活动性消化溃疡 / 出血，或者既往曾发溃疡 / 出血的患者；⑤严重血液学异常者；⑥严重肝功能损害、严重肾功能损害患者；⑦严重心功能不全患者；⑧妊娠晚期妇女；⑨禁用于冠状动脉旁路移植术（CABG）围手术期疼痛的治疗。

**【用法用量】**①成人一次顿服 60mg，应根据年龄及症状适宜增减。原则上一日 2 次，一日最大剂量不超过 180mg 或遵医嘱。不宜空腹服用。②肝功不全：暂无相关资料；③肾功不全：暂无相关资料。

**【不良反应】**①严重不良反应：休克、溶血性贫血、皮肤黏膜眼综合征、急性肾衰竭、肾病综合征、间质性肺炎、消化道出血、肝功能障碍、黄疸、哮喘发作；②其他不良反应：皮疹、痛痒感、发麻、腹痛、胃部不适感、食欲减退、恶心及呕吐、腹泻、便秘、胃灼热、口内炎、消化不良、嗜睡、头痛、贫血、白细胞计数减少、血小板减少、嗜酸粒细胞增加、肝酶升高、水肿、心悸、面部潮红等。

**【特殊人群】**①老年人：高龄者易出现不良反应，故应从低剂量开始用药，密切关注患者，谨慎用药；②儿童：缺乏安全性和疗效数据，不推荐用于儿童；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期权衡利弊后使用，妊娠晚期禁用；哺乳期避免应用本品，若确需应用，建议停止哺乳。

**【药物相互作用】**

洛索洛芬与其他药物的相互作用及处理方法如表 3 所示。

表 3. 洛索洛芬与其他药物的相互作用及处理方法

其他药物	药物相互作用	处理方法
其他 NSAIDs	合用可增加胃肠道不良反应，并可能导致溃疡	禁止合用
抗凝药（香豆素类抗凝药如华法林、凝血因子 Xa 抑制剂）	合用可增加抗凝药的作用，可能增加出血风险	合用时应密切观察，必要时减少抗凝药的剂量
降压药（如 ACEI、ARB）	合用可减弱降压药的降压效果，还可能使肾功能恶化	合用时应监测血压；定期评估肾功能
噻嗪类利尿药（如氢氯噻嗪）	可能减弱噻嗪类利尿药的利尿及降压作用	合用时应监测血压；定期评估肾功能
磺酰脲类降糖药（甲苯磺丁脲等）	合用可增强磺酰脲类药物的降血糖作用	必要时减少磺酰脲类降糖药的剂量
新喹诺酮类药物（如依诺沙星）	合用可能增强新喹诺酮类药物诱发痉挛的作用	谨慎合用
甲氨蝶呤	合用可能增加甲氨蝶呤血药浓度	必要时减少甲氨蝶呤剂量
锂制剂（碳酸锂）	合用可通过减少碳酸锂的肾排泄，使血中锂浓度上升而引起锂中毒	注意血中锂浓度，必要时减少锂制剂的剂量

**【注意事项】**①用本品治疗急性炎症和疼痛或发热时，其剂量应根据患者病情而定。根据症状控制的需要，在最短时间内使用最低有效剂量；②有下列情况者应慎用：消化性溃疡病史、血液系统异常或有既往史、肝或肾损害及其既往史、心功能不全、过敏反应或支气管哮喘、高龄；③原则上不长期使用本品，长期使用应定期复查血和尿常规、肾功能和肝功能；④避免本品与其他 NSAIDs 联用。

#### （4）双氯芬酸钠

**【适应症】**急性中重度疼痛；对发热患者有解热作用。

**【禁忌症】**①已知对本品过敏的患者；②服用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者；③有应用 NSAIDs 后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者；④有活动性消化道溃疡 / 出血，或者既往曾复发溃疡 / 出血的患者；⑤重度心力衰竭患者；⑥肝功能衰竭患者；⑦肾功能衰竭患者（ $GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）；⑧妊娠后三个月患者；⑨禁用于冠状动脉旁路移植术（CABG）围手术期疼痛的治疗。

**【用法用量】**①肠溶片：成人，关节炎，一次 25~50mg，一日 3 次。急性疼痛，首次 50mg，以后 25~50mg，每 6~8 小时 1 次；②缓释胶囊：成人，关节炎，一次 75~100mg，一日 1~2 次。一日最大剂量为 150mg；③栓剂：成人，一次

50mg，一日 50~100mg。肛门塞入；④乳胶剂：外用，一日 3 次；⑤肝功不全：可能需要减量；从最低剂量开始，若无效停药；⑥肾功不全：不推荐晚期肾脏疾病患者应用本药。

**【不良反应】**常见上腹部疼痛及恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛、消化不良、腹部胀气、厌食。少见头痛、头晕、眩晕、皮疹、血清 AST/ALT 升高、血压升高。罕见过敏反应及水肿、胃肠道溃疡、出血、穿孔和出血性腹泻。

**【特殊人群】**①老年人：应给予最低有效剂量并监测肾功能；②儿童：不得用于 12 月以下婴儿。1 岁或 1 岁以上的儿童及青少年，根据病情，每日 0.5~2mg/kg，分 2~3 次服用；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期权衡利弊后使用，妊娠晚期禁用；哺乳期避免应用本品，若确需应用，建议停止哺乳。

**【药物相互作用】**参阅“布洛芬”，此外应注意以下几个方面：①本品可降低胰岛素和其他降糖药作用，使血糖升高；②与保钾利尿药同用时可引起高钾血症；③阿司匹林可降低本品的生物利用度。

**【注意事项】**①本品可增加胃肠道出血的风险并导致水钠潴留，升高血压；②轻度肾功能不全者可使用最小有效剂量并密切监测肾功能和水电解质情况；③本品有使肝酶升高倾向，故使用期间宜监测肝功能；④胃肠道溃疡史者避免使用；⑤有心功能不全病史、肝、肾功能损害和老年患者及服用利尿药或任何原因可能使细胞外液丢失的患者慎用；⑥有眩晕史或其他中枢神经疾病史的患者服用本品期间应禁止驾车或操纵机器；⑦长期用药应定期进行肝肾功能、血常规和血压监测。

## （二）止咳药

### 1. 概述

咳嗽属于保护性反射之一，有助于痰液或异物排出。对于有痰的咳嗽应同时加用祛痰药。当干咳或少痰的剧烈咳嗽影响休息时，才考虑加用镇咳药。镇咳药分为中枢性镇咳药和外周性镇咳药。镇咳药通过抑制咳嗽反射弧的相应环节而起到镇咳作用。

### 2. 代表药物

#### （1）右美沙芬

**【适应症】**用于干咳，适用于感冒、咽喉炎以及其他上呼吸道感染时的咳嗽。

**【禁忌症】**①对本品过敏者；②妊娠 3 个月内及哺乳期妇女；③有精神病史者；

④服用单胺氧化酶抑制药停药不满两周的患者；⑤驾驶机、车、船及操作机器者工作时禁用。

【用法用量】口服。①片剂、咀嚼片、分散片、胶囊、颗粒：成人一次 15~30mg，一日 3~4 次；②缓释片：一次 30mg，一日 2 次，不可掰碎服用；③糖浆：0.15% 规格，一次 20mL；0.2% 规格，一次 15mL；一日 3 次；④缓释混悬液：一次 10mL，一日 2 次；⑤肝功不全：由于本品广泛经过肝脏代谢，肝功损害者慎用；⑥肾功不全：暂无推荐。

【不良反应】头晕、头痛、嗜睡、易激动、暖气、食欲减退、便秘、恶心、皮肤过敏，停药后上述反应可自行消失。过量使用本品可引起神志不清、支气管痉挛和呼吸抑制。

【特殊人群】①老年人：剂量酌减；②儿童：必须在成人监护下使用，具体用法用量如下：

药品剂型及规格	给药途径	年龄（岁）	体重（公斤）	一次用量（毫升）	一日次数
右美沙芬口服液 (15%)	口服	1~3	10~15	3	一日 3~4 次
		4~6	16~21	4	
		7~9	22~27	5	
		10~12	28~32	6	

③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠前 3 个月禁用；哺乳期禁用。

【药物相互作用】①不得与单胺氧化酶抑制剂及抗抑郁药并用；②不宜与乙醇及其他中枢神经系统抑制药物并用，因可增强对中枢的抑制作用。

【注意事项】①痰多者慎用；②服药期间不得驾驶机、车、从事高空作业、机械作业及操作精密机器。

## （2）复方甲氧那明

【适应症】用于支气管哮喘和喘息性支气管炎，以及其他呼吸系统疾病引起的咳嗽、咳痰和喘息等症状。

【禁忌症】①哮喘危象、严重心血管疾病患者；②哺乳期妇女；③未满 8 岁的婴幼儿。

【用法用量】①15 岁以上，每日 3 次，每次 2 粒，饭后口服；②8~15 岁（包含 15 岁），每日 3 次，每次 1 粒。可根据年龄与病情作适当的增减；③肝功不全：暂无资料；④肾功不全：暂无资料。

**【不良反应】**偶有皮疹，皮肤发红、瘙痒，恶心、呕吐，食欲不振，眩晕，心悸及排尿困难，停药后消失。

**【特殊人群】**①老年人：在医师指导下使用；②儿童：8岁以下儿童禁用。8~15岁见**【用法用量】**项；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠妇女慎用，哺乳期妇女禁用。

**【药物相互作用】**请勿与其它镇咳祛痰药、抗感冒药、抗组胺药和镇静药等联合使用。

**【注意事项】**①服用本品后出现皮疹、皮肤发红、呕吐、食欲不振、眩晕、排尿困难等症状时，应立即停药并就诊；②有心脏疾病、高血压或高龄者、青光眼、甲亢、排尿困难且正在接受治疗者需遵医嘱服用；③服用本品后有时引起困倦，故不要驾驶或操作机械；④发热中的儿童及有痉挛史的儿童应在医生指导下服用本品。

### **(3) 复方甘草片**

**【适应症】**用于镇咳祛痰。

**【禁忌症】**①对本品及所含成份过敏者禁用；②醛固酮增多症患者禁用。

**【用法用量】**口服或含化。成人一次3~4片，一日3次。肝功不全：暂无资料。肾功不全：暂无资料。

**【不良反应】**有轻微的恶心、呕吐反应。

**【特殊人群】**①老年人：暂无资料；②儿童：未进行该项实验且无可靠参考文献；③妊娠期、哺乳期妇女：慎用。

**【药物相互作用】**服用本品时注意避免同时服用强力镇咳药。

**【注意事项】**①胃炎及胃溃疡患者慎用；②本品含阿片粉，运动员慎用。

## **(三) 祛痰药**

### **1. 概述**

正常情况下，呼吸道有少量分泌物形成“粘液毯”与呼吸道上皮纤毛细胞定向摆动组成粘液-纤毛系统，起到空气加湿和异物防御作用。在有呼吸道炎症等病理状态下，呼吸道分泌物量和成分比例发生相应变化，咳出即为痰，可刺激咳嗽，阻塞气道，甚至引起窒息。此外，痰液是病原菌良好的培养基，排痰成为重要的治疗措施之一。祛痰药主要包括：①粘痰溶解药：可分解痰液的粘性成分，

使粘痰液化，粘滞性降低而易于咳出，如氨溴索、溴己新、乙酰半胱氨酸、桉柠蒎等；②痰液稀释药：促进呼吸道分泌粘滞性低的分泌物，使痰液由粘变稀，易于咳出，如愈创甘油醚等。这两类祛痰药应避免与中枢性镇咳药合用，以免稀化的痰液咳不出，堵塞气道。

## 2. 代表药物

### (1) 氨溴索

【适应症】适用于痰液粘稠不易咳出者。

【禁忌症】①对本品过敏者；②妊娠3个月内妇女。

【用法用量】①口服，成人及12岁以上儿童：一次30mg，一日3次；②静脉注射，成人及12岁以上儿童，一次15mg，一日2~3次，严重病例可以增至一次30mg；③雾化吸入剂型用法：成人及12岁以上儿童，每次15~22.5mg，一日1~2次。④肝功不全：严重肝功不全者慎用；⑤肾功不全：严重肾功不全者慎用。

【不良反应】①轻微的上消化道不良反应（主要是胃部灼热、消化不良，偶见恶心、呕吐）；②过敏反应很少出现，主要为皮疹；③极少病例报道出现严重的急性过敏反应，其中的某些患者通常对其他物质亦可能产生过敏反应。

【特殊人群】①老年人：无特殊注意事项；②儿童：不同剂型用法用量见下表。

氨溴索剂型	给药途径	年龄	一次用量	一日次数
注射液 (无医护人员指导不得用于2岁以下儿童)	静脉注射	2岁以下	7.5mg	2次
		2~6岁	7.5mg	3次
		6~12岁	15mg	2~3次
口服溶液	口服 (进餐时口服)	1~2岁	7.5mg	2次
		2~6岁	7.5mg	3次
		6~12岁	15mg	2~3次
吸入用溶液	雾化吸入	6月~2岁	7.5mg	1~2次
		2~12岁	15mg	1~2次

③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠初期3个月内禁用；不推荐哺乳期使用。

【药物相互作用】本品与某些抗生素同时服用（阿莫西林、头孢呋辛、红霉素、强力霉素）可导致抗生素在肺组织浓度升高。与其它药物合用所致临床相关不良影响未见报道。

【注意事项】①过敏体质者慎用；②应避免与中枢性镇咳药（如右美沙芬等）同时使用，以免稀化的痰液堵塞气道；③如果患者在用药后新出现皮肤或者黏膜损伤，应停用本品。

## (2) 溴己新

【适应症】用于急、慢性支气管炎，支气管扩张等有多量粘痰而不易咳出的患者。

【禁忌症】对本品过敏者。

【用法用量】①口服：成人，一次 8~16mg，一日 3 次；②肌内或静脉注射：一次 4mg，一日 8~12mg。静脉注射时，用葡萄糖注射液稀释后使用；③肝功不全：暂无资料，慎用；④肾功不全：暂无资料，慎用。

【不良反应】偶有恶心、胃部不适，可能使血清转氨酶短暂升高。

【特殊人群】①老年人：注意减少用量；②儿童：慎用，尤其不推荐婴幼儿使用。口服给药：5 岁以下一次 4mg，一日 2 次；5 岁以上，一次 4mg，一日 3 次；≥ 12 岁，一次 8~12mg，一日 3 次；③妊娠期、哺乳期妇女：避免应用。

【药物相互作用】①与四环素类合用，可增加抗菌作用；②与阿莫西林合用可增加其在肺的分布浓度；③与止咳药合用可能会抑制咳嗽反射而形成危险分泌物，联合治疗时应特别小心。

【注意事项】①胃炎或胃溃疡患者慎用；②偶见血清氨基转移酶短暂升高，但能自行恢复。

## (3) 乙酰半胱氨酸

【适应症】用于浓稠痰液过多的呼吸系统疾病，如急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、支气管扩张症。

【禁忌症】①对本品过敏者；②哮喘患者；③2 岁以下儿童禁用本药颗粒剂。

【用法用量】口服。①颗粒剂：成人，一次 200mg，一日 2~3 次；②泡腾片：成人，一次 600mg，一日 1~2 次，用半杯温开水（≤40℃）溶解，最好在晚上服用；③吸入用溶液：成人及儿童，每次 300mg，一日 1~2 次，持续 5~10 天；④肝功不全：暂无资料；⑤肾功不全：暂无资料。

【不良反应】偶有过敏反应，如荨麻疹和罕见的支气管痉挛。可出现胃肠道刺激，如恶心、呕吐。吸入本品可能造成支气管痉挛。

【特殊人群】①老年人：伴有严重呼吸功能不全的老年患者慎用；②儿童：2 岁以下儿童禁用；2 岁以上儿童（口服颗粒剂）：一次 0.1g，一日 2~4 次；③妊娠期、哺乳期妇女：只有在非常必要时，在医生指导下才可使用。

【药物相互作用】①本品可降低青霉素、头孢菌素和四环素类抗生素等的药效，

不宜混合或并用，必要时可间隔 4 小时交替使用；②与硝酸甘油合用可增加低血压和头痛的发生；③与卡马西平合用可降低其血药谷浓度，增加癫痫发作风险，应谨慎合用，密切监测卡马西平的血药浓度；④不应与镇咳药合用，因镇咳药对咳嗽反射的抑制作用可能导致支气管分泌物积聚。

**【注意事项】**①本品可能在部分病例引起支气管痉挛，对严重支气管哮喘患者，应用本品需在严密监测下使用；②对支气管哮喘或有支气管痉挛史、胃溃疡、胃炎患者慎用。

#### **(4) 桉柠蒎**

**【适应症】**本品为粘液溶解性祛痰药，可用于急慢性支气管炎、肺炎、支气管扩张、肺脓肿、慢性阻塞性肺疾病、肺部真菌感染等呼吸道疾病。

**【禁忌症】**对本品过敏者。

**【用法用量】**口服。成人：急性患者一次 0.3g，一日 3~4 次；慢性患者一次 0.3g，一日 2 次。本品肠溶胶囊宜于餐前半小时，凉水送服，禁用热水送服；不可打开胶囊或嚼碎后服用。

**【不良反应】**可见恶心、胃肠不适、头晕、嗜睡和过敏（如皮疹、面部水肿、呼吸困难、循环障碍）等。

**【特殊人群】**①老年人：尚不明确；②儿童：4 岁~10 岁，急性患者一次 0.12g，一日 3~4 次；慢性患者一次 0.12g，一日 2 次；③妊娠期、哺乳期妇女：慎用。

**【药物相互作用】**尚不明确。

**【注意事项】**尚不明确。

#### **(5) 愈创甘油醚**

**【适应症】**用于呼吸道感染引起的咳嗽、多痰。

**【禁忌症】**①对本品过敏者；②肺出血、肾炎和急性胃肠炎患者；③妊娠 3 个月内妇女。

**【用法用量】**口服。成人一次 1 片，一日 3~4 次。肝功不全：暂无资料。肾功不全：暂无剂量调整推荐，但其主要经肾脏排泄，需长期使用或严重肾功不全患者慎用，以防蓄积。

**【不良反应】**可见恶心、胃肠不适、头晕、嗜睡和过敏等。

**【特殊人群】**①老年人：暂无特殊注意事项；②儿童：（愈创甘油醚糖浆）12 岁以上儿童一次 5~10 毫升，一日 3 次；12 岁以下儿童用量如下：

药品剂型	给药途径	年龄（岁）	体重（公斤）	一次用量（毫升）	一日次数
愈创甘油醚糖浆 (10ml:200mg)	口服	1~3	10~15	2~3	3次
		4~6	16~21	3.5~4.5	
		7~9	22~27	5~6	
		10~12	28~32	6.5~7.5	

③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠3个月内禁用，妊娠中、晚期慎用；哺乳期慎用。

【药物相互作用】本品可能含有乙醇，注意双硫仑样反应。

【注意事项】①过敏体质者慎用；②消化道溃疡患者慎用。

## 二、抗病毒药物

### （一）概述

新型冠状病毒（以下简称新冠病毒，SARS-CoV-2）为β属冠状病毒，有包膜，颗粒呈圆形或椭圆形，直径60~140nm<sup>[10]</sup>。SARS-CoV-2进入宿主细胞后，利用自身特异性蛋白进行一系列翻译、复制/转录、再组装和释放等关键工序<sup>[11,12]</sup>。

抗病毒药物主要作用于上述步骤的不同靶点，干扰病毒的复制和传播。主要作用机制及代表药物见表4。

表4. 抗新冠病毒药物的主要作用机制及代表药物

作用机制	代表药物
抑制3CL蛋白酶（3CLpro）	奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦
抑制RNA依赖的RNA聚合酶（RdRp）	阿兹夫定、氢溴酸氦瑞米德韦
参与病毒RNA合成，导致病毒RNA复制错误	莫诺拉韦

### （二）代表药物

#### 1、阿兹夫定

【适应症】用于治疗普通COVID-19成年患者。

【禁忌症】对阿兹夫定或制剂中其他任何成份过敏者禁用。

【用法用量】①阿兹夫定片剂有1mg和3mg两种规格。获批治疗新冠病毒感染的是1mg规格。餐后给药可提高阿兹夫定的体内暴露量，所以应空腹给药，整片吞服，不可碾碎，成年患者每次5mg，每天一次，治疗时限不超过14天。②肝功能不全患者：临床研究时排除了肝功能检查异常（ALT和/或AST超过正常值上限3倍，或总胆红素超过正常值上限2倍）的患者，建议中重度肝功能损伤患者慎用。③肾功能不全患者：临床研究排除了肾功能不全（肾小球滤过率<70mL/min，或肌酐超过正常值上限）的患者，建议中重度肾功能损伤患者慎用。

## 【不良反应】

按照系统器官分类和发生频率列举不良反应如下，详见表 5。

表 5. 新型冠状病毒感染患者临床研究中阿兹夫定的不良反应

系统器官分类	常见 (≥1/100 到 <1/10)	偶见 (≥1/1000 到 <1/100)
各类检查	ALT、AST 升高、PLT 升高、GGT 升高	血糖升高、淋巴细胞计数降低
胃肠道系统疾病	腹泻	呕吐、腹痛、粪便异常、消化不良
呼吸系统、胸及纵膈疾病	呼吸衰竭	/
全身性疾病及给药部位各种反应	/	病情恶化
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	/	背痛
各类神经系统疾病	/	头痛

【特殊人群】①老年人：尚不明确；②儿童：尚未进行相关研究；③妊娠期、哺乳期妇女：不建议使用。

## 【相互作用】

阿兹夫定联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）时，无需调整 TDF 用量。

阿兹夫定与下列药物联合时需慎重，若确需联合使用，必要时进行血药浓度监测<sup>[13]</sup>。如：地高辛、达比加群酯、秋水仙碱、环孢素、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、利托那韦、决奈达隆、胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、利福平、圣约翰草提取物、葡萄柚汁等。

【注意事项】①服用后可能会产生中性粒细胞绝对值降低、总胆红素升高、谷草转氨酶升高、血糖升高的现象。②严重机会性感染或机会性肿瘤、较严重慢性病、代谢性疾病（如糖尿病）、神经及精神疾病、胰腺炎等患者，应慎用。

## 2、奈玛特韦片/利托那韦

【适应症】用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者。进展为重症 COVID-19 的高风险因素包括伴有以下至少一种疾病或条件，但不仅限于以下内容：高龄（如：≥60 岁）、肥胖或超重（如：体重指数[BMI]>25kg/m<sup>2</sup>）、目前吸烟者、慢性肾脏疾病、糖尿病、免疫抑制性疾病或免疫抑制治疗、心血管疾病（包括先天性心脏病）或高血压、慢性肺病（如：慢性阻塞性肺病、哮喘[中度至重度]、间质性肺疾病、囊性纤维化和肺动脉高压）、镰状细胞病、神经发育性疾病（例如：脑性麻痹、唐氏综合征）或导致医学复杂性的其他病症（如：遗传或代谢综合征和重度先天性异常）、活动性癌症、需要

相关医疗性支持（与 COVID-19 无关）（如：气管切开术、胃造瘘术或正压通气等）。

**【禁忌症】**

对奈玛特韦片/利托那韦中的活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者应禁用。

有些药物即使停用，也不能立即使用奈玛特韦片/利托那韦，参见表 6。

**【用法用量】**奈玛特韦必须与利托那韦同服才能达到所需的治疗效果。食物对药效无影响。①口服。在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用。推荐剂量为奈玛特韦 300mg（150mg×2 片）联用利托那韦 100mg（100mg×1 片），每 12 小时一次口服给药，连续服用 5 天。②肾损伤：轻度肾损伤患者（eGFR≥60 至<90mL/min），无需调整剂量；中度肾损伤患者（eGFR≥30 至<60mL/min），应将剂量减少至奈玛特韦/利托那韦 150mg/100mg，每 12 小时一次，持续 5 天，以避免过度暴露；重度肾损伤（eGFR<30mL/min），不应使用奈玛特韦片/利托那韦，包括血液透析下的终末期肾病（ESRD）。③肝损伤：轻度（Child Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝损伤患者无需调整剂量。重度肝损伤患者不应使用奈玛特韦片/利托那韦。

**表 6. 禁止与奈玛特韦片/利托那韦联用的常见药物**

作用类别	药物类别	常见药物
合用药物水平升高	α <sub>1</sub> 肾上腺能受体拮抗剂	阿呋唑嗪
	镇痛剂	哌替啶、吡罗昔康、丙氧芬
	抗心绞痛药	雷诺嗪
	抗癌药	Neratinib、Venetoclax
	抗心律失常药	胺碘酮、苜普地尔、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁
	抗感染药物	夫西地酸、利福布汀
	抗组胺药	阿斯咪唑、特非那定
	抗痛风药	秋水仙碱
	抗精神病药/精神安定药	鲁拉西酮、氯氮平、匹莫齐特、喹硫平
	麦角衍生物	二氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱
	胃肠动力药	西沙必利
	降脂药	洛伐他汀、辛伐他汀、Lomitapide
PDE5 抑制剂	阿伐那非、西地那非、伐地那非	

	镇静/催眠药	氯拉卓酸、地西洋、舒乐安定、氟西洋、口服咪达唑仑和三唑仑
合用药物水平降低	抗感染药物	伏立康唑
奈玛特韦/利托那韦水平降低	中草药制剂	圣约翰草（贯叶连翘）
	抗惊厥药	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英
	抗感染药物	利福平

注：禁止与奈玛特韦片/利托那韦联合使用的药物包括但不限于以上药物。

### 【不良反应】

腹泻和味觉倒错为最常见的不良反应，具体类型及频率见表 7，此外 FDA 已发布关于过敏性反应和超敏性反应的警示性声明<sup>[14,15]</sup>。

【特殊人群】①老年人：无需调整；②儿童：18 岁以下患者安全性、有效性未确定；美国 FDA 批准可用于 12~17 岁且体重≥40kg 的发病 5 天内伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒肺炎患者，用量同成人；<12 岁或体重 <40kg 的患者，不推荐使用；③妊娠期、哺乳期妇女：育龄女性在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕；妊娠期妇女应谨慎应用；哺乳期妇女在治疗期间及治疗结束后 7 天应停止哺乳。

表 7. 奈玛特韦 / 利托那韦的不良反应

分类	常见 (1/100~<1/10)	偶见 (1/1000~<1/100)	罕见 (1/10000~<1/1000)
胃肠系统疾病	腹泻	消化不良、胃食管反流病、呕吐	阿弗他溃疡、结肠炎、口干、粪便松软
全身性疾病及给药部位各种反应	/	/	胸部不适
代谢及营养类疾病	/	/	食欲减退
肌肉骨骼及结缔组织疾病	/	肌痛	/
神经系统疾病	味觉倒错	头晕	头痛、嗅觉异常
精神类疾病	/	/	焦虑
呼吸系统、胸及纵膈疾病	/	/	呼吸困难、呃逆、口咽疼痛
皮肤及皮下组织类疾病	/	/	斑丘疹、皮肤剥脱
各类检查	/	AST、ALT 升高	血 TSH 降低

注：“/”：无不良反应；AST：丙氨酸氨基转移酶；ALT：天门冬氨酸氨基转移酶；TSH：促甲状腺激素。

### 【相互作用】

与奈玛特韦/利托那韦存在相互作用的常见药物见表 8<sup>[16]</sup>。

### 【注意事项】

①需整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。特殊情况下（如存在吞咽困难）可

考虑掰开或压碎，食物或液体制成混悬液服用。对于必须通过肠内饲管给药的患者，可以通过制备混悬剂后鼻饲给药<sup>[13]</sup>。

②漏服一剂但未超过通常服药时间的 8 小时，则应尽快补服并按照正常的给药方案继续用药。漏服且超过 8 小时，无需补服，按照规定的时间服用下一剂量即可。请勿为弥补漏服的剂量而服用双倍剂量。

③若使用过程中出现明显过敏反应的症状或体征，应立即停用该药，并给予对症支持治疗<sup>[17]</sup>。

**表 8. 与奈玛特韦/利托那韦存在相互作用的常见药物**

药物种类	最好停用	可以使用
解热镇痛药	曲马多、羟考酮、芬太尼、吗啡	双氯芬酸、布洛芬、对乙酰氨基酚、塞来昔布、可待因、萘普生
心律失常用药	利多卡因	
抗凝药/抗血小板药	华法林、艾多沙班	阿司匹林、肝素、依诺肝素、双嘧达莫
镇静催眠药	唑吡坦、佐匹克隆	劳拉西泮
抗精神病药/ 精神安定药	利培酮	西酞普兰、氟西汀、加巴喷丁、奥氮平、舍曲林
降糖药	格列本脲	二甲双胍、胰岛素、阿卡波糖、格列齐特、达格列净、恩格列净、利拉鲁肽、格列美脲
支气管扩张剂		茶碱、氨茶碱、异丙托溴铵、沙丁胺醇、噻托溴铵、福莫特罗、孟鲁司特
降压药	地尔硫卓、氨氯地平、硝苯地平、缬沙坦、特拉唑嗪	$\beta$ 受体阻滞剂、其他 ACEI/ARB、呋塞米、氢氯噻嗪
消化系统用药	洛哌丁胺	奥美拉唑、泮托拉唑、法莫替丁、甲氧氯普胺、昂丹司琼
免疫抑制剂		甲氨蝶呤、麦考酚
降脂药	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	普伐他汀、非诺贝特、依折麦布、匹伐他汀
抗感染药	泊沙康唑	莫西沙星、阿奇霉素
其他类	坦索罗辛、地高辛	左甲状腺素钠、乙酰半胱氨酸、右美沙芬、非那雄胺

### 3、莫诺拉韦

**【适应症】**用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染（COVID-19）患者。

**【禁忌症】**对莫诺拉韦或其制剂中任何成份过敏者禁用。

**【用法用量】**口服。空腹或随餐服用均可。①成人患者的推荐剂量为 0.8g（0.2g 胶囊×4 粒），每 12 小时口服一次，连续服用 5 天。伴有进展为重症 COVID-19 高风险因素的成人患者在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用该药。

②肾功能损害：无需调整剂量。③肝功能损害：不建议调整剂量。

**【不良反应】**常见腹泻、恶心、头晕，偶见呕吐、头痛、皮疹、荨麻疹。可能会引起特定的生化（丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、脂肪酶）和血液学（血红蛋白、血小板和白细胞）的变化。上市后有超敏反应、血管性水肿、红斑等的报告。

**【特殊人群】**①老年人：无需调整剂量；②儿童：不推荐儿童使用（可能影响其骨和软骨生长）；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期不建议使用；建议有生育能力的女性在治疗期间和服用最后一剂本品后 4 天内采取有效避孕措施；建议在治疗期间和末次给药后 4 天内不要进行母乳喂养。

**【相互作用】**尚不明确。

**【注意事项】**

①如发生有临床意义的超敏反应的症状或体征，应立即停止莫诺拉韦的治疗，并进行适当的药物治疗或支持性治疗。

②在通常服药时间后 10 小时内发现漏服，则应尽快补服并恢复正常的给药时间表。漏服且距离通常服药时间已超过 10 小时，无需补服，而应在定期计划时间服用下一剂。患者请勿将剂量加倍以弥补漏服剂量。

#### 4、先诺特韦/利托那韦

**【适应症】**用于治疗轻中度新型冠状病毒感染的成年患者。

**【禁忌症】**对制剂中的活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。妊娠患者禁用。有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者禁用。有些药物即使停用，也不能立即使用先诺特韦/利托那韦。参见表 9。

**【用法用量】**市售制剂为先诺特韦片与利托那韦片的组合包装，先诺特韦必须与利托那韦同服。如不同服，先诺特韦的血浆水平可能不足以达到所需的治疗效果。

①推荐剂量：先诺特韦 0.750g（2 片）联用利托那韦 0.1g（1 片），每 12 小时一次，连续服用 5 天。应在首次出现症状 3 天或以内尽快使用。进食后可升高先诺特韦/利托那韦的血药浓度，所以应空腹给药，整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。②重度肝功能不全的患者不应使用。③尚未开展肾功能损伤受试者的临床研究。

**表 9. 禁止与先诺特韦/利托那韦联用的常见药物**

作用类别	药物类别	常见药物
合用药物水平升高	镇痛剂	哌替啶
	抗心律失常药	胺碘酮、普罗帕酮、奎尼丁
	抗菌药物	夫西地酸钠
	抗组胺药	阿斯咪唑
	抗痛风药	秋水仙碱
	抗精神病药	氯氮平、喹硫平
	胃肠动力药	西沙比利
	调脂药	洛伐他汀、辛伐他汀
	PDE5 抑制剂	西地那非
	镇静催眠药	地西洋、艾司唑仑、氟西洋、三唑仑、口服咪达唑仑
合用药物水平降低	抗真菌药	伏立康唑
先诺特韦/利托那韦水平降低	中草药制剂	圣约翰草（贯叶连翘）

注：禁止与先诺特韦/利托那韦联合使用的药物包括但不限于以上药物。

**【不良反应】**

按照系统器官分类和发生频率列出了该项试验的不良反，详见表 10。

**表 10. 新型冠状病毒感染患者临床研究中先诺特韦/利托那韦的不良反**

系统器官分类	常见 (≥1/100 到 <1/10)	偶见 (≥1/1000 到 <1/100)
各类检查	中性粒细胞计数降低	血肌酸磷酸激酶升高、血小板计数降低
代谢及营养类疾病	血脂异常*	高尿酸血症
胃肠系统疾病	腹泻、恶心	呕吐、腹胀
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒	皮疹
心脏器官疾病	窦性心动过缓	

注：血脂异常：包括研究报告为高甘油三酯血症（2.8%）、血甘油三酯升高（2.2%）、血脂异常（0.7%）和高脂血症（0.2%）的不良反。

**【特殊人群】**①老年人：尚未在老年人中开展药代动力学研究；②儿童：尚未在 18 岁以下患者中开展临床试验；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期禁用；在治疗期间以及治疗结束后 7 天内应停止哺乳。

**【相互作用】**

与先诺特韦/利托那韦存在相互作用的常见药物见表 11。

表 11. 与先诺特韦/利托那韦有相互作用的常见药物

作用机制	药物类别	常见药物
先诺特韦/利托那韦致其他药物血清水平升高	抗病毒药	阿扎那韦、安泼那韦、达芦那韦、福沙那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、替拉那韦、马拉韦罗
	镇痛药	芬太尼
	抗惊厥药	卡马西平
	抗感染药	克拉霉素、红霉素、伊曲康唑、酮康唑
	β-2 受体激动剂	沙美特罗
	钙通道拮抗剂	氨氯地平，地尔硫卓，硝苯地平
	免疫抑制剂	环孢素，他克莫司，依维莫司
	镇静/安眠药	阿普唑仑
	类固醇类药物	丙酸氟替卡松、布地奈德、曲安奈德、地塞米松、泼尼松龙
	安非他明衍生物	安非他明
	抗抑郁药	阿米替林、氟西汀、丙咪嗪、去甲替林、帕罗西汀、舍曲林
	抗心律失常药	地高辛
	抗癌药	阿法替尼
	抗凝药	利伐沙班
先诺特韦/利托那韦致其他药物血清水平降低	镇痛药	美沙酮、吗啡
	抗惊厥药	双丙戊酸钠、拉莫三嗪、苯妥英
	抗哮喘药	茶碱
	抗凝药	R-华法林（对 S-华法林几乎没有影响）

注：除了以上列举的药物相互作用，因为利托那韦蛋白结合率较高，应当考虑药物合用时，由于配伍药物蛋白结合置换，可能会增加治疗和毒性反应。

【注意事项】既往有肝脏疾病、肝酶异常或者肝炎病史的患者慎用。

## 5、氢溴酸氩瑞米德韦

【适应症】用于治疗轻中度新型冠状病毒感染（COVID-19）的成年患者。该药为附条件批准上市，应根据新冠病毒流行株变异情况，确认其对于当前流行株的有效性。

【禁忌症】曾对氢溴酸氩瑞米德韦中的活性成份或任何辅料发生过严重过敏的患者禁用。妊娠期禁用。

【用法用量】口服。可空腹或餐后服用。应在出现症状后 3 天或以内尽快服用本品。①推荐每 12 小时 1 次，连续服药 5 天。第 1 天（前 2 次）：每次 0.6g（6 片）；第 2-5 天（第 3-10 次）：每次 0.3g（3 片）。②肝、肾功能损害：尚未在肝、肾功能不全患者中开展临床研究。

【不良反应】发生率>1%的不良反应包括肝功能异常、高脂血症、高尿酸血症和血压升高，无严重或导致死亡的不良反应。

【特殊人群】①老年人：尚未在老年人群中开展药代动力学相关研究；②儿童：尚未在年龄<18岁的受试者中开展临床研究；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期禁用，哺乳期在治疗期间以及治疗结束后7天内应停止哺乳。

【相互作用】尚不明确。

【注意事项】可能会出现肝功能异常，大部分为肝功能检查值异常（ALT升高或AST升高），可自行恢复。建议感染期间按照临床需要进行肝功能检查。

### 三、其他药物

#### （一）抗凝药物

##### 1、概述

新型冠状病毒感染患者急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞症（VTE）、脑卒中等在内的血栓性事件风险明显升高，一旦发生严重影响患者的治疗效果和预后<sup>[18,19]</sup>。在所有的血栓并发症中，VTE是最常见的一种，如果给予早期评估、及时预防、诊疗和管理，可以有效避免新型冠状病毒感染住院患者VTE发生，并进一步改善临床预后。关于抗凝药物的选择，我国相关指南<sup>[20-23]</sup>均推荐使用低分子肝素或普通肝素治疗。

##### 2、代表药物

肝素（低分子肝素、普通肝素）、磺达肝癸钠

【适应症】用于抗凝治疗，新冠患者适应症如下：①对于轻、中型新冠病毒感染患者，如果VTE高风险且无抗凝禁忌证时，推荐使用预防剂量低分子肝素、普通肝素或磺达肝癸钠；②对于重型新冠病毒感染患者且无抗凝禁忌时，推荐使用预防剂量低分子肝素、普通肝素或磺达肝癸钠；③对于重型新冠病毒感染患者，若VTE高风险且D-二聚体明显增高或进行性增高、低氧血症加重等，同时无抗凝禁忌证时，推荐给予治疗剂量的低分子肝素或普通肝素；④危重型新冠病毒感染患者，如果没有怀疑或确诊VTE，推荐预防剂量低分子肝素、普通肝素或磺达肝癸钠；⑤危重型新冠病毒感染患者，如高度怀疑合并深静脉血栓（deep venous thrombosis, DVT）和（或）致死性肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism, PTE），如无抗凝禁忌，应尽早使用治疗剂量低分子肝素或普通肝素；⑥重型、

危重型新冠病毒感染患者，如果出血风险高，可给予选择间歇充气加压泵（intermittent pneumatic compression, IPC）、足底静脉泵（foot vein pump, VFP）等机械预防，并积极控制出血风险因素，待出血风险降低，及时进行药物预防和（或）联合机械预防；⑦对于新冠病毒感染患者合并急性 VTE 的患者应进行规范抗凝治疗，在急性期或住院早期推荐初始抗凝选择皮下注射低分子肝素、静脉注射普通肝素或皮下注射磺达肝癸钠<sup>[21,22]</sup>。

**【禁忌症】**预防剂量肝素药物抗凝的禁忌证包括近期中枢神经系统出血、活动性大出血且 24h 内输血 > 2 个单位、血小板 < 50×10<sup>9</sup>/L、严重肾功能不全<sup>[23]</sup>。治疗剂量肝素抗凝的禁忌证包括血小板 < 50×10<sup>9</sup>/L、血红蛋白 < 80g/L、需双联抗血小板治疗、既往 30d 内因出血需急诊就诊、出血性疾病病史、遗传性或活动性获得性出血性疾病、严重肾功能不全<sup>[24]</sup>。

**【用法用量】**

**表 12. 新冠感染患者住院期间抗凝药物的用法用量<sup>[20]</sup>**

抗凝药物	预防剂量	治疗剂量
那屈肝素	常规 0.3-0.4ml (2850-3800U)，1 次/d，皮下注射 若体重 ≥ 100kg，0.6ml (5700U)，1 次/d，皮下注射	0.1ml/10kg.12h/次，皮下注射
依诺肝素	40mg，1 次/d，皮下注射	1mg/kg，12h/次，皮下注射
达肝素钠	2500-5000U，1 次/d，皮下注射	200U/kg，1 次/d，皮下注射
磺达肝癸钠	2.5mg，1 次/d，皮下注射	5mg（体重 < 50kg），1 次/d，皮下注射 7.5mg（体重 50-100kg），1 次/d，皮下注射 10mg（体重 > 100kg），1 次/d，皮下注射
普通肝素	5000U，2 或 3 次/d，皮下注射	2000-5000U 或 80U/kg 静脉注射后 18U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 维持泵入。 APTT 达正常值 1.5-2.3 倍，并根据 APTT 动态调整

注：一般情况下推荐低分子量肝素，如果肌酐清除率（Ccr）<30ml/min，建议首选普通肝素，若疑诊或确诊 HIT 时，建议磺达肝癸钠；药物剂量可参见相关指南或药物说明书。

表 13. 合并肾功能不全的新冠感染住院患者抗凝药物选择及剂量调整<sup>[16]</sup>

抗凝药物	肌酐清除率 (Ccr) >30ml/min	Ccr ≤ 30ml/min
普通肝素	不需调节	首选, 不需调节
那屈肝素	VTE 治疗: Ccr > 50ml/min 不用调节剂量。 Ccr: 30-50ml/min, 减量 25%-33% VTE 预防: Ccr > 50ml/min, 不用调节剂量; Ccr: 30-50ml/min, 减量 25%-33%	VTE 治疗: 原则上禁用 VTE 预防: 原则上减量 25%-33%
依诺肝素	不需调节	VTE 治疗: 减量为 1mg/kg, 1 次 VTE 预防: 减量为 30mg, 1 次/d 必要时监测抗 Xa 因子活性
达肝素钠	不需调节	VTE 治疗: 不推荐使用, 亦可首剂足量, 之后根据抗 Xa 因子活性 (0.5-1.0U/ml) 调整剂量或选用其他非肾脏依赖抗凝剂 VTE 预防: 不用调节剂量, 注意监测抗 Xa 因子活性
磺达肝癸钠	VTE 治疗: 不用调节剂量 VTE 预防: Ccr 30-50ml/min, 减量 50%	禁用

注: 普通肝素、依诺肝素、达肝素钠、磺达肝癸钠药物剂量参照药物说明书; Ccr 为肌酐清除率; VTE 为静脉血栓栓塞

**【不良反应】**肝素 (普通肝素或低分子肝素) 和磺达肝癸钠的主要不良反应是不同部位的出血、出血性贫血, 也可出现血小板减少、血小板增多等。

**【特殊人群】**①老年人: 老年患者在治疗剂量范围内患出血性并发症的风险可能增高, 建议进行密切地临床监测, 注意给药间隔和同时使用的药物, 特别是对那些体重较轻 (<45kg) 和有肾功能下降倾向的患者。②儿童: 评估患儿发生静脉血栓的危险因素, 有危险因素者给予预防性抗凝治疗, 同时监测凝血功能, 有 D-二聚体显著增高或血栓形成的高风险患儿可以使用抗凝治疗, 首选低分子肝素<sup>[25]</sup>。低分子肝素钙按 0.1ml/10kg 的剂量每 12 小时注射一次。治疗过程中监测血小板计数<sup>[8,25]</sup>。③妊娠期、哺乳期妇女: 对于所有确诊或疑似 COVID-19 孕产妇, 均需进行 VET 和出血风险评估, 酌情使用预防剂量低分子肝素, 有严重 COVID-19 并发症者, 抗凝剂量需个体化; 对于重症 COVID-19 孕产妇, 如明确 VET 高风险、出血低风险, 且病情有加重趋势 (如 D-二聚体进行性增高、低氧血症加重等), 建议使用治疗剂量的低分子肝素或普通肝素; 对于产后 6 周内确诊 COVID-19 者, 建议充分评估 VET 风险, 对于 VET 高风险或风险持续存在者, 可考虑延长抗凝时间<sup>[21]</sup>。哺乳期妇女, 慎用, 用药期间避免哺乳。

**【相互作用】**肝素 (普通肝素或低分子肝素) 与那些可增加出血危险性的药物联合使用时, 出血风险会增加, 例如溶栓药物、氯吡格雷、噻氯匹啶、乙酰水杨酸、

非甾体类抗炎药、维生素 K 拮抗剂、右旋糖酐和全身应用糖皮质激素等。

**【注意事项】**①对于所有新型冠状病毒感染的住院患者，在实施 VTE 抗凝预防措施前需全面评估患者基础疾病、实验室检查（包括凝血功能、肝肾功能等）、合并用药及侵入性操作等。建议抗凝期间动态评估患者 VTE 风险和出血风险。②抗凝治疗过程中，需规范监测抗凝效果，检测抗 Xa 活性、血小板活性、纤维蛋白原、凝血酶原时间、D-二聚体和 AT-III 活性等，严密监测出血情况，如颅内出血、消化道出血<sup>[22]</sup>。③针对使用某些抗血小板药物、托珠单抗、非甾体抗炎药物的新冠病毒感染患者，需评估出血风险，必要时减少抗凝药物剂量。糖皮质激素既可加重 VTE 风险，也可增加出血风险，临床实践中应充分评估 VTE 及出血风险。针对使用巴瑞替尼的新冠病毒感染患者，需在治疗前除外 VTE；对于正在进行 VTE 治疗且无高出血风险的患者，应适当增加抗凝药物剂量<sup>[21,22]</sup>。④对于体外膜肺氧合（ECMO）支持或者连续性肾脏替代治疗（CRRT）的患者，如果已经肝素化，则不需要应用额外的抗凝药物预防<sup>[26]</sup>。⑤因为存在发生肝素诱发血小板减少症的可能<sup>[27]</sup>，在使用肝素（普通肝素或低分子肝素）的治疗过程中，应全程监测血小板计数。对于合并血小板计数减少或应用肝素期间出现肝素诱发血小板减少症的患者，推荐应用其他抗凝药，如阿加曲班或比伐芦定等<sup>[21]</sup>。⑥使用肝素（普通肝素或低分子肝素）可出现血钾升高，尤其是血钾升高或血浆钾有升高风险的患者，如糖尿病患者，慢性肾功能衰竭的患者，已存在代谢性酸中毒或那些服用可能引起高钾血症药物的患者（例如 ACEI，NSAIDs）。对有高钾血症风险的患者应监测血钾水平。⑦在使用含肝药酶抑制剂的抗新冠病毒药物期间，如奈玛特韦/利托那韦（Paxlovid）等，有可能因药物相互作用影响抗凝药物的代谢，故不建议联合口服抗凝药物，可考虑应用普通肝素或低分子肝素<sup>[28]</sup>。⑧低分子肝素由肾脏清除，重度肾功能不全者慎用，若应用则需减量并监测血浆抗 Xa 因子活性。对于严重肾功能损害（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）的患者，建议使用普通肝素<sup>[29,30]</sup>。

## （二）免疫调节药物

### 1、糖皮质激素治疗

#### （1）概述

糖皮质激素用于新冠病毒感染的观点不完全统一，目前应用于重型和危重型

患者缺乏高质量的循证医学证据。目前普遍的治疗观点还是重症或危重症患者全身使用。

指南<sup>[10]</sup>中推荐：重型和危重型患者：氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的，酌情短期内（不超过 10 日）使用糖皮质激素。WHO 指南<sup>[31]</sup>（2023 年 1 月更新）推荐对于重症或危重症新冠病毒感染患者建议全身使用糖皮质激素，非重症患者建议不使用全身性糖皮质激素。

糖皮质激素使用剂量稍有差异。新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）中推荐建议剂量地塞米松 5mg/日或甲泼尼龙 40mg/日。WHO 指南推荐 6mg 地塞米松、相当于 150mg 氢化可的松（即每 8 小时 50mg）、40mg 泼尼松龙或 32mg 甲基强的松龙（每 6 小时 8mg 或 12 小时 16mg）。全身性糖皮质激素可以通过口服和静脉注射给药。地塞米松的生物利用度高，但危重症患者可能由于肠道功能障碍而无法吸收任何营养素或药物。因此，如果怀疑肠功能障碍，可以考虑静脉注射全身性糖皮质激素。

（2）代表药物：地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松、氢化可的松、甲基强的松龙

**【适应症】**氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重症或者危重症患者。

**【禁忌症】**对本品过敏者禁用，对肾上腺皮质激素类药物有过敏史的患者慎用。甲泼尼龙琥珀酸钠 40mg 制剂禁用全身性霉菌感染的患者、已知或疑似对牛乳过敏的患者。

**【用法用量】**地塞米松 5-6mg/日，甲泼尼龙 40mg/日或 32mg/日甲基强的松龙、150mg/日氢化可的松，疗程不超过 10 天。肝肾功能不全慎用。

**【不良反应】**长期应用可引起一系列不良反应，其严重程度与用药剂量及用药时间成正比，主要有：①医源性库欣综合征，如向心性肥胖、满月脸、皮肤紫纹淤斑、类固醇性糖尿病（或已有糖尿病加重）、骨质疏松、自发性骨折甚或骨坏死（如股骨头无菌性坏死）、女性多毛月经紊乱或闭经不孕、男性阳痿、出血倾向等。②诱发或加重细菌、病毒和真菌等各种感染。③诱发或加剧胃十二指肠溃疡，甚至造成消化道大出血或穿孔。④高血压、充血性心力衰竭和动脉粥样硬化、血栓形成。⑤高脂血症，尤其是高甘油三酯血症。⑥肌无力、肌肉萎缩、伤口愈合迟缓。⑦激素性青光眼、激素性白内障。⑧精神症状如焦虑、兴奋、欣快或抑郁、

失眠、性格改变，严重时可诱发精神失常、癫痫发作。⑨儿童长期应用影响生长发育。

**【特殊人群】**①老年人：慎用，老年患者使用糖皮质激素易发生高血压及糖尿病，且易加重骨质疏松；②儿童：糖皮质激素的使用须严格掌握适应症，对符合适应症的危重患儿，可酌情短期使用（3~5天），可选择甲泼尼龙 1~2mg/kg/日，静脉注射；或地塞米松 0.2~0.4mg/kg/日（最大剂量不超过 6mg），静脉注射，1次/日；应避免长时间、大剂量使用糖皮质激素<sup>[10,25]</sup>；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期应用本类药物有一定风险，使用应权衡利弊；本类药物可随乳汁分泌，哺乳期使用应权衡利弊，接受大剂量给药时，则不应哺乳。

**【相互作用】**近期使用巴比妥酸盐、卡马西平、苯妥英、扑米酮或利福平等药物，可能会增强代谢并降低全身性皮质激素的作用，相反，口服避孕药或利托那韦可以升高皮质激素的血药浓度，皮质激素与排钾利尿药（如噻嗪类或呋塞类）合用，可以造成过度失钾，皮质激素和非甾体类消炎药物合用时，消化道出血和溃疡的发生率高。

**【注意事项】**①高血压、溃疡性结肠炎、憩室炎、肠吻合术后、肝硬化、肾功能不良、癫痫、偏头痛、重症肌无力、糖尿病、骨质疏松症、甲状腺功能低下患者慎用。②合并于眼部单纯疱疹的患者，因为可能发生角膜穿孔，因而建议慎用糖皮质激素类药物。③防止交叉过敏，对某一种糖皮质激素类药物过敏者也可能对其他糖皮质激素过敏。④使用糖皮质激素时可酌情采取如下措施：低钠高钾高蛋白饮食；补充钙剂和维生素 D；加服预防消化性溃疡及出血等不良反应的药物。

## 2、白细胞介素 6 抑制剂（IL-6）

### （1）概述

IL-6 是一种多效性细胞因子，可激活和调节对感染的免疫反应。IL-6 的浓度升高与重症新冠病毒感染的结局相关，包括呼吸衰竭和死亡。托珠单抗是一种重组人源抗 IL-6 受体单克隆抗体，抑制结合 IL-6 对细胞膜和可溶性 IL-6 受体的影响，阻断 IL-6 信号，抑制炎症反应。

我国指南<sup>[10]</sup>中推荐：托珠单抗，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。WHO 指南<sup>[31]</sup>推荐对新冠病毒感染重症或危重症患者给予静脉注射 IL-6 受体抑制剂治疗，IL-6 受体抑制剂治疗应与全身性皮质类固醇联合

使用，托珠单抗单次静脉给药，通常超过 1 小时。第二剂可在第一剂后 12 至 48 小时给药；在主要临床试验中如果主治的临床医生认为临床反应不充分，会酌情提供第二剂。托珠单抗的剂量为每公斤实际体重 8mg，最大剂量为 800mg。美国传染病学会（IDSA）指南<sup>[33]</sup>推荐：在进行性严重或危重的住院成人新冠病毒感染患者中，全身炎症标志物升高的，建议在标准治疗方案之外加用托珠单抗，托珠单抗作为糖皮质激素的补充。托珠单抗可减少机械通气需求，降低死亡率。

（2）代表药物：托珠单抗

**【适应症】**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。需要与糖皮质激素联合使用，托珠单抗与全身性皮质类固醇同时开始使用。

**【禁忌症】**禁用于已知对托珠单抗或者对任何辅料发生超敏反应的患者。有结核等活动性感染者禁用。

**【用法用量】**用法:首次剂量 4~8mg/kg, 推荐剂量 400mg, 生理盐水稀释至 100ml, 输注时间大于 1 小时；首次用药疗效不佳者，可在首剂应用 12 小时后追加应用 1 次（剂量同前），累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg。不需要根据肾功能调整剂量。在 ALT 或 AST 升高超过 1.5 倍正常上限的患者中开始使用托珠单抗时应特别谨慎。对于 ALT 或 AST 升高超过 5 倍正常上限的患者，不推荐使用托珠单抗。

**【不良反应】**托珠单抗常见的不良反应包括:感染、过敏反应、胃肠穿孔肝酶升高等。

**【特殊人群】**①老年人：65 岁及 65 岁以上老人使用该药与年轻患者相比，严重感染的发生率更高，故老人应慎用。剂量参见【用法用量】项；②儿童：用于 2 岁以上儿童，静脉输注，体重≥30kg 剂量为 8mg/kg 用 0.9%的生理盐水溶液稀释至 100ml；体重<30kg 剂量为 12mg/kg 用 0.9%的生理盐水溶液稀释至 50ml，输注时间大于 1 小时；如果临床症状或体征在第一次给药后恶化或没有改善，可在初次输注后至少 8 小时后再输注一次，累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg。注意过敏反应，有结核等活动性感染者禁用<sup>[10,34,35]</sup>。③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期妇女不应使用。哺乳期妇女权衡母乳喂养对婴儿及托珠单抗治疗对哺乳妇女之间的利弊。

**【相互作用】**合并使用经 CYP450 3A4、1A2 或 2C9 代谢的这类药物（如甲泼尼

龙、地塞米松、阿托伐他汀、钙通道阻滞剂、茶碱、华法林、苯妥英、环孢素或苯并二氮卓类)患者在开始或中止托珠单抗治疗时,应对其药效或药物浓度进行监测,需要时对此类药物进行个体化剂量调整。当托珠单抗与 CYP3A4 底物(如口服避孕药)联用时会降低该类药物的疗效,合并用药时应慎重。由于托珠单抗的消除半衰期( $t_{1/2}$ )很长,因此,在停止治疗后,其对 CYP450 酶活性的作用可能持续数周。

**【注意事项】**在开始治疗前,应检查血常规,包括中性粒细胞计数、血小板、转氨酶和总胆红素。鉴于在全身性皮质类固醇之外,免疫抑制的风险会进一步增加,应监测所有患者的感染体征和症状。接受较长期 IL-6 受体抑制剂治疗的患者有活动性结核病、侵袭性真菌感染和机会性病原体感染的风险。对于除新冠病毒以外还有任何其他活动性、严重感染的患者,应仔细权衡治疗的风险和益处;在考虑给有复发或慢性感染史患者或有潜在感染倾向的基础疾病患者使用托珠单抗时,建议保持谨慎。

### 3、Janus 激酶 (JAK) 抑制剂

#### (1) 概述

Janus 激酶 (JAK) 是典型的酪氨酸激酶,参与介导多种细胞因子和生长因子的信号转导,并通过转录因子信号转导器和转录激活因子诱导炎症或免疫相关分子的转录<sup>[36]</sup>,成为治疗新型冠状病毒感染的一种新型靶点。JAK 抑制剂是一类通过对细胞因子信号传导的多因素作用来抑制细胞内信号传导的药物。JAK 抑制剂可以干扰包括抗病毒应答、血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 表达、T 细胞功能和分化、以及巨噬细胞活化等多种细胞应答<sup>[37]</sup>,从而减轻感染激发的炎症反应。目前临床较为常用的 JAK 抑制剂有巴瑞替尼和托法替布。

目前我国指南<sup>[10,38]</sup>中尚未推荐使用 JAK 抑制剂治疗新冠感染。NIH 指南<sup>[40]</sup>推荐对于成人 COVID-19 住院患者,需高流量鼻导管吸氧或无创通气,或需机械通气或 ECMO,可使用地塞米松联合口服巴瑞替尼。WHO<sup>[18]</sup>强烈建议重型和危重型新冠患者使用巴瑞替尼。对于已经使用 IL-6 受体抑制剂和全身性皮质类固醇治疗的重型和危重型新型冠状病毒感染患者,推荐联合 JAK 抑制剂巴瑞替尼。

#### (2) 代表药物

## ①巴瑞替尼

巴瑞替尼属可逆的选择性酪氨酸蛋白激酶（JAK1、JAK2）抑制剂，本药可通过抑制 JAK1 和 JAK2 活性调节此类信号转导通路，进而减少 STATs 的磷酸化和活化。可抑制白介素、干扰素等多种细胞因子的细胞内转导信号来达到抑制炎症反应的作用，此外，该药物还可以通过与 AAK1 结合有效阻止新冠病毒进入正常细胞，从而控制病毒对细胞的入侵。在《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（2023 年）》<sup>[39]</sup>中，对于需住院治疗的新型冠状病毒感染患者，推荐巴瑞替尼（4mg/d 应用 14d 或直到出院）联合地塞米松和（或）瑞德西韦；14d 或直到出院）。重症患者（2~3 级），如无禁忌，推荐应用巴瑞替尼 4mg/d 应用 14d。但对于接受机械通气患者（4 级）应用巴瑞替尼，可能获益有限，对于免疫抑制患者，需谨慎使用。

WHO 指南<sup>[31]</sup>对于重症或危重症患者强烈推荐使用巴瑞替尼，IL-6 受体抑制剂和巴瑞替尼可联合给药。在 2023 年更新指南中，对已经使用皮质类固醇和白介素-6 受体抑制剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）的患者，仍然推荐与巴瑞替尼联合给药，用于治疗重症或危重症新冠患者，可降低死亡率，并很有可能缩短机械通气时间和住院时间，同时不会导致严重不良事件的增加。

**【适应症】** 大于 2 岁且重症或危重症新型冠状病毒感染的患者。

**【禁忌症】** 对活性物质或任何辅料有过敏反应；妊娠。

**【用法用量】** 巴瑞替尼应与全身性皮质类固醇一起开始使用。口服 4mg，每日 1 次，可与或不与食物同服，疗程不超过 14 天。轻中度肝功能损伤无须调整。重度肝功能损伤患者不推荐使用。肌酐清除率 < 30ml/min 的患者不推荐。

**【不良反应】** 巴瑞替尼可能引起的不良反应有上呼吸道感染、恶心、单纯疱疹、痤疮、系统感染、严重感染、肺结核、恶性肿瘤和淋巴组织增生性疾病、血栓形成、胃肠道穿孔以及实验室检查异常等，绝大多数不良反应为轻至中度，严重不良反应的发生率很低。

**【特殊人群】** ①老年人：对肾功能减退的老年患者给药剂量应谨慎；②儿童：安全性和有效性尚未确定；FDA 批准 2~9 岁儿童：2mg，每日 1 次，9 岁以上儿童同成人用量，可与或不与食物同服，疗程不超过 14 天；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期禁用；哺乳期不推荐使用。

**【相互作用】**①细胞色素 P450 酶：在体外，巴瑞替尼不会显著抑制或诱导细胞色素 P450 酶的活性，当与辛伐他汀、乙炔雌二醇共同给药时，没有发生具有临床意义的变化。虽然巴瑞替尼是 CYP3A4 的底物，与氟康唑（CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 抑制剂）或利福平（CYP3A 诱导剂）共同给药时，巴瑞替尼的 PK 未发生具有临床意义的变化。②免疫抑制剂：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。③其他：服用强有机阴离子转运蛋白 3 抑制剂（例如丙磺舒）的患者，因药物相互作用需减少剂量。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。

**【注意事项】**对于不能吞咽片剂的患者，可将巴瑞替尼压碎、溶于水中，并通过鼻饲管给药。

#### ②托法替布

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。NIH 指南<sup>[40]</sup>建议需要高流量鼻导管吸氧或无创通气的 COVID-19 患者，可选择地塞米松联合口服巴瑞替尼或静脉注射托珠单抗进行治疗。在无法获得巴瑞替尼时，可选用托法替布进行替代治疗。WHO 指南<sup>[31]</sup>不建议重症或危重症 COVID-19 患者使用托法替布，仅当巴瑞替尼和白介素-6 受体抑制剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）均不可得时，临床医生才应考虑使用该药物。托法替布对死亡率、机械通气需求和住院时长的影响仍不确定。托法替布很可能增加导致停药的不良事件。

**【适应症】**NIH 推荐用于 2 岁以上新冠患者；WHO 推荐用于重型、危重型新冠患者。

**【禁忌症】**无。

**【用法用量】**应与全身性皮质类固醇一起开始使用。口服 10mg，一天两次，食物不影响药物吸收，服用 14d 或直到出院。轻度肝功能损伤不需调整。中度肝功能损伤患者调整剂量（见用法用量项）。重度肝功能损伤患者不建议使用。轻度肾功能损伤不需调整。中度和重度肾功能损伤患者调整剂量（见用法用量项）。

**【不良反应】**可能引起严重感染、恶性肿瘤、重大心血管不良事件、血栓形成。

出现淋巴细胞减少、中性粒细胞减少症和贫血症时，建议中断给药。

**【特殊人群】**①老年人：应谨慎用药；②儿童：安全性和有效性尚未确定；③妊娠期、哺乳期妇女：育龄女性应避免孕；妊娠期用药安全性尚不确定，应权衡利弊谨慎用药；不建议在治疗期间及给药 18 小时内进行母乳喂养。

**【相互作用】**①CYP3A4 抑制剂：强效 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑)、中度 CYP3A4 抑制剂和强 CYP2C19 抑制剂（如氟康唑）治疗的患者，减量为 5mg，每天一次。②与 Paxlovid 合用时会增加托法替布血药浓度，毒性增加，联合用药时托法替布应减量。③免疫抑制剂：如巯唑嘌呤、他克莫司、环孢霉素，增加免疫抑制风险，不建议联合使用。

#### 4、中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）抑制剂

##### ①西维来司他钠<sup>[41]</sup>

**【适应症】**用于改善全身性炎症反应综合征的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征。

**【禁忌症】**对本品成分过敏者禁用。

**【用法用量】**将 1 日剂量（4.8mg/kg）用 250-500ml 生理盐水稀释，24 小时持续静脉给药（相当于 0.2mg/kg/h），最长持续给药 14 天。

**【不良反应】**应用西维来司他钠较常见的不良反应有肝功能异常，包括天门冬氨酸转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、胆红素等升高；偶见尿素、肌酐、尿蛋白升高、血细胞减少、血小板异常、嗜酸性粒细胞升高等情况，可给予对症治疗，必要时可停止用药。

**【特殊人群】**①老年人：慎用；②儿童：安全性和有效性尚未确定；③妊娠期、哺乳期妇女：妊娠期间用药安全性尚不明确；用药期间应停止哺乳。

**【相互作用】**尚不明确

**【注意事项】**使用本品并不能代替急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的常规治疗（辅助呼吸、补充循环血容量、抗菌治疗等），需对原发疾病进行治疗。现配现用。使用含钙的输液时，本品浓度应低于 1mg/ml（本品浓度为 2mg/ml 以上时会生成沉淀）。输液稀释后 pH 低于 6.0 时也会生成沉淀。使用氨基酸输液会导致本品分解，所以需避免与氨基酸输液混用。

## 参考文献

- [1] <https://www.vox.com/future-perfect/2020/3/12/21172040/coronavirus-covid-19-us-charts>. Accessed by 2023-4-4.
- [2] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020, 323(20): 2052-2059.
- [3] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel corona virus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020, 395(10223): 507-513.
- [4] Kushner P, Mccarberg BH, Grange L, et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in COVID-19. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022, 32(1): 35.
- [5] Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, et al. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2021, 44(9): 929-938.
- [6] World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: second edition. Guidelines for the management of common childhood illnesses [EB/OL].(2013-05-26) [2019-12-02]. [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child\\_hospital\\_care/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/).
- [7] 《中华人民共和国药典临床用药须知（化学药和生物制品卷）》2015年版
- [8] 《中国国家处方集（化学药品与生物制品卷儿童版）》
- [9] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识. [J]中华实用儿科临床杂志, 2020,35(03): 161-169
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会，国家中医药局管理局．新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）． [2023.01.07]
- [11] Seungtaek Kim. COVID-19 Drug Development[J]. *J Microbiol. Biotechnol*. 2022. 32(1): 1-5
- [12] 张儒, 孙子茹, 刘胜男, 高清志. 新型冠状病毒治疗药物的研究现状及展望. *科学通报*[J]. 2022, 67(10): 933-947
- [13] 中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案（试行）
- [14] FDA. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization for

Paxlovid [EB/OL]. (2022-09-30)/[2022-12-02].

[15]National Pharmaceutical Regulatory Agency Ministry of Health Malaysia. nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid): Risk of Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions ternet [EB/OL]. (2022-10-05)/[2022-12-02].

[16]Marzolini C,Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(6):1191-1200.

[17]新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（广东省药学会 2022 年 12 月 7 日发布）

[18]Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in Covid-19. Chest. 2021;160(4):1471-1480.

[19]Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with Covid-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-277.

[20]《新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范》工作组, 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设项目专家委员会. 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范. 中华结核和呼吸杂志. 2023;46(04):336-351.

[21]《新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理指南》工作组, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设项目专家委员会. 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理指南. 中华医学杂志. 2023;103(12):863-885.

[22]中华医学会急诊医学分会, 上海医学会急诊医学分会. 成人新型冠状病毒感

染的急诊早期抗凝专家共识. 中华急诊医学杂志. 2023;32(03):314-318.

[23]陈广, 陈韬, 舒赛男, 王晓晶, 马科, 吴迪, 王洪武, 刘艳, 郭威, 韩梅芳, 宋建新, 刘铜林, 李树生, 赵建平, 黄元成, 熊勇, 龚作炯, 童巧霞, 廖家智, 方峰, 罗小平, 宁琴. 新型冠状病毒奥密克戎变异株感染诊治快速指引. 中华临床感染病杂志. 2023;16(01):26-32.

[24] Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, DeSancho MT, Diuguid D, Griffin DO, Kahn SR, Klok FA, Lee AI, Neumann I, Pai A, Righini M, Sanfilippo KM, Siegal DM, Skara M, Terrell DR, Touri K, Akl EA, Al Jabiri R, Al Jabiri Y, Barbara AM, Bognanni A, Boulos M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Colunga-Lozano LE, Dearness K, Darzi AJ, Hussein H, Karam SG, Mansour R, Morgano GP, Morsi RZ, Muti-Schünemann G, Nadim MK, Philip BA, Qiu Y, Benitez YR, Stevens A, Solo K, Wiercioch W, Mustafa RA, Schünemann HJ. American Society of Hematology Living Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in Patients with Covid-19: January 2022 Update on the Use of Therapeutic-Intensity Anticoagulation in Acutely Ill Patients. *Blood Adv.* 2022;6(17):4915-4923.

[25]蒋荣猛,谢正德,姜毅,等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第五版)——应对奥密克戎变异株[J]. 中华实用儿科临床杂志,2023,38(1):. DOI:10.3760 /cma.j.cn101070-20230114-00036.[网络预发表].

[26]中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见. 中华结核和呼吸杂志. 2019;42(9):660-684.

[27]Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, Kline JA, Chasteen S, Snyder M, Patel P, Bhatt M, Patel P, Braun C, Begum H, Wiercioch W, Schünemann HJ, Mustafa RA. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-3256.

[28] Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, Pozniak A, Boffito M, Waters L, Burger D, Back DJ, Khoo S. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions between the Covid-19 Antiviral

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1191-1200.

[29]Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziapas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937-948.

[30]Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.

[31]Therapeutics and Covid-19 World Health, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023(<https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-therapeutics-2023.1>)

[32]Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with Covid-19: A Meta-Analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-1341.

[33]Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VCC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis.* 2022.

[34]国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院新型冠状病毒感染重症救治专家组, 北京儿童新型冠状病毒感染医疗救治市级专家组. 儿童新型冠状病毒感染重症早期识别和诊治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2023,61(03): 199-202.

[35]药品说明书(2022.02.17) -托珠单抗注射液(Chugai Pharma Manufacturing Co.,

Ltd)

[36]Tanaka Y. A Review of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Covid-19 Pneumonia. *Inflamm Regen*. 2023;43(1):3.

[37]Mayence A, Vanden Eynde JJ. Baricitinib: A 2018 Novel Fda-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals (Basel)*.2019;12(1).

[38]中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染重症病例诊疗方案（试行第四版）. *全科医学临床与教育*.2023;21(02):101-103+126.

[39]中华医学会呼吸病学分会,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. *中华结核和呼吸杂志*.2023;46(02):101-110.

[40]Covid-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines.National Institutes of Health. (<https://www.Covid19treatmentguidelines.Nih.Gov/>. Updated: 6 March,2023).

[41]中国研究型医院学会危重医学专业委员会,中国医药教育协会重症医学专业委员会.西维来司他钠临床应用专家共识. *中国研究型医院*.2022;2(01):9-13.

## 编写专家委员组

指导单位：黑龙江省卫生健康委员会

组织单位：黑龙江省药师协会、黑龙江省健康产业协会药事管理专业委员会、黑龙江省药学会药事管理专业委员会

技术支持单位：黑龙江省临床药学医疗质量控制中心

组 长：吴玉波 哈尔滨医科大学附属第四医院

副组长：刘高峰 哈尔滨医科大学附属第二医院

刘 璐 哈尔滨医科大学附属第一医院

闫 虹 哈尔滨医科大学附属第四医院

金 彦 哈尔滨医科大学附属第六医院

张 敏 黑龙江省医院

陈 宏 哈尔滨医科大学附属第二医院

张 薇 哈尔滨医科大学附属第一医院

编写委员：（以姓氏笔画为序）

刘冬敏 哈尔滨医科大学附属第四医院

孙向菊 哈尔滨医科大学附属第四医院

李天姿 哈尔滨医科大学附属第六医院

吴禹蒙 哈尔滨医科大学附属第四医院

张久星 哈尔滨医科大学附属第二医院

张 鑫 哈尔滨医科大学附属第四医院

赵 月 哈尔滨医科大学附属第二医院

赵文婷 哈尔滨医科大学附属第一医院

徐 娜 哈尔滨医科大学附属第四医院

隋念含 哈尔滨医科大学附属第六医院

魏 华 哈尔滨医科大学附属第一医院

审核专家：（以姓氏笔画为序）

丁晓琳 大兴安岭地区人民医院

丁 健 齐齐哈尔市第一医院

于 雷 哈尔滨医科大学附属第四医院

王希斌 绥化市第一医院  
王明臣 伊春市林业中心医院  
王金有 鸡西鸡矿医院  
勾先哲 黑河市第一人民医院  
刘海波 鹤岗市人民医院  
刘淑杰 牡丹江市第二人民医院  
孙 磊 哈尔滨市第一医院  
李万宝 鹤岗市人民医院  
李天一 双鸭山双矿医院  
李凤玲 黑河市第一人民医院  
李百方 伊春市林业中心医院  
李红英 伊春市林业中心医院  
李洪英 七台河市人民医院  
李艳翠 佳木斯大学附属第一医院  
张春红 鸡西鸡矿医院  
陆 鹏 双鸭山双矿医院  
陈 颖 佳木斯大学附属第一医院  
苗金华 七台河市人民医院  
金文成 哈尔滨市第一医院  
屈东香 齐齐哈尔市第一医院  
赵 红 大庆市人民医院  
郝春芳 双鸭山双矿医院  
高 岩 哈尔滨医科大学附属第四医院  
董鹏达 大庆市人民医院  
蔡宝春 双鸭山双矿医院  
谭全超 绥化市第一医院  
翟金凤 牡丹江市第二人民医院  
潘 颖 大兴安岭地区人民医院