

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.016

· 综述 ·

洛匹那韦/利托那韦在儿童单正链 RNA 病毒感染中的应用

魏昕, 周佳 (上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0057-04

Application of Lopinavir/Ritonavir in Pediatric Positive-Sense Single-Stranded RNA Virus Infection

Wei Xin, Zhou Jia (Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,新型冠状病毒肺炎目前主要是对症治疗,而抗病毒治疗部分指出,应用洛匹那韦/利托那韦(规格每粒 200 mg/50 mg,成人每次 2 粒,每日 2 次,疗程不超过 10 d)要注意药物不良反应、禁忌证及药物相互作用等问题;应在临床应用中进一步评价药物疗效,不建议同时应用 3 种及以上抗病毒药物,出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物^[1]。该诊疗方案未给出儿童患者的用法用量。《儿童 2019-nCoV 感染的肺炎诊疗指南》推荐,洛匹那韦/利托那韦片:体质量 7~15 kg, (12 mg/3 mg)/kg, >15~40 kg, (10 mg/2.5 mg)/kg, >40 kg, 按照成人剂量每次 400 mg/100 mg, 每日 2 次, 疗程 1~2 周。但药物的疗效与安全性尚未确定^[2]。《广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识》和《湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)》则建议,可尝试使用干扰素,对危重症患儿参考成人用药^[3-4]。因此,笔者查阅相关文献,对洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)在儿童单正链 RNA 病毒感染中的应用作一综述。

1 洛匹那韦/利托那韦(lopinavir/ritonavir, LPV/r)介绍

1.1 剂型及规格^[5]

洛匹那韦/利托那韦(克力芝,艾伯维公司),目前有 3 种剂型,4 种规格:(1)洛匹那韦/利托那韦口服溶液,每瓶 160 mL,每毫升含洛匹那韦 80 mg、利托那韦 20 mg。(2)洛匹那韦/利托那韦软胶囊,每瓶 180 粒,每粒含洛匹那韦 133.3 mg、利托那韦 33.3 mg。(3)洛匹那韦/利托那韦片,每瓶 60 片,每片含洛匹那韦 100 mg、利托那韦 25 mg;每瓶 120 片,每片含洛匹那韦 200 mg、利托那韦 50 mg。

1.2 作用机制^[5]

洛匹那韦/利托那韦是一个复方制剂。洛匹那韦

(LPV)为一种人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂,可与 HIV 蛋白酶催化部位结合,阻止 Gag-Pol 多蛋白的分裂,导致产生未成熟、无感染力的病毒颗粒。利托那韦(RTV)为一种针对 HIV-1 和 HIV-2 天冬氨酸蛋白酶的活性肽类抑制剂,通过抑制 HIV 蛋白酶使该酶无法处理 Gag-Pol 多蛋白前体,导致产生未成熟的 HIV 颗粒,从而无法启动新的感染周期;利托那韦还可抑制肝药酶 CYP3A 介导的洛匹那韦的代谢,从而升高洛匹那韦的血药浓度。因此,洛匹那韦通常和小剂量利托那韦联合使用,用来治疗 HIV 感染。

1.3 主要适应证及临床应用^[5]

不同剂型的说明书适应证略有区别:洛匹那韦/利托那韦片,适用于与其他抗反转录病毒药物联合用药,治疗成人和 2 岁以上儿童的 HIV-1 感染;洛匹那韦/利托那韦口服液,适用于治疗成人及出生 >14 d 儿童的 HIV 感染;洛匹那韦/利托那韦胶囊,适用于与其他抗反转录病毒药物联合用药,治疗 HIV 感染。

1.4 不良反应^[5]

主要不良反应有胃肠道不耐受、恶心、呕吐、腹泻、味觉改变;高脂血症,尤其是高甘油三酯血症;转氨酶升高、高血糖;PR 间隔延长、QT 间隔延长和尖端扭转型室速;毒性风险,包括危及生命的心脏毒性,尤其是早产儿^[6]。与使用其他治疗方案的儿童相比,采用洛匹那韦/利托那韦治疗的儿童,身体素质较差,体质量增加缓慢^[7]。当换用其他治疗方案时,上述不良反应可有所改善^[8]。

1.5 注意事项

1.5.1 药物相互作用^[6] 因洛匹那韦经细胞色素 P450 3A4 代谢,同时利托那韦是该酶的抑制剂,因此与其他药物联用时要特别注意相互作用。

1.5.2 特殊人群^[6] 因洛匹那韦/利托那韦主要由肝

基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目[沪卫人事(2021)99]。

作者简介:魏昕(1985.09-),女,硕士,主管药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: weixin@xinhua.med.com.cn。

脏代谢,因此对于肝功能损害的患儿用药时要特别监护,但目前没有针对这类患儿或成人的推荐剂量。

1.5.3 食物影响^[6] 洛匹那韦/利托那韦片可以无需特别考虑进食,与食物同服或餐后服用可以提高胃肠道的耐受性;口服溶液剂型应与食物一起服用,高脂肪饮食可以促进药物的吸收。

1.5.4 依从性 因口服溶液的口味较差,患儿可能不配合服用。建议在服药之前可以选择冰水麻痹味蕾,与甜味或浓稠食物(糖果等)一起服用,可能会提高依从性,目前正在开发其他更适合儿童的剂型^[9-10]。

1.5.5 贮存^[6] 口服溶液可在室温(最高 25℃)下保存 2 个月,冷藏条件(2~8℃)下保存至有效期截止。

1.5.6 其他^[6] 片剂必须整片吞服,不可压碎、嚼碎、掰碎(导致吸收速度不稳定)^[11];不要给<18 岁的患儿每天 1 次服用;对于药物浓度相关性腹泻的患儿,尽量避免使用。

2 洛匹那韦/利托那韦片在艾滋病患儿中的应用

目前该药物的药品说明书适应证是用于 HIV 感染的治疗。美国最新版《儿童抗逆转录病毒药物治疗 HIV 感染的使用指南》中,<14 d 的新生儿不推荐使用;14 d~12 个月婴儿,每次(300 mg/75 mg)/m² 或(16 mg/4 mg)/kg,每天 2 次;>1~18 岁儿童,每次(230 mg/57.5 mg)/m²,每天 2 次。也可以按体质量:15~45 kg 每次(300 mg/75 mg)/m²,<15 kg (13 mg/3.25 mg)/kg,每天 2 次^[6]。《中国艾滋病诊疗指南(2018 年版)》建议,洛匹那韦/利托那韦片(每片 200 mg/50 mg),成人 2 片/次,2 次/天;儿童 7~15 kg (12 mg/3 mg)/kg,>15~40 kg (10 mg/2.5 mg)/kg,2 次/天^[12]。这个较低剂量的给药方式,在美国指南“特别说明”中有列出。

根据体表面积计算剂量,儿童的相对药物暴露量低于成人。因为儿童的剂量是根据成人体表面积(按 1.73 m² 计)按比例折算的。成人剂量 400 mg/100 mg,折算后儿童剂量约为(230 mg/57.5 mg)/m²。但年龄较小儿童对洛匹那韦的清除率较大,需增加给药剂量才能达到标准的药物暴露量。因此,儿童的推荐剂量要比上述折算后的剂量增加 30%^[13-14]。有研究^[15-16]发现,14 d~12 个月的 HIV 感染患儿,给予洛匹那韦/利托那韦口服溶液“每次(300 mg/75 mg)/m²,2 次/天”,在这个较高剂量下,谷浓度仍有较大波动:与 6 周~6 个月的婴儿相比,<6 周龄的婴儿谷浓度更低。但 1 岁婴儿的洛匹那韦 AUC 与大龄儿童相似^[17]。这可能是因为小婴儿生长发育较快,所以这个期间需要及时调整给药剂量。对于年龄较大的儿童,给予大剂量 400 mg/m² 是较安全的,可以更好地达到治疗目标^[18]。也正是因

为儿童血药浓度变化很大,不建议每天 1 次服药。

在 1~12 岁患儿中,洛匹那韦/利托那韦给药频次相同时,与(300 mg/75 mg)/m² 相比,给予(230 mg/57.5 mg)/m² 这个剂量的谷浓度更低^[19];在 5.6~12.8 岁儿童中,洛匹那韦 300 mg/m² 较 230 mg/m² 具有更好的病毒抑制作用^[20]。因此,美国有些临床医师会选择(300 mg/75 mg)/m² 这个较大的剂量;对于接受这个剂量(每天 2 次)的患儿,美国指南不建议在 12 个月时突然减量。

3 洛匹那韦/利托那韦在冠状病毒治疗中的应用

冠状病毒(coronaviruses, CoVs)是一类有包膜的单正链 RNA 病毒,其特点是具有太阳帽状刺突。冠状病毒亚科分为 α、β、γ 和 δ 四个属,此前的中东综合征冠状病毒(MERS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)以及此次的新型冠状病毒同属于 β 属。可以使用洛匹那韦/利托那韦片治疗的 HIV 也是单正链 RNA 病毒。有研究^[21]表明,新型冠状病毒与 SARS-CoV 及一些蝙蝠冠状病毒属于相同亚属、不同进化枝,受体结合基因区域的表现结构与 SARS-CoV 非常类似,国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组提议将该病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)。有文献^[22-23]预测,SARS-CoV 中的 3C 类蛋白酶(3C like protease, 3CLpro)是洛匹那韦/利托那韦潜在的作用靶点,两种药物都可以通过结合 3CLpro 发挥抗 SARS-CoV 作用。结合临床疗效及结构的相似性,洛匹那韦/利托那韦可能是通过 SARS-CoV-2 3CLpro 这个靶点发挥抗新型冠状病毒作用^[24-25]。

有文献^[26-29]证实,单用洛匹那韦/利托那韦或与其他抗病毒药联合使用在治疗 SARS 和 MERS 时有一定的获益,如减少了不良反应发生率或病死率。2004 年有研究^[27]显示,洛匹那韦对 SARS-CoV 具有体外抗病毒活性,洛匹那韦/利托那韦片+利巴韦林治疗 SARS 患者,可降低病死率,减少糖皮质激素的使用和院内感染,减少病毒载量,而不会增加不良反应,对 SARS 患者治疗有效。病例报道^[30-31]显示,洛匹那韦/利托那韦、干扰素和利巴韦林三联治疗方案对 MERS 患者有良好的治疗效果,其中 1 例患者在患病第 13 天开始接受三联疗法,2 d 后病毒血症完全缓解。因此,洛匹那韦/利托那韦推荐用于治疗 MERS^[32-33]。有文献^[34]指出,洛匹那韦/利托那韦抗冠状病毒效果主要显现于早期应用,可降低病死率,减少糖皮质激素用量,而晚期应用并无显著疗效。

目前还未有洛匹那韦/利托那韦应用于儿童 SARS-CoV-2 感染治疗的文献报道。因儿童的特殊生理情况,病原菌分布与成人不完全相同^[35-36],可供选择的药物

和剂型受限,洛匹那韦/利托那韦作为研究较多的抗逆转录病毒感染的药物,可以为 SARS-CoV-2 感染患儿提供选择,但仍需开展真实世界临床研究,进一步探索其用于儿童患者的临床疗效和安全性。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [S/OL]. (2020-03-04). <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [2] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 国家儿童区域医疗中心, 浙江大学医学院附属儿童医院专家组. 浙江大学医学院附属儿童医院发布儿童新型冠状病毒感染的肺炎诊疗指南(试行第一版) [S/OL]. <http://v3.mcdex.cn/ncov/pdf>.
- [3] 广东省医学会儿科分会, 广东省儿科质量控制中心, 广州市医学会儿科分会, 等. 广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识[S/OL]. <http://v3.mcdex.cn/ncov/pdf>.
- [4] 湖北省医学会儿科学分会, 武汉医学会儿科学分会, 湖北省儿科医疗质量控制中心. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版) [S/OL]. <http://v3.mcdex.cn/ncov/pdf>.
- [5] 艾伯维公司. 洛匹那韦/利托那韦(克力芝)药品说明书 [Z].
- [6] Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [S/OL]. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- [7] PALUMBO P, LINDSEY J C, HUGHES M D, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure [J]. N Engl J Med, 2010, 363(16): 1510-1520.
- [8] ARPADI S M, SHIAU S, STREHLAU R, et al. Efavirenz is associated with higher bone mass in South African children with HIV [J]. AIDS, 2016, 30(16): 2459-2467.
- [9] FDA. New drug application 205425 tentative approval letter [EB/OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/205425Orig1s000TAtr.pdf.
- [10] KEKITHINWA A, MUSHIME V, THOMASON M J, et al. Acceptability of lopinavir/r pellets (minitabs), tablets and syrups in HIV-infected children [J]. Antivir Ther, 2016, 21(7): 579-585.
- [11] BEST B M, CAPPARELLI E V, DIEP H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2011, 58(4): 385-391.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 867-884.
- [13] NIKANJAM M, CHADWICK E G, ROBBINS B, et al. Assessment of lopinavir pharmacokinetics with respect to developmental changes in infants and the impact on weight band-based dosing [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(2): 243-249.
- [14] URIEN S, FIRTION G, ANDERSON S T, et al. Lopinavir/ritonavir population pharmacokinetics in neonates and infants [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(6): 956-960.
- [15] CHADWICK E G, CAPPARELLI E V, YOGEV R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results [J]. AIDS, 2008, 22(2): 249-255.
- [16] CHADWICK E G, PINTO J, YOGEV R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy [J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(3): 215-219.
- [17] CHADWICK E G, YOGEV R, ALVERO C G, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2011, 25(5): 643-649.
- [18] ROBBINS B L, CAPPARELLI E V, CHADWICK E G, et al. Pharmacokinetics of high-dose lopinavir-ritonavir with and without saquinavir or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pediatric and adolescent patients previously treated with protease inhibitors [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(9): 3276-3283.
- [19] MOLINA J M, ANDRADE-VILLANUEVA J, ECHEVARRIA J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 53(3): 323-332.
- [20] DONEGAN K, DOERHOLT K, JUDD A, et al. Lopinavir dosing in HIV-infected children in the United Kingdom and Ireland [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(1): 45-50.
- [21] GORBALENYA A E, BAKER S C, BARIC R S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses--a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-12). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
- [22] NUKOOLKARN V, SANGHIRANLEE V, MALAISREE M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV 3CLpro inhibitors [J]. J Theor Biol, 2008, 254(4): 861-867.
- [23] ZUMLA A, CHAN J F, AZHAR E I, et al. Coronaviruses--drug discovery and therapeutic options [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(5): 327-347.
- [24] SHEN L, NIU J W, WANG C H, et al. High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses [J]. J Virol, 2019, 93(12): e19-e23.
- [25] XU X, DONG Z. Promising inhibitor for 2019-nCoV in drug development [EB/OL]. doi:10.131219/osf.io/3hcm6.
- [26] CHAN K S, LAI S T, CHU C M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a

- multicentre retrospective matched cohort study [J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(6): 399-406.
- [27] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [28] LAI S T. Treatment of severe acute respiratory syndrome [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(9): 583-591.
- [29] BRIGITTE M, ARTI B, STEPHAN A, et al. MERS-COV disease associated ARDs; a case report [J]. Crit Care Med, 2015, 43(12): 308.
- [30] SPANAKIS N, TSIODRAS S, HAAGMANS B L, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(6): 528-532.
- [31] KIM U J, WON E J, KEE S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome; a case report [J]. Antivir Ther, 2016, 21(5): 455-459.
- [32] MO Y, FISHER D. A review of treatment modalities for Middle East respiratory syndrome [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(12): 3340-3350.
- [33] PIL C Y, YOUNG S J, BIN S Y, et al. Antiviral treatment guidelines for middle east respiratory syndrome [J]. Infect Chemother, 2015, 47(3): 212-222.
- [34] 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.
- [35] 张巧, 符州, 田代印. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发病机制及治疗研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(6): 61-63.
- [36] 史恪勤. 细胞因子在儿童肺炎支原体肺炎中的作用及免疫学机制[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(3): 28-30.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-03-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.017

· 综述 ·

胰岛素抵抗与心功能研究进展

彭金鹏, 李勇刚 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)10-0060-04

Progress of Insulin Resistance and Cardiac Function

Peng Jinpeng, Li Yonggang (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

心脏是人体的高能耗器官之一, 能量代谢异常也将损害心脏的功能。葡萄糖是心肌最重要的能量底物之一, 心脏葡萄糖的代谢与肝脏、肌肉及脂肪等胰岛素的敏感器官、组织相似, 受胰岛素的调节。在肥胖、2 型糖尿病、慢性心力衰竭、高血压、急性心肌缺血等急、慢性病理生理状态下, 机体存在外周胰岛素抵抗的同时, 心肌也存在胰岛素抵抗现象, 并出现心脏代谢和功能的异常^[1]。心肌胰岛素抵抗机制复杂, 涉及胰岛素受体前、受体、受体后等多个环节。运动、胰岛素替代治疗、胰岛素增敏等措施对心肌胰岛素抵抗及心功能的

改善具有一定的益处。本研究就胰岛素抵抗与心脏功能损害及其机制以及干预措施的相关研究作简要综述。

1 胰岛素抵抗与心脏功能损害

1.1 胰岛素抵抗与肥胖相关的心脏功能损害

Cozzolino D 等^[2]研究 72 例不合并高血压的肥胖儿童/青少年患者与 34 例健康对照组的心功能和心肌电生理, 通过稳态模型评估胰岛素抵抗指数法 (HOMA-IR) 确定 72 例患儿中 37 例存在胰岛素抵抗, 35 例无胰

作者简介: 彭金鹏 (1995.09-), 男, 硕士, 主要从事儿童心胸血管外科疾病研究, E-mail: 18883263401@sina.cn。

通讯作者: 李勇刚 (1973.05-), 男, 博士, 副教授, 主要从事儿童心胸血管外科疾病研究, E-mail: yulyg@sina.com。