



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2022年12月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

第13卷第6期

电话：029-85323243

版权所有

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗

2019年12月以来，世界各地陆续发生新型冠状病毒肺炎（COVID-19，简称新冠肺炎）疫情，至今仍对人类健康造成严重威胁。截至2022年12月7日，全球已报告超过6.4亿确诊病例和超过662万例死亡病例。

目前奥密克戎（Omicron）株感染病例已取代德尔塔（Delta）株成为主要流行株，其传播力增强，但致病力有所减弱。曾接种过疫苗者及感染Omicron株者以无症状及轻症为主，多数患者预后良好，少数患者可进展为重型或危重型。然而，不断出现的新病毒突变株对未来的潜在威胁仍不容忽视，抗新冠肺炎药物的研发迫在眉睫。

2023年1月6日，国家卫健委发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版）》，明确推荐奈玛特韦片/利托那韦片、安巴韦单抗/罗米司韦单抗、静注COVID-19人免疫球蛋白和康复者恢复期血浆等抗病毒治疗方案。结合国内外最新研究成果，为以上四种抗病毒治疗方案提供临床药学指引，以期促进新冠肺炎抗病毒药物的临床合理应用，有效提高药物治疗水平，保障患者用药安全。

一、奈玛特韦片/利托那韦片

1. 药物概述：

奈玛特韦片/利托那韦片（Paxlovid）是一款组合包装的口服新冠病毒治疗药物，由奈玛特韦（nirmatrelvir）和利托那韦（ritonavir）组成。2021年12月21日，美国食品和药物管理局（FDA）宣布批准辉瑞公司奈玛特韦片/利托那韦片的紧急使用授权申请（EUA），用于治疗轻度至中度COVID-19感染，且伴有进展为重症高风险因素的成人和儿童患者（12岁以上，体重 ≥ 40 kg。2022年2月12日，国家药品监督管理局（NMPA）应急附条件批准辉瑞公司新

冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册。1月6日，国家卫生健康委员会发布《诊疗方案（第十版）》，将奈玛特韦片/利托那韦片作为抗病毒治疗药物写入诊疗方案。

奈玛特韦是一种SARS-CoV-2主要蛋白酶Mpro（也称为3C-样蛋白酶，3CLpro）的拟肽类抑制剂，通过抑制SARS-CoV-2 Mpro使其无法处理多蛋白前体，从而阻止病毒复制。利托那韦是HIV-1蛋白酶抑制剂，对SARS-CoV-2 Mpro无活性，通过抑制CTP3A介导的奈玛特韦代谢，从而升高奈玛特韦血药浓度，发挥协同作用。

2. 适应证、用法用量和疗程

2022年2月11日我国NMPA批准奈玛特韦片/利托那韦片用于承认伴有进展为重症高风险因素的轻至中度COVID-19患者，美国FDA还批准该药用于12岁以上，体重 ≥ 40 kg的青少年患者。此外，国内外指南和说明书均推荐在COVID-19确诊以及出现症状后5天内尽快服用此药。

奈玛特韦必须与利托那韦同服方可达到有效治疗浓度，需整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎，且进餐与否不影响药物疗效。奈玛特韦片/利托那韦片每次服用剂量为：奈玛特韦300 mg（150 mg $\times 2$ 片）、利托那韦100 mg（100 mg $\times 1$ 片），每12小时口服一次，需连续服用5天。如果患者在开始治疗后转为重症或危重症，也建议完成5天的治疗。

3. 合理用药

3.1 药物不良反应

奈玛特韦片/利托那韦片的不良反应主要表现为味觉倒错和腹泻，具体类型及频率见表1，目前奈玛特韦片/利托那韦片的临床数据有限，实际应用中可能出现新发的不良反应，因此未来仍需要真实世界数据进一步明确其安全性。

表 1 奈玛特韦片/利托那韦片的不良反应

分类	常见 (1%-10%)	偶见 (0.1%-1%)	罕见 (0.01%-0.1%)
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

备注: 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

3.2 禁忌证

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奈玛特韦片/利托那韦片, 对该药活性成分或任何辅料有临床显著过敏反应史的患者也应禁用。若使用过程中出现明显过敏反应的症或体征, 应立即停用奈玛特韦片/利托那韦片, 并给予对症支持治疗。

3.3 药物相互作用

奈玛特韦和利托那韦均为 CYP3A 的底物, 任何影响 CYP3A 代谢酶活性的药物都会改变奈玛特韦和利托那韦的代谢, 进而影响其有效性和安全性。此外, 利托那韦本身是不可逆的 CYP3A 的强效抑制剂, 可以升高其他 CYP3A 底物的血药浓度, 进而增强联用药物的疗效或增加不良反应的发生风险。因此, 奈玛特韦片/利托那韦片不得与高度依赖 CYP3A 清除且其血浆浓度升高会导致严重和/或危及生命的不良反应的药物联用。不得与强效 CYP3A 诱导剂联用, 否则会导致奈玛特韦片/利托那韦片血浆浓度显著降低, 可能引起病毒学应答丧失和潜在耐药性。禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联合给药的药物见表 2。

任何经 CYP3A 代谢的药物或 CYP3A 抑制剂/诱导剂都可能与奈玛特韦片/利托那韦片产生相互作用, 应全面评估药物相互作用的影响、权衡利弊使用。本指引附录中未列举产生相互作用, 应全面评估药物相互作用的影响、权衡利弊使用。表 2 中未列举的药物, 尚不能认为与奈玛特韦片/利托那韦片联用是安全的。临床可通过查询利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站 (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)、国内外药品说明书和指南等, 评估相

互作用的影响程度, 进而采取密切监测、剂量调整、药物替代或暂停用药等药物治疗管理措施。

由于利托那韦停用后 3 天内 CYP3A 酶活性可恢复 80%~90%, 指南建议该药的相互作用管理时间窗从起始用药持续至停药后的 3 天内, 即第一次使用奈玛特韦片/利托那韦片后 8 天内。对于半衰期较长或治疗窗较窄的 CYP3A 底物, 可能需要适当延长管理时间窗。

表 2 奈玛特韦片/利托那韦片禁止联用的药物

药物类型	药品名称
高度依赖 CYP3A 清除的药物	
α_1 肾上腺素受体拮抗剂	阿氟唑嗪
镇痛药	哌替啶、吡罗昔康、丙氧芬
抗心绞痛药	雷诺嗪
抗心律失常药物	胺碘酮、决奈达隆、氟卡胺、普罗帕酮、奎尼丁
	秋水仙碱
抗精神病药物	卢拉西酮、吡莫嗪、氯氮平
麦角衍生物	二氢麦角胺、麦角胺、甲基麦角碱
HMG-CoA 还原酶抑制剂	洛伐他汀、辛伐他汀
PDE5 抑制剂	西地那非
镇静/催眠药	三唑仑、口服咪达唑仑
CYP3A 强诱导药物	
抗癌药物	阿扑鲁胺
抗惊厥药	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠
抗真菌药物	利福平
草药产品	圣约翰草 (贯叶连翘)

3.4 特殊人群用药

特殊人群用药见表 3。

表 3 奈玛特韦片/利托那韦片在特殊人群中的应用

特殊人群	用药建议
肾功能异常患者	
eGFR \geq 60 至 <90 mL/min	无需调整剂量。
eGFR \geq 30 至 <60 mL/min	奈玛特韦片/利托那韦片 150 mg/100 mg q12h, 持续 5 天。
eGFR <30 mL/min (包括 ESPD 患者)	尚无临床数据, 不推荐使用。
肝功能异常患者	
Child-Pugh A 级	无需调整剂量。
Child-Pugh B 级	无需调整剂量。
Child-Pugh C 级	尚无临床数据, 不推荐使用。
儿童患者	
\geq 12 岁且体重 \geq 40 kg	NMPA 尚未批准用于 18 岁以下患者, FDA 批准可用于 \geq 12 岁且体重 \geq 40kg 的青少年患者。
<12 岁且体重 <40 kg	尚无临床数据, 不推荐使用。
老年患者	
	治疗方案同成人, 不建议调整剂量。
妊娠期用药	
	尚无临床数据, 妊娠期间, 仅在母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时使用。
哺乳期用药	
	尚无临床数据, 治疗期间以及治疗结束后 7 天应停止哺乳。
育龄期用药	
	尚无临床数据, 育龄女性在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕。
HIV/HCV 患者	
	HIV/HCV 患者无需调整利托那韦或考比司他剂量。
服用环孢素/他克莫司的实体器官移植受者	
	密切监测血药浓度并分层管理, 否则禁用。

肾功能不全患者

奈玛特韦的暴露量随着肾功能损伤严重程度的增加而增加,目前没有严重肾功能损伤患者的临床数据,严重肾功能损伤患者不推荐使用。

肝功能不全患者

尚未在重度肝损伤受试者中开展临床研究,不推荐奈玛特韦/利托那韦用于严重肝功能不全的患者。

接受利托那韦治疗的患者曾发生肝转氨酶升高、有临床表现的肝炎和黄疸。因此,既往有肝脏疾病、肝酶异常或者肝炎病史的患者应慎用。

儿童患者

目前尚无18岁以下患者的I期临床研究数据。

FDA基于成人数据批准了儿童患者,但NMPA仅限于成人患者。

老年患者

EPIC-HR研究中接受治疗的1109例患者中,140例(12.62%)为65岁及以上人群,老年患者不建议调整剂量。

妊娠期、哺乳期及育龄期用药

尚无妊娠期、哺乳期及育龄期使用的数据。

利托那韦广泛用于HIV感染孕妇患者,基于奈玛特韦和利托那韦的作用机制以及现有的动物研究,如果母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时,指南不建议孕妇停用奈玛特韦片/利托那韦片。

HIV/HCV患者

利托那韦、考比司他为HIV和/或HCV治疗的常用药物,两者均为CYP3A底物和/或抑制剂,与奈玛特韦片/利托那韦片具有显著的相互作用。但目前研究表明,正在服用含有利托那韦或考比司他方案的HIV和/或HCV患者应继续维持治疗方案,不需要调整利托那韦或考比司他剂量。奈玛特韦片/利托那韦片与抗HIV/HCV药物的相互作用详见附录。

HIV-1感染未得到控制或未确诊的患者,如果联合奈玛特韦和利托那韦,可能发生HIV-1对HIV蛋白酶抑制剂产生耐药性的风险。用药期间需要密切监测病毒载量、CD4细胞计数等。

服用环孢素/他克莫司的实体器官移植受者

环孢素、他克莫司与利托那韦具有显著的药物相互作用,药代动力学研究显示,联合使用钙调磷酸酶抑制剂(CNI)和利托那韦(100 mg),他克莫司和环孢素的总暴露量分别增加了57倍和5.8倍。由于利托那韦对CYP3A酶活性的不可逆抑制,预计停用利托那韦几天到几周后,肝脏对CNI的代谢能力才能缓慢恢复到基线水平。

如果不能密切监测免疫抑制剂的血液浓度,禁止CNI与奈玛特韦片/利托那韦片联用。在密切监测血

药浓度的情况下,研究建议应对CNI的剂量调整进行分层管理。由于CYP3A酶恢复的时间不确定,应持续、密切监测CNI血液浓度至少2周,并进行个体化剂量调整。

3.5 药物漏服建议

如果漏服一剂但未超过通常服药时间的8小时,应尽快补服并按照正常的给药方案继续用药。如果漏服且超过8小时,则不应补服漏服的剂量,而应按照规定的时间服用下一剂量。请勿为弥补漏服的药物而服用双倍剂量。

二、安巴韦单抗/罗米司韦单抗

1. 药物概述:

安巴韦单抗/罗米司韦单抗是一种新冠病毒中和抗体联合治疗药物,来源于康复期COVID-19患者的非竞争性SARS-CoV-2全人源单克隆中和抗体,能靶向结合新冠病毒刺突蛋白的RBD不同部位,二者之间并无竞争。

新冠病毒刺突蛋白能介导病毒与宿主细胞上的受体ACE2受体结合进入宿主细胞。因此,安巴韦单抗/罗米司韦单抗通过阻止新冠病毒与宿主细胞ACE2受体结合以及后续膜融合,从而阻断病毒进入细胞,发挥中和病毒作用。安巴韦单抗/罗米司韦单抗经专门设计改造,血浆半衰期延长,是普通抗体的2-4倍,从而获得更持久的治疗效果,减少再感染风险。

2. 适应证、用法用量和疗程

安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包括住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12~17岁,体重 \geq 40 kg) COVID-19患者。其中青少年(12~17岁,体重 \geq 40 kg)适应症人群为附条件批准上市。

安巴韦单抗1000 mg和罗米司韦单抗1000 mg单次给药即可完成治疗疗程。使用前将安巴韦单抗1000 mg(2瓶)、罗米司韦单抗1000 mg(2瓶)两药分别用100 mL生理盐水稀释,药物分别配置、不混合、序贯使用,两药之间用生理盐水冲管,静脉滴注速度不高于4 mL/min。

稀释后的输注溶液在室温(20~25℃)下最长储存4小时(包括运输和输注时间),建议两药静脉输注应在配置后4小时内完成。稀释后的输注溶液可在2~8℃下最长储存8小时,如果输注完成时间(包括管路冲洗)预计超过制备后4小时以上,应将制备好的输注溶液冷藏储存,给药前需在室温中放置约15分钟。输注溶液冷藏储存超过8小时,请勿使用。

3. 合理用药

3.1 药物不良反应

不良事件数据来源于 ACTIV-2 研究中汇总的安全性数据。安巴韦单抗/罗米司韦单抗组常见高于对照组的不良事件（发生率 $\geq 1\%$ 且 $< 5\%$ ）主要包括：腹泻，呕吐，发热，寒战，支气管炎，输液相关反应，血压升高，失眠，咳嗽，流涕。安巴韦单抗/罗米司韦单抗组严重不良事件发生率为 2.2%，安慰剂组严重不良事件发生率为 11%。未观察到与药物相关的严重不良事件。

3.2 药物相互作用

安巴韦单抗/罗米司韦单抗尚未进行临床药物-药物相互作用研究。安巴韦单抗/罗米司韦单抗均不通过细胞色素 P450 酶代谢，因此，不太可能与其他药物发生由细胞色素 P450 酶介导的药物相互作用，而其他机制相互作用暂不明确。

3.3 特殊人群用药

妊娠期、哺乳期及育龄期患者

妊娠期妇女：暂无足够的证据评价药物相关的重大出生缺陷、流产、不良母体或胎儿结局的风险。只有当对母体或胎儿潜在的益处大于潜在的风险时，才可考虑在妊娠期间使用安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液。

哺乳期妇女：尚不明确安巴韦单抗和罗米司韦单抗和/或其活性代谢物是否影响泌乳、是否通过人乳汁分泌以及是否影响母乳喂养的儿童。应当考虑母乳喂养对发育和健康的益处，同时也应从临床角度考虑母体对安巴韦单抗/罗米司韦单抗的临床治疗需求，以及安巴韦单抗/罗米司韦单抗和母体疾病对婴儿的潜在影响进行综合考量。正在哺乳的 COVID-19 人群应遵循临床指南进行治疗，以避免婴儿暴露于 COVID-19 风险中。

儿童患者

安巴韦单抗和罗米司韦单抗未被批准用于 12 岁以下或体重低于 40 kg 的儿科患者。附条件批准上市的青少年（12~17 岁，体重 ≥ 40 kg）适应症人群尚无临床试验数据。目前尚未在儿童患者中评估安巴韦单抗和罗米司韦单抗的安全性和有效性。

老年患者

在 ACTIV-2 研究中接受安巴韦单抗和罗米司韦单抗治疗的 837 例患者中，88 例（11%）为 65 岁及以上，其临床获益与整体人群一致。尚不清楚安巴韦单抗/罗米司韦单抗的药代动力学在老年患者与年轻患者中的差异。

肾功能不全患者

肾功能不全：尚不明确肾功能不全对安巴韦单抗/罗米司韦单抗药代动力学的影响。

肝功能不全患者

肝功能不全：尚不明确肝功能不全对安巴韦单抗/罗米司韦单抗药代动力学的影响。

三、静注 COVID-19 人免疫球蛋白

1. 药物概述：

国家卫生健康委和中医药局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（第十版）》将静注 COVID-19 人免疫球蛋白作为抗病毒治疗方案。目前静注 COVID-19 人免疫球蛋白已在我国获批开展临床试验，尚未上市。

静注 COVID-19 人免疫球蛋白是新冠肺炎特异性治疗用生物制品，含有高纯度、高效价 SARS-CoV-2 中和抗体，可中和体内 SARS-CoV-2 病毒，使其失去感染性，且其保留的 IgG 可能抑制炎症介质的释放，减轻炎症反应；其次其含有多种抗体形成的复杂免疫网络，具有免疫替代和免疫调节的双重作用。

北京地坛医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月使用静注 COVID-19 人免疫球蛋白治疗新冠肺炎的临床研究显示，与新冠肺炎常规疗法相比，使用静注 COVID-19 人免疫球蛋白可以缩短普通型住院患者的核酸阳性持续时间和影像学炎症吸收时间。

2. 适应证、用法用量和疗程

静注 COVID-19 人免疫球蛋白可在病程早期用于有高危因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者。轻型、普通型、重型患者的使用剂量分别为 100 mg/kg、200 mg/kg、400 mg/kg，静脉输注。根据患者病情改善情况，次日可再次输注，总次数不超过 5 次。

3. 合理用药

3.1 药物不良反应

静注 COVID-19 人免疫球蛋白是对血浆经过低温乙醇法梯度处理灭活后，在亚甲蓝光照灭活病毒的基础上，经低 pH 孵育、纳米膜过滤（ < 20 nm）灭活/去除病毒后制备而成，可有效降低血浆受病原体污染而发生血源性病原体传播的风险，且抗体纯度高。在北京地坛医院临床应用静注 COVID-19 人免疫球蛋白的 9 例新冠肺炎患者中，无患者出现任何不良反应，安全性良好。

目前静注 COVID-19 人免疫球蛋白还处于临床试验阶段，尚未有更多研究数据。

3.2 药物相互作用

尚无与其他药物相互作用的临床研究资料。因此静注 COVID-19 人免疫球蛋白须严格单独输注，不得与其他任何药物混合使用。