

浙江省医院药事管理质控中心文件

浙药质控〔2023〕2号

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议

（第一期，2023年1月8日）

基于疫情防控政策调整后我省在新型冠状病毒感染临床救治中常见的药物治疗问题，浙江省医院药事管理质控中心组织药学专家、临床专家进行论证，以临床问题为出发点，基于目前循证医学证据及临床实践，结合抗病毒治疗药物的药学特性，形成并发布《浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议》（第一期），本期主要关注国内现有口服抗新冠病毒药物（奈玛特韦片/利托那韦片组合包装、莫诺拉韦胶囊、阿兹夫定片）的临床应用问题，推动新冠抗病毒药物在临床的精准应用，有效保障各类患者的用药安全，提升药物治疗水平。

考虑到新发临床问题的出现、临床证据更新以及国内药物的可及性等，本建议将定期动态更新。

附件：1. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议

浙江省医院药事管理质控中心

2023年1月8日



附件 1

浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议

一、奈玛特韦片/利托那韦片组合包装的临床问题及药学建议

临床问题 1：新型冠状病毒感染确诊超过 5 天，是否还需启用奈玛特韦片/利托那韦片组合包装抗病毒治疗？

推荐意见：

(1) 对于轻型/中型患者，发病 > 5d，在药物可及性受限的情况下，原则上不推荐使用。

(2) 对于重型/危重型患者，发病 > 5d 但新冠病毒核酸 ct 值 < 30 者，应用抗病毒药物仍可能有一定获益。

推荐依据：

奈玛特韦片/利托那韦片组合包装目前在我国属于附条件批准，作用机制为抑制病毒复制，而非直接杀灭病毒。说明书建议在新型冠状病毒感染确诊或出现症状后 5 天内尽快服用本品，连续服用 5 天。新冠病毒感染的第 1-5 天属于病毒快速复制期，所以需要在前 5 天内服用，越早效果越好。

对于重症（包括重型及危重型）患者，核酸 ct < 30 提示体内病毒载量较高，发病超过 5 天，仍可尝试使用奈玛特韦片/利托那韦片组合包装，以降低死亡率。

临床问题 2: 已在用心血管疾病治疗药物的患者, 能否同时服用奈玛特韦片/利托那韦片组合包装?

推荐意见:

联用药品	能否联用	推荐意见
抗心律失常药物		
胺碘酮 决奈达隆	禁止联用	因胺碘酮和决奈达隆均具有较长半衰期, 即使停用也无法避免药物相互作用, 建议选用其他的新冠治疗药物如莫诺拉韦
普罗帕酮 奎尼丁	禁止联用	启用奈玛特韦/利托那韦前停用 2-3 天, 可能会导致心律失常的复发以及新冠治疗的延迟; 可考虑选用其他的新冠治疗药物如莫诺拉韦
利多卡因	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应, 必要时停药
索他洛尔	安全联用	可联合使用
调脂药物		
辛伐他汀 洛伐他汀	禁止联用	启动奈玛特韦/利托那韦前停用至少 12 小时, 在奈玛特韦/利托那韦治疗结束后 5 天可恢复原治疗
阿托伐他汀 瑞舒伐他汀	谨慎联用	联用时他汀应采用低剂量 (不超过 10mg/日), 或治疗期间暂停; 在奈玛特韦/利托那韦治疗结束后 3 天可恢复原治疗
依折麦布	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应
氟伐他汀 普伐他汀 匹伐他汀 非诺贝特 依洛尤单抗	安全联用	可联合使用
钙通道阻滞剂 (CCB)		
乐卡地平	禁止联用	启用奈玛特韦/利托那韦前停用; 在奈玛特韦/利托那韦治疗结束后 3 天可恢复原治疗。
氨氯地平 硝苯地平 非洛地平 地尔硫卓	谨慎联用	联用时可考虑剂量减半, 监测疗效及不良反应; 在奈玛特韦/利托那韦治疗结束后 3 天可恢复原剂量治疗

维拉帕米 拉西地平 尼卡地平 尼群地平	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，必要时停药
抗心力衰竭药物		
伊伐布雷定	禁止联用	启用奈玛特韦/利托那韦前停用；若无法停用，建议选用其他新冠治疗药物如莫诺拉韦
地高辛	谨慎联用	联用时可考虑减量 30%-50%，监测血药浓度，必要时停药
沙库巴曲/缬沙坦	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，必要时停药
多巴胺 肾上腺素 多巴酚丁胺 去甲肾上腺素 卡格列净 达格列净 恩格列净	安全联用	可联合使用
血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）及血管紧张素II受体阻断药（ARB）		
缬沙坦	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，必要时停药
氯沙坦 厄贝沙坦	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应
坎地沙坦 奥美沙坦 替米沙坦	安全联用	可联合使用
血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）	安全联用	可联合使用
利尿剂		
呋达帕胺	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应，必要时停药
托拉塞米	谨慎联用	联用时监测疗效及不良反应

氢氯噻嗪 呋塞米 螺内酯	安全联用	可联合使用
β受体阻滞剂		
美托洛尔 比索洛尔 卡维地洛 普萘洛尔 阿替洛尔	安全使用	可联合使用

推荐依据:

利托那韦对几种细胞色素 P450 亚型具有高度亲和力，可抑制 CYP3A4 和 CYP2D6，诱导 CYP2C9；同时对 P-糖蛋白也具有一定的抑制作用。当奈玛特韦/利托那韦与通过这些途径代谢的药物联用时，会影响其疗效或增加不良反应的发生风险。

抗心律失常药物中的胺碘酮、决奈达隆和奎尼丁均由 CYP3A4 代谢，普罗帕酮被 CYP2D6 代谢。利托那韦与这些药物联用时可增加药物的血药浓度，增加心律失常的风险，甚至危及生命，因此临床上禁止联用。亲脂类他汀（辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀）、大部分 CCB 类降压药物以及伊伐布雷定主要经由 CYP3A4 代谢，与奈玛特韦/利托那韦片联用可能会导致药物的血药浓度升高，增加不良反应的风险。部分 ARB 类药物（厄贝沙坦、氯沙坦）和托拉塞米主要由 CYP2C9 代谢，联用时会产生一定的相互作用，需加强监测。

由肝脏代谢的 β 受体阻滞剂（美托洛尔、普萘洛尔、卡维地洛）均是 CYP2D6 底物，但其与利托那韦联用时并未产生具有临床

意义的相互作用；而 ACEI 类药物主要经过尿液排除，与奈玛特韦/利托那韦片无明显的相互作用，可安全使用。

临床问题 3：已使用抗凝/抗血小板药物的患者，联用奈玛特韦/利托那韦是否需要调整用药？

推荐意见：

（一）抗凝药物

联用药品	能否联用	推荐意见
利伐沙班	禁止联用	换用其他抗凝药物，如艾多沙班 30mg qd；药物不可及可换用其他抗病毒药物
华法林	谨慎联用	密切监测INR，根据INR值调整剂量
阿哌沙班	谨慎联用	调整剂量使用，对于使用标准剂量 5 mg bid的房颤治疗，剂量降至 2.5 mg bid，而使用低剂量阿哌沙班 2.5 mg bid 时，应根据具体情况继续使用低剂量
艾多沙班	谨慎联用	调整剂量使用，对于使用标准剂量 60mg qd的房颤治疗，剂量降至 30mg qd，而使用低剂量艾多沙班 30mg qd治疗时，应根据具体情况继续使用低剂量
达比加群酯	谨慎联用	调整剂量使用，对于使用标准剂量 150mg bid的房颤治疗，肾功能正常的患者应将达比加群酯降至 110 mg bid，中度肾功能损害的患者应降至 75 mg bid，严重肾功能损害者禁用；使用低剂量 110 mg bid治疗房颤时，应根据具体情况继续使用低剂量
普通肝素	安全联用	可联合使用
低分子肝素	安全联用	可联合使用

推荐依据：

尚未对抗凝药物与奈玛特韦/利托那韦联合给药进行研究，

利伐沙班在肝脏中部分代谢（通过 CYP3A4、CYP2J2），在尿液中部分原型消除（通过 P-gp 和 BCRP），与利托那韦合用使利伐沙班 AUC 和 C_{max} 分别增加 153%和 53%。因此，应避免同时给予利伐沙班与奈玛特韦/利托那韦。

阿哌沙班是 CYP3A4 和 P-gp 的底物，艾多沙班与达比加群酯是 P-gp 底物，联合给药导致出血的风险增加。在 ENGAGE AF-TIMI 48 (NCT00781391) 中显示，艾多沙班剂量减少 50%可与其他 P-gp 抑制剂（不包括利托那韦）联合使用。

达比加群酯(75 mg 单剂量) 和奈玛特韦/利托那韦(300/100 mg, bid) 联合给药使达比加群酯 C_{max} 和 AUC 分别增加 133%和 95% (n=24)，剂量调整是基于达比加群酯和达芦那韦/考比司他的相互作用，与短期使用利托那韦相似。

华法林是由不同细胞色素代谢的对映体的混合物，其中 R-华法林主要通过 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢，而 S-华法林（更有效）由 CYP2C9 代谢。利托那韦短期抑制 CYP3A4，更可能导致国际标准化比值（INR）降低，因此需要频繁监测 INR。相比之下，普通肝素和低分子肝素不被 CYP450 酶代谢，可与奈玛特韦/利托那韦共同给药。

（二）抗血小板药物

联用药品	能否联用	推荐意见
替格瑞洛	禁止联用	换用其他抗血小板药物，如阿司匹林（包括复方阿司匹林-双嘧达莫），若患者血栓风险高，则换用其他抗病毒

		药物
氯吡格雷	谨慎联用	血栓形成高危患者避免联合使用氯吡格雷，例如在冠状动脉支架置入术后初期（一般6周内）；当患者渡过支架血栓形成高危期（一般为6个月至1年），短时间内继续使用氯吡格雷导致其抗血小板作用下降对于临床情况是可接受时，则可维持氯吡格雷治疗或可换用其他抗血小板药物
西洛他唑	谨慎联用	减量至 50 mg bid 使用
阿司匹林	安全联用	可联合使用
双嘧达莫	安全联用	可联合使用

推荐依据:

尚未对抗血小板药物与奈玛特韦/利托那韦联合给药进行研究，替格瑞洛是直接 P2Y₁₂ 受体抑制剂，与 CYP3A4 强抑制剂（如奈玛特韦/利托那韦）合用，会引起替格瑞洛暴露量大幅增加，导致患者出血风险增加，应避免联用。

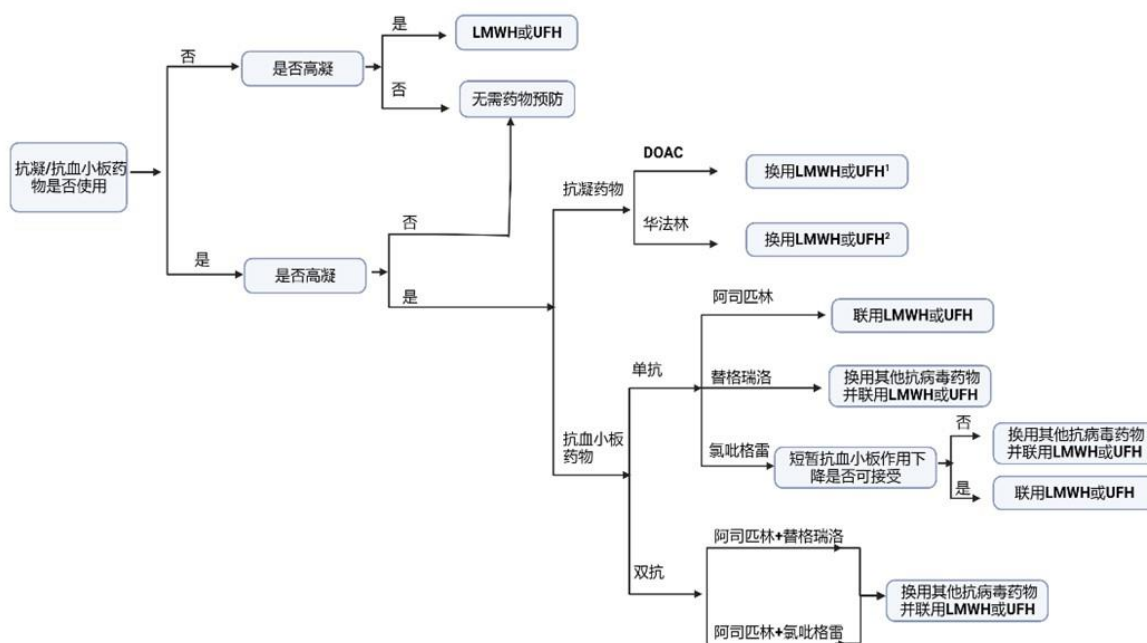
氯吡格雷是一种前体药物，在体内需通过 CYP3A4、2B6、2C19 和 1A2 转化为其活性代谢产物发挥抗血小板作用，利托那韦为 CYP3A4 强抑制剂，利托那韦降低氯吡格雷活性代谢物的产生，氯吡格雷 AUC 减少 51%，血小板抑制减少 20%。

西洛他唑被 CYP3A4 和 CYP2C19 广泛代谢，并在较小程度上被 CYP1A2 代谢，利托那韦增加西洛他唑的药理活性，西洛他唑说明书中建议接受强效 CYP3A4 抑制剂的患者可剂量减少至 50 mg

bid 使用。

临床问题 4: COVID-19 可引起高凝状态, 在使用奈玛特韦/利托那韦时如何联用抗凝/抗血小板药物?

推荐意见:



注: ¹从DOAC转为LMWH或UFH治疗时, 应在预定给予下一剂DOAC时使用LMWH或UFH; ²对于使用华法林患者可采用小剂量维生素K使得INR<2后启用LMWH或UFH; LMWH, 低分子肝素; UFH, 普通肝素; DOAC, 直接口服抗凝药

推荐依据:

COVID-19 可引起高凝状态, 住院患者 (通常是静脉, 但也可能是动脉) 血栓栓塞的风险增加。因此, 对于住院患者, 除非存在禁忌, 应接受血栓预防, 肝素类药物与奈玛特韦/利托那韦不存在潜在相互作用, 抗凝药优选低分子肝素或普通肝素 (HIT 病史等除外); 若患者除 COVID-19 住院外还有抗凝的其他基础适应证 (如房颤), 抗凝药物需更换为肝素类药物, 以便在需要时更快地

调整治疗；若还有抗血小板治疗的患者，奈玛特韦/利托那韦与替格瑞洛禁止联用，并可能会降低氯吡格雷活性代谢产物浓度，两者需谨慎联用，对于单抗血小板药物治疗的，需评估两者联用期间氯吡格雷疗效短暂丧失是否可接受，对于双抗血小板治疗，由于血栓风险高，需换用其他抗病毒药物并联用肝素类药物。

临床问题 5: 正在使用常用免疫抑制剂的患者如何应用奈玛特韦/利托那韦?

推荐意见:

(1) 对于使用钙调神经酶抑制剂 (CNI) 类免疫抑制剂的新冠感染患者，在可以密切监测免疫抑制剂的血药浓度情况下，可考虑选择奈玛特韦/利托那韦。

(2) 对于此相互作用管理经验欠缺以及没有血药浓度监测条件，建议考虑使用其他抗新冠病毒药物。

(3) 在奈玛特韦/利托那韦用药期间，需调整免疫治疗药物的剂量 (详见用药建议)。在重新启用时，鉴于 CYP3A 酶恢复的时间存在个体差异，建议在 2 周内增加血药浓度监测频次，并在此基础上进行剂量调整。

具体用药建议如下:

联用药品	能否联用	推荐意见
------	------	------

他克莫司	禁止联用	建议在最后一次他克莫司给药后 12 小时（他克莫司速释）或 24 小时（他克莫司缓释）开始使用奈玛特韦/利托那韦，使用 5 天。建议在第 6 天或第 7 天测定他克莫司浓度，此后每 2-4 天再进行血药浓度测定。如果浓度超过治疗浓度，应继续停用他克莫司。如果浓度在治疗浓度范围内，他克莫司可以在基线剂量的 25-50%重新开始。如果浓度低于治疗目标浓度，应在基线剂量的 25-75%时重新启用他克莫司
西罗莫司	禁止联用	奈玛特韦/利托那韦使用前 12 小时停西罗莫司，使用奈玛特韦/利托那韦整个期间停用西罗莫司。可在第 7 天重新启用，重新启用时以原剂量的 20%开始，每日剂量增加 20%
环孢素	谨慎联用	建议在使用奈玛特韦/利托那韦的整个过程中，环孢素剂量减少至原剂量的 20%同时改每日 1 次服用；从第 6 天开始逐步重新启用环孢素
麦考酚类药物	安全联用	因奈玛特韦/利托那韦与麦酚钠相互作用较小，从相互作用角度无需调整剂量。但可根据新冠感染严重程度情况考虑减量或停用麦考酚类药物
泼尼松龙/甲强龙/地塞米松	安全联用	奈玛特韦/利托那韦与激素类药物存在相互作用，但影响较小，考虑到奈玛特韦/利托那韦的 5 天使用疗程，无需调整激素剂量，建议监测激素的疗效和不良反应

推荐依据:

利托那韦是 CYP3A 强效抑制剂，可升高经 CYP3A 代谢的免疫治疗药物的血浆浓度，如环孢素、他克莫司、西罗莫司、甲泼尼龙等。由于环孢素、他克莫司、西罗莫司为窄治疗窗药物，这种相互作用可以引起免疫抑制剂明显的药物不良反应。一项对健康志愿者的研究表明，在利托那韦（100 mg 每日一次）的稳定浓度下，24 小时血药浓度（C₂₄）和 AUC_{0-inf} 分别比不联用时高出 15.8 倍和 5.8 倍。对他克莫司药代动力学的影响更显著，剂量归一化的他克莫司 C₂₄ 和 AUC_{0-inf} 分别增加了 17 倍和 57 倍。环

孢素的半衰期从 7h 延长到 25h，他克莫司的半衰期从 32h 延长至 232h。一项利托那韦联合西罗莫司治疗 HIV 患者的研究推荐西罗莫司的剂量减少至 1/10 至 1/20。

临床问题 6：已在用抗肿瘤治疗药物的患者，能否同时服用奈玛特韦/利托那韦？

推荐意见：

(1) 目前临床常用的抗肿瘤药物多数是 CYP3A4 和 P-糖蛋白的底物和（或）抑制剂/诱导剂，因此和奈玛特韦片/利托那韦片联用时需注意药物的相互作用。

(2) 下表所示为奈玛特韦片/利托那韦片与抗肿瘤药物联用时的相关药学建议（药品按照首字母排序，便于检索）。

药名首字母	联用药品	能否联用	推荐意见
A	阿法替尼	谨慎联用	1. 在阿法替尼使用 6 小时后服用 NMV-r; 2. 同时使用阿法替尼和 NMV-r 的患者，如果不能耐受，可考虑将阿法替尼每日剂量减少 10 mg。在 NMV-r 停用后，根据患者的耐受情况，考虑恢复先前的阿法替尼剂量
	阿来替尼	安全联用	可以联用
	阿替利珠单抗	安全联用	可以联用
	阿比特龙	安全联用	可以联用
	阿帕他胺	禁止联用	可能会导致 NMV-r 的浓度大幅度降低，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等

	阿贝西利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将阿贝西利剂量减至 50 mg，每天一次，并密切监测毒性；3. 在急性感染的情况下，可暂停使用阿贝西利，在NMV-r停用 3 天后，可考虑重新启用阿贝西利
	阿那曲唑	谨慎联用	虽然可能增加阿那曲唑的浓度，但临床意义尚不清楚，联用时可能需要监测阿那曲唑的毒性
	阿昔替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果联合用药不可避免，建议将阿昔替尼的剂量减少 50%。在NMV-r停用 3 天后恢复阿昔替尼之前的剂量；3. 可考虑暂停阿昔替尼，在NMV-r停用 3 天后可重新恢复阿昔替尼
	艾伏尼布	禁止联用	两药联用可能导致NMV-r浓度大幅下降，从而可能会显著降低NMV-r的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
	奥拉帕利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将奥拉帕尼片的剂量减少至 100 mg，每天两次，并密切监测毒性。注：以前耐受全剂量奥拉帕尼的患者可考虑减少奥拉帕尼剂量，但先前因毒性减少奥拉帕利剂量的患者不建议与NMV-r合用；3. 考虑暂停奥拉帕利，并在NMV-r停用 3 天后重新启动奥拉帕利
	奥希替尼	安全联用	可以联用
B	泊马度胺	安全联用	可以联用
	比卡鲁胺	安全联用	可以联用
	布加替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，则考虑将布加替尼的剂量减少 50%，并监测毒性。在NMV-r停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 暂停布加替尼，在NMV-r停用 3 天后重新启动布加替尼

C	长春碱、长春新碱	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，需密切监测血液学和神经毒性。可以考虑根据经验减少剂量，特别是在以前经历过毒性或具有高毒性风险的患者中；3. 急性感染时，可考虑暂时停用长春碱类，在NMV-r停用3天后重新启动长春碱类
D	达雷妥尤单抗	安全联用	可以联用
	达沙替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，可考虑将达沙替尼剂量降至40mg（每日服用140mg达沙替尼的患者）和20mg（每日服用100或70mg达沙替尼的患者），并密切监测毒性；3. 慢性CML患者，可考虑停用达沙替尼，在NMV-r停用3天后重新启动达沙替尼
	达可替尼	安全联用	可以联用
	达拉非尼	禁止联用	可能降低NMV-r的浓度，进而可能显著降低NMV-r的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
	达罗他胺	谨慎联用	鉴于达罗他胺耐受性相对较好，不建议调整剂量
	度伐利尤单抗	安全联用	可以联用
E	厄洛替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，则继续使用全剂量厄洛替尼，同时监测皮疹和腹泻。如果出现上述症状，厄洛替尼剂量以50mg递减，或重新评估是否需要短暂的暂停；考虑暂停厄洛替尼，并在厄洛替尼最后一剂24小时后开始NMV-r治疗，并在NMV-r停用3天后重新启动厄洛替尼
	恩曲替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将恩曲替尼剂量减至每天100mg，并监测毒性。NMV-r停用3天后恢复先前的剂量；

			3. 考虑停用恩曲替尼，在NMV-r停用 3 天后重新启动恩曲替尼
	恩扎卢胺	禁止联用	两药联用可能导致NMV-r的浓度大幅降低，从而显著降低NMV-r的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
	恩美曲妥珠单抗	谨慎联用	考虑延迟恩美曲妥珠单抗治疗，在NMV-r停用 3 天后启动恩美曲妥珠单抗
F	氟尿嘧啶 (5-Fu)	安全联用	可以联用
	氟维司群	安全联用	可以联用
	氟他胺	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果联合用药不可避免，则监测氟他胺的毒性和疗效；考虑暂停氟他胺，在NMV-r停用 3 天后重新启动氟他胺
J	吉非替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果同时使用，监测吉非替尼相关的毒性，或在必要时考虑减少剂量；3. 考虑暂停吉非替尼，在吉非替尼最后一剂 24 小时后开始NMV-r，并在NMV-r停用 3 天后重新启动吉非替尼
	吉瑞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果同时使用，监测吉瑞替尼相关的毒性，或在必要时考虑减少剂量或中断吉瑞替尼；3. 考虑暂停吉非替尼，在吉非替尼最后一剂 24 小时后开始NMV-r，并在NMV-r停用 3 天后重新启动吉非替尼
K	卡培他滨	安全联用	可以联用
	卡赞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将卡赞替尼的每日剂量减少 20mg，在NMV-r停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 暂停卡赞替尼，在NMV-r停用 3 天后重新启动卡赞替尼
	克唑替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，则考虑将克唑替尼的剂量至少减少 50%，并监测毒性。在NMV-r 停用 3 天后恢复之前

			的剂量；3. 暂停克唑替尼，在最后一剂克唑替尼 24 小时后，开始NMV-r，并在NMV-r停用 3 天后重新启动克唑替尼
L	来那度胺	安全联用	可以联用
	利妥昔单抗	安全联用	可以联用
	拉帕替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合使用，考虑将拉帕替尼剂量从每天 1250 mg降至 500 mg，并监测毒性。在拉帕替尼剂量向上调整之前，建议进行 7 天的洗脱期
	来曲唑	谨慎联用	如果联合使用，则监测来曲唑相关的毒性，必要时中断来曲唑的治疗或考虑减少剂量
	仑伐替尼	安全联用	可以联用
	洛莫司汀	谨慎联用	联合用药应谨慎进行，并密切监测洛莫司汀的毒性。
	洛拉替尼	禁止联用	两药联用可能降低NMV-r的浓度，从而显著降低NMV-r的治疗效果，因此考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
	芦可替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如需联用，建议将芦可替尼剂量减少一半，每天服用两次，并密切监测血象
N	尼洛替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将尼洛替尼剂量降至每天 400 mg，并密切监测毒性；3. 在慢性CML患者中，可考虑暂停尼洛替尼，在NMV-r停用 3 天后重新启动尼洛替尼
P	帕妥珠单抗	安全联用	可以联用
	帕博利珠单抗	安全联用	可以联用

	哌柏西利	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，可考虑将哌柏西利剂量减少 40%（即，对于每日服用 125 mg，每日一次的患者剂量调整为每日服用 75 mg），并密切监测毒性。如果需要每天一次剂量低于 75 mg，则停止治疗；3. 可考虑停用哌柏西利，在哌柏西利最后一剂 24 小时后开始NMV-r，并在NMV-r停用 3 天后重新启动哌柏西利
	培唑帕尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将帕唑帕尼的剂量减至 400 mg，每天一次，并密切监测毒性。如有必要，进一步减少剂量。注意，先前耐受全剂量培唑帕尼的患者可考虑减少培唑帕尼的剂量，然而，先前因毒性而减少剂量的患者可考虑每天 200-400 mg；3. 可考虑暂停培唑帕尼，在培唑帕尼最后一剂 24 小时后开始NMV-r，并在NMV-r停用 3 天后重新启动培唑帕尼
	培美曲塞	安全联用	可以联用
	硼替佐米	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，则密切监测硼替佐米的毒性；3. 可考虑暂停硼替佐米，在NMV-r停用 3 天后考虑重新启动硼替佐米
Q	巯嘌呤	安全联用	可以联用
	羟基脲	安全联用	可以联用
	曲妥珠单抗	安全联用	可以联用
	曲美替尼	安全联用	可以联用
R	瑞戈非尼	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
S	塞瑞替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将塞瑞替尼剂量减少 33%，并监测毒性；3. 考虑暂停塞瑞替尼，在最后一剂塞瑞替尼后 24 小时开始NMV-r，并在NMV-r停用后 3 天重新启动塞瑞替尼

	塞利尼索	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，密切监测塞利尼索毒性；3. 可考虑暂停塞瑞替尼，在最后一剂塞利尼索后 24 小时开始 NMV-r，并在 NMV-r 停用后 3 天重新启动塞利尼索
	舒尼替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，需对不良反应进行监测，胃肠道间质瘤（GIST）和转移性肾细胞癌（MRCC）的舒尼替尼剂量可降至每日 37.5 mg，胰腺神经内分泌肿瘤（pNET）的剂量可降至每天 25 mg；3. 可考虑暂停舒尼替尼，在最后一剂舒尼替尼后 24 小时开始 NMV-r，并在 NMV-r 停用后 3 天重新启动舒尼替尼
	索拉非尼	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
T	他莫昔芬	谨慎联用	虽然可能降低他莫昔芬的疗效，但不具有临床意义，可以考虑联用
	托瑞米芬	禁止联用	考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等
	维奈克拉	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 对于已完成爬坡阶段且每日服用稳定剂量的维奈克拉的患者，也可考虑将维奈克拉剂量减少至少 75%
W	维布妥昔单抗	谨慎联用	两药联用可能增加 MMAE（抗体偶联的细胞毒药物）的浓度，从而导致中性粒细胞减少症的发生率增加，因此，考虑推迟维布妥昔单抗治疗，直到 NMV-r 停用 3 天后重新启动
	维莫非尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，监测维莫非尼相关毒性，必要时中断治疗或考虑减少剂量；3. 可考虑暂停维莫非尼，在最后一剂维莫非尼后 24 小时开始 NMV-r，并在 NMV-r 停用 3 天后重新启动维莫非尼
Y	伊布替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如必须联合使用 NMV-r，则将伊布替尼剂量降至 140mg，并密切监测毒性，在 NMV-r 停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 如果疾病允许，考虑暂停伊布替尼，在伊布替尼最后一剂 12 小时后开始 NMV-r 治疗，并在 NMV-r 停用

			3 天后重新启动伊布替尼
	伊马替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 伊马替尼可在监测不良反应（液体潴留、恶心和中性粒细胞增多症）情况下联合用药
	依托泊苷	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，则密切监测依托泊苷的毒性，并考虑减少剂量。在NMV-r停用 3 天后恢复之前的剂量；3. 考虑停用依托泊苷，在NMV-r停用 3 天后重新启动依托泊苷
	依西美坦	安全联用	可以联用
Z	泽布替尼	谨慎联用	1. 考虑换用其他抗新冠病毒药物，如莫诺拉韦等；2. 如果需要联合用药，考虑将泽布替尼的剂量减少至 80 mg，每天一次，并监测毒性。如果泽布替尼出现 3 级毒性，则应中断泽布替尼治疗。在NMV-r停用 3 天后可考虑恢复之前的剂量；3. 可考虑停用泽布替尼，在NMV-r停用 3 天后重新启动泽布替尼

临床问题 7: 奈玛特韦/利托那韦和抗真菌药物合用存在药物相互作用吗？应该如何联用？

推荐意见:

联用药物	能否联用	推荐意见
伏立康唑	禁止联用/有条件谨慎联用	说明书提示禁止联用；经权衡利弊，如病情需要必须使用，应在监测伏立康唑血药浓度情况下谨慎联用
酮康唑	谨慎联用	合用酮康唑 AUC 上升 3.4 倍，联用时应考虑降低酮康唑的剂量
泊沙康唑	谨慎联用	潜在升高奈玛特韦/利托那韦的暴露量，谨慎联用，监测不良反应

艾沙康唑	谨慎联用	两者联用，艾沙康唑暴露增加，奈玛特韦/利托那韦暴露可能降低，谨慎联用，监测艾沙康唑的不良反 应
伊曲康唑	谨慎联用	两者联用可能会升高彼此的药物浓度，谨慎联用， 联用时伊曲康唑剂量不推荐超过 200mg/d
两性霉素B	安全联用	可以联用
氟康唑	安全联用	可以联用
米卡芬净	安全联用	可以联用
卡泊芬净	安全联用	可以联用
氟胞嘧啶	安全联用	可以联用
特比萘芬	安全联用	可以联用
制霉菌素	安全联用	可以联用

推荐依据:

奈玛特韦/利托那韦与三唑类抗真菌药物合用，可能存在复杂的药物相互作用。其中，三唑类抗真菌药物通过细胞色素 P450 同工酶代谢，并抑制细胞色 P450 同工酶的活性，包括 CYP2C19，CYP2C9 和 CYP3A4 等，这些同工酶的抑制剂或诱导剂可能分别增高和降低三唑类抗真菌药物的血药浓度，而三唑类抗真菌药物本身也会增高通过 CYP450 同工酶代谢药物的血药浓度。相互作用研究表明，伏立康唑与不同剂量的利托那韦合用，彼此的体内暴露均会出现下降；利托那韦可使酮康唑 AUC 上升 3.4 倍，C_{max} 增加 34%；NMV-r 与伊曲康唑或泊沙康唑合用时，可能会增加奈玛特韦体内暴露量。艾沙康唑与奈玛特韦/利托那韦联用，艾沙康唑暴露

增加，奈玛特韦/利托那韦暴露可能降低。

临床问题 8：透析患者如何使用奈玛特韦/利托那韦？eGFR<30 mL·min⁻¹ 的患者能否使用奈玛特韦/利托那韦？CRRT 患者如何使用奈玛特韦/利托那韦？

推荐意见：

终末期肾病或透析患者在目前仍然缺乏充分的临床数据，尽管说明书中认为不应使用，但该部分患者面临重症风险，在权衡利弊后，可考虑使用。

肾功能水平	奈玛特韦/利托那韦用法用量
eGFR < 30 mL·min ⁻¹ , 非透析患者	D1: 300 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦, QD D2-D5: 150 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦, QD
eGFR < 30 mL·min ⁻¹ , 透析患者	D1: 300 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦, QD D2-D5: 150 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦, QD 体重≤40 kg: 150 mg 奈玛特韦+100 mg 利托那韦, Q48H, 共 3次, 以上均在透析后使用
CRRT 患者	推测可按正常剂量使用

推荐依据：

奈玛特韦的分子量为 499.5D，药动学研究表明，两种成分的消除途径分别是奈玛特韦约 35%由肾脏排出，70%与血浆蛋白结合；利托那韦主要由肝脏代谢，99%与血浆蛋白结合。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，由于缺乏相关研

究数据，药品说明书指出严重肾功能损伤患者（ $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，包括血液透析下的 ESRD 患者）不推荐使用。

目前有报道终末期肾病（ESRD）患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的研究，研究对 4 名接受间歇性血液透析的 ESRD 患者进行药代动力学研究，结果显示奈玛特韦 C_{\max} 较非 ESRD 患者高 4 倍（4563 - 7898 ng/mL），但没有观察到奈玛特韦的蓄积，且治疗结束后几天内血浆水平迅速下降。这些患者的给药剂量为 150mg/100mg，BID，血透当天在给药 2-6 小时后开始透析治疗。

另有研究针对 8 名严重肾损害患者的 II 期研究中（ $eGFR$ ， $30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ，非透析），单次服用 100 mg 奈玛特韦后 24 小时的平均浓度为 694.2 ng/mL（超过所需 292 ng/mL 的两倍），但未见有剂量依赖性的不良反应。对于血透患者，建议第一天服用 300mg/100mg，之后每天服用 150mg/100mg，QD，血透当天在透析后使用。体重 $\leq 40\text{kg}$ 的患者建议每 48h 服用 150mg/100mg。

根据药动学数据推测奈玛特韦 30% 的游离药物可能会被 CRRT 清除，其表观分布容积为 109.4L，理论上被 CRRT 清除的量可忽略不计；综合考虑下，推测 CRRT 患者可以按正常剂量用药。

临床问题 9：12 周岁以下或体重小于 40kg 的儿童患者是否可以 使用奈玛特韦/利托那韦？

推荐意见：

年龄体重范围	用法用量
6-17 岁，体重≥40kg	奈玛特韦 300mg + 利托那韦 100mg，Q12H，连续服用 5 天
6-17 岁，体重 20-40kg	奈玛特韦 150mg + 利托那韦 100mg，Q12H，连续服用 5 天
< 6 岁或体重 < 20kg	目前尚无数据披露

推荐依据:

2021 年 12 月 22 日，FDA 批准奈玛特韦/利托那韦用于 12-17 岁、体重 ≥ 40kg 且伴有高风险因素的新型冠状病毒感染青少年患者。目前奈玛特韦/利托那韦尚未被批准用于 6-12 岁的儿童，但目前有一项针对 18 岁以下儿童的 II/III 期临床研究正在进行，6-17 岁少年儿童的用法用量根据辉瑞公司官方及 Clinical Trails 网站信息推荐。

另外需要注意的是，奈玛特韦片含乳糖（176 mg/片），患有乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传代谢疾病的患儿不应服用此药；既往有肝胆疾病、肝酶异常或者肝炎、黄疸的患儿应慎用。

临床问题 10：育龄期、妊娠期、哺乳期患者是否可以使用奈玛特韦片/利托那韦片？

推荐意见:

(1) 育龄期：建议在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕；

(2) 妊娠期：建议仅在母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时使用；

(3) 哺乳期：建议治疗期间以及治疗结束后 7 天停止哺乳。
推荐依据：

目前妊娠期妇女使用奈玛特韦片/利托那韦片的临床数据有限。利托那韦可安全用于 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，根据风险-获益评估，NIH 指南建议符合条件使用奈玛特韦片/利托那韦片的妊娠或近期妊娠患者使用奈玛特韦片/利托那韦片。此外，1 项研究显示 7 名接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗的妊娠患者，除 1 名患者外（味觉障碍），其余患者完成疗程后，没有立即出现不良反应，也没有观察到对胎儿或新生儿的不良影响。

目前尚无哺乳期人群使用奈玛特韦片/利托那韦片的临床数据，尚不清楚奈玛特韦是否会分泌至乳汁中，及其对母乳喂养的新生儿/婴儿的影响或对乳汁分泌的影响。但动物研究显示，当大鼠暴露于 8 倍的奈玛特韦人体批准剂量时，后代出生 17 天后体重降低 8%。关于人乳中存在利托那韦的报告有限。基于此，建议治疗期间以及治疗结束后 7 天停止哺乳。

尚缺乏妊娠期间使用本品的数据，因而不了解药物相关不良发育结局的风险，建议育龄期女性在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕。利托那韦与激素类避孕药联用时可能降低后者疗效，建议使用复方激素类避孕药患者在治疗期间及停用后的一个

月经周期内使用替代避孕方法或额外的屏障避孕方法。

临床问题 11：奈玛特韦/利托那韦能否管饲给药？应如何操作？

推荐意见：

(1) 将利托那韦和奈玛特韦直接压碎并与水（约 20~50ml）混合，通过饲管给药；给药后用适量水冲洗管路。混悬液建议临用前配置。

(2) 使用小孔径管路（如空肠管）管饲药物可能造成堵管，可适量增加溶媒后给药。管饲营养液或食物不影响奈玛特韦/利托那韦给药。



（操作视频二维码）

推荐依据：

奈玛特韦为薄膜包衣片剂，非缓释或控释制剂。奈玛特韦与利托那韦均可掰开、压碎，并与苹果酱、布丁或任何普通食品或液体（包括含乳制品）混合。基于 I 期研究表明，混悬液与整片药物具有相似的药代动力学。由于缺乏奈玛特韦混悬液稳定性数据，建议临用前配制。奈玛特韦混悬液与利托那韦同时使用时，

食物对其吸收影响不大，无需禁食后给药。

参考文献：

1. 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书（国家药品监督管理局，2022年2月11日核准，2022年11月18日修改）
2. 中华医学会呼吸病学分会危重症学组，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[J]. 中华结核和呼吸杂志，2022，46(2).
3. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
4. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, Asnani A, Saji AM, Shah J, Lech T, Grossman J, Abraham GM, McQuillen DP, Martin DT, Sax PE, Dani SS, Ganatra S. Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Nov 15;80(20):1912-1924.
5. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Sep;76(3):455-66.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
7. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral

anticoagulant medications and antiretroviral medications. *Ann Pharmacother.* 2014 Jun; 48 (6): 734–40.

8. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther.* 1997; 73(1): 67–74.

9. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with essential medicines and nirmatrelvir/ritonavir <https://www.covid19-druginteractions.org/>, Accessed 12th Jun 2022.

10. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, Reny JL, Ancrenaz-Sirot V, Calmy A, Rudaz S, Desmeules JA, Samer CF. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Oct; 57(10): 1347–1354.

11. Cuker A, Tseng EK, Schünnemann HJ, 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, Boulos M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Colunga-Lozano LE, Dearness K, Darzi AJ, Karam SG, Morgano GP, Morsi RZ, Philip BA, Benitez YR, Stevens A, Solo K, Wiercioch W, Mustafa RA, Nieuwlaat R. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv.* 2022 Sep 13; 6(17): 4975–4982.

12. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed on

September 23, 2022).

13. Lemaitre F, Budde K, Van Gelder T, Bergan S, Lawson R, Noceti O, Venkataramanan R, Elens L, Moes DJAR, Hesselink DA, Pawinski T, Johnson-Davis KL, De Winter BCM, Pattanaik S, Brunet M, Masuda S, Langman LJ. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. *Ther Drug Monit.* 2022 Aug 9. doi: 10.1097/FTD.0000000000001014. Epub ahead of print.

14. Badri P, Dutta S, Coakley E, Cohen D, Ding B, Podsadecki T, Bernstein B, Awni W, Menon R. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant.* 2015 May; 15(5):1313-22.

15. Krown SE, Roy D, Lee JY, Dezube BJ, Reid EG, Venkataramanan R, Han K, Cesarman E, Dittmer DP. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Apr 15; 59(5):447-54.

16.

<https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-what-prescribers-and-pharmacists-need-to-know-3-0/>

17. Considerations for the use of nirmatrelvir/ritonavir (brand name Paxlovid) to treat COVID-19 - Canada.ca

18. Paxlovid Drug-Drug Interactions | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)

19. Hiremath S, McGuinty M, Argyropoulos C, Brimble KS, Brown PA, Chagla Z, Cooper R, Hoar S, Juurlink D, Treleaven D, Walsh M, Yeung A, Blake P. Prescribing Nirmatrelvir/Ritonavir

- for COVID-19 in Advanced CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2022, 17(8):1247-1250.
20. Lingscheid T, Kinzig M, Krüger A, Müller N, Bölke G, Tober-Lau P, Münn F, Kriedemann H, Witzernath M, Sander LE, Sörgel F, Kurth F. Pharmacokinetics of Nirmatrelvir and Ritonavir in COVID-19 Patients with End-Stage Renal Disease on Intermittent Hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother. 2022, 66(11):e0122922.
21. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
22. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-23-study-novel-covid-19-oral>
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05261139>
24. <https://www.pfizermedicalinformationgulf.com/en-gulf/paxlovid/what-allergensingredients-paxlovidtm-contains>
25. 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）[国卫办医急函〔2023〕4号] <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a>
26. National Institutes Of Health. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
27. Loza A, Farias R, Gavin N, Wagner R, Hammer E, Shields A. Short-term Pregnancy Outcomes After Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment for Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obstet Gynecol. 2022 Sep 1;140(3):447-449.
28. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. 2022. Available at:

<https://www.fda.gov/media/155050/download>.

29. CTC and CTRAWG Practice Brief - Crushing Nirmatrelvir/ritonavir.

30. Menon S, Nucci G, Bergman A. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. Clin Pharmacol Ther. 2022 Jul;112(1):101-111.

二、莫诺拉韦胶囊的临床问题及药学建议

临床问题 1：莫诺拉韦的药物相互作用有哪些需要关注？

推荐意见：

目前尚未证据证实莫诺拉韦与其他药物之间存在相互作用。

推荐依据：

莫诺拉韦和其活性成分 NHC 不是 CYP 酶或 P-gp、BCRP 转运体的底物。体外研究结果表明，莫诺拉韦和 NHC 不是 CYP1A2、2B6、2C8、2C8、2C9、2C19、2D6 和 3A4 的抑制剂或 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K、MRP2、MDR1 和 BCRP 13 的抑制剂或 CYP1A2、2B6 和 3A4 的诱导剂。莫诺拉韦与合用药物之间的相互作用目前尚无相关研究，从莫诺拉韦的代谢途径推测该药与其他药物相互作用较少，为了慎重起见，应当加强临床治疗期间的药品不良反应监测。

临床问题 2：莫诺拉韦在肝、肾功能不全的患者中是否需要剂量调整？

推荐意见：

(1) 莫诺拉韦在肝功能不全的患者中无需调整剂量。

(2) 莫诺拉韦在肾功能不全（包括 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 或血液透析）的患者中无需调整剂量。

推荐依据：

莫诺拉韦是 N-羟基胞苷（NHC）的前药，NHC 会被细胞吸收，

经细胞的合成代谢作用转变为 N-羟基胞苷三磷酸 (NHC-TP)，主要分布在脾脏和肺中。NHC 会经过内源性嘧啶代谢相同的途径代谢为尿苷与胞苷，然后排出体外。根据 I 期临床及 II/III 期临床及后续的群体药动学分析，莫诺拉韦或 NHC 经肾脏和肝脏的药物消除量极少，预计肾功能不全或肝功能不全对莫诺拉韦或 NHC 的 PK 参数的影响无显著意义，因此该药也没有进行肾功能不全或肝功能不全人群的研究。在 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 或透析的患者中，尚无相关药动学研究。一项在新型冠状病毒感染肾移植受体患者群体 ($n=7$) 的研究发现，尽管有 4 例患者 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，但未发现有调整莫诺拉韦剂量的必要，也没有患者在使用莫诺拉韦期间发生不良反应。一项肾移植受体患者和血透患者的回顾性研究 ($n=36$) 中莫诺拉韦表现出较好的安全性和有效性，未发现血透患者有调整剂量的必要。此外，从莫诺拉韦的药物消除途径考虑，也暂无调整药物剂量的必要。

临床问题 3：莫诺拉韦在未成年人患者中是否可以使用的？

推荐意见：

未成年患者通常不建议使用，但在获益大于风险、尚无替代药物的情况下可在严密监护下谨慎短期使用，使用后并对该患者进行定期随访。

推荐依据：

长达 3 个月的毒理实验发现莫诺拉韦量 ($\geq 500 \text{ mg/kg/Day}$ ，

约为人体 NHC 暴露量的 5 倍) 会影响大鼠股骨和胫骨的骨生长。大鼠使用莫诺拉韦(约为人体 NHC 暴露量 4~8 倍)、犬连续使用莫诺拉韦 14 天(50 mg/kg/Day, 大致与人体 NHC 暴露量相当)、小鼠使用莫诺拉韦 1 个月(2000 mg/kg/Day, 相当于人体 NHC 暴露量的 19 倍)均未发现骨及软骨毒性发生。因此, 未成年患者通常不建议使用, 但在获益大于风险且尚无替代药物的情况下可在严密监护下谨慎短期使用, 使用后并对该患者进行定期随访。

临床问题 4: 莫诺拉韦在妊娠期及哺乳期患者是否可以使用?

推荐意见:

(1) 不建议妊娠期患者使用莫诺拉韦。

(2) 育龄期女性在使用莫诺拉韦治疗期间和使用最后一剂后至少 4 天内应当采取严格的避孕措施。男性则在使用莫诺拉韦治疗期间和使用最后一剂后至少 3 个月内应当采取严格的避孕措施。

(3) 不建议哺乳期患者使用莫诺拉韦。

推荐依据:

目前尚无妊娠期妇女使用莫诺拉韦的相关临床研究, 但根据动物实验发现莫诺拉韦可能会导致流产、子痫、胎儿体重降低、胎儿发育迟缓、致畸性等问题, 因此不建议在妊娠期妇女中使用。育龄期女性在使用莫诺拉韦治疗期间和使用最后一剂后至少 4 天内应当采取严格的避孕措施。男性则在使用莫诺拉韦治疗期间和

使用最后一剂后至少 3 个月内应当采取严格的避孕措施。目前尚无莫诺拉韦及其代谢产物 NHC 是否会出现在人类的乳汁中的报道，但在动物研究中，使用莫诺拉韦的大鼠哺乳的幼崽血浆中检出了 NHC，因此在使用莫诺拉韦治疗期间和使用最后一剂 4 天内不建议进行哺乳，同时将乳汁吸出并丢弃。

临床问题 5：莫诺拉韦能否鼻饲给药？如何操作？

推荐意见：

莫诺拉韦在无法整粒吞服的情况下可以打开胶囊进行鼻饲给药。鼻饲给药操作步骤：

(1) 打开胶囊，分散于适量温开水中，搅拌混合 3 分钟。

(2) 用注射器抽吸全部混合物。

(3) 用 20-50 mL 灭菌水冲洗鼻饲管，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，用 20-50 mL 灭菌水冲洗鼻饲管两次即可。



(操作视频二维码)

推荐依据:

目前关于莫诺拉韦肠内给药后的药代动力学数据有限, II 期临床研究纳入 5 名受试者通过鼻胃管 (NG) 或口胃 (OG) 管接受了至少一次剂量。口服给药后的药物浓度与 NG/OG 管给药后的浓度范围相同, 药代动力学没有明显差异。I 期临床研究表明, 莫诺拉韦可以与食物同服, 药动学影响较小。对于不能耐受稀薄混悬液的患者, 可以打开胶囊并与一勺酸奶或苹果泥混合后通过鼻饲管给药。

参考文献:

1. <https://www.fda.gov/media/155054/download>
2. https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/702816/Drug-guideline-use-of-molnupiravir-capsules-for-COVID-19.PDF
3. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
4. <https://www.fda.gov/media/154421/download>
5. Villamarín M, Márquez-Algaba E, Esperalba J, Perelló M, Los Arcos I, Company D, Moreso F, Len O. Preliminary Clinical Experience of Molnupiravir to Prevent Progression of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022 Nov 1;106(11):2200-2204.
6. Poźnański P, Augustyniak-Bartosik H, Magiera-Żak A, Skalec K, Jakuszko K, Mazanowska O, Janczak D, Krajewska M, Kamińska D. Molnupiravir When Used Alone Seems to Be Safe and Effective as Outpatient COVID-19 Therapy for Hemodialyzed Patients and Kidney Transplant Recipients. *Viruses*. 2022 Oct 9;14(10):2224.

7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582856/>
8. https://www.health.qld.gov.au/--data/assets/pdf_file/0019/1142074/molnupiravir-prescribing-guideline.pdf
9. Nakamura K, Fujimoto K, Hasegawa C, Aoki I, Yoshitsugu H, Ugai H, Yatsuzuka N, Tanaka Y, Furihata K, Maas BM, Wickremasingha PK, Duncan KE, Iwamoto M, Stoch SA, Uemura N. A phase I, randomized, placebo-controlled study of molnupiravir in healthy Japanese to support special approval in Japan to treat COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2022 Nov; 15(11): 2697–2708.

三、阿兹夫定片的临床问题及药学建议

临床问题 1：阿兹夫定的药物相互作用有哪些需要关注？

推荐意见：

药物分类	药物举例	能否联用	推荐意见
P-gp 底物 特异性药物	地高辛、达比加群酯、秋水仙碱	谨慎联用	可能增加地高辛、达比加群酯、秋水仙碱血药浓度
P-gp 抑制剂	环孢素，伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药，蛋白酶抑制剂利托那韦，决奈达隆，胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、葡萄柚汁	谨慎联用	可能增加阿兹夫定血药浓度
P-gp 诱导剂	利福平、圣约翰草提取物、疏肝解郁胶囊等	谨慎联用	可能降低阿兹夫定血药浓度

推荐依据：

阿兹夫定为 P-gp 底物及弱效 P-gp 诱导剂，在维拉帕米、丙磺舒、MK571 或 GF120918 存在下，外排比降低 50% 以上。

临床问题 2：阿兹夫定在肝肾功能不全患者中是否需要剂量调整？

推荐意见：

(1) 建议中重度肝功能损伤（参考临床试验入组标准：谷丙转氨酶/谷草转氨酶 $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，或总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ）患者慎用阿兹夫定治疗。

(2) 肾功能不全者建议根据肌酐清除率来调整给药剂量（见下表）。

肾功能水平	阿兹夫定用法用量
eGFR 30~60 mL·min ⁻¹	3 mg
eGFR 15~30 mL·min ⁻¹	慎用
血液透析患者	持续 6 小时以上的血液透析患者，全剂量给药。建议透析后给药
CRRT 患者	推测可按正常剂量使用。

推荐依据：

根据阿兹夫定在巴西开展的 2 项主要临床研究，均排除了肝病患者（谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶超过正常值上限 3 倍，或总胆红素超过正常值上限的 2 倍）以及有已知肝病病史（Child-Pugh 评分为 B 和 C 的肝硬化）的人群。此外，虽然这两项临床研究排除了肾功能不全（肾小球滤过率 $< 70 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，或肌酐超过正常值上限）的患者，但阿兹夫定说明书中提到以原形经肾脏排泄，排泄量占总排泄量 70% 以上。因此根据肾小球滤过率估算阿兹夫定给药剂量公式所得剂量。由于阿兹夫定为水溶性药物，推测其被透析清除，建议血液透析后给药。

临床问题 3：阿兹夫定在未成年人患者中是否可以使用？

推荐意见：

不建议在未成年人患者中使用阿兹夫定。

推荐依据：

目前尚无未成年患者使用阿兹夫定的相关临床研究。根据阿兹夫定在巴西开展的 2 项主要临床研究，纳入的患者年龄均排除了 <18 岁患者。

临床问题 4：阿兹夫定在妊娠期及哺乳期患者是否可以使用？

推荐意见：

(1) 不建议妊娠期患者使用阿兹夫定

(2) 不建议哺乳期患者使用阿兹夫定，建议服药期间及治疗结束后 4 天暂停哺乳；

推荐依据：

目前尚无妊娠期或哺乳期患者使用阿兹夫定的相关临床研究。根据阿兹夫定在巴西开展的 2 项主要临床研究，排除了妊娠期、哺乳期以及 6 个月内计划怀孕的患者，同时纳入的患者年龄均排除了 <18 岁患者。但根据动物实验提示，大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠妊娠第 6⁻15 天经口给予阿兹夫定，1.5 和 5.0 mg/kg 剂量下产生胚胎及胎仔发育毒性；5.0 mg/kg 剂量下可引起胎仔骨骼发育迟缓；兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，兔妊娠第 6⁻18 天经口给予阿兹夫定，3.0 mg/kg 剂量下产生母体毒性，

并产生胚胎及胎仔发育毒性，胎仔骨骼畸形率升高。

围产期生殖毒性试验中测定了大鼠乳汁中的阿兹夫定药物浓度，结果显示阿兹夫定可通过血乳屏障，经乳汁排出。

临床问题 5：还有哪类人群需要慎用阿兹夫定？

推荐意见：

曾患有胰腺炎或合并病毒性肝炎患者应慎用阿兹夫定治疗。对于 HIV 患者如合并新冠肺炎目前仅有一项小样本（12 例）的临床研究，也应慎重选用。如正在服用 3 种抗病毒药物，需权衡利弊加用阿兹夫定。

推荐依据：

目前关于阿兹夫定在胰腺炎或合并病毒性肝炎患者中的临床研究数据有限，但是一项 III 期的临床研究（NCT04303598）中，排除了胰腺炎和临床乙型肝炎表面抗原/丙型肝炎抗体阳性患者。

对于曾患有胰腺炎的患者应慎用阿兹夫定，主要是因为阿兹夫定和拉米夫定结构相似，同属于核苷类逆转录酶抑制剂，化学结构上是核苷类似物，参考拉米夫定临床数据，曾有接受拉米夫定治疗后发生胰腺炎的案例报告，因此对于曾患有胰腺炎的患者应慎用阿兹夫定。

对于合并慢性乙型肝炎或丙型肝炎感染的患者是否可安全使用尚未进行临床研究。同类产品研究提示，在有慢性乙型肝炎或丙型肝炎合并感染并使用联合抗反转录病毒治疗的患者中，发

生严重的和可能致死性的肝脏不良事件危险性升高。阿兹夫定的 II 期临床试验 172 例患者的结果显示，其肝酶（ALT、AST、 γ -谷氨酰转移酶升高发生率较高），因此在肝炎患者中使用阿兹夫定应慎重。慢乙肝患者如发生新冠肺炎，如使用阿兹夫定，需要联用抗病毒力强、耐药率低的药物如恩替卡韦或替诺福韦、丙酚替诺福韦等，定期检查肝功能或能避免严重不良反应。

艾滋病的治疗方法主要是：“鸡尾酒疗法”，即具有不同的作用机理或针对 HIV 病毒复制周期中的不同环节的药物联合使用，从而避免单一用药产生的耐药性。对于 HIV 患者如合并新冠肺炎，在没有抗 HIV 治疗之前，可能不能单独应用阿兹夫定。

临床问题 6：使用阿兹夫定常见的不良反应是什么？

推荐意见：

阿兹夫定最常见不良反应为头晕、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、中性粒细胞绝对值降低、呕吐、血尿酸增高，属于十分常见，发生率 10%~100%；常见不良反应为皮疹、恶心、腹泻发生率，发生率 1%~10%。偶见血糖升高，淋巴细粒细胞计数降低。

推荐依据：

与研究药物相关的不良事件中，阿兹夫定 2mg、3mg、4mg 剂量组发生率最高的不良反应均为头晕（38.1%、59.5%、51.2%），其他常见的不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高（35.7%、23.8%、

41.9%)、 γ -谷氨酰转移酶升高(14.3%、11.9%、32.6%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(16.7%、11.9%、20.9%)、血尿酸升高(14.3%、11.9%、16.3%)，其他不良反应还有血乳酸增高、低密度脂蛋白升高等。此外，说明书特别警示了服用本品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。

临床问题 7：阿兹夫定能否鼻饲给药？如何操作？

推荐意见：

阿兹夫定在患者无法吞服的情况下，可以碾碎进行鼻饲给药。鼻饲给药操作步骤：

(1) 将阿兹夫定碾碎，分散于适量温开水中，将其搅拌混合直至成混悬液。

(2) 用注射器抽吸全部混合物，用 20-50 mL 温开水冲洗鼻饲管，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，冲洗鼻饲管两次即可。

推荐依据：

从药剂学角度来看，阿兹夫定片属于直压片，可以直接碾碎。

参考文献：

1. Liu Y, Liu B, Zhang Y, Peng Y, Huang C, Wang N, Jiang J, Wang Q, Chang J. Intestinal absorption mechanisms of 2'-deoxy-2'- β -fluoro-4'-azidocytidine, a cytidine analog for AIDS treatment, and its interaction with P-glycoprotein, multidrug resistance-associated

- protein 2 and breast cancer resistance protein. *Eur J Pharm Sci.* 2017 Jul 15;105:150–158.
2. Liu Y, Wang Y, Peng Y, Liu B, Ma F, Jiang J, Wang Q, Chang J. Effects of the antiretroviral drug 2'-deoxy-2'- β -fluoro-4'-azidocytidine (FNC) on P-gp, MRP2 and BCRP expressions and functions. *Pharmazie.* 2018 Sep 1;73(9):503–507.
 3. 河南省药学会《阿兹夫定治疗新型冠状病毒肺炎河南药学专家共识》
 4. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jun;59(6):699–714.
 5. 阿兹夫定片（捷倍安）药品说明书（国家药品监督管理局，2022年7月25日核准，2022年7月28日修改）
 6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668235?term=Azvudine&draw=2&rank=1>
 7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033145?term=Azvudine&draw=1&rank=2>
 8. 广东省药学会《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（2022.12.07更新版）》
 9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04109183?term=Azvudine&draw=2&rank=8>
 10. Tuon FF, Guastini CM, Boulos MI. Acute pancreatitis associated with lamivudine therapy for chronic B hepatitis. *Braz J Infect Dis.* 2008 Aug;12(4):263.
 11. Umar J, Zayac A, Masood U, Rawlins S. Lamivudine-Associated Pancreatitis: Strongest Evidence to Date. *Am J Ther.* 2017 Sep/Oct;24(5):e636–e637.
 12. Ren Z, Luo H, Yu Z, Song J, Liang L, Wang L, Wang H, Cui G, Liu Y, Wang J, Li Q, Zeng Z, Yang S, Pei G, Zhu Y, Song W, Yu W, Song C, Dong L, Hu C, Du J, Chang J. A Randomized, Open-Label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common COVID-19, a Pilot Study. *Adv Sci (Weinh).* 2020 Oct;7(19):e2001435.

13. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04303598?distance=50&term=Azvudine&rank=8>
14. Yang R, Cheng J, Song X, et al. Characteristics of COVID-19 (Delta Variant)/HIV Co-infection: A Cross-sectional Study in Henan Province, China. *Intensive Care Res.* 2022; 2 (3-4): 96-107.

抄送：浙江省卫生健康委员会医政医管与药物政策处，浙江省医疗服务管理评价中心，浙江省医疗质量控制与评价办公室

浙江省医院药事管理质控中心

2023年1月8日印发
