

·新型冠状病毒感染的药物治疗·

编者按 2022年12月以来,随着新型冠状病毒感染疫情防控措施的优化,我国对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”,感染人数短期内快速增加,医疗资源经受到严重挑战;同时《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》将奈玛特韦片/利托那韦片纳入新版诊疗方案中,此药由于其药物代谢动力学特点,易与多种药物发生相互作用。本刊编辑部特组织7篇相关文章,分别从不同角度阐述当前形势下的合理用药、安全用药问题,以为临床用药提供参考。

奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议

《奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议》编写组

【摘要】 新型冠状病毒感染治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片(简称奈/利片)在我国应用日益广泛,但其药物相互作用复杂。尽管说明书、国内外指南提供了奈/利片与心血管药物合用处置建议,但直接用于指导我国临床实践仍有一定局限性,包括国内外药品品种不完全一致、部分推荐意见无法实施等。为此,北京药学会和首都医科大学附属北京安贞医院联合发起,组织医学和药学专家,在系统整理相关资料的基础上,充分考虑我国药品品种情况,结合临床实践经验制定《奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议》,涉及奈/利片与临床常用心血管药物间相互作用机制、相互作用结果、相互作用级别和实用药学建议,旨在为我国临床实践提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒感染;奈玛特韦片/利托那韦片;心血管药物;相互作用

【中图分类号】 R978.7;R969.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2023)01-0001-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.001

Practical pharmacological advice on the drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir tablets with cardiovascular drugs

Writing group of Practical Pharmacological Advice on the Drug-Drug Interactions of Nirmatrelvir/Ritonavir Tablets with Cardiovascular Drugs

【Abstract】 Nirmatrelvir/ritonavir tablets are widespread used in China, which is a novel therapeutic drug for coronavirus infection. Nevertheless, it has complicated interactions with other drugs. Although the instructions and guidelines at home and abroad provide recommendations for the co-administration of nirmatrelvir/ritonavir tablets with cardiovascular drugs, there are still limitations for guiding clinical practice in China, including the inconsistency of drug varieties at home and abroad, and the inability to implement some recommendations. Therefore, the Beijing Pharmaceutical Association and Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University organized medical and pharmacy experts to develop “practical pharmacological advice on the drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir tablets with cardiovascular drugs” based on relevant information, the situation of drugs, and the clinical practice experience in China. It contains the interaction mechanism, interaction results, and interaction levels, as well as the practical pharmacological recommendations between nirmatrelvir/ritonavir tablets and commonly used cardiovascular drugs in clinical practice, with the aim of providing references for clinical practice in China.

【Key words】 Corona Virus Disease 2019; Nirmatrelvir/Ritonavir; cardiovascular drugs; drug interaction

*通信作者:林阳,博士,主任药师。研究方向:药事管理、精准临床药物治疗。E-mail:linyang3623@163.com

2019年12月由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)在全球持续传播,且经过多次突变后表现出更强的传播力和免疫逃逸能力^[1-2]。2022年12月我国发布《关于印发对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”总体方案的通知》^[3],提出稳妥有序将COVID-19从“乙类甲管”调整为“乙类乙管”的要求。随着防控措施的优化、限制性措施的减少,感染人数短期内必然有所增加。2021年12月22日,美国FDA紧急授权奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(简称奈/利片)上市,是美国首个治疗COVID-19的口服药物^[4]。2022年2月11日,我国国家药品监督管理局按照药品特别审批程序,快速批准奈/利片上市^[4],并于同年3月15日纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[5]。自此,奈/利片也正式进入我国大众视野,并在临床应用。

奈/利片说明书【禁忌】和【药物相互作用】项下列举了大量禁忌合用药物和可导致严重不良后果的合用药物,其中包括大量临床常用的心血管药物,如降压药、调脂药等^[6]。据《中国心血管健康与疾病报告2021概述》^[7]显示,我国心血管病现患人数已高达3.3亿,患者基数庞大,且多需长期服用多种心血管药物。此外,心血管病属于进展为重症COVID-19的危险因素之一,符合奈/利片使用指征。合并心血管病的COVID-19患者在使用奈/利片时将面临复杂的药物相互作用问题,对医师处方、药师审方和患者用药造成困扰。尽管目前已有多国发表奈/利片与心血管药物合用相关指南^[8-10],但上述指南在使用时仍存在一定局限性,如不同指南推荐方案并不完全一致、覆盖药品不完全符合我国实际情况及部分推荐意见无法落地实施等。因此,在充分考虑临床实际需求的基础上,为促进奈/利片与心血管药物的合理联用,基于当前可获得的最佳证据,由北京药学会和首都医科大学附属北京安贞医院联合发起,组织医学和药学专家共同制定《奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议》(以下简称本建议),以期为临床实践提供参考。

本建议的制定过程分为2步。首先,由药学团队系统整理奈/利片与心血管药物相互作用资料,形成

证据概要表。全面检索资源包括:①原研药药品说明书(中国^[6]、美国^[11]);②指南[美国国立卫生研究院(National Institution of Health, NIH)^[8]、滑铁卢大学(University of Waterloo)^[9]和法国药理学和治疗学学会(French Society of Pharmacology and Therapeutics, SFPT^[10])] ;③数据库[Liverpool (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)、Lexicomp]。其次,由医学专家、药学专家组成专家团队,根据证据概要表细致对比推荐意见的差异和落地情况,结合临床实践经验形成实用药学建议。

1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用机制

奈/利片由奈玛特韦片(粉色片剂,150 mg/片)和利托那韦片(白色片剂,100 mg/片)组合包装而成,二者必须同时服用^[6]。其中,奈玛特韦通过抑制SARS-CoV-2主要蛋白酶发挥抗病毒作用,其主要由CYP3A4代谢清除。利托那韦本身对SARS-CoV-2没有活性,通过抑制CYP3A4介导的奈玛特韦代谢,进而提高奈玛特韦暴露量,扮演了重要的抗病毒增强剂的角色^[11]。

根据DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com>),奈玛特韦是CYP3A4和P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的抑制剂;利托那韦是CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7的强抑制剂,CYP2D6的中度抑制剂,同时也是多种转运蛋白的抑制剂,包括P-gp、有机阴离子转运多肽(organic anion transporter polypeptide, OATP)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等。因此,奈/利片与其他药物特别是心血管药物合用时存在广泛的药物相互作用,进而可能影响药物疗效或增加不良反应。奈/利片发生相互作用的主要机制包括:①奈/利片抑制CYP3A4活性,导致需经CYP3A4代谢清除的药物全身暴露增加;②奈/利片抑制CYP2D6活性,导致需经CYP2D6代谢清除的药物全身暴露增加;③奈/利片抑制P-gp活性,导致需经P-gp转运的药物全身暴露增加;④奈/利片抑制OATP活性,导致需经OATP转运的药物全身暴露增加;⑤奈/利片抑制BCRP活性,导致需经BCRP转运的药物全身暴露增加;⑥其他^[12]。

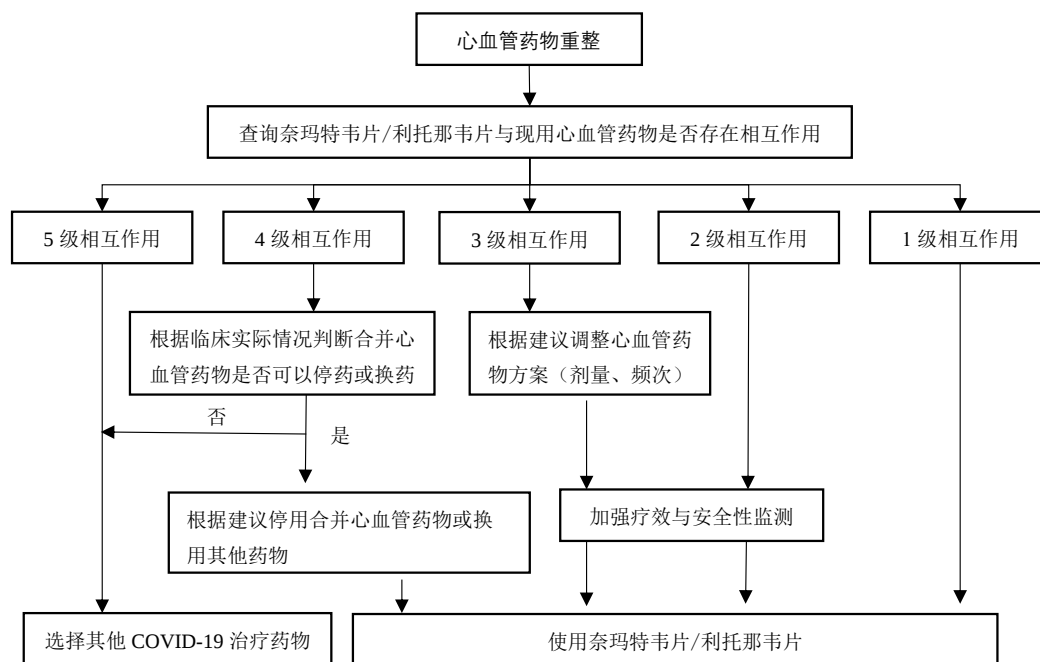
2 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用分级

NIH 指南^[8]将相互作用分为 5 级:无临床意义相互作用;继续合并药物治疗并加强安全性监测;调整合并药物剂量并加强安全性监测;暂时停用合并药物和选择其他 COVID-19 治疗药物。Waterloo 指南^[9]将相互作用分为 4 级:无临床意义相互作用(常规使用);谨慎合用(需要调整合并药物方案);避免合用(暂时停用合并药物,奈/利片停药 2 d 后恢复)和禁止合用(不能使用奈/利片,选择其他 COVID-19 治疗药物)。Liverpool 数据库将相互作用分为 4 级:无预期相互作用;潜在弱相互作用(不需要调整合并药物方案);潜在相互作用(需要加强监测、调整合并药物剂量或频次)和禁止合用。编写组参考以上 3 个指南的分级,将奈/利片与心血管药物相互作用分为以下 5 级:1 级表示合用风险很低,可安全合用;2 级表示合用风险较低,但应加强监测;3 级表示合用风险较高,需要调整合并心血管药物剂量;4 级表示合用风险很高,避免合用,必须使用奈/利片时需暂停合并心血管

药物,必要时换用其他心血管药物;5 级表示合用风险很高,且暂停合并心血管药物不能降低相互作用风险或对原患疾病影响过大,需要选择其他 COVID-19 治疗药物。

3 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物联用决策路径

合并心血管病患者在使用奈/利片前需要详尽整理服用心血管药物清单,查询是否存在与奈/利片有相互作用的心血管药物并确定相互作用级别(1~5 级)。当用药清单中仅存在 1 级相互作用时,可正常使用奈/利片;当存在 2 级或 3 级相互作用时,可在调整心血管药物剂量,同时加强监测的情况下使用奈/利片;当存在 4 级相互作用时,需先结合患者病情评估可否停用或换用其他心血管药物。如果病情允许,可在停用或换用心血管药物的基础上使用奈/利片。如果病情不允许,则应考虑选择其他 COVID-19 治疗药物;当存在 5 级相互作用时,不建议使用奈/利片,应考虑选择其他 COVID-19 治疗药物。见图 1。



注:COVID-19 表示新型冠状病毒感染

图 1 合并心血管病患者使用奈玛特韦片/利托那韦片决策路径

4 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药理学建议

服用奈/利片后快速抑制相关代谢酶活性,因此即使短期服用也会导致显著的临床相互作用。数据显示,服用利托那韦 48 h 后对 CYP3A4 抑制作用即可

达峰值,停用利托那韦后对 CYP3A4 抑制作用仍将持续 3 d^[13],故需要重点关注奈/利片治疗期间及停药 3 d 以内药物相互作用对临床的影响。奈/利片与国内常用心血管药物合用的实用药理学建议见表 1。需要注意的是,在临床实践时需充分考虑患者的疾病因素、药物因素,个体化制定处置策略。

表 1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药理学建议

心血管药物	作用机制	作用结果	作用级别	实用药理学建议
抗血小板药				
环氧酶抑制剂				
阿司匹林	-	-	1	可以合用
P2Y ₁₂ 抑制剂				
氯吡格雷	①	降低活性代谢物浓度;增加血栓	3	个体化处理:①尽量避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②择期 PCI 尽量延期至奈/利片停药后进行,期间可酌情联合使用阿司匹林和肠外抗凝药物;③急诊 PCI 且使用氯吡格雷的患者若必须使用奈/利片,应尽量简化介入操作,术后氯吡格雷维持剂量建议临时调整为 150 mg/d,并于奈/利片停药 3 d 后恢复原维持剂量;④使用氯吡格雷的双联治疗患者若必须使用奈/利片,高血栓风险患者(如 ACS 患者 3 个月内或非 ACS 患者 1 个月内)建议将氯吡格雷维持剂量临时调整为 150 mg/d,并于奈/利片停药 3 d 后恢复原维持剂量;⑤使用氯吡格雷单药长期治疗的患者若必须使用奈/利片,可酌情将氯吡格雷维持剂量临时调整为 150 mg/d 或改为阿司匹林单药治疗;⑥使用三联抗栓治疗的患者若必须使用奈/利片,应结合出血风险调整三联治疗疗程以及口服抗凝药的剂量(参见口服抗凝药)
替格瑞洛	①	升高浓度;增加出血、呼吸困难	4	①避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②病情允许时,也可考虑暂停替格瑞洛。开始奈/利片治疗前至少 48 h、治疗期间、停药 3 d 以内暂停,奈/利片停药 3 d 后恢复
磷酸二酯酶抑制剂				
西洛他唑	①	升高浓度;增加出血	3	奈/利片治疗期间、停药 3 d 以内西洛他唑剂量减至每次 50 mg 每日 2 次,奈/利片停药 3 d 后恢复
双嘧达莫	-	-	1	可以合用
抗凝药				
维生素 K 抑制剂				
华法林	⑥	升高/降低浓度	2	可以合用,加强 INR 值监测
直接口服抗凝药				

续表 1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议

心血管药物	作用机制	作用结果	作用级别	实用药学建议
达比加群	③	升高浓度;增加出血	3/4	①尽量避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②若必须合用,需个体化处理。a. 房颤:奈/利片治疗期间、停药 3 d 以内达比加群减量($eGFR \geq 50 \text{ mL/min}$ 时降至每次 110 mg 每日 2 次, $eGFR 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ 时降至每次 75 mg 每日 2 次),奈/利片停药 3 d 后恢复;b. 静脉血栓栓塞:使用治疗剂量达比加群[每次 150 mg 每日 2 次($eGFR \geq 50 \text{ mL/min}$),每次 110 mg 每日 2 次($eGFR < 50 \text{ mL/min}$)]的患者,暂停达比加群,达比加群停药 12 h 后启动奈/利片和治疗剂量低分子肝素或普通肝素($eGFR < 30 \text{ mL/min}$),奈/利片停药 2 d 后停用低分子肝素或普通肝素,奈/利片停药 3 d 后重启达比加群。使用小剂量达比加群[每次 110 mg 每日 2 次($eGFR \geq 50 \text{ mL/min}$)]的患者,在个体化评估后继续小剂量服用
阿哌沙班	①③	升高浓度;增加出血	3/4	①尽量避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②若必须合用,个体化处理。a. 房颤:奈/利片治疗期间、停药 3 d 以内阿哌沙班减量(降至每次 2.5 mg 每日 2 次),奈/利片停药 3 d 后恢复;b. 静脉血栓栓塞:使用治疗剂量阿哌沙班(每次 5 mg 或 10 mg 每日 2 次)的患者,暂停阿哌沙班,阿哌沙班停药 12 h 后启动奈/利片和治疗剂量低分子肝素或普通肝素($eGFR < 30 \text{ mL/min}$),奈/利片停药 2 d 后停用低分子肝素或普通肝素,奈/利片停药 3 d 后重启阿哌沙班。使用小剂量阿哌沙班(每次 2.5 mg 每日 2 次)的患者,在个体化评估后继续小剂量服用
艾多沙班	③	升高浓度;增加出血	3/4	①尽量避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②若必须合用,需个体化处理。a. 房颤:奈/利片治疗期间、停药 3 d 内艾多沙班减量(降至每次 30 mg 每日 1 次),奈/利片停药 3 d 后恢复;b. 静脉血栓栓塞:使用治疗剂量艾多沙班[每次 30 mg 或 60 mg 每日 1 次($eGFR < 50 \text{ mL/min}$ 或体质量 $\leq 60 \text{ kg}$)]的患者,暂停艾多沙班,艾多沙班停药 24 h 后启动奈/利片和治疗剂量低分子肝素或普通肝素($eGFR < 30 \text{ mL/min}$),奈/利片停药 2 d 后停用低分子肝素或普通肝素,奈/利片停药 3 d 后重启艾多沙班。使用小剂量艾多沙班[每次 30 mg 每日 1 次($eGFR \geq 50 \text{ mL/min}$ 且体质量 $> 60 \text{ kg}$)]的患者,在个体化评估后继续小剂量服用
利伐沙班	①③	升高浓度;增加出血	4	①避免合用,选择其他 COVID-19 治疗药物;②若必须使用奈/利片,个体化处理。a. 房颤:利伐沙班停药 24 h 后启动奈/利片和艾多沙班每次 30 mg 每日 1 次。奈/利片停药 2 d 后停用艾多沙班,奈/利片停药 3 d 后重启利伐沙班;b. 静脉血栓栓塞:开始奈/利片至少 24 h、治疗期间、停药 3 d 以内暂停利伐沙班,使用替代药物低分子肝素或普通肝素($eGFR < 30 \text{ mL/min}$),奈/利片停药 3 d 后重启利伐沙班
低分子肝素 依诺肝素、达肝素	-	-	1	可以合用

续表1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议

心血管药物	作用机制	作用结果	作用级别	实用药学建议
调脂药				
他汀类				
辛伐他汀、洛伐他汀	①	升高浓度;增加肌病、肝毒性	4	开始奈/利片治疗前至少12 h、治疗期间、停药5 d内暂停合用药物,奈/利片停药5 d后恢复。必要时,暂停期间换用普伐他汀或氟伐他汀
阿托伐他汀	①	升高浓度;增加肌病、肝毒性	3	考虑奈/利片治疗期间、停药3 d内暂停阿托伐他汀,奈/利片停药3 d后恢复;病情不允许暂停时,在奈/利片治疗期间、停药3 d内限制阿托伐他汀剂量(≤ 10 mg/d),奈/利片停药3 d后恢复
瑞舒伐他汀	④⑤	升高浓度;增加肌病、肝毒性	3	考虑奈/利片治疗期间、停药3 d内暂停瑞舒伐他汀,奈/利片停药3 d后恢复;病情不允许暂停时,在奈/利片治疗期间、停药3 d内限制瑞舒伐他汀剂量(≤ 5 mg/d),奈/利片停药3 d后恢复
普伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀	—	—	1	可以合用
胆固醇吸收抑制剂				
依折麦布	—	—	1	可以合用
PCSK9抑制剂				
依洛尤单抗、阿利西尤单抗	—	—	1	可以合用
贝特类				
非诺贝特、苯扎贝特	—	—	1	可以合用
抗高血压药				
ACEI				
卡托普利、贝那普利、赖诺普利、依那普利、喹那普利、雷米普利、福辛普利、培哚普利、咪达普利	—	—	1	可以合用
ARB				
缬沙坦	④	升高浓度;增加低血压	2	可以合用,加强血压监测。如出现症状性低血压暂停缬沙坦,奈/利片停药后恢复
氯沙坦、厄贝沙坦	—	—	2	可以合用,加强血压监测
奥美沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、阿利沙坦	—	—	1	可以合用
β受体拮抗剂				
拉贝洛尔	⑥	降低浓度;增加高血压	2	可以合用,加强血压监测
美托洛尔、普萘洛尔、卡维地洛、阿替洛尔、艾司洛尔、比索洛尔	—	—	1	可以合用
CCB				
乐卡地平	①	升高浓度;增加低血压	4	奈/利片治疗期间、停药3 d以内暂停乐卡地平,奈/利片停药3 d后恢复。必要时,暂停期间换用相互作用较小的ACEI或ARB类降压药
氨氯地平、硝苯地平、非洛地平、贝尼地平	①	升高浓度;增加低血压	3	奈/利片治疗期间、停药3 d以内合用药物剂量减半,奈/利片停药3 d后恢复。治疗期间加强血压监测

续表1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议

心血管药物	作用机制	作用结果	作用级别	实用药学建议
尼群地平、尼卡地平、拉西地平	①	升高浓度;增加低血压	2	可以合用,加强血压监测。如出现症状性低血压暂停合用药物,奈/利片停药后恢复
非二氢吡啶类CCB 地尔硫草	①②	升高浓度;增加低血压	3	奈/利片治疗期间、停药3 d以内地尔硫草剂量减半,奈/利片停药3 d后恢复。治疗期间加强心率和血压监测
维拉帕米	①	升高浓度;增加低血压	3	奈/利片治疗期间、停药3 d以内维拉帕米剂量减半,奈/利片停药3 d后恢复。治疗期间加强心率和血压监测
噻嗪类利尿剂 氢氯噻嗪	-	-	1	可以合用
α 受体拮抗剂 多沙唑啉、特拉唑啉	①	升高浓度;增加低血压	2	可以合用,加强血压监测。如出现症状性低血压暂停合用药物,奈/利片停药后恢复
抗心绞痛药 硝酸酯类 硝酸异山梨酯	-	-	1	可以合用
抗心律失常药 钾离子通道阻滞剂 胺碘酮、决奈达隆	①	升高浓度;增加心律失常、其他严重不良反应	5	选择其他COVID-19治疗药物
索他洛尔 钠离子通道阻滞剂 普罗帕酮	-	-	1	可以合用
奎尼丁	①②	升高浓度;增加心律失常、其他严重不良反应	4	①选择其他COVID-19治疗药物;②病情允许时,也可考虑暂停普罗帕酮。开始奈/利片治疗前至少48 h、治疗期间、停药3 d以内暂停,奈/利片停药3 d后恢复
奎尼丁	①	升高浓度;增加心律失常、其他严重不良反应	4	①选择其他COVID-19治疗药物;②病情允许时,也可考虑暂停奎尼丁。开始奈/利片治疗前至少48 h、治疗期间、停药3 d以内暂停,奈/利片停药3 d后恢复
美西律	②	升高浓度;增加心律失常、其他严重不良反应	2	可以合用,加强监测(如心电图),必要时监测美西律血药浓度
抗心力衰竭药 袢利尿剂 托拉塞米 呋塞米、布美他尼	-	-	2 1	可以合用,加强血压、出入量监测 可以合用
血管加压素 V_2 受体拮抗剂 托伐普坦	①	升高浓度;增加脱水、低血容量、高钾血症	4	开始奈/利片治疗前至少12 h、治疗期间、停药3 d以内暂停托伐普坦,奈/利片停药3 d后恢复
血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 沙库巴曲/缬沙坦	④	升高浓度;增加低血压	2	可以合用,加强血压监测。如出现症状性低血压暂停沙库巴曲/缬沙坦,奈/利片停药后恢复
醛固酮受体拮抗剂				

续表1 奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用实用药学建议

心血管药物	作用机制	作用结果	作用级别	实用药学建议
螺内酯	-	-	1	可以合用
窦房结 I_f 电流特异性抑制剂				
伊伐布雷定	①	升高浓度;增加心动过缓、传导阻滞	5	选择其他 COVID-19 治疗药物
洋地黄类药物				
地高辛	③	升高浓度;增加地高辛中毒	3	①奈/利片治疗期间、停药3 d以内将地高辛的剂量减半,奈/利片停药3 d后恢复,并加强地高辛血药浓度监测;②病情允许时,也可考虑暂时停用。奈/利片治疗期间、停药3 d以内停用,奈/利片停药3 d后恢复
钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂				
达格列净、恩格列净	-	-	1	可以合用
可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂				
维立西呱	-	-	1	可以合用
抗肺动脉高压药				
内皮素受体拮抗剂				
波生坦	①④	升高浓度;增加头疼、恶心、呕吐、肝毒性	5	选择其他 COVID-19 治疗药物
马昔腾坦	①	升高浓度;增加头疼、恶心、呕吐、肝毒性	4	①选择其他 COVID-19 治疗药物;②病情允许时,也可考虑暂停马昔腾坦。开始奈/利片治疗前至少36 h、治疗期间、停药3 d以内暂停,奈/利片停药3 d后恢复
安立生坦	-	-	1	可以合用
5型磷酸二酯酶抑制剂				
西地那非、他达拉非、伐地那非	①	升高浓度;增加视觉障碍、低血压、勃起异常、晕厥	5	选择其他 COVID-19 治疗药物
鸟苷酸环化酶激活剂				
利奥西呱	①③	升高浓度;增加低血压	3	在奈/利片治疗期间、停药3 d内考虑降低利奥西呱剂量(每次0.5 mg每日3次),奈/利片停药3 d后恢复,并加强监测低血压的症状和体征
前列环素类药物				
伊洛前列素、曲前列尼尔、司来帕格	-	-	1	可以合用

注:COVID-19表示新型冠状病毒感染;PCI表示经皮冠状动脉介入术;ACS表示急性冠脉综合征;eGFR表示估算肾小球滤过率;奈/利片表示奈玛特韦片/利托那韦片;房颤表示心房颤动;INR表示国际标准化比值;ACEI表示血管紧张素转换酶抑制剂;ARB表示血管紧张素受体拮抗剂;CCB表示钙通道阻滞剂;1级表示合用风险很低,可安全合用;2级表示合用风险较低,但应加强监测;3级表示合用风险较高,需要调整合并心血管药物剂量;4级表示合用风险很高,避免合用,必须使用奈玛特韦片/利托那韦片时需暂停合并使用的心血管药物,必要时换用其他心血管药物;5级表示合用风险很高,且暂停合并心血管药物不能降低相互作用风险或对原患疾病影响过大,需要选择其他 COVID-19 治疗药物;①表示奈玛特韦片/利托那韦片抑制 CYP3A4 活性,导致需经 CYP3A4 代谢清除的药物全身暴露增加;②表示奈玛特韦片/利托那韦片抑制 CYP2D6 活性,导致需经 CYP2D6 代谢清除的药物全身暴露增加;③表示奈玛特韦片/利托那韦片抑制 P-糖蛋白活性,导致需经 P-gp 转运的药物全身暴露增加;④表示奈玛特韦片/利托那韦片抑制有机阴离子转运活性,导致需经 OATP 转运的药物全身暴露增加;⑤表示奈玛特韦片/利托那韦片抑制乳腺癌耐药蛋白活性,导致需经 BCRP 转运的药物全身暴露增加;⑥表示其他作用机制;-表示无临床意义相互作用或影响

综上,本建议归纳了奈/利片与国内常用心血管药物联合使用的实用药学建议,可为临床实践提供参考。期冀本建议的发表能够促进相关药物合理使用,减少因不良相互作用导致的用药风险。

组织编写机构

顾问组

周玉杰 首都医科大学附属北京安贞医院
马长生 首都医科大学附属北京安贞医院
李大魁 北京协和医院
翟所迪 北京大学第三医院

专家组(以姓氏拼音排序):

金鹏飞 北京医院
林 阳 首都医科大学附属北京安贞医院
聂绍平 首都医科大学附属北京安贞医院
石秀锦 首都医科大学附属北京安贞医院
宋现涛 首都医科大学附属北京安贞医院
汤日波 首都医科大学附属北京安贞医院
万 钧 首都医科大学附属北京安贞医院
张 波 北京协和医院
赵怀全 北京药学会
朱光发 首都医科大学附属北京安贞医院

执笔人

方振威 首都医科大学附属北京安贞医院

编写组(以姓氏拼音排序):

方振威 首都医科大学附属北京安贞医院
韩嘉伦 首都医科大学附属北京安贞医院
李晓曦 首都医科大学附属北京安贞医院
南 楠 首都医科大学附属北京安贞医院
彭文星 首都医科大学附属北京安贞医院
屠琛琛 首都医科大学附属北京安贞医院
王 珊 首都医科大学附属北京安贞医院
魏娟娟 首都医科大学附属北京安贞医院
严 研 首都医科大学附属北京安贞医院
张梦迪 首都医科大学附属北京安贞医院
张泽华 首都医科大学附属北京安贞医院
赵翊如 首都医科大学附属北京安贞医院
周 洋 首都医科大学附属北京安贞医院

【参考文献】

- [1] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. Nature, 2020, 579(7798): 265-269.
- [2] Mohapatra RK, Sarangi AK, Kandi V, et al. Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2); an emerging threat: Current global scenario[J]. J Med Virol, 2022, 94(5): 1780-1783.
- [3] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于印发对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”总体方案的通知[EB/OL]. (2022-12-26) [2023-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202212/e97e4c449d7a475794624b8ea12123c6.shtml>.
- [4] 王欢, 张铨. 口服新型冠状病毒肺炎治疗新药——paxlovid[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(2): 13-17.
- [5] 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(试行第九版)的通知[EB/OL]. (2022-03-15) [2023-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>.
- [6] 辉瑞投资有限公司. 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书[EB/OL]. (2022-11-18) [2023-01-11]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16825>.
- [7] 《中国心血管健康与疾病报告2021》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7): 577-596.
- [8] National Institutes of Health. Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications [EB/OL]. (2022-09-26) [2023-01-11] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>.
- [9] University of Waterloo, University of Toronto. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) What Prescribers and Pharmacists Need to Know [EB/OL]. (2022-12-14) [2023-01-11]. https://hiv-clinic.ca/downloads/paxlovid/paxlovid_guide_live.pdf.
- [10] Lemaitre F, Grégoire M, Monchaud C, et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for COVID-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) [J]. Therapie, 2022, 77(5): 509-521.
- [11] 张竞文, 胡欣, 赵紫楠, 等. 新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片的作用机制和临床研究情况[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(10): 845-850.
- [12] Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(20): 1912-1924.
- [13] 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 co-medications [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(6): 1191-1200.

收稿日期: 2023-01-15

本文编辑: 杨昕