

奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导

王钊, 刘鹤松, 王秀云*

北京市房山区第一医院 药剂科, 北京 102400

【摘要】 目前治疗新型冠状病毒感染的药物奈玛特韦片/利托那韦片已在临床开始应用。由于此药与其他药物的相互作用较多, 临床应用中有较多的疑虑。本文参考多个国内国外文献资料, 筛选了有临床指导意义的药物相互作用, 旨在为临床用药提供参考。

【关键词】 奈玛特韦片/利托那韦片; 相互作用; 用药指导

【中图分类号】 R978.7; R969.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)01-0021-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.004

Drug interaction and clinical medication guidance of nirmatrelvir/ritonavir tablets

WANG Zhao, LIU He-song, WANG Xiu-yun*

Department of Pharmacy, Beijing the First Hospital of Fangshan District, Beijing 102400, China

【Abstract】 At present, the drug nirmatrelvir/ritonavir tablets for the treatment of novel coronavirus infection has been used in clinic. Due to the many interactions between nirmatrelvir/ritonavir drug and other considerations, there are many considerations in clinical application. In order to provide reference for clinical drug use, this article summarizes drug interactions of clinical guiding significance by referring to a number of domestic and foreign literatures.

【Key words】 nirmatrelvir/ritonavir; drug interactions; medication guidance

奈玛特韦片/利托那韦片按照药品说明书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患者^[1]。这些有基础疾病的人群日常服用药物较多, 合用后易导致不良的药物相互作用。如果患者合用经肝药酶CYP3A代谢的药物, 或者合用此酶的抑制剂/诱导剂, 就可能出现药物相互作用, 导致此药或其他合用药物作用的增强或减弱, 临床治疗中会出现减效、增效或毒性反应。

1 奈玛特韦片/利托那韦片药物作用机制

奈玛特韦片/利托那韦片是一款组合包装的口服新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染的治疗药物, 由奈玛特韦片(nirmatrelvir)和利托那韦片(ritonavir)组成。奈玛特韦为3CL蛋白酶(3CL pro)抑制剂, 可以

直接与新冠病毒3CL pro活性位点结合, 抑制新型冠状病毒3CL pro的活性, 从而阻止病毒的复制, 该药主要经过肝药酶CYP3A代谢。利托那韦是CYP3A的强抑制剂, 通过抑制了奈玛特韦的体内代谢, 提高奈玛特韦的血药浓度^[1-2], 从而增加其抗病毒能力。

2 禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

奈玛特韦片/利托那韦片不得与高度依赖CYP3A进行代谢且其血浆浓度升高会导致严重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, 否则血药浓度会显著降低, 可能导致病毒学应答丧失和潜在耐药性^[1]。禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物见表1^[3-6]。

*通信作者: 王秀云, 本科, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: ansunshaohua@163.com

表1 禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

联用药物	相互作用的影响及用药建议
抗病毒药物	
艾尔巴韦/格拉瑞韦、格卡瑞韦/哌仑他韦	由于利托那韦对P糖蛋白、BCRP和OATP1B的抑制作用,格卡瑞韦/哌仑他韦的血清浓度可能增加;格卡瑞韦的暴露量增加会增加ALT升高的风险;NMV-r治疗期间及治疗结束后3 d内禁用
镇痛药	
哌替啶、丙氧芬、吡罗昔康	联用药物的血药浓度升高,从而增加严重呼吸抑制、血液系统异常或这类药物所致的其他严重不良反应的发生风险
心血管系统药物	
阿利吉仑	阿利吉仑的血药浓度升高
胺碘酮、决奈达隆、恩卡尼、氟卡尼、普罗帕酮、奎尼丁、苻普地尔、丙吡胺	联用药物的血药浓度升高,从而增加心律失常或这类药物所致的其他严重不良反应的发生风险
利伐沙班、阿哌沙班	联用药物的血药浓度升高,出血风险增加。最后1剂NMV-r停用后3 d才能开始抗凝治疗
替格瑞洛	替格瑞洛的血药浓度升高
氯吡格雷	氯吡格雷的活性代谢物浓度降低,凝血增加。冠脉支架置入术后6周内患者禁用。考虑用普拉格雷替代,否则换用其他治疗新型冠状病毒感染的药物
雷诺嗪、伊伐布雷定	联用药物的血药浓度升高,发生严重和(或)危及生命的不良反应可能性增加
乐卡地平	乐卡地平的药浓度升高。最后1剂NMV-r停用后3 d才能开始乐卡地平治疗
洛伐他汀、辛伐他汀	他汀类药物的血药浓度升高。启动NMV-r前停用他汀类药物至少12 h,治疗期间及结束后5 d禁用
非奈利酮	非奈利酮的血药浓度升高。在NMV-r治疗结束后3 d才能开始非奈利酮治疗原治疗
洛美他派	洛美他派的血药浓度升高
中枢神经系统药物	
苯巴比妥、卡马西平、苯妥英、扑米酮	潜在降低NMV-r的暴露量。与单独给药相比,联合给药有降低奈玛特韦血药浓度的风险
三唑仑、咪达唑仑、艾司唑仑、地西洋、氯硝西泮、氟西泮、氯拉卓酸	联用药物的血药浓度升高,从而增加这些药物所致过度镇静和呼吸抑制的风险
氯氮平、匹莫齐特	联用药物血药浓度升高,从而增加了严重血液学异常或这类药物所致的其他严重不良反应的发生风险
唑硫平	唑硫平血药浓度升高,从而导致昏迷
鲁拉西酮	鲁拉西酮血药浓度升高,发生严重和(或)危及生命的不良反应可能性增加
麦角胺咖啡因	麦角胺咖啡因血药浓度升高
抗感染药	
夫西地酸(全身用药)	夫西地酸和利托那韦血药浓度升高
伏立康唑	利托那韦降低伏立康唑血药浓度,并可能导致治疗失败。
利福平	利福平可能会导致奈玛特韦片/利托那韦片暴露减少,进而病毒学反应的潜在丧失
利福布丁	利托那韦与利福布丁合用会增加利福布丁的血药浓度和不良反应(包括葡萄膜炎)的发生风险
利福喷丁	潜在降低NMV-r的暴露量
免疫抑制剂	
环孢素	环孢素的血药浓度升高。如果考虑联用,应在治疗期间密切监测环孢素的血药浓度,每天剂量减少80%
他克莫司	他克莫司的血药浓度升高
依维莫司、西罗莫司	联用药物的血药浓度升高。在NMV-r治疗结束后3 d恢复原治疗
抗肿瘤药	
伊布替尼	伊布替尼的血药浓度升高,从而增加包括肿瘤溶解综合征在内的毒性风险。在NMV-r治疗结束后3 d可恢复原治疗
康奈非尼	康奈非尼的血药浓度升高。在NMV-r治疗结束后3 d可恢复原治疗

续表 1 禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

联用药物	相互作用的影响及用药建议
奈拉替尼	奈拉替尼的血药浓度升高,可能发生严重和(或)危及生命的不良反应如肝中毒的可能增加
伊洛替尼	伊洛替尼的血药浓度升高。潜在降低 NMV-r 的暴露量
维奈克拉	维奈克拉的血药浓度升高。在起始剂量及剂量递增阶段肿瘤溶解征的风险增加
恩扎卢胺、阿帕他胺	潜在降低 NMV-r 的暴露量
阿伐替尼	阿伐替尼的血药浓度升高
达拉非尼	潜在降低 NMV-r 的暴露量
克唑替尼	克唑替尼的血药浓度升高。不推荐与 NMV-r 联用,如需联用,建议将克唑替尼的剂量至少减少 50%,并监测不良反应
恩曲替尼	恩曲替尼的血药浓度升高。在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗,如需联用,考虑将剂量减少至每天 100 mg,并监测不良反应
艾伏尼布	艾伏尼布的血药浓度升高
洛拉替尼	洛拉替尼的血药浓度升高。潜在降低 NMV-r 的暴露量
佩米替尼	佩米替尼的血药浓度升高。在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗,如需联用,将佩米替尼剂量从 13.5 mg 减少到 9 mg,或者剂量从 9 mg 减少到 4.5 mg,并监测不良反应
普拉替尼	普拉替尼的血药浓度升高。在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗,如果每天服用 400 mg 或 300 mg,则考虑将剂量减少至每天 200 mg,如果每天服用 200mg,则将剂量减少至 100 mg。
瑞戈非尼	瑞戈非尼的血药浓度升高
索立德吉	索立德吉的血药浓度升高
托瑞米芬	托瑞米芬的血药浓度升高
消化系统用药	
多潘立酮	多潘立酮与 NMV-r 联合使用时,观察到了有临床意义的 Q-T 间期改变。多潘立酮与 NMV-r 合用被列为禁忌
西沙必利	西沙必利的血药浓度升高,所致严重心律失常的风险增加
支气管扩张剂	
沙美特罗	沙美特罗的心脏效应增加
其他药物	
波生坦	可能提高波生坦稳态最高浓度并增加 AUC。开始使用 NMV-r 之前至少停用波生坦 36 h
西地那非	治疗肺动脉高压时禁用。西地那非与 NMV-r 合用时,西地那非的血药浓度升高,会增加西地那非相关不良事件(包括低血压和晕厥)的发生风险;勃起功能障碍患者 48 h 内服用的剂量不得超过 25 mg
他达拉非	治疗肺动脉高压时禁用。他达拉非的血药浓度升高;在勃起功能障碍患者中 72 h 内服用的剂量不得超过 10 mg,同时加强对不良反应监测
阿伐那非、伐地那非	联用药物的血药浓度升高
二氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱	麦角生物的血药浓度升高会导致急性麦角碱毒性,包括血管痉挛和缺血
阿夫唑嗪	阿夫唑嗪的血药浓度升高。NMV-r 治疗结束后 3 d 可恢复原治疗
圣约翰草(贯叶连翘)	潜在降低 NMV-r 的暴露量
阿司咪唑、特非那定	联用药物的血药浓度升高
秋水仙碱	秋水仙碱的血药浓度升高。危及生命和致命的药物相互作用在接受秋水仙碱和利托那韦治疗的患者和肾和(或)肝功能不全的患者中已有报道
赛洛多辛	赛洛多辛的血药浓度升高

注:BCRP 表示乳腺癌耐药蛋白;OATP1B 表示有机阴离子转运多肽 1B;NMV-r 表示奈玛特韦片/利托那韦片

3 谨慎与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

以通过减少合用药物的剂量、密切观察或谨慎联合使用^[3-5],见表 2。

NMV-r 与下列临床常药品存在相互作用,但可

表 2 需谨慎与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

联用药物	可能的作用	药学建议
镇痛药		
吗啡	减效。当与利托那韦合用时,可能因为诱导葡萄糖醛酸化,而降低吗啡血药浓度	不建议预先调整剂量
羟考酮	羟考酮的血药浓度升高,增加其镇静作用及不良反应	治疗期间减量或暂停给药,在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗
芬太尼	芬太尼的血药浓度升高	合用期间密切监测疗效和不良反应。治疗期间调整剂量或暂停给药,在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗
曲马多	曲马多的血药浓度升高	无需调整剂量
心血管系统药物		
利多卡因(全身)	利多卡因的血药浓度升高	谨慎联用,监测联用药物的血药浓度。
地高辛	地高辛的血药浓度增加。可能与利托那韦对 P-糖蛋白介导的地高辛外排作用进行调节的结果有关	监测地高辛血药浓度
华法林	对 INR 的影响不可预测。尽管利托那韦对 CYP1A2 和 CYP2C9 的诱导作用致华法林的水平降低,但对 S-华法林水平的药代学几乎没有影响。R-华法林水平降低可能导致抗凝作用减弱	如需联用,密切监测 INR
达比加群	达比加群的血药浓度升高	可以联用。肾功能正常者无需减量和监测
艾多沙班	艾多沙班血药浓度升高	艾多沙班剂量减至 30 mg/d 或无需减量
氨氯地平、硝苯地平	联用药物的血药浓度升高,增加低血压风险	依据症状,如可耐受,可继续使用,如患者血压降低,应减量。必要时暂停联用
地尔硫草、维拉帕米	联用药物的血药浓度升高,增加低血压风险	如可耐受,继续使用。如有低血压或心动过缓,应减少剂量
缬沙坦	缬沙坦的血药浓度升高,增加低血压风险	无需调整剂量;如果有低血压风险,考虑减量。必要时暂停联用
单硝酸异山梨酯	减少活性成分一氧化氮的血药浓度	无需调整剂量
中枢神经系统药物		
阿普唑仑	阿普唑仑的血药浓度升高,引起过度镇静	谨慎联用,如果联用考虑使用较小剂量阿普唑仑并监测不良反应
唑吡坦	唑吡坦的血药浓度升高	在密切监测过度镇静作用的条件下,可以联用
氟硝西泮	氟硝西泮的血药浓度升高	考虑减量并监测不良反应
利培酮	利培酮的血药浓度升高,增加毒性	无需调整剂量,监测不良反应
安非他酮	安非他酮的血药浓度降低。	不建议预先调整剂量,不得超过安非他酮的推荐剂量
丁螺环酮	丁螺环酮的血药浓度升高,不良反应增加	谨慎联用,如果联用丁螺环酮剂量减至每次 2.5mg 每日 2 次,并密切监测不良反应
曲唑酮	曲唑酮的血药浓度升高	慎用。如果考虑联用,曲唑酮以最低剂量开始
抗感染药		
红霉素	红霉素的血药浓度升高	谨慎联用,密切监测疗效和不良反应
克拉霉素	克拉霉素的血药浓度升高	联用时克拉霉素的剂量每日不超过 1 g

续表2 需谨慎与奈玛特韦片/利托那韦片联用的药物

联用药物	可能的作用	药学建议
伊曲康唑	伊曲康唑的血药浓度升高。潜在升高 NMV-r 的暴露量	谨慎联用,联用时伊曲康唑剂量每日不推荐超过 200 mg
降糖药		
沙格列汀	沙格列汀的血药浓度升高	联用时推荐沙格列汀 2.5 mg/d
格列本脲	格列本脲的血药浓度升高	密切监测血糖
那格列奈	不可预测	监测血糖,必要时调整剂量
瑞格列奈	瑞格列奈的血药浓度升高	监测血糖,必要时调整剂量
麻醉剂和肌肉松弛剂		
舒芬太尼	舒芬太尼的血药浓度升高	谨慎联用,联用可能需要调整剂量
其他药物		
坦索罗辛	坦索罗辛血药浓度升高,有可能造成直立位低血压	联用时考虑坦索罗辛 0.4mg/d,并监测血压
托特罗定	托特罗定的血药浓度升高	在 NMV-r 治疗结束后 3 d 恢复原治疗
地塞米松(全剂量)	地塞米松的血药浓度升高	谨慎联用,如需联用,建议密切监测治疗和不良反应,地塞米松联用时剂量应该减半

注:INR 表示国际标准化比值;-表示未提及;NMV-r 表示奈玛特韦片/利托那韦片

4 用药指导

4.1 奈玛特韦片/利托那韦片给药方式

按照奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书^[1]中提示:本品需整片吞服,不得咀嚼、掰开或压碎。但是临床实际工作中,会遇到吞咽困难需要管饲的患者,对于此类患者,可以通过制备混悬剂后鼻饲给药。但需注意,两种药品的混悬剂应分别配置,配置好的药品需在 4 h 内给药。特别提示,先给予奈玛特韦后,必须在 5 min 内给予利托那韦,否则可能会影响奈玛特韦的疗效^[7]。

4.2 联合用药指导

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,在需联合用药时,应全面评估药物相互作用的影响、权衡利弊使用。

利托那韦停用后 3 d 内 CYP3A 酶活性可恢复 80%~90%^[8],可作为联合用药评估指标。一般在奈玛特韦片/利托那韦片停药 3 d 后可恢复使用原有治疗药物^[7]。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^[9]。

4.2.1 与镇痛类药物联用 部分镇痛药物与奈玛特韦片/利托那韦片为禁用或慎用。如临床确有用药指征时可选考虑选用瑞芬太尼、塞来昔布、双氯芬酸、布

洛芬、尼美舒利、对乙酰氨基酚、酮咯酸氨丁三醇、萘丁美酮、阿司匹林(镇痛药)和美洛昔康^[4]。

4.2.2 与羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂类药物联用 高度依赖 CYP3A4 代谢的羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂(如洛伐他汀和辛伐他汀)在与利托那韦联用时,其血药浓度可能显著增加。由于洛伐他汀和辛伐他汀血药浓度的增加可能导致肌病(包括横纹肌溶解症)的风险增加,因此这些药物禁忌与利托那韦合用。阿托伐他汀对 CYP3A 代谢的依赖程度较低。尽管瑞舒伐他汀的清除不依赖 CYP3A,但有报道称瑞舒伐他汀与利托那韦联用时,其暴露量有所增加,该反应机制尚不清楚,但可能是转运蛋白受抑制的缘故。当利托那韦作为药代学增强剂或是抗反转录病毒药物使用时,阿托伐他汀和瑞舒伐他汀应当采用最低给药剂量。普伐他汀和氟伐他汀的代谢不依赖 CYP3A,如果需要采用 HMG-CoA 还原酶抑制剂治疗,可以联用普伐他汀和氟伐他汀^[1]。匹伐他汀几乎不被肝的药物代谢酶 P450(CYP)代谢(CYP2C9 有很少的代谢)^[10],必要时可考虑选用。此外,依折麦布、非诺贝特与奈玛特韦片/利托那韦片无明显相互作用,必要时可考虑选用^[5]。

4.2.3 与降压药物联用 乐卡地平禁止与奈玛特韦片/利托那韦片联用,氨氯地平、硝苯地平、地尔硫草、

缬沙坦在用奈玛特韦片/利托那韦片期间,最好停用^[5]。如临床确有用药指征时可选考虑选用卡托普利、依那普利、福辛普利、培哌普利、贝那普利、坎地沙坦、替米沙坦、奥美沙坦^[4-5]。

4.2.4 与抗血小板及抗凝药物联用 替格瑞洛、氯吡格雷、利伐沙班禁忌与奈玛特韦片/利托那韦片联用,华法林、达比加群、艾多沙班谨慎与奈玛特韦片/利托那韦片联用^[4-5]。如临床确有用药指征时可选考虑选用阿司匹林、普拉格雷、肝素、达肝素、依诺肝素、磺达肝素、阿加曲班、链激酶^[4]。

4.2.5 与镇静催眠类药物联用 大多数镇静催眠类药物为禁用或慎用,如临床确有用药指征时可选考虑选用劳拉西泮^[4-5]、奥沙西泮^[4]。

4.2.6 与抗感染药物联用 临床常用抗感染药物大多数可与奈玛特韦片/利托那韦片联用,但需要注意的是,夫西地酸、伏立康唑、利福平、利福布汀、利福喷丁相互作用明确,禁止联用^[1,4];红霉素、克拉霉素、伊曲康唑可通过调整剂量,密切监测等方式谨慎联用^[4]。

4.2.7 与消化系统用药联用 多潘立酮与西沙必利与奈玛特韦片/利托那韦片相互作用明确,禁止联用,相同药理作用药物可选用普卡必利。对于止吐及抑酸类药物,可选用甲氧氯普胺、昂丹司琼、西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁、兰索拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑可以选用^[4-5]。

4.2.8 与降糖药物联用 大多数降糖药物在密切监测血糖情况下可与奈玛特韦片/利托那韦片联用,但需要注意的是沙格列汀、那格列奈、瑞格列奈经CYP3A代谢,谨慎联用。联用时推荐沙格列汀2.5

mg/d,那格列奈、瑞格列奈密切监测血糖及时调整用药剂量^[4]。此外,格列本脲最好避免与奈玛特韦片/利托那韦片联用^[5],必要时联用应加强血糖监测^[4]。

【参考文献】

- [1] 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>.
- [2] FDA. Important prescribing information. Subject: Paxlovid® emergency use authorization (EUA) dosing and dispensing in moderate renal impairment, and risk of serious adverse reactions due to drug interactions [EB/OL]. (2021-12-12) [2022-12-22]. <https://www.fda.gov/media/155071/download>.
- [3] Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians [EB/OL]. (2022-05-06) [2022-12-22]. <https://www.idsociety.org/>.
- [4] 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(更新版) [EB/OL]. (2022-12-07) [2022-12-22]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2627.html>.
- [5] 北京协和医院. 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术[EB/OL]. (2023-01-03) [2023-01-04]. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- [6] 西安杨林制药有限公司. 多潘立酮片说明书[Z]. 修订日期: 2020年10月12日.
- [7] 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, 2023, 46(2): 994-996.
- [8] Stader F, Khoo S, Stoeckle M, et al. Stopping Lopinavir/Ritonavir in Covid-19 Patients: Duration of the Drug Interacting Effect [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75 (10): 3084-3086.
- [9] National Institutes Of Health. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2022-12-01) [2022-12-22]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [10] Kowa Company, Ltd., Nagoya Factory. 匹伐他汀钙片说明书[Z]. 修订日期: 2015年3月3日.

收稿日期: 2022-12-19

本文编辑: 杨昕