

·新型冠状病毒感染的药物治疗·

## 1例新型冠状病毒感染患者奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物相互作用分析

李玲玲<sup>1</sup>, 牛子冉<sup>2</sup>, 刘佳宁<sup>3</sup>, 田欣<sup>2</sup>, 梅丹<sup>2</sup>, 胡扬<sup>2\*</sup>

1. 唐山市工人医院 药学部, 河北 唐山 063000; 2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 3. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

**【摘要】** 国内外权威指南推荐奈玛特韦片/利托那韦片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(COVID-19)患者,能减少住院风险和死亡率。心血管疾病是轻中度COVID-19进展为重症/危重症的高风险因素之一,奈玛特韦片/利托那韦片常需和心血管药物同时使用。本文分析1例COVID-19伴心血管疾病患者所用的降血脂、抗血小板、降血压和抗凝等常用药物与奈玛特韦片/利托那韦片间的药物相互作用,以期临床安全使用奈玛特韦片/利托那韦片提供药学专业参考。

**【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;药物相互作用

**【中图分类号】** R978.7

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2023)01-0032-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.006

### Case analysis and literature review of the cardiovascular drugs interaction of nirmatrelvir/ritonavir tablets in a corona virus disease 2019 patient

LI Ling-ling<sup>1</sup>, NIU Zi-ran<sup>2</sup>, LIU Jia-ning<sup>3</sup>, TIAN Xin<sup>2</sup>, MEI Dan<sup>2</sup>, HU Yang<sup>2\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Tangshan Gongren Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**【Abstract】** National and international authoritative guidelines recommend that nirmatrelvir/ritonavir is indicated for the treatment of adults with mild-to-moderate COVID-19 at a high risk of progression to severe infection. The drug can reduce the risk of hospitalization and mortality. Cardiovascular disease is one of the high-risk factors for mild-to-moderate COVID-19 patients progressing to severe/critical infection. Nirmatrelvir/ritonavir is often combined with cardiovascular drugs. We analyzed the drug interaction of anticholesteremic agents, antiplatelet drugs, antihypertensive drugs and anticoagulant drugs used in a COVID-19 patient in the paper. It provides pharmaceutical reference for the safe use of nirmatrelvir/ritonavir in clinical practice.

**【Key words】** corona virus disease 2019; nirmatrelvir/ritonavir; cardiovascular drugs; drug-drug interactions

心血管疾病是新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)患者发生重症和危重症的高危因素之一,患者用药较复杂,部分药物和COVID-19抗病毒药物奈玛特韦片/利托那韦片会有相互作用<sup>[1-3]</sup>,合用时需采取不同的措施包括停药、减量或监测临床指标。本文分析了1例COVID-19

患者奈玛特韦片/利托那韦片与心血管药物间相互作用的典型病例,以期临床安全使用奈玛特韦片/利托那韦片提供药学专业参考。

### 1 病例介绍

患者,男,75岁,体质量61 kg,主因发热、咽痛

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-058)

\*通信作者:胡扬,硕士,副主任药师,研究方向:心血管药学。E-mail: elieenhuyang@163.com

3 d,加重伴咳嗽1 d后于2022年12月20日入住北京协和医院。入院3 d前出现发热、咽痛,体温约38℃~39℃,无咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难等,入院2 d前自行口服头孢呋辛酯和阿奇霉素,自觉咽痛较前稍好转,但监测热峰无明显下降。入院1 d前出现持续咳嗽、影响睡眠,偶有咳少量黄痰或痰中带血丝及憋气,自测新冠抗原检测为阳性。

既往史:患者6年前发生脑梗死,表现为右侧肢体运动障碍及口齿不清,保守治疗后好转,无显著后遗症。否认高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史。自诉对阿司匹林不耐受,服用后胃部不适。

## 2 治疗经过

患者入院时体温39.3℃,双肺呼吸音粗,未闻及哮鸣音,闻及少许痰鸣。新冠抗原检测阳性。入院诊断:COVID-19、脑血管病史。考虑患者COVID-19诊断明确,患者症状显著,给予吸氧、雾化、祛痰镇咳等对症治疗。患者血象稍高、PCT明显升高,肺内表现亦不排除合并细菌性肺炎,入院后给予头孢他啶静脉输注+阿奇霉素口服治疗。医师考虑到患者高龄伴随基础病、指氧低有急性肺损伤表现,目前基础肝肾功能尚可;胸部CT可见右肺上叶实变,双肺多发沿支气管血管束分布的磨玻璃渗出影,符合病毒性肺炎影像学表现,由感染内科、呼吸内科、放射科和心内科共同会诊决定给予奈玛特韦片/利托那韦片治疗。入院第1天药物治疗方案:奈玛特韦片/利托那韦片300 mg/100 mg(每12 h一次,口服5 d)、甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg(每日1次,静脉输注5 d)、静注人免疫球蛋白25 g(每日1次,静脉输注3 d)、依诺肝素钠6000 U(每日1次)预防性抗凝,同时雾化止咳对症治疗。入院第2天患者发热缓解,体温最高37.2℃,血压165/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率111次,仍咳嗽咳痰。患者诉心悸,无胸闷胸痛发作,高敏心肌肌钙蛋白I(high-sensitive cardiac troponin I, hs-cTnI)升至2628 ng/L,心电图未见明显ST-T段改变。分析患者存在冠脉钙化,本次可能是整体炎症激发心动过速。但结合患者有脑血管病史,不排除冠脉病变可能性。医师与药师讨论后,给予酒石酸美托洛尔每次25 mg 每日2次口服控制心率、氯吡格雷每次75 mg

每日1次和呋塞米每次100 mg 每日2次口服抗血小板和瑞舒伐他汀每次20 mg 每晚1次口服降脂治疗。入院第3天,患者体温最高36.8℃,血压150/80 mm Hg,心率86次,患者痰中带血,停用依诺肝素钠。hs-cTnI由3434 ng/L降至1600 ng/L。患者入院时ALT 16 U/L,入院第3天复查ALT升至110 U/L,立即停用瑞舒伐他汀,换用依折麦布每次10 mg 每日1次降脂,同时加用保肝药多烯磷脂酰胆碱胶囊每次228 mg 每日3次。入院第4天,患者体温正常,hs-cTnI 1362 ng/L,ALT 174 U/L,多烯磷脂酰胆碱胶囊加量至每次456 mg 每日3次。静注免疫球蛋白3 d后停用,入院第5天,患者hs-cTnI 724 ng/L,血压升至184/98 mm Hg,不排除激素相关水钠潴留,给予氨氯地平2.5 mg 每日1次和氢氯噻嗪12.5 mg 每日1次降压治疗。入院第6天,患者咳嗽咳痰症状明显改善,ALT 104 U/L,hs-cTnI 436 ng/L,血压157/60 mm Hg,奈玛特韦片/利托那韦片治疗已完成5 d疗程并停用;甲泼尼龙由40 mg 每日1次减量为泼尼松25 mg 每日1次口服,每3 d减量5 mg,直至10 mg 每日1次;阿奇霉素改为0.25 g 每日1次口服。入院第7天,患者ALT 36 U/L,hs-cTnI 198 ng/L,血压169/89 mm Hg,氨氯地平剂量调整为5 mg,继续监测患者血压变化。入院第8天,患者肺部感染病情稳定,复查肺部CT示感染好转中,胸痛心悸未再发作。

## 3 文献汇总与分析

### 3.1 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用机制

奈玛特韦片/利托那韦片是细胞色素P450 3A4酶(CYP3A)P450(CYP450)3A的底物,不得与强效CYP3A诱导剂联用,否则会显著降低奈玛特韦片/利托那韦片血浆浓度,可能导致病毒学应答丧失和潜在耐药性<sup>[4]</sup>。鉴于CYP3A诱导剂停用后的延迟效应,即使最近停用了利福平等药物,也不能立即开始奈玛特韦片/利托那韦片治疗<sup>[4]</sup>。

奈玛特韦是奈玛特韦片/利托那韦片的主要活性成分,是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)主要蛋白酶Mpro(也称3CL蛋白酶)抑制剂,能抑制SARS-CoV-2的复制<sup>[5-7]</sup>;利托那韦是

CYP3A4的抑制剂,能减缓奈玛特韦(CYP3A4底物)的代谢而提高其血药浓度。

利托那韦是强效CYP3A抑制剂,可升高由CYP3A代谢的药物的血浆浓度,增加药物疗效或产生不良反应,不得与高度依赖CYP3A代谢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<sup>[4]</sup>。利托那韦同时也是P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的抑制剂<sup>[4]</sup>,能抑制P-gp介导的药物的外排转运,增加药物疗效或产生不良反应。

### 3.2 药物相互作用分析

系统检索中文现版药品说明书、英国利物浦大学HIV药物相互作用工具、美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH) COVID-19治疗指南、美国药品循证数据库MICROMEDEX、UpToDate等资料,结合心血管疾病临床实践,总结本病例涉及的降脂药、抗血小板药、降压药、抗凝药与奈玛特韦片/利托那韦片的相互作用和解决措施。

**3.2.1 奈玛特韦片/利托那韦片与降脂药的相互作用** 该患者起始服用瑞舒伐他汀20 mg/d。瑞舒伐他汀是强效他汀类降脂药,是P450的弱底物,约10%依赖P450代谢。有报道瑞舒伐他汀与利托那韦合用时,瑞舒伐他汀暴露量会有所增加,机制尚不清楚,可能是转运蛋白受抑制的缘故<sup>[4]</sup>。如必需合用瑞舒伐他汀,每日不超过10 mg<sup>[8]</sup>,同时监测肌痛等症状。该患者服用瑞舒伐他汀20 mg 每晚1次,第2天复查ALT由16 U/L升至110 U/L,考虑和奈玛特韦片/利托那韦片相互作用的影响不除外,立即停用瑞舒伐他汀更改为依折麦布,同时加保肝药多烯磷脂酰胆碱胶囊,患者肝功能逐渐好转。

其他降脂药物如辛伐他汀、洛伐他汀高度依赖CYP3A代谢,合用时他汀血药浓度会升高,增加横纹肌溶解在内的肌病发生风险,故辛伐和洛伐他汀避免与奈玛特韦片/利托那韦片合用<sup>[4]</sup>。阿托伐他汀联用时暴露量增加约6倍,如必需合用时剂量应限制在10 mg/d<sup>[8]</sup>,同时注意监测肝酶升高、肌痛等不良反应。氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀与奈玛特韦片/利托那韦片合用,目前无已知的有临床意义的药物相互作用,如临床必需合用他汀类药物,可考虑这几种。具体临床实践中考虑到奈玛特韦片/利托那韦片仅使用5 d,而降脂治疗是长期获益,如非临床必需可具体结合患者

的疾病状态,在使用奈玛特韦片/利托那韦片期间考虑暂停降脂药,奈玛特韦片/利托那韦片停用2~3 d后再重启他汀的降脂治疗。

临床还可选择依洛尤单抗、依折麦布降脂治疗,目前无已知的有临床意义的药物相互作用。

**3.2.2 奈玛特韦片/利托那韦片与抗血小板药的相互作用** 该患者的抗血小板药物是氯吡格雷和吲哚布芬。氯吡格雷本身是无活性的前药,主要通过CYP2C19代谢为有活性的代谢产物。1项对12名健康受试者进行的随机交叉研究表明,氯吡格雷和利托那韦合用时氯吡格雷活性代谢物的 $C_{max}$ 和 $AUC_{0-4h}$ 是单用氯吡格雷的52%和49%;氯吡格雷对血小板聚集的平均抑制作用也会减少20%<sup>[9]</sup>。对血栓形成的高危患者,如冠状动脉支架植入术后6周内或3个月内有急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)症状的患者,避免氯吡格雷与奈玛特韦片/利托那韦片合用。各指南推荐普拉格雷替代治疗,但考虑该药未在我国上市,可及性是个实际问题;对血栓形成的非高危患者如稳定性心绞痛患者,需考虑氯吡格雷药效的短暂下降对患者病情是否有影响。本例患者ACS证据尚不充分,但病毒感染正处于进展期,医师和药师讨论后加用氯吡格雷和吲哚布芬抗血小板,同时密切监测患者症状。

其他的抗血小板药物如替格瑞洛主要经CYP3A4代谢,合用会致替格瑞洛的血药浓度升高,增加出血等不良反应风险,避免联合用药<sup>[8]</sup>。阿司匹林、吲哚布芬与奈玛特韦片/利托那韦片合用,目前无已知的临床意义的药物相互作用。

**3.2.3 奈玛特韦片/利托那韦片与降压药的相互作用** 该患者使用的降压药是氨氯地平 and 氢氯噻嗪,与奈玛特韦片/利托那韦片合用期间,氨氯地平剂量减半,氢氯噻嗪按正常的用法用量服用。

氨氯地平、硝苯地平、非洛地平和地尔硫草通过CYP3A4代谢,故与奈玛特韦片/利托那韦片合用时,可能会升高此类药物的血药浓度,增加低血压的风险<sup>[10]</sup>。患者入院后因血压高至184/98 mm Hg需加用降压药氨氯地平,考虑到奈玛特韦片/利托那韦片可能使氨氯地平的药浓度升高2倍,有发生低血压风险,故先给予氨氯地平2.5 mg,同时密切监测患者血压水平。患者在完成奈玛特韦片/利托那韦片治疗



后2 d后调整氨氯地平剂量至5 mg。

利尿剂的选用需关注托伐普坦,利托那韦抑制CYP3A介导的托伐普坦的代谢,两者合用可能升高托伐普坦血药浓度<sup>[10]</sup>,导致脱水、低血容量和高钾血症<sup>[11]</sup>,应避免合用<sup>[10]</sup>。同样利托那韦抑制CYP3A4介导的依普利酮的代谢,两者合用可能升高依普利酮血药浓度,高钾血症风险增大,故避免合用<sup>[10]</sup>。其他利尿剂如呋塞米、布美他尼、氢氯噻嗪和螺内酯与奈玛特韦片/利托那韦片合用,目前无有临床意义的药物相互作用。

**3.2.4 奈玛特韦片/利托那韦片与抗凝药的相互作用** 该患者住院期间给予依诺肝素钠抗凝治疗,与奈玛特韦片/利托那韦片无已知的药物相互作用。奈玛特韦片/利托那韦片与常用的口服抗凝药的相互作用分析如下:①利伐沙班通过CYP3A4、CYP2J2和水解酶进行代谢,是P-gp的底物;利托那韦会升高利伐沙班的血药浓度增加出血风险<sup>[8]</sup>,故避免合用;②华法林为外消旋异构体(R型和S型对映体)混合物<sup>[12]</sup>,利托那韦对CYP1A2和CYP2C9的诱导作用导致R-华法林水平降低,但联合使用利托那韦对S-华法林的药代动力学几乎没有影响。R-华法林水平降低可能导致抗凝作用减弱,因此建议当华法林与奈玛特韦片/利托那韦片合用时,密切监测INR<sup>[4]</sup>;③艾多沙班和达比加群是P-gp的底物,应根据风险、适应证和当前剂量调整剂量。

综上所述,本文基于1例COVID-19患者,临床药师梳理奈玛特韦片/利托那韦片与常用心血管药物的相互作用和解决措施,以期为临床更好地使用奈玛特韦片/利托那韦片提供参考。

## 【参考文献】

- [1] Agarwal A, Rochwerf B, Lamontagne F, et al. A Living WHO Guideline on Drugs for COVID-19 [J]. BMJ, 2020, 370: m3379.
- [2] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2023-01-10) [2023-01-13]. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. (2023-01-06) [2023-01-13]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.
- [4] 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 [DB/OL]. (2022-02-11) [2023-01-13]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220714/xy20220624086.pdf>.
- [5] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. Science, 2021, 374(6575):1586-1593.
- [6] Pavan M, Bolcato G, Bassani D, et al. Supervised Molecular Dynamics (SuMD) insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332 [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2021, 36(1):1646-1650.
- [7] Marzi M, Vakil MK, Bahmanyar M, et al. Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and In Silico Study [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:7341493.
- [8] University of Liverpool. COVID-19 drug interaction checkers [EB/OL]. [2023-01-13]. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- [9] Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel [J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(1):219-228.
- [10] MICROMEDEX. Drug Interactions search [DB/OL]. [2023-01-13]. <https://www.micromedexsolutions.com>.
- [11] US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir) [EB/OL]. (2022-09-26) [2023-01-13]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
- [12] 张进华, 刘茂柏, 蔡铭智, 等. 模型引导的华法林精准用药: 中国专家共识(2022版) [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(11):1201-1212.

收稿日期:2023-01-13

本文编辑:郭美晨