

奈玛特韦片/利托那韦片安全性病例回顾及文献综述

安鹏蛟, 刘鑫, 张波*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

【摘要】目的 对奈玛特韦片/利托那韦片治疗重症新型冠状病毒感染(COVID-19)的安全性文献进行系统回顾, 以期为奈玛特韦片/利托那韦片的安全用药提供参考。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库知识服务平台、维普资讯、Pubmed、Embase、The Cochrane Library 和 WHO COVID-19 Research Database, 检索时间为数据库建库至2023年1月16日。统计关于奈玛特韦片/利托那韦片相关ADR的病例报告和病例系列并进行归纳分析, 同时围绕ADR机制、处理措施等问题及所提示的特殊人群、相互作用等临床关注点进行综述和讨论。**结果** 共检索844篇文献, 最终纳入12篇病例报告, 涉及12例患者, 年龄最小5岁, 中位年龄43岁。报告最多的ADR为药物相互作用引起肾损伤(8例), 相互作用药物均为他克莫司, 其余ADR分别为皮疹(1例)、疾病反弹(1例)、肾功能异常(1例)和中性粒细胞减少(1例)。经Naranjo量表进行因果关系判定, 除疾病反弹和中性粒细胞减少判定为“可能”外, 其他ADR均为“很可能”或“肯定”。除病例报告外, 其他类型研究对疾病反弹、儿童、肾损伤、肝损伤、免疫抑制和妊娠期妇女等特殊群体用药提供了部分证据。除可疑的疾病反弹风险, 奈玛特韦片/利托那韦片在真实世界的常见ADR与临床试验基本一致。**结论** 不应因担心疾病反弹风险而拒绝奈玛特韦片/利托那韦片应用于COVID-19高危人群。奈玛特韦片/利托那韦片与他克莫司的相互作用报道较多, 但通过监测他克莫司血药浓度, 风险可控。针对12岁以下儿童和严重肝损伤患者使用奈玛特韦片/利托那韦片证据不充分。部分研究对药品说明书中禁止的重度肾损伤患者的剂量做出推荐, 但仍需进一步研究。妊娠期和哺乳期妇女使用奈玛特韦片/利托那韦片的短期结局似乎较安全。

【关键词】 奈玛特韦; 利托那韦; 安全性; 不良反应; 病例报告

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0036-08

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.008

Case analysis and literature review of the safety of nirmatrelvir/ritonavir

AN Peng-jiao, LIU Xin, ZHANG Bo*

Department of Pharmacy, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】Objective To make a systematic review of the safety of nirmatrelvir/ritonavir tablets in the treatment of severe corona virus disease (COVID-19) and provide reference for the safe clinical use. **Methods** Cases of adverse drug reactions (ADR) related to nirmatrelvir/ritonavir were collected from CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase, the Cochrane Library and WHO COVID-19 Research Database. Clinical critically concerns such as special population or drug-drug interaction, and the mechanism and treatment of ADR were discussed. The retrieval time was limited from the establishment of the database to January 16, 2023. **Results** A total of 844 literatures were retrieved, and 12 case reports were included with a total of 12 patients. The median age was 43 years old and the youngest patient was 5 years old. The most reported ADRs were drug-drug interaction induced kidney injury ($n=8$), all of which were interacted with tacrolimus, and the other ADRs were

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-PUMCH-B-059); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程2021年“揭榜挂帅”项目, 中国罕见病的精准诊疗研究(2021-I2M-1-003)

*通信作者: 张波, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学、药事管理。E-mail: zhangbopumch@163.com

rash ($n=1$), disease recurrence ($n=1$), abnormal renal function ($n=1$) and neutropenia ($n=1$). According to the causality analysis by Naranjo scale, disease recurrence and neutropenia were "possible", while the other ADRs were "probable" or "definite". In addition to case reports, other types of publications provide limited evidence for nirmatrelvir/ritonavir in special population such as disease recurrence, children, renal impairment, liver impairment, immunosuppression and pregnant women. The common ADRs of nirmatrelvir/ritonavir in the real world are largely consistent with clinical trials, except for the suspected risk of disease recurrence. **Conclusion** Application of nirmatrelvir/ritonavir in high-risk population for COVID-19 shouldn't be denied because of the concerns about the risk of disease recurrence. Interactions between nirmatrelvir/ritonavir and tacrolimus have been widely reported, but the risk can be controlled by monitoring tacrolimus concentrations. There is insufficient evidence for the use of nirmatrelvir/ritonavir in children under 12 years old and in patients with severe liver injury. Some studies recommended dosages for patients with severe renal impairment that are prohibited in the instructions, but further research is needed. The short-term outcome of nirmatrelvir/ritonavir in pregnant and lactating women seems to be safe.

【Key words】 nirmatrelvir; ritonavir; safety; adverse drug reaction; case reports

2021年12月22日, FDA发布了奈玛特韦片/利托那韦片的紧急使用授权(emergency use authorization, EUA), 用于伴有进展为重症高风险的成人和12岁以上及体质量 >40 kg儿童患者的轻至中度新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)治疗^[1]。用于EUA审批的关键临床试验EPIC-HR表明, 伴有 >1 个高危因素的轻至中度COVID-19成人患者在症状出现后5 d内接受奈玛特韦片/利托那韦片(300 mg/100 mg, 2次/d, 持续治疗5 d)治疗可以降低住院或死亡率^[2]。我国国家药品监督管理局于2022年2月1日应急附条件批准奈玛特韦片/利托那韦片进口注册^[3]。尽管EPIC-HR的亚组分析显示, 年龄、性别、BMI并不影响疗效获益^[2], 但试验人群中儿童、妊娠期或哺乳期妇女、肝损伤等特殊人群的数量并不足以提供奈玛特韦片/利托那韦片在特定亚组中的有效性和安全性的证据, 临床试验的有限样本量也限制了罕见、严重ADR的暴露。此外, 由于利托那韦是一种强效细胞色素P450(CYP450)抑制剂, 可能发生相互作用的药物较多, 临床使用过程中也很可能发生ADR。

本研究对奈玛特韦片/利托那韦片的安全性问题进行系统回顾, 收集病例报告及病例系列中公开报道的ADR并进行归纳分析, 同时围绕ADR机制、处理措施等问题及所提示的特殊人群、相互作用等临床关注点进行综述和讨论, 以期对奈玛特韦片/利托那韦片的安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集各数据库关于奈玛特韦片/利托那韦片相关ADR的病例报告和病例系列, 同时对该药物相关综述的文献进行手工检索补充。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台、维普资讯、Pubmed、Embase、The Cochrane Library和WHO COVID-19 Research Database, 英文检索式: ("pf-07321332" OR "pf 07321332" OR "pf07321332" OR paxlovid* OR nirmatrelvir*)AND(safe* OR risk OR pharmacovigilance OR adverse* OR side*), 依据各数据库检索要求进行相应格式改动, 由于中文数据库中关于奈玛特韦片/利托那韦片的文献数量较少, 故中文检索式仅限定药品名称。检索过程对数据库收录文献起始时间不做限定, 截止2023年1月16日。

1.2.2 筛选标准 纳入标准: 奈玛特韦片/利托那韦片导致ADR的原始文献, 包括单篇病例报告及可以提取病例信息的病例系列。排除标准: 重复发表的文献; 动物实验、临床试验和二次分析的文献; 由其他药物引起的ADR文献; 缺少原文或全文的文献。筛选过程由2名研究者独立完成, 最终核对并通过讨论解决分歧。

1.2.3 数据提取 通过阅读文献全文提取病例信息, 包括患者年龄、性别、ADR类型、ADR表现、发生

ADR时距奈玛特韦片/利托那韦片用药时间、干预措施、结局与转归。应用Naranjo评估量表对纳入病例ADR进行因果关系判断,按照得分不同分为4级,其中 ≥ 9 分为肯定;5~8分为很可能;1~4分为可能;0分为可疑^[4]。对奈玛特韦片/利托那韦片安全性相关但文献类型不符合纳入标准的文献,按特殊人群、相互作用、剂量调整等归类后进行综述。

1.2.4 数据处理 应用Endnote X9进行文件整理和筛选,Microsoft Excel 2018进行数据提取,IBM SPSS Statistics 25进行描述性分析。

2 结果

共检索844篇文献,最终纳入病例报告12篇^[5-16],

共计12例患者。所有患者中,男女比例为7:5,年龄最小5岁,中位年龄43(39~64)岁。报告最多的ADR为药物相互作用导致肾损伤(8例),相互作用药物均为他克莫司,因他克莫司浓度升高而导致肾功能恶化,在停用奈玛特韦片/利托那韦片、停用他克莫司和(或)使用苯妥英钠治疗的处置下他克莫司浓度和检验指标均恢复至基线水平;另外4例ADR分别为皮疹、疾病反弹、肾功能异常和中性粒细胞减少。1例患者在完成5 d全程治疗并被医师判定健康后疾病反弹,在开始治疗的第8天咳嗽复发,出现劳力性呼吸困难、肺栓塞,需住院治疗。除疾病反弹和中性粒细胞减少因果判定为“可能”外,其他ADR因果判定均为“很可能”或“肯定”,见表1。

表1 纳入奈玛特韦片/利托那韦片不良反应病例报告信息

纳入文献	年龄 (岁)	性别	ADR 类型	ADR表现	距奈玛特韦 片/利托那 韦片用药 时间(d)	干预措施	结局	因果 关系 (得 分) ^a
Sinde- lar等 ^[5]	67	女	药物相互 作用导致 肾损伤	与他克莫司相互作用,在奈玛特韦片/利托那韦片治疗4 d时,因语言迟缓、疲劳、虚弱和食欲不振入院,他克莫司血药浓度176.4 ng/mL,发生急性肾损伤	4	苯妥英钠治疗	他克莫司血药浓度降至正常范围	很可能 (8分)
Shailly ^[6]	57	男	药物相互 作用导致 肾损伤	与他克莫司相互作用,在奈玛特韦片/利托那韦片治疗2 d时,出现恶心、呕吐、腹泻和疲劳,停用他克莫司;治疗4 d时他克莫司血药浓度75.6 ng/mL,并发急性肾损伤,导致住院	2	住院接受静脉输液和苯妥英钠治疗	治疗后他克莫司血药浓度下降,但2 d后仍保持54 ng/mL,血药浓度恢复正常后重新启动他克莫司	肯定 (9分)
Algay- oum 等 ^[7]	43	男	药物相互 作用导致 肾损伤	与他克莫司相互作用,入院时其血药浓度60 ng/mL,导致急性肾损伤、严重高钾血症	不详	血液透析,苯妥英钠治疗	他克莫司血药浓度有所改善,尿量改善,血肌酐恢复至基线水平	很可能 (5分)
Cordero 等 ^[8]	83	女	药物相互 作用导致 肾损伤	与他克莫司相互作用,导致其血药浓度由7.9 ng/mL升至112 ng/mL,同时出现意识障碍、遗忘、震颤、摄食减少、皮肤黏膜干燥、肾功能恶化	6	停用他克莫司、血清治疗,住院治疗	第11天他克莫司血药浓度降至8.2 ng/mL,以低剂量重新给药。第17天患者临床症状消失,出院	很可能 (8分)
Shah等 ^[9]	43	男	药物相互 作用导致 肾损伤	与他克莫司相互作用,治疗前其血药浓度11 ng/mL,治疗后升高60 ng/mL以上,出现高钾血症、正常阴离子间隙代谢性酸中毒、急性肾损伤、稳定的慢性全血细胞减少症	不详	重症监护,苯妥英钠治疗	病情明显改善,他克莫司血药浓度恢复至12.6 ng/mL,并在初次入院治疗后2周内出院	很可能 (5分)

续表1 纳入奈玛特韦片/利托那韦片不良反应病例报告信息

纳入文献	年龄 (岁)	性别	ADR 类型	ADR表现	距奈玛特韦片/利托那韦片用药时间(d)	干预措施	结局	因果关系 (得分) ^a
Stawiar-ski等 ^[10]	76	男	药物相互作用导致肾损伤	与他克莫司相互作用,他克莫司血药浓度从1个月前的5.5 ng/mL升至49 ng/mL,发生急性肾损伤,血肌酐水平从基线的159.1~176.8 μmol/L升至229.9 μmol/L	2	停用奈玛特韦片/利托那韦片、他克莫司,住院接受175 mg bebtelovimab的单克隆抗体治疗	他克莫司峰值为54.6 ng/mL,随后逐渐下降至10.5 ng/mL,住院7 d后急性肾损伤消退	很可能(6分)
Lindauer等 ^[11]	41	女	药物相互作用导致肾损伤	与他克莫司相互作用,他克莫司血药浓度超过60 ng/mL,发生急性肾损伤和高钾血症	3	停用奈玛特韦片/利托那韦片、他克莫司,住院治疗	住院第7天他克莫司血药浓度、血钾恢复至正常范围,恢复他克莫司治疗并出院,血肌酐升高在出院3 d后恢复至基线水平	很可能(5分)
Prikis等 ^[12]	34	男	药物相互作用导致肾损伤	与他克莫司相互作用,其血药浓度超过30 ng/mL,血肌酐升高,峰值为158.3 μmol/L,出现恶心呕吐	3	停用奈玛特韦片/利托那韦片、他克莫司,住院治疗	停用奈玛特韦片/利托那韦片1 d后恶心呕吐改善,停药第7天症状完全消退,他克莫司血药浓度降至10 ng/mL以下,以原剂量重新给药,维持在正常范围。第23天血肌酐降至基线水平	很可能(5分)
石双等 ^[13]	17	女	皮疹	用药期间出现少许皮疹	不详	停用奈玛特韦片/利托那韦片	皮疹消退未再反复	很可能(5分)
Birabahan等 ^[14]	63	男	疾病反弹	判定健康后咳嗽复发,发生劳力性呼吸困难、肺栓塞,需住院治疗	8	住院接受低分子肝素、直接Xa抑制剂治疗	出院4周后,患者报告症状持续改善,但仍有劳力性呼吸困难和频繁咳嗽	可能(4分)
Huang等 ^[15]	5	男	肾功能异常	血肌酐(73.3 μmol/L)和血尿素氮(12.36 mmol/L)短暂轻度升高	2	不详	血肌酐、血尿素氮短暂升高后恢复正常	很可能(5分)
Liu等 ^[16]	41	女	中性粒细胞减少	长期使用氯氮平和丙戊酸钠的患者在使用奈玛特韦片/利托那韦片第3天发生严重中性粒细胞减少,中性粒细胞计数由 $2.474 \times 10^9/L$ 降至 $5.230 \times 10^8/L$	3	停用氯氮平,丙戊酸剂量逐渐减为原剂量的1/2	停药后第8天中性粒细胞计数恢复至基线水平	可能(4分)

注:^a表示采用Naranjo评估量表进行ADR因果关系判断

3 讨论

3.1 疾病反弹

根据EPIC-HR试验的安全性数据,奈玛特韦片/利托那韦片在有症状的COVID-19成年患者中似乎普遍耐受性良好。研究开始34 d内,试验组AE发生率为22.6%,安慰剂组为23.9%,且大多为轻至中度。试验组最常见的AE(发生率 $\geq 1\%$ 且比安慰剂组多5例)为味觉障碍(6%比 $<1\%$)、腹泻(3%比2%)、高血压(1%比 $<1\%$)和肌痛(1%比 $<1\%$)^[17]。国际药物警戒数据库VigiBase分析表明,奈玛特韦片/利托那韦片最常报告的ADR为味觉障碍^[18],FDA不良事件报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)数据库分析显示,最常报告的事件为疾病反弹(40.43%)、味觉障碍(17.55%)和腹泻(8.80%)^[19],除疾病反弹外其他事件基本与产品特征摘要中报告的ADR一致。

奈玛特韦片/利托那韦片的ADR病例报告中也收集到1例疾病反弹报告,该事件并未在EUA说明书中提及^[17]。在EPIC-HR试验中观察到,奈玛特韦片/利托那韦片治疗组和安慰剂组在第10天和(或)第14天鼻咽样本中的SARS-CoV-2 RNA排出水平增加(即病毒RNA反弹)^[17]。FAERS数据库分析中疾病反弹(disease recurrence或symptom recurrence)的上报数量超过FAERS数据库中该药物相关事件上报数量的1/3^[20],使用奈玛特韦片/利托那韦片与疾病反弹显著相关[报告比值比(reporting odds ratio, ROR)212.01, 95%CI: 162.85~276.01],而其他COVID-19药物均未检测到疾病复发信号^[19]。有研究对483例接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗的患者进行回顾性分析,发现在诊断COVID-19后30 d内,有4例(0.8%)患者在完成早期5 d奈玛特韦片/利托那韦片治疗且抗原检测转阴后出现症状复发并伴随抗原检测阳性,反弹症状在对症治疗后退^[21]。据目前证据显示,COVID-19反弹通常发生在初始临床恢复后的2~8 d,可伴或不伴有疾病反弹,通常表现为轻症^[22]。这些事件的发生频率、机制和临床意义尚不清楚,但是在未使用奈玛特韦片/利托那韦片治疗的情况下,也可能发生核酸检测复阳和症状复发^[23]。因此,不因

担心疾病反弹而拒绝使用奈玛特韦片/利托那韦片治疗,若出现症状反弹,应予以对症处理,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)并不推荐再次使用奈玛特韦片/利托那韦片或延长疗程^[24]。

3.2 相互作用

利托那韦是CYP3A4强效抑制剂和底物,奈玛特韦是CYP3A4底物,因此将利托那韦添加至奈玛特韦中可以使后者达到更高的持续血清浓度^[17]。诱导或抑制CYP3A4可使利托那韦和奈玛特韦浓度降低或升高,导致疗效降低或毒性增加。因此,EUA说明书中禁止奈玛特韦片/利托那韦片与CYP3A4强诱导剂及清除过程高度依赖CYP3A4并且浓度升高可能造成严重反应和(或)危及生命的药物同时给药^[17]。此外,利托那韦也是CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6等的抑制剂,与经这些酶代谢的底物也存在相互作用^[25]。研究奈玛特韦和利托那韦与其他药物相互作用的临床试验有限,但可通过各种药物已知的与CYP3A4相关的药动学数据,间接判断相互作用程度及预测调整方案。利物浦大学COVID-19药物相互作用网^[23]和安大略科学专家组COVID-19咨询网^[26]均提供了便利的相互作用查询服务。目前各国相关的专业学会和专家对哮喘治疗药物^[27]、心血管药物^[28-30]、抗癫痫药物^[31]、皮肤科药物^[32]、抗肿瘤药物^[33]等各类药物与奈玛特韦片/利托那韦片的相互作用做出了全面综述供临床参考。对于可能存在相互作用的药物,NIH提供的管理建议包括增加对合并用药潜在ADR的监测、调整伴随用药的剂量、暂时停用伴随用药、使用其他药物替代伴随用药和使用COVID-19替代疗法^[24]。

本研究收集的8例他克莫司与奈玛特韦片/利托那韦片相互作用的病例均因他克莫司浓度升高而导致肾功能恶化,在停用奈玛特韦片/利托那韦片、停用他克莫司和(或)使用苯妥英钠治疗的处理下,他克莫司浓度和检验指标均恢复至基线水平。EUA说明书中禁止与奈玛特韦片/利托那韦片同时使用的免疫抑制剂为voclosporin,但对环孢素和他克莫司并未禁止,建议同时给药时调整免疫抑制剂的剂量,并监测免疫抑制剂浓度及ADR,当无法密切监测免疫抑制剂浓度时,避免使用奈玛特韦片/利托那韦片^[17]。对于使用免疫抑制剂的免疫抑制患者,临床研究证据较少,EPIC-HR几乎未纳入该类患者,NIH制定的COVID-

19 治疗指南建议免疫抑制患者无论是否住院均应接受抗病毒治疗,在评估药物相互作用后调整免疫抑制剂剂量^[24]。对于他克莫司的剂量如何调整,目前仍未达成共识。Lange 等^[34]建议在开始使用奈玛特韦片/利托那韦片治疗前应暂停使用他克莫司,再以 25%~75% 的剂量重新开始。Hiremath 等^[35]不建议在奈玛特韦片/利托那韦片治疗结束后 2~3 d 就重新开始免疫抑制治疗。Dewey 等^[36]的单中心病例系列中,12 例患者中有 10 例患者能在完成奈玛特韦片/利托那韦片治疗后 4 d 内安全恢复其原始他克莫司剂量。考虑以上证据,在监测血药浓度水平的情况下,同时使用他克莫司和奈玛特韦片/利托那韦片的安全性可控;若没有监测条件,建议抗病毒治疗期间暂停使用他克莫司。

3.3 特殊人群

对除器官移植患者外的其他免疫抑制患者,如囊性纤维化^[37]、系统性自身免疫性风湿性疾病^[38-39]、中枢神经系统自身免疫病^[40]、多发性硬化症^[41]和淋巴瘤^[42]患者,均有应用奈玛特韦片/利托那韦片治疗且未发生严重 AE 的病例报告。尽管目前证据并不充分,但针对以上特殊人群使用奈玛特韦片/利托那韦片进行抗病毒治疗时,医师或临床药师对药物相互作用进行评估并及时监测 ADR 情况,其获益大于风险。

ADR 病例中包括 1 例 5 岁血液系统疾病男童,使用奈玛特韦片/利托那韦片期间发生血肌酐和血尿素氮一过性轻度升高^[15]。关于儿童,奈玛特韦片/利托那韦片缺乏相关证据支持,尚未进行奈玛特韦片/利托那韦片在儿童患者中的有效性和安全性的 RCTs。一项队列研究纳入 5 例平均年龄为 11.7 岁的儿童患者,除 1 例腹泻和 1 例肝酶短暂升高,未发生其他 ADR^[43]。3 例 12~17 岁儿童患者在发病第 3 天开始使用奈玛特韦片/利托那韦片治疗,1 例用药期间出现少许皮疹,但停药后皮疹消退且未再反复^[13]。目前 EUA 允许在体质量≥40 kg、年龄≥12 岁的患儿中使用奈玛特韦片/利托那韦片,似乎仅基于年龄较大的儿童和青少年与成人具有相似的生理特征和临床表现的假设。然而,幼儿生理情况与成人明显不同。此外,符合高风险标准的儿童通常因基础疾病使用由 CYP3A 代谢的药物,如抗癫痫药物、糖皮质激素和抗菌药物^[44],使用奈玛特韦片/利托那韦片可能导致原有药

物毒性增加或疗效降低。因此,NIH 指南中并未推荐 12 岁以下儿童使用奈玛特韦片/利托那韦片进行抗病毒治疗^[24]。

对于肾损伤,EUA 不推荐将奈玛特韦片/利托那韦片用于估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<30 mL/min 的重度肾损伤患者,中度肾损伤(30 mL/min≤eGFR<60 mL/min)患者应将剂量降低至奈玛特韦 150 mg+利托那韦 100 mg,2 次/d^[17]。目前针对需要血液透析的患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的证据十分有限。一项 I 期研究评估肾损伤对奈玛特韦片/利托那韦片的药动学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD)、安全性和耐受性的影响,结果显示奈玛特韦血药浓度随着肾损伤的加重而升高,轻度、中度和重度肾损伤组与肾功能正常组相比,AUC_{0-∞}的校正几何平均比分别为 124%、187% 和 304%^[45]。Lingscheid 等^[46]研究了奈玛特韦片/利托那韦片(150 mg/100 mg,2 次/d)在 4 例接受血液透析的终末期肾病患者中的 PK/PD,显示奈玛特韦峰浓度为 4563~7898 ng/mL,其浓度高达普通患者的 4 倍,但仍在已知范围内,血液透析后浓度下降,治疗结束后并未蓄积,未报告安全性问题。Medrxiv 预印本网站中的一项 15 例患者病例系列提供了血液透析患者使用改良剂量的初步经验^[47],透析后给予奈玛特韦 300 mg+利托那韦 100 mg,随后 4 d 每日给予奈玛特韦 150 mg+利托那韦 100 mg 的剂量下,所有患者耐受良好,无严重 ADR。但目前对于血液透析患者的用药剂量仍需进一步研究。

对于肝损伤患者,轻度(Child-Pugh A 级)或中度(Child-Pugh B 级)肝损伤患者不需要调整用药剂量,但不推荐奈玛特韦片/利托那韦片用于已知或疑似重度肝损伤(Child-Pugh C 级)的患者,对于既往有肝病、肝酶异常或肝炎的患者应慎用^[17]。目前尚缺乏肝损伤人群的 PK/PD 或安全性数据。香港一项纳入 183 041 例患者的真实世界研究表明,使用奈玛特韦片/利托那韦片患者的药物性肝损伤发生率与未使用抗病毒药物的患者相似(9.2% 比 9.7%, $P=0.97$)^[48]。

奈玛特韦片/利托那韦片的作用机制以及动物研究结果提示,该药物可安全用于妊娠期和哺乳期妇女^[17]。在一项纳入 47 例妊娠期患者的病例系列中,2 例(4.3%)患者在接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗后

因发生呕吐、脱水和持续咳嗽导致住院,2例(4.3%)患者因ADR提前停药;25例(53.2%)患者在接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗后分娩,其中12例(48.0%)接受了剖宫产,有9例(75.0%)患者按照预期时间进行^[49]。另一项病例系列描述了7例接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗的COVID-19妊娠患者的短期结局,表明所有接受奈玛特韦片/利托那韦片治疗的患者症状均无需额外护理即可消退,1例患者因发生味觉障碍停止用药,其余6例患者症状均可耐受^[50]。

本研究对奈玛特韦片/利托那韦片安全性相关的文献进行了系统回顾,为临床提供有效参考。分析并归纳结果提示,除可疑的疾病反弹风险,奈玛特韦片/利托那韦片在真实世界的常见ADR与临床试验基本一致,但不应因担心反弹风险而拒绝该药物用于高危人群。奈玛特韦片/利托那韦片与他克莫司的相互作用引起严重肾损伤的报道较多,但通过监测血药浓度风险可控。12岁以下儿童和严重肝损伤患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的研究较少,证据不够充分。部分研究对说明书中禁止的重度肾损伤患者的用药剂量做出推荐,但仍需进一步研究。妊娠期和哺乳期妇女的有限证据提示,使用奈玛特韦片/利托那韦片的短期结局似乎较安全。

【参考文献】

- [1] U. S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19[EB/OL]. (2021-12-22) [2023-02-27]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>.
- [2] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1397-1408.
- [3] 中华人民共和国国家药品监督管理局. 国家药监局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[EB/OL]. (2022-02-12) [2023-02-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20220212085753142.html>.
- [4] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] Sindelar M, McCabe D, Carroll E. Tacrolimus drug-drug interaction with nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™) managed with phenytoin[J]. *J Med Toxicol*, 2023, 19(1): 45-48.
- [6] Shailly S, Miles CD, Westphal SG, et al. Proceed with caution: drug interaction complicates use of nirmatrelvir/ritonavir in kidney transplant recipients with COVID-19[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33: 340.
- [7] Algayoum RA, Leone MA, Nashar K, et al. Paxlovid use in COVID-19 infection: an ounce of prevention is worth a pound of cure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33: 339.
- [8] Cordero CG, de Vicente MS. Elevated tacrolimus blood concentration due to the interaction with nirmatrelvir/ritonavir during COVID-19 treatment: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2023, 21:S0041-1345(23)00123-9.
- [9] Shah A, Nasrullah A, Butt MA, et al. Paxlovid with caution: novel case of paxlovid-induced tacrolimus toxicity in a cardiac transplant patient[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2022, 9(9): 003528.
- [10] Stawarski K, Avery R, Strout S, et al. Risks of paxlovid in a heart transplant recipient[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(1): 30-32.
- [11] Lindauer KE, Hamel AG. Case report: nirmatrelvir/ritonavir and tacrolimus in a kidney transplant recipient with COVID-19[J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(6): 569-570.
- [12] Prikis M, Cameron A. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) and tacrolimus drug-drug interaction in a kidney transplant patient with SARS-2-CoV infection: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2022, 54(6): 1557-1560.
- [13] 石双, 董娜, 丁颖, 等. 口服奈玛特韦与利托那韦组合用药治疗儿童新型冠状病毒肺炎3例[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1168-1171.
- [14] Birabakaran M, Martin TCS. Acute pulmonary emboli following rebound phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir treatment for COVID-19[J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 235.e5-235.e6.
- [15] Huang J, Yin D, Qin X, et al. Case report: application of nirmatrelvir/ritonavir to treat COVID-19 in a severe aplastic anemia child after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 935118.
- [16] Liu CI, Goh KK, Chen CH. Neutropenia after the coadministration of clozapine and nirmatrelvir-ritonavir in a patient with SARS-CoV-2 infection: a case report with a literature review[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1096006.
- [17] U. S. National Library of Medicine. PAXLOVID-nirmatrelvir and ritonavir kit[EB/OL]. (2023-04-19) [2023-04-19]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7bdddffa-bd31-44cb-ba9e-23a4e17a4691#S4>.
- [18] Bellitto C, Ciccimarra F, Arzenton E, et al. Safety profile of antiviral therapies for the early treatment/prevention of COVID-19: Analysis of the International Pharmacovigilance Database VigiBase[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(10): 1235.
- [19] Li M, Zhang QS, Liu XL, et al. Adverse events associated with nirmatrelvir/ritonavir: a pharmacovigilance analysis based on FAERS[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12): 1455.
- [20] Guo Q, Duan S, Liu Y, et al. Adverse drug events in the prevention and treatment of COVID-19: a data mining study on the FDA adverse event reporting system[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 954359.
- [21] Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, et al. Rebound phenomenon after nirmatrelvir/ritonavir treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in high-risk persons[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 76(3): e537-e539.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) CDC

- Health Alert Network. COVID-19 rebound after paxlovid treatment [S/OL]. (2022-05-24) [2023-02-27]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117609>.
- [23] University of Liverpool. COVID-19 drug interactions[EB/OL]. (2023-04-19) [2023-04-19]. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
- [24] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines[EB/OL]. (2023-04-19) [2023-04-19]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/guidelines-archive/>.
- [25] Larson KB, Wang K, Delille C, et al. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(10): 865-872.
- [26] Science Table COVID-19 Advisory for Ontario[EB/OL]. (2022-08-06) [2023-04-19]. <https://covid19-sciencetable.ca>.
- [27] Carr TF, Fajt ML, Kraft M, et al. Treating asthma in the time of COVID[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(4):809-817.
- [28] 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): 1912-24.
- [29] S K SR, P A A, B S, et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: a evidence-based review from six databases[J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(3):102451.
- [30] 方振威. 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[J]. 临床药物治疗杂志[J]. 2023, 21(1): 1-9.
- [31] Wanounou M, Caraco Y, Levy RH, et al. Clinically relevant interactions between ritonavir-boosted nirmatrelvir and concomitant antiepileptic medications: implications for the management of COVID-19 in patients with epilepsy[J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(9): 1219-1236.
- [32] Quah KSE, Huang X, Renia L, et al. Drug interactions between common dermatological medications and the oral anti-COVID-19 agents nirmatrelvir-ritonavir and molnupiravir [J]. Ann Acad Med Singap, 2022, 51(12): 774-86.
- [33] Anwar K, Nguyen L, Nagasaka M, et al. Overview of drug-drug interactions between ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) and targeted therapy and supportive care for lung cancer[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 4(2): 100452.
- [34] Lange NW, Salerno DM, Jennings DL, et al. Nirmatrelvir/ritonavir use: managing clinically significant drug-drug interactions with transplant immunosuppressants [J]. Am J Transplant, 2022, 22(7): 1925-26.
- [35] Hiremath S, McGuinity M, Argyropoulos C, et al. Prescribing nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in advanced CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(8): 1247-1250.
- [36] Dewey KW, Yen B, Lazo J, et al. Nirmatrelvir/ritonavir use with tacrolimus in lung transplant Recipients: a single-center case series[J]. Transplantation, 2022, 107(5): 1200-1205.
- [37] Hong E, Almond LM, Chung PS, et al. Physiologically-based pharmacokinetic-led guidance for patients with cystic fibrosis taking elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor with nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(6): 1324-1233.
- [38] Gerolymatou N, Bakasis AD, Voulgari PV, et al. Oral antiviral treatment for COVID-19 in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases [J]. J Rheumatol, 2022, Dec 15; jrheum. 221014.
- [39] Fontes T, Dourado E, Barreira S, et al. Oral antiviral treatments for COVID-19 during severe connective tissue disease flares: report of two cases [J]. ARP Rheumatol, 2022, 1(4): 332-33.
- [40] Schirò G, Ragonese P, Bianchi A, et al. Tocilizumab treatment of MOGAD encephalitis nonresponder to anti CD-20 therapy: efficacy and safety during SARS-CoV-2 infection [J]. Mult Scler, 2022, 28(3): 150.
- [41] Cruciani A, Rossi M, Motolese F, et al. A case of multiple sclerosis relapse during SARS-CoV-2 infection-what should we do? [J]. Neurol Sci, 2022, 43(Suppl): S37-S38.
- [42] Passamonti F, Nicastrì E, Di Rocco A, et al. Management of patients with lymphoma and COVID-19: narrative review and evidence-based practical recommendations [J]. Hematol Oncol, 2022, 41(1):3-15.
- [43] Yan G, Zhou J, Zhu H, et al. The feasibility, safety, and efficacy of paxlovid treatment in SARS-CoV-2-infected children aged 6-14 years: a cohort study [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(11): 619.
- [44] Esposito S, Autore G, Argentiero A, et al. Update on COVID-19 therapy in pediatric age [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(12): 1512.
- [45] Toussi SS, Neutel JM, Navarro J, et al. Pharmacokinetics of oral nirmatrelvir/ritonavir, a protease inhibitor for treatment of COVID-19, in subjects with renal impairment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(4): 892-900.
- [46] Lingscheid T, Kinzig M, Krüger A, et al. Pharmacokinetics of nirmatrelvir and ritonavir in COVID-19 patients with end stage renal disease on intermittent haemodialysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(11): e0122922.
- [47] Brown PA, McGuinity M, Argyropoulos C, et al. Early experience with modified dose nirmatrelvir/ritonavir in dialysis patients with coronavirus disease-2019 [J]. MedRxiv, 2022, 5, 18:22275234.
- [48] Wong GLH, Hui VWK, Yip TCF, et al. Minimal risk of drug-induced liver injury with molnupiravir and ritonavir-boosted nirmatrelvir [J]. Gastroenterology, 2023, 164(1): 151-53.
- [49] Garneau WM, Jones-Beatty K, Ufua MO, et al. Analysis of clinical outcomes of pregnant patients treated with nirmatrelvir and ritonavir for acute SARS-CoV-2 infection [J]. JAMA Network Open, 2022, 5(11): e2244141.
- [50] Loza A, Farias R, Gavin N, et al. Short-term pregnancy outcomes after nirmatrelvir-ritonavir treatment for mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Obstet Gynecol, 2022, 140(3): 447-49.

收稿日期:2023-04-20 本文编辑:张真真