

新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）

（广东省药学会 2022 年 12 月 7 日发布）

2019 年 12 月以来，世界各地陆续发生新型冠状病毒肺炎（COVID-19，简称新冠肺炎）疫情，至今 COVID-19 仍在全球范围内持续流行，并对人类健康造成威胁。截至 2022 年 12 月 2 日，全球已报告超过 6.4 亿例确诊病例和超过 662 万例死亡病例^[1]。

迄今为止，人类发现的新型冠状病毒（SARS-CoV-2）变异毒株已超千种，随着病毒不断变异，奥密克戎（Omicron）已取代德尔塔（Delta），成为目前占据主导地位的“关切变异株”，包括 BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5 及其后代谱系^[2]。相比德尔塔变异株，奥密克戎变异株传染性更强，致病力更弱，具备更强的免疫逃逸能力。研究显示，奥密克戎变异株感染者出现重症的风险可能低于其他变异株感染者^[3-9]。此外，奥密克戎可对一些单克隆抗体产生免疫逃逸，使之失去疗效^[10-12]。

目前，国内外新冠肺炎药物治疗法研发取得了重大进展，大分子单克隆抗体药物 Casirivimab/Imdevimab、Bamlanivimab/Etesevimab、Sotrovimab、Tixagevimab/Cilgavimab、Bebtelovimab、安巴韦单抗/罗米司韦单抗，以及小分子药物瑞德西韦（Remdesivir）、巴瑞替尼（Baricitinib）、奈玛特韦片/利托那韦片（Nirmatrelvir/Ritonavir）、莫努匹韦（Molnupiravir）、阿兹夫定（Azvudine）等相继上市，为控制新冠肺炎疫情提供了更多选择和有力武器^[13]。

2022 年 3 月，国家《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（第九版）》（以下简称《诊疗方案（第九版）》）将奈玛特韦片/利托那韦片、安巴韦单抗/罗米司韦单抗两种新上市药物纳入抗病毒药物方案^[14]，2022 年 4 月，广东省药学会组织药学和临床专家首次撰写并发布了《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引》，为临床合理、安全用药提供了详尽指导^[15]。2022 年 8 月 9 日，中国自主研发的小分子药物阿兹夫定也写入该《诊疗方案（第九版）》中，其他新冠肺炎的抗病毒药物也进一步丰富了药品的疗效、安全等合理用药信息，以及针对 Omicron 变异株的真实世界研究。因此，广东省药学会再次组织药学和临床专家，参考国内外最新研究成果，并结合广东省 COVID-19 救治经验，对既往《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引》进行更新，以期进一步促进新冠肺炎抗病毒药物的临床合理应用，有效提高药物治疗水平，保障患者用药安全。

1 奈玛特韦片/利托那韦片 (Nirmatrelvir/Ritonavir, NMV-r)

1.1 药物概述

1.1.1 药物可及性

NMV-r 是一款组合包装的口服新冠病毒治疗药物，由奈玛特韦 (Nirmatrelvir) 和利托那韦 (Ritonavir) 组成。2021 年 12 月 21 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 宣布批准 NMV-r 的紧急使用授权申请 (EUA)，用于治疗轻度至中度 COVID-19 感染，且伴有进展为重症高风险因素的成人和儿童患者 (12 岁以上，体质量 ≥ 40 kg)^[16]。2022 年 2 月 12 日，国家药品监督管理局 (NMPA) 应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物 NMV-r 组合包装进口注册^[17]。3 月 15 日，国家卫生健康委员会发布《诊疗方案 (第九版)》，将 NMV-r 作为抗病毒治疗药物首次写入诊疗方案。

1.1.2 作用机制和临床疗效

奈玛特韦是一种 SARS-CoV-2 主要蛋白酶 Mpro (也称为 3C-样蛋白酶, 3CLpro) 的拟肽类抑制剂，通过抑制 SARS-CoV-2 Mpro 使其无法处理多蛋白前体，从而阻止病毒复制。利托那韦是 HIV-1 蛋白酶抑制剂，对 SARS-CoV-2 Mpro 无活性，通过抑制 CYP3A 介导的奈玛特韦代谢，从而升高奈玛特韦血药浓度，发挥协同作用。

1.1.2.1 临床试验

NMV-r 的 4 项主要注册临床试验，分别针对高风险人群 (EPIC-HR 研究)、标准风险人群 (EPIC-SR 研究)、密切接触者人群 (EPIC-PEP 研究) 和 18 岁以下高风险人群 (EPIC-Peds 研究) 开展，目前除了 EPIC-Peds 研究仍在进行中，其余 3 项临床试验已结束，见表 1。其中 EPIC-HR 研究显示，与安慰剂相比，在新冠肺炎症状出现 3 天和 5 天内接受治疗的住院或死亡风险降低 89% 和 88%^[18]，结果表明，NMV-r 能显著降低高风险人群的住院或死亡风险。

EPIC-PEP 研究结果显示，与安慰剂相比，服用 NMV-r 5 天和 10 天成人感染新冠病毒风险分别降低了 32% 和 37%，结果不具有统计学意义，NMV-r 不能有效减少密切接触者暴露后感染新冠肺炎的风险^[19]。

EPIC-SR 研究由于未达到主要终点 (所有症状 4 天持续缓解)，且次要终点 (住院或死亡相对风险) 不具有统计学意义^[20]，该项试验已终止。

综上所述，NMV-r 对标准风险人群和密切接触者的获益有限，但是对于高风险人群可以显著降低住院或死亡风险。

表 1 NMV-r 预防和治疗 COVID-19 的 4 项临床试验

方案	研究名称	受试人群	研究状态
EPIC-HR 研究 (NCT04960202)	Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19	非住院、有症状且 SARS-CoV-2 阳性 (高风险人群)	完成 (n=246)
EPIC-SR 研究 (NCT05011513)	Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients	非住院、有症状且 SARS-CoV-2 阳性 (标准风险人群)	终止 (n=411)
EPIC-PEP 研究 (NCT05047601)	A Study of a Potential Oral Treatment to Prevent COVID-19 in Adults Who Are Exposed to Household Member(s) With a Confirmed Symptomatic COVID-19 Infection	SARS-CoV-2 感染患者的家庭接触者	完成 (n=954)
EPIC-Peds 研究 (NCT05261139)	Study of Oral PF-07321332 (Nirmatrelvir)/Ritonavir in Nonhospitalized COVID-19 Pediatric Patients at Risk for Severe Disease	非住院、有症状且 SARS-CoV-2 阳性 (高风险儿童人群)	招募中 (n=140)

注：数据来源 (ClinicalTrials.gov)。

1.1.2.2 真实世界研究

NMV-r 的 EPIC-HR 研究是在 Omicron 出现之前的 2021 年 7~12 月期间进行，排除了曾接种新冠疫苗、具有药物相互作用 (DDI) 等患者，因此 NMV-r 在真实世界的研究更能体现药物实际疗效。

在 1 项对 NMV-r 治疗 Omicron BA.2/BA.2.12.1 的研究显示，与未治疗组比较，NMV-r 组的 28 天全因住院率和新冠肺炎相关住院率明显更低 (0.9% vs. 1.3%，校正 OR: 0.48; 0.6% vs. 1.1%，校正 OR: 0.42)，NMV-r 组 28 天全因死亡率更低 (0.0% vs. 0.2%，校正 OR: 0.05) [21]。

另一项 NMV-r 治疗 Omicron 的加拿大研究表明，NMV-r 30 天内住院或死亡率降低了 44% (OR 0.56, 95%CI 0.47~0.67, $P<0.001$)。其中 70 岁以上人群的 DDI 研究显示，通过用药前评估能减少 DDI 发生，其中 NMV-r 组显著 DDI 的发生率为 2.9%，未用药组为 4.8% [22]。

1 项针对免疫力低下人群的中国研究结果显示，免疫功能受损者的新冠病毒的清除时间较正常人长 (17.29 天 vs. 14.08 天, $P=0.005$)，但免疫受损患者在确诊后 5 天内给予 NMV-r，病毒清除时间会缩短 (13.67 天 vs. 19.17 天, $P=0.022$)，说明免疫受

损的 COVID-19 患者尽早接受治疗能够获益^[23]。

目前除了关注 NMV-r 对 Omicron 的有效性，也有研究关注 NMV-r 是否能降低 COVID-19 患者急性后遗症（PASC）的风险。1 项研究显示，NMV-r 可降低 PASC 风险 26%，包括心血管疾病急性后遗症、凝血和血液病、疲劳、肝病、急性肾病、肌肉疼痛、神经认知障碍，以及呼吸急促等^[24]。

1.1.3 药代动力学

NMV-r 已在健康受试者中开展了药代动力学研究，数据显示奈玛特韦具有非线性药代动力学特征。多次口服奈玛特韦混悬剂/利托那韦片 75 mg/100 mg~500 mg/100 mg 后，奈玛特韦在第 2 天达到稳态。健康受试者单次口服 NMV-r 300 mg/100 mg 后，主要药动学参数见表 2^[25]。

表 2 健康受试者单次口服 NMV-r 300 mg/100 mg 药动学参数

参数	NMV-r 300 mg/100 mg (n=12)	
	奈玛特韦	利托那韦
吸收		
T _{max} /h	3.00 (1.02~6.00)	3.98 (1.48~4.20)
C _{max} / (ng·mL ⁻¹)	2 210 (33%)	359.3 (46%)
分布		
蛋白结合率/%	69	98~99
V _z /F/L	109.4	234.0
消除		
T _{1/2} /h	6.05	6.15
消除途径	肾排泄	肝胆代谢
代谢		
代谢途径	CYP3A4*	CYP3A4 为主, CYP2D6 次要
排泄		
尿液排泄量	49.6%	/
粪便排泄量	35.3%	86%

注：T_{max}：达峰时间；C_{max}：峰浓度；V_z/F：表观分布容积；T_{1/2}：半衰期；*奈玛特韦是 CYP3A 底物，利托那韦与奈玛特韦联用时，利托那韦能够抑制奈玛特韦的代谢。

1.1.4 适应证、用法用量和疗程

2022 年 2 月 11 日我国 NMPA 批准 NMV-r 用于成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者，美国 FDA 还批准该药用于 12 岁以上，体质量≥40 kg 的青少年患者。此外，国内外指南和说明书均推荐在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用此药。国内外 NMV-r 的适应证对比情况见表 3。

奈玛特韦必须与利托那韦同服方可达到有效治疗浓度，需整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎，且进餐与否不影响药物疗效。NMV-r 每次服用剂量为：奈玛特韦 300 mg（150 mg×2 片）、利托那韦 100 mg（100 mg×1 片），每 12 小时口服 1 次，需连续服用 5 天。如果患者在开始治疗后转为重症或危重症，也建议完成 5 天的治疗。尚不清楚较短的服药疗程是否与疗效或耐药突变有关。

表 3 国内外 NMV-r 的适应证对比

	国内说明书 ^[25]	《诊疗方案（第九版）》 ^[14]	FDA 说明书 ^[26]	NIH 指南 ^[27]	WHO 指南 ^[28]
适应证	成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者	发病 5 天以内的轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素的成人	SARS-CoV-2 病毒检测结果呈阳性，且伴有进展为重症（包括住院或死亡）高风险因素的轻至中度 COVID-19 的成人和儿童患者（12 岁及以上，体质量≥40 kg）	5 天内出现症状或伴有进展为重症高风险因素的轻至中度的 COVID-19 非住院患者（12 岁及以上，体质量≥40 kg）	5 天内出现症状的具有住院高风险因素的非重症 COVID-19 患者
进展为重症的主要高风险因素	<ul style="list-style-type: none"> ● 年龄>60 岁 ● 肥胖或超重[BMI]>25kg/m² ● 目前吸烟者 ● 慢性肾脏疾病 ● 糖尿病 ● 免疫抑制性疾病或免疫抑制治疗 ● 心血管疾病（包括先天性心脏病）或高血压 ● 慢性肺病（如：慢性阻塞性肺病、哮喘[中度至重度]、间质性肺病、囊性纤维化和肺动脉高压） ● 活动性癌症 ● 需要相关医疗性支持（与 COVID-19 无关）（如：气管切开术、胃造瘘术或正压通气等） ● 镰状细胞病 ● 神经发育性疾病（例如：脑性麻痹、唐氏综合征）或导致医学复杂性的其他病症（如：遗传或代谢综合征和重度先天性异常） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 年龄>60 岁 ● 肥胖[BMI]≥30kg/m² ● 重度吸烟者 ● 有心脑血管疾病（含高血压）、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肝脏、肾脏疾病、肿瘤等基础疾病者 ● 免疫功能缺陷（如艾滋病患者、长期使用皮质类固醇或其他免疫抑制药物导致免疫功能减退状态） ● 晚期妊娠和围产期女性 	<ul style="list-style-type: none"> ● 年龄≥65 岁 ● 肥胖[BMI]≥30kg/m² 或儿童体质量≥第 95 个百分点 ● 有吸烟史或正在吸烟者 ● 慢性肾脏疾病 ● 1 型糖尿病、2 型糖尿病 ● HIV ● 原发性免疫缺陷 ● 使用皮质类固醇或其他免疫抑制药物 ● 心血管疾病（心力衰竭、冠心病或心脏病） ● 慢性肺部疾病仅限于：间质性肺病、肺栓塞、肺动脉高压、支气管扩张、慢性阻塞性肺病 ● 癌症 ● 哮喘 ● 脑血管疾病 ● 慢性肝病仅限于：肝硬化、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎 ● 囊性纤维化 ● 残疾：注意缺陷/多动障碍、脑瘫、先天性畸形、自我保健或日常生活活动受限、智力和发育障碍、学习障碍、脊髓损伤等 ● 心理障碍仅限于：情绪障碍（包括抑郁症）、精神分裂症谱系障碍 ● 仅限于痴呆的神经系统疾病 ● 妊娠和近期妊娠 ● 缺乏锻炼者 ● 实体器官或造血细胞移植 ● 结核 	<p>住院高风险人群典型特征：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 高龄 ● 免疫抑制 ● 慢性疾病 ● 未接种新冠疫苗 	

注：NIH（National Institutes of Health）：美国国立卫生研究院。

1.2 合理用药与药学监护

1.2.1 药品不良反应

NMV-r 的不良反应主要表现为味觉倒错和腹泻，具体类型及频率见表 4。由于部分不良反应与新冠肺炎的临床症状相似，在临床治疗过程中应注意鉴别。此外，鉴于目前已有报道使用 NMV-r 发生过敏反应的病例^[29]，FDA 已在 NMV-r 的说明书中添加关于过敏性反应和超敏性反应的警示性声明^[26]。

表 4 NMV-r 的不良反应^[25]

分类	常见 (≥1/100 到 <1/10)	偶见 (≥1/1 000 到 <1/100)	罕见 (≥1/10 000 到 <1/1 000)
胃肠系统疾病	腹泻	消化不良、胃食管反流病、呕吐	阿弗他溃疡、结肠炎、口干、粪便松软
全身性疾病及给药部位各种反应			胸部不适
代谢及营养类疾病			食欲减退
肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌痛	
神经系统疾病	味觉倒错	头晕	头痛、嗅觉异常
精神类疾病			焦虑
呼吸系统、胸及纵隔疾病			呼吸困难、呃逆、口咽疼痛
皮肤及皮下组织类疾病			斑丘疹、皮肤剥脱
各类检查		AST、ALT 升高	血 TSH 降低

注：AST：丙氨酸氨基转移酶；ALT：天门冬氨酸氨基转移酶；TSH：促甲状腺激素。

1.2.2 禁忌证

有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者应禁用 NMV-r，对该药活性成分或任何辅料有临床显著过敏反应史的患者也应禁用。已有过敏反应和其他过敏反应的报道，若使用过程中出现明显过敏反应的症状或体征，应立即停用 NMV-r，并给予对症支持治疗。

1.2.3 药物相互作用

1.2.3.1 药物相互作用的机制

奈玛特韦和利托那韦均为 CYP3A 的底物，任何影响 CYP3A 代谢酶活性的药物都会改变奈玛特韦和利托那韦的代谢，进而影响其有效性和安全性。此外，利托那韦本身是不可逆的 CYP3A 的强效抑制剂，可以升高其他 CYP3A 底物的血药浓度，进而增强联用药物的疗效或增加不良反应的发生风险。因此，NMV-r 不得与高度依赖 CYP3A 清除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。不得与强效 CYP3A 诱导剂联用，否则会导致 NMV-r 血浆浓度显著降低，可能引起病毒学应答丧失和潜在耐药性。NMV-r 的药物相互作用见附录。

1.2.3.2 药物相互作用的评估和管理

任何经 CYP3A 代谢的药物或 CYP3A 抑制剂/诱导剂都可能与 NMV-r 产生相互作用，应全面评估药物相互作用的影响、权衡利弊使用。本指引附录中未列举的药品，尚不能认为与 NMV-r 联用是安全的。临床可通过查询利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站（<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>）、国内外药品说明书和指南等，评估相互作用的影响程度，进而采取密切监测、剂量调整、药物替代或暂停用药等药物治疗管理措施。

由于利托那韦停用后 3 天内 CYP3A 酶活性可恢复 80%~90%^[30]，指南建议该药的相互作用管理时间窗从起始用药持续至停药后的 3 天内，即第一次使用 NMV-r 后 8 天内。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^[27]。

1.2.4 特殊人群用药

特殊人群用药见表 5。

表 5 NMV-r 在特殊人群中的应用

特殊人群	用药建议
肾功能异常	
eGFR* \geq 60 至 $<$ 90 mL \cdot min $^{-1}$	无需调整剂量
eGFR \geq 30 至 $<$ 60 mL \cdot min $^{-1}$	NMV-r 150 mg/100 mg q12h，持续 5 天
eGFR $<$ 30 mL \cdot min $^{-1}$ (包括 ESRD**患者)	不推荐使用
肝功能异常	
Child-Pugh A 级	无需调整剂量
Child-Pugh B 级	无需调整剂量
Child-Pugh C 级	尚无临床数据，不推荐使用
儿童	
\geq 12 岁且体质量 \geq 40 kg	NMPA 尚未批准用于 18 岁以下患者，FDA 批准可用于 \geq 12 岁且体质量 \geq 40 kg 的青少年患者
$<$ 12 岁或体质量 $<$ 40 kg	尚无临床数据，不推荐使用
老年人	治疗方案同成人，不建议调整剂量
妊娠期用药	尚无临床数据，妊娠期间，仅在母体的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时使用
哺乳期用药	尚无临床数据，治疗期间以及治疗结束后 7 天应停止哺乳
育龄期用药	尚无临床数据，育龄女性在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕
HIV/HCV 患者	HIV/HCV 患者无需调整利托那韦或考比司他剂量
服用环孢素/他克莫司的实体器官移植受者	密切监测血药浓度并分层管理，否则禁用
吞咽困难者	建议压碎奈玛特韦片和利托那韦片混合，并与食物或液体制成混悬液服用，亦可通过导管给药（给药后应冲洗导管）

使用 NMV-r 后复发者	不建议再次使用 NMV-r 或其他抗病毒的方法，但建议隔离至少 5 天
---------------	-------------------------------------

注: *eGFR: 肾小球滤过率, 按照 CKD-EPI 公式计算; **ESRD: 血液透析下的终末期肾病。

1.2.4.1 肾功能不全患者

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, 严重肾功能损伤患者不推荐使用。目前有报道 ESRD 患者使用 NMV-r 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} 较肾功能正常患者高 4 倍, 仍处于 ESRD 患者的安全范围内, 且疗程结束后奈玛特韦没有蓄积^[31]。

1.2.4.2 肝功能不全患者

尚未在重度肝损伤受试者中开展临床研究, 不推荐 NMV-r 用于严重肝功能不全的患者。

接受利托那韦治疗的患者曾发生肝转氨酶升高、有临床表现的肝炎和黄疸。因此, 既往有肝脏疾病、肝酶异常或者肝炎病史的患者应慎用。

1.2.4.3 儿童患者

目前 NMV-r 在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确定。FDA 基于成人数据批准适用于 12~17 岁患者, 但 NMPA 仅限于成人患者使用。目前 12~17 岁患者数据有限。

1.2.4.4 老年患者

EPIC-HR 研究中接受治疗的 1109 例患者中, 140 例 (12.62%) 为 65 岁及以上人群, 老年患者不建议调整剂量。

1.2.4.5 妊娠期、哺乳期及育龄期用药

尚无哺乳期和育龄期使用的数据。

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 NMV-r 的妊娠或近期妊娠患者使用 NMV-r^[27]。此外, 1 项研究显示 7 名接受 NMV-r 治疗的妊娠患者, 除了 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^[32]。

1.2.4.6 HIV/HCV 患者

利托那韦、考比司他为 HIV 和/或 HCV 治疗的常用药物, 两者均为 CYP3A 底物

和/或抑制剂，与 NMV-r 具有显著的相互作用。但目前研究表明，正在服用含有利托那韦或考比司他方案的 HIV 和/或 HCV 患者应继续维持治疗方案，不需要调整利托那韦或考比司他剂量^[26]。NMV-r 与抗 HIV/HCV 药物的相互作用详见附录。

HIV-1 感染未得到控制或未确诊的患者，如果联用奈玛特韦和利托那韦，可能发生 HIV-1 对 HIV 蛋白酶抑制剂产生耐药性的风险。用药期间需要密切监测病毒载量、CD4 细胞计数等。

1.2.4.7 服用环孢素/他克莫司的实体器官移植受者

环孢素、他克莫司与利托那韦具有显著的药物相互作用，药代动力学研究显示，联合使用钙调磷酸酶抑制剂（CNI）和利托那韦（100 mg），他克莫司和环孢素的总暴露量分别增加了 57 倍和 5.8 倍^[33]。由于利托那韦对 CYP3A 酶活性的不可逆抑制，预计停用利托那韦几天到几周后，肝脏对 CNI 的代谢能力才能缓慢恢复到基线水平^[30]。

如果不能密切监测免疫抑制剂的血液浓度，禁止 CNI 与 NMV-r 联用（见附录）。在密切监测血液浓度的情况下，研究建议应对 CNI 的剂量调整进行分层管理^[34]（见图 1）。由于 CYP3A 酶恢复的时间不确定，应持续、密切监测 CNI 血液浓度至少 2 周，并进行个体化剂量调整。

1.2.4.8 吞咽困难者

对于吞咽困难患者无法整粒吞服，建议压碎奈玛特韦片和利托那韦片混合，并与食物或液体制成混悬液服用，亦可通过导管给药（给药后应冲洗导管），奈玛特韦和利托那韦制成混悬液后需立即服用^[35]。

1.2.4.9 使用 NMV-r 后复发者

使用 NMV-r 后复发是指 COVID-19 患者经过 NMV-r 治疗后症状复发或新冠核酸检测呈阴性后再次检测出现阳性结果。鉴于复发多发生在初始好转后 2~8 天之间，且可能是病毒感染的自然病程一部分，与药物无关，美国疾病控制与预防中心（CDC）建议在怀疑复发的情况下不需要再次使用 NMV-r 或其他抗病毒的方法，并建议隔离至少 5 天^[36]。

1.2.5 漏服建议

如果漏服一剂但未超过通常服药时间的 8 小时，应尽快补服并按照正常的给药方案继续用药。如果漏服且超过 8 小时，则不应补服漏服的剂量，而应按照规定的时间服用下一剂量。请勿为弥补漏服的药物而服用双倍剂量（图 2）^[25]。



图1 使用NMV-r期间CNI的药物治疗管理图

注: *如条件允许,可在第3天监测他克莫司谷浓度,评估是否需要服用一剂他克莫司(0.5mg)以维持治疗所需的血药浓度。**建议每日一次给药。***建议恢复每日给药2次。预计环孢素比他克莫司能更快恢复到基线剂量。

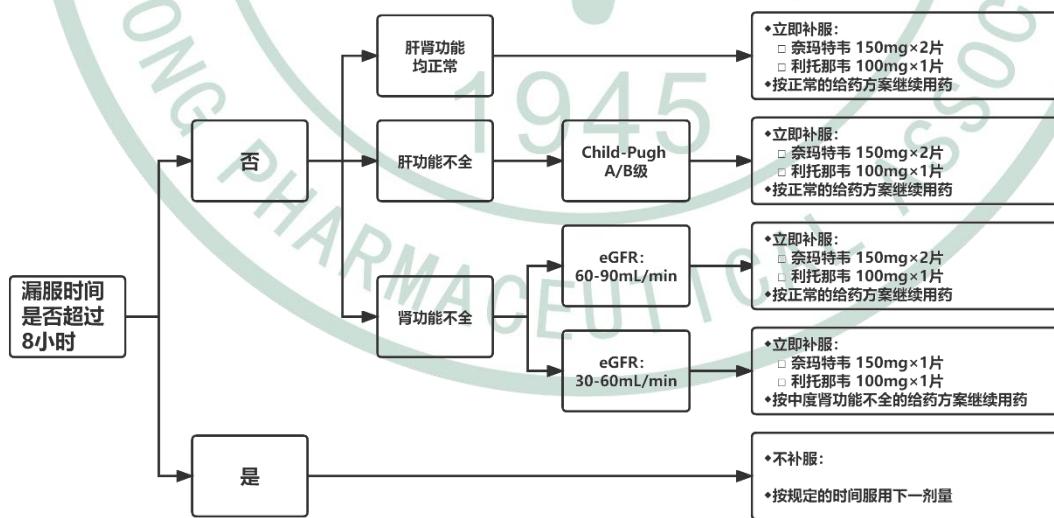


图2 NMV-r漏服处理流程图

1.2.6 药学监护要点

使用 NMV-r 的药学监护要点可参考思维导图（图 3）。

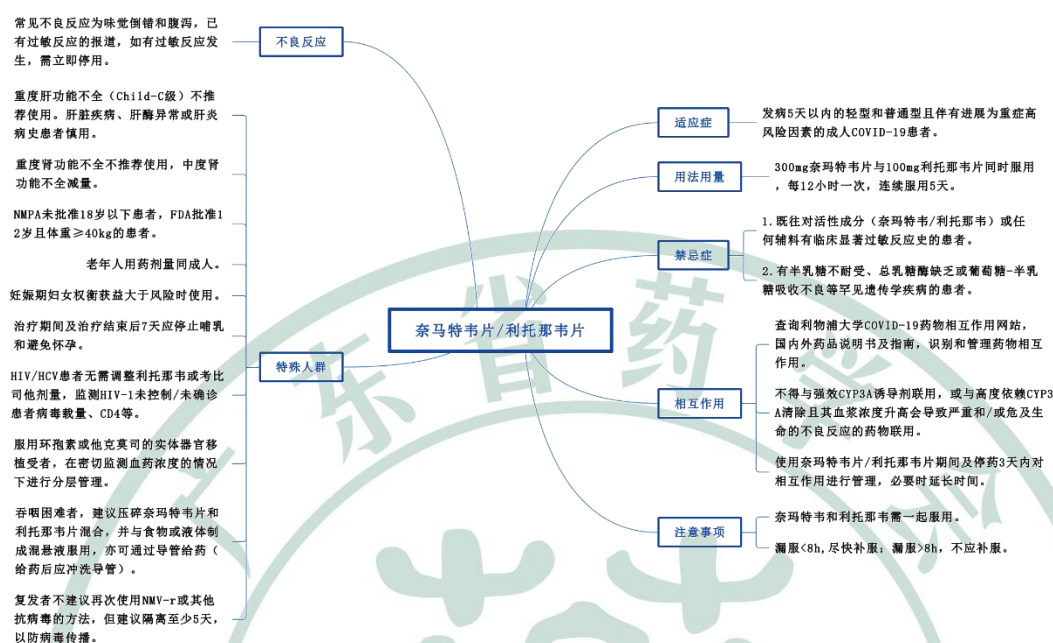


图 3 NMV-r 临床使用思维导图

2 阿兹夫定

2.1 药物概述

2.1.1 药物可及性

阿兹夫定（Azvudine，FNC）是我国自主研发的口服小分子抗病毒药物。2021年7月21日，NMPA附条件批准阿兹夫定上市，用于治疗高病毒载量的成年人类免疫缺陷病毒（HIV-1）感染患者^[37]。2022年7月25日，NMPA根据《药品管理法》相关规定，按照药品特别审批程序，进行应急审评审批，附条件批准阿兹夫定增加新冠肺炎适应证注册申请，用于治疗普通型 COVID-19 成年患者^[38]。2022年8月9日，国家卫生健康委办公厅、国家中医药局办公室将阿兹夫定首次纳入《诊疗方案（第九版）》^[39]。

2.1.2 作用机制和临床疗效

阿兹夫定是一种广谱 RNA 病毒抑制剂，能够抑制重组 HIV 逆转录酶活性，可联合其他药物治疗艾滋病。此外，阿兹夫定作为一种人工合成的病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RdRp）的核苷类似物，在细胞内代谢成具有活性的 5'-三磷酸盐代谢物（阿

兹夫定三磷酸盐），该活化物能特异性作用于新冠病毒 RdRp，在 SARS-CoV-2 RNA 合成过程中嵌入病毒 RNA，从而抑制 SARS-CoV-2 复制，达到治疗 COVID-19 的作用 [40]。

2020 年 1 项阿兹夫定在俄罗斯、中国、巴西的多中心、III 期、随机、双盲、安慰剂对照临床试验，评估了阿兹夫定每日 1 次，每次 5 mg 对比安慰剂的有效性和安全性。研究对轻型、普通型及重症 SARS-CoV-2 感染患者使用阿兹夫定后，病毒载量变化、临床状态改善比例及时间等进行了评估，具体情况见表 6。

表 6 阿兹夫定治疗 COVID-19 的 III 期临床试验

国家	俄罗斯	中国	巴西
研究名称	阿兹夫定片（1 mg）用于治疗 SARS-CoV-2 感染患者的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的安全性和有效性临床试验	评估阿兹夫定片治疗新型冠状病毒感染肺炎的成年患者的随机、双盲、平行、对照临床试验	评估阿兹夫定片在 SARS-CoV-2 病毒感染患者中的安全性和临床疗效：一项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究
入组例数	314 例 (FNC 组:157 例, 安慰剂组:157 例)	348 例 (FNC 组:174 例, 安慰剂组:174 例)	179 例 (FNC 组:91 例, 对照组:88 例)
有效性指标	第 7 天临床状态改善比例及时间	病毒载量变化	第 15 天临床状态改善
治疗方案	阿兹夫定/安慰剂：每日 1 次，每日 5 mg，疗程不超过 14 天		

注：数据来源于阿兹夫定 III 期临床数据，该数据尚未发表。

NMPA 对阿兹夫定的注册申请批准，是基于在俄罗斯开展的 1 项前瞻、双盲、比较、随机及安慰剂对照的安全性和有效性的 III 期临床试验的结果。研究最终纳入了 314 例中度 SARS-CoV-2 感染患者，结果显示，相比于安慰剂，阿兹夫定首次给药后第 7 天临床病情改善的受试者比例明显增高（阿兹夫定组：57/157，安慰剂组：15/157， $P < 0.001$ ），受试者临床状态改善的中位时间明显缩短（阿兹夫定组：10 天，安慰剂组：13 天， $P < 0.001$ ） [41]。

阿兹夫定在国内的 III 期临床试验纳入全国 11 个中心，348 例轻型和普通型 SARS-CoV-2 感染患者（阿兹夫定组：174 例，安慰剂组：174 例）。历时近 2 年的研究发现，阿兹夫定组与对照组病毒载量变化差异无统计学意义。但亚组分析结果显示，对于基线病毒载量 \log 值 ≥ 3 的受试者，在第 3、5 天时阿兹夫定组病毒载量下降值均大于安慰剂组（ $P < 0.05$ ），其中 \log 值 ≥ 3 及 \log 值 ≥ 4 的受试者第 5 天病毒载量均明显下降

($P<0.05$)。该临床试验提示,阿兹夫定对于基线病毒载量越高的 SARS-CoV-2 感染患者,可能有更强的抑制作用。

阿兹夫定在巴西纳入 179 例中、重度 SARS-CoV-2 感染患者(阿兹夫定组:91 例,安慰剂组:88 例)的临床试验表明,与安慰剂相比,阿兹夫定组第 15 天临床症状明显改善的受试者比例显著增高(阿兹夫定组:97.7%,安慰剂组:88.1%, $P<0.05$),住院时间明显缩短(阿兹夫定组:6.5 天,安慰剂组:8.5 天, $P=0.021$)。

2020 年 1 项国内进行的随机、开放标签、对照的临床研究(ChiCTR2000029853)初步评估了阿兹夫定的疗效和安全性,该研究共纳入 20 名德尔塔毒株导致的轻型和普通型 COVID-19 患者。研究显示,相比于标准抗病毒治疗联合对症治疗,阿兹夫定每天 5 mg 联合对症治疗缩短了首次核酸转阴的平均时间(阿兹夫定联合对症治疗组:2.6 天;标准抗病毒治疗联合对症治疗组:5.6 天, $P=0.008$)^[42]。

另 1 项纳入 31 名 COVID-19 患者(5 名重症和 26 名普通型)的随机、单臂临床试验结果显示,使用阿兹夫定核酸平均转阴时间是 3.29 天,出院时间是 9.00 天^[43]。

以上部分研究是基于 Alpha、Beta、Delta、Gamma、Omicron 等多个变异株的数据,目前病毒仍在不断变异,应根据新冠病毒流行株变异情况进行相应研究,确认阿兹夫定对于当前流行株的有效性。

2.1.3 药代动力学

尚未在 COVID-19 患者开展阿兹夫定药代动力学研究,基于 HIV 感染患者连续 7 天口服阿兹夫定片,总结其药代动力学数据,见表 7。

表 7 HIV 感染患者连续 7 天服用阿兹夫定的药代动力学参数

参数	2 mg (bid)	4 mg (qd)
吸收		
T_{max}/h	1.19~1.94	0.94~1.66
$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	1.95~2.17	4.41~3.48
分布		
蛋白结合率		较低
分布器官	胸腺最多、脾脏次之,心、肝、肺等组织较少。	
消除		
$T_{1/2}/h$	7.43~9.69	9.28~11.42
末次 AUC_{0-12h} /首次 $AUC_{0-12h}/\%$	249.55±159.78	116.43±22.0
排泄	主要以原形通过肾脏排泄。	

注: T_{max} : 达峰时间; C_{max} : 峰浓度; $T_{1/2}$: 半衰期; AUC: 曲线下面积。

2.1.4 适应证、用法用量和疗程

已在国内上市的阿兹夫定片有两种规格（1 mg 和 3 mg），NMPA 应急附条件批准阿兹夫定 1 mg 规格用于治疗成人普通型 COVID-19 患者。每次用药 5 mg，每日 1 次，疗程不超过 14 天。阿兹夫定餐后给药可提高体内暴露程度，应空腹服用。为确保给药剂量，应整片吞服，不可碾碎。

2.2 合理用药与药学监护

2.2.1 药品不良反应

阿兹夫定用于 COVID-19 的常见不良反应为肝功能异常、腹泻等，偶见血糖升高、淋巴细胞计数降低、消化道反应等，见表 8。其他同类核苷类似物曾有胰腺炎的报道，曾有胰腺炎的患者应慎用阿兹夫定。此外，HIV 感染患者长期使用阿兹夫定可能导致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。

表 8 新型冠状病毒感染患者临床研究中阿兹夫定的不良反应

分类	常见 (≥1/100 到<1/10)	偶见 (≥1/1 000 到<1/100)
各类检查	AST、ALT 升高、PLT 升高、GGT 升高	血糖升高、淋巴细胞计数降低
胃肠系统疾病	腹泻	呕吐、腹痛、粪便异常、消化不良
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸衰竭	/
全身性疾病及给药部位各种反应	/	病情恶化
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	/	背痛
各类神经系统疾病	/	头痛

注：AST：丙氨酸氨基转移酶；ALT：天门冬氨酸氨基转移酶；TSH：促甲状腺激素；PLT：血小板计数；GGT：γ-谷氨酰转氨酶。

2.2.2 禁忌证

对阿兹夫定或制剂中其他任何成分过敏者禁用。

2.2.3 药物相互作用

目前，阿兹夫定联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片（TDF）或依非韦伦片（EFV）时，均会提高阿兹夫定体内暴露程度，但不影响阿兹夫定抗 HIV 临床疗效。与 TDF 联用时，对 TDF 无显著影响，无需调整 TDF 的用量。与 EFV 联用时，因临床试验样本量较少，无法判断对依非韦伦的药代动力学影响。

阿兹夫定为 P-糖蛋白（P-gp）底物及弱效 P-gp 诱导剂，基于此，推测阿兹夫定可

能与 P-gp 底物（地高辛、达比加群酯、秋水仙碱）及 P-gp 抑制剂（如环孢素、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药，利托那韦、决奈达隆、胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、葡萄柚汁）、P-gp 诱导剂（如利福平、圣约翰草提取物）等存在相互作用，应谨慎联用。

2.2.4 特殊人群用药

2.2.4.1 肾功能不全患者

尚未在肾功能损伤患者或进行血液透析的患者中研究阿兹夫定。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，中重度肾功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。

2.2.4.2 肝功能不全患者

临床研究时排除了肝功能检查异常（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）的患者。中重度肝功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。

2.2.4.3 儿童患者

尚未进行阿兹夫定对儿童用药的研究，且无可靠参考文献。

2.2.4.4 老年患者

尚未进行阿兹夫定对老年患者用药的研究，且无可靠参考文献。

针对新型冠状病毒肺炎患者的临床试验中纳入了 60 岁及以上老年患者，目前研究数据有限，老年患者的安全性以及是否需要调整用量暂不明确。

2.2.4.5 妊娠期、哺乳期及育龄期用药

尚无孕妇及哺乳期用药的研究，基于非临床生殖毒性研究（阿兹夫定 Ames 试验、体外中国仓鼠肺细胞染色体畸变和小鼠体内骨髓细胞微核试验结果均为阳性），妊娠个体接受阿兹夫定治疗可能会对胎儿造成伤害。不建议在妊娠期使用。应告知有生育能力的患者，阿兹夫定对胎儿的潜在风险，并在阿兹夫定治疗期间及末次给药后 4 天内采取有效的避孕措施。阿兹夫定对大鼠乳汁的研究结果显示，阿兹夫定可通过血乳屏障，经乳汁排出，因此不建议哺乳期使用^[41]。

2.2.5 药学监护要点

使用阿兹夫定片的药学监护要点可参考思维导图（图 4）。

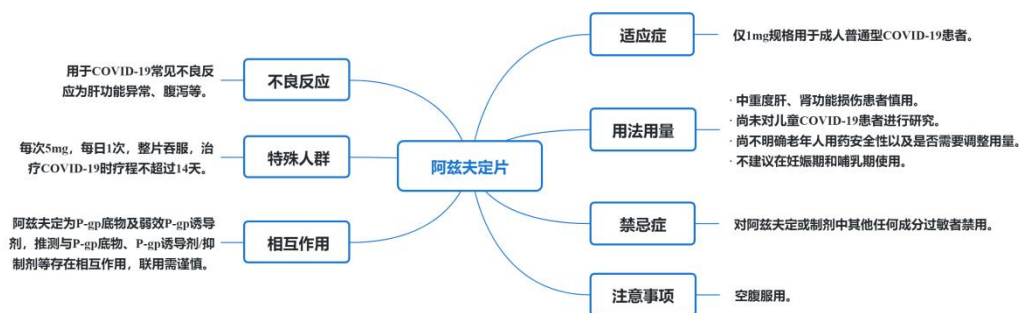


图4 阿兹夫定片临床使用思维导图

3 安巴韦单抗/罗米司韦单抗

3.1 药物概述

3.1.1 药物可及性

安巴韦单抗/罗米司韦单抗, 即 B212-196/B212-198, 是来源于康复期 COVID-19 患者的非竞争性 SARS-CoV-2 全人源 IgG1 亚型单克隆中和抗体^[44-45], 是我国首家获批的自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物^[46]。2021 年 12 月 8 日, NMPA 应急批准安巴韦单抗注射液及罗米司韦单抗注射液注册申请^[46]。2022 年 3 月 15 日, 安巴韦单抗/罗米司韦单抗获国家卫生健康委员会批准纳入《诊疗方案(第九版)》^[14]。目前, 美国 FDA 正在对安巴韦单抗和罗米司韦单抗联合疗法的紧急使用授权申请进行审核^[47]。

3.1.2 作用机制和临床疗效

与 NMV-r、阿兹夫定等小分子抗病毒药物不同, 安巴韦单抗与罗米司韦单抗属于蛋白大分子药物 IgG1 亚型抗体药物, 通常拥有较长的半衰期。该抗体药物由 2 条相同的重链和 2 条相同的轻链通过二硫键相连, 分为抗原结合片段 (Fab) 和可结晶片段 (Fc)。安巴韦单抗与罗米司韦单抗通过 Fab, 可靶向结合 SARS-CoV-2 刺突蛋白的受体结合域不同部位, 阻断刺突蛋白介导病毒与宿主细胞上的受体人血管紧张素转化酶 2 的结合, 抑制 SARS-CoV-2 感染细胞从而发挥中和效应^[48]。也可以通过 Fc 发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用、抗体依赖的细胞介导的吞噬作用、补体依赖的细胞毒作用, 同时, 在一些情况下也会诱导抗体依赖的增强作用^[49]。

1 项纳入 837 例成人 COVID-19 患者的全球多中心、双盲 II/III、安慰剂对照、随机临床试验 (ACTIV-2) 研究 (NCT04518410) 结果表明, 对于有症状、非住院、且有可能发展为重症风险因素的成人患者, 安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法使住院及

死亡风险降低 80%，差异具有统计学意义，治疗组无死亡病例报告，而安慰剂组有 9 例死亡报告^[50]。鉴于 ACTIV-2 试验 III 期的结果，NMPA 批准安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法的注册申请。

另 1 项 ACTIV-3 试验（NCT04501978）的 III 期临床试验结果显示，安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法对新冠肺炎重症住院患者的保护率与安慰剂组并无显著差异，表明中和抗体药物主要在新冠肺炎感染早期治疗中发挥重要作用，对新冠病毒感染后期的作用较弱^[51]。

针对当前流行的 Omicron 主要亚变异株，体外活病毒实验与药代动力学数据表明，安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法仍保持抗病毒活性，包括 BA.2，BA.2.12.1 以及 BA.4/5，并且预期这一作用可维持至少 28 天^[52-53]。也有研究显示安巴韦单抗对 Omicron 变异株中和活性降低，而罗米司韦单抗对 Omicron 变异株中和活性增强^[54]。但目前尚不清楚体外研究数据与药物临床结局的相关性，安巴韦单抗/罗米司韦单抗在体内针对 Omicron 及其亚变异株的疗效有待更多临床研究数据进一步确定。

3.1.3 药代动力学

安巴韦单抗或罗米司韦单抗的药代动力学呈线性趋势，药物暴露（C_{max} 及 AUC）与给药剂量呈正相关。单次静脉输注安巴韦单抗或罗米司韦单抗后，安巴韦单抗和罗米司韦单抗的清除率分别为 75.4 mL·d⁻¹ 和 57.0 mL·d⁻¹，T_{1/2} 分别为 44.6~48.6 天和 72.2~83.0 天^[55]。

3.1.4 适应证、用法用量和疗程

安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型（包括住院或死亡）高风险因素的成人和青少年（12~17 岁，体质量≥40 kg）COVID-19 患者。其中青少年（12~17 岁，体质量≥40 kg）适应证人群为附条件批准上市，暂无临床试验数据，有效性和安全性尚待进一步最终确证^[44-45]。

安巴韦单抗和罗米司韦单抗单次静脉输注即可完成治疗疗程。两药的剂量分别为 1 000 mg。在给药前两种药品分别以 100 mL 生理盐水稀释后，经静脉序贯输注给药，以不高于 4 mL·min⁻¹ 的速度静脉滴注，之间使用生理盐水 100 mL 冲管。在输注期间对患者进行临床监测，并在输注完成后对患者进行至少 1 小时的观察。

两药需分别配置、不混合，稀释后的输注溶液如果无法立即使用，可室温或冷藏储存。室温（20 °C~25 °C）下最长储存 4 小时（包括运输和输注时间），建议两药静

脉输注均应在配置后 4 小时内完成。冷藏（2 °C~8 °C）下最长储存 8 小时，如超过 8 小时，请勿使用。如果输注完成时间（包括管路冲洗）预计超过制备后 4 小时，应将稀释后的输注溶液冷藏储存，给药前需在室温中放置约 15 分钟。

3.2 合理用药与药学监护

3.2.1 不良反应

安巴韦单抗/罗米司韦单抗不良事件数据来源于 ACTIV-2 研究中汇总的安全性数据，详细见表 9。安巴韦单抗/罗米司韦单抗组常见高于对照组的不良事件（发生率≥1%且<5%）主要包括：腹泻、呕吐、发热、寒战、支气管炎、输液相关反应、血压升高、失眠、咳嗽、流涕。安巴韦单抗/罗米司韦单抗组严重不良事件少于安慰剂组，分别为 2.2%（9/418）和 11%（46/419），未观察到与药物相关的严重不良事件或输液反应^[50]。

表 9 837 名 COVID-19 成人患者随访 28 天不良反应汇总表

分类	安巴韦单抗/罗米司韦单抗组	安慰剂组
	n=418	n=419
血液及淋巴系统疾病	5 (1.2%)	4 (1.0%)
胃肠系统疾病	29 (6.9%)	21 (5%)
腹泻	13 (3.1%)	10 (2.4%)
恶心	4 (1.0%)	5 (1.2%)
呕吐	6 (1.4%)	2 (0.5%)
全身性疾病及给药部位反应	13 (3.1%)	24 (5.7%)
疲乏	6 (1.4%)	8 (1.9%)
发热	7 (1.7%)	4 (1.0%)
寒战	4 (1.0%)	3 (0.7%)
肝胆系统疾病	4 (1.0%)	2 (0.5%)
感染及侵染类疾病	22 (5.3%)	55 (13.1%)
COVID-19 肺炎	7 (1.7%)	41 (9.8%)
支气管炎	4 (1.0%)	0
各类损伤、中毒及操作并发症	8 (1.9%)	7 (1.7%)
输液相关反应	5 (1.2%)	4 (1.0%)
各类检查	17 (4.1%)	22 (5.3%)
血压升高	5 (1.2%)	3 (0.7%)
代谢及营养类疾病	9 (2.2%)	18 (4.3%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11 (2.6%)	12 (2.9%)
肌痛	4 (1.0%)	4 (1.0%)
各类神经系统疾病	30 (7.2%)	37 (8.8%)
头痛	18 (4.3%)	23 (5.5%)
精神病类	8 (1.9%)	4 (1.0%)
失眠	5 (1.2%)	0

呼吸系统、胸及纵隔疾病	21 (5.0%)	39 (9.3%)
口咽疼痛	6 (1.4%)	11 (2.6%)
咳嗽	7 (1.7%)	6 (1.4%)
呼吸困难	4 (1.0%)	9 (2.1%)
流涕	4 (1.0%)	2 (0.5%)
皮肤及皮下组织类疾病	7 (1.7%)	9 (2.1%)
血管类疾病	6 (1.4%)	18 (4.3%)
高血压	4 (1.0%)	12 (2.9%)

3.2.2 药物相互作用

安巴韦单抗/罗米司韦单抗尚未进行临床药物相互作用研究。安巴韦单抗和罗米司韦单抗推测不经肾脏排泄，亦不通过 CYP450 酶代谢。因此，安巴韦单抗/罗米司韦单抗与经肾脏排泄药物或 CYP 酶底物诱导剂或抑制剂联用发生相互作用的可能性较低。

3.2.3 特殊人群

3.2.3.1 肾功能不全患者

肾功能不全：尚不明确肾功能不全对安巴韦单抗/罗米司韦单抗药代动力学的影响。

3.2.3.2 肝功能不全患者

肝功能不全：尚不明确肝功能不全对安巴韦单抗/罗米司韦单抗药代动力学的影响。

3.2.3.3 儿童患者

NMPA 应急附条件批准安巴韦单抗和罗米司韦单抗用于 12~17 岁且体质量 \geq 40 kg COVID-19 的青少年患者，未批准用于 12 岁以下或体质量低于 40 kg 的儿童患者。

3.2.3.4 老年患者

在 ACTIV-2 研究中接受安巴韦单抗和罗米司韦单抗治疗的 837 例患者中，88 例（11%）为 65 岁及以上，其临床获益与整体人群一致。尚不清楚安巴韦单抗/罗米司韦单抗的药代动力学在老年患者与年轻患者中的差异。

3.2.3.5 妊娠期和哺乳期患者

妊娠期妇女：暂无足够的证据评价药物相关的重大出生缺陷、流产、不良母体或胎儿结局的风险。目前尚不明确在妊娠期人群中导致严重出生缺陷和流产的风险。只有当潜在获益证明对母体或胎儿的潜在的风险合理时，才应在妊娠期间使用。

哺乳期妇女：尚无关于人或动物乳汁中是否存在安巴韦单抗和罗米司韦单抗和/或其活性代谢物、或其对母乳喂养的婴儿的影响和对乳汁生成影响的有关数据。

3.2.4 药学监护

3.2.4.1 用药禁忌

对安巴韦单抗/罗米司韦单抗或制剂中任何成分（蔗糖、聚山梨酯 80、组氨酸、甲硫氨酸、注射用水）过敏者禁用。

3.2.4.2 注意事项

安巴韦单抗和罗米司韦单抗偶然可能产生严重超敏反应，包括严重速发过敏反应和输液相关反应，应警惕使用。如果出现具有临床意义的超敏反应或严重速发过敏反应的体征和症状，应立即终止给药，并给予适当的药物和/或支持性护理。

安巴韦单抗/罗米司韦单抗相关的输液反应，可能发展为重度或危及生命，因此在输注期间和输注后 24 小时内，需注意观察。输液反应的体征和症状可能包括：发热、呼吸困难、血氧饱和度降低等。如果发生输液相关反应，则考虑减慢或停止输注，并给予适当的药物和/或支持性护理。

4 静注 COVID-19 人免疫球蛋白

国家卫生健康委和中医药局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）》，首次将静注 COVID-19 人免疫球蛋白作为免疫治疗方案纳入新冠肺炎治疗中，更新的《诊疗方案（第九版）》将其调整为抗病毒治疗方案。目前静注 COVID-19 人免疫球蛋白已在我国获批开展临床试验，尚未上市。

4.1 作用机制和临床疗效

静注 COVID-19 人免疫球蛋白是新冠肺炎特异性治疗用生物制品，含有高纯度、高效价 SARA-CoV-2 中和抗体，可中和体内 SARA-CoV-2 病毒，使其失去感染性，且其保留的 IgG 可能抑制炎症介质的释放，减轻炎症反应；其次其含有多种抗体形成的复杂免疫网络，具有免疫替代和免疫调节的双重作用^[56]。

北京地坛医院 2020 年 1 月~2021 年 1 月使用静注 COVID-19 人免疫球蛋白治疗新冠肺炎的临床研究显示，与新冠肺炎常规疗法相比，使用静注 COVID-19 人免疫球蛋白可以缩短普通型住院患者的核酸阳性持续时间和影像学炎症吸收时间^[57]。2020 年 12 月 11 日，四川大学华西医院使用静脉滴注 COVID-19 人免疫球蛋白成功治疗 1 例有恶性肿瘤且具有免疫功能低下症状的普通型新冠肺炎患者^[58]。

4.2 适应证、用法用量和疗程

静注 COVID-19 人免疫球蛋白可在病程早期用于有高危因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者。轻型、普通型、重型患者的使用剂量分别为 100, 200, 400 mg·kg⁻¹, 静脉输注。根据患者病情改善情况, 次日可再次输注, 总次数不超过 5 次。

4.3 合理用药与药学监护

4.3.1 不良反应

静注 COVID-19 人免疫球蛋白是对血浆经过低温乙醇法梯度处理灭活后, 在亚甲蓝光照灭活病毒的基础上, 经低 pH 孵放、纳米膜过滤 (< 20 nm) 灭活/去除病毒后制备而成, 可有效降低血浆受病原体污染而发生血源性病原体传播的风险, 且抗体纯度高。在北京地坛医院临床应用静注 COVID-19 人免疫球蛋白的 9 例新冠肺炎患者中, 无患者出现任何不良反应, 安全性良好^[57]。

目前静注 COVID-19 人免疫球蛋白还处于临床试验阶段, 尚未有更多研究数据。

4.3.2 药物相互作用

尚无与其他药物相互作用的临床研究资料。因此静注 COVID-19 人免疫球蛋白须严格单独输注, 不得与其他任何药物混合使用。

5 康复者恢复期血浆

康复者恢复期血浆治疗是经典的适应性免疫疗法, 其应用于多种传染病的防治已长达一个多世纪。近二十年来, 该疗法在 SARS、MERS 和 H1N1 流感等重大传染病的治疗中均取得令人满意的疗效^[59-61]。我国发布的《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案 (试行第三版)》对捐献血浆者的条件、血浆的采集制备以及临床应用等均给予了明确的规定。《诊疗方案 (第九版)》继续将康复者恢复期血浆列为新冠肺炎抗病毒治疗方案。

5.1 作用机制和临床疗效

康复者恢复期血浆是从新冠肺炎康复者身上采集的含有高浓度 IgG 抗体的血浆, 能迅速与新冠病毒特异性结合, 中和或清除病毒, 降低病毒载量, 改善临床症状, 且可能通过增加病毒抗原的处理和呈递来增强 T 淋巴细胞介导的适应性免疫反应^[56]。

2020 年 4 月 3 日~8 月 23 日, FDA 启动了康复者恢复期血浆的记名供药计划 (expanded access program, EAP)。EAP 收集的数据表明新冠肺炎住院患者使用康复

者恢复期血浆安全性良好^[62]，且早期使用可更有效降低死亡率^[63]。基于 EAP 的数据、康复者恢复期血浆疗法应用于呼吸道病毒爆发的历史证据以及 COVID-19 大流行期间开展的临床试验结果等，FDA 发布了康复者恢复期血浆用于治疗新冠肺炎住院患者的 EUA。随后 FDA 修订了 EUA，将授限制为高滴度康复者恢复期血浆，且仅用于治疗处于病程早期和体液免疫缺陷的新冠肺炎住院患者^[64]。但新冠肺炎住院患者使用康复者恢复期血浆的最大的 3 项随机对照临床试验（RECOVERY、CONCO-1 和 REMAP-CAP）都因无效而提前中止，没有足够的证据表明新冠肺炎住院患者使用高滴度康复者恢复期血浆能获益^[65-67]。

WHO 对康复者恢复期血浆进行的动态网络荟萃分析纳入了 16 项随机对照临床试验，涉及 16 236 名包括非重症、重症和危重症的新冠肺炎患者，其中 99% 的受试者为住院患者，15% 的受试者在重症监护室（ICU）接受治疗。结果显示，康复者恢复期血浆对于非重型、重型及危重型患者的死亡率、机械通气等关键性指标没有明显获益，并在相关亚组分析中发现疾病严重程度和年龄对死亡率和机械通气没有显著的亚组效应^[28]。

5.2 适应证、用法用量和疗程

我国推荐康复者恢复期血浆适用于病情进展较快、具有高危因素的普通型以及重型、危重型新冠肺炎患者，并遵循以下原则^[14, 68]：（1）原则上在病程早期使用，特别是距离首次出现临床症状 7 天以内或转为重型 3 天以内；（2）病情进展快的具有高危因素的普通型患者，特别是年龄大于 5 岁的普通型患者，或年龄 65~75 岁但合并糖尿病、慢性肾脏损害、冠心病、慢性阻塞性肺疾病（COPD）等基础疾病的普通型患者；（3）以呼吸衰竭为主要表现的重型、危重型患者，特别是年龄大于 40 岁的重型、危重型患者，或经临床专家综合评估需要进行血浆治疗的患者。然而康复者恢复期血浆不宜用于危重症终末期、多器官功能衰竭无法逆转者，非中和新冠病毒目的的治疗者以及临床医生综合评估认为存在其他不宜输注情形者。

此外，NIH 指南不建议康复者恢复期血浆用于非体液免疫缺陷的住院患者，且没有足够的证据推荐或反对康复者恢复期血浆用于非体液免疫缺陷的非住院患者、体液免疫缺陷的非住院或住院患者^[69]。而 WHO 基于 16 项随机对照临床试验的研究结果，强烈不建议非重型新冠肺炎患者使用康复者恢复期血浆，并建议仅在临床试验中对重型和危重型新冠肺炎患者使用康复者恢复期血浆^[28]。

根据临床症状、患者体质量等决定康复者恢复期血浆的输注剂量，通常输注剂量为 200~500 mL (4~5 mL·kg⁻¹)，可根据患者个体情况及病毒载量等决定是否再次输注。优先选择ABO和RhD同型血浆输注，特殊情况如某种血型血浆缺乏等可以实施相容性输注。

5.3 合理用药与药学监护

5.3.1 不良反应

主要包括输血相关循环超负荷、输血相关急性肺损伤、输血相关呼吸困难、过敏反应、输血相关低血压反应、非溶血性发热反应、急性溶血性输血反应、迟发性溶血性输血反应、感染性输血反应等。血浆输注前、中、后应当详细记录，密切监测血浆输注不良反应并及时处理。

5.3.2 禁忌证

禁用于血浆使用禁忌者、有血浆输注过敏史或人体血浆蛋白类制品过敏史者、枸橼酸钠过敏史或其他严重过敏史者。有亚甲蓝过敏史者严禁使用经亚甲蓝病毒灭活的血浆。

5.3.3 特殊人群

妊娠期妇女：由于妊娠期机体处于部分免疫抑制状态，加上肺功能的生理变化，孕妇感染SARS-CoV-2 和进展为重症的风险更高^[70]。有病例报告显示^[71]，重症妊娠患者早期可使用具有高滴度中和抗体的康复者恢复期血浆治疗。在妊娠期患者使用康复者恢复期血浆治疗的系统性评价中，已发表的临床数据表明，重症妊娠患者使用康复者恢复期血浆可能对母亲和胎儿都有获益^[72]。上述研究的临床数据仅限于病例报告，康复者恢复期血浆在妊娠患者的适用性和安全性有待进一步的研究^[27, 28]。

儿童患者：康复者恢复期血浆对儿童的适用性和安全性尚未确定。美国 NIH 指南建议符合 EUA 使用标准的免疫缺陷住院儿童，可根据具体情况考虑使用康复者恢复期血浆^[27]。WHO 指南也认为在没有免疫抑制或其他重大风险因素的情况下，儿童不应接受康复者恢复期血浆治疗^[28]。

附录

NMV-r 药物相互作用^[25-26, 73-74]

联用药品名称	相互作用	建议
一、抗 HIV 反转录病毒药物		
艾考恩韦替	↑	不需要调整剂量。
恩曲他滨	↔	可以联用。
恩曲他滨丙酚替诺福韦	↑	不需要调整剂量。
恩曲他滨替诺福韦	↑	不需要调整剂量。
洛匹那韦/利托那韦	↑	不需要调整剂量，密切关注不良反应。
利匹韦林	↔	不需要调整剂量。
安泼那韦、阿扎那韦	↑	不需要调整剂量。
阿扎那韦/利托那韦	↑	不需要调整剂量，密切关注不良反应。
阿扎那韦/考比司他	↓	不需要调整剂量，密切关注不良反应。
达芦那韦/利托那韦、达芦那韦/考比司他	↑	不需要调整剂量，密切关注不良反应。
茚地那韦、奈非那韦	↑	联合使用的最佳剂量尚未确定。
福沙那韦、沙奎那韦、替拉那韦	↑	不需要调整剂量，密切关注不良反应。
去羟肌苷	↓13%	不需要调整剂量，但需间隔 2.5 小时用药。
地拉韦定	E	密切关注不良反应。
依非韦仑	↑21%	不需要调整剂量。
马拉韦罗	↑161%	联用时建议马拉韦罗调整剂量为 150mg bid。
奈韦拉平	↔	可以联用。
拉替拉韦	↓16%	不需要调整剂量。
齐多夫定	↓25%	不需要调整剂量。
比克恩丙诺	↑克替拉韦	可以联用。
富马酸替诺福韦	↑	可以联用。
丙酚替诺福韦	↑	不需要调整剂量。
多替拉韦、多替拉韦/拉米夫定、多替阿巴拉米	↔	可以联用。
阿巴卡韦、拉米夫定	↔	可以联用。
多拉韦林、多拉米替	↑3.5 倍多拉韦林	可以联用。
多替拉韦/利匹韦林 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
艾博韦泰 ^a	↓,D	两药联用会导致药物暴露量降低。
二、抗丙型肝炎病毒药物		
艾尔巴韦/格拉瑞韦、格卡瑞韦/哌	↑	NMV-r 治疗期间及治疗结束后 3 天内

仑他韦		禁用。
索磷维伏	↑	监测不良反应。
西美瑞韦	↑	不建议联用。
索磷布韦、索磷布韦/维帕他韦、 来迪派韦索磷布韦	↔	可以联用。
三、其他抗病毒药物		
阿昔洛韦、恩替卡韦、奥司他韦、 利巴韦林、阿德福韦酯 ^a 、泛昔洛 韦 ^a 、玛巴洛沙韦 ^a 、膦甲酸 ^a 、更 昔洛韦 ^a 、来特莫韦 ^a 、金刚乙胺 ^a 、 替比夫定 ^a 、富马酸丙酚替诺福 韦 ^a 、伐昔洛韦 ^a 、扎那米韦 ^a 、法 维拉韦 ^a	↔	可以联用。
四、镇痛药		
吗啡	↓	不建议预先调整剂量。
芬太尼	↑	治疗期间调整剂量或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
阿芬太尼	↑	在 NMV-r 使用期间及停用后 3 天谨慎 联用。
瑞芬太尼、阿扑吗啡 ^a	↔	可以联用。
氢吗啡酮	↓	不建议预先调整剂量。
氢可酮	↑	监测疗效和不良反应。
羟考酮	↑	治疗期间减量或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
哌替啶	↑	禁用。
美沙酮	↓36%	不建议预先调整剂量，必要时调整美 沙酮的剂量。
丁丙诺啡	↑57%	监测疗效和不良反应。
丙氧芬	↑	禁用。
双氢可待因	↑	不需要预先调整剂量，监测疗效和不良 反应。
可待因	↔	可以联用，不需要预先调整剂量。
曲马多	↑	密切监测曲马多的不良反应。
安乃近 ^a	↑	不推荐联用。
塞来昔布、双氯芬酸、布洛芬、甲 芬那酸、萘普生、尼美舒利、对乙 酰氨基酚、酮咯酸氨丁三醇 ^a 、阿 司匹林 ^a （镇痛药）、萘丁美酮 ^a 、 美洛昔康 ^a	↔	可以联用。
吡罗昔康	↑	禁用。
五、心血管系统药物		
阿利吉仑 ^a	↑500%	禁用。
胺碘酮、决奈达隆、恩卡尼、氟卡	↑	禁用。

尼、普罗帕酮、奎尼丁、苄普地尔、丙吡胺		
利多卡因（全身用、美西律）	↑	谨慎联用，监测联用药物的血药浓度。
地高辛	↑	监测地高辛血药浓度。
利伐沙班、阿哌沙班	↑	禁用，最后一剂 NMV-r 停用后 3 天才能开始抗凝治疗。
艾多沙班	↑	艾多沙班剂量减至 30mg/d 或无需减量。
达比加群	↑	可以联用。肾功能正常者无需减量和监测。
华法林	↓↑	如需联用，密切监测 INR。
醋硝香豆素 ^a	↓	如需联用，密切监测 INR。
肝素、达肝素、依诺肝素、磺达肝素、阿加曲班、链激酶、阿司匹林	↔	可以联用。
替格瑞洛	↑	禁用。
氯吡格雷（至少 6 周内植入冠状动脉支架）	↓（活性代谢物）	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 COVID-19 的药物。
氯吡格雷	↓（活性代谢物）	氯吡格雷用于阿司匹林不耐受患者的替代治疗时可以联用。
普拉格雷	↔	可以联用。
双嘧达莫	↑	可以联用。
沃拉帕沙	↑	不推荐联用。
阿替洛尔、比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、索他洛尔 ^a 、噻吗洛尔 ^a	↔	可以联用。
氧烯洛尔 ^a	↓	可以联用。
吲哚洛尔 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
氨氯地平	↑200%	密切监测疗效和不良反应，必要时减量或暂停联用。
非洛地平、尼卡地平、尼群地平、硝苯地平	↑	监测不良反应，必要时暂停联用。
尼索地平 ^a	↑	谨慎联用，监测不良反应，必要时暂停联用。
维拉帕米	↑	谨慎联用，监测不良反应，必要时暂停联用。
地尔硫卓	↑	在监测下进行剂量调整，必要时暂停联用。
雷诺嗪、伊伐布雷定	↑	禁用。
乐卡地平	↑	禁用，最后一剂 NMV-r 停用后 3 天才能开始乐卡地平治疗。
拉西地平	↑	监测不良反应，必要时暂停联用。

拉贝洛尔	↓	监测血压，不建议预先调整剂量。
依那普利、贝那普利、卡托普利、福辛普利、培哌普利、赖诺普利 ^a 、喹那普利 ^a 、雷米普利 ^a	↔	可以联用。
缬沙坦	↑	监测不良反应，必要时暂停联用。
沙库巴曲	↑（活性代谢物）	监测不良反应，必要时暂停联用。
氯沙坦	↑（活性代谢物）	不建议预先调整剂量。
厄贝沙坦	↓	不建议预先调整剂量。
坎地沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦 ^a 、依普沙坦 ^a 、替米沙坦 ^a	↔	可以联用。
多沙唑嗪、特拉唑嗪、哌唑嗪	↑	监测不良反应，必要时暂停联用。
硝普钠、甲基多巴、可乐定 ^a 、胍屈嗪 ^a 、伊洛前列素 ^a 、莫索尼定 ^a	↔	可以联用。
螺内酯、阿米洛利、氢氯噻嗪、呋塞米、苄氟噻嗪 ^a 、布美他尼 ^a 、氯噻酮 ^a 、曲前列尼尔 ^a	↔	可以联用。
吲达帕胺	↑	监测不良反应，必要时暂停联用。
托拉塞米	↓	不建议预先调整剂量。
硝酸异山梨酯	↓（活性物质 NO）	不建议预先调整剂量。
肾上腺素、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、加压素、多巴胺	↔	可以联用。
洛伐他汀、辛伐他汀	↑	启动 NMV-r 前停用他汀类药物至少 12h，治疗期间及结束后 5 天禁用。
阿托伐他汀	↑	联用时阿托伐他汀应采用最低给药剂量，或治疗期间暂停联用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
瑞舒伐他汀	↑	联用时瑞舒伐他汀应采用最低给药剂量，或治疗期间暂停联用。若必须联用，瑞舒伐他汀不超过 10mg/d。
氟伐他汀、普伐他汀	↔	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。
匹伐他汀、苯扎贝特 ^a 、氯贝丁酯 ^a	↔	可以联用。
依洛尤单抗、非诺贝特	↔	可以联用。
吉非罗齐	↓	不建议预先调整剂量。
依折麦布	↓	不建议预先调整剂量。
米多君 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
马昔腾坦 ^a	↑	谨慎联用。
非奈利酮 ^a	↑	禁用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
洛美他派	↑	禁用。
六、中枢神经系统药物		
苯巴比妥、扑米酮、苯妥英	D	禁用。

丙戊酸	↓	不建议预先调整剂量。
双丙戊酸钠	↓	密切监测双丙戊酸钠血药浓度和疗效。
吡仑帕奈 ^a	↑	谨慎联用，联用时需密切监测不良反应。
拉考沙胺、左乙拉西坦、托吡酯、氨己烯酸 ^a 、唑尼沙胺 ^a	↔	可以联用。
拉莫三嗪	↓	不建议预先调整剂量。
三唑仑	↑>20 倍	禁用。
咪达唑仑（口服）	↑14.3 倍	禁用。
咪达唑仑（注射）	↑300%-400%	如果需要联用注射用咪达唑仑，应该在 ICU 或相似环境中进行，以确保能够进行密切的临床监测并在发生呼吸抑制和/或过度镇静时能够采取适当的急救措施。联用时应当考虑咪达唑仑减量，尤其是咪达唑仑的给药次数超过一次时。
阿普唑仑	↑2-5 倍	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。
艾司唑仑、地西洋	↑	禁用，在 NMV-r 治疗结束 3 天后恢复原治疗。
氯硝西洋、氟西洋	↑	禁用。
氟硝西洋	↑	考虑减量并监测不良反应。
劳拉西洋、奥沙西洋	↔	可以联用。
氯拉卓酸	↑	禁用，在 NMV-r 治疗结束 3 天后恢复原治疗。
丁螺环酮	↑	谨慎联用，如果联用丁螺环酮剂量减至 2.5mg bid，并密切监测不良反应。
唑吡坦	↑28%	在密切监测过度镇静作用的条件下，可以联用。
氯氮卓	↑	考虑减少剂量并监测不良反应。
佐匹克隆	↑	可能不需要调整剂量。
扎来普隆	↑	不建议预先调整剂量。
阿戈美拉汀	↓	不建议预先调整剂量。
加巴喷丁、普瑞巴林	↔	可以联用。
奥卡西平	D	可能减少 NMV-r 的暴露。
卡马西平	D	禁用。
氟奋乃静	↑	不建议预先调整剂量。
奋乃静	↑	不建议预先调整剂量。
氟哌啶醇	↑	不建议预先调整剂量，密切监测疗效和不良反应。
利培酮	↑	密切监测疗效和不良反应。
奥氮平	↓	不建议预先调整剂量。

氯巴占片 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，建议减少剂量并监测不良反应。
氯氮平 ^a	↑	禁用。
帕利哌酮	↑	不建议预先调整剂量。
舒必利、硫必利、氨磺必利	↔	可以联用。
齐拉西酮	↑	监测不良反应。
氯氮平、匹莫齐特、鲁拉西酮	↑	禁用。
喹硫平	↑	禁用。
硫利达嗪	↑	不建议预先调整剂量，密切监测疗效和不良反应。
阿立哌唑	↑	必要时阿立哌唑剂量减半，监测不良反应。
氯丙嗪	↑	不建议预先调整剂量。
度洛西汀、米那普仑 ^a	↔	不建议预先调整剂量。
西酞普兰、艾司西酞普兰	↑	不建议预先调整剂量。
氟西汀、文拉法辛	↑	不建议预先调整剂量。
帕罗西汀	↑	联用时无需剂量调整。
舍曲林	↓	不建议预先调整剂量。
氯米帕明	↑	监测嗜睡等不良反应。
多塞平、阿米替林、去甲替林	↑	不建议预先调整剂量。
地昔帕明	↑145%	联用时建议降低地昔帕明的剂量。
丙咪嗪	↑	监测不良反应。
马普替林、米安色林	↑	不建议预先调整剂量。
曲唑酮	↑2.4倍	慎用，如果考虑联用，曲唑酮以最低剂量开始。
米氮平	↑	监测嗜睡等不良反应。
安非他酮	↓22%	不建议预先调整剂量,不得超过安非他酮的推荐剂量。
伏硫西汀	↑	不建议预先调整剂量。
瑞波西汀	↑	避免联用。
麦角胺咖啡因 ^a	↑	禁用。
哌嗪 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，密切监测疗效和不良反应。
哌泊塞嗪 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
珠氯噻醇 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，密切监测疗效和不良反应。
金刚烷胺 ^a 、氢溴酸苯甲托品 ^a 、左旋多巴 ^a 、普拉克索 ^a 、雷沙吉兰 ^a 、罗匹尼罗 ^a 、罗替高汀 ^a	↔	可以联用。
卡比多巴/左旋多巴 ^a	↑	监测不良反应。
吡贝地尔 ^a	↑	监测不良反应。
七、抗感染药		
阿莫西林、氨苄西林、氯唑西林、	↔	可以联用。

氟氯西林、青霉素、哌拉西林		
头孢氨苄、头孢唑啉、头孢吡肟、 头孢克肟、头孢噻肟、头孢他啶、 头孢曲松	↔	可以联用。
克拉维酸、他唑巴坦	↔	可以联用。
厄他培南、亚胺培南/西司他丁、 美罗培南	↔	可以联用。
阿米卡星、庆大霉素、链霉素	↔	可以联用。
环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙 星、氧氟沙星	↔	可以联用。
红霉素	↑	谨慎联用，密切监测疗效和不良反 应。
克拉霉素	↑	联用时克拉霉素的剂量不超过 1g/天。
阿奇霉素	↔	可以联用。
克林霉素	↑	无需调整剂量。
多西环素、四环素 ^a	↔	可以联用。
甲硝唑	↔	可以联用。
替硝唑	↑	无需调整剂量。
利奈唑胺、万古霉素	↔	可以联用。
夫西地酸（全身用药） ^a	↑, E	禁用。
夫西地酸 ^a （外用）、呋喃妥因 ^a 、 大观霉素 ^a	↔	可以联用。
氯霉素	E	不具有临床意义，可以联用。
两性霉素 B、氟胞嘧啶、制霉菌素 ^a	↔	可以联用。
特比萘芬 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
卡泊芬净、米卡芬净	↔	可以联用。
氟康唑、咪康唑	↔	可以联用。
灰黄霉素 ^a	D10%	降低 NMV-r 暴露量。
泊沙康唑	E	谨慎联用，监测不良反应。
酮康唑	↑340%	联用时应考虑降低酮康唑的剂量。
伏立康唑	↓	禁用。
伊曲康唑	↑, E39%	谨慎联用，联用时伊曲康唑剂量不推 荐超过 200mg/d。
艾沙康唑	↑, E	谨慎联用，监测艾沙康唑的不良反 应。
复方磺胺甲噁唑	SMZ↓20%/TMP↑20%	不需要调整剂量。
卷曲霉素、乙胺丁醇、异烟肼、卡 那霉素、吡嗪酰胺、氯法齐明 ^a 、 环丝氨酸 ^a 、对氨基水杨酸 ^a	↔	可以联用。
利福平	D	禁用。
利福布汀	↑400%	禁用。
地依麦迪	↑（毒性代谢物）	如果临床认为有必要联用，建议治疗

		期间进行更频繁的 ECG 监测。
贝达喹啉	↑22%	慎用，并密切监测心电图和转氨酶。
利福喷丁	D	禁用。
氨苯砜	↔	可以联用。
德拉马尼 ^a	↑30%	谨慎联用，如需联用，建议进行 ECG 监测。
阿托伐醌	↓40%-70%	联用时密切监测血药浓度或疗效。
磺胺嘧啶	↓	无需调整剂量。
利福昔明	↔	可以联用。
阿莫地喹 ^a	↓51%	不建议联用。
蒿甲醚 ^a	↓40%	降低蒿甲醚的暴露量。
青蒿琥酯 ^a	↑27%	提高青蒿琥酯的暴露量。
哌喹 ^a	↑15%	不建议联用，如需联用，建议进行心电图监测。
磷酸伯氨喹 ^a 、磺胺多辛 ^a 、乙胺嘧啶 ^a 、利扎曲普坦 ^a 、舒马普坦 ^a	↔	可以联用。
氯喹 ^a	↑	建议具有 QT 间期延长潜在危险因素的患者谨慎联用。
羟氯喹 ^a	↔	联用需监测不良反应。
奎宁 ^a	↑400%	谨慎联用，如需联用，建议进行临床心电图监测。
佐米曲普坦 ^a	↑	如需联用，考虑将佐米曲坦的最大剂量限制为每天 5mg。
八、免疫抑制剂		
环孢素	↑	禁用，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	↑	禁用。
依维莫司	↑	禁用，NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
西罗莫司	↑	禁用，NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
乌帕替尼 ^a	↑75%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
托法替布 ^a	↑200%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用建议托法替布的剂量减半。
吡非尼酮 ^a	↓	不建议预先调整剂量。
麦考酚	↑	无需调整剂量。
阿达木单抗、硫唑嘌呤、巴利昔单抗、甲氨蝶呤（类风湿性关节炎）、依那西普 ^a 、来氟米特 ^a	↔	可以联用。
九、抗肿瘤药		

伊布替尼	↑	禁用，NMV-r 治疗结束后 3 天可恢复原治疗。
伊洛替尼	↑, D	禁用。
维奈克拉	↑	禁用。
奈拉替尼	↑	禁用，NMV-r 治疗结束后 3 天可恢复原治疗。
厄洛替尼、吉瑞替尼	↑	治疗期间减量或暂停给药，厄洛替尼停用后 1 天启动 NMV-r，NMV-r 治疗结束后 3 天恢复抗肿瘤治疗。
伊马替尼	↑	监测不良反应，或暂停给药，NMV-r 治疗结束后 3 天恢复治疗。
奥拉帕利	↑	治疗期间减量或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
培唑帕尼	↑	治疗期间培唑帕尼剂量减少到 400mg/d，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
舒尼替尼	↑	治疗期间舒尼替尼剂量减少到 37.5mg/d 或 20mg/d，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
塞瑞替尼	↑	治疗期间塞瑞替尼剂量减少 33%，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
达沙替尼	↑	治疗期间达沙替尼剂量减少到 40mg/d 或 20mg/d，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
阿法替尼	↑	谨慎联用，考虑阿法替尼每天剂量减少 10mg。
尼洛替尼	↑	治疗期间尼洛替尼剂量减少到 400mg/d，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
康奈非尼	↑	禁用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
福坦替尼	↑ (活性代谢物)	治疗期间福坦替尼剂量减少 50%，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
阿来替尼、阿特殊单抗、来那度胺、奥希替尼、泊马度胺、阿布昔替尼 ^a 、度伐利尤单抗 ^a 、依西美坦 ^a 、氟尿嘧啶 ^a 、羟基脲 ^a 、巯嘌呤 ^a 、培美曲塞 ^a 、帕妥珠单抗 ^a 、利妥昔单抗 ^a 、曲妥珠单抗 ^a	↔	可以联用。
恩扎卢胺	D	禁用。
阿帕他胺	D	禁用。
氟维司群	↔	可以联用。

阿比特龙	↔	可以联用。
他莫昔芬	↓	降低他莫昔芬的疗效。
哌柏西利	↑	治疗期间哌柏西利剂量减少 10%，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
阿贝西利	↑	治疗期间阿贝西利剂量减少到 50mg/d，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
长春碱、长春新碱	↑	考虑预先减少剂量，或暂停给药，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
卡培他滨	↔	可以联用。
阿那曲唑 ^a	↑	联用需密切监测阿那曲唑的不良反应。
阿伐替尼 ^a	↑600%	禁用。
阿昔替尼 ^a	↑200%	谨慎联用，如需联用建议将阿昔替尼的剂量减少 50%，必要时停药。
硼替佐米 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
维布妥昔单抗 ^a	↑34%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
布加替尼 ^a	↑101%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
克唑替尼 ^a	↑320%	不推荐联用，如需联用，建议将克唑替尼的剂量减少至少 50%，并监测不良反应。
达拉非尼 ^a	D	禁用。
达可替尼 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
达罗他胺 ^a	↑170%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
度维利塞 ^a	↑170%	建议在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，考虑将剂量减少至少 15mg bid 并监测不良反应。
恩曲替尼 ^a	↑600%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，考虑将剂量减少至每天 100mg，并监测不良反应。
依托泊苷 ^a	↑20%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，密切监测依托泊苷的毒性并考虑减少剂量。
氟他胺 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
吉非替尼 ^a	↑80%	避免联用，如需联用，监测不良反应，或在必要时考虑减少剂量。
异维 A 酸 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。

艾伏尼布 ^a	↑	禁用。
拉帕替尼 ^a	↑360%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，考虑将拉帕替尼剂量从每天 1250mg 减至 500mg，并监测不良反应。
来曲唑 ^a	↑	不需要调整剂量，监测不良反应。
洛莫司汀 ^a	↑	谨慎联用，并密切监测不良反应。
洛拉替尼 ^a	↑D	禁用。
佩米替尼 ^a	↑88%	谨慎联用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，将佩米替尼剂量从 13.5mg 减少到 9mg，或者剂量从 9mg 减少到 4.5mg，并监测不良反应。
普拉替尼 ^a	↑251%	谨慎联用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如果每天服用 400mg 或 300mg，则考虑将剂量减少至每天 200mg，如果每天服用 200mg，则将剂量减少至 100mg qd。
瑞戈非尼 ^a	↑33%	禁用。
瑞派替尼 ^a	↑99%	谨慎联用，如需联用，监测相关不良反应，或在必要时考虑减少剂量。
塞利尼索 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，监测相关不良反应，或在必要时考虑减少剂量。
塞普替尼 ^a	↑133%	谨慎联用，如需联用，考虑将赛普替尼的剂量从 120mg bid 减至 40mg bid，或从 160mg bid 减至 80mg bid。
索立德吉 ^a	↑220%	禁用。
索拉非尼 ^a	↔	禁用。
托瑞米芬 ^a	↑290%	禁用。
曲美替尼 ^a	↑	可以联用。
恩美曲妥珠单抗 ^a	↑	不建议联用。
维莫非尼 ^a	↑140%	谨慎联用，如需联用，监测相关不良反应，或在必要时考虑减少剂量。
泽布替尼 ^a	↑380%	谨慎联用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，考虑将泽布替尼的剂量减少至 80mg qd 并监测不良反应。
芦可替尼 ^a	↑91%	不建议联用，如需联用，建议将芦可替尼剂量减半并每天给药两次，密切监测血象。
十、消化系统用药		
多潘立酮	↑	禁用。
西沙必利	↑	禁用。

普卡必利	↔	可以联用。
格拉司琼	↑	谨慎合用，如需联用需密切监测不良反应。
多拉司琼、昂丹司琼、氯环利嗪 ^a	↔	可以联用。
西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁	↔	可以联用。
兰索拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑	↔	可以联用。
洛哌丁胺	↑	监测 QT 间期延长。
阿瑞匹坦	↑	监测不良反应。
抗酸剂、乳果糖、镁盐（口服）、美沙拉秦、甲氧氯普胺、比沙可啶 ^a 、奥曲肽 ^a 、胰酶 ^a	↔	可以联用。
十一、支气管扩张剂		
沙美特罗	↑	禁用。
茚达特罗、奥达特罗、维兰特罗、福莫特罗	↔	可以联用。
氨茶碱、茶碱	↓	不建议预先调整剂量。
沙丁胺醇	↔	可以联用。
异丙托溴铵、噻托溴铵、乌美溴铵、格隆溴铵	↔	可以联用。
孟鲁司特	↔	可以联用。
十二、降糖药		
沙格列汀	↑	联用时推荐沙格列汀 2.5mg/d。
阿卡波糖、二甲双胍	↔	可以联用。
格列本脲	↑	监测血糖。
甲苯磺丁脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪	↔	可以联用。
胰岛素	↔	可以联用。
那格列奈	↑或↓	监测血糖，必要时调整剂量。
瑞格列奈	↑	监测血糖，必要时调整剂量。
吡格列酮	↑	不建议预先调整剂量。
罗格列酮	↔	可以联用。
卡格列净、达格列净、恩格列净、西格列汀、利格列汀、维格列汀、利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、司美格鲁肽 ^a	↔	可以联用。
十三、麻醉剂和肌肉松弛剂		
布比卡因 ^a	↑25%	谨慎联用。
苯磺顺阿曲库铵 ^a 、维库溴铵 ^a	↔	可以联用。
地氟烷 ^a 、异氟烷 ^a 、恩氟烷 ^a 、七氟烷 ^a	↔	可以联用。
罗库溴铵 ^a	↔	谨慎联用。
丙泊酚 ^a	↓	不建议预先调整剂量。

替扎尼定 ^a	↓	不建议预先调整剂量。
右美托咪定 ^a	↓	不建议预先调整剂量。
氯胺酮 ^a	↑	谨慎使用。
舒芬太尼 ^a	↑	谨慎联用，联用可能需要调整剂量。
麻黄碱 ^a 、氯化琥珀胆碱 ^a 、丁卡因 ^a	↔	可以联用。
十四、其他药物		
安立生坦 ^a	↑	可以联用。
司来帕格 ^a	↑	可以联用。
波生坦	↑	禁用。开始使用 NMV-r 之前至少停用波生坦 36 小时。
西地那非（肺动脉高压）	↑	禁止与西地那非联用治疗肺动脉高压。
他达拉非（肺动脉高压）	↑124%	禁止与他达拉非联用治疗肺动脉高压。
西地那非 ^a （勃起功能障碍）	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
他达拉非 ^a （勃起功能障碍）	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
阿伐那非	↑13 倍	禁用。
伐地那非	↑49 倍	禁用。
利奥西呱	↑	不推荐联用，如果考虑联用，利奥西呱起始剂量为 0.5mg tid。
阿夫唑嗪	↑	禁用，NMV-r 治疗结束后 3 天可恢复原治疗。
二氢麦角胺，麦角新碱，麦角胺，甲基麦角新碱	↑	禁用。
圣约翰草（贯叶连翘）	D	禁用。
炔雌醇	↓	建议采取非激素的避孕方式，直到停用 NMV-r 后一个月经周期。
阿司咪唑	↑	禁用。
特非那定	↑	禁用。
坦索罗辛	↑	联用时考虑坦索罗辛 0.4mg/d，并监测血压。
氯雷他定	↑	密切监测疗效和不良反应。
西替利嗪 ^a	↔	可以联用。
苯海拉明 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
左甲状腺素	↓	不建议预先调整剂量。
卡比马唑	↔	可以联用。
秋水仙碱	↑	禁用。
别嘌醇 ^a	↔	可以联用。
曲安奈德	↑	曲安奈德半衰期长和效能高，谨慎联用。

布地奈德（吸入）	↑	联用时间较短，风险较低。
倍他米松、环索奈德、氟替卡松、莫米松、倍氯米松 ^a	↑	NMV-r 说明书不建议联用，考虑联用时间较短，风险较低。
氯倍他索 ^a 、氟轻松 ^a 、氢化可的松 ^a （外用）、醋酸甲地孕酮 ^a 、苯丙酸诺龙 ^a 、司坦唑醇 ^a 、睾酮 ^a	↔	可以联用。
地塞米松（低剂量）、甲泼尼龙（口服或静脉）、泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松 ^a （口服或静脉注射）	↑	COVID-19 治疗中短时间联用风险较低。
地塞米松 ^a （全剂量）	↑244%	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。
托莫西汀 ^a	↑	密切监测疗效和不良反应。
哌醋甲酯 ^a	↔	可以联用。
含有雌激素和孕激素的复方避孕药 ^a （COC）	↑	建议使用有效的替代避孕方法或额外的避孕屏障方法。
纯孕激素避孕药 ^a （POP）	↑	可以联用。
巴瑞替尼 ^a	↔	可以联用。
氟伏沙明 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
英夫利昔单抗 ^a 、托珠单抗 ^a	↔	可以联用。
克拉屈滨 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，建议给药时间需错开一段时间，并密切监测不良反应。
巴氯芬 ^a 、丹曲林钠 ^a 、富马酸二甲酯 ^a 、氨吡啶 ^a 、芬戈莫德 ^a 、特立氟胺 ^a 、重组人干扰素β ^a	↔	可以联用。
西尼莫德 ^a	↑	不建议预先调整剂量。
乙酰半胱氨酸 ^a 、羧甲司坦 ^a 、右美沙芬 ^a 、愈创甘油醚 ^a	↔	可以联用。
阿仑膦酸 ^a	↔	可以联用，应在服用阿仑膦酸后至少 30 分钟后再服用 NMV-r。
考来烯胺 ^a	↔	考来烯胺应至少在奈玛特韦利托那韦之前 1 小时或之后 4-6 小时给药。
多奈哌齐 ^a	↑30%	不建议预先调整剂量。
度他雄胺 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
艾曲波帕 ^a	↓17%	如需联用需监测血象。
伊维菌素 ^a	↑	谨慎联用，如需联用，需密切监测神经毒性等相关不良反应。
莫达非尼 ^a	↑	不需要调整剂量，监测联用出现的不良反应。
赛洛多辛 ^a	↑320%	禁用。

柳氮磺吡啶 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
托伐普坦 ^a	↑440%	不建议联用，在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
米拉贝隆 ^a	↑	谨慎联用，对于肝功能或肾功能轻度受损，如需联用，建议将米拉贝隆的剂量减少至 25mg qd，不推荐联合用于严重肾功能损害的患者。
奥昔布宁 ^a	↑200%	谨慎联用，老年患者应避免联合用药。
索利那新 ^a	↑200%	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗，如需联用，建议索利那新的剂量应限制在 5mg qd。
托特罗定 ^a	↑	在 NMV-r 治疗结束后 3 天恢复原治疗。
硫酸镁 ^a (IV)	↔	可以联用。
美金刚 ^a	↔	可以联用。
溴吡斯的明 ^a	↔	可以联用。
非那雄胺 ^a	↑	可以联用。
毛果芸香碱 ^a	↔	可以联用。
钙补充剂 ^a	↔	可以联用。
富马酸亚铁 ^a 、硫酸亚铁 ^a 、补铁剂 ^a	↔	可以联用。
叶酸 ^a 、碘 ^a 、钾 ^a 、锌 ^a	↔	可以联用。
复合维生素 ^a 、烟酰胺 ^a 、维生素 A ^a 、维生素 (B1、B2、B3、B6、B7、B12) ^a 、维生素 C ^a 、维生素 (D2、D3) ^a 、维生素 E ^a 、维生素 K ^a	↔	可以联用。

备注：a 本次更新指引新增的品种

颜色说明

- 禁用
- 潜在临床意义上的相互作用可能需要额外监测、改变药物剂量或安排管理时间。
- 潜在的相互作用可能会弱化强度。不需要额外的行动/监测或剂量调整。
- 未达到预期的临床意义的相互作用。

图例

- ↑ 潜在提高联用药品的暴露量
- ↓ 潜在减少联用药品的暴露量
- ↔ 无明显效果
- D 潜在降低 NMV-r 的暴露量
- E 潜在升高 NMV-r 的暴露量

参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus Disease (Covid-19) Situation Dashboard [EB/OL]. (2022-12-02)/[2022-12-02]. <https://covid19.who.int>.
- [2] World Health Organization. Tracking Sars-Cov-2 Variants [EB/OL]. (2022-10-12)/[2022-11-29]. <https://www.who.int/zh/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- [3] Abdullah F, Myers J, Basu D, *et al*. Decreased Severity of Disease During the First Global Omicron Variant Covid-19 Outbreak in a Large Hospital in Tshwane, South Africa [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 116: 38-42.
- [4] Jassat W, Abdool Karim S S, Mudara C, *et al*. Clinical Severity of Covid-19 in Patients Admitted to Hospital During the Omicron Wave in South Africa: A Retrospective Observational Study [J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(7): e961-e969.
- [5] Maslo C, Friedland R, Toubkin M, *et al*. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the Covid-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves [J]. *Jama*, 2022, 327(6): 583-584.
- [6] Wolter N, Jassat W, Walaza S, *et al*. Early Assessment of the Clinical Severity of the Sars-Cov-2 Omicron Variant in South Africa: A Data Linkage Study [J]. *Lancet*, 2022, 399(10323): 437-446.
- [7] Ulloa A C, Buchan S A, Daneman N, *et al*. Estimates of Sars-Cov-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada [J]. *Jama*, 2022, 327(13): 1286-1288.
- [8] Nyberg T, Ferguson N M, Nash S G, *et al*. Comparative Analysis of the Risks of Hospitalisation and Death Associated with Sars-Cov-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) Variants in England: A Cohort Study [J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1303-1312.
- [9] Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, *et al*. Comparison of Patients Infected with Delta Versus Omicron Covid-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(6): 831-837.
- [10] Vanblargan L A, Errico J M, Halfmann P J, *et al*. An Infectious Sars-Cov-2 B.1.1.529 Omicron Virus Escapes Neutralization by Therapeutic Monoclonal Antibodies [J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 490-495.
- [11] Xie X, Y C, J W, *et al*. B.1.1.529 Escapes the Majority of Sars-Cov-2 Neutralizing Antibodies of Diverse Epitopes. *bioRxiv* 2021.12.07.470392 [Preprint]. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.470392>.
- [12] Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, *et al*. Reduced Neutralization of Sars-Cov-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *medRxiv* 2021.12.07.21267432 [Preprint]. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>.
- [13] 武瑞君, 魏巍, 桑晓冬, 等. 全球抗病毒药物研发进展与展望 [J]. *中国生物工程杂志*, 2022, 42(10): 125-132.
- [14] 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版) [EB/OL]. (2022-11-27)/[2022-12-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>.
- [15] 广东省药学会. 关于发布《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引》的通知 [EB/OL]. (2022-04-29)/[2022-11-29]. <http://sinopharmacy.com.cn/notification/2465.html>.
- [16] FDA. Coronavirus (Covid-19) Update: Fda Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of Covid-19 [EB/OL]. (2021-12-22)/[2022-12-02]. <https://www.fda.gov/news-events>

ts/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19.

[17] 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)/[2022-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220212085753142.html?type=pc&m>.

[18] 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.

[19] Pfizer. Pfizer Shares Top-Line Results from Phase 2/3 Epic-Pep Study of Paxlovid™ for Post-Exposure Prophylactic Use [EB/OL]. (2022-04-29)/[2022-12-02]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-top-line-results-phase-23-epic-pep-study>.

[20] Pfizer. Pfizer Reports Additional Data on Paxlovid™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. Fda [EB/OL]. (2022-06-14)/[2022-12-02]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>.

[21] Aggarwal N R, Molina K C, Beaty L E, *et al*. Real-world Use of Nirmatrelvir-Ritonavir in COVID-19 Outpatients During the Emergence of Omicron Variants BA.2/BA.2.12.1. *medRxiv* 2022.09.12.22279866 [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2022.09.12.22279866>.

[22] Schwartz K, J Wang M T, Langford B, *et al*. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir Use for Covid-19: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *medRxiv* 2022.11.03.22281881 [Preprint]. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281881>.

[23] Sun F, Lin Y, Wang X, *et al*. Paxlovid in Patients Who Are Immunocompromised and Hospitalised with Sars-Cov-2 Infection [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(9): 1279.

[24] Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of Covid-19. *medRxiv* 2022.11.03.22281783 [Preprint]. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783>.

[25] 奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书, 国药准字 HJ20220006. 核准日期: 2022年02月11日 [Z].

[26] FDA. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid [EB/OL]. (2022-09-30)/[2022-12-02]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

[27] National Institutes Of Health. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2022-12-01)/[2022-12-02]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

[28] World Health Organization. Therapeutics and Covid-19: Living Guideline [EB/OL]. (2022-09-16)/[2022-12-02]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>.

[29] National Pharmaceutical Regulatory Agency Ministry of Health Malaysia. Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid): Risk of Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions Interim [EB/OL]. (2022-10-05)/[2022-12-02]. <https://bit.ly/3yAeFsN>.

[30] 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.

- [31] Lingscheid T, Kinzig M, Krüger A, *et al.* Pharmacokinetics of Nirmatrelvir and Ritonavir in Covid-19 Patients with End-Stage Renal Disease on Intermittent Hemodialysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11): e0122922.
- [32] 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): 447-449.
- [33] Badri P, Dutta S, Coakley E, *et al.* Pharmacokinetics and Dose Recommendations for Cyclosporine and Tacrolimus When Coadministered with Abt-450, Ombitasvir, and Dasabuvir [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(5): 1313-1322.
- [34] Lange N W, Salerno D M, Jennings D L, *et al.* Nirmatrelvir/Ritonavir Use: Managing Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Transplant Immunosuppressants [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(7): 1925-1926.
- [35] Liverpool Drug Interactions Group. Crushing Nirmatrelvir and Ritonavir Tablets [EB/OL]. (2022-09-28)/[2022-12-02]. https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing_resources.
- [36] FDA. Covid-19 Rebound after Paxlovid Treatment [EB/OL]. (2022-05-24)/[2022-12-02]. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00467.asp>.
- [37] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准阿兹夫定片上市 [EB/OL]. (2022-07-21)/[2022-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210721142223181.html>.
- [38] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准河南真实生物科技有限公司阿兹夫定片增加新冠肺炎治疗适应症注册申请 [EB/OL]. (2022-07-25)/[2022-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220725165620176.html>.
- [39] 医政医管局. 关于将阿兹夫定片纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案的通知 [EB/OL]. (2022-08-09)/[2022-12-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202208/33e3ff4308b4446796c3f315601d436f.shtml>.
- [40] Yu B, Chang J. Azvudine (Fnc): A Promising Clinical Candidate for Covid-19 Treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 236.
- [41] 阿兹夫定说明书, 国药准字 H20210035. 核准日期: 2022 年 07 月 25 日 [Z].
- [42] Ren Z, Luo H, Yu Z, *et al.* A Randomized, Open-Label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common Covid-19, a Pilot Study [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(19): e2001435.
- [43] Zhang J L, Li Y H, Wang L L, *et al.* Azvudine Is a Thymus-Homing Anti-Sars-Cov-2 Drug Effective in Treating Covid-19 Patients [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 414.
- [44] 安巴韦单抗注射液说明书, 国药准字 S2021050. 核准日期: 2021 年 12 月 8 日 [Z].
- [45] 罗米司韦单抗注射液说明书, 国药准字 S2021051. 核准日期: 2021 年 12 月 8 日 [Z].
- [46] 国家药监局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(Brii-196)及罗米司韦单抗注射液(Brii-198)注册申请 [EB/OL]. (2021-12-08)/[2022-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html>.
- [47] 腾盛博药. 腾盛博药向美国 fda 提交其单克隆抗体联合疗法紧急使用授权申请, 用于临床进展为重度疾病高风险的 covid-19 门诊患者的治疗 [EB/OL]. (2021-10-09)/[2

022-12-02]. <https://cn.briibio.com/news-detail.php?id=372#news>.

[48] Ju B, Zhang Q, Ge J, *et al.* Human Neutralizing Antibodies Elicited by Sars-Cov-2 Infection [J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115-119.

[49] 单思思, 王若珂, 张绮, 等. 安巴韦单抗注射液 (Brii-196) 及罗米司韦单抗注射液 (Brii-198) ——中国首个自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物 [J]. *中国医药导刊*, 2022, 24(01): 2-8.

[50] Hoy S M. Amubarvimab/Romlusevimab: First Approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1327-1331.

[51] Efficacy and Safety of Two Neutralising Monoclonal Antibody Therapies, Sotrovimab and Brii-196 Plus Brii-198, for Adults Hospitalised with Covid-19 (Tico): A Randomised Controlled Trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5): 622-635.

[52] Ji Y, Zhang Q, Cheng L, *et al.* Preclinical Characterization of Amubarvimab and Romlusevimab, a Pair of Non-Competing Neutralizing Monoclonal Antibody Cocktail, against Sars-Cov-2 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 980435.

[53] Wang R, Zhang Q, Zhang R, *et al.* Sars-Cov-2 Omicron Variants Reduce Antibody Neutralization and Acquire Usage of Mouse Ace2 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 854952.

[54] Liu L, Iketani S, Guo Y, *et al.* Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of Sars-Cov-2 [J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 676-681.

[55] Hao X, Zhang Z, Ma J, *et al.* Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blind Phase 1 Studies of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Brii-196 and Brii-198, Sars-Cov-2 Spike-Targeting Monoclonal Antibodies with an Extended Half-Life in Healthy Adults [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 983505.

[56] 王月, 李策生, 杨晓明. Covid-19 患者恢复期血浆在 covid-19 治疗中的应用 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(05): 607-611.

[57] 宋美华, 张婷玉, 葛子若, 等. 静注新型冠状病毒肺炎人免疫球蛋白(Ph4)治疗新型冠状病毒肺炎的疗效观察 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(10): 905-909.

[58] 毛毅, 余荷, 梁宗安, 等. 静脉滴注 covid-19 人免疫球蛋白治疗新型冠状病毒肺炎一例 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*: 1-5.

[59] Cheng Y, Wong R, Soo Y O, *et al.* Use of Convalescent Plasma Therapy in SARS Patients in Hong Kong [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24(1): 44-46.

[60] Ko J H, Seok H, Cho S Y, *et al.* Challenges of Convalescent Plasma Infusion Therapy in Middle East Respiratory Coronavirus Infection: A Single Centre Experience [J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(7): 617-622.

[61] Hung I F, To K K, Lee C K, *et al.* Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients with Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 447-456.

[62] Joyner M J, Wright R S, Fairweather D, *et al.* Early Safety Indicators of Covid-19 Convalescent Plasma in 5000 Patients [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4791-4797.

[63] Joyner M J, Bruno K A, Klassen S A, *et al.* Safety Update: Covid-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(9): 1888-1897.

[64] FDA. EUA of Covid-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Covid-19 in Hospitalized Patients: Fact Sheet for Health Care Providers [EB/OL]. (2021-12-28)/[2022

- 12-02]. <https://www.fda.gov/media/141478/download>.
- [65] Convalescent Plasma in Patients Admitted to Hospital with Covid-19 (Recovery): A Randomised Controlled, Open-Label, Platform Trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2049-2059.
- [66] Bégin P, Callum J, Jamula E, *et al.* Convalescent Plasma for Hospitalized Patients with Covid-19: An Open-Label, Randomized Controlled Trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 2012-2024.
- [67] Estcourt L J, Turgeon A F, Mcquilten Z K, *et al.* Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients with Covid-19: A Randomized Clinical Trial [J]. *Jama*, 2021, 326(17): 1690-1702.
- [68] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制医疗救治组. 关于印发新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案（试行第三版）的通知 [EB/OL]. (2021-10-27)/[2022-12-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202110/5d5ec01df5d54dbe9980434967225322.shtml>.
- [69] National Institutes Of Health. Covid-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. (2022-04-01)/[2022-12-02]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [70] Hanna N, Hanna M, Sharma S. Is Pregnancy an Immunological Contributor to Severe or Controlled Covid-19 Disease? [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(5): e133-137.
- [71] Moura L W, Liao A W, Negrini R, *et al.* The Use of Convalescent Plasma Therapy in the Management of a Pregnant Woman with Covid-19: A Case Report [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2022, 20: eRC6550.
- [72] Franchini M, Prefumo F, Grisolia G, *et al.* Convalescent Plasma for Pregnant Women with Covid-19: A Systematic Literature Review [J]. *Viruses*, 2021, 13(7).
- [73] Ren W, Wu S, Wu Y, *et al.* Microrna-196a/-196b Regulate the Progression of Hepatocellular Carcinoma through Modulating the Jak/Stat Pathway Via Targeting Socs2 [J]. *Cell death & disease*, 2019, 10(5): 333.
- [74] University Of Liverpool. Liverpool Covid-19 Interactions [EB/OL]. (2022-09.07)/[2022-12-02]. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

起草专家组

顾问：（以姓氏拼音为序）：

陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
田琳	中山大学附属第五医院	主任药师、副院长
伍俊妍	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
吴琳	广州市第一人民医院	主任药师
吴新荣	南部战区总医院	主任药师
杨敏	广东省人民医院	主任药师
邹尚荣	广州医科大学附属市八医院	主任药师、副院长
郑志华	广东省药学会	副理事长兼秘书长、主任药师

执笔：

陈艳芳	广州医科大学附属市八医院	副主任药师
邓西龙	广州医科大学附属市八医院	主任医师
简凤璧	广州医科大学附属市八医院	主管药师

成员（以姓氏拼音为序）：

蔡德	汕头大学医学院第一附属医院	副主任药师
蔡庆群	广州中医药大学第一附属医院	副主任中药师
常惠礼	清远市人民医院	主任药师
陈吉生	广东药科大学附属第一医院	主任药师
陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师
陈文瑛	南方医科大学第三附属医院	主任药师
何艳玲	广州市妇女儿童医疗中心	主任药师
黄红兵	中山大学肿瘤防治中心	主任药师
黄际薇	中山大学附属第三医院	副主任药师
季波	南部战区总医院	主任药师
简晓顺	广州医科大学附属肿瘤医院	主任药师
金伟军	暨南大学附属第一医院	副主任药师
赖伟华	广东省人民医院	主任药师
黎小妍	中山大学附属第六医院	主任药师

黎月玲	广州市红十字会医院	主任药师
李国成	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
李健	南部战区总医院	主任医师
李丽明	广州医科大学附属中医医院	主任中药师
李亦蕾	南方医科大学南方医院	主任药师
李咏梅	广州医科大学附属第五医院	主任药师
梁嘉碧	中山大学附属第五医院	副主任药师
刘锐锋	中山市人民医院	主任药师
刘韬	中山大学肿瘤防治中心	主任药师
罗文基	中山大学附属第五医院	副主任药师
梅清华	广东省第二人民医院	主任药师
莫国栋	中山市第二人民医院	主任药师
彭晓青	广州市第一人民医院	主任药师
邱凯锋	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
尚德为	广州医科大学附属脑科医院	主任药师
司徒冰	广州医科大学附属第三医院	主任药师
唐洪梅	广州中医药大学第一附属医院	主任中药师
陶涛	广州市胸科医院	主任药师
汪明	广州医科大学附属市八医院	主管药师
王景浩	暨南大学附属第一医院	主任药师
王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
王燕	广州市第一人民医院	主任医师
王勇	南方医科大学珠江医院	主任药师
王勇	广东省药学会	学术部主任
魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师
温预关	广州医科大学附属脑科医院	主任药师
吴红卫	广东药科大学附属第一医院	主任药师
伍炜培	江门市中心医院	副主任药师
严鹏科	广州医科大学附属第三医院	主任药师
杨晨	南部战区总医院	副主任药师
喻珊珊	南方医科大学珠江医院	副主任药师
曾泗宇	广东省第二人民医院	副主任药师

曾英彤	广东省人民医院	主任药师
张婧	广州医科大学附属市八医院	主管药师
张述耀	广州市红十字会医院	主任药师
郑锦坤	粤北人民医院	主任药师
钟洪兰	广州市胸科医院	主任药师
周本杰	中山大学附属第七医院	主任药师
周花萍	广州医科大学附属市八医院	主管药师

秘书:

李亚男	中山大学附属第五医院	主管药师
洪晔	广州医科大学附属市八医院	药师
林裕英	广东省药学会	中药师

