

在老龄新型冠状病毒感染患者使用 奈玛特韦/利托那韦临床分析

邓 星^{1,2}, 罗 怡^{1,3}, 赵含之^{1,3}, 刘立柏¹, 焦文文¹, 赵 媛^{1*}

¹陕西省人民医院老年病院, 陕西 西安

²西藏民族大学医学院, 陕西 咸阳

³西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月27日

摘 要

目的: 总结奈玛特韦/利托那韦(商品名Paxlovid)在老龄新型冠状病毒感染患者中的临床疗效及不良反应。
方法: 选取在2022年12月至2023年1月陕西省人民医院老年科因新型冠状病毒感染住院使用奈玛特韦/利托那韦治疗的25例高龄患者的病例资料, 分析药物疗效及临床不良反应等情况。结果: 25例患者平均核酸转阴时间16天, 24例患者好转后出院, 1例死亡。结论: 奈玛特韦/利托那韦在老龄新型冠状病毒感染患者中具有安全性和有效性。

关键词

高龄, 新型冠状病毒感染, 奈玛特韦, 利托那韦

Clinical Analysis of Nirmatrelvir/Ritonavir in Elderly Patients with COVID-19

Xing Deng^{1,2}, Yi Luo^{1,3}, Hanzhi Zhao^{1,3}, Libo Liu¹, Wenwen Jiao¹, Yuan Zhao^{1*}

¹Department of Geriatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

²Medical School, Xizang Minzu University, Xianyang Shaanxi

³Department of Graduate Work, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

Objective: To summarize the clinical efficacy and adverse reactions of nirmatrelvir/ritonavir (trade

*通讯作者。

文章引用: 邓星, 罗怡, 赵含之, 刘立柏, 焦文文, 赵媛. 在老龄新型冠状病毒感染患者使用奈玛特韦/利托那韦临床分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19980-19986. DOI: 10.12677/acm.2023.13122814

name Paxlovid) in elderly patients with COVID-19 infection. **Methods:** 25 elderly patients hospitalized with COVID-19 infection in the Department of Geriatrics of Shaanxi Provincial People's Hospital were selected and treated with nirmatrelvir/ritonavir from December 2022 to January 2023. The clinical adverse reactions and efficacy were analyzed. The average time of the nucleic acid to turn negative in 25 patients was 16 days, 24 patients were improved and discharged, and 1 patient died. **Conclusion:** Nirmatrelvir/ritonavir is a safe and effective therapy in elderly patients with COVID-19 infection.

Keywords

The Elderly, COVID-19 Infection, Nirmatrelvir, Ritonavir

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2022 年底新冠疫情全面放开以来, 居民新型冠状病毒的感染率上升, 截至 2023 年 1 月初, 全国因新型冠状病毒感染住院达 162.5 万人。老龄人群基础疾病多, 免疫力低下, 疫苗全程接种率虽高达 86.42% (截至 2022 年 11 月底), 但感染新型冠状病毒的风险仍较其他年龄段人群高, 是新冠重症感染的高危人群。截至 2023 年 1 月 5 日, 我国新冠重症患者高达 12.5 万人, 其中老年人患重症占比高达 89.6%, 且病死率高, 严重威胁到老龄人群的健康及生命安全[1]。奈玛特韦/利托那韦是一种治疗新型冠状病毒感染的新型小分子药物, 用于治疗 5 天内轻中型且伴有进展为重症高风险因素的成年患者[2] [3], 可将死亡率或住院率降低约 67% [4] [5]。为探究奈玛特韦/利托那韦在老龄人群中的疗效及药物不良反应, 选取陕西省人民医院老年病院 2022 年 12 月至 2023 年 1 月收治的使用奈玛特韦/利托那韦治疗的 25 例新型冠状病毒感染的高龄患者的病例资料, 分析临床疗效及不良反应。

2. 研究对象与方法

2.1. 对象

选取陕西省人民医院老年病院 2022 年 12 月至 2023 年 1 月收治的使用奈玛特韦/利托那韦治疗的 25 例新型冠状病毒感染高龄患者的病例资料。选取标准: 1) 年龄 ≥ 80 岁。2) 未服用其他抗病毒药物。

2.2. 方法

2.2.1. 资料收集

共选取 25 例使用奈玛特韦/利托那韦治疗新冠病毒感染高龄患者, 收集患者以下数据: 年龄, 性别, 体重指数, 合并疾病(慢性肺部疾病, 糖尿病, 心血管疾病, 慢性肾脏疾病, 肝脏疾病), 感染初期的临床表现(发热、咳嗽、咳痰等), 新冠感染的诊断及分型, 使用奈玛特韦/利托那韦前后血常规、肝肾功能、血气分析、C 反应蛋白(C-Reaction Protein, CRP)、白介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、心肌损伤标志物检查结果, 影像学检查(胸部 CT), 以及开始使用奈玛特韦/利托那韦的时间、剂量、新冠核酸结果转阴时间及用药期间不良反应, 出院结局(好转: 核酸结果阴性、临床症状好转; 未好转: 包括病情恶化和死亡)。

2.2.2. 奈玛特韦/利托那韦疗法

按照药品说明书使用, 奈玛特韦 300 mg (150 × 2 片) + 利托那韦 100 mg (100 mg × 1 片)口服 q12h 连续 5 d。对于有肾脏疾病患者, 依据其估算肾小球滤过率调整剂量, 60 ml/min ≤ eGFR < 90 ml/min, 无需调整剂量, 30 ml/min ≤ eGFR < 60 ml/min, 奈玛特韦减至 150 mg, 利托那韦剂量不变, 并观察用药期间有无出现药品不良反应。

2.2.3. 统计学处理

应用 SPSS26.0 软件进行数据处理和分析。对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用配对样本 t 检验; 不符合正态分布者采用非参数检验。 $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

共选取 25 例高龄患者, 其中男 18 人, 女 7 人, 平均年龄 85.6 ± 5.5 岁、平均 BMI: 22.1 ± 2.2 kg/m², 所有患者均患有一种及以上基础疾病: 心血管疾病(18/25)、糖尿病(10/25)、慢性肾脏疾病(6/25)、慢性肝脏疾病(1/25)、慢性肺部疾病(1/25), 其中同时合并 2 种基础疾病的患者 4 例, 同时合并 3 种基础疾病的患者 7 例。25 例患者均出现咳嗽咳痰症状, 且 20 例出现发热(均为低、中热)。

3.2. 实验室检查

所有患者治疗前后的血常规、CRP、IL-6、肝功能、肾功能、血气分析、心损标志物等进行比较。IL-6 治疗前平均值为(39.41 ± 34.45) pg/ml, 治疗后平均值为(10.11 ± 8.18) pg/ml; CRP 治疗前平均值为(30.61 ± 27.28) mg/L, 治疗后平均值为(14.35 ± 12.84) mg/L, 这两项炎症指标治疗后水平较治疗前显著下降, ($p < 0.05$) (表 1)。其余指标: 谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、肌酐及尿素治疗前后无统计学差异($p > 0.05$) (表 2)。

Table 1. Results of blood routine examination and inflammatory indicators before and after treatment in patients with COVID-19

表 1. 新型冠状病毒感染患者治疗前后血常规及炎症指标检查结果

血液学检查项目							
	WBC (*10 ⁹ /L)	NEUT (*10 ⁹ /L)	LYMT (*10 ⁹ /L)	HB (g/L)	PLT (*10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/ml)
治疗前	5.76 ± 1.52	4.47 ± 1.72	0.89 ± 0.3	121.12 ± 13.13	178.36 ± 47.14	30.61 ± 27.28	39.41 ± 34.45
治疗后	6.1 ± 1.57	4.88 ± 1.45	1.1 ± 0.4	122.48 ± 12.44	185.36 ± 51.78	14.35 ± 12.84	10.11 ± 8.18
参考区间	4~10	1.8~6.3	1.1~3.2	130~175	125~350	0~10	0~10
p 值	0.384	0.330	0.103	0.460	0.067	0.001*	0.018*

注: WBC 为白细胞计数, NEUT 为中性粒细胞绝对值, LYMT 为淋巴细胞绝对值, HB 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, CRP 为 C 反应蛋白, IL-6 为白介素-6。* $p < 0.05$, 代表有统计学差异。

Table 2. Results of liver and kidney function tests before and after treatment in patients with COVID-19

表 2. 新型冠状病毒感染患者治疗前后肝肾功检查结果

血液学检查项目						
	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (umol/L)	ALB (g/L)	Cr (umol/L)	UREA (umol/L)
治疗前	31.12 ± 30.08	34.96 ± 24.42	8.87 ± 3.63	34.62 ± 3.23	140.05 ± 254.68	7.15 ± 3.25
治疗后	26.32 ± 16.41	29.16 ± 11.95	7.44 ± 5.67	36.49 ± 4.12	117.71 ± 135.47	5.85 ± 2.76

Continued

参考区间	9~50	15~40	0~23	40~55	53~123	2.86~8.20
<i>p</i> 值	0.484	0.297	0.24	0.06	0.326	0.08

注: ALT 为谷丙转氨酶, AST 为谷草转氨酶, TBIL 为总胆红素, Cr 为肌酐, UREA 为尿素, * $p < 0.05$, 代表有统计学差异。

NT-pro-BNP 治疗前平均水平(1647.84 ± 486.84) ng/ml, 治疗明显下降, 至(1213.44 ± 565.92) ng/ml, 氧分压治疗前(76.96 ± 5.8) mmHg, 治疗后上升, 至(85.6 ± 3.89) mmHg, 有统计学差异(表 3), 高敏肌钙蛋白 T、肌红蛋白、二氧化碳分压治疗前后无统计学差异(表 3)。

Table 3. Markers of heart failure, myocardial injury and blood gas analysis before and after treatment in patients with COVID-19
表 3. 新型冠状病毒感染患者治疗前后心衰、心肌损伤标志物及血气分析检查结果

血液学检查项目					
	NT-pro-BNP (ng/ml)	TNT (ng/ml)	MYO (ng/ml)	氧分压(mmHg)	二氧化碳分压(mmHg)
治疗前	1647.84 ± 486.84	0.022 ± 0.027	59.68 ± 25.69	76.96 ± 5.8	37.96 ± 3.97
治疗后	1213.44 ± 565.92	0.030 ± 0.065	54.76 ± 17.6	85.6 ± 3.89	37.84 ± 3.72
参考区间	<450	<0.014	28~72	81~100	35~45
<i>p</i> 值	0.001*	0.424	0.198	0.001*	0.902

注: NT-pro-BNP 为 N 端脑钠肽前体, TNT 为高敏肌钙蛋白 T, MYO 为肌红蛋白, * $p < 0.05$, 代表有统计学差异。

3.3. 影像学变化

18 例患者胸部 CT 示: 双侧肺野透光度正常, 肺纹理增重, 多发斑片状磨玻璃密度影, 部分界欠清, 双侧肺门不大; 7 例患者胸部 CT 示: 双侧肺野透光度减低, 肺纹理增重、紊乱, 双肺见多发片絮及斑片状密度增高影, 新增病灶增多, 界模糊, 双侧肺门饱满。治疗后所有患者胸部 CT 示: 病灶范围较前缩小, 密度减低, 边界趋于清晰。

3.4. 不良反应

Table 4. Adverse drug reactions after the use of nirmatrelvir/ritonavir
表 4. 奈玛特韦/利托那韦使用后的药物不良反应

用药期间不良反应		
	不良反应	例数
消化道症状	腹泻 反酸烧心	0
	腹部不适	4
	食欲减退	8
	恶心	4
	呕吐	1
	口干	1
	口苦	0
神经系统症状	头晕	1
	头痛	1
	味觉消失	0
呼吸道症状	咽痛	1
	咽痒	2

Continued

肾脏损伤	0
尿酸升高	1
肌痛	0
皮疹	0

25 例患者中 15 例发生不良反应。15 例患者中, 出现消化道症状者 10 例(症状表现为腹部不适者 4 例、恶心者 4 例、食欲减退者 8 例、呕吐者 1 例、口干者 1 例, 其中 4 例同时出现腹部不适、恶心、食欲减退), 神经系统症状者 2 例(头晕 1 例、头痛 1 例), 呼吸道症状者 2 例(同时出现咽痒和咽痛 1 例, 咽痒 1 例), 血尿酸升高 1 例。各系统不良反应具体情况见表 4。无一例出现严重药物不良反应。

3.5. 出院结果

25 例患者平均核酸转阴时间 16 天, 24 例患者好转出院, 1 例死亡。

4. 讨论

我国已进入老龄化社会, 65 岁及以上人口为 19,064 万人, 占全国总人数的 13.5%。中国老龄人口疫苗接种率虽高, 但老年人群感染重症新冠机率极高, 严重危害老龄人群的生命健康, 急需有效的治疗方案。奈玛特韦/利托那韦作为治疗新冠感染的一种新型小分子药, 研究表明, 对具有重症高危因素(高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等)的患者, 相较于安慰剂组其预防重症的有效性高达 89% [6], 能够有效降低高危人群的重症发生率[7]。然而, 尚缺乏奈玛特韦/利托那韦在中国高龄人群感染新冠的临床数据。因此, 我们分析了奈玛特韦/利托那韦在高龄轻型、中型新冠感染患者中的安全性及疗效, 为新冠感染治疗提供理论临床依据。

3C-样蛋白酶在新冠病毒复制的过程中起着重要的作用, 奈玛特韦是一种新冠病毒 3C-样蛋白酶的拟肽类抑制剂, 抑制 3C-样蛋白酶从而阻止病毒复制, 其与 CYP3A4 强效抑制剂利托那韦联用[8] [9], 减缓了奈玛特韦的代谢, 提高血浆浓度, 更好地发挥了抗病毒作用[10] [11]。研究表明, 奈玛特韦/利托那韦对降低患者住院率和死亡率方面有效, 并将死亡率或住院率降低约 67% [12] [13]。

25 例患者研究结果显示, ① 奈玛特韦/利托那韦能够明显改善高龄患者临床症状。发热、咳嗽、咳痰是患者感染新冠的最初症状, 经过治疗后症状均好转。② 实验室检查结果。有研究表明 IL-6、CRP 水平与疾病严重程度进展性有显著相关性[14] [15], 本研究治疗后 IL-6、CRP 水平显著降低, 提示炎症的改善, 与文献报道一致。NT-pro-BNP 治疗后较前有所下降, 提示心衰较前有所改善。氧分压治疗后有所提升, 提示通气功能较前有所改善。

新型冠状病毒感染胸部典型 CT 示肺部磨玻璃影, 双肺渗出增多, 严重是出现“白肺”。所有患者治疗前胸部 CT 均存在病毒性肺炎征象(轻型 18 例, 中型 7 例), 使用奈玛特韦/利托那韦后复查胸部 CT 多数较前有所吸收。

有研究表明, 从诊断新冠到核酸转阴时间中位持续时间为 11 天[16]。随着年龄增加、白蛋白水平降低(小于 35.8 g/L), 病毒核酸转阴所需时间越长[17] [18]。本研究中平均核酸转阴时间为 16 日, 可能与本研究对象为老年人群, 与高龄、白蛋白水平低、机体免疫力低以及起始用药时间延迟有关。

奈玛特韦/利托那韦的不良反应包括: 腹泻、味觉倒错、消化不良、胃食管反流病、呕吐、肌痛、头晕、ALT 及 AST 升高。本研究所有患者均未出现严重药物不良反应, 主要不良反应集中在消化道, 表现为: 腹部不适、食欲减退、恶心、呕吐, 考虑是本研究人群是高龄患者, 其胃肠道功能随着年龄的增长逐步减退, 不能耐受药物对胃肠道的刺激所致。使用奈玛特韦/利托那韦后, 所有病例中, 24 人均好转

出院, 仅 1 例患者于核酸转阴后 5 日因急性冠脉综合征合并心功能不全死亡。进一步证实了其疗效, 降低了死亡率, 预后良好。

5. 结论

本研究中在高龄患者服用奈玛特韦/利托那韦后, 临床症状得以改善, 且未出现严重不良事件, 证实奈玛特韦/利托那韦对于高龄患者有安全性和有效性。但本研究也存在一定局限性, 样本量较小, 无随机对照组, 在以后的临床实践中, 需不断扩大样本, 进一步评估奈玛特韦/利托那韦在高龄患者中的安全性和有效性。

基金项目

陕西省自然科学基金面上项目(2022JM-586)。

参考文献

- [1] Lazarus, J.V., Romero, D., Kopka, C.J., *et al.* (2022) A Multinational Delphi Consensus to End the COVID-19 Public Health Threat. *Nature*, **611**, 332-345. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(1): 1-11.
- [3] 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[J]. 名医, 2022(3): 1
- [4] Wen, W., Chen, C., Tang, J., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Three New Oral Antiviral Treatment (Molnupiravir, Fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: A Meta-Analysis. *Annals of Medicine*, **54**, 516-523. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>
- [5] Zheng, Q., Ma, P., Wang, M., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Paxlovid for COVID-19: A Meta-Analysis. *Journal of Infection*, **86**, 66-117. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.09.027>
- [6] (2021) Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
- [7] Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., *et al.* (2022) Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1397-1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
- [8] Marzi, M., Vakil, M.K., Bahmanyar, M., *et al.* (2022) Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and *in Silico* Study. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 7341493. <https://doi.org/10.1155/2022/7341493>
- [9] Devries, M., Mohamed, A.S., Prescott, R.A., *et al.* (2021) A Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Antivirals Characterizes 3CL^{pro} Inhibitor PF-00835231 as a Potential New Treatment for COVID-19. *Journal of Virology*, **95**, e01819-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01819-20>
- [10] Zhang, L., Lin, D., Sun, X., *et al.* (2020) Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease Provides a Basis for Design of Improved α -Ketoamide Inhibitors. *Science*, **368**, 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- [11] Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., *et al.* (2022) Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1397-1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
- [12] Yip, T.C., Lui, G.C., Lai, M.S., *et al.* (2023) Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, **76**, e26-e33. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac687>
- [13] Najjar-Debbiny, R., Gronich, N., Weber, G., *et al.* (2023) Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **76**, e342-e349. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac443>
- [14] Gong, J., Dong, H., Xia, Q.S., *et al.* (2020) Correlation Analysis between Disease Severity and Inflammation-Related Parameters in Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 963. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05681-5>
- [15] Sayah, W., Berkane, I., Guermache, I., *et al.* (2021) Interleukin-6, Procalcitonin and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Potential Immune-Inflammatory Parameters to Identify Severe and Fatal Forms of COVID-19. *Cytokine*, **141**, Article ID: 155428. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155428>

-
- [16] Li, T.Z., Cao, Z.H., Chen, Y., *et al.* (2021) Duration of SARS-CoV-2 RNA Shedding and Factors Associated with Prolonged Viral Shedding in Patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, **93**, 506-512. <https://doi.org/10.1002/jmv.26280>
- [17] Zhang, Q., Feng, Z., Hao, Y., *et al.* (2023) Dynamic Changes of ORF1ab and N Gene Ct Values in COVID-19 Omicron Inpatients of Different Age Groups—Beijing Municipality, China, November-December 2022. *China CDC Weekly*, **5**, 180-183. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2023.030>
- [18] Liu, G., Zhang, B., Zhang, S., *et al.* (2021) LDH, CRP and ALB Predict Nucleic Acid Turn Negative within 14 Days in Symptomatic Patients with COVID-19. *Scottish Medical Journal*, **66**, 108-114. <https://doi.org/10.1177/0036933021994243>