

【新冠肺炎治疗药物临床评价】

新型冠状病毒肺炎患者使用阿兹夫定的合理性及安全性分析

陈 龙¹, 刘明佳², 罗 旋³, 刘恩泽³, 丁楠楠^{1*}

1. 湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院 药学部, 湖北 襄阳 441021

2. 湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院 输血科, 湖北 襄阳 441021

3. 宜城市人民医院 药剂科, 湖北 宜城 441400

摘要: 目的 分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)住院患者阿兹夫定片的使用合理性及不良事件发生情况,为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究方法,对襄阳市中心医院2022年11月1日—2022年12月31日因COVID-19住院且使用阿兹夫定片的患者进行全样本点评,从药物适应证、用法用量、给药时机、用药疗程、联合用药等方面评价用药合理性,同时考察用药后不良事件发生率,评估用药安全性。结果 使用阿兹夫定片的患者共计284例,其中122例用药不合理,不合理率42.96%。不合理用药共发生179例次,适应证不适宜74例次(26.06%),用法用量不适宜70例次(24.65%),联合用药不适宜24例次(8.45%)。使用阿兹夫定片患者中77例(27.11%)在用药后共发生151项不良事件,其中血小板计数改变、乳酸升高、总胆汁酸升高及胃肠不适最常见。点评结果为“不合理”的病例不良事件发生率(35.25%)显著高于点评结果为“合理”的病例(20.99%)。结论 阿兹夫定片临床用药存在不合理情况,且不合理用药与患者住院期间不良事件的发生密切相关,临床应用时应加强监管和干预,促进临床合理用药,保障患者用药安全。

关键词: 阿兹夫定片; 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; 合理用药; 用药安全性; 不良反应**中图分类号:** R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)10-2201-07**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.018

Rationality and safety of Azvudine Tablets in patients with COVID-19

CHEN Long¹, LIU Mingjia², LUO Xuan³, LIU Enze³, DING Nannan¹

1. Department of Pharmacy, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, China

2. Department of Blood Transfusion, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, China

3. Department of Pharmacy, Yicheng People's Hospital, Yicheng 441400, China

Abstract: Objective To analyze the clinical application rationality and adverse reactions of Azvudine Tablets in hospitalized patients with COVID-19 and to provide references for the rational drug use. **Methods** Data of the cases using Azvudine Tablets in Xiangyang Central Hospital from November 1, 2022 to December 31, 2022 were retrospectively collected and analyzed, in terms of indication, dosage and usage, medication timing, medication course, and combination of drugs. At the same time, the incidence of adverse reactions after drug use were investigated, in order to evaluate medication safety. **Results** There were a total of 284 cases using Azvudine Tablets among which 122 cases used unreasonably, with an unreasonable rate of 42.96%. There were totally 179 cases of unreasonable use of Azvudine Tablets including 74 cases (26.06%) of inappropriate indications, 70 cases (24.65%) of improper usage and dosage, and 24 cases (8.45%) of improper combination. A total of 151 adverse reactions occurred after Azvudine Tablets treatment for 77 patients (27.11%), of which platelet count change, lactic acid increase, total bile acid increase and gastrointestinal discomfort were the most common. And the incidence of adverse reactions (35.25%) of cases with "unreasonable"

收稿日期: 2023-06-24**基金项目:** 湖北省卫健委2018—2019年中医药科研项目(青年人才项目)(ZY2019Q013);襄阳市2021年度医疗卫生领域科技计划项目(2021ZD05)**第一作者:** 陈 龙,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: chenlong2435@163.com***通信作者:** 丁楠楠,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学。E-mail: dd1mol@163.com

results was significantly higher than that with "reasonable" results (20.99%). **Conclusion** There were unreasonable use of Azvudine Tablets in clinic, which were closely related to the occurrence of adverse reactions, and need to be intervened in order to promote rational drug use and ensure drug safety of patients.

Key words: Azvudine Tablets; SARS-CoV-2 infection; COVID-19; rational drug use; drug safety; adverse reactions

截至2022年12月底,全球累计新型冠状病毒肺炎(COVID-19)确诊病例超6.6亿^[1]。中国疾病预防控制中心于2023年1月25日发布的全国COVID-19疫情情况^[2]显示,我国2022年底的疫情在12月下旬达到高峰,其后不断下降,门(急)诊人数、在院重症人数、在院死亡人数均呈现下降趋势,至2023年1月下旬全国整体疫情已降低至较低水平,医疗救治压力进一步放缓。在疫情流行期间,一些治疗COVID-19的药物陆续应用于临床,在疫情防控中发挥着积极作用^[3-4]。

阿兹夫定(azvudine)作为我国首个自主研发的小分子COVID-19治疗药物^[5],可靶向抑制逆转录酶,其首先于2021年7月国家药品监督管理局附条件批准其用于治疗高病毒载量的人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)感染者^[6]。2022年7月,阿兹夫定被国家药品监督管理局附条件批准用于治疗普通型(《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》改称“中型”)COVID-19^[6]。2022年8月,阿兹夫定纳入第九版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》^[7],并继续保留在《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》中^[8]。

据相关研究表明^[9],阿兹夫定可以加速轻、中型COVID-19患者体内病毒的清除及缩短核酸转阴时间,缩短中型感染患者临床症状时间。最新的真实世界研究也显示^[10],阿兹夫定可使COVID-19住院患者综合疾病进展风险降低57%,全因死亡风险降低74%。但随着该药物的广泛应用,不合理用药及不良事件时有发生,用药安全日益受到重视。故本研究对湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院2022年11月1日—2022年12月31日阿兹夫定片的使用情况进行回顾性分析,评价阿兹夫定临床用药合理性及安全性,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2022年11月1日—2022年12月31日襄阳市中心医院收治的住院期间使用阿兹夫定片(河南真实生物科技有限公司,批准文号:国药准字H20210035,规格:每片1 mg)的全部患者病历资料,对其临床使用情况进行回顾性调查分析。本研究

获得襄阳市中心医院伦理委员会的审核批准(编号:2023-016)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 符合以下所有要求患者纳入研究:入院前或住院期间确诊COVID-19,符合COVID-19诊断标准^[8];住院期间使用阿兹夫定片治疗。

1.2.3 排除标准 符合以下任意1项条件患者自动排除:住院时间 ≤ 3 d者;住院期间使用阿兹夫定片疗程 < 2 d者;不符合纳入标准者。

1.3 用药合理性评价

本研究依据《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[8]及药品说明书对使用阿兹夫定片的住院病例进行全样本点评,从药物适应证、用法用量、给药时机、用药疗程、联合用药等方面评价其用药合理性。

1.3.1 适应证 用于治疗中型(普通型)COVID-19的成年患者。

1.3.2 用法用量 空腹整片吞服,每次5 mg,每日1次,疗程至多不超过14 d。不建议在妊娠期和哺乳期使用,中重度肝、肾功能损伤患者慎用。

1.3.3 特殊人群用药 尚无儿童及妊娠期妇女使用阿兹夫定片的研究治疗,不推荐儿童及妊娠期妇女使用。老年人使用阿兹夫定片的安全性尚不明确,应慎用。

1.3.4 联合用药 阿兹夫定片可能与下列药物存在相互作用^[11],不建议联合用药,包括:地高辛,达比加群酯,秋水仙碱,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,葡萄柚汁及利福平、圣约翰草提取物等蛋白酶抑制剂。

1.4 统计学方法

采用Excel软件对数据进行汇总,计数资料以例数、例次、百分比表示。使用IBM SPSS 24软件对患者一般资料进行统计分析,符合正态分布变量的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,非正态分布变量计量资料用中位数(四分位数)描述。组间差异性比较时,正态分布的变量采用独立样本 t 检验,非正态分布的变量采用Mann-Whitney U检验。分类变量的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。所有检验均为双尾检

验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者一般资料

2022年11月1日—2022年12月31日在襄阳市中心医院治疗的 COVID-19 住院患者中, 共有 555 例患者使用阿兹夫定片, 依据纳入及排除标准, 共纳入 284 例患者进行研究。284 例患者男女比例为 1.73:1, 年龄中位数 63.5(52, 75) 岁, 年龄 16~95 岁。轻型患者年龄中位数 55(35.25, 68.75) 岁, 中型患者年龄中位数 63(51.5, 71.0) 岁, 重型和危重型患者年龄中位数 71(61, 80)。3 种分型患者年龄特征两两比较差异显著 ($P < 0.05, 0.001$)。重型和危重型患者中, 合并各基础疾病占比及肝、肾功能异常的占比均较中型及轻型显著增加, 说明基础疾病可能加重 COVID-19 患者的临床表现。入院时, 肝功能不全患者 33 例, 中、重度肾功能不全[慢性肾脏病(CKD)3、4、5 期, 估算的肾小球滤过率(eGFR) <

60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²]患者 97 例, 其中行透析治疗的患者 33 例, 见表 1。

2.2 阿兹夫定片不合理用药及不良事件

对 284 例患者阿兹夫定片的使用情况进行用药合理性评价, 同时记录每例患者在用药后发生的不良事件, 结果见表 2。共计 122 例(42.96%)患者发生 179 项不合理用药情况。在未排除其他合并用药影响的情况下, 共 77 例患者发生 151 项不良事件, 主要为头晕头痛、乏力、恶心呕吐、血液系统异常、肝功能异常、肾功能异常、消化系统反应及血糖升高等。出现的不良事件均为轻度, 无严重不良事件发生。共 19 例患者住院期间死亡, 均因基础疾病进展导致, 未发生与阿兹夫定片用药相关的死亡。不合理用药与用药安全性具有相关性, 用药不合理的患者中, 发生不良事件的患者为 43 例(35.25%), 显著大于用药合理的患者中发生不良事件的占比(34 例, 20.99%, $P = 0.007$)。

表 1 使用阿兹夫定片的 COVID-19 住院患者一般资料

Table 1 General information of COVID-19 patients using Azvudine Tablets

项目	n/例(占比/%)			
	总体 (n=284)	轻型 (n=32)	中型 (n=197)	重型/危重 型(n=55)
性别				
男	180(63.38)	19(59.38)	121(61.42)	40(72.73)
女	104(36.62)	13(40.63)	76(38.58)	15(27.27)
年龄				
<60 岁	122(42.96)	21(65.63)	88(44.67)	13(23.64)
≥60~<80 岁	120(42.25)	9(28.13)	87(44.16)	24(43.64)
≥80 岁	42(14.79)	2(6.25)	22(11.17)	18(32.73)
合并基础疾病种类				
高血压	145(51.06)	9(28.13)	103(52.28)	33(60.00)
冠状动脉粥样硬化性心脏病	61(21.48)	2(6.25)	44(22.34)	15(27.27)
心律失常或心房颤动	19(6.69)	2(6.25)	13(6.60)	4(7.27)
心力衰竭/肾功能不全	31(10.92)	0(0.00)	21(10.66)	10(18.18)
脑血管疾病	48(16.90)	2(6.25)	24(12.18)	22(40.00)
慢性呼吸系统疾病	51(17.96)	6(18.75)	32(16.24)	13(23.64)
糖尿病	54(19.01)	3(9.38)	35(17.77)	16(29.09)
肿瘤	29(10.21)	2(6.25)	19(9.64)	8(14.55)
不合并基础疾病	81(28.52)	15(46.88)	60(30.46)	6(10.91)
肝功能不全	33(11.62)	1(3.13)	24(12.18)	8(14.55)
中、重度肾功能不全				
CKD 3 期[30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ≤eGFR<60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²]	40(14.08)	3(9.38)	26(13.20)	11(20.00)
CKD 4 期[15 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ≤eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²]	13(4.58)	2(6.25)	6(3.05)	5(9.09)
CKD 5 期[eGFR<15 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²]	44(15.49)	4(12.50)	30(15.23)	10(18.18)
血液透析/腹膜透析	33(11.62)	4(12.50)	24(12.18)	5(9.09)

表2 使用阿兹夫定片的住院患者用药合理性评价及不良事件

Table 2 Evaluation on rationality and adverse reactions of Azvudine Tablets in patients

项目	n/例(占比/%)			
	总体(n=284)	轻型(n=32)	中型(n=197)	重型/危重型(n=55)
不合理用药情况	122(42.96)	25(78.13)	42(21.32)	55(100.00)
适应证不适宜	74(26.06)	19(59.38)	1(0.51)	54(98.18)
用法用量不适宜	70(24.65)	14(43.75)	34(17.26)	22(40.00)
给药时机	16(5.63)	6(18.75)	8(4.06)	2(3.64)
用药剂量	44(15.49)	11(34.38)	23(11.68)	10(18.18)
给药方式	16(5.63)	0(0.00)	5(2.54)	11(20.00)
给药频次	3(1.06)	3(9.38)	0(0.00)	0(0.00)
用药疗程	2(0.70)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.64)
联合用药不适宜	24(8.45)	2(6.25)	10(5.08)	12(21.82)
不良事件	77(27.11)	8(25.00)	38(19.29)	31(56.36)
头痛/头晕	6(2.11)	1(3.12)	4(2.03)	1(1.82)
乏力/肌肉酸痛	3(1.06)	0(0.00)	2(1.02)	1(1.82)
烦躁/失眠	2(0.70)	1(3.13)	0(0.00)	1(1.82)
血清乳酸升高	17(5.99)	1(3.13)	3(1.52)	13(23.64)
血清总胆汁酸升高	12(4.23)	0(0.00)	4(2.03)	8(14.55)
血清丙氨酸氨基转移酶升高	8(2.82)	1(3.13)	5(2.54)	2(3.64)
血清天冬氨酸氨基转移酶升高	9(3.17)	1(3.13)	4(2.03)	4(7.27)
血清γ-谷氨酰转移酶升高	7(2.46)	1(3.13)	3(1.52)	3(5.45)
血清碱性磷酸酶升高	4(1.41)	1(3.13)	1(0.51)	2(3.64)
血清总胆红素升高	2(0.70)	0(0.00)	2(1.02)	0(0.00)
白细胞计数升高	5(1.76)	1(3.13)	2(1.02)	2(3.64)
中性粒细胞计数升高	5(1.76)	1(3.13)	2(1.02)	2(3.64)
血小板计数升高/降低	26(9.15)	1(3.13)	13(6.60)	12(21.82)
血糖升高	7(2.46)	0(0.00)	3(1.52)	4(7.27)
血钾升高/降低	3(1.06)	1(3.13)	2(1.02)	0(0.00)
恶心/呕吐	5(1.76)	2(6.25)	2(1.02)	1(1.82)
胃肠不适	12(4.23)	2(6.25)	5(2.54)	5(9.09)
消化道出血/黑便	1(0.35)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
腹泻	4(1.41)	1(3.13)	3(1.52)	0(0.00)
肾损伤/肾功能不全进展	9(3.17)	0(0.00)	2(1.02)	7(12.73)
痛风发作/尿酸升高	2(0.70)	0(0.00)	2(1.02)	0(0.00)
咯血	1(0.35)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.82)
皮炎	1(0.35)	0(0.00)	1(0.51)	0(0.00)
住院期间全因死亡	19(6.69)	1(3.13)	4(2.03)	14(25.45)

2.2.1 适应证不适宜与不良事件相关性 首诊轻型以及重型和危重型患者用药医嘱不合理情况显著较多(相比于中型, $P < 0.001$), 主要因为阿兹夫定片目前仅批准用于 COVID-19 中型成年患者, 故在用药前分型为轻型, 或进展为重型和危重型的病例均评估为适应证不适宜。有专家共识^[11]建议阿兹夫定片可用于轻型 COVID-19 患者。但轻型与中型患

者使用阿兹夫定片后不良事件发生率无显著差异($P = 0.455$), 且轻型患者大多能较快自愈, 在疫情高发期, 药品供应紧张, 扩大适应证, 可能造成药品资源浪费, 故从节约医疗资源和用药安全性方面考虑, 不推荐阿兹夫定片用于轻型患者。重型和危重型患者不良事件发生率显著大于中型($P < 0.001$), 亦应慎重使用。

2.2.2 用药时机与不良事件相关性 阿兹夫定片作为人工合成的核苷类似物,在细胞内代谢成具有抗病毒活性的5'-三磷酸盐代谢物,能特异性作用于新型冠状病毒聚合酶,在新型冠状病毒RNA合成过程中嵌入病毒RNA,从而抑制病毒复制,达到治疗COVID-19的作用^[6]。因此,在体内病毒高水平复制之前,使用阿兹夫定片是发挥疗效的最佳时期,确诊COVID-19后应尽早开始给药。但疫情高峰期,药品供应紧张,部分COVID-19患者未能及时用药,导致给药时机不合理。共有16例给药时机不合理病例,其给药时机中位数11(6.5~14.5)d,显著晚于总体样本给药时机中位数为7(4~8)d($P<0.001$)。给药时机不合理与合理患者比较,在不良事件发生率(12.50% vs 27.99%, $P=0.176$)方面,差异不显著性,给药时机与用药安全性上无相关性。文献报道,在Omicron感染的情况下,绝大多数二次传播发生在症状出现后5 d之内^[12]。因此,与同样通过阻断病毒的RNA复制^[13]而发挥作用的Paxlovid(奈玛特韦片/利托那韦片组合包装)类似,相关专家共识^[11]建议阿兹夫定片应尽早使用,最佳治疗时机为发病5 d内。

2.2.3 用药剂量和频次与不良事件相关性 所有病例给药剂量均未超过每天5 mg,给药剂量不合理情况均为给药剂量偏低,且这些患者中28例(63.64%)存在中重度肾功能不全,其中有17例(38.64%)规律透析,占所有透析患者的51.52%。阿兹夫定片目前尚未在肝肾功能不全患者中进行临床研究。部分专家共识^[11,14]依据阿兹夫定片经肾排泄占比(不超过70%)建议中度肾功能不全患者减量至每次3 mg,每日1次。但该剂量调整方案缺乏循证证据,有待进一步探讨。给药频次不合理病例较少见,主要发生在此轮疫情早期,因对阿兹夫定片使用方法不熟悉导致,尚无法判定给药频次错误与不良事件之间的相关性。

2.2.4 给药方式与不良事件相关性 阿兹夫定片说明书中建议给药方式为整片吞服,不可碾碎。但对于不能经口进食的患者,临床使用时将其研磨后鼻饲给药。给药时药物制剂状态发生变化,可能会显著影响其在体内的药动学特征,从而影响药物的有效性和安全性^[15]。16例鼻饲给药患者,不良事件发生率(12例,75%)显著大于总体不良事件发生率(27.11%)($P<0.001$)。但这也可能与鼻饲患者大多基础疾病较多及疾病进展较快有关。鼻饲给药患者首诊为重型或危重型比例达68.75%(11例),且

5例首诊中型COVID-19患者住院期间均进展至重症。与重型患者总体不良事件发生率(56.36%)相比,鼻饲患者并无显著性差异($P=0.179$)。故无法经口进食患者的给药方式仍需进行更多研究来评价。

2.2.5 用药疗程与不良事件相关性 目前阿兹夫定片给药疗程建议不超过14 d,本研究总体患者使用疗程中位数为6(4~7)d,超疗程情况较少见(2例,0.70%)。根据中国的III期临床试验结果^[6],阿兹夫定片给药后第3、5、7天,患者病毒载量的下降幅度大于对照组,且给药组第5天的病毒载量变化与对照组有显著差异。这表明要达到治疗效果需满足一定的疗程。但疗程进一步延长,患者获益并不一定随之增加,反而可能导致不良事件发生率的增加。基于此,尝试考察疗程与不良事件之间的相关性。图1中,若给药疗程为 n 天,则给药疗程 $\leq n$ 的所有病例的不良事件发生率定义为疗程 n 天的累计不良事件发生率。为避免其他因素的干扰,该统计剔除了其他点评不合理用药的病例。据此可得,当疗程 ≥ 7 d,累计不良事件发生率显著增加。这说明:阿兹夫定片在7 d内较安全,延长疗程并不能增加获益,反而有较高的不良事件发生率。故综合考虑临床疗效及安全性,建议阿兹夫定片疗程应为5~7 d,然后临床医生应重新评估获益与安全风险,考虑是否继续给药,总疗程不得超过14 d。

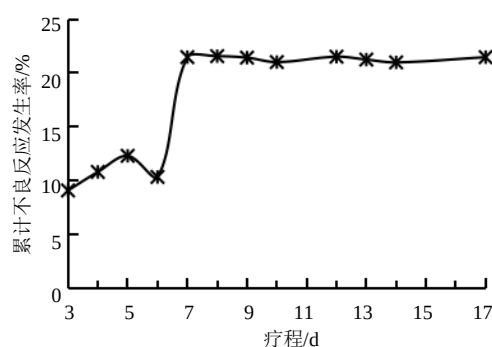


图1 不良事件发生率与给药疗程相关性分析

Fig. 1 Correlation between incidence of adverse reactions and medication course

2.2.6 联合用药与不良事件相关性 阿兹夫定片为P-糖蛋白(P-gp)底物及弱效P-gp诱导剂^[11],任何影响P-gp活性的药物都会改变阿兹夫定片的代谢,进而影响其有效性和安全性。24例联合用药不适宜的病例,不合理联用的药物主要为:胺碘酮、利托那韦、地高辛、利福平、达比加群酯、秋水仙碱片、伏立康唑、环孢素。以上药物除利福平外均为P-gp抑

制剂,与阿兹夫定片联用可能会使阿兹夫定在体内蓄积,进而导致不良事件的发生。联合用药不适宜病例不良事件发生率为45.83%(11/24),显著高于无联合用药不适宜病例的不良事件发生率(25.38%,66/260, $P=0.031$)。这进一步证明联合用药不适宜显著提高不良事件发生率,提示临床医生联合用药应谨慎,避免将存在相互作用的药物与阿兹夫定片同时使用。利福平为P-gp诱导剂,其可能加快阿兹夫定代谢,进而影响阿兹夫定疗效,亦需避免联合应用。

3 讨论

目前,关于阿兹夫定片适应证中患者临床分型未达成统一意见,药品说明书及《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[8]仅推荐用于治疗中型COVID-19成年患者,而专家共识^[11]建议的适应证为轻型和中型COVID-19成年患者。此外,关于鼻饲、剂量调整方面,药品说明书和第十版诊疗方案均未给予建议,而相关专家共识^[11,14]均从临床实践出发给予调整建议,但缺乏循证依据。因此,本研究从用药安全性方面进行考察,以期阿兹夫定片的合理应用提供参考。

综合考虑本研究结果及相关诊疗方案和专家共识,提出相关用药建议:①避免超适应证用药,仅推荐中型COVID-19患者使用,轻型、重型及危重型患者应权衡利弊,谨慎选择;②阿兹夫定片需重视给药时机,符合用药指征的应在确诊5 d内尽早开始用药;③依据说明书推荐的用法用量给药,规范用药,避免改变给药剂量、给药方式及给药频次;④避免超疗程给药,建议阿兹夫定片疗程应为5~7 d,1个疗程后临床医生应重新评估疗效及安全性,考虑是否继续给药,总疗程不建议超过14 d;⑤临床联合用药应谨慎,避免存在相互作用的药物与阿兹夫定片同时使用。

由于缺乏相关临床研究,目前Paxlovid、阿兹夫定片等抗病毒药物均未获批用于重型和危重型的COVID-19病例。然而,对于重型或危重型患者,尤其是病毒载量持续升高的患者,依然有使用抗新型冠状病毒药物的需求。上海发布的最新研究表明^[16]:在接受1种或更多治疗干预的新型冠状病毒感染重症和危重症患者中,与对照组相比,使用阿兹夫定片改善2个月生存的几率为99.8%,表明其在资源有限的情况下具有潜力。基于此,建议排除用药禁忌后,阿兹夫定片可应用于病毒载量持续升高的重症及危重症患者。用药期间,应加强用药

监护。

本研究为回顾性研究,未进行前瞻性的队列设计,部分患者缺少用药后疗效观察的数据,故本研究未对临床使用阿兹夫定片的疗效进行统计和分析,所有结论均基于阿兹夫定片安全性数据而获得。所得结论存在一定局限性,后期应结合临床疗效数据开展进一步的验证。入组患者中有部分肝、肾功能不全患者,但目前尚无阿兹夫定片用于这类患者中的安全性循证结果,且肾功能不全患者如何调整给药剂量亦无相关研究,这也是今后关注的重点。此外,有慢性基础疾病的患者使用阿兹夫定片,合并用药是否也会对阿兹夫定片疗效及安全性产生影响,亦需进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard [EB/OL]. (2022-12-31) [2022-12-31]. <https://covid19.who.int>.
- [2] 中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况 [EB/OL]. (2023-02-08) [2023-02-10]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202302/t20230208_263674.html.
CDC. Epidemic situation of COVID-19 in China [EB/OL]. (2023-02-08) [2023-02-10]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202302/t20230208_263674.html.
- [3] 王诗恒, 秦培洁, 张凤霞, 等. 连花清瘟联合西医常规治疗新型冠状病毒肺炎系统评价的再评价 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2460-2469.
Wang S H, Qin P P, Zhang F X, et al. Lianhua Qingwen combined with conventional western medicine in treatment of COVID-19: An overview of systematic reviews [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(8): 2460-2469.
- [4] 李彦静, 孙美艳, 李星月, 等. 乌司他丁治疗新型冠状病毒肺炎可行性的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 186-192.
Li Y J, Sun M Y, Li X Y, et al. Research progress of ulinastatin in treatment of COVID-19 [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(1): 186-192.
- [5] 蒋建东. 抗新冠病毒新药阿兹夫定研究 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(10): 947-948.
Jiang J D. Study on azvudine, a new anti-covid-19 drug [J]. Chin J Med Guide, 2022, 24(10): 947-948.
- [6] 王晶, 徐文峰, 金鹏飞. 国内首个自主研发治疗新型冠状病毒肺炎药物: 阿兹夫定 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(23): 2041-2044.

- Wang J, Xu W F, Jin P F. The first domestic original drug for the treatment of COVID-19: Azvudine [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(23): 2041-2044.
- [7] 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]. (2022-03-14) [2023-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>. National Health Commission, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 9) [EB/OL]. (2022-03-14) [2023-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>.
- [8] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. (2023-01-06) [2023-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a/files/02ec13aadff048ffae227593a6363ee8.pdf>. National Health Commission, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 10) [EB/OL]. (2023-01-06) [2023-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>.
- [9] 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.
- [10] Shen M X, Xiao C G, Sun Y M, et al. Real-world effectiveness of Azvudine in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study [J]. medRxiv, 2023, doi: 10.1101/2023.01.23.23284899.
- [11] «阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识»专家组. 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识 [J]. 中国药业, 2023, 32(3): 1-6.
- Expert Group of "Expert consensus on the application of azvudine in the treatment of SARS-CoV-2 infection". Expert consensus on the application of azvudine in the treatment of SARS-CoV-2 infection [J]. China Pharm, 2023, 32(3): 1-6.
- [12] Puhach O, Adea K, Hulo N, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2 [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1491-1500.
- [13] 王欢, 张铖. 口服新型冠状病毒肺炎治疗新药: Paxlovid [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(2): 13-17.
- Wang H, Zhang C. Novel oral drug for the treatment of Corona virus disease 2019: Paxlovid [J]. Clin Med J, 2022, 20(2): 13-17.
- [14] 广东省药学会. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引(更新版) [J]. 今日药学, 2022, 32(8): 561-572.
- Guangdong Pharmaceutical Association. Clinical pharmaceutical guidelines for antiviral therapy of COVID-19 [J]. Pharm Today, 2022, 32(8): 561-572.
- [15] 陆瑾, 俞云, 展冠军, 等. 449例重症医学科患者鼻胃管给药的合理性分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(4): 258-261.
- Lu J, Yu Y, Zhan G J, et al. Rationality analysis on nasogastric tube administration of 449 inpatients in intensive care unit [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2020, 17(4): 258-261.
- [16] Shao J S, Fan R, Guo C N, et al. Composite interventions on outcomes of severely and critically ill patients with COVID-19 in Shanghai, China [J]. Microorganisms, 2023, 11(7): 1859.

[责任编辑 刘东博]