中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0028－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.007

某医联体内奈玛特韦片/利托那韦片药学监护实践效果*

邱　瑶[1],徐　嵘[1],赵新才[1],江静舟[2],刘　翎[2],戴　旸[3],姚　顺[3],杨　琦[4],瞿　隆[4],张剑萍[1],郭　澄[1△]

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院,上海　200233;　2. 上海市徐汇区康健街道社区卫生服务中心,上海　200235;　3. 上海市徐汇区田林街道社区卫生服务中心,上海　200233;　4. 上海市徐汇区凌云街道社区卫生服务中心,上海　200237)

摘要:目的　促进临床新型冠状病毒感染小分子药物(简称新冠小分子药物)的合理使用。**方法**　以上海交通大学医学院附属第六人民医院及上海市徐汇区康健街道、凌云街道、田林街道社区卫生服务中心组建医疗联合体(简称医联体),构建新冠小分子药物药学监护模式,包括社区药师培训、开展药学监护及三级医院药师指导评价等环节。收集3个社区卫生服务中心2023年1月至2月使用奈玛特韦片/利托那韦片(NMV/RTV)新冠病毒感染门诊患者的资料,分析患者的用药情况,以及药物相关问题(DRP)的发生情况。**结果**　共纳入79例患者,其中78例(98.73%)年龄≥60岁;合并疾病(3.04±1.71)种,主要为心血管疾病(64例次、81.01%),糖尿病(35例次、44.30%),高脂血症(16例次、20.25%);使用药品(6.00±3.66)种;使用中成药36例(45.57%)。社区药师共完成150次随访,发现并干预87件DRP,其中NMV/RTV 77件,主要为药物相互作用(70件),涉及药物类型排前3的分别为钙离子通道阻滞剂(31件、44.29%),抗焦虑药(12件、17.14%),羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(11件、15.71%)。根据出现的DRP,医联体药师提出了减量服用、暂停给药、密切监测相关指标(如疗效、药品不良反应、血压、血栓风险)等用药建议。**结论**　社区新冠病毒感染老年患者占比较高,用药复杂,NMV/RTV使用过程中存在较多DRP。基于医联体的新冠小分子药物药学监护模式可帮助社区药师规范化开展药学监护工作,及时发现并干预DRP,有利于促进医联体内药学服务同质化,为后续新冠小分子药物的用药管理提供依据。

关键词:新型冠状病毒感染;小分子药物;奈玛特韦片/利托那韦片;医疗联合体;药学监护;三级医院;社区卫生服务中心

Pharmaceutical Care of Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets in a Medical Alliance

QIU Yao[1], XU Rong[1], ZHAO Xincai[1], JIANG Jingzhou[2], LIU Ling[2], DAI Yang[3], YAO Shun[3], YANG Qi[4], QU Long[4], ZHANG Jianping[1], GUO Cheng[1]

(1. Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233; 2. Kangjian Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200235; 3. Tianlin Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200233; 4. Lingyun Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200237)

Abstract: Objective　To promote the rational use of small-molecule drugs against Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in clinical practice. **Methods**　A medical alliance was set up by the Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, community health service centers of Kangjian Street, Lingyun Street and Tianlin Street in Xuhui District, Shanghai. The pharmaceutical care mode for small-molecule drugs against COVID-19 was constructed, including the links such as community pharmacist training, carring out pharmaceutical care, providing guidance and evaluation by pharmacists in tertiary hospitals. The data of outpatients with COVID-19 using Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets (NMV/RTV) from

*基金项目:上海交通大学医学院新型冠状病毒感染肺炎抗疫相关药事管理与合理用药研究专项基金[JDYX2020KYZX001]。
第一作者:邱瑶,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiuyao0605@163.com。
△通信作者:郭澄,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)gboss@126.com。

[12] 杨　继,张　垚,马　腾,等. 1990—2019年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学,2023,27(2):233－244.
[13] 孙淑娟. 大环内酯类抗生素的临床应用进展[J]. 中国执业药师,2011,8(6):19－21.
[14] 柳　仙. 桉柠蒎肠溶软胶囊的临床应用分析[J]. 医学理论与实践,2013,26(14):1944.
[15] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用[J]. 中成药,2004,26(6):65－68.
[16] 刘　娟,陈　浩,高家荣,等. 2018版国家基本药物在某三甲中医院的使用现状分析[J]. 安徽医药,2022,26(11):2328－2332.
[17] 黄　萍,黄　珊,于西全,等. 某院2019年上半年国家基本药物使用情况分析[J]. 福建医药杂志,2021,43(4):60－63.
[18] 徐晶晶,施丹妮,林武斌. 三甲妇幼医院基本药物使用情况分析[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(2):93－95.
[19] 任亚男,包　晗,王　伟,等. 我国部分省市药品短缺现状研究及相关建议[J]. 中国药事,2020,34(3):275－282.
[20] 戚志平,马　琳,游广辉. 临床药师干预前后神经内科国家基本药物使用情况分析[J]. 临床研究,2020,28(11):18－20.
[21] 沈碧歆,胡　燕. 临床药师在胃肠外科开展药学服务对国家基本药物使用的影响[J]. 中国临床药学杂志,2022,31(2):107－111.
[22] 刘新丰. 某基层中医院加强国家基本药物配备使用管理的做法及效果分析[J]. 中国实用医药,2022,17(26):161－164.

(收稿日期:2023－08－04;修回日期:2024－01－13)

January to February 2023 in above three community health service centers were collected, the medication information and occurrence of drug - related problem (DRP) was analyzed. **Results** A total of 79 patients were included, of which 78 (98.73%) were or over 60 years. Each patient had (3.04 ± 1.71) types of comorbidities on average, mainly cardiovascular diseases (64 case times, 81.01%), diabetes mellitus (35 case times, 44.30%), hyperlipidemia (16 case times, 20.25%). Each patient used (6.00 ± 3.66) kinds of drugs on average, and 36 patients (45.57%) used Chinese patent medicines. A total of 150 follow - up visits were conducted by community pharmacists, and 87 cases of DRPs were identified and intervened, among which 77 were involved in NMV / RTV, mainly DDIs (70 cases), and the top three drugs involved were calcium channel blockers (31 cases, 44.29%), antianxiety drugs (12 cases, 17.14%), hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (11 cases, 15.71%). Based on the current DRPs, pharmacists in medical alliance proposed medication recommendations such as decreasing dosage, suspending medication and closely monitoring relevant indicators (such as efficacy, adverse drug reactions, blood pressure and thrombotic risk). **Conclusion** The proportion of elderly patients with COVID - 19 in the community is high, the medication is complex, and there are more DRPs when using NMV / RTV. The pharmaceutical care mode for small - molecule drugs against COVID - 19 based on medical alliance can help community pharmacists carry out pharmaceutical care work normatively, timely discover and intervene DRPs, which is conducive to promoting the homogenization of pharmaceutical care in the medical alliance, and can provide a basis for the subsequent management of small - molecule drugs against COVID - 19.

Key words: Corona Virus Disease 2019; small - molecule drug; Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets; medical alliance; pharmaceutical care; tertiary hospital; community health service center

中国疾病预防控制中心的监测数据显示，2022 年 12 月 9 日至 2023 年 1 月 5 日，全国在院新型冠状病毒（简称新冠病毒）感染者数量从 16.4 万例激增至 162.5 万例[1]，由此，奈玛特韦片 / 利托那韦片（NMV / RTV）、阿兹夫定、莫诺拉韦等抗新冠病毒感染小分子药物（简称新冠小分子药物）被广泛应用，NMV / RTV 在国内上市时间短，药物相互作用多，且尚无儿童，重度肝、肾功能不全患者，妊娠期及哺乳期妇女等特殊人群的循证用药证据[2]。《新型冠状病毒感染：医院药学工作指导与防控策略专家共识》[3]明确指出，药师应在审方、调配、安全性监测或药物重整等环节关注可能出现的药物相互作用、药品不良事件（ADE）、重复用药等风险，为临床安全、合理、有效用药发挥积极作用。《口服抗新冠病毒感染小分子药物临床应用药学监护手册》[4]指出，口服小分子抗病毒药物使用方便，感染早期有重症高危因素的患者如能在社区卫生服务机构获得用药，可使治疗关口前移，抓住感染后的“黄金 72 小时”，实现及早抗病毒及重症率的减少。但社区卫生服务中心缺乏相关用药管理经验，药师药学服务能力有限，患者存在用药风险。故加强新冠小分子药物使用监管具有长远意义。为进一步加强社区新冠小分子药物的用药指导，促进医疗联合体（简称医联体）内药学监护同质化，上海交通大学医学院附属第六人民医院（下文以“我院”代指）联合 3 家社区卫生服务中心，共同探索并建立了规范化的医联体新冠小分子药物药学监护模式，同时结合药学监护与合理用药分析，开展 NMV / RTV 使用情况多中心真实世界研究，总结社区新冠病毒感染患者用药特点，分析用药问题及风险，为其他医疗机构相关工作的开展提供思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2023 年 1 月至 2 月就诊于上海市徐汇区康健街道、凌云街道、田林街道社区卫生服务中心的感染新冠病毒并使用 NMV / RTV 患者的资料，包括性别、年龄、现病史、既往史、用药史、药物过敏史、用药情况、检查检验信息等，记录 NMV / RTV 的使用情况，包括新冠病毒感染时间、用药前肝肾功能指标、NMV / RTV 使用时间、用法用量及疗程、ADE 等。

1.2 方法

社区药师培训：组织 3 家社区卫生服务中心药学人员，通过线上线下相结合的形式，由我院药师开展新冠小分子药物管理及药学监护经验分享，协助社区药师制作药学监护记录、社区患者信息登记表，并通过案例演示讲解如何规范填写。

社区药师开展药学监护：1）信息收集。通过系统信息检索，门诊、电话问询等形式收集患者信息。2）治疗用药评估。根据患者实际情况对其用药指征、用法用量、合并用药、药物治疗效果、ADE 等进行综合评估，对存在的药物相关问题（DRP）进行整理及分类。3）制订药学干预计划，对 DRP 进行干预。患者层面，针对用法用量不适宜、重复用药、药物相互作用等问题，提出用药建议，进行用药指导，药师结合新冠小分子药物药品说明书[5]及相互作用查询网站（https://www.covid19-druginteractions.org/checker）进行问题分类，并提出合理用药建议；医师层面，针对常见用药问题，提出药学建议，进行讨论。4）用药教育。除基础用药指导外，对新冠小分子药物的用药适应证、用药时机、用法用量、疗程、常见药物相互作用、ADE 进行整理，并对患者进行

用药教育。5)随访。通过电话、药学门诊等形式对新冠病毒感染患者进行随访，主要随访内容包括患者用药依从性，是否存在新冠小分子药物ADE，用药后新冠病毒感染治疗情况，是否存在新冠病毒感染后遗症，其他合并疾病的控制情况等。针对随访中发现的问题，指导患者进行相应处理。

三级医院药师指导评价：三级医院药师会不定期通过线上线下相结合的形式对社区药学监护患者的情况进行讨论与分析，明确个体化监护要点，强调加强对存在新冠病毒感染后遗症患者的随访评估。另外，对社区药师整理的药学监护记录进行规范性、完整性点评。

药学监护工作的优化与完善：社区药师根据三级医院药师提出的建议，进一步完善监护内容，并对药学监护记录进行补充和问题修正。医联体内新冠小分子药物药学监护模式见图1。

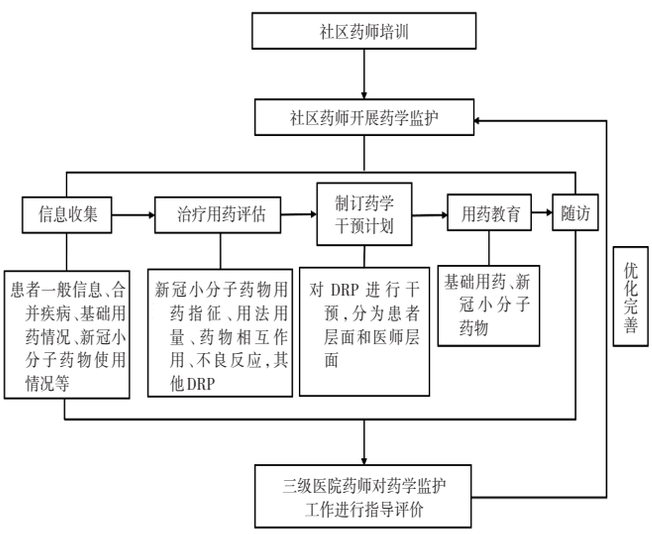


图1 医联体内新冠小分子药物药学监护模式

Fig. 1 Pharmaceutical care mode for small - molecule drugs against COVID - 19 in the medical alliance

1.3 统计学处理

采用Excel 2019软件对数据进行汇总及描述性分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，计数资料以率(%)表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集79例使用NMV / RTV的新冠病毒感染患者，基本为老年(≥60岁)患者，平均(77.99 ± 7.93)岁，合并(3.04 ± 1.71)种疾病，主要合并心血管疾病(含高血压)、糖尿病、高脂血症。使用(6.00 ± 3.66)种药品，使用中成药的患者36例(45.57%)。详见表1、表2。

2.2 药学监护数据

社区药师共进行150次随访，发现87件DRP，详见表3。主要的DRP为药物相互作用、用法用量不适宜、用药依从性差。NMV / RTV使用情况分析显示，79例患者均为确诊5 d内使用NMV / RTV，用药后症状均好转，其中8例存在新冠病毒感染后遗症，主要包括胸闷、咳嗽、乏力；相关的DRP包括药物相互作用(70件)、用法用量不适宜(2件)、用药依从性差(4件)、ADE(1件)。其中4例服用未足5 d，自觉病情好转后即停用；2例存在肾功能不全，但未按药品说明书要求减量使用；1例使用后出现肠道功能紊乱。NMV / RTV药物相互作用涉及的药物排名前3的为钙离子通道阻滞剂、抗焦虑药、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，详见表4。具体用药建议见表5。

表1 患者基本情况[例(%)，n = 79]

Tab. 1 Basic information of the patients [case (%), n = 79]

项目		小计	项目		小计	项目		小计
性别	男	37(46.84)		1~2种	26(32.91)		>5种	38(48.10)
	女	42(53.16)		3~5种	43(54.43)	使用中成药数量	0种	43(54.43)
年龄	≥60岁	78(98.73)		>5种	6(7.59)		1~2种	27(34.18)
	<60岁	1(1.27)	用药数量	<3种	15(18.99)		≥3种	9(11.39)
合并疾病	0种	4(5.06)		3~5种	26(32.91)			

表2 患者合并疾病情况[例(%)，n = 79]

Tab. 2 Comorbidities of patients [case (%), n = 79]

疾病类型	小计	疾病类型	小计	疾病类型	小计
心血管疾病	64(81.01)	脑血管疾病	7(8.86)	胆囊炎	3(3.80)
糖尿病	35(44.30)	骨质疏松	7(8.86)	关节炎	2(2.53)
高脂血症	16(20.25)	前列腺增生	5(6.33)	慢性咽炎	2(2.53)
慢性肺部疾病	13(16.46)	便秘	5(6.33)	外周血管疾病	2(2.53)
睡眠障碍	11(13.92)	癌症	4(5.06)	其他	17(21.52)
胃炎	8(10.13)	维生素缺乏	3(3.80)		
慢性肾功能不全	8(10.13)	高尿酸血症	3(3.80)		

表3 药物相关问题类型[件(%)，n = 87]

Tab. 3 Types of DRPs [case (%), n = 87]

DRP类型	小计	DRP类型	小计
药物相互作用	71(81.61)	遴选药品不适宜	1(1.15)
用法用量不适宜	8(9.20)	重复用药	1(1.15)
用药依从性差	4(4.60)	ADE	1(1.15)
药物无效	1(1.15)		

3 讨论

新冠病毒感染老年患者早期使用抗新冠病毒药物

表4 NMV / RTV相关药物相互作用涉及药物类型[件(%)，n = 70]

Tab. 4 Types of drugs involved in NMV / RTV - related DDIs [case (%), n = 70]

药物类型	小计	药物类型	小计
钙离子通道阻滞剂	31(44.29)	血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	6(8.57)
抗焦虑药	12(17.14)	α受体拮抗剂	4(5.71)
羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂	11(15.71)	抗血小板聚集药	4(5.71)
		抗精神疾病药	2(2.86)

表 5 NMV / RTV 相关药物相互作用的用药建议[件(%), $n = 70$]

Tab. 5 Medication recommendations for NMV / RTV - related DDIs [case (%), $n = 70$]

药物类型	药品名称及问题数量(件)	用药建议
钙离子通道阻滞剂	氨氯地平(28)、非洛地平(1)、硝苯地平(1)、地尔硫䓬(1)	密切监测疗效和 ADE,必要时减量 1/2 或暂停用药
抗焦虑药	艾司唑仑(11)	避免联用
	阿普唑仑(1)	减量 1/2,否则可能发生过度镇静
羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	阿托伐他汀(9)、瑞舒伐他汀(2)	暂停给药,若必须联用,予最低剂量 10 mg/d
血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	缬沙坦(6)	密切监测血压,必要时停药
α 受体拮抗剂	多沙唑嗪(4)	密切监测血压,必要时停药
抗血小板聚集药	氯吡格雷(4)	冠脉支架置入术后 6 周内或 3 个月内有急性冠脉综合征患者禁用,考虑以普拉格雷替代,若无此药物或不能使用,则换用其他治疗新冠病毒感染的药物;其他患者可继续使用,严密监测血栓风险
抗精神疾病药	喹硫平(2)	避免联用,若必须联用,减量 5/6

可抑制体内病毒复制,有效缩短病毒清除时间,减轻炎性反应,减少重症转化,降低住院率及死亡率[6]。《新冠病毒感染诊疗方案(试行第十版)》[7]指出,年龄 > 65 岁,尤其是未全程接种新冠病毒疫苗者,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、肿瘤等基础疾病及维持性透析患者,均为重型 / 危重型高危人群。本研究中医联体内 3 家社区卫生服务中心收集的使用 NMV / RTV 患者,基本为老年人并合并多种基础疾病,为重型 / 危重型新冠感染高危人群,符合 NMV / RTV 适应证。若患者使用 NMV / RTV 的同时合用经肝药酶 CYP3A 代谢的药物或合用此酶的抑制剂 / 诱导剂,就可能出现药物相互作用[8]。有临床研究显示,药师药学服务的加入保证了 NMV / RTV 的安全、有效、合理使用[9]。本研究中发现,NMV / RTV 在使用过程中存在药物相互作用、用法用量不适宜、用药依从性差等多种 DRP。通过构建医联体内新冠小分子药物药学监护模式,社区药师在三级医院药师指导下开展药学监护,及时发现并干预 DRP,不仅提高了社区药师的药学服务能力,且有利于降低患者的用药风险,在有效控制新冠病毒感染进展的同时,还能保证基础疾病的治疗效果及用药安全性。

作为基层医疗机构,社区卫生服务中心使用的中成药数量很多[10],但目前中医药参与新冠病毒感染的治疗效果,以及 NMV / RTV 与中药的药物相互作用仍需进一步研究[11]。《新型冠状病毒肺炎早期中成药干预的药学共识(北京)》[12]指出,新冠病毒感染早期干预中成药服用后应密切监测,与西药联用时,如药品说明书中未提示明确的药物相互作用,一般应至少间隔 30 min 给药。本研究中有 45.57% 的患者使用中成药,与 NMV / RTV 的药物相互作用不明确,在药学监护中需关注疾病控制情况及是否存在 ADE。

本研究中,患者在使用 NMV / RTV 后症状均好转,未出现因新冠病毒感染入院的情况,且仅发现 1 例患者出现 ADE。ZHONG 等[13]的研究显示,在中国感染新冠奥密克戎变异株的老年患者中,NMV / RTV 可显著缩短病毒复制时间。一项荟萃分析[14]指出,新冠小分子药物可有效预防高风险、非住院的新冠病毒感染患者的疾病进展,且未发现这些药物增加了任何 ADE 的风险。但随着新冠病毒感染人群的增多及相关研究数量的增长,长期的远程社区康复再次引起人们的注意[15]。也有报道新冠病毒感染患者口服抗病毒药物 NMV / RTV 后相关症状出现反弹[16]。因此,有必要对患者开展长期监护。

本研究存在一定局限性。首先,由于药品可及性等原因,本次开展药学监护的对象均为使用 NMV / RTV 的新冠病毒感染患者,未对使用其他新冠小分子药物患者开展药学监护,且收集到的患者数量较少。其次,由于本次药学监护实践同时在 3 个社区卫生服务中心开展,各社区药师药学服务经验及开展用药监护的时间精力及随访次数均存在一定差异。后续药学监护工作将进一步增加患者数量,扩大监护药品范围。

本研究中构建了规范化的医联体新冠小分子药物药学监护模式,开展了 NMV / RTV 真实世界研究。将药学监护与合理用药分析相结合,整理分析、干预多种 DRP,发现了多种潜在用药风险(如中成药使用数量较多等),能倒逼社区药师开展问题研究,进一步优化用药结构,保障患者的用药安全。此次实践不仅提高了基层药师的药学监护能力,促进了医联体内药学服务同质化,而且还积累了使用新冠小分子药物患者的管理经验,可为后续相关工作的开展提供指导。后续将不断补充完善监护细节,拓宽药学监护范围,加强三级医院与社区卫生服务中心的联动,为更多医联体内患者提供同质化的药学服务。

参考文献

[1] 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 - 04 - 29)[2023 - 05 - 27]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202304/t20230429_265709.html.

[2] 刘 荣,任常谕,周 杨,等. 历版新型冠状病毒感染诊疗方案药物安全性分析[J]. 中国药业,2023,32(20):41 - 46.

[3] 赵荣生,杨毅恒,杨 丽,等. 新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识[J]. 中国药学杂志,2020,55(4):268 - 277.

[4] 上海市药学会. 口服抗新冠病毒感染小分子药物临床应用药学监护手册[EB / OL]. (2023 - 01 - 08)[2023 - 05 - 27]. http://www.shpha.org.cn/web/content/756/9.

[5] Pfizer Inc. 奈玛特韦片 / 利托那韦片组合包装说明书[EB / OL].