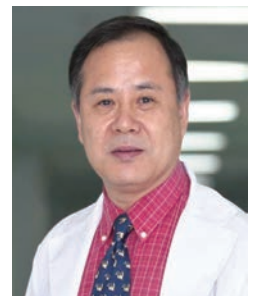


述评:新型冠状病毒感染疫情在全球持续已超3年之久,纵观全球疫情防控形势,小分子抗病毒药物的出现补齐了疾病防治的全链条。阿兹夫定片是我国第一个国产口服小分子抗病毒药物,具有疗效显著、可及性强、可居家使用等特点,在2022年的一轮猛烈疫情中被大量应用,对于我国疫情的控制具有非常重要的意义。国务院联防联控机制根据实际需求,要求适当地将这一类小分子抗病毒药物配送到基层卫生机构,确保基层卫生机构在上级医院的指导下,能够及时开展医疗救治,以降低重症转化率或死亡率。随着药品普及率的提升,急需有简单实用、可操作性强的文件以指导临床用药。重庆市专家组联合感染、呼吸、重症、药学等多个领域的专家,基于国内外的研究进展,在国家有关防治指南基础上制定了《阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识》。专家组基于药物的药理特性,就阿兹夫定片的适用人群、用法用量、特殊人群注意事项等多个方面达成共识。该共识的发布,对于临床医师尤其是感染科以外的医师,如何正确认识阿兹夫定片在新型冠状病毒感染治疗中的疗效和安全性,并在临床中更合理地使用阿兹夫定片,具有积极的指导意义。然而,目前新型冠状病毒自身仍在持续变异中,随着对其认知的不断加深和临床相关研究数据的不断完善,共识也需要不断地修订和优化。

专家简介:张福杰,首都医科大学艾滋病临床和研究中心主任,博士,教授,博士生导师。世界卫生组织(WHO)耐药委员会委员,国家卫生健康委员会艾滋病专家组组长,国家卫生健康标准委员会传染病标准副主任委员。从事传染病的临床、教学和科研工作37年,开创并领导了我国艾滋病免费抗病毒治疗,主持了第一个获批的抗新型冠状病毒小分子药物阿兹夫定的临床试验。2021年获得国家科技部“全国科技系统抗击新冠肺炎疫情先进个人”。主持了国家“十一五”“十二五”“十三五”艾滋病重大专项、科技部重点研发项目和美国国立卫生研究院的多项研究,在《柳叶刀》等杂志发表了超过200篇有指导作用的科学论文,论文他引5181次,h-index35。以第一完成人获省部级奖等6项。



阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识

《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[△]

中图分类号:R95;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0001-06

0 前言

自2019年底至今,新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染疫情在全球范围内传播,并不断出现新的病毒变异株,对人类生命安全和健康构成了严重威胁。目前,全球主要流行毒株为奥密克戎(Omicron)及其分支,我国流行的主要变异株为BA.5的亚分支BA.5.2和BF.7。不断变异的病毒株的致病性虽有所减弱,但普遍存在免疫逃逸性增强的特点。抗病毒治疗作为治疗中的关键一环,尽早规范使用抗病毒药物,可显著降低患者体内的病毒载量,减少高病毒载量诱发的机体损伤,从而降低感染者特别是老年人等伴高危因素的脆弱群体的住院率、重症率和死亡率。

阿兹夫定(Azvudine)为我国自主研发的口服小分子抗病毒药物,为人类免疫缺陷病毒逆转录酶和辅助蛋白Vif双靶点抑制剂^[1-5]。2022年7月25日,国家药品监督管理局附条件批准阿兹夫定片(规格:1mg/片)用于治疗普通型新冠病毒肺炎的成年患者^[6]。2022年8月9日,国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理

局办公室将阿兹夫定片首次纳入新冠病毒肺炎诊疗方案^[7]。随着临床对阿兹夫定使用需求的不断增大,其使用规范的制订迫在眉睫。为此,重庆药学会组织重庆市新冠病毒感染医疗救治临床专家和药学专家在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)》^[8]的基础上,结合临床试验和临床使用经验,制订并发布了本专家共识,为各级医疗机构在治疗新冠病毒感染用药时提供参考。

1 适用范围

本共识的主要内容包括阿兹夫定的适应证、用法用量、疗程、用药时间、注意事项等,以及临床应用的安全性。可供各级医疗卫生机构的临床执业医师、药师在使用阿兹夫定治疗新冠病毒感染时参考。

2 药理学特征

2.1 作用机制

阿兹夫定是一种广谱核糖核酸(RNA)病毒抑制剂,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),特异性作用于新冠病毒RNA依

[△]通信作者:陈勇川,副主任药师,陆军军医大学第一附属医院,(电子信箱)zwmcy@163.com。

赖的 RNA 聚合酶(RdRp),在新冠病毒 RNA 合成过程中嵌入其中,从而有效阻断或终止新冠病毒复制,实现治疗新冠病毒感染的目的^[9]。

2.2 药效动力学

药效动力学研究显示,在 Vero - E6 细胞(非洲绿猴肾细胞)中,阿兹夫定抗新冠病毒(BetaCoV / Wuhan / WIV04 / 2019)的半数效应浓度(EC_{50})为 $4.31 \mu\text{mol} / \text{L}$;在 Calu - 3 细胞(人肺腺癌细胞)中,其 EC_{50} 为 $1.2 \mu\text{mol} / \text{L}$;在 H460 细胞(人大细胞肺癌细胞)中,阿兹夫定同样具有抗 HCoV - OC43 活性,其 EC_{50} 为 $1.2 \mu\text{mol} / \text{L}$ 。以上研究结果表明,阿兹夫定具有显著的抗冠状病毒活性^[10]。

阿兹夫定及其活性形式三磷酸盐主要集中在胸腺

和外周血单核细胞中,具有免疫靶向性。在新冠病毒感染的恒河猴模型中,阿兹夫定($0.07 \text{mg} / \text{kg}$,每日1次,口服)可显著降低病毒载量,改善淋巴细胞分布,减轻炎症,并减少胸部 CT 检查中的“磨玻璃”密度影。单细胞测序研究表明,阿兹夫定可促进胸腺功能。说明阿兹夫定可通过胸腺聚集和促进免疫来抑制新冠病毒感染^[10]。

2.3 药代动力学

目前尚缺乏阿兹夫定应用于新冠病毒感染的药代动力学研究数据,现有数据仅来自大鼠动物实验和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者。

临床前研究:阿兹夫定应用于健康大鼠的药代动力学特征^[11]见表1。

表1 阿兹夫定在健康大鼠体内的药代动力学特征

Tab.1 Pharmacokinetic characteristics of Azvudine in healthy rats

吸收	分布	代谢	排泄
经口给予 0.26, 0.52, 1.04 mg/kg, 吸收动力学符合线性,生物利用度为 82.49%~90.14%。连续用药 2~3 d 达稳态,首、末次用药主要动力学参数不变	单次灌胃给药后,胸腺分布最多,脾脏其次,在心、肝、肺等其他器官组织分布较少。与人、犬和大鼠血浆蛋白结合率均小于 20%	与 CYP3A, 2D6/2D1, 2C9/2C6, 2C19/2C11 等多种亚型有关;对 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 均未见明显抑制作用,对 CYP1A2, 2B6, 3A4 的酶活性未见诱导作用	单次灌胃给药后主要以原形通过肾脏排泄

临床研究: HIV 感染者连续 7 d 口服阿兹夫定片,分为 2 mg 组(每日 2 次)和 4 mg 组(每日 1 次)两组进行临床试验,常见药代动力学参数见表 2。结果显示,2 mg 组(每日 2 次)给药患者体内阿兹夫定有一定蓄积,4 mg 组(每日 1 次)给药患者体内阿兹夫定基本无蓄积,且餐后给药可提高阿兹夫定在人体内的暴露程度,空腹与餐后服用阿兹夫定相比,不良事件(AE)发生率相近^[11]。

表2 阿兹夫定在 HIV 感染患者体内的药代动力学参数

Tab.2 Pharmacokinetic parameters of Azvudine in patients infected with HIV

参数	2 mg 组(每日 2 次)		4 mg 组(每日 1 次)	
	首次给药	末次给药	首次给药	末次给药
达峰时间(t_{max} , h)	1.19 ± 1.3	1.94 ± 2.5	1.66 ± 2.6	0.94 ± 0.7
峰浓度(C_{max} , ng/mL)	1.95 ± 1.1	2.17 ± 0.7	4.41 ± 4.6	3.48 ± 2.7
半衰期($t_{1/2}$, h)	7.43 ± 2.6	9.69 ± 2.2	11.42 ± 2.2	9.28 ± 2.2
单次给药 $AUC_{0-12\text{h}}$ [(ng·h)/mL]	6.95 ± 2.4	14.79 ± 3.6	21.03 ± 13.2	23.62 ± 12.6
末次给药 $AUC_{0-12\text{h}}$ / 首次给药 $AUC_{0-12\text{h}}$ (%)	249.55 ± 159.78		116.43 ± 22.0	

注: $AUC_{0-12\text{h}}$ 为 0~12 h 血药浓度 - 时间曲线下面积。

Note: $AUC_{0-12\text{h}}$ refers to the area under the concentration - time curve at 0 - 12 h.

2.4 安全性试验

阿兹夫定经口给药对动物中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统均未见明显不良影响。单次给药和重复给药毒性试验结果显示,其主要毒性靶器官为免疫

脏器(胸腺、脾脏、淋巴结)、骨髓与消化系统(肝脏、胰腺、胃肠道)^[11]。

2.5 药物相互作用

阿兹夫定为 P - 糖蛋白(P - gp)底物及弱效 P - gp 诱导剂,合用 P - gp 底物(地高辛、达比加群酯、秋水仙碱)和 P - gp 抑制剂(伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药,环孢素,蛋白酶抑制剂利托那韦,以及决奈达隆、胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、葡萄柚汁等),以及 P - gp 诱导剂(利福平、圣约翰草提取物)时需谨慎^[12]。

3 临床应用的有效性及其安全性

阿兹夫定片在中国、巴西和俄罗斯开展了治疗新冠病毒感染的随机、双盲、安慰剂对照临床研究,以评估阿兹夫定较安慰剂在轻型、中型和普通型新冠病毒感染患者中的有效性和安全性。研究结果显示,与安慰剂相比,阿兹夫定显著降低了患者的病毒载量,缩短了临床症状的改善时间,且总体安全性和耐受性良好。详见表 3。

另外,在一项随机、开放、对照的 Pilot 研究(ChiCTR2000029853)中,将 20 例轻型和普通型新冠病毒感染患者随机分组,分别接受阿兹夫定和标准抗病毒治疗[根据国家卫生健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版或第六版)》]。接受阿兹夫定治疗患者的首次核酸平均转阴时间为 2.6 d,接受标准抗病毒治疗患者为 5.6 d^[17]。一项随机单臂临床试验纳

表3 各国阿兹夫定治疗新型冠状病毒感染的关键临床试验结果比较

Tab. 3 Comparison of key clinical trial results of Azvudine in the treatment of SARS-CoV-2 infection in various countries

项目	关键研究1 ^[13]	关键研究2 ^[14]	关键研究3 ^[15]	关键研究4 ^[16]
国家	巴西	巴西	中国	俄罗斯
研究名称	阿兹夫定治疗中型新冠病毒感染患者的安全性和临床疗效:一项Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照研究	阿兹夫定治疗轻型新冠病毒感染患者的安全性和临床疗效:一项Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照研究	阿兹夫定治疗轻型和普通型新冠病毒感染患者的多中心、随机、双盲、平行、对照的Ⅲ期临床试验	阿兹夫定治疗新冠病毒感染患者的前瞻、双盲、随机及安慰剂对照的安全性和有效性临床试验
入组患者	172例中型感染患者(阿兹夫定组89例,安慰剂组83例)	281例轻型感染患者(阿兹夫定组143例,安慰剂组138例)	全国11个中心共入组348例感染患者(阿兹夫定组174例,安慰剂组174例),最终327例完成试验(阿兹夫定组164例,安慰剂组163例)	314例中型感染患者(阿兹夫定组157例,安慰剂组157例)
治疗方案	阿兹夫定/安慰剂:每次5mg,每日1次,疗程不超过14d			
有效性指标	世界卫生组织(WHO)临床进展量表评分,核酸转阴时间,病毒载量变化	WHO临床进展量表评分,核酸转阴时间,病毒载量变化	病毒载量变化	第7天临床症状改善患者的比例、改善临床症状的中位时间
疗效	出院时的WHO临床进展量表评分阿兹夫定组为(0.02±0.15)分,安慰剂组为(0.11±0.31)分,两组差异显著($P=0.024$);在症状改善方面,用药后第1,2,3天,阿兹夫定可显著改善患者的体温恢复时间($<37.6^{\circ}\text{C}$ 腋下),缩短发热和寒战的持续时间;与安慰剂组相比,阿兹夫定组患者的核酸第1次转阴时间(6.24 d vs. 7.94 d, $P=0.002$)和第2次转阴时间(7.73 d vs. 8.89 d, $P=0.028$)均明显缩短;用药后第3,5,7,9,11天的病毒载量均较安慰剂组显著降低	未观察到两组患者在初始评分($P=0.999$)和最终评分($P=0.700$)方面的显著差异;与安慰剂组相比,阿兹夫定组患者第1次核酸转阴时间(5.55 d vs. 8.27 d, $P<0.001$)和第2次核酸转阴时间(6.70 d vs. 9.40 d, $P<0.001$)均明显缩短;用药后第3,5,7天的病毒载量均较安慰剂组显著降低($P<0.001$)	阿兹夫定组与安慰剂组患者的病毒载量变化无显著差异;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($P<0.05$)。提示阿兹夫定对于基线病毒载量越高的新冠病毒感染患者可能有更强的抑制作用	相比于安慰剂,阿兹夫定首次给药后第7天临床症状改善患者的比例明显升高(阿兹夫定组57/157,安慰剂组15/157, $P<0.001$);受试者临床症状改善的中位时间明显缩短(阿兹夫定组10 d,安慰剂组13 d, $P<0.001$)
安全性	不良事件主要与谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高和1级头痛有关,分别有13,45,10,8例;阿兹夫定组不良反应发生率与安慰剂组无显著差异	不良事件主要与头痛、头晕、AST升高、恶心、ALT升高、D-二聚体升高有关,分别有36,35,21,19,14,11例;阿兹夫定组不良反应发生率与安慰剂组无显著差异	阿兹夫定的安全性和耐受性良好,与安慰剂组无显著差异,并未增加受试风险,研究中无因不良事件而退出且无死亡情况发生	阿兹夫定组不良反应发生率与安慰剂组无显著差异

入了31例新冠病毒感染患者(5例重型、26例普通型),接受阿兹夫定治疗的患者均康复,核酸平均转阴时间为3.29d^[11]。一项阿兹夫定真实世界的回顾性研究分析了207例患者(190例为无症状或轻型)的治疗情况,其中166例(80.19%)患者在住院后接受了阿兹夫定治疗,41例(19.81%)患者未接受阿兹夫定治疗。线性回归模型分析显示,在调整了年龄和性别后,阿兹夫定治疗与首次核酸转阴时间的缩短相关[平均差值=-1.658, 95%CI(-2.772, -0.544), $P=0.0039$];亚组分析中,年轻患者(≤ 60 岁, $P=0.0092$)的相关性仍显著,而老年患者(> 60 岁, $P=0.0986$)的相关性不显著。多因素比例风险回归模型(COX)分析的结果与线性回归模型分析的结果一致[$HR=1.461$, 95%CI(1.01, 2.11),

$P=0.044$]^[18]。另一项阿兹夫定的单中心回顾性队列研究收集了1505例新冠病毒感染患者,其中226例接受了阿兹夫定治疗,采用1:1倾向性评分匹配对照组226例。与对照组相比,阿兹夫定组的疾病进展复合结局[包括全因死亡、入住重症监护室(ICU)、开始有创机械通气和需要高流量氧气治疗, $HR=0.43$, 95%CI(0.18, 0.99), $P=0.048$]和全因死亡[$HR=0.26$, 95%CI(0.07, 0.94), $P=0.040$]风险均显著降低^[19]。针对新冠病毒感染患者进行的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究中,仅发生3例3级不良反应(头晕、肝功异常、血磷降低),未见4级不良反应发生。阿兹夫定的不良反应见表4^[16]。

表4 阿兹夫定治疗新型冠状病毒感染患者的不良反应

Tab. 4 Adverse reactions of Azvudine in the treatment of patients infected with SARS-CoV-2

累及系统/器官	常见不良反应	偶见不良反应
各项实验室检查	丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血小板计数、 γ -谷氨酰转氨酶升高	血糖升高, 淋巴细胞计数降低
胃肠系统	腹泻	呕吐、腹痛、粪便异常、消化不良
呼吸系统、胸及纵隔	呼吸衰竭	
全身性及给药部位		病情恶化
各种肌肉骨骼及结缔组织		背痛
各类神经系统		头痛

在上市后的真实世界应用中,阿兹夫定不良反应主要为发热、头痛、头晕、恶心、呕吐、腹泻,严重程度均为1级;多次给药未出现严重不良反应,不良反应主要为头晕、恶心,严重程度为1~2级。其安全性良好,未出现严重不良反应。阿兹夫定对基础疾病无明显不良影响,对老年患者未见明显不良影响,应用时需密切监测肝肾功能。

4 临床应用建议

4.1 适应证

轻型和中型新型冠状病毒感染的成年患者。

4.2 用法用量

每日1次,每次5 mg(5片),空腹整片吞服,若患者因无法口服确需使用本药时,可碾碎或鼻饲给药。其药品说明书明确不建议碾碎服用,是因为药品起效剂量非常小(5 mg),碾碎或鼻饲后到达患者体内的剂量可能减少。鉴于空腹用药和餐后用药的药代动力学参数差异,建议尽可能与营养液分开使用。

4.3 用药时机及疗程

新冠病毒感染者应尽早使用,最佳治疗时机为出现感染症状前5 d,若可耐受,不建议擅自停药,建议疗程不超过14 d。

4.4 漏服及过量处理

如果漏服时间较短,可尽快补服,但若快到下一次服药时间(超过2次正常用药间隔时间的一半),可跳过此次漏服剂量,直接于下一次服药时间服药;不可1次服用2倍剂量。目前暂无用药过量的相关研究,若用药过量,要密切监护患者,并按要求给予常规支持治疗。

4.5 特殊人群用药

4.5.1 妊娠期、哺乳期及育龄期妇女用药

目前,尚无孕妇及哺乳期妇女使用阿兹夫定的研

究,不建议妊娠期和哺乳期患者使用;育龄期患者在治疗期间和末次给药后4 d内应采取有效避孕措施。

4.5.2 儿童用药

目前,尚未对儿童患者使用阿兹夫定进行临床研究,儿童和青少年(<18岁)不建议使用。

4.5.3 老年人用药

目前,尚无专门针对老年患者使用阿兹夫定的研究。虽然针对新冠病毒感染患者的临床研究中纳入了60岁及以上老年患者,但研究数据有限,老年患者的安全性及是否需要调整用量尚不明确。确诊无症状和轻型新冠病毒感染的60岁及以上老年人群使用阿兹夫定(每日1次,每次5 mg,服用至间隔24 h的2次核酸转阴)较不使用者可缩短用药后的转阴时间(5 d vs. 7 d),与一般人群临床获益无差异。对于年龄大于60岁的患者,无论是否有基础疾病,建议尽早足量足疗程给予阿兹夫定,合并基础疾病者需关注药物相互作用。

4.5.4 肝功能损伤患者用药

目前,尚未在肝功能损伤患者中对阿兹夫定进行临床研究。临床研究时排除了肝功能检查异常(ALT和/或AST超过正常值上限3倍,或总胆红素超过正常值上限2倍)的患者,建议中重度肝功能损伤患者慎用阿兹夫定。

4.5.5 肾功能损伤患者用药

目前,尚未在肾功能损伤患者或血液透析患者中对阿兹夫定进行临床研究。由于阿兹夫定主要以药物原形经肾脏排泄,其排泄量占总排泄量的比例超过70%,因此肾功能受损患者应慎用或减量使用。由于缺乏相关研究数据,建议根据肾小球滤过率估算阿兹夫定给药剂量,中度肾功能不全[估算肾小球滤过率(eGFR)30~60 mL/(min·1.73 m²)]患者减量为每次3 mg,每日1次;重度肾功能不全患者慎用。

4.5.6 胰腺炎患者用药

在HIV感染患者中,同类核苷类似物曾有导致胰腺炎的病例报道,但尚未明确这些病例是因抗反转录病毒治疗的缘故,还是因潜在的HIV疾病所致。曾患有胰腺炎的患者应慎用阿兹夫定。

4.5.7 合并病毒性肝炎患者用药

同类产品的临床研究提示,在患有慢性乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎合并新冠病毒感染并服用抗反转录病毒药物的患者中,发生严重和可能致死性的肝脏AE的危险性升高^[11]。如果乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎患者合并使用抗反转录病毒药物,应查阅药品的相关产品信息,同时应定期检查肝功能和监测乙型病毒性肝炎病毒复制的标志物,避免导致肝炎急剧恶化。

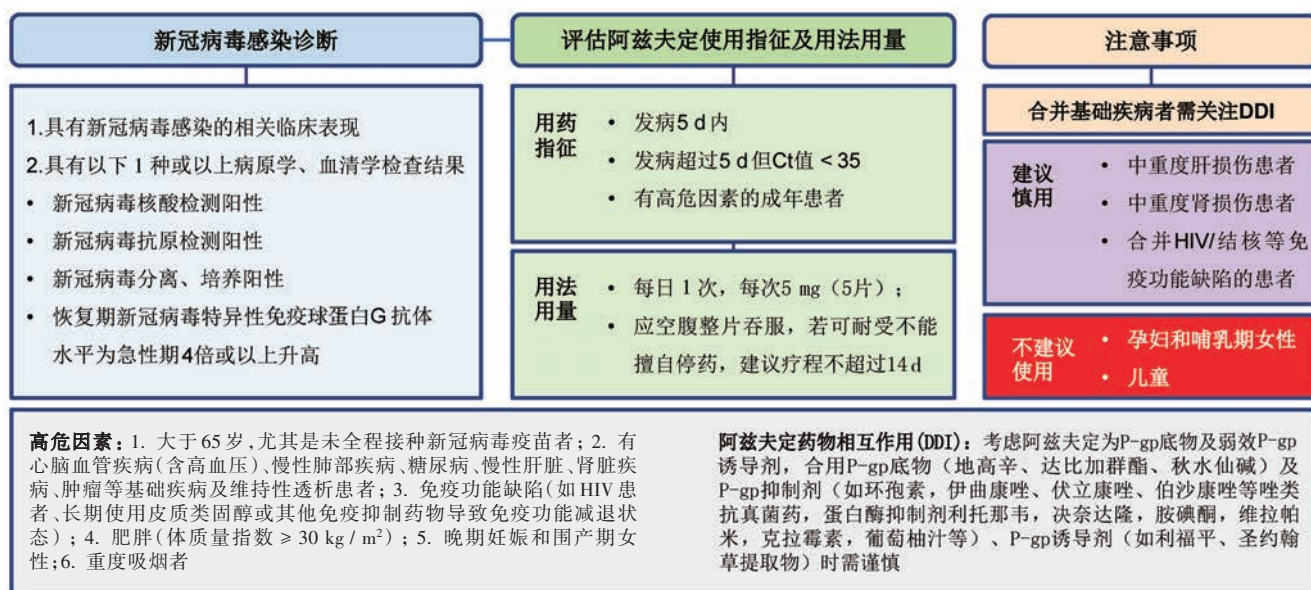


图1 阿兹夫定临床使用路径
Fig. 1 Pathways of clinical use of Azvudine

4.6 禁忌证

对阿兹夫定或制剂中其他任何成分过敏者均禁用。

4.7 药学监护

4.7.1 疗效监护

发病早期使用, 空腹整片吞服, 建议疗程不超过14 d。观察新冠病毒感染症状的改善情况, 关注新冠病毒抗原、核酸检测转阴情况。

4.7.2 安全性监护

阿兹夫定的不良反应多为轻度, 如常见的头晕、肝功能异常、皮疹、恶心、腹泻、中性粒细胞绝对值降低、呕吐、血尿酸升高, 发生率1%~10%; 偶见血糖升高、淋巴细胞计数降低、腹痛、消化不良、背痛、头痛等, 发生率0.1%~1.0%。

轻度肝肾功能不全患者用药过程中需监测肝肾功能, 中重度肝肾功能损伤患者应慎用阿兹夫定。

阿兹夫定为P-gp底物及弱效P-gp诱导剂, 与经P-gp介导的药物联用可能存在潜在的相互作用, 联用需谨慎。与P-gp底物(地高辛、达比加群酯、秋水仙碱)联用, 可能增加后者的血药浓度; 与P-gp抑制剂(伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药, 环孢素, 利托那韦, 决奈达隆, 胺碘酮, 维拉帕米, 克拉霉素, 葡萄柚汁)联用, 可能增加阿兹夫定的血药浓度; 与P-gp诱导剂(利福平、圣约翰草提取物)联用, 可能降低阿兹夫定的血药浓度。

4.8 临床使用路径

临床使用路径见图1。

5 利益冲突声明

所有参与制订本共识的专家均实名签署了“利益冲突声明书”, 并提交本共识归口单位统一存档。在本共识的制订过程中, 相关参与者均无利益冲突, 无相关企业人员参与共识决策。

6 结语

抗病毒治疗是新冠病毒感染的主要治疗措施之一, 阿兹夫定作为广谱RNA病毒抑制剂, 现有证据表明, 能降低新冠病毒感染患者体内的病毒载量, 缩短患者临床症状的改善时间, 且总体安全性和耐受性良好。但由于该药上市时间较短, 治疗新冠病毒感染的循证证据仍不充分, 其安全性尚未完全明确。本共识仅基于现有研究证据和临床治疗经验提出建议, 临床在用药过程中仍需积累经验, 加强安全性监测, 对阿兹夫定治疗新冠病毒感染的有效性和安全性进一步进行评价。

《阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识》起草专家组

专家组顾问(以姓氏笔画排序)

- 王导新 重庆医科大学附属第二医院
毛青 陆军军医大学第一附属医院
周发春 重庆医科大学附属第一医院
胡鹏 重庆医科大学附属第二医院
郭述良 重庆医科大学附属第一医院
执笔
陈勇川 陆军军医大学第一附属医院

黄文祥 重庆医科大学附属第一医院
专家组成员(以姓氏笔画排序)
 马 渝 重庆市急救医疗中心
 方 伟 重庆大学附属三峡医院
 向江琳 重庆大学附属三峡医院
 刘 耀 陆军特色医学中心
 严晓峰 重庆市公共卫生医疗救治中心
 李用国 重庆医科大学附属第一医院
 杨 缙 重庆市人民医院
 邱 峰 重庆医科大学附属第一医院
 邱学文 重庆市人民医院
 张 丹 重庆医科大学附属第一医院
 张 安 重庆医科大学附属第二医院
 枉 前 陆军军医大学第一附属医院
 郑晓媛 重庆市急救医疗中心
 宫 亮 陆军军医大学第一附属医院
 贾晋伟 重庆市急救医疗中心
 夏 杰 陆军军医大学第一附属医院
 钱 妍 重庆医科大学附属第二医院
 黄景彬 陆军军医大学第二附属医院
 蔡大川 重庆医科大学附属第二医院
 熊建琼 重庆松山医院
秘书
 詹世鹏 陆军军医大学第一附属医院

参考文献

- [1] 常俊标. 治疗新冠肺炎口服小分子药物研究进展[J]. 中国科学基金, 2022, 36(4): 630 - 634.
- [2] 常俊标, 包新洪, 王 强, 等. 2'-氟-4'-取代-核苷类似物、其制备方法与应用: 中国, ZL200710137548.0[P]. 2009-08-26.
- [3] CHANG J. 2' - Fluoro - 4' - Substituted Nucleosides, the Preparation and Use: EP2177527B[P]. 2013 - 12 - 18.
- [4] CHANG J. 2' - Fluoro - 4' - Substituted Nucleosides Analogues, Preparation Methods and Uses Thereof: US8835615B2[P]. 2014 - 09 - 16.
- [5] CHANG JB. 4' - modified nucleosides for antiviral drug discovery: achievements and perspectives[J]. Accounts Chem Res, 2022, 55(4): 565 - 578.
- [6] 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) [2022-08-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220725165620176.html>.
- [7] 国家卫生健康委员会医政医管局. 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/zyygj/s7653p/202208/33e3ff4308b4446796c3f315601d436f.shtml>.
- [8] 国家卫生健康委员会医疗应急司. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[EB/OL]. (2023-01-06) [2023-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/lyjys/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.
- [9] YU B, CHANG J. Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID - 19 treatment [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 236.
- [10] ZHANG JL, LI YH, WANG LL, 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.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿兹夫定片(CXHS2000016-17)申请上市技术审评报告及阿兹夫定片(CXHS2000016-17)说明书[EB/OL]. (2022-06-30) [2023-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=93007324365052ca04d998ec99e4cdaf>.
- [12] 陈艳芳, 邓西龙, 梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引[J]. 今日药学, 2022, 32(8): 561 - 572.
- [13] CABRAL P, DE SOUZA S, DA SILVA R, et al. Serial Viral Load Analysis by Ddpcr to Evaluate FNC Efficacy and Safety in the Treatment of Moderate Cases of Covid - 19[J/OL]. Biological Sciences, (2022 - 11 - 21) [2023 - 01 - 20]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2273657/v1>.
- [14] CABRAL P, DA SILVA R, SOUZA S, et al. Serial Viral Load Analysis by Ddpcr to Evaluate FNC Efficacy and Safety in the Treatment of Mild Cases of Covid - 19[J/OL]. Biological Sciences, (2022 - 11 - 21) [2023 - 01 - 20]. <https://www.researchsquare.com/article/rs-2273694/v1>.
- [15] 陈艳芳, 邓西龙, 梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引[J]. 今日药学, 2022, 32(8): 561 - 572.
- [16] 阿兹夫定说明书, 国药准字 H20210035. 核准日期: 2022年07月25日[Z].
- [17] REN ZG, LUO H, YU ZJ, 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, 2020, 7(19): 2001435.
- [18] CHEN WM, XU HG, HONG L, et al. Oral Azvudine (FNC) Tablets in Patients infected with SARS - CoV - 2 Omicron Variant: A Retrospective Cohort Study[J/OL]. (2023 - 01 - 16) [2023 - 01 - 20]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.05.23284180v1>.
- [19] SHEN MX, XIAO CG, SUN YM, et al. Real - world effectiveness of Azvudine in hospitalized patients with COVID - 19: a retrospective cohort study[J/OL]. (2023 - 01 - 23) [2023 - 01 - 25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.23.23284899v1>.

(收稿日期: 2023 - 01 - 29)