

Paxlovid 对 COVID-19 合并冠心病患者的疗效观察和随访研究

郑 阳 姜国攀* 刘 双

吉林省人民医院 吉林长春 130000

【摘要】背景资料：在 2022 年 3 月初，吉林省新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情大爆发并确定为奥密克戎（Omicron）变异毒株。2022 年 3 月 19 日，吉林省人民医院被列为国内首批使用奈玛特韦片/利托那韦片（Paxlovid）抗击 COVID-19 的医疗单位，用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者。目的：观察 COVID-19 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）患者使用 Paxlovid 的临床疗效。方法：以 2022 年 3 月-2023 年 5 月吉林省人民医院收治的 COVID-19 合并冠心病患者为研究对象。入组患者分为观察组和对照组。对照组给予常规治疗用药。观察组在常规治疗的基础上给予奈玛特韦片 150mg/利托那韦片 100mg 组合包装，每 12 小时一次口服给药，连续服用 5 天。对两组患者在院期间临床资料及出院随访结果进行统计学处理。以转为重型/危重型的比例为因变量，采用二元 Logistic 回归分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果：Paxlovid 应用于 COVID-19 合并冠心病患者中转为重型和危重型的比率和再住院率明显降低。完全接种疫苗可减少转为重型/危重型比率。合并非稳定性冠心病、高血压、糖尿病，心力衰竭、慢性肺病、肾脏疾病、肝脏疾病患者更容易转为重型/危重型。结论：COVID-19 合并冠心病患者应用 Paxlovid 转为重型/危重型的比率明显降低。另外，高血压，糖尿病，心力衰竭，慢性肺病，肾脏疾病，肝脏疾病，疫苗次数与患者预后相关。

【关键词】 Paxlovid；COVID-19；冠心病；Omicron 变异株

【Abstract】 Background information: In early March 2022, the COVID-19 outbreak in Jilin Province was identified as the Omicron variant. On March 19, 2022, Jilin Provincial People's Hospital was listed as one of the first medical units in China to use nirmatrelvir tablets/ritonavir tablets (Paxlovid) to fight COVID-19 for the treatment of adult patients with mild to moderate COVID-19 with risk factors for progression to severe disease. Objective: To observe the clinical efficacy of Paxlovid in patients with COVID-19 complicated with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). Methods: Patients with COVID-19 complicated with coronary heart disease admitted to Jilin Provincial People's Hospital from March 2022 to May 2023 were enrolled in the study. The enrolled patients were divided into observation group and control group. The control group was given conventional treatment. On the basis of conventional treatment, the observation group was given nirmatrelvir tablets 150mg/ritonavir tablets 100mg combination package, oral administration once every 12 hours for 5 consecutive days. The clinical data and discharge follow-up results of the two groups were statistically processed. The proportion of severe/critical cases was used as the dependent variable, and binary logistic regression analysis was used, and $P < 0.05$ was statistically significant. Results: The rate of severe and critical disease conversion and rehospitalization of Paxlovid in patients with COVID-19 and coronary heart disease were significantly reduced. Full vaccination reduces the rate of transition to severe/critical disease. Patients with coronary heart disease, hypertension, diabetes, heart failure, chronic lung disease, kidney disease, and liver disease are more likely to become severe/critical. Conclusions: The rate of patients with COVID-19 and coronary heart disease who were treated with Paxlovid to become severe/critical was significantly reduced. In addition, hypertension, diabetes, heart failure, chronic lung disease, kidney disease, liver disease, and the number of vaccines are associated with the prognosis of patients.

【Key words】 Paxlovid；COVID-19；coronary heart disease；Omicron variant

由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 号 (SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 爆发以来, 疫情在全球造成疾病大流行, 严重威胁着世界各国人民的生命和健康。病毒已经发生多次变异。2022 年 3 月初, 吉林省 COVID-19 疫情大爆发并确定为奥密克戎 (Omicron) 变异毒株^[1-2]。

冠心病是最常见的心血管疾病, 在我国 60 岁以上人群患病率为 27.8%。目前研究资料显示: 冠心病患者是感染 COVID-19 发展为重型/危重型的高危人群; 新冠肺炎患者中需收入重症监护病房 (ICU) 治疗的心血管病患者人数是不需 ICU 治疗者的 2.3 倍 (25.0% vs. 10.8%, $P < 0.05$)。中国疾病预防控制中心 (CDC) 发表了包含 72314 例的大规模流行病学调查结果, 发现在死亡病例中合并冠心病者高达 22.7%。因此, COVID-19 合并冠心病人群应给予高度重视。

辉瑞公司生产的 Paxlovid 是一种口服抗病毒药物, 用于对抗 COVID-19, 由 nirmatrelvir (一种新型 SARS-CoV-2 主要蛋白酶抑制剂, 靶向 SARS-CoV-2 的 3CL^{pro}) 和利托那韦 (其作为细胞色素 P4503A4 的内抑制剂, 可降低 nirmatrelvir 的代谢并提高其血清水平) 组成^[3-4]。

2021 年 12 月, 美国 FDA 正式发布了 Paxlovid 的紧急使用授权, 连续 5 天给药, 用于治疗成人和儿童 (12 岁及以上, 体重至少 40 公斤) 的轻中度 COVID-19。2022 年 2 月 11 日, 我国也正式附条件批准其进口注册。Paxlovid 为附条件批准上市, 需后续对所附条件相关研究数据评估后确认其用于中国患者的有效性和安全性^[5-6]。

辉瑞公司报告称, 与安慰剂相比, Paxlovid 显著降低了 COVID-19 重症高危人群的住院率和死亡率。在一份新闻稿中概述的 II-III 期数据的中期分析包括后三天内接受治疗的参与者中, Paxlovid 组与新冠肺炎相关的住院或任何原因死亡的风险比安慰剂组低 89%^[7]。

2022 年 3 月起, 吉林省人民医院被列为国内首批使用 Paxlovid 抗击 COVID-19 的医疗单位, 用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者。

本研究对 COVID-19 合并冠心病患者使用 Paxlovid 的疗效进行临床观察, 对出院患者完成规范的随访, 以评价其有效性及安全性。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选择以吉林省人民医院在 2022 年 3 月-2023 年 5 月收治的 COVID-19 合并冠心病患者为研究对象。入组标准: 1、年龄大于等于 18 周岁, 鼻咽或口咽拭子 COVID-19 病毒核酸检测为阳性; 2、合并有冠心病。冠心

病定义为: 既往冠脉造影或冠脉 CTA 提示冠脉狭窄超过 50%, 或既往典型性绞痛 临床症状, 或明确的急性心梗或陈旧性心梗病史。3、所有入组患者均签署知情同意书。排除标准: 1、重型及危重型; 2、重度肾损伤 (eGFR < 30 mL/min), 包括血液透析下的终末期肾病 (ESRD); 3、重度肝损伤患者 (Child-Pugh C 级); 4、合并严重的自身免疫性疾病、血液病、恶性肿瘤患者; 5、拒绝应用该药物。所有用药患者入组签署知情同意书, 严格按照国家规定流程用药及检查。

1.2 方法

入组患者分为观察组和对照组。对照组给予 COVID-19 常规治疗用药。观察组在常规治疗的基础上给予奈玛特韦片 150mg/利托那韦片 100mg, 每 12 小时一次口服给药, 连续服用 5 天。收集两组患者完整病例资料, 基线资料为入院前 3 日的病程记录数据。出院资料为出院前 3 天内的末次病历记录数据, 入院第 7 天病毒载体下降率, 转为重型/危重型患者比率, 不良反应发生率以及平均住院日。

1.3 观察指标

对于每个患者, 我们提取了社会人口统计数据, 包括年龄, 性别, 身高, 体重。此外我们还提取了合并冠心病患者的疾病数据, 包括首次用药时间, 末次用药时间, 用药天数, 入院分型, 住院天数, 转阴天数, 疫苗次数, 吸烟次数和既往用药, 患有高血压, 糖尿病, 心律失常, 心力衰竭, 肾脏疾病, 肝脏疾病, 脑出血, 脑梗死, 脓毒症, ARDS (急性呼吸窘迫综合征)。我们使用这些变量作为分类变量。

1.4 统计学分析:

连续变量用均值和标准差 (SD) 进行汇总, 分类变量进行汇总有计数和比例。采用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以率 (%) 进行描述, 采用 χ^2 检验; 运用二元 Logistic 回归分析进行 Paxlovid 影响因素的研究; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在 2022 年 3 月-2023 年 5 月收治的 COVID-19 合并冠心病患者中共纳入 400 例患者, 使用 Paxlovid 治疗的患者为观察组 (200 例), 未使用为对照组 (200 例)。两者一般资料比较, 冠心病分型、高血压、糖尿病、心力衰竭情况、慢性肺病、肾脏疾病、肝脏疾病、脑出血、脑梗死、疫苗次数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者的转阴天数和再住院率比对照组低。

表1 COVID-19合并冠心病患者用Paxlovid的单因素分析

变量	所有患者 (N=400)	用Paxlovid治疗的患者 (N=200)	未用Paxlovid治疗的患者 (N=200)	X ²	P (P<0.05)
年龄, Y, 均值+SD	65.13 ± 12.441	64.25 ± 13.168	66.01 ± 11.634	0.191	P=0.191
转阴天数 均值+SD	7.94 ± 3.736	7.52 ± 3.506	8.37 ± 3.915	5.338	P=0.021
再住院率 均值+SD	0.16 ± 0.362	0.08 ± 0.264	0.24 ± 0.425	19.546	P<0.001
合并症					
冠心病				0.031	P=0.59
稳定型冠心病	361 (90.3%)	179 (89.5%)	182 (91.0%)		
非稳定性冠心病 (UA, AMI, ICM)	39 (9.75%)	21 (10.5%)	9 (4.5%)		
冠脉介入治疗			2 (1.0%)	1.731	P=0.191
冠脉支架	28 (7.0%)	16 (8.0%)	7 (3.5%)		
冠脉搭架	3 (0.8%)	3 (1.5%)	12 (6.0%)		
心功能			0 (0.0%)	1.254	P=0.263
心功能1级	319 (79.8%)	155 (77.5%)	84 (42.0%)		
心功能2.3.4级	81 (20.2%)	45 (22.5%)	56 (28.0%)		
脑出血	23 (5.8%)	13 (8.0%)		0.415	P=0.519
脑梗死	21 (5.3%)	12 (2.0%)	164 (82.0%)	0.05	P=0.823
疫苗次数	7 (1.8%)	4 (2.0%)	23 (11.5%)	0.145	P=0.703
未完全接种 (0-2次)	5 (1.25%)	4 (2.0%)	11 (5.5%)	1.823	P=0.177
完全接种 (3次)	26 (6.5%)	10 (5.0%)	2 (1.0%)	1.481	P=0.224

表2 二元 Logistic 回归分析变量赋值情况

变量	赋值
Paxlovid	非用 Paxlovid=0, 用 Paxlovid=1
冠心病	稳定型冠心病=0, UA, AMI, ICM=1
冠脉介入治疗	非介入治疗=0, 支架, 搭桥=1
高血压	无=0, 有=1
糖尿病	无=0, 有=1
心功能	心功能1级=0, 心功能2、3、4级=1
慢性肺病	无=0, 有=1
肾脏疾病	无=0, 有=1
肝脏疾病	无=0, 有=1
脑梗死	无=0, 有=1
脑出血	无=0, 有=1
疫苗次数	0-2次疫苗接种=0, 3次疫苗接种=1

2.2 COVID-19合并冠心病患者使用Paxlovid的二元 Logistic 回归。自

变量赋值见表2。为明确 COVID-19合并冠心病患者使用的影响因素,以转为重型/危重型为因变量,以单因素小分析药物,冠心病,冠脉介入治疗,高血压,糖尿病,心力衰竭,慢性肺病,肾脏疾病,肝脏疾病,脑梗死,脑出血,疫苗次数为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示合并非稳定性冠心病、高血压、糖尿病,心力衰竭、慢性肺病、肾脏疾病、肝脏疾病患者更容易转为重型/危重型 (P<0.05)。应用 Paxlovid、完全接种疫苗次数多可减少转为重型/危重型比率。见表3。

表3 二元 Logistic 回归分析结果

自变量	B	SE	X ²	P
Paxlovid	2.549	0.661	14.852	<0.001
冠心病	-3.64	0.645	31.804	<0.001

冠脉介入治疗	-0.755	0.686	1.212	0.271
高血压	-1.346	0.574	5.486	0.019
糖尿病	-1.196	0.568	4.430	0.035
心功能	-2.62	0.595	19.377	< 0.001
慢性肺病	-3.428	0.748	20.992	< 0.001
肾脏疾病	-2.382	0.668	12.726	< 0.001
肝脏疾病	-3.074	1.367	5.052	0.025
脑梗死	-0.26	0.890	0.086	0.770
脑出血	17.665	15318.19	0.000	0.999
疫苗次数	-1.786	0.627	8.104	0.004
常量	-5.415	15318.19	0.000	1.000

3 讨论

2019 冠状病毒病 (COVID-19) 持续的大流行, 影响了约 4500 万例 COVID-19 确诊病例, 包括 600 多万例死亡。然而, 2021 年 11 月 24 日, 世界卫生组织宣布了一种新的严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2 变体, 命名为 B.1.1.529, 一种值得关注的变体 (VOC), 该变体已被命名为 “Omicron”。根据目前的临床观察结果, 奥密克戎变异株具有极强的传染性, 它更容易在上呼吸道定植并复制, 包括鼻腔和咽喉等部位, 因此可其症状多为上呼吸道感染的表现, 因此可引发类似上呼吸道感染的症状, 而不是肺炎表现, 如发热、干咳、头痛、咽喉疼痛等, 若进入下呼吸道及肺组织, 奥密克戎变异株依旧能引发新冠肺炎^[7]。

Paxlovid 是一种新的口服抗病毒药物, Paxlovid 用于发病 5 天以内的轻、中型且伴有进展为重症高风险因素的成年患者^[8]。有文献报道发病时间超过 5 天, 核酸检测 CT 值 < 30 者也可以使用 Paxlovid, 但在变异毒株奥密克戎感染的情况下, 绝大多数二次传播发生在症状出现后 5 天之内, 在症状出现后 8 天未检测到传染性病毒^[9]。因此, Paxlovid 治疗发病 5 天后患者的有效性和安全性目前尚不明确。

研究显示, 患者发病时间越长, Paxlovid 治疗的预后越差。合并症的治疗是不可避免的。患有基础疾病的患者接受复杂的药物治疗, 有药物相互作用的风险。药物相互作用仍然是治疗过程中具有挑战性的问题之一, 因为它们可能会产生毒性或治疗失败, 这可能会影响患者的治疗效

果。由于患者在治疗期间的安全性问题仍然是强制性的, 强调了用于 COVID-19 治疗的药物与主要用于合并症的药物在同时使用时药物相互作用的可能影响^[10]。Paxlovid 药物能治疗新冠, 最为关键的是减少新冠造成的重症住院和死亡, 必须有效地控制新冠病毒在体内的增殖和引起免疫风暴。

COVID-19 合并冠心病患者中接受 Paxlovid 治疗的患者的再住院率的均值为 0.08, 而未接受 Paxlovid 治疗的患者再住院率的均值为 0.24; 接受 Paxlovid 治疗的患者的转阴天数为 7.52 天, 而未接受 Paxlovid 治疗的患者的转天数为 8.37 天; 在接受治疗 Paxlovid 治疗的患者中有 14 人转为危重型, 在未接受治疗 Paxlovid 治疗的患者中有 30 人转为危重型, 经随访研究结果显示接受 Paxlovid 治疗的患者再住院率为 7.5%, 而未接受 Paxlovid 治疗的患者的再住院率为 23.5%。结果表明, 无论 SARS-CoV-2 疫苗接种状况如何, 在 SARS-CoV-2 感染的前 5 天使用 Paxlovid 治疗与进展为严重 COVID-19 或死亡的风险显著降低相关。结果显示 Paxlovid 对 Omicron 变异的感染具有很高的有效性。此外, 本研究证实, 完全接种 3 次疫苗次数的患者接受 Paxlovid 治疗的效果要优于接种 0-2 次疫苗次数的患者。因此, 充分接种 SARS-CoV-2 疫苗仍然是预防严重疾病的最有效治疗方法。

在冠状病毒患者中, 心血管疾病是常见的合并症, 冠状病毒患者 (COVID-19) 合并心血管疾病的发病率和病死率都高。非典型冠状病毒 (SARS-CoV) 患者中, 糖尿病和冠心病的患病率分别为 11% 和 8%, 合并糖尿病和心血管疾病是导致患者死亡或其他不良结局的独立危险因素^[11-12], 中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 患者中约有 50% 合并高血压和糖尿病^[12], 关于 COVID-19 病例临床特点的一些早期报道中, 约有将近 50% 的患者合并心血管系统合并症^[13-14], 其具体机制尚不明确。推测心肌损伤可能是病毒直接破坏心肌细胞、严重低氧血症和高炎症反应所致。

COVID-19 合并冠心病患者大部分表现为心肌损伤标记物的升高, Zhou 等^[13] 研究指杨航, 等合并高血压、冠心病、糖尿病的新型冠状病毒肺炎患者发生病死危险因素分析出, 7.2% 的 COVID-19 住院患者存在心脏损伤 (hs-cTn I 升高或新出现心电图或超声心动异常), 病死组患者与存活组相比 hs-cTn I 有进行性升高趋势。另一项 1099 例 COVID-19 的多中心回顾性研究^[15] 显示, 与无终点事件的患者相比, 有重症加强护理病房

(ICU)入院,机械通气和病死等复合终点事件的患者心肌损伤标志物升高的比例更大(P=0.021)。也有少数COVID-19相关的心脏损伤表现为心源性休克或者应激性心肌病^[16-17]。

本研究表明合并非稳定性冠心病、高血压、糖尿病、心力衰竭、慢性肺病、肾脏疾病、肝脏疾病、脑梗死、脑出血的患者转为重型和危重型的比率升高。因此表明冠心病合并上述疾病患者完全接种疫苗,早期应用Paxlovid治疗有助于减少转为重型和危重型的比率。另外,早期预防上述疾病为我们长期对抗Paxlovid的策略之一。在随访过程中发现Paxlovid治疗患者再住院率明显减低,可能与患者早期即转阴及转为重型/危重型比例减少有关,可以减少再住院率及全因死亡率。

综上所述,COVID-19合并冠心病患者中接受Paxlovid治疗具有有效性及安全性。可缩短转阴天数,减少转为重型/危重型比例,降低再住院率。

参考文献:

[1]Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3),105924.

[2]World Health Organization. COVID-19 Situation report -51. 2020.

[3]Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397 - 408.

[4]US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency authorization for Paxlovid. 2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed 30 April 2022.

[5]Pfizer Inc. Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death. 2021.

[6]Mahase E. Covid-19: Pfizer's Paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021; 375: n2713.

[7]World Health Organization. Update on Omicron. November 28, 2021.

[8]FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for PaxlovidTM[EB/OL]. (2021-12-22) [2022-02-13].

[9]Puhach O, Adea O, Adea K, 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.

[10]Wolfel R, Coman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019[J]. *Nature*, 2020, 581(7809): 465-469.

[11]Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Thorax*, 2003, 58(8): 686-689.

[12]Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J*.

[13]Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062.

[14]Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 2(2020-02-07) [2020-04-06].

[15]Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.

[16]Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin[J]. *Eur Heart J*, 2020, (2020-03-16) [2020-04-08].

[17]Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection[J]. *Eur Heart J*, 2020, 4(2020-04-08) [2020-04-10].

基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目(No.2022LC005)。

作者简介: 郑阳(2000),女,吉林长春人,硕士研究生,主要研究方向: 公共卫生;

刘双(1983), (吉林省人民医院心内科);

*通讯作者: 姜国攀(1978),男,吉林省人民医院心内科,副主任医师,硕士生导师。