

网络出版时间: 网络出版地址:

◇研究简报◇

## COVID-19 患者洛匹那韦/利托那韦联合用药致心动过缓原因分析

赵亮<sup>1</sup>, 艾艳琴<sup>2</sup>, 刘丹<sup>3</sup>, 林炜<sup>4</sup>, 陈静静<sup>1</sup>, 张潇菡<sup>1</sup>, 兰丙欣<sup>1</sup>

(河南科技大学附属许昌市中心医院 1. 药学部 许昌市转化医学工程技术研究中心、

2. 感染性疾病科、3. 呼吸科、4. 重症医学科, 河南 许昌 461000)

### Analysis of the causes of bradycardia caused by combination of lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients

ZHAO Liang<sup>1</sup>, AI Yan-qin<sup>2</sup>, LIU Dan<sup>3</sup>, LIN Wei<sup>4</sup>, CHEN Jing-jing<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-han<sup>1</sup>, LAN Bing-xin

(Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science 1. Xuchang Translational Medical Engineering Technology Research, 2. Dept of Infectious Diseases, 3. Respiratory and Critical Medicine, 4. Dept of Critical Medicine, XuchangHenan 461000, China)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.006

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2020)04-S32-02

中国图书分类号:R373.1; R373.19; R512.99; R541.72; R563.1; R978.7

关键词:新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;抗病毒药物;洛匹那韦/利托那韦;心动过缓;药物不良反应

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; antiviral drug; lopinavir/ritonavir; bradycardia; ADR



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)爆发,在国内及全球范围内迅速扩散严重威胁人类的健康。针对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染,国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》<sup>[1]</sup>中包括 $\alpha$ 干扰素、洛匹那韦/利托那韦(LPVR)、利巴韦林、阿比多尔、磷酸氯喹作为推荐抗病毒药物,其治疗所引起的药物不良反应(ADR)值得注意。据报道<sup>[2]</sup>SARS-CoV 可造成心肌损害,出现CKMB及肌钙蛋白表

达水平明显升高,而近期有关COVID-19患者药物直接造成心肌损害的报道十分罕见。COVID-19治疗中以LPVR为基础抗病毒治疗的同时抗菌药物使用也较为普遍<sup>[3]</sup>。在COVID-19患者治疗过程中出现与药物相关心动过缓病例,并结合相关文献,分析提出LPVR及莫西沙星等药物联合应用导致心动过缓可能的原因与机制、发生特点及防范策略,以期临床COVID-19患者(特别是重型、危重型患者)救治过程中ADR预警及与原发疾病的鉴别提供参考。

### 1 基本资料

截至2020年2月29日,列入统计数据共救治COVID-19确诊患者23例(男性6例、女性17例),年龄15~61岁,普通型20例、重型3例,所有患者既往史均主诉无心脏疾病史。23例患者按照国家第六版诊疗方案出院标准已全部出院。对所有患者入院后心电监护及护理记录中的心率、可能引起心动过缓药物使用情况进行整理,并对照录入发生心动过缓期间相关实验室检查及心电图资料。

### 2 临床情况分析

23例患者治疗方案中均使用了雾化 $\alpha$ 干扰素,1例为雾化 $\alpha$ 干扰素+阿比多尔治疗,剩下22例均采用基于雾化 $\alpha$ 干扰素+口服LPVR为基础的抗病毒治疗,其中11例采用雾化 $\alpha$ 干扰素+口服LPVR+阿比多尔。有20例使用雾化 $\alpha$ 干扰素+LPVR+莫西沙星治疗,同时使用LPVR+阿比多尔+莫西沙星的有8例;在使用莫西沙星的患者中有3例曾使用静脉给药( $0.4\text{ g}\cdot\text{次}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),滴注时间 $>1.5\text{ h}$ 。

对23例患者心电图监测发现,其中3例患者静息状态下持续心率 $<60\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,呈明显心动过缓,其中1例QTc明显延长(见Tab1)。3例患者均使用LPVR+莫西沙星(其中2例合并有阿比多尔)给药方案。通过所记录的患者心电图监护数据发现,心动过缓均为联合用药72h后出现;此外,3例患者出现心动过缓时,均未同步显示与肺部感染加重及氧合指数下降;心电图PR间期、心肌损伤相关标记物及血钾也未提示有明显异常;肝肾方面,直接胆红素有轻微升高,而ATL、AST及血肌酐未见明显异常。3例患者在进行对症治疗同时并及时停用可疑药物LPVR、莫西沙星后,均经72~96h左右心率逐步趋于正常。

### 3 讨论

3例患者心电图异常均为单纯窦性心动过缓,心动过缓并非在开始治疗即发生,而是均发生在起始治疗3天之后,结合患者用药与停药后的反应,并排除肺部感染加重、心肌损伤、肝肾异常的情况下,出现心动过缓与LPVR和莫西沙

收稿日期:2020-03-04,修回日期:2020-03-10

基金项目:2018年中央引导地方科技发展专项资金支持项目(豫财科[2018]106号)

作者简介:赵亮(1979-),男,硕士,副主任药师,主要研究方向:临床药学及抗感染药物临床应用, E-mail: syzh1513@sina.com;

兰丙欣(1963-),男,硕士,主任药师,主要研究方向:临床药学与药事管理,通讯作者, E-mail: xcszxyyxb@126.com

Tab 1 Laboratory tests during bradycardia in patients with minimal heart rate

No.	Appearance time *	Min- heart rate ** /min	Relief time *	QTc <sup>#</sup> /ms	CK-MB <sup>#</sup> U · L <sup>-1</sup>	Troponin <sup>#</sup> μg · L <sup>-1</sup>	PBNP <sup>#</sup> pg · mL <sup>-1</sup>	Serum potassium <sup>#</sup> mmol · L <sup>-1</sup>	Oxygenation index <sup>#</sup> (kPa)
1	4 d	44	6 d	494	7	<0.01	551	4.01	170
2	9 d	54	13 d	383	12.7	/	527	4.35	400
3	7 d	52	11 d	417	20	/	275	4.67	520

\* Time is expressed in days of admission; \*\* Lowest daytime heart rate monitoring during resting state during bradycardia <sup>#</sup>QTc, Myocardial enzymes, PBNP, Myocardial enzymes, Oxygenation index, liver and kidney function are monitored at the same time

星有直接关系。LPV/r、氟喹诺酮类、阿比多尔、磷酸氯喹均可致心动过缓和/或 QTc 延长,不同药物所致患者心动过缓和/或 QTc 间期延长的机制不同,但作用有可能叠加;但 QTc 延长与猝死具有相关性,当 QTc > 460ms 时心源性猝死增加 2 倍<sup>[4]</sup>。洛匹那韦易被肝药酶 CYP3A4 快速代谢,而利托那韦为其强抑制剂,可提高前者血药浓度。在不同人群中因影响 LPV/r 代谢的 CYP3A4、2D6 存在种族与个体差异,导致其血药浓度及不良反应的不同;LPV/r 总体耐受性较好,ADR 主要有腹泻、高血脂、肝功异常等,但之前的研究数据大多来自于艾滋病患者,腹泻是导致停药的主要原因,包括尖端扭转型室性心动过速(TdP)、QTc 延长等并不常见<sup>[5]</sup>。

莫西沙星是氟喹诺酮类中作为一种 HERG (human ether-à-go-go-related gene) K<sup>+</sup> 通道阻滞剂,可使 QTc 延长 22%<sup>[6]</sup>; HERG 的突变可致 I<sub>Kr</sub> (rapid component of delayed rectifier potassium channel) 减小造成心肌复极化时程显著延长,而某些药物可选择性地阻断心肌 I<sub>Kr</sub><sup>[7]</sup>。连续四天口服莫西沙星可能引起 QTc 延长,且血浆浓度与 QTc 延长之间存在定量关系<sup>[8]</sup>。莫西沙星代谢虽然不受 CYP 酶系影响,但其主要通过 UDT1A1 的葡萄糖醛酸苷代谢,与 LPV/r 是否存在药物基因组相互作用目前还不十分明确。同时需要关注低钾血症可导致的心肌细胞外向钾电流减弱,造成心肌细胞的复极减慢,心肌细胞的动作电位时程延长,造成 QTc 间期延长。

使用 LPV/r 治疗时应应对患者心脏基础情况及电解质进行充分评估,并尽量避免包括莫西沙星在内的氟喹诺酮类、磷酸氯喹等的联合用药;当单药或联用影响 QTc 药物时,应注意在 d 3 及之后患者的主诉、体征,严密监测心电图变化;如存在心率减慢或 QTc 延长趋势时,在排除电解质紊乱(特别是低钾血症)、心肌损伤等情况下,应及时停用 LPV/r、氟喹诺酮类等药物。在使用 LPV/r 时,应及时补钾以维持电解质平衡,避免出现心脏严重不良反应的发生。有最新研究指出<sup>[9]</sup>,新冠肺炎发病与免疫系统密切相关,是病毒与机体免疫系统的“互相博弈”过程,进一步探索免疫应答机制,阐明相关靶点和信号通路,为临床诊疗和基础研究提供科学依据。

#### 参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版). [EB/OL]. [2020 - 2 - 19]. <http://www.nhc.gov.cn/zyyji/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df>

351d7da8aefc2.shtml.

- [1] National Health Committee of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Pneumonia (Trial Version 6) [EB/OL]. [2020 - 2 - 19]. <http://www.nhc.gov.cn/zyyji/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] Yan Q, Bian X W. Autopsy found from SARS, analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49: E003 - E003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.0003
- [3] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): S12 - 8.
- [3] Fang X W, Mei Q, Yang T J, et al. Clinical characteristics and treatment strategies of 79 patients with COVID-19 [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(4): S12 - 8.
- [4] Montanez A, Ruskin J N, Hebert P R, et al. Prolonged qtc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: A review and qualitative overview of the prospective cohort studies [J]. *Arch Int Med*, 2004, 164(9): 943 - 8.
- [5] Matthias G, Stephanie R, Stephanie L, et al. Pharmacogenomic adaptation of antiretroviral therapy: overcoming the failure of lopinavir in an African infant with CYP2D6 ultrarapid metabolism [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66: 107.
- [6] Alexandrou A J, Duncan R S, Sullivan A, et al. Mechanism of hERG K<sup>+</sup> channel blockade by the fluoroquinolone antibiotic moxifloxacin [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(8): 905 - 16.
- [7] Sanguinetti M C, Chen J, Fernandez D, et al. Physicochemical basis for binding and voltage-dependent block of hERG channels by structurally diverse drugs [J]. *Novartis Found Symp*, 2005, 266: 159 - 66.
- [8] 唐铭婧, 白楠, 梅和坤, 等. 健康受试者连续口服莫西沙星后其血药浓度与心脏 QT 间期延长的量变关系评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(22): 1983 - 6.
- [8] Tang M J, Bai N, Mei H K, et al. The evaluation of the Quantitative relationship between the healthy volunteers' plasma concentration after continuous administration with moxifloxacin and QTc prolongation [J]. *Chin Pharm J*, 2015, 50(22): 1983 - 6.
- [9] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): S21 - 9.
- [9] Yang C X, Qu J, Liu Y T, et al. Immune imbalance mechanism and intervention strategy in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(4): S21 - 9.