

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.000

川东北地区洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎 不良反应分析*

梁婧^{1,2}, 杨思芸^{1,2}, 刘涛^{2,3,Δ}, 唐志立^{1,2}, 周江⁴, 甘文波⁵, 杨帆⁶, 苏强^{1,2}

(1. 四川省南充市中心医院药学部, 四川南充 637000; 2. 个体化药物治疗南充市重点实验室, 四川南充 637000; 3. 四川省南充市中心医院心血管内科, 四川南充 637000; 4. 四川省巴中市中心医院药学部, 四川巴中 636600; 5. 四川省广安市人民医院药剂科, 四川广安 638550; 6. 四川省南充市中心医院病案统计科, 四川南充 637000)

摘要:目的 探讨川东北地区使用洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)所致药品不良反应(ADR)的规律及特点,为临床安全、有效用药提供参考。方法 收集川东北地区确诊新冠肺炎患者的病历资料,采用回顾性分析法对洛匹那韦/利托那韦所致 ADR 的临床表现、处理措施及预后进行分析。结果 截至 2020 年 2 月 22 日,南充、广安、巴中 3 个地区累计收治确诊患者 92 例,其中 84 例使用了洛匹那韦/利托那韦治疗,各地区患者 ADR 发生率分别为 52.94%,58.62%,66.67%,无明显差异($P > 0.05$);ADR 临床表现主要为腹泻、恶心、皮疹等,其中腹泻、恶心的发生率与治疗获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染的发生率差异显著($P < 0.05$)。结论 川东北地区应用洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎的 ADR 发生率均较高,其中腹泻、恶心的发生率及总 ADR 发生率在不同疾病间的差异显著。洛匹那韦/利托那韦用于治疗新冠肺炎的安全性和有效性有待进一步确认,临床用药需谨慎。

关键词:洛匹那韦/利托那韦;新型冠状病毒肺炎;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R95;R978.7 文献标识码:A 文章编号:1006-4931(2020)07-00

Adverse Drug Reactions Induced by Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of the Coronavirus Disease 2019 in Northeast Sichuan

LIANG Jing^{1,2}, YANG Siyun^{1,2}, LIU Tao^{2,3}, TANG Zhili^{1,2}, ZHOU Jiang⁴, GAN Wenbo⁵, YANG Fan⁶, SU Qiang^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China, 637000; 2. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Nanchong, Sichuan, China, 637000; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China, 637000; 4. Department of Pharmacy, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan, China, 636600; 5. Department of Pharmacy, People's Hospital of Guang'an City, Guang'an, Sichuan, China, 638550; 6. Medical Records and Statistics Room, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan, China, 637000)

Abstract: Objective To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by lopinavir/ritonavir in the treatment of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in northeast Sichuan, and to provide reference for the safe and effective use of drugs in the clinic. **Methods** Medical records of patients diagnosed with COVID-19 in northeast Sichuan were collected, and the clinical manifestations, treatment measures and prognosis of ADRs induced by lopinavir/ritonavir were analyzed retrospectively.

Results As of February 22nd, 2020, a total of 92 diagnosed patients with COVID-19 had been admitted to Nanchong, Guang'an and Bazhong regions, among which 84 cases were treated with lopinavir/ritonavir, the incidence rates of ADRs in the three regions were 52.94%, 58.62% and 66.67%, respectively, but there was no significant difference in ADRs among the three regions ($P > 0.05$). The main clinical manifestations of ADRs were diarrhea, nausea and rash, among which the incidence of diarrhea and nausea induced by lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19 and HIV infection was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of ADRs induced by lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19 in northeast Sichuan is relatively high, among which the incidence of diarrhea, nausea and total ADRs were significantly different among different diseases. The safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19 need to be further confirmed, and clinical medication should be cautious.

Key words: lopinavir/ritonavir; coronavirus disease 2019; adverse drug reactions; rational drug use

2019年12月新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情暴发以来,川东北地区的南充市、广安市、巴中市3个地区中,广安最先收治确诊病例,截至2020年2月21日3个地区累计收治92例,其中84例患者参照《新

型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(以下简称《诊疗方案》)^[1-5]给予了洛匹那韦/利托那韦片(200 mg/50 mg)抗病毒治疗。在南充地区新冠肺炎的药物治疗过程中,一些患者出现腹泻、肝损害、皮疹等药品不良反应

*基金项目:四川省南充市市校合作重要研发平台科研项目[NSMC20170311]。

第一作者:梁婧,女,硕士研究生,药师,研究方向为个体化药物治疗,(电子信箱)374194691@qq.com。

Δ通信作者:刘涛,男,大学本科,主任医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)nclt456@sina.com。

(ADR)^[6],故开展洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎的安全性评价尤为重要。现对这3个地区确诊病例的临床资料进行分析,以了解川东北地区使用洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎所致 ADR 的规律及特点,为临床安全、有效用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

病例资料来源于川东北地区南充市、广安市、巴中市各定点收治新冠肺炎患者的医疗机构。

1.2 方法

入选标准:符合《诊疗方案》^[1-5]的新冠肺炎确诊病例诊断标准;使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗。

药物治疗方案:参照《诊疗方案》^[1-5]中的“抗病毒治疗”。

ADR 判定标准:参照《常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)》^[7]和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》^[8]进行判定。

1.2 统计学处理

按发生 ADR 患者的年龄、性别、临床表现、处理措施、预后及关联性进行汇总与分析。采用 SPSS 22.0 统计学软件分析,计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间采用方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

截至2020年2月21日,川东北这3个地区各定点医疗机构累计收治服用洛匹那韦/利托那韦片的新冠肺炎患者共84例,南充地区、广安地区、巴中地区分别为34例、29例、21例,患者基本资料详见表1。3个地区的患者中,伴高血压占比10.71%,合并慢性肝炎占比7.14%;发病时最常见的临床表现为发热(51.19%)、咳嗽(48.81%)、咳痰(16.67%)、乏力(13.10%)、呼吸困难(11.90%)。

2.2 ADR 发生情况

川东北3个地区使用洛匹那韦/利托那韦片治疗的新冠肺炎患者总的 ADR 发生率为58.33%(49/84)。南充34例患者中18例(52.94%)发生 ADR,均进行对症治疗,其中2例停药,16例未停药。广安29例患者中17例(58.62%)发生 ADR,均进行对症处理,其中有2例停药。巴中21例患者中14例66.67%发生 ADR,部分患者进行对症处理,其中4例停药。3个地区最常见的 ADR 均为轻、中度腹泻。各 ADR 均属已知一般的 ADR,除肌痛关联性评价为“可能无关”外,其他 ADR 关联性评价均为“很可能”。详见表2。

表1 川东北地区新冠肺炎患者基本资料

项目	川东北(n=84)	南充(n=34)	广安(n=29)	巴中(n=21)
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	42.97 ± 15.07	44.52 ± 14.25	46.38 ± 16.33	38.19 ± 13.05
年龄段				
≤18岁	3(3.57)	1(2.94)	0(0)	2(9.52)
[例(%)] 19~44岁	38(45.24)	15(44.12)	13(44.83)	10(47.62)
45~59岁	29(34.52)	12(35.29)	9(31.03)	8(38.10)
≥60岁	14(16.67)	6(17.65)	7(24.14)	1(4.76)
性别[例(%)]				
男	45(53.57)	20(58.82)	14(48.28)	11(52.38)
女	39(46.43)	14(41.18)	15(51.72)	10(47.62)
合并症				
高血压	9(10.71)	4(11.76)	3(10.34)	2(9.52)
[例(%)] 慢性肝病	6(7.14)	5(14.71)	0(0)	1(4.76)
慢性胃病	4(4.76)	2(5.88)	2(6.90)	0(0)
糖尿病	1(1.19)	0(0)	0(0)	1(4.76)
心血管疾病	1(1.19)	0(0)	1(3.45)	0(0)
COPD	1(1.19)	0(0)	1(3.45)	0(0)
肺结核	1(1.19)	1(2.94)	0(0)	0(0)
痛风	1(1.19)	0(0)	1(3.45)	0(0)
入院时症状				
发热	43(51.19)	15(44.12)	19(65.52)	9(42.86)
[例(%)] 咳嗽	41(48.81)	17(50.00)	14(48.28)	10(47.62)
咳痰	14(16.67)	4(11.76)	7(24.14)	3(14.29)
乏力	11(13.10)	5(14.71)	3(10.34)	3(14.29)
呼吸困难	10(11.90)	5(14.71)	4(13.79)	1(4.76)
头痛	8(9.52)	2(5.88)	3(10.34)	3(14.29)
咽痛	7(8.33)	4(11.76)	2(6.90)	1(4.76)
肌肉酸痛	6(7.14)	2(5.88)	2(6.90)	2(9.52)
胸闷	5(5.95)	1(2.94)	4(13.79)	0(0)
食欲不振	5(5.95)	2(5.88)	1(3.45)	2(9.52)
恶心	2(2.38)	1(2.94)	1(3.45)	0(0)
头晕	2(2.38)	1(2.94)	1(3.45)	0(0)
腹胀	1(1.19)	1(2.94)	0(0)	0(0)
腹泻	1(1.19)	1(2.94)	0(0)	0(0)

注:COPD为慢性阻塞性肺疾病。

2.3 ADR 发生率对比

各地区比较:川东北不同地区新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦片致腹泻、恶心、皮疹等 ADR 发生率比较,差异不显著($P > 0.05$)。详见表3。

与致 HIV 患者 ADR 比较:洛匹那韦/利托那韦片治疗新冠肺炎的 ADR 发生率与治疗 HIV 感染的 ADR 发生率^[9]比较见表4。其中,腹泻、恶心的发生率在不同治疗中的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 ADR 关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心 ADR 关联性评价5项原则^[8],上述新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗发生的 ADR,均在药物使用过程中陆续出现不同程度的腹泻、恶心、皮疹、肝损害等 ADR,存在时间关联性。本研究中收集到的 ADR 类型均与药品说

表2 不同地区新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦的 ADR 发生情况

地区	临床表现	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女,例)	ADR 发生时间 (d)	对症治疗	ADR 预后
南充	腹泻	15	20~78	8/7	1~10	蒙脱石,双歧杆菌三联活菌胶囊或酪酸梭菌肠球菌三联活菌片,小檗碱片,口服补液盐	痊愈(1例续观)
	恶心	5	30~50	-/5	1~4	甲氧氯普胺片,康复新液	痊愈(1例续观)
	胃部不适	3	40~78	1/2	2~4	康复新液	痊愈
	皮疹	2	10~31	1/1	9	炉甘石洗剂,氯雷他定片(停药)	痊愈(1例续观)
	食欲下降	1	50	-/1	4	复方消化酶胶囊	痊愈
	呕吐	1	32	-/1	3	甲氧氯普胺片	痊愈
广安	腹泻	11	24~68	3/8	1~3(1例12)	双歧杆菌三联活菌胶囊,胰酶肠溶片,蒙脱石散(2例停药)	痊愈
	胃部不适	4	50~62	2/2	1~5	奥美拉唑,硫糖铝,铝镁加混悬液	好转
	肝损害	3	68~75	2/1	1~5	还原型谷胱甘肽,注射用复方甘草酸苷、联苯双酯滴丸	好转
	食欲下降	2	50~75	1/1	2~5	胰酶肠溶片	痊愈
	恶心	2	24~48	-/2	1	甲氧氯普胺片	痊愈
	呕吐	1	24	-/1	1	甲氧氯普胺片	痊愈
	皮疹	1	49	-/1	5	葡萄糖酸钙、炉甘石洗剂	好转
	肌痛	1	70	-/1	2	未特殊处理	好转
	便秘	1	75	1/-	7	芪蓉润肠口服液	痊愈
	焦虑	1	50	-/1	5	阿米替林	痊愈
	失眠	1	50	-/1	5	阿米替林	好转
巴中	腹泻	9	19~53	4/5	1~7	蒙脱石散,枯草杆菌二联活菌(2例停药)	痊愈
	恶心	5	18~45	2/3	1~4	奥美拉唑(2例停药)	痊愈(2例好转)
	呕吐	4	18~46	2/2	1~4	奥美拉唑(1例停药)	痊愈(2例好转)
	胃部不适	2	18~45	-/2	1~2	奥美拉唑(1例停药)	痊愈
	皮疹	1	42	1/-	9	未做特殊处理(停药)	痊愈
	食欲下降	1	45	-/1	3	未做特殊处理(停药)	痊愈

表3 不同地区洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎患者的 ADR 发生情况比较[例(%)]

地区	总 ADR	腹泻	恶心	呕吐	食欲下降	胃部不适	皮疹
南充(n=34)	18(52.94)	15(44.12)	5(14.71)	1(2.94)	1(2.94)	3(8.82)	2(5.88)
广安(n=29)	17(58.62)	11(37.93)	2(6.90)	1(3.45)	2(6.90)	4(13.79)	1(3.45)
巴中(n=21)	14(66.67)	9(42.86)	5(23.81)	4(19.05)	1(4.76)	2(9.52)	1(4.76)
χ^2 值	1.008	0.263	2.854	5.989	0.540	0.446	0.204
P 值	0.604	0.877	0.240	0.050	0.763	0.800	0.903

表4 洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎致 ADR 与治疗 HIV 感染致 ADR 的发生情况比较[例(%)]

治疗疾病	ADR 总发生	腹泻	恶心	呕吐	食欲下降	胃部不适	皮疹
新冠肺炎(n=84)	49(58.33)	35(41.67)	12(14.29)	6(7.14)	4(4.76)	9(10.71)	4(4.76)
HIV 感染(n=40)	37(92.50)	26(65.00)	17(42.50)	4(10.00)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)
χ^2 值	14.883	5.903	12.039	0.298	0.003	0.320	0.003
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	0.585	0.954	0.571	0.954

说明书中的 ADR 类型相符,经对症治疗及部分患者停药后,大部分 ADR 症状好转或痊愈,对原患疾病的治疗无影响。但广安地区 1 例患者用药期间出现右小腿疼痛,未做特殊处理,自行好转。部分新冠肺炎患者联用 α -干扰素雾化吸入, α -干扰素注射用时可能有腹泻、恶

心、肌痛等 ADR,但相对于全身用药如雾化吸入的 ADR 较少,偶见低度发热,且为一过性^[10]。虽然新冠肺炎首发症状也可表现为胃肠道反应(包括腹泻、腹痛、恶心等)^[11-12],但其腹泻症状好转后 3 d 再使用洛匹那韦/利托那韦又再次出现腹泻,考虑是药物导致可能性大^[7]。巴中地区 1 例患者以头痛为首发症状,给予洛匹那韦/利托那韦治疗过程中相继出现恶心、腹痛、呕吐、纳差等 ADR,停药 1 d 后,上述 ADR 症状好转,考虑很可能为药物所致。故认为除肌痛的关联性评价为“可能无关”外,其他 ADR 关联性评价均为“很可能”。

3.2 ADR 的对症处理

相关指南指出,基础营养状况较差的老年人和慢性疾病患者感染新冠肺炎后病情趋于危重,营养不良是影响其疾病结局的主要负面因素,加强营养支持尤为重要^[13-14]。洛匹那韦/利托那韦致腹泻、呕吐等 ADR 较重,极易影响患者的营养状况,可能会加重疾病进展。当新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦出现恶心呕吐、腹泻等 ADR 时,建议采取停药或对症处理等措施,必要时给予营养支持。如腹泻可采用蒙脱石止泻,肠道微生态

制剂调节肠道菌群,并维持水电解质平衡;皮疹可予以抗组胺药物抗敏,予炉甘石等药物止痒;恶心、呕吐或胃部不适可给予甲氧氯普胺止吐,抑酸护胃等对症治疗;肝损害可给予保肝药物。川东北地区的患者出现ADR后,临床医师及时予以停药或对症治疗,截至2020年2月21日,除仅6.12%的患者临床症状无明显好转而需继续观察外,其余均好转或治愈。

3.3 ADR地区及疾病种类的差异

目前,国内外针对洛匹那韦/利托那韦的临床研究主要集中在HIV感染或艾滋病患者抗反转录病毒治疗的临床疗效及药物安全性分析领域^[15-17],对于该药应用于新冠肺炎患者的临床安全性研究少有报道。本研究结果显示,川东北3个地区新冠肺炎患者应用洛匹那韦/利托那韦片常见ADR为腹泻、恶心、呕吐、皮疹等,仅广安地区1例患者出现便秘、焦虑、失眠。南充、广安、巴中3个地区患者的ADR总发生率对比,无显著差异,说明地区差异对洛匹那韦/利托那韦致ADR的影响很小,但腹泻、恶心的发生率及总发生率在不同疾病的治疗中具有显著差异($P < 0.05$)。可见,医务人员应重视洛匹那韦/利托那韦在新冠肺炎治疗中的安全性。本研究结果有一定的局限性,临床有待进一步进行评估。

3.4 应重视合理用药

由于缺乏特效的抗病毒药物,《诊疗方案》推荐洛匹那韦/利托那韦试用于新冠肺炎,但川东北不同地区新冠肺炎患者应用洛匹那韦/利托那韦片的ADR发生率均较高,且致腹泻、恶心的发生率及ADR总的发生率在不同疾病中的差异显著。洛匹那韦/利托那韦用于治疗新冠肺炎的安全性、有效性有待进一步临床研究确认,临床用药需谨慎。

参考文献:

- [1] WANG C, HORBY PW, HAYDEN FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J/OL]. *The Lancet*, 2020; 9. (2020-01-24) [2020-02-21]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/2001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/2001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/2002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [5] 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(试行第五版修正版)[EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcfa1e3e13a.shtml>.
- [6] 杨思芸,梁婧,刘涛,等. 洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎致腹泻及防治的回顾性分析[J]. *西部医学*, 2020,32(4):469-472.
- [7] 美国卫生及公共服务部,国立卫生研究院,国家癌症研究所. 常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)[S]. (2010-06-14) [2020-02-21]. <http://www.doc88.com/p-0582883489509.html>.
- [8] 国家药品不良反应监测中心. 常见严重药品不良反应技术规范及评价标准[EB/OL]. (2010-02-20) [2020-02-21]. <https://www.docin.com/p-1716157142.html>.
- [9] WIRE MB, MCLEAN HB, PENDRY C, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012,56(6):2846-2851.
- [10] 申昆玲,尚云晓,张国成,等. α -干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018,33(17):1301-1308.
- [11] 陆云飞,杨宗国,王梅,等. 50例新型冠状病毒感染的肺炎患者中医临床特征分析[J/OL]. *上海中医药大学学报*, 2020; 002. (2020-02-15) [2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1788.R.20200208.1112.002.html>.
- [12] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J/OL]. *The Lancet*, 2020; 5. (2020-01-24) [2020-02-21]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [13] 广州呼吸健康研究院. 老年人防范新型冠状病毒肺炎的指南[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-21]. <http://www.chinanews.com/sh/2020/02-05/9080094.shtml>.
- [14] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2020,14(1):1.
- [15] SANTOS JR, LHBRE JM, BRAVO I, et al. Short Communication: Efficacy and Safety of Treatment Simplification to Lopinavir/Ritonavir or Darunavir/Ritonavir Monotherapy: A Randomized Clinical Trial[J]. *AIDS research and human retroviruses*, 2016, 32(5):452-455.
- [16] HUANG Y, HUANG X, LUO Y, et al. Assessing the Efficacy of Lopinavir/Ritonavir-Based Preferred and Alternative Second-Line Regimens in HIV-Infected Patients: A Meta-Analysis of Key Evidence to Support WHO Recommendations[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2018, 14(9):890-899.
- [17] Brites C, Nobrega I, Luz E, et al. Raltegravir versus lopinavir/ritonavir for treatment of HIV-infected late-presenting pregnant women[J]. *HIV Clinical Trials*, 2018,19(3):94-100.

(收稿日期:2020-02-25;修回日期:2020-03-10)