

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.015

1例磷酸氯喹治疗重型新型冠状病毒肺炎的实践与药学监护*

兰 艳,刘少华[△],张 松,王雨来,卢 振

(鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院药学部,湖北 黄石 435000)

摘要:目的 探讨磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床实践与药学监护。方法 临床药师参与1例重型COVID-19治疗过程,分析患者临床症状,制订磷酸氯喹抗病毒治疗方案,找出失眠的原因。结果与结论 磷酸氯喹治疗COVID-19可能有效,但具有神经系统毒性,可致严重失眠,与莫西沙星合用会增加该类风险。

关键词:新型冠状病毒肺炎;磷酸氯喹;药学监护;合理用药

中图分类号:R95;R184

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0052-03

Application and Pharmaceutical Care of Chloroquine Phosphate in the Treatment of One Patient with Severe Coronavirus Disease 2019

LAN Yan, LIU Shaohua, ZHANG Song, WANG Yulai, LU Zhen

(Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000)

Abstract: Objective To investigate the clinical practice and pharmaceutical care of chloroquine phosphate in the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** Clinical pharmacists took part in the treatment of one patient with severe COVID-19, analyzed the clinical symptoms of the patient, formulated the antiviral treatment plan of chloroquine phosphate, and found out the causes of insomnia. **Results and Conclusion** Chloroquine phosphate may be effective in the treatment of COVID-19, but it has neurotoxicity and can cause severe insomnia. When it is combined with moxifloxacin, the risk of severe insomnia will increase.

Key words: coronavirus disease 2019; chloroquine phosphate; pharmaceutical care; rational drug use

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发并在全球蔓延。我国的流行病学调查资料显示,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)具有高度传染性,虽COVID-19患者多表现为轻症,病死率低,但严重威胁着人类的生活和生命健康^[1]。2020年2月18日,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)》首次将磷酸氯喹作为抗病毒治疗方案之一^[2]。在此,探讨了1例磷酸氯喹用于COVID-19治疗的临床

实践与药学监护。现报道如下。

1 患者情况及治疗经过

患者,男,46岁,55 kg,主诉“发热12天”。12 d前,患者自觉发热,伴咳嗽,于某院就诊,诊断为COVID-19,予抗感染、抗病毒等治疗。患者反复发热,持续9 d,体温最高达39.7℃,伴乏力;腹泻,稀水样大便,持续5 d;近4 d,咳嗽,咳白黏痰,痰中带血,暗红色。2020年2月17日转入我院重症医学科继续治疗,无药品不良反应

*基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2019H181]。

第一作者:兰艳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)390097500@qq.com。

[△]通信作者:刘少华,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)283737547@qq.com。

- 康状况、影响因素及干预对策研究[J]. 中国卫生经济,2007,3(26):20-25.
- [6] 苗丹民,王 茜,朱 霞,等. 西安地区SARS流行期人群心态调查[J]. 第四军医大学学报,2003,24(12):12-17.
- [7] 王学义,金圭星,王青翠,等. SARS流行期不同人群心理状况调查分析[J]. 健康心理学杂志,2003,11(6):441-446.
- [8] 李少闻,王 悦,杨媛媛,等. 新型冠状病毒肺炎流行居家隔离期间儿童青少年焦虑性情绪障碍的影响因素分析[J/OL]. 中国儿童保健杂志,2020:004. (2020-02-28)[2020-03-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20200218.1257.004.html>.
- [9] 齐 晔,陈刘欢,张 粟,等. 新型冠状病毒感染肺炎的公众认知、态度和行为研究[J/OL]. 热带医学杂志,2020:002. (2020-02-04)[2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/>

- detail/44.1503.R.20200204.1114.002.html.
- [10] HUANG CL, WANG YM, LI XW, et al. Emerging understandings of 2019-nCoV[J/OL]. Lancet, 2020, 6736(20): 30186. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301860>.
- [11] 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)[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-03-01]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202002/t20200205_212257.html.
- [12] 周小东. 抗击新型冠状病毒肺炎疫情心理防线要点[J/OL]. 解放军医药杂志,2020:002. (2020-02-17)[2020-03-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1406.r.20200217.1736.002.html>.

(收稿日期:2020-03-24)

史,无家庭遗传病史。入院体格检查示神志清楚,体温 36.2℃,脉搏 77 次/分,呼吸 35 次/分,血压 145/85 mmHg,血氧饱和度 96%,双肺可闻及湿罗音,心律齐,未闻及杂音,腹软,双下肢无浮肿。辅助检查,血细胞分析示白细胞计数 $7.89 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分数 92.8%,淋巴细胞百分数 4.4%,淋巴细胞计数 $0.35 \times 10^9/L$;核酸检测示,SARS-CoV-2 ORF1ab(+),N(+);肺部 CT 示双肺见多发磨玻璃影。入院诊断为 COVID-19(重型),呼吸衰竭。给予盐酸阿比多尔分散片 0.2 g(每日 3 次)口服,重组人干扰素 $\alpha-1b$ 注射液 30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL(每日 2 次)氧气雾化,利巴韦林注射液 500 mg + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL(每 12 h 1 次)抗病毒治疗,给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g(每日 1 次)抗细菌感染治疗。

2 月 18 日,诉活动后气促。神志清楚,体温 36.2℃,脉搏 78 次/分,呼吸 33 次/分,血压 140/80 mmHg,鼻吸氧 3 L/min,血氧饱和度 97%;血细胞分析示超敏 C 反应蛋白 >5.00 mg/L,C 反应蛋白 19.16 mg/L,白细胞计数 $8.48 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分数 88.5%,淋巴细胞百分数 6.1%,淋巴细胞计数 $0.52 \times 10^9/L$;血气分析示 pH 校正 7.50,二氧化碳分压校正 29.20 kPa;血生化示天门冬氨酸氨基转移酶 41 U/L,丙氨酸氨基转移酶 97 U/L;余正常。给予异甘草酸镁注射液 150 mg + 5% 葡萄糖注射液 250 mL(每日 1 次)护肝治疗。

2 月 20 日,诉活动后仍气促,咳嗽。体温 36.5℃;鼻导管吸氧,血氧饱和度 98%;CT 示双肺见多发条索影及散在磨玻璃影(较前加重),余同前。加用磷酸氯喹片 500 mg(每日 2 次)抗病毒治疗,停用盐酸阿比多尔分散片、利巴韦林注射液。

2 月 23 日,诉睡眠差,无咳嗽、胸闷气促。体温 36.6℃;血生化示天门冬氨酸氨基转移酶 33 U/L,丙氨酸氨基转移酶 65 U/L;血细胞分析示白细胞计数 $7.77 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分数 74.2%,淋巴细胞百分数 12.1%;CT 示双肺仍存在散在磨玻璃影(较前好转);咽拭子示 SARS-CoV-2 抗体 IgG 44.49 AU/mL, IgM 69.67 AU/mL;余同前。停用莫西沙星氯化钠注射液、异甘草酸镁注射液。

2 月 25 日,诉失眠、兴奋,无咳嗽、胸闷气促。体温 36.1℃;CT 示双肺少量磨玻璃影。

2 月 26 日,诉仍失眠。一般情况稳定,停用磷酸氯喹片。

2 月 28 日,失眠症状改善,无咳嗽、胸闷气促,无发热。CT 示双肺症状明显好转;咽拭子示 SARS-CoV-2 抗体 IgG 33.21 AU/mL, IgM 39.11 AU/mL。病情由重症转化为轻症,因咽拭子结果未转阴,停用所有药物,转入某医院继续治疗。

2 用药分析

2.1 不良反应

患者入院第 4 天,临床症状及体征有所改善,但肺部 CT 结果显示较前加重,医师停用阿比多尔及利巴韦林,加用磷酸氯喹片抗病毒治疗。2 月 23 日、25 日及 26 日分别诉睡眠差、失眠兴奋及失眠,其间使用的药物包括莫西沙星、异甘草酸镁、磷酸氯喹及重组人干扰素。

通过查阅药品说明书及检索万方数据库、中国知网数据库、Pubmed 及 Embase 数据库等,尚未检索到重组人干扰素及异甘草酸镁致失眠兴奋等神经系统毒性的文献报道。

莫西沙星为氟喹诺酮类药物,常见的不良反应包括神经毒性反应,但根据一项莫西沙星的文献分析显示,该药致神经系统毒性的发生时间 60% 以上是在用药后的 1~3 d^[3],且患者停用莫西沙星后失眠兴奋症状并未改善,从时间相关性及停药后改善情况判断,该失眠症状由莫西沙星引起的可能性较小。

神经系统毒性反应是磷酸氯喹引起的常见不良反应之一。患者使用磷酸氯喹 4 d 后出现睡眠差,且症状随使用时间的延长而加重,停药后症状改善。根据药品不良反应/事件可能性分析 Naranjo 概率评分标准^[4],该患者的神经系统症状由磷酸氯喹片引起的概率等级为“很可能”。并且,该患者在使用磷酸氯喹的同时使用了莫西沙星,不排除增加了发生神经系统毒性反应的几率。

2.2 临床有效性

患者入院后使用利巴韦林、阿比多尔及重组人干扰素 4 d 后疗效不明显,停用利巴韦林及阿比多尔,联合给予重组人干扰素和磷酸氯喹片 6 d 后,临床症状好转,且 CT 结果显示较前改善,提示磷酸氯喹联合应用干扰素对重型 COVID-19 患者有一定的抗病毒作用。一项氯喹治疗 COVID-19 有效性及安全性的系统性回顾分析显示,氯喹可有效抑制 COVID-19 的体外复制^[5]。但是否存在临床效应,还需要进一步研究。

3 药学监护

3.1 抗病毒潜力

氯喹是广泛用于治疗疟疾和自身免疫性疾病的药物,也是世界卫生组织药品清单中的基本药物之一,因其经济性和安全性而被临床广泛应用^[6]。2003 年严重急性呼吸综合征(SARS)暴发期间,发现氯喹可有效预防和阻滞 SARS 病毒在细胞中的复制^[7]。2013 年暴发的急性中东呼吸综合征(MERS)疫情期间,发现氯喹在低浓度下可抑制 MERS 病毒的复制^[7],具有潜在的抗病毒作用。

3.2 抗病毒机制

SAVARINO 等^[8]、VINCENT 等^[9]将氯喹可能的抗病毒机制分析概括为以下几点:一是可通过提高病毒/

细胞融合所需的细胞内 pH 而抑制病毒入侵的 G 蛋白融合、组织蛋白酶 B 和 L 的低 pH 依赖靶点;二是可抑制 SARS-CoV-2 感染中后期产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的产生和释放,通过免疫调节作用以缓解自身的过度免疫效应,减少免疫性病理损伤;三是可干扰与冠状病毒结合的人细胞表面血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的糖基化,从而干扰细胞与病毒受体结合,抑制感染。但氯喹的抗病毒机制还需进一步深入研究与探讨。

3.3 临床应用

药代动力学:健康人单次口服氯喹 150~600 mg 后,呈非线性药代动力学特征。口服后迅速吸收且完全,生物利用度达 78%~89%,服药后 2~5 h 达峰浓度 (C_{max})。血浆蛋白结合率约 55%,血药浓度维持较久,消除半衰期达 2.5~10 d。在动物组织分布中,广泛分布于肝脏、肾脏、脾脏等器官,组织浓度是血浆浓度的 200~700 倍。主要经肝脏代谢,其代谢产物为去乙基氯喹、双脱乙基氯喹和 7-氯-4-氨基喹啉,并且氯喹原形和去乙基氯喹均能发挥药理活性。氯喹约 50% 以原形经肾脏排泄,并且排泄速率可随尿液的酸化而加快^[10]。

用法用量:根据武汉病毒研究所对 COVID-19 的体外试验发现,氯喹对 COVID-19 的抗病毒 EC_{50} 和抗病毒 EC_{90} 分别为 1.13 $\mu\text{mol/L}$ 和 6.90 $\mu\text{mol/L}$,与氯喹用于治疗类风湿关节炎 (500 mg/d) 的血浆浓度接近,推荐用于抗 COVID-19 的有效剂量可能为 500 mg/d^[11]。该患者 46 岁,体质量 55 kg,故使用的磷酸氯喹用量为诊疗方案^[2]推荐用量 500 mg,每日 2 次。

3.4 用药监护

氯喹是已在临床使用了 76 年的“老药”,处方剂量下的耐受性和安全性良好。但韩国用于预防流感的临床试验研究发现,磷酸氯喹 500 mg/d、使用 1 周,此后 11 周以每周 500 mg 的用量维持预防,可引起较多的药品不良反应^[12],提醒临床使用该药品时需关注其不良反应。氯喹的常见不良反应包括心律失常、胃肠道反应、血细胞下降、皮疹及视力受损等。近期,罗敏等^[13]基于 FAERS 对氯喹不良反应的统计和分析显示,报告的药品不良反应心脏器官类疾病最多 (20.36%),其次是神经系统疾病及精神类。为减少药品不良反应的发生,应避免氯喹与肝素、洋地黄类药物、强的松龙、左氧氟沙星、莫西沙星等联用。该患者在使用磷酸氯喹期间出现了失眠兴奋症状,且与莫西沙星联用,是临床需密切关注的因素。

仅以介绍我院 1 例重型 COVID-19 患者使用磷酸氯喹个案为例,阐述其临床应用需关注的安全要点及可能的有效性,并非说明磷酸氯喹是治疗 COVID-19 的确切有效药物。截至 2020 年 3 月 22 日,在中国临床试

验注册中心注册、以氯喹治疗 COVID-19 的各类研究项目共计 23 项。该药在 COVID-19 治疗中的有效性还需上述各类临床研究试验证实。

参考文献:

- [1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组,中国疾病预防控制中心,张彦平. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2020,2(41): 145-151.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知及解读[DB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] 赵东玲,屈清慧,李瑞林,等. 莫西沙星致不良反应 3445 例文献分析[J]. 中国药房,2015,26(21):2913-2915.
- [4] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981,30(2):239-245.
- [5] CORTEGIANI A, INGOGLIA G, IPPOLITO M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19[J]. J Crit Care, 2020: 1-5. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
- [6] COLSON P, ROLAIN JM, RAOULT D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, Feb, 15:105923. [published online ahead of print].
- [7] DE WILDE AH, JOCHMANS D, POSTHUMA CC, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture[J]. Antimicrob Agents and Chemotherapy, 2014, 58(8):4875-4884.
- [8] SAVARINO A, BOELAERT JR, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11):722-727.
- [9] VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. Virology Journal, 2005, 2(1):69.
- [10] 么雪婷,崔诚,刘东阳,等. 氯喹抗新型冠状病毒感染的临床药理学综述[J]. 临床药理学杂志,2020,18(2):30-33.
- [11] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Research, 2020: 1-3. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [12] PATON NI, LEE L, XU Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(9):677-83.
- [13] 罗敏,胡巧织,肖桂荣,等. 基于 FAERS 的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究:磷酸氯喹[J/OL]. 医药导报, 2020:004. (2020-02-29) [2020-03-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200228.1358.004.html>.

(收稿日期:2020-03-20)