

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.014

洛匹那韦/利托那韦对新型冠状病毒肺炎 确诊及疑似患者心率的影响

姚采平¹, 郭燕华¹, 凌建新¹, 李燕华¹, 邱飞^{1,2}, 刘建锋^{1,2,△}

(1. 湖南医药学院第一附属医院药学部, 湖南 怀化 418000; 2. 湖南医药学院·洞医药研究湖南省
重点实验室, 湖南 怀化 418000)

摘要:目的 促进洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)确诊及疑似患者的合理用药。方法 选取湖南医药学院第一附属医院2020年1月15日至2月13日10例新冠肺炎确诊或疑似病例入院患者的临床资料,其中确诊7例,包括危重型1例、重型5例、普通型1例;社区获得性肺炎3例。均使用洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗,疗程5~7 d。观察患者入院时、用药后第1~5天、停药后第1~5天以及出院时静息状态下的心率。结果 服药第1~5天,心率总体呈下降趋势,其中服药后第2~3天心率先降后升;停药后,所有患者心率均呈缓慢上升趋势,并逐渐接近出院时的心率。结论 洛匹那韦/利托那韦治疗病毒性肺炎尤其是新冠肺炎,可降低患者的心率。治疗过程中应警惕患者心率变化情况,必要时给予药物干预,以防发生严重心律失常。

关键词:新型冠状病毒肺炎;洛匹那韦/利托那韦;抗病毒治疗;心率;心律失常;合理用药

中图分类号:R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0047-03

Effect of Lopinavir/Ritonavir on the Heart Rates of Confirmed and Suspected Patients with Coronavirus Disease 2019

YAO Caiping¹, GUO Yanhua¹, LING Jianxin¹, LI Yanhua¹, QIU Fei^{1,2}, LIU Jianfeng^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan, China 418000; 2. Hunan Key Laboratory of Dong Medicine Research, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan, China 418000)

Abstract: Objective To promote the rational use of lopinavir/ritonavir in the treatment of confirmed and suspected patients with coronavirus disease 2019(COVID-19). Methods The clinical data of 10 confirmed or suspected patients with COVID-19 admitted to The First Affiliated Hospital of Hunan University of Medicine from January 15th, 2020 to February 13th, 2020 were collected. Among them, 7 cases were confirmed with COVID-19, including 1 case of severe and critical type, 5 cases of severe type, 1 case of common type, the other 3 cases were confirmed with community-acquired pneumonia. All patients were treated with antiviral therapy of lopinavir/ritonavir for 5-7 d. The patients' heart rates at rest were observed at admission, 1-5 d after administration, 1-5 d after drug withdrawal and at discharge. Results From the first day to the fifth day of administration, the heart rates of all the patients generally decreased, among which the heart rates decreased significantly on the 2nd day and the 3rd day after taking the medicine. After drug withdrawal, the heart rates of all the patients increased slowly and gradually approached the heart rates at discharge. Conclusion Lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with viral pneumonia (especially COVID-19) can reduce the heart rate. We should be alert to the changes in heart rates of patients during treatment and give drug intervention to prevent serious arrhythmias if necessary.

Key words: coronavirus disease 2019; lopinavir/ritonavir; antiviral therapy; heart rate; arrhythmia; rational drug use

自2019年12月新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情暴发以来,经过几个月的艰苦抗击,我国的疫情防控已初见成效,但疫情仍在全球蔓延。国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)、国家中医药管理局《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1]指出,针对新冠肺炎的抗病毒治疗可试用 α -干扰素(成人每次500万U或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次雾化吸入)、洛匹那韦/利托那韦(克力芝,每粒200 mg/50 mg,每次2粒,每日2次,疗程不超过10 d)、利巴韦林(建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用,成人用量每次500 mg,每日2~3次,静脉输注,疗程不超过10 d)、

磷酸氯喹(成人用量500 mg,每日2次,疗程不超过10 d)、阿比多尔(成人用量200 mg,每日3次,疗程不超过10 d)。

作为最早被推广用于新冠肺炎抗病毒治疗的药物,洛匹那韦/利托那韦除了特殊药物禁忌及部分轻症患者,入院患者多会使用此药。临床研究表明,洛匹那韦/利托那韦可引起腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应,尽管其被诊疗方案推荐,但具体疗效有待临床进一步验证,且对其是否存在药品说明书未提及的不良反应也需要重视。虽然此前的严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)暴发时都有人尝试使用

第一作者:姚采平,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)157211037@csu.edu.cn。

[△]通信作者:刘建锋,男,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)517796553@qq.com。

此药^[2-3],但关于患者用药后心率的变化情况却少有文献报道。本研究中观察了新冠肺炎确诊及疑似患者应用洛匹那韦/利托那韦后心率的变化情况,旨在为其安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取湖南医药学院第一附属医院2020年1月15日至2月13日10例因新冠肺炎(含疑似病例)入院患者的临床资料,排除对洛匹那韦、利托那韦或其辅料过敏,重度肝功能不全,或正在服用主要依赖于肝药酶CYP3A进行清除且其血药浓度过高会引起严重和/或致命不良事件药物的患者。10例患者中,确诊7例,均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》的临床分型标准^[1],包括危重型1例,重型5例,普通型1例;社区获得性肺炎(疑似病例)3例。男4例,女6例;年龄(54.00 ± 15.53)岁;入院时,最高体温(37.60 ± 0.78)℃,最低心率(92.30 ± 16.21)次/分,收缩压(136.50 ± 19.80)mmHg,舒张压(79.10 ± 11.68)mmHg;伴发热7例,咳嗽咳痰6例,高血压5例,2型糖尿病4例,胸闷、气促2例,乏力、纳差2例,呕吐、腹泻1例,鼻塞、眼干、流泪1例,以及胸痛、银屑病、胆囊结石、肾结石、冠心病、梅毒各1例。

1.2 方法

所有患者均按照最新诊疗方案口服洛匹那韦利托那韦片(商品名克力芝,生产企业为AbbVie Ltd.,规格为每片200 mg/50 mg,国药准字H20130693),每次2片,每日2次,疗程5~7 d;注射用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 50 μ g雾化吸入,每日2次;注射用胸腺法新皮下注射。具体停药时间视病情而定,并给予对症治疗,包括左氧氟沙星、美罗培南、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、氟康唑、伏立康唑等抗菌治疗,糖皮质激素治疗[甲泼尼龙琥珀酸钠1~2 mg/(kg·d),用药5 d],二联活菌散调节肠道菌群,胰岛素控制血糖,根据需要联合连花清瘟颗粒抗病毒治疗,重症患者需注意维持水电解质平衡及内环境稳定。同时,根据病情需要给予有效氧疗措施,包括鼻导管、面罩给氧、经鼻高流量氧疗、无创及有创机械通气。密切患者监测生命体征、指氧饱和度等,监测血常规、C反应蛋白(CRP)、动脉血气分析,复查胸部CT影像学表现,并行CD4/CD8/CD3细胞免疫芯片检测。

1.3 观察指标

记录患者入院时、用药第1~5天、停药第1~5天,以及出院时静息状态下的心率,每次心率测3次,取平均值,比较患者服药期间心率较前一天的变化。同时,观

察服药期间有无腹泻、恶心、无力或疲劳、头痛、粪便异常、呕吐、出疹、失眠和疼痛、肝功能损害、体位性低血压等不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入院时,确诊患者中1例出现发热,体温38.3℃,心率98次/分;疑似患者中2例出现发热,体温及心率分别为39℃和38.3℃、100次/分和81次/分。可见,受体温影响,入院时发热患者平均心率略高于体温正常患者。经降温处理,服药期间,所有患者体温均正常,可排除体温变化对心率的影响。患者治疗过程的心率变化结果见表1。

表1 患者治疗过程的静息心率变化情况($n=10$)

时间	静息心率($\bar{x} \pm s$,次/分)
入院时	92.30 $\pm$ 16.21
用药第1天	85.90 $\pm$ 13.99
用药第2天	70.60 $\pm$ 11.78
用药第3天	65.30 $\pm$ 16.20
用药第4天	64.50 $\pm$ 11.00
用药第5天	67.40 $\pm$ 15.29
停药第1天	66.60 $\pm$ 11.96
停药第2天	66.70 $\pm$ 8.55
停药第3天	67.20 $\pm$ 9.70
停药第4天	69.20 $\pm$ 8.59
停药第5天	69.70 $\pm$ 8.57
出院时	74.50 $\pm$ 9.50

可见,10例患者入院后静息心率总体呈下降趋势。有6例患者用药后最低心率低于60次/分,其中1例甚至低至41次/分;用药第1~5天,分别有5例、8例、8例、6例、4例患者的心率较前一天下降,其中确诊患者用药第2~3天心率总体下降较明显,疑似患者用药第2~4天心率总体下降较明显。停药后,所有患者心率均呈缓慢上升趋势,并逐渐接近出院时的心率。

用药过程中,7例确诊患者发生腹泻3例,转氨酶升高4例;3例疑似患者发生腹泻2例,头痛、转氨酶升高各1例;1例患者因考虑洛匹那韦/利托那韦联用左氧氟沙星可能使Q-T间期延长致心律失常,停用左氧氟沙星。

3 讨论

全基因组特征研究显示,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的基因组与严重急性呼吸综合征病毒(SARS-

CoV) 相似度达 80%, 且其结构中还包括至少 4 个与获得性人类免疫缺陷病毒(HIV)相似的结构^[4-5]。上述分子生物学研究结果提示, 可从已在临床得到广泛应用的抗 HIV 药物中筛选潜在的抗 SARS-CoV-2 药物。对 SARS-CoV 蛋白酶(Mpro)抑制剂候选药物的筛选研究发现, 洛匹那韦/利托那韦具有相当大的潜力^[6-7]。既往的临床研究也显示, 该药有较好的抗 SARS-CoV 作用^[8]。因此, 新冠肺炎疫情暴发后, 洛匹那韦/利托那韦也被国家卫健委纳入了抗病毒治疗方案, 但到目前为止其临床效果尚不明确。作为一种最初用于抗 HIV 的药物, 洛匹那韦/利托那韦用于普通肺炎的疗效和安全性仍需要进一步观察, 尤其要警惕药品说明书未提及的不良反应。

本研究结果显示, 新冠肺炎确诊与疑似患者均按诊疗方案口服洛匹那韦/利托那韦片 5~7 d, 用药后患者心率均不同程度的下降。尽管个别患者治疗过程中可能因急性心力衰竭等导致心率骤降, 但所有患者用药后出现心率下降的趋势是基本明确的, 说明洛匹那韦/利托那韦治疗病毒性肺炎时可使患者心率下降(其他不良反应中最常见的是腹泻, 其次是转氨酶升高)。

洛匹那韦是一种 HIV 蛋白酶抑制剂, 可阻断 Gag-Pol 聚蛋白的分裂, 导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒。同时还有研究表明^[9-14], 洛匹那韦可抑制 Akt 磷酸化, 通过 Akt 介导的信号通路发挥诱导肿瘤细胞凋亡的作用。洛匹那韦利托那韦片引起心率改变的作用是否与这些信号通路改变相关, 需要进一步研究。因此, 对于接受洛匹那韦利托那韦片治疗的患者, 治疗前应加强用药依从性教育, 嘱其定期复诊, 治疗过程中加强心电监护, 尤其是重症患者。同时, 建议患者清淡饮食, 注意药物与食物同服可减轻胃肠道反应, 并加强运动锻炼, 戒烟戒酒, 警惕治疗过程中出现的心率变化, 必要时给予药物干预, 以防发生严重的心律失常。

综上所述, 新冠肺炎确诊及疑似患者在接受洛匹那韦/利托那韦治疗后均会出现不同程度的心率下降现象, 由于药品说明书并未提及这一不良反应, 故用药时需加以警惕。本研究样本数量小, 研究结果可能存在局限性, 且目前洛匹那韦/利托那韦致心率下降的确切机制尚不清楚, 尚需进行深入的研究。

参考文献:

- [1] 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(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] HUI DSC. An overview on Severe Acute Respiratory Syndrome

- (SARS). Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace/Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio[J]. Università di Napoli, Secondo ateneo, 2005, 63(3):149-157.
- [3] CHU CM. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. Thorax, 2005, 60(3):252-256.
- [4] WU F, ZHAO S, YU B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China[J/OL]. BioRxiv, 2020: 99183. (2020-01-24)[2020-03-25]. <http://www.doi.org/10.1101/2020.01.24.99183>. (in pressing)
- [5] PRADHAN P, PANEY AK, MISHRA A, et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag[J/OL]. BioRxiv, 2020: 927871. (2020-01-30)[2020-03-25]. <http://www.doi.org/10.1101/2020.01.30.927871>. (in pressing)
- [6] NUKOOLKAN V, LEE VS, MALAISREE M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV3CL(pro) inhibitors[J]. J Theor Biol, 2008, 254(4):861-867.
- [7] LIU X, WANG XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines[J/OL]. BioRxiv, 2020: 924100. (2020-01-29)[2020-03-25]. <http://www.doi.org/10.1101/2020.01.29.924100>. (in pressing)
- [8] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)用于2019新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2):182-186.
- [9] ENGELMAN, JEFFREY A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. Nature Reviews Cancer, 2009, 9(8):550-562.
- [10] MONINI P, SGADARI C, TOSCHI E, et al. Antitumour effects of antiretroviral therapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2004, 4(11):861-875.
- [11] SRIRANGAM A, MITRA R, WANG M, et al. Effects of HIV Protease Inhibitor Ritonavir on Akt-Regulated Cell Proliferation in Breast Cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2006, 12(6):1883-1896.
- [12] GUPTA AK. HIV Protease Inhibitors Block Akt Signaling and Radiosensitize Tumor Cells Both In vitro and In vivo[J]. Cancer Research, 2005, 65(18):8256-8265.
- [13] YANG Y, IKEZOE T, TAKEUCHI T, et al. Nelfinavir: HIV-1 protease inhibitor, induces growth arrest and apoptosis of non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo via inhibition of Akt signaling[J]. Cancer Sci, 2005, 96(7):425-433.
- [14] KUMAR S, BRYANT CS, CHAMALA S, et al. Ritonavir blocks AKT signaling, activates apoptosis and inhibits migration and invasion in ovarian cancer cells[J]. Molecular Cancer, 2009, 8(1):26.

(收稿日期: 2020-04-01)