

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.030

新型冠状病毒感染患者联用莫西沙星和洛匹那韦/利托那韦致皮疹和腹泻 1 例*

陈俞先, 李 涛, 张 蕊, 苏 娜[△]

(四川大学华西医院临床药学部药剂科, 四川 成都 610041)

中图分类号: R969.3; R978.7

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2020)19-0101-02

1 临床资料

患者,男,31岁,2020年1月25日无明显诱因出现咳嗽,伴咳黄痰,畏寒,无发热,无鼻塞、流涕,无气紧呼吸困难、无胸闷胸痛不适,无腹痛、腹泻,无肌肉酸痛,自服“莲花清瘟”“阿莫西林”,咳嗽症状稍有缓解,仍反复。于2020年1月27日至我院急诊科就诊,体温37.4℃,血常规示白细胞计数 $5.83 \times 10^9/L$ 、中性分叶核粒细胞百分率58.5%、淋巴细胞百分率30.2%;甲型流感抗原检测阴性;乙型流感抗原检测阴性,同时行新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测,当天结果未出;有武汉接触史;胸部CT提示双肺多发磨玻璃片结影,直径约0.5~2.0 cm,提示感染(SARS-CoV-2),累及间质可能。当日转至住院部,既往一般情况良好,否认肝炎、结核或其他传染病史,无过敏史,无外伤史,无手术史,无输血史,无特殊病史。入院初步诊断为咳嗽待诊、肺部感染。

入院第2天(1月28日),对患者继续呼吸道隔离及接触隔离,予经验性治疗,口服盐酸莫西沙星片(商品名拜复乐, Bayer AG, 国药准字 J20150015, 批号为 BJ49761, 规格为每片400 mg)抗感染,每次400 mg,每日1次,同时联合洛匹那韦/利托那韦片(商品名克力芝, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, 进口药品注册证号 H20170213, 批号为 1106220, 规格为每片含洛匹那韦200 mg、利托那韦50 mg)抗病毒治疗,每次2片,每日2次。

入院第7天(2月2日),SARS-CoV-2检测呈阳性,SARS-CoV-2(普通型)诊断明确,经治疗后病情稳定、不伴发热、腹泻、呼吸困难等不适,继续联合两者抗感染治疗。入院第10天(2月5日),复查CT示病灶较前吸收,继续维持当前治疗方案。入院第12天(2月7日),联合服用莫西沙星片和洛匹那韦/利托那韦片后,患者诉双手散在红色2~3 mm圆形皮疹,无瘙痒,余皮肤未见皮疹,无发热、畏寒、寒战、胸闷、气紧等,查体同前,无新增阳性体征,双手皮疹不排除药疹可能,继续观

察。入院第13天(2月8日),患者双手、下肢出现散在红色2~3 mm圆形皮疹,无瘙痒,余皮肤未见皮疹,余无新增阳性体征,考虑皮疹过敏可能,加用氯雷他定片、止痒霜抗过敏对症处理,停用莫西沙星片。入院第14天(2月9日),患者诉皮疹较前消退,咳嗽、咳痰较前好转。入院第17天(2月12日),患者仍有皮疹,遂将口服洛匹那韦/利托那韦片更换为盐酸阿比多尔片(商品名玛诺苏,江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,批号为200204,规格为每片0.1 g),每次0.2 g,每日2次。入院第19天(2月14日),患者皮疹消退,其他症状较轻,但多项标本显示SARS-CoV-2核酸检测阳性,目前已服用阿比多尔抗病毒。入院第20天(2月15日),患者诉稍腹泻,大便3~4次/日,追问患者情况,诉自服用洛匹那韦/利托那韦片以来,多数时间均大便3~4次/日。入院第21天(2月16日),予阿比多尔片加量至每次0.2 g,每日3次,同时联用利巴韦林片(每次500 mg,每日2次)抗病毒治疗,并予调节胃肠功能对症处理。入院第22天(2月17日),患者神志清,精神、饮食、睡眠可,已无腹泻情况,大小便正常,无发热、胸闷、气紧等。入院第42天(3月8日),患者一般情况良好,无发热、咳嗽咳痰、胸闷胸痛等不适,复查胸部CT已明显好转,SARS-CoV-2核酸检查2次转阴,出院。

2 讨论

新型冠状病毒肺炎疫情自2019年12月暴发以来,目前仍缺乏特效的抗病毒药物。关于莫西沙星和洛匹那韦/利托那韦的药物相互作用的案例临床鲜有报道。洛匹那韦/利托那韦抗病毒的治疗方案于国家卫生健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第二版)》中首次提到,而最新修订的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称《试行第七版》)中推荐的抗病毒治疗方案(涉及药物包括 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹及阿比多尔^[1]),其中洛匹那韦/利托那韦的推荐剂量为2粒/次,2次/日,

*基金项目:四川食品药品监督管理局课题项目[H170416];四川大学华西医院临床研究孵化项目[2018HXFH048]。

第一作者:陈俞先,女,大学本科,药师,研究方向为药品不良反应监测,(电子信箱)cyx_01yg3@163.com。

[△]通信作者:苏娜,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)24565288@qq.com。

疗程不超 10 d。洛匹那韦/利托那韦复方制剂为美国艾伯维公司研发的用于抗人类免疫缺陷病毒感染的蛋白酶抑制剂,可通过与冠状病毒 3C 样蛋白酶的有效结合机制发挥抗病毒作用^[2]。《试行第七版》中提到针对 SARS-CoV-2 的抗菌药物治疗不推荐盲目、不恰当地使用抗菌药物,尤其是联用广谱抗菌药物^[1]。莫西沙星属第 4 代氟喹诺酮类抗菌药物,对革兰阳性/阴性菌、厌氧菌及支原体、衣原体、军团菌等非典型微生物均有抗菌活性。该患者经验性予莫西沙星联用洛匹那韦/利托那韦针对 SARS-CoV-2 及可能合并的非典型病原菌肺炎感染的治疗方案基本合理。

该患者在两者联用 11 d 后出现皮疹等不良反应,属于迟发型过敏反应,经抗过敏对症处理及停用莫西沙星后,皮疹逐渐消退。莫西沙星在大于 18 岁患者中应用时皮肤不良反应发生率为 0.1%,其中以皮疹最常见^[3]。唐学文等^[4]的研究提示,莫西沙星引起的过敏反应发生率可能高于其他喹诺酮类药物。皮疹为洛匹那韦/利托那韦十分常见的不良反应^[5]。该患者皮疹不良反应与莫西沙星片和洛匹那韦/利托那韦片使用时间上存在合理的先后关系,根据我国药品不良反应关联性评价标准,判断此次皮疹可能由莫西沙星片和/或洛匹那韦/利托那韦片引发,根据诺氏(Naranjo's)评估量表判断两者得分均为 4 分,提示可能有关。因此,该皮疹不良反应可能与莫西沙星片和/或洛匹那韦/利托那韦片有关。虽然两者不大可能存在基于 CYP3A 抑制作用的药物相互作用,但不排除两者之间存在交叉过敏反应,其作用机制可能为 T 细胞参与了该迟发型免疫反应^[6]。此外,皮疹的原因也可能与莫西沙星的光毒性反应有关,其作用机制可能与喹诺酮类药物光降解、诱导单线态氧从而产生自由基有关^[7]。

该患者主诉自服用洛匹那韦/利托那韦片以来均存在腹泻,经对症处理与停药后,腹泻症状消失,洛匹那韦/利托那韦的腹泻、消化不良及腹痛、恶心、呕吐等消化系统不良反应十分常见,且在治疗开始即可能出现^[8],而胃肠道反应(如腹泻、恶心等)也是喹诺酮类抗菌药物最常见的不良反应。该患者腹泻不良反应与洛匹那韦/利托那韦片使用时间上存在合理的先后关系,根据我国药品不良反应关联性评价标准,判断此次腹泻可能由洛匹那韦/利托那韦片和/或莫西沙星片引起,根据诺氏(Naranjo's)评估量表判断两者得分均为 4 分,提示可能有关。因此,该腹泻不良反应可能与洛匹那韦/利托那韦片和/或莫西沙星片有关。此外,莫西沙星片还可能通过引起抗菌药物相关性腹泻加重洛匹那韦/利托那韦片的腹泻不良反应^[9]。

综上所述,目前关于洛匹那韦/利托那韦的相互作用多关注于 CYP3A 基础上的药物相互作用,而药效学上的药物相互作用亦不能忽视。在洛匹那韦/利托那韦和莫西沙星两者联用情况下,应特别关注 SARS-CoV-2 患者可能的皮疹及腹泻不良反应,特别是短期使用易于发生的腹泻不良反应。如已发生上述不良反应,应建议采取换药或对症处理等,如避免过度光照,抗过敏,与食物同服减轻消化道症状,予活菌制剂调节肠道菌群防治菌群失调继发感染等^[10]。同时,应及时调整治疗方案,避免严重药品不良反应发生加重病情,导致治疗失败。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(试行第七版)[EB/OL]. 国卫办医函[2020]184号. (2020-03-03)[2020-04-15]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] STOWER H. Lopinavir - ritonavir in severe COVID-19[J]. Nat Med, 2020, 26(4):465.
- [3] DAS A, BANERJEE A, TRIPATHY K. Topical moxifloxacin - induced Stevens - Johnson syndrome[J]. J Cataract Refract Surg, 2017, 43(6):860-861.
- [4] 唐学文, 贾运涛, 田晓江, 等. 左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价——基于真实世界不良反应研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5):596-602.
- [5] 徐晓涵, 翟所迪, 杨丽. 新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药物的合理使用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2):129-133.
- [6] NEUMAN MG, COHEN LB, NANAU RM. Quinolones - induced hypersensitivity reactions[J]. Clin Biochem, 2015, 48(10-11):716-739.
- [7] 曹萌萌, 温爱萍. 莫西沙星致老年患者不良反应报告 293 例分析[J]. 中国药房, 2016, 27(2):201-204.
- [8] 刘颖, 苏娜, 沈超, 等. 洛匹那韦/利托那韦用于病毒感染性疾病的有效性和安全性文献分析[J/OL]. 医药导报. (2020-02-09)[2020-04-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200228.1420.006.html>.
- [9] 王心慧, 庞旭静, 褚燕琦. 莫西沙星致抗生素相关性腹泻 1 例[J]. 医药导报, 2014, 33(3):405-406.
- [10] 徐永祥, 沈利汉, 韩伟超, 等. 洛匹那韦利托那韦治疗危重型新型冠状病毒肺炎的药学监护[J/OL]. 中国临床药理学杂志. (2020-04-15)[2020-04-27]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=GLYZ20200323004&v=MzA0NzJITkhNckkxR1pPc0xZdzlNem1SbjZqNTdUM2ZscVdNMENMTDdSN3FkWitabUZpdmxVNzNNSUZrPULpSFNkTEc0>.

(收稿日期:2020-04-30)