

抗新型冠状病毒药物致 QT 间期延长的文献复习及药学监护

朱素燕, 刘瑶, 陈春燕, 丁雄芳, 徐萍^{*}(宁波市第一医院药学部, 浙江 宁波 315010)

摘要: 本文对新型冠状病毒肺炎患者临床用药方案涉及的抗病毒药物致 QT 间期延长的文献报道情况进行复习。根据目前文献复习结果可知, 洛匹那韦/利托那韦和磷酸氯喹存在引起 QT 间期延长进而引发尖端扭转型室速的潜在风险。在新型冠状病毒肺炎患者中使用此类药物需关注由此带来的用药风险, 熟悉临床上常用的可引起 QT 间期延长的药物, 提高识别患者 QT 间期延长的易感因素和药物相互作用的能力, 重视心电图、电解质管理来预防临床潜在的致急性心律失常事件, 以降低新型冠状病毒肺炎患者的药物不良反应, 避免药源性损害。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 洛匹那韦/利托那韦; 氯喹; QT 间期延长; 药物相互作用; 药学监护

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)05-0560-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.008

引用本文: 朱素燕, 刘瑶, 陈春燕, 等. 抗新型冠状病毒药物致 QT 间期延长的文献复习及药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 560-563.

Anti-SARS-CoV-2 Drugs Induced QT Interval Prolongation: A Literature Review and Pharmaceutical Care

ZHU Suyan, LIU Yao, CHEN Chunyan, DING Xiongfang, XU Ping^{*}(Department of Pharmacy, Ningbo NO.1 Hospital, Ningbo 315010, China)

ABSTRACT: The literature of QT interval prolongation caused by antiviral drugs of clinical regimens or clinical trial protocols in Corona Virus Disease 2019(COVID-2019) patients was reviewed. According to the results of literature review, lopinavir/ritonavir and chloroquine have the potential risk of drug-induced long QT syndrome. In COVID-2019 patients, medication risk of drug-induced long QT syndrome should be concerned. The clinician and pharmacists should be familiar with the type of drugs that can cause QT interval prolongation, improve the ability to identify the factors of QT interval prolongation and drug interactions in patients, pay attention to ECG monitoring and electrolyte management to prevent clinical potential drug induced acute arrhythmia events and reduce adverse drug events in COVID-2019 patients.

KEYWORDS: COVID-2019; lopinavir/ritonavir; chloroquine; QT interval prolongation; drug-drug interaction; pharmaceutical care

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)》指出, 针对新型冠状病毒肺炎可试用洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔、磷酸氯喹等药物^[1], 同样目前正处在临床试验中的瑞德西韦可能亦为重要的新型冠状病毒肺炎治疗药物。然而, 洛匹那韦/利托那韦、磷酸氯喹等药物可阻滞 HERG 基因编码的 K⁺通道, 引起外向钾电流的减少, 导致心肌复极延长, 引起药源性 QT 间期延长^[2]。新型冠状病毒肺炎患者, 尤其是危重型患者往往合并基础疾病, 需要多种药物综合治疗, 可能存在潜在引起药源性 QT 间期延长的风险。因此, 本文对新型冠状病毒肺炎治疗中的抗病毒药物引起 QT 间期延长的情况进行文献复习, 以及对使用这些药物的新型冠状病毒肺炎

患者进行药学监护的要点进行整理, 以期提高患者用药安全。

1 抗新型冠状病毒药物致 QT 间期延长的文献复习

以“QT 间期延长”“尖端扭转型心动过速”“心律失常”为关键词, “洛匹那韦/利托那韦”“洛匹那韦”“利托那韦”“利巴韦林”“氯喹”“阿比多尔”“瑞德西韦”为任意文本字段搜索 PubMed、CNKI 和万方数据库, 共检索到上述药物引起 QT 间期延长的个案报道 4 篇, 涉及 8 个病例, 见表 1。检索文献未发现阿比多尔、利巴韦林、瑞德西韦引起 QT 间期延长的个案报道。

通过文献复习可知, 洛匹那韦/利托那韦和磷酸氯喹均有引起 QT 间期延长并诱发尖端扭转型

作者简介: 朱素燕, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0574)87089123
Tel: (0574)87085034 E-mail: pxu2004@126.com

E-mail: suyan_chu@hotmail.com ^{*}通信作者: 徐萍, 女, 主任药师

表 1 抗病毒药物引起 QT 间期延长的个案报道

Tab. 1 Case reports of antiviral drugs induced QT interval prolongation

病例	患者信息	抗病毒药物	合用药物	心律失常表现	转归
病例 1 ^[3]	男性, 48 岁	洛匹那韦/利托那韦、齐多夫定、拉米夫定	锂剂、丙咪嗪、氟奋乃嗪、苯并阿托品	QT 间期延长, 尖端扭转型室速, 室性心动过速	好转
病例 2 ^[3]	男性, 62 岁	洛匹那韦/利托那韦、恩福韦肽、地达诺辛-德拉维定、司他夫定、拉米夫定	甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、阿奇霉素	房颤, QT 间期延长	好转
病例 3 ^[3]	男性, 8 周	利托那韦	西沙比利、雷尼替丁、氨茶碱	心动过缓, QT 间期延长	好转
病例 4 ^[3]	女性, 年龄未知	茚地那韦、利托那韦	阿奇霉素、环丙沙星	QT 间期延长, 尖端扭转型室速	好转
病例 5 ^[4]	男性, 47 岁	阿扎那韦/利托那韦	替诺福韦、依曲他滨、美沙酮、氟西洋、地西洋	QT 间期延长, 频繁发作持续性室性心动过速	好转
病例 6 ^[4]	男性, 37 岁	阿扎那韦/利托那韦	氟西洋	QT 间期延长	好转
病例 7 ^[5]	女性, 32 岁	氯喹(中毒)	未提及	QT 间期延长, 窦性停搏、室性异搏心律、房室传导阻滞、阿-斯综合征	死亡
病例 8 ^[6]	女性, 41 岁	氯喹	未提及	多形性室性心动过速, QT 间期延长, 左前分支传导阻滞, 右束支传导阻滞	好转

室速或阿-斯综合征的风险。洛匹那韦/利托那韦可引起 HEK293 细胞 HERG 通道的剂量依赖性阻滞, 从而可直接导致长 QT 综合征^[7]。说明书明确指出“本药可导致 QT 间期延长, 故先天性长 QT 间期综合征、低钾血症患者应避免使用本药”。体外试验显示洛匹那韦可阻断 HERG 钾通道和 *I_{Kr}*, 并与剂量相关, 其他蛋白酶抑制剂奈韦那韦、利托那韦和沙奎那韦治疗也有类似的结果^[3,8]。氯喹是一种抗疟疾的药物, 它通过改变病毒受体 ACE2 的糖基化, 从而影响病毒侵入细胞而发挥抗病毒作用。氯喹具有较强的钾通道阻滞作用, 使 QT 间期明显延长。国家卫健委《关于调整试用磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎用法用量的通知》指出: “使用磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的患者, 用药前必须心电图检查正常, 禁止同时使用喹诺酮类、大环内酯类抗菌药物及其他可能导致 QT 间期延长的药物”^[9]。检索文献未发现瑞德西韦引起 QT 间期延长的相关研究, 根据 1 项前瞻性队列研究发现, 对慢性丙型肝炎肝硬化组患者给予利巴韦林联合索非布韦、达克拉他韦治疗 12 周, 心电图检查提示 QTc 间期无变化^[10]。瑞德西韦与利巴韦林同属核酸类似物类药物, 通过抑制 RNA 聚合酶发挥抗病毒作用, 结构上具有相似性, 推测瑞德西韦引起 QT 间期延长的可能性较小。

2 抗新型冠状病毒药物致 QT 间期延长的药学监护要点

2.1 加强基础疾病和易感因素的识别

药源性长 QT 综合征的易感因素有高龄、女

性、基础心脏疾病、低血钾、低血镁、肝肾功能异常等^[11]。少数病毒感染如艾滋病病毒、丙肝病毒、西尼罗病毒感染可引起 QT 间期延长^[12-14], 根据首例新型冠状病毒肺炎死亡患者的病理解剖, 患者心肌间质中有少量单个核细胞炎性浸润, 但没有其他心肌实质损害^[15], 新型冠状病毒感染是否会引起 QTc 间期延长仍有待进一步的研究明确。低钾血症和低镁血症可诱发长 QT 间期综合征。几乎所有引发长 QT 间期综合征的药物均通过阻断 KCNH2 基因编码的钾通道介导的 *I_{Kr}* 电流来起作用, 低钾血症时长 QT 间期综合征风险增加可能与药物对 *I_{Kr}* 的阻断增强有关^[3]。低镁血症可直接引起低钾血症, 低钙血症也是诱发长 QT 间期综合征的少见病因。部分新型冠状病毒肺炎患者伴有腹泻和呕吐^[16], 且洛匹那韦/利托那韦片、阿比多尔等药物较常见的不良反应为腹泻, 这部分患者更加容易出现电解质紊乱, 应加强电解质平衡的管理, 对于低血钾低血镁的患者应及时补充电解质, 保持血钾浓度为 4.5~5.0 mmol·L⁻¹, 血镁浓度>2.0 mmol·L⁻¹^[17]。当患者口服上述明确可引起 QT 间期延长的抗病毒药物如洛匹那韦/利托那韦或者氯喹时, 可参考文献方法对药源性 QT 间期延长的风险进行有效评估, 具体为年龄≥68 岁(1 分)、女性(1 分)、应用袢利尿剂(1 分)、血钾浓度≤3.5 mmol·L⁻¹(2 分)、QT 间期≥450 ms(2 分)、急性心梗(2 分)、合用 2 种 QT 间期延长药物(3 分)、感染性休克(3 分)、心衰(3 分)、1 种 QT 间期延长药物(3 分)共计 21 分。如患者<7 分为低风险, 7~10

分为中等风险, ≥ 11 分为高风险, 从而帮助临床决策使用抗病毒药物的效益风险比^[18]。

2.2 尽量避免同时使用多种可能导致 QT 间期延长的药物

根据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)》, 不建议同时使用 3 种及以上抗病毒药物^[1]。鉴于洛匹那韦/利托那韦和磷酸氯喹均有引起 QT 间期延长的风险, 不建议患者同时使用这 2 种抗病毒药物。除此之外, 还要熟练掌握临床常见的可能导致 QT 间期延长的药物, 在保证疗效的基础上不超量使用。第六版诊疗方案增加了对抗病毒治疗用药疗程的规定, 洛匹那韦/利托那韦疗程 ≤ 10 d, 国家卫生健康委员会《关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知》明确指出, 磷酸氯喹用药疗程 ≤ 7 d, 同时建议针对患者的年龄、体质量进行分层管理避免因超剂量使用带来的用药风险。临床常见的延长 QT 间期的药物主要有抗心律失常药(如索他洛尔、胺碘酮)、抗组胺药(如咪唑斯汀)、大环内酯类抗菌药物(如克拉霉素、阿奇霉素)、胃动力药(如多潘立酮)等^[19]。不同药物由于叠加作用而引起药效学相互作用, 从而进一步延迟心肌细胞的复极过程。当继发细菌感染时, 避免合用氟喹诺酮类药物如莫西沙星、大环内酯类抗菌药物如红霉素、克拉霉素、阿奇霉素等已明确报道具有 QT 间期延长的抗菌药物。同时部分新型冠状病毒肺炎患者合并胃肠道症状, 应避免合用多潘立酮、昂丹司琼等, 可选择肠道微生态调节剂等药物改善胃肠道症状。对于合并抑郁焦虑症状的患者, 应避免合用三环类抗抑郁药(丙咪嗪)和二环类非典型抗抑郁药文法拉辛等。

2.3 避免使用相同代谢途径的药物, 注意因发生相互作用而引起的 QT 间期延长

药物代谢主要途径之一是通过肝脏细胞色素 P450 进行药物代谢, 其中 CYP3A4 为相关的肝脏药物代谢关键酶。洛匹那韦/利托那韦为 CYP3A4 抑制药, 亦经 CYP3A4 代谢, 同样 CYP3A4 也是阿比多尔的主要代谢途径^[20-21], 当两者合用时后者可能竞争前者的代谢途径而增加 QT 间期延长的风险, 其次, 当洛匹那韦/利托那韦与其他 CYP3A4 抑制剂(如抗真菌药、大环内酯类、免疫抑制剂、非二氢吡啶类钙离子拮抗剂等)合用, 由于后者可影响前者的代谢, 使其血药浓度升高,

可能增加 QT 间期延长的发生率。

2.4 加强对患者心电图的监测

对于存在电解质紊乱的患者, 治疗中连续心电图监测十分必要。2010 年美国心脏病学会关于预防尖端扭转型室性心动过速的预防科学声明建议采用以下策略^[22]: 在开始使用延长 QT 间期的药物之前记录 QTc 间期, 并在开始使用后、上调剂量后或过量使用后, 至少每 8~12 h 记录 QTc 间期。如果在使用抗病毒药物过程中观察到 QTc 间期延长 >20 ms 或 >480 ms, 应更频繁地记录 QTc 间期, 当 QTc 显著延长 >500 ms 或用药后较基线水平延长 >60 ms, 或者患者突然发生不能解释的晕厥, 应立即停用可能诱发长 QT 间期综合征的药物, 选择其他药物替代治疗。

综上所述, 已有较多的文献报道洛匹那韦/利托那韦和磷酸氯喹可引起 QT 间期延长进而引起致命性心律失常, 在新型冠状病毒肺炎患者中需关注此类抗病毒药物的用药风险, 熟悉临床上常用的可引起 QT 间期延长的药物, 提高识别患者 QT 间期延长的易感因素和药物相互作用的能力, 重视心电图监测、电解质管理来预防临床潜在的致急性心律失常事件, 以降低新型冠状病毒肺炎患者的药物不良反应, 避免药源性损害。

REFERENCES

- [1] 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)[S]. 2020.
- [2] WANG J K, YU Z X, CUI C Z. Mechanism of drug-induced torsade de pointes: an experimental study in dogs [J]. J South Med Univ(南方医科大学学报), 2013, 33(7): 1093-1096.
- [3] ANSON B D, WEAVER J G, ACHERMAN M J, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors [J]. Lancet, 2005, 365(9460): 682-686.
- [4] GALLAGHER D P, KIERAN J, SHEEHAN G, et al. Ritonavir-boosted atazanavir, methadone, and ventricular tachycardia: 2 case reports [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): e36-e38.
- [5] 吴冰, 王俊, 郑彦宏, 等. 自服超极量氯喹致阿-斯综合征死亡一例[J]. 临床误诊误治, 2005, 18(11): 847.
- [6] STAS P, FAES D, NOYENS P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine [J]. Int J Cardiol, 2008, 127(2): e80-e82.
- [7] SINGH M, ARORA R, JAWAD E. HIV Protease Inhibitors induced prolongation of the QT interval: electrophysiology and clinical implications [J]. Am J Ther, 2010, 17(6): e193-e201.
- [8] ZHANG X, JORDAN P, CRISTEA L. Thorough QT/QTc study of ritonavir-boosted saquinavir following multiple-dose administration of therapeutic and supratherapeutic doses in

- healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(4): 520-529.
- [9] 国家卫生健康委员会. 关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知[S]. 2020.
- [10] IBRAHIM M G, SHARAFELDIN A A, MOUSA N I, et al. Effect of direct-acting antivirals on corrected QT interval and cardiac functions in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Egypt Heart J*, 2020, 72(1). Doi: 10.1186/s43044-020-0042-y.
- [11] RODEN D M. Drug-induced prolongation of the QT interval [J]. *New Engl J Med*, 2004, 350(10): 1013-1022.
- [12] KNUDSEN A D, KOFOED K F, GELPI M, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QT interval and electrocardiographic abnormalities in persons living with HIV [J]. *Aids*, 2019, 33(14): 2205-2210.
- [13] NORDIN C, KOHLI A, BECA S, et al. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients [J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39(2): 199-205.
- [14] AJAM M, ABU-HEIJA A A, SHOKR M, et al. Sinus bradycardia and QT interval prolongation in West Nile Virus encephalitis: A case report [J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3821. Doi: 10.7759/cureus.3821.
- [15] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Resp Med*, 2020. Doi: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x.
- [16] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [17] SINGH M, ARORA R, JAWAD E. HIV protease inhibitors induced prolongation of the QT interval: Electrophysiology and clinical implications [J]. *Am J Ther*, 2010, 17(6): e193-e201.
- [18] TISDALE J E, JAYNES H A, KINGERY J R, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6(4): 479-487.
- [19] LAN X H, ZHOU Y G. Progress of reasonable application and control in long QT syndrome associated with drugs [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2015, 50(10): 829-833.
- [20] DENG P, ZHONG D, YU K, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1743-1755.
- [21] CVETKOVIC R S, GOA K L. Lopinavir/Ritonavir [J]. *Drugs*, 2003, 63(8): 769-802.
- [22] DREW B J, ACKERMAN M J, FUNK M, et al. Prevention of torsade de points in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation [J]. *Circulation*, 2010, 121(8): 1047-1060.

收稿日期: 2020-02-26

(本文责编: 沈倩)