

## 新型冠状病毒肺炎相关心血管疾病风险及其治疗中的药学监护

邢晓璇<sup>1</sup>, 宗宇桐<sup>1,2</sup>, 张青霞<sup>1</sup>, 闫素英<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学宣武医院 药学部 国家老年疾病研究中心, 北京 100053; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069

**【摘要】** 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的传染性疾病。多项研究显示, SARS-CoV-2感染除了导致病毒性肺炎, 还可能产生潜在的心血管危害, 增加已有心血管疾病患者潜在的并发症和死亡风险。其发生机制尚不清楚, 可能由于SARS-CoV-2通过血管紧张素转化酶2(ACE2)途径侵入人体, ACE2在心血管系统高表达相关, 也可能与炎症风暴、病毒性心肌炎、COVID-19治疗药物有关。COVID-19治疗药物也存在潜在的心脏毒性, 可导致房室传导阻滞、心肌梗死、PR间期延长、QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速、结构性心脏疾病、心脏传导异常等心脏毒性, 故缺血性心脏病、房室传导阻滞、心律失常、未纠正的低血钾患者慎用。COVID-19治疗药物与心血管疾病药物也具有潜在的相互作用。笔者通过收集近期国内外的相关文献作简要综述, 为一线临床工作者开展药学监护提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 心血管风险; 药学监护

**【中图分类号】** R563.1

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)01-0077-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.017

### COVID-19 associated cardiovascular risk and its pharmaceutical care

XING Xiao-xuan<sup>1</sup>, ZONG Yu-tong<sup>1,2</sup>, ZHANG Qing-xia<sup>1</sup>, YAN Su-ying<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Beijing 100053, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病。Yang等<sup>[1]</sup>报道近9000例COVID-19确诊或疑似病例数据显示, COVID-19的基本传染数(R0)高达3.77, 与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)相比传染性更强。

引起COVID-19与SARS感染的病毒同属 $\beta$ -属的冠状病毒, 感染人体后的临床表现为广泛病变的病毒性肺部炎症。但近期多项研究<sup>[2-5]</sup>表明COVID-19对心脏有潜在影响, 特别是已经有心血管疾病的患者, 潜在的并发症和死亡风险增加。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》<sup>[6]</sup>提示, 治疗COVID-19目前尚无特效药, 但可试用雾化干扰素、洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、磷酸氯喹和利巴韦林。

虽然目前COVID-19可能导致心脏功能异常的机制尚不清楚, 但鉴于COVID-19及治疗药物均有可能增加心血管不良事件的风险, 影响患者预后, 且目前尚无关于COVID-19患者及其治疗药物心血管风险的系统研究, 本文通过检索并收集近期国内外的相关文献作一简要综述, 总结COVID-19患者及其治疗药物心血管风险的特点及应对策略, 以期为临床合理用药提供建议。

### 1 COVID-19患者合并心血管疾病及心血管并发症的发生情况

数据表明, COVID-19患者多患有心血管相关合并症, 其中心血管疾病(4%~40%)、高血压(12.8%~31.2%), 重症患者合并心血管相关合并症的比例显著高于非重症患者<sup>[2-5, 7-9]</sup>。同时, 严重急性呼吸综

\*通信作者: 闫素英, E-mail: yansuying10@sina.com

合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染后可能出现急性心肌损伤(7.2%~12.0%)、冠心病(2.5%)、肌酸激酶升高(13.0%)、乳酸脱氢酶升高(76%)等心血管并发症<sup>[2-5,7-9]</sup>。张彦平等<sup>[8]</sup>的研究由于确诊病例的合并症情况数据缺失,仅20 812例合并症情况可获得,合并高血压和心血管疾病的患者比例均偏小,仅作参考。但20 812例数据可表明合并心血管相关并发症的死亡率(高血压10.5%;心血管疾病6%)显著高于无合并症患者(0.9%),心血管病患者感染并发症和死亡风险较高。

## 2 新型冠状病毒肺炎患者合并心血管疾病的临床用药特点

现有的回顾性分析表明,治疗COVID-19的药物主要为抗菌药物、抗病毒药物、糖皮质激素。Huang等<sup>[3]</sup>的临床研究结果显示,41例(100%)采用经验性抗菌药物(具体药物不详)治疗,38例(93%)患者使用奥司他韦,9例(22%)患者使用皮质类固醇治疗。Chen等<sup>[4]</sup>共纳入99例患者,其中抗菌药物治疗70例(71%),抗真菌治疗15例(15%),抗病毒治疗75例(76%),糖皮质激素治疗19例(19%)。Wang等<sup>[5]</sup>研究共纳入138例患者,其中奥司他韦治疗124例(89.9%)、莫西沙星治疗89例(64.4%)、头孢曲松钠治疗34例(24.6%)、阿奇霉素治疗25例(18.1%)和糖皮质激素62例治疗(44.9%)。Zhou等<sup>[2]</sup>纳入191例患者,其中抗菌药物治疗181例(95%),洛匹那韦/利托那韦治疗41例(21%)、皮质类固醇治疗57例(30%)。

## 3 新型冠状病毒肺炎患者潜在心血管风险的可能机制

COVID-19损伤心血管系统的机制尚未阐明,目前认为可能有4种机制。①病毒可侵袭心肌细胞及其他组织细胞并在细胞内复制,引起心肌变性、坏死,细胞裂解释放出的病毒继续感染其他心肌细胞及组织,同时释放出细胞因子造成损害,造成病毒性心肌炎<sup>[10-12]</sup>;②Huang等<sup>[3]</sup>的研究指出,COVID-19患者体内可能存在Th1与Th2反应的失衡,由此引发

的细胞因子风暴可能导致心肌损伤。炎症细胞浸润和细胞因子的释放不仅可以直接导致心肌损伤和凋亡,同样也会影响既往动脉粥样硬化性心血管疾病患者的斑块稳定性,增加潜在心血管事件的风险<sup>[13]</sup>;③Xu等<sup>[14]</sup>认为血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是COVID-19感染的重要靶点,ACE2的表达具有高度的组织特异性,主要表达于心血管、肾脏和胃肠道系统,在肺细胞中少量表达<sup>[15]</sup>。因此与ACE2相关的信号通路可能也在心脏损伤中发挥了作用;④药源性因素,由于尚无针对COVID-19的特效药物,因此多为对症和支持性治疗,许多患者均会使用抗病毒药物。许多药物均有心脏毒性的不良反应,最重要的不良反应为药物引起的QT间期延长及尖端扭转型室速,严重者可导致心脏骤停<sup>[16]</sup>。

## 4 与新型冠状病毒肺炎治疗药物相关的药学监护

笔者通过检索Micromedex事实数据库,汇总了COVID-19治疗药物的不良反应、药物相互作用及相关的药学监护建议。由于干扰素推荐的给药方式为局部雾化吸入,而气道给药的安全性研究较少,何兰杰等<sup>[17]</sup>对重组人IFN- $\omega$ 鼻喷剂不良反应进行了临床观察,主要不良反应为流感样症候(15.6%,85/545),以头痛、头晕症状为主,停药后头晕、头痛、发热症状即缓解,故本药学监护不作讨论<sup>[17]</sup>。

### 4.1 新型冠状病毒肺炎治疗药物心血管系统不良反应及药学监护建议

4个治疗COVID-19的药物均可能导致心血管系统的不良反应,如房室传导阻滞、心力衰竭和心肌梗死,严重者可危及患者生命,建议有心肌病、房室传导阻滞、心律失常、未纠正的低血钾患者慎用,同时应监测QT间期并避免与可延长QT间期的药物联用。阿比多尔相关研究较少,一项国内进行的阿比多尔制剂的人体生物等效性试验数据显示其可能导致心动过缓,但此事件与药物的相关性尚不明确。4个治疗COVID-19的药物具体不良反应及治疗中药学监护见表1。

表1 新型冠状病毒肺炎治疗药物的心血管系统不良反应及药学监护

药物	不良反应		药学监护
	常见	严重	
磷酸氯喹	心动过速、心悸、心肌病	完全性房室传导阻滞 <sup>[18-20]</sup> ; QT间期延长、室颤;诱发心肌病变,导致心衰,有致死病例	心肌病、房室传导阻滞、心律失常、未纠正的低血钾患者慎用;监测QT间期,若出现QT间期延长或心率减慢,可减量或换用其他抗病毒药物
洛匹那韦/利托那韦	心动过缓、心肌梗死、PR间期延长、QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速 <sup>[21]</sup>	房室传导阻滞、心跳骤停、心脏衰竭	心肌病、房室传导阻滞、心律失常、未纠正的低血钾患者慎用;监测QT间期,若出现QT间期延长或心率减慢,可减量或换用其他抗病毒药物
阿比多尔	心动过缓	暂无相关报道	心动过缓患者慎用
利巴韦林	心肌病、心肌梗死、心动过速、心房颤动	心跳骤停、心脏衰竭	心功能不全患者慎用 <sup>[22]</sup> ,心血管情况恶化,应暂停或终止治疗,存在明显或不稳定性心脏病的患者不应使用利巴韦林 <sup>[23-24]</sup>

#### 4.2 新型冠状病毒肺炎治疗药物与其他药物的相互作用及药学监护建议

对COVID-19患者的治疗可能会应用多种药物,这些药物之间可能存在相互作用。洛匹那韦/利托那韦是CYP3A4强抑制剂,与主要通过CYP3A4代谢的药物联用时,可增加这些药物血浆浓度,导致不良反应的发生,应密切监测或避免合用。与降压药(氨氯地平<sup>[25]</sup>、非洛地平<sup>[26]</sup>、硝苯地平<sup>[27]</sup>)合用时,可考虑减少此类药物的剂量;同降脂药(阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)合用时,应使用最低的有效剂量(瑞舒伐他汀不超过10 mg/d);与糖皮质激素(如倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙)合用时,可诱导CYP3A的全身性糖皮质激素可降低洛匹那韦的血药浓度,尤其是长期用药时,可能导致病毒学应答丧失,并使病毒出现耐药性,故应改用倍氯米松、泼尼松龙(受强效CYP3A抑制药的影响小);与华法林合用时,可影响华法林的血药浓度,合用时应频繁监测国际标准化比值;应避免合用新型口服抗凝药(利伐沙班和阿哌沙班),如必须使用,则阿哌沙班剂量应减少50%;与抗心律失常药(胺碘酮<sup>[28]</sup>、地高辛<sup>[29]</sup>)、可延长QT间期的药物(莫西沙星、左氧氟沙星、美托洛尔、索他洛尔、阿奇霉素、甲硝唑)合用时,导致心律失常的风险增加,可行的情况下推荐进行药物血药浓度监测,其他均避免合用,必须合用时应监测心电图,如基线QT间期大于450 ms,不应联合使用,可以联合使用者在开始合用的3~4 d后进行再评估,若出现QT间期大于480 ms或QT间

期延长大于20 ms应停药。

磷酸氯喹与胺碘酮、地高辛、阿奇霉素、喹诺酮类等可致心律失常的药物合用时,说明书提示新型冠状病毒肺炎患者可出现QT间期延长,有导致尖端扭转型室性心动过速的风险,应禁止使用。

阿比多尔药物相互作用尚不明确,相关报道较少。其平均血浆蛋白结合率89.2%~91.6%,应谨慎其与高血浆蛋白结合率药物(如华法林)合用时,竞争结合血浆蛋白,导致阿比多尔药物浓度升高,而发生药物不良反应,故联用时应密切监测;CYP3A4酶是参与阿比多尔代谢的主要亚型,故可能和CYP3A4抑制剂、诱导剂存在药物相互作用,心血管疾病用药中常见的CYP3A4抑制剂有地尔硫草、维拉帕米,故联用时应密切监测患者的心率、QT间期。

利巴韦林与干扰素 $\alpha$ -2b合用可能加剧抑郁、愤怒情绪,但没有明显的临床危害,若出现较大情绪波动可酌情短期给予精神类药物奥氮平等<sup>[30]</sup>;与华法林合用可能导致华法林血药浓度降低,应监测INR,根据国际标准化比值调整华法林的剂量<sup>[31]</sup>。

综上,现有研究表明,COVID-19可能产生潜在的心血管危害,尤其能增加已有心血管疾病患者潜在的并发症和死亡风险;同时,COVID-19治疗药物也可能增加心血管不良事件的风险。一线药师应加强相关药学监护,保证患者用药安全。

#### 【参考文献】

[1] Yang Y, Lu Q B, Liu M J, et al. Epidemiological and clinical



- features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-02-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675v1>.
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 28: 395 (10229):1054-1062.
- [3] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [4] Chen N S, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [5] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 7. Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [6] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第八版 [EB/OL]. (2020-01-19) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zwyg/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [7] Guan W J. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. [EB/OL]. (2020-02-06) [2020-12-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
- [8] 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. 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, 41(2): 145-151.
- [9] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA Intern Med*, 2020; e200994
- [10] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 成人暴发性心肌炎工作组等. 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(9): 742-752.
- [11] Pollack A, Kontorovich A R, Fuster V, et al. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies [J]. *Nat Rev Cardiol*. 2015, 12(11): 670-680.
- [12] Riski H, Hovi T, Frick M H. Carditis associated with coronavirus infection [J]. *Lancet*, 1980, 2(8185): 100-101.
- [13] Tisoncik J R, Korth M J, Simmons C P, et al. Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76 (1): 16-32.
- [14] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 21:1637-1641.
- [15] Oudit G. Y, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39 (7): 618-625.
- [16] Cheng Y J, Nie X Y, Chen X M, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2173-2184.
- [17] 何兰杰, 刘萍, 白启君, 等. 重组人干扰素 $\alpha$ 鼻喷剂不良反应临床观察 [J]. *宁夏医学杂志*, 2005, 27(3): 197-198.
- [18] Cervera A, Espinosa G, Cervera R, et al. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine (letter) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(3): 301-305.
- [19] Piette J, Guillemin L, Chapelon C, et al. Chloroquine cardiotoxicity (letter) [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317: 710-711.
- [20] FDA. Product information: aralen oral tablets, chloroquine phosphate oral tablets. [EB/OL]. (2018-10-24) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/006002s0451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/006002s0451bl.pdf)
- [21] FDA. Product information: kaletra oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. (2000-09-15) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2000/212261bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/212261bl.pdf)
- [22] Martin J T, Kugler J D, Gumbiner C H, et al. Refractory congestive heart failure after ribavirin in infants with heart disease and respiratory syncytial virus [J]. *Nebr Med J*, 1990, 75: 23-26.
- [23] FDA. Product information: ribavirin oral tablets. (2015-08-11) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2002/21511\\_Copegus\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21511_Copegus_lbl.pdf)
- [24] FDA. Product information: rebetol oral capsules, solution, ribavirin oral capsules, solution. (1998-06-03) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/1998/209031bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/209031bl.pdf)
- [25] FDA. Product information: Viekira oral extended-release tablets, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir oral extended-release tablets. (2016-07-22) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208624s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208624s0001bl.pdf)
- [26] FDA. Product information: Kaletra oral capsule, oral solution, lopinavir/ritonavir oral capsule, oral solution. (2000-09-15) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2000/212261bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/212261bl.pdf)
- [27] Rossi D R, Rathbun R C, Slater L N. Symptomatic orthostasis with extended-release nifedipine and protease inhibitors [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(10): 1312-1316.
- [28] FDA. Product information: Cordarone oral tablets, amiodarone oral tablets. (1985-10-24) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018972s0531bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018972s0531bl.pdf)
- [29] FDA. Product information: Technivet oral tablets, ombitasvir/paritaprevir ritonavir oral tablets. (2000-09-15) [2020-12-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/207931s0131bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207931s0131bl.pdf)
- [30] Kraus M R, Schafer A, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64: 708-714.
- [31] DeCarolis D D, Westanmo A D, Chen Y C, et al. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(11): 909-917.

收稿日期: 2020-03-26

本文编辑: 杨昕