

硫酸羟氯喹片致新型冠状病毒感染患者室内传导阻滞1例

闫玉凤, 孟现民, 董平*

上海市公共卫生临床中心 药学部, 上海 201508

【摘要】 本文对1例因新型冠状病毒肺炎(轻型)服用硫酸羟氯喹片后,出现室内传导阻滞不良反应的病例进行分析,同时对硫酸羟氯喹片引起室内传导阻滞不良反应进行文献复习。提高临床对羟氯喹引起的室内传导阻滞不良反应的认识,密切关注用药后的药物不良反应,保障药物使用的安全性及有效性。

【关键词】 新型冠状病毒感染;硫酸羟氯喹片;室内传导阻滞

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)02-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.019

A case of corona virus disease 2019 induced block by Hydroxychloroquine Sulfate Tablets

YAN Yu-feng, MENG Xian-min, DONG Ping*

Department of Pharmacy, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染性疾病(以下简称新冠肺炎),目前仍缺乏有效的治疗药物,在治疗新冠肺炎的候选药物中,老药新用是主流策略。2020年3月2日,上海市出台的《上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识》^[1]中明确提出可试用硫酸羟氯喹治疗新冠肺炎,部分国家和地区尝试使用羟氯喹治疗新冠肺炎,并取得一定疗效^[2]。随着硫酸羟氯喹的广泛应用,其不良反应也引起关注。一项回顾性分析发现,短期使用氯喹/羟氯喹引起的不良反应的病例报道中急性心脏毒性均由氯喹引起^[3],而短期使用羟氯喹引起的急性心脏毒性不良反应报道很少。本文通过对上海市公共卫生临床中心在应用硫酸羟氯喹治疗新冠肺炎过程中1例出现室内传导阻滞的病例进行报道,结合文献复习,以期警示临床充分认识该药的不良反应。

1 病例介绍

患者,男,34岁,体重97.5 kg。因“鼻塞4 d”于2020年4月8日入上海市公共卫生临床中心(以下简

称我院),诊断为新型冠状病毒肺炎(轻型)。既往有鼻炎病史15年,间断用喷剂治疗(具体药物不详)。否认其他疾病史和传染病史,否认药物和食物过敏史,有吸烟史14年,平均每日10支,偶有饮酒史。

患者于2020年4月3日无明显诱因下出现鼻塞不适,伴有畏寒发热,体温最高37.2℃(腋温),无咳嗽、咳痰,无胸闷气促不适,无胸骨后发紧感,无呼吸困难,无腹痛腹泻,未予特殊治疗,近3 d体温正常,鼻塞症状好转,2020年4月7日隔离点新型冠状病毒筛查阳性,故转我院进一步诊治。

2 治疗经过

入院时查体:心前区无隆起,心尖搏动正常,无震颤。心浊音界无明显扩大,心率72次,律齐,心音正常,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,无心包摩擦音。血常规检查正常,C反应蛋白<0.50 mg/L,流感A和流感B均为阴性,胸部CT未见明显异常。

2020年4月8日入院后给予硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,批准文号:国药准字

*通信作者:董平, E-mail: dongping@shphc.org.cn

H19990263, 生产批号: 191263, 0.1 g/片) 400 mg, 每日 1 次, 口服。2020 年 4 月 23 日查心电图提示: 室内传导阻滞。同日心脏彩超检查报告显示: 左心房增大。因患者服用羟氯喹(4 月 9 日—22 日) 疗程达 2 周, 且同期未用其他治疗药物, 考虑室内传导阻滞为硫酸羟氯喹片引起, 故停用。停用后未使用任何抗心律失常药物, 2020 年 4 月 26 日复查心电图未见异常。

3 讨论

本例患者为中年男性, 因新冠肺炎服用硫酸羟氯喹片, 住院期间仅服用此种药物, 根据中国国家药物不良反应监察中心判定因果关系的原则, 该患者使用硫酸羟氯喹片前查心电图提示正常心电图, 服用硫酸羟氯喹片 14 d, 累计剂量 5.6 g 后, 出现心电图异常(室内传导阻滞), 存在合理的时间先后关系; 与已知的不良反应类型相符; 停用硫酸羟氯喹片 3 d 后传导阻滞消失。因停药后未再使用, 且无法排除新冠肺炎本身引起传导阻滞的可能^[4], 故此患者发生室内传导阻滞与硫酸羟氯喹片的相关性判定为很可能。

羟氯喹作为传统抗疟疾药和抗风湿药, 应用已约 70 年, 研究^[5]发现该类物质具有广谱抗病毒活性, 特别是对严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 感染有潜在防治作用, 其在体外已被证实具有抗 SARS-CoV 的活性, 而新冠肺炎是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起, 提示羟氯喹对于该类冠状病毒的感染兼具预防和治疗的优势。同时有研究^[6]指出, 有可能发生羟氯喹相关的心肌病或羟氯喹导致的心脏毒性, 包括心脏节律紊乱和风湿病患者的心肌病。

羟氯喹诱导的心律失常往往与长期使用有关, 其中传导阻滞最为常见, 表现为左束支传导阻滞、右束支传导阻滞和完全性传导阻滞等。传导异常的发生因人而异, 且药物累积剂量变化大(15~3195 g), 发病时间跨度最短 2 d, 最长 48 年^[7]。检索文献并未发现短期内服用羟氯喹引起的室内传导阻滞病例报道, 卫洪涛等^[3,8]检索了 PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库从建库至 2020 年 2 月氯喹/羟氯喹引起的

药品相关不良反应报道的相关文献, 也发现羟氯喹短期使用(单次服药至服药 3 个月内) 未见心脏毒性, 长期使用羟氯喹(服药>3 个月) 引起传导阻滞的共计 4 例。近 2 年报道的羟氯喹心脏毒性不良反应主要为房室传导阻滞, 姜佳希等^[9]报道 1 例 67 岁老年女性因系统性红斑狼疮服用硫酸羟氯喹 13 d, 累计剂量 4 g 后出现高度房室传导阻滞, 停用硫酸羟氯喹, 未使用抗心律失常药物和大剂量激素冲击疗法, 继续之前所用的药物治疗, 给药频次和单剂量均未改变, 并给与持续心电监护, 3 d 后房室传导阻滞消失; 崔秀丽^[10]报道 1 例 38 岁女性患者因系统性红斑狼疮服用羟氯喹(200 mg, 2 次/d) 22 d 后, 累计剂量 8.8 g 后出现高度房室传导阻滞, 在停药 5 d 后房室传导阻滞消失; 师春焕等^[11]报道 1 例 48 岁男性患者因系统性红斑狼疮服用硫酸羟氯喹(100 mg、每日 3 次) 第 11 天和第 17 天时出现 1 次心慌, 心电图与动态心电图监测显示房室传导阻滞、房性期前收缩及偶发室性期前收缩, 停药后继续服用其他药物未出现心慌及房室传导阻滞表现。

羟氯喹引起室内传导阻滞的机制并不明确, 有研究^[12-14]指出羟氯喹可能与溶酶体结合, 导致溶酶体功能障碍, 使得代谢产物积累, 破坏细胞稳态, 最终导致心肌细胞空泡变性、心室壁增厚和心肌舒缩功能减退。另外羟氯喹对心脏电生理活动也有影响, 有研究证实羟氯喹能够降低静息心率, 抑制心肌细胞 If 电流的内流, 延长动作电位的间隔从而影响心脏的电生理活性, 且该抑制作用具有剂量依赖性^[15-16]。羟氯喹引起的传导阻滞, 在完全性传导阻滞发生前, 可先出现 QT 间期延长、左束支传导阻滞、右束支传导阻滞等表现^[7]。一旦出现室内传导阻滞, 其药物治疗主要是针对病因及诱因的治疗, 必要时可使用提高心率的药物, 但疗效不稳定, 仅临时应用。非药物治疗主要是人工心脏起搏治疗^[17]。有病例报道显示, 莫氏 II 型传导阻滞在数小时内进展为完全性传导阻滞, 停药后好转^[18], 发现较晚则需植入永久性起搏器。因此服药期间要加强心电监测, 一旦出现心电图异常应立即停药。

本例提示, 羟氯喹短期应用也可诱发急性心脏毒性反应, 在使用羟氯喹治疗新冠肺炎前应详细进行心脏检查, 服药期间应加强心电监测, 密切关注用药后的药物不良反应, 一旦出现心电图异常或相关临床症

状应立即停药。

【参考文献】

- [1] 上海市2019冠状病毒病临床救治专家组.上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识[J].中华传染病杂志,2020,38(3):134-135.
- [2] Shah S, Das S, Jain A, et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (新冠肺炎)[J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(5):613-619.
- [3] 卫红涛,沈素,邸宣,等.短期使用氯喹/羟氯喹引起不良反应的病例报道分析及合理应用建议[J].中国药物警戒,2020,17(4):202-207.
- [4] 戴玉洋,赵秀丽.氯喹及其衍生物治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2020,36(7):922-925.
- [5] Biot C, Daher W, Chavain N, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities[J]. J Med Chem, 2006, 49(9):2845-2849.
- [6] Costedoat-Chalumeau N, Hulot J S, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(5):808-810.
- [7] 李林凌,阮燕菲,白融,等.氯喹和羟氯喹心血管毒副作用研究进展[J].中国医药,2020,15(7):992-995.
- [8] 卫红涛,沈素,邸宣,等.长期使用氯喹/羟氯喹不良反应/事件病例分析与药物相互作用[J].中国药物警戒,2020,17(5):261-266.
- [9] 姜佳希,孙海燕.羟氯喹致系统性红斑狼疮患者高度房室传导阻滞[J].药物不良反应杂志,2018,20(5):394-395.
- [10] 崔秀丽.羟氯喹致高度房室传导阻滞1例[J].中国医药指南,2019,17(12):205.
- [11] 师春焕,王维波,李振卿,等.羟氯喹致房室传导阻滞[J].药物不良反应杂志,2019(6):453-454.
- [12] Lee J H, Chung W B, Kang J H, et al. A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome[J]. Korean Circ J, 2010, 40(11):604-608.
- [13] Zerbib Y, Guillaumont M P, Touati G, et al. [Early cardiotoxicity of Hydroxychloroquine][J]. Rev Med Interne, 2016, 37(3):209-211.
- [14] Nord J E, Shah P K, Rinaldi R Z, et al. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature[J]. Semin Arthritis Rheum, 2004, 33(5):336-351.
- [15] Capel R A, Herring N, Kalla M, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: novel electrophysiological insights and therapeutic potential[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(10):2186-2194.
- [16] Cairoli E, Danese N, Teliz M, et al. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study[J]. Lupus, 2015, 24(11):1204-1209.
- [17] 罗亚雄,王福军.心脏传导阻滞的用药策略[J].江苏实用心电学杂志,2012,21(6):408-418.
- [18] Comin-Colet J, Sanchez-Corral M A, Alegre-Sancho J J, et al. Complete heart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy[J]. Lupus, 2001, 10(1):59-62.

收稿日期:2020-09-03 本文编辑:郭美晨