

阿兹夫定致窦性心动过速二例

诸慧,原永芳*,徐影

上海交通大学医学院附属第九人民医院 药剂科,上海 200011

【摘要】阿兹夫定作为我国首个自主研发的抗新型冠状病毒感染的口服小分子药,已被用于临床治疗新型冠状病毒感染。本文报道了2例患者在应用阿兹夫定后出现心动过速,经对症治疗后症状缓解的案例,提示临床在应用阿兹夫定时应警惕心脏不良反应的发生,做到严密监测,早发现、早治疗,提高药物使用的安全性。

【关键词】阿兹夫定;心动过速;药品不良反应

【中图分类号】R969.3;R978.7

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2023)01-0036-03

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.007

Two cases of sinus tachycardia induced by azvudine tablets

ZHU Hui, YUAN Yong-fang*, XU Ying

Department of Pharmacy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

【Abstract】 Azvudine has been used in clinical treatment of novel coronavirus pneumonia, which is the first self-developed oral small-molecule drug against the novel coronavirus in China. Two patients developed tachycardia after the application of azvudine tablets, and the symptoms were relieved after supported treatment. It suggested that the occurrence of adverse cardiac reactions should be vigilant in the clinical application of azvudine tablets. In the addition, close monitoring as well as early detection and treatment should be taken to improve the safety of drug use.

【Key words】 azvudine; tachycardia; adverse drug reaction

阿兹夫定是一种新型核苷类逆转录酶和辅助蛋白Vif抑制剂。其抗严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的基本原理是入血后到达组织器官的细胞内,通过宿主磷酸激酶的作用实现3次磷酸化,成为有活性的抗病毒药物,从而作用于SARS-CoV-2的RNA多聚酶,抑制病毒复制^[1-2]。该药物于2021年7月被国家药品监督管理局批准治疗获得性免疫缺陷综合征^[3];2022年7月国家药品监督管理局按照药品特别审批程序,进行应急审评审批,批准阿兹夫定增加治疗新型冠状病毒感染适应证注册申请。从而成为我国首个自主研发的抗SARS-CoV-2口服小分子药物^[4]。随着该药物在临床被广泛用于新型冠状病毒感染的治疗,其使用的安全性也应被重视。本文对

2例患者在使用该药物期间出现的不良反应及治疗据仓及对症处理后的结果进行讨论。

1 病例介绍

1.1 病例1

患者,男,69岁。入院10余天前无明显诱因下出现发热,体温最高39℃,伴有咳嗽咳痰。自行口服对乙酰氨基酚,入院5 d前患者高热仍不退,最高为38.5℃,并出现活动后气促,SARS-CoV-2核酸检测为阳性,遂2022年12月26日入院就诊。患者既往有高血压病史,最高血压160/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),口服缬沙坦80 mg,每日1次治疗,血压控制可,无糖尿病、冠心病等。

患者入院后,体温38℃、心率79次、呼吸18次、

*通信作者:原永芳,博士,主任药师。研究方向:临床药理学。E-mail:zh0258135@163.com

血压 135/75 mm Hg。经皮动脉血氧饱和度 92% (3 L/min 吸氧下)。入院身体检查:神清,口唇轻度紫绀,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音。辅助检查:白细胞计数 $3.82 \times 10^9/L$;中性粒细胞百分比 89.2%;淋巴细胞百分比 8.1%;血红蛋白 142 g/L;血小板计数 $161 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 96.61 mg/L;PCT 750 ng/L,余无异常。胸部 CT 提示双肺炎症。入院诊断:①新型冠状病毒感染;②原发性高血压 II 级(高危组)。入院后口服阿兹夫定每次 5 mg,每日 1 次抗病毒,同时结合患者的实验室检查结果和胸部 CT,考虑患者为混合型感染,因此同时给予注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠每次 4.8 g,每 8 h 一次静脉滴注。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg,每日 1 次静脉滴注抑制炎症,改善氧合。乙酰半胱氨酸片 0.6 g 每日 2 次口服,孟鲁司特钠片 5 mg 睡前服用,化痰止咳对症治疗。入院治疗 3 d 后,患者自诉服用阿兹夫定后心慌心悸,时测心率 111 次,经皮动脉血氧饱和度 94%(3 L/min 吸氧下);心电图示窦性心动过速,偶见早搏,心脏 B 超示正常。停用阿兹夫定,给予富马酸比索洛尔 2.5 mg 每日 1 次口服。2 d 后复测心率 80 次,患者自诉心慌心悸明显好转,心电图示窦性心律,偶见早搏。患者再次口服阿兹夫定,2 d 后再次出现心慌心悸,时测心率 108 次,停用阿兹夫定,将富马酸比索洛尔片调整为 5 mg 每日 1 次口服,2 d 后症状缓解,后未再出现心动过速。

1.2 病例 2

患者,男,65 岁。入院 7 d 前无明显诱因下出现气促,伴咳嗽咳痰,同时出现午后低热,最高体温为 37.8℃,当时 SARS-CoV-2 核酸检测为阳性。外院予以头孢吡肟每次 0.1 g,每日 2 次口服,痰热清 20 mL,每日 1 次静脉滴注治疗 3 d,入院 1 d 前患者突发气促加重,伴咳嗽咳痰,唇色发绀,遂于 2022 年 12 月 27 日收治入院。患者既往有高血压病史 20 年,服用氨氯地平片每次 5 mg,每日 1 次控制血压,无糖尿病、冠心病等病史。

患者入院后,体温 37.5℃、心率 74 次、呼吸 16 次、血压 139/90 mm Hg。经皮动脉血氧饱和度 98% (3 L/min 吸氧下)。入院身体检查:神清,气促,两肺呼吸音粗,两肺可及哮鸣音。辅助检查:白细胞计数 $13.07 \times 10^9/L$;中性粒细胞百分比 69.0%;血红蛋白

155 g/L;血小板计数 $295 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 87.25 mg/L;PCT 100 ng/L,余无异常。胸部 CT 提示两肺炎症,病毒性肺炎可能,双侧胸腔积液。入院诊断:①新型冠状病毒感染;②原发性高血压 III 级(极高危组)。

入院后给予患者阿兹夫定每次 5 mg,每日 1 次口服抗病毒,给予比阿培南每次 0.6 g,每 12 小时一次静脉滴注,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠每次 40 mg,每日 1 次静脉滴注。同时给予吸入用硫酸沙丁胺醇 5 mg 和布地奈德混悬液 1 mg,每日 1 次雾化吸入平喘治疗。治疗 2 d 后,患者在服用阿兹夫定后心慌心悸,时测心率 120 次,经皮动脉血氧饱和度 93%(3 L/min 吸氧下),后出现一过性晕厥,后意识恢复。当时心电图示窦性心动过速,频发室性期前收缩。心脏 B 超示正常。予以立即停用阿兹夫定片,给予富马酸比索洛尔片 5 mg 每日 1 次口服。患者自诉服药后心慌心悸明显好转,3 d 后心电图示窦性心律,时测心率为 85 次。临床药师建议可将富马酸比索洛尔调整为 2.5 mg 每日 1 次口服,患者之后未再出现心动过速。

2 讨论

2 例患者因新型冠状病毒肺炎使用阿兹夫定治疗,分别在治疗 3 和 2 d 后出现心动过速。当时病例 1 患者心率达 111 次,心电图示窦性心动过速,停药后给予富马酸比索洛尔片 2.5 mg 治疗 2 d 后,心率逐步恢复正常,心电图示窦性心律(76 次),偶见早搏。患者之后再次服用该药物,用药后再次出现心动过速,停药对症处理后缓解。病例 2 患者当时的心率为 120 次,心电图示窦性心动过速,频发室性期前收缩,停药后给予富马酸比索洛尔 5 mg 治疗 3 d 后,将富马酸比索洛尔调整为 2.5 mg,症状缓解。

2 例患者既往无心脏系统疾病,病例 1 在入院治疗 2 d 后辅助检查结果显示肌钙蛋白 I 0.02 $\mu g/L$,肌红蛋白 60.5 $\mu g/L$,B 型利钠肽 16 ng/L,显示正常,没有心肌损伤。病例 2 在入院 1 d 后辅助检查结果显示肌钙蛋白 I 0.03 $\mu g/L$,肌红蛋白 74.5 $\mu g/L$,B 型利钠肽 38 ng/L,也均在正常范围内,排除 2 例患者由新型冠状病毒肺炎导致的心肌损伤,且 2 例患者在使用阿兹夫定后出现心动过速,与使用阿兹夫定有明显的时间关联性,停药对症处理后症状即得到缓解。根据诺

氏不良反应因果关系评估量表^[5]进行评价,病例1患者得分为6分,病例2患者得分5分,评价结果为很可能相关。考虑2例患者的心动过速可能由阿兹夫定引起。

阿兹夫定在中国的随机双盲安慰剂对照的Ⅲ期临床试验中^[6],纳入的患者以轻症和普通型为主,临床试验结果显示,阿兹夫定有明显降低SARS-CoV-2载量的抗病毒效果。同时,阿兹夫定在临床试验中较为常见的不良反应为轻微且短暂的头晕和恶心^[7]。目前该药物的说明书^[8]中指出,其较为常见不良反应为发热、头晕、恶心、腹泻、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和 γ -谷氨酰转移酶的升高。

综上所述,随着该药物不断被临床应用,更需要临床关注其用药过程中出现的不良反应,特别是新发的不良反应,比如本例中患者在用药过程中出现的心动过速,做到早发现、早治疗,提高药物使用的安全性。

【参考文献】

- [1] 蒋建东. 抗新冠病毒新药阿兹夫定研究[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(10): 947-948.
- [2] Yu B, Chang JB. Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID-19 treatment[J]. Signal Transduct Tar, 2020, 5(1): 236.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准阿兹夫定片上市[EB/OL]. (2021-7-21)/[2022-08-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20210721142223181.html>.
- [4] 常俊标. 治疗新冠肺炎口服小分子药物研究进展[J]. 中国科学基金, 2022, 36(4): 630-634.
- [5] Naranjo CA, Shear NH, Lancôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897-904.
- [6] Zhang JL, Li YH, Wang LL, et al. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 414.
- [7] Ren ZG, Luo H, Yu ZJ, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study[J]. Adv Sci, 2020, 7(19): e2001435.
- [8] Henan Real Biological Technology Co. LTD. Prospectus for henan real biological technology Co.LTD[M/OL]. (2022-08-12) [2023-01-10]. https://www1.hkexnews.hk/app/sehk/2022/104646/documents/sehk2_2080402058_c.pdf.

收稿日期: 2023-01-14

本文编辑: 郭美晨

启 事

《临床药物治疗杂志》专业领域内公知公认的缩略语直接使用说明

为方便、简洁地使用本专业领域内的名词术语及其缩略语,本刊特公布公知公认的部分缩略语,作者在撰写文章时可以直接使用以下缩略语。以下为可直接使用的缩略语,括号内为缩略语的全称。

1 英文缩略语

FDA(美国食品药品监督管理局);WHO(世界卫生组织);EMA(欧洲药品管理局);NCCN(美国国立综合癌症网络);ADR(药品不良反应);RCTs(随机对照试验);ICU(重症监护病房);CT(计算机断层扫描);MRI(核磁共振成像); $t_{1/2}$ (半衰期); C_{max} (最大血药浓度);AUC(药-时曲线下面积);WBC(白细胞);CYP(细胞色素P450);BMI(体质指数);AST(天冬氨酸氨基转移酶);ALT(丙氨酸氨基转移酶);INR(国际标准化比值);IL(白细胞介素);Hb(血红蛋白);TNF- α (肿瘤坏死因子 α);HIV(人类免疫缺陷病毒);AIDS(获得性免疫缺陷综合征);COPD(慢性阻塞性肺疾病);PIC(经皮冠状动脉介入术);HBcAg(乙型肝炎核心抗原);HBeAg(乙型肝炎e抗原);HBsAg(乙型肝炎表面抗原); T_{max} (血药浓度达峰时间);Ig(免疫球蛋白);PCR(聚合酶链反应);PD-L1(程序性死亡受体配体1);PD-1(程序性死亡受体1)。

2 中文缩略语

药动学(药物代谢动力学);药效学(药物效应动力学);彩超(彩色多普勒超声);查体(体格检查);电镜(电子显微镜);放疗(放射治疗);化疗(化学药物治疗);光镜(光学显微镜);活检(活组织检查);胸片(胸部X线片);心衰(心力衰竭)。

3 其他

除上述公知公认缩略语外,其他名词术语请按照如下规则进行缩写:原词过长,一般超过4个汉字且在文中多次出现者,可在第1次出现时写出全称,在括号内写出缩略语(若为外文缩略语,可在第1次出现时写出中文全称,在括号内写出外文全称及其缩略语);药品通用名不建议使用缩写(包括中文及英文)。

本说明从2023年第1期开始执行。