

巴瑞替尼致新型冠状病毒感染患者急性肾损伤一例

董淑杰¹, 史艳净¹, 赵荣生¹, 陈宝霞^{2*}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 2. 心血管内科, 北京 100191

【摘要】 本文报道1例87岁男性患者因新型冠状病毒感染(重型)入院, 给予地塞米松联合巴瑞替尼治疗。用药4 d后患者突然无尿, 肌酐上升, 临床药师考虑为巴瑞替尼引起的急性肾损伤。停用巴瑞替尼并给予补液和利尿治疗, 停用7 d后, 患者肌酐及尿量恢复至正常范围, 后患者未再重启巴瑞替尼治疗。临床药师应参与到临床用药全过程, 严密监测, 及时发现药品不良反应的发生, 并给予正确的处理方案, 保障患者的用药安全。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 巴瑞替尼; 急性肾损伤

【中图分类号】 R969.3; R978.7

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)04-0082-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.017

Acute kidney injury induced by baricitinib in COVID-19 patient: a case report

DONG Shu-jie¹, SHI Yan-jing¹, ZHAO Rong-sheng¹, CHEN Bao-xia^{2*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 A 87-year-old male patient was treated with dexamethasone combined with baricitinib for COVID-19 (severe). After 4 days of medication, the patient had no urine and the serum creatinine increased, which was considered as acute kidney injury caused by baricitinib by clinical pharmacists. Baricitinib was then immediately discontinued. After diuretic and rehydration treatment, serum creatinine decreased, and the urine output increased. After discontinuation of baricitinib and administration of rehydration and diuretic treatment, the patient's creatinine and urine volume returned to normal range 7 days later, and the patient did not restart baricitinib treatment thereafter. Clinical pharmacists should participate in and closely monitor the whole process of medication, detect the occurrence of adverse drug reactions in time, and propose correct treatment plans to ensure the safety of drug use for patients.

【Key words】 COVID-19; baricitinib; acute kidney injury

新型冠状病毒感染(COVID-19)已在全球大范围流行,截至2023年1月,全球COVID-19确诊病例累计超过7.5亿,死亡病例累计超过680万^[1]。WHO指南^[2]及美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)指南^[3]均推荐巴瑞替尼用于重型或危重型COVID-19患者的治疗。巴瑞替尼是一种可逆的选择性JAK1和JAK2抑制剂,可通过抑制JAK1和JAK2活性调节此类信号转导通路,进而减少STATs的磷酸化和活化。巴瑞替尼可抑制新型冠状病毒入侵人体后产生的相关免疫反应,有效控制失调的细胞因

子风暴^[4-5],改善死亡率、ICU入院率和出院临床结局^[6]。随着巴瑞替尼在临床中用于重型或危重型COVID-19患者的治疗,其使用的安全性也应得到重视。本文报道1例重型COVID-19患者,因服用巴瑞替尼后导致急性肾损伤的病例,结合文献回顾,提高临床对此类不良反应的重视。

1 病例介绍

患者,男,87岁,入院前7 d出现咳嗽、咽痛、鼻塞流涕,并逐渐加重,1 d前出现呼吸困难,于2022年12月

基金项目:北京大学第三医院新冠感染患者精准用药研究(BYSYDL2023001-05)

*通信作者:陈宝霞,博士,主任医师,研究方向:心力衰竭、心肌病。E-mail:sunny@163.com

27日入院,外周血氧饱和度92%(未吸氧),外院胸部CT示双肺广泛渗出,考虑COVID-19(重型)。患者既往心功能不全[美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级3级],高血压史20年,口服硝苯地平控释片1片/d控制可,陈旧性脑梗死。患者无药物过敏史。入院诊断:COVID-19(重型),高血压3级(极高危),心功能不全(NYHA心功能分级3级),永久心脏起搏器植入状态。

查体:患者神志清,双侧肺部可闻及啰音。辅助检查:体温36.5℃,脉搏60次,呼吸18次,血压129/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),外周血氧饱和度95%(鼻导管吸氧3 L/min)。双侧肺呼吸音清晰,可闻及啰音。实验室检查结果如下:新型冠状病毒抗原阳性,血白细胞计数 $4.28 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $0.51 \times 10^9/L$ (参考值 $1.1 \times 10^9/L \sim 3.2 \times 10^9/L$),肌酐(serum creatinine, SCr)119 $\mu\text{mol/L}$,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)47 mL/(min \cdot 1.73 m^2),C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)79.3 mg/L(参考值<8 mg/L),铁蛋白425 $\mu\text{g/L}$ (参考值30~400 $\mu\text{g/L}$),IL-6 60.49 ng/L(参考值0.0~5.3 ng/L),降钙素原(procalcitonin, PCT)0.1 $\mu\text{g/L}$ (参考值<0.1 $\mu\text{g/L}$),N端-B型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)2960 ng/L(参考值<1800 ng/L)。

2 治疗经过

入院当日给予地塞米松注射液5 mg静脉滴注每日1次抗炎治疗,莫西沙星氯化钠注射液400 mg静脉滴注每日1次经验性抗感染治疗,依诺肝素钠注射液4000 U皮下注射每日1次抗凝治疗,复方鲜竹沥液1支口服每日2次和氨溴索注射液30 mg静脉滴注每日2次化痰治疗,吸入用布地奈德混悬液2 mL雾化每日2次,托伐普坦片15 mg口服每日1次利尿治疗。

2022年12月31日患者间断咳嗽、痰中带血,呼吸困难,临床症状进行性加重,氧合指数177 mm Hg, SCr 103 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 56 mL/(min \cdot 1.73 m^2),根据eGFR水平给予患者加用巴瑞替尼2 mg口服每日1次免疫治疗。2023年1月3日患者全天无尿,急查SCr 177 $\mu\text{mol/L}$ (参考值53~130 $\mu\text{mol/L}$), eGFR 29 mL/(min \cdot 1.73 m^2),放置导尿管后,尿量450 mL。2023年

1月4日,患者肾功能进一步恶化, SCr 225 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 22 mL/(min \cdot 1.73 m^2),尿量100 mL,考虑急性肾损伤(acute renal injury, AKI)。同时,患者喘憋症状明显好转, NT-proBNP恢复至正常范围(1520 ng/L),胸片提示双肺炎症较前减少。临床药师梳理患者用药,考虑AKI可能与巴瑞替尼有关,建议停用巴瑞替尼,医师采纳,并给予葡萄糖氯化钠注射液补液治疗和呋塞米注射液利尿治疗,其他药物治疗不变。停用巴瑞替尼后,临床药师严密监测患者肾功能及尿量,发现肾功能逐步好转, SCr从191 $\mu\text{mol/L}$ (1月5日)逐步下降至157 $\mu\text{mol/L}$ (1月6日)、143 $\mu\text{mol/L}$ (1月8日)和123 $\mu\text{mol/L}$ (1月10日)。停药后第7天(1月11日),患者SCr恢复至113 $\mu\text{mol/L}$,尿量1900 mL。

3 讨论

3.1 关联性评价

AKI是指肾功能突然下降,根据血清SCr水平升高和尿量减少确定。其可发生于既往无肾病者,也可发生在原有慢性肾病的基础上;在住院患者中很常见,在危重患者中也很常见^[7]。AKI的诊断标准为符合以下条件之一^[8]:①血清SCr 48 h内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/mL);②在过去的7 d内SCr升高 ≥ 1.5 倍基础值;③持续6 h每小时尿量小于0.5 mL/kg。该患者符合以上标准的①和③,即可诊断为AKI。本例患者因COVID-19(重型),使用巴瑞替尼治疗,4 d后出现AKI,停药后逐渐好转。

依据《药品不良反应报告和监测工作手册》不良反应关联性评价标准^[9],对本例中巴瑞替尼进行不良反应关联性评价:①患者既往无肾病相关病史,入院后检查SCr正常,在使用巴瑞替尼4 d后SCr明显升高,尿量减少,出现AKI,用药与ADR发生具有明显的时间关联性;②FDA说明书中记载,巴瑞替尼会导致血清SCr水平的提高;③患者停用巴瑞替尼,并给予补液及利尿治疗后,不良反应症状有所缓解,7 d后不良反应症状消失;④患者在停用巴瑞替尼后维持原有其他药物治疗,AKI好转,可除外其他药物与发生AKI的相关性。患者发生AKI时,COVID-19及心力衰竭的指标和症状明显好转,基本可除外疾病进展因素与发生AKI的相关性。综上所述,患者使用巴瑞替尼与不良反应存在合理的时间顺序,且与已知不良反应类型

相符,根据ADR关联性评价标准,临床药师判定本例患者出现AKI与巴瑞替尼的关联性为很可能。

3.2 既往报道的不良反应探讨

国外有多项研究报道巴瑞替尼会导致血清SCr升高或AKI,但国内尚未见相关报道。Wolfe等^[10]在巴瑞替尼与地塞米松治疗COVID-19住院患者的研究中报道,巴瑞替尼治疗组SCr升高的不良反应发生率为2%(11/503),而在对照组的发生率为1%(6/482);Kalil等^[11]在巴瑞替尼联合瑞德西韦治疗COVID-19住院患者的研究中报道,巴瑞替尼治疗组SCr升高的不良反应发生率为2%(10/507),AKI的不良反应发生率为1%(5/507),对照组SCr升高和AKI的不良反应发生率分别为1.6%(8/509)和2.2%(11/507);King等^[12]在巴瑞替尼治疗难治性类风湿关节炎的研究中报道,在治疗的0~12周,巴瑞替尼2 mg治疗组SCr升高的不良反应发生率为4%(6/170),巴瑞替尼4 mg治疗组SCr升高的不良反应发生率为1%(2/175),而对照组中SCr升高的不良反应发生率小于1%(1/169)。

巴瑞替尼导致AKI的机制尚不清楚,主要经过肝脏CYP3A4酶代谢,通过滤过和主动分泌经肾脏清除,大约75%的给药剂量经尿液排泄,因此可能会影响肾脏功能。本例患者因COVID-19(重型)应用巴瑞替尼引起AKI,相关研究认为COVID-19(重型)患者合并高龄、高血压及心功能不全为AKI发生的高危因素^[13]。目前针对AKI的治疗,尚无特异性药物,主要是停用可疑药物,给予补液、利尿等支持治疗,以维持血容量稳定、酸碱平衡,如果肾功能继续恶化或恢复缓慢,可以给予激素治疗,严重者可能需要透析^[14]。

对于COVID-19重症患者的一线用药,医师和药师应充分关注巴瑞替尼的不良反应。使用巴瑞替尼时,临床药师的监护应注意以下几点:①要根据适应证、患者年龄及肝肾功能合理调整药物剂量;②用药期间,临床药师应每日对患者进行用药监测,包括出入量、肾功能,尤其是SCr水平的监测;③如果联合应用其他药物,需注意药物之间的相互作用;④对老年患者及家属进行用药教育,保证用药的依从性;临床药师参与患者的用药监护时,应警惕肾损伤或AKI的发生;一旦发生应及时停用,防止药物对肾脏的进一步损伤,进而减少AKI的死亡率和社会经济影响。

综上所述,COVID-19时持续的病毒复制可导致细胞因子风暴,巴瑞替尼作为一种免疫抑制剂可以抑制细胞因子风暴的发生^[15],改善COVID-19患者的预后。建议临床在应用巴瑞替尼过程中,需结合患者情况,定期监测肾功能,评估治疗风险,早期识别药物不良反应,保障患者用药安全。

【参考文献】

- [1] WHO. 新冠病毒肺炎疫情报告[EB/OL]. (2023-02-01) [2023-02-06]. <https://covid19.who.int>.
- [2] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline, 16 September 2022 [EB/OL]. (2022-09-16) [2023-02-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>.
- [3] National Institutes of Health. NIH COVID-19 Treatment Guidelines [EB/OL]. (2023-01-10) [2023-02-06]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [4] Akbarzadeh-Khiavi M, Torabi M, Rahbarnia L, et al. Baricitinib combination therapy: a narrative review of repurposed Janus kinase inhibitor against severe SARS-CoV-2 infection[J]. Infection, 2022, 50(2): 295-308.
- [5] van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19[J]. Nat Med, 2022, 28(1): 39-50.
- [6] Huang J, Zhou C, Deng J, et al. JAK inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 202: 115162.
- [7] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2012, 380(9843): 756-766.
- [8] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [9] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01) [2023-02-06]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_bmgz/201702/t20170221_40428.html.
- [10] Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(9): 888-899.
- [11] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 795-807.
- [12] King B, Ohshima M, Kwon O, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata[J]. N Engl J Med, 2022, 386(18): 1687-1699.
- [13] Chen JJ, Kuo G, Hung CC, et al. Risk factors and prognosis assessment for acute kidney injury: the 2020 consensus of the taiwan AKI task force[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(7): 1424-1433.
- [14] Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(8): 1220-1233.
- [15] Levy G, Guglielmelli P, Langmuir P, et al. JAK inhibitors and COVID-19[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e002838.