

# 洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎致腹泻 及防治的回顾性分析\*

杨思芸<sup>1,2</sup> 梁婧<sup>1,2</sup> 刘涛<sup>2,3</sup> 李红英<sup>4</sup> 张仕瑾<sup>1,2</sup> 随何欢<sup>1,2</sup> 梁建英<sup>5</sup>

(1. 南充市中心医院药学部, 四川 南充 637000; 2. 个体化药物治疗南充市重点实验室, 四川 南充 637000;

3. 南充市中心医院心血管内科, 四川 南充 637000; 4. 蓬安县人民医院药剂科, 四川 南充 637000;

5. 南充市中心医院感染科, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 目的 探讨南充地区新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者使用洛匹那韦/利托那韦导致腹泻的特点及规律, 为临床安全用药及防治提供参考依据。方法 对南充市 9 家定点收治新型冠状病毒肺炎的医疗机构使用洛匹那韦/利托那韦治疗的患者资料进行回顾性分析, 包括患者主要不良反应类型、严重程度、不同处理方法及预后的因素。结果 截至 2020 年 2 月 17 日, 南充市定点收治新型冠状病毒肺炎病例共 35 例, 其中 33 例给予洛匹那韦/利托那韦(200mg/50mg)2 粒 BID 抗病毒治疗, 其余均对症支持治疗。药物使用过程中, 发生腹泻 15 例, 其中单纯腹泻 11 例、腹泻伴呕吐 3 例、腹泻伴皮疹 1 例, 腹泻不良反应的发生率达 45.45%, 经过治疗, 14 例治愈, 1 例续观。结论 对症支持疗法是治疗新型冠状病毒肺炎的关键。当新型冠状病毒肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦出现恶心呕吐、腹泻等不良反应时, 建议采取停药或对症处理等措施。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 19 冠状病毒疾病; 洛匹那韦/利托那韦; 药品不良反应; 腹泻

**【中图分类号】** R511; R183 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 04. 001

## Retrospective analysis of diarrhea associated with lopinavir-ritonavir for COVID-19 and its prevention

YANG Siyun<sup>1,2</sup>, LIANG Jing<sup>1,2</sup>, LIU Tao<sup>2,3</sup>, LI Hongying<sup>4</sup>, ZHANG Shijin<sup>1,2</sup>, SUI Hehuan<sup>1,2</sup>, LIANG Jianying<sup>5</sup>

(1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Nanchong, Nanchong 637000, Sichuan, China;

(2. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Nanchong 637000, Sichuan, China;

(3. Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Nanchong, Nanchong 637000, Sichuan, China;

(4. Department of Pharmacy, Peng'an County People's Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

(5. Department of Infectious Diseases, Central Hospital of Nanchong, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To understand the characteristics and rules of adverse reactions of corona virus disease-19 (COVID-19) in Nanchong area using lopinavir-ritonavir, so as to provide evidence for clinical medication safety and effectiveness. **Methods** COVID-19 cases in 9 hospitals in Nanchong were collected and investigated by retrospective analysis. The main adverse reaction types, different treatment methods, treatment measures and prognosis were collected and analyzed. **Results** As of February 17, 2020, 35 cases of COVID-19 in Nanchong were admitted, among these 33 cases were treated with the diagnostic protocol of COVID-19. Patients were given lopinavir-ritonavir 200mg/50mg BID for antiviral therapy, at the same time, other symptoms were treated with symptomatic support. In the course of drug use, 18 patients had different degrees of diarrhea, rash and other adverse drug reactions. There were 11 cases of diarrhea, 3 cases of diarrhea with vomiting, 1 case of diarrhea with rash. The incidence of diarrhea adverse reactions was as high as 45.45%. **Conclusion** COVID-19 in the region has been explored and summarized for nearly a month, and symptomatic supportive therapy is the key of treating COVID-19. When COVID-19 patients who have used lopinavir-ritonavir appeared adverse reactions such as nausea, vomiting and diarrhea, it is recommended to take measures such as stopping or symptomatic treatment.

**【Key words】** COVID-19; Lopinavir-Ritonavir; Adverse drug reactions; Diarrhea

2019 年 12 月起,湖北武汉发生了新型冠状病毒肺炎(corona virus diseas-19, COVID-19),简称新冠肺炎,后在全国接连出现新冠肺炎感染的病例<sup>[1]</sup>。南充地区 2020 年 1 月 21 日~2 月 17 日共收治 35 例新冠肺炎患者,涉及南充市中心医院、蓬安县人民医院、南部县人民医院等 9 家定点收治医疗机构。药物治疗一般参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》或《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》<sup>[2-4]</sup> 给予患者洛匹那韦/利托那韦(克力芝)(200mg/50mg)2 粒 BID,重组人干扰素  $\alpha$ -2b 注射液 0.5 mL+灭菌注射用水 2 mL 雾化吸入 BID 抗病毒治疗,其余均对症支持治疗。药物使用过程中,15 例患者出现不同程度的腹泻、皮疹等药品不良反应,本地区医务人员及时针对这些病例进行汇总、评估分析,旨在临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 南充地区各区、县定点收治新冠肺炎的医疗机构,包括南充市中心医院、川北医学院附属医院、蓬安县人民医院等 9 家医疗机构。

1.2 纳入标准 参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》或《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》的诊断标准<sup>[2-4]</sup>。

1.3 药品不良反应判断标准 参照《常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)》<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学方法 按照不良反应类型、患者年龄、性

别、不良反应报告类型及关联性进行汇总与分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新冠肺炎患者一般临床特征 截至 2020 年 2 月 17 日 12 时,南充地区共收治新冠肺炎确诊病例 35 例,患者一般资料见表 1。仅 1 例患者入院时临床症状表现为腹泻,占有确诊患者的 2.86%,与全国新冠肺炎患者入院时症状表现为腹泻的概率(3.7%)基本相符<sup>[6]</sup>。

表 1 南充地区新冠肺炎患者一般临床特征 $[n(\times 10^{-2})]$

入院时临床表现	n	年龄(岁)	性别	
			男	女
发热、咳嗽、乏力、呼吸困难	27(77.14)	20~78	16(45.71)	11(31.43)
腹泻	1(2.86)	31	—	1(2.86)
其他非典型症状(如头晕、头痛等)	7(20.00)	10~68	3(8.57)	4(11.43)

2.2 具体不良反应发生情况 33 例使用洛匹那韦/利托那韦治疗的新冠肺炎患者中,18 例发生药品不良反应,不良反应发生率为 54.54%,其中发生腹泻 15 例,发生率为 45.45%,占有不良反应的 83.33%。用药后平均 3.5 天发生不良反应,男性 9 例(50%),女性 9 例(50%),2 例停药且对症处理,16 例未停药并对症处理,见表 2。

表 2 新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦发生不良反应情况

Table 2 The situation of adverse drug reactions of COVID-19 patients in Nanchong area using lopinavir-ritonavir

ADR 分类/临床表现	n	年龄(岁)	n		用药几天后发生	处理措施	结果
			男	女			
消化系统反应:腹泻,解水样便	11	31~67	8	3	2~10(仅 1 例用药当天)	止泻:蒙脱石,复方消化酶胶囊,双歧杆菌三联活菌胶囊或酪酸梭菌肠球菌三联活菌片,小檗碱片	10 例治愈,1 例续观
消化系统反应:胃部不适,恶心、呕吐	2	32~40	—	2	3	止吐:甲氧氯普胺片;护胃:康复新液	治愈
消化系统反应:腹泻,胃部不适,恶心、呕吐	3	20~50	—	3	3~5	蒙脱石散,复方消化酶胶囊	治愈
皮肤过敏反应:皮疹,瘙痒	1	10	1	—	9	停用克力芝.抗敏:氯雷他定片	续观
消化系统反应(腹泻)伴皮肤过敏反应	1	31	—	1	9	停用克力芝.抗敏:炉甘石洗剂,氯雷他定片;止泻:酪酸梭菌肠球菌三联活菌片,蒙脱石散	治愈

2.3 不良反应发生的年龄分布 发生不良反应的患者最大 67 岁,最小 10 岁,平均年龄为(43.41±14.83)岁。其中,0~17 岁(未成年人)1 例,发生率为 3.03%,占有不良反应的 5.56%;18~44 岁(青年人)6 例(5.56%),发生率为 18.18%,占有不良反应的 33.33%;45~59 岁(中年人)6 例,发生率为 18.18%,占有不良反应的 33.33%;60~(老年人)5 例,发生率为 15.15%,占有不良反应的 27.78%。

2.4 洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎与其用于治疗 HIV-1 感染患者的不良反应发生率对比 南充地

区使用洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎分别与荟萃分析、随机试验 M05-730、Mary B 等评估分析中用于治疗 HIV-1 感染患者的腹泻发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.5 不良反应分型及关联性评价 18 例均属于已知一般的不良反应,关联性评价为很可能。

3 讨论

3.1 洛匹那韦/利托那韦致腹泻关联性分析 根据国家药品不良反应监测中心不良反应因果关系判断 5 项原则,以上患者给予洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗,

表 3 洛匹那韦/利托那韦治疗新冠肺炎与其用于治疗 HIV-1 感染患者的不良反应发生率比较 $[n(\times 10^{-2})]$ 

Table 3 The comparison of the incidence of adverse drug reactions of lopinavir-ritonavir in treating COVID-19 with its in treating HIV-1 infection

各项研究分析	n	不良反应发生率				F	P
		腹泻	恶心	呕吐	皮疹		
治疗新冠肺炎南充地区	33	15(45.45)	4(12.12)	1(3.03)	2(6.06)		
治疗 HIV-1 感染							
荟萃分析	1149	228(15.50)	—	—	—	19.84	0.001
随机试验 M05-730	331	53(16.00)	18(5.40)	14(4.20)	—	19.84	0.001
Mary B 等评估	40	26(65.00)	17(43.00)	4(10.00)	2(5.00)	8.08	0.004

药物使用过程中,患者出现不同程度的腹泻、皮疹、恶心、呕吐等药品不良反应,存在时间相关性;所发生的反应类型符合药品说明书中已知的不良反应类型;停药或对症处理后症状消失;住院期间一般合并使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b,此药也可能引起胃肠道不良反应,但针对新冠肺炎患者该药采取的给药方式为雾化吸入,非常规用法。虽然新冠肺炎症状亦可表现为腹泻<sup>[7]</sup>,如表 1 中仅有 1 例患者以腹泻为首发症状,但症状好转后使用洛匹那韦/利托那韦又再次出现腹泻的不良反应,考虑是药物导致可能性大。故认为不良反应的发生与洛匹那韦/利托那韦的关联性评价结果为“很可能”。以上患者的不良反应相关症状,经对症处理后症状消失,根据国家药品不良反应检测中心下发的《常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)》<sup>[5]</sup>,以上病例不良反应程度分级为轻度~中度不良反应。

### 3.2 洛匹那韦/利托那韦不良反应发生率及防治

通过在中国知网、web of science、PubMed 进行文献检索,一项关于洛匹那韦/利托那韦相关性腹泻的荟萃研究<sup>[8]</sup>(共纳入三项试验,1469 例 HIV-1 感染患者)表明,到第 8 周时,有 11.2% 的患者报告了中度/重度腹泻,中位时间为 7.4 周,中度/重度腹泻的 48 周总发生率为 15.5%,中度/重度腹泻引起的停药率为 1.3%。随机试验 M05-730<sup>[9]</sup>通过对洛匹那韦/利托那韦治疗的 HIV-1 感染患者 96 周后的疗效、安全性进行评价,每日两次给药中/重度不良事件腹泻发生率为 16%。有研究<sup>[10]</sup>表明,洛匹那韦/利托那韦治疗的 HIV-1 感染不良事件腹泻发生率为 65%。但这些文章均是基于治疗艾滋病的安全性研究数据,用于针对冠状病毒的不良反应发生率尚不明确。洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒的安全性尚无报道,根据中国临床试验注册中心官网查询,目前关于该药在新冠肺炎住院患者中的疗效和安全性的临床随机对照研究(注册号 2000029308,武汉金银潭医院)目前正在进行中。

本次药品不良反应统计数据来源于各医院一线医务人员,相关数据由临床药师核实。统计结果显示,南充地区新冠肺炎患者服用洛匹那韦/利托那韦

后不良反应的发生率为 54.54%(18/33),其中腹泻不良反应发生率为 45.45%(15/33)与文献<sup>[10]</sup>报道基本相符,不良反应严重程度为轻度~中度;但与荟萃分析、随机对照试验<sup>[8-10]</sup>研究数据有显著差异,可能是因为本文样本量较小,治疗的病种不一样,个体差异较大等因素。出现腹泻不良反应后,临床医师予以蒙脱石、肠道微生态制剂、消化酶等进行对症治疗,仅 1 例腹泻伴皮疹的患者停用洛匹那韦/利托那韦。93.33%(14/15)患者经对症处理后未再出现腹泻,对其原患疾病无明显影响;6.67%(1/15)患者的腹泻反应尚未明显好转,需继续观察。

3.3 新冠肺炎药物治疗中的药学监护 54.54% 患者服用洛匹那韦/利托那韦后会出现不同程度的腹泻、恶性呕吐等不良反应,可能会因消化道功能紊乱等因素使患者病情加重,值得临床重视。临床应用洛匹那韦/利托那韦与其他抗病毒药物一定要慎重,在没有确实有效的证据之前,尽量选择低剂量,避免联合应用抗病毒药物,并密切观察药物不良反应。南充地区有 2 例确诊患者采用中医辨证施治的中药方案治疗,并未使用洛匹那韦/利托那韦,其中 1 例经治疗后核酸检测转阴性,另 1 例病情平稳。

当新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦出现恶心呕吐、腹泻等不良反应后,建议采取停药或对症处理等措施。针对出现的不良反应一般采取对症支持治疗的措施,如腹泻可采用蒙脱石止泻,肠道微生态制剂调节肠道菌群,并维持水电解质平衡;皮疹可予以氯雷他定、依巴斯汀等抗组胺药物,炉甘石等药物止痒;呕吐或胃部不适可给予甲氧氯普胺止吐,抑酸护胃等对症治疗。

另外,在新冠肺炎患者用药过程中,药学监护工作未得到医院和医生的有效配合。当患者用药后出现不良反应,病程中未有记录;医师也缺乏对不良反应上报和监测工作的重视。

## 4 结论

对症支持疗法是治疗新冠肺炎的关键。洛匹那韦/利托那韦用于治疗新冠肺炎属超药品说明书用药,缺乏循证证据,还需要临床进一步观察积累更多

证据。当新冠肺炎患者使用洛匹那韦/利托那韦出现恶心呕吐、腹泻等不良反应后,建议采取对症处理或停药等措施进行防治。临床应加强对新冠肺炎患者的用药监护,特别是监护抗病毒药物的不良反应,谨慎用药,确保临床用药安全。

(致谢南充市中心医院刘康、郭志伟对本文给予的技术指导,以及各医疗机构医务人员杨均均、于晓燕、杨禹、李锐、何圳军、何长洋、唐利国、吴亚男、王娜为本文提供新冠肺炎病例的药物不良反应数据。)

#### 【参考文献】

- [1] WANG C, HORBY PW, HAYDEN FG, *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. *Lancet*, 2020, 24. pii: S0140-6736(20)30185-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. [2020-01-27]. <http://www.nhc.gov.cn/ztygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/ztygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)[EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/ztygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcaf1e3e13a.shtml>.
- [5] 常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)[S]. 美国卫生及公共服务部,国立卫生研究院,国家癌症研究所, v4.03:2010.6.14.
- [6] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J/OL]. medRxiv. [2020-02-09]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
- [7] 陆云飞,杨宗国,王梅,等. 50例新型冠状病毒感染的肺炎患者中医临床特征分析[J/OL]. *上海中医药大学学报*:1-5[2020-02-15]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1788.R.20200208.1112.002.html>.
- [8] WEGZYN CM, FREDRICK LM, STUBBS RO, *et al.* Diarrhea Associated with Lopinavir/Ritonavir-Based Therapy: Results of a Meta-Analysis of 1469 HIV-1-Infected Participants[J]. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC)*, 2012, 11(4):252-259.
- [9] GONZÁLEZ-GARCÍA J, COHEN D, JOHNSON M, *et al.* short communication: comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir df in antiretroviral-naïve, hiv type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730[J]. *Aids Research & Human Retroviruses*, 2010, 26(8):841-845.
- [10] WIRE MB, MCLEAN HB, PENDRY C, *et al.* Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2012, 56(6): 2846-2851.

(收稿日期:2020-02-19;编辑:郭翠)