doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.19.032

新型冠状病毒感染并高血压患者的药学监护*

张 强,姜志辉,李 健△

(中国人民解放军南部战区总医院药剂科·广州市老年慢病患者合理用药重点实验室,广东 广州 510010)

摘要:目的 提高新型冠状病毒感染并高血压患者的用药安全性及合理性。**方法** 查阅临床诊治指南、药品说明书、文献及数据库资料,统计并分析抗新型冠状病毒药物的心血管风险,以及与常用降压药物的相互作用。**结果** 洛匹那韦利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹和α干扰素可升高血压和血脂异常的发生率,增加心脏损伤等心血管风险;洛匹那韦利托那韦和磷酸氯喹与临床常用降压药物潜在的相互作用较多;藿香正气水、甘草、麻黄等中药可拮抗降压药物的降压作用。**结论** 临床药师通过开展用药监护,可提高新型冠状病毒感染并高血压患者用药的安全性及合理性。

关键词:新型冠状病毒;高血压;药物相互作用;药学监护;合理用药

中图分类号:R95;R978.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)19－0124－04

Pharmaceutical Care of Patients with Coronavirus Disease 2019 and Hypertension

ZHANG Qiang, JIANG Zhihui, LI Jian

(*Department of Pharmacy, General Hospital of Southern Theatre Command· Guangzhou Key Laboratory of Rational Drug Use for the Elderly with Chronic Diseases, Guangzhou, Guangdong, China 510010*)

Abstract: Objective To improve the safety and rationality of medication for patients with coronavirus disease 2019(COVID－19) and hypertension. **Methods** The cardiovascular risk of anti－severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS－CoV－2) drugs and their interactions with commonly used antihypertensive drugs were collected and analyzed based on clinical guidelines, drug manuals, literature and database information. **Results** Lopinavir ritonavir, ribavirin, chloroquine phosphate and α－interferon could increase the cardiovascular risk such as the incidence of hypertension and dyslipidemia and heart injury. Lopinavir ritonavir and chloroquine phosphate had many potential interactions with common clinical antihypertensive drugs. Some traditional Chinese medicines can antagonize the effect of antihypertensive drugs, such as Huoxiangzhengqi Water, Liquiritiae Radix and Ephedrae Herb. **Conclusion** The safety and rationality of medication for patients with COVID－19 and hypertension can be improved through pharmaceutical care by clinical pharmacists.

Key words: SARS－CoV－2; hypertension; drug－drug interactions; pharmaceutical care; rational drug use

据报道,新型冠状病毒肺炎(COVID－19)患者合并基础疾病的占13%～55%[1-3]。一项回顾性单中心病例研究显示,武汉大学中南医院收治的138例COVID－19患者中,高血压是最常见的基础疾病(43例,占31.16%),合并高血压的重症和非重症患者分别占重症监护室(ICU)和非ICU患者的58.3%和21.6%,两者存在显著性差异[4]。另一项武汉金银潭医院的回顾性单中心研究显示,COVID－19死亡患者特征符合病毒性肺炎死亡早期预警模型,而高血压是该模型评分指标之一[1]。本研究中查阅临床诊治指南、药品说明书、文献及数据库资料,从药品不良反应(ADR)和药品相互作用方面分析了高血压患者应用抗COVID－19药物时的用药

*基金项目:广东省广州市科技计划项目[201509010012]。

第一作者:张强,男,硕士,副主任药师,研究方向为医院药学,(电话)020－88654185(电子信箱)zqdm@sohu.com。

△通信作者:李健,男,硕士,主任医师,研究方向为药事管理学与老年慢病诊治,(电话)020－88654477(电子信箱)jandsp@163.com。

[12] 母义明,纪立农. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(3):161－173.

[13] JOSHI GP, CHUNG F, VANN MA, et al. Society for ambulatory anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery[J]. Anesthesia & Analgesia, 2010, 111(6): 1378－1387.

[14] KUZULUGIL D, PAPEIX G, LUU J, et al. Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications[J]. Curr Opin Anesthesiol, 2019, 32(3): 398－404.

[15] OLOTU C, WEIMANN A, BAHRS C, et al. The perioperative care of older patients. time for a new, interdisciplinary approach[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116: 63－69.

[16] LI X, WANG J, CHEN K, et al. Effect of different types of anesthesia on intraoperative blood glucose of diabetic patients: A PRISMA－compliant systematic review and meta－analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(13): e6451.

[17] NAM K, JEON Y, KIM WH, et al. Intraoperative glucose variability, but not average glucose concentration, may be a risk factor for acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective study[J]. Can J Anaesth, 2019, 66(8): 921－933.

[18] COOK KD, BORZOK J, SUMREIN F, et al. Evaluation and perioperative management of the diabetic patient[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2019, 36(1): 83－102.

(收稿日期:2020－09－01;修回日期:2021－02－22)

表 1 抗 COVID－19 药物心血管风险及高血压患者用药监护建议[5－8]

Tab. 1 Cardiovascular risk of anti－COVID－19 drugs and medication monitoring suggestions for patients with hypertension[5－8]

抗 COVID－19 药物	心血管风险	用药监护建议
洛匹那韦利托那韦	高血压；PR 间期延长，增加房室传导阻滞及心肌梗死风险；三尖瓣闭锁不全；动脉粥样硬化；高脂血症	1）用药期间监测血压；2）避免与延长 QT 间期的药物联用，如 QT 间期延长或出现心率减慢，注意减量或停药；3）定期检测三酰甘油和胆固醇
磷酸氯喹	对心脏有抑制作用，可致心律失常，严重者可致阿－斯综合征	1）心脏病患者禁用；2）治疗前常规行心电图检查，治疗第 5，10 天监测心电图，注意 QT 间期，如 QT 间期延长或出现心率减慢，注意减量或停药；3）禁止联用喹诺酮类、大环内酯类等抗菌药物，避免 QT 间期延长，导致尖端扭转室速风险
利巴韦林	利巴韦林相关性贫血可引起心肌梗死	1）不稳定心脏病史者避免应用；2）监测血红蛋白，血红蛋白低于 100 g/L 时应减药或停药；3）高血压伴肾功能不全（肌酐清除率＜50 mL/min）者禁用
α 干扰素	高血压	1）严重心脏疾病者禁用；2）用药期间监测血压

表 2 抗 SARS－CoV－2 药物代谢所需肝药酶和转运体

Tab. 2 Liver drug enzymes and transporters required for anti－SARS－CoV－2 drug metabolism

药品	代谢部位	肝药酶		转运体		参考文献
		底物	抑制剂	底物	抑制剂	
洛匹那韦	肝脏	CYP3A		OATP1B1 OATP1A2，OATP1B3	OATP1B1	[9－10]
利托那韦	肝脏	CYP3A4， CYP2D6（少）	CYP3A4（强）		P－gp，BCRP，OATP2B1， OCT1（体外），MRP2	[11－12]
阿比多尔	肝脏，肠道	CYP3A4（主要） 其他 P450s 亚型，FMOs（次要）				[13－15]
		UGT1A9	UGT1A9			
磷酸氯喹	肝脏	CYP3A4				[16]
α 干扰素 2b	肾脏，肝脏	CYP2D6	CYP2D6 CYP1A2（弱），UGT2B7		OAT2	[17]

注：OATP 为有机阴离子转运多肽，P－gp 为 P－糖蛋白，BCRP 为乳腺癌耐药蛋白，MRP2 为多耐药相关蛋白 2，FMOs 为含黄素的单加氧酶，UGT 为 UDP－葡萄糖苷酸基转移酶，OAT2 为有机阴离子转运。

Note：OATP = organic anion transport polypeptide，P－gp = P－glycoprotein，BCRP = breast cancer resistance protein，MRP2 = multidrug resistance associated protein 2，FMOs = flavin containing monooxygenase，UGT = UDP－glucosidase，OAT2 = organic anion transport.

风险，为临床治疗和药学监护提供参考。现报道如下。

1 对高血压患者的相关风险

高血压患者往往合并其他心血管危险因素，存在靶器官损害。国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐临床使用的抗病毒药物包括洛匹那韦利托那韦、利巴韦林、阿比多尔、磷酸氯喹和 α 干扰素，但以上药物可增加血压和血脂异常及心脏损伤等心血管风险（表 1）。因此，防治 COVID－19 时需加强监护，避免 ADR、靶器官损害和加重心血管疾病。

2 与临床常用降压药物的相互作用

多种药物同时服用时，具有相同或相似代谢途径的药物可发生相互作用，主要受药物代谢酶和药物转运体两方面因素影响[5]。细胞色素 P450（CYP450）是生物体内参与各类外源性及内源性物质代谢的主要酶系，广泛存在于生物体肝、脑、肺、肾等器官/组织中。常用药物 46% 的生物转化过程由 CYP450 同工酶 CYP3A4 催化，还有 37% 通过同工酶 CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 代谢。转运体是位于生物体细胞膜上的重要功能性膜蛋白或多肽，参与药物的排泄和吸收，是药物相互作用的重要靶点。抗重症急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS－CoV－2）药物主要在肝脏代谢，是多种肝药酶和转运体的底物及抑制剂（表 2）。临床常用降压药物包括钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、利尿剂和 β 受体阻滞剂，以及由上述药物组成的固定配比复方制剂。钙通道阻滞剂主要通过 CYP3A4 代谢；氨氯地平、硝苯地平、非洛地平经过 P－gp 转运[6－8]；β 受体阻滞剂主要通过 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢，且普萘洛尔还是 P－gp 的底物[18]；血管紧张素受体拮抗剂如缬沙坦[19]以 CYP2C9 代谢，OATP 转运为主；利尿剂吲达帕胺是 CYP2D6，CYP2C9，CYP3A4 的底物。

1）尚缺乏洛匹那韦利托那韦与临床常用降压药物合用时的体内外研究数据，但强 CYP3A4 抑制剂酮康唑可显著升高经 CYP3A4 代谢的乐卡地平的血药浓度，最大血药浓度和血药浓度－时间曲线下面积（*AUC*）分别提高 8 倍和 15 倍。1 例稳定服用拉西地平、雷米普利、左旋甲状腺素、瑞舒伐他汀、美托洛尔和乙酰水杨酸的患者，在开始获得性免疫缺陷综合征暴露后预防治疗（替诺福韦、恩曲他滨、洛匹那韦利托那韦）48 h 后，出现极

表 3 与洛匹那韦利托那韦联用时具有潜在不利相互作用的常用降压药物及药学监护

Tab. 3 Common anti-hypertensive drugs with potential adverse interaction when combined with lopinavir ritonavir and its pharmaceutical care

药品类别	药品名称	代谢酶	主要 ADR	药学监护	用药建议
二氢吡啶类钙通道阻滞剂	氨氯地平	CYP3A4	踝部水肿、头痛面部潮红	监测血压、四肢和颜面部情况	慎用，疗效和 ADR 监测，氨氯地平可考虑减量 50%
	硝苯地平	CYP3A4			慎用，疗效和 ADR 监测
	尼卡地平	CYP3A4			慎用，疗效和 ADR 监测
	非洛地平	CYP3A4			慎用，疗效和 ADR 监测
	乐卡地平	CYP3A4			禁用
	拉西地平	CYP3A4			慎用，疗效和 ADR 监测
	尼索地平	CYP450			慎用，疗效和 ADR 监测
	地尔硫䓬	CYP3A4			慎用，疗效和 ADR 监测
非二氢吡啶类钙通道阻滞剂	维拉帕米	CYP3A4，CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C18	房室传导阻滞，心功能抑制	监测心电图	慎用，疗效和 ADR 监测
β 受体阻滞剂	比索洛尔	CYP3A4，CYP2D6	支气管痉挛，心功能抑制	监测心率、血压、心电图、氧合指数	慎用
	阿替洛尔	CYP2D6（少）			基础阻滞或房室结阻滞的患者建议监测 PR 间隔
	美托洛尔	CYP2D6（主要）			
	普萘洛尔	CYP2D6，CYP1A2，CYP2C19（少）			
α，β 受体阻滞剂	卡维地洛	CYP2D6（主要），CYP2C9 和 CYP1A2（次要）	体位性低血压，支气管痉挛	监测血压、氧合指数	
血管紧张素受体拮抗剂	缬沙坦	CYP2C9（主要），转运体 OATP1B1 和 MRP2	血钾升高，血管神经性水肿（罕见）	监测血压、电解质水平	必要时减少剂量
噻嗪类利尿剂	吲达帕胺	CYP2D6，CYP2C9，CYP3A4	血钾、血钠降低，血尿酸升高	监测血压、电解质水平	必要时减少剂量
α 受体阻滞剂	多沙唑嗪	CYP3A4（主要）	体位性低血压	监测血压	必要时减少剂量
其他	沙库比曲	羧酸酯酶，转运体 OATP1B1/3，OAT1，OAT3			洛匹那韦可在临床浓度范围内抑制 OATP1B1，增加对沙库比曲活性代谢物的暴露，建议根据患者的耐受性，从最低推荐剂量开始

度心动过缓（20～25 次/分）和低血压（50/20 mmHg）[20]。基于以上降压药物的代谢途径及有限的临床试验，与洛匹那韦利托那韦合用时具有潜在不利相互作用的抗高血压药物见表 3。

2）磷酸氯喹为合成的 4-氨基喹啉类衍生物，口服生物利用度超过 80%，广泛分布于眼、心、肾、肝、肺等器官/组织及白细胞中。基于氨基喹啉类药物和 β 受体阻滞剂的肝内代谢途径，磷酸氯喹可能通过抑制 CYP2D6 介导的代谢，与少部分依赖于 CYP2D6 代谢的美托洛尔、普萘洛尔、倍他洛尔、比索洛尔发生相互作用。一项对 7 名健康志愿者进行的羟基氯喹疗程为 7 d 的研究中，美托洛尔（100 mg，单次口服）的平均 *AUC* 增加了 65%[21]。与磷酸氯喹合用时具有潜在不利相互作用的常用降压药物见表 4。

3）利巴韦林在肝脏中通过去核糖化和酰胺分解代谢，一项体外试验研究发现，利巴韦林与 CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 的底物发生具有临床意义的药物相互作用的可能性较小[22]。

4）重组人 α 干扰素 2a 和 2b 主要在肾脏分解清除，但可通过降低 CYPP450 活性影响普萘洛尔等降压药物在体内的氧化代谢过程。

5）阿比多尔为非核苷类广谱抗病毒药物，主要通过 CYP3A4 和 UGT 代谢，同时可抑制 UGT[23]。因此，与 CYP3A4 抑制或诱导剂及 UGT 参与代谢的药物联用时存在潜在的相互作用。

表 4 与磷酸氯喹联用时具有潜在不利相互作用的常用降压药物及用药建议

Tab. 4 Common anti-hypertensive drugs with potential adverse interaction when combined with chloroquine phosphate and the medication suggestions

药品类别	药品名称	底物	抑制剂	用药建议
β 受体阻滞剂	美托洛尔	CYP2D6（主要），CYP2C19（次要）		减少 β 受体阻滞剂代谢，提高血药浓度，开始和停止氯喹治疗时需监测疗效和 ADR
	普萘洛尔	CYP1A2，CYP2D6（主要），CYP2C19，CYP3A4（次要）	CYP1A2（弱）	
	倍他洛尔	CYP1A2，CYP2D6（次要）		
	比索洛尔	CYP3A4（主要），CYP2D6（次要）		
噻嗪类利尿剂	吲达帕胺	CYP2D6，CYP2C9，CYP3A4		禁止联用[6]
	氢氯噻嗪			禁止联用[6]

3 中成药与降压药物的相互作用

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》的中医治疗按患者分层，推荐藿香正气、连花清瘟、疏风解毒、金花清感、安宫牛黄丸和苏合香丸 6 种口服中药制剂，血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液 7 种中药注射剂，以及 10 种中药汤剂进行辨证论治。由于中药成分复杂，与西药联用过程中存在不确定性，与常用降压药物存在拮抗作用，导致药效降低，增加的 ADR 包括：1）藿香正气水与噻嗪类利尿剂联用，可引起严重低血压[24]。2）甘草具有水钠潴留和类肾上腺皮质激素样作用，可对抗氢氯噻嗪的利尿效果，增强氢氯噻嗪的排钾作用，易引发低钾血症，可出现肌无力和心律失常[25]。甘草中甘草次酸易

与多元环碱性较强的利血平产生沉淀，具有类肾上腺皮质激素样作用，引起水肿和血压增高，拮抗利血平的降压作用，使疗效降低。对于高血压合并动脉粥样硬化性心血管病患者，需应用小剂量阿司匹林（100 mg/d）进行长期二级预防，而甘草的糖皮质激素样作用与阿司匹林联用可加重对胃黏膜的刺激，使胃酸分泌增加，加重溃疡患者病情，甚至引起消化道出血。3）麻黄具有兴奋 α 受体、收缩周围血管、升高血压作用，与降压药联用可产生药理性拮抗作用。4）中药柴胡、当归、川芎、白芷和防风均含呋喃香豆素成分[26]，可抑制大鼠肝微粒 CYP2C，CYP3A，CYP2D1 活性，抑制硝苯地平的体内代谢。动物实验研究提示，当归注射液通过对 CYP2D6 的抑制作用，抑制阿替洛尔代谢，使阿替洛尔在家兔体内的血药浓度明显升高[27]。

参考文献

[1] CHEN N，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.

[2] HUANG C，WANG YM，LI XW，et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan，China[J]. Lancet，2020，395(10223)：497－506.

[3] 陈 蕾，刘辉国，刘 威，等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(3)：203－208.

[4] WANG DW，HU B，HU C，et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus－Infected PneumoniainWuhan，China[J]. JAMA，2020，323(11)：1061－1069.

[5] 汪 复，张婴元. 实用抗感染治疗学（第 2 版）[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：572－573.

[6] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(3)：185－188.

[7] 广东省卫生健康委员会. 广东印发新冠肺炎临床合理用药专家共识（第三版）“四抗四平衡”合理用药助力重症危重症患者救治 [EB/OL]. (2020－03－08) [2020－03－15]. http：//wsjkw. gd. gov. cn/gkmlpt/content/2/2924/post_2924849. html#2569.

[8] 王融溶，徐 强，李 璐，等. 新型冠状病毒肺炎合并基础疾病患者抗病毒药物使用的药学监护策略[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(6)：612－616.

[9] HARTKOORN RC，KWAN WS，SHALLCROSS V，et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2，OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 polymorphisms[J]. Pharmacogenet Genomics，2010，20(2)：112－120.

[10] DE KANTER CTMM，KEUTER M，VAN DER LEE MJ，et al. Rhabdomyolysis in an HIV－infected patient with impaired renal function concomitantly treated with rosuvastatin and lopinavir/ritonavir[J]. Antiviral Ther，2011，16(3)：435－437.

[11] European Medicines Agency. Viekirax summary of product characteristics[EB/OL]. [2020－01－29]. https：//www. ema. europa. eu/en/documents/product－information/viekirax－epar－product－information_en. pdf.

[12] KIMOTO E，VOURVAHIS M，SCIALIS RJ，et al. Mechanistic Evaluation of the Complex Drug－Drug Interactions of Maraviroc：Contribution of Cytochrome P450 3A，P－Glycoprotein and Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1[J]. Drug Metab Dispos，2019，47(5)：493－503.

[13] DENG P，ZHONG D，YU K，et al. Pharmacokinetic，metabolism，and excretion of the antiviral drug arbidol in humans[J]. Antimicrob Agents Chen，2013，57(4)：1743－1755.

[14] SONG JH，FANG ZZ，ZHU LL，et al. Glucuronidation of the broad spectrum antiviral drug arbidol by UGT isoforms[J]. J Pharm Pharmacol，2013，65(4)：521－527.

[15] LIU X，HUANG T，CHEN JX，et al. Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP－glucuronosyltransferase(UGT) 1A9 and 2B7[J]. Pharmazie，2013，68(12)：945－950.

[16] SIMOOYA OO，SIJUMBIL G，LENNARD MS，et al. Halofantrine and chloroquine inhibit CYP2D6 activity in healthy Zambians[J]. Br J Clin Pharmacol，1998，45(3)：315－317.

[17] CHEN C，HAN YH，YANG Z，et al. Effect of interferon－α2b on the expression of various drug－metabolizing enzymes and transporters in co－cultures of freshly prepared human primary hepatocytes[J]. Xenobiotica，2011，41(6)，476－485.

[18] 中国肝炎防治基金会，中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识[J]. 临床肝胆病杂志，2018，34 (9)：1855－1861.

[19] 王 琴，饶慧瑛，魏 来. 基于真实世界丙型肝炎合并疾病的潜在药物相互作用及用药推荐[J]. 中华肝脏病杂志，2018，26(3)：209－223.

[20] PUECH R，GAGNIEU MC，PLANUS C，et al. Extreme bradycardia due to multiple drug－drug interactions in a patient with HIV post－exposure prophylaxis containing lopinavir－ritonavir[J]. Br J Clin Pharmacol，2011，71(4)：621－623.

[21] SOMER M，KALLIO J，PESONEN U，et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol[J]. Br J Clin Pharmacol，2000，49(6)：549－554.

[22] 胡晋卿，王 莹，毕惠婧，等. 异甘草酸镁注射液、利巴韦林注射液及胸腺五肽注射液对 4 种 CYPs 酶活性的影响[J]. 今日药学，2016，26(9)：616－620.

[23] 刘 晓. 盐酸阿比朵尔药代动力学研究[D]. 沈阳：沈阳药科大学，2009.

[24] 唐志芳，梅全喜. 临床常用西药与中药的配伍禁忌[J]. 中国药师，2016，19(10)：1946－1949.

[25] 李映辉. 中西药联合应用文献整理及处方分析研究[D]. 广州：广州中医药大学，2011.

[26] 曹生华，胡俊环，汪婉仙. 中西药物的配伍禁忌[J]. 时珍国医国药，2003，14(10)：636－637.

[27] 王 利，张晓霞，陈卓颐. 当归注射液与阿替洛尔在家兔体内的相互作用[J]. 长沙民政职业技术学院学报，2011，18(4)：128－130.

（收稿日期：2020－08－30；修回日期：2021－03－18）