

# 瑞德西韦相关性心动过缓的文献病例分析

陈琳<sup>1</sup>, 张蕾<sup>2</sup>, 龚银华<sup>1</sup>, 朱建国<sup>1</sup>, 谢诚<sup>1\*</sup> (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215000; 2. 河南省安阳市人民医院药学部, 河南 安阳 455099)

**摘要:**目的 探讨瑞德西韦相关性心动过缓的发生情况和特点,为临床安全用药提供参考。方法 检索 PubMed、Embase、中国知网、万方和维普数据库自建库至2023年10月收录的瑞德西韦相关性心动过缓的病例报道并对其进行整理分析。结果 共纳入23篇文献共计32例患者,男性16例(50.0%),女性14例(43.8%),年龄3个月~80岁,平均(43.1±23.5)岁。27例(84.4%)患者在用药后3d内发生心动过缓。发生心动过缓时患者心率较基线降幅25.0%~76.0%,其中有20例(62.5%)表现为严重心动过缓。经停药或继续治疗以及予以阿托品或心脏起搏等对症处理后,除2例(6.3%)最终死于原发疾病恶化外,其余患者均转归良好。结论 临床在使用瑞德西韦期间尤其是用药后的前3d内应加强对患者心率的监测,一旦发现心动过缓应综合考虑患者病情决定是否停用瑞德西韦,必要时可予以阿托品或心脏起搏等治疗。

**关键词:**瑞德西韦;心动过缓;药物不良反应;文献病例分析

doi:10.11669/cpj.2024.14.012 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)14-1353-06

## Literature Case Analysis of Remdesivir-Related Bradyarrhythmia

CHEN Lin<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>2</sup>, GONG Yinhua<sup>1</sup>, ZHU Jianguo<sup>1</sup>, XIE Cheng<sup>1\*</sup> (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China; 2. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Anyang City, Anyang 455099, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the occurrence and characteristics of remdesivir-related bradyarrhythmia and provide references for clinical safe drug use. **METHODS** The case reports of remdesivir-related bradyarrhythmia published in PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and VIP were searched from the establishment of each database to October 2023, and statistical analysis was conducted on relevant information and data. **RESULTS** A total of 32 cases from 23 articles were identified and included in the analysis. There were 16 males (50.0%) and 14 females (43.8%), aged from 3 months to 80 years, with an average age of (43.1±23.5) years. Twenty-seven patients (84.4%) experienced bradyarrhythmia within 3 days after medication. When bradyarrhythmia occurred, the heart rate decreased by 25.0% to 76.0% from baseline, and 20 patients (62.5%) presented with severe bradyarrhythmia. After withdrawal or continuation of treatment and symptomatic management such as atropine or cardiac pacing, all patients had a good outcome except for 2 cases (6.3%) who eventually died from exacerbation of the primary disease. **CONCLUSIONS** Clinical monitoring of the patient's heart rate should be strengthened during the use of remdesivir, especially in the first 3 days after medication. Once bradyarrhythmia is found, the patient's condition should be comprehensively considered to decide whether to stop remdesivir, and atropine or cardiac pacing can be inserted if necessary.

**KEY WORDS:** remdesivir; bradyarrhythmia; adverse drug reaction; literature case analysis

瑞德西韦是一种广谱抗病毒药物,该药于2020年10月被美国食品药品监督管理局批准用于成人及儿科(12岁及以上且体质量至少40 kg)的新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)患者,并于2022年4月将适用人群扩大到出生28 d及以上儿童(体质量至少3 kg)。相关指南指出,瑞德西韦最常见的不良反应为贫血或血红蛋白减少,

最常见的严重不良反应为肝酶升高(42.8%)和急性肾损伤(22.8%)<sup>[1]</sup>。2021年8月,加拿大卫生部对瑞德西韦的窦性心动过缓潜在风险进行评估,得出结论认为瑞德西韦的使用与窦性心动过缓风险之间可能存在联系<sup>[2]</sup>。然而,心动过缓临床表现多样,患者可无症状,轻者可出现疲倦、乏力、头晕、心悸和运动耐量下降,重者可出现心、脑、肾等重要器

**基金项目:**国家临床重点专科(临床药学)建设项目资助[国家卫生健康委员会办公厅国卫办医函[2018]292号]

**作者简介:**陈琳,女,硕士,副主任中药师 研究方向:临床药学;张蕾,女,本科,主管药师 研究方向:临床药学。陈琳与张蕾为共同第一作者 \* **通讯作者:**谢诚,男,硕士,副主任药师 研究方向:临床药学 Tel:(0512)67780997

官供血不足的症状,表现为晕厥、黑矇、心力衰竭或者阿斯综合征,甚至因心脏停搏或者继发心室颤动而导致死亡<sup>[3]</sup>。因此,本研究拟系统检索国内外数据库收录的瑞德西韦相关性心动过缓的病例报道并对其进行整理和分析,以期为临床安全使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

以“remdesivir”“veklury”“associated”“caused”“related”“followed”“lead to”“case”“cases”“bradycardia”“bradyarrhythmia”等为检索词检索PubMed和Embase数据库,以“瑞德西韦”“致”“例”“相关性”“不良反应”“心动过缓”等为检索词检索中国知网、万方和维普期刊数据库。检索时限均从建库至2023年10月。

### 1.2 文献纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①瑞德西韦相关性心动过缓的病例报告;②病例描述相对完整;③中英文文献。

**1.2.2 排除标准** ①综述及基础研究性文献;②重复发表;③无法获取原文。

### 1.3 研究方法

详细阅读纳入的病例报告,提取作者姓名和发表年限,患者性别、年龄和合并症,瑞德西韦的用法

用量和合并用药,心动过缓的发生时间、临床表现、处置和转归等信息,并根据患者发生心动过缓时的心率将其分为轻度心动过缓(51~59次·min<sup>-1</sup>)、中度心动过缓(41~50次·min<sup>-1</sup>)和严重心动过缓(≤40次·min<sup>-1</sup>)<sup>[4]</sup>,采用Excel 2020进行统计分析。同时,采用诺氏量表<sup>[5]</sup>对所纳入病例瑞德西韦致心动过缓的关联性进行评估,根据得分情况分为肯定(≥9分)、很可能(5~8分)和可能(1~4分)。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过去重、阅读题目、摘要和全文后筛选出23篇文献<sup>[6-28]</sup>。

### 2.2 患者基本情况

共纳入32例患者,其中男性16例(50.0%),女性14例(43.8%),2例未提及性别<sup>[18]</sup>。年龄3个月<sup>[18]</sup>~80岁<sup>[22]</sup>,平均(43.1±23.5)岁,其中65岁及以上6例(18.8%),12岁以下4例(12.5%)。11例患者无合并症,17例提及有合并症的患者中6例合并高血压病,5例合并糖尿病,3例合并冠心病,3例合并血脂异常,3例合并甲状腺功能减退。31例患者提及了入院时的基础心率,最慢的1例50次·min<sup>-1</sup><sup>[12]</sup>,最快的1例130次·min<sup>-1</sup><sup>[18]</sup>,平均(84±18)次·min<sup>-1</sup>。见表1。

表1 32例瑞德西韦相关性心动过缓患者的临床资料

纳入研究	年龄/岁	性别	合并症	基线心率/次·min <sup>-1</sup>	瑞德西韦用法用量	联合用药	心动过缓发生时间	心电图表现	伴随症状	最慢心率/次·min <sup>-1</sup>	心率降幅/%	恢复时间	处理	转归	关联性评估
Gubitosa 2020 <sup>[6]</sup>	54	女	LBBB、HT、B细胞淋巴瘤	60	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	NA	1 d	窦性心动过缓伴LBBB	头晕、胸闷、低血压	34	43.3	NA	停药+阿托品	HR 60~70次·min <sup>-1</sup>	很可能
Gupta 2020 <sup>[7]</sup>	26	女	NA	77	NA	甲基强的松龙、头孢曲松、阿奇霉素	3 d	窦性心动过缓	NA	44	42.9	2 d	停药	HR 64次·min <sup>-1</sup>	很可能
Gupta 2020 <sup>[7]</sup>	77	女	NA	67	NA	甲基强的松龙、头孢曲松、阿奇霉素	3 d	窦性心动过缓	NA	48	28.4	2 d	停药	心率恢复	很可能
Barkas 2021 <sup>[8]</sup>	36	男	NA	92	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、头孢曲松、多西环素、依诺肝素	3 d	窦性心动过缓	无症状	39	57.6	9 d	停药	心率恢复	很可能
Day 2021 <sup>[9]</sup>	59	男	无	79	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、依诺肝素	3 d	窦性心动过缓	乏力、疲劳、头痛	50	36.7	2 d	停药	HR 62次·min <sup>-1</sup>	很可能
Shirvani 2021 <sup>[10]</sup>	52	男	血脂异常	110	NA	地塞米松、多西环素、肝素、泮托拉唑、苯海拉明	4 d	NA	头晕、出汗	37	66.4	3 d	停药+阿托品+临时起搏	HR 90~95次·min <sup>-1</sup>	很可能
Shirvani 2021 <sup>[10]</sup>	52	女	DM、甲状腺功能减退	83	NA	地塞米松、肝素、泮托拉唑	3 d	NA	胸痛	23	72.3	2 d	停药+阿托品+茶碱	心率恢复	很可能
Shirvani 2021 <sup>[10]</sup>	59	男	NA	125	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、多西环素、肝素、泮托拉唑	3 d	NA	出汗	30	76	NA	停药+阿托品	心率改善	很可能
Sanchez 2021 <sup>[11]</sup>	13	男	哮喘	80	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、头孢曲松	3 d	窦性心动过缓	无症状	40	50	1 d	停药	HR 80~100次·min <sup>-1</sup>	很可能
Snej 2021 <sup>[12]</sup>	65	女	甲状腺功能减退	50	NA	NA	8 h	窦性心动过缓伴窦性停搏	无症状	30	40	NA	继续治疗	心率改善	很可能
Chow 2021 <sup>[13]</sup>	16	男	无	96	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	无	6 h	窦性心动过缓	NA	46	52.1	60 h	停药	HR 107次·min <sup>-1</sup>	很可能
Selvaraj 2021 <sup>[14]</sup>	72	男	AF、COPD、肺癌	68	负荷200 mg,维持100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松	1 d	AF伴AVB	NA	30	55.9	2 d	继续治疗	死亡	很可能

纳入研究	年龄/岁	性别	合并症	基线心率/次·min <sup>-1</sup>	瑞德西韦用法用量	联合用药	心动过缓发生时间	心电图表现	伴随症状	最慢心率/次·min <sup>-1</sup>	心率降幅/%	恢复时间	处理	转归	关联性评估
Abdelmajid 2021 <sup>[15]</sup>	55	男	血脂异常	60	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、法匹拉韦、依诺肝素	4 d	窦性心动过缓	NA	31	48.3	2 d	继续治疗	HR 74 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Abdelmajid 2021 <sup>[15]</sup>	54	女	无	70	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	法匹拉韦、氨苄西林舒巴坦、阿奇霉素、阿那白滞素	2 d	窦性心动过缓	头晕、乏力	37	47.1	2 d	停药	心率改善	很可能
Ching 2021 <sup>[16]</sup>	37	男	HT	102	NA	地塞米松	2 d	窦性心动过缓	无症状	40	60.8	4 d	停药	HR 60~70 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Jacinto 2021 <sup>[17]</sup>	78	女	HT、DM、血脂异常	65	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、头孢曲松、阿奇霉素、维生素 C、维生素 D	20 h	心动过缓伴 LBBB	有症状, 但未具体提及	38	41.5	18 h	继续治疗 + 多巴胺	HR 65 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Eleftheriou 2021 <sup>[18]</sup>	13.5	NA	无	80	NA	地塞米松、氨苄西林	4 d	窦性心动过缓	无症状	50	37.5	1 d	继续治疗	心率恢复	很可能
Eleftheriou 2021 <sup>[18]</sup>	10	女	无	80	NA	地塞米松、氨苄西林	3 d	窦性心动过缓	无症状	60	25	1 d	继续治疗	心率恢复	很可能
Eleftheriou 2021 <sup>[18]</sup>	3 个月	NA	无	130	NA	地塞米松、氨苄西林	3 d	窦性心动过缓	无症状	80	38.5	1 d	停药	心率恢复	很可能
Maheshwari 2021 <sup>[19]</sup>	54	女	无	101	NA	地塞米松、头孢曲松、阿奇霉素	3 d	窦性心动过缓伴 AVB	NA	57	43.6	60 h	停药	心率恢复	很可能
Maheshwari 2021 <sup>[19]</sup>	54	女	DM	80	NA	地塞米松、头孢曲松、阿奇霉素	2 d	窦性心动过缓	NA	30	62.5	NA	停药	持续窦缓	很可能
Rau 2021 <sup>[20]</sup>	11	男	CLN2	90	负荷 5 mg·kg <sup>-1</sup> , 维持 2.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	NA	3 d	窦性心动过缓	NA	59	34.4	NA	NA	心率恢复	很可能
Rau 2021 <sup>[20]</sup>	13	男	侏儒症	100	负荷 5 mg·kg <sup>-1</sup> , 维持 2.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	NA	5 d	窦性心动过缓	NA	56	44	NA	NA	心率恢复	很可能
Rau 2021 <sup>[20]</sup>	7	女	营养不良、甲状腺功能减退	100	负荷 5 mg·kg <sup>-1</sup> , 维持 2.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	儿茶酚胺	5 d	窦性心动过缓	NA	38	62	NA	NA	死亡	可能
Gregory 2022 <sup>[21]</sup>	50	女	CHD、HT、AF、COPD	92	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、头孢曲松、阿奇霉素	1 d	窦性心动过缓伴窦性停搏	NA	30	67.4	1 d	停药	心率改善	可能
Singla 2022 <sup>[22]</sup>	80	男	DM、HT、CHD	70	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松	3 d	心动过缓伴 RBBB	无症状	48	31.4	2 d	停药	心率恢复	可能
Guziejko 2022 <sup>[23]</sup>	26	男	无	79	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	依诺肝素、布地奈德	2 d	窦性心动过缓伴 AVB	晕倒、低血压	33	58.2	7 d	继续治疗 + 地塞米松	HR 61 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Wasef 2022 <sup>[24]</sup>	53	男	DM	68	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	甲基强的松龙、伊维菌素	3 d	窦性心动过缓	有症状, 但未具体提及	31	54.4	3 d	继续治疗 + 阿托品 + 临时起搏	HR 65 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Ahmed 2022 <sup>[25]</sup>	60	女	无	75	NA	地塞米松、对乙酰氨基酚	3 d	窦性心动过缓	无症状	33	56	NA	继续治疗	HR 62 次·min <sup>-1</sup>	很可能
Khan 2022 <sup>[26]</sup>	71	男	HF、CHD、HT、心房扑动	NA	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、吠塞米	2 d	心动过缓伴 AVB	无症状	38	NA	NA	继续治疗	持续心动过缓, 予双腔心脏起搏器	很可能
Donepudi 2022 <sup>[27]</sup>	43	女	无	79	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、万古霉素、头孢吡肟、去甲肾上腺素	1 d	窦性心动过缓	头晕、胸闷、低血压	41	48.1	30 h	继续治疗 + 多巴胺	心率恢复	很可能
Hatami 2023 <sup>[28]</sup>	29	男	无	83	负荷 200 mg, 维持 100 mg·d <sup>-1</sup>	地塞米松、头孢曲松、甲硝唑、肝素	2 d	窦性心动过缓	NA	25	69.9	1 d	停药	心率恢复	很可能

注: HT - 高血压; DM - 糖尿病; AF - 心房颤动; COPD - 慢性阻塞性肺疾病; CLN2 - 神经元蜡样脂沉积症 2 型; CHD - 冠状动脉粥样硬化性心脏病; HF - 心力衰竭; LBBB - 左束支传导阻滞; RBBB - 右束支传导阻滞; AVB - 房室传导阻滞; HR - 心率; bpm - 次·min<sup>-1</sup>; NA - 未提及。

### 2.3 药物使用情况

20 例患者提及了瑞德西韦的用法用量, 其中 17 例为负荷剂量 200 mg 后维持剂量 100 mg 每天 1 次, 3 例为负荷剂量 5 mg·kg<sup>-1</sup> 后维持剂量 2.5 mg·kg<sup>-1</sup> 每天 1 次<sup>[20]</sup>。27 例患者提及有合并用药, 主要包括类固醇类药、抗菌药和抗凝药, 分别有 24 例 (75.0%)、16 例 (50.0%) 和 8 例 (25.0%)。见表 1。

### 2.4 心动过缓的发生情况

所有患者均报道了心动过缓的发生时间, 最快的 1 例为予以负荷剂量 200 mg 后 6 h<sup>[13]</sup>, 最慢的 2

例为第 5 天给药后<sup>[20]</sup>, 其中 27 例 (84.4%) 发生在用药后 3 d 内。发生心动过缓时最慢心率 25 次·min<sup>-1</sup><sup>[10]</sup>~80 次·min<sup>-1</sup><sup>[18]</sup>, 平均 (41 ± 12) 次·min<sup>-1</sup>, 较基线降幅为 25.0%~76.0%, 其中轻度心动过缓 4 例 (12.5%), 中度心动过缓 7 例 (21.9%), 严重心动过缓 20 例 (62.5%), 10 例无明显症状, 10 例伴有不同程度的头晕、乏力、胸闷和出汗等表现。29 例患者提及了心动过缓的类型, 其中 20 例为窦性心动过缓, 3 例为窦性心动过缓伴房室传导阻滞, 2 例为窦性心动过缓伴窦性停搏, 4 例为房室传导阻滞。见表 1。

## 2.5 心动过缓的临床处置与转归

31例患者报告了发生心动过缓后的处置措施,包括停用瑞德西韦18例(56.3%),继续瑞德西韦治疗13例(40.6%)。此外,有5例予以阿托品<sup>[6,10]</sup>,2例予以置入临时起搏<sup>[10]</sup>。经上述处理后28例(87.5%)患者心率转归良好,1例因耐受持续窦性心动过缓而未采取其他措施<sup>[19]</sup>,1例因持续心动过缓伴高度房室传导阻滞置入永久性心脏起搏器<sup>[26]</sup>,另有2例最终死于原发疾病恶化<sup>[14,20]</sup>。见表1。

## 2.6 关联性评价结果

经诺氏量表评估29例为很可能,3例为可能,见表1。

## 3 讨论

瑞德西韦是美国吉利德科学公司开发的一款核苷类似物前药,需在细胞内代谢形成具有药理活性的三磷酸酯活性形式发挥抗病毒作用<sup>[28]</sup>。有研究显示<sup>[29]</sup>,与羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦等药物相比,使用瑞德西韦治疗 COVID-19 病例群体报告心动过缓不良事件的发生风险明显增加,但瑞德西韦相关性心动过缓的发生率尚不明确,从16.8%~60.0%不等<sup>[30-31]</sup>,可能与不同研究样本量的大小、心动过缓的定义、患者基线特征的差异和合并症等有关。本研究经系统检索后发现截至2023年10月已有32例瑞德西韦相关性心动过缓的病例报,故有必要对其发生机制、规律和特点进行分析、总结和讨论。

### 3.1 瑞德西韦相关性心动过缓的发生机制

目前对于瑞德西韦相关性心动过缓的发生机制尚不清楚。①考虑瑞德西韦的活性代谢物是一种与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)相似的核苷酸三磷酸衍生物,而ATP可通过抑制窦房结的心脏起搏和房室结处的心脏传导引起心动过缓<sup>[32-33]</sup>;②认为瑞德西韦虽然对病毒聚合酶具有高亲和力,但与人类线粒体聚合酶的任何交叉反应都可能抑制线粒体聚合酶而导致线粒体功能障碍,进而产生心脏毒性诱发心动过缓<sup>[34-35]</sup>。此外,心动过缓与 COVID-19 感染本身也有一定关联性,可能与患者电解质异常、低氧血症、酸中毒、病原体对窦房结的直接作用或炎症因子的作用有关<sup>[36]</sup>。另有研究显示,在严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndromes, SARS)感染患者的心脏中观察到巨噬细胞浸润、心肌细胞损伤和血管紧张素转化酶2表达降

低<sup>[37]</sup>,而 COVID-19 与 SARS 同属冠状病毒,故被认为亦可对心肌细胞直接损害。

### 3.2 瑞德西韦相关性心动过缓的患者特征

Touafchia 等<sup>[38]</sup>基于世界卫生组织数据库对服用瑞德西韦后发生心动过缓不良事件的报告进行分析后发现,56%的患者为男性,且年龄范围广,最小的6岁,最大的90岁。类似的结果在 Singh 等<sup>[39]</sup>基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统的研究中也得到证实,即发生心动过缓不良事件的患者在性别和年龄方面都没有任何显著性差异。本研究纳入的32例瑞德西韦相关性心动过缓的病例报告中男性占比为50.0%,年龄3个月~80岁,与上述结果基本一致。此外,虽然有研究显示高血压、糖尿病和甲状腺功能减退等合并症可能预示着缓慢型心律失常的更大可能性<sup>[40]</sup>,且有研究发现年龄 $\geq 65$ 岁和患有高血压可能会增加瑞德西韦给药后发生心动过缓的风险<sup>[4]</sup>,但本文纳入的32例患者合并上述疾病的占比并不高,可能与研究类型不同有关。

### 3.3 瑞德西韦相关性心动过缓的发生时间

通常情况下,瑞德西韦的推荐疗程是5d,对于治疗后没有表现出临床改善的住院患者,疗程可延长至10d<sup>[41]</sup>。目前针对使用瑞德西韦期间发生心动过缓的时间报道不一。有研究发现瑞德西韦相关性心动过缓的发生时间为用药后6d内,中位发生时间2.4d<sup>[38]</sup>。然而,一项单中心回顾研究发现,接受瑞德西韦治疗的患者在治疗第3天后心动过缓的发生率显著增加<sup>[42]</sup>。另有一项单中心前瞻性研究发现,在接收瑞德西韦治疗的第4天和第5天患者的日间心率显著低于对照组<sup>[43]</sup>。本研究显示瑞德西韦相关性心动过缓的发生时间均在用药后5d内,中位发生时间2.6d,其中有84.4%的患者发生在用药后3d内,提示临床在用药后的前3d内应加强对患者心率的监测。

### 3.4 瑞德西韦相关性心动过缓的临床表现

虽然《2018 美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心律学会心动过缓和心脏传导延迟评估和管理指南》将心率低于50次 $\cdot$ min<sup>-1</sup>定义为心动过缓<sup>[44]</sup>,但在既往的指南及教材中通常将心率低于60次 $\cdot$ min<sup>-1</sup>作为界定心动过缓的标准<sup>[45]</sup>。Alsowaida 等<sup>[4]</sup>根据患者发生瑞德西韦相关性心动过缓时的心率情况将其分为轻度心动过缓(51~59次 $\cdot$ min<sup>-1</sup>)、中度心动过缓(41~50次 $\cdot$ min<sup>-1</sup>)和严重心动过缓( $\leq 40$ 次 $\cdot$ min<sup>-1</sup>),结果发现72.1%

的患者表现为轻度,26.1%发展为中度,仅有1.8%进展为重度<sup>[4]</sup>。同样,Attena等<sup>[46]</sup>和Pantazopoulos等<sup>[47]</sup>的研究也发现瑞德西韦相关性心动过缓主要表现为轻度,分别为81.0%和92.5%。然而,本研究纳入的32例患者中除1例3月龄患儿发生心动过缓时的心率为80次·min<sup>-1</sup>外,62.5%的病例表现为严重心动过缓,考虑可能与本文纳入的均为病例报道有关。

### 3.5 瑞德西韦相关性心动过缓的临床处置与转归

因发生心动过缓而停用瑞德西韦是最常见的干预措施<sup>[48]</sup>。本研究纳入的病例中有56.3%的患者选择了停用瑞德西韦,此外还有部分患者予以阿托品和心脏起搏等治疗。多项研究显示,对于发生瑞德西韦相关性心动过缓的患者一旦停药心动过缓是可逆的<sup>[4,47]</sup>,如存在心动过缓相关症状或血流动力学不稳定的患者应使用阿托品提高窦性心律,而对于药物难治性、持续血流动力学不稳定的心动过缓患者在置入永久性起搏器或心动过缓纠正前应选择临时起搏以增加心率和改善症状<sup>[44]</sup>。

综上所述,不同年龄段的患者服用瑞德西韦后均有发生心动过缓的风险,且与性别无关。临床在使用瑞德西韦期间尤其是用药后的前3d内应加强对患者心率的监测,一旦发现心动过缓应综合考虑患者病情决定是否停用瑞德西韦,必要时可予以阿托品或心脏起搏等治疗。

## REFERENCES

[1] JIN Y H, ZHAN Q Y, PENG Z Y, *et al.* Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: an evidence-based clinical practice guideline (updated version) [J]. *Med J Chin PLA* (解放军医学杂志), 2020, 45(10): 1003-1031.

[2] Canada warns of the potential risk of sinus bradycardia with redevir[J]. *Chin J Pharmacovigil* (中国药物警戒), 2021, 18(11): 1096.

[3] Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, Chinese Society of Arrhythmias. Chinese expert consensus on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay (2020) [J]. *Chin J Card Arrhythm* (中华心律失常学杂志), 2021, 25(3): 185-211.

[4] ALSOWAIDA Y S, SHEHADEH F, KALLIGEROS M, *et al.* Incidence and potential risk factors for remdesivir-associated bradycardia in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1106044.

[5] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.

[6] GUBITOSA J C, KAKAR P, GERULA C, *et al.* Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review [J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(14): 2260-2264.

[7] GUPTA A K, PARKER B M, PRIYADARSHI V, *et al.* Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection [J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11132.

[8] BARKAS F, STYLA C P, BECHLIOLIS A, *et al.* Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in COVID-19: a case report and literature review [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(2): 18.

[9] DAY L B, ABDEL-QADIR H, FRALICK M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man [J]. *CMAJ*, 2021, 193(17): E612-E615.

[10] SHIRVANI M, SAYAD B, SHOJAEI L, *et al.* Remdesivir-associated significant bradycardia: a report of three cases [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2021, 16(2): 79-83.

[11] SANCHEZ-CODEZ M I, RODRIGUEZ-GONZALEZ M, GUTIERREZ-ROSA I. Severe sinus bradycardia associated with Remdesivir in a child with severe SARS-CoV-2 infection [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(5): 1627.

[12] SNEIJ E, KOHLI V, AL-ADWAN SA, *et al.* Remdesivir causing profound bradycardia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77: 2037.

[13] CHOW EJ, MAUST B, KAZMIER KM, *et al.* Sinus bradycardia in a pediatric patient treated with remdesivir for acute coronavirus disease 2019: a case report and a review of the literature [J]. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2021, 10(9): 926-929.

[14] SELVARAJ V, BAVISHI C, PATEL S, *et al.* Complete heart block associated with remdesivir in COVID-19: a case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(7): ytab200.

[15] ABDELMAJID A, OSMAN W, MUSA H, *et al.* Remdesivir therapy causing bradycardia in COVID-19 patients: two case reports [J]. *ID Cases*, 2021, 26: e01254.

[16] CHING P R, LEE C. Remdesivir-associated bradycardia [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(9): e245289.

[17] JACINTO J P, PATEL M, GOH J, *et al.* Remdesivir-induced symptomatic bradycardia in the treatment of COVID-19 disease [J]. *Heart Rhythm Case Rep*, 2021, 7(8): 514-517.

[18] ELEFTHERIOU I, LIASKA M, KREPIS P, *et al.* Sinus bradycardia in children treated with remdesivir for COVID-19 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(9): e356.

[19] MAHESHWARI M, ATHIRAMAN H. Bradycardia related to remdesivir during COVID-19: persistent or permanent? [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19919.

[20] RAU C, APOSTOLIDOU S, SINGER D, *et al.* Remdesivir, sinus bradycardia and therapeutic drug monitoring in children with severe COVID-19 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(12): e528-e529.

[21] GREGORY G E, GREGORY H M, LIAQAT H, *et al.* Remdesivir-associated sinus arrest in COVID-19: a potential indication for close cardiac monitoring [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22328.

[22] SINGLA K, KUMAR S, BEHL A, *et al.* Remdesivir induced bradycardia and QT prolongation: a rare side effect of a ubiquitous drug of the COVID-19 era [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2022, 38(Suppl. 1): S148-S149.

[23] GUZIEJKO K, TALALAJ J, CHORAZY M, *et al.* Remdesivir-induced bradycardia in a 26-year-old patient with COVID-19: a case report [J]. *Infection*, 2022, 50(6): 1605-1613.

[24] WASEF N, HAMILTON S, FATIMA T, *et al.* Remdesivir-induced extreme sinus bradycardia in COVID-19 [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27307. DOI:10.7759/cureus.27307.

[25] AHMED T, LODHI S H, AHMED T. Remdesivir-induced marked sinus bradycardia in COVID-19 [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27249.

[26] KHAN S, MUSTAFA A, ELHOSSEINY SM, *et al.* Permanent pacemaker placement secondary to remdesivir induced bradycar-

- dia; a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e30923. DOI: 10.7759/cureus.30923.
- [27] DONEPUDI B, AGARWAL S, THAKUR L. Severe bradycardia leading to hemodynamic instability associated with remdesivir use in a patient with COVID-19 pneumonia[J]. *Case Rep Crit Care*, 2022, 2022: 8807957. DOI:10.1155/2022/8807957.
- [28] HATAMI D, ALAVI S M A. Complicated appendicitis, acute pancreatitis, pleural effusion, and sinus bradycardia in a COVID-19 patient[J]. *Clin Case Rep*, 2023, 11(3): e7077. DOI:10.1002/ccr3.7077.
- [29] HUMENIUK R, MATHIAS A, KIRBY BJ, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of remdesivir, a SARS-CoV-2 replication inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(5): 569-583.
- [30] ZHANG J, YANG Q L, LI X, et al. Analysis of the clinical application of four novel antiviral drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Chin J Clin Pharm Ther*(中国临床药理学杂志), 2022, 38(12): 1392-1397.
- [31] BISTROVIC P, MANOLA S, LUCIJANIC M. Bradycardia during remdesivir treatment might be associated with improved survival in patients with COVID-19: a retrospective cohort study on 473 patients from a tertiary centre[J]. *Postgrad Med J*, 2022, 98(1161): 501-502.
- [32] PALLOTTO C, SUARDI L R, GABBUTI A, et al. Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(5): 2631-2634.
- [33] PELLEGG A, BELHASSEN B. The mechanism of the negative chronotropic and dromotropic actions of adenosine 5'-triphosphate in the heart: an update[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(1): 106-109.
- [34] LAYLAND J, CARRICK D, LEE M, et al. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6):581-591.
- [35] VARGA Z V, FERDINANDY P, LIAUDET L, et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(9): H1453-1467.
- [36] MANOLIS A S, MANOLIS A A, MANOLIS T A, et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(8): 451-460.
- [37] OUDIT G Y, KASSIRI Z, JIANG C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625.
- [38] TOUAFCHIA A, BAGHERI H, CARRIE D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(5): 791. e5-e791.
- [39] SINGH A, KAMATH A. Assessment of adverse events associated with remdesivir use for coronavirus disease 2019 using real-world data[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(12): 1559-1564.
- [40] SCHREIBER A, BAUZON J S, BATRA K, et al. Clinical characteristics and implications of bradycardia in COVID-19 patients treated with remdesivir: a single-center retrospective cohort study [J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(9): 763-774.
- [41] FDA. Veklury® (remdesivir) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2023-9-10). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/214787s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214787s024lbl.pdf).
- [42] ATTENA E, ALBANI S, MARAOLO A E, et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(7): e009811.
- [43] PALLOTTO C, SUARDI L R, GABBUTI A, et al. Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(5): 2631-2634.
- [44] KUSUMOTO F M, SCHOENFELD M H, BARRETT C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2019, 140(8): e382-e482.
- [45] Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, Chinese Society of Arrhythmias. The interpretation of 2020 Chinese Society of Pacing and Electrophysiology (CSPE) /Chinese Society of Arrhythmias (CSA) expert consensus statement on bradycardia and cardiac conduction delay[J]. *Chin J Cardiac Arrhythm*(中华心律失常学杂志), 2021, 25(6): 479-483.
- [46] ATTENA E, ALBANI S, MARAOLO AE, et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(7): e009811.
- [47] PANTAZOPOULOS I, MAVROVOUNIS G, DIMEAS G, et al. Remdesivir-induced bradycardia is not associated with worse outcome in patients with COVID-19: a retrospective analysis [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(6): 705-710.
- [48] DEVGUN J M, ZHANG R, BRENT J, et al. Identification of bradycardia following remdesivir administration through the US Food and Drug Administration American College of Medical Toxicology COVID-19 Toxic Pharmacovigilance Project [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e2255815.

(收稿日期:2024-02-24)