

从药代动力学角度看利巴韦林的静脉输注

刘维^{1a,2}, 于之恒^{1b}, 谈志远^{1a,3}, 吴紫阳^{1a,3}, 翟所迪^{1a,2*}

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 药物临床试验机构, 北京 100191; 2. 北京大学治疗药物监测与临床毒理中心, 北京 100191; 3. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 利巴韦林作为一种广谱抗病毒药, 在国家卫生健康委员会发布的试行诊疗方案中, 被推荐可试用于新型冠状病毒肺炎。之后修订版诊疗方案对利巴韦林的推荐用法进行了调整, 引发了一系列的讨论和关注。本文旨在对利巴韦林的药理学和药代动力学特点进行分析整理, 从药代动力学角度对利巴韦林的静脉输注进行探讨。

【关键词】 利巴韦林; 新型冠状病毒肺炎; 药代动力学; 静脉输注

【中图分类号】 R969.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0067-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.014

Discussion on intravenous infusion of ribavirin from the pharmacokinetic perspectives

LIU Wei^{1a,2}, YU Zhi-heng^{1b}, TAN Zhi-yuan^{1a,3}, WU Zi-yang^{1a,3}, ZHAI Suo-di^{1a,2*}

(1.a. Department of Pharmacy; b. Drug Clinical Trial Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Peking University Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Center, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

新型冠状病毒肺炎目前尚无确认有效的针对性治疗药物。国家卫生健康委员会于2020年2月4日发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[1](以下简称诊疗方案)中推荐, 可加用利巴韦林首剂4 g, 次日q8 h, 每次1.2 g或8 mg/kg iv。对比利巴韦林说明书, 可看到诊疗方案的推荐剂量远超过利巴韦林说明书推荐剂量(一般说明书注明每日总量在0.45~1.2 g), 由此引发了一系列的争论和关注。2020年2月8日, 国家卫生健康委员会对诊疗方案中利巴韦林用法用量进行了修订, 考虑到大剂量利巴韦林的安全性, 将其使用剂量调整为: 成人, 500 mg/次, 每日2~3次静脉输注^[2]。2020年2月18日, 试行第六版诊疗方案中又明确了利巴韦林建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用, 且疗程不超过10 d的用法^[3]。作为国家推荐的给药方案, 如何细化应用, 更好地满足临床用药有效、安全、合理的目的, 本文从

药代动力学角度对利巴韦林的静脉应用进行讨论, 以期为临床使用提供参考。

1 利巴韦林药理学和药代动力学特征

1.1 药理学作用

利巴韦林是一种广谱抗病毒药, 进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化, 其产物作为病毒合成酶的竞争性抑制剂, 抑制合成鸟苷三磷酸所需的肌苷单磷酸脱氢酶, 以阻止病毒RNA和蛋白合成, 使病毒的复制与传播受到限制。根据药品说明书, 利巴韦林可抑制呼吸道合胞病毒、流行性感冒病毒、甲型肝炎病毒、腺病毒等多种病毒的生长, 适用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎、皮肤疱疹病毒感染等。

1.2 药代动力学特征

利巴韦林的药代动力学可用三室分布模型描述, 其吸收过程遵循先零级后一级动力学^[4]。

作者简介: 刘维, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药理学与临床药理学; E-mail: andthen0023@163.com

*通信作者: 翟所迪, 男, 教授、主任药师; 研究方向: 临床药理学与循证药理学; E-mail: zhaisuodi@163.com

1.2.1 吸收 利巴韦林口服吸收迅速,达峰时间约为2 h,绝对生物利用度45%~65%。单次静脉给药150 mg后(输注时间1 min)血浆峰浓度可达4.2 μg/mL^[5]。高脂饮食可增加药物吸收。

1.2.2 分布 与血浆蛋白几乎不结合,在体内分布广泛,静脉给药后稳态分布容积可达849 L^[5]。给药后可迅速分布到全身各组织器官,药物在呼吸道分泌物中的浓度大多高于血药浓度,药物可在红细胞内蓄积,浓度可为血药浓度的60倍以上^[6]。可通过血脑屏障,长期用药后脑脊液内药物浓度可达同时期血药浓度的67%。同时该药也可透过胎盘,并经乳汁分泌。

1.2.3 代谢 利巴韦林在体内经过腺苷激酶活化成为利巴韦林单磷酸、二磷酸和三磷酸代谢产物。三磷酸代谢产物是细胞内主要存在形式。在激活和发挥功能后,可经2条途径代谢失活,一种是可逆的磷酸化途径,另一种是通过去核糖基化和酰胺水解生成三唑羧酸代谢产物。体外实验显示利巴韦林不经细胞色素P450酶系代谢。

1.2.4 排泄 利巴韦林及其活性代谢产物主要从肾脏排泄。血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)约为0.5~2 h。单次口服给药终末半衰期约为120~170 h,表观清除率为26 L/h。多次给药后峰浓度可增加4倍,终末半衰期可达298 h^[7]。利巴韦林及其活性代谢物在红细胞内蓄积,消除半衰期可达40 d,停药4周尚不能完全从体内清除。应注意血浆半衰期与终末半衰期不同,无法反映药物在红细胞内蓄积的时间(此为利巴韦林引起溶血的主要原因),切勿混淆概念。

2 利巴韦林抗冠状病毒研究

2.1 体外实验

体外细胞实验中,利巴韦林对于各种常见病毒的半数抑制浓度 IC_{50} 为3~10 μg/mL^[8],但1000 μg/mL浓度未能在Vero细胞中显示抗严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)活性^[9-10]。后续其他细胞系的研究中,利巴韦林(50 μg/mL)孵育48 h可显示出抑制SARS-CoV的作用^[10]。利巴韦林与干扰素存在协同作用^[11-14],有报道其可在24 μg/mL浓度达到90%病毒复制抑制的作用。在临床达到上述浓度存在一定

困难。例如,人体研究显示,静脉给予1000 mg利巴韦林,平均血药浓度为24 μg/mL^[8];口服给药1600~3000 mg每日的平均血药浓度为12.9 μg/mL^[12]。由于体外实验的结果不能完全反映人体的实际情况,因此利巴韦林在人体的效果仍需要临床研究去证实,且高浓度下利巴韦林的安全性问题也不容忽视。

2.2 临床应用经验

利巴韦林作为广谱抗病毒药曾在严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)^[8]和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)^[15]期间有过临床应用经验,但疗效评价不一。通过文献回顾可以看出,诊疗方案^[1]所推荐的大剂量利巴韦林的用法主要源自于SARS期间我国香港经验^[11,16],首剂2.4 g或4 g负荷剂量口服,之后1.2 g q8 h,若不能耐受大剂量口服的患者,可使用8 mg/kg静脉给药。在疾病早期联用效果更好。2项研究的结果均显示,大剂量利巴韦林联合洛匹那韦/利托那韦,优于单独使用利巴韦林的历史对照组;使用4 g负荷剂量的研究显示,70.7%的患者血红蛋白下降超过2 g/dL,其中2例患者需要输血治疗^[11]。加拿大报道了大剂量利巴韦林的静脉用法^[17-18],首剂2 g静脉给药,后续1 g q6 h静脉使用4 d,改为500 mg q8 h使用3 d。大部分患者联合使用了激素、奥司他韦、广谱抗菌药物、机械通气支持等治疗手段。报道的总体治疗成功率在71%~93.5%,49%的患者在使用大剂量利巴韦林后出现血红蛋白下降超过2 g/dL,其中76%出现溶血。由于大部分临床研究均合并使用了其他抗病毒药物,因此,对SARS和MERS期间的治疗方案的系统评价难以得到明确的结论,目前尚未能得到利巴韦林对冠状病毒治疗有效的明确结论^[19-22]。

3 利巴韦林不同制剂说明书的表述差异

利巴韦林不同制剂说明书的具体用法用量详见表1。从表中可见,不同剂型和规格利巴韦林的说明书在表述上存在差异。因此临床参考说明书时,应基于利巴韦林的药代动力学特征,谨慎参考使用。

4 利巴韦林临床应用建议

综上所述,我们对于利巴韦林的临床应用做出如

表1 利巴韦林不同制剂说明书推荐的用法用量及半衰期^a

剂型	规格	成人用量(每日总量)	小儿用量	半衰期
利巴韦林注射液 ^{1a}	1 mL:0.1 g	0.5 g,每日2次(1g)	10~15 mg/kg,分2次给药	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林注射液 ^{2a}	10 mL:1 g	0.5 g,每日2次(1g)	10~15 mg/kg,分2次给药	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林氯化钠注射液 ^b	250 mL:0.5 g	0.5 g,每日2次(1g)	无推荐	未提及
利巴韦林片 ¹	0.02 g	0.15~0.3 g,每日3次 (0.45~0.9 g)	无推荐	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林片 ²	0.05 g	0.15~0.3 g,每日3次 (0.45~0.9 g)	10 mg/kg,分4次给药	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林片 ³	0.1 g	0.15~0.3 g,每日3次 (0.45~0.9 g)	10 mg/kg,分4次给药	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林片 ⁴	0.2 g	病毒性呼吸道感染:0.15~ 0.3 g,每日3次(0.45~ 0.9 g);慢性丙型肝炎: 0.8~1.2 g,或15 mg/kg, 分2次服用(0.8~1.2 g), 与干扰素又联合使用	病毒性呼吸道感染:10 mg/kg,分4次给药;慢性 丙型肝炎:无推荐	单次口服给药后的终末半衰 期为120~170 h;多次给药 后的半衰期约为298 h ^c
利巴韦林分散片 ¹	0.1 g	0.15 g,每日3次(0.45g); 0.3 g,每日3~4次 (0.9~1.2 g)	无推荐	单次用药半衰期43.6 h,多次 给药298 h
利巴韦林分散片 ²	0.1 g;0.2 g	0.15~0.3 g,每日3次 (0.45~0.9 g)	10 mg/kg,分4次给药	血浆消除半衰期($t_{1/2\beta}$)0.5~2 h
利巴韦林泡腾颗粒	0.15 g	0.15~0.3 g,每日3次 (0.45~0.9 g)	无推荐	消除半衰期24 h,多次给药后 平均半衰期298 h,存在非 血浆部分缓慢消除
利巴韦林口服溶液	5 mL:0.15 g	病毒性呼吸道感染:0.15 g, 每日3次(0.45g);皮肤 疮疹病毒感染:0.3 g,每 日3~4次(0.9~1.2 g)	无推荐	稳态平均半衰期298 h

注:^a表示稀释成1 mg/mL,缓慢静脉滴注;^b表示制剂浓度为2 mg/mL;^c表示说明书警告:利巴韦林多剂量给药的半衰期为12 d,且可能在血浆中存留长达6个月;^{1,2,3,4}表示同一剂型不同生产厂家制剂;*表示说明书来源为美康合理用药信息支持系统V3

下建议:①利巴韦林对于新型冠状病毒肺炎的有效性需进一步评估。既往研究大部分均为联合用药,因此利巴韦林应与其他抗病毒药联合使用,不建议单独使用。②溶血性贫血是利巴韦林最主要的不良反应,可能在用药3~5 d后出现,存在基础心脏病患者可能发生因贫血导致的心功能恶化。对于无心脏基础疾病的患者,当血红蛋白降至10和8.5 g/dL时应减量或停药。有心脏基础疾病患者,在用药后血红蛋白降低超过2 g/dL时应减量,减量后4周血红蛋白绝对值仍<12 g/dL则应停药。血红蛋白病患者应禁用,如地中海贫血、镰状细胞性贫血。应在患者治疗前、治疗第2周和第4周时检测,必要时及时调整剂量或停药。

③应监测患者肝、肾功能并及时调整给药剂量,以降低患者出现用药不良事件的风险。根据说明书,不建议肌酐清除率<50 mL/min的患者使用。应密切监测患者的临床症状、体征和肝功能,肝功能失代偿患者应立即停药。④利巴韦林超过推荐剂量给药时可出现低钙血症和低镁血症,大多数为静脉给药,剂量且超过推荐的口服给药每日最大剂量的4倍。在SARS期间,也有相关报道^[8]。⑤利巴韦林抗冠状病毒方面,由于该药体内药代动力学过程复杂,因此国内不同厂家和制剂的说明书相距甚远,临床参考说明书时,应基于利巴韦林的药代动力学特征,谨慎参考使用。⑥尽管利巴韦林的终末半衰期很长,但血浆半衰

期短,每日多次给药才可维持有效血浆浓度。利巴韦林说明书规定输液浓度为1 mg/mL,也在一定程度上限制了将其快速输注和静脉冲入等用法。

综上所述,利巴韦林用于治疗新型冠状病毒肺炎应参照国家卫生健康委办公厅发布的诊疗方案,同时与药代动力学特征相结合,以期提高药物临床应用的有效性,降低安全性风险。建议临床试用时进行观察和总结,为指导后续临床应用提供借鉴。

【参考文献】

[1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)(国卫办医函[2020]103号)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-09]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf>.

[2] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)(国卫办医函[2020]117号)[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-02-09]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/5476407/files/765d1e65b7d1443081053c29ad37fb07.pdf>.

[3] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)(国卫办医函[2020]145号)[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-18]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.

[4] Wade J R, Snoeck E, Duff F, et al. Pharmacokinetics of ribavirin in patients with hepatitis C virus[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(6): 710-714.

[5] Preston S L, Drusano G L, Glue P, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(10): 2451-2456.

[6] FDA. Ribavirin (COPEGUS) clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews, NDA 21-511[EB/OL]. [2020-02-09]. <https://www.fda.gov/media/81850/download>.

[7] Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19 (Suppl): S17-S24.

[8] Koren G, King S, Knowles S, et al. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? [J]. *CMAJ*, 2003, 168 (10): 1289-1292.

[9] Tan E L, Ooi E E, Lin C Y, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs [J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(4): 581-586.

[10] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9374): 2045-2046.

[11] Chu C M, Cheng V C, Hung I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.

[12] Lindahl K, Hornfeld E, Stahle L, et al. High-dose ribavirin enhances early virological response in hepatitis C genotype 1-infected patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(6): 745-750.

[13] Morgenstern B, Michaelis M, Baer P C, et al. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326(4): 905-908.

[14] Chen F, Chan K H, Jiang J, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds[J]. *J Clin Virol*, 2004, 31(1): 69-75.

[15] Chong Y P, Song J Y, Seo Y B, et al. Antiviral treatment guidelines for Middle East respiratory syndrome[J]. *Infect Chemother*, 2015, 47(3): 212-222.

[16] Chan K S, Lai S T, Chu C M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study [J]. *Hong Kong Med J*, 2003, 9(6): 399-406.

[17] Booth C M, Matukas L M, Tomlinson G A, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area [J]. *JAMA*, 2003, 289 (21): 2801-2809.

[18] Poutanen S M, Low D E, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1995-2005.

[19] Stockman L J, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343.

[20] Gross A E, Bryson M L. Oral ribavirin for the treatment of non-influenza respiratory viral infections: a systematic review [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(10): 1125-1135.

[21] Momattin H, Al-Ali A Y, Al-Tawfiq J A. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019, 30: 9-18.

[22] Morra M E, Van Thanh L, Kamel M G, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(3): e1977.

收稿日期:2020-02-18 本文编辑:任洁