

利巴韦林在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用及注意事项

余敏¹, 胡静¹, 刘小华¹, 傅源源¹, 郭玉娇¹, 张吉¹, 邹颖¹, 罗璨^{1*}, 孙尧²

(1.南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院 药剂科,南京 210029;2.南京市儿童医院 药剂科,南京 210008)

【摘要】 目前针对新型冠状病毒肺炎尚无特效药物,一些药物可能在体外研究中有效,但仍处于临床试验阶段,临床应用需谨慎。利巴韦林是核苷类广谱抗病毒药物,临床上多用于治疗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。本文以国内外文献为基础,对利巴韦林的抗病毒作用机制、药代动力学、药效学、体外研究、既往冠状病毒中的应用、临床应用、用法用量、治疗药物监测及不良反应等方面进行综述,为利巴韦林的临床应用提供参考。

【关键词】 利巴韦林;冠状病毒;肺炎;临床应用

【中图分类号】 R978.7;R511

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0071-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.015

Application and precautions of ribavirin in corona virus disease 2019

YU Min¹, HU Jing¹, LIU Xiao-hua¹, FU Yuan-yuan¹, GUO Yu-jiao¹, ZHANG Ji¹, ZOU Ying¹, LUO Can^{1*}, SUN Yao²

(1.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; 2.Department of Pharmacy, Nanjing Children's Hospital, Nanjing 210008, China)

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[1]第一次在抗病毒治疗部分中加入利巴韦林,“或可加用利巴韦林(成人首剂4000 mg,次日1200 mg, q8 h,或8 mg/kg iv q8 h。),未明确标注大剂量给药为口服。考虑到大剂量利巴韦林的安全性,在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》^[2]中对利巴韦林的用法、用量均进行了调整,去除口服,仅保留静脉输注,剂量调整为500 mg/次,每日2~3次。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[3]又对利巴韦林的使用方案和疗程进行了调整,调整为“利巴韦林建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用,成人500 mg/次,每日2次,疗程不超过10 d”。对于该剂量下利巴韦林对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的治疗作用,仍存在争议。本文以国内外文献为基础,对利巴韦林的抗病毒作用机制、药代动力学、药效学、体外研究、既往冠

状病毒中的应用、临床应用、用法用量、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)及不良反应等方面进行综述,以期对利巴韦林的临床应用提供参考。

1 利巴韦林介绍

1.1 剂型及规格

1970年利巴韦林由美国艾欣药厂(ICN Pharmaceuticals)研发,对一些RNA病毒与DNA病毒有广谱抗病毒作用。目前国内有注射、口服与外用剂型(详见表1),国外多数是口服和吸入剂型,很少有注射剂型。

1.2 作用机制

利巴韦林是核苷类广谱抗病毒药物,相对分子质量244.2,通过抑制磷酸次黄苷脱氢酶活性,减少

作者简介:余敏,女,大学本科,药师;研究方向:临床药学;E-mail:945422760@qq.com

*通信作者:罗璨,女,博士,主任药师;研究方向:临床药学;E-mail:annyluocan@163.com

表1 国内上市的利巴韦林剂型及规格

剂型	规格	包装单位
注射剂型		
注射用利巴韦林	0.1 g;0.125 g;0.25 g;0.5 g	支
利巴韦林注射液	1 mL:10 mg;1 mL:50mg;1 mL:0.1g;2 mL:0.1 g;2 mL:0.2g;2 mL:0.25 g;5 mL:0.25 g;5 mL:0.5 g;10 mL:0.1g;10 mL:1 g	支
利巴韦林葡萄糖注射液	100 mL:利巴韦林0.1 g,葡萄糖5 g;100 mL:利巴韦林0.2 g,葡萄糖5 g;250 mL:利巴韦林0.25 g,葡萄糖12.5 g;100 mL:利巴韦林0.5 g,葡萄糖5 g;250 mL:利巴韦林0.5 g,葡萄糖12.5 g	瓶
利巴韦林氯化钠注射液	100 mL:利巴韦林0.2 g,氯化钠0.86 g;100 mL:利巴韦林0.2 g,氯化钠0.9 g;100 mL:利巴韦林0.5 g,氯化钠0.8 g;100 mL:利巴韦林0.5 g,氯化钠0.9 g;250 mL:利巴韦林0.5 g,氯化钠2.125 g;250 mL:利巴韦林0.5 g,氯化钠1.95 g;250 mL:利巴韦林0.5 g,氯化钠2.25 g;500 mL:利巴韦林1.0 g,氯化钠4.3 g	瓶
口服剂型		
利巴韦林片	2 mg;20 mg;50 mg;0.1 g;0.2 g	片
利巴韦林颗粒	50 mg;0.1 g;0.15 g	盒
利巴韦林胶囊	0.1 g;0.15 g	粒
利巴韦林含片	2 mg;20 mg;50 mg;100 mg	片
利巴韦林分散片	50 mg;0.1 g;0.2 g	片
利巴韦林泡腾颗粒	50 mg;150 mg	盒
利巴韦林口服溶液	5 mL:0.15 g;10 mL:0.3 g	瓶
外用剂型		
利巴韦林气雾剂	每瓶150揿,每揿含利巴韦林0.5 mg	瓶
利巴韦林喷雾剂	每瓶含利巴韦林400 mg,每揿含利巴韦林3 mg	瓶
利巴韦林眼膏	0.40%;0.50%;2 g:8 mg	支
利巴韦林滴鼻液	8 mL:40 mg;10 mL:50 mg	支
利巴韦林滴眼液	0.8 mL:0.8 mg;5 mL:5 mg;8 mL:8 mg;8 mL:40 mg;10 mL:10 mg ;10 mL: 50mg	支

DNA或RNA病毒的复制。该药物进入被病毒感染的细胞内磷酸化,其产物作为病毒合成酶的竞争抑制剂,干扰病毒早期转录,如mRNA的加帽和延伸,并且阻碍核糖核蛋白的合成,从而阻碍病毒的复制与传播。因此,有专家推荐利巴韦林适用于感染早期,最好在48 h之内,呼吸道合胞病毒(respiratory syncy-

tial virus,RSV)感染一般3 d内使用有效。

1.3 药代动力学及药效学^[4-6]

①吸收:利巴韦林口服生物利用度为64%(不同剂型有差异),2~3 h达峰浓度。高脂饮食可促进吸收,因此国外多采用口服给药。多次口服给药后,利巴韦林4周后达到稳态。利巴韦林静脉滴注800 mg,

5 min后血浆浓度为(17.8±5.5)mmol/L,30 min后血浆浓度为(42.3±10.4)mmol/L。②分布:利巴韦林与血浆蛋白几乎不结合。表观分布容积2825 L,药物吸收后迅速进入红细胞内,且蓄积量大。同时迅速分布到身体各部分。可通过血-脑脊液屏障,长期用药后脑脊液内药物浓度可达到同时期血药浓度的67%。药物在呼吸道分泌物中的浓度大多高于血药浓度。可透过胎盘,也能进入乳汁。③代谢:利巴韦林不是CYP450底物,也不抑制CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4。半衰期120~170 h。④排泄:主要经肾脏排泄,尿路排泄61%,粪便排泄21%。药物会在红细胞内蓄积数周。

药效学研究多集中在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染人群中。在一项挪威的纳维亚的NOR Dynamic研究^[7]中发现,利巴韦林浓度>2 μg/mL时在第4周可使91%的患者获得持续病毒应答(sustained virological response, SVR)。在前3个月治疗中,确定了利巴韦林浓度与毒性尤其是贫血的相关性。Arase等^[8]发现利巴韦林在第8周的谷浓度>3.5 μg/mL时,与不良反应导致的停药率相关。提示利巴韦林的浓度是限制用药的主要原因,这也是推荐对利巴韦林进行TDM的重要原因。更有建议通过曲线下面积(area under curve, AUC)来预测药物疗效。研究表明,第1次给药后AUC_{0-4h}至少达1.775 μg/mL才能获得SVR。该研究仅限于HCV患者中口服利巴韦林,对于严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)静脉使用的相关研究欠缺,但提供了一个优化剂量的参考。

1.4 适应证及临床应用

国内说明书明确指出,利巴韦林体外具有抑制RSV、流行性感病毒、甲型肝炎病毒、腺病毒等多种病毒生长的作用,目前在国内批准用于RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎、病毒性上呼吸道感染、流行性感、皮肤疱疹病毒感染、带状疱疹、单纯疱疹病毒性角膜炎等。相比于国内,利巴韦林在美国只被批准用于雾化吸入治疗RSV感染,或和干扰素(interferon, IFN)联合使用(口服)治疗HCV。在我国台湾地区批准用于治疗住院婴幼儿RSV及与IFN α 联合用于治疗HCV。此外,临床上利巴韦林也曾被用来治疗肾综合

征出血热、甲型或乙型流行性感、拉沙热等^[9]。

利巴韦林在SARS期间有过成功的治疗案例,但其使用剂量和联合用药方案并未得到统一共识。相比于SARS,利巴韦林在MERS上的尝试则遭遇了挫败。有专家推测利巴韦林治疗MERS临床试验失败的原因可能在于口服用药的剂量不足,但这一观点无法证实。严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)均为 β 属冠状病毒,因目前仍未发现特异性更好的抗冠状病毒药物,尝试使用利巴韦林治疗并非毫无道理。

1.5 用法用量

1.5.1 国内用法用量^[10] ①口服:治疗HCV,成人,600 mg qd。儿童,每日10 mg/kg,分4次服。疗程7~14 d。6岁以下儿童口服剂量未定。②静脉滴注:终浓度通常为1 mg/mL,最大剂量不超过5 mg/mL。成人,每日500~1000 mg,疗程3~7 d。儿童,每日10~15 mg/kg,分2次给药,每次静脉滴注20 min以上,疗程3~7 d。治疗拉沙热、流行性出血热等严重病例时,成人首剂静脉滴注2000 mg,继以500~1000 mg, q8 h,共10 d。③气雾吸入:疗效并不明确。此法必须严格按照说明书中所述气雾发生器和给药方式进行。儿童给药浓度为20 mg/mL,每日吸药12~18 h,疗程3~7 d。对于RSV和其他病毒感染,也可持续吸入3~6 d;或每日3次,每次4 h,疗程3 d。成人每日吸入1000 mg。

1.5.2 美国用法用量^[11] 美国目前无静脉制剂,以下均为成人口服用法用量。①HCV:体重<75 kg,每日1000 mg,分2次服用;≥75 kg,每日1200 mg,分2次服用(可以600 mg低剂量开始,增至可耐受量)。②免疫功能不全患者RSV感染:最佳剂量不明确。推荐每次600~800 mg,每日3次或首剂10 mg/kg,之后20 mg/kg,分3次服用。③流行性出血热:体重>75 kg,首剂2000 mg,之后每日1200 mg,分2次服用;≤75 kg,首剂2000 mg,之后每日1000 mg,分2次服用或35 mg/kg(最大剂量2500 mg)首剂,之后每次15 mg/kg(最大剂量1000 mg), q6 h,治疗4 d,之

后再每次 15 mg/kg (最大剂量 1000 mg), q8 h, 治疗 6 d。④RSV 患者雾化吸入: 可以和激素、静脉注射用免疫球蛋白合用, 可能需要先使用沙丁胺醇。机械通气患者, 6000 mg 持续给药, 给药时间 6~12 h; 非机械通气患者, 每次 2000 mg (维持 2~4 h), 每日 3 次或每次 6000 mg, 每 6~8 h 一次 (通过专门小型雾化器雾化给药)。

1.6 利巴韦林静脉给药与肌肉注射

国内大部分注射用利巴韦林说明书推荐稀释终浓度为 1 mg/mL 后缓慢静脉滴注, 该浓度下缓慢静脉给药, 一是达不到有效的抗病毒浓度, 二是静脉给药后利巴韦林迅速分布进入红细胞中储存, 不仅影响药物浓度, 还可能引起贫血等严重不良反应, 再者大剂量静脉给药需要的液体体积对于绝大多数患者尤其是限水患者是不现实的。《中华人民共和国药典》(2015 版)^[10] 收录的利巴韦林注射液浓度有 1、2 和 5 mg/mL, 提示若患者存在限水的情况, 注射用利巴韦林可更高的浓度超说明书用药。因此国外有专家推荐利巴韦林口服或者肌肉注射优于缓慢静脉给药, 或者选择其他途径给药。利巴韦林肌肉注射的证据相对较少。美国和英国没有利巴韦林注射剂型, 治疗中超大剂量的推荐均为口服。并且没有在治疗 SARS、HCV 等相关文献和指南中找到利巴韦林肌肉注射的相关推荐。

国内有文献^[12] 报道利巴韦林肌肉注射的用法安全性良好。国内少部分厂家说明书, 如注射用利巴韦林 (商品名: 柯萨) 也推荐静脉或肌肉注射。美康药品库 (MCDEX) 推荐利巴韦林可肌肉注射, 每次 5.0~7.5 mg/kg, q12 h, 缓慢注射。同时推荐肌肉注射时药物粉针剂以灭菌注射用水、0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释为终浓度 8 mg/mL 的溶液。

2 利巴韦林的临床应用

2.1 利巴韦林既往在冠状病毒治疗中的使用情况

国内外均有应用高剂量利巴韦林联合其他抗病毒药, 加用或不加用激素治疗 SARS 的经验。中国香港地区甚至推荐将利巴韦林和激素的联合治疗作为 SARS 的标准疗法, 也有香港学者使用洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林治疗 SARS, 患者疗效较好的报道;

但也有不少负面报道。对 1500 余例应用利巴韦林治疗 SARS 的 14 项回顾性分析资料^[13] 显示, 利巴韦林用于治疗 SARS 时, 气管插管率和死亡率均无明显降低, 且具有明显的不良反应, 如溶血性贫血等。加拿大一项较大的回顾性研究^[14] 纳入 144 例患者, 126 (88%) 例患者接受了静脉应用高剂量 (4000 mg) 利巴韦林, 结果显示未使用利巴韦林的患者临床结局更好, 但差异无统计学意义, 而使用利巴韦林的患者中有 76% 出现溶血性贫血, 49% 出现血红蛋白水平降低至 29 g/L, 有 18% 的患者因此中断利巴韦林治疗。

用药时间和剂量对 MERS 的治疗结果可能有一定的影响。一项回顾性队列研究^[15] 纳入重症 MERS-CoV 感染患者, 诊断后中位时间 3 d 后开始利巴韦林口服+IFN α -2a 皮下注射治疗的 20 例患者, 与仅接受支持治疗的 24 例患者相比, 治疗组的 14 d 生存率明显改善 (70% vs. 29%), 但 28 d 生存率差异无统计学意义。另一项针对 349 例 MERS 患者的回顾性对照分析^[16] 中, 利巴韦林联合 IFN 疗法并未改善 90 d 死亡率 (校正 OR=1.03, 95% CI: 0.73~1.44, P=0.87) 或更快速的 MERS-CoV RNA 清除率。考虑原因可能在于口服用药的剂量不足。

2.2 利巴韦林在 SARS 治疗中的应用^[14,17-20]

2003 年中国香港、中国台湾及加拿大等国家和地区采用利巴韦林作为 SARS 的治疗药物。此外, 台湾大学医学院附设医院 (简称台大医院) 还针对可能会为 SARS 患者进行高风险处置的健康照护者提出接触后预防性治疗建议: 按体重给予 10 d 的预防用药; >75 kg, 600 mg, q12 h; \leq 75 kg, q12 h, 早 400 mg、晚 600 mg。台大医院建议的口服剂量约为加拿大建议口服剂量的一半。利巴韦林用于 SARS 治疗的给药方案详见表 2。

2.3 利巴韦林在 MERS 治疗中的应用

有回顾性研究对 MERS 治疗推荐 IFN+利巴韦林+洛匹那韦/利托那韦联合治疗, 不推荐利巴韦林单用, 在不能获得利巴韦林时, 推荐 IFN 联用洛匹那韦/利托那韦, 利巴韦林剂量可参考其他呼吸道病毒感染, 包括 SARS 的治疗, 但剂量应根据肾功能进行调整^[21]。不同肾功能状态下利巴韦林治疗 MERS 的给药方案详见表 3。

表2 不同国家和地区推荐利巴韦林用于SARS治疗的给药方案

国家和地区	发布日期	给药方案
中国台湾	2003年5月9日	①口服:首剂2000 mg;维持依体重给予10 d的疗程,>75 kg,600 mg q12 h;≤75 kg q12 h,早400 mg、晚600 mg。②静脉给药:适用于严重感染或无法口服者。首剂30~33 mg/kg(最高剂量≤2000 mg);前4 d静脉给药,16 mg/kg(最高剂量≤1000 mg)q6 h;之后3~6 d静脉给药8 mg/kg(最高剂量≤500 mg)q8 h
加拿大	2003年5月13日	成人:①CrCl>60 mL/min,前3 d静脉给药400 mg q8 h,之后7 d 1200 mg(与食物同服)q12 h口服;②CrCl 30~60 mL/min,降低50%剂量,前3 d静脉给药300 mg q12 h,之后7 d 600 mg q12 h po;③CrCl<30 mL/min,降低75%剂量,前3 d静脉给药300 mg qd,之后的治疗期间600 mg qd口服;儿童:①静脉给药:首剂33 mg/kg(最高剂量≤2000 mg);首剂6 h后,前4 d 16 mg/kg(最高剂量≤1000 mg)q6 h;按前述静脉给药后8 h,8 mg/kg(最高剂量≤500 mg)q8 h,视临床情况使用3~6 d。②吸入给药:按60 mg/mL给药,每天持续使用18 h,或q8 h,每次维持2 h
中国香港	2003年5月10日	建议与类固醇合并使用。治疗疗程10~14 d。静脉给药400 mg q8 h,至少3 d(或至病情稳定为止);之后改为使用口服剂型,1200 mg q12 h

注:CrCl表示肌酐清除率

表3 不同肾功能状态下利巴韦林用于MERS治疗的给药方案

肾功能状态	高剂量给药方案*	中剂量给药方案**
肾功能正常 (CrCl>50 mL/min)	负荷剂量2000 mg po,1200 mg po q8 h维持4 d,600 mg po q8 h维持4~6 d	负荷剂量2000 mg po,10 mg/kg po q8 h维持10 d
肾功能损伤或CRRT (CrCl 20~50 mL/min)	负荷剂量2000 mg po,600 mg po q8 h维持4 d,200 mg po q8 h维持4~6 d	负荷剂量2000 mg po,200 mg po q8 h维持10 d
血液透析或 CrCl<20 mL/min	负荷剂量2000 mg po,200 mg po q6 h维持4 d,200 mg po q12 h维持4~6 d	负荷剂量2000 mg po,200 mg po q12 h维持10 d***

注:*表示该剂量常用于SARS或MERS治疗;**表示该剂量考虑利巴韦林不良反应,如导致血细胞减少或溶血性贫血,结合利巴韦林+IFN在体外对RSV良好的协同作用并能保证安全性;***表示透析或严重肾功能不全患者,考虑致死性溶血性贫血一般不推荐使用利巴韦林,该类患者如若使用必须密切监测;CRRT表示连续性肾脏替代治疗;MERS表示中东呼吸综合征

3 利巴韦林的剂量调整

研究发现影响利巴韦林药代动力学的因素有体重、性别、年龄及CrCl。Loustaud-Ratti等^[22]建议利巴韦林的剂量调整需要考虑体重和CrCl,同时还要考虑严重不良反应。最好采用TDM优化利巴韦林的剂量,防止严重不良反应发生。

3.1 不同体重时利巴韦林的剂量调整

欧洲利巴韦林说明书^[23]建议:<65 kg,早400 mg、晚400 mg;65~85 kg,早400 mg、晚600 mg;>85 kg,早600 mg、晚600 mg。美国及我国台湾地区利巴韦

林说明书^[9,24]建议:≤75 kg,早400 mg、晚600 mg;>75 kg,早600 mg、晚600 mg。

3.2 不同肾功能状态下利巴韦林的剂量调整

资料显示,血液透析对利巴韦林的清除影响很小(主要因为表观分布容积过大),每日给药400 mg后,仅有2.6%的药物在4 h血液透析后被清除。《KDIGO慢性肾脏病贫血临床实践指南》(2018年)^[25]推荐HCV患者CrCl<30 mL/min时避免使用利巴韦林。美国对利巴韦林口服片剂的建议,当CrCl>50 mL/min,无需调整剂量,若CrCl 30~50 mL/min,200和400 mg qd交替使用,当CrCl<30 mL/min和血液透析患者,使用200mg qd,CRRT患者目前无相关资料;而对

利巴韦林口服胶囊,当CrCl \geq 50 mL/min,无需调整剂量,当CrCl $<$ 50 mL/min时,禁用^[11]。加拿大对利巴韦林注射剂的建议,当CrCl $>$ 60 mL/min,使用正常剂量;若CrCl 30 ~ 60 mL/min,需降低50%的剂量;而当CrCl $<$ 30 mL/min,降低75%剂量^[19]。

3.3 发生不良反应时利巴韦林的剂量调整

合并心血管疾病的患者,用药4周内如果血红蛋白下降超过20 g/L(血红蛋白下降 $>$ 20 g/L定义为重度不良反应),则需调整剂量,降至600 mg/d。若剂量调整4周后血红蛋白仍低于120 g/L,则需停用^[9,23-24]。治疗期间,若发生严重不良反应,或实验室指标出现异常时,需做剂量调整或停药,利巴韦林口服剂量减少至600 mg/d时,应早200 mg、晚400 mg^[7,23-24]。详见表4。

4 利巴韦林的TDM

目前利巴韦林的TDM资料有限。对于肾功能不全、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)合并HCV感染及联合用药可能加重贫血等不良反应的患者,监测利巴韦林浓度可能更有益。若通过监测利巴韦林的浓度关联疗效和毒性,可监测血浆或血清谷浓度^[26-27]。利巴韦林一般在4周左右达到稳态浓度,不推荐未达到稳态浓度前测量利巴韦林浓度以关联疗效和毒性^[26]。在HCV患者的利巴韦林血浆浓度监测研究^[26]中,包括合并HIV感染以及肾功能不全患者,考虑严重贫血发生率和SVR,其浓度范围差异较大(详见表5),为兼顾有效性和安全性,建议维持第4周利巴韦林血浆谷浓度在2.0~3.5 μ g/mL^[26-27]。

表4 实验室指标异常时利巴韦林剂量调整

实验室指标	利巴韦林剂量(mg/d)	实验室指标	利巴韦林剂量(mg/d)
血红蛋白(g/L)		间接胆红素(μ mol/L)	
< 100	600	> 85.5	600
< 85	停用	>68.4 (连续超过4周)	停用
WBC		直接胆红素	
<1.0 \times 10 ⁹ /L	停用	2.5倍ULN	停用
NE		肌酐	
< 0.5 \times 10 ⁹ /L	停用	> 176.8 μ mol/L	停用
血小板		丙氨酸/天冬氨酸转氨酶	
<25 \times 10 ⁹ /L	停用	2倍基础值或者 $>$ 10倍ULN	停用

注:WBC表示白细胞;NE表示中性粒细胞;ULN表示正常上限值

表5 合并HIV或肾功能不全的HCV患者利巴韦林血药浓度与贫血、SVR的相关性

研究(基因型)	HCV患者		利巴韦林浓度与贫血的相关性	利巴韦林浓度与SVR的相关性
	合并HIV感染	肾功能不全		
Lindahl等 (基因型1、2、3)	否	否	非线性相关	-
Maeda等	否	否	相关,谷浓度 $>$ 3.5 μ g/mL与血红蛋白 $<$ 85 g/L相关	-
Arase等 (基因型1b)	否	否	相关,谷浓度 $>$ 3.5 μ g/mL与血红蛋白大幅度下降相关	相关,第8周谷浓度 $>$ 3.5 μ g/mL与高SVR率相关
Uchida等 (基因型1和2)	否	否	相关,血红蛋白下降与14 d和28 d浓度相关	-

续表5 合并HIV或肾功能不全的HCV患者利巴韦林血药浓度与贫血、SVR的相关性

研究(基因型)	HCV患者		利巴韦林浓度与贫血的相关性	利巴韦林浓度与SVR的相关性
	合并HIV感染	肾功能不全		
Donnerer等	否	否	不相关	-
Inoue等 (基因型1和2)	否	否	不相关	-
Saito等 (基因型1)	否	否	相关,第1周利巴韦林浓度与血红蛋白下降相关	不相关
Lindahl等 (基因型1)	否	否	相关,谷浓度>3.66 μg/mL与贫血发生率高相关	相关,谷浓度>3.66 μg/mL时,10个患者中有9人可获得SVR
Maynard等 (基因型1)	否	否	-	相关,4周时利巴韦林浓度>2μg/mL有67%的患者获得SVR,而<2 μg/mL时只有16%获得SVR
Loustaud-Ratti等 (基因型1)	否	否	-	相关,早期利巴韦林分布(AUC _{0-12h} 和AUC _{0-4h})与SVR相关。治疗第1天时AUC _{0-4h} >1755 μg/(h·L)可获得更高的SVR
Van Leusen等 (基因型1、4、2和3)	否	是	-	相关,利巴韦林浓度在1.2~2.5 μg/mL时基因型2和3的患者100%获得SVR,但基因型1和4的患者只有60%可获得SVR
Crespo等 (基因型1)	是	否	-	弱相关性
Rendina等 (基因型1和无基因型)	否	是	相关	相关
Rendon等 (基因型1、2、3和4)	是	否	相关,谷浓度2.71 μg/mL与血红蛋白下降25 g/L相关	相关
Deltenre等 (基因型1、2、3和4)	否	是	相关,数据支持通过TDM利巴韦林浓度以预防毒性,同时也可使用红细胞促成素(血红蛋白<100 g/L)以调整方案或进行预防	-
Augilar等 (基因型1和4)	是	否	相关,谷浓度>2.3 μg/mL与血红蛋白下降40 g/L相关	相关,临界浓度1.6μg/mL
Pederson等 (基因2和3)	否	否	-	相关,第29天和第12周的浓度与SVR有关,第4周>2μg/mL有84%可获得SVR
Muñoz-de-Rueda等 (基因型1)	否	否	-	相关,只有第4、12、24、48和72周时测得的高浓度即>5 μg/mL才与SVR相关

注:-表示无相关数据

一项HCV患者的研究显示,在与IFN等联合使用的第1周及第14天和第28天时的利巴韦林谷浓度与血红蛋白下降有关,但在使用的第1周,血红蛋白可出现最大的下降,因此建议使用利巴韦林1周内需监测药物浓度以预测发生贫血的风险^[26-28]。在HCV的利巴韦林治疗监测中提到,有些监测利巴韦林的毒性研究中,可通过检测血细胞计数而非利巴韦林浓度以调整利巴韦林用量,但该项目前缺乏调整标准^[28]。

5 不良反应^[4-6,9,17,23-24]

血液毒性尤其是贫血发生率>10%,NE减少发生率为8%~40%。在临床试验中,不管口服或静脉给药,约10%患者血红蛋白下降至100 g/L以下,若利巴韦林日剂量超过1000 mg,发生溶血性贫血概率更高(与剂量相关)。此不良反应多发生于开始治疗前2周,一般停药后约4~8周才能恢复,故建议于使用前、治疗期间第1~2周及第4周需检查血红蛋白含量或红细胞压积。此外,若患者合并有心血管疾病,此不良反应会使原有疾病恶化,故治疗前应先评估心脏功能,治疗期间做好临床监测,必要时终止治疗。利巴韦林导致严重贫血的高风险因素包括高龄、女性、基线低血红蛋白、低体重、肾功能损害及预处理血小板。此外,第2周血红蛋白下降>15 g/L可预测后期疗程中血红蛋白将大幅度下降,即第4周下降>25 g/L。利巴韦林在妊娠用药的分类为X,即妊娠期禁止使用。加上利巴韦林半衰期长(约为12 d),会累积在细胞内,因此,在治疗期间和停药后的6个月内,建议男女性患者均应实行有效避孕。

6 注意事项

复方氢氧化铝、胍羟铝、硅酸铝、磷酸铝、铝美加、铝酸铋、铝碳酸镁、氢氧化镁、三硅酸镁等会影响利巴韦林的吸收,使其AUC下降14%。使用利巴韦林期间,需定期做以下检测①血常规检查;②生化检查:肝、肾功能、血糖、电解质(尤其包括血钙、血磷与血镁值);③妊娠检测:每月1次,直到停药后6个月;④心电图;⑤甲状腺功能尤其是促甲状腺激素。利巴韦林不建议用于以下人群^[4-6,9,18,23-24]:①合并严重的心血

管疾病,包括6个月内曾发生不稳定或未受控制的心血管疾病;②怀孕、计划怀孕者;③异常血色素疾病,如地中海贫血、镰状细胞贫血;④CrCl<50 mL/min或血清肌酐>176.8 μmol/L者;⑤透析患者;⑥自身免疫性肝病患者;⑦胰腺炎患者。

综上所述,近来由于COVID-19疫情,作为目前临床可获取且价格便宜的药物——利巴韦林受到了关注,但实际临床医师对利巴韦林了解尚不足,期许本文能帮助医护人员进一步了解利巴韦林临床使用及可能发生的不良反应,提醒医师在必须使用时需要严格监测相关实验室数据变化,合理应用利巴韦林进行治疗。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公室,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)[EB/OL].(2020-02-04)[2020-02-15]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
- [2] 国家卫生健康委办公室,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)[EB/OL].(2020-02-08)[2020-02-15]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/content_5476407.htm.
- [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)[EB/OL].(2020-02-18)[2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [4] UpToDate. Ribavirin (systemic): drug information [EB/OL]. [2020-02-15]. https://www.uptodate.cn/contents/ribavirin-systemic-drug-information?search=Ribavirin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~142&usage_type=panel&display_rank=1.
- [5] FDA. COPEGUS® (ribavirin) tablets initial U. S. [EB/OL]. [2020-02-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf.
- [6] FDA. REBETOL® (ribavirin USP) capsules.[EB/OL]. [2020-02-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020903s052,021546s008lbl.pdf.
- [7] Christense P B, Alsio A A, Buhl M R, et al. Ribavirin concentration at W4 is an independent predictor for sustained virological response after treatment of hepatitis C genotype 2/3 (Nordynamic trial)[J]. J Hepatol, 2008, 48(suppl 2):S56-S57.
- [8] Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C[J]. Intervirology, 2005, 48(2/3): 138-144.
- [9] Micromedex. Ribavirin (oral inhalation): drug information [EB/

- OL]. [2020-02-10]. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDdefaultActionId/evidenceexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知化学药和生物制品卷(2015年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [11] Uptodate. Ribavirin (oral inhalation): drug information [EB/OL]. [2020-02-15]. https://www.uptodate.cn/contents/ribavirin-oral-inhalation-drug-information?search=&display_rank=1#26519; &source=panel_search_result&selectedTitle=2~143&usage_type=panel.
- [12] 严彩平. 利巴韦林肌肉注射治疗儿童手足口病疗效及安全性分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33(4): 448.
- [13] Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Current concepts in SARS treatment[J]. J infect chemother, 2004, 10(1): 1-7.
- [14] 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.
- [15] Omrani A S, Saad M M, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(11): 1090-1095.
- [16] Arabi Y M, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study [J]. Clin Infect Dis, 2019. doi: 10.1093/cid/ciz544.
- [17] Axelrad D A, Sturza J, Miller G G, et al. Behind the scenes at USAMRIID. The United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases [J]. Md Med, 2000, 1(2): 18.
- [18] 邵爱玫、叶嘉新、梁媛媛. Ribavirin®使用在 SARS 之注意事项 [J]. 药物安全简讯, 2003(2): 2.
- [19] 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.
- [20] So L K, Lau A C, Yam L Y, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome [J]. Lancet, 2003, 361(9369): 1615-1617.
- [21] 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.
- [22] Loustaud-Ratti V, Stanke-Labesque F, Marquet P, et al. Optimizing ribavirin dosage: a new challenge to improve treatment efficacy in genotype 1 hepatitis C patients [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6/7): 580-583.
- [23] EMEA. Ribavirin: drug information [EB/OL]. [2020-02-10]. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>.
- [24] FDA. Ribavirin: drug information [EB/OL]. [2020-02-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>.
- [25] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease [J]. Kidney Int Suppl, 2018, 8(3): 91-165.
- [26] Naik G S, Tyagi M G. A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection [J]. J Clin Exp Hepatol, 2012, 2(1): 42-54.
- [27] Aouri M, Moradpour D, Cavassini M, et al. Multiplex liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for simultaneous therapeutic drug monitoring of ribavirin, boceprevir, and telaprevir [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 3147-3158.
- [28] Chan A H, Partovi N, Ensom M H. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C—a critical review [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(12): 2044-2063.

收稿日期: 2020-02-18 本文编辑: 任洁