

利巴韦林在抗新型冠状病毒感染使用中的新观点

冯穗芬,魏毅*

(广东省第二中医院 药学部,广州 510095)

【摘要】本文分析并确认了利巴韦林与瑞德西韦在化学结构核苷酸母核上有一定的相似性,推测具有抗新型冠状病毒感染的作用。笔者基于对文献的学习及从事临床药学工作的经验将抗冠状病毒药物分成抗病毒药物和干扰病毒药物2类,并提出了利巴韦林在新型冠状病毒感染使用中需注意的问题。主要有:①感染发现后越早使用利巴韦林疗效越好,完全空腹口服给药适用于初期感染、症状较轻的患者,特别适合疑似人群的防治;②不宜同时间段合用抑制机体免疫功能、干扰病毒复制能力的药物;③利巴韦林肌内注射效果最佳,完全空腹口服给药次之;静脉推注仅限于局部血液循环障碍的重症患者,在密切观察下使用;④利巴韦林药物不良反应主要与静脉给药有关,会造成血细胞内药物过度蓄积;⑤孕妇禁用,地中海贫血患者慎用。建议用法用量:每次7~8 mg/kg,每日2~3次,肌内注射2~3 d或者完全空腹口服2~3 d。

【关键词】利巴韦林;新型冠状病毒;抗病毒药物;肌内注射,合理使用

【中图分类号】R969.3;R978.7

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)02-0043-03

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.009

The new ideas for potential use of ribavirin in treatment of corona virus disease 2019

FENG Sui-fen, WEI Yi*

(Department of Pharmacy, Guangdong Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

新型冠状病毒感染疫情形势严峻,兰州大学药学79级中美同学组经过反复讨论、从已知有效化合物结构、作用机理及以往应用利巴韦林治疗流行性感冒的经验等方面进行了归纳、分析,厘清了一些概念。利巴韦林与瑞德西韦(remdesivir)具有相同的化学结构母核,均是冠状病毒RNA聚合酶(RdRp)的抑制剂,抗病毒作用靶点相同。认为利巴韦林具有治疗新型冠状病毒感染的潜力,同时该药已上市多年,资源丰富,是可以立即使用的抗击新型冠状病毒作用的重要药品。

抗冠状病毒药物根据是否能掺入病毒RNA链,分为抗病毒药物(核苷类药物)、干扰病毒药物(非核苷类药物)。抗病毒药物如利巴韦林、瑞德西韦,可直接掺入病毒复制后的RNA链,阻断病毒再复制和扩散传播,具有抗新型冠状病毒作用的重要潜力。干扰病毒药物如奥司他韦、阿比多尔、洛匹那韦、达芦那韦、利托那韦、

洛匹那韦、干扰素、具有抗病毒作用中药等,均不能阻止病毒再复制、扩散传播。只具有辅助的抗病毒作用。

1 利巴韦林的化学结构与疗效

利巴韦林与瑞德西韦的化学结构见图1,两者具有相同的活性核心结构。

利巴韦林的核苷酸母体结构是抗病毒活性的核心结构。C5'位的氨基和杂环取代基结构组成的构型,在构型稳定性方面,瑞德西韦比利巴韦林更好,更稳定一些。2'位苷键连接基团:瑞德西韦具有磷酸酯结构,预计其细胞穿透能力较强,体内分布比利巴韦林可能要好一些。进而推断:瑞德西韦的抗病毒作用更强一些,使用剂量也更小一些。利巴韦林若要发挥相同的抗病毒作用,其用量应该要大一些,因此,大剂量的利巴韦林应该具有抗冠状病毒的疗效。

作者简介:冯穗芬,主管药师;研究方向:临床药学;E-mail:15902025335@163.com

*通信作者:魏毅,博士,副教授;研究方向:药物制剂研发;E-mail:weiyi9@163.com

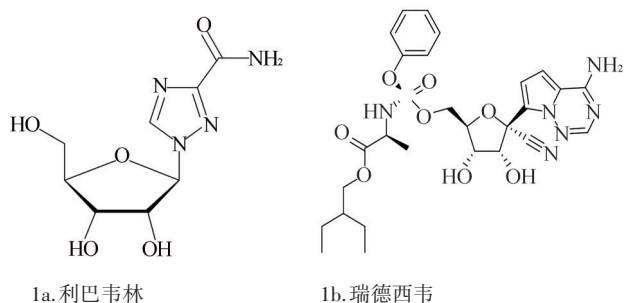


图1 利巴韦林与瑞德西韦的化学结构图

2 利巴韦林抗新型冠状病毒的作用机制

2.1 利巴韦林抗新型冠状病毒的作用靶点

利巴韦林是第一代冠状病毒RNA聚合酶(RdRp)抑制剂,可直接阻止冠状病毒m7G cap与eIF4e结合,抑制病毒组装;具有针对性、特异性的特点。在冠状病毒RNA聚合酶的帮助下,可直接掺入病毒RNA链,形成大量无致病活性“假病毒”,阻断病毒复制。利巴韦林还具有多个环节干扰病毒复制的作用^[1-4]。

2.2 感染初期尽早使用利巴韦林进行抗病毒治疗的理由

在病毒感染的初期,有两个关键因素决定了治疗效果的成败:一个是机体的免疫力,免疫功能足够强是清除病毒的基础;二是身体存有的病毒总量,病毒总量少,容易经过治疗康复。感染初期尽早使用利巴韦林进行治疗时,相对于入侵的病毒总数,进入体内的利巴韦林分子数远远多于实际存在的病毒总数,具有数量竞争性掺入优势,能有效地掺入绝大部分新复制而成的病毒RNA链中,使其变成无法再复制的“假病毒”,毒性消失或者下降,进而容易被人体的免疫系统清除。即使这些包含利巴韦林的失活病毒离开人体,入侵到其他人,病毒也无法进行再复制,从而完全中断病毒的传播链条。可能存在的极少量没有掺入利巴韦林的病毒,在机体免疫系统的攻击下,可很快被清除。

基于以上对抗病毒药物分类和作用原理的分析,结合在流感应用中观察到的现象,建议:在应用利巴韦林抗病毒治疗期间,不宜合用感冒药、解热镇痛药、激素等抑制机体免疫功能的药物,否则会导致抗病毒疗效降低,甚至治疗失败;也不宜在同一个时间点,同时使用具有干扰病毒复制能力的药物如干扰素、抗病毒作用中药等,若要与干扰素、中药汤剂合用,则必需间隔开1.5~2 h以上,以免相互干扰,影响疗效。

3 利巴韦林体内药代动力学与药效学

利巴韦林血清半衰期30 min左右,血细胞内的半衰期长达40 d,现归纳利巴韦林不同给药途径的疗效。

3.1 静脉滴注

静脉滴注因血清半衰期短,输注时间长,药物代谢排泄快,所以达到峰浓度慢,峰浓度值也低,绝大部分药物在静脉滴注过程中被代谢排泄,因此效果较差。一些说明书中注明利巴韦林注射剂需用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释成1 mg/mL的溶液静脉缓慢滴注^[5-6],长时间持续滴注易造成血细胞内利巴韦林蓄积,引起不良反应。此给药途径如果按1 mg/min缓慢滴注,500 mg需要滴注8个多小时,根据药动力学分析,无法达到治疗所需的峰浓度,故不推荐使用。

3.2 肌内注射

肌内注射15 min达到峰浓度,峰浓度值相对最高,所以抗病毒疗效较好。肌内注射是安全的^[7]。利巴韦林注射液于20世纪80年代在中国上市,说明书中一直有肌内注射的用法,至原国家食品药品监督管理局颁布了《药品说明书和标签管理规定》(2006年6月执行),该注射液药品说明书中只保留了静脉缓慢滴注的给药方式,此给药方式明显与其药动力学特性不符,具体原因不详。

3.3 完全空腹口服

完全空腹口服约在40 min达到峰浓度,峰浓度值仅次于肌内注射,有抗病毒疗效。使用方便,可用于新型冠状病毒感染初期、症状轻的患者,特别适合疫情有扩大趋势的防控。

3.4 静脉推注

利巴韦林静脉推注时,进入血管的局部浓度最大,高浓度的利巴韦林容易引起急性溶血、器官损害甚至衰竭等极严重的不良反应。静脉推注途径应该慎用。仅限于局部血液循环障碍的重症患者,在密切观察下使用。

3.5 其他途径

含服、雾化途径效果都很差,不良反应风险增加,无治疗作用,因此类药物抗病毒作用靶点在体内细胞内。

4 利巴韦林治疗的有效剂量与有关问题

4.1 利巴韦林治疗的有效剂量

肌内注射:每次7~8 mg/kg,每8~12 h一次,2~3 d,症状基本消失后停药,进入康复期。继续使用具有抗病毒作用的中药治疗3~5 d,至完全康复。

空腹口服:每次7~8 mg/kg,每天3次,2~3 d,症状基本消失后停药,进入康复期。

利巴韦林口服生物利用度为45%。根据等效剂量的折算原理:口服等效剂量=注射给药剂量/口服生物利用度,推算利巴韦林的口服等效剂量每次在15.5~17.8 mg/kg左右。因此,临床可根据实际情况增加口服给药剂量。

4.2 利巴韦林肌内注射使用剂量的安全性

利巴韦林注射液的药品说明书中,用法用量的描述为:成人每次0.5g,每日2次,小儿按体重每日10~15 mg/kg,分2次给药。每次滴注20 min以上,疗程3~7 d。笔者推荐的剂量:成人或儿童均为肌内注射,每次7~8 mg/kg,每8~12 h一次,疗程1~3 d。从使用剂量上,在说明书规定剂量的上限附近,总的治疗剂量也在说明书规定的剂量范围^[7-8]。由此可以推断,推荐剂量和用法是安全的。

需要特别提示的,以往治疗流感时,利巴韦林静脉滴注无效;肌注与口服若使用剂量过低,则疗效差或者无效。利巴韦林说明书口服剂量仅为注射剂量的一半,可能有误^[6-10]。

5 利巴韦林发生不良反应的主要因素

利巴韦林产生不良反应的最主要因素有4个:
①静脉途径给药;②没有避开禁用、慎用患者;③利巴

韦林在血细胞内的半衰期超长,长时期连续用药容易使血细胞内利巴韦林产生过度蓄积,而产生造血功能抑制、溶血等药物不良反应;④核苷类药物可能具有潜在的致畸作用,孕妇禁用,哺乳期慎用。

致谢:本文经兰州大学药学79级中美同学组多次讨论;化学结构由刘建辉副教授(大连理工大学)提供;湖南中医药大学93研同学群提供了临床存在的困惑,在此一并感谢!

【参考文献】

- [1] Cameron C E, Castro C. The mechanism of action of ribavirin: lethal mutagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA-dependent RNA polymerase [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2001, 14(6):757-764.
- [2] Glup P. The clinical pharmacology of ribavirin [J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(Suppl):S17-S24.
- [3] Kristina N, Jesper W, Tang K W, et al. Ribavirin: pharmacology, multiple modes of action and possible future perspectives [J]. *Future Virol*, 2019, 14(3):153-160.
- [4] Maria L, Agostini a Erica L, Andres b Amy C, et al. Graham coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease [J]. *Mobil*, 2018, 9(2):221-228.
- [5] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].18版.北京:人民卫生出版社,2017.
- [6] 申红.利巴韦林不同给药途径治疗婴儿上呼吸道感染临床观察[J].*儿科药学杂志* 2006,12(2):28-29.
- [7] 甘肃兰药药业有限公司.利巴韦林注射液药品使用说明书[A].批准文号:国药准字H19993810,2017-05-12.
- [8] 广州白云山明兴制药有限公司.利巴韦林注射液药品使用说明书[A].批准文号:国药准字H22023495,2015-06-01.
- [9] Virazole (ribavirin) dose, indications, adverse effects, interactions from PDR [EB/OL]. [2020-02-05].<https://www.pdr.net/drug-summary/Virazole-ribavirin-808>.
- [10] 浙江浙北药业有限公司.利巴韦林片药品使用说明书[A].批准文号:国药准字H10940014,2015-12-01.

收稿日期:2020-02-08

本文编辑:杨昕