

新型冠状病毒肺炎患者使用利巴韦林注射液的用药分析、不良反应及药学监护

郭婷婷, 陈 灵, 熊婉娟, 李 颖, 朱 丽*

武汉市第三医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 回顾性分析利巴韦林注射液在武汉市第三医院新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的使用情况、不良反应及药学监护, 以期为抗病毒合理用药提供理论依据。**方法** 借助医院信息系统提取2020年1月1日—2020年3月17日于武汉市第三医院治疗时使用过利巴韦林注射液的32例COVID-19患者的临床资料。对利巴韦林的用药情况、药物不良反应进行分析, 并提出药学监护计划。**结果** 利巴韦林的使用存在剂量不足、配制浓度过高、疗程较长、联合用药品种过多及特殊人群用药不适宜的问题, 其不良反应发生率较高。**结论** 利巴韦林在治疗COVID-19的使用还有待进一步的规范, 临床用药过程中应密切关注不良反应的发生, 进一步加强药学监护。

关键词: 利巴韦林; 新型冠状病毒肺炎; 用药分析; 不良反应; 药学监护

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)10-2085-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.030

Analysis of ribavirin injection, adverse reactions and pharmaceutical care in patients of COVID-19

GUO Tingting, CHEN Ling, XIONG Wanjuan, LI Ying, ZHU Li

Department of Pharmacy, The Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China

Abstract: **Objective** The use, adverse reactions, and pharmaceutical care of Ribavirin Injection in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in The Third Hospital of Wuhan were analyzed retrospectively, so as to provide theoretical basis for the rational use of antiviral drugs. **Methods** The hospital information system was used to extract the clinical data of 32 cases COVID-19 patients who had used Ribavirin Injection in The Third Hospital of Wuhan from January 1 to March 17, 2020. The situation of ribavirin use and adverse drug reactions were analyzed, and the pharmaceutical care plan was put forward. **Results** The use of ribavirin has some problems, such as insufficient dose, high concentration of ribavirin, long course of treatment, too many varieties of combined drugs and inappropriate use of drugs in special population, with a high incidence of adverse reactions. **Conclusion** The use of ribavirin in treatment of COVID-19 remains to be further standardized, and the occurrence of adverse reactions should be closely watched during the clinical medication process to further strengthen pharmaceutical care.

Key words: ribavirin; corona virus disease 2019; analysis of drug use; adverse reactions; pharmaceutical care

新型冠状病毒与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)基因序列相似性高达75%~85%, 世界卫生组织(WHO)于2020年2月11日将其正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2), 由其引起的疾病称为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)^[1-2]。目前针对该疾病的治疗尚没有特效药物, 国家卫生健康委员会在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]中推荐使用利巴韦

林进行治疗。利巴韦林是20世纪70年代开发的核苷类广谱抗病毒药物, 其作用机制是通过抑制磷酸次黄苷脱氢酶活性, 减少DNA或RNA病毒的复制。目前该药主要用于呼吸道合胞病毒感染以及联合干扰素 α 治疗丙型肝炎^[4-5]。在既往治疗SARS的临床数据中, 利巴韦林显示了一定的疗效^[6]。本研究旨在对COVID-19患者使用利巴韦林注射液的有效性、安全性和合理性进行回顾性分析, 以期为抗病毒药物合理使用提供理论依据。

收稿日期: 2020-04-20

第一作者: 郭婷婷, 女, 硕士, 主管药师。E-mail: 540221682@qq.com

*通信作者: 朱 丽, 女, 硕士, 主管药师。E-mail: 89337290@qq.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

借助医院信息系统提取2020年1月1日—3月17日武汉市第三医院使用过利巴韦林注射液的32例COVID-19患者的临床资料。患者的诊断依据、临床分析和出院条件均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]中的标准。

1.2 研究方法

通过查阅网上电子病历,记录患者性别、年龄、体质量、临床诊断及分型、合并基础疾病的情况、疾病转归、地域分布及接触史、实验室检查指标、用药情况和不良反应,并对这些资料进行回顾性分析。

1.3 不良反应评价

不良反应关联性评价参照国家药品不良反应监测中心的不良反应因果判断准则,分为肯定、很可能、可能、无关、待评价、无法评价6个等级^[7]。严重程度根据我国《药品不良反应报告和监督管理办法》分为一般不良反应和严重不良反应^[8]。

2 结果

2.1 基本情况

抽取的32例COVID-19患者中男性17例,女性15例;年龄29~98岁,平均56.48岁;平均住院时间为18.6 d;诊断为COVID-19普通型23例(71.9%),重型5例(15.6%),危重型4例(12.5%)。其中21例(65.6%)COVID-19患者合并至少一种基础疾病,尤以高血压11例(34.4%)、糖尿病6例(18.8%)较为常见。好转23例(71.9%)出院后继续隔离观察,无效6例(18.75%)转院继续治疗,死亡3例(9.375%)为危重型患者。所有患者均常住武汉市并无野生动物及华南海鲜市场接触史。

2.2 利巴韦林用药情况分析

参照利巴韦林的说明书并结合《新型冠状病毒

肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]中的推荐意见,利巴韦林给药剂量为500 mg/次,2~3次/d静滴,需用氯化钠或葡萄糖稀释至1 mg/mL的溶液缓慢静滴,疗程不超过10 d,建议联合干扰素或洛匹那韦/利托那韦,不建议联合3种及以上抗病毒药物。

2.2.1 利巴韦林用法用量 本研究所查阅的32份病例中,17例(53.12%)患者给药剂量符合诊疗方案的推荐,其给药剂量为0.5 g静脉滴注,2~3次/d。低于推荐剂量的有15例(46.88%),其给药剂量在0.2~0.5 g静脉滴注,1~2次/d,见表1。

表1 用法用量

Table 1 Usage and dosage

用法用量/g	频次/(次·d ⁻¹)	例数	占比/%
0.2	2	3	9.375
0.3	1	2	6.250
0.5	1	10	31.250
0.5	2	14	43.750
0.5	3	3	9.375

2.2.2 溶媒配制及稀释浓度 本研究中所查阅的32例病例中,使用的溶媒均为0.9%氯化钠及5%葡萄糖,终浓度为1 mg/mL的只有7例(21.87%),大于1 mg/mL的共有25例(78.13%),其中1.2 mg/mL的有2例、2 mg/mL有21例、5 mg/mL的有2例,见表2。

2.2.3 用药时机和疗程 本研究所查阅32例病例中,在入院48 h内即开始使用利巴韦林的患者有15例(46.88%),3~8 d后开始使用的有12例(37.50%),8 d以后开始使用的有5例(15.62%)。用药疗程在1~15 d,平均疗程为7.3 d,其中小于3 d的有6例(18.75%),3~10 d的有23例(71.88%),大于10 d的有3例(占9.37%),见表3。

表2 溶媒及稀释浓度

Table 2 Solvent and dilution concentration

溶媒规格/mL	稀释浓度/(mg·mL ⁻¹)	例数	占比/%
500	1.0	氯化钠(3)、葡萄糖(4)	21.87
250	1.2	氯化钠(2)	6.25
250	2.0	氯化钠(13)、葡萄糖(8)	65.63
100	5.0	氯化钠(2)	6.25

表3 用药时机和疗程

Table 3 The timing and course of treatment

用药时机	例数	占比/%	用药疗程	例数	占比/%
48 h以内	15	46.88	小于3 d	6	18.75
3~8 d	12	37.50	3~10 d	23	71.88
8 d以上	5	15.62	10 d以上	3	9.37

2.2.4 联合用药 本研究所选取的32例病例中,单用利巴韦林的有8例(25.00%),联合2种抗病毒药物的有14例(43.75%),联合3种及以上的有10例(31.25%)。较多的联合方案包括联合阿比多尔、奥司他韦和更昔洛韦,见表4。

2.3 不良反应情况

32例住院患者中,6例出现由利巴韦林导致的不良反应,包括消化系统、神经系统、心血管系统、

血液系统损害及局部反应。其中一般的不良反应5例,严重不良反应1例。4例患者因不良反应停药后好转,2例患者不良反应症状较轻,未停药,见表5。

表4 联合抗病毒药物
Table 4 Combined antiviral drugs

联合情况	品种	例数	占比/%
单用	利巴韦林	8	25.00
2种	利巴韦林+阿比多尔	7	43.75
	利巴韦林+瑞德西韦	1	
	利巴韦林+磷酸奥司他韦	4	
	利巴韦林+ α -2b干扰素	2	
	利巴韦林+阿比多尔+磷酸奥司他韦	2	
3种及以上	利巴韦林+更昔洛韦+磷酸奥司他韦	5	31.25
	利巴韦林+更昔洛韦+阿比多尔	2	
	利巴韦林+更昔洛韦+磷酸奥司他韦+阿比多尔	1	

表5 利巴韦林不良反应
Table 5 Adverse drug reactions of ribavirin

不良反应	例数	发生时间	处理及转归	评价
消化系统反应	胆红素升高(1)	用药7 d后	停药后好转	很可能、一般ADR
神经系统反应	头痛(1)	用药2 h后	未停药	可能、一般ADR
	烦躁失眠(1)	用药10 h后	未停药	可能、一般ADR
心血管系统反应	心慌(1)	用药2 h后	停药后好转	很可能、一般ADR
血液系统反应	血红蛋白降低(1)	用药13 d后	停药后好转	很可能、严重ADR
局部反应	注射部位疼痛(1)	输注过程中	停药后好转	很可能、一般ADR

2.4 药学监护

利巴韦林不良反应较多,对全身多系统及脏器均可造成损害,尤以变态反应和血液系统损害较为严重。在利巴韦林注射液的说明书中记录的常见的不良反应有贫血、乏力等,停药后即消失。较少见的不良反应有疲倦、头痛、失眠、食欲减退、恶心、呕吐等,并可致红细胞、白细胞及血红蛋白下降^[9]。此次调查的32例病例中,利巴韦林不良反应发生率高达18.75%,包括1例严重的血液系统损害。临床药师建议用药前应对患者进行充分的评估,用药过程中及用药后需密切关注患者用药情况,加强用药监护。

2.4.1 用药前评估 利巴韦林应用前应该严格评估用药人群,禁用于怀孕及计划怀孕、不适宜人群包括合并严重的心血管疾病、血红蛋白病、慢性肾脏病($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$)、血液透析、自身免疫性肝病及胰腺炎患者。

2.4.2 用药中观察 查阅相关文献,利巴韦林注射液发生不良反应的时间较多发生在用药30 min之

内,主要为速发型^[10],较为严重的包括过敏性休克、呼吸困难、心悸等。医护人员在用药过程中应加强用药监护,若发现有异常,立即停药并采取相应的抢救措施。

2.4.3 用药后监测 定期复查血常规(白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数)、肝肾功能、电解质、心电图、甲状腺功能及对可能怀孕的妇女每日进行妊娠检测。对于接受利巴韦林治疗的女性患者及男性患者的女性伴侣,避免在治疗过程中和治疗结束后6个月怀孕。

3 讨论

3.1 用法用量

我国大陆地区、中国香港及加拿大等都有应用高剂量利巴韦林加用或不加用激素治疗SARS的经验并显示了一定的疗效,但高剂量的应用利巴韦林致不良反应的发生增加,包括溶血性贫血、心动或缓、肌痛、低氧血症、电解质紊乱等而导致药物治疗停止或临床不良结局^[11],而利巴韦林在治疗MERS临床试验失败,其原因可能在于口服用药剂量的不

足^[12]。此次在应用于COVID-19的用药剂量应该在保证临床疗效的基础上进一步降低其不良反应的发生。基于利巴韦林的药动学,其终末半衰期虽然很长,但血浆半衰期短只有0.5~2 h,每日多次给药才能维持有效血药浓度^[13]。同时,其静脉滴注时间长,药物代谢排泄快,给药剂量过低,峰浓度也较低,难以达到有效的抗病毒浓度。基于以往利巴韦林在治疗SARS和MERS的经验来看,其用药剂量在0.4~1.2 g/次,6~8 h使用1次,但大剂量用药的同时增加了不良反应的发生风险^[11]。目前暂时无法评估利巴韦林的用药剂量对于治疗效果的影响,其有效性和安全性有待进一步的临床试验的支持。但病例中0.2~0.5 静脉滴注,1次/d的用量及给药频率太低,难以达到有效的治疗浓度。临床药师建议对于COVID-19应按照诊疗方案推荐的剂量治疗,进一步关注药物的疗效及不良反应。在今后的临床药物治疗中,加强对利巴韦林的认识,进一步规范其用法用量。

3.2 溶媒配制及稀释浓度

根据利巴韦林注射液药品说明书规定,其配制用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释成每毫升含1 mg的溶液,其终浓度为1 mg/mL。关于利巴韦林注射液的稀释浓度目前临床上存在争议:(1)药物浓度高可对内皮细胞与血管内膜造成损伤,引起变态反应和静脉炎,且随着浓度的增加,不良反应增多;(2)在大剂量溶媒(如500 mg/500mL的氯化钠或葡萄糖)稀释后的浓度下缓慢静脉给药易造成血细胞内利巴韦林蓄积^[14]。有1例患者(利巴韦林用量500 mg/100 mL)在静脉滴注过程中出现了注射部位疼痛,停药后好转,考虑可能由于给药浓度过大产生的不良反应。临床药师建议不需要限水的患者还是按照说明书中的要求配制并严密监测相关不良反应,对于需要限水的患者而言可使用肌注或口服的用法,其不良反应的发生率也较低。

3.3 用药时机及疗程

利巴韦林适用于病毒早期感染,在治疗呼吸道相关疾病如合胞病毒性肺炎一般在发病3 d内使用有效。在既往抗SARS的用药经验来看,利巴韦林在入院48 h或确诊为SARS后即开始使用获益高于症状出现6~14 d开始使用^[11]。临床药师建议对于COVID-19的患者,在入院或确诊后即开始利巴韦林的治疗,且越早越好。

利巴韦林静脉滴注后可迅速分布到全身各组织器官并在红细胞内蓄积,其浓度可为血药浓度

的60倍以上,其清除半衰期可达40 d,停药4周尚不能完全从体内清除。用药疗程过长容易造成药物蓄积产生造血功能抑制、溶血等药物不良反应^[15]。Chang等^[16]报道,全身使用利巴韦林(静脉或口服)治疗可引起剂量依赖性贫血,这主要是由于溶血和骨髓抑制引起的;研究表明,溶血性贫血通常发生在治疗10 d,但也可能出现在药物开始使用的3~5 d后^[17]。诊疗方案推荐用药疗程不超过10 d。其中1例83岁的老年患者在给予利巴韦林500 mg 静脉滴注,2次/d,在静脉滴注13 d后血红蛋白由入院时的140 g/L下降到115 g/L,考虑疗程过长致严重的血液系统损害,患者经停药后好转。临床药师建议临床上使用利巴韦林注射液时应尽量控制用药疗程,尤其是老年人及肾功能不全患者,避免利巴韦林在体内的蓄积。

3.4 联合用药

病毒在体内的增殖需经过复制、装配及释放等多个环节才能完成。联合2种或以上不同作用机制的抗病毒药物,可作用于病毒复制周期的不同环节,起到协同抗病毒作用,还可以延缓耐药株的产生及减少药物用量,减轻药物的毒副作用。在既往治疗SARS的临床试验中的结果表明利巴韦林可降低患者死亡率,且联合干扰素、洛匹那韦/利托那韦的疗效优于单用利巴韦林^[11]。临床药师通过查阅相关文献表明奥司他韦不能降低SARS患者的死亡率,反而使病程延长,而更昔洛韦对SARS无效,且与同为核苷类抗病毒药物利巴韦林合用可导致毒性增加,故不建议与这两种药物联合^[18]。阿比多尔通过抑制病毒脂膜与寄生细菌的融合而抑制病毒DNA和RNA合成,还可以诱导机体产生内源性的干扰素,与利巴韦林直接掺入病毒复制后的RNA作用机制不同,两药联合理论上可以从多个环节阻止病毒的复制与传播,其疗效虽未可知,但在目前没有特效药且医院抗病毒药物品种受限的情况下可考虑联合使用。

3.5 不良反应

利巴韦林有较强的致畸作用,可能导致受暴露胎儿的出生缺陷或死亡,FDA妊娠药物分级为X级,禁用于孕妇和有可能怀孕的妇女。此外不适宜应用的人群还包括合并严重的心血管疾病、血红蛋白病、慢性肾脏病($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$)、自身免疫性肝病及胰腺炎患者。本研究所查阅的32例患者中有4例患者(12.5%)是利巴韦林的用药不适宜人群。有6例出现由利巴韦林导致的不良反应,包括消化系统、神经系统、心血管系统、血液系统损害及局部反应。

4 结语

利巴韦林以其广谱抗病毒作用在临床上得到了广泛的应用,但以往的用药就存在很多误区,包括用于所有的病毒感染、普通感冒、手足口病的常规治疗。事实上利巴韦林还是主要用于呼吸道合胞病毒感染和与干扰素联合用于慢性丙型肝炎的治疗。在既往应用于SARS的临床资料中显示了一定的疗效而被诊疗方案推荐应用于COVID-19的经验性治疗,其从适应证到用法用量均属于超说明书用药。此次回顾性地分析武汉市第三医院新型冠状病毒肺炎患者使用利巴韦林注射液的使用情况,分析及用药合理性并提出药学监护计划,为其在COVID-19患者中的应用提供了一些参考。基于目前对于COVID-19感染缺乏特效药的情况下,利巴韦林可在联合用药的情况下用于COVID-19的治疗,其有效性和安全性还有待更多的临床证据支持,在使用过程中也应该严密监测相关不良反应。

参考文献

- [1] 张龙浩,李柏宏,贾鹏,等. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)全球研究现状分析[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(2): 236-245.
- [2] 车珂科,刘学梅,胡昌华. 基于最新诊疗方案中抗新型冠状病毒药物的回顾分析与药学监护[J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2020, 42(3): 1-9.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?spm=C73544894212.P59511941341.0.0>.
- [4] 靖百谦,周文,王凤山. 利巴韦林临床应用进展[J]. 齐鲁药事, 2006, 25(7): 417-418.
- [5] 王琴,饶慧瑛,于宁,等. 成人慢性丙型肝炎合并疾病及用药现状分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 225-232.
- [6] Chu C, Cheng V, Hung I, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [7] 魏晶,王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 600-603.
- [8] 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [9] 郭洁茹,张锦文,赵丽. 1071例利巴韦林不良反应/事件分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(4): 245-249.
- [10] 胡巧织,罗敏,王华玲,等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究:利巴韦林[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 513-518.
- [11] 罗太敏,那一凡,谭琳,等. 利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎可能性系统评价[J]. 中国药业, 2020, 29(5): 34-39.
- [12] 余敏,胡静,刘小华,等. 利巴韦林在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用及注意事项[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 71-79.
- [13] 刘维,于之恒,谈志远,等. 从药代动力学角度看利巴韦林的静脉输注[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 67-70.
- [14] 冯穗芬,魏毅. 利巴韦林在抗新型冠状病毒感染使用中的新观点[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 43-45.
- [15] 饶艳辉. 利巴韦林致182例不良反应文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(2): 153-154.
- [16] Chang C H, Chen K Y, Lai M Y, et al. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(9): 1623-1632.
- [17] 熊堉,蒋敏,边原,等. 探索利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性:基于既往冠状病毒治疗的总结[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 498-504.
- [18] 刘冬生,欧阳菊香,邹敏超,等. 常用抗病毒药物对SARS疗效的多因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(4): 434-436.