

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.035

3种口服抗流感病毒药物药理特性及临床应用对比

袁世加

(重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院,重庆 409900)

摘要:目的 探讨阿比多尔、奥司他韦、法匹拉韦3种口服抗流感病毒药物的药理特性,为临床的合理使用提供参考。方法 通过阅读文献、药品说明书、诊疗指南等,3种口服抗流感病毒药物的药理差异。结果 奥司他韦耐药性稍差,但安全性数据更完善;3种口服抗流感病毒药物的有效性无明显差异。结论 3种口服抗流感病毒药物均能有效用于甲、乙型流感病毒的治疗。

关键词:抗流感病毒药物;阿比多尔;奥司他韦;法匹拉韦;有效性;安全性;耐药性

中图分类号:R95;R978.7

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0123-04

A Comparative Review of the Pharmacological Characteristics and Clinical Application of Three Oral Anti-Influenza Drugs

YUAN Shijia

(The People's Hospital of Xiushan Tujia and Miao Autonomous County, Chongqing, China 409900)

Abstract: Objective To investigate the pharmacological characteristics of three oral anti-influenza drugs (Arbidol, Oseltamivir, Favipiravir) and provide a reference for their clinical rational use. **Methods** The pharmacological characteristics of three oral anti-influenza drugs were compared by reading the literature, package insert, diagnosis and treatment guidelines and other related materials. **Results** The drug resistance of Oseltamivir was slightly poor, but its safety data was more perfect. However, there was no significant difference in the efficacy among the three oral anti-influenza drugs. **Conclusion** Three oral anti-influenza drugs can be effectively used in the treatment of influenza A and B viruses.

Key words: anti-influenza drugs; Arbidol; Oseltamivir; Favipiravir; efficacy; safety; drug resistance

2019年,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情暴发,阿比多尔、奥司他韦、法匹拉韦抗流感病毒药物备受关注。虽然相关研究较多,但3种口服抗流感病毒药物相互间的对比较少。为此依据《中国药品综合评价指南》,从药品基本信息、安全性、有效性等方面进行综述,以期临床合理使用抗流感病毒药物提供参考。

1 流感病毒病毒学特点

流感病毒属正黏病毒科,为单股、负链、分节段核糖核酸(RNA)病毒,根据核蛋白(NP)和基质蛋白(MP)抗原决定簇的不同,分为甲、乙、丙、丁4个类型^[1],目前感染人的主要为甲型和乙型。甲型流感病毒根据类脂质包膜上的神经氨酸酶(NA)、植物血凝素(HA)的不同,分为不同亚型,目前HA有16个亚型,NA有9个亚型^[2],种类繁多,且抗原性变异发生频繁。

在流感病毒入侵宿主细胞及传播的过程中,其复制周期主要包括以下几个阶段^[3]。1)黏附:病毒通过其表面的血凝素吸附在宿主细胞表面;2)内吞:通过细胞内吞作用,病毒进入宿主细胞形成胞内体;3)膜融合:病毒包膜与胞内体膜融合,病毒核糖核蛋白(vRNP)进入宿主细胞胞浆;4)入核:病毒vRNP进入细胞核;5)RNA合成:在细胞核内依赖RNA聚合酶进行遗传信息的复制;

6)出核:合成且组装好的vRNP被运送出细胞核;7)组装:装配成成熟病毒,在宿主细胞表面出芽;8)释放:NA水解唾液酸释放新病毒。理论上作用于其中任何一个环节都可以阻断病毒的感染。

2 药品基本信息

3种口服抗流感病毒药物说明书中的适应证见表1。目前,国内仅有奥司他韦有儿童的用药经验。

表1 国内3种口服抗流感病毒药物基本信息

Tab. 1 Basic information of three oral anti-influenza drugs in China

项目	奥司他韦	阿比多尔	法匹拉韦
剂型	胶囊剂、颗粒剂	片剂、胶囊剂、颗粒剂	片剂
规格	15 mg, 25 mg, 75 mg	0.1 g	0.2 g
适应证	用于成人和1岁及1岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗;用于成人和13岁及13岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防	治疗由A、B型流感病毒等引起的上呼吸道感染	成人新型或复发流感的治疗
儿童用药	对1岁以下儿童的安全性和有效性尚未确定	在俄罗斯联邦国家可用于2岁以上儿童的流感治疗,我国尚无相关儿童临床研究数据	尚无儿童用药经验

3 作用机制

阿比多尔:属血凝素酶抑制剂^[4]。血凝素酶是流感病毒表面的一种蛋白酶,流感病毒通过其与人体细胞上

的唾液酸受体结合,随后经内吞作用进入细胞内。可抑制血凝素酶,阻止流感病毒感染人体细胞;还可诱导干扰素生成,发挥广谱抗病毒作用^[5]。

法匹拉韦:属 RNA 聚合酶抑制剂^[6]。法匹拉韦口服吸收后转化为具有生物活性的法匹拉韦的核苷三磷酸化物,结构与嘌呤相似,能与嘌呤竞争病毒 RNA 聚合酶,阻止病毒核酸的复制^[7];其核苷三磷酸化物还可插入到病毒 RNA 链,诱发病毒的致命性突变^[8]。因此,法匹拉韦理论上对各种 RNA 病毒都具有潜在的抗病毒作用。

奥司他韦:属 NA 抑制剂^[9]。NA 是流感病毒表面的另一种糖蛋白酶,对已侵入人体细胞并在细胞中复制的子代病毒从细胞中释放至关重要。奥司他韦的活性代谢产物通过抑制 NA 活性,阻止病毒从被感染的细胞中释放,减少流感病毒播散。

3 种药物作用机制各异,但法匹那韦因诱发突变的作用机制有一定特殊性,可能抗病毒作用谱更广^[10]。

4 安全性

阿比多尔:在俄罗斯和我国已应用多年,未发现与药物相关严重不良事件的报道^[5]。不良事件发生率为 6.2%,主要表现为恶心、腹泻、头昏和血清转氨酶升高。

法匹拉韦:于 2014 年在日本上市,于 2020 年 2 月批准在中国上市,不良反应数据不完整,孕妇、未成年用药数据不足。主要不良反应为尿酸升高、腹泻、中性粒细胞减少、转氨酶升高等。

奥司他韦:于 1999 年研发上市,在全球范围内多个国家使用。不良反应数据完整,1 岁及以上儿童可给药^[11],主要不良反应为恶心呕吐,有极少病例出现皮肤发红(皮疹)、皮炎和大疱疹、肝炎和肝酶升高等。因临床数据样本量大,用药时间长,近远期甚至生殖毒性更明确,儿童用药数据同样较完整。

5 有效性

阿比多尔:在俄罗斯和中国用于预防和治疗流感已有多,对甲型流感病毒(如 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H9N2)、乙型和丙型流感病毒均表现出有效的抑制作用^[12-13],目前尚未发现高度耐药病毒株。体外试验中,与其他抗流感药物(如金刚烷胺、利巴韦林和奥司他韦)相比^[14],阿比多尔对病毒复制具有相当或更强的抑制作用,对金刚乙胺敏感和耐药的病毒株均有强烈抑制作用,甚至对奥司他韦耐药的病毒株也具有敏感性,包括对临床试验分离出的奥司他韦耐药菌株仍有效。

法匹拉韦:对甲型流感病毒(如 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N2 高致病性禽流感)、乙型和丙型流感病毒均显示较强的抗病毒活性^[15],国际多中心 III 期临床试验以奥司他韦作为对照,法匹拉韦组相比奥司他韦组表现出相似或更好的抗病毒疗效。体外动物试验^[16-18]发现,对耐奥司他韦的高致病性禽流感 H5N1 仍有很好的疗效,

对高致病性禽流感 H7N9 有明显抗病毒作用,对现有耐药细胞株未显示明显的交叉耐药性。

奥司他韦:NA 抑制剂是临床使用最多的一类抗病毒药物,对甲型流感病毒(如 H1N1, H3N2)、乙型流感病毒均显示很强的抗流感病毒活性,由于丙型流感病毒缺少真正的 NA,所以奥司他韦只对甲型和乙型病毒感染有效^[19],而对丙型流感病毒无效,但因目前国内主要流行的流感病毒为甲型 H1N1、甲型 H3N2 及乙型流感病毒^[1],所以 3 种口服抗流感药物临床治疗效果可能并无太大差异。法匹拉韦作为全新机制的抗流感病毒药物,疗效上初步显示一定优势^[16,19]。

6 耐药性

阿比多尔:LENEVA 等^[20]将流感 H7N7 菌株传代 15 代分离出 7 株病毒突变株,所有突变株均表现出 HA2 亚型单一突变,未出现高度耐药株。另外 2 项针对 2008 年至 2009 年及 2012 年至 2014 年的奥司他韦耐药甲型、乙型流感病毒株的研究^[20-21]显示,阿比多尔对上述病毒株均敏感。

法匹拉韦:在法匹拉韦存在条件下,将 A 型流感病毒进行传代,30 代后 A 型流感病毒对法匹拉韦的敏感性未发生改变^[15]。

奥司他韦:该药临床使用普遍,现已发现流感病毒对其产生耐药^[22]。耐药机制可能是当奥司他韦接触流感病毒时,病毒 NA 活性点区域的氨基酸需要改变构象来接纳奥司他韦,而改变构象依赖于氨基酸 E276 必须旋转,并与氨基酸 R244 联接。任何阻止这种联接的突变将减少奥司他韦与 NA 活性点的亲和力,造成对奥司他韦的耐药。目前已发现病毒的几个氨基酸突变确实阻止这个旋转,包括 A292L, A294S, H274T, 使该药对病毒的敏感性降低,但总的耐药率是低的,且耐药毒株感染力和传播能力并未显著增强^[19]。国内的研究^[23-25]同样支持该结论,因此未对其临床使用造成明显影响。

7 药物代谢动力学参数

奥司他韦和法匹拉韦均为前体药物,分别在体内转化为奥司他韦羧酸盐和法匹拉韦核苷三磷酸化物后发挥抗病毒活性,均不被肝微粒体细胞色素 P450 酶(CYP450)代谢,代谢产物均主要通过肾脏排泄。3 种抗流感病毒药物的口服利用度、血药浓度、达峰时间、代谢、排泄见表 2。

8 用法用量

不同的药物代谢动力学导致不同的用法用量,疗程均为 5 d,奥司他韦可用于预防流感。奥司他韦胶囊空腹、餐后均可口服。成人和 13 岁以上青少年的推荐剂量为每次 75 mg,每日 2 次,共 5 d。1 岁以上儿童,体质量 < 15 kg,每次 30 mg,每日 2 次;体质量 15 ~ 23 kg,每次 45 mg,每日 2 次;体质量 23 ~ 40 kg,每次 60 mg,每日

表 2 3 种口服抗流感病毒药物主要药物代谢动力学参数

Tab. 2 Comparison of main pharmacokinetic parameters of three oral anti-influenza drugs

代谢过程	奥司他韦胶囊	阿比多尔片	法匹拉韦片
吸收	在胃肠道被迅速吸收,不受进食影响	单次口服个体间吸收差异较大;单剂量 200 mg 达峰时间为 (2.0 ± 1.3)h	口服给药后 0.5 ~ 1.0 h 达到最大血药浓度,生物利用度可达 97.6% ^[26]
分布	人血浆蛋白的结合可以忽略不计(约为 3%)	平均血浆蛋白结合率为 89.2% ~ 91.6%	人血清蛋白结合率为 53.4% ~ 54.4% ^[17,26]
代谢	由主要位于肝脏和肠壁的酯酶几乎完全转化为活性代谢产物	主要通过肝脏代谢,其中细胞色素 P450(CYP 3A4) 酶是参与代谢的 CYP 酶主要亚型 ^[27]	不经 CYP P450 酶代谢,主要在肝脏通过醛氧化酶作用代谢
排泄	活性代谢产物不再被进一步代谢,超过 99% 由肾脏排泄;半衰期($t_{1/2}$)为 6 ~ 10 h	$t_{1/2}$ 为 (11.9 ± 3.7)h,40% 以原型排出体外,其中粪便排出 38.9%,尿中排除不足 0.12% ^[4]	$t_{1/2}$ 为 2.05 h,主要经尿液排出,少部分经胆汁排泄

2 次;体质量 > 40 kg, 每次 75 mg, 每日 2 次。阿比多尔片口服,成人每次 0.2 g, 每日 3 次,服用 5 d。法匹拉韦片口服,第 1 天给药 2 次,每次 1 600 mg;第 2 ~ 5 天,每日 2 次,每次 600 mg。

9 小结

3 种药品作用机制各有特色,为部分重症患者联合用药提供了药理基础^[28]。奥司他韦临床使用广泛,安全性数据完整,且能用于儿童。全新机制的法匹拉韦显示更强大的抗病毒作用,对包括流感病毒在内的 23 种病毒均有效^[29]。奥司他韦耐药性略逊于另外 2 种抗流感病毒药物,尤其与法匹拉韦相比抗病毒作用更弱,但耐药毒株感染力和传播能力未显著上升,未对临床使用造成明显影响。3 种药物的药代动力学差异较大,用法用量不同,相对而言奥司他韦服用更方便,依从性可能更好。

目前,国内主要流行甲型 H1N1、甲型 H3N2 及乙型流感病毒,奥司他韦因其良好的安全数据及疗效,且阿比多尔未得到欧美国家认可,以及法匹拉韦用于其他抗流感病毒无效或效果不足的情况,作为国内主要抗流感病毒药物的地位短时间不会改变。有体外研究提示,法匹拉韦对 COVID-19[半数最大效应浓度(EC_{50}) = 61.88 mol/L,宿主细胞半数死亡浓度(CC_{50}) > 400 mol/L,血清指数(SI) > 6.46]具有显著抑制作用^[30],但后续临床试验尚未发现对 COVID-19 有效的抗病毒药物。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药局. 流行性感冒诊疗方案(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019,12(6):451-455.
- [2] 王矿磊,杨飞,王博宇,等. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志,2017,27(3):245-255.
- [3] 高岩,刘宗英,李卓荣. 抗流感病毒药物研究进展[J]. 中国医药生物技术,2015,10(6):533-539.
- [4] BORISKIN YS, LENEVA IA, PECHEUR EI, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion[J]. Curr Med Chem,2008,15(10):997-1005.
- [5] 李洋,赵立. 阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(17):1964-1968.

- [6] FURUTAY, GOWENBB, TAKAHASHIK, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor [J]. Antiviral Res, 2013, 100(2):446-454.
- [7] SANGAWA H, KOMENO T, NISHIKAWA H, et al. Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(11):5202-5208.
- [8] FURUTA Y, TAKAHASHI K, KUNO-MAEKAWA M, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(3):981-986.
- [9] KIM CU, LEW W, WILLIAMS MA, et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity[J]. J Am Chem Soc, 1997, 119(4):681-690.
- [10] 曹联攻,邵仲柏,蒋凯俊. 抗新型冠状病毒潜在药物法匹拉韦研究进展[J]. 中国现代应用药学,2020,37(7):769-776.
- [11] SCHUNEMANN HJ, HILL SR, KAKAD M, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(1):21-31.
- [12] BURTSEVA EI, SHEVCHENKO ES, LENEVA IA, et al. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004-2005 season[J]. Vopr Virusol, 2007, 52(2):24-29.
- [13] LENEVA IA, FEDIAKINA IT, GUSKOVA TA, et al. Sensitivity of various influenza virus strains to arbidol. Influence of arbidol combination with different antiviral drugs on reproduction of influenza virus A[J]. Ter Arkh, 2005, 77(8):84-88.
- [14] LENEVA IA, SHUSTER AM. Antiviral etiotropic chemicals: efficacy against influenza A viruses A subtype H5N1[J]. Vopr Virusol, 2006, 51(5):4-7.
- [15] 魏娜,王彩霞,刘喜宝,等. 抗病毒新药法匹拉韦研究进展[J]. 医药导报,2016,35(2):168-170.
- [16] SMEE DF, HURST BL, WONG MH, et al. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1):126-133.
- [17] KISO M, TAKAHASHI K, SAKAI-TAGAWA Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses[J].