

# 警惕利巴韦林引起的血液系统不良反应

刘劲,梁玉华(广西壮族自治区南宁市第一人民医院,南宁 530022)

**摘要:**目的 了解国内利巴韦林引起血液系统的不良反应。方法 采用回顾性调查方法,收集 1994~2007年 10月国内公开报道利巴韦林引起的血液系统不良反应文献,并进行统计分析。结果 引发血液系统不良反应共 83例,其中溶血性贫血 60例,再生障碍性贫血 18例,白细胞减少 2例,粒细胞减少 1例,全身出血死亡 1例,白细胞减少及贫血 1例。结论 应尽量避免大剂量、长时间应用利巴韦林,如病情需要,一定要定期检查血象,以免发生严重后果。

**关键词:**利巴韦林,血液系统,不良反应

中图分类号:R978.7;R994.11

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2008)07-0678-02

利巴韦林因具广谱抗病毒性能,对多种病毒如呼吸道合胞病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒等有抑制作用,在临床上广泛应用,同时对其不良反应的报道也日趋增多,如血液系统的反应还较为严重。笔者通过文献检索,对利巴韦林引起的血液系统不良反应文献进行统计、分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

通过对 1994~2007年 10月《中国生物医学文献数据库》进行文献检索,共收集国内公开发行的主要医学期刊报道的有关利巴韦林引起血液系统的不良反应进行统计,并剔除重复,共查阅到文献 14篇,病例 83例。

## 2 结果

### 2.1 患者性别与年龄分布

83例中男性 40例,女性 43例。 $\leq 16$  a的患者 80例, $> 16$  a的患者 3例,年龄最小者为 20 d,最大者为 58 a。

### 2.2 患者病种分类

SARS(严重急性呼吸综合征) 58例,病毒性肝炎 18例,病毒性脑炎 1例,支气管炎 1例,病毒合并细菌感染 1例,丙型肝炎 1例,呼吸道感染 3例。

### 2.3 用药情况

83例患者中,肌注 21例,口服 2例,静脉滴注 60例;利巴韦林用量  $0.1 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ;单独用药 4例,联合用药 79例。

### 2.4 ADR(不良反应)临床表现

使用利巴韦引起溶血性贫血 60例<sup>[1,2]</sup>,引起再生障碍性贫血 18例<sup>[3]</sup>,引起白细胞减少 2例<sup>[4]</sup>,引起粒细胞缺乏 1例<sup>[5]</sup>,引起全身出血死亡 1例<sup>[6]</sup>,同时引起白细胞减少及贫血 1例<sup>[7]</sup>。

### 2.5 出现 ADR的时间

用药 2 h出现 ADR有 2例,用药 3 h出现 ADR有 1例,用药 2 d出现 ADR有 2例,大部分患者用药 5 d后出现 ADR,最长 1例在用药 3个月出现再生障碍性贫血。

### 2.6 ADR转归情况

83例患者中,1例因全身出血而导致 DIC(播散性血管内凝血)死亡。其余病例经停药或对症治疗均恢复正常。

## 3 讨论

利巴韦林为一种强的单磷酸次黄嘌呤核苷(IMP)脱氢酶抑制剂,通过抑制 IMP,从而阻碍病毒核酸的合成。对流感、腺病毒肺炎、甲型肝炎、疱疹、麻疹等有防治作用。利巴韦林抗病毒作用确切,对自身正常细胞损伤小是该药显著的特点,该药的另一特点是在体内消除缓慢,最长可达 3个月,并且药物能进入红细胞且蓄积量大,长期用药后药物在红细胞中的大量蓄积,可能是血液系统反应发生率较高的原因。在利巴韦林不良反应中,血液系统占 23.1%,具有急性贫血、溶血性贫血、再障性贫血、粒细胞缺乏、甚至有因全身出血死亡的<sup>[8]</sup>。

利巴韦林引发贫血,可能是因为高剂量、长时间使用利巴韦林。因为利巴韦林进入血液时,在红细胞中磷酸化成为 5-三磷酸,但人体内红细胞磷酸酶作用较弱,其在红细胞内磷酸化需较长时间,从而使大量利巴韦林滞留在红细胞内<sup>[9]</sup>。由于利巴韦林并不影响骨髓网织红细胞增生,仅延迟其成熟,因此引起的贫血为可逆性,停药后会缓慢上升,50 d后恢复<sup>[1-2]</sup>。

一旦发生急性溶血症状,一定要对症抢救治疗。华春水等报道<sup>[10]</sup>,一患儿,20 d,以支气管肺炎入院,应用利巴韦林 15 mg,静脉滴注,Bid和抗生素治疗,36 h后排酱油样尿,伴面色苍黄,立即查尿常规示红细胞 3+,胆红素 2+,蛋白质 3+;血常规示  $\text{Hb } 68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{PCT } 119 \times 10^9 / \text{L}$ ,  $\text{WBC } 27.9 \times 10^9 / \text{L}$ ,考虑为溶血,立即停用利巴韦林,同时注射止血敏,皮质激素及输血治疗,16 h后,尿色转为黄色,溶血止。

利巴韦林引起白细胞减少是由于骨髓抑制所致<sup>[7]</sup>,主要临床表现为全身乏力、疲倦。停药后,不需应用其他药物,白细胞会逐渐恢复,可以认为,利巴韦林引起的白细胞减少是可逆的,但这些不良反应往往被忽视,因此,医护人员在使用该药时,应注意观察患者的情况,必要时检查血象,以免发生严重的不良反应。

利巴韦林引起全身出血并导致 DIC死亡,可能与患儿凝血、抗凝血功能异常有关。

利巴韦林所引起血液系统不良反应都是较严重的,从引发不良反应的时间和用量得到,93.1%是用药 5 d后发生的,而且用量都超过  $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。因此提示应尽量避免长时间、

大剂量应用利巴韦林,如病情需要,需要长期应用利巴韦林,应注意定期检查血象,以免发生严重的后果。

### 参考文献

- [ 1 ] HAO S, GUANG X L, LI H. Ribavirin for 57 cases of SARS patients hemoglobin [ J ]. Adverse drug reactions magazines, 2003, 5: 297.
- [ 2 ] DR Y G, LI Y, CHEN P, etc. ribavirin to one case of hemolytic anemia [ J ]. China Practical Journal of Internal Medicine, 2000, 20 ( 2 ): 97.
- [ 3 ] HUANG J S, XU Z G. Intramuscular ribavirin kind of aplastic anemia in 18 cases [ J ]. Medicine in Zhejiang province, 1995, 17 ( 6 ): 37.
- [ 4 ] LU J L. Ribavirin induced leukopenia two cases [ J ]. Drug Journal of Epidemiology, 1997, 6 ( 1 ): 34.
- [ 5 ] WANG W Q, FU C Y. Ribavirin cause agranulocytosis one case of [ J ]. Application of modern Chinese medicine, 1995, 12 ( 4 ): 58.
- [ 6 ] Tunchunyun. Ribavirin injection death of one case of systemic hemorrhage [ J ]. Clinical MultiManager, 1997, 12 ( 18 ): 860.
- [ 7 ] LING L. Ribavirin from SARS patients with anemia and leukopenia [ J ]. Adverse drug reactions magazines, 2003, 5: 332.
- [ 8 ] WEN J, Xiao-Ming Ren. Ribavirin adverse reactions [ J ]. China pharmacies, 2004, 15 ( 2 ): 107.
- [ 9 ] Lee Thailand. Clinical pharmacology [ M ]. Beijing: People's Health Press, 2000: 554.
- [ 10 ] WAH C, LAI X P. Ribavirin injection of one case of neonatal hemolytic [ J ]. Strait pharmacy, 2005, 17 ( 5 ): 184.

收稿日期: 2008-02-13