

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0055-03

## 利巴韦林不良反应综述

【作者】 张俊 闫伟 何振凤 邓培媛

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100035)

【中图分类号】 R978. 7; R969. 3

【文献标识码】 B

利巴韦林(病毒唑)化学名为1- $\beta$ -D-呋喃核糖基-1H-1, 2, 4-三氮唑-3-羧酰胺, 1970年由ICN Pharmaceuticals最先发明,它具有抑制呼吸道合胞病毒、流感病毒、甲肝病毒、腺病毒等多种病毒生长的作用,其机制尚不完全清楚。一般认为利巴韦林不改变病毒吸附、侵入和脱壳,也不诱导干扰素的产生,主要通过抑制单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶,而单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶是合成鸟(嘌呤核)苷三磷酸所必需的酶,抑制此酶的活性,可以导致RNA基因组致死性突变,因此,可抑制多种病毒的复制。临床应用广泛,特别是在2003年春季突发的传染性非典型肺炎(严重急性呼吸综合征, Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)流行期间,利巴韦林作为SARS的预防性和治疗性药物被广泛使用,在剂型上已开发了十几个品种,主要包括口服制剂、注射制剂、气雾剂、滴眼剂及滴鼻剂,不同剂型在治疗中发挥了不同的作用。随着临床的广泛使用,其相关不良反应报告也明显增加,有必要系统介绍利巴韦林的不良反应,以供医药人员借鉴。

### 1 资料和方法

通过手工检索1978年至2003年的《中国生物医学文献数据库》(CBM),对符合国家药品不良反应监测中心制定判断标准的利巴韦林不良反应病例进行综合评述。

### 2 结果

检索相应的中文期刊共96篇,其中病例报道89篇,回顾性分析5篇,综述2篇。文献中报道不良反应144例,因文献未涉及用药总病例,因而无法统计出利巴韦林的不良反应发生率。本文将从利巴

韦林各种不良反应的构成比、利巴韦林不良反应与剂型的构成比两个方面进行综述。

#### 2.1 利巴韦林各种不良反应的表现

利巴韦林各种不良反应见表1。

表1 144例利巴韦林所致各种不良反应构成比

不良反应表现形式	变态反应	血液系统	心律失常	消化系统	其他	合计
不良反应例数	102	26	2	5	9	144
构成比(%)	70.8	18	1.4	3.5	6.3	100

##### 2.1.1 变态反应

临床表现多为皮疹,皮肤粘膜水肿,过敏性休克等。过敏性休克是变态反应中最为严重的不良反应,临床表现为面色苍白,口唇发绀,胸闷,呼吸困难,血压下降,处理不及时或不适当可导致死亡。在利巴韦林不良反应病例中,变态反应102例(占不良反应总例数的70.8%),过敏性休克35例,全身过敏反应病例20例(临床表现上与过敏性休克相似,病案中血压正常或无记录),皮疹40例,皮肤粘膜反应5例,静脉淋巴管炎2例。停用利巴韦林、给予抗过敏等对症处理后多能恢复正常,2例患者因速发型过敏性休克而死亡。有关利巴韦林引起变态反应的机理目前尚不清楚,全组病例中有3例患者因利巴韦林与头孢唑啉、青霉素或庆大霉素联合输液出现过敏性休克等不良反应,而改为分别静脉滴注后无不良反应发生,可能与联合输液中药物结构破坏,不溶性微粒和异物大量增加有关<sup>[1]</sup>。在我们检索到的病例中,未发现变态反应与年龄、性别有关。本类不良反应属于B型不良反应。

##### 2.1.2 血液系统障碍

本组利巴韦林不良反应病例中, 血液系统不良反应 26 例, 占不良反应病例总数的 18%, 贫血 20 例, 白细胞减少 3 例, 紫癜 3 例。其中, 黄菊秀<sup>[2]</sup>等报道了 18 例利巴韦林引发再障样贫血。其特点为均因治疗病毒性肝炎使用利巴韦林, 疗程长, 一般为 3 个月。再障样贫血出现时间: 第 1 个月内出现 6 例, 第 2 个月内出现 11 例, 第 3 个月内出现 1 例; 转归: 4 例停药后自愈, 其余 14 例经对症治疗, 1 至 2 个月后恢复正常。剩余 8 例均为因治疗病毒性感染使用利巴韦林的个案报道。利巴韦林最初用气溶胶制剂治疗成人和儿童的呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染, 其不良反应较少。由于利巴韦林的其他给药途径能有效地治疗另外几种病毒感染, 包括麻疹、生殖器疱疹、带状疱疹、乙型、丙型病毒性肝炎, 最近又证实利巴韦林可用于治疗流行性出血热、SARS<sup>[3,4]</sup>, 随着利巴韦林适应证范围扩大, 大剂量、长疗程使用可能是利巴韦林引起血液系统不良反应的主要原因。加拿大多伦多市 144 名 SARS 疑似病例中 126 人使用了利巴韦林, 病人使用 2g 冲击量, 随后, 1g/6h, 用 4d, 500mg/8h, 4~6d。其中有 71 人 (占用药者的 56%) 出现了血红蛋白浓度大幅下降 (2g/dL 以上)<sup>[5]</sup>。利巴韦林抑制骨髓造血功能可能与其大剂量或长疗程抑制 RNA 和 DNA 复制及抑制细胞蛋白质合成有关。考虑可能属于 A 型不良反应。

2.1.3 在利巴韦林各种不良反应的构成比中, 尚有心律失常 2 例, 消化系统的恶心、呕吐 5 例, 其他 9 例, 如头痛、肝功能损害、体温下降、支气管哮喘等, 这些不良反应临床表现上症状较轻, 对症处理后多自愈。

## 2.2 利巴韦林不良反应与剂型的相关性

利巴韦林不良反应与其剂型之间的关系见表 2。

表 2 不同剂型利巴韦林 144 例不良反应构成比

剂型	口服制剂	注射剂	外用 (滴液)	合计
不良反应例数	4	135	5	144
构成比 (%)	2.7	93.8	3.5	100

韦林不良反应的 93.8%, 以变态反应、造血系统功能障碍为主, 尤以过敏性休克多见, 不良反应较为严重; 口服制剂引起的不良反应仅占 2.7%, 外用制剂占 3.5%, 临床表现为体温下降, 皮疹, 不良反应较轻。在剂型与不良反应构成比中无法统计各种剂型使用的基数, 因此不能比较剂型之间的差异性。王建的《病毒唑过敏反应分析》<sup>[6]</sup>报道的 12 例不良反应均为注射制剂, 口服制剂没有引起不良反应。赵金堂<sup>[7]</sup>等比较了利巴韦林滴鼻液与静脉滴注治疗感冒的疗效和不良反应。滴鼻组 138 例, 静滴组 126 例, 不良反应发生情况: 滴鼻组为 0 例; 静滴组为 16 例, 不良反应发生率 12.7%; 两组间有显著差异 ( $P < 0.05$ )。在美国, 1986 年 FDA 批准利巴韦林上市, 比我国晚 6 年, 且仅限用于在气雾罩中治疗婴幼儿合胞病毒感染。1998 年 7 月 FDA 批准利巴韦林扩大适应证, 也仅为口服剂型用于与重组  $\alpha-2b$  干扰素 (Intron A) 合用治疗丙型肝炎。静脉用利巴韦林目前还在临床试验阶段。这些都从侧面佐证了我们的结论: 利巴韦林口服制剂、滴鼻制剂的安全系数优于注射制剂。

## 3 结论

利巴韦林不良反应较多, 主要是变态反应和造血系统功能障碍, 尤以过敏性休克较为严重; 在制剂方面, 利巴韦林口服制剂、滴鼻制剂的安全性优于注射制剂。利巴韦林广泛用于治疗病毒性感染。特别是在大剂量、长疗程使用利巴韦林注射制剂时应注意严重变态反应过敏性休克和造血系统不良反应的发生, 建议大剂量、长疗程使用时应常规监测血常规、网织红细胞, 注意和重视其轻微变态反应表现。根据利巴韦林抗病毒机理, 将它用于病毒性感染的预防 (如 SARS) 似依据不足。

## 【参考文献】

- [1] 宋丽, 白丽杰. 病毒唑联合输液致不良反应 3 例. 黑龙江医药科学 2002. 2; 25 (1): 76
- [2] 黄菊秀, 徐志刚. 肌注病毒唑致再障样贫血 18 例分析. 浙江医学 1995. 10. 20; 17 (6): 370~371

(下转第 16 页)

利巴韦林注射制剂引起的不良反应占全部利巴

行手术治疗。对于嗜铬细胞瘤引起的顽固性高血压,可选用 $\alpha$ 受体阻滞剂与 $\beta$ 受体阻滞剂合用,有适应证时,应积极进行手术治疗。

4.2.6 其他因素 对于与饮食等有关的顽固性高血压,应指导患者调整合理的饮食结构,避免其影响降压药物的作用,尽量减轻和避免各种药物间的不良相互作用。

#### 4.3 重视联合治疗

在排除上述因素后,就要对原来的高血压治疗方案进行重新评估,了解其是否合理。“HOT”研究表明,理想的降压标准比较低,有时需要联合3种、4种甚至5种降压药才能达到理想水平。高血压的病理生理涉及多种机制,单一药物治疗只能针对其中之一,有可能使其他的机制起代偿作用。联合治疗有助于干预各种主要血压维持机制,添加或补充药理作用,抵消不同药物引起的不良反应,防止单药治疗时血压降低触发的代偿反应,降低单一药物剂量,将副作用降至最小。且联合治疗具有安全有效降压、减少负效应、更好保护靶器官、提高依从性的优点。联合治疗另一个优势是可以提高费用-效益比。

目前的联合治疗多为二联,如①利尿剂+ACEI或ARB:利尿剂激活肾素-血管紧张素系统(RAS),可增强ACEI的降压作用,此外,ACEI可防止由于利尿剂所致电解质(如钾、镁等)丢失的不良反应。②利尿剂+ $\beta$ 受体阻滞剂: $\beta$ 受体阻滞剂可抑制利尿剂引起的交感神经系统和RAS的过分激活。③钙拮抗剂+ACEI或ARB:二者有协同降压

作用,且由于后者具有扩静脉作用,可抵消二氢吡啶类钙拮抗剂(如硝苯地平)常见的踝部水肿副作用,此外,二者还有降压以外的对心血管有益的作用。④二氢吡啶类钙拮抗剂+ $\beta$ 受体阻滞剂: $\beta$ 受体阻滞剂的缩血管作用、降低心输出量及心率的作用可被二氢吡啶类钙拮抗剂扩血管作用及轻度增加心输出量作用所抵消,降压作用加强。⑤ $\alpha_1$ 受体阻滞剂+ $\beta$ 受体阻滞剂。对于血压确实难以达标的顽固性高血压患者可试用以下联合治疗:钙拮抗剂+ACEI(ARB)+吲达帕胺+ $\alpha_1$ 阻滞剂,二氢吡啶类钙拮抗剂+非二氢吡啶类钙拮抗剂+ACEI(ARB)+ $\alpha_1$ 受体阻滞剂<sup>[4]</sup>。

在选择药物时,要考虑老年患者的特点、药物的副作用,扬长避短,选择最佳方案,多数患者适当联合用药后疗效明显增加,有些顽固性高血压患者仅需改善联合用药,增加药物剂量后血压即可达标。

#### 【参考文献】

- [1] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S G, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755~1762
- [2] Ramsay LE, Williams B, Johnston G D, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the Third working Party of the British hypertension Society. *J Hum Hypertens*, 1999, 13: 569~592.
- [3] Zusckhe CA, Pettyjohn FS. Pseudohypertension. *South Med J*, 1995, 88 (12): 1185~1190
- [4] 刘力生. 高血压. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 508~512

(上接第56页)

- [3] Uylangco CV, Beroy GJ, Santiago LT, Mercoleta VD, Mendoza SL. A double-blind, placebo-controlled evaluation of ribavirin in the treatment of acute measles. *Clin Ther*, 1981, 3 (5): 389~396
- [4] Koren G, King S, Knowles S, Philips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? *CMAJ*, 2003, 168 (10): 7~10. atory

- [5] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*, 2003, 289 (21): 2801~2809
- [6] 王健. 病毒唑过敏反应分析附12例报告. 河南医学信息 1997, 5 (6): 48
- [7] 赵金堂, 赵丽杰. 利巴韦林滴鼻治疗感冒优于静脉滴注. 中国新药与临床杂志, 2003, 19 (2): 154~155