

布洛芬口服制剂致视觉异常不良反应/不良事件64例分析

路长飞^{1*}, 马晶^{2#}, 田月洁¹, 谢彦军¹(1.山东省药品不良反应监测中心, 济南 250013; 2.济南市食品药品监督管理局天桥区分局, 济南 250033)

中图分类号 R969.3; R971^{·1} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3822-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.27

摘要 目的:探讨布洛芬口服制剂在临床应用中致视觉异常不良反应/不良事件(ADR/ADE)发生的影响因素,为临床合理用药提供参考。方法:收集2009—2012年山东省药品不良反应监测系统上报的64例布洛芬口服制剂致视觉异常ADR/ADE的相关数据,分别从患者年龄、性别、原患疾病与过敏史、用法用量以及ADR/ADE的发生和转归时间等方面进行统计分析。结果:布洛芬口服制剂致视觉异常ADR/ADE可能与患者年龄、性别、原患疾病无关,且在正常用法用量下即可出现;一般采取停药或对症治疗等措施后,视觉异常的症状大多可在1~3天内消失。结论:布洛芬口服制剂致视觉异常ADR/ADE的机制可能与降低视网膜血流量和降低眼内压有关。要关注其ADR/ADE的监测,发现异常应立即停药,以避免严重ADR/ADE的发生。

关键词 布洛芬口服制剂;视觉异常;不良反应;不良事件;分析

Analysis of 64 Cases of Paropsia ADR/ADE Caused by Ibuprofen Oral Preparations

LU Chang-fei¹, MA Jing², TIAN Yue-jie¹, XIE Yan-jun¹(1.Shandong Center of Adverse Drug Reaction Monitoring, Ji'nan 250013, China; 2.Tianqiao District Branch of Ji'nan FDA, Ji'nan 250033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide some reference for clinical rational drug use by analyzing the influential factors of paropsia ADR/ADE caused by Ibuprofen oral preparation. METHODS: The related data of 64 cases of paropsia ADR/ADE caused by Ibuprofen oral preparation reported by Shandong ADR monitoring system from 2009 to 2012 were retrieved and analyzed in respects of patients' age, gender, original disease, allergic history, usage and dosage, the occurrence of ADR/ADE and outcome, etc. RESULTS: Paropsia ADR/ADE caused by Ibuprofen oral preparation had nothing to do with the patients' age, sex and primary disease. Paropsia could be caused by normal usage and dosage. Generally, the symptom would disappear in 1-3 days after drug withdrawal or symptomatic treatment. CONCLUSIONS: The mechanism of paropsia ADR/ADE may be related to retinal blood flow and intraocular pressure reduction. It must stop taking drug immediately if some abnormal symptom happens; more attention should be paid to paropsia ADR/ADE monitoring in order to avoid the occurrence of ADR/ADE.

KEY WORDS Ibuprofen oral preparation; Paropsia; ADR; ADE; Analysis

布洛芬是临床常用的一种非甾体抗炎药,主要用于治疗风湿及类风湿性关节炎,也是世界卫生组织和美国食品药品监督管理局唯一共同推荐的儿童退烧药。布洛芬口服制剂属非处方药,患者购买、使用方便,临床应用十分广泛。近年来,其相关不良反应(ADR)的报道日益增多。2013年2月,美国报道了一例7岁女童服用布洛芬后导致双目失明的严重ADR,提示布洛芬对视觉功能可能存在损害。本文中,笔者就山东省近年上报的布洛芬口服制剂致视觉异常不良反应/不良事件(Adverse drug reaction/event, ADR/ADE)进行统计分析,旨在了解其影响因素,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

按照国家药品不良反应监测中心的判断标准,收集和整理了2009—2012年山东省药品不良反应监测系统上报的64例布洛芬口服制剂致视觉异常ADR/ADE相关数据。应用Excel软件建立数据库,归纳和统计纳入患者的性别、年龄、原患

疾病和过敏史、用法用量以及ADR/ADE的发生和转归时间等方面的信息,并结合国内、外相关文献报道,分析发生视觉异常的影响因素。不同性别患者在不同年龄段上的分布比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布情况

64例ADR/ADE报告中,男性35例(占54.7%),女性29例(占45.3%),男女性别比例为1.2:1。通过比较不同性别患者在不同年龄段上的分布,发现差异无统计学意义($P>0.05$)。患者年龄最小为7岁,最大为70岁。除了0~6岁年龄段外,ADR/ADE各年龄段均有发生,且主要集中在18~<60岁年龄段,共计57例。患者性别与年龄分布见表1。

2.2 患者原患疾病与过敏史情况

64例ADR/ADE中,患者原患疾病情况为:牙痛12例(占18.8%),头痛12例(占18.8%),关节痛9例(占14.1%),关节炎9例(占14.1%),痛经7例(占10.0%),其他不明原因疼痛或肌肉损伤15例(占23.4%)。没有发现超适应证用药的情况。

继往明确无过敏史者36例,23例不详,5例缺失相关信息;32例明确无家族过敏史,27例不详,5例缺失相关信息。

* 药师。研究方向:药品不良反应监测。电话:0531-88592709。E-mail: luchangfei@sdfda.gov.cn

通信作者:药师,硕士。研究方向:药品不良反应监测。电话:0531-67888753。E-mail: majing19840103@163.com

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄段	性别,例(%)		Fisher确切概率法检验的P值
	男性	女性	
0~<6岁	0(0)	0(0)	0.842
6~<18岁	1(2.9)	2(6.9)	
18~<60岁	32(91.4)	25(86.2)	
≥60岁	2(5.7)	2(6.9)	
合计	35(100.0)	29(100.0)	

2.3 药品剂型、用法用量及合并用药情况

64例ADR/ADE报告涉及剂型主要为缓释胶囊和片剂,分别为39例(占60.9%)和21例(占32.8%),其他剂型包括颗粒剂和混悬剂。

由于所涉及品种剂量单位大部分填写的是“片”或“粒”,无法获知所有品种的具体规格,故而无法判断每例患者发生ADR/ADE时的用药剂量情况。本研究通过参考涉及ADR/ADE数量居前2位的品种(合计44例)的说明书中注明的规格,规整剂量数据,共获得38例患者的准确用药剂量。结果,其用药剂量均在说明书指导剂量范围内,且每日给药频次也在合理范围内。另外,相关说明书明确规定布洛芬不能长时间使用,疗程一般不超过5d,但ADR/ADE病例中共有3例(占4.7%)用药疗程超过5d。

合并药品共计4种,药品分别为伸筋丹胶囊和镇江膏药(1例)、牛黄上清片(1例)、跌打红药片(2例),未发现存在联合使用禁忌的情况。

2.4 ADR/ADE临床表现、发生和转归时间

64例ADR/ADE报告中,布洛芬口服制剂致视觉异常的主要临床表现为视物模糊不清,其他合并发生的ADR主要表现为耳鸣、头晕、嗜睡、皮疹、恶心、呕吐、腹胀、瘙痒、消化不良等,均属布洛芬的已知ADR。

ADR/ADE发生时间集中在用药第1~2天,占75%。且经分析发现,布洛芬口服制剂致视觉异常的预后良好,发生视觉异常后,立即采取停药措施,症状多在第1~3天消失,其中痊愈33例,好转31例。视觉异常发生时间分布见表2;视觉异常转归时间分布见表3。

表2 视觉异常发生时间分布

Tab 2 Distribution of the time of paropsia occurrence

ADR/ADE发生时间	例数	构成比, %
第1天	24	37.5
第2天	24	37.5
第3天	9	14.1
第4天	4	6.3
第6天	1	1.6
第8天	2	3.1

3 讨论

3.1 布洛芬的ADR/ADE及视觉异常的发生概况

布洛芬临床应用广泛,文献当中多有其ADR/ADE的报道,主要涉及变态反应(药疹、过敏性休克等)、消化系统反应(消化道出血、药物性肝炎、低血糖等)、神经系统反应(脑膜炎、眩晕等)、泌尿系统反应(急性肾功能衰竭等)、呼吸系统反应、心血管系统反应和血液系统反应^[1]。该药有关视觉异常的

表3 视觉异常转归时间分布

Tab 3 Distribution of outcome time of paropsia

ADR/ADE转归时间	例数	构成比, %
第1天	11	17.2
第2天	22	34.4
第3天	11	17.2
第4天	4	6.3
第6天	2	3.1
第7天	1	1.6
第8天	1	1.6
不详	12	18.8

注:“不详”指报告描述为缓慢消失,无明确时间说明

note: “not in detail” means there is not clear description about the time of slowly symptom disappearance

ADR/ADE报道也较多。占建华^[2]报道,2例女性患者分别服用芬必得(布洛芬缓释胶囊)6d、1个月后出现头痛、头晕、耳鸣、有视物模糊感,血压分别为165/99 mm Hg和160/102 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),2例患者停药1周后症状消失,血压恢复正常。肖玉芹等^[3]报道1例男性患者,55岁,因右膝关节骨质增生、腓骨软骨瘤、右膝关节陈旧性扭伤,服用布洛芬缓释胶囊0.3g,每日2次。服药3次后,患者感到眼部不适,视力逐渐下降至视物不清,即停药。停药3d后视力逐渐恢复正常。而服药期间患者未服用其他药物。Gamulescu MA等^[4]报道1例男性患者,41岁,服用布洛芬400mg,每日3次,3周后右眼出现了视觉异常、眼部疼痛伴头晕的症状,持续了2d。该患者并无布洛芬的ADR史和家族ADR史。眼科检查发现,其右眼的视敏度降到了20/200并伴有1/4视野失明,视觉诱发电位(VEP)无反应。遂立即停药,大剂量静脉注射甲强龙和皮下注射低分子肝素后,患者的视敏度好转达20/70,失明现象消失。之后在1年的随访期中其VEP恢复正常。

但是,布洛芬引发的视觉异常现象是很罕见的(据报道发生率低于1%)^[5],其临床表现主要为视觉模糊、视觉盲点、弱视、色彩变化、视觉对比敏感度降低^[5-9]。与本文数据一致,文献报道的视觉异常当停药后都可好转,预后较好。

3.2 视觉异常发生机制

布洛芬的作用机制是通过抑制环氧化酶(COX),阻止花生四烯酸转化为前列腺素(PG)和血栓素(TX)而发挥镇痛、消炎和解热作用,其ADR/ADE产生与非选择性地抑制COX的两种同工酶COX₁和COX₂有关^[9]。

视网膜内皮细胞可释放多种活性物质调节视网膜血流量,花生四烯酸类物质[如环前列腺素(PGI₂)和前列腺素F_{2a}(PGF_{2a})]可以使视网膜血管膨胀,增加血流量;血栓素A₂(TXA₂)会减少血流量^[10]。COX₂抑制剂对视觉的影响可能是因其可直接抑制PGI₂释放,从而抑制血管内皮细胞分泌另一种血管扩张物质NO并影响其调节视网膜血流量^[11]。

PGI₂刺激因子(PSF)可刺激血管内皮细胞合成PGI₂。Hata Y等^[12]研究发现,PSF在大鼠视网膜细胞和人工培养牛视网膜细胞中均有表达、调控作用。通过免疫组化法分析,PSF主要集中在视网膜血管壁表达。该研究者进一步证明,PGI₂可增加正常大鼠和糖尿病大鼠视网膜的血流量,而视网膜血流量的变化与视网膜PSF量有关。另外,据Weber A等^[13]报道,

COX₂抑制剂会降低眼内压而引发视觉异常。

布洛芬作为非类固醇类抗炎药和COX₂抑制剂,或许是通过以上途径降低视网膜血流量和降低眼内压而导致视觉异常发生^[14]。

3.3 本研究结果的综合分析

从理论上分析,未成年人因器官功能发育不全,老年人因肝、肾功能有不同程度的减退,药物代谢较成人慢,容易引发ADR^[15]。但是,本研究显示,18~<60岁人群发生视觉异常的构成比居首位,而0~6岁人群未有视觉异常报告,分析其原因可能为该年龄段人群由于年龄较小,尚不能准确表达出视觉异常的症状,导致ADR/ADE未能上报。不同性别人群各个年龄段视觉异常的发生差异无统计学意义($P>0.05$),说明视觉异常的发生与性别可能不存在关联。然而,由于缺乏实际用药人群信息,尚不能认为布洛芬致视觉异常与性别和年龄无关,还有待进一步研究。

38例布洛芬致视觉异常的ADR/ADE病例均在说明书指导剂量及频次下使用,未发现联合使用禁忌药物,说明此ADR/ADE在正常用法用量下即可能会出现。有3例患者使用布洛芬超过5d,而说明书中明确告知布洛芬使用最长不得超过5d,但由于所占比例较小,其与视觉异常的关联性是否存在及强度大小尚不明确。

布洛芬口服吸收快,与食物同服吸收减慢,但吸收量不减少。布洛芬血浆蛋白结合率为99%。服药后1~2h血药浓度达峰值,一次给药后 $t_{1/2}$ 为1.82h,服药5h后关节液药物浓度与血浆药物浓度相等,以后的12h内关节液药物浓度高于血浆药物浓度^[16]。本次统计数据显示,患者用药第1~2天出现视觉异常的有48例,占75%,均表现为视物模糊和视物不清,同时合并发生的ADR/ADE主要表现为耳鸣、头晕、嗜睡、皮疹、恶心、呕吐、腹胀、瘙痒、消化不良等。出现视觉异常后,多数均采取停止使用药物措施(少数给予对症治疗),症状多在第1~3天消失,这与“布洛芬产生的ADR,通常在减量或停药后可减轻或迅速消失”的报道相符^[17]。

4 结语

通过分析山东省近年布洛芬口服制剂致视觉异常ADR/ADE的数据和既往关于布洛芬致视觉异常的文献报道发现,布洛芬口服制剂致视觉异常的ADR/ADE可能与年龄、性别、原患疾病无关,在正常用法用量下即可出现,一般采取停药或对症治疗等措施后,视觉异常的症状大多在1~3天内可消失。布洛芬口服制剂致视觉异常作用机制可能与降低视网膜血流量和降低眼内压有关。“美国女孩服用布洛芬致盲的不良事件”是种罕见现象^[18],可能与个体差异有关。布洛芬已上市多年,临床证明其是安全性很好的药物。但是,上述事件的发生提示我们要关注对布洛芬的ADR/ADE尤其是视觉异常等ADR/ADE的监测,避免严重ADR/ADE的重复发生。

参考文献

[1] 刘绍德,莫惠平,潘秋荣,等.布洛芬致不良反应80例文献分析[J].中国药业,2008,17(2):48.

- [2] 占建华.布洛芬缓释胶囊引起高血压2例报告[J].中国药师,2004,7(4):292.
- [3] 肖玉芹,侯丽艳,吕晓红,等.布洛芬缓释胶囊引起视力下降1例[J].工企医刊,2008,21(2):33.
- [4] Gamulescu MA, Schalke B, Schuierer G, et al. Optic neuritis with visual field defect--possible Ibuprofen-related toxicity[J]. *Ann Pharmacother*, 2006,40(3):571.
- [5] Ridder WH 3rd, Tomlinson A. Effect of ibuprofen on contrast sensitivity[J]. *Optom Vis Sci*, 1992,69(8):652.
- [6] Nicastro NJ. Visual disturbances associated with over-the-counter ibuprofen in three patients[J]. *Ann Ophthalmol*, 1989,21(12):447.
- [7] Hamburger HA, Beckman H, Thompson R. Visual evoked potentials and ibuprofen (Motrin) toxicity[J]. *Ann Ophthalmol*, 1984,16(4):328.
- [8] Collum LM, Bowen DI. Ocular side-effects of Ibuprofen [J]. *Br J Ophthalmol*, 1971,55(7):472.
- [9] 施桂英.非甾体抗炎药的肾毒性[J].药物不良反应杂志,2004(4):240.
- [10] Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology?[J]. *Sur Ophthalmol*, 1994,39(2):123.
- [11] Coulter DM, Clark DW. Disturbance of vision by COX-2 inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2004,3(6):607.
- [12] Hata Y, Clermont A, Yamauchi T, et al. Retinal expression, regulation, and functional bioactivity of prostacyclin-stimulating factor[J]. *Clin Invest*, 2000,106(4):541.
- [13] Weber A, Casini A, Heine A et al. Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition[J]. *J Med Chem*, 2004,47(3):550.
- [14] 郑琛.布洛芬致不良反应72例文献分析[J].海峡药学,2009,21(11):240.
- [15] 张娟,熊永山,王登峰,等.武汉市2010年5252例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):153.
- [16] 刘君,杜鸣.布洛芬胶囊药理毒理研究综述[J].黑龙江医药,2008,21(4):84.
- [17] de Vries F, Setakis E, van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010,70(3):429.
- [18] 健康报网.布洛芬致盲带来的警示[EB/OL].(2013-03-06)[2013-03-20]. <http://www.jkb.com.cn/htmlpage/35/352391.htm?docid=352391&cat=09B&sKeyWord=null>.

(收稿日期:2013-04-02 修回日期:2013-08-15)