

儿童使用布洛芬致不良反应 15 例回顾性分析

杨国瑛*, 阮淑芳(江门市第三人民医院, 广东 江门 529000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0727-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.18

摘要 目的:探讨儿童使用布洛芬致不良反应(ADR)的相关因素,为临床合理用药提供参考。方法:在中国知网(CNKI)检索 1986—2013 年文献报道的儿童使用布洛芬致 ADR 病例,就收集到的 15 例 ADR 的相关情况进行回顾性分析。结果:15 例 ADR 中,男性患儿 9 例(占 60.00%);所有患儿均为口服给药;ADR 大部分发生在首次给药后(占 73.33%),最快为首次服药后 2 min,最慢为服药后第 5 天;ADR 以皮肤及其附件损害最常见(占 30.43%);ADR 经停药并对症治疗后均好转或恢复。结论:布洛芬是一种相对较安全的解热镇痛药,但临床应用时应充分考虑儿童的生理、病理特点,并严格按照说明书使用,以避免 ADR 的发生。

关键词 布洛芬;儿童;不良反应;回顾性分析

Retrospective Analysis of 15 Cases of ADR Induced by Ibuprofen in Children

YANG Guo-ying, RUAN Shu-fang (Jiangmen Municipal Third People's Hospital, Guangdong Jiangmen 529000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the related factors of adverse drug reaction (ADR) induced by ibuprofen in children, and to provide reference for rational drug use in the clinic. **METHODS:** 15 cases of ibuprofen-induced ADR in children collected from CNKI during 1986 to 2013 were analyzed retrospectively. **RESULTS:** Of 15 ADR cases, male (9 cases) showed higher proportion (60.00%). All children were given medicine orally. Most ADR occurred after first medication (73.33%), in which the fastest ADR occurred 2 min after administration, and the slowest ADR occurred 5 days after medication. Organs or systems involved in ADR were lesion of skin and appendents (30.43%); ADR were cured after drug withdrawal or symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** Ibuprofen is a kind of safe drugs for analgesic-antipyretic, and physiology and pathology characteristics of children should be considered to use it strictly according to package inserts, in order to avoid ADR.

KEYWORDS Ibuprofen; Children; Adverse drug reaction; Retrospective analysis

布洛芬系非甾体抗炎药(NSAIDs),具有解热、镇痛及抗炎作用,临床用于治疗扭伤、劳损、肩周炎、类风湿性关节炎及骨关节炎等。近年来,随着临床的广泛应用,其不良反应(ADR)的报道日益增多。据报道,美国女孩萨曼莎因服用强生公司生产的儿童布洛芬制剂(Children's Motrin)后导致双目失明,且身上 90% 的皮肤被灼伤^[1]。由此,布洛芬的安全应用又引起了人们的关注。为了探究其 ADR 的发生规律,更好地开展 ADR 监测工作,笔者通过计算机检索网络数据库,对儿童使用布洛芬致 ADR 的文献进行了回顾性分析。

1 资料与方法

在中国知网(CNKI)中以“布洛芬”“儿童”“不良反应”为关键词,对 1986—2013 年国内医药期刊报道的儿童使用布洛芬致 ADR 病例进行检索并查阅原文。结果,共查阅到文献 9 篇^[2-10],涉及患儿 15 例。就患儿性别及年龄、原患疾病、给药情况、ADR 发生时间、ADR 累及器官/系统及临床表现、ADR 治疗及转归等方面情况进行统计和分析。

2 结果

2.1 性别和年龄

15 例 ADR 中,男性 9 例,女性 6 例;年龄最大的 14 岁,最小的 0.29 岁(3 个半月)。患儿年龄分布情况见表 1。

2.2 原患疾病

15 例 ADR 中,原患疾病为发热的有 13 例,其余 2 例为蛀

齿发炎,基本与说明书上所述适应证相符。

表 1 患儿年龄分布情况

Tab 1 Distribution of children's age

年龄段,岁	例数	比例,%
0.29~2	3	20.00
>2~8	10	66.67
>8~14	2	13.33

2.3 给药情况

15 例 ADR 均为口服途径给药。1 例用于 4 岁发热患儿,连续 4 d 内给药共 9 次,合计 40 ml;1 例用于 3 岁发热患儿,4 d 内口服总量达 1 800 mg(较医嘱量大 2 倍)。以上 2 例未按照药品说明书要求用药(说明书规定布洛芬用于解热连续用药不得超过 3 d)。其余 13 例用量均基本符合说明书规定。15 例 ADR 中存在联合用药的有 4 例,其中 2 例联用药物为板蓝根颗粒剂,1 例为注射用头孢拉定(3.0 g),1 例为注射用苯唑青霉素、注射用羧苄西林及炎琥宁注射液。

2.4 ADR 发生时间

15 例 ADR 中,服药后当天内发生 ADR 的有 11 例,均在服药后 6 h 内发生,占 73.33%。ADR 最快发生在首次服药后 2 min,最晚的发生在服药后第 5 天。

2.5 ADR 累及器官/系统及临床表现

15 例 ADR 主要累及血液系统、消化系统、泌尿系统、皮肤及其附件等。ADR 累及器官/系统及临床表现详见表 2(有些 ADR 同时累及多个器官/系统,故表中例次多于 ADR 例数)。

* 主管药师。研究方向:医院药学、临床药学。E-mail: jmgchc@126.com

表2 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	比例,%
五官	耳鸣(1)	1	4.35
呼吸系统	呼吸困难(1)	1	4.35
血液系统	白细胞、中性粒细胞减少(2)	2	8.70
消化系统	消化道出血(2)	2	8.70
全身性反应	苍白(1)、过敏性休克(1)	2	8.70
心血管系统	胸闷(1)、心动过速(2)	3	13.04
泌尿系统	血尿(5)	5	21.74
皮肤及其附件	瘙痒(1)、剥脱性皮炎(1)、皮疹(3)、多形性红斑(1)、血管神经性水肿(1)	7	30.43
合计		23	100.00

2.6 ADR治疗及转归

15例ADR经过停用药物并进行相应的对症治疗后,患儿情况均在1个月内好转或恢复。

3 讨论

布洛芬是世界卫生组织(WHO)推荐的可用于儿童的解热镇痛药之一。其颗粒剂、混悬液、口服液和栓剂均适用于儿童。

由表1可看出,布洛芬的ADR主要发生于8岁及以下的儿童,占有ADR病例的86.67%。年龄大于8岁的儿童发生ADR所占的比例相对较小。由于儿童生理上具有特异性,其机体组织中水的比例、水盐代谢、内分泌等均与成人有较大区别,加之其肝、肾功能尚未发育完善,对药物的代谢、排泄功能较成人差,因此儿童用药应更为谨慎。布洛芬说明书注明应慎用用于6个月以下的婴幼儿,可能与婴幼儿血浆蛋白水平低,对药物的结合率低,使体内游离药物浓度明显升高,易致ADR发生有关。但是本研究显示,仍有1例将该药用于3个半月的婴幼儿,致使过敏性休克的发生。

由表2可看出,布洛芬最常出现的ADR为皮肤及其附件损害,其原因可能与皮肤及其附件的ADR往往易于被患儿及其亲属观察到有关。其主要临床表现为瘙痒、皮疹、剥脱性皮炎、多形性红斑、血管神经性水肿等。此类过敏反应一般与给药剂量无关,而与患儿特异性体质及免疫机制有关;其次为泌尿系统损害,临床表现为血尿。其发生机制可能为布洛芬抑制了前列腺素的生物合成,导致肾血管收缩,肾血流量减少,使肾脏缺血,从而引起肾小管损伤,肾小球滤过率降低,进而导致急性肾功能衰竭。也有文献^[1]指出,患儿低血容量时使用布洛芬退热可增加发生肾功能损害的风险。本研究中消化系统损害有2例,均为消化道出血。布洛芬属NSAIDs,而消化系统损害是NSAIDs致ADR中最常见的,其发生机制主要有以下两方面^[2]:(1)对胃黏膜的直接损伤。绝大多数NSAIDs为弱有机酸,其溶液能直接损伤胃黏膜。另外,在胃腔低pH的情况下,弱酸类药物呈非离子状态,易通过亲脂性胃黏膜表面进入中性环境的胃黏膜细胞解离成离子型,而离子型药物不易跨膜,在细胞内聚集可导致细胞损伤。(2)减少前列腺素(PGs)合成。NSAIDs通过抑制环氧合酶(COX)活性,干扰花生四烯酸代谢,从而阻断PGs合成,进而抑制胃黏液分泌,减少黏液层厚度、降低黏液黏滞度、增加H⁺对黏膜的渗透力以及抑制黏膜分泌碳酸氢盐并减少黏膜表面的疏水性,导致胃黏膜损害。本研究中血液系统损害有2例,表现为白细胞、中性粒

细胞减少。其机制可能为布洛芬进入体内成为半抗原,与粒细胞蛋白结合后形成全抗原,在体内产生抗体。当再次用药时,大量粒细胞可被凝集破坏,而粒细胞减少程度与药物剂量无关。事实上,此2例患儿既往都服用过布洛芬退热。

15例ADR中,有2例明显为服药量过大所致。研究表明,布洛芬治疗儿童高热安全、有效、作用持续时间长,但应避免用药过量和过频^[3]。布洛芬混悬液说明书中注明,不宜长期或大量使用,用于止痛不得超过5d,用于解热不得超过3d。陈士昌等^[9]报道的2例中,其中一例用于解热的布洛芬混悬液使用天数达到了4d,且2例均为多次频繁使用布洛芬混悬液。

由于本研究只检索了CNKI一个数据库,可能会对结果的全面性有所影响。另外,鉴于部分文献未说明所用的口服剂型,本研究亦无法深入探讨剂型与ADR发生率的关系。综上所述,布洛芬治疗小儿发热,具有起效快、作用时间长等优点,是一种相对较安全的解热镇痛药,且布洛芬作为非处方药易于获得,但临床在应用该药时仍应充分考虑儿童的生理、病理特点,并严格按照说明书使用,力求做到合理用药,以减少ADR的发生。

参考文献

- [1] MORAN L. Girl who lost 90% of skin after allergic reaction to Children's Motrin wins \$63M verdict[EB/OL]. (2013-02-14)[2013-08-02]. <http://www.nydailynews.com/news/national/family-63m-verdict-motrin-maker-article-1.1263954>.
- [2] 沈才宏,章晓.布洛芬致全身剥脱性皮炎1例[J].西北药学杂志,2001,16(5):214.
- [3] 李雪青,刘丽英.口服布洛芬混悬液致血管神经性水肿1例[J].临床荟萃,2010,25(8):668.
- [4] 刘彩莲.美林滴剂致小儿过敏反应2例[J].中国水电医学,2007(6):357.
- [5] 陈士昌,李艳萍.布洛芬混悬液致粒细胞减少症2例[J].沈阳部队医药,2006,19(6):388.
- [6] 邹公民.布洛芬混悬液致消化道出血1例[J].中国药业,2006,15(14):57.
- [7] 张云玖,张仪.布洛芬所致上消化道出血1例[J].临床儿科杂志,1986(3):196.
- [8] 骆卫琴,高真.布洛芬致耳鸣和多形性红斑1例[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(1):84.
- [9] 姚冰,彭晓燕,陈明巧,等.布洛芬致过敏性休克1例[J].医药导报,2007,26(12):1518.
- [10] 董万春,曹菁.布洛芬致血尿5例观察[J].安庆医学,2001,22(5):270.
- [11] 万朝敏.中国0至5岁儿童病因不明的急性发热诊断处理指南(解读版):发热的处理[J].中国循证儿科杂志,2009,4(3):306.
- [12] 吴嘉媛,刘晓红.非甾体类抗炎药物相关胃肠道损害及其防治[J].中国实用内科杂志,2008,28(2):141.
- [13] 王立梅.儿童发热的常规处理及用药[J].中国社区医师:医学专业,2010,6(12):65.

(收稿日期:2013-09-05 修回日期:2014-01-06)