

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 08. 004

· 论 著 ·

1 例布洛芬混悬液致儿童重症多形红斑报道并布洛芬严重不良反应文献复习

刘云媛, 李娜, 唐秀能 (广西壮族自治区妇幼保健院, 南宁 530002)

[摘要]目的:探讨布洛芬混悬液与重症多形红斑的相关性,为布洛芬的安全使用提供参考。方法:分析 1 例布洛芬混悬液导致重症多形红斑的病例,并进行文献复习。结果:根据国家药品不良反应中心药品不良反应/事件关联性评价标准,布洛芬混悬液引起重症多形红斑的可能性较大。查阅文献,布洛芬引起的皮肤不良反应大多为轻型药疹,罕见重型药疹,也有布洛芬引起多形红斑、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、剥脱性皮炎、超敏反应综合征等严重皮肤不良反应的个案报道。结论:布洛芬临床应用广泛,耐受性好,但需警惕其严重皮肤不良反应。

[关键词]布洛芬;多形红斑;重型药疹;不良反应

[中图分类号]R969. 3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)08-0013-04

A Case of Severe Erythema Multiforme in Children Induced by Ibuprofen Suspension and Literature Review on Severe Adverse Drug Reactions Induced by Ibuprofen

Liu Yunyuan, Li Na, Tang Xiuneng (Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530002, China)

[Abstract]Objective: To investigate the correlation between ibuprofen suspension and severe erythema multiforme, so as to provide reference for the safe use of ibuprofen. Methods: One case of severe erythema multiforme induced by ibuprofen suspension was analyzed and the literature was reviewed. Results: According to adverse drug reaction/event correlation evaluation criteria from National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, severe erythema multiforme induced by ibuprofen suspension had higher probability. After literature review, most skin adverse drug reactions induced by ibuprofen were mild drug eruptions, and severe drug eruptions were rare. There were also individual reports of severe skin adverse drug reactions induced by ibuprofen, such as erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermolysis bullosa, exfoliative dermatitis, and hypersensitivity syndrome. Conclusion: Ibuprofen is widely used clinically and well tolerated, yet caution is needed for its severe skin adverse drug reactions.

[Keywords]ibuprofen; erythema multiforme; severe drug eruption; adverse drug reactions

布洛芬属于非甾体抗炎药物,临床主要用于解热、镇痛、抗炎。布洛芬是世界卫生组织、美国食品药品监督管理局(FDA)唯一共同推荐的儿童退烧药,1984 年美国批准布洛芬的非处方制剂,使得布洛芬的应用越来越广泛^[1]。布洛芬耐受性良好,副作用小,一般为轻度肠胃不适,偶有皮疹和耳鸣、头痛及转氨酶升高,罕见严重药物不良反应。现报道 1 例布洛芬混悬液致儿童重症多形红斑,并进行文献复习。

1 病例资料

患儿,男,3 岁 2 个月,于 2021 年 9 月 23 日无明显诱因出现发热,热峰 39.0℃,家长自行予布洛芬混悬液(30 mL:0.6 g,上海强生制药有限公司)4 mL 口服,服用后出现额部皮疹,皮疹渐增多,于 2021 年 9 月 26 日收入我院。入院查体:体温 39.0℃,额面部、双侧面颊部、颈部可见密集的红斑、水疱、丘疹,部分呈靶样损害,部分水疱已破溃。双侧眼睑、口唇黏膜可见糜烂红斑基础上的痂皮覆着,少许脓性分泌物。阴茎处见糜烂红斑、结痂。胸部、背部、双下肢、手足见散在黄豆大小的丘疹

疹、结痂。见图 1。



图 1 服用布洛芬混悬液后 6 d 额面部、颈部照片

皮肤科会诊,诊断“重症多形红斑”,予甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg,q12h 静脉滴注抗炎,西替利嗪口服溶液、地氯雷他定干混悬剂抗过敏,洛美沙星滴眼液、阿昔洛

韦滴眼液滴眼,碳酸氢钠注射液洗口腔,夫西地酸乳膏、糠酸莫米松乳膏外用涂皮肤。2021 年 9 月 26 日查血常规:白细胞 $7.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 77.1%,C 反应蛋白 20.02 mg/L,降钙素原 1.84 ng/mL,给予哌拉西林钠/他唑巴坦钠 112.5 mg/kg, q8h 抗感染治疗。2021 年 9 月 27 日患儿体温降至正常,查肺炎支原体抗体阳性,滴度 1:40。2021 年 9 月 28 日患儿无新增皮疹。2021 年 9 月 30 日复查血常规,感染指标降至正常。2021 年 10 月 4 日甲泼尼龙琥珀酸钠逐渐减量。2021 年 10 月 11 日患儿皮疹大部分结痂脱落,口唇黏膜稍皲裂、糜烂,表面覆盖黑色痂皮,予醋酸泼尼松片 2.5 mg, po, tid, 连用 3 d 带药出院。见图 2。2021 年 10 月 22 日电话回访,家长述患儿皮疹基本消退,口唇少量黑色痂皮未脱落。



图 2 停用布洛芬混悬液后 14 d 额面部、颈部照片

2 文献复习

布洛芬混悬液适用于儿童普通感冒或流行性感引起的发热,也可用于缓解儿童轻至中度疼痛,如头痛、关节痛、偏头痛、牙痛、肌肉痛、神经痛。说明书记载,少数患儿可出现恶心、呕吐、胃烧灼感或轻度消化不良、胃肠道溃疡及出血、转氨酶升高、头痛、头晕、耳鸣、视力模糊、精神紧张、嗜睡、下肢水肿或体质量骤增。罕见皮疹、过敏性肾炎、膀胱炎、肾病综合征、肾乳头坏死或肾功能衰竭、支气管痉挛。如出现过敏症状,可能包括荨麻疹,面部肿胀、哮喘(喘鸣)、休克、皮肤发红、皮疹或水疱,严重的皮肤不良反应还包括多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死溶解症(TEN)。

查阅布洛芬引起皮肤方面不良反应文献,路长飞等^[1]对 2012 年山东省药品不良反应监测系统收集的 1 870 例次布洛芬不良反应监测数据进行分析,发现布洛芬引起皮肤及其附件损害 129 例次,占 6.90%,均为皮疹、瘙痒、荨麻疹等轻型药疹。许顺贵^[2]收集 2000—2018 年武警北京总队医院儿童使用布洛芬发生不良反

应报告 151 例次,发现布洛芬引起皮肤及其附件损害 34 例次,占 22.52%,均为轻型药疹。

查阅中国知网、万方、PubMed 等数据库相关文献,布洛芬引起重型药疹报道较少且均为个案。张艳等^[3]报道了 1 例 82 岁女性患者,因烫伤后疼痛,自行口服布洛芬缓释胶囊(芬必得)1 粒,第 2 天出现重症多形红斑,予糖皮质激素治疗后好转。骆卫琴等^[4]报道了 1 例 8 岁男性患儿,因发热予布洛芬混悬液(上海强生公司,批号 070524149)8 mL 口服,给药 20 min 后出现耳鸣、胸闷、面色苍白、多形红斑,予糖皮质激素、葡萄糖酸钙治疗后好转。Desai N C 等^[5]报道了 1 例 20 岁女性患者,因痛经连续口服布洛芬 3 d 后出现多形红斑,局部外用糖皮质激素软膏后好转。Alonso-Llamazares A 等^[6]报道了 1 例 32 岁女性患者,口服布洛芬(600 mg, q12h)1 周后出现多形红斑。韩健等^[7]、舒春梅等^[8]、马立娟等^[9]、Neuman M 等^[10]、Elkrief L 等^[11]、Angadi S S 等^[12]分别报道了 1 例 34 岁、15 岁、21 岁、7 岁、37 岁女性及 1 例 22 岁男性患者,因发热或者疼痛口服布洛芬后出现 SJS,使用糖皮质激素、人免疫球蛋白及对症支持治疗后好转。杜玉娟等^[13]报道了 1 例 6 岁女性患儿,因发热在家中自行口服布洛芬颗粒(石药集团欧意药业有限公司)0.1 g, qid, 2 d 后躯干部出现皮疹,迅速蔓延全身,口唇出现破溃、糜烂,全身疱疹出现部分破溃、表皮脱落,形成糜烂面,诊断为 TEN,予糖皮质激素、人免疫球蛋白治疗后好转。沈才宏等^[14]报道了 1 例 14 岁女性患儿因牙疼自行口服布洛芬缓释胶囊(芬必得,天津中美史克制药有限公司,批号 00090742)300 mg, bid, 第 2 天出现颈部以下瘙痒,继而出现全身剥脱性皮炎,予糖皮质激素、葡萄糖酸钙、抗过敏治疗后好转。张金巧等^[15]报道了 1 例 68 岁男性患者,因膝关节疼痛,口服布洛芬 2 个月后出现剥脱性皮炎伴重症再生障碍性贫血,伴呼吸窘迫综合征,患者经济条件有限,家属拒绝呼吸机支持治疗,因呼吸衰竭抢救无效死亡。潘廷猛等^[16]报道了 1 例 63 岁男性患者,因发热自行口服布洛芬混悬液 10 mL, 30 min 后出现超敏反应综合征,予糖皮质激素及对症支持治疗后好转。叶春香等^[17]报道了 1 例 5 月龄男性患儿,因发热口服布洛芬混悬液,发生药物超敏反应并毛细血管渗漏综合征,予糖皮质激素、抗过敏治疗后好转。

3 讨论

3.1 重症多形红斑与布洛芬混悬液的相关性

多形红斑是一种急性、自限性、免疫介导的疾病,主要诱因包括感染和药物,感染以单纯疱疹病毒及肺炎支原体较常见,儿童多形红斑还需考虑疫苗等诱因^[18]。多形红斑发病机制主要包括直接的细胞毒性或通过 Fas 配体、颗粒酶、穿孔素、粒溶素等可溶性介质的作用而形成。轻型多形红斑可见四肢皮肤的靶形病损,没有或仅有 1 个部位黏膜受损,重型具有 2 个及以上部位的黏膜病损^[19]。多形红斑的诊断主要依据临床表现,本例患儿出现全身皮疹,皮疹呈靶样损害,累及眼睑、口唇、阴茎

等多部位黏膜,诊断重症多形红斑明确。

布洛芬混悬液与重症多形红斑的关联性评价:(1)患儿因发热,家长自行予布洛芬混悬液口服,服用后不久出现皮疹,渐增多,呈靶样损害,逐渐累及全身皮肤、眼睑、口唇、阴茎黏膜。患儿重症多形红斑的发生与服用布洛芬混悬液具有合理的时间关联性;(2)说明书提及布洛芬可引起严重的多形红斑,亦有布洛芬引起重症多形红斑的文献报道;(3)该患儿停用布洛芬,予糖皮质激素、抗组胺药物及对症支持治疗后皮疹好转;(4)未再次使用怀疑药品;(5)患儿近期无疫苗接种史,无咳嗽,肺炎支原体抗体滴度 1:40,无合并用药,基本排除身体相关疾病的影响。采用国家药品不良反应中心药品不良反应/事件关联性评价标准,对布洛芬混悬液与重症多形红斑的因果关系进行评价,评价结果为“很可能”。

3.2 多形红斑的处理

出现多形红斑应积极寻找可能的病因并尽可能去除。单纯疱疹病毒引起的多形红斑可选用阿昔洛韦抗病毒治疗,肺炎支原体相关的多形红斑可考虑选用大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类药物治疗,需注意儿童用药禁忌。高度怀疑药物诱发的多形红斑,首要措施是停止使用可疑药物,并避免再次接触同一药物或化学结构类似可能产生交叉反应的药物^[20]。轻型患儿可给予抗组胺药物、钙剂及对症支持治疗。重型患儿,可考虑使用糖皮质激素、丙种球蛋白^[21]。本例患儿怀疑布洛芬混悬液引起的重症多形红斑,予糖皮质激素、抗组胺药物及对症支持治疗后好转出院,26 d 后电话回访,皮疹基本消退。

3.3 布洛芬引起的严重不良反应文献分析

查阅国内外文献,布洛芬引起的不良反应大多较轻微,皮肤及其附件损害以皮疹、瘙痒、荨麻疹为主,对患者影响较小。布洛芬引起的重症药疹均为个例报道,国内报道了 10 例,国外 5 例。案例报道最早为 2001 年,患者在未服用其他药物的情况下,因痛经口服布洛芬缓释胶囊,第 2 天出现全身剥脱性皮炎^[14]。15 例布洛芬引起的重症药疹中 SJS 6 例、多形红斑 4 例、剥脱性皮炎 2 例、超敏反应综合征 2 例、TEN 1 例。成人 9 例、青少年 2 例、儿童 4 例,年龄跨度较大,5 个月~82 岁。大部分患者服用布洛芬 2~3 d 后出现皮疹,反应最快者为用药后 20 min,亦有迟发型不良反应的报道,口服布洛芬 2 个月后发现剥脱性皮炎。报道的重型药疹进展迅速,蔓延全身,大多伴瘙痒,部分患者可出现水疱伴疼痛,或皮肤大面积剥脱伴感染。国外报道的 1 例布洛芬引起严重 SJS 合并 TEN,皮肤剥脱面积大于全身体表面积 50%,伴金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌感染^[12]。布洛芬引起的重型药疹累及的黏膜部位常见于眼、口唇、生殖器,与本案例相似。治疗及转归方面,对于无合并并发症的案例,予停药,糖皮质激素、丙种球蛋白、抗组胺药物及对症支持治疗后 1~2 周好转,亦有案例出院 3 个月随访,仍有皮肤色素沉着、畏光等表现。布洛芬引起的重型

药疹合并并发症者,往往病情较重,国内报道了 1 例布洛芬导致剥脱性皮炎合并重症再生障碍性贫血,患者最终因呼吸衰竭抢救无效死亡^[15]。

布洛芬耐受性好,不良反应少,临床应用广泛,容易忽略其严重药品不良反应。本文报道了 1 例布洛芬混悬液导致儿童重症多形红斑的病例,并对布洛芬引起严重药疹的文献进行复习,旨在提醒临床应用布洛芬时需警惕其严重皮肤不良反应,并提出几点建议供临床参考:(1)布洛芬口服制剂为甲类非处方药(OTC)药品,尽管安全性高,仍建议患者在医师或药师指导下购买使用。国内报道了 10 例布洛芬引起的严重药疹,其中 7 例为患者自行服用布洛芬引起。(2)医护人员应熟知布洛芬严重药品不良反应,避免误诊,延误病情。报道的 15 例重型药疹中误诊 2 例,1 例误诊为“水痘”,予阿昔洛韦治疗;1 例误诊为“病毒疹”,予抗病毒药物治疗。(3)对于曾经使用布洛芬无过敏史患者,仍需警惕其严重药疹。国内报道 1 例 8 岁患儿,曾因发热多次口服布洛芬无过敏症状,在口服布洛芬混悬液 20 min 后出现多形红斑^[4]。(4)警惕迟发型不良反应。有口服布洛芬 2 个月后发现剥脱性皮炎的报道^[15]。

参考文献:

- [1] 路长飞, 田月洁, 谢彦军, 等. 布洛芬口服制剂致不良反应/事件监测数据分析[J]. 药学研究, 2013, 32(10): 618-620.
- [2] 许顺贵. 我院 105 例儿童布洛芬不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(3): 164-167.
- [3] 张艳, 苏静. 布洛芬缓释胶囊致重症多形红斑型药疹 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(6): 528.
- [4] 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, 2009, 26(1): 84.
- [5] DESAI N C, ENGLISH J C. Erythema multiforme minor after ibuprofen use for menstrual pain [J]. Journal of pediatric and adolescent gynecology, 2013, 26(1): 65-68.
- [6] ALONSO-ILAMAZARES A, BEITIA-MAZUECOS J M, CARDENAS-CONTRERAS R, et al. Ibuprofen-induced exudative erythema multiforme after 1 week of continued therapy following oral challenge [J]. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2012, 22(5): 376-377.
- [7] 韩健, 张莉芸, 张改连, 等. 布洛芬缓释胶囊致 Stevens-Johnson 综合征[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(5): 389-390.
- [8] 舒春梅, 王忠永, 李媛, 等. 布洛芬缓释胶囊致 Stevens-Johnson 综合征 1 例[J]. 滨州医学院学报, 2020, 43(2): 159-160.
- [9] 马立娟, 刘晓雨, 刘毅钧, 等. Stevens-Johnson 综合征合并弥漫性血管内凝血一例[J]. 天津医药, 2011, 39(1): 94-95.
- [10] NEUMAN M, NICAR M. Apoptosis in ibuprofen-induced Stevens-Johnson syndrome [J]. Journal of laboratory and clinical medicine, 2007, 149(5): 254-259.
- [11] ELKRIEF L, CHRYSSOSTALIS A, MOACHON L, et al. Hépatite cholestatique sévère associée à un syndrome de Stevens-Johnson après la prise d'ibuprofène [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2007, 31(11): 1043-1045.
- [12] ANGADI S S, KARN A. Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis in Nepal [J]. Asia Pac Allergy, 2016, 6(1): 70-73.

- [13] 杜玉娟, 赵慧, 杨宏昕. 布洛芬致儿童中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 569-571.
- [14] 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.
- [15] 张金巧, 王金铠, 杨学农. 布洛芬导致剥脱性皮炎伴重症再生障碍性贫血 1 例[J]. 临床荟萃, 2005, 20(10): 547.
- [16] 潘廷猛, 王鑫, 陈雪路, 等. 布洛芬混悬液致药物过敏反应综合征 1 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(4): 292-294.
- [17] 叶春香, 杨菊丽, 秦芳芳, 等. 1 例布洛芬所致药物过敏反应并发毛细血管渗漏患儿的护理[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(21): 158-159.
- [18] ZOGHAIB S, KECHICHIAN E, SOUAID K, et al. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: a systematic review [J]. Journal of the American academy of dermatology, 2019, 81(3): 813-822.
- [19] 魏田力, 王毓新, 侯安存. 多形性红斑的诊断与治疗进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24): 2683-2686.
- [20] LERCH M, MAINETTI C, TERZIROLI B, et al. Current perspectives on erythema multiforme [J]. Clinical reviews in allergy & immunology, 2018, 54(1): 177-184.
- [21] 李冉, 任立红. 儿童渗出性多形性红斑的诊治进展[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(10): 722-724.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-12-28 修回日期:2022-02-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2023.08.005

• 论著 •

儿童中成药非处方药说明书信息调查分析

王馨, 孙燕燕 (天津市儿童医院, 天津 300134)

[摘要]目的:分析儿童中成药非处方药(OTC)说明书信息情况,以提高儿童合理用药水平,促进中成药说明书规范化。方法:收集 186 种儿童用中成药 OTC 的 1 441 份流通药品说明书,对儿童不良反应、用药禁忌、注意事项、药物相互作用等进行调查分析,并与国家药品监督管理局(NMPA)发布的范本说明书进行比较,重点关注缺项、不明确和差异内容。结果:1 441 份说明书中,不良反应、用药禁忌、注意事项、药物相互作用的缺项和不明确内容总占比分别为 94.1%、85.9%、16.6%、95.0%。86 种流通药品说明书与范本说明书存在差异,差异率为 47.0%。结论:目前儿童中成药 OTC 说明书内容不完善,缺项、表述不明确与范本比较存在差异的现象较严重,相关部门应督促申报企业对不规范药品说明书进一步修订完善,为临床合理用药提供可靠的法定依据。

[关键词]儿童;中成药;非处方药;药品说明书

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)08-0016-04

Investigation on Information of Over-The-Counter Drug Instructions of Chinese Patent Medicines for Children

Wang Xin, Sun Yanyan (Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

[Abstract]Objective: To analyze the information of over-the-counter drug (OTC) instructions of Chinese patent medicines in children, so as to improve the level of rational drug use in children and promote the standardization of drug instructions of Chinese patent medicines. **Methods:** Totally 1,441 instructions of 186 kinds of OTC Chinese patent medicines for children were collected, and adverse drug reactions, drug contraindications, precautions and drug interactions in children were investigated and analyzed. The sample instructions issued by the National Medical Products Administration (NMPA) was compared with OTC instructions of Chinese patent medicines, focusing on the missing items, unclear and different contents. **Results:** Of the 1,441 instructions, the total proportion of adverse drug reactions, drug contraindications, precautions, missing items and unclear contents of drug interactions were 94.1%, 85.9%, 16.6% and 95.0%, respectively. There were differences between the instructions of 86 kinds of circulating drugs and the sample instruction, the difference rate was 47.0%. **Conclusion:** At present, the content of OTC instructions of Chinese patent medicines for children is not complete, and the phenomenon of missing items and unclear expression is serious. Relevant departments should urge the declaration of enterprises to further improve the specification of non-standard drug instructions, so as to provide reliable legal basis for the clinical rational drug use.

[Keywords]children; Chinese patent medicines; over-the-counter drug; drug instructions

国家统计局第七次人口普查数据显示,2020 年我国 0~14 岁儿童人口数为 2.53 亿,占总人口的 17.95%,与

2010 年比较上升 1.35%^[1]。2021 年 5 月 31 日中共中央政治局召开会议并指出,为进一步优化生育政策,实施

作者简介:王馨(1992.05-),女,硕士,药师,主要从事医院药学工作,E-mail:Wangxin920508@163.com。

通信作者:孙燕燕(1967.05-),女,硕士,主任药师,主要从事药理学管理研究,E-mail:syytjcn@sina.com。