

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.013>

布洛芬药贴对健康人群皮肤的刺激性

周发琼, 雷淑英

(恩施州中心医院皮肤科, 湖北 恩施 445000)

[摘要] **目的:** 评估布洛芬药贴涂抹对皮肤的刺激性和接触过敏性。**方法:** 研究分为两个阶段完成: 一阶段评估累计药贴对皮肤的刺激性; 二阶段判断药贴的接触敏感性(过敏)。一阶段干预: 符合条件的210例正常成年人(≥ 18 岁)以随机方式在背部的左侧和右侧分别使用布洛芬药贴和安慰剂药贴。受试者分别在第1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19天接受上述药物的涂抹处理, 在第22天时将皮肤上的贴剂全部清除, 并在每次干预时对药物的皮肤刺激性进行评分(0~7分, 0分为无刺激性, 7分为强刺激性)。随后进入为期2周的药物洗脱期, 在第36天时再次给予药贴处理, 并维持48 h, 记录第38, 39, 40天发生的不良反应事件。**结果:** 一阶段布洛芬治疗的平均累计刺激评分显著低于安慰剂组(0.32:1.23)。布洛芬组发生3起(1.4%)3级及以上的皮肤过敏反应, 低于安慰剂组27起(12.7%)。二阶段干预中, 布洛芬组出现12起(6.2%)比一阶段更强烈的皮肤反应, 而在安慰剂组中这一数据为4(2.2%); 此外, 布洛芬组发生1例2级以上皮肤过敏反应, 安慰剂组发生2例。**结论:** 布洛芬贴剂的皮肤刺激性和敏感性都在可接受的范围内。

[关键词] 布洛芬; 刺激性; 敏感性; 疼痛; 膏药; 安慰剂

Skin irritation of ibuprofen on healthy people

ZHOU Faqiong, LEI Shuying

(Department of Dermatology, Enshi Central Hospital, Enshi Hubei 445000, China)

Abstract **Objective:** To assess the irritation and sensitization potential of ibuprofen medication. **Methods:** This study had two stages. Stage 1 was to evaluate the irritant potential of continuous application of the plaster, and the challenge phase to assess contact sensitivity (allergy). The cumulative irritancy potential was evaluated using an adaptation of the Shelanski method. Healthy adults (≥ 18 years of age) ($n=210$) were treated simultaneously with one ibuprofen medicated and one placebo plaster applied in a randomized fashion to either the left or right side of the lower back. During the stage 1, plasters were applied on Days 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, and 19 and the final plaster removed on Day 22. At each scheduled visit plasters and applications sites were assessed for degree of adhesion and skin irritation (score of 0=no irritation to 7=strong reaction spreading beyond test sites), respectively. The stage 2 followed a two-week washout period. A plaster was applied on Day 36 for 48 hours and assessment occurred on Days 38, 39, and 40. **Results:** The mean cumulative irritation score during the stage 1 was lower for the ibuprofen medicated plaster than the placebo plaster (0.32 vs 1.23, respectively). Three (1.4%) subjects experience a dermal

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-25

通信作者 (Corresponding author): 雷淑英, Email: leishuyingpifu@163.com

reaction of grade ≥ 3 for the ibuprofen medicated plaster compared with 27 (12.7%) for the placebo plaster. Following stage 2, 12 subjects (6.2%) with the ibuprofen medicated plaster and four (2.2%) with the placebo plaster had skin reaction of assessment grade higher than that in stage 1. One subject for the ibuprofen and two for the placebo plaster had reactions with grade >2 . **Conclusion:** The findings indicate that the both the irritancy and contact sensitization of the ibuprofen medicated plaster is acceptable.

Keywords ibuprofen; irritant; sensitization; pain; plaster; placebo

布洛芬是一种非甾体抗炎药物, 具有抗炎止痛的作用, 广泛用于类风湿性关节炎和强直性脊柱炎等疾病^[1-2]。布洛芬抑制环氧合酶活性, 减少前列腺素合成, 从而达到止痛的目的^[3]。而且布洛芬为非处方药物, 较易获取^[4-5]。

布洛芬最常见于口服给药, 容易引起胃肠道不良反应、肾功能损伤以及凝血功能障碍^[6]。为了避免全身给药造成的不良反应, 目前研发了可局部用药的布洛芬乳膏、胶剂、贴剂等^[7]。研究^[8-9]证实: 口服非甾体药物的胃肠道不良反应发生率为15%, 而使用胶剂剂型胃肠道不良反应 $<1\%$ 。非甾体胶剂剂型的最常见不良反应为接触部位皮肤过敏, 由于胶剂需要每天3次上药, 较繁琐, 使用上有一定受限。

布洛芬药贴目前已经为使用广泛的非处方药物。一方面布洛芬药贴每天使用一次, 较胶剂剂型更容易被接受, 另一方面药物代谢动力学研究^[10]发现: 布洛芬药贴的全身药物吸收率显著低于常规口服给药, 并且24 h的血药水平与治疗治疗缓解期推荐药物浓度一致。还有研究证实布洛芬药贴可显著降低肌肉骨骼的钝性疼痛。但是目前尚缺乏关于布洛芬贴剂对皮肤的刺激性研究。因此本研究对布洛芬贴剂对皮肤的刺激性和敏感性进行评估, 以期为临床用药提供指导意见。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入标准: 健康成年人, ≥ 18 岁, 无合并疾病, 无既往皮肤疾病, 无皮肤破损, 并签署实验知情同意书。且此次研究获得恩施州中心医院医学伦理审批。

排除标准: 既往精神病史; 吸毒, 酗酒史; 对实验药物过敏史; 正在使用非甾体抗炎药; 中途要求中断实验者。

1.2 方法

1.2.1 实验设计

本实验分两个阶段完成。

一阶段: 受试者分别在第1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19天接受布洛芬或安慰剂贴剂处理, 在第22天时将皮肤上的膏药全部清除, 并在每次干预时对药物的皮肤刺激性进行评分(0~7分, 0分为无刺激性, 7分为强刺激性)。

洗脱期: 随后进入为期2周的药物洗脱期。本时期无特殊处理。

二阶段: 在第36天时再次给予药贴处理, 并维持48 h, 第38天撕下, 记录第38, 39, 40天皮肤刺激评分。

记录受试对象在实验过程中发生的不良反应, 并对其严重程度进行分级(轻, 中, 重度)。

1.2.2 药物处理方式

随机在受试者后背左右侧中间部位涂抹布洛芬或安慰剂药贴, 确保药贴和皮肤充分接触, 即一侧贴布洛芬, 另一侧贴安慰剂。两组药贴的大小一致。一阶段过程中, 每一次上药都需保持与上一次相同的部位, 相同药贴。

经过2周洗脱期后, 第36天敷药部位为同侧前臂外侧中间位置, 敷药时间为48 h。

1.3 刺激评分

第1天敷用药贴后, 第3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 38天时拿下药贴, 记录受试者药贴刺激性评分。评分分为0~7分, 0分为无刺激性; 1分出现极小红斑; 2分为红斑显著, 微水肿, 极小丘疹; 3分为红斑, 丘疹; 4分为水肿明显; 5分为红斑, 水肿, 丘疹显著; 6分为疱疹; 7分为强烈皮肤刺激反应。从0到7分皮肤刺激性依次递增。第39, 40天受试皮肤并无药贴覆盖, 仍以上述标准评估受试者的皮肤刺激性。

1.4 药物敏感性评价

二阶段中, 如果皮肤反应较前期更重或者皮肤

刺激性逐渐增强, 提示该药贴可能引起接触过敏。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料使用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 并采用 t 检验分析组间差异, $\alpha=0.05$, 即 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入人员基本信息

本研究共招募到211例健康成年志愿者参加本实验, 并签署知情同意书, 有1例因为正在外用糖皮质激素故放弃本研究。有210例符合纳入标准, 女168例(80%), 年龄(38.6 ± 14.1)岁。

在一阶段干预中由于皮肤过敏反应, 布洛芬组有6例中断实验, 安慰剂组6例中断实验(图1); 药物洗脱期7例失去联系或主动要求中断实验, 2例由于严重皮肤不良反应中断实验; 二阶段干预中由于皮肤过敏反应, 布洛芬组1人中断实验, 安慰剂组11例中断实验。最终布洛芬组有194例, 安慰剂组184例完成了全部实验。

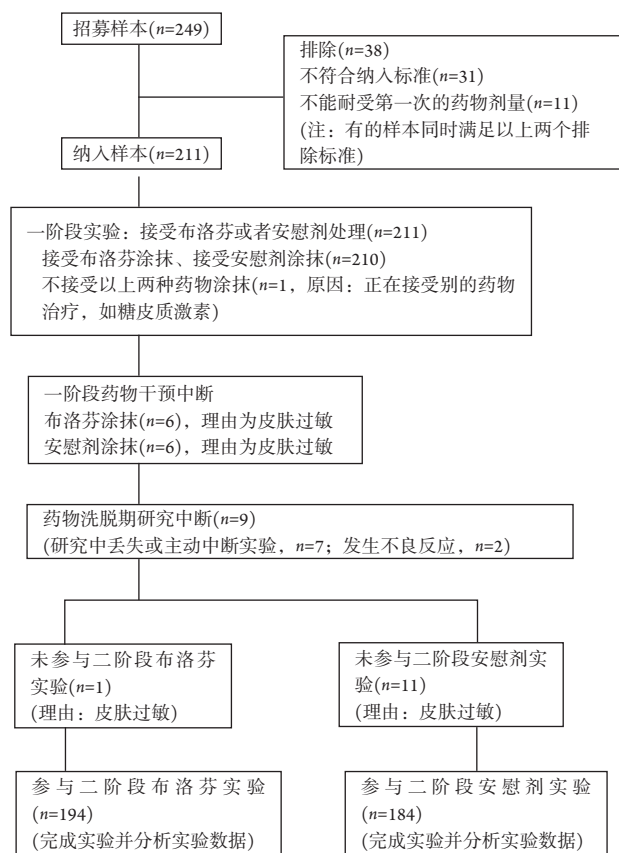


图1 实验流程图

Figure 1 Flow chart of experiment

2.2 实验一阶段和二阶段的皮肤刺激性评分分析

在一阶段干预中, 安慰剂组皮肤刺激性评分显著高于布洛芬组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图2)。第3~22天的每次评估分数均无显著变化: 安慰剂组和布洛芬组第3天平均得分分别为1.0和0.29, 第22天评分分别为1.38和0.42。

二阶段干预中, 第38, 39, 40天的刺激性评分都显著低于一阶段的数值(图2)。而且两组的刺激性评分均随着时间的延长逐渐降低。安慰剂组和布洛芬组在一阶段的平均刺激性评分分别为1.23和0.32。二阶段安慰剂组和布洛芬组平均评分为0.36和0.14。此外, 布洛芬组每天表现为无任何皮肤刺激性的人数也显著高于安慰剂组。如第22天时, 布洛芬组70.3%表现为无任何皮肤刺激感受, 而安慰剂组32%表现为无刺激。

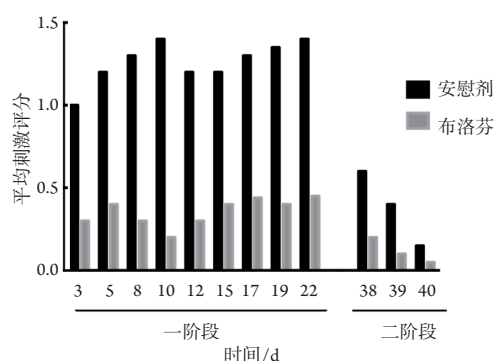


图2 安慰剂组和布洛芬组患者的皮肤平均刺激评分

Figure 2 Average skin irritation score in placebo group and ibuprofen group

第38天将药贴清除, 并依次对第38, 39, 40天的皮肤刺激进行评分。第38天, 共16例刺激评分高于一阶段记录的最高级, 其中布洛芬组12例(6.2%), 安慰剂组4例(2.2%)。大多数受试者的评估分仅比一阶段记录的最高级高一个等级(例如, 一阶段记录最高级为0级, 则二阶段评估为1级)。这说明布洛芬的药物致敏的风险性较低。

第39天, 9例评分高于一阶段的刺激值, 其中布洛芬组7例(3.6%), 安慰剂组2例(1.1%)。

第40天, 4例评分高于一阶段的刺激值, 均在布洛芬组(2.1%)。

2.3 不良反应

本研究共记录了198例不良反应事件, 其中64%受试人群不止发生1起不良反应。记录最多的不良反应为上呼吸道感染($n=59$)和头痛($n=36$)。

绝大多数的不良反应(98.0%; 194/198)划分等级为轻度, 大部分的不良反应(77.8%; 154/198)与本研究采取的治疗无关。有5起不良反应与布洛芬干预有关, 29起与安慰剂干预有关。10起与干预相关的不良反应事件无法确定是布洛芬还是安慰剂引起。布洛芬和安慰剂干预最常引起的不良反应是皮肤过敏($n=33$, 表1)。

表1 实验过程中出现的不良反应的归纳

Table 1 Summary of adverse reactions occurring during the experiment

| 不良反应 | 发生次数 | 严重程度 | 与干预治疗的相关性 |
|-------------------|------|------|-----------|
| 皮肤过敏(≥ 3 级) | 33 | 轻 | 确定相关 |
| 口腔溃疡 | 2 | 轻 | 可能相关 |
| 涂药处瘙痒 | 1 | 轻 | 确定相关 |
| 恶心 | 1 | 中 | 可能相关 |
| 躯干丘疹 | 1 | 轻 | 很可能相关 |
| 右腿斑丘疹 | 1 | 轻 | 可能相关 |
| 手臂, 腿, 头痛痒 | 1 | 轻 | 可能相关 |
| 胃灼热感 | 1 | 轻 | 可能相关 |
| 嘴唇干燥 | 1 | 轻 | 可能相关 |
| 偏头痛 | 1 | 轻 | 可能相关 |
| 口苦 | 1 | 轻 | 可能相关 |

有2例在药物洗脱期发生了严重的不良反应: 1例在洗脱期第1天躯干出现大量皮疹, 因此未参加二阶段实验, 考虑该症状可能与药物干预有关; 另1例发生了严重的手臂肌腱断裂, 考虑与本研究无关。

3 讨论

本研究主要分两个阶段进行, 一阶段评估药物的皮肤刺激性, 二阶段评估药物的致敏性。一阶段布洛芬的平均刺激评分显著低于安慰剂组。一阶段中布洛芬组有3例(1.4%)发生3分以上的皮肤反应, 安慰剂组有27例(12.7%)。二阶段中布洛芬组有12例(6.2%), 安慰剂组4例(2.2%)发生了高于一阶段的皮肤反应。这说明两种药贴接触致敏性较低。布洛芬组较安慰剂组相比刺激评分更低, 说明布洛芬能降低皮肤刺激性。这与Maganji等^[11]

的研究结果相似。

布洛芬和安慰剂贴剂的最常见不良反应为皮肤过敏($n=33$), 这与其他类似药物贴剂^[12]研究结果一致, 均表现为药贴接触部位搔痒、灼热感、疼痛、红斑、水肿等。

本研究观察到布洛芬贴剂具有极低的药物接触致敏性, 这与Gniazdowska等^[13]结果接近。该研究招募371例受试人群, 分别给予不同的非甾体类药物处理, 包括阿斯匹林、丁苯羟酸、双氯芬酸钠、依托芬那酯、联苯乙酸、氟芬那酸、布洛芬、吲哚美辛及吡罗昔康。结果发现有17例发生迟发过敏反应: 其中12例(3.2%)接受丁苯羟酸治疗, 2例(0.05%)接受依托芬那酯治疗, 2例(0.5%)接受吲哚美辛治疗, 1例(0.3%)接受氟芬那酸治疗。布洛芬组未发生迟发过敏反应。因此布洛芬贴剂被认为是比较安全的药物贴剂。

本研究发现: 布洛芬和安慰剂药贴的皮肤刺激性和接触致敏性都在可接受的范围, 而且布洛芬组比安慰剂组药物刺激性更低, 这说明布洛芬可能具有降低皮肤刺激性的作用。而且安慰剂组受试者停药率高于布洛芬组。本研究证实布洛芬贴剂对皮肤刺激性小, 接触致敏性低, 是治疗成人局部疼痛性疾病的良好选择用药。

参考文献

1. Yong CS, Oh YK, Jung SH, et al. Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol[J]. Eur J Pharm Sci, 2004, 23(4/5): 347-353.
2. Newa M, Bhandari KH, Li DX, et al. Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188[J]. Int J Pharm, 2007, 343(1): 228-237.
3. Whitefield M, O'Kane CJ, Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study[J]. J Clin Pharm Ther, 2002, 27(6): 409-417.
4. Thomas T, Mottram D, Waldock C. Advising patients on prevention and management of sporting injuries in the pharmacy[J]. The Pharmaceutical Journal, 2016, 297(7892): 1-11.
5. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen[J]. Oman Med J, 2010, 25(3): 155-166.
6. Patel A, Bell M, O'Connor C, et al. Delivery of ibuprofen to the skin[J]. Int J Pharm, 2013, 457(1): 9-13.
7. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review[J]. Ann

- Pharmacother, 2010, 44(3): 489-506.
8. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison[J]. *Drugs*, 2000, 60(3): 555-574.
 9. Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis[J]. *BMC Fam Pract*, 2004, 5: 10.
 10. Ali FR, Shoaib MH, Yousuf RI, et al. Design, development, and optimization of dexibuprofen microemulsion based transdermal reservoir patches for controlled drug delivery[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4654958.
 11. Maganji M, Connolly MP, Bhatt A. Cutaneous irritancy of an ibuprofen medicated plaster in healthy volunteers[J]. *Postgrad Med*, 2017, 130(1): 19-23.
 12. Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview[J]. *Adv Ther*, 2009, 26(10): 920-935.
 13. Gniazdowska B, Ruëff F, Przybilla B. Delayed contact hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Contact Dermatitis*, 1999, 40(2): 63-65.

本文引用: 周发琼, 雷淑英. 布洛芬药贴对健康人群皮肤的刺激性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(1): 73-77. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.013

Cite this article as: ZHOU Faqiong, LEI Shuying. Skin irritation of ibuprofen on healthy people[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(1): 73-77. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.013