

奥美拉唑所致 245 例不良反应文献分析

罗玉茹, 蔚坤妍, 罗 婧, 刘 瑶, 鞠 梅

(西南医科大学, 四川 泸州, 646000)

摘要: **目的** 探讨奥美拉唑所致药物不良反应(ADR)的规律及特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 以“omeprazole”、“adverse effect”为主题词,检索 1990~2017 年 Pubmed、Embase 外文数据库中有关奥美拉唑致 ADR 的病例报告,并对患者相关情况进行统计分析。**结果** 共收集奥美拉唑致 ADR 病例 245 例,ADR 多发生在 40~59 岁和 60~79 岁年龄段,给药 2~10 d 及 >30 d ADR 好发,以消化系统、血液系统、内分泌与生殖系统及神经肌肉系统的临床表现多见。**结论** 奥美拉唑所致 ADR 临床表现复杂,其发生与多种因素有关,应引起临床高度重视。

关键词: 奥美拉唑; 药物不良反应; 消化系统; 血液系统; 神经系统

中图分类号: R 573.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-0867(2018)1-0037-04

Literature analysis of 245 cases of adverse drug reactions induced by omeprazole

LUO Yuru, WEI Kunyan, LUO Jing, LIU Yao, JU Mei

(Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000)

ABSTRACT: Objective To analyze the studies on adverse drug reactions (ADR) induced by omeprazole and provide reference for clinical rational drug use. **Methods** To set “omeprazole” and “adverse effect” as the key words, the literatures relevant to ADR induced by omeprazole in Embase and Pubmed during 1990—2016 were retrieved, and the patient's information were analyzed. **Results** Totally 245 cases were retrieved, among which 137 cases were male (55.92%); occurs in 60 to 80 (excluding 80) years of age (98 cases, 40%); route of administration was mainly oral administration (236 cases, 96.33%); ADR occurrence in two time periods, which in 2–10 d and >30 d; ADR involved organs and (or) system is extensive, mainly about the digestive system, blood system, nervous system, endocrine and reproductive system. **Conclusion** More attention should be paid on the increasing adverse drug reactions caused by omeprazole.

KEY WORDS: omeprazole; adverse drug reaction; digestive system; hematologic system; nervous system

奥美拉唑是选择性抑制胃壁细胞膜中 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶,而产生强烈抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂^[1]。随着临床的广泛使用,奥美拉唑表现出来的药物不良反应(ADR)也日渐明显。本文采取回顾性研究的方式,对其 ADR 作一文献分析,供临床合理用药参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以“omeprazole”、“adverse effect”为主题词,检索 1990~2017 年 Pubmed、Embase 等外文数据库,并查阅原始文献,共收集奥美拉唑致 ADR 病例 245 例。纳入标准:病例资料完整。排除标准:

病例资料缺乏完整性;综述类文献;同病例重复报道;实验性质的病例。

1.2 方法

采取回顾性研究方式,对文献中患者的年龄、性别、给药途径及 ADR 出现时间、基础疾病类型、ADR 累及器官和(或)系统及临床表现,ADR 治疗与转归等情况进行分类、统计、分析。

2 结果

2.1 年龄与性别分布

表 1 发生 ADR 患者的年龄与性别分布

性别	年龄/岁					n	构成比/%
	<20	20~39	40~59	60~79	≥80		
男性	7	13	59	55	3	137	55.92
女性	2	20	32	43	11	108	44.08

表 2 给药途径及出现 ADR 的时间分布

给药途径	ADR 出现时间					合计	构成比/%
	≤1 d	2~10 d	11~20 d	21~30 d	>30 d		
口服	10	87	20	20	99	236	96.33
注射	5	2	2	0	0	9	3.67

2.3 发生 ADR 患者基础疾病类型分布

发生 ADR 患者基础疾病类型以消化系统疾病最多,共 136 例,占比 55.51%,见表 3。

2.4 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

ADR 累及器官和(或)系统及临床表现详见表 4,奥美拉唑致 ADR 以消化系统、血液系统、内分泌与生殖系统及神经肌肉系统的临床表现多见。

表 3 发生 ADR 患者基础疾病类型分布

基础疾病类型	n	构成比/%
消化系统疾病	136	55.51
循环系统疾病	29	11.84
泌尿系统疾病	19	7.76
呼吸系统疾病	10	4.08
内分泌与生殖系统疾病	14	5.71
神经肌肉系统疾病	16	6.53
其他	21	8.57

表 4 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

器官和(或)系统	病例数	构成比/%	临床表现(n)
消化系统	26	10.61	急性胰腺炎(1),胃类癌(4),胃肠不适(6),腹泻(1),结肠炎(2),肝功能异常(7),味觉障碍(1),口腔念珠菌病(1),呕吐(1),小肠黏膜损伤(2)
血液系统	40	16.33	低镁血症(7),维生素 B12 下降(14),低钙血症(3),低钾血症(5),中性粒细胞数下降(4),代谢性酸中毒(1),血红蛋白下降(2),高泌乳素血症(1),嗜酸性粒细胞增多(2),急性高钾血症(1)
泌尿系统	21	8.57	急性间质性肾炎(15),肾衰竭(4),肾功能损害(2)
心血管系统	2	0.82	可逆性外周水肿(1),心律失常(1)
呼吸系统	6	2.45	咳嗽(4),呼吸窘迫(1),呼吸道感染(1)
内分泌与生殖系统	55	22.45	男性乳房发育症(35),孕期先天性胎儿畸形(1),性功能障碍(17),甲状旁腺功能减退症(2)
神经肌肉系统	47	19.18	视觉障碍(30),神经肌病(4),肌膜炎(1),谵妄(2),意识障碍(4),肌痉挛(1),多发性肌炎(2),定向障碍(2),共济失调(1)
皮肤及皮下组织异常	27	11.02	过敏性皮炎(3),灰皮病(2),皮炎(1),中毒性表皮坏死松解症(4),斑疹(5),亚急性红斑狼疮(5),剥脱性皮炎(5),血管炎(1),血管性水肿(1)
全身反应	5	2.04	过敏性休克(1),关节疼痛(4)
其他	16	6.53	过敏反应(10),间歇性多汗症/过度出汗(2),横纹肌溶解(3),黏膜炎(1)

发生 ADR 患者的年龄与性别分布见表 1,年龄段 40~59 岁、60~79 岁的患者应用奥美拉唑致 ADR 的比例较高,分别为 37.17% 和 40.00%。

2.2 奥美拉唑给药途径及出现 ADR 的时间分布

给药途径及出现 ADR 的时间分布见表 2,奥美拉唑给药 2~10 d 及 >30 d 发生 ADR 者占比较高,分别为 36.33%、40.41%。

2.5 ADR 治疗与转归

245 例患者在 ADR 发生后均立即停止奥美拉唑用药,其中 11 例停药后治疗与转归情况不详,其余 234 例停药或对症治疗后 ADR 治疗与转归情况详见表 5。

表 5 ADR 治疗与转归情况[n(%)]

治疗措施	ADR 转归			合计
	好转	痊愈	死亡	
停药未治疗	26(10.61)	66(26.94)	0	92(37.55)
停药对症治疗	69(28.16)	73(29.79)	0	142(57.95)

3 讨论

3.1 发生 ADR 患者的年龄与性别

245 例奥美拉唑所致 ADR 患者中,男性 137 例,占比 55.92%;女性 108 例,占比 44.08%,差别无统计学意义($P > 0.05$),提示奥美拉唑致 ADR 与性别差异无显著关联。在纳入的 245 例患者中,年龄在 60~80(不含 80)岁者最多,共 98 例,占比 40%,该年龄段人群是家庭与社会的主要力量,较其它年龄段人群而言所承受的压力最大,相关性疾病的发生率更高,所以奥美拉唑的使用几率也更高。

3.2 给药途径及 ADR 出现时间

根据表 2 可见,在 245 例患者中,奥美拉唑的给药途径以口服为主,共 236 例,占比 96.33%,这与奥美拉唑口服制剂使用更方便,易于操作,因而在临床上使用较多有关。ADR 出现时间集中在 2~10 d 及 >30 d 两个时间段,分别为 89 例和 99 例,占比 36.33% 和 40.41%,而其中注射给药的 ADR 发生时间均在 20 d 以内,因此临床上应在此 ADR 高发时间段内对奥美拉唑使用者进行密切观察。

3.3 ADR 临床表现及相关因素分析

由表 4 可见,奥美拉唑所致 ADR 累及器官和(或)系统普遍广泛,所表现出的临床症状多样化,而涉及的致病有关机制及相关因素也较为复杂。奥美拉唑所致主要 ADR 及相关因素如下:①ADR 累及消化系统占 10.61%,其主要表现有肝功能异常、胃肠不适、恶心、呕吐、胃类癌等。肝损害主要表现为血清丙氨酸转氨酶和血清门冬氨酸转氨酶升高,可能与奥美拉唑主要在肝脏代谢有关^[2]。胃肠不适的发生与长期使用奥美拉唑药物抑酸,使胃酸缺乏有关^[3]。而胃类癌的发生与胃中细菌数量过多,促进亚硝基化合物合成,引发嗜铬细胞增生有关^[4]。②致低镁血症的临床

表现有手足抽搐、惊厥、心律失常以及由低镁血症引起的低血钙^[5]、精神错乱等,这与奥美拉唑加速镁离子在肠道及肾脏中的被动转运途径中的损失有关^[6],可能机制为胃肠道中镁离子由细胞膜上载体镁和镁调控蛋白离子通道 6/7 介导进入细胞内^[7],使用奥美拉唑介导作用变弱,且可能改变肠道内 pH 值,减少镁的吸收。③致急性间质性肾炎主要与免疫反应损伤肾小管基底膜,从而使肾脏损害更加严重有关^[8]。④致外周性水肿与奥美拉唑引起患者代谢减慢及高血浆水平有关^[9]。⑤由于奥美拉唑具有抗雄性激素的作用,可引起男性乳房发育、性欲减退及阳痿^[10]、女性溢乳^[11]等对内分泌及生殖系统的影响。⑥致神经肌肉系统不良反应表现为头痛^[12]、谵妄和意识障碍等,与奥美拉唑可通过血脑屏障,并具有一定的神经毒性有关^[13],且影响视神经,从而引发视力障碍^[14]。⑦严重过敏反应包括支气管痉挛、呼吸困难、过敏性休克等危及生命的临床表现,考虑是由奥美拉唑自身所致,是由免疫球蛋白 E 介导的 I 型过敏反应^[15]。⑧除此之外,其他不良反应包括引起皮肤损害,主要表现为剥脱性皮炎^[16]、亚急性红斑狼疮等^[17]以及横纹肌溶解^[18]、黏膜炎等^[19]。

3.4 奥美拉唑合理用药建议

奥美拉唑的使用中主要存在用药时间过长、用药剂量过大、用药配伍禁忌、重复用药以及用药指针不明确五个方面的问题,因此,临床上对奥美拉唑的使用,应严格按照药品说明书的适用范围、用法、用量慎重选择。医务人员对用药人群要仔细询问其用药史,避免与地高辛、硝苯地平、氯吡格雷等与奥美拉唑有配伍禁忌^[20]的药物联用。对于长期使用奥美拉唑者,应定期进行体检监测,及时对其产生的不良反应采取处理措施。

参考文献

- [1] DRUT R, ALTAMIRANO E, RUA E C. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(6): 754 - 756.
- [2] KOURY S I, STONE C K, LA CHARITE D D. Omeprazole and the development of acute hepatitis [J]. Eur J Emerg Med, 1998, 5(4): 467 - 470.
- [3] UEMURA N, INOKUCHI H, SERIZAWA H, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese pa-

- tients with nonerosive reflux disease[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(9): 670-678.
- [4] NANDY N, HANSON J A, STRICKLAND R G, et al. Solitary gastric carcinoid tumor associated with long-term use of omeprazole: a case report and review of the literature[J]. *Dig dis sci*, 2016, 61(3): 708-712.
- [5] DEROUX A, KHOURI C, CHABRE O, et al. Severe acute neurological symptoms related to proton pump inhibitors induced hypomagnesemia responsible for profound hypoparathyroidism with hypocalcemia[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(5): e103.
- [6] HOORN E J, VAN DER HOEK J, ROB A, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(1): 112-116.
- [7] WANG A K, SHARMA S, KIM P, et al. Hypomagnesemia in the intensive care unit: Choosing your gastrointestinal prophylaxis, a case report and review of the literature[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(7): 456.
- [8] SIMPSON U, MARSHALL M R, PILMORE H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: Report and analysis of 15 cases[J]. *Nephrology*, 2006, 11(5): 381-385.
- [9] CARVAJAL A, MACIAS D, GUTIERREZ A, et al. Gynaecomastia Associated with Proton Pump Inhibitors[J]. *Drug safety*, 2007, 30(6): 527-531.
- [10] LINDQUIST M, EDWARDS I R. Endocrine adverse effects of omeprazole[J]. *BMJ*, 1992, 305(6851): 451.
- [11] JABBAR A, KHAN R, FARRUKH S N. Hyperprolactinaemia induced by proton pump inhibitor[J]. *J Pak Med Assoc*, 2010, 60(8): 689.
- [12] LANGLEY K. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(3): 263-271.
- [13] MOLINA-INFANTE J, GISBERT J P. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012) [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 36(6): 375-381.
- [14] KILEY C A, CRAGIN D J, ROTH B J. Omeprazole-associated digoxin toxicity[J]. *South Med J*, 2007, 100(4): 400-403.
- [15] NITTNER-MARSZALSKA M. Recurrent anaphylaxis in an elderly patient: case report[J]. *Reactions*, 2011, 1335: 22.
- [16] REBUCK J A, RYBAK M J, RAMOS D P, et al. Omeprazole-Induced Exfoliative Dermatitis [J]. *Pharmacotherapy*, 1998, 18(4): 877-879.
- [17] TOMS-WHITTLE L M, JOHN L H, BUCKLEY D A. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with omeprazole[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(3): 281-283.
- [18] BEBARTA V S, KING J A, MCDONOUGH M. Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium [J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(4): 519.
- [19] BAUTERS T G M, VERLOOY J, ROBAYS H, et al. Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report[J]. *Pharm World Sci*, 2008, 30(4): 316-318.
- [20] YUCEL E, SANCAR M, YUCEL A, et al. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(2): 223-236.

(本文编辑:尹佳杰)