

## 奥美拉唑的不良反应

王子娟, 张 弋

### ■背景资料

奥美拉唑(omeprazole)是一种质子泵抑制剂,易浓集于酸性环境中,阻断了胃酸分泌的最后步骤,对各种因素引起的胃酸分泌均有很强的抑制作用。主要用于胃、十二指肠溃疡,反流性食管炎,卓艾氏综合征及消化性溃疡急性出血。

王子娟, 天津医科大学 天津市 300070

张弋, 天津第一中心医院药剂科 天津市 300192

王子娟, 主要从事药理学研究。

作者贡献分布: 本论文中课题设计、文献检索、数据分析、论文写作由王子娟完成; 论文复核由张弋完成。

通讯作者: 张弋, 300192, 主任药师, 天津市南开区复康路24号, 天津第一中心医院药学部. jane4033@126.com

收稿日期: 2014-01-06 修回日期: 2014-01-15

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-02-28

### Adverse reactions of omeprazole

Zi-Juan Wang, Yi Zhang

Zi-Juan Wang, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Yi Zhang, Pharmacy Department, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Correspondence to: Zhang Yi, Chief Pharmacist, Tianjin First Center Hospital, 24 Fukang Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. jane4033@126.com

Received: 2014-01-06 Revised: 2014-01-15

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-02-28

### Abstract

**AIM:** To analyze the general rules and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) of omeprazole to provide information for its rational usage in clinic.

**METHODS:** We searched the Chinese Journal Full-text Database (CNKI) and Wanfang Database from January 2008 to December 2013 with omeprazole and ADR as key words for published articles reporting ADR of omeprazole. Clinical data such as patient age, time of ADR occurrence, and clinical manifestations were analyzed statistically.

**RESULTS:** A total of 47 cases were collected from 40 reports. Common ADRs were damage to skin and its appendages, nervous system damage and systemic damage. Adverse reactions may be very serious or rare.

**CONCLUSION:** ADRs of omeprazole may lead to systemic damage, but the prognosis is good. Prevention and monitoring of ADRs of omepra-

zole should be strengthened in clinical practice.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Omeprazole; Adverse reactions

Wang ZJ, Zhang Y. Adverse reactions of omeprazole. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(6): 842-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/842.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.842>

### 摘要

**目的:** 分析奥美拉唑所致不良反应的一般规律和特点, 为临床合理用药提供参考。

**方法:** 以“奥美拉唑”并含“不良反应”为主要检索词, 检索中国期刊全文数据库2008-01/2013-12公开发表的奥美拉唑所致不良反应的文献报道, 分别从患者年龄和性别分布、不良反应的发生时间和临床表现等方面进行统计分析。

**结果:** 共检索出40篇文献, 涉及47例病例。不良反应累及系统-器官以皮肤及其附件损害、精神系统损害和全身性损害为主, 可能导致严重的和罕见的药品不良反应发生。

**结论:** 奥美拉唑不良反应累及系统较多, 不良反应预后良好, 临床应加强对奥美拉唑不良反应的预防和监测。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 奥美拉唑; 不良反应

**核心提示:** 以“奥美拉唑”并含“不良反应”为主要检索词, 检索中国期刊全文数据库2008-01/2013-12公开发表的奥美拉唑所致不良反应的文献报道, 分别从患者年龄和性别分布、不良反应的发生时间和临床表现等方面进行统计分析。

王子娟, 张弋. 奥美拉唑的不良反应. *世界华人消化杂志* 2014; 22(6): 842-845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/842.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.842>

### ■同行评议者

黄国, 教授, 四川大学华西药学院药剂系; 彭宗根, 副研究员, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室

表 1 47例奥美拉唑不良反应患者的年龄分布情况

年龄(岁)	n	构成比(%)
≤17	2	4.26
18-40	15	31.91
41-65	16	34.04
>65	14	29.79
合计	47	100.00

表 2 47例奥美拉唑不良反应发生时间

发生时间	n	构成比(%)
≤30 min	8	17.02
>30 min且≤1 d	6	12.77
>1 d且≤15 d	26	55.32
>15 d	6	12.76
不详	1	2.13
合计	47	100.00

## ■研究前沿

随着该药在临床的广泛应用,有关其不良反应的报道逐渐增多,现将国内2008-2013年公开发表的47例有关使用奥美拉唑引起的不良反应分析如下,旨在提高对奥美拉唑的认识,促进更合理应用,发挥其临床治疗作用。

## 0 引言

奥美拉唑(omeprazole)是一种质子泵抑制剂,易浓集于酸性环境中,能特异性的作用于胃壁细胞质子泵( $H^+-K^+-ATP$ 酶)所在部位,并转换为亚磺酰胺的活性形式,然后通过二巯基与质子泵的巯基呈不可逆性的结合,生成亚磺酰胺与质子泵的复合物,从而抑制该酶活性,使壁细胞内 $H^+$ 不能转运到胃腔中,阻断了胃酸分泌的最后步骤,对各种因素引起的胃酸分泌均有很强的抑制作用。奥美拉唑应用于临床以来,主要用于胃、十二指肠溃疡,反流性食管炎,卓艾氏综合征及消化性溃疡急性出血<sup>[1]</sup>。随着该药在临床的广泛应用,有关其不良反应的报道逐渐增多,现将国内2008-2013年公开发表的47例有关使用奥美拉唑引起的不良反应分析如下,旨在提高对奥美拉唑的认识,促进更合理应用,发挥其临床治疗作用。

## 1 材料和方法

1.1 材料 以“奥美拉唑”并含“不良反应”为主要检索词,检索中国期刊全文数据库2008-01/2013-12公开发表的奥美拉唑所致不良反应的文献报道。剔除重复报告、药物联合应用及资料不全等报告,最后纳入统计的文献为40篇,涉及47例病例。

1.2 方法 采用回顾性研究的方法,分别从患者基本信息、不良反应发生时间和临床表现及预后等方面进行统计分析。药品不良反应因果关系根据国家药品不良反应监测中心的药品不良反应判断标准进行评价。

## 2 结果

2.1 患者年龄和性别分布 在47例奥美拉唑致不良反应病例中,男性27例,占57.4%;女性20例,占42.6%。年龄最小的1岁半,最大的86岁,中位年龄47岁。各年龄段都有不良反应病例报告(表1)。

2.2 给药途径与剂量 在47例奥美拉唑致不良反

应病例中,有19例为口服给药,28例为静脉滴注给药。3例剂量不详,其余单次给药的最大剂量为80 mg,最小剂量为20 mg。

2.3 不良反应发生时间分布 文献报道奥美拉唑不良反应发生时间最短的为给药后10 min,最长的为连续用药1年(表2)。2例为第2次使用后出现不良反应,1例为连续使用多次后出现,其余为第1次使用后出现不良反应。

2.4 不良反应累及系统-器官及主要临床表现 通过分析显示,奥美拉唑所致不良反应累及多个系统-器官,其中排名前3位的分别为皮肤及其附件损害20例(占18.35%),精神系统损害17例(占15.60%),全身性损害15例(占13.76%)。临床主要表现为瘙痒、皮疹、烦躁、谵语、发热、过敏性休克、心悸等(表3)。

2.5 药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的处理及结果 在47例报告中,对发生的ADR最常用的处理方法是停药。一般的ADR如皮疹等在停药一段时间后,症状会自行消失。对一些较为严重的ADR,除了停药之外,给予肾上腺素和地塞米松等进行对症治疗,经处理,47例患者ADR均好转或者痊愈。

## 3 讨论

3.1 不良反应与患者年龄、性别的关系 不同年龄、性别的个体对药物的吸收、分布、代谢、排泄是不同的。一般来说,女性比男性更易发生ADR。另外,未成年人身体处于生长发育阶段,肝肾功能及一些酶系统尚不成熟,对药物的敏感性较高,老年人由于各器官、系统功能逐渐衰弱,生理机能逐步减退,对药物代谢与耐受能力降低,药代动力学也有明显的改变,因此老年人发生ADR的几率较大<sup>[2]</sup>。本文所分析奥美拉唑致不良反应病例以41-65岁人群最多,可能与消化性溃疡多发于此年龄段人群有关。调查发现奥美拉唑致不良反应男女比例接近1.35:1,

## ■相关报道

关于奥美拉唑引起精神错乱的报道较为少见,在《奥美拉唑引起罕见不良反应-可逆性精神错乱1例报道》中,报道的此类不良反应的发生率为1%,临床工作中常容易忽略,如能正确认识药物不良反应,及时调整药物治疗方案,则可避免误诊发生。

表 3 47例奥美拉唑不良反应累及系统-器官及主要临床表现

累及系统-器官	主要临床表现及例次	n	构成比(%)
皮肤及其附件损害	皮疹(5)、多形性红斑(1)、红丘疹(2)、瘙痒(7)、荨麻疹(2)、表皮剥脱(2)、湿疹(1)	20	18.35
精神系统损害	烦躁(4)、谵语(4)、精神错乱(3)、幻觉(3)、攻击性行为(2)、失眠(1)	17	15.60
全身性损害	发热(4)、过敏性休克(3)、寒战(2)、乏力(6)	15	13.76
中枢及外周神经系统损害	头痛(2)、头晕(7)、运动性失语(1)	10	9.17
消化系统损害	腹痛(1)、恶心(2)、呕吐(2)、消化系出血(3)、口干(1)、消化道多发息肉(1)	10	9.17
呼吸系统损害	呼吸困难(2)、胸闷(7)	9	8.26
心血管系统损害	心悸(4)、血压降低(1)、心动过缓(4)	9	8.26
肝脏损害	纤维蛋白原减少(2)、肝酶升高(4)	6	5.50
肌肉骨骼系统损害	关节痛(2)、肌肉痛(2)	4	3.68
血液系统损害	低镁血症(1)、白细胞减少(1)、粒细胞减少(1)	3	2.75
泌尿系统损害	肾功能异常(1)、急性尿潴留(2)	3	2.75
内分泌系统损害	男性乳房女性化(1)、尿酸升高(2)	3	2.75
合计		109	100.00

这并非男性使用奥美拉唑ADR的发生率高,而是奥美拉唑的主要适应症是消化性溃疡,其发病率有着明显的性别差异,其男女比例在4:1左右<sup>[3]</sup>,由此推测奥美拉唑ADR的发生与性别无关。

**3.2 不良反应与给药途径、剂量的关系** 在47例奥美拉唑致不良反应病例中,静脉滴注给药占59.57%。严重的不良反应如过敏性休克、多脏器功能损害等都是静脉滴注给药后出现的<sup>[4,5]</sup>,因此建议尽量采用口服给药的方式以避免或减少不良反应的发生。药品的使用剂量单次给药的最大剂量为80 mg<sup>[6]</sup>,超出了说明书的推荐剂量,属于不合理使用药品导致的不良事件。

**3.3 不良反应发生时间分布** 奥美拉唑不良反应发生时间最短的为给药后10 min,给药后30 min内发生的占17.02%,给药15 d以上发生不良反应的占12.76%,说明奥美拉唑引发的不良反应既有速发型不良反应,也可引起迟发型不良反应。有的消化系溃疡患者自行连续服用半年甚至1年后发现不良反应<sup>[7]</sup>,而其说明书规定“本品抑制胃酸分泌的作用强,时间长,故应用本品时不宜同时再服用其他抗酸剂或抑酸剂。为防止抑酸过度,在一般消化性溃疡等疾病,不建议大剂量长期应用(卓艾氏综合征患者除外)。”属于不合理使用药品导致的不良事件,因此建议患者能严格按照说明书或者医嘱合理使用药品,切忌长期大剂量应用。

**3.4 不良反应累及系统-器官及主要临床表现** 经过分析发现,奥美拉唑所致不良反应累及系统-器官较多,以皮肤及其附件损害、精神系统损

害和全身性损害为主。也有严重的和罕见的药品不良反应值得关注。

47例病例中有3例出现了过敏性休克,占6.38%<sup>[8,9]</sup>。过敏性休克主要发生在静脉给药途径中,一般在给药的30 min内出现,提醒临床用药时要密切观察患者情况,一旦发现异常,要积极采取有效处理措施。

奥美拉唑引起的罕见药品不良反应精神系统的损害报道也较多,主要表现为烦躁、谵语、精神错乱、幻觉和攻击性行为<sup>[10,11]</sup>,停用药品后症状逐渐消失,都为可逆性的。机制不明,推测可能与该药可以通过血脑屏障有关。其中1例患者既往有精神病史,服用药物后可能诱发了精神异常。提醒临床医务人员要注意与精神疾病及脑血管疾病中额、颞叶病灶引起的精神症状等相鉴别,以免误诊误治。

奥美拉唑还可导致迟发性消化系出血<sup>[12,13]</sup>。奥美拉唑在防止急性消化道出血方面起到了很大的作用。但研究也发现,奥美拉唑的使用会使胃窦部G细胞分泌大量胃泌素,从而增加胃壁细胞分泌功能。在应用奥美拉唑同时,壁细胞的分泌功能尚不明显,一旦停止使用,壁细胞的分泌功能会得以充分显现,出现反跳性胃酸分泌增加,使胃内的pH下降,胃黏膜就会再次受到伤害而发生出血现象。因此建议奥美拉唑应采用逐渐减量的停药方法,这样可防止因突然停药引起胃酸的过度分泌而导致消化系再次发生出血。

奥美拉唑还可引起肌肉骨骼系统的损害,主要表现为关节痛和肌肉痛<sup>[14]</sup>。长期应用还可以引起低镁血症。近几年,美国、欧盟药品监督管理

部门先后发布了有关质子泵抑制剂类药品的安全性信息, 警示此类药品的骨折、低镁血症等风险以及与氯吡格雷的药物相互作用, 并修订了药品说明书. FDA对多项公开发表的流行病学研究的调查分析显示, 使用质子泵抑制剂可能导致髌骨、腕骨、脊骨骨折风险升高, 并提示升高的风险可能与剂量、用药时间相关, 但风险强度无法确定. FDA要求医生在处方质子泵抑制剂时应考虑低剂量、短疗程的治疗方式. 同时美国FDA和欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)最近两年发布通告提醒使用质子泵抑制剂3 mo以上会有低镁血症的风险. 低镁血症的严重表现主要有疲劳、手足抽搐、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常. 因此对于需要长期治疗的患者, 尤其是同期合并使用其他可导致低镁血症的药物时, 应在治疗之前进行血镁检查并在治疗过程中定期检查<sup>[15]</sup>.

奥美拉唑是治疗消化性溃疡等胃肠道疾病的有效药品. 由于患者可能需要长期用药, 因此医务人员和患者应充分重视此类药品的安全性问题, 详细了解此类药品的不良反应、禁忌症、注意事项和相互作用. 在治疗前医生应询问患者的既往病史(如心血管疾病等)和联合用药情况, 将可能存在的安全性风险告知患者, 为患者处方最低有效剂量的药品, 在增加剂量或

调整治疗方案时, 应密切关注患者的不良反应发生情况.

#### 4 参考文献

- 1 国家药典委员会. 临床用药须知. 2010年版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 366
- 2 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 17
- 3 徐来凤, 张玉平, 郭秀兰. 1386例消化性溃疡的流行病学分析. 中华消化内镜杂志 2000; 17: 184-185
- 4 汤启明, 王文兴. 奥美拉唑致过敏性休克1例. 北方药学 2013; 10: 53
- 5 白燕林. 注射用奥美拉唑引起多脏器功能损害一例. 内蒙古医学杂志 2011; 43: 22
- 6 杨海, 赵海. 奥美拉唑诱发精神异常1例. 中国药物警戒 2012; 9: 639
- 7 张志辉, 王慧英, 王敏. 长期服用奥美拉唑致低镁血症1例. 临床合理用药 2012; 5: 11
- 8 江丽欢. 注射用奥美拉唑致过敏性休克1例. 中国药物应用与监测 2010; 7: 187-188
- 9 谢奕如, 陈瑞擎, 黄楚珠. 口服奥美拉唑致过敏性休克1例. 药物流行病学杂志 2008; 17: 270
- 10 邓秀娟, 谭宇军, 蒋慧倩. 奥美拉唑引起罕见药品不良反应-可逆性精神错乱1例报道. 中国医药导报 2010; 7: 133
- 11 贾勤惠, 宁红霞, 李芳. 奥美拉唑致精神异常. 药品不良反应杂志 2009; 11: 427
- 12 李彩云, 万里. 奥美拉唑致迟发消化道出血1例报告. 医学理论与实践 2012; 25: 1574
- 13 金玉. 奥美拉唑致迟发严重消化道出血2例. 临床荟萃 2010; 25: 1097
- 14 王飞, 李毅. 奥美拉唑罕见不良反应2例分析. 西北药学杂志 2009; 24: 234
- 15 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用. 药品不良反应信息通报 2013

#### 同行评价

本文统计分析了6年来公开发表的奥美拉唑所致不良反应的文献报道, 分别从患者年龄和性别分布、不良反应的发生时间和临床表现等方面进行统计分析, 将可能存在的安全性风险告知患者, 并对临床的联合用药有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静

