

(一) 肿痒一抹灵经毒性试验证实属低毒物质(LD₅₀ 为 8795mg/kg), 治疗量不影响肝、肾功能和血象。

(二) 药效学试验显示:(1)能明显延长热板法小鼠舔后足时间, 具有镇痛作用。(2)能减轻大白鼠足趾对 1% 甲醛和小鼠耳廓对二

甲苯所致的炎症肿胀, 证实有抗炎消肿作用。(3)皮肤过敏试验结果表明肿痒一抹灵为无致敏性。(4)有效避蚊时间 4.5~5.5 小时。

致谢 本文中驱避蚊虫试验由军科院董桂荣教授代作。

奥美拉唑的不良反应

刘丽萍

(解放军第 302 医院药剂科 北京 100039)

奥美拉唑是新一代酸分泌抑制剂, 可通过选择性、非竞争性抑制壁细胞膜中的质子泵—H⁺、K⁺-ATP 酶而产生强的抑制胃酸分泌作用。随着临床应用的日益广泛, 有关其不良反应的报道也日渐增多, 本文综述如下。

一、对消化系统的影响

(一) 胃肠道反应^{[1], [2]}

5% 左右的患者服用奥美拉唑后可出现恶心、呕吐、胀气、腹泻、胃痉挛、上腹疼痛和消化不良。一般较轻短暂, 多数可耐受。也有个别患者因呕吐和消化不良而停药。

(二) 对胃分泌功能的影响

据 Festen 报道^[3], 服用奥美拉唑可引起胃液分泌减少, 但不如胃酸分泌减少明显。8 例健康志愿者服用 30mg/d, 63% 的患者空腹血清胃泌素浓度升高, 进餐后可升高达 138%。但也有报道服用本品后血胃泌素浓度升高并不明显。

二、中枢神经系统反应

患者服药后可引起焦虑、抑郁、头痛、眩晕、困倦、耳鸣等症状, 发生率约为 5%^[4]。偶有报道可致失眠、口干、发热、乏力^[5]等症状。

三、对肝脏功能的影响

本品可引起肝酶(ALT, AST)一过性轻度升高, 一般可自行恢复正常^[6], 也有个别患

者因 ALT 较高而停药。

本品有抑制肝脏微粒体 P₄₅₀ 单氧化酶系统的药物代谢作用^[1], 因而不宜与香豆素类抗凝药、安定、苯妥因伍用, 它可延长这些药物的半衰期。肝脏受损患者用药剂量应限制在 20mg/d 以下。

另有报道^[7], 本品可使患者 P₄₅₀IA₂ 免疫活性蛋白升高 2~8 倍及 P₄₅₀IA₁ 和 P₄₅₀IA₂ 酶活性升高, 这类物质可增加致癌因子的生物活性和某些药物(如扑热息痛)对肝脏的毒性作用。

四、对肾脏功能的影响

有报道服用奥美拉唑后出现典型的急性间质性肾炎表现, 以及高热、皮疹、嗜酸细胞增多三联征^[8]。2 例患者均为高龄妇女, 间质性肾炎均经肾活检证实。1 例停药后肾衰继续发展为无尿症, 经 1 周血透析治疗, 3 个月后肾功损害仍很严重。另 1 例血清肌酐及血嗜酸细胞与尿嗜酸细胞比值升高 2 倍并持续数周。

五、对血液系统影响

动物实验表明, 本品可致鼠红细胞和血红蛋白下降。临床应用中有个别病例可见白细胞计数下降(3.5×10⁹~3.8×10⁹/L)^[6]。

六、皮肤病变

少数患者服药后可出现皮疹、荨麻疹、皮肤红斑性损害、苔藓样改变及无红斑性搔痒^[9]。李勇等报道了 1 例奥美拉唑引起的对称性苔藓样皮炎^[10]。患者给予奥美拉唑 20mg/d, 18 天后双上肢搔痒伴粟粒大小丘疹, 呈对称分布。给以扑尔敏、倍他米松抗过敏治疗无效, 随后躯干及双下肢亦出现皮疹, 并逐渐融合成片状, 呈苔藓样改变。停用奥美拉唑后皮疹渐退至正常。

七、对视觉系统的影响^[2]

有个别患者用奥美拉唑治疗后出现视力恶化。1 例因急性胰腺炎注射超过推荐剂量的奥美拉唑 80mg/d, 治疗 3 天。患者先是视力恶化、视物昏花, 继而失明。结束治疗 4 周后确诊为“前部缺血性视神经病。”另 1 例因肠溃疡使用推荐剂量奥美拉唑后视力恶化, 视野缩小, 眼科检查诊断为视神经乳头水肿。

八、对内分泌功能的影响^[11]

来自 8 个国家的病例报告了与奥美拉唑相关的男子女性型乳房或乳房增大 15 例和阳痿 15 例。

15 例阳痿患者口服奥美拉唑 20~40mg/d, 到发生阳痿的用药时间平均为 4 天。男子女性型乳房 13 例, 乳房增大发生于 2 位妇女, 多数患者用药剂量 20mg/d, 到发病的平均时间 2.9 个月。发生阳痿和男子女性型乳房的患者催乳激素和其它有关激素正常, 因而奥美拉唑与阳痿、女性型乳房的关系在理论上难以解释。可能与该药抑制肝细胞色素 P₄₅₀ 酶的特性有关。

九、致癌性

药理实验表明^[9], 大鼠以大剂量奥美拉唑给药 2 年, 胃可产生嗜铬样细胞 (ECL 细胞) 选择性增生, 并可诱发胃类癌瘤。这是因为继发性高促胃泌素血症所致, 并非药物本

身引起。虽然临床已有连续用药 6 年耐受良好的报道, 大量的临床应用也未见致瘤性的报道, 但大剂量奥美拉唑引起胃酸缺乏, 继之发生的高促胃泌素血症以及长期用药可能诱发 ELC 细胞增生和胃类癌瘤仍值得重视。

另有研究^[12]表明, 每天口服奥美拉唑 20mg, 1 周, 可诱导消化道细胞色素 P₄₅₀ IA 基因暴露, 可能导致致癌物前身变成活性致癌剂。这项研究可解释最近的临床观察结果: 患者每天口服奥美拉唑 20~40mg, 12 月或更长时间, 病人胃基底腺息肉发生率增大。因而对于长期服药患者, 至少每年行胃镜检查一次。

参考文献

- [1] 王彦, 李正翔. 奥美拉唑的药理和临床应用. 中国医院药学杂志, 1994; 14(5): 217~18
- [2] 蔡亲福. 关于奥美拉唑副作用的紧急通报. 国外医药—合成药生化药制剂分册, 1994; 15(3): 187
- [3] Festen H. P. M. Effects of omeprazole on gastric secretory functions. Digestion, 1989, 44(suppl1): 18
- [4] Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989, 24(suppl166): 106
- [5] 蔡鸿彦. 洛赛克治疗消化性溃疡 30 例临床观察. 吉林医学, 1992; 13(3): 167~68
- [6] 过一敏, 纽兰芬, 陈玉琥. 奥美拉唑与胶体次枸橼酸铋治疗消化性溃疡的近期疗效比较. 新药与临床, 1993; 12(4): 217~18
- [7] 杨秀疆. 奥美拉唑临床应用过程中的副作用. 国外医药—合成药生化药制剂分册, 1992; 13(1): 40~42
- [8] 方坤. 奥美拉唑致肾功能衰竭 1 例. 药物流行病学杂志, 1994; 3(1): 53
- [9] 李环. 新型抗溃疡药奥美拉唑. 国外医药—合成药生化药制剂分册, 1989; 10(6): 338~40
- [10] 李勇, 刘杰军, 任绪功等. 奥美拉唑致苔藓样皮炎 1 例. 药物流行病学杂志, 1994; 3(2): 92
- [11] 黄跃. 奥美拉唑的内分泌不良反应. 中国新药杂志, 1993; 2(4): 44
- [12] 陈军贤. 奥美拉唑与人的胃息肉. 国外医药—合成药生化药制剂分册, 1994; 15(3): 187~88