

## ·药物不良反应·

## 引为鉴戒的奥美拉唑不良反应

杨明华 尤金山

(南京医科大学第三附属医院 仪征 211900)

**摘要** 本文综述了服用奥美拉唑后产生消化系统、神经系统、泌尿系统、血液系统、内分泌系统、皮肤及其它等脏器的不良反应,临床应用中要引以为戒,才能合理、安全用药。

**关键词** 奥美拉唑;不良反应

奥美拉唑(Omeprazole, OME),系瑞典“Astra”公司创制,1988年以商品名 LOSEC(洛赛克)在瑞典首先上市,现有国产品,以商品名 AOKI(奥克)等上市。是一种新型的胃酸分泌抑制剂,可选择性、非竞争性地抑制胃壁细胞膜中的质子泵  $H^+ - K^+ - ATP$  酶,从而阻断酸分泌终端步骤,产生强力的,剂量依赖性抑制胃酸分泌作用,持续时间长,停药后无胃酸分泌的反跳。该药于1989年进入我国市场应用。多年来的临床实践显示出对治疗消化性溃疡、返流性食管炎、卓-艾氏综合征等疾病有显著疗效,优于  $H_2$ -受体阻滞剂。随着临床的广泛应用,其不良反应也逐渐暴露,德国药品管理部门命令“Astra”公司从市场中撤消注射用 OME。为了正确使用 OME,现将 OME 的主要不良反应综述如下:

### 一、消化系统不良反应

(一)胃肠道反应<sup>[1-6,9-11]</sup> 服用 OME 后患者可引起胃液分泌减少,出现上腹痛、恶心、呕吐、胀气、腹泻等消化不良症状。Solvell 报道用本品 20—40mg/d 治疗 1369 例,出现上腹痛 5%、胀气 4%、腹泻 3%、恶心 2.5%、呕吐 2%,平均发生率约为 3%,我院消化内科观察 200 例,消化系统中的胃肠道不良反应发生率为 4%,一般不需停药,停药后可自行缓解。

(二)对肝脏的毒性<sup>[1,3-5,10,11]</sup> 肖科武等报道 32 例患者服用 OME20mg/d 或 60mg/d 治疗 4WK 后有 10 例血浆 SGPT 轻度升高,1 例高达 468IU/L 而停药。国外报道服用 OME 后患者  $P_{450}IA_2$  免疫活性蛋白升高 2—8 倍及  $P_{450}IA_1$  和  $P_{450}IA_2$  酶的活性显著升高,出现严重的暴发性肝衰竭,故肝脏严重受损后 OME 不能长期大剂量应用。

(三)致癌的危险性<sup>[1,3-7,9]</sup> Gololfain 报告 1 例先用雷尼替丁和哌仑西平治疗卓-艾氏综合征无效后,口服 OME80mg/d 治疗 3.5a 时发现胰头瘤、血浆胃泌素升高,4.5a 时发现肠嗜铬细胞增生,5.5a 时发现胃息肉多个,活检证实为胃类癌。肖科武等报道 11 例患者服用 OME 12 个月后有 4 例出现胃多个基底腺息肉,故用药前应先排除恶性病变。服用 OME 后由于长期抑制胃酸分泌,致胃内细菌数过度增长,亚硝酸盐及亚硝胺类物质显著升高,有致癌倾向,只要合理使用,服用 OME 仍是安全的。

### 二、对神经系统的损伤

(一)对中枢神经的影响<sup>[1,3-7,9-11]</sup> 服用 OME 后可引起头晕、乏力、头痛、耳鸣、眩晕、嗜睡、失眠、焦虑、神经精神异常(产生 Alzheimer 症、抑郁症)、足麻木等副作用。国内观察 924 例发生率占 1.2%;国外观察 1066 例,发生率约为 5%;还可以致外周神经

病。Kleim 提出使用 OME 不应超过 1a, 以保患者安全。

(二)引起视神经变化<sup>[2-7,9,10]</sup> 德国卫生部门报告 1 例注射 OME80mg/d, 共 3d, 出现视力恶化、视物模糊、继而失明; 另 1 例先注射、后口服 OME 出现视力恶化, 确诊为视神经乳头水肿; 还有损伤性、进行性乳头炎报道。

### 三、对泌尿系统的损伤<sup>[1-5,7,9-11]</sup>

1989 年 1 患者口服 OME 40mg/d 2mo 后因肾衰住院, 查血清肌酐高达 858 $\mu$ mol/L, 1992 年在肾功监测下不用其它药物, 口服 OME, 1wk 内出现高热、皮疹、嗜酸细胞增多及肾功能减退。9d 后停药, 肾衰发展为无尿症, 经 1wk 血液透析治疗, 3 个月后血清肌酐降至 396 $\mu$ mol/L。其它还可引起多尿、肾功衰竭、急性间质性肾炎、药源性间质性肾炎, 故严重肾功不全者禁用。

### 四、对血液系统的影响<sup>[1-7,9-11]</sup>

日本约有 85 万人服用 OME, 有 10 例产生白细胞和血小板减少; 有人报道 8 例健康志愿者口服 30-90mg/d, 发现血红蛋白从 158 $\pm$ 6g 降至 149 $\pm$ 6g/L, 细胞数从 5.2 $\pm$ 0.2 降至 4.7 $\pm$ 0.7 $\times 10^5$ mm<sup>3</sup>; 过一敏等发现 2 例服用 OME 期间引起血液障碍, 白细胞分别下降为 3.5 $\times 10^9$ /L 和 3.8 $\times 10^9$ /L; 还可以引起血嗜酸性粒细胞轻度减少等; MarKs 等报告口服 OME2 周后出现溶血性贫血, 机理不明。

### 五、对内分泌系统的不良反应<sup>[1-5,7-11]</sup>

黄跃报道口服 OME 20mg/d 后引起男子型乳房或乳房增大 15 例, 发病时间平均为 2.9mo; 口服 OME 20-40mg/d 后引起男性阳痿 15 例, 发病时间平均为 4d, 这些患者来自 8 个不同国家。徐学君等报道口服 OME 后引起性功能紊乱; 阴茎勃起次数增多者 5 例、减少者 5 例; 月经延期、紊乱等。

### 六、引起过敏及皮肤病变<sup>[1,3-5,7,9]</sup>

少数患者服用 OME 后出现皮疹等过敏

反应, 发生率为 0.3%, 1 患者服 OME 20mg/d 后, 50min 全身瘙痒、颜面及双上肢斑丘疹、伴心慌、寒战、头昏眼花、出冷汗、血压 11/8kPa; 其它还有致急性荨麻疹、皮肤红斑性损害、急性弥漫性表皮坏死、过敏性水肿、苔藓样皮炎等报道。

### 七、引起亚急性肌炎<sup>[2,4,9,11]</sup>

1 例口服 OME 40mg/d 14d, 以后改服 20mg/d 17d, 患者开始出现缓慢的进行性肌无力, 站立行走困难, 于 31d 停药。

### 八、其它不良反应<sup>[12,3,4,7,11]</sup>

服用 OME 后还可引起口干、口臭、咽部不适、口腔溃疡、出汗、发热、关节痛、脱发、痔出血、心悸、心动过缓、右束支传导阻滞、肺水肿、下肢特发性水肿、血管神经性水肿、妨碍身体对维生素 B<sub>12</sub> 的吸收(与 OME 剂量大小有关)等。

据报道 OME 有抑制肝细胞 P<sub>450</sub> 酶的作用, 与一些经肝脏代谢的药物双香豆素、安定类、苯妥英钠等联用其半衰期可延长, 故联用时应监护并减量; 又由于 OME 具有极强的抑酸作用, 某些在酸性环境中才被吸收的药物如氨苄青霉素酯、铁剂等血清有效浓度会下降; 动物实验中虽未见致畸、致突变的毒性, 对孕妇、哺乳妇女仍不主张使用。

尽管 OME 有不少的不良反应, 只要严格掌握临床应用指征、剂量、疗程, 仍是目前治疗消化性溃疡等病安全而有前途的药物。

### 参考文献

- [1] 顾掌生. 奥美拉唑的副作用. 中国新药杂志, 1995; 4(4):39
- [2] 闭材基, 等. 奥美拉唑的不良反应. 中国新药杂志, 1995; 4(4):41
- [3] 肖科武, 等. 奥美拉唑的不良反应. 药物流行病学杂志, 1996; 5(1):35
- [4] 钟家盛. 奥美拉唑的不良反应. 中国医院药学杂志, 1995; 15(3):139
- [5] 刘丽萍. 奥美拉唑的不良反应. 药理学实践杂志, 1995; 13(3):157
- [6] 李绍平, 等. 奥美拉唑的不良反应. 现代应用药学, 1993; 10(3):48

- [7]郭海平,等.奥美拉唑的不良反应.首都医药,1995;2(3):21
- [8]黄跃.奥美拉唑的内分泌不良反应.中国新药杂志,1993;2(4):44
- [9]徐学君.国外奥美拉唑不良反应研究概况.首都医药,1996;3(2-3):41
- [10]罗克旺,等.奥美拉唑的副作用.中国医药报,1996-09-21(4)
- [11]邵民象,等.奥美拉唑药物不良反应综述.首都医药,1996;3(10):49

## 药源性胃粘膜损伤

闫兴占

(解放军 304 医院 北京 100037)

**摘要** 本文论述了口服给药可造成消化道粘膜损伤(AGML),常见的致溃疡性药物,药源性 AGML 的状况,发生机理及其防治对策。

**关键词** 致溃疡性药物;胃粘膜损伤;H<sub>2</sub>受体阻滞剂

口服给药有时可导致消化道粘膜的损害,其中以胃粘膜的损害最常见。经内窥镜检查发现,一般是先发生急性溃疡性变化(粘膜出血、糜烂、溃疡等),最后导致急性胃粘膜病变(acute gastric mucosal lesion; AGML)<sup>[1]</sup>。

作为 AGML 的症状主要是显性出血,并伴有心窝部疼痛等腹部症状,本文就药源性 AGML 的现状及其防治对策作以叙述。

### 一、药源性 AGML 的现状

#### (一)引起 AGML 的药物

据日本旭川医科大学第三内科从 1976—1990 年统计的 348 例药源性 AGML 来看(见附表),因口服解热镇痛、消炎药引起 163 例,占 46.8%,特别是以阿斯匹林为主的非甾体抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)发病率较高,其它药物尚有:肾上腺激素类药、抗生素类药、抗肿瘤药、口服降血糖药等,即使中药和维生素类药物也有发生<sup>[2]</sup>。

#### (二)药源性 AGML 的状况

上述统计病例中,男女比例为 3.6:1,男性居多,但最近的统计表明,男女比例在变小;平均年龄为 53.4 岁,65 岁以上的老年患

者占 58.8%,随着年龄增长,胃粘膜的抵抗力降低,慢性风湿性关节炎(RA)、感冒、腰痛等疾病或合并症增多,长期用药容易导致 AGML,为了预防和治疗脑血管障碍和血栓的形成,长期使用阿斯匹林,其 AGML 的发病率也将增加。

表 1 各种药物引起 AGML

药物种类	例数	百分率(%)
解热镇痛、消炎药	163	46.8
肾上腺激素类药	52	14.9
抗生素类药	49	14.1
抗肿瘤药	31	8.9
口服降血糖药	23	6.6
其它	30	8.7

病变部位主要发生在胃体部和胃前庭部,约 15% 的患者发生在十二指肠,主要症状为出血性糜烂或急性溃疡的患者约占一半,大部分属于多发性病变,盐酸强力霉素易发生食道糜烂。

有资料表明:一般在服用各种药物一周内表现出症状,如同时服用 2 种以上解热镇痛、消炎药时在 3 日内有心窝部痛的发生率超过 50%<sup>[3]</sup>,特别是与其它具有损害粘膜作用的药物合用时,如将解热镇痛、消炎药与肾