

· 药物不良反应及个案报告 ·

埃索美拉唑的不良反应与合理用药

陈子安, 雷招宝 (丰城市人民医院, 江西 丰城 331100)

[摘要] 目的 探讨埃索美拉唑不良反应发生的规律与特点, 为临床安全合理用药提供参考。方法 检索国内外有关埃索美拉唑的不良反应报告, 进行文献综述。结果 埃索美拉唑的不良反应主要有腹泻、嗜睡、头痛、腹痛、恶心、咳嗽等, 罕见的不良反应有过敏反应、肌痛、肌无力、肌炎、横纹肌溶解等。结论 埃索美拉唑的不良反应并不严重, 是一个安全性好的质子泵抑制剂。

[关键词] 埃索美拉唑; 耐受; 质子泵抑制剂; 不良反应; 合理用药

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0468-03

目前国内临床使用的质子泵抑制剂有 5 个, 即奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑。埃索美拉唑 (esomeprazole 商品名称: 耐信) 是新一代质子泵抑制剂, 是奥美拉唑的 S-异构体, 也是第一个纯左旋光学异构体质子泵抑制剂, 2001 年在欧美国家上市^[1]。主要用于胃食管反流性疾病 (反流性食管炎和非糜烂性反流病)、消化性溃疡、根除幽门螺杆菌、预防应激性溃疡出血、卓-艾综合征、上消化道出血等^[2]。国内某大医院统计发现, 其使用频率仅次于奥美拉唑, 达到 35.7%, 由于其抑制胃酸作用更强, 对胃食管反流疾病症状缓解更明显, 因而在消化科有取代奥美拉唑的趋势^[3]。近年来的研究表明, 质子泵抑制剂可通过传统的作用机制抑制胃酸分泌而发挥治疗作用, 也能通过非抑酸作用, 如抗炎作用而保护胃黏膜, 还有抗凋亡和抗氧化作用^[4]。埃索美拉唑在肝脏的代谢比奥美拉唑少, 生物利用度为 89% (40 mg), 半衰期 1.5 h, 耐受性较好。常见的不良反应为腹泻、头痛、偏头痛、恶心、呕吐、腹痛、消化不良、不适、无力、瘙痒、过敏和感觉异常等^[5-6]。本文简要介绍埃索美拉唑的常见和罕见的不良反应, 并提出合理用药的建议, 供医务人员参考。

1 埃索美拉唑的常见不良反应

埃索美拉唑总的不良反应发生率约 4% ~ 11%。据 17 000 多例患者为期 4 周至 12 月的临床试验, 患者对埃索美拉唑耐受良好, 其不良反应发生率与类型同其他质子泵抑制剂相似, 且大多数为轻至中度的不良反应, 最主要的不良反应为头痛和腹

泻, 发生率为 4% ~ 5%。但在 1 个大型的为期 4 周治疗返流性食管炎患者中进行的研究中, 40 mg (每日口服 1 次) 埃索美拉唑相关性不良反应发生率为 11%, 1.8% 的患者因不良反应停药。而另一个为期 6 个月的研究, 患者口服 20 mg (每日 1 次) 埃索美拉唑发生严重不良反应发生率 3%, 1.4% 的患者因不良反应停药, 与泮托拉唑相似^[7]。

埃索美拉唑在儿童中的不良反应发生率约 9% ~ 15%。在一个为期 8 周包括 109 例 1~11 岁患胃食管反流病的儿童参加的多中心、随机、非对照、双盲研究中, 108 例有药物安全性数据, 9.3% 的患者报告了 13 个与治疗相关的 AEs, 最常见的为腹泻 (发生率 2.8%, 3/108)、头痛 (1.9%) 和嗜睡 (1.9%)^[8]。另一个 148 例 12~17 岁患同样疾病的青少年参加的多中心、随机、双盲研究 (埃索美拉唑 20 或 40 mg 每日 1 次, 口服, 疗程 8 周) 发现, 14.9% 的患者发生了与治疗相关的 AEs, 其中头痛 8% (12/148)、腹痛 3%、恶心 2% 和腹泻 2%^[9]。

埃索美拉唑与其他药物联合使用时不良反应发生率与埃索美拉唑单独使用时相似^[7]。如埃索美拉唑 20 mg (每日 2 次) 或 40 mg (每日 1 次或 2 次), 与克拉霉素和阿莫西林联合应用 7~10 d 根除幽门螺杆菌感染的治疗中, 耐受性良好。

埃索美拉唑的不良反应发生率随剂量增加和疗程延长而升高。治疗胃食管反流性疾病和根除幽门螺杆菌时不良反应的发生率在 10% 以内, 而 21 例口服大剂量 (240 mg/d 共 12 月) 埃索美拉唑治疗卓-艾综合征时, 腹泻、恶心、咳嗽和头痛的发生率分别为 29%、24%、24% 和 19%^[7], 但没有患者因不良反应而停药, 这可能与剂量和疗程及疾病严重程度有关。

2 埃索美拉唑少见的不良反应

2.1 肝损害 王华光等^[10] 报告 1 例 54 岁女性因

[作者简介] 陈子安 (1963-), 男, 副主任药师。E-mail: cza0618@163.com

[通讯作者] 雷招宝。Tel: (0795) 6600073

浅表性胃炎伴糜烂、十二指肠球部溃疡口服埃索美拉唑肠溶胶囊 (20 mg qd) 半月后出现食欲减退、尿液颜色加深 (由黄色变深茶色), 但无尿频、尿急, 未予重视, 继续服药 1 月余, 结果出现巩膜黄染、伴皮肤瘙痒, 无发热及白陶土样便, 转氨酶和胆红素显著升高, 经 1 周的保肝对症治疗才逐渐恢复正常。董东方等^[11]在 1 例 51 岁女性活动性胃溃疡患者中观察到, 使用埃索美拉唑 (开始 40 mg bid 2 周, 后 40 mg qd 2 周) 治疗 4 周出现 AST 和 ALT 轻度升高, 经 5 d 的抗过敏治疗恢复正常。

2.2 阳痿^[12] 1 例 48 岁胃溃疡患者单独口服埃索美拉唑 20 mg bid 2 周后出现阳痿症状, 并有轻微头痛、眼部肿痛伴腹泻。患者曾服用西咪替丁也发生过阳痿。

2.3 面部水肿^[13, 6] 1 例 63 岁男性因十二指肠球部溃疡给予埃索美拉唑 20 mg bid 11 d 后出现面部轻度浮肿, 第 14 天浮肿加重, 局部皮肤轻微潮红, 但无皮疹、瘙痒、肢体浮肿, 尿量也无改变, 改用雷尼替丁、胶体果胶铋治疗 3 天后面部浮肿、皮肤潮红消失。

2.4 肌病^[14] 根据对 2005 年 3 月 WHO ADR 监测中心数据库 (Vigibase) 868 例肌病报告分析, 其中 292 例与质子泵抑制剂有关, 埃索美拉唑共引起 CPK 升高 7 例, 肌无力 7 例, 肌病 2 例, 肌炎 1 例, 横纹肌溶解症 8 例。1 例 70 岁男性使用埃索美拉唑出现肌肉萎缩、肌痛和肌病, 停药后消失, 再用药再现。1 例 69 岁男性使用兰索拉唑 (30~60 mg/d) 34 d 后出现肌痛和肌无力, 停药后恢复; 但停用兰索拉唑后 23 d 使用埃索美拉唑 (20~40 mg/d), 肌痛和肌无力再次发生。后使用雷贝拉唑也出现肌痛和肌无力。

2.5 其他不良反应 1 例使用奥美拉唑出现不良反应的患者, 在改用埃索美拉唑治疗 5 d 后出现头痛、失眠^[15]。Castell 等^[16]使用埃索美拉唑 40 mg 治疗糜烂性食管炎患者发生过敏反应和晕厥各 1 例。Atugdeng 等^[17]在 10 项前瞻性研究中, 使用埃索美拉唑治疗返流性食管炎 235 例发现, 最常见的不良反应为头痛、腹痛, 还发现 4 例上呼吸道感染。但 Estbom 等^[18]在回顾性分析 31 个临床试验的不良事件后发现, 埃索美拉唑与社区获得性呼吸道感染 (包括肺炎) 的危险没有明显的相关性。埃索美拉唑还可引起关节痛、血管神经性水肿、瘙痒、皮疹、荨麻疹、皮肤溃疡、咽炎等^[6]。

至于质子泵抑制剂治疗开始后的 30 d 内社区获得性肺炎风险增加 (30 d 后则无此风险)^[19]、骨折风险^[20, 21]以及艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 性腹泻风险的增加^[22]是否与埃索美拉唑有关值得关注。

3 致不良反应的机制

其中的几种可能性如下: ①致腹泻可能与降低胃液酸度使艰难梭菌的过度生长并产生毒素可能是导致腹泻的原因之一^[22]。②致肝脏毒性可能与其抑制细胞色素氧化酶 (CYP) 有关^[10, 14]。③肌病的机制尚不明了, 部分原因可能与合用了他汀类药物, 由于抑制了 CYP 而使他汀类药物的游离血药浓度升高, 也可能是由于通过抑制 P 糖蛋白 (可将许多药物转移重新回到胃肠道), 从而导致质子泵抑制剂和 (或) 他汀类生物利用度升高, 增加不良反应 (包括肌病) 发生的可能性^[14]。④致其他不良反应的机制。埃索美拉唑致头痛的机制不明, 据 Claessens 等^[24]报道, 兰索拉唑致头痛的同时, 腹泻、恶心、呕吐和头晕的不良反应发生率也高, 而且患者曾经服用过止痛药物, 这其中的机制值得研究。至于埃索美拉唑致呼吸道感染^[19]、骨折^[20, 21]风险增加的原因有待进一步研究。

4 合理使用埃索美拉唑的几点建议

4.1 注意选择用药人群 ①对埃索美拉唑、奥美拉唑及其他苯并咪唑类化合物过敏者以及哺乳妇女 (因没有在哺乳妇女中进行过研究, 不清楚埃索美拉唑是否可分泌至乳汁) 禁用; ②严重肾功能不全 (未在肾功能不全的患者中进行过药动学研究, 临床用药经验有限)、孕妇 (虽然实验研究发现埃索美拉唑对胚胎或胎儿发育无直接或间接的损害, 但孕妇临床用药经验有限, 美国 FDA 将埃索美拉唑的妊娠安全性定为 B 级)、肝脏疾病患者 (严重肝功能损害的患者代谢率降低, AUC 增加 1 倍) 慎用埃索美拉唑。

4.2 注意质子泵抑制剂之间的替代治疗 虽然到目前为止还没有关于埃索美拉唑致过敏性休克的报告, 但却有致过敏反应的病例, 而埃索美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体, 与其他质子泵抑制剂之间是否存在交叉过敏反应还没有进行过研究, 因此当患者使用埃索美拉唑产生过敏反应时不宜再用奥美拉唑、泮托拉唑, 建议在进行皮肤斑贴试验或皮肤点刺试验阴性的情况下谨慎使用兰索拉唑或雷贝拉唑。据研究^[22], 奥美拉唑与泮托拉唑、兰索拉唑与雷贝拉唑之间存在交叉过敏反应现象, 并认为是由于奥美拉唑和泮托拉唑分子结构中的苯并咪唑环分别含有甲氧基和二氟甲氧基基团, 而兰索拉唑和雷贝拉唑在吡啶环分别含有三氟甲氧基和甲氧丙氧基的缘故。

4.3 注意联合用药 ①由于埃索美拉唑可抑制胃酸分泌, 因此对于需要胃酸帮助才可溶解、吸收的药

物(如酮康唑、伊曲康唑、口服铁剂)应避免与埃索美拉唑合用。②由于埃索美拉唑与奥美拉唑等质子泵抑制剂一样可以抑制 CYP(细胞色素氧化酶) 2C19和 CYP3A4等^[14],因而可能导致他汀类(主要经 CYP3A4代谢)、地西泮和苯妥因钠(主要经 CYP2C19代谢)的清除率降低、血药浓度升高,可能导致这些药物发生不良反应的可能性增加,故合用时需慎重,有条件时可进行苯妥因钠血药浓度的测定。③克拉霉素也可通过抑制 CYP3A 而可能增加埃索美拉唑的血药浓度,合用时也应慎重。④由于质子泵抑制剂产生肌病时有相当一部分患者合用了他汀类、克拉霉素、乙酰水杨酸、雷尼替丁等,特别是有 1 里患者使用埃索美拉唑和阿托伐他汀发生了磷酸激酶升高、II度房室阻滞,因此埃索美拉唑与这些药物的合用也应慎重^[14]。

4.4 加强用药监测 由于埃索美拉唑也有肝毒性反应的报告^[10 11],故长期用药者(特别是 ≥1 年及肝功能不良的患者)应定期监测肝功能。

4.5 出现不良反应的处理 埃索美拉唑所致的轻微的不良反 应如果患者能够耐受、疾病治疗又必须进行时可以继续用药,随着继续用药轻微的不良反 应可以消失。如果患者出现不能耐受的不良反 应就应立即停药,严重的不良反 应应立即对症治疗,如肝 功能损害可进行保肝治疗,过敏反应可使用抗过 敏药物对症治疗。

5 结语

埃索美拉唑的主要不良反应是腹泻、恶心、呕 吐、头痛等,其不良反应的发生率与剂量和疗程有 关,ADEs 的发生率与患者种族、年龄、性别无 关^[16 18]。因不良反应而停药的发生率不超过 2%。 只要注意用药人群选择和联合用药,加强用药监 测,按照说明书规定用药,埃索美拉唑是一安全 性好和有效性高的质子泵抑制剂。

【参考文献】

- [1] 董 华.埃索美拉唑药理研究进展[J].山东医药,2007,47(16):97.
- [2] 孙 洁,张海宁,朱国卿.埃索美拉唑的临床应用[J].实用药物与临床,2008,11(5):314.
- [3] 向 倩,梁 燕,张 静,等.我院质子泵抑制剂应用情况分析[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(3):194.
- [4] 杨昭徐.质子泵抑制剂作用机制的新见解[J].中国医药导报,2008,10(2):165.
- [5] 阿伦森(Aronson JK).梅耶尔药物副作用(国际药物不良反应和相互作用百科全书)[M].第15版.北京:科学出版社,2007:1252.
- [6] Davies M, Wilson LV, Shakir SAW. Safety Profile of Esome-

- prazole-Results of Prescription Event Monitoring Study of 11595 Patients in England[J]. Drug Safety, 2008, 31(4): 313.
- [7] McKee K, Blk SKA, Croxall JD, et al. Esomeprazole: A Review of its Use in the Management of Gastric Acid-Related Disease in Adults[J]. Drugs, 2008, 68(11): 1571.
- [8] Gilger MK, Tolia V, Vandenas Y, et al. Safety and Tolerability of Esomeprazole in Children With Gastroesophageal Reflux Disease[J]. J Pediatric Gastroenterol Nutr, 2008, 46: 524.
- [9] Goel BD, Gunasekaran T, Tolia V, et al. Safety Symptom Improvement With Esomeprazole in Adolescents With Gastroesophageal Reflux Disease[J]. J Pediatric Gastroenterol Nutr, 2007, 45: 520.
- [10] 王华光,裴艳香.埃索美拉唑相关药物性肝损害[J].药物不良反应杂志,2008,10(2):85.
- [11] 董东方,王群英,钟慧阁.埃索美拉唑致肝功能异常 1 例[J].山东医药,2008,48(4):21.
- [12] 杨庆敏,李士峰.埃索美拉唑致阳痿 1 例[J].中国医院药学杂志,2005,25(10):961.
- [13] 李贤福.埃索美拉唑致面部浮肿 1 例[J].中国新药杂志,2005,14(3):368.
- [14] Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62: 473.
- [15] 邵忠福.质子泵抑制剂的不良反应[J].中国药师,2008,11(10):1223.
- [16] Castell DO, Kahrikas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole(40 mg) Compared With Lansoprazole(30 mg) in the Treatment of Erosive Esophagitis[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(3): 575.
- [17] Ahtu O, Garia IA, Kalayci C, et al. Esomeprazole in Acute and Maintenance Treatment of Reflux Oesophagitis: a Multicentre Prospective Study[J]. Adv Ther, 2008, 25(6): 552.
- [18] Esbom L, Joelson S. Occurrence of Community-Acquired Respiratory Tract Infection in Patients Receiving Esomeprazole: Retrospective Analysis of Adverse Events in 31 Clinical Trials[J]. Drug Safety, 2008, 31(7): 627.
- [19] Sakar M, Henuessy S, Yang YX, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia[J]. Ann Intern Med, 2009, 149: 391.
- [20] Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults[J]. Calcif Tissue Int, 2008, 83(4): 251.
- [21] 周 俊,张 玫.质子泵抑制剂与钙代谢和骨折的关系[J].世界华人消化杂志,2009,17(28):2922.
- [22] Garcia-Tsao G, Surawicz CM. Editorial: Clostridium difficile infection: Yet another predictor of poor outcome in cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(1): 114.
- [23] Lobera T, Navaro B, Pozo D, et al. Nine Cases of Omeprazole Allergy: Cross-Reactivity Between Proton Pump Inhibitors[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009, 19(1): 57.
- [24] Claessens AAMC, Heerdink ER, van Eijk JTHM, et al. Determinants of Headache in Lansoprazole Users in The Netherlands: Results from a Nested Case-Control Study[J]. Drug Saf, 2002, 25(4): 287.

[收稿日期] 2010-03-15

[修回日期] 2010-04-09