

· 论 著 ·

# 基于 openFDA 数据库老年患者质子泵抑制剂不良事件的信号挖掘与分析

常亚男<sup>1</sup>, 王 娜<sup>2\*</sup>

(1.河北医科大学药学院临床药学教研室,河北 石家庄 050017;2.河北省秦皇岛市第一医院药学部,河北 秦皇岛 066000)

**[摘要]** 目的 对老年患者使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)进行不良事件信号的挖掘,为老年患者 PPIs 的临床安全合理使用提供参考。方法 采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)和综合标准法(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)对 openFDA 数据库 2017 年 1 月 1 日—2022 年 9 月 30 日收集的不良反应报告进行分析,挖掘其中 5 种 PPIs 的不良事件信号。结果 共检测到 177 个不良事件信号,涉及 15 个常用的系统。其中雷贝拉唑共 68 个信号、兰索拉唑 35 个、泮托拉唑 33 个、奥美拉唑 22 个和埃索美拉唑 19 个。主要为肾脏及泌尿系统疾病 31 个信号(36.64%);胃肠系统疾病涉及 25 个信号(13.04%);代谢及营养类疾病 19 个信号(9.28%)。雷贝拉唑产生的信号种类和个数最多,主要集中在呼吸系统、胸及纵隔疾病。结论 老年患者使用 PPIs 时,除说明书已提及的不良反应外,还应监测肾功能、电解质水平、呼吸系统感染等相关风险,并采取一定的预防和治疗措施,或应避免应用于高危人群和更换相对安全的 PPIs,以确保患者安全用药。

**[关键词]** 质子泵抑制剂;openFDA;老年患者;不良事件信号挖掘 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.004

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1380-07

## Mining and analysis of adverse drug event signals of proton pump inhibitors in elderly patients based on openFDA database

CHANG Ya-nan<sup>1</sup>, WANG Na<sup>2\*</sup>

(1.College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2.Department of Pharmacy, the First Hospital of Qinhuangdao City, Hebei Province, Qinhuangdao 066000, China)

**[Abstract]** **Objective** To mine adverse drug event (ADE) signals for the use of proton pump inhibitors (PPIs) in elderly patients, and to provide a reference for the safe and rational clinical use of PPIs in elderly patients. **Methods** Adverse event reports collected in the openFDA database from January 1, 2017 to September 30, 2022 were analyzed using both the reporting odds ratio (ROR) method and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to mine adverse event signals of five PPIs. **Results** A total of 177 ADE signals were detected, involving 15 commonly used systems. Of these, there were a total of 68 signals for rabeprazole, 35 for lansoprazole, 33 for pantoprazole, 22 for omeprazole and 19 for esomeprazole. There were mainly 31 signals (36.64%) for renal and urinary disorders, 25 signals (13.04%) for gastrointestinal disorders, and 19 signals (9.28%) for metabolic and nutritional disorders. Rabeprazole produced the highest variety and number of signals, mainly involving respiratory,

[收稿日期]2023-10-26

[基金项目]河北省药学会医院药学专项科研项目(2022-Hbsyxhjqyxms16);秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202301A141)

[作者简介]常亚男(1997-),女,满族,河北秦皇岛人,河北医科大学药学院理学硕士研究生,从事临床药学研究。

\* 通信作者。E-mail:wangncqhd@163.com

thoracic and mediastinal disorders. **Conclusion** For PPIs used in the elderly, in addition to the ADE already mentioned in the specification, the risks associated with renal function, electrolyte levels, and respiratory infections should be monitored, and certain preventive and therapeutic measures should be taken, or the application of PPIs should be avoided in high-risk populations and replaced by relatively safe PPIs, in order to ensure patientsafety.

[**Key words**] proton pump inhibitors; openFDA; elderly patients; adverse drug event signal mining

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类用于临床治疗和预防各种酸相关疾病的药物<sup>[1]</sup>。随着 PPIs 的广泛应用,65 岁及以上的老年人用量迅速增加<sup>[2]</sup>,该群体临床不合理用药及不良反应的报道也逐渐增多。欧洲的一项前瞻性研究显示,使用 PPIs 的老年人中超适应症用药占近一半<sup>[3]</sup>;沙特一项老年患者潜在不恰当用药(potential inappropriate medication, PIM)评估研究显示,检测到 PPIs 的 PIM 高达 44.41%<sup>[4]</sup>。Kanno 等<sup>[5]</sup>综述报道了老年人长期应用 PPIs 容易导致骨折、肺炎、心血管疾病、低镁血症、维生素 B12 缺乏症、认知能力下降或痴呆等相关的不良事件。FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)是世界上最大的用于收集药物不良事件(adverse drug event, ADE)的数据库。OpenVigil2.1(<http://openvigil.sourceforge.net/>)在线数据库已广泛应用于数据挖掘和药物警戒数据分析<sup>[6]</sup>,本研究通过 openFDA 数据库收集老年患者 PPIs 不良事件数据并进行风险信号挖掘,旨在为老年患者的合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 来源于 openFDA 数据库,根据样本量要求,检索时间设置为 2017 年 1 月 1 日—2022 年 9 月 30 日,年龄 $\geq 65$ 岁定义为老年患者。选取的药品品种来源于 2017 年《全国合理用药监测分析报告》河北省 PPIs 主要用药品种,包括泮托拉唑 PANTOPRAZOLE、奥美拉唑 OMEPRAZOLE、雷贝拉唑 RABEPRAZOLE、兰索拉唑 LANSOPRAZOLE、埃索美拉唑 ESOMEPRAZOLE。

1.2 数据清洗分析 FAERS 数据库以《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中首选语(preferred term, PT)进行编码,应用 MedDRA 25.1 版,利用系统器官分类(systematic organ classification, SOC)对

ADE 进行分类描述和表达。

1.3 数据信号挖掘及检测方法 为尽可能减少假阳性信号带来的偏差,本研究选用报告比值法(reporting odds ratio, ROR)和综合标准法(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)2 种方法分别计算 ROR 值、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)和  $\chi^2$  值,通过采用二次筛选的手段提高阈值<sup>[7]</sup>。生成信号的计算公式和阈值见表 1 和 2,据以往研究进行二次筛选<sup>[8-10]</sup>剔除无效信号如产品问题、药物无效、各类损伤、中毒及操作并发症、社会环境等,所有的统计分析采用 Excel 完成。

表 1 比例失衡法四格表

| 药品   | 目标不良事件<br>报告数 | 其他不良事件<br>报告数 | 合计        |
|------|---------------|---------------|-----------|
| 目标药物 | a             | b             | a+b       |
| 其他药物 | c             | d             | c+d       |
| 合计   | a+c           | b+d           | n=a+b+c+d |

表 2 ROR 法与 MHRA 法公式及阈值

| 方法   | 公式  | 阈值  |
|------|---|---|
| ROR  | $ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$   | $a \geq 3$ ; ROR 的 95% CI 下限 $>1$ ,则提示生成一个信号            |
|      | $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$                   |   |
|      | $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.95 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$ |   |
| MHRA | $PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$   | $a \geq 3$ ; PRR $\geq 2$ , $\chi^2 \geq 4$ , 则提示生成一个信号 |
|      | $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$  |   |

## 2 结果

2.1 ADE 基本情况 研究时间段内,共获取 ADE 报告 7 869 989 份,涉及本研究调查的 5 种 PPIs 521 424 份,其中 142 255 份来自老年患者。品种分布最多为奥美拉唑 51 495 份,最少为雷贝拉唑 3 560 份。在 $\geq 65$ 岁的患者中,每种 PPIs 女性的 ADE 报告例数均多于男性。见表 3、4。

表3 5种PPIs患者人口学特征的基本信息

Table 3 Basic information on demographic characteristics of patients with five PPIs

(例数,%)

| 组别    | 例数      | ≤17岁         | 18~64岁        | ≥65岁          | 未知            |
|-------|---------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 泮托拉唑  | 148 128 | 1 196 (0.81) | 42 519(28.7)  | 45 963(31.03) | 58 450(39.43) |
| 奥美拉唑  | 184 767 | 3 168 (1.71) | 52 026(28.16) | 51 495(27.87) | 78 078(42.26) |
| 雷贝拉唑  | 15 171  | 123(0.81)    | 3 541(23.34)  | 3 560(23.47)  | 7 947(52.38)  |
| 兰索拉唑  | 81 962  | 1 917(2.34)  | 18 560(22.64) | 20 991(25.61) | 40 494(49.41) |
| 埃索美拉唑 | 91 396  | 1029 (1.12)  | 22 781(24.93) | 20 246(22.15) | 47 340(51.80) |

2.2 基于PT级术语和SOC描述的检测结果 已得到的数据进一步进行二次筛选,经过PT级术语和SOC对ADE信号进行分类描述和表达整理,最终得到表5。

5种PPIs信号共计177个,涉及15个系统。其中雷贝拉唑信号种类和个数最多,68个信号累及15个系统;兰索拉唑35个信号累及12个系统;泮托拉唑33个信号累及10个系统;奥美拉唑22个信号累及9个系统;埃索美拉唑19个信号累及8个系统。对信号按累及系统进行分层,显示5种PPIs均有肾脏及泌尿系统疾病信号(31个,36.64%)和胃肠系统疾病信号(25个,13.04%);而呼吸系统、胸及纵隔疾病22个信号主要集中在雷贝拉唑;代谢及营养类疾病19个信号主要为兰索拉唑和雷贝拉唑。见表5,图1。

2.3 信号强度分布情况 排除与药物无关信号后,得到5种PPIs信号强度排序前10位,见表6。5种PPIs产生阳性信号只有慢性肾衰竭(chronic kidney disease,CKD)和急性肾损伤(acute kidney injury,

AKI)等肾脏及泌尿系统疾病,其中检测到的CKD信号,埃索美拉唑最强(ROR = 53.92, PRR = 47.86),其次是兰索拉唑(ROR = 33.43, PRR = 30.47),泮托拉唑最弱(ROR = 19.90, PRR = 19.90)。AKI信号,埃索美拉唑最强(ROR = 5.38, PRR = 5.01),其次是兰索拉唑(ROR = 5.35, PRR = 4.98),奥美拉唑最弱(ROR = 3.23, PRR = 3.11)。

表4 ≥65岁的患者人口学特征的基本信息

Table 4 Basic demographic characteristics of patients aged 65 and above

(例数,%)

| 组别    | 例数     | 男性            | 女性             | 未知        |
|-------|--------|---------------|----------------|-----------|
| 泮托拉唑  | 45 963 | 20 932(45.54) | 24 794 (53.94) | 237(0.52) |
| 奥美拉唑  | 51 495 | 21 452(41.66) | 29 583(57.45)  | 460(0.89) |
| 雷贝拉唑  | 3 560  | 154(43.26)    | 1 990(55.90)   | 30(0.84)  |
| 兰索拉唑  | 20 991 | 9 431(44.93)  | 11 308(53.87)  | 252(1.20) |
| 埃索美拉唑 | 20 246 | 8 660(42.77)  | 11 455(56.58)  | 131(0.65) |

注:已经剔除药物无效,各类损伤、中毒及操作并发症等无效信号;“-”表示无相关信号

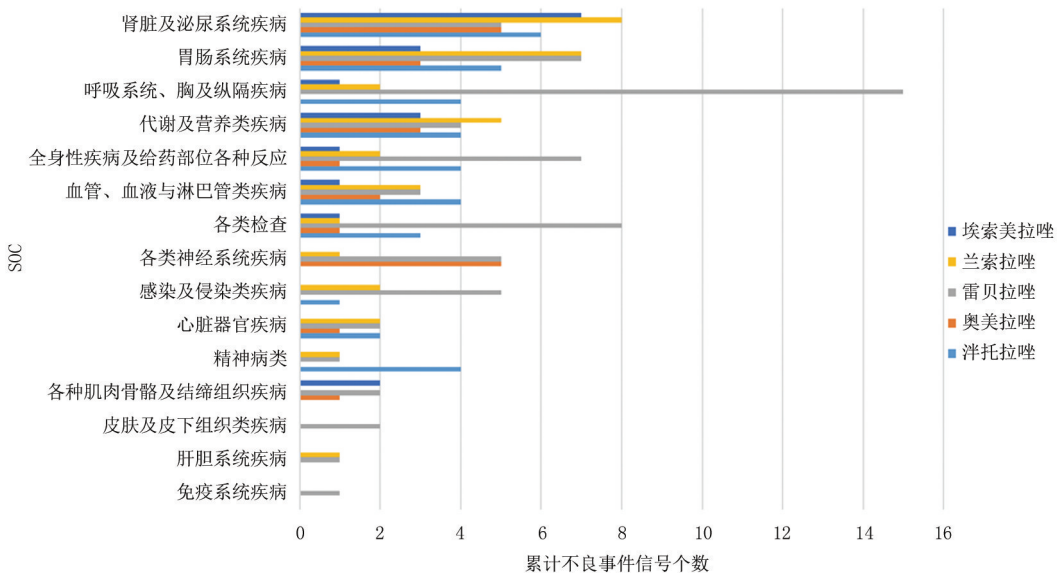


图1 5种PPIs累计不良事件信号个数

Figure 1 Cumulative number of adverse event signals for five PPIs

表5 ≥65岁的老年人5种PPIs的SOC分类信号结果  
Table 5 SOC categorical signal results for 5 PPIs in adults ≥65 years of age

| SOC            | 泮托拉唑 |                         | 奥美拉唑 |                         | 雷贝拉唑 |                        |
|----------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|------------------------|
|                | 信号个数 | 不良事件<br>(n=26 599,例数,%) | 信号个数 | 不良事件<br>(n=20 798,例数,%) | 信号个数 | 不良事件<br>(n=5 771,例数,%) |
| 代谢及营养类疾病       | 4    | 2 136(8.03)             | 3    | 2 174(10.45)            | 4    | 296(5.13)              |
| 肝胆系统疾病         | —    | —                       | —    | —                       | 1    | 41(0.71)               |
| 感染及侵袭类疾病       | 1    | 675(2.54)               | —    | —                       | 5    | 498(8.63)              |
| 各类检查           | 3    | 1 569(5.90)             | 1    | 428(2.06)               | 8    | 500(8.66)              |
| 各类神经系统疾病       | —    | —                       | 5    | 3 718(17.88)            | 5    | 473(8.20)              |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | —    | —                       | 1    | 641(3.08)               | 2    | 118(2.04)              |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病    | 4    | 1 912(7.19)             | —    | —                       | 15   | 1 157(20.05)           |
| 精神病类           | —    | —                       | —    | —                       | 1    | 59(1.02)               |
| 免疫系统疾病         | —    | —                       | —    | —                       | 1    | 50(0.87)               |
| 皮肤及皮下组织类疾病     | —    | —                       | —    | —                       | 2    | 213(3.69)              |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 4    | 4 324(16.26)            | 1    | 1 405(6.76)             | 7    | 628(10.88)             |
| 肾脏及泌尿系统疾病      | 6    | 7 698(28.94)            | 5    | 6 700(32.21)            | 5    | 697(12.08)             |
| 胃肠系统疾病         | 5    | 3 443(12.94)            | 3    | 3 201(15.39)            | 7    | 641(11.11)             |
| 心脏器官疾病         | 2    | 1 473(5.54)             | 1    | 416(2.00)               | 2    | 156(2.70)              |
| 血管、血液与淋巴管类疾病   | 4    | 3 369(12.67)            | 2    | 2 115(10.17)            | 3    | 244(4.23)              |
| 合计             | 33   | 26 599                  | 22   | 20 798                  | 68   | 5 771                  |

| SOC            | 兰索拉唑 |                         | 埃索美拉唑 |                        | 合计   |                         |
|----------------|------|-------------------------|-------|------------------------|------|-------------------------|
|                | 信号个数 | 不良事件<br>(n=13 358,例数,%) | 信号个数  | 不良事件<br>(n=9 842,例数,%) | 信号个数 | 不良事件<br>(n=76 368,例数,%) |
| 代谢及营养类疾病       | 5    | 1 772(13.30)            | 3     | 708(7.19)              | 19   | 7 086(9.30)             |
| 肝胆系统疾病         | 1    | 144(1.08)               | —     | —                      | 2    | 185(0.20)               |
| 感染及侵袭类疾病       | 2    | 552(4.13)               | —     | —                      | 8    | 1 725(2.30)             |
| 各类检查           | 1    | 195(1.46)               | 1     | 173(1.76)              | 14   | 2 865(3.80)             |
| 各类神经系统疾病       | 1    | 188(1.41)               | —     | —                      | 11   | 4 379(5.70)             |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病  | —    | —                       | 2     | 356(3.62)              | 5    | 1 115(1.50)             |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病    | 2    | 514(3.85)               | 1     | 419(4.26)              | 22   | 4 002(5.20)             |
| 精神病类           | 1    | 557(4.17)               | —     | —                      | 6    | 3 083(4.00)             |
| 免疫系统疾病         | —    | —                       | —     | —                      | 1    | 50(0.10)                |
| 皮肤及皮下组织类疾病     | —    | —                       | —     | —                      | 2    | 213(0.30)               |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 2    | 353(2.64)               | 1     | 219(2.23)              | 15   | 6 929(9.10)             |
| 肾脏及泌尿系统疾病      | 8    | 6 056(45.30)            | 7     | 6 829(69.40)           | 31   | 27 980(37.00)           |
| 胃肠系统疾病         | 7    | 1 797(13.50)            | 3     | 877(8.91)              | 25   | 9 959(13.00)            |
| 心脏器官疾病         | 2    | 526(3.94)               | —     | —                      | 7    | 2 571(3.40)             |
| 血管、血液与淋巴管类疾病   | 3    | 704(5.27)               | 1     | 261(2.65)              | 13   | 6 693(8.80)             |
| 合计             | 35   | 13 358                  | 19    | 9 842                  | 177  | 76 368                  |

注:已经剔除药物无效,各类损伤、中毒及操作并发症等无效信号

表6 5种PPIs信号强度排序前10  
Table 6 Top 10 ranking of signal strength of 5 PPIs

| PT    | 泮托拉唑(n=45 963) |                |                    |                  |
|-------|----------------|----------------|--------------------|------------------|
|       | 报告数(%)         | SOC            | ROR(95%CI)         | PRR( $\chi^2$ 值) |
| 呼吸困难  | 2 989(6.50)    | 呼吸系统、胸及纵膈疾病    | 1.86(1.79~1.93)    | 1.80(1 047.82)   |
| 腹泻    | 2 894(6.30)    | 胃肠系统疾病         | 1.55(1.50~1.60)    | 1.52(513.12)     |
| 疲劳    | 2 727(5.93)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.49(1.43~1.55)    | 1.46(390.13)     |
| 急性肾损伤 | 2 690(5.85)    | 肾脏及泌尿系统疾病      | 3.65(3.50~3.80)    | 3.49(4 418.96)   |
| 恶心    | 2 590(5.64)    | 胃肠系统疾病         | 1.63(1.57~1.70)    | 1.60(573.45)     |
| 死亡    | 2 315(5.04)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0.75(0.72~0.78)    | 0.76(182.43)     |
| 慢性肾衰竭 | 2 191(4.77)    | 肾脏及泌尿系统疾病      | 19.90(18.87~20.98) | 19.90(24 028.70) |
| 乏力    | 2 051(4.46)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.77(1.69~1.85)    | 1.73(618.12)     |
| 头晕    | 1 858(4.04)    | 各类神经系统疾病       | 1.50(1.43~1.58)    | 1.48(287.23)     |
| 感染性肺炎 | 1 852(4.03)    | 感染及侵袭类疾病       | 1.72(1.64~1.80)    | 1.69(509.66)     |

表6 (续)

| 奥美拉唑( <i>n</i> =51 495)  |              |                |                    |                   |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------------|-------------------|
| PT                       | 报告数(%)       | SOC            | ROR(95%CI)         | PRR( $\chi^2$ 值)  |
| 腹泻                       | 3 219(6.25)  | 胃肠道系统疾病        | 1.55(1.49~1.60)    | 1.57(552.27)      |
| 疲劳                       | 2 929(5.69)  | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.42(1.37~1.48)    | 1.40(327.70)      |
| 急性肾损伤                    | 2 691(5.23)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 3.23(3.10~3.36)    | 3.11(3 552.05)    |
| 恶心                       | 2 657(5.16)  | 胃肠道系统疾病        | 1.48(1.43~1.55)    | 1.46(380.20)      |
| 死亡                       | 2 591(5.03)  | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0.75(0.72~0.78)    | 0.76(206.50)      |
| 呼吸困难                     | 2 571(5.00)  | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 1.39(1.33~1.44)    | 1.37(251.46)      |
| 慢性肾衰竭                    | 2 407(4.67)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 20.56(19.51~21.66) | 19.64(25 888.66)  |
| 乏力                       | 1 982(3.85)  | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.50(1.44~1.58)    | 1.49(307.16)      |
| 头晕                       | 1 972(3.83)  | 各类神经系统疾病       | 1.42(1.36~1.49)    | 1.40(224.32)      |
| 感染性肺炎                    | 1 935(3.76)  | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 1.60(1.52~1.67)    | 1.57(394.83)      |
| 雷贝拉唑( <i>n</i> =3 560)   |              |                |                    |                   |
| PT                       | 报告数(%)       | SOC            | ROR(95%CI)         | PRR( $\chi^2$ 值)  |
| 慢性肾衰竭                    | 277(7.78)    | 肾脏及泌尿系统疾病      | 23.11(20.39~26.20) | 21.39(5 140.01)   |
| 呼吸困难                     | 271(7.61)    | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 2.15(1.90~2.44)    | 2.07(152.78)      |
| 恶心                       | 234(6.57)    | 胃肠道系统疾病        | 1.89(1.66~2.16)    | 1.84(91.15)       |
| 感染性肺炎                    | 233(6.54)    | 感染及侵袭类疾病       | 2.82(2.47~3.22)    | 2.70(253.04)      |
| 急性肾损伤                    | 213(5.98)    | 肾脏及泌尿系统疾病      | 3.50(3.05~4.02)    | 3.35(352.81)      |
| 腹泻                       | 206(5.79)    | 胃肠道系统疾病        | 1.40(1.22~1.60)    | 1.38(21.76)       |
| 疲劳                       | 204(5.73)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.41(1.23~1.63)    | 1.39(22.81)       |
| 乏力                       | 171(4.80)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.87(1.61~2.18)    | 1.83(64.83)       |
| 死亡                       | 171(4.81)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0.72(0.61~0.84)    | 0.73(17.98)       |
| 头痛                       | 171(4.82)    | 各类神经系统疾病       | 2.13(1.82~2.48)    | 2.07(95.56)       |
| 兰索拉唑( <i>n</i> =20 991)  |              |                |                    |                   |
| PT                       | 报告数(%)       | SOC            | ROR(95%CI)         | PRR( $\chi^2$ 值)  |
| 急性肾损伤                    | 1 782(8.49)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 5.35(5.08~5.62)    | 4.98 (5405.38)    |
| 慢性肾衰竭                    | 1 765(8.41)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 33.43(31.57~35.40) | 30.70 (36 172.32) |
| 腹泻                       | 1 008(4.80)  | 胃肠道系统疾病        | 1.15(1.08~1.23)    | 1.14 (18.66)      |
| 呼吸困难                     | 975(4.64)    | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 1.27(1.19~1.36)    | 1.26(53.67)       |
| 肾衰                       | 882(4.20)    | 肾脏及泌尿系统疾病      | 6.09(5.68~6.53)    | 5.87(3 330.41)    |
| 恶心                       | 861(4.10)    | 胃肠道系统疾病        | 1.15(1.08~1.23)    | 1.15(16.17)       |
| 低钠血症                     | 856(4.08)    | 代谢及营养类疾病       | 6.85(6.38~7.35)    | 6.61(3 767.19)    |
| 呕吐                       | 737(3.51)    | 胃肠道系统疾病        | 1.70(1.58~1.83)    | 1.68(201.19)      |
| 难受                       | 727(3.46)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.46(1.36~1.58)    | 1.45(101.01)      |
| 疲劳                       | 688(3.28)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0.79(0.73~0.85)    | 0.79(38.48)       |
| 埃索美拉唑( <i>n</i> =20 246) |              |                |                    |                   |
| PT                       | 报告数(%)       | SOC            | ROR(95%CI)         | PRR( $\chi^2$ 值)  |
| 慢性肾衰竭                    | 2 316(11.44) | 肾脏及泌尿系统疾病      | 53.92(51.10~56.89) | 47.86(66 183.31)  |
| 急性肾损伤                    | 1 732(8.55)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 5.38(5.12~5.66)    | 5.01(5 313.33)    |
| 腹泻                       | 1 155(5.70)  | 胃肠道系统疾病        | 1.38(1.30~1.47)    | 1.36(114.09)      |
| 肾衰                       | 1 052(5.20)  | 肾脏及泌尿系统疾病      | 7.70(7.24~8.25)    | 7.38(5 335.75)    |
| 恶心                       | 1 035(5.11)  | 胃肠道系统疾病        | 1.38(1.30~1.47)    | 1.43(137.52)      |
| 疲劳                       | 914(4.51)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.10(1.03~1.18)    | 1.10(7.72)        |
| 死亡                       | 764(3.77)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0.55(0.52~0.60)    | 0.57(261.78)      |
| 呼吸困难                     | 744(3.67)    | 呼吸系统、胸及纵隔疾病    | 0.99(0.92~1.07)    | 0.99(0.02)        |
| 感染性肺炎                    | 731(3.61)    | 感染及侵袭类疾病       | 1.51(1.40~1.63)    | 1.50(120.00)      |
| 难受                       | 702(3.47)    | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 1.47(1.36~1.58)    | 1.45(98.10)       |

### 3 讨 论

#### 3.1 老年患者 PPIs 类药物 ADE 发生性别特点

本研究显示,老年患者中女性 ADE 发生比例均高于男性,这与欧洲疑似药物不良反应报告数据库<sup>[11]</sup>和国内白雪霏等<sup>[12]</sup>研究结果相似。这提示老年患者 PPIs 的不良反应也可能存在着性别差异,原因是

部分药物在药代动力学上存在性别差异,从而导致药效学包括临床疗效和安全性上的差异<sup>[13]</sup>。因此建议老年患者在使用 PPIs 时更应关注性别差异导致的 ADE。

#### 3.2 老年患者 PPIs 类药物 ADE 累及系统特点

5 种 PPIs 的 ADE 信号共累及 15 个器官系统,少于庞宁等<sup>[14]</sup>对 6 种 PPIs 所报道的 18 个和白雪霏等<sup>[12]</sup>

对4种PPIs统计的23个。其原因可能为本研究仅对老年患者进行数据挖掘有关。胃肠系统疾病主要表现为恶心、呕吐、腹痛、胃食管反流病等,这些表现与PPIs适应类似,数据可能有偏倚。

本研究中,5种PPIs均能检测到的阳性信号主要累及肾脏及泌尿系统,占36.64%,包含CKD、AKI、肾功能衰竭和肾炎等不良事件。发生例数最多为泮托拉唑,最少为雷贝拉唑。Antoniou等<sup>[15]</sup>一项针对290 593例老年群体的队列研究中证实了使用PPIs会导致发生AKI和急性间质性肾炎风险增加。与PPIs相关的最强信号CKD和AKI分别是埃索美拉唑和兰索拉唑,这与以往研究针对全年龄段人群显示的右兰索拉唑、兰索拉唑有更高的风险不完全一致<sup>[16-17]</sup>。可能是与老年人肾功能衰竭和往往多重用药有关。但最新的PPIs药品说明书、相关专家共识和指南均未并未提及或警示老年患者长期应用该类药物会增加肾脏风险。提示在老年患者使用PPIs时,特别是有肾脏相关基础疾病者,建议以最小有效量开始逐渐增加剂量,同时应尽量避免使用埃索美拉唑和兰索拉唑,可换用更为安全的PPIs,同时注意监测血清肌酐水平。

本研究显示在代谢及营养方面表现为低钠血症、低钾血症、低镁血症等不良反应,兰索拉唑和雷贝拉唑比其他PPIs关联性更强。这与瑞典的一项针对整个成年人群研究显示奥美拉唑、埃索美拉唑与低钠血症之间存在显著关联的结论不同<sup>[18]</sup>。已有研究证实老年人更容易患上与PPIs相关的低钠血症而且雷贝拉唑关联性更强<sup>[19]</sup>。老年人由于生理机能的改变,同时存在多重慢病,因此临床应严格掌握PPIs的适应证,并应监测肾功能和电解质水平,避免与其他可能引起该类不良反应的药物联用。

本研究显示雷贝拉唑产生的信号种类和个数最多,与以往的研究认为雷贝拉唑是较为安全的品种的观点相悖<sup>[12]</sup>,这可能与本研究选取的为老年患者人群有关。2022年发布的《质子泵抑制剂审方规则专家共识》<sup>[20]</sup>中提及老年人使用雷贝拉唑时注射剂不需调整剂量,但口服制剂提示了应慎重使用。2019年一项45家医院的PPIs处方调查<sup>[21]</sup>显示我国雷贝拉唑为使用频率和经济负担最高的PPIs。因此,临床在为老年患者开具雷贝拉唑处方时,一定要高度关注其相关的ADE。本研究显示雷贝拉唑主要的风险信号为呼吸系统、胸及纵隔疾病,有临床研究证实使用PPIs导致呼吸道感染风险增加<sup>[22]</sup>。其原因可能为PPIs对胃酸的过度抑制,可能会导致病原菌的移位,定植在肺部诱发肺炎<sup>[23]</sup>。老年人作

为胃食管反流病的易感群体,临床上如有长期卧床或是多重用药的老年慢病患者,应避免大剂量、长期使用PPIs。

**3.3 局限性** 由于自发报告,可能存在少报、漏报、信息不准或不全,无法保证每份的真实性和准确性的特点,同时FAERS数据库中,超过一半的报告是由非卫生专业人员报告的,结果可能存在偏差。再者基于FAERS报告的研究结果,因其来源大部分为欧美人为主,并不完全适用于亚洲人群,对于我国还需要落实于本土不良事件数据库的研究,才更具有参考意义。

综上所述,老年患者使用泮托拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑的不良反应主要集中在肾脏及泌尿系统疾病,其中显著信号强度是CKD和AKI,对于老年患者尤其伴有肾脏基础疾病或有代谢营养类疾病的患者,应避免使用埃索美拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑,较为安全的选择是奥美拉唑和泮托拉唑,同时建议监测血清肌酐水平和电解质包括钾、钙、镁和钠。

#### [参考文献]

- [1] Zeng Y, Dai Y, Zhou Z, et al. Hepatotoxicity-related adverse effects of proton pump inhibitors: a cross-sectional study of signal mining and analysis of the FDA adverse event report system database[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 648164.
- [2] Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, et al. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(9): 1159-1172.
- [3] Aubert CE, Blum MR, Gastens V, et al. Prescribing, deprescribing and potential adverse effects of proton pump inhibitors in older patients with multimorbidity: an observational study[J]. *CMAJ Open*, 2023, 11(1): e170-e178.
- [4] Alanazi SA, Al Amri A, Almuqbil M, et al. Use of potentially inappropriate medication for elderly patients in tertiary care hospital of Riyadh, Saudi Arabia[J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(4): 102015.
- [5] Kanno T, Moayyedi P. Proton pump inhibitors in the elderly, balancing risk and benefit: an age-old problem [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(12): 65.
- [6] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [7] 刘泽玉, 陈润, 王洪贵, 等. 氟维司群药品不良反应信号挖掘与评价[J]. *中国药业*, 2022, 31(18): 107-111.
- [8] Cai Y, Yang L, Shangguan X, et al. Status and safety signals of cephalosporins in children: a spontaneous reporting database study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 736618.
- [9] Tang S, Wu Z, Xu L, et al. Adverse reaction signals mining

- and hemorrhagic signals comparison of ticagrelor and clopidogrel; A pharmacovigilance study based on FAERS[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 970066.
- [10] 伏安, 郭代红, 李超, 等. 基于 FAERS 的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件信号挖掘研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(10): 66-73.
- [11] Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use; risk of neurological adverse events? [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1142.
- [12] 白雪霏, 冉怡雯, 赵尹瑜, 等. 基于 FAERS 数据库的质子泵抑制剂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. *医药导报*, 2021, 40(8): 1131-1139.
- [13] Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women[J]. *Biol Sex Differ*, 2020, 11(1): 32.
- [14] 庞宁, 郭代红, 赵粟裕, 等. 1561 例 PPIs 相关 ADR 分析及其肝功能异常风险信号挖掘[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(4): 219-222.
- [15] Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients; a population-based cohort study[J]. *CMAJ Open*, 2015, 3(2): E166-E171.
- [16] Wu B, Li D, Xu T, et al. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease; data mining of US FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3690.
- [17] Chen G, Ning LJ, Qin Y, et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens; A real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(1): 156-162.
- [18] Issa I, Skov J, Falhammar H, et al. Time-dependent association between omeprazole and esomeprazole and hospitalization due to hyponatremia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(1): 71-77.
- [19] Wang M, Zhang L, Jia M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion is associated with different proton pump inhibitor use: a pharmacovigilance study [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 191.
- [20] 重庆市医院协会药事管理专业委员会. 质子泵抑制剂审方规则专家共识[J]. *中国药房*, 2022, 33(8): 897-910.
- [21] Ying J, Li LC, Wu CY, et al. The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, 111(10): 738-743.
- [22] Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use [J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12759.
- [23] Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 114-121.

(本文编辑: 何祯)