

基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号

雷静¹, 刘耀¹, 熊瑞², 吴畏^{1*}

1. 中国人民解放军陆军特色医学中心 药剂科, 重庆 400042

2. 西南医院江北院区(陆军第九五八医院) 药剂科, 重庆 400020

摘要: **目的** 分析奥美沙坦的不良事件(ADE)报告, 为临床安全用药提供参考。**方法** 利用 OpenVigil 2.1 平台获取美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中 2004 年 1 月 1 日—2023 年 9 月 30 日奥美沙坦相关的 ADE 报告, 采用报告比值比法(ROR)、比例报告比值法(PRR)和贝叶斯置信区间递进神经网络法(BCPNN)对 ADE 报告进行数据挖掘与分析。**结果** 共获得与奥美沙坦相关的 ADE 报告 120 264 份, 在已知性别、年龄或地区的 ADE 报告中, 女性占比略高于男性, 61~80 岁和来自北美洲的 ADE 报告数占比最大。奥美沙坦的 ADE 报告涉及 25 个系统器官分类(SOC), 4 288 个首选术语(PT), 共检测到阳性 SOC 信号 7 个, 包括胃肠道系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、代谢及营养类疾病等, 在 PT 层级检测到 819 个阳性信号, 主要包括口炎性腹泻样肠病、体质量降低、腹泻、肾损伤、头晕等。**结论** 分析检测到的 ADE 信号与说明书基本一致, 同时还发现了一些新的潜在 ADE 信号, 如胃食管反流病、痔疮、便秘、出血性甲状腺囊肿、肠息肉等, 值得临床关注。

关键词: 奥美沙坦; 不良事件; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 数据挖掘; 胃食管反流病; 痔疮; 便秘

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)01-0224-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.038

Mining of adverse drug event risk signals of olmesartan based on FAERS database

LEI Jing¹, LIU Yao¹, XIONG Rui², WU Wei¹

1. Department of Pharmacy, Army Medical Center of Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400042, China

2. Department of Pharmacy, Southwest Hospital Jiangbei Area (The 958th Hospital of Chinese PLA), Chongqing 400020, China

Abstract: Objective To analyze the ADE reports of olmesartan to provide reference for safe medication in clinic. **Methods** Using the OpenVigil2.1 platform to obtain olmesartan-related ADE reports from FAERS from the January 1, 2004 to September 30, 2023, and the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods were used for data mining and analysis of ADE reports. **Results** A total of 120 264 ADE reports related to olmesartan were obtained, with slightly more women than men among ADE reports of known gender, age or region, with the largest proportion of ADE reports being 61 — 80 years of age and from North America. The ADE report of olmesartan involved 25 SOCs and 4 288 PTs, and seven positive SOC were detected, including gastrointestinal disorders, renal and urinary disorders, metabolism and nutrition disorders, etc., and 819 positive signals were detected at the PT level. It mainly includes sprue-like enteropathy, weight decreased, diarrhoea, kidney injury, dizziness, etc. **Conclusion** The ADE signals detected in this study were generally consistent with the instructions, and some new potential ADE signals were also found, such as gastroesophageal reflux disease, haemorrhoids, constipation, haemorrhagic thyroid cyst, intestinal polyp, and so on, which are worthy of clinical attention.

Key words: olmesartan; adverse drug event; FAERS; data mining; gastroesophageal reflux disease; hemorrhoids; constipation

高血压是目前中国患病人数最多的慢性非传染性疾病, 也是导致城乡居民心血管疾病死亡、致残的最重要危险因素^[1]。据报道, 我国 2019 年高血压患者达 2.45 亿, 且呈上升趋势, 而 18 岁以上人

收稿日期: 2023-08-26

基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(CSTC2021jscx-gksb-N0013); 重庆市临床药学重点专科建设项目(渝卫办发(2020)68号)

作者简介: 雷静, 女, 硕士, 中药师, 研究方向为药物警戒。E-mail: lejing551@163.com

*通信作者: 吴畏, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: cqcx@163.com

群的高血压知晓率、治疗率和控制率分别仅为 51.6%、45.8%、16.8%^[2]。尽管有大量推荐治疗方案，但许多患者的血压控制仍不理想。

血管紧张素受体抑制剂（ARB）因具有良好的安全性和有效性，被作为临床抗高血压的一线治疗药物^[3]。奥美沙坦可选择性阻断血管紧张素 II 与血管紧张素 II 的 I 型（AT1）受体结合，从而阻断血管紧张素 II 对血管的收缩作用发挥降压效果。目前，临床上使用的奥美沙坦酯为奥美沙坦的前药，口服后在小肠壁完全去酯转化成活性代谢产物奥美沙坦^[4]。奥美沙坦酯最早由日本于 1991 年批准上市，并于 2002 年 5 月被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，2006 年在中国获批上市。奥美沙坦因其快速、有效、安全且不改变心率的降压作用特点，在临床上广泛用于抗高血压的一线治疗。然而，随着其广泛应用，仍有一些新的安全性问题陆续被报道，如心血管不良事件和胃肠道反应^[5-6]。目前关于奥美沙坦的安全性研究主要来源于小样本量的临床研究，缺乏基于真实世界大数据的安全性评价。本研究通过对美国 FDA 不良反应报告系统（FAERS）中奥美沙坦的不良事件（ADE）报告进行信号挖掘，可全面回顾和分析其安全性，对奥美沙坦在临床上的安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究数据来源于美国 FAERS 数据库。利用 OpenVigil 2.1 药物警戒平台以“olmesartan”或“Benicar”为关键词，提取 FAERS 数据库中 2004 年 1 月 1 日—2023 年 9 月 30 日与奥美沙坦相关的全部 ADE 报告，然后剔除重复或非药物导致的 ADE。根据《国际医学用语词典》（MedDRA）（26.0 版）中的首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）对 ADE 报告进行分类和描述。此外，为减少适应证偏倚，本研究将适应证相关的 PT 删除。

1.2 信号检测与挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比法（ROR）、比例报告比值法（PRR）和贝叶斯置信区间递进神经网络法（BCPNN）对奥美沙坦的 ADE 报告进行信号检测^[7]。基于比例失衡法的四格表，分别计算出 ROR、PRR 和信息成分（IC）值，具体算法及阳性信号判定标准参考文献方法执行^[8]。ROR、PRR 和 IC 值的大小代表药物与 ADE 之间的关联性，数值越大则关联性越强，将同时满足 3 种方法判断标准

的 ADE 信号判定为阳性信号^[8]。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共提取到 2004 年 1 月 1 日—2023 年 9 月 30 日的 11 737 119 份 ADE 报告，其中与奥美沙坦相关的 ADE 报告有 120 264 份。从性别构成来看，有 28.87% 的报告未明确记录性别，在已知性别的 ADE 报告中，女性（49 564 份，41.21%）占比高于男性（35 976 份，29.91%）。从年龄分布来看，43.37% 的报告未明确记录年龄；在已知年龄的 ADE 报告中，年龄占比最大的年龄段是 61~80 岁，占比为 29.37%，其次为 14~60 岁，占 18.61%。从提交报告的地区分布看，来自北美洲的 ADE 报告数占比最大（66.20%），其次为欧洲（19.36%）、亚洲（7.38%），上述地区 ADE 报告数占总数的 92.94%；来自其他地区的报告数较少，合计占比不足 8%。从报告结局看，超过 50% 的报告结局为导致住院或住院延长，其次为危及生命（6.35%）、死亡（4.99%）、残疾（3.07%），见表 1。

表 1 奥美沙坦 ADE 报告的基本情况

Table 1 Basic information of olmesartan ADE reports

项目		报告数	构成比/%
性别	男	35 976	29.91
	女	49 564	41.21
	不详	34 724	28.87
年龄	<14 岁	527	0.44
	14~60 岁	22 378	18.61
	61~80 岁	35 318	29.37
	>80 岁	9 884	8.22
	不详	52 157	43.37
地区	北美洲	79 614	66.20
	欧洲	23 281	19.36
	亚洲	8 875	7.38
	南美洲	3 364	2.80
	大洋洲	1 017	0.85
	非洲	96	0.08
	其他或不详	4 017	3.34
	报告结局	导致住院或住院延长	60 891
	危及生命	7 636	6.35
	死亡	6 007	4.99
	残疾	3 691	3.07
	先天性畸形	857	0.71
	需要干预以防持续损害	311	0.26
	其他或不详	40 871	33.98

2.2 ADE 信号的 SOC 层级检测结果

删除重复和非药物导致的 ADE 报告后,共纳入 107 068 份 (89.03%) 报告进行分析。所纳入的报告共涉及 25 个 SOC,其中报告数最多的 5 个 SOC 分别为胃肠系统疾病 (26 904 份, 22.37%)、全身性疾病及给药部位各种反应 (9 909 份, 8.24%)、各类神经系统疾病 (9 294 份, 7.73%)、各类检查 (8 765 份, 7.29%)、肾脏及泌尿系统疾病 (5 628 份,

4.68%)。通过 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法在 SOC 层级检测到 7 个阳性信号,分别为胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、代谢及营养类疾病、肝胆系统疾病、各种先天性家族性遗传性疾病、血管与淋巴管类疾病、各类检查,见表 2。

2.3 ADE 信号的 PT 层级检测结果

纳入的 107 068 份报告共涉及 4 288 个 PT,通过 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法检测到 819 个阳

表 2 奥美沙坦相关 ADE 的 SOC 分布及信号强度
Table 2 SOC distribution and signal strength of olmesartan related ADE

SOC	PT 数	报告数 (占比/%)	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC 下限)
胃肠系统疾病	419	26 904 (22.37)	22.91 (22.19, 23.65)	4.08 (78 503.90)	2.00 (1.92)
肾脏及泌尿系统疾病	133	5 628 (4.68)	4.09 (3.97, 4.21)	3.54 (10 684.01)	1.80 (1.72)
代谢及营养类疾病	123	4 921 (4.09)	3.39 (3.28, 3.49)	3.01 (6 916.74)	1.57 (1.49)
肝胆系统疾病	89	1 701 (1.41)	2.63 (2.50, 2.76)	2.54 (1 611.79)	1.32 (1.24)
各种先天性家族性遗传性疾病	75	286 (0.24)	2.34 (2.08, 2.63)	2.33 (215.80)	1.20 (1.12)
血管与淋巴管类疾病	123	3 086 (2.57)	2.41 (2.32, 2.50)	2.27 (2 270.62)	1.16 (1.08)
各类检查	519	8 765 (7.29)	2.55 (2.49, 2.62)	2.12 (5 933.71)	1.06 (0.98)
内分泌系统疾病	49	336 (0.28)	1.92 (1.72, 2.14)	1.91 (145.99)	0.91 (0.84)
心脏器官疾病	137	3 916 (3.26)	1.88 (1.82, 1.94)	1.77 (1 404.09)	0.80 (0.72)
耳及迷路类疾病	31	541 (0.45)	1.55 (1.42, 1.69)	1.54 (102.77)	0.60 (0.53)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	193	5 158 (4.29)	1.57 (1.53, 1.62)	1.48 (897.96)	0.55 (0.47)
感染及侵染类疾病	346	4 505 (3.75)	1.48 (1.43, 1.52)	1.41 (589.50)	0.47 (0.39)
社会环境	11	270 (0.22)	1.40 (1.24, 1.58)	1.40 (30.84)	0.47 (0.39)
血液及淋巴系统疾病	84	1 631 (1.36)	1.39 (1.32, 1.46)	1.37 (169.83)	0.44 (0.36)
各类神经系统疾病	343	9 294 (7.73)	1.47 (1.43, 1.50)	1.33 (967.35)	0.39 (0.31)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	194	5 041 (4.19)	1.34 (1.30, 1.38)	1.28 (360.30)	0.34 (0.26)
皮肤及皮下组织类疾病	182	4 608 (3.83)	1.28 (1.24, 1.32)	1.24 (235.94)	0.29 (0.21)
眼器官疾病	163	1 612 (1.34)	1.05 (1.00, 1.10)	1.04 (3.26)	0.05 (-0.03)
免疫系统疾病	49	536 (0.45)	0.99 (0.91, 1.08)	0.99 (0.08)	-0.03 (-0.11)
各类损伤、中毒及操作并发症	238	2 514 (2.09)	0.99 (0.95, 1.03)	0.99 (0.49)	-0.04 (-0.12)
生殖系统及乳腺疾病	107	581 (0.48)	0.97 (0.90, 1.06)	0.97 (0.44)	-0.06 (-0.13)
全身性疾病及给药部位各种反应	201	9 909 (8.24)	0.94 (0.92, 0.96)	0.96 (27.69)	-0.08 (-0.16)
精神病类	169	3 676 (3.06)	0.84 (0.81, 0.87)	0.86 (102.24)	-0.24 (-0.32)
妊娠期、产褥期及围产期状况	27	219 (0.18)	0.75 (0.66, 0.86)	0.75 (17.82)	-0.42 (-0.50)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	283	1 430 (1.19)	0.58 (0.55, 0.61)	0.60 (406.24)	-0.75 (-0.83)

性 ADE 信号,包含 51 015 份 (42.42%) 报告。报告数排名前 20 位的 ADE 信号共包含 24 640 份 (20.49%) 报告,占比接近全部阳性 ADE 信号报告数的一半,其中 11 个 ADE 信号为胃肠系统疾病,分别为口炎性腹泻样肠病、腹泻、胃食管反流病、

痔疮、便秘、吸收不良、大肠息肉、裂孔疝、腹痛、胃肠疾病和憩室,有 7 个未被说明书提及,分别为胃食管反流病、痔疮、便秘、大肠息肉、裂孔疝、憩室炎、憩室,见表 3。

根据信号强度排序,排名前 20 位的 ADE 信号

表 3 奥美沙坦报告数排名前 20 位的 ADE 风险信号
Table 3 Top 20 ADE risk signals of reports number associated with olmesartan

PT	报告数（占比/%）	ROR（95% CI）	PRR（ χ^2 ）	IC（IC 下限）
口炎性腹泻样肠病	3 221（2.68）	11 189.47（9321.96，13 431.12）	10 038.14（1 161 410.20）	8.48（8.40）
体重降低	2 535（2.11）	8.13（7.81，8.47）	7.56（14 292.11）	2.88（2.80）
腹泻	2 385（1.98）	3.17（3.04，3.31）	3.01（3 256.81）	1.56（1.49）
急性肾损伤	1 925（1.60）	7.91（7.55，8.29）	7.49（10 698.72）	2.86（2.78）
胃食管反流病*	1 738（1.45）	18.79（17.89，19.74）	17.80（26 398.30）	4.07（3.99）
头晕	1 658（1.38）	2.53（2.41，2.66）	2.45（1 448.12）	1.27（1.19）
低血压	1 130（0.94）	4.57（4.31，4.85）	4.44（3 005.21）	2.12（2.04）
痔疮*	1 030（0.86）	52.00（48.68，55.55）	50.33（43 922.45）	5.46（5.38）
便秘*	942（0.78）	3.79（3.55，4.05）	3.71（1 860.09）	1.86（1.78）
吸收不良	884（0.74）	171.79（158.57，186.11）	166.97（100 847.06）	6.84（6.76）
晕厥	771（0.64）	5.84（5.44，6.28）	5.72（2 973.80）	2.48（2.40）
脱水	767（0.64）	5.08（4.73，5.46）	4.98（2 418.79）	2.28（2.21）
大肠息肉*	738（0.61）	86.44（79.74，93.70）	84.43（49 651.90）	6.09（6.01）
裂孔疝*	736（0.61）	56.45（52.21，61.04）	55.15（34 118.46）	5.57（5.50）
肾衰	732（0.61）	3.66（3.40，3.94）	3.60（1 367.23）	1.82（1.74）
腹痛	724（0.60）	2.58（2.40，2.78）	2.55（682.18）	1.33（1.25）
憩室炎*	703（0.58）	23.14（21.42，24.99）	22.64（13 724.61）	4.40（4.32）
胃肠疾病	701（0.58）	6.82（6.32，7.36）	6.69（3 344.26）	2.70（2.63）
憩室*	675（0.56）	88.00（80.88，95.75）	86.13（46 175.82）	6.12（6.04）
慢性肾脏疾病	645（0.54）	4.10（3.80，4.44）	4.04（1 467.57）	1.99（1.91）

*：药品说明书中未收录的 ADE 信号。
*：ADE signals not included in the drug label.

中有 6 个为肠胃系统疾病，有 15 个 ADE 信号未被说明书提及，分别为右心房肥大、微绒毛包涵体病、梭菌检测阴性、动物毒液过敏、出血性甲状腺囊肿、Sneddon 综合征、自身免疫性肠病、心脏运动过度综合征、反应性胃病、肠道憩室、非疤痕性秃发、支气管壁增厚、一般性疾病所致人格改变、肠上皮化生、静脉瘤，见表 4。

3 讨论

高血压是全世界范围内引起过早死亡和心血管疾病的主要原因，我国成人高血压患病率约为 27.5%^[1]。在治疗高血压的众多药物中，ARB 因疗效确切、不良反应相对较少且可控，被作为抗药血压的一线治疗药物，并常用于高血压的初始治疗^[9]。奥美沙坦自上市以来，尽管其安全性和疗效已得到充分验证，但其不良事件仍然时有发生。本研究从 FAERS 数据库中检索到与奥美沙坦相关的 ADE 报告 120 264 份，在明确记录性别的报告中女性占比高于男性，这与高血压的男性患病率高于女性相

反，但有 28.87%的报告未记录性别，因此奥美沙坦 ADE 的发生是否存在性别差异尚无法明确。在已知年龄的 ADE 报告中，61~80 岁人群的占比最大，其次为 14~60 岁，这可能与高血压的患病人群主要为中老年患者有关^[10]。提交报告最多的地区是北美洲（66.20%），其次为欧洲（19.36%）、亚洲（7.39%），这些地区 ADE 报告数占总数的 92.94%。尽管如此，但提交报告数的多少和占比可能并不能反映奥美沙坦发生 ADE 的地区或人种差异，因为导致各地区 ADE 报告数差异较大的主要原因可能与 FAERS 数据库在不同地区的普及程度有关。奥美沙坦酯的说明书也指出其 ADE 的发生通常与剂量、年龄及种族差异无关。因此，奥美沙坦的 ADE 发生是否与性别、年龄和种族有关，还需要进一步研究。

本研究在 SOC 层级检测到 7 个阳性信号，分别为胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、代谢及营养类疾病、肝胆系统疾病、各种先天性家族性遗

表 4 奥美沙坦信号强度排名前 20 位的 ADE 风险信号
Table 4 Top 20 ADE risk signals of signal strength associated with olmesartan

PT	报告数（占比/%）	ROR（95% CI）	PRR（ χ^2 ）	IC（IC 下限）
口炎性腹泻样肠病	3 221（2.68）	11 189.47（9 321.96, 13 431.12）	10 038.14（1 161 410.20）	8.48（8.40）
右心房肥大*	83（0.07）	6 224.50（2 524.07, 15 350.01）	6 208.00（29 267.15）	8.45（8.37）
微绒毛包涵体病*	30（0.02）	1 604.29（704.61, 3 652.70）	1 602.75（9 085.39）	8.23（8.16）
梭菌检测阴性*	6（<0.01）	1 122.14（226.47, 5 560.07）	1 121.93（1 679.89）	8.12（8.09）
肠内绒毛萎缩	130（0.11）	625.89（472.59, 828.91）	623.29（30 288.65）	7.86（7.78）
出血性甲状腺囊肿*	4（<0.01）	498.70（111.61, 2 228.35）	498.63（851.38）	7.73（7.78）
动物毒液过敏*	8（0.01）	427.51（155.01, 1 179.02）	427.40（1 588.17）	7.63（7.62）
肠上皮内淋巴细胞增加	20（0.02）	393.91（210.21, 738.14）	393.66（3 816.20）	7.57（7.52）
Sneddon 综合征*	3（<0.01）	374.01（75.48, 1 853.18）	373.98（557.97）	7.53（7.65）
自身免疫性肠病*	16（0.01）	332.59（169.59, 652.26）	332.42（2 798.91）	7.45（7.41）
心脏运动过度综合征*	12（0.01）	213.78（105.17, 434.55）	213.70（1 616.66）	7.07（7.07）
反应性胃病*	49（0.04）	176.47（125.64, 247.89）	176.20（5 802.38）	6.89（6.83）
肠道憩室*	553（0.46）	176.60（159.56, 195.46）	173.50（64 795.09）	6.88（6.80）
吸收不良	884（0.74）	171.79（158.57, 186.11）	166.97（100 847.06）	6.84（6.76）
非疤痕性秃发*	3（<0.01）	140.25（37.21, 528.70）	140.24（301.63）	6.66（6.87）
抗谷氨酰胺转移酶抗体增加	7（0.01）	137.81（57.93, 327.85）	137.78（694.61）	6.64（6.70）
一般性疾病所致人格改变*	18（0.01）	127.08（74.44, 216.95）	127.01（1 679.84）	6.55（6.53）
支气管壁增厚*	79（0.07）	109.70（85.35, 140.99）	109.42（6 566.15）	6.39（6.32）
肠上皮化生*	14（0.01）	109.12（60.16, 197.93）	109.08（1 160.67）	6.39（6.38）
静脉瘤*	4（<0.01）	93.51（31.26, 279.71）	93.49（292.82）	6.21（6.38）

*：药品说明书中未收录的 ADE 信号。
*：ADE signals not included in the drug label.

传性疾病、血管与淋巴管类疾病、各类检查，在 PT 层级检测到 819 个阳性信号，其中报告数最多和信号强度最大的 20 个 ADE 信号中，与胃肠系统疾病相关的 ADE 信号最多，包括口炎性腹泻样肠病、腹泻、吸收不良、腹痛、肠内绒毛萎缩、肠上皮内淋巴细胞增加等，提示奥美沙坦与胃肠系统损害具有密切联系，这与说明书和之前的研究相符，同时也反映了本研究的结果比较可靠^[6]。值得注意的是，口炎性腹泻样肠病是报告数最多和信号强度最大的 ADE，其主要表现为严重慢性腹泻并伴随体质量降低，美国、法国和澳大利亚等国已在奥美沙坦说明书中明确了口炎性腹泻样肠病风险，而其他 ARB 尚未发现存在这种风险^[10]。法国的 1 项全国性队列研究也表明，长期服用奥美沙坦的患者肠道吸收不良的发生风险显著高于其他 ARB 和 ACEI^[11]。国内外多项研究表明长期服用奥美沙坦可能出现一系列消化道症状，主要表现为慢性腹泻、肠道吸收不良和体质量下降，组织病理学特征为十二指肠绒毛

萎缩和黏膜炎症，被称为奥美沙坦相关肠病^[12-13]。由于非特异性首发症状（如腹泻、体质量减轻、痉挛性腹痛、恶心和呕吐）、奥美沙坦开始使用后症状发作较晚（可在奥美沙坦开始治疗后数月至数年发生）以及对病情不熟悉，诊断通常被延迟，因此需要临床医生注意鉴别，避免误诊、漏诊。有研究表明，服用奥美沙坦期间十二指肠黏膜中 CD8⁺淋巴细胞和表达颗粒酶 B 的细胞毒性 T 淋巴细胞的数目显著高于停药后^[14]。在出现消化道症状后还可能出现肝脏损伤，表现为谷氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高^[15]。奥美沙坦相关肠病还可能存 在恶心呕吐、腹痛、腹胀、脱水、急性肾损伤等并发症^[6]。研究表明，当患者出现奥美沙坦相关肠病，停用奥美沙坦几天后可使症状和组织学改善，应用类固醇减量治疗可使症状完全缓解^[16]。然而，奥美沙坦能否引起肠病也存在一些争议，韩国的 1 项超过 10 万人的回顾性队列研究表明奥美沙坦与肠病或显著的体质量减轻无关^[17]。这些争议有望在更加

严谨的前瞻性临床研究中予以解决。

在本研究检测到的报告数最多和信号强度最大的 20 个 ADE 信号中,胃食管反流病、大肠息肉、憩室炎、憩室、自身免疫性肠病、反应性胃病、肠道憩室、肠上皮化生、小肠息肉等消化道疾病未被说明书或相关文献报道,但与奥美沙坦相关肠病存在一定关联,有可能是奥美沙坦相关肠病的临床或病理特征。痔疮、便秘、裂孔疝、出血性甲状腺囊肿、Sneddon 综合征、支气管壁增厚、静脉瘤等 ADE 也未被说明书和文献提及,可能是奥美沙坦潜在的 ADE 信号。肾脏及泌尿系统疾病是信号强度第 2 大的阳性 SOC 信号,主要包括急性肾损伤、肾衰和慢性肾脏疾病等,这与说明书提及的奥美沙坦可能存在肾功能损害风险相一致^[18]。此外,在严重的奥美沙坦相关肠病病例中,患者也可能出现急性肾衰竭,需要肾脏替代治疗^[19]。代谢及营养类疾病中的阳性 ADE 信号包括高尿酸血症、体质量异常下降、脱水、高血糖、高脂血症、高胆固醇血症、血钠钾异常等,其中部分 ADE 已在奥美沙坦说明书被提及,还有一些信号可能与高血压本身及合并的疾病有关,如血糖、血脂、血尿酸、血钠钾异常等^[1, 20]。各种先天性家族性遗传性疾病包括的 PT 有微绒毛包涵体病、波特氏综合征、肾畸形、颅骨低密度、小头畸形等,这可能与患者妊娠期间用药有关。尽管目前没有直接证据表明妊娠期服用奥美沙坦可导致胎儿异常,但 1 项法国的研究发现,10 名服用 AT1 受体拮抗剂的孕妇中有 5 名孕妇的 6 个胎儿(包含一对双胞胎)出现肾脏疾病、畸形或死亡,服用的 AT1 受体拮抗剂包括氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦和厄贝沙坦^[21]。另有病例报道表明,1 名服用缬沙坦的高血压妇女孕 28 周时胎儿出现严重的羊水过少和肾功能不全,停药后羊水容量和肾功能逐渐恢复^[22]。动物实验也发现妊娠期服用 AT1 受体拮抗剂的动物幼崽死亡率显著升高,并且其肾脏组织病理变化与人类病例报告中观察到的情况相似,包括肾小管发育异常、肾动脉和小动脉壁增厚、肾脏体积增大等^[22]。奥美沙坦的说明书也将孕妇作为禁用人群,因此,一旦发现妊娠应当立即停用奥美沙坦,选择合适的替代降压方案。右心房肥大的信号强度仅次于口炎性腹泻样肠病,但它可能不是奥美沙坦的 ADE 信号,因为高血压本身可导致心房或心室肥大^[23]。奥美沙坦说明书中虽未提及心脏运动过度综合征,但有心动过速的记载,可能与药物过量有

关^[24]。然而,有 2 项关于奥美沙坦预防糖尿病患者肾功能损害的随机试验显示,与安慰剂组相比,应用奥美沙坦的患者心血管死亡率意外升高,美国 FDA 也不推荐奥美沙坦用于预防或延缓肾脏疾病进展^[5]。各类神经系统疾病包含的头晕和晕厥在说明书中已被明确,并且头晕是奥美沙坦目前唯一已知的发生率大于 1%且高于安慰剂组的 ADE,但这些 ADE 通常比较轻微,不影响患者继续用药^[25]。此外,非疤痕性秃发在药品说明书和既往的研究中未见报道,但美国曾报道过 1 例由赖诺普利诱发的脱发病例,改用氯沙坦钾后脱发得到缓解^[26]。奥美沙坦能否引起脱发以及其发生机制还有待进一步研究和证实。

综上所述,本研究通过对 FAERS 数据库中奥美沙坦相关 ADE 报告的分析 and 信号检测,发现奥美沙坦 ADE 涉及的 SOC 主要为胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、代谢及营养类疾病等,尤其是胃肠系统疾病中与奥美沙坦相关肠病相关的 ADE 需要临床重点关注。本研究也发现了一些新的潜在 ADE 信号,如痔疮、便秘、裂孔疝、出血性甲状腺囊肿、Sneddon 综合征、肠道息肉、憩室、非疤痕性秃发、支气管壁增厚、静脉瘤等值得临床关注。本研究在奥美沙坦说明书的基础上为其安全性研究提供了补充,对于更加全面而系统地理解奥美沙坦的安全性提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙恕,易松.2023 年《中国高血压防治指南》更新临床实践 [J]. 心电与循环, 2023, 42(3): 203-206.
- [2] 孙英贤,赵连友,陈晓平,等.血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药联合钙通道阻滞剂单片复方制剂治疗原发性高血压中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(7): 610-619.
- [3] Dising R, Waeber B, Destro M, et al. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: A review of the evidence [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(8): 501-510.
- [4] Al-Majed A A, Bakheit A H H, Aziz H A A, et al. Olmesartan [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2017, 42: 241-286.
- [5] Kim J H, Joo H J, Chung S H, et al. Safety and cardiovascular effectiveness of olmesartan in combination therapy for advanced hypertension: An electronic health record-based cohort study [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(10): 1578-1584.

- [6] 邹龙, 王强, 李玥, 等. 奥美沙坦相关肠病的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(6): 986-990.
- [7] 周婧, 陈子春, 陈惠娟, 等. 基于 FAERS 数据库的伊匹木单抗不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1767-1774.
- [8] Xiong R, Lei J, Pan S, *et al.* Post-marketing safety surveillance of dalfampridine for multiple sclerosis using FDA adverse event reporting system [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1226086.
- [9] 张增红, 嵇志凤, 揭琼. 高血压患者使用血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物的药物经济学系统评价 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(8): 56-62.
- [10] Zhou B, Perel P, Mensah G A, *et al.* Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(11): 785-802.
- [11] Basson M, Mezzarobba M, Weill A, *et al.* Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: A French nationwide observational cohort study [J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1664-1669.
- [12] Rubio-Tapia A, Herman M L, Ludvigsson J F, *et al.* Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(8): 732-738.
- [13] Famularo G, Aglitti A, Magrini L. Olmesartan-induced enteropathy: More than one entity? [J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 105: 113.
- [14] Marietta E V, Nadeau A M, Cartee A K, *et al.* Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(11-12): 1303-1314.
- [15] Kogachi S, Treyzon L, Waters K, *et al.* Liver injury related to olmesartan-associated sprue-like enteropathy [J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2204.
- [16] Xue A, Fowler M R, Silverman J, *et al.* A rare case of olmesartan-associated enteropathy successfully managed with steroid taper [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41604.
- [17] You S C, Park H, Yoon D, *et al.* Olmesartan is not associated with the risk of enteropathy: A Korean nationwide observational cohort study [J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(1): 90-98.
- [18] Bavbek N, Kasapoglu B, Isik A, *et al.* Olmesartan associated with acute renal failure in a patient with bilateral renal artery stenosis [J]. *Ren Fail*, 2010, 32(9): 1115-1117.
- [19] Kang M J, Min K H, Kim H W, *et al.* Olmesartan-associated enteropathy with acute kidney injury [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2022, 79(3): 130-134.
- [20] Kerndt C C, Soos M P. *Olmesartan* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- [21] Serreau R, Luton D, Macher M A, *et al.* Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: A report of 10 cases [J]. *BJOG*, 2005, 112(6): 710-712.
- [22] Bos-Thompson M A, Hillaire-Buys D, Muller F, *et al.* Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: Case report and follow-up after birth [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(1): 157-161.
- [23] 陈书霞. 心电图鉴别诊断高血压左心室肥厚与肥厚型心肌病的价值观察 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(11): 1388-1390.
- [24] El-Dahmy R M, Elsayed I, Hussein J, *et al.* Development of transdermal oleogel containing olmesartan medoxomil: statistical optimization and pharmacological evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1083.
- [25] Punzi H A. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(3): 229-239.
- [26] Kataria V, Wang H, Wald J W, *et al.* Lisinopril-induced alopecia: A case report [J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(5): 562-566.

[责任编辑 高源]