

· 病例报告 ·

埃索美拉唑致高龄患者谵妄1例

蒯 铮¹, 胡 予¹, 叶晓芬², 袁 颖^{1*}

(复旦大学附属中山医院: ¹老年病科, ²药剂科, 上海 200032)

【关键词】老年人; 谵妄; 质子泵抑制剂; 埃索美拉唑; 药物不良反应

【中图分类号】R442.9

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.071

1 临床资料

患者, 男性, 99岁, 大学文化。因“咳嗽、咯痰伴发热2d”拟诊为社区获得性肺炎入院治疗, 平素生活自理, 与家人同住, 营养状况良好。既往有高血压病、痛风、慢性胃炎, 无脑卒中、慢性支气管炎、冠心病、肝肾功能不全病史, 否认肿瘤史、药物过敏史, 平素不曾用任何口服药物。入院后简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 量表评分27分, 体格检查及相关辅助检查符合社区获得性肺炎诊断, 予以头孢曲松抗感染治疗, 2周后病情好转停药。患者在病程中偶有返酸、腹胀, 无腹痛、呕吐等, 无大便习惯及形状改变, 无明显纳差、消瘦, 查体无阳性体征, 肿瘤生物标志物正常, 腹部B超未见明显异常。既往胃镜示慢性胃炎, 肠镜未见异常, 入院时查粪隐血 (+/-), 肺部感染好转停用抗生素后患者消化道症状仍不好转, 多次随访粪隐血 +~++。予硫糖铝保护胃黏膜治疗, 仍感返酸、腹胀, 遂停用硫糖铝, 调整为埃索美拉唑 (esomeprazole) 20mg/d口服, 抑酸止血治疗。服用埃索美拉唑1d后患者感觉消化道症状好转, 服用至第3天, 患者夜间无明显诱因出现头痛、情绪亢奋、胡言乱语、行为异常。具体表现为夜间情绪亢奋反复从床上爬起, 要求深夜外出开会讲课; 不认识自己的家人, 把护工认作自己以前的同事; 对着房间角落询问妈妈为什么蹲在那里, 等。向家属询问病史, 患者既往未发生过此情况, 近阶段生活中无突发事件发生, 情绪一直比较稳定。

对患者进行体格检查, 体温36.7℃, 血压120/60mmHg, 呼吸20次/min, 血氧饱和度97% (未吸氧)。患者定向定位能力减退, 无贫血貌, 额纹对称, 双侧鼻唇沟存在、对称, 伸舌舌位居中, 无颈静脉怒张, 两肺呼吸音清、未及干湿啰音, 心率80次/min、律齐, 腹部平软、无压痛、未触及包块, 双下肢不肿, 四肢肌张力不高、肌力V级、病理征阴性。患者根据谵妄严重程度评价量表 (Confusion Assessment Method-Based Scoring System for Delirium Severity, CAM-S) 评分^[1]为15分, 评定为重度谵妄。遂行实验室检查, 血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血氨、凝血功能、心肌酶谱,

D-二聚体、N-末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血气分析均在正常范围, 心电图 (electrocardiogram, ECG) 正常, 急诊头颅CT未见明显异常。暂无特殊处理, 予以加强看护保护, 继续观察病情变化。次日查皮质醇功能、甲状腺功能、叶酸、维生素B₁₂水平均正常。第4天至第5天夜间反复出现类似症状, 白天昏睡。怀疑是否由医源性因素引起, 试停用埃索美拉唑观察病情变化, 停药3d后患者精神症状完全消失。2周后患者再次出现返酸腹胀症状, 粪隐血 (++) , 加用泮托拉唑 (pantoprazole) 40mg/d口服治疗后症状好转 (因考虑到患者高龄, 家属放弃胃肠镜检查), 未再出现谵妄的情况。

2 讨论

该患者因“咳嗽、咯痰伴发热2d”入院, 诊断为社区获得性肺炎, 治疗2周后病情好转。在肺部感染治疗好转后, 突发意识混乱, 主要表现为思维不连贯、定向力受损、幻视、精神运动性激越以及日夜颠倒, 根据患者的临床症状, 考虑谵妄并明确诊断。谵妄在老年患者中并不少见, 据报道老年住院患者谵妄的发生率为11%~24%^[2]。然而谵妄的表现并不特异, 常常容易被临床医师忽略, 在临床实践中约有1/3~2/3的谵妄患者被漏诊, 特别是原先就存在认知功能障碍的患者, 症状可能会被掩盖^[3]。

谵妄并不是一种疾病, 而是由多种原因导致的综合征, 因此当患者出现谵妄时应及时排查发现导致其发生的内在原因。在老年人群中出现谵妄, 首先需要排除是否并发的器质性疾病, 如发热、肺部感染、尿路感染、低氧血症、高碳酸血症、急性心肌梗死、急性心功能衰竭、脑血管意外、肝肾功能衰竭等。根据该患的症状体征及相关实验室检查已除外上述疾病; 其次需考虑是否存在代谢性因素影响意识水平, 如电解质紊乱、酸碱平衡紊乱、血糖异常 (高血糖或低血糖)、甲状腺功能紊乱 (包括甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退)、肾上腺危象、维生素缺乏等。患者与上述情况不符可除外, 再则需要考虑药物因素。药物性谵妄是一种药源性疾病, 在老龄、神经系统疾病、

联合用药较多的患者中较易出现。诱发谵妄的常见药物有抗胆碱药物、抗组胺药物、镇静催眠药物及抗生素等。结合该病例,患者未服用镇静安眠药、情绪调节剂;肺部感染已好转,治疗结束已停用抗生素;既往无长期服用药物史,不存在多重药物相互关系诱发。目前症状的出现与埃索美拉唑的服用具有一定的时间关联,因此考虑是否为埃索美拉唑引起的药源性谵妄。停用埃索美拉唑3d后谵妄症状完全消失。故考虑为埃索美拉唑引起的谵妄。

临床上质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 使用广泛,一般认为其安全有效,不良反应甚少。埃索美拉唑在老年患者中无需调整剂量即可使用,PPI引起的神经精神系统不良反应临床上更是很少遇到。但是通过检索文献我们发现,在1篇114例PPI不良反应的病例分析中提到神经精神系统不良反应(包括失去自控力、易怒、幻觉、烦躁等)占22.27%^[4],国外也有类似病例的个案报道^[5]。这就给我们临床医师一个警示,即便是一种常用的、广泛认为是安全的药物,也有可能出现如此严重的神经精神系统不良反应,因此在临床决策以及疾病诊治中应多考虑药源性因素。

探究埃索美拉唑引起精神障碍的原因,有研究表明埃索美拉唑易引起头痛,可能导致精神症状的发作^[6];亦有文献报道埃索美拉唑可引发低钾血症和或低镁血症,从而诱发精神症状^[7,8]。该病例电解质水平正常,不存此诱发因素。检索文献,没有发现埃索美拉唑引起神经系统不良反应的相关机制,那么是否还有其他PPI致神经精神系统不良反应的机制供参考吗?

有多项证据表示,PPI介导的胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP) 诱导胃泌素分泌会引起焦虑、抑郁以及痴呆等症^[9]。GRP及其受体 (GRP receptor, GRPR) 可能与导致神经精神障碍的神经化学改变有关,GRP的改变会选择性影响恐惧相关的情绪反应^[10]。啮齿类动物的药理学及遗传学研究表明,位于脑内的海马背区及杏仁核区GRPR主要参与调控突触的可塑性以及一些行为,而这些行为可能参与精神障碍症状(诸如焦虑、抑郁、精神分裂症、自闭症、痴呆)的发生^[11]。

此外,需要注意的是,该病例停用埃索美拉唑后再次出现消化道症状,改用泮托拉唑后症状控制,亦未再出现精神症状,这种更换不同的PPI神经精神系统不良反应未再发生的病例在国外文献也有报道^[5]。目前有动物实验证实,不同PPI之间的差异性可能与其对肝脏微粒体中CYP2C19的亲合力不同有关,相较于奥美拉唑(omeprazole)及埃索美拉唑,泮托拉唑对CYP2C19的亲合力更低,对CYP2C19的抑制作用更小,即药物相互作用潜在的可能性更小^[12]。

除此之外,老年人在药物代谢方面存在病理生理上的特殊性,在药物的吸收、转运、容积分布与排泄方面与年轻人不同。而且随着机体老化,体内激素及受体也发生了改变,因此同样的药物,即使较小剂量,老年人也易发生药源性的不良反应。再加之老年人合并症众多,常需服用多种药物,

临床上也应注意不同药物的相互作用导致的不良反应。

综上所述,埃索美拉唑引起的谵妄临床上并不常见,容易误诊与漏诊,在老年疾病的诊治过程中,应时刻警惕药源性的不良反应,从而做到早预防、早诊断和早治疗。

【参考文献】

- [1] Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, *et al.* The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(8): 526-533.
- [2] Brown TM, Boyle MF. Delirium[J]. *BMJ*, 2002, 325(7365): 644-647.
- [3] Siddiqi N, House AO, Holmes JD. *et al.* Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review[J]. *Age Ageing*, 2006, 35(4): 350-364.
- [4] Liang MB, Meng XM. Analysis of 114 cases of ADR induced by PPI[J]. *Chin J Pharmacovigilance*, 2013, 10(1): 39-41. [梁茂本, 孟祥梅. 114例PPI不良反应的病例分析[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(1): 39-41.]
- [5] Celikbilek A, Celikbilek M, Akyol L, *et al.* Esomeprazole-induced irritability[J]. *Acta Neurol Belg*, 2014, 114(3): 251-252.
- [6] Liang JF, Chen YT, Fuh JL, *et al.* Proton pump inhibitor-related headaches: a nationwide population-based case-crossover study in Taiwan[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(3): 203-210.
- [7] Negri AL, Valle EE. Hypomagnesemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole[J]. *Curr Drug Safety*, 2011, 6(3): 204-206. pii: bcr2013200501
- [8] Delgado MG, Calleja S, Suarez L, *et al.* Recurrent confusional episodes associated with hypomagnesaemia due to esomeprazol[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013.
- [9] Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, *et al.* Rabeprazole and psychiatric symptoms[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(7): 1315-1317.
- [10] Bédard T, Mountney C, Knet P, *et al.* Role of gastrin-releasing peptide and neuromedin B in anxiety and fear-related behavior[J]. *Behav Brain Res*, 2007, 179(1): 133-140.
- [11] Schwartsmann G, Henriques J, Roesler R, *et al.* Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5(2): 197-204.
- [12] Li XQ, Tommy B, Marie A, *et al.* Comparison of inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(8): 821-827.