

· 药物与临床 ·

1 例螺内酯致男性肝硬化患者乳房发育的不良反应分析

孙钟慧^{1,2}, 王 铀², 段海洁², 谭月桂², 梁 乐³, 姚鸿萍¹ (1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 陕西 西安 710061; 2. 西安市第五医院药学部, 陕西 西安 710082; 3. 西安市第一医院药学部, 陕西 西安 710002)

[摘要] 目的 分析 1 例男性肝硬化患者服用螺内酯后出现乳房发育的不良反应, 探索可能原因, 提高药学服务水平。方法 临床药师结合患者的基础疾病、用药史等诊疗经过, 查找国内外相关文献, 对不良反应产生原因进行分析。结果 患者停用螺内酯后, 乳房疼痛减轻至消失, 推测螺内酯是导致患者乳房发育的可疑药物。结论 临床药师通过关注药品不良反应, 可以为临床提供药物信息和更好的药学服务。

[关键词] 螺内酯; 肝硬化; 乳房发育; 药品不良反应

[中图分类号] R586 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0165-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.017

A case study of spironolactone induced gynecomastia in one male patient with cirrhosis

SUN Zhonghui^{1,2}, WANG You², DUAN Haijie², TAN Yuegui², LIANG Le³, YAO Hongping¹ (1. Department of Pharmacy, First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of Pharmacy, No. 5 Hospital of Xi'an City, Xi'an 710082, China; 3. Department of Pharmacy, No. 1 Hospital of Xi'an City, Xi'an 710002, China)

[Abstract] **Objective** To study one male patient with cirrhosis for spironolactone induced gynecomastia and promote clinical pharmacists providing better pharmaceutical cares. **Methods** Based on the patient's diseases and medication history, clinical pharmacists searched related literature and analyzed the cause of gynecomastia for the patient. **Results** The patient's breast pain was relieved and finally disappeared after termination of spironolactone. Therefore, spironolactone was suspected to be the drug to cause gynecomastia. **Conclusion** Clinical pharmacists can improve pharmaceutical cares by carefully monitoring the adverse reactions and selecting appropriate medications.

[Key words] spironolactone; cirrhosis; gynecomastia; adverse drug reactions

螺内酯是仅作用于远曲小管和集合管的保钾利尿药, 常用于水肿性疾病的辅助治疗。螺内酯在患者治疗过程中表现出来的副作用常导致患者无法耐受、依从性差, 对螺内酯引起不良反应的报道在国外较多, 而国内鲜见相关分析。螺内酯致乳房发育的不良反应在临床试验中有 4% 的发生率^[1], 一些慢性疾病(如肝硬化)也会导致男性患者的乳房发育。笔者针对 1 例为改善双下肢水肿服用螺内酯 8 个月, 致 66 岁男性肝硬化患者乳房发育的不良反应进行分析, 以期临床用药提供参考和依据。

1 临床资料

患者男性, 66 岁, 2015 年 6 月当地医院诊断为

“肝硬化、食管静脉曲张”, 给予相关治疗后(具体不详)好转出院。2015 年 9 月 17 日以“双下肢水肿 3 个月”收入西安交通大学第一附属医院后, 行第一次食管静脉曲张套扎治疗, 术后无呕血、黑便、便血等情况, 好转后出院。住院期间服用螺内酯(20 mg, po, tid, 上海信谊药厂有限公司, 批准文号: 国药准字 H31021273)联合呋塞米(20 mg, po, bid)利尿以改善水肿。出院后继续使用该利尿方案。2015 年 11 月 3 日以“上腹部不适 1 个月, 丙肝肝硬化失代偿 3 个月”再次入住本院, 行第二次食管静脉曲张套扎术。出院后维持原利尿方案。2016 年 2 月 23 日以“间断双下肢水肿 8 个月余, 发热 1 d”入院, 入院前 1 d 无明显诱因出现发热, 最高体温 40 ℃, 伴少量鼻黏膜出血, 入院体温 37.7 ℃。入院检查: 凝血酶原时间(PT) 14.40 s, 降钙素原(PCT) 0.263 ng/ml, 肌酐(CRE) 65.0 μmol/L, 白蛋白(ALB) 28.60 g/L, 谷氨酸丙酮酸转氨酶(ALT)

[作者简介] 孙钟慧, 硕士, 主管药师。Tel: 15829362613; E-mail: sun_zhonghui@163.com

[通讯作者] 姚鸿萍, 硕士, 副主任药师。Tel: (029) 85323240; E-mail: yaohp2005@126.com

56.30 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 48.30 U/L, 丙型肝炎抗体 (HCV-Ab) 15.56 s/co, 甲胎蛋白 (AFP) 7.49 ng/ml。给予螺内酯 (20 mg, po, tid) 联合氢氯噻嗪 (25 mg, po, bid) 利尿。10 d 后患者诉右侧乳房疼痛, 此时肝功能指标 ALT 56.30 U/L、AST 48.30 U/L、总胆红素 (TBIL) 34.10 μ mol/L、ALB 28.6 g/L; 凝血功能指标 (PT) 14.4 s。查体: 双侧乳房轻度发育, 可触及乳腺。药师详细询问患者的用药史, 患者诉未曾使用西咪替丁、地高辛等可能引起乳房发育的药物。药师建议临床立即暂停使用螺内酯, 其他药物维持原用药方案, 观察患者状况。患者停用螺内酯 3 d 后乳房疼痛缓解, 5 d 后疼痛消失。

2 讨论

男性乳房发育症的原因可从病理和生理两方面考虑, 该患者可排除生理性乳房发育, 系由疾病或药物引起的病理性乳房发育。

2.1 肝硬化基础疾病与乳房发育相关性分析 肝硬化患者肝脏合成睾丸激素的能力减弱, 睾酮 T 水平下降, 性腺功能减退, 同时, 肝脏灭活雌激素的能力受损, 体内雌激素过多, 建立和维持男性性特征的雄性激素减少, 患者乳腺组织良性增生改变, 乳房发育, 以树突、结节性和分散腺为主要表现, 男性出现乳房发育、血脂异常、骨质疏松及第二性征改变等, 女性可见月经失调。肝硬化初期, 男性患者雄性激素睾酮 T 通常处于较低水平, 伴随肝病进展, 睾酮 T 水平下降, 肝硬化缓慢进展至失代偿期可引起内分泌紊乱而导致男性乳房发育。肝脏疾病迅速进展时, 睾酮水平也会迅速下降^[2]。

男性肝硬化乳腺发育患者血清中存在不同程度的性激素紊乱。据报道, 90% 的男性肝硬化患者血清 T 水平低, 而肝硬化患者中乳房发育的占比并未达到相同水平。一般来说, 肝硬化本身并不会影响性激素失衡的严重程度, 性激素水平差异仅与肝功能的 Child-Pugh 分级情况相关, 其下降水平与肝病的严重恶化程度一致。患者出现药物不良反应时, 肝功能轻度异常, 无腹水、肝性脑病, 按 Child-Pugh 分级为 B 级 (7 分), 丙型肝炎病毒 (HCV) (+)。根据 Child-Pugh 分级综合评估, 该患者处于肝硬化代偿期而非急性发展期, 睾酮 T 水平不会显著下降。另有研究报道, 酒精性肝硬化也可伴低血清 T, 其致乳腺发育的程度较病毒性肝炎肝硬化明显^[3]。该患者为丙肝肝硬化, 与酒精性肝硬化患者比较, 该病因致乳腺发育的概率较低。

另外, 慢性肝病引起的类固醇激素代谢障碍除引起男性乳腺发育外, 还会导致睾丸萎缩、性功能减退, 出现阳痿、早泄、腋毛脱落等第二性征和睾丸的改变^[4]。该患者仅表现为乳房发育而无其他第二性征的改变, 故该不良反应与基础疾病无明显相关性。

2.2 螺内酯与乳房发育相关性分析——药源性因素 一项由 25 项研究组成并纳入了 2 519 333 名使用醛固酮拮抗剂患者 (用药时间均在 8 周以上) 的 Meta 分析显示, 使用醛固酮拮抗剂发生不良反应的相对风险分别是男性女乳症 3.88, 高血钾 1.88, 肝功能退化 1.45, 男性女乳症居于 3 种不良反应之首^[5]。螺内酯作为第一代醛固酮拮抗剂, 乳房发育是长期应用该药时需首要关注的不良反应事件。

2.2.1 时间相关性 患者 8 个多月前 (2015 年 6 月) 因双下肢水肿开始服用螺内酯, 用药前无乳房不适和乳房发育的表现, 此次入院后发现乳房疼痛, 查体发现双侧乳房已轻度发育, 予停用螺内酯, 疼痛缓解并逐渐消失。存在用药后乳房发育, 以及停药后症状消失的时间相关性。

2.2.2 剂量相关性 患者螺内酯用量为 20 mg, tid, 符合说明书“用法用量”项下对正常剂量的要求。检索国内外相关文献, 肾衰患者使用 ≥ 50 mg/d 剂量的螺内酯, 平均随访 1.25 年, 结果显示男性女乳症的发生率为 4.3%^[1]。方红贤^[6]的一项研究分析显示, 578 例使用螺内酯的患者分为两组, 364 例 20 mg, tid, 214 例 40 mg, tid, 40 mg 剂量组的患者中 21 例出现了轻度不良反应, 认为螺内酯的副作用随剂量的增加而增大。另一项螺内酯治疗原发性高血压的 Meta 分析指出, 螺内酯的使用剂量在 25~100 mg/d 是合理的, 增加剂量会发生不良反应的风险更高^[7]。以上两项研究分析均认为副作用的发生与剂量大小相关。但因个体差异, 低剂量时也可能出现严重不良反应, 尤其 55 岁以上人群在服用螺内酯时, 因药物相互作用暴露不良反应的潜在风险急剧上升^[8]。本例患者 66 岁, 受年龄因素的影响, 螺内酯使用剂量 60 mg/d, 产生不良反应的风险较高。

2.2.3 疗程相关性 螺内酯在治疗高血压、冠心病、慢性心力衰竭、肾衰等疾病时, 多为长程用药甚至终生用药。国内有文献报道小剂量螺内酯 (20 mg/d) 用于治疗慢性心衰, 疗程 12 周后观察到男性乳房发育的病例^[9]。螺内酯使用安全性考察中, 多在用药 24 周观察到乳房发育的不良反应。该患者因双下肢水肿服用螺内酯 32 周, 超长疗程用药

(下转第 170 页)

- Chem, 2016, 16(9):996-1008.
- [15] 王 丹, 陈 慧, 刘丽宏, 等. 172 例人血清蛋白临床应用合理性调查与分析[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(3):231-234.
- [16] Ting YX, Wang B. Investigation and analysis of human serum albumin clinical utilization[J]. Chin pharm J, 2010, 45(13):1035-1038.
- [17] Roberts I, Blackhall K, Alderson P, *et al.* Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (11): CD001208.
- [18] Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis[J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(1):17-32.
- [19] Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill[J]. Crit Care, 2000, 4(3):151-155.
- [20] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. N Engl J Med, 2004, 350(22):2247-2256.
- [收稿日期] 2016-05-13 [修回日期] 2016-06-16
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 166 页)

增加了发生不良反应的风险。

2.2.4 预后与转归 药源性男性乳房发育一般预后较好。停用药物后, 这类反应一般无需特殊治疗即可逐渐消退^[10]。该患者停用螺内酯 3 d 后乳房疼痛缓解, 5 d 后疼痛消失。

临床药师从药物使用品种、使用剂量、疗程、不良反应的转归着手, 参考我国卫生部药品不良反应监测中心推荐的评分法, 通过查阅各种研究资料, 认为疾病因素无法引起男性患者乳房发育; 患者有螺内酯服用史, 且在停药后症状缓解并逐渐消失, 确定螺内酯是引起该不良反应的可疑药物。

2.3 替代方案 慢性肝病引起男性乳房发育约占全部肝硬化患者的 12%~16%^[4]。已有前瞻性研究评估睾酮治疗慢性肝病激素紊乱的临床效果, 睾酮的治疗作用有待临床的继续评估和推广。

螺内酯、西咪替丁、地高辛等药物因素会造成男性乳房发育^[5]。因显著的男性乳房发育症和其他与性相关的不良反应的影响^[11], 可使用选择性更强的第二代醛固酮受体拮抗剂依普利酮替代螺内酯。长达 10 年的科学研究数据显示, 在多项有效性和安全性的临床研究中, 患者对依普利酮的耐受性良好^[12]。

3 总结

临床医师或药师应事先告知患者使用螺内酯引起男性乳房的可能性, 并嘱其定期做乳房触诊。一旦出现相关不良反应, 患者应立即停药并咨询医师或药师, 医师应重视男性患者因乳房发育造成的心理压力并予以疏导。在药物的使用过程中, 临床药师应以患者诉求和临床疗效为切入点, 协助医师关注药品不良反应并予监护。对临床用药中出现的问题, 药师查阅相关资料, 查找根源, 积累临床药学服务经验, 提高了药师服务临床的水平。

【参考文献】

- [1] Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials[J]. Eur Heart J, 2008, 30(4):469-477.
- [2] Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, *et al.* Testosterone in men with advanced liver disease: Abnormalities and implications[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2):244-251.
- [3] Le HH, El-Khatib C, Mombled M, *et al.* Impact of aldosterone antagonists on sudden cardiac death prevention in heart failure and post-myocardial infarction patients: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PloS one, 2016, 11(2):e0145958.
- [4] 白厚喜, 林鹏鸣, 徐恩斌, 等. 男性肝硬化患者乳房发育 45 例分析[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(3):185-186.
- [5] Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone—Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone[J]. Int J Cardiol, 2015, 200(11):3-7.
- [6] 方红贤. 螺内酯治疗皮肤病 578 例分析[J]. 同济大学学报(医学版), 2001, 22(6):49-60.
- [7] Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, *et al.* Spironolactone for hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 8: CD008169.
- [8] Becker ML, Visser LE, Van Gelder T, *et al.* Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged \geq 55 years[J]. Drugs Aging, 2008, 25(2):145-152.
- [9] 张 丹, 段思栋. 小剂量螺内酯治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效及安全性分析[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(6):112-114.
- [10] 陈富超, 方宝霞, 李开俊, 等. 药源性溢乳和男性乳房发育症系列病例文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(6):348-349.
- [11] Pelliccia F, Patti G, Rosano G, *et al.* Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: Systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1):219-228.
- [12] 陆人杰, 朱珊梅, 唐风雷. 1 例螺内酯致男性乳房发育症的病例分析[J]. 医学信息, 2013, 28:678.
- [收稿日期] 2016-09-06 [修回日期] 2017-01-05
[本文编辑] 李睿旻