

· 药物与临床 ·

临床药师对 1 例男性心衰患者乳腺增生的原因分析

高 瞻,荆常锋(浙江大学明州医院药剂科,浙江 宁波 315104)

[摘要] **目的** 分析 1 例男性心衰患者乳腺增生的原因,为临床安全用药提供参考。**方法** 在详细了解患者症状、体征及各项检查结果的基础上,临床药师结合病情对药物治疗方案进行分析及建议。**结果** 患者乳腺增生可能为药物所致,药师建议减量服用可疑药物螺内酯,医师采纳建议。**结论** 对于男性患者乳腺增生,药师应对可疑药物进行分析和整理,为临床治疗提供参考。

[关键词] 螺内酯;心力衰竭;男性乳腺增生

[中图分类号] R595.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2019)05-0470-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.017

Analysis of the causes of gynecomastia in a male patient with heart failure by clinical pharmacist

GAO Zhan, JING Changfeng (Department of Pharmacy, Zhejiang University Mingzhou Hospital, Ningbo 315104, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the reason of gynecomastia in a male patient with heart failure and provide safer references for clinical prescriptions. **Methods** The patient's clinical symptoms, signs and laboratory findings in great detail were learned and the analysis and advice of treatment regimens were given by the clinical pharmacist learned individually. **Results** Gynecomastia was possible from the result of drugs, the reduction of the dose of the suspicious drug spironolactone and were put forward and adopted. **Conclusions** As for gynecomastia appeared in the drug treatment process, the clinical pharmacist could analyze and sort out suspicious drugs, then reflect to the prescriber.

[Key words] spironolactone; heart failure; gynecomastia

男性乳腺增生症亦称男性乳房发育症(gynecomastia, GYN),是指男性乳房组织异常发育、乳腺结缔组织异常增殖的临床病症,是最常见的男性乳腺疾病之一,通常表现为乳房无痛性进行性增大或乳晕深部团状肿块,可伴疼痛或触痛,偶有类似乳汁样分泌物^[1]。临床上有多种原因可引起 GYN,其中,药物导致的 GYN 占很大比例。笔者对 1 例药物所致 GYN 进行原因分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 病史摘要

患者男性,79 岁,因“反复胸闷气短 4 年,加重伴发热 1 周”入院。

患者 4 年前无明显诱因出现胸闷、气短,于外院就诊,予利尿等对症支持治疗后症状缓解出院。此

后上述症状逐渐加重,出现颜面及双下肢水肿,偶伴夜间憋醒,行走 5 m 左右即感胸闷气短,多次于浙江大学明州医院对症治疗好转;1 周前无明显诱因发热,但未测体温,自服“感冒药”,但效果差,后出现畏寒、头晕,精神萎靡,伴有面部水肿,急诊以“慢性心力衰竭、双下肢丹毒”接收入院。自发病来,患者精神状态可,体力情况一般,食欲及食量可,睡眠情况可,体重无明显变化,两便正常。

2 临床检查与诊断

2.1 入院查体

体温 36.6℃,心率 85 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/80 mmHg。表情焦虑、痛苦,慢性病容,呼吸、运动正常,口唇无发绀,颈静脉搏动正常,双侧乳腺增大,无触痛,无结节,双肺呼吸音粗,双肺底可闻及湿性啰音,无胸膜摩擦音,心率 85 次/min,律齐。双下肢凹性浮肿,右腿为著,伴皮色加深和点状红斑,无静脉曲张。

2.2 既往史

患者 26 年前因“风湿性心脏病”导致二尖瓣狭

[作者简介] 高 瞻,硕士,主管药师, Tel: 15998463732, Email: 50551751@qq.com

[通讯作者] 荆常锋,本科,副主任药师, Tel: 13736096512, Email: 44216690@qq.com

窄,行二尖瓣球囊扩张术;1年前因Ⅲ度房室传导阻滞行永久起搏器置入术,术后规律随诊,近1年心衰症状相对稳定。1年前于本院住院时腹部CT发现肝硬化征象。半年前因反流性食管炎,口服奥美拉唑20 mg,1次/d,服用4周后好转。无吸烟和饮酒史。

2.3 辅助检查

血常规(入院第1天):白细胞计数(WBC) $19.33 \times 10^9/L \uparrow$,中性粒细胞计数(NEUT) $17.03 \times 10^9/L \uparrow$,血小板计数(PLT) $57 \times 10^9/L \downarrow$,红细胞计数(RBC) $3.6 \times 10^{12}/L \downarrow$,血红蛋白128 g/L \downarrow 。

肾功能(入院第1天):肌酐 $112.2 \mu\text{mol}/L \uparrow$,尿素10.51 mmol/L \uparrow 。

肝功能(入院第1天):谷草转氨酶(AST) $57.6 \text{ U}/L \uparrow$,总胆红素 $50.2 \mu\text{mol}/L$,白蛋白35.5 g/L。

腹部CT示(入院第2天):肝硬化较1年前CT相仿,腹腔积液,较前新发。

2.4 临床诊断

①风湿性心脏瓣膜病、二尖瓣狭窄(重度)、二尖瓣球囊扩张术后、心律失常Ⅲ度房室传导阻滞、永久起搏器携带状态、慢性心力衰竭、心功能Ⅳ级C期;②左肺下叶支气管扩张合并感染;③双下肢丹毒;④肝硬化。

3 治疗经过

入院后予哌拉西林钠他唑巴坦钠3.375 g q8h,静脉滴注抗感染治疗;予托拉塞米20 mg qd,静脉推注,利尿、降低心脏负荷;予富马酸比索洛尔片5 mg qd口服,控制心率;予贝那普利10 mg qd、螺内酯片20 mg bid联合口服,逆转心室重构,经过治疗8 d后病情好转。查体中发现GYN,追问病史,患者自述服用螺内酯片20 mg bid,服用1年余,约3个月前发现乳腺增生情况。

4 分析与讨论

4.1 原因分析

结合患者病情及用药情况,分析可能造成GYN的原因。

(1)肝硬化可造成GYN:其原理为肝功能受损后合成睾丸激素的能力下降,进展至失代偿期引起的内分泌紊乱^[2]。此疾病造成的性激素水平变化与肝功能的Child-Pugh分级情况及肝功能受损程度相关^[3]。本例患者出现乳腺增生时,无肝性脑病,轻度腹水,总胆红素 $50.2 \mu\text{mol}/L$,白蛋白35.5 g/L,凝血酶原时间延长4.6 s,Child-Pugh分级得7分,

评为B级,属中等程度肝功能受损,睾酮水平不会显著下降。该患者无饮酒史,无病毒性肝炎史,其肝硬化为慢性心力衰竭引起的肝淤血所致,与酒精性及病毒性肝炎致肝硬化患者比较,该病因致乳腺发育的概率较低,故该不良反应与心源性肝硬化无明显相关性。

(2)质子泵抑制剂可致GYN:有文献^[4]报道分析了67例奥美拉唑引起的不良反应,这些不良反应中GYN占10.4%,比例相对较高。奥美拉唑引起此类不良反应可能与其阻止雄激素与受体结合,抑制雌二醇的分解代谢相关^[5],机制有待进一步研究,大部分患者停药后症状改善,其他质子泵抑制剂如雷贝拉唑与兰索拉唑也有相关报道^[6]。本例患者乳腺增生出现在奥美拉唑停药2个月后,时间相关性不大,暂不考虑。

(3)螺内酯可引起GYN:螺内酯为醛固酮受体竞争性拮抗剂,可减少醛固酮所致的血管损伤,抑制心肌纤维化,是治疗心力衰竭指南推荐的一线治疗药物,能明显降低心衰患者的住院率和病死率。然而,该药具有抗雄激素活性,可选择性地破坏睾丸及肾上腺微粒体CYP450,影响睾酮合成,同时可增加睾酮清除率,并抑制二氢睾酮与受体结合,减少雄激素对皮脂腺的刺激^[7],导致GYN。一项螺内酯对心衰患者影响的研究表明^[8],治疗组导致GYN的发生率为10%,而安慰剂组仅为1%。另一项研究显示^[9],螺内酯造成男性乳房发育的不良反应与剂量相关。该老年男性患者需长期服用螺内酯,目前使用时间达1年以上,用药时间较长,剂量相对较大(40 mg/d),因此,考虑该例患者GYN由服用螺内酯引起的可能性较大。

4.2 药学干预与优化

肝硬化少量至中等量腹水治疗中,首选利尿剂为螺内酯(25~100 mg/d)^[10],在心衰治疗中螺内酯亦为核心治疗药物,因此,对于心衰合并肝硬化腹水的患者,螺内酯的使用显得尤为重要,当出现不良反应时,是否有其他药物可替代其作用呢?临床药师查阅文献发现,单纯治疗肝硬化腹水,螺内酯可用阿米洛利(10~40 mg/d)代替^[11],但阿米洛利不抑制心肌纤维化,不能替代螺内酯的心脏保护作用。依普利酮作为特异性盐皮质激素受体拮抗剂,对心衰预后具有改善作用,且它不阻断孕酮和雄激素受体^[12],显著降低致男性乳房发育等不良反应,可作为代替螺内酯的特异性盐皮质激素受体拮抗剂,但该药目前国内未获批准上市,无法通过正规渠道购买。因此,对于此类患者,螺内酯仍为最佳选择

药物。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)》^[13]指出螺内酯的适应证:左室射血分数(LVEF)≤35%、使用血管转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ACEI/ARB/ARNI)和β受体阻滞剂治疗后仍有症状的心衰患者(I类,A级);急性心肌梗死(AMI)后、LVEF≤40%,有心衰症状或既往有糖尿病史者(I类,B级)。患者目前LVEF为35%,根据指南推荐,考虑其肝硬化腹水情况及醛固酮受体拮抗剂对心脏的保护作用,建议患者出院后由40 mg、1次/d,改为20 mg、1次/d给药方案,待LVEF升高至35%以上且腹水情况好转时,可减量至10 mg、1次/d或停用,有条件可将螺内酯更换为依普利酮,嘱患者出院后随访并监测体重,若3 d体重增加2 kg或每天增加1 kg,需及时就诊。

4.3 预后与转归

该患者出院后服用螺内酯20 mg、1次/d,3个月后乳房变小,且心衰及腹水情况好转,于是停用螺内酯,停药1个月后症状消失。因此,可以认定GYN为螺内酯引起。螺内酯致男性乳房发育一般预后较好,停药后作用可逆^[14]。

5 总结

本文对1例男性心衰患者乳腺增生病例进行了分析,探讨了发生GYN不良反应的诱因。螺内酯对患者基础疾病为强适应证,经济性佳,购买及服用方便,原则上应使用至可耐受的最大剂量;如若出现不良反应,临床需及时根据情况调整用药。

【参考文献】

- [1] BRAUNSTEIN G D. Clinical practice. gynecomastia[J]. N Engl J Med, 2007, 357(12): 1229-1237.
 [2] SINCLAIR M, GROSSMANN M, GOW P J, et al. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and

implications[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2): 244-251.

- [3] 汪维艳, 杨京, 陆爽, 等. 男性肝硬化患者乳腺发育症与血清性激素及肝功能的相关性[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(11): 734-738.
 [4] 李碧虹, 陈君远, 吴毅丹, 等. 奥美拉唑67例不良反应分析[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(24): 32-33.
 [5] 刘丽华. 头孢匹胺钠与奥美拉唑合用致男性乳腺增生症5例[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(2): 33.
 [6] CARVAJAL A, MACIAS D, GUTIÉRREZ A, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System[J]. Drug Saf, 2007, 30(6): 527-531.
 [7] 杨国亮, 王侠生. 现代皮肤病学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1996.
 [8] PITT B, ZANNAD F, REMME W J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. N Engl J Med, 1999, 341(10): 709-717.
 [9] CHAPMAN N, DOBSON J, WILSON S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension[J]. Hypertension, 2007, 49(4): 839-845.
 [10] FUKUI H, SAITO H, UENO Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 629-650.
 [11] ANGELI P, PRIA M D, DE BEI E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites[J]. Hepatology, 1994, 19(1): 72-79.
 [12] PITT B, REMME W, ZANNAD F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2003, 348(14): 1309-1321.
 [13] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
 [14] SWEETMAN S C. 马丁代尔药物大典[M]. 37版, 北京: 化学工业出版社, 2014.

【收稿日期】 2019-04-12 【修回日期】 2019-07-05

【本文编辑】 李睿旻