

铝镁加混悬液主要成分是十四羟基碳酸铝镁水合物,可中和胃酸,用于治疗胃及十二指肠溃疡或胃酸过多引起的返酸、烧心、腹胀、疼痛、嗝气等症状。铝镁加混悬液还可降低胃蛋白酶活性,能有效与胆汁结合从而防止胆汁和胃蛋白酶对胃和食管黏膜造成损伤<sup>[2]</sup>。目前铝镁加混悬液引起低血压性眩晕或口周麻木的机制尚未见国内外文献报道,推测可能与该药含有 Mg<sup>+</sup>离子有关。Mg<sup>+</sup>离子可通过抑制血管收缩素、乙酰胆碱的血管收缩功能,引起血管平滑肌的舒张,从而降低血压<sup>[3]</sup>。另外,Mg<sup>+</sup>离子通过减少运动神经末梢乙酰胆碱释放的数量、降低乙酰胆碱在终板的去极化作用和抑制肌肉纤维膜的兴奋性等作用引起神经肌肉阻滞,导致出现口周麻木症状<sup>[4]</sup>。

通过本案例报道,提醒临床应用铝镁加混悬液时,可能出现低血压性眩晕或口周麻木等 ADR,应引起重视。使用铝镁加混悬液时应注意:①详询患者既往病史、过敏史和家族史等;②避免低血压者使用;③避免合用筒箭毒碱、琥珀胆碱、阿曲库铵等药物;④一旦出现上述 ADR 应立即停用并对症处理。

参 考 文 献

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2):239-245
- 2 刘泳珊,冯智敏,余靖华,等. 兰索拉唑联合铝镁加混悬液治疗反流性食管炎的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(12):123-124
- 3 Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: A review [J]. Can J Anesth, 2003, 50(7):732
- 4 Pinard AM, Donati F, Martineau R, et al. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery [J]. Can J Anesth, 2003, 50(2):172  
(2021-07-14 收稿 2021-09-22 修回)

# 氟康唑致皮肤色素沉着 1 例

李静蓉 王丽 周媛 王婕雅

(玉溪市人民医院药学部 云南玉溪 653100)

关键词 氟康唑;皮肤色素沉着;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R978.5 文献标识码:B

文章编号:1005-0698(2021)12-0852-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.12.015

## 1 病例资料

患者,男,43岁,身高162cm,体重54kg;20余天前无明显

诱因出现间断发热(最高38.6℃),伴头痛(持续性钝痛,以额部和颞侧为著),无恶心、呕吐。7d前感头痛进一步加重,仍发热,伴恶心、呕吐。当地医院诊断为:脑膜炎待诊,为求进一步治疗于2021年1月25日入院。患者既往体健,否认皮肤及内分泌系统相关病史,否认食物、药物过敏史,否认家族遗传疾病史;有常年鸽子粪便接触史。入院体检:T 39.1℃,P 80次/min,R 20次/min,BP 120/70 mmHg;神志清楚,发育正常,体型偏瘦,皮肤颜色正常。神经系统体格检查:颈稍强直,有抵抗,其余无特殊。实验室检查:入院后行腰椎穿刺术,术后脑脊液检查示:脑脊液压力440 mmH<sub>2</sub>O,白细胞计数186×10<sup>6</sup>·L<sup>-1</sup>(淋巴细胞百分比81%,嗜酸性粒细胞百分比4%),蛋白质0.77 g·L<sup>-1</sup>,葡萄糖3.01 mmol·L<sup>-1</sup>,氯134 mmol·L<sup>-1</sup>。脑脊液墨汁染色阳性。辅助检查:脑部CT(平扫+增强)示:脑实质脑沟和脑回内弥漫线样强化,考虑脑膜炎。其余实验室检查及辅助检查未见异常。诊断为隐球菌性脑膜炎。入院当天即给予两性霉素B脂质体15 mg(每日增加剂量5 mg,至50 mg维持治疗)+5%葡萄糖注射液500 ml,ivd,qd;氟胞嘧啶片1.5 g,po,qid;甘油果糖注射液250 ml,ivd,q12h;甘露醇注射液250 ml,ivd,q6h;双氯芬酸钠缓释片75 mg,po,bid;盐酸托烷司琼注射液5 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd;注射用还原型谷胱甘肽2.4 g+0.9%氯化钠注射液250 ml,ivd,qd以及其他营养支持等对症治疗。1月29日,患者血钾2.86 mmol·L<sup>-1</sup>,加用氯化钾注射液15 ml+5%葡萄糖注射液500 ml,ivd,qd;氯化钾缓释片1 g,po,tid;2月1日脑脊液墨汁染色仍见隐球菌。2月2日血钾2.37 mmol·L<sup>-1</sup>,加量氯化钾缓释片至1.5 g,po,tid,其他治疗药物无变化。2月9日、17日,患者脑脊液墨汁染色仍见隐球菌,仍有间断发热(最高38.2℃)。3月3日体温恢复正常,头痛缓解,恶心、呕吐症状好转。行腰椎穿刺术复查,术后脑脊液检查显示,脑脊液压力较前明显下降(220 mmH<sub>2</sub>O),常规检查和化合物检查结果较前有所改善,墨汁染色阳性。患者一般情况可,考虑两性霉素B疗程已够,可逐渐减量(每日减少剂量5 mg,至20 mg直接停用);将氟胞嘧啶换为氟康唑胶囊(商品名:大扶康,辉瑞制药有限公司,批号:A518513)450 mg,po,qd巩固治疗。患者3月5日颜面部、颈部及四肢皮肤出现黑棕色色素沉着,无皮疹、瘙痒等;行腰椎穿刺术后结果显示,脑脊液压力正常(180 mmH<sub>2</sub>O),常规检查和化合物检查结果较前进一步改善,墨汁染色阴性。患者未诉特殊不适,未作处理,予以观察。3月7日,患者皮肤色素沉着进一步加深,考虑为氟康唑相关不良反应,将氟康唑胶囊减量至300 mg,po,qd,同时请相关科室医生和临床药师会诊。患者3月11日颜面部、颈部及四肢皮肤色素沉着较前稍变浅;遵会诊意见完善相关检查:Na<sup>+</sup>130 mmol·L<sup>-1</sup>,血糖3.9 mmol·L<sup>-1</sup>,尿17-羟类固醇5.2 μmol·L<sup>-1</sup>/24 h,17-酮类固醇11.1 μmol·L<sup>-1</sup>/24 h,促肾上腺皮质激素(ACTH)8:00/16:00/24:00分别为210.6,

103.8, 71.9  $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 由此判定为氟康唑引起的不良反应。再次会诊后, 予停用氟康唑, 调整治疗方案为伊曲康唑分散片 200 mg, po, bid, 加用醋酸泼尼松片 10 mg, po, bid, 并辅以补液和维持电解质平衡等。患者 1 周后面面部、颈部及四肢皮肤色素沉着逐渐变浅, 其中以四肢皮肤色素沉着变浅较快, 1 个月后上述部位皮肤色素沉着基本消退并恢复成原皮肤颜色。期间患者行 2 次腰椎穿刺术复查, 脑脊液墨汁染色均为阴性, 各项指标基本恢复正常, 予带药出院并嘱定期复查。5 月 23 日, 患者到当地医院复查, 因当地医院无伊曲康唑胶囊, 遂再次予氟康唑胶囊(商品名: 大扶康, 辉瑞制药有限公司, 批号: A518513) 450 mg, po, qd。5 d 后再次出现颜面部、颈部及四肢皮肤色素沉着, 5 月 29 日转至我院继续治疗。入院后停用氟康唑胶囊, 加用伊曲康唑胶囊 200 mg, po, bid, 醋酸泼尼松片 10 mg, po, bid。患者 1 周后面面部、颈部及四肢皮肤色素沉着消退, 经复查各项指标正常, 于 6 月 7 日出院。

## 2 讨论

本例患者“隐球菌性脑膜炎”诊断明确, 按照相关诊疗指南并结合患者病理生理情况, 选用氟康唑作为隐球菌性脑膜炎经两性霉素 B 联合氟胞嘧啶初治后的维持治疗用药, 且药物剂量及服用方法均为说明书推荐用法用量, 用药合理。患者皮肤色素沉着与氟康唑的相关性分析: (1) 患者既往体健, 否认皮肤及内分泌系统相关病史, 且出现皮肤色素沉着时原发病病情无进一步加重, 故可排除疾病因素的影响; (2) 患者服用氟康唑前皮肤颜色正常, 服药 2 d 后面面部、颈部及四肢皮肤出现黑棕色色素沉着, 由此判断氟康唑的使用和患者皮肤色素沉着的出现有合理的时间相关性; (3) 发生不良反应前后, 同时服用的其他治疗药物未更换, 且除氟康唑外, 其他药物说明书均未载有“皮肤色素沉着”的不良反应, 也未见相关文献报道, 可排除联合使用的药物对皮肤颜色的影响; (4) 减量使用可疑药物氟康唑后, 患者皮肤色素沉着稍变浅; (5) 停用氟康唑后患者皮肤颜色恢复正常, 再次服用氟康唑, 皮肤色素沉着再次出现。参照《药品不良反应报告和监测工作手册》中的关联性评价标准<sup>[1]</sup>, 患者皮肤色素沉着的发生与氟康唑的使用关联性评定为很可能。

近年来随着氟康唑不良反应报道也逐渐增加, 但尚未见致皮肤色素沉着的病例报道。氟康唑胶囊说明书中记录的常见不良反应/事件有头痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高和皮疹等。氟康唑胶囊致皮肤色素沉着尚未见说明书记载以及文献报道, 属于新的药品不良反应。根据患者不良反应发生情况及实验室检查结果, 推测氟康唑致皮肤色素

沉着可能与其致肾上腺皮质功能不全相关, 与同类药物酮康唑致肾上腺皮质功能不全类似。有文献认为氟康唑、酮康唑为类固醇合成抑制药, 通过抑制肾上腺皮质细胞中依赖细胞色素 P450 酶(如胆固醇碳链酶、17 $\alpha$ -羟化酶、11 $\beta$ -羟化酶等), 阻断皮质醇合成, 从而引起肾上腺皮质功能不全<sup>[2]</sup>。患者尿 17-羟类固醇、17-酮类固醇及血 ACTH 偏低, 也佐证了该结论。氟康唑经上述途径导致肾上腺皮质功能不全, 推测可能进一步通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的负反馈作用, 使垂体分泌过多的前阿黑皮素原(POMC)<sup>[3]</sup>。POMC 在细胞内可加工生成不同的黑皮素神经肽, 如  $\alpha$ -黑素细胞刺激激素( $\alpha$ -MSH)、 $\gamma$ -黑素细胞刺激激素( $\gamma$ -MSH) 和  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -Ep) 等, 通过黑皮素-1 受体(MC-1R) 途径参与调控皮肤的色素沉着过程, 优先刺激合成优黑素, 而暗黑素合成量很少, 从而使皮肤色素沉着明显<sup>[4,5]</sup>。此外, 随着氟康唑减量或停用, 患者皮肤色素沉着呈现相应的变浅或消退, 这可能与其对肾上腺皮质功能的抑制作用强弱有关。

氟康唑致皮肤色素沉着的不良反应虽比较罕见, 但鉴于其难预测性和对肾上腺皮质功能影响的严重性, 应引起临床医师、药师和护师对此类不良反应的高度重视, 使用时应详细询问患者用药史, 注意观察患者皮肤变化情况, 关注血 ACTH、尿皮质醇水平, 加强监护。一旦发生该不良反应, 权衡利弊后予减量或停用、更换治疗药物或其他处理; 若肾上腺皮质功能不全较为严重, 必要时可给予适量糖皮质激素进行替代治疗, 并辅以补液和维持电解质平衡等<sup>[6]</sup>, 以最大限度地减少该不良反应造成的危害。

## 参 考 文 献

- 1 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2012-11) [2021-03-14]. [http://www.Cdr-adr.org.cn/xzxx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426\\_5436.html](http://www.Cdr-adr.org.cn/xzxx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html)
- 2 崔佳, 窦京涛. 药源性肾上腺功能障碍[J]. 药品评价, 2014, 11(11): 31-37
- 3 薛春雨, 李鑫, 邢新.  $\alpha$ -黑素细胞刺激素对皮肤黑素合成的调控作用[J]. 医学研究生学报, 2004, 17(9): 823-828
- 4 Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides [J]. Histochem Cytochem, 2002, 50(2): 125-133
- 5 王正辉, 杨庄群. 黑素及影响黑素生成的因素[J]. 中国美容医学, 2002, 11(3): 278-280
- 6 王卫庆. 糖皮质激素在内分泌疾病诊治中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(10): 760-763

(2021-06-18 收稿 2021-09-16 修回)