

两性霉素 B 致严重低血钾 1 例

景贤^{1,2}, 欧阳冬生³, 陈淑敏¹, 王亚芹³, 刘文辉², 徐萍²

(1. 郑州颐和医院药学部, 郑州 450047; 2. 中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410008; 3. 中南大学湘雅医院临床药理研究所, 长沙 410008; 中南大学临床药理研究所遗传药理学湖南省重点实验室, 长沙 410078)

关键词 两性霉素 B; 低血钾; 不良反应

中图分类号 R978.1; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)01-0129-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.036

1 病例介绍

患儿, 男, 12 岁, 身高 155 cm, 体质量 41 kg, 2016 年 2 月 24 日因 CT 发现腹膜后肿块, 预行“腹膜后巨大肿瘤切除术”收入院。患儿既往身体健康, 状况良好, 无高血压、糖尿病等特殊病史, 无特殊家族史, 否认食物、药物过敏史。

患儿入院体检: 体温 36.4 °C, 脉搏 82 次·min⁻¹, 呼吸 20 次·min⁻¹, 血压 113/68 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。常规术前检查未见异常。入院第 3 天(2 月 26 日)患儿在全麻下行腹膜后巨大肿瘤切除术。术后病检腹膜后肿物组织 1 块, 16 cm×16 cm×11 cm, 显微镜下观察符合副神经节瘤, 细胞增生活跃。

患儿于术后第 14 天文氏孔及膈下引流管引出食物残渣, 继而出现呕血、黑便。3 月 15 日予以消化道造影, 诊断为胃漏。予以胃肠减压、抗炎、抑酸、护胃、止血、输血、肠外营养等治疗, 出血得到控制。3 月 25 日全麻下行胃镜检查示胃体前壁见一直径约 4 cm 破口, 与腹腔相连, 进入破口后可见腹腔引流管; 胃体后壁可见两处直径约 0.5 cm 的瘘, 内镜未能进入, 可见炎性液体流出。4 月 12 日放置空肠营养管不成功, 内镜下可见胃壁有瘘口, 腹腔内有炎性分泌物。

此后患儿精神一般, 持续完全肠外营养[包括 12 种复合维生素、丙氨酰谷氨酰胺、复方氨基酸(15AA)、脂溶性维生素(Ⅱ)、中长链脂肪乳], 时有发热, 痰培养多次培养出铜绿假单胞菌, 予以头孢哌酮钠/舒巴坦钠注射用灭菌粉末 2.0 g 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中, bid, 静脉滴注, 联合阿米卡星注射液 0.2 g, bid, 静脉滴注, 发热症状稍有改善。另外, 患者反复呕吐, 呕

吐物为黏稠胶冻状液体, 口周可见局部黏膜破溃, 口腔内可见多处溃疡, 未见明显脓苔。

5 月 26 日患儿血液培养示念珠菌属, 对两性霉素 B 和伏立康唑敏感, 唑类耐药, 卡泊芬净未做药敏试验。考虑到患儿消化道感染症状严重, 存在真菌性败血症, 经医师、临床药师共同确定治疗方案: 第 1 天注射用两性霉素 B 注射用灭菌粉末(华北制药股份有限公司, 批号: FALD151103) 3 mg 溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中, 静脉滴注时间大于 6 h, 如无特殊情况, 第 2 天加量至 5 mg, 第 3 天 10 mg, 逐步加量, 最大量不得超过 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 并密切观察患者尿量、肾功能、电解质等变化。

5 月 26 日开始使用两性霉素 B 3 mg, 未见特殊不良反应, 逐步加量至 18 mg(5 月 30 日), 因患者呕吐次数明显增加, 暂未增加两性霉素 B 剂量, 持续使用 18 mg 的两性霉素 B 至 6 月 2 日, 血钾检测值回报 2.32 mmol·L⁻¹(参考范围 3.5~5.3 mmol·L⁻¹), 6 月 2 日之前患者血钾一直在正常参考值范围。

使用两性霉素 B 的 9 d 中, 患儿前几日精神状况较前明显改善, 口周皮肤显著好转, 但考虑到患儿在使用两性霉素 B 的同时虽已给予积极补钾(静脉给予 10% 氯化钾注射液+口服 10% 枸橼酸钾溶液, 钾的补充量约 6 g·d⁻¹), 患儿仍然出现低钾血症, 且伴随呕吐次数增加、精神状态极度欠佳, 临床药师建议暂时停用两性霉素 B, 积极补钾, 密切观察血钾恢复情况。

之后患儿的血钾检验结果示: 1.99 mmol·L⁻¹(6 月 3 日)、2.15 mmol·L⁻¹(6 月 4 日)、2.56 mmol·L⁻¹(6 月 5 日)、2.65 mmol·L⁻¹(6 月 6 日)、3.03 mmol·L⁻¹(6 月 7 日)、3.50 mmol·L⁻¹(6 月 8 日)。经过 6 d 的停药及静脉联合口服的补钾, 补充剂量为 6 g·d⁻¹, 患儿血钾最终恢复正常水平。

考虑到患儿抗真菌治疗的疗程尚未足够, 结合患儿家属的治疗意愿, 6 月 9 日, 患儿改用卡泊芬净注射剂 50 mg 静脉滴注, qd, 抗真菌治疗 14 d, 之后连续 2 次血培养及镜检均未见真菌, 随即停用卡泊芬净抗真

收稿日期 2016-11-07 **修回日期** 2016-12-25

作者简介 景贤(1987-), 女, 河南郑州人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 0371-56570681, E-mail: jingxian1987@163.com。

通信作者 徐萍(1974-), 女, 湖南长沙人, 副主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 0731-85292074, E-mail: xuping1109@163.com。

菌治疗,患儿整个卡泊芬净注射剂用药期间无其他特殊情况出现。

2 讨论

本例患儿既往身体健康。在使用两性霉素 B 9 d 后出现低钾血症(期间未增加使用新的药物),停用两性霉素 B 给予积极补钾措施,患者 6 d 后血钾水平得到恢复,提示患儿出现的严重低钾血症很可能与两性霉素 B 有关。

两性霉素 B 最常见不良反应是畏寒、发热,也包括精神疲软、乏力、肾功能损伤等。其引起的低钾血症是由于肾小管酸中毒,而肾小管酸中毒会促进血钾的排泄,尿中排出大量钾离子,从而引起低钾血症^[1-2]。该患儿应用两性霉素 B 期间尿常规正常,肌酐值偏低(约 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),尿素氮值偏高($9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),并无明显肾小管酸中毒现象,与文献报道不一致。两性霉素 B 产生肾损伤可能通过多种机制,大多数文献认为是因肾血管收缩、肾小球及肾小管损伤所致,但仍不能排除其他原因。该患儿出现低钾血症,但并无明显的肾损伤临床表现,可能与其他作用机制相关,目前相关资料报道少见,值得思考和后续关注。

研究显示,两性霉素 B 在儿童和成人患者具有几乎相同的安全性和有效性^[3-4],两性霉素 B 所致的低钾血症与其剂量密切相关,随着剂量的增大,其不良反应增多,且毒性反应也越明显,而且近 2/3 患者发生于治疗的 10 d 内^[5]。另外有国外文献报道称两性霉素 B 肾毒性的风险因素包括男性、平均每日剂量更高($\geq 35 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、使用利尿药、体质量 $\geq 90 \text{ kg}$ 、伴随使用肾毒性药物、异常基线肾功能等。而两性霉素 B 肾毒性的临床表现本身就包括肾功能不全、低钾血症等^[6]。

国外报道两性霉素 B 致低血钾的发生率为 75%~90%^[7],因此在使用两性霉素 B 过程中,应注意监测血钾水平。有报道称低钾血症多发生于累积剂量 500 mg 以上^[8],针对两性霉素 B 引起的低钾血症,可以通过口服氯化钾、枸橼酸钾及静脉补钾等纠正低血钾。由

于人体内 98% 的钾离子存在于细胞内,缺钾首先表现为细胞内钾离子的丢失,早期细胞内的缺钾可能会被正常的血钾水平掩盖,因此对于长期应用两性霉素 B 的患者应在早期即开始补钾,早期补钾的剂量为 $4 \sim 6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,而一旦已经发生低血钾,补钾的剂量则应 $>6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[9]。同时可指导患者进食高钾食物,如香蕉、海带、木耳等。

参考文献

- [1] YAMAZUMI T, PFALLER M A, MESSER S A, et al. Characterization of heteroresistance to fluconazole among clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* [J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(1): 267-272.
- [2] 刘晓东, 李佳楠, 孙浩, 等. 两性霉素 B 与两性霉素 B 脂质体不良反应文献分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 23(4): 252-255.
- [3] 张静, 徐静根. 两性霉素 B 与两性霉素 B 脂质体治疗真菌感染的疗效比较[J]. 当代医学, 2011, 17(9): 102-103.
- [4] SUNAKAWA K, TSUKIMOTO I, TSUNEMATSU Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (L-AMB) in children [J]. J Infect Chemother, 2012, 18(4): 456-465.
- [5] 朱利平, 汪泽明, 石尧忠, 等. 静脉应用两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎的不良反应及其防治[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(2): 95-97.
- [6] LANIADO-LABORIN R, CABRALES-VARGAS M N. Amphotericin B: side effects and toxicity [J]. Rev Iberoam Micol, 2009, 26(4): 223-227.
- [7] GERBAUD E, TAMION F, GIRAULT C, et al. Persistent acute tubular toxicity after switch from conventional amphotericin B to liposomal amphotericin B (Ambisome) [J]. Antimicrob Chemother, 2003, 51(2): 473-475.
- [8] 王学莉, 伏添, 王成立, 等. 两性霉素 B 治疗侵袭性肺部真菌感染的临床分析[J]. 中国真菌学治疗, 2014, 9(3): 163-166.
- [9] 陈汉江, 温海, 吴建华, 等. 两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎的不良反应及其处理[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(4): 456-457.