

垂体后叶素治疗支气管扩张伴咯血出现严重低钾血症1例

金丽¹,董雪²,华晶²,翟晓波^{1*},江巍¹

1. 同济大学附属东方医院 药学部, 2. 呼吸及危重症医学科, 上海 200120

【摘要】 分析1例支气管扩张伴咯血患者使用垂体后叶素治疗后出现严重低钾血症的病例,从疾病因素、药物因素和发生机制等多方面论证垂体后叶素很可能导致严重低钾血症。结合文献得出该过程是持续性,并非暂时的,因此使用垂体后叶素第3天起应密切监测电解质变化,若出现严重低钾血症,应停用垂体后叶素,并根据缺钾程度、临床表现以及患者情况评估每日液体限量并制定补钾方案。

【关键词】 垂体后叶素;低钾血症;抗利尿激素不适当分泌综合征

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.018

A case report of pituitrin-induced severe hypokalemia in the treatment of bronchiectasis and hemoptysis

JIN Li¹, DONG Xue², HUA Jing², ZHAI Xiao-bo^{1*}, JIANG Wei¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Respiratory and Intensive Care Unit, Shanghai Dongfang Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

垂体后叶素是治疗支气管扩张伴咯血的首选药物^[1],其具有收缩支气管动脉和肺小动脉的作用,使肺内血流量减少,降低肺循环压力,从而达到止血的目的。我国现行说明书(2015年12月1日修订)中无垂体后叶素不良反应相关描述。鉴于垂体后叶素引起低钾血症常无自觉症状,一旦出现低钾血症,若不能及时排除引起低钾血症的原因,可能导致多种严重后果。本文回顾性分析1例支气管扩张伴咯血患者使用垂体后叶素治疗期间出现严重低钾血症的病例,以期临床正确认识及有效预防垂体后叶素相关的用药风险提供参考。

1 病例介绍

患者,男,74岁,体重80 kg。因“反复咳嗽咳痰30年,咯血1 d”于2019年6月16日入院。既往高血压病史5年余,长期口服左旋氨氯地平片2.5 mg qd降压,血压控制可;前列腺增生10余年,口服盐酸坦洛新缓释片0.2 mg qn和非那雄胺片5 mg qn治疗,

脑出血病史30年,曾行血肿清除术,未遗留肢体活动障碍;患者自诉无烟酒不良嗜好,无食物过敏史,对磺胺类药物过敏。查体:体温36.9℃,脉搏71次,呼吸22次,血压125/84 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。患者神清,气稍促,口唇稍发绀,气管居中。胸廓正常,肋间隙正常,双肺呼吸音粗,左下肺闻及湿性啰音,双下肢轻度浮肿。辅助检查:C-反应蛋白11.45 mg/L,白细胞计数 $6.48 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比76.8%,血红蛋白141 g/L,电解质、肝功能和心功能指标未见异常;胸部CT提示双下肺支气管扩张、双肺多发结节。入院诊断:支气管扩张伴咯血、高血压病2级(高危)和前列腺增生。

2 治疗经过

入院后初始治疗方案为左氧氟沙星注射液0.4 g qd,联合注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠4.5 g q8 h静滴抗感染;垂体后叶素注射液0.48 u/h持续静脉推泵止血;注射用氨溴索30 mg bid静滴止咳化痰;托

基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(项目编号:SWLCYXZX-2018-001)

*通信作者:翟晓波, E-mail: Xiaobo_zhai@163.com

拉塞米片 10 mg qd 口服利尿。第2天患者仍有咳嗽咳痰,咯血1次,鲜红色,量约30 mL,调整垂体后叶素剂量为0.96 u/h 静脉泵入;第4天心脏超声提示EF 60%,停用托拉塞米片,因间断咯血继续给予垂体后叶素1.2 u/h 静脉泵入;第5天咯血加重,量约50 mL,鲜红色,垂体后叶素加量至1.44 u/h 联合酚妥拉明2.4 mg/h 静脉泵入止血。第7天电解质检查示血钾1.91 mmol/L,血钠123.8 mmol/L,入量2630 mL/d,出量2800 mL/d。予10%氯化钾注射液7 g补钾治疗,6 h后复查血钾为2.19 mmol/L,血钾上升不显著,考虑垂体后叶素引起的电解质紊乱,故于22:00停用垂体后叶素,继续给予1.5 g氯化钾注射液静滴。第8天电解质检查示血钾3.16 mmol/L,血钠136 mmol/L,入量1950 mL/d,出量4300 mL/d;给予10%氯化钾注射液4.5 g/d补钾治疗;第11天血钾3.34 mmol/L,血钠140 mmol/L,出入量平衡。第17天咯血缓解出院。

3 分析与讨论

3.1 低钾血症的原因分析

本例患者因支气管扩张并咯血给予抗感染、化痰和止血等治疗,入院时电解质正常,之后出现严重低钾血症。发生低钾血症的原因很多,常见原因为:①因长期禁食、昏迷、消化道梗阻等原因导致钾摄入不足;②钾丢失过多,包括肾性丢失和非肾性丢失;③钾在体内分布异常^[2-3]。患者入院后胃纳可,不存在钾摄入不足;无呕吐、腹泻等大量体液丢失情况。第7天血K⁺ 1.91 mmol/L,24 h尿K⁺ 33 mmol,尿钾/尿肌酐比值2.39,考虑肾性失钾。实验室检查提示,促肾上腺皮质激素、醛固酮、尿儿茶酚胺、生长激素、总三碘甲状腺原氨酸、血清总甲状腺素和促甲状腺激素正常,血浆皮质醇正常且有明显的昼夜节律,排除肾脏疾病及代谢性疾病导致低钾。因此低钾血症无法用自身疾病及其他可能合并症解释,需考虑药物引起的低钾血症。

从药物因素分析,使用常规剂量的垂体后叶素(安徽宏业药业有限公司,批号181210)第7天出现严重低钾血症,时间上存在相关性。停用垂体后叶素后,给予补钾治疗,第11天血钾基本恢复正常;虽然

之前联合使用托拉塞米片和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠2种可能引起低钾血症的药物,但托拉塞米片的半衰期约为3.5 h,该药个体间差异很小,一般情况下,停药后经5~6个半衰期可以认为药物基本消除,本例患者停用托拉塞米4 d后出现严重低钾血症,不良反应出现与托拉塞米使用时间无相关性;停用垂体后叶素后,继续使用注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠,没有再次发生低钾血症,故患者出现严重低钾血症无法用并用药物的作用来解释;已有少量文献报道垂体后叶素引起低钾的不良反应。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》的分析评价原则,判断垂体后叶素引起低钾血症的不良反应关联评价为很可能。

3.2 垂体后叶素引起低钾血症的发生机制

垂体后叶素导致低钾血症的作用机制目前并不清楚,大部分文献^[4-9]支持垂体后叶素的有效成分抗利尿激素增加远曲小管和集合管对水的重吸收,使体液总量明显增加,有效循环血容量增加,导致稀释性低钾。然而人体细胞外液中阳离子主要是钠离子,细胞外液大量滞留可出现稀释性低钠血症,但钾离子在细胞外液中仅占2%,因此细胞外液稀释导致血钾浓度降低是有限的。本例患者出现严重低钾血症,可能还存在以下机制:①血钠降低促进肾上腺皮质分泌醛固酮,醛固酮增加钠通道数量,使钠离子从小管腔顶端膜进入细胞内,然后通过Na⁺-K⁺交换,使钠离子进入血液,钾离子进入细胞内,由于细胞内钾离子浓度升高,有利于钾离子通过顶端膜进入小管液^[9]。醛固酮的保钠保水排钾作用,使钾离子排出量增加,血钾进一步降低;②细胞外液量增加时,小管液流速增加,小管液流速增加可促进钾离子的进一步分泌^[10]。

3.3 垂体后叶素引起低钾血症的发生规律、治疗措施及预后

2012年徐志英等^[4]最早报道1例肺结核伴大咯血患者,使用垂体后叶素5 d后发现血钾从3.5 mmol/L下降至3.1 mmol/L,减量后给予补钾,血钾进一步下降至2.8 mmol/L,停用垂体后叶素,并给予1.5 g氯化钾注射液静脉滴注,当天复查血钾恢复正常。马欣等^[5]报道1例支气管扩张症伴咯血患者,使用垂体后叶素4 d后发现中度低钾血症,给予口服枸橼酸钾颗粒,每日3次,每次1.45 g,第2天血钾恢复正常。从这些病例中不难看出,垂体后叶素引起低钾血症均无

自觉症状,用药后4~6 d被发现并且该过程是持续性的,一旦停用垂体后叶素,给予补钾限水治疗,血钾在1~4 d内基本恢复。李华英等^[8]报道的24例垂体后叶素引起低钾血症发生在用药后1~3 d,不良反应发生时间更早,这可能与临床对该不良反应没有足够的认识,在此之前未监测电解质,等发现时血钾已经下降有关。

3.4 治疗中的不足

本例患者出现严重低钾血症时血钠123.8 mmol/L,血浆渗透压为268 mosm/kg,尿渗透压303 mosm/kg,尿钾7.63 mmol/L,尿钠27.9 mmol/L,无低容量和高容量的临床表现,正常水盐摄入,肾功能、肾上腺皮质功能、甲状腺功能正常,符合抗利尿激素不适当分泌综合征(syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)的诊断标准^[11]。针对SIAD,美国^[12]和英国指南^[13]推荐使用Furst公式计算自由水清除率, $U/P=(\text{尿钠}+\text{尿钾})/\text{血钠}$,若比值为0.5~1.0时,则开始每日限液体500 mL;若比值<0.5时,开始每日限制液体1000 mL;若比值>1时提示液体限制治疗效果不佳;其中液体限制包括静脉注射液和食物摄入。本例患者计算得出自由水清除率为0.29,需每日限液体1000 mL,因此补钾时未控制液体量是本次治疗中存在的不足。

目前低钾血症的补钾治疗尚存在许多的争议和限制,但是对于垂体后叶素引起的低钾血症,且自由水清除率<1时,建议补钾时尽量选择口服,不能口服或病情严重的患者采用静脉补钾,静脉补钾优先选择在心电监护下采用静脉微量泵输注的方式进行。

综上所述,垂体后叶素很可能导致严重低钾血症,该过程是持续性,并非暂时的。因此,临床使用垂体后叶素第3天起需密切监测电解质变化;一旦出现严重低钾血症,治疗的关键在于停用垂体后叶素、选

择Furst公式评估每日液体限量以及选择合适的补钾方案。

由于垂体后叶素引起低钾血症的文献数量有限,不同作者撰写病案报道的侧重点不同,如无体重、肝肾功能等指标描述,因此垂体后叶素剂量与低钾血症发生是否相关有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 北京医师协会呼吸内科专科医师分会咯血诊治专家共识编写组.咯血诊治专家共识[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):1-11.
- [2] 高霞,韩辉,景斐,等.低钾血症的鉴别诊断[J].内科急危重症杂志,2018,24(4):268-271.
- [3] Kraft M D, Btaiche I F, Sacks G S, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit[J]. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62(16):1663-1682.
- [4] 徐志英,曹莺.垂体后叶素相关电解质异常[J].药物不良反应杂志,2012,14(5):314-315.
- [5] 马欣,孟丽,王超,等.1例垂体后叶素治疗咯血引起低钾及低钠血症的药学监护[A].2016年北京药学年会论文集[C].北京:北京药学会,2016:1-6.
- [6] 张玲,张洁.垂体后叶素致支气管扩张大咯血患者电解质紊乱及多尿的临床分析—附1例报告[J].广西医学,2018,40(11):1259-1260.
- [7] 贾玮,张冬睿,陈丽娟,等.垂体后叶素致低钾血症和低纤维蛋白原血症三例报告[J].天津医药,2016,44(1):127-128.
- [8] 李华英,徐立群.垂体后叶素致低钾24例临床分析[J].医药信息,2013,26(7):155.
- [9] 金惠铭,王建枝.病理生理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2010:19.
- [10] 朱大年,王庭槐.生理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2019:238.
- [11] Cuesta M, Garrahy A, Thompson C J. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(9):991-1001.
- [12] Verbalis J G, Goldsmith S R, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations[J]. Am J Med, 2013, 126(Suppl 10):S1-S42.
- [13] Grant P, Ayuk J, Bouloux P M, et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(8):888-894.

收稿日期:2020-04-07

本文编辑:郭美晨