

中图分类号: R95; R978.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)07-0111-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.025



1 例两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎致低钾血症病例分析*

马明明, 王 娜, 朱珊珊, 丁晓晴, 费 群, 何 心[△]

(黑龙江省医院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要:目的 探讨两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎致低钾血症的相关因素和防治对策。方法 临床药师参与 1 例两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜炎致低钾血症患者治疗方案的调整, 结合相关文献和指南分析出现低钾血症的原因, 计算补钾治疗剂量, 并调整治疗方案。结果 临床药师建议口服枸橼酸钾 3.0 g(每天 3 次)后加用 10% 氯化钾注射液静脉补钾治疗, 患者血清钾含量稳定, 继续口服补钾治疗, 抗真菌感染治疗有效, 血清钾紊乱得到及时纠正, 恢复正常。结论 临床药师从药学角度为低钾血症患者提供补钾方案, 可辅助医师诊疗, 提高疗效, 减少药品不良反应。

关键词:两性霉素 B; 隐球菌性脑膜炎; 低钾血症; 药学监护

Hypokalemia Induced by Amphotericin B in the Treatment of Cryptococcal Meningitis: A Case Report

MA Mingming, WANG Na, ZHU Shanshan, DING Xiaoqing, FEI Qun, HE Xin
(Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin, Heilongjiang, China 150036)

Abstract: **Objective** To investigate the related factors, prevention and treatment strategies of hypokalemia induced by amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis. **Methods** The clinical pharmacists participated in the adjustment of the treatment scheme of a patient with hypokalemia induced by amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis. They analyzed the causes of hypokalemia based on the relevant literature and guidelines, calculated the dosage of potassium supplementation, and adjusted the treatment scheme. **Results** The clinical pharmacists suggested adding 10% Potassium Chloride Injection intravenously for potassium supplementation after oral administration of 3.0 g potassium citrate (three times a day), then the patient's serum potassium content was stable, and he took orally potassium supplementation continuously. The antifungal infection treatment was effective, the disorder of serum potassium content was corrected in time, and the above index returned to the normal level. **Conclusion** Clinical pharmacists provide the potassium supplementation scheme for patients with hypokalemia from the perspective of pharmacy, which can assist physicians in diagnosis and treatment, improve the efficacy and reduce the incidence of adverse drug reactions. **Key words:** amphotericin B; cryptococcal meningitis; hypokalemia; pharmaceutical care

新型隐球菌性脑膜炎(CM)是新型隐球菌感染脑膜(或脑实质)所引起的最常见的中枢神经系统真菌感染性疾病。该疾病虽患病率低,但病情重、病死率高,且临床表现与结核性脑膜炎相似,易误诊,多继发于免疫缺陷、长期使用免疫抑制剂、获得性免疫缺陷综合征及长期化学治疗(简称化疗)者,且以慢性、亚急性发病居多^[1],其初始治疗方案国内外均推荐两性霉素 B^[2]。两性霉素 B 的常见药品不良反应(ADR)包括寒战、发热、精神疲劳、肾功能损害、低钾血症等,且一旦出现低钾血症极难纠正^[3-4]。轻者四肢无力,重者会累及呼吸肌,导致心律失常、心搏骤停等。因此,及时发现并处理上述 ADR,会给患者减轻负担。本研究中阐述了 1 例患者在使用两性霉素 B 治疗 CM 过程中出现低钾血症后,临床药师提供用药建议及合理的补钾方案,为低钾血症

的防治提供了参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,男,55岁,因“头痛1年余,伴有视物成双10月”于2020年5月29日入住我院神经内科。患者1年余前无明显诱因出现头痛,表现为持续性全头针刺样隐痛,无加重缓解因素,伴恶心呕吐1次,呕吐物非喷射状,3周后头痛加重,呈针刺样,伴颈部僵痛不适,6个月前出现右眼视力下降,双眼看远处事物成双,5个月前右眼胀痛畏光,头痛明显,夜间为甚,表现为剧烈跳痛,傍晚低热,最高体温 37.4℃,自服氨咖黄敏胶囊“1粒,tid,po”,头孢氨苄片“0.5g,tid,po,3d”,体温正常后,头痛症状进行性加重,到我院进一步诊治。患者既往病史高血压3年,口服苯磺酸氨氯地平片“5mg,qd,po”。入院

*基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研课题[2019-131]。

第一作者:马明明,女,硕士,主管药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电话)0451-88025608(电子信箱)513355516@qq.com。

[△]通信作者:何心,女,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电子信箱)289225134@qq.com。

查体示,体温最高37.5℃,脉搏75次/分,呼吸18次/分,血压145/74 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清楚,言语流利,双侧瞳孔等大等圆,约3.0 mm,对光反射存在,双侧眼球运动自如,无眼震,右耳听力下降伴有耳鸣,无面瘫,伸舌居中,颈强直,双侧克氏征阳性,四肢肌力正常,肌张力正常,左侧Babinski征阳性,双侧深浅感觉对称,双侧指鼻试验正常。入院查体示,患者记忆力下降,右耳听力下降,眼底镜看双眼视乳头边界模糊,水肿。入院诊断为“隐球菌性脑膜炎,高血压病”。

1.2 治疗经过

入院后积极完善相关检查,腰椎穿刺检查示,脑脊液真菌培养新型隐球菌,菌量2 cfu。新型隐球菌抗原定量4.53 μg/L,患者记忆力下降,右耳听力下降,眼底镜看双眼视乳头边界模糊,水肿,明确诊断为CM,考虑自身免疫细胞功能缺陷。

入院第6天,请感染科会诊,建议用两性霉素B治疗,给予两性霉素B[1 mg/d,隔日增加2 mg,患者体质量为66 kg,按0.7 mg/(kg·d)]联合氟胞嘧啶片“0.5 g,tid,po”;入院第8天,血钾2.84 mmol/L,口服枸橼酸钾溶液“3.0 g,tid,po”补钾治疗;入院第10天,血钾3.08 mmol/L,继续口服补钾治疗;入院第13天,血钾3.09 mmol/L,继续口服补钾治疗;入院第15天,随着两性霉素B剂量的增加,患者病情趋于稳定,体温、白细胞计数、中性粒细胞百分比、脑脊液常规均逐渐恢复;入院第20天,血钾2.68 mmol/L,继续口服补钾治疗;入院第24天,血钾2.35 mmol/L,停用抗真菌药物氟康唑注射液,加用静脉补钾治疗,静脉滴注500 mL 0.9%氯化钠注射液+15 mL 10%氯化钾注射液,每天1次;入院第27天,血钾3.19 mmol/L,24 h尿量2 500 mL,24 h尿钾定量47.50 mmol,排除尿钾过多导致的低钾血症,继续治疗;入院第30天,肌酐110.42 μmol/L,血钾3.15 mmol/L,维持两性霉素B的35 mg治疗剂量,考虑患者出现急性肾功能损害,停用两性霉素B;入院第35天,血钾3.21 mmol/L,停止静脉补钾治疗,改用口服枸橼酸钾溶液补钾,加至30 mL,每天3次;入院第37天,血钾3.36 mmol/L,继续口服补钾治疗;入院第39天,患者出院,出院后继续补钾治疗,1周后复查血钾3.67 mmol/L。

2 讨论

2.1 两性霉素B引起低钾血症的关联性评价

《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》推荐两性霉素B为治疗CM的首选药物^[5]。其常见ADR包括寒战、高烧、剧烈头痛、食欲不振、恶心、呕吐,有时会出现血压下降、头晕眼花、轻中度肾功能损害。两性霉素B水溶性差^[6],尿常规检查结果中可能出现白细胞、红细胞、蛋白质、管型、尿素氮和肌酐增加,肾小球滤过率(GFR)下降,但也可由肾小管性酸中毒引起,还有低钾血症。此

例患者入院时血钾正常,使用两性霉素B后血钾降低,治疗CM还给予静脉补钾,静脉用两性霉素B 3 d后患者血钾下降。临床药师查阅文献发现,23%的患者使用两性霉素B后出现不同程度的低钾血症,多见于中年人^[7],男性多于女性,与所用剂量密切相关,随着剂量的增加,其ADR增加,毒性更明显。研究显示,应用两性霉素B治疗过程中低血钾的发生率为12%~15%,是一种剂量依赖性反应^[8]。该患者两性霉素B的治疗剂量增至35 mg,患者身高180 cm,体质量75 kg,体质量指数(BMI)23.15 kg/m²,体型正常。两性霉素B肾毒性的危险因素包括男性、较高的平均日剂量(≥35 mg/d),利尿剂的使用,体质量≥90 kg,同时使用其他肾毒性药物及肾功能异常。肾毒性的临床表现包括肾功能衰竭、低钾血症等。综合考虑,患者停用两性霉素B后血钾仍下降,继续补钾治疗,出院时已升至3.67 mmol/L,恢复正常。

患者为壮年,饮食结构均衡,钾摄入正常,入院治疗期间未出现腹泻、呕吐等伴有大量消化液排泄的情况,患者未患低钾血症疾病,入院治疗期间用药未查到与低钾血症相关的ADR,故可排除以上因素。

根据《药品不良反应报告和监测管理办法工作手册》中相关标准^[9],静脉应用两性霉素B后出现的ADR按其与被告物的关系判断为可能有关,即研究药物与不良事件之间存在明显的因果关系,但停药后不良事件缓解不明显。

2.2 低钾血症纠正方案的合理性分析

引起低钾血症的原因一般分为三类,即钾摄入不足,胃肠道排钾增多,肾脏排钾增多^[10]。两性霉素B引起的低钾血症主要是由于肾小管酸中毒,增加了K⁺的排泄而导致。两性霉素B与肾小管集合管细胞的结合导致滤过裂孔增大,钾排出增加,形成低血钾,可引起肾动脉狭窄,致肾灌注和GFR下降,可发生在GFR未大幅降低的患者中。轻度缺钾(血清钾3.0~3.5 mmol/L)需补钾100 mmol(相当于氯化钾8 g或枸橼酸钾11.5 g),中度缺钾(血清钾2.5~3.0 mmol/L)需补钾300 mmol(相当于氯化钾24 g或枸橼酸钾34 g),重度缺钾(血清钾2.0~2.5 mmol/L)需补钾500 mmol(相当于氯化钾40 g或枸橼酸钾57 g)^[11],且需分3~4 d补足。临床治疗时,补钾需求按轻、中、重度缺钾每日分别额外补充氯化钾3,6,9 g。

根据临床补钾原则、相关研究及患者血钾情况分析,患者入院第8天的血钾为2.84 mmol/L,为中度缺钾,临床药师给予治疗意见,根据患者体征及血常规检查结果,目前抗真菌治疗有效,两性霉素B未达到治疗总量,建议两性霉素B维持在35 mg/d,不继续加量,积极补钾治疗,口服枸橼酸钾“3.0 g,tid,po”后又加用10%氯化钾注射液静脉补钾治疗,密切监测患者的血

清钾及心室颤动等ADR。药学查房时,嘱患者多食用肉类、青菜、水果、豆类等含钾量高的食物,补钾时监测肾功能和尿量,尿量 $>700\text{ mL/d}$ 或 30 mL/h 则补钾安全,患者24 h尿量 $2\,500\text{ mL}$,24 h尿钾定量 47.50 mmol 。持续补钾治疗,血清钾含量偶有波动,加用静脉补钾治疗后,血清钾稳定,停用静脉补钾,继续口服补钾治疗,出院1周后血清钾 3.67 mmol/L ,表明补钾治疗效果良好。

2.3 药学监护

发生可疑药物致低钾血症时应立即停用可疑药物,积极给予补钾治疗。口服补钾、静脉补钾、口服补钾+静脉补钾、高效灌肠等是临床常用的补钾方法,口服补钾为首选。故临床药师建议,可先口服补钾,后因血清钾波动,在严密心电监护下加用静脉补钾,在 $500\text{ mL }0.9\%$ 氯化钠注射液中缓慢加入 $15\text{ mL }10\%$ 氯化钾注射液,浓度应低于 0.3% ,以 $20\sim35\text{ mmol/h}$ 速率缓慢、持续静脉滴注, $40\sim60$ 滴/分。根据患者的情况,每天的补钾量约为 3 g/h ,每2 h复查1次血清钾,观察患者的心率、呼吸、肌力、尿量。当血钾补至 3.0 mmol/L 以上时应减慢速率,直至血钾升至正常水平,停止静脉补钾,继续口服补钾。

临床药师应先仔细询问患者的既往史与用药史,用两性霉素B治疗CM前应告知患者或家属对该药ADR的正确认知,以及可能出现的相关低钾血症反应的鉴别。治疗期间定期检测患者血常规、血生化、肝功能、肾功能、血钾和心电图。

2.4 小结

两性霉素B治疗过程中可能出现电解质紊乱、肝肾功损害等ADR^[12]。故可对治疗过程中出现的低钾血症进行预防,使用时应从小剂量开始,逐渐增加剂量至维持剂量,期间监测患者的血钾水平、肝肾功能、心率;临床药师还应注意患者其他用药与该药的相互作用,若为特殊人群还应监测患者的肝肾功能,尽量减少对患者的肝、肾毒性。联合用药时应避免合用其他增加肾功能损害及易导致低血钾的药物,尽早补钾能有效预防应用两性霉素B所产生的低钾血症^[13]。

本案例中,临床药师参与1例两性霉素B治疗CM致低钾血症患者ADR的治疗及处理,针对患者个体情况给予补钾治疗方案,监护患者体征及血清钾等指标,当出现血清钾波动时,临床药师建议调整补钾方案,医师采纳,最后患者血清钾达到正常水平,抗真菌感染治疗效果满意,临床药师在整个治疗过程中起到了积极的作用。两性霉素B给药期间低钾血症的发生率为 76.6% ^[13],故应将早期补钾纳入低钾血症管理方案^[14]。本例患者的补钾方案具有一定的参考价值,临床药师在参与治疗方案的调整时应运用药学知识为患者提供专业的药学服务,可辅助医师诊疗,提高疗效,减少ADR。

参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:245.
- [2] Editorial committee of Chinese Journal of Mycology. Expert consensus on the treatment of cryptococcus infection [J]. Chin J Mycology, 2010, 5(2): 65–68.
- [3] YAMAZUMI T, PFALLER MA, MESSER SA, et al. Characterization of heteroresistance to fluconazole among clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* [J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(1): 267–272.
- [4] 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]. 中国临床药学杂志, 2014, 23(4): 252–255.
- [5] 刘正印,王贵强,朱立平,等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317–323.
- [6] KAUR L, ABHIJEET, JAIN SK. Safe and Effective Delivery of Amphotericin B: A Survey of Patents [J]. Recent Pat Nanotech, 2017, 11(3): 214–234.
- [7] SACHDEVA K, KABADE M, SHUKLA A, et al. Prevalence of hypokalemia in a patients of post COVID – 19 mucormycosis receiving injection liposomal – amphotericin B at tertiary care hospital [J]. Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 8(5): 471.
- [8] OKADA N, HANAFUSA T, ABE S, et al. Evaluation of the risk factors associated with high – dose chemotherapy – induced dysgeusia in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: possible usefulness of cryotherapy in dysgeusia prevention [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(9): 3979–3985.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法工作手册[EB/OL]. (2011–05–04)[2022–04–04]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331741.html.
- [10] 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.
- [11] 葛均波,徐永健. 内科学(第8版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 782.
- [12] 卢焯,吴锋耀. 艾滋病合并新型隐球菌脑膜炎死亡患者的临床特点分析[J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1795–1797.
- [13] YAMAZAKI H, KONDO T, AOKI K, et al. Occurrence and improvement of renal dysfunction and serum potassium abnormality during administration of liposomal amphotericin B in patients with hematological disorders: A retrospective analysis [J]. Diagn Microb Infect Dis, 2017, 90(2): 123–131.
- [14] OKADA N, AZUMA M, IMANISHI M, et al. Potential usefulness of Early Potassium Supplementation for Preventing Severe Hypokalemia Induced by Liposomal Amphotericin B in Hematologic Patients: A Retrospective Study [J]. Clin Ther, 2018, 40(2): 252–260.

(收稿日期:2022–06–09;修回日期:2022–09–18)