

66例药源性高钾血症文献分析

任晓蕾*,詹轶秋,张春燕,张海英#,冯婉玉(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2790-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.18

摘要 目的:探讨药源性高钾血症的特点及相关因素,为临床合理用药提供依据。方法:检索1979—2014年国内医药期刊公开报道的药源性高钾血症的个案和群案文献46篇,共计病例66例,并进行统计分析。结果:66例药源性高钾血症病例中主要涉及心血管药物和免疫抑制剂。大部分停药及对症治疗好后好转,其中2例患者死亡。结论:药物诱发高钾血症具有潜在的危险性,需提高警惕,重视防治。

关键词 高钾血症;不良反应;安全用药

Literature Analysis of 66 Cases of Drug-induced Hyperkalemia

REN Xiao-lei, ZHAN Yi-qiu, ZHANG Chun-yan, ZHANG Hai-ying, FENG Wan-yu (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and related factors of drug-induced hyperkalemia, present preventive measures and provide reference for the rational drug use. METHODS: 46 literatures of individual cases and group cases of drug-induced hyperkalemia publicly reported in domestic medical journals from 1979 to 2014 were collected and analyzed statistically, including 66 cases. RESULTS: 66 cases with drug-induced hyperkalemia were mainly involved in cardiovascular drugs and immunosuppressants. Most of them were improved after drug withdrawal and symptomatic treatment, and 2 cases died. CONCLUSIONS: Drug-induced hyperkalemia are potentially dangerous. It is necessary to be vigilant, prevent and control timely and reduce the incidence of severe adverse reactions.

KEYWORDS Hyperkalemia; Adverse reaction; Drug safety

钾是细胞内液的主要阳离子,健康人血钾浓度为3.5~5.5 mmol/L,细胞内钾占总量的98%,细胞外液占2%。细胞内外液中钾离子浓度处于动态平衡状态,由于受许多因素的影响,往往会引起血浓度过高或过低^[1]。药源性高钾血症是指由于药物作用导致排泄减少或细胞内外钾分布异常,细胞内钾向细胞外转移,或口服或注射含钾多的药物,从而使血清钾>5.5 mmol/L^[2]。近年来,药源性高钾血症的个案报道时有发生,本文对66例药源性高钾血症的病例报告进行综合分析,探讨药源性高钾血症的特点及其相关因素,并提出防范措施,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

检索1979年1月—2014年10月中国知网全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库和中文科技期刊全文数据库(VIP维普)有关药源性高钾血症的文献报道,选择原始药源性高钾血症临床报道的个案和群案,剔除资料不全、重复报告和综述,以及药物过量、中毒、同时给予补钾药物而致药源性高钾血症的病例。通过查阅文献全文对病例资料进行整理、统计和分析。

2 结果

检索到符合条件的个案和群案报道46篇,共计病例数66

例。

2.1 年龄与性别分布

66例药源性高钾血症患者中,男性34例,占51.52%;女性30例,占45.45%,男、女比例为1.13:1。还有2例未报道性别与年龄,仅描述为老年患者。患者年龄为23~87岁,平均62.33岁。发生药源性高钾血症患者年龄与性别分布见表1。

表1 发生药源性高钾血症患者年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of age and gender of drug-induced hyperkalemia patients with adverse reactions

| 年龄,岁 | 男性,例 | 女性,例 | 性别不详,例 | 合计,例 | 构成比,% |
|-------|-------|-------|--------|------|-------|
| 20~29 | 2 | 1 | 0 | 3 | 4.55 |
| 30~39 | 1 | 3 | 0 | 4 | 6.06 |
| 40~49 | 3 | 1 | 0 | 4 | 6.06 |
| 50~59 | 9 | 6 | 0 | 15 | 22.73 |
| 60~69 | 7 | 5 | 0 | 12 | 18.18 |
| 70~79 | 8 | 10 | 0 | 18 | 27.27 |
| 80~89 | 4 | 4 | 0 | 8 | 12.12 |
| 年龄不详 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3.03 |
| 合计,例 | 34 | 30 | 2 | 66 | |
| 构成比,% | 53.03 | 45.45 | 3.03 | | 100 |

2.2 原患疾病

66例药源性高钾血症患者中,原患疾病主要有:高血压、冠心病、肺心病、心力衰竭、肾移植术后、糖尿病肾病、慢性肾功能不全、关节炎、精神障碍等,其中合并有肾病患者(包括肾移植术后)18例,占27.27%。

2.3 诱发药源性高钾血症的药品分布

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-88325752。E-mail:renxiaolei83@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药剂学。电话:010-88325752。E-mail:zhhy-pharm2002@163.com

在66例患者中,诱发药源性高钾血症的药品主要为心血管药物及免疫抑制剂,详见表2。

表2 诱发药源性高钾血症的药品分布

Tab 2 Drugs of drug-induced hyperkalemia

| 药物分类 | 例数 | 构成比, % | 诱发高钾血症药品(例数) |
|--------|----|--------|--|
| 心血管药物 | 49 | 74.24 | 卡托普利(10)、依那普利(6)、贝那普利(3)、卡托普利+螺内酯(3)、复方盐酸阿米洛利+血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)(2)、缬沙坦+螺内酯(2)、卡托普利+氨苯蝶啶(1)、卡托普利+氨苯蝶啶+氢氯噻嗪(1)、卡托普利+螺内酯+美托洛尔+地高辛(1)、卡托普利+螺内酯+呋塞米(1)、卡托普利+螺内酯+氢氯噻嗪(1)、卡托普利+硝苯地平+呋塞米(1)、贝那普利+硝苯地平(1)、贝那普利+螺内酯+倍他乐克+单硝酸异山梨酯(1)、培哚普利+螺内酯+呋塞米(1)、培哚普利+螺内酯+氢氯噻嗪(1)、培哚普利+美托洛尔(1)、培哚普利+硝苯地平(1)、坎地沙坦(1)、坎地沙坦+非洛地平+比索洛尔+地高辛+螺内酯+呋塞米(1)、厄贝沙坦(1)、缬沙坦(1)、氯沙坦(1)、替米沙坦+螺内酯+氢氯噻嗪+阿司匹林(1)、普萘洛尔(1)、复方盐酸阿米洛利+氯沙坦+比索洛尔(1)、螺内酯+八正散(1)、螺内酯+呋塞米(1)、氢氯噻嗪+螺内酯+倍他乐克+地高辛(1) |
| 免疫抑制剂 | 12 | 18.18 | 他克莫司(9)、他克莫司+五酯胶囊(1)、环孢素+伏立康唑(2) |
| 非甾体抗炎药 | 2 | 3.03 | 消炎痛(1)、炎痛喜康(1) |
| 抗癫痫药 | 1 | 1.52 | 卡马西平(1) |
| 抗精神失常药 | 1 | 1.52 | 碳酸锂(1) |
| 营养药 | 1 | 1.52 | 复方氨基酸(1) |

2.4 血钾水平

66例患者中,血钾5.5~6.49 mmol/L 23例,6.5~6.99 mmol/L 12例,7.0~8.49 mmol/L 25例,>8.5 mmol/L的6例。

2.5 临床及心电图特点

66例药源性高钾血症患者的临床及心电图特点见表3。

表3 66例药源性高钾血症患者的临床及心电图特点

Tab 3 Clinical manifestations and characteristics of 66 cases of drug-induced hyperkalemia

| 项目 | 具体临床表现(例数) |
|-------|---|
| 临床特点 | 心悸或心悸加重(18)、胸闷(16)、乏力(14)、头晕(8)、恶心、呕吐、腹胀、纳差(7)、气促(5)、晕厥或意识不清(4)、浮肿或水肿加重(3)、免疫抑制剂血药浓度升高(3)、手足感觉异常(3)、烦躁(2)、心率慢(2)、抽搐(1)、尿量减少(2)、心脏骤停(2)、呼吸困难(1)、口角发麻(1)、精神差(1)、死亡(2) |
| 心电图特点 | T波高尖(25)、心动过缓(15)、Ⅲ度房室传导阻滞(12)、Ⅱ度房室传导阻滞(3)、左束支传导阻滞(1)、QRS时限增宽(8)、室性逸搏心律(5)、交界性逸搏心律(3)、结性心律(1)、QT间期延长(5)、QT间期缩短(1)、PR间期延长(5)、房颤(4)、室速(3)、ST段下移(2)、P波低平(2)、窦性停搏(2) |

2.6 治疗与转归

66例患者均停药并予以对症治疗,其中61例患者血钾水平恢复正常,占92.42%;3例患者血钾水平好转,占4.55%;2例患者死亡,占3.03%。

3 讨论

3.1 患者年龄、基础疾病

66例患者中,50岁以上中老年患者药源性高钾血症发生率较高,占0.30%;合并有肾病患者(包括肾移植术后)18例,占27.27%。老年人肾功能生理性减退,有时尽管血肌酐值和尿量正常,但老年人的肾小球滤过率较正常值明显下降,肾排钾功能降低;而且老年人常伴有多种基础疾病如高血压、心力衰竭、糖尿病等,可能会出现慢性肾功能不全,引起肾排钾减少^[9]。当肾小球滤过率降至20~25 ml/min或更低时,肾脏排钾能力逐渐下降,此时易出现高钾血症;尤其当钾摄入过多、酸中毒、感

染、创伤、消化道出血等情况发生时,更易出现高钾血症^[1]。同时,随着年龄增长,各系统出现机能活动衰退,机体对药物的代谢、排泄功能随之降低,发生药源性高钾血症的机会增加。中老年患者一般患有多种慢性病,常合用多种药物,使药物相互作用机会增多,这也是导致药源性高钾血症的原因之一。

3.2 药物诱发高钾血症的机制^[9]

诱发药源性高钾血症主要有三大原因:钾摄入增加、钾向细胞外转移增加、钾排泄减少。本文统计的药源性高钾血症的原因如下。

钾向细胞外转移增加。如,(1)β受体阻滞药通过两种机制引发高血钾症:①抑制儿茶酚胺刺激的血管紧张肽原酶释放,从而降低醛固酮合成;②非选择性阻滞药可降低细胞摄入钾。(2)地高辛可降低转运钾离子进入细胞内的Na-K-ATP酶活性,并存在量效关系。但其治疗剂量不会引起高血钾症,超剂量时可引起致命性高钾血症。

钾排泄减少。如,(1)保钾利尿类药物,如阿米洛利、氨苯蝶啶和螺内酯,主要用于增加肾钠丢失并减少钾排泄,从而避免利尿引起的低血钾症,引起部分患者的高血钾症。前两者主要是通过阻滞主细胞中的钠通道起作用,而螺内酯则可拮抗醛固酮。高钾血症易发生于患糖尿病和慢性肾功能不全的患者。(2)ACEI与血管紧张素Ⅱ受体阻滞药(ARB)类药物,通过减少醛固酮合成、减少肾血流量和肾小球滤过率,诱发低醛固酮症而引起高钾血症,还可减少肾钾排泄。合用ACEI与其他改变钾水平的药物可加剧轻微肾损害者发生高钾血症、低醛固酮症及有效血浆容量大量减少的疾病(如心力衰竭和肝硬化患者用药后易发生高钾血症)。(3)环孢素和他克莫司,可减少醛固酮合成、降低Na-K-ATP酶活性和钾通道活性而对肾移植患者可诱发高钾血症。

3.3 高钾血症患者的临床及心电图特点

高钾血症患者的症状可表现为:肌无力、心律失常、T波高尖、QT间期延长、QRS波增宽以及S波加深。由于高血钾对神经肌肉的影响,患者可出现肢端麻木、肌无力,严重时肌肉麻痹或瘫痪;而心肌细胞对高血钾的敏感性远远超过其他组织细胞,因此临床高血钾患者多以心脏功能的异常和损害为主要特征^[6]。

高钾血症常见的心电图表现^[7]:(1)血钾增高,增加复极期细胞膜对钾离子的通透性,使动作电位(3相)坡度变陡,时间缩短,高钾首先出现的心电图表现是T波高尖、QT缩短;(2)随血钾浓度继续增高,静息膜电位(负值)减小,引起0相上升速度(dv/dt)、振幅减小(负性传导作用),高钾的负性传导作用对工作心肌细胞常较自律传导系统敏感。血钾>6.5 mmol/L可出现QRS均匀的增宽(心室肌传导阻滞,不同于束支阻滞);>7.0 mmol/L可出现P波降低、时间增宽;>8.5 mmol/L可出现P波消失,形成窦室传导。部分患者在血钾升高的过程中可伴有不同程度的房室阻滞、束支阻滞和分支阻滞;(3)血钾浓度进一步增高>10 mmol/L,QRS进一步增宽,甚至与T波融合呈正弦波,最后死于心室停搏或室颤。

高钾血症的心电图改变不仅与血钾增高的程度有关,同时受离子紊乱、酸碱平衡、氧饱和度、心脏疾病的病因和程度、

药物等多因素影响,低钠、低钙、心肌缺血、pH降低均可增加心肌对高钾的敏感性^[8]。

3.4 药源性高钾血症的处理^[9]

药源性高钾血症的处理:(1)首先要撤除可能引起血钾升高的药物。(2)拮抗钾离子对心脏的抑制作用。首先判断是否有心电图的异常。如果有心电图的异常,特别是出现心律失常时,应首先给予10%的葡萄糖酸钙20~30 ml静脉推注,或30~40 ml静脉滴注;钙剂不能降低血钾,但可以拮抗钾离子对心脏的抑制作用。已应用洋地黄者,不宜给钙剂。钙对心脏的作用几分钟起效,可维持1 h,因此应争取这段时间尽快降低血清钾的浓度。(3)促进钾向细胞内转移。该法是比较快的降低血钾方法,可使用25%葡萄糖2 500 ml加胰岛素(3~4 g糖:1U胰岛素)静脉滴注;酸中毒时也可使用5%碳酸氢钠100~200 ml静脉滴注。(4)促进钾的排出,减少钾的摄入。肾功能严重受损时,可使用降钾树脂(聚苯乙烯磺酸钠),必要时应急行血液透析治疗。

3.5 临床用药提示

心电图检查对临床诊断高钾血症有重要的价值,对预后的判断及临床治疗有很好的指导作用,是对高钾血症诊断简单、准确,结果反馈迅速的重要检查方法。

老年人由于机体功能的减退以及药物治疗的个体差异,不能一味地追求降压效果,否则可造成严重电解质紊乱及肾功能损害。在未予补钾、未补充其他可致高血钾的药物以及肾功能无严重障碍等危险因素存在时,单纯用ACEI就有致高钾血症的风险。而当患者存在发生高钾血症的其他危险因素时,则更易出现与ACEI相关的高钾血症。糖尿病、正在服用 β 受体阻滞药、接受补钾治疗或保钾利尿药的患者,内环境的稳定被打破,也易形成高钾血症。尤其是肾功能不全和老年人等高危人群更易发生高钾血症,应引起重视。

使用ACEI时,建议从小剂量开始,逐渐上调剂量,起始治

疗后1~2周内应监测肾功能和血钾水平,并定期复查。保钾利尿药与ACEI或ARB类药物联合应用时,应严密监测血钾和心电图,必要时加用排钾利尿药,以免发生严重的不良反应。

肾移植术后多尿期出现的高钾血症,是一种威胁生命的急危并发症,应特别提高警惕。提示免疫抑制剂血药浓度的升高可能与血钾异常有相关性。综上,药物诱发高钾血症具有潜在的危险性,需提高警惕,及时防治,以减少严重不良反应的发生。

参考文献

- [1] 李盛姿.药物对血钾浓度的影响分析[J].现代医药卫生,2013,29(23):3 675.
- [2] 井桂芝,魏学兰.药源性血钾异常的相关探讨[J].中国医药导报,2006,3(30):62.
- [3] 别发瀛.老年慢性心力衰竭患者联合治疗中出现严重高钾血症3例分析[J].临床急诊杂志,2014,15(2):115.
- [4] 李岷姬,李力任,陈画虹.氯沙坦引起糖尿病肾病患者高钾血症1例[J].今日药学,2011,21(9):578.
- [5] 刘萍,边强.药源性高、低血钾症[J].药学进展,2001,25(4):245.
- [6] 李十红,丁凯,都义日,等.高龄老人联合应用降压药物造成严重高钾血症1例[J].中华全科医师杂志,2005,4(10):587.
- [7] 陈娟,刘仁光.高钾血症:临床关注的心电图问题[J].辽宁医学院学报,2013,34(6):62.
- [8] 陈娟.高钾的心电图改变和影响因素[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2013,27(4):345.
- [9] 向倩.糖尿病肾病合并药物相关高钾血症1例分析[J].药品评价,2012,9(14):44.

(收稿日期:2014-11-17 修回日期:2015-03-20)

(编辑:李 劲)

全国精神卫生综合管理试点工作启动视频会议在京召开

本刊讯 2015年6月11日,国家卫生和计划生育委员会、中央综治办、公安部、民政部、人力资源社会保障部以及中国残联等6部门,在北京联合召开全国精神卫生综合管理试点工作(以下简称“试点工作”)启动视频会议。中央综治办、公安部、民政部、中国残联相关部门负责人对本部门落实试点工作提出要求,国家卫生和计划生育委员会副主任、国家中医药管理局局长王国强出席会议并讲话。

王国强指出,精神卫生是重大的公共卫生问题和严重的社会问题。精神卫生工作作为全面推进依法治国、社会综合治理和深化改革的重要内容,已经纳入贯彻落实《中共中央关于全面深化改革若干重大问题的决定》的进程中。“十三五”期间深化司法体制和社会体制改革任务也提出了明确的要求。经过多年努力,精神卫生工作法制化建设不断加强、体制机制不断完善,管理服务不断提升,我国的精神卫生工作取得了长足的发展,但形势依然严峻。要率先在部分地区突破涉及多部门合作、体制机制转变、服务体系完善等重点难点问题,开展综合试点工作。

王国强要求,各试点地区以试点工作为抓手,突破现有政策,创新工作模式,率先破解精神卫生难点问题。一是要健全多部门综合协调工作机制,分解职责任务,尤其是在乡镇、街

道等基层落实各部门责任,提高严重精神障碍患者主动发现的数量。二是要大力发展专业精神卫生机构的康复科(室)和社区康复机构,逐渐形成医院-社区相衔接的康复服务模式。三是要加强各项医疗保障和救治救助政策的衔接,立足现有服务网络,实现患者救治救助的“一站式”服务,使患者最大限度地享受保障政策。四是加强人才队伍建设,提升服务能力。在精神专科医院等公立医院改革中,建立与岗位职责、工作业绩、实际贡献紧密联系的分配激励机制。充分利用现有培训途径,加大培训力度,增加精神卫生人员数量,提升服务能力。五是鼓励社会组织积极参与社会康复服务,延伸拓展服务。六是加强有肇事肇祸危险的严重精神障碍患者管理工作。

王国强提出,各试点地区政府要按照试点工作文件要求,切实履行职责,找准本地区精神卫生工作着力点和突破口,强化相关部门责任,加强督导检查,推动体制机制创新。力争通过3年的努力,在试点地区建立起顺畅高效的部门协同机制,精神卫生可持续发展的财政保障机制,患者预防、治疗、康复连续服务机制,贫困患者免费救治保障机制,公众心理健康常态服务等各项工作机制。国家卫生和计划生育委员会将在总结各试点地区经验的基础上,会同有关部门形成精神卫生综合管理的指导意见,并在全国推广。