

藥物不良反應案例報告

Trimethoprim-Sulfamethoxazole 引起的高血鉀

文/黃莉英 藥師

案例簡介

一位53歲男性油漆監督因左前臂腫脹及疼痛兩個星期，求助感染科。因傷口膿瘍培養為星狀土壤絲菌 (*N. asteroides*)，醫師給予高劑量的 Trimethoprim - Sulfamethoxazole (TMP - SMX) 靜脈注射治療，劑量為每六小時給予TMP 240mg 及SMX 1200mg。當在使用TMP - SMX 後的第九天，病患的血鉀濃度由4.6 mEq/L 升高至6.6 mEq/L。其間病患並未補充任何鉀離子製劑；無腎臟方面的疾病；食物方面亦無改變，且無脫水現象等可能導致高血鉀的其他因素。故懷疑為TMP - SMX所引起的高血鉀，減低TMP - SMX劑量且給予口服陽離子交換樹脂polystyrene sulfonate resin (Kalimatch) 合併治療，病患的血鉀濃度恢復正常(降為5.1 mEq/L)。

藥物引起的高血鉀

在1983年，使用TMP - SMX而首度被報導引起高血鉀的為一位69歲女性案例，且另有文獻指出20%至53%的愛滋病患因治療肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP) 使用高劑量的TMP - SMX，在第七至第十天就會產生高血鉀的情形；至今，甚至有研究報告：使用標準劑量的TMP - SMX (160 mg TMP 及800 mg SMX, 一天兩次)，就會產生高血鉀的情形。

根據研究指出，住院病患住院期間發生高血鉀症的機率約為1.1%至10%。高血鉀的臨床症狀，輕微者出現全身無力、煩燥、感覺異常、深部肌腱反射降低與肌肉麻痺，嚴重則會心律不整包括異位心室節律點、心跳過慢與心收縮不全之型態。而心電圖的變化，輕微者T波波峰上升、出現過早心室收縮 (PVCs)，嚴重者T波波峰高聳、QRS波距變寬、ST波扁平、PR波距拉長、心室心跳過速、心室纖維顫動，甚至心跳停止。在美國，每年約有1.9% 的末期腎疾病(end-stage renal disease, ESRD) 病患因高血鉀而死亡。

一般而言，高血鉀症主要可歸納為三種原因 (如：表一)：

- (1) 細胞鉀平衡機制受到阻礙；
- (2) 腎臟排除鉀的功能受損；
- (3) 攝食過量的鉀或組織過量的釋放。

(1) 細胞鉀平衡機制受到阻礙：

-阻斷劑 (α -adrenergic blockade)、arginine HCl、succinylcholine及digoxin等會使得細胞鉀離子濃度平衡機制受阻。

1. α -阻斷劑

非選擇性 α -阻斷劑最易引起高血鉀。發生機轉為： α -阻斷劑抑制兒茶酚安 (catecholamine) 所刺激產生的腎素 (rennin) 之釋放，而降低醛固酮 (aldosterone) 的合成，鉀被攝入細胞內的量減少。

正常生理情況下， β_2 -接受體 (β_2 -agonist) 與 β_2 腎上腺素受體結合，刺激c-AMP形成，進而磷酸化蛋白酶A (proteinase A)與活化 Na-K - ATPase 幫浦，故導致鉀離子流入細胞內。因此， α -阻斷劑競爭性抑制

β_2 -接受體會降低 Na-K-ATPase 功能而減少鉀離子被細胞攝回。根據研究指出，非選擇性 α -阻斷劑引起住院病人高血鉀的機率約4-15 %。

2. 靜脈輸注胺基酸靜脈投與arginine、lysine或一些合成的胺基酸會增加高血鉀的發生率，這是因為鉀離子被迫從細胞內移到細胞外。在末期腎疾病病人靜脈注射arginine之全靜脈營養 (TPN) 處方2小時後，血鉀值平均約上升1.5 mEq/L。

3. 麻醉時，靜脈投與肌肉鬆弛劑succinylcholine也會引起高血鉀，此由於細胞膜去極化引起細胞內負電荷下降，所以鉀離子被迫溢出細胞外。特別在一些肌肉創傷或有神經肌肉疾病的病人，若使用succinylcholine常會立即上升血鉀值3 mEq/L。

4. Digoxin

在治療劑量下服用digoxin的病人較少影響到血鉀濃度，但若給予過量的digoxin，常會因Na-K-ATPase幫浦功能不全而出現高血鉀。所以在服藥初期可能由於藥物血中濃度不穩定、正在調整劑量，導致藥物過量而造成致死性高血鉀。

(2) 腎排除鉀的功能受損：

腎臟是鉀離子的主要排除管道，若腎臟鉀的排除機能受損，則可能造成高血鉀。保鉀利尿劑、非固醇類止痛劑 (NSAIDs)、ACE inhibitors (ACEI)、Angiotensin-II receptor blockers、Trimethoprim與Pentamidine及Cyclosporine與 Tacrolimus (FK506)等為主要的影響藥物。

1. 保鉀利尿劑例如spironolactone、amiloride和triamterene。Spironolactone為醛固酮(aldosterone) 的拮抗劑，作用於末梢腎小管細胞，競爭性抑制醛固酮與細胞接受體結合而阻礙鉀離子排除，amiloride與triamterene則藉由降低主要細胞膜對鈉之再吸收，結果降低促鉀離子移動的電荷梯度，故減少鉀離子泌出。一般而言，保鉀利尿劑引起高血鉀的機率約為2-21%，特別常見於糖尿病或腎功能不全的患者。

2. 非固醇類止痛劑 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

非固醇類止痛劑藉由抑制腎臟prostaglandin (PGE2與PGI2) 合成，使得renin- angiotensin- aldosterone system (RAAS) 作用受抑制，降低醛固酮從腎上腺皮質的分泌，影響鉀離子由遠端腎小管的排除。

3. ACE抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 及Angiotensin-II receptor blockers (ARB) ACE抑制劑及ARB會抑制血管收縮素的形成與作用，降低醛固酮的分泌，減少腎絲球的過濾速率，而干擾鉀離子排除。

4. Trimethoprim與Pentamidine

Cotrimoxazole為常用的廣效性抗生素，內含TMP及SMX兩種成份，其作用機轉為干擾微生物tetrahydrofolic acid製造而抑制其生長。Cotrimoxazole引起高血鉀症的主要原因與TMP有關，其作用機轉與保鉀利尿劑amiloride類似。TMP會競爭性抑制遠端腎小管上皮細胞鈉離子通道而降低鉀離子的排除，導致血鉀濃度上升 (如圖一)。其血鉀濃度上升多寡與藥物劑量有關，TMP劑量越多，血鉀濃度也越高，即使服用一般常用劑量如TMP - SMX (160 mg TMP及800 mg SMX, 一天兩次)，血鉀濃度也會高於標準值；若病患腎功能不良(肌酸酐大於1.2 mg/dL)、醛固酮缺乏 (hypoaldosteronism)，或者服用高劑量cotrimoxazole (即其中TMP每日劑量高於20 mg/Kg)、併用保鉀利尿劑、ACE抑制劑、非固醇類止痛劑等藥物時，血鉀濃度可上升至7.9 mEq/L。

為預防高血鉀發生，肌酸酐清除率低於30 ml/min者需調降TMP劑量，或維持尿液鹼性化 (pH高於7.5) 及適度尿量 (每小時100-150 ml)以增加TMP排除。腎功能不良病患使用高劑量cotrimoxazole或TMP時，每日需監測血鉀濃度及腎功能。

5. Cyclosporine與 tacrolimus (FK 506)

Cyclosporine與 tacrolimus屬於免疫抑制劑。在器官移植的病人引起高血鉀，特別是在腎臟移植患者，cyclosporine會藉由誘發低醛固酮血症，甚至影響氯離子通道，使得鉀離子泌出的電化學驅動力受阻，進而使血鉀濃度上升。研究指出，約11%至44%的腎臟移植病患在使用cyclosporine後，血鉀濃度大於5.5 mEq/L。

(3) 攝食過量的鉀或組織過量的釋放

口服或非經腸道之營養補充劑 (TPN)，可能造成住院病患約10至35 %發生高血鉀症。雖然市售之"無鹽"代鹽每公克含鉀離子10至13 mEq，但因常會和利尿劑併用，所以，對於腎功能不良的患者仍足以引起高血鉀症。而 "低鈉鹽" 也會因體內NaCl大多被KCl 取代而含有豐富的鉀。此外，大部份的營養補充劑與中草藥補品也含鉀49-56 mEq/L，住院病人處方尿液鹼化劑草酸鉀含鉀離子2mEq/ml，靜脈輸注 penicillin G potassium含鉀，這些都可能使住院病患誘發高血鉀。臨床上，高血鉀的處置應依據病患心電圖變化及血鉀濃度加以衡量並給予適當的藥物治療 (如表二)，另外，還須考慮到病患目前所使用的藥物、營養補充品或草藥，是否會影響血鉀濃度，以避免高血鉀情形的產生。

參考資料：

1. Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH, Kincaid-Smith P. Deterioration in renal function in association with cotrimoxazole therapy. Lancet. 1973; 1: 394-7.
2. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, Porush JG. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. Ann Intern Med. 1993;119:291-5.
3. Valazquez H, Perazella MN, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanisms of trimethoprim-induced hyperkalemia. Ann Intern Med. 1993; 1193:296-301.
4. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: Inhibition of distal nephron sodium transport. Ann Intern Med.1995; 122:103-106.
5. Schlanger LE, Kleyman TR, Ling BN. K+-sparing diuretic actions of trimethoprim: Inhibition of Na+ channels in A6 distal nephron cells. Kidney Int. 1994; 45:1070-1076.
6. Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA, Chapman SW. Nocardial infections in renal transplant patients. Medicine. 1989;68:38-57.
7. Wong SL, Maltz HC. Albuterol for the treatment of hyperkalemia. Ann Pharmacother. 1999 Jan; 33(1): 103-6.
8. B. A Hemstreet. Antimicrobial-Associated Renal Tubular Acidosis. Ann. Pharmacother., 2004; 38(6): 1031 - 8 .

表一 常見誘發高血鉀的藥物

藥物	作用機轉
細胞鉀平衡機制受到阻礙	
- blocker	降低 2腎上腺功能
- agonist	鉀離子由細胞內流入
Lysine、Arginine	鉀離子由細胞內流入
Succinylcholine	細胞膜去極化
Digoxin	抑制Na-K pump 活化
腎臟排除鉀的功能受損	

Spironolactone
 Amiloride、triamterene
 NSAIDs
 ACEI & ARB
 Trimethoprim
 Pentamide
 Cyclosporine
 Tacrolimus
 攝食過量的鉀

醛固酮拮抗劑
 鈉離子通道阻斷
 減少醛固酮合成及抑制renin-angiotensin system
 減少醛固酮合成及腎絲球的濾過速率
 競爭抑制鈉離子通道
 競爭抑制鈉離子通道
 減少醛固酮合成及誘發Cl-通道改變
 減少醛固酮合成及誘發Cl-通道改變
 K+的過量攝取

表二 治療高血鉀的藥物與方式

藥品	作用轉機	使用方法	附註
Ca gluconate 10% (Ca++ 4.6mEq/10ml)	細胞膜拮抗作用，降低鉀離子對心肌細胞的作用	10-20ml iv push 5-10 min後，EKG未改善可再給予one dose	
NaCl (3%) (512.8mEq/L)	細胞膜拮抗作用促使細胞外鉀離子內流	50-100 mEq IV infusion	
Insulin + glucose	促使細胞外鉀離子內流	RI 5-10IU/glucose 10-25gm iv infusion over 1h.	糖尿病病患需注意血糖控制
Nebulized albuterol	2腎上腺素刺激劑，刺激c-AMP形成活化Na-K-ATPase pump，使K+流入細胞內	10-20 mg/4ml N/S nebulizer over 10 min	冠心動脈疾病小心使用
NaHCO3 (重曹) Kalimateh	使K+流入細胞內 陽離子交換樹脂，促K+排出	20 gm po/ 50 gm rectum irrigation	
Loop diuretics Hemodialysis	促K+排出 促K+排出	Furosemide 40 - 80 mg iv	

