

藥物影響體內電解質的不平衡

◎ 林雪香藥師



臨床上引起體內電解質的不平衡，原因大致有兩種：一種是疾病本身引起，另一種是因為所使用的藥物引起的。而這些患者特別需要緊急照護，因此了解引起電解質不平衡的可能原因、類型、症狀及治療方法都是非常重要的，因為疾病引起之電解質不平衡臨床上已有諸多討論，所以本文的重點將針對藥物引起電解質不平衡來評估患者所使用之藥物，避免因藥物治療而演變成另一新的電解質不平衡問題。

人體全身含水量約佔體重的60%，其中三分之一為細胞外液，三分之二為細胞內液，在細胞外液主要的離子有 Na^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- ，在細胞內液主要的離子有 K^+ 、 Mg^{+2} 、 PO_4^- ，由於水可自由通過細胞膜，故細胞外液滲透壓大致相當於細胞內液滲透壓，藉由血漿滲透壓(mOsm/kg)可評估細胞外液的情況，而血漿滲透壓可經由測定血漿中最具有滲透能力的溶質計算出來。

公式：滲透壓mOsm/kg = $2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{BUN} / 2.8 + \text{glucose} / 18$

高滲透壓合併血鈉過多表示體內失水，低滲透壓合併血鈉過少表示體內水份過多。如測得的血漿滲透壓，大於計算出的血漿滲透壓10 mOsm/kg以上，表示有大量具有滲透能力的溶質(如Mannitol, glycerol, lipids, proteins, methanol, ethanol..等)未被察覺或假性低血鈉症。

一、鈉

鈉是人體細胞外液的主要陽離子，正常鈉濃度為135-145 mEq/l，血清中鈉的濃度可顯示出體內水的平衡，影響體內血液之滲透壓及細胞外液之調節，體內鈉離子濃度異常會影響神經節及神經肌肉的功能。

(1)低鈉血症

當血清鈉濃度低於130 mEq/l時稱之為低鈉血症，評估低鈉血症須同時監測血漿滲透壓，假性低鈉血症時其滲透壓是正常的，常見於高脂血症或高蛋白質血症者，因脂質、蛋白質會置換鈉。而低血鈉併有高滲透壓者，常見於高血糖患者時，細胞內的水移至細胞外。低滲透性低鈉血症與細胞外容積高低或正常皆有關係，當血清鈉離子濃度低於120 mEq/l時，常會出現症狀如噁心、嘔吐、厭食、嗜睡、意識模糊等，當低滲透壓細胞外液濃度正常時，與抗利尿激素分泌不當症(SIADH)有關，而一些藥物亦會刺激抗利尿激素(ADH)分泌，如Chlorpropamide、Cyclophosphamide、Morphine、Diuretic等。(如表一)

表一 可能誘發低滲透性低鈉血症之藥物

藥物	機轉
一、降血糖藥 Chlorpropamide	增加腎臟對ADH反應，使用Chlorpropamide可能誘發約3-4%低鈉血症
二、抗腫瘤製劑 Cyclophosphamide Vincristine	刺激腎臟對ADH的釋放
三、鎮靜安眠劑 Barbiturates	刺激ADH釋放
四、利尿劑	刺激ADH釋放
五、其他 Acetaminophen Bromocriptine Clonidine Clofibrate Indomethacin Morphine Nicotine Oxytocin	增加腎臟對ADH反應 增加ADH作用 未知 刺激ADH釋放 增加腎臟對ADH反應 增加ADH 增加ADH作用 直接對ADH作用

(2)高鈉血症

血清鈉濃度高於145 mEq/l以上稱之為高鈉血症，一般代表體內脫水或液體攝取減少(如患者渴飲機制受損，身體無法喝水時)，疾病影響如尿崩症、低鉀、高鈣、腎臟異常，藥物造成腎性尿崩症如Lithium，Demeclocycline，Methoxyflurane，Colchicine，Phenytoin，Vinblastine，Amphotericin-B等，另外短效性Corticosteroids亦會誘導鈉滯留，高血鈉的臨床表現依潛在疾病而定，當鈉大於160 mEq/l時，可能有心智混亂、肌肉興奮性增加，治療時需評估高血鈉及細胞外液多寡，使用5% glucose或0.45% NaCl，並矯正任何併發的電解質異常，若因疾病影響則依疾病潛在因素治療，如中樞性尿崩症須給予Vasopressin，若為腎源性尿崩症治療以矯正低血鉀、高血鈣為主或停用可能傷害腎臟的藥物。

二、鉀

鉀在人體內含量約4.5-5.5 mEq/l，是細胞內液主要的陽離子，僅2%存於細胞外液，主要經由腎臟排除，少量由汗液及糞便排出。評估體內總鉀含量，可監測血鉀濃度，某些病理情況會改變血鉀濃度如酸鹼不平衡、高滲透壓、細胞溶解或破壞、細胞合成加速(如治療巨母紅血球性貧血時)、胰島素多寡、腎衰竭、減少外在性攝取或增加腎臟及胃腸道流失、藥物等因素影響血鉀不平衡。

(1)低血鉀症

飲食中鉀攝取減少、經胃腸道流失增加或鉀由細胞外液移至細胞內等因素使血鉀濃度小於3 mEq/l，輕微低血鉀只要矯正引起

的原因即可，當血鉀濃度小於2.5 mEq/l，臨床出現症狀(1)神經肌肉障礙如虛弱、肌肉抽搐、肌肉強直痙攣、肌無力導致麻痺或呼吸衰竭(2)心血管異常：如心律不整、對毛地黃的敏感增加、姿態性低血壓、心電圖變化包括T波變平、出現U波及ST波下降(3)腎臟病變：使腎小管過濾率降低、腎濃縮能力減少(4)其他病變：如對葡萄糖耐受差導致高血糖、便秘、腸阻塞、代謝性鹼中毒、鈉滯留。另外一些藥物的使用亦可能誘發低血鉀的發生如利尿劑、某些抗生素、類固醇、胰島素、高張葡萄糖溶液、緩瀉劑等(見表二)。低血鉀之治療以補充鉀鹽及預防鉀流失，對於心臟疾患或使用digoxin者，更需注意低血鉀所誘發的心律不整或毛地黃中毒。

表二 誘發低血鉀症的藥物

藥物	機轉
利尿劑	非保鉀型利尿劑，使鉀流失
β ₂ 支氣管擴張劑 胰島素 高張性葡萄糖溶液	使鉀進入細胞內，以降低細胞外鉀離子濃度
Amphotericin-B	改變遠端小管的滲透性，使鉀流失
Corticosteroids	腎性鉀消耗
Aminoglycosides	影響腎小管作用
緩瀉劑	長期使用，使鉀經腸胃流失
Penicillins	高劑量療法，造成高鈉負荷，使遠曲小管不吸收鉀
Rifampin	腎性鉀消耗
Cisplatin	腎性鉀消耗，併發低血鎂症

(2)高血鉀症

血清鉀濃度大於5.5 mEq/l以上稱之為高鉀血症，引起血鉀增高主要原因為腎臟排泄減少、腎衰竭且外在性鉀攝取增加、鉀由細胞內再分佈至細胞外液、藥物影響如含鉀

製劑攝取過多、大量青黴素治療、其他藥物影響細胞內外轉移如毛地黃、胰島素缺乏、β-腎上腺素阻斷劑、Mannitol等(見表三)。

表三 誘發高血鉀症的藥物

藥物	機轉
ACE抑制劑	renin-angiotensin system 受損、hypo-aldosterone, 使鉀排泄減少(尤其在腎功能受損時)。
β-腎上腺素阻斷劑	β ₂ 媒介性細胞對鉀的攝入減少
α-腎上腺素	鉀由細胞內移至細胞外
Cyclosporine	減少對醛固酮(Aldosterone)的反應, 而排泄減少
Digitalis	鈉/鉀幫浦減少, 鉀重新分佈至細胞外, 造成血鉀增高
保鉀型利尿劑	減少對醛固酮的反應, 使鉀排泄減少
鉀補充劑 含鉀抗生素 含鉀的食鹽代用品	外在性鉀的攝取增加
Heparin	Aldosterone的合成減少
NSAIDs	renin-angiotensin system 受損
TMP-SMX Pentamidine	減少腎排泄鉀的能力(依劑量而定)
Succinylcholine	使鉀從肌肉細胞內釋出至細胞外, 造成血鉀增高(當頭部外傷或神經肌肉性疾病時, 更增加血鉀濃度)
Mannitol	滲透壓每增加10mOsm/kg 會使血鉀增加0.3-0.6mEq/l

當血鉀濃度大於 6.5 mEq/l 臨床症狀出現(1)肌肉神經虛弱、肌無力, 下肢感覺異常蔓延至上肢和肺部肌肉造成呼吸麻痺(2)心臟症狀如心律不整包括心跳減緩、心室顫動、心跳停止, 心電圖變化包括T波變尖、

ST波下降、PR間距延長、QRS波變寬、P波變小或消失, 在酸中毒、低血鈣、低血鈉、高血鉀症時, 心電圖變化會更明顯。治療目標為(1)保護細胞免受鉀離子影響, 如靜脈注射葡萄糖鈣(2)轉移鉀由細胞外進入細胞內液, 如注射碳酸氫鈉、胰島素、高張性葡萄糖(3)減少全身總鉀量如陽離子交換樹脂(Kayexalate) 或透析, 另外利尿劑(furosemide)亦可幫助腎臟排除鉀。

三、鈣

正常血清鈣濃度為 8.5-10.5 mg/dl, 大多數的鈣存於骨骼中, 但只有少數約1%可與細胞外液自由進行交換, 對生理的反應具有重要影響。血鈣總量的4%會與血清白蛋白結合, 每克白蛋白(Albumin)結合約0.8 mg 血鈣(即白蛋白每增減1 g/dl, 可引起血鈣總量增減0.8 mg/dl), 所以血清白蛋白的濃度影響血鈣的測量值, 但對離子型的活化鈣量不影響。副甲狀腺激素和維生素D, 都是鈣和磷在體內平衡的主要調節物質。

鈣之校正值=鈣之測量值+ 0.8 (正常之白蛋白值-測量到的白蛋白濃度)

(1)低血鈣症

血清白蛋白的濃度正常時, 其血鈣總量 < 8.5 mg/dl 稱為低血鈣症。低血鈣之常見原因為①副甲狀腺激素不足或缺乏②維生素D、鎂缺乏③腎臟疾病④腸吸收不良或攝食不足... 等, 另外藥物如含磷製劑、Calcitonin、Mithramycin、Phenytoin、Barbiturates、Aminoglycosides、Cimetidine、Heparin、Theophylline、誘發低血鎂的藥物、利尿劑等都可能誘發低血鈣症。血清鈣總量 < 7mg/dl稱為嚴重低血鈣症, 臨床症狀如咽

喉痙攣、手足搐搦、全身性抽搐、呼吸性或代謝性鹼中毒、換氣過度，心電圖徵象為Q-T期延長。治療急性低血鈣，可靜脈輸注10% Calcium gluconate，若因鎂缺乏所引起則需給予鎂製劑來矯正低血鈣，慢性低血鈣則可口服鈣和維生素D、 $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{-Cholecalciferol}$ 因不需任何代謝變化，所以對腎衰竭者較適宜。依患者血鈣反應決定用量及時間長短，若腎衰竭者其低血鈣治療必須同時限制攝食磷及使用含鋁的磷結合劑，以防止血磷酸鹽過多及鈣轉移。

(2)高血鈣症

高血鈣最常見者為鈣從骨頭釋出至細胞外液，血鈣總量大於11 mg/dl。常見病因為癌症、肉芽腫樣異常、原發性或續發性副甲狀腺功能亢進(常與急慢性腎衰竭有關)，其他與藥物相關如維生素A、D中毒、鈣、鋰、Thiazides、Estrogens、Tamoxifen。臨床症狀如昏睡、精神混亂、癲癇、肌痛、神經肌肉反射減弱、多尿夜尿、高血壓、心律不整、QT間距變短、腸胃不適。高血鈣症之治療取決於鈣增加的嚴重程度和原有病因，血鈣小於13 mg/dl時，矯正原有障礙即可，但血鈣總量大於15mg/dl或臨床症狀嚴重時，則需迅速治療，治療方法為①靜脈輸入生理食鹽水來增加細胞外液量，抑制腎小管對鈣的再吸收，以促進鈣從尿中排出，可併用Furosemide增強效果。② Calcitonin抑制破骨細胞活動，即抑制鈣由骨內釋出的速度使血鈣降低和抑制腎臟對鈣的再吸收。③ Mitramycin抑制破骨細胞對骨骼的再吸收，作用開始時間約2天，藥效持續3-15天，使用劑量約25 mcg/kg/d，可用於有骨轉移或惡性腫瘤體液性高血鈣症，常見副作用為噁心、嘔吐。④ Biphosphonate (例Clodranate、Pamidronate)

抑制骨的再吸收和軟組織的鈣化。⑤ 皮質固醇使腸胃吸收減弱，例Prednisolone 60-80 mg/day。⑥ NSAIDs療效未確定。

四、鎂

鎂是人體內含量佔第四位的陽離子，主要局限於骨骼和肌肉細胞內，血清鎂濃度一般維持在1.5-2 mEq/l，大部份的鎂經由腎排出，少量由腸胃流失，血清鎂會影響身體能量之傳導。

(1)低鎂血症

血清鎂濃度小於1.5 mEq/l稱為低鎂血症，鎂的缺乏常因為攝食不足或腸胃吸收減低或尿液流失增加，藥物影響如利尿劑、緩瀉劑、Aminoglycosides、Amphotericin-B、Foscarnet、Pentamidine、Cisplatin、Cyclosporine、Digitalis、Alcohol等，臨床症狀如胃腸不適、昏睡無力、人格改變、手足抽搐、震顫、肌纖維自發性收縮。出現低鎂血症狀或有嚴重持續性血清鎂小於1 mEq/l時，就需靜脈注射MgSO₄或口服補充含鎂製劑。

(2)高鎂血症

指血清鎂濃度大於2 mEq/l以上稱為高鎂血症，常因為接受MgSO₄治療、腎衰竭、甲狀腺功能低下、Addison's disease、藥物因素如鋰鹽攝取過多。高鎂血症會使全身神經傳導受損、CNS抑制，血清鎂濃度大於5 mEq/l，心電圖可出現P-R間期延長、QRS波增寬及T波增高，血清鎂濃度大於10 mEq/l，深層肌腱反射消失、低血壓、呼吸抑制、心收縮不全、心搏停止。治療時需限制外源性鎂的攝入，嚴重鎂中毒治療可靜脈

注射10% Calcium gluconate，併用利尿劑或N/S以增加鎂排泄，另外透析亦有幫助。

五、磷

磷主要存在骨骼中，其餘存於細胞內，是細胞內主要陰離子，少量在細胞外液是核酸、細胞膜重要組成部分，正常血磷濃度為3-4.5 mg/dl，與細胞能量代謝有密切關係。

(1) 低磷血症

血清磷濃度小於2.5 mg/dl稱為低磷血症，主要因為吸收減弱或腎臟排除增加，藥物因素如含鋁制酸劑、Sulcrafate、Calcium salts、Glucose、Insulin、Fructose、Glycerol、Epinephrine、Gastrin、Lactate、Corticosteroids使 PO_4 往細胞內移動。低磷血症大部分症狀皆與細胞能量儲存減少和組織內氧氣不足有關，臨床症狀如肌肉虛弱、感覺異常、呼吸衰竭、溶血、血小板功能異常、癲癇、心肌收縮減弱、昏迷。輕微低血磷治療以矯正原有障礙，若是藥物誘導則需考慮是否停藥，血磷小於1 mg/dl或有症狀出現時，以靜脈注射給予含磷製劑如Potassium phosphate 8-64 mM/day，至血清磷濃度大於2 mg/dl，當血清磷濃度大於2 mg/dl時，可改用口服磷製劑補充，使用時需監測電解質，以防發生低鈣、高磷酸血症。

(2) 高磷血症

發生主要原因為腎衰竭、副甲狀腺機能減退、橫紋肌溶解、腫瘤溶解症候群、維生素D中毒、代謝或呼吸性酸中毒、磷攝取過量。治療以磷酸鹽結合劑為主(例如含鋁或鈣製劑)，在腎功能不佳患者，需避免鋁蓄

積的中毒。使用含鈣製劑需維持血中鈣、磷乘積需小於70，以減少軟組織發生鈣化的危險。

結語

病人因急慢性疾病因素使用藥物治療，對於患者體內電解質不平衡所引起的原因，除了疾病影響外亦應考慮藥物所誘發的潛在因素，藥師應參與治療團隊協助檢視患者之藥歷，評估是否因所使用的藥物影響電解質不平衡，給予適當的治療建議，避免演變成更嚴重的電解質不平衡，以期患者均能在適當的治療處置下，獲得最佳的治療成效。

References :

1. Paul. Marino. THE ICU BOOK, 7th Edition, 1998.
2. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Sixteenth Edition, 1992.
3. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs, 6th Ed., 1995.
4. A manual of laboratory & diagnostic tests, 1992.
5. Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach, 7th Ed. 1997.
6. Driscoll DF. Drug-Induced metabolic disorders and parenteral nutrition in the intensive care unit: A pharmaceutical and metabolic perspective. DICP, The Annals of Pharmacotherapy, 1989; 23:363-71.
7. Manual Medical Therapeutics, 28th Edition, 1995.