

Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες: Ενδιαφέρουσα περίπτωση εμφάνισης υποκαλιαιμίας μετά από χορήγηση τικαρκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέως.

Κωνσταντίνος Κουτσαμπασόπουλος¹
Όλγα Μπούροβα¹
Νικόλαος Ξανθόπουλος²
Ελισάβετ Αντωνιάδου³
Ευάγγελος Αλμπάνης¹
Αντώνιος Ταπλίδης¹

- ¹ Παθολογική κλινική ΓΝ Νάουσας.
- ² Αναισθησιολογικό τμήμα ΓΝ Νάουσας.
- ³ Ειδικευόμενη παιδιατρικής, υποψήφια διδάκτορας ΑΠΘ.

Αλληλογραφία:

Κωνσταντίνος Κουτσαμπασόπουλος
Ιπποδρομίου 58, Ανω Τούμπα,
ΤΚ 54351 Θεσ/νίκη
Email: kkoutsam@gmail.com
Τηλ:6945639477

Λέξεις κλειδιά:

υποκαλιαιμία, τικαρκιλλίνη, αντιψευδομοναδική πενικιλίνη, ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Περίληψη: Η υποκαλιαιμία είναι ένα αρκετά συχνό εύρημα στην κλινική πράξη και μπορεί να αφορά έως και το 20% του συνόλου των νοσηλευομένων ασθενών. Η φαρμακευτική αποτελεί ίσως την κυριότερη αιτία υποκαλιαιμίας και είναι σοβαρό ιατρικό πρόβλημα στους ηλικιωμένους. Η παρουσία ενδιαφέρουσας περίπτωσης εμφάνισης υποκαλιαιμίας μετά από τη χορήγηση τικαρκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέως και η αναζήτηση στη βιβλιογραφία των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που μπορεί να την προκαλέσουν.

Γυναίκα 85 ετών με ιστορικό παλαιού ΑΕΕ και χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής προσήλθε λόγω εμπύρετου έως 38°C, αδυναμίας και καταβολής από 24ωρου. Από τη γενική ύψων προέκυψε αυξημένος αριθμός πυοσφαιρίων (>50 σε σωρούς). Η ασθενής τέθηκε σε τικαρκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ και στο τρίτο 24ωρο της νοσηλείας της παρουσίασε μια ήπια πτώση του επιπέδου συνείδησης (GCS 14/15), ενώ εργαστηριακά εμφάνισε υποκαλιαιμία. Παρά την επιθετική θεραπεία αντιμετώπισης της υποκαλιαιμίας (χορήγηση 81 meq K⁺/24ωρο), τα επίπεδα καλίου παρέμειναν στάσιμα σε χαμηλά επίπεδα και με μία μικρή πτωτική τάση. Τέθηκε η υπόνοια της φαρμακευτικής υποκαλιαιμίας και αποφασίστηκε η συνέχιση της θεραπείας βάση αντιβιογράμματος με τριμεθοπριμη/σουλφομεθοξαζόλη. Η βελτίωση της κλινικής εικόνας, του επιπέδου συνείδησης και των εργαστηριακών ευρημάτων ήταν εντυπωσιακή από το πρώτο κιόλας 24ωρο.

Η πενικιλίνη και τα συνθετικά ανάλογά της είναι υδατοδιαλυτά μόρια με αρνητικό φορτίο. Όταν χορηγούνται ενδοφλέβια σε μεγάλες δόσεις, εισέρχονται στα ουροφόρα σωληνάκια και συμπεριφέρονται ως μη απορροφήσιμα ανιόντα. Δεσμεύουν το K⁺ του αυλού, αλλά και το Na⁺, προάγοντας την προσφορά Na⁺ στο αθροιστικό σωληνάριο ως συνοδό κατιόν, άρα και την αποβολή K⁺, προκαλώντας υποκαλιαιμία.

Η χορήγηση αντιψευδομοναδικών πενικιλινών απαιτεί την προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών για την έγκαιρη εντόπιση ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Εισαγωγή

Η τικαρκιλλίνη ανήκει στη ομάδα των αντιψευδομοναδικών πενικιλινών που η βασική τους ένδειξη είναι η θεραπεία λοιμώξεων, που προκαλούνται από *Pseudomonas Aeruginosa*. Επίσης είναι δραστικές και εναντίον ορισμένων στελεχών πρωτέα και σερράτιας.^{1,2} Ο συνδυασμός με κλαβουλανικό οξύ(αναστολέα β-λακτάμης) περιλαμβάνει στο φάσμα του εντεροβακτηριακά, σταφυλόκοκκους ευαίσθητους στη μεθικιλίνη, αναερόβια και εντερόκοκκους.³ Ωστόσο έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις εμφάνισης υποκαλιαιμίας μετά τη χορήγηση τικαρκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέως⁴, ενώ μάλιστα συσχετίζεται θετικά το μέγεθος της υποκαλιαιμίας που προκαλείται, με τη δόση της τικαρκιλλίνης που χορηγείται.⁵

Περιγραφή της Περίπτωσης

Γυναίκα 85 ετών με ιστορικό παλαιού ΑΕΕ και χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής προσήλθε λόγω εμπύρετου έως 38°C, αδυναμίας και καταβολής, ενώ παράλληλα ανέφερε και δυο επεισόδια εμέτου από 24ωρου. Η ασθενής ελάμβανε από πενθημέρου κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς για λοίμωξη κατώτερου ουροποιητικού, την οποία και διέκοψε δυο ημέρες προ της εισαγωγής της στην κλινική, ενώ σε χρόνια τακτική βάση ελάμβανε κλοπιδογρέλη και δακτυλίτιδα.

Η ασθενής στην εισαγωγή της παρουσίαζε Θ: 37,8°C, με καλή αρτηριακή πίεση(130/80) και σφύξεις(HR: 93bpm), ενώ και η κλινική της εξέταση δεν αποκάλυψε ιδιαίτερα ευρήματα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψε λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία, χωρίς ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ενώ η γενική ούρων ανέδειξε αυξημένο αριθμό πυοσφαιρίων(>50 σε σωρούς). Τα επίπεδα δακτυλίτιδας στο αίμα βρισκόταν εντός θεραπευτικών ορίων (πίνακας 1).

Η ασθενής στην εισαγωγή της τέθηκε σε εμπειρική αγωγή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης του ουροποιητικού με τικαρκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, ενώ προηγουμένα πάρθηκαν καλλιέργειες ούρων και αίματος. Η χορήγηση αντιψευδομοναδικής πενικιλίνης προτιμήθηκε λόγω πρόσφατης νοσηλείας της ασθενούς για εμπύρετο γαστρεντερίτιδα. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της παρέμεινε αιμοδυναμικά σταθερή, ενώ παρουσίαζε χαμηλή πυρετική κίνηση. Στο τρίτο 24ωρο της νοσηλείας της παρουσίασε ήπια πτώση του επιπέδου συνείδησης(GCS 14/15) και εργαστηριακά εμφάνισε υποκαλιαιμία. Έγινε χορήγηση καλίου ενδοφλεβίως, η οποία όμως δε βελτίωσε την κλινική εικόνα της ασθενούς, ούτε την υποκαλιαιμία στον ορό της. Ταυτόχρονα οι δείκτες φλεγμονής παρουσίασαν εργαστηριακή βελτίωση (πίνακας 1).

Ημέρα Νοσηλείας	1	2	3	4	5	6	7
K ⁺	4,0	3,8	2,3	2,4	2,2	3,8	4,2
Na ⁺	129	128	136	139	136	137	132
Ca ⁺⁺	10,7	10,3	8,4	9,68		9,42	
WBC	21300			12600			10500
CRP	77			56			39
BUN	54	52	33	34	36	36	22
Cr	0,9	0,8	1,0	1,0	0,9	0,8	0,7
Επίπεδα δακτυλίτιδας	1,77ng/ml						

Πίνακας 1.

Εργαστηριακά ευρήματα της ασθενούς.

Παρά την επιθετική θεραπεία αντιμετώπισης της υποκαλιαιμίας(χορήγηση 81 meq K⁺/24ωρο), τα επίπεδα καλίου παρέμειναν σταθερά σε χαμηλά επίπεδα και με μικρή πτωτική τάση. Τα αέρια αίματος, που πάρθηκαν, δεν αποκάλυψαν αξιοσημείωτη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, ενώ το καινούριο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσίασε επιπέδωση του κύματος T στις προκάρδιες απαγωγές και εμφάνιση κύματος U. Την τέταρτη μέρα νοσηλείας και ενώ η ασθενής παρουσίασε επιδείνωση του επιπέδου συνείδησης(GCS 12/15), τέθηκε η υπόνοια της φαρμακευτικής υποκαλιαιμίας από τα αντιβιοτικά και πάρθηκε η απόφαση για τη διακοπή της χορήγησης τικαρκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέως. Η καλλιέργεια αίματος, όπως και η καλλιέργεια ούρων, ανέδειξαν λοίμωξη από *Escherichia Coli* και αποφασίστηκε η συνέχιση της θεραπείας βάση αντιβιογράμματος με τριμεθοπρίμη/ σουλφομεθοξαζόλη. Η βελτίωση της κλινικής εικόνας, του επιπέδου συνείδησης και των εργαστηριακών ευρημάτων ήταν εντυπωσιακή από το πρώτο κιάλας 24ωρο.

Συζήτηση

Σύμφωνα με την αξιολόγηση της αιτιότητας των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων η περίπτωση, που περιγράφουμε, μπορεί να χαρακτηριστεί ως τύπου A (πιθανή/πιθανώς αναστρέψιμη, ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου).⁶

Ως υποκαλιαιμία ορίζεται κάθε τιμή K⁺ ορού μικρότερη από 3,5 mEq/L. Ήπια χαρακτηρίζεται η υποκαλιαιμία όταν οι σχετικές τιμές κυμαίνονται από 3 ως και 3,4 mEq/L. Η υποκαλιαιμία, συνιστά διαταραχή της φυσιολογικής ομοιοστασίας του K⁺ και μπορεί να αναπτυχθεί οξέως ή να έχει χαρακτήρα χρονιότητας.^{7,8} Η φαρμακευτική αποτελεί ίσως την κυριότερη αιτία υποκαλιαιμίας

και είναι σοβαρό ιατρικό πρόβλημα στους ηλικιωμένους και στους πάσχοντες από καρδιαγγειακή, ηπατική ή νεφρική νόσο.⁹

Η υποκαλιαιμία είναι ένα αρκετά συχνό εύρημα στην κλινική πράξη και μπορεί να αφορά έως και το 20% του συνόλου των νοσηλευομένων ασθενών.¹⁰ Στη διαφορική διάγνωση των αιτιών, που την προκαλούν, περιλαμβάνει νοσήματα των νεφρών(π.χ. οξεία σωληναριακή νέκρωση), λήψη διουρητικών(το συνηθέστερο αίτιο), λήψη αλατοκορτικοειδών, αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης(σύνδρομο Conn, δευτεροπαθής υπεραλδοστερινισμός), ενδοκυττάρια μετακίνηση ιόντων K+(αλκάλωση, διέγερση β2 υποδοχέων), αποβολή K+ από το γαστρεντερικό σωλήνα(διάρροιες, έμετοι), ελαττωμένη πρόσληψη K+ με τις τροφές ^{11,12} (πίνακας 2).

1. ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ
·Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών χωρίς κάλιο
·Περιορισμός διαιτητικού καλίου

2. ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΝΤΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
·Μεταβολική αλκάλωση
·Περίσσεια με ινσουλίνη
·Β-αγωνιστές
·Διόρθωση μεγαλοβλαστικής αναιμίας
·Χορήγηση αυξητικού παράγοντα των λευκών αιμοσφαιρίων(κοκκιοκυττάρων)
·Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου(κατεχολαμίνες)
·Υποκαλιαιμική περιοδική παράλυση
·Δηλητηρίαση με βάριο, θεοφυλλίνη

3. ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
·Διάρροιες, έμετοι
·Ειλεοστομία
·Ειλεός
·Σύνδρομο Zollinger-Ellison

4. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ
·Αύξηση αλδοστερόνης[Σύνδρομο Conn, Σύνδρομο Cushing, ACTH, Σύνδρομο Barttet, Σύνδρομο Gitelman, Δευτεροπαθής υπεραλδοστερινισμός (κίρρωση, καρδιακή ανεπάρκεια), Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων, Κακοήθης υπέρταση].
·Χρήση διουρητικών (θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης).
·Νεφρική βλάβη[Νεφρική σωληναριακή οξέωση (τύπου 1 και 2), Πολυουρική φάση ONA, Νεφροτοξικά φάρμακα (αμινογλυκοσίδες, κυτταροτοξικά), Σύνδρομο Liddle].

Πίνακας 2.

Αίτια Υποκαλιαιμίας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν υποκαλιαιμία μετά τη χορήγηση πενικιλίνης και συνθετικών αναλόγων της.^{13,14} Στις περιπτώσεις αυτές έχουμε αυξημένες απώλειες K+ από τα ούρα. Συγκεκριμένα η τελική ρύθμιση της ποσότητας του K+, που απεκκρίνεται με τα ούρα, γίνεται στη φλοιική μοίρα του άπω σωληναρίου. Στο φλοιικό άπω σωληνάριο και συγκεκριμένα στα θεμέλια κύτταρά του είναι δυνατή η έκκριση K+ στο σωληναριακό αυλό, έτσι ώστε η συγκέντρωσή του στα άπω σωληνάρια να αυξάνεται πριν την είσοδό του στη μυελώδη μοίρα. Με τον τρόπο αυτό, επί σταθερής σωληναριακής ροής, αυξάνεται ο ρυθμός της απέκκρισης του K+ στα ούρα. Για να υπάρξει έκκριση K+ στον αυλό των φλοιικών άπω σωληναρίων, θα πρέπει να υπάρχουν ανοιχτοί δίαυλοι K+ (ROMK) στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων και αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο ενδοαυλικά. Το αρνητικό αυτό φορτίο είναι δυνατό να δημιουργηθεί όταν το συνοδό του Na+ ανιόν δεν είναι το Cl- αλλά άλλο, μη επαναροφήσιμο, όπως συμβαίνει με ορισμένα αντιβιοτικά.¹⁵⁻¹⁷

Η πενικιλίνη όπως και τα συνθετικά ανάλογά της, είναι υδατοδιαλυτά μόρια με αρνητικό φορτίο. Στις περιπτώσεις που χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις ενδοφλέβια, εισέρχονται στα ουροφόρα σωληνάρια και συμπεριφέρονται ως μη απορροφήσιμα ανιόντα. Δεσμεύουν το K+ και το Na+ του αυλού, προάγοντας την προσφορά Na+ στο αθροιστικό σωληνάριο ως συνοδό κατιόν, και επομένως την αποβολή K+ με τα ούρα.^{18,19}

Summary

Antipsefdomonadikes penicillins: Interesting case of hypokalaemiaafter administration tikarkillinis / clavulanic acid.

Koutsampasopoulos K., Mpourova O., Xanhopoulos N., Antoniadou E., Almpanis E., Taplidis A.

Hypokalemia is a fairly common finding in clinical practice and can involve up to 20% of all hospitalized patients. Drugs are probably the main cause of hypokalemia and a serious medical problem in the elderly.

The case study of hypokalemia which came from the administration ticarcillin / clavulanic acid and the searching of the pathophysiological mechanisms that may caused it.

Female 85 years old with a history of stroke and chronic atrial fibrillation presented with fever up to 38 ° C, and weakness starting from 24 hours. From the urinalysis revealed increased number pyocytes. She treated with ticarcillin / clavulanic acid and the third day of hospitalization a mild decline in the level of consciousness (GCS 14/15)was showed. Laboratory revealed hypokalemia. Potassium levels were remained at low levels, despite the aggressive treatment, with a slight downward trend. The

suspicion of drug hypokalaemia was raised and decided to continue treatment with trimethoprim / sulfamethoxazole, based antibiograms. The clinical improvement of consciousness and laboratory findings were impressive from the first 24 hours.

The penicillin and synthetic analogues are soluble molecules with negative charge. When administered intravenously in large doses, enter the urinary tubules and behave as non-absorbable anions. Bind K + luminal, and the Na +, promoting the supply of Na + in the aggregate tube as companion cation, and hence the K + excretion, causing hypokalemia.

The administration antipseudomonal penicillins requires careful monitoring of patients for early detection of electrolyte disturbances.

Keywords: hypokalemia, ticarcillin, Antipseudomonal penicillins, electrolyte disorders

Βιβλιογραφία.

1. Tan JS, File TM Jr. Antipseudomonal penicillins. *Med Clin North Am.* 1995 Jul;79(4):679-93.
2. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ticarcillin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1980 Nov;20(5):325-52.
3. Neu HC. Carbenicillin and ticarcillin. *Med Clin North Am.* 1982 Jan;66(1):61-77.
4. Titanji R, Trofa A. Hypokalemia associated with ticarcillin-clavulanic acid. *Md Med J.* 1993 Oct;42(10):1013-4.
5. Nanji AA, Lindsay J. Ticarcillin associated hypokalemia. *Clin Biochem.* 1982 Apr;15(2):118-9.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
7. Gennari FJ. Hypokalemia. *New Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
8. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-40.
9. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypokalemia. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 55-61.
10. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62: 187-191.
11. Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 836-857.
12. Tierney, Lawrence M. Jr., McPhee St., Papadakis M, *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2006, 45th ed, McGraw-Hill, International edition, 2006, pp 865-884.
13. Hussain S, Syed S, Baloch K. Electrolytes imbalance: a rare side effect of piperacillin/ tazobactam therapy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010 Jun;20(6):419-20.
14. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol.* 2011 Sep;43(5):609-10.
15. Malnic G, Muto S, Giebisch G. Regulation of potassium excretion. In: Seldin and Giebisch's, *The Kidney, Physiology and pathophysiology.* Eds: Alpern RJ, Hebert SC, 4th Edition, Burlington, Elsevier, 2008; p.p. 1277-1299.
16. Sterns RH, Palmer BF. Fluid electrolyte acid-base disturbances. *NephSAP* 2007; 6: 199-280.
17. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-40.
18. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202.
19. Carlisle EJ, Donnelly SM, Ethier JH et al. Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney Int* 1991; 39: 1206-12.