

HYPOKALÉMIE

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Hypokalémie je jedna z nejčastějších iontových poruch u interně nemocných pacientů, která může mít v případě pozdního rozpoznání letální důsledky z důvodu vzniku maligní arytmie. Existuje řada vrozených poruch vedoucích k hypokalémii (endokrinní onemocnění – primární hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom/nemoc, renální tubulární poruchy – Bartterův, Gitelmanův, Gordonův syndrom atd.), které ale představují jen asi 1 % ze všech příčin hypokalémie. V převážné většině případů jde o stav získaný, který nezřídka bývá navozen iatrogenně podávanou terapií (diuretika). O hypokalémii hovoříme v případě poklesu hladiny sérového K^+ pod 3,5 mmol/l; život ohrožující jsou pak hodnoty kalémie pod 1,5 mmol/l, které vyžadují urgentní léčbu. V diferenciální diagnostice nám významně může pomoci správně a podrobně odebraná anamnéza. Současně se stanovením sérové koncentrace K^+ je nutné vyšetřit parametry acidobazické rovnováhy, natrémie, magnezémie a odpady K^+ do moči. Terapeutická korekce hypokalémie závisí na vyvolávající příčině a rychlosti jejího vzniku. Klíčová slova: hypokalémie, acidóza, alkalóza, vylučování draslíku do moči, suplementace draslíku, kalium chlorid.

HYPOKALEMIA

Hypokalemia is one of the most frequent ion disorders in internal medicine and if recognised late it might have lethal consequences because of malignant arrhythmia. There is a number of congenital disorders leading to hypokalemia (endocrine disease-primary hyperaldosteronism, Cushing's syndrome/disease, renal tubular disorders-Bartter's, Gitelman's, Gordon's syndrome etc.) that constitute of only about 1% of all cases of hypokalemia. In most cases it is an acquired state that is frequently iatrogenic, caused by therapy (diuretics). As hypokalemia we consider levels of potassium below 3,5 mmol/l; life threatening are levels below 1,5 mmol/l that require urgent treatment. A correct and through history can significantly help differential diagnosis. Together with the examination of serum level of potassium it is necessary to examine acid base balance, level of sodium, magnesium and excretion of potassium in urine. Therapeutic correction of hypokalemia depends on its cause and the time of its evolution.

Key words: hypokalemia, acidosis, alkalosis, potassium excretion in urine, potassium supplementation, potassium chloride.

Interní Med. 2006; 9: 385–388

Úvod

Hypokalémie je stav, kdy hladina sérového draslíku klesne pod hodnotu 3,5 mmol/l. Za závažnou je potřeba pokládat hypokalémii pod 2,5 mmol/l. Takto nízké hladiny K^+ mohou způsobit srdeční arytmie, svalové křeče a parézy svalstva (nebezpečné především v případě postižení dýchacích svalů včetně bránice), paralytický ileus či kaliopenickou nefropatii. Závažnost klinických projevů hypokalémie nezávisí jen na absolutních hodnotách K^+ v séru, ale také na rychlosti jejího vzniku (3).

Draslík je hlavní intracelulární kationt. Intracelulární koncentrace K^+ není ve všech tkáních stejná a pohybuje se v rozmezí 100–140 mmol/l. Pokles sérového (extracelulárního) K^+ je kompenzován přesunem K^+ z intracelulárních zdrojů. To se děje dvojím mechanismem - buď směnou za H^+ či Na^+ (prostřednictvím Na^+ , K^+ -ATPázové pumpy, či její sekundárně zvýšenou aktivitou při stimulaci H^+ - Na^+ pumpy), které se poté transportují intracelulárně. Druhou možností je degradace makromolekulárních fosfátů, kdy kromě K^+ se do extracelulární tekutiny (ECT) transportuje také $H_2PO_4^-$. Tento druhý krok je ale spojen s rozkladem těchto energeticky pozitivních makromolekul, výsledkem čehož je katabolismus (7).

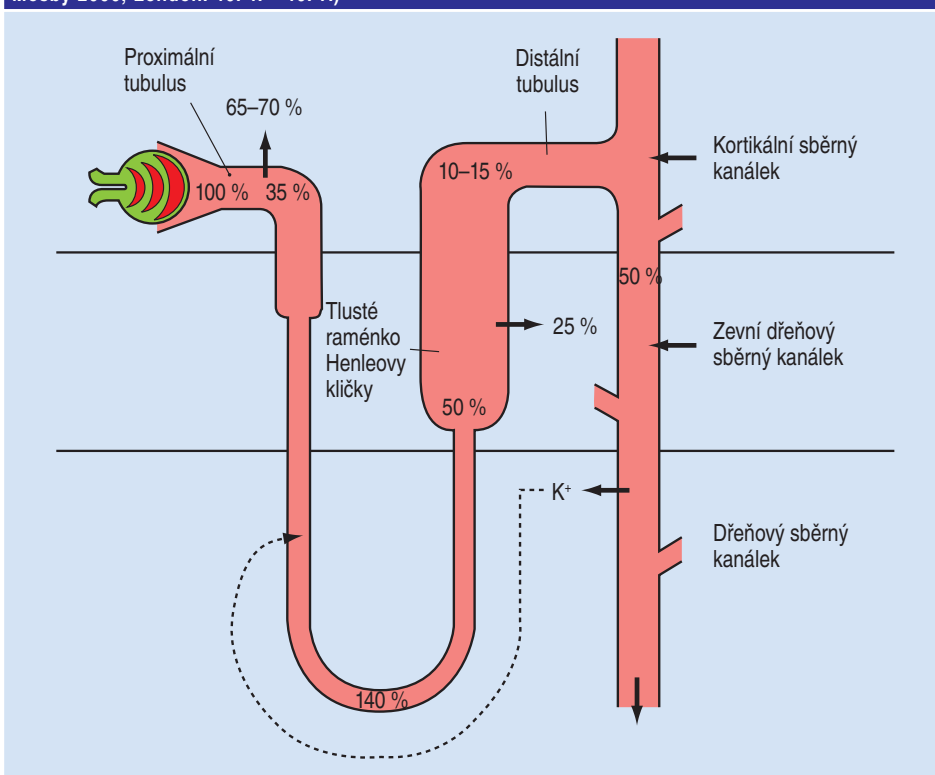
Je třeba si uvědomit, že pokles sérové hladiny K^+ o 1 mmol/l představuje celkový pokles (deficit) K^+ v organismu zhruba o 200 mmol (právě kvůli výše zmíněným přesunům mezi intra- a ECT). To je důležité především z hlediska terapeutických opat-

ření, kdy celkový deficit K^+ nelze kalkulovat pouze z množství intravaskulární tekutiny (IVT).

Draslík se z organismu vylučuje především ledvinami. Jde o složitý děj, který se na různé úrovni

nefronu uskutečňuje různými kanály (obrázek 1). V proximálním tubulu jde o transport prostřednictvím Na^+ - K^+ -ATPázové pumpy. V tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky je to NKCC2 ka-

Obrázek 1. Schéma nefronu a tubulární transport draslíku (upraveno podle: Linas SL, Kellerman PS. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby 2000, London: 10. 1. – 10. 7.)



Tabulka 1. Nejčastější příčiny hypokalémie

Snížený příjem draslíku (potravou či nedostatečnou suplementací v parenterální výživě)

Zvýšený přesun do buněk

- alkalóza
- zvýšená dostupnost inzulínu
- aktivace β -adrenergických receptorů (stres, β -mimetika)
- hypokalemičká periodická paralýza
- zvýšená syntéza buněk (anabolizmus, leukémie)
- hypotermie
- intoxikace chlorochinem

Zvýšené ztráty do zažívacího traktu

- průjmy
- střevní píštěle
- abúzus laxativ
- vilózní adenomy střev, VIPomy

Zvýšené ztráty ledvinami

- diuretika
- primární hyperaldosteronizmus
- ztráty žaludeční tekutiny (zvracení, nasogastrická sonda)
- metabolická acidóza (diabetická ketoacidóza, renální tubulární acidóza)
- „salt-wasting nephropaties“ (včetně Bartterova a Gitelmanova syndromu)
- hypomagnezémie
- polyurie

Zvýšené ztráty potem

Dialýza

Plazmaferéza

nál („furosemid-senzitivní“ kanál, který transportuje Na^+ , K^+ a 2Cl^-), dále ROMK kanál (renal medullary K^+ , APT-senzitivní kanál zajišťující recyklaci K^+) a konečně ClC-Kb kanál (chloridový kanál na bazolaterální straně buněk). Mutace v genech pro tyto kanály (SLC12A1 gen pro NKCC2, KCNJ1 gen pro ROMK a CLCNKB gen pro ClC-Kb) jsou příčinou neonatální a klasické formy Bartterova syndromu (6). V distálním tubulu ovlivňuje transport K^+ ROMK kanál a dále NCCT kanál („thiazid-senzitivní“ kanál, který zajišťuje kotransport Na^+/Cl^-). Mutace v genu SLC12A3 pro NCCT kanál je příčinou Gitelmanova syndromu. Do dnešního dne bylo popsáno kolem 130 mutací v tomto genu (4). Z hlediska kvantity je největší množství K^+ transportováno v kortikální části sběrných kanálků, kde kromě ROMK kanálu se K^+ směňuje K^+/Cl^- kotransportem a K^+/H^+ směnou; současně je zde aktivní i Na^+/K^+ -ATPázová pumpa (7).

Příčiny hypokalémie

V objasnění příčiny hypokalémie by nám měla velmi pomoci řádně provedená anamnéza (průjmy, zvracení, abúzus léků, přítomnost a léčba hypertenze atd.) (tabulka 1).

Snížení příjmu draslíku

Nedostatečný příjem K^+ potravou je velmi vzácnou příčinou, nicméně můžeme se s ním setkat v případě pacientů s mentální anorexií a proteino-energetickou malnutricí.

Zvýšený přesun draslíku do buněk

Za normálních okolností je koncentrace K^+ intracelulárně více než 30x vyšší než extracelulárně. Udržení tohoto koncentračního rozdílu je zajišťováno Na^+/K^+ -ATPázovou pumpou na povrchu buněk, která aktivně K^+ přesouvá do buněk (5). V případě zvýšení aktivity této pumpy se K^+ přesouvá intracelulárně. Faktory ovlivňující tento přesun jsou uvedeny na obrázku 2. Hypokalemičká periodická paralýza je autosomálně dominantní dědičné onemocnění s epizodami svalové slabosti až paralýzy, které se objevují většinou v klidu po předchozí fyzické aktivitě či požití sladkých jídel (zvýšené uvolnění adrenalinu a inzulínu). V mezidobí atak mají nemocní úplně normální hladiny K^+ (8). Hypokalemičká periodická paralýza byla také popsána u nemocných s tyreotoxikózou (především mužů, Asiátů).

Z dalších faktorů to může být zvýšená syntéza buněčných elementů (anabolizmus) či urychlená produkce krevních elementů (leukocyty po stimulaci růstovými faktory či erytrocyty při léčbě megaloblastové anémie vitaminem B_{12} a kyselinou listovou). Z méně častých příčin je možno jmenovat hypotermii, intoxikaci bariem a chlorochinem.

Zvýšené ztráty draslíku

do gastrointestinálního traktu (GIT)

Mezi nejčastější příčiny zvýšených ztrát K^+ do GIT patří zvracení, průjmy, drenáže žlučových cest, střev a žaludku, střevní píštěle a abúzus laxativ. Tyto stavy samy o sobě často nevedou k hypokalémii, jelikož obsah K^+ v těchto tekutinách je malý, ale sekundárně navozené změny mohou vést k jeho depleci (např. při zvracení dochází v důsledku ztrát HCl k metabolické alkalóze, která následně vede k přesunu K^+ do buněk; současně se v rámci hypo-

volémie aktivuje aldosteron, který vede ke zvýšení vylučování K^+ do moči). Mezi méně časté příčiny ztrát K^+ do GIT patří vilózní adenomy střev či VIPomy (vasoactive intestinal peptide secreting tumor).

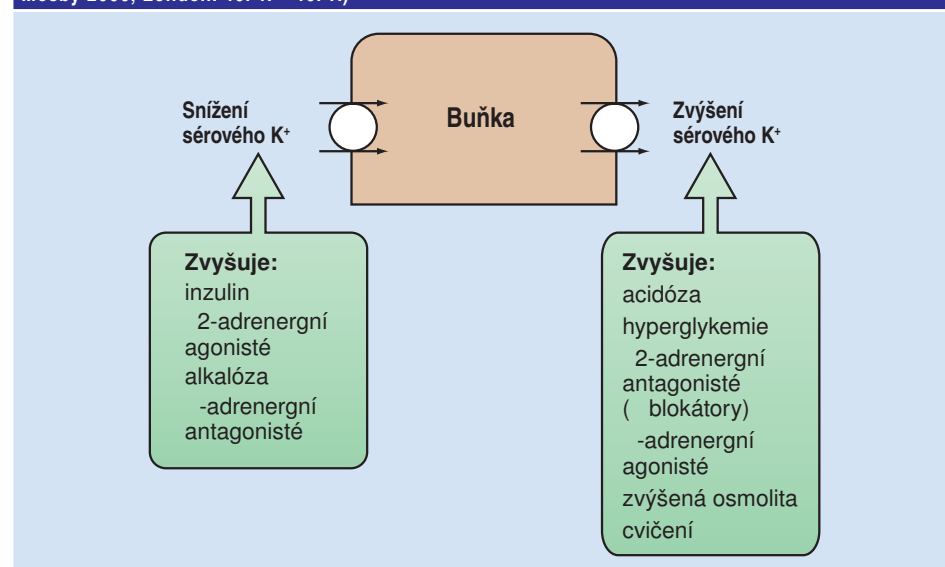
Zvýšené ztráty draslíku do moči

Vylučování K^+ prostřednictvím ledvin se děje především v distálním tubulu a kortikálním sběrném kanálku výše popsanými kanály. Tento proces je ovlivněn především dvěma faktory, a to aldosteronem a dodávkou Na^+ a vody do distální části nefronu. Aldosteron zvyšuje reabsorpci kationu Na^+ , čímž se obsah lumen stává relativně elektronegativním. V důsledku toho dochází k pasivní sekreci K^+ do lumen tubulu prostřednictvím K^+ kanálů. V případě zvýšení aldosteronu bez současně zvýšeného průtoku distálním tubulem (např. při dehydrataci) ale hypokalémie nevznikne, jelikož efekt aldosteronu na distální tubulus se prakticky nemůže uplatnit z důvodu zvýšené reabsorpce iontů a vody v proximálním tubulu.

Mezi nejčastější příčiny zvýšeného vylučování K^+ do moči patří abúzus diuretik (osmotická, acetazolamid, kličková a thiazidová). Primární hyperaldosteronizmus patří mezi nejčastější příčiny endokrinně navozených hypertenzí a hypokalémie je důsledkem nadměrné produkce neúčinnějšího mineralokortikoidního hormonu aldosteronu. Další příčiny hypokalémie spojené s hypertenzí jsou uvedeny v tabulce 2.

Zvláštní skupinu onemocnění spojených s hypokalémií a současně metabolickou acidózou představují některé hereditární choroby ledvin (renální tubulární acidóza typ I.), kde zvýšená reabsorpce Na^+ je kompenzována zvýšenou reabsorpcí Cl^- . Existují ale i situace, kdy je zvýšená

Obrázek 2. Faktory ovlivňující transport draslíku z a do buňky (upraveno podle: Linas SL, Kellerman PS. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby 2000, London: 10. 1. – 10. 7.)



Tabulka 2. Diferenciální diagnostika hypokalémie, metabolické alkalózy a hypertenze

Onemocnění	Sérový aldosteron	Plazmatická reninová aktivita	Sérový kortizol	Odpověď na glukokortikoidy
primární hyperaldosteronismus	↑	↓	→	Ne
sekundární hyperaldosteronismus	↑	↑	→	Ne
glukokortikoidy léčitelný hyperaldosteronismus	↑	↓	→	Ano
zdánlivý nadbytek mineralokortikoidů	↓	↓	→	Ano
Liddleův syndrom	↓ →	↓	→	Ne
deficience 11 α -hydroxylázy a 17 β -hydroxylázy	↓	↑	↓	Ano
Cushingův syndrom/nemoc	→	→	↑	Ne

sekrece Na⁺ doprovázená zvýšenou sekrecí ne-resorbovatelných anionů (zatímco Na⁺ se zpětně resorbuje) a zde se pak elektronegativita v lumen tubulu opět vyvažuje zvýšenou sekrecí K⁺ kationů (β -hydroxybutyrát u diabetického ketoacidotického komatu, hippurát při požití toluenu, vysoké dávky penicilinu či renální tubulární acidóza typ II.).

Důležitou příčinou hypokalémie může být současná deplece magnézie. Hypomagnezémie vede ke zvýšené sekreci K⁺ do moči ne zcela jasným mechanismem. Při těchto stavech je současná korekce magnezémie nezbytným předpokladem pro úspěšnou léčbu hypokalémie (10).

Mezi nejčastější příčiny nefropatií spojených se zvýšenými ztrátami soli („salt-wasting nephropaties“) patří Bartterův a Gitelmanův syndrom, tubulointerstiální onemocnění ledvin (interstiální nefritidy, Sjögrenův syndrom, lupusová nefritida), hyperkalcémie a tubulární postižení ledvin při leukémiích (2). K hypokalémii vede také polyurická fáze renálních onemocnění (reparační fáze akutního renálního selhání) či psychogenní polydipsie. Hypokalémie byla popsána po terapii amfotericinem B, který narušením membránových sterolů v tubulárních buňkách může způsobit jejich zvýšenou permeabilitu a propustnost pro K⁺.

Ostatní příčiny hypokalémie

Ztráty K⁺ do potu jsou za normální situace zanedbatelné, nicméně při velké fyzické zátěži spojené současně s dehydratací se mohou uplatnit v patogenezi hypokalémie.

Arteficiálně lze navodit hypokalémii při extrakorporálních metodách očišťování krve, jako jsou dialýza či plazmaferéza (pokud se jako substituční roztok používá albumin).

Klinická manifestace hypokalémie

Klinicky manifestní se hypokalémie stává většinou až v situaci, kdy sérové hodnoty K⁺ poklesnou pod 3,0 mmol/l. U řady nemocných se objevují nejprve křeče na prstech horních končetin spojené se svalovou slabostí (většinou při delší práci), jako závažnější projev je pak nutno vnímat parézy větších

svalových skupin, které trvají různě dlouhou dobu. Pokud postižení svalstvo hrudního koše, může si nemocný stěžovat na dechové obtíže. Srdeční postižení se často manifestuje extrasystolií, kterou nemocný může vnímat jako pocity „přeskakování“ srdce. Poruchy činnosti hladkého svalstva střev při hypokalémii mohou vést až k obrazu paralytického ileu. Nemocní mívají zvýšený meteorismus, obstipaci. Hodnoty krevního tlaku závisí na vyvolávající příčině hypokalémie, tepová frekvence bývá spíše zvýšená. Délétrující hypokalémie může vést ke kaliopenické nefropatii, která nese rysy tubulointerstiální nefritidy.

Laboratorní nálezy a diferenciální diagnostika

Z hlediska posuzování závažnosti hypokalémie je nutné kromě stanovení sérové koncentrace K⁺ vyšetřit i acidobazickou rovnováhu, hladinu magnézie, odpady Na⁺, K⁺ a Cl⁻ do moči. Z hlediska posouzení renální a extrarenální příčiny hypokalémie se jako arbitrální hranice udává kaliurie 20 mmol/24 hod. Pokud je nižší, jde s velkou pravděpodobností o extrarenální příčinu, při vyšších hodnotách se na hypokalémii podílejí především změny na úrovni ledvin (obrázek 3). Chronická renální onemocnění a také některé léky mohou zvyšovat frakční exkreci K⁺

(FE_{K⁺}). Za normální situace se FE_{K⁺} pohybuje mezi 10–20 %. Při redukci počtu fungujících nefronů se hodnoty FE_{K⁺} zvyšují až nad 100 %. Tyto výpočty nám mohou pomoci v diferenciálně diagnostické rozvaze o etiologii hypokalémie.

Na EKG se hypokalémie může manifestovat snížením vlny T, objevením se vlny U, snížením segmentu ST a často bývají přítomné četné extrasystoly. Frekvence je spíše zrychlená.

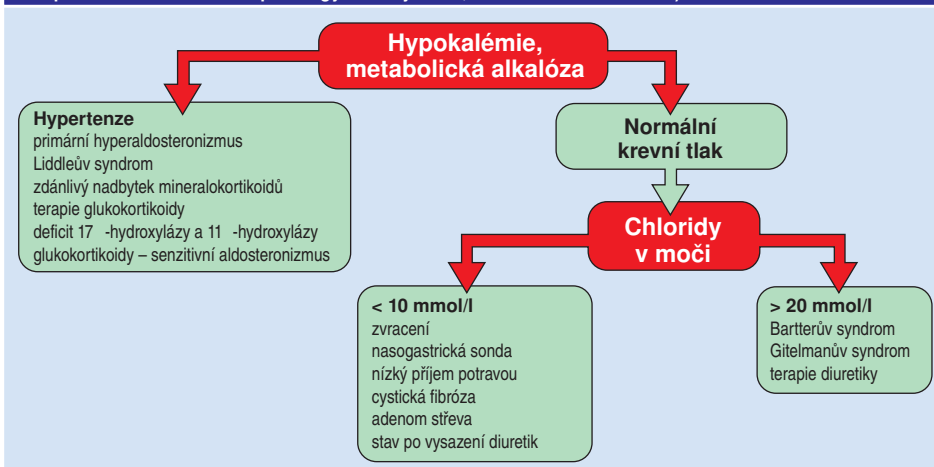
Z hlediska diferenciální diagnostiky hypokalémie má největší přínos dobře odebraná anamnéza. Ta nám může významně pomoci v pátrání po příčině hypokalémie. Diferenciální diagnostika hypokalémie spojená s metabolickou alkalózou a hypotenzí je uvedena na obrázku 3 a s hypertenzí v tabulce 2.

Terapie

Mírnější formy hypokalémie lze zvládnout zvýšenou konzumací potravin, které mají vysoký obsah draslíku (sušené meruňky, švestky, ořechy, datle, fíky, sušené houby, kakao, hrách, čočka, rajčatový protlak, petržel).

U těžších forem je nutná perorální substituce preparáty obsahujícími kaliové soli. Nejčastěji užívaný je kalium chlorid (Kalinormin – 1 tbl. obsahuje 530 mg ionizovaného draslíku, Kalium chloratum – 1 tbl. obsahuje 265 mg ionizovaného draslíku). V případě současně přítomné metabolické acidózy je vhodnější draslík suplementovat kalium citrátem (např. u renální tubulární acidózy I. a II. typu) a nebo kalium hydrogenuhličitanem. KCl má oproti dvěma výše zmíněným sloučeninám ale výhodu v tom, že rychleji a dlouhodoběji zvyšuje hladinu K⁺. Je to pravděpodobně způsobeno delším setrváváním chloridu v ECT, zatímco bikarbonát (i citrát, který se rychle metabolizuje na bikarbonát) mají větší schopnost vstupovat do buněk a tím unikat z ECT. Druhou alternativou, jak zvýšit hladinu sérového K⁺, je snížit jeho vylučování do mo-

Obrázek 3. Diferenciálně diagnostické schéma hypokalémie spojené s metabolickou alkalózou (upraveno podle: Linas SL, Kellerman PS. Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby 2000, London: 10. 1. – 10. 7.)



či, a to podáním kalium šetřících diuretik (amilorid, spironolakton) (1).

Volba terapie by měla brát ohled na etiologii hypokalémie. Např. samotná suplementace K^+ v případě primárního hyperaldosteronizmu nepovede k úpravě kalémie. Zde je nutné podat blokátor aldosteronu spironolakton v dávce 50–100 mg. Naopak amilorid je vhodný tam, kde hladiny aldosteronu nejsou zvýšené. U hypokalémií spojených s hypertenzí a zvýšenou aktivitou mineralokortikoidního receptoru v buňkách sběrných kanálků ledviny lze hypokalémii (a hypertenzi) upravit podáváním glukokortikoidů (dexametazon) (tabulka 2).

Při substituci K^+ je nutné, aby jeho příjem byl větší než močové vylučování. Po zahájení suplementace K^+ dochází často ke zvýšenému vylučování K^+ do moči a sérové koncentrace K^+ se příliš nezvyšují. Tady je pak vhodné kombinovat substituci s podáváním kalium – retenčních diuretik či upravovat vyvolávající příčinu (acidóza, hypomagnezémie, energetický deficit při katabolizmu atd.)

Dávku jednotlivých suplementovaných solí či diuretik je třeba titrovat podle hladiny sérového K^+ . Opatrnosti je třeba u nemocných s nižší diurézou a sníženou funkcí ledvin.

V závažnějších případech je nutné korigovat hypokalémii podáním chloridu draselného intravenózně. V případě aplikace do periferní žíly by koncentrace KCl neměla převýšit 30 mmol/l a rychlost podání 20 mmol/hod. Pokud podáváme roztok do centrálního žilního katetru, pak může být koncentrace dvojnásobná (60 mmol/l). U nás běžně dostupný

7,45% roztok KCl obsahuje v 10 ml roztoku 395 mg ionizovaného draslíku (≈ 10 mmol K^+). V případě potřeby je současně možné suplementovat i magnéziem a aplikovat magnesium sulfuricum 10 či 20% roztok ($MgSO_4$ – 10 ml 10% roztoku obsahuje 8,3 mmol magnézia) či kombinovaný preparát Cardilan (10 ml roztoku obsahuje 2,7 mmol K^+ a 1,39 mmol Mg^+). Je-li nemocný ve stavu život ohrožující hypokalémie $<1,5$ mmol/l s arytmiemi na EKG, pak je možné aplikovat bolus KCl v dávce 4,5 mmol během 1 minuty a pak pokračovat v trvalé substituci maximální rychlostí 1 mmol/min. V těchto případech je nezbytné frekvenčně kontrolovat hladinu kalia (např. pomocí ionometru) (9).

Nezbytným předpokladem k dosažení normokalémie je úprava objemu ECT.

Literatura

1. Dyckner T, Wester PO, Widman L: Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses. *Acta Med Scand* 1988; 224: 25–30.
2. Gazdík K, Okša A, Dzúrik R: Hypokalemické renálne tubulárne syndrómy: patogenéza, diagnostika a terapia. *Bratisl. Lek. Listy* 1999; 100: 204–209.
3. Linas SL, Kellerman PS: Disorders of potassium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby 2000, London: 10. 1.–10. 7.
4. Reissinger A, Ludwig M, Urech P, Promse A, Baumann J, Weisser B, Wetter H, Kamer HJ, Bokemeyer D: Novel NCCT gene mutations as a cause of Gitelman's syndrome and a systematic review of mutant and polymorphic NCCT alleles. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25: 354–362.
5. Rose BD, Post TW: *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th edition McGraw-Hill 2001, New York: 836–856.
6. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG: Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1177–1187.
7. Schück O: Poruchy metabolismu draslíku. In: Schück O. *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada 2000, Praha: 107–131.
8. Sillen A, Sorensen T, Kantola I, et al. Identification of mutations in the CACNL1A3 gene in 13 families of Scandinavian origin having hypokalemic periodic paralysis and evidence of a founder effect in Danish families. *Am J Med Genet* 1997; 69: 102–106.
9. Weiner ID, Wingo CS: Hypokalemia – consequences, causes and correction. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1179–1188.
10. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium depletion. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1686–1689.

Závěr

Hypokalémie může být život ohrožující stav, a proto je nutné jí předcházet. V případě vrozených onemocnění vedoucích k hypokalémii je nezbytné doživotní sledování nemocných s frekventní kontrolou hladiny K^+ . U stavů získaných či navozených léčbou je potřeba na možnost hypokalémie myslet a předcházet jí (včasná suplementace K^+ či vhodná volba terapie, např. kombinace thiazidových diuretik a amiloridem).

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NR/8116-3.

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie, VFN
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: rysavar@vfn.cz