

HIPOKALEMIJA

*Branislava Ivanović, Dimitra Kalimanovska-Oštrić,
Ana Karad`ić, Maja Zlatanović*

S a ` e t a k: Hipokalemija predstavlja jedan od najčešćih elektrolitnih poremećaja sa kojima se srećemo u kliničkoj praksi. Od ukupnog kalijuma u organizmu čoveka, 90% se nalazi u ćelijama. Ovakva preraspodela zavisi od aktivnog transporta kroz ćelijsku membranu posredstvom Na/K pumpe. Normalan nivo serumskog kalijuma kreće se od 3,6 do 5,0 mmol/L. Hipokalemija se definiše kao smanjenje nivoa serumskog kalijuma ispod 3,6mmol/L. U moguće uzroke hipokalemije ubrajaju se: neadekvatan unos kalijuma kao i njegov abnormalan gubitak. Sasvim retko hipokalemija je uzrokovana ekstremnim prelazom kalijuma iz ekstracelularnog prostora u intracelularni. Hipokalemija može biti i naslednog porekla. U grupu naslednih hipokalemija ubrajaju se oboljenja u kojima dolazi do promena u sintezi i aktivnosti mineralokortikoida (glikokortikoid-popravljiv hiperaldosteronizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, povremeni eksces mineralokortikoida), bubrežna oboljenja (Liddleov sindrom, tubularna acidoza, Bartter-ov and Gitelmann-ov sindrom) i oboljenja koja karakteriše poremećaj celularnog transfera kalijuma (hipokalemijska periodična paraliza). U preostalih slučajevima uzrok hipokalemije predstavlja uzimanje pojedinih vrsta lekova.

Pacijenti sa hipokalemijom su obično asimptomatski. U tevoj hipokalemiji javlja se zamor, slabost i konstipacija. Kod pacijenata sa miokardnom ishemijom, hroničnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom leve komore, blaga do umerena hipokalemija povećava verovatnoću nastanka poremećaja ritma. Hipokalemija kada nije ostvarena restrikcija unosa soli uslovljava povećanje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska.

Osnovu lečenja hipokalemije predstavlja nadoknada kalijuma. Doza kalijuma, uzetog peroralno, od 20 mmol/dnevno je dovoljna u prevenciji hipokalemije, dok je u lečenju neophodan unos od 40 do 100 mmol/dnevno.

K l j u č n e r e č i: hipokalemija

A b s t r a c t: A low serum potassium concentration is perhaps the most common electrolyte abnormality encountered in clinical practice. Of the total body potassium content, 90% is sequestered within cells. This compartmentalization depends on active transport through the cell membrane by a sodium-potassium pump. Normal serum potassium levels are considered to lie roughly between 3,6 and 5,0mmol/L. Hypokalemia may be diagnosed when the serum potassium level is less than 3,6mmol/L. Potential causes include inadequate dietary potassium intake, as well as depletion induced by abnormal losses. Hypokalemia may occur rarely because of an abrupt shift of potassium from the extracellular compartment into cells. Sometimes hypokalemia may be familial. Genetic hypokalemia is linked to disorders of mine-

Institut za kardiovaskularne bolesti KC Srbije, Klinika za kardiologiju, Beograd, Koste Todorović 8, e-mail: lole@net.yu

ralocorticoid hormone synthesis or action (glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism, congenital adrenal hyperplasia, apparent excess of mineralocorticoids), to renal tubular disorders (Liddle's syndrome, Bartter's and Gitelman's syndrome, tubular acidosis) or to disorders of cellular transfer of potassium (hypokalemic periodic paralysis). In other case drugs prescribed by physicians are the most common cause of hypokalemia.

Patients with hypokalemia often have no symptoms. In severe hypokalemia generalized weakness, lassitude and constipation are common. In patients with myocardial ischemia, heart failure, left ventricular hypertrophy middle-to-moderate hypokalemia increases the likelihood of cardiac arrhythmias. Hypokalemia increase systolic and diastolic blood pressure when sodium intake is not restricted.

Potassium replacement is the cornerstone of therapy. A dosage of 20mmol/24h of potassium in oral form is generally sufficient for the prevention of hypokalemia and 40 to 100mmol/24h is sufficient for its treatment.

Key words: hypokalemia

Hipokalemija predstavlja jedan od najčešćih elektrolitnih poremećaja sa kojima se srećemo u kliničkoj praksi /1/. Normalan nivo serumskog kalijuma kreće se od 3,6 do 5,0 mmol/L. Gubitak od 1% (35mmol) od ukupnog kalijuma može predstavljati ozbiljan poremećaj zbog narušavanja balansa između intra i ekstracelularnog kalijuma. Međutim, nivo serumskog kalijuma manji od 3,6 mmol/L ne uslovljava obavezno ozbiljne poremećaje, zato što se veoma mali procenat ukupnog kalijuma nalazi u ekstracelularnom prostoru. Od ukupnog kalijuma (oko 3500 mmol ŠmEqČ) u organizmu čoveka, 90% nalazi se u ćelijama. Ovakvu preraspodelu određuje aktivni transport kroz ćelijsku membranu na koji utiču, dominantno, insulin i kateholamini /2/. Ovi hormoni povećavaju ulazak kalijuma u ćeliju stimulacijom Na/K-ATP-aze. Tiroidni hormoni, takođe, stimulišu sintezu Na/K-ATP-aze što doprinosi pojavi hipokalemije kod pacijenata sa hipertireozom /2,3/. Davanje baza povećava prelazak kalijuma u ćeliju, ali taj odgovor je uplvisan i drugim činiocima. Primera radi, kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom davanje bikarbonata ima veoma mali efekat na transcelularnu distribuciju kalijuma /4/. Acidoza stimuliše izlazak kalijuma iz ćelije a kao rezultat toga javlja se hiperkalemija. Aldosteron delujući na Na/K-ATP-azu i natrijumske i kalijumske kanale u epitelnim ćelijama sabirnih kanalića ostvaruje uticaj na ekskreciju kalijuma /5/. Angiotenzin II ima ulogu u stimulaciji produkcije aldosterona u uslovima hiperkalemije.

Bubrezi imaju veoma važnu ulogu u regulaciji homeostaze kalijuma, a njihova disfunkcija prouzrokuje značajne poremećaje u nivou kalijuma.

Mogući uzroci hipokalemije

Uprkos činjenici da nivo kalijuma od 3,6mmol/L nije sinonim za hipokalemiju, generalno je prihvaćeno da se pod hipokalemijom podrazumeva smanjenje nivoa serumskog kalijuma ispod 3,6mmol/L. U osnovi njenog nastanka može biti smanjenje unosa kalijuma, povećanje gubitka kalijuma i retko ekstremni prelaz kalijuma iz ekstracelularnog prostora u intracelularni. Na Tabeli 1. prikazani su neki od uzroka hipokalemije.

Kao prvi, ali sasvim redak, uzrok hipokalemije navodi se smanjenje njegovog unosa /6/. Dnevni minimum unosa kalijuma iznosi 1600 do 2000 mg (40 do 50 mmol ili mEq). Kod mladih, zdravih osoba normalna koncentracija serumskog kalijuma ostvaruje se unosom 3400 mg (85 mmol) kalijuma dnevno. Osobe koje u svojoj ishrani imaju veću količinu voća i povrća na taj način unose od 8000 do 11000 mg/ dnevno (200 do 250 mEq). Stanovništvo urbanih sredina orijentisano na proizvode brze hrane unosi oko 2500mg (62,5 mEq). Manji unos kalijuma od ovog ne utiče značajnije na nivo serumskog kalijuma zbog brzog bubrežnog odgovora, koji se manifestuje smanjenjem njegove ekskrecije. Zato se hipokalemija, zbog smanjenog unosa može još naći samo kod starijih osoba skromnijeg životnog standarda, posebno samaca koji dugo gladuju.

Tabela 1. – Uzroci hipokalemije sa naglaskom na onim sa kojima se najčešće srećemo.

<i>Mogući uzroci hipokalemije</i>
Smanjen unos kalijuma
Primarni i sekundarni hiperaldosteronizam
Liddle-ov sindrom
Tubularna acidoza
Bartter-ov i Gitelman-ov sindrom
Periodična porodična paraliza
Cushing-ov sindrom
Hipertireoza
Dijareja
Povraćanje i plasiranje nazogastrične sonde
Akutna mijelogeni, monoblastna i limfoblastna leukemija
Trovanje barijumom i aluminijum fosfatom
Hipomagnezija
Veliki unos soli
Primena pojedinih lekova

Iz grupe oboljenja koja dovode do gubitka kalijuma izdvajaju se ona nasledne prirode /7,8/. U njih se ubrajaju oboljenja u kojima dolazi do poremećaja u sintezi i aktivnosti mineralokortikoida (glikokortikoid-popravljiv hiperaldosteronizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, povremeni ekscres mineralokortikoida), bubrežna oboljenja (Liddleov sindrom, deficit 11 hidroksisteroid dehidrogenaze, tubularna acidoza, Bartter-ov i Gitelman-ov sindrom) i oboljenja koja karakteriše poremećaj celularnog transfera kalijuma (hipokalemijska periodična paraliza) /7-9/.

Aldosteron je glavni regulator deponovanja kalijuma. Sva stanja koja dovode do povećanja nivoa ovog hormona uslovljavaju pojavu hipokalemije (nivo serumskog kalijuma je po pravilu niži od 3mmol/L) /5/.

Hipokalemija koja se sreće u Liddle-ovom sindromu i deficitu 11 hidroksisteroid dehidrogenaze, posledica je ekscresa mineralokortikoida zbog stimulacije reapsorpcije natrijuma u ćelijama sabirnih kanalića /10/.

Kao uzrok hipokalemije izdvaja se i renalna tubularna acidoza koju karakteriše hiperhloremijska acidoza i nemogućnost zakiseljavanja mokraće /11/. Izdvajaju se dva različita tipa: proksimalna i distalna tubularna acidoza. U obliku u kome postoji nesposobnost resorpcije bikarbonata u proksimalnom tubulu dolazi do kompenzacije u distalnom nefronu sa održavanjem plazma nivoa bikarbonata od 18mmol/L, pri čemu ne dolazi do maksimalnog sniženja pH urina, a kod pacijenta postoji gubitak natrijuma, sekundarni hiperaldosteronizam i blaga hipokalemija /11/. Za razliku od odraslih, kod dece je ovaj poremećaj daleko izraženiji i indikovana je stalna nadoknada bikarbonata radi normalnog rasta. U distalnoj renalnoj acidozi nemoguća je acidifikacija urina pri bilo kom nivou acidoze. Kod ovih pacijenata postoji gubitak natrijuma putem bubrega, sekundarni hiperaldosteronizam, hipokalemija i moguća nefrokalcinoza. Ovo oboljenje zahteva nadoknadu bikarbonata i kalijuma /11/.

U preostala dva pomenuta nasledna bubrežna oboljenja hipokalemija se javlja kao posledica promena u natrijum – hlor transportu; u Bartter-ovom sindromu na nivou Henle-ove petlje, a u Gitelman-ovom sindromu u distalnim tubulima /12,13/. Sem hipokalemije i hipomagneziemije ova dva oboljenja karakteriše i hipokalcijurija. Razlikuju se po tome što u Gitelman-ovom sindromu furosemid smanjuje resorpciju natrijuma, hlorida i kalcijuma ali ne i tiazidi /13/. Pored toga, Gitelman-ov sindrom, za razliku od Bartter-ovog, se javlja kod starijih osoba i kliničke manifestacije su blaže.

Porodična hipokalemijska periodična paraliza je retko autozomno dominantno oboljenje uslovljeno mutacijom gena za dihidropiridinski receptor i kalcijumske kanale /14/. Ovo oboljenje karakterišu iznenadni napadi mišićne paralize udruženi sa padom nivoa serumskog kalijuma ispod 2,5 mmol/L zbog prelaska kalijuma u intracelularne prostore. Napadi mogu biti provocirani većim unosom ugljenih hidrata ili natrijuma. Brojni su pokušaji prevencije opisanih ataka. Primena spirinolaktone, triamterena i acetazolamida dovode do promenljivih rezultata.

Značajna hipokalemija može biti prateća manifestacija hipertireoze. Češće se viđa u Azijata. Kliničke manifestacije su slične onim kod porodične hipokalemijske periodične paralize ali je zbog pridruženosti simptoma i znakova hipertireoze treba razlikovati od nje. Lečenje hipertireoze otklanja i ovu komplikaciju. Opisan je i slučaj tireotoksične periodične paralize. Propranolol se pokazao kao lek izbora u otklanjanju hipokalemije i hipofosfatemije u sklopu tireotoksične mišićne paralize /15/.

Hipokalemija se viđa i kod pacijenata sa Cushing-ovim sindromom ali u blažem obliku nego u onih sa hiperaldosteronizmom /16/.

Kod bolesnika sa nekontrolisanim dijabetes melitusom hipokalemija se retko sreće uprkos glikozuriji i osmotskoj diurezi zato što hipertonost i insulinski deficit ometaju ulazak kalijuma u ćeliju /16/. Međutim, davanje insulina bolesnicima u dijabetičnoj ketoacidozi može usloviti pojavu teške hipokalemije koja zahteva njegovu nadoknadu /17/.

Drastičan nagli pad nivoa serumskog kalijuma viđa se kod bolesnika sa delirijum tremensom. Težina hipokalemija (nivo serumskog kalijuma može se kretati oko 1mmol/L) korelira sa plazma koncentracijom epinefrina. Značajna adrenergička stimulacija koja uzrokuje prelaz kalijuma u ćelije odgovorna je za nastanak hipokalemije u ovom oboljenju /18/.

Teška, refrakтерна hipokalemija može se naći i kod bolesnika sa akutnom mijelogenom, monoblastnom ili limfoblastnom leukemijom. Uzrok povećanja gubitka kalijuma putem bubrega, u ovim oboljenjima, nije jasan, ali remisija leukemije dovodi do normalizacije nivoa serumskog kalijuma /19/.

Ekscesni unos barijuma može, blokadom izlaska kalijuma iz ćelija, uzrokovati hipokalemiju. Pored poremećaja na ćelularnom nivou, uneti barijum može usloviti povraćanje i dijareju koji pogoršavaju hipokalemiju. U ovom slučaju indikovani su brzi parenteralni unos kalijuma /20/.

U literaturi je prikazano da akutno trovanje aluminijum fosfatom može uzrokovati hipokalemiju sa posledničnim poremećajima ritma i sprovođenja /21/.

Kao mogući uzrok hipokalemije navodi se povećan unos natrijuma kao i hipomagnezija. Mehanizam kojim deficit magnezijuma uzrokuje gubitak kalijuma putem bubrega je nejasan. Deficit magnezijuma koegzistira sa deficitom kalijuma kod primene diuretika i amphotericina B, u hiperaldosteronizmu i prolongiranoj dijareji, ali u osnovi ove hipokalemije je gubitak oba jona /22,23/.

U normalnim okolnostima, dnevno se stolicom gubi oko 10mmol kalijuma. Nezavisno od toga da li je dijareja infektivnog porekla, posledica oboljenja debelog creva (karcinomi, polipoza, Gardnerov sindrom, vilozni adenom i dr.) ili hemioterapije ona je jedan od najčešćih uzroka hipokalemije /24/. Kada postoji udruženost dijareje i hipokalemije bez drugog poznatog uzroka treba misliti na postojanje viloznog adenoma kolona.

Kod velikog broja pacijenata sa malignim oboljenjem viđaju se elektrolitni poremećaji. Hipokalemija koja se sreće kod ovih bolesnika može biti posledica osnovne bolesti ili primene hemioterapije /25/.

Povraćanje i plasiranje nazogastrične sonde mogu biti uzrok hipokalemije. U osnovi ovako nastale hipokalemije je gubitak hlorida koji uzrokuje metaboličku alkalozu sa sekundarnim hiperaldosteronizmom koji rezultuje gubitkom kalijuma preko bubrega. Otklanjanje osnovnog uzroka povraćanja, uz infuziju 0,45% NaCl, 2,5 L/24časa, dva do tri dana, rešava sve metaboličke poremećaje /11/.

Primena pojedinih grupa lekova je relativno čest uzrok hipokalemije (Tabela 2). Primera radi kod 10 do 40% pacijenata lečenih tiazidnim diureticima viđa se hipokalemija /26/. Pored diuretika Henleove petlje i tiazidini diuretici blokiraju hloru pridru`enu reasorpciju natrijuma što određuje elektrohemijski gradijent odgovoran za sekreciju kalijuma. Step en hipokalemije zavisi od doze leka ali i unosa soli ishranom. Hipokalemija se značajno češće viđa kod primene iste doze diuretika kod obolelih od srčane insuficijencije, nefrotskog sindroma ili ciroze jetre nego onih sa nekomplikovanom arterijskom hipertenzijom /6,15,27/.

Kao i diuretici, i lekovi sa mineralokortikoidnim i glikokortikoidnim efektom hipokalemiju uzrokuju povećanjem ekskrecije kalijuma preko bubrega. Fludrokortizon, kao oralni mineralokortikoid, stimuliše ekskreciju kalijuma ako se uzima u neadekvatnoj dozi. Glikokortikoidi, kao što su prednizon i hidrokortizon, nemaju direktan efekat na sereciju kalijuma preko bubrega, ali utiču na step en filtracije i distalnu resorbciju natrijuma /16/. Dugotrajna primena ovih lekova značajno ne redukuje nivo kalijuma.

Čaj od sladića inhibicijom 11-hidroksisteroid dehidrogenaze mo`e usloviti tešku hipokalemiju /28/.

Tabela 2. – Način na koji pojedine grupe lekova uzrokuju pojavu hipokalemije (Cohn J. et al. Arch.Intern. Med. 2000;160:2429-36)

<i>Način dejstva</i>	<i>Vrste lekova</i>
<i>Povećanje gubitka kalijuma putem bubrega</i>	Diuretici (acetazolamid, tiazidi, hlortalidon, furosemid) mineralokortikoidi (fludrocortison acetat), supstance sa mineralokortikoidnim efektom, visoke doze glukokortikoida, visoke doze antibiotika (penicilin, nafcilin), lekovi koji uzrokuju gubitak Mg (aminoglikozidi, cisplatin, amfotericin B)
<i>Povećanje prelaska kalijuma u ćeliju</i>	β2-adrenergički agonisti (epinefrin) dekonjestanti, bronhodilatatori, tokolitici, teofilin, kofein, verapamil u ekscesnoj dozi, intoksikacija hloroquinom i prekomerna doza insulina
<i>Gubitak kalijuma stolicom</i>	Fenolftalein, Na polistiren sulfonat

Penicilin i njegovi sintetski derivati, dati intravenski u velikoj dozi, uslovljavaju povećanje ekskrecije kalijuma povećanjem resorpcije natrijuma u distalnom nefronu /16/. Aminoglikozidi i cisplatin uzrokujući gubitak magnezijuma uslovljavaju pojavu hipokalemije /16/.

Amfotericin B inhibicijom sekrecije vodonikovih jona u sabirnim kanalčićima i hipomagnezijemijom dovodi do pojave hipokalemije /29/.

Grupa simpatikomimetica u koju se ubrajaju dekonjestanti, bronhodilatatori i tokolitici, adrenergičkom stimulacijom dovodi do povećanog prelaska kalijuma u ćelije /30/. Za njih je karakteristično da se hipokalemija javlja četiri do šest časova od parenteralnog davanja.

Teofilin i kofein nisu simpatikomimetici ali stimulacijom simpatičkih amina i povećanjem aktivnosti Na/K-ATP-aze, inhibicijom ćelijske fosfodiesteraze mogu uzrokovati pojavu hipokalemije /31/.

Ekscesni unos verapamila dovodi do hipokalemije značajnim prelaskom kalijuma u ćelije /32/. Nasuprot tome, veliki unos hloroquina inhibicijom izlaska kalijuma iz ćelije uslovljava hipokalemiju /33/.

Veće doze laksantnih sredstava uzrokuju značajan gubitak kalijuma putem stolice. Učestalo korišćenje ovih lekova radi redukcije i održanja telesne mase veoma često je praćeno hipokalemijom.

Lečenje perniciozne anemije vitaminom B12 može usloviti naglo smanjenje nivoa kalijuma zbog njegovog utroška u stvaranju novih ćelija /16/.

Kliničke manifestacije hipokalemije

Pacijenti sa blagom hipokalemijom, kada se nivo kalijuma kreće od 3,0 do 3,5 mmol/L najčešće su asimptomatski. Te u hipokalemiju karakteriše umor, malaksalost i konstipacija /16/. Kada se serumski kalijum smanji na vrednosti manje od 2,5 mmol/L može se javiti mišićna nekroza /16/. Koncentracija serumskog kalijuma manja od 2 mmol/L može dovesti do paralize, čak i oštećenja respiratorne funkcije. Opisan je slučaj kvadriplegije uzrokovane hipokalemijom, koja je nastupila kao posledica opsežne abdominalne hirurške intervencije (intenzivne resekcije). Kvadriplegija imala je tranzitorni karakter. Do promptnog i potpunog oporavka došlo je po nadoknadi izgubljenog kalijuma /34/.

Težina kliničke slike korelira sa obimom ali i brzinom smanjenja nivoa kalijuma /16/.

Promene u nivou serumskog kalijuma posebno ugrožavaju srčane bolesnike /11/. Hipokalemija predstavlja okidač za pojavu ventrikularne tahikardije i fibrilacije na terenu akutnog infarkta srca. Takođe, kod pacijenata sa hroničnom ishemijom miokarda, srčanom insuficijencijom, hipertrofijom miokarda blaga i umerena hipokalemija može usloviti pojavu poremećaja ritma. Pravi mehanizam kojim hipokale-

mija izaziva ventrikularnu fibrilaciju ili naprasnu srčanu smrt u odsustvu akutnog infarkta srca nije sasvim jasan /6/. Delimično objašnjenje za pojavu poremećaja ritma nalazi se u činjenici da odnos između nivoa ekstra i intracelularnog kalijuma ima ulogu u određivanju mirovnog mebranskog potencijala. Promene u nivou kalijuma modifikuju elektrofiziološke karakteristike membrane što može uticati na generisanje ventrikularne ektopične aktivnosti. Tribulova i saradnici su na eksperimentalnim životinjama dokazali da hipokalemija uzrokujući abnormalni porast intracelularnog kalcijuma dovodi do poremećaja na subcelularnom nivou koji je odgovoran za nastanak malignih poremećaja ritma /35/.

Deficit kalijuma kao i primena blokatora kalijumovih kanala mogu usloviti prolongiranu repolarizaciju što predstavlja patogenetsku osnovu pojave posebnog tipa polimorfne ventrikularne tahikardije - torsade de pointes. /36,37/.

Uticaj hipokalemije na repolarizaciju je povećan u hipertrofiji miokarda, hroničnoj srčanoj insuficijenciji, miokardnoj ishemiji. On se može kupirati beta blokatorima – pre ostalih sotalololom.

Kod pacijenata sa podatkom o ranijim poremećajima ritma i na terapiji antiaritmikima hipokalemija može ugroziti efikasnost lekova i povećati vulnerabilnost za ponovnu pojavu aritmija /6/.

Aritmogeni efekat hipokalemije veoma često se ispoljava kod bolesnika na diuretskoj terapiji, posebno kada se radi o starijim osobama sa pridruženim srčanim oboljenjima. Poremećaji ritma kod njih su kompleksniji i javljaju se sa većom učestalošću /38/.

Posebno su ugrožene starije osobe sa srčanom insuficijencijom koja je lečena diureticima. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom postoje brojne patofiziološke abnormalnosti koje predstavljaju predispoziciju za pojavu hipokalemije. U njih se ubrajaju bubrežna disfunkcija, stimulacija sistema renin-angiotenzin aldosteron, povećanje aktivnosti simpatikusa uz hipersekreciju kateholamina. Aritmogeni potencijal digoksina se povećava u hipokalemiji kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom /6,16/.

Uloga kalijuma u regulisanju vrednosti arterijskog krvnog pritiska

Epidemiološkim i kliničkim studijama dokazano je da hipokalemija ima ulogu u patogenezi i održavanju esencijalne hipertenzije. Nasuprot tome, povećanje unosa kalijuma redukuje vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Whelton i saradnici su, na osnovu analize 33 kliničke studije kojima je obuhvaćeno 2609 pacijenata, koji su uzimali 60 do 100 mmol/dan kalijuma, utvrdili da ovaj unos redukuje sistolni pritisak za 4,4 mmHg a dijastolni za 2,4 mmHg /41/. Antihipertenzivni efekat povećanog unosa kalijuma zasniva se na povećanju natriureze, povećanju barorefleksne senzi-

tivnosti, direktnoj vazodilataciji, smanjenju kardiovaskularne reaktivnosti na norepinefrin i angiotenzin II /41/.

Eksperimentalnim i epidemiološkim studijama utvrđeno je da visok nivo kalijuma redukuje rizik od mo`danog udara. Delom se protektivna uloga kalijuma zasniva na njegovom doprinosu u redukciji visine arterijskog krvnog pritiska. Na `ivotinjskom modelu dokazano je da kalijum ima i druge protektivne efekte. U te protektivne efekte kalijuma ubrajaju se inhibitorni uticaj na slobodne radikale, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija vaskularnih struktura kao i na arterijsku trombozu /6/. Eksperimentalno je dokazano da kalijum inhibira adheriranje makrofaga za vaskularni zid /6/.

Khaw i saradnici su 1987. godine objavili rezultate 12-ogodišnjeg ispitivanja uticaja za 10 mmol povećanog dnevnog unosa kalijuma na mortalitet od mo`danog udara. Utvrdili su da pomenuto povećanje redukuje mortalitet čak za 40% /42/.

Uprkos svim navedenim prednostima povećanja unosa kalijuma ono je potencijalno rizično u rutinskoj primeni kod pacijenata sa normalnim nivoom kalijuma. Zato su objavljene precizne preporuke o adekvatnom unosu i nadoknadi kalijuma koje su prikazane na Tabeli 3.

Principi nadoknade kalijuma

Stavovi o neophodnosti nadoknade kalijuma kod pacijenata sa graničnom ili niskom normalnom koncentracijom (3,5 do 4,0 mmol/L) su neuniformni. Povećanje unosa kalijuma pri tom nivou obavezno je kod pacijenata sa predispozicijom za pojavu poremećaja ritma. Tačnije, kod pacijenata sa koronarnom bolešću, od ranije postojećim poremećajima ritma i hroničnom srčanom insuficijencijom, optimalno je održavati nivo kalijuma veći od 4 mmol/L. Optimalan nivo serumskog kalijuma od 4 mmol/L va`no je održavati i kod bolesnika sa podatkom o ranijem cerebrovaskularnom insultu. Kod pacijenata sa nekomplikovanom arterijskom hipertenzijom (bez oštećenja ciljanih organa), vrednost serumskog kalijuma ne bi smela da bude ni`a od 3,4 mmol/L.

Pored nadoknade veoma je va`no smanjiti dopunski gubitak kalijuma. Primera radi, smanjenje rizika od pogoršanja hipokalemije podrazumeva prekid unosa ili smanjenje doze diuretika Henleove petlje i redukciju unosa natrijuma /43/. Kada nije moguće izbeći lečenje diureticima ove grupe, niti smanjiti njihovu dozu nu`no je kombinovati ih sa drugim lekovima – diureticima koji štede kalijum, ACE inhibitorima i beta blokatorima radi prevencije hipokalemije i njenih posledica.

Prevencija hipokalemije, osim kod osoba kod kojih je peroralni unos hrane nemoguć, ostvaruje se adekvatnim dijetskim pristupom /6/. U namirnice veoma bogate

kalijumom ubrajaju se suve smokve, urme, šljive, melasa, orasi, avokado, cerealijske, pšenica, pasulj, a u one sa nešto manjim sadržajem kalijuma spanać, paradajz, šargarepa, karfiol, krompir, banane, kivi, pomorandže, od mesa junčiji biftek, svinjetina i jagnjetina.

Doza od 20 mmol/dnevno dovoljna je u prevenciji hipokalemije dok je u lečenju neophodan unos od 40 do 100 mmol/dnevno [6,44].

Tabela 3. Mere koje prethode i određuju adekvatnu nadoknadu kalijuma

Mere koje prethode i određuju opravdanost, oblik i obim nadoknade kalijuma

- određivanje bazalnog nivoa serumskog kalijuma;
- utvrđivanje pridruženih oboljenja koja dodatno ugrožavaju pacijente sa hipokalemijom;
- prekid ili redukcija doze lekova koji uzrokuju ili pogoršavaju hipokalemiju ili povećavaju predisponiranost za pojavu aritmija;
- redukcija unosa soli;
- određivanje načina nadoknade (povećanjem dijetetskog unosa ili medikamentima)

Medikamentna nadoknada može se vršiti u obliku kalijum hlorida, kalijum fosfata, kalijum bikarbonata (ili u vezi kalijuma sa organskim anionima koji su metabolički prekursori bikarbonata). Kalijum fosfat se koristi kada postoji i gubitak fosfata. Kalijum bikarbonat je koristan u stanjima metaboličke acidoze. U ostalim slučajevima korisnija je primena kalijum hlorida posebno kod gubitka kalijuma zbog primene diuretika, dijareji i povraćanju. Nadoknadu je bolje vršiti podeljeno u više doza tokom dana, dovoljno dugo do njenog potpunog ostvarenja.

Kod nadoknade kalijuma veoma važno je laboratorijsko praćenje. Konvencionalno laboratorijsko određivanje serumskog kalijuma nije uvek tačan indikator ukupnog telesnog kalijuma zato se kod pacijenata sa visokim rizikom (pridružena srčana oboljenja) preporučuje određivanje 24-časovne kaliureze kao pouzdanijeg pokazatelja.

Neželjeni efekti medikamentne nadoknade kalijuma su muka, povraćanje, dijareja, flatulencija i abdominalni bolovi. Ulceracije na tankom crevu su nađene kod pacijenata koji su koristili kalijum hlorid u tabletama. I forma tableta sa sporo oslobađajućim kalijum hloridom može uzrokovati pojavu ulceracija i krvarenja pa se sve više insistira na inkapsuliranom obliku. Na našim prostorima, prednost se daje kalijum hloridu u formi praška u odnosu na tablete zbog pomenutih komplikacija.

Pomenuto je da je jedan od mogućih uzroka pojave hipokalemije i hipomagnezija. Pored toga, deficit magnezijuma čini nadoknadu kalijuma neefikasnom. Zato je vrlo važno nakon određivanja nivoa magnezijuma i utvrđivanja i njegovog deficita započeti sa njegovom nadoknadom: hranom (cerealije, grašak, orasi, kokos, riba, tamno zeleno povrće) ili ako je to potrebno preparatima koji ga sadrže.

U teškim slučajevima, ozbiljne hipokalemije u akutnom infarktu miokarda ili pridruženim poremećajima ritma indikovana je parenteralna nadoknada kalijuma. Kada se kalijum nadoknađuje intravenski, ne treba ga davati više od 20 mmol na čas uz ponavljano određivanje serumskog kalijuma i EKG monitoring zbog rizika od prevođenja u stanje hiperkalemije.

Imajući u vidu da održavanje normalnog nivoa serumskog kalijuma ima važnu ulogu u prevenciji pojave životno ugrožavajućih poremećaja ritma sasvim je opravdano insistiranje na prihvatanju osnovnih smernica u prevenciji i lečenju hipokalemije.

Literatura:

1. Rastegar A., Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad. Med. J.* 2001 Dec; 77(914): 759–64.
2. Clausen T., Everts M. E. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. *Kidney. Int.* 1989;35:1–13.
3. Salifu M. O., Otah K., Carroll H. J., Ifudu O., Friedman E. A., Oh M. S., Aytug S. Thyrotoxic hypokalaemic paralysis in a Black man. *QJM* 2001 Nov; 94(11):659–60.
4. Blumberg A., Wiedmann P., Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasma potassium in terminal renal failure. *Kidney Int.* 1992;41:369–374.
5. Thakkar R. B., Oparil S. Primary aldosteronism: a practical approach to diagnosis and treatment. *J. Clin. Hypertens.* 2001 May-Jun;3(3):189–95.
6. Cohn J. N., Kowey P. R., Whelton P. K., Prisant M. L. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2429–2436.
7. Ferrari P., Bianchetti M., Frey F. J. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm. Res.* 2001;55(5):213–23.
8. Takeda Y. Genetic alterations in patients with primary aldosteronism. *Hypertens. Res.* 2001 Sep;24(5):469–74.
9. Goichot B. Genetic hypokalemia. *Rev. Med. Interne.* 2001 Mar;22(3):255–64.
10. Gao P. J., Zhang K. X., Zhu D. L., He X., Han Z. Y., Zhan Y. M., Yang L. W. Diagnosis of Liddle syndrome by genetic analysis of beta and gamma subunits of epithelial sodium channel—a report of five affected family members. *J. Hypertens* 2001 May;19(5):885–9.
11. Reimann D., Gross P. Chronic, diagnosis-resistant hypokalaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2957–2961.

12. Tsuchiya H., Kamoi K., Soda S., Sasaki H., Kobayashi K., Hayashi M. Gitelman's syndrome first diagnosed as Bartter's syndrome. *Intern. Med.* 2001 Oct;40(10):1011–4.
13. Barakat A. J., Rennert O. M. Gitelman's syndrome (familial hypokalemia-hypomagnesemia). *J Nephrol* 2001 Jan-Feb;14(1):43–7.
14. Stedwell R. E., Allen K. M., Binder L. S. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am. J. Emerg. Med.* 1992;10:143–148.
15. Lin S. H., Lin Y. F. Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Mar;37(3):620–3.
16. Gennari F. J. Hypokalemia. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:451–458.
17. Holler J. W. Potassium deficiency occurring during treatment of diabetic acidosis. *JAMA* 1946;131:1186–1189.
18. Laso F. J., Gonzalez-Buitrago J. M., Martin-Ruiz C., Vicens E., Moyano J. C. Inter-relationship between serum potassium and plasma catecholamines and 3':5' cyclic monophosphate in alcohol withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 1990;26:183–188.
19. Mir M. A., Brabin B., Tang O. T., Leyland M. J., Delamore I. W. Hypokalaemia in acute myeloid leukaemia. *Ann. Intern. Med.* 1975;82:54–57.
20. Bradberry S. M., Vale J. A. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1995;33:295–310.
21. Kochar D. K., Shubhakaran, Jain N., Sharma B. V., Meena C. B. Successful management of hypokalaemia related conduction disturbances in acute aluminium phosphide poisoning. *J. Indian. Med. Assoc.* 2000 Aug;98(8):461(abstr).
22. Abdelgabar A., Owen A., Starczewski A., Subashchandran R. A case of voluminous diarrhoea with hypokalaemic acidosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2001 Jan-Feb;55(1):64–5.
23. Adhiyaman V., Adhiyaman S., Vaishnavi A. Life-threatening hypomagnesemic hypocalcemia and hypokalemia in celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Dec;96(12):3473.
24. Burke M. P., Opeskin K. Sudden death from hyponatremia and hypokalemia in a woman with Gardner syndrome. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2001 Mar;22(1):84–7.
25. Kapoor M., Chan G. Z. Fluid and electrolyte abnormalities. *Crit. Care Clin.* 2001 Jul;17(3):503–29.
26. Schulman M., Narins R. G. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1990;65:4E–9E.

27. Cohen H. W., Madhavan S., Alderman M. H. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J. Hypertens.* 2001 Jul;19(7):1315–23.
28. Brouwers A. J., van der Meulen J. 'Licorice hypertension' also caused by licorice tea *Ned Tijdschr Geneesk* 2001 Apr 14;145(15):744 (abstr).
29. Bearden D. T., Muncey L. A. The effect of amiloride on amphotericin B-induced hypokalaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 Jul;48(1):109–11.
30. Hoffman R. J., Hoffman R. S., Freyberg C. L., Poppenga R. H., Nelson L. S. Clenbuterol ingestion causing prolonged tachycardia, hypokalemia, and hypophosphatemia with confirmation by quantitative levels. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001;39(4):339–44.
31. Derks M. G., Koopmans R. P., Oosterhoff E., Van Boxtel C. J. Prevention by theophylline of beta-2-receptor down regulation in healthy subjects. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2000 Jul-Dec;25(3-4):179–88.
32. Minella R. A., Shulman D. S. Fatal verapamil toxicity and hypokalemia. *Am. Heart J.* 1991;121:1810–1812.
33. Marquardt K., Albertson T. E. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 2001 Sep;19(5):420–4.
34. El Hijri A., Harandou M., El Kettani N. E., Caidi A., Kanjaa N., Azzouzi A., Benerradi H., Slaoui A. Quadriplegia secondary to potassium depletion *Ann Fr Anesth Reanim* 2001 Mar;20(3):294–6 (abstr).
35. Tribulova N., Manoach M., Varon D., Okruhlicova L., Zinman T., Shainberg A. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K⁺-induced ventricular fibrillation. *Physiol. Res.* 2001;50(3):247–59.
36. Kusano K. F., Hata Y., Yumoto A., Emori T., Sato T., Ohe T. Torsade de pointes with a normal QT interval associated with hypokalemia: a case report. *Jpn. Circ. J.* 2001 Aug;65(8):757(abstr).
37. Yelamanchi V. P., Molnar J., Ranade V., Somberg J. C. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization times in 12-lead electrocardiography. *Am. J. Ther.* 2001 Mar-Apr;8(2):117–22.
38. Burris J. F., Mroczek W. J. A First-Line Treatment Option for Elderly Hypertensive Patients: A Low-Dose Multimechanism A – Blocker/Diuretic. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 1997 Jan;6(1):40–46.
39. Taylor S. H. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Cardiol. Rev.* 2000 Mar-Apr;8(2):104–14.
40. Leier C. V., De Cas L., Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure, hypokalemia and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994;128:564–74.

41. Whelton P. K., He J., Cuttler J. A. Effects of oral potassium on blood pressure meta-analysis of randomized control clinical trial JAMA 1997;277:1624-1632
42. Khaw K. T., Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke associated mortality: a 12 year prospective population study. 1987;316:235-240.
43. Siscovick D. S., Raghunathan T. E., Psaty B., Koepsell T. D., Wicklund K., Lin X., Cobb L., Rautaharju P. M., Copass M. K., Wagner E. H. Diuretic Therapy for Hypertension and the Risk of Primary Cardiac Arrest N. Eng. J. Med. 1994; Volume 330:1852–1857.
44. Burgess E., Lewanczuk R., Bolli P., et al: Life-style Modifications to Prevent and Control Hypertension. 6. Recommendations on potassium, magnesium and calcium. CMAJ 1999; 160 (Suppl 9):S35–S45.