

Chronická hyperkalemie – diagnóza a léčba

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

KLÍČOVÁ SLOVA: cyklosilikát sodno-zirkoničitý – hyperkalemie – patiromer – polystyrensulfonyl

Úvod

Iontové poruchy obecně patří k obtížným medicínským tématům. Setkávají se s nimi všichni od praktických lékařů až po pracovníky vysoce specializovaných jednotek intenzivní péče. Na rozdíl od například poruch metabolismu glukózy nemají ionty „svůj“ obor. To vede někdy k tomu, že dlouhodobé obtížně řešitelné stavy, často i evidentně iatrogenní, končí přeposíláním pacientů od jednoho specialisty ke druhému, aniž byla stanovena příčina a naplánován kompletní vyšetřovací a léčebný postup. Nefrologie je obvykle na této cestě obligatorní zastávkou.

Poruchy koncentrace draslíku zvyšují morbiditu, mortalitu a náklady na zdravotní péči.^{1,2} Jako nejpriznivější se ukazují hodnoty kalemie 4–4,5 mmol/l,³ změny směrem dolů i nahoru prognózu zhoršují, a křivka má tak tvar J. Nepanuje však úplná shoda v tom, zda kalemie je kauzálním faktorem, nebo markerem.⁴

Chronické hyperkalemii je v poslední době věnována velká pozornost v souvislosti s vývojem nových léků, které absorbují draslík ve střevě a snižují obsah kalia v organismu. V poslední době se proto objevilo několik dobrých přehledových článků,^{5,6} které se tématu věnují podrobně. Přesto není k dispozici ani jednotná definice chronické

hyperkalemie a není shoda ani na klasifikaci (tab. 1). V doporučeních Evropské kardiologické společnosti⁷ nalezneme definici, že chronická nebo rekurentní hyperkalemie je hyperkalemie opakovaně naměřená po dobu jednoho roku. Správně léčený a spolupracující pacient by ovšem neměl tuto definici už z principu splňovat, protože by mělo dojít k (vy)řešení podstatně dříve.

V následujícím textu se z nedostatku místa budu zabývat jenom pacienty nedialyzovanými. Necitované informace vycházejí z výše zmíněných přehledových článků.

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Podle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁶ je vhodné stanovovat koncentraci kalia v plazmě nebo v séru laboratorně. V séru mohou být hodnoty poněkud vyšší (o 0,1–0,7 mmol/l). Přístroje analyzující plnou krev u lůžka se všeobecně nedoporučují pro nedostatečnou přesnost. Podle nedávno publikované studie koncentrace kalia spíše podhodnocují,⁸ ale systematicky. Mohou tedy vyhovovat pro sledování změn u konkrétního pacienta, zejména u akutních stavů.

Diferenciální diagnóza musí vždy vzít v úvahu možnost pseudohyperkalemie. Její příčinou je nejčastěji nedodr-

TAB. 1 Rozdělení hyperkalemie podle European Society of Cardiology a KDIGO

European Society of Cardiology ⁷		KDIGO ⁶	
		Změny na EKG	
		+	–
	Těžká > 6 mmol/l	≥ 6,5	Těžká
Hyperkalemie > 5 mmol/l	Střední 5,5–6 mmol/l	6,0–6,4	Střední
	Lehká > 5–< 5,5 mmol/l	5,0*–5,9	Lehká

* 5,0 nebo horní hranice normálního rozmezí. KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

TAB. 2 Diferenciální diagnóza chronické hyperkalemie (nezahrnuje léky)

1. Zvýšený příjem draslíku

- I Suplementy draslíku
- I Náhražky soli (mĚsto sodíku draslík)
- I Koncentrované ovocné šťávy, doplňky stravy, sušené ovoce

2. Snížená exkrece

- I Snížená glomerulární filtrace (renální selhání)
- I Tubulární poruchy
- I Hypoaldosteronismus

3. Přesun z intracelulární tekutiny

- I Metabolická acidóza
- I Nedostatek inzulinu
- I Rozpad bunĚk – rhabdomyolýza, hemolýza, syndrom rozpadu nádoru, resorpce hematomů
- I Periodická hyperkalemičká paralýza

žení času preanalytické fáze, který by nemĚl přesáhnout 30 minut. Krev by nemĚla být odebírána z dlouho zatažené končetiny (více než jednu minutu) a nesmĚ být hemolytická. Rozpad krevních elementů, zejména blastů u leukemií nebo trombocytů u trombocytemií, mŮže také způsobit hyperkalemii „in vitro“, ale obvykle to není diagnostický problém.

Diferenciální diagnóza skutečné hyperkalemie je osvětlena v **tabulce 2**. V praxi se nejčastĚji setkáváme s hyperkalemií vyvolanou léky nebo u pacientů s chronickým onemocnĚnĚm ledvin (CKD) a renální insuficiencí, ať již jsou dialyzovanĚ, nebo ne. ČastĚjší je hyperkalemie u diabetiků. Zvýšený příjem hraje roli prakticky pouze v kombinaci s nĚjakým dalším mechanismem, za normálních okolností jsou ledviny schopny vyloučit mnohonásobnĚ více draslíku, než je příjem v bĚžné stravĚ.

Často jsou příčinou hyperkalemie léky, které jsou vĚčlenĚny do **tabulky 3**, sestavenĚ podle konsenzu KDIGO.⁶ Mechanismy uvedené v podobné tabulce u kardiologických doporučenĚí jsou v mnohĚm zavádĚjící. VĚtšinou jsou však pacienti lĚčení podobnou medikací normokalemičtĚ. Pozornost je ovšem tĚeba vĚnovat každĚ změnĚ, ať uŮ je to vysazenĚ nĚkterého z dosavadních lĚků, nebo pĚídání nového, interkurentnĚ onemocnĚnĚ či změna diety.

LĚčba

Pro lĚčbu chronické hyperkalemie neexistuje mnoho doporučenĚ založených na dŮkazech. Jestliže se dá prokázat nĚjaká lĚčitelná příčina, pak je její řešení samozĚřejmě na prvním místĚ. Jinak se obvykle doporučujĚ následující opatřĚnĚ:

1. **OmezenĚ přĚjmu draslíku v dietĚ.** U akutnĚ hyperkalemie je nezbytnĚ nutné. Chronicky se toto omezenĚ obtĚžnĚ dodrŮžuje, protože to obvykle znamená sníŮit množství Ěerstvého ovoce a zeleniny, což je v rozporu

s doporučenĚmi zdravĚ výživy i s preferencemi vĚtšiny pacientů. Rostlinná strava navíc pĚispívá k alkalizaci vnitřního prostřĚdí a riziko hyperkalemie tím sniŮuje. Významným zdrojem draslíku jsou i maso a masné výrobky, zejména ošetřené různými aditivy a konzervanty. Na rozdĚl od soli není obsah draslíku na obalech uvádĚn a mŮže se významnĚ lišit od tabulkových hodnot.

V reálnĚm svĚtĚ toto opatřĚnĚ naráží i na další pĚekážky. Zjištění pĚesného množství draslíku v dietĚ je obtĚžné, a přĚjem je navíc intraindividuálnĚ variabilnĚ. Analýza jídelnĚíčku poskytuje jen hrubý odhad. MĚření odpadů kalia do moĚi je zatĚženo velkou chybou. KromĚ toho vĚtšina studií prokázala pĚíznivé účinky zvýšeného množství draslíku v dietĚ na morbiditu a mortalitu, a to i u pacientů s CKD. Seznam studií je uveden v dokumentu KDIGO.⁶

2. **Korekce acidózy.** Acidóza zvyšuje přesun draslíku z bunĚk do extracelulární tekutiny. Nedostatek bikarbonátu kromĚ toho sniŮuje dostupnost kaliových kanálů v distální tubulu a tím sniŮuje vylučování kalia. Korekce acidózy často výraznĚ zlepšĚ kalemií. Vyšší dávky bikarbonátu však mohou být při perorálním přĚjmu na obtĚž zejména u pacientů, kteří již uŮžívají vĚtší množství lĚků. Při podávání tekutin parenterálnĚ se někdy hledĚ pouze na obsah draslíku a nezvažujĚ se další účinky. Bylo popsáno vyšší riziko vzniku hyperka-

TAB. 3 Léky způsobující hyperkalemii (podle ⁶)

1. Porucha aldosteronové regulace

- I Snížená produkce reninu
Betablokátory, nesteroidní antirevmatika
- I Zhoršení regulace renin/aldosteron
Aliskiren, inhibitory ACE, sartany
- I Snížená syntéza aldosteronu
Heparin, ketokonazol
- I Blokáda MR
Spironolakton, eplerenon

2. SníženĚ reabsorpce sodíku v distálním tubulu

- I Blokáda ENaC
Amilorid, trimetoprim, pentamidin, lithium
- I Aktivace NCC
Kalcineurinové inhibitory

3. Translokace z bunĚk

- I Změny transportérů
α-agonisté, betablokátory, digoxin, sukcinylocholin, isofluran, minoxidil, somatostatin
- I Tah rozpouštědla při osmotických zmĚnách
Mannitol

4. ExogennĚ přísun draslíku

- I Vysoký obsah draslíku
IntravenóznĚ penicilin

ACE – angiotenzin konvertující enzym; ENaC – epiteliální sodíkový kanál; MR – mineralokortikoidní receptory; NCC – sodíko-chloridový kotransportér.

lemie po podání fyziologick^ého roztoku než po aplikaci Plasmalyte (který obsahuje kalium), pravd^ěpodobn^ě z d^ůvodu acidifikace vnitřn^ího prostř^{ed}í fyziologick^{ým} roztokem.

3. **Úprava medikace zvyšující kalemii.** Sem patří př^{ed}evším kalium šetrn^ící diuretika, suplementy draslíku a inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronov^ého syst^ému (RAAS). Zde se otevírá i určitý prostor pro prevenci vzniku hyperkalemie. Někdy mají pacienti nastavenou substituci draslíku např. po průjm^{ov}ém onemocn^ěn^í s mineráln^ím rozvratem. Po zvládnut^í akutn^ího stavu je však tře^ba podáván^í kalia včas ukončit.

Jak u inhibitorů RAAS, tak u antagonistů aldosteronu je prokázán velmi příznivý vliv na morbiditu a mortalitu, zejm^ěna u pacientů se srdečn^ím selhán^ím, CKD a diabetem. Obavy z hyperkalemie vedou často k tomu, že pacienti dostávají buď příliš n^ízkou dávku, nebo v^ůb^{ec} tyto léky nemají, čímž jsou ochuzeni o jejich příznivé účinky. Zejm^ěna u lehč^í asymptomatické hyperkalemie je vhodn^ější přidat některý z postupů zvyšujících vylučování kalia. Podrobn^ější postupy uvád^ějí v článku Rosano a spol.⁷

4. **Zvýšení vylučování draslíku.** První a relativně nejsnazší možností je zvýšit vylučování ledvinami. Zvýšení průtoku distáln^ím nefronem je zásadní a pacienti s hojnou diurézou obvykle hyperkalemií netrpí. Tohoto cíle by se dalo dosáhnout i prostým vyšším příjmem tekutin. Pro pacienty se srdečn^ím selhán^ím a většinu pacientů s CKD je to však neschůdn^é. Pokud jde o použití diuretik, při glomerulárn^í filtraci převyšujíc^í 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s) by se primárn^ě měla v chronick^{ých} indikacích používat thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika. Často podáváný furosemid má účinek trvajíc^í zhruba šest hodin. I když se podá ve dvou denních dávkách, nepokryje celý 24hodinový interval. Na noc se z pochopitelných důvodů u ambulantních pacientů podávat nemá. Proto je vhodný u akutních stavů nebo tam, kde je nutn^é rychle snížit nebezpečné hodnoty. Naproti tomu aktivní metabolity spironolaktonu mají dlouhý poločas a jejich účinek př^{et}rvává d^ěle než 24 hodin. Pokud se tedy akutně podaří snížit koncentraci kalia furosemidem u pacienta, který užíval vyšší dávky spironolaktonu, je kontrola nutná ještě několik dnů.

Relativně mén^ě užívanou možností je zvýšení vylučování trávicím traktem. Na našem trhu je zatím k dispozici jen kalcium polystyrensulfonát (calcium resonium, Resical). Resical je hrazen z pojištění u pacientů se selhán^ím ledvin a s akutn^í hyperkalemií. Krom^ě vazby draslíku však u t^ěchto přípravků dochází i k vazb^ě léků. Odstup od podání jiných peroráln^ích léčiv by m^ěl být

tři hodiny, při gastropar^éze až šest hodin. Obavy vzbuzuje rovn^{ěž} toxická nekróza stře^va, která byla popsána jako sice vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek. Riziko hrozí zejm^ěna v kombinaci se sorbitolem, ale vyskytuje se i při samostatn^{ém} podáván^í.

V poslední dob^ě byly vyvinuty nové přípravky, které jsou bezpečn^ější. Jde o patiromer (obchodní název Veltassa) a cyklosilikát sodno-zirkonič^ítý (Lokelma). Veltassa je již v databázi Státn^ího ústavu pro kontrolu léčiv a je vázána na předpis, ale nemá stanovenou úhradu, Lokelma v databázi není. Patiromer musí být podáván s tříhodinovým odstupem od ostatních léčků, podobn^ě jako polystyrensulfonáty. Častým nežádoucím účinkem je hypomagnezemie a hypokalcemie. Cyklosilikát by se m^ěl podávat s dvouhodinovým odstupem od podání léčků, jako jsou např^ík^lad proteázové nebo tyrozinkinázové inhibitory a další, jejichž absorpce závisí na pH žaludku. Ne u všech léčků se však tato informace v dostupné dokumentaci uvádí. Čast^ějším nežádoucím účinkem tohoto přípravku jsou otoky a zácpa. Bylo také popsáno rušivé působení na vyšetření kostn^í denzity, které by mohlo ovlivnit výsledek.⁹

Jsou i další možnosti, které však zůstávají spíše v rovin^ě teorií nebo spekulací. Inhibitory sodíko-glukózo^vého kotransport^éru 2 (SGLT2, glifloziny) způsobují osmotickou diurézu, a mohly by tedy přispívat ke zvýšenému vylučování draslíku. Po jejich užíván^í byla však popsána jak hypokalemie, tak hyperkalemie a účinek u konkrétn^ího pacienta nelze předem odhadnout. Trend je ale spíše k hypokalemií,¹⁰ u některých pacientů by tedy mohly být účinn^é. Vylučování kalia střevem je zvýšeno po užití laxancií i v dávce, která nevyvolává průjem. Přesto m^ůže zvýšení počtu stolic pacienta obtěžovat. Dále je známo, že vylučování draslíku podléhá cirkadiánn^ímu rytmu, maximum je kolem poledne, minimum kolem půlnoci. Nejsou však žádné informace o tom, zda snídán^ě s draslíkem je mén^ě riziková než večeře s draslíkem.

Závěr

Léčba chronické hyperkalemie je obtížná a vyžaduje obvykle ovlivn^ěn^í více mechanismů najednou. Dále jsou nutn^é časté kontroly pacientova stavu, protože jakékoli akutn^í onemocn^ěn^í, zm^ěna stravování nebo zásahy do medikace mohou obtížn^ě získanou rovnováhu znovu vychýlit nežádoucím směrem. Na druhé stran^ě je v^{ždy} nutno zvažovat relativně malé riziko vyplývající z mírn^é hyperkalemie oproti riziku z přeruš^{en}í terapie léky, které mohou výrazn^ě zlepšovat prognózu pacienta, jako jsou inhibitory RAAS nebo antagonist^é mineralokortikoidních receptorů.

LITERATURA

1. Jiménez-Marrero S, Cainzos-Achirica M, Monterde D, et al. Impact on clinical outcomes and health costs of deranged potassium levels in patients with chronic cardiovascular, metabolic, and renal conditions [published online ahead of print, 2020 Jul 18]. *Rev Esp Cardiol* 2020;S1885-S5857(20)30273-5.
2. Betts KA, Woolley JM, Mu F, et al. Postdischarge Health Care Costs and Readmission in Patients With Hyperkalemia-Related Hospitalizations. *Kidney Int Rep* 2020;5:1280-1290.
3. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1535-1542.
4. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum Potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020 Aug 18. doi: 10.1002/ejhf.1987. Online ahead of print.
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
6. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020;97:42-61.
7. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-188.
8. Chothia MY, Kassum P, Zemlin A. A method comparison study of a point-of-care blood gas analyser with a laboratory auto-analyser for the determination of potassium concentrations during hyperkalaemia in patients with kidney disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2020;30:030702.
9. McCarney B, Binkley N, Krueger D. A Newly Recognized DXA Confounder: The Potassium-Binding Medication Sodium Zirconium Cyclosilicate [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Clin Densitom* 2020;S1094-6950(20)30089-5.
10. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther* 2016;7:125-137.