

Jatrogena hiperkalijemija uzrokovana pogrešnim uzimanjem terapije – prikaz slučaja

Iatrogenic Hyperkalemia Caused by Incorrect Medication Intake – a Case Report

Matko Spicijarić^{1, 2*}, Vjekoslav Tomulić^{1, 2}

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Hiperkalijemija je zbog svojih posljedica i pratećeg mortaliteta hitno stanje koje treba što ranije prepoznati i započeti s liječenjem. Ovaj rad ima za cilj prikazati dio dostupne dijagnostike i metode liječenja hiperkalijemije, ali i ukazati na nelogičnosti osiguravajućeg društva koje indirektno mogu dovesti do fatalnih posljedica za bolesnike. **Prikaz slučaja:** Bolesnik prikazan ovim radom pravovremeno je stigao u Objedinjeni hitni bolnički prijam gdje mu je zbog prisutne simptomatologije i nalaza elektrokardiograma postavljena sumnja na hiperkalijemiju. Navedeno je u kratkom vremenu potvrđeno uređajem *point of care* te je započeto liječenje. Incijalno se liječenje sastojalo od odgovarajuće medikamentozne terapije i transkutane elektrostimulacije, a zatim je postavljen privremeni elektrostimulator srca i provedena hitna dijaliza. Kasnije se heteroanamnestički doznalo da je bolesnik zabunom uzimao dvije vrećice kalijeva citrata ujutro i navečer, što je posljedično dovelo do jatrogene hiperkalijemije. Na otpusnom pismu, samo četiri dana pred navedeni događaj, uz preostalu terapiju naveden je nezaštićeni naziv lijeka Kalinora: kalijev citrat / kalijev hidrogenkarbonat 2/2 g 2 eff. i 1 eff. naizmjenično dnevno. Bolesnik je masu efervete protumačio kao propisanu jutarnju i večernju dozu, a liječnik obiteljske medicine prethodno je zamijenio propisanu formulaciju kalijevim citratom koji proizvodi JGL. **Zaključak:** Jatrogena hiperkalijemija jest rijetko stanje, ali kao i brojne druge komplikacije može nastati zbog pogrešnog uzimanja propisane terapije. Kako bi adherentnost bolesnika bila bolja, treba razmotriti uporabu zaštićenih naziva lijekova koji su bolesnicima razumljiviji. Liječnik obiteljske medicine ili ljekarnik svakako moraju propisati i izdati neki od zaštićenih oblika lijeka, stoga se nameće pitanje zašto to nije dopušteno bolničkom liječniku.

Gljučne riječi: aritmija srca; blok srca; hiperkalijemija; pogrešno uzimanje terapije

Abstract. Aim: Hyperkalemia, due to its consequences and accompanying mortality, is an emergency condition that should be recognized and treated as soon as possible. This paper aims to present some of the available diagnostics and treatment methods for hyperkalemia, but also to point out the illogicalities of the insurance fund, which can indirectly lead to fatal consequences for patients. **Case report:** The patient presented in this paper arrived in time at the Integrated Emergency Hospital Admission where, due to the present symptoms and electrocardiogram findings, hyperkalemia was suspected. The above was confirmed in a short time with the “point of care” device and the treatment was started. The initial treatment consisted of appropriate drug therapy and transcutaneous electrostimulation, then a temporary cardiac electrostimulator was placed and emergency dialysis was performed. Later, heteroanamnesis revealed that the patient mistakenly took two bags of potassium citrate in the morning and in the evening, which consequently led to iatrogenic hyperkalemia. On the discharge letter, just four days before the mentioned event, along with the remaining therapy, the generic name of the drug Kalinor was stated: potassium citrate / potassium hydrogen carbonate 2/2 g 2 eff. and 1 eff. alternately daily. The patient interpreted the effervescent mass as the prescribed morning and evening dose, and the general practitioner had previously replaced the prescribed formulation with potassium citrate produced by JGL. **Conclusion:** Iatrogenic hyperkalemia is a rare condition, but like many other complications, it can occur due to the incorrect use of the prescribed therapy. In order to improve patient adherence, the use of brand names of drugs that are more understandable to patients should be considered.

*Dopisni autor:

Matko Spicijarić, dr. med., mag. oec.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Ulica Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: matko.spicijaric@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

A general practitioner or a pharmacist must certainly choose a brand medicine when prescribing and dispensing, and the question arises as to why this is not allowed for a hospital doctor.

Keywords: Arrhythmias, Cardiac; Heart Block; Hyperkalemia; Medication Errors

UVOD

Kalij, kao jedan od najvažnijih elektrolita u ljudskom organizmu, utječe na brojne patofiziološke procese. Stoga je od iznimne važnosti da homeostatski mehanizmi održavaju njegovu vrijednost u plazmi između 3,5 i 5 mmol/L¹. Cjelokupan dnevni unos kalija putem hrane se u zdravih pojedinaca regulira ekskrecijom. Oko 90 % kalija biva odstranjeno putem urina, a 10 % putem stolice. Kada vrijednosti kalija u plazmi prijeđu 5,5 mmol/L, nastaje hiperkalijemija, a ona postaje značajna ako su vrijednosti veće od 6 mmol/L. Porastom razine kalija značajno raste i rizik nastanka komplikacija raznih organskih sustava, a u konačnici i mortaliteta. Povećan rizik mortaliteta s razlogom svrstava hiperkalijemiju među hitna stanja, prije svega zbog razvoja slabosti mišića ili paralize, poremećaja provodnog sustava srca i razvoja raznih oblika aritmija². Navedene tegobe najčešće se javljaju kada je vrijednost kalija dulje vremena viša od 7 mmol/L, a kod akutnih stanja promjene su moguće i pri nižim vrijednostima. Kao najčešći uzroci hiperkalijemije navod se reducirana sekrecija putem urinarnog sustava zbog akutne ili kronične bubrežne bolesti te poremećaji uzrokovani lijekovima. Kao rjeđi uzrok navodi se pretjeran unos kalija, pretežito u bolesnika s određenim priliježućim bolestima.

U cilju reduciranja troškova zdravstvenog sustava, unazad tri godine izdan je naputak ministra zdravstva kojim su bolnički liječnici primorani navoditi nezaštićena imena lijekova prilikom pisanja otpusnih pisama. Nezaštićeno ime lijeka često je nepoznato bolesniku te njegovo korištenje umjesto poznatog zaštićenog naziva može dovesti do pogrešnog uzimanja terapije i ozbiljnih posljedica po zdravlje bolesnika.

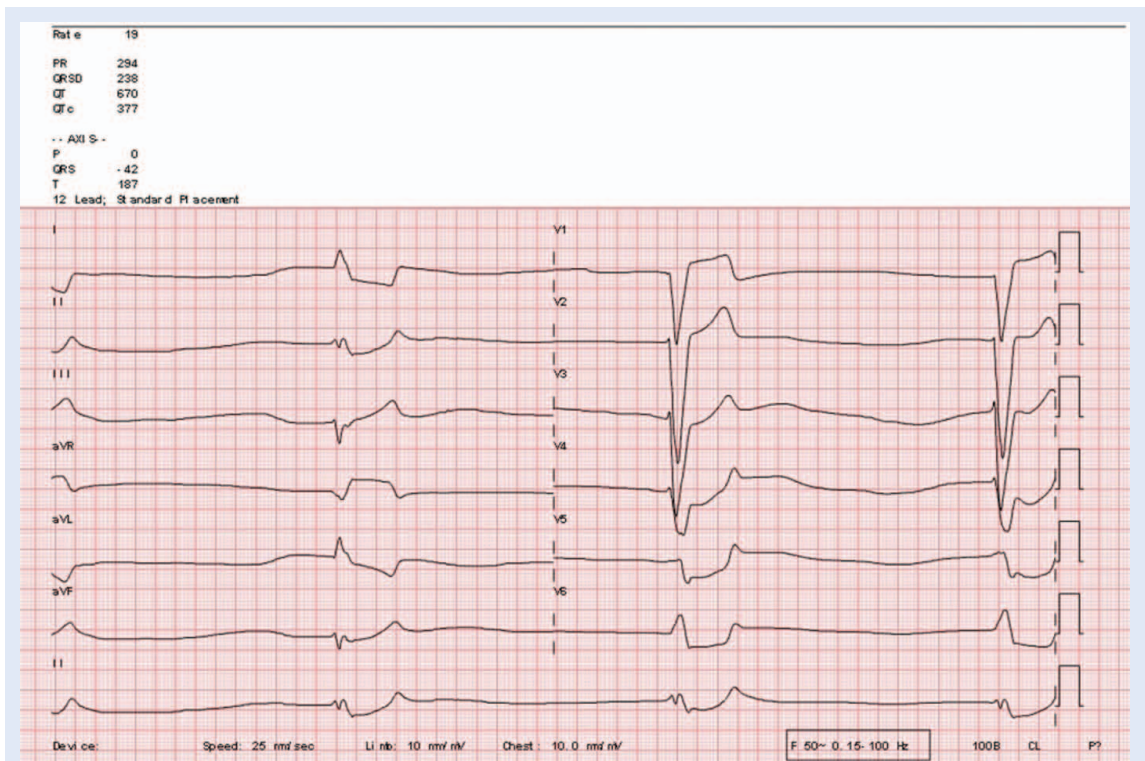
PRIKAZ SLUČAJA

U lipnju 2021. godine u Objedinjeni hitni bolnički prijam (OHBP) dovezen je 67-godišnji bolesnik lo-

šeg općeg stanja, somnolentan, još uvijek održanog krvnog tlaka, no frekvencije srca od oko 15 otkucaja u minuti. Prema navodu liječnika izvanbolničke hitne medicinske pomoći bolesnik se žalio na mučninu koja se javila toga dana, a neposredno pred dolazak u OHBP počeo se preznovati. Žurno je učinjen elektrokardiogram kojim su prikazani široki bizarni QRS kompleksi frekvencije oko 19/min, bez jasno vidljivih P-valova (Slika 1). Postavljene su vanjske elektrode defibrilatora te

Povećan rizik mortaliteta s razlogom svrstava hiperkalijemiju među hitna stanja, prije svega zbog razvoja slabosti mišića ili paralize, poremećaja provodnog sustava srca i razvoja raznih oblika aritmija. Navedene tegobe najčešće se javljaju kada je vrijednost kalija dulje vremena viša od 7 mmol/L, a kod akutnih stanja promjene su moguće i pri nižim vrijednostima.

je započeta transkutana elektrostimulacija frekvencijom 60/min, jačinom stimulacije od 70 mA u cilju povećanja minutnog volumena. S obzirom na učinjen elektrokardiografski zapis postavi se sumnja na hiperkalijemiju te se uzorkuje arterijska krv za brzo dostupan uređaj *point of care testing* (POCT) i venska krv za hitne laboratorijske nalaze krvne slike i biokemije. POCT uređajem vrlo je brzo potvrđena sumnja na hiperkalijemiju te je zabilježena vrijednost kalija u plazmi od 7,5 mmol/L. Odmah je započeta parenteralna terapija kalcij-glukonatom i brzodjelujućim inzulinom. Usprkos terapiji, kliničko stanje bolesnika nije se popravilo niti su elektrokardiografskim zapisom evidentirane naznake oporavka provodnje. Također, transkutanom elektrostimulacijom i povećanjem jakosti struje nije se postigao odgovarajući odgovor i frekvencija rada srca te se pristupilo hitnom postavljanju privremenog elektrostimulatora. Putem desnostranog transvenskog femoralnog pristupa postavljena je elektroda u područje vrška desne klijetke, a uređaj je programiran u VVI način rada, frekvencije 90/min i jakosti 7 mA. U međuvremenu su pristigli ranije uzorkovani laboratorijski nalazi u kojima su prikazane povišene vrijednosti uree (14,9 mmol/L) i kreatinina (206 mmol/L), no vrijednost kalija nije bilo moguće utvrditi zbog hemolize. Zahvaljujući ranije postav-



Slika 1. Elektrokardiografski zapis bolesnika nakon dolaska u OHBP

ljenom dijalitičkom kateteru u desnoj unutarnjoj jugularnoj veni, učinjeno je i hitno dijalitičko liječenje u trajanju od tri i pol sata i ukupna ultrafiltracija od 2000 mL. Kontrolni kalij nakon učinjene hemodijalize iznosio je 4,6 mmol/L te je vrlo brzo došlo i do oporavka srčane provodnje te povratka od ranije prisutne fibrilacije atrijske s apsolutnom aritmijom.

Nakon stabilizacije kliničkog stanja bolesnika krenulo se u detaljniju analizu potencijalnih uzroka hiperkalijemije. Radilo se o bolesniku koji je samo četiri dana pred navedeni prijam bio otpušten s Klinike za bolesti srca i krvnih žila. Prethodno je mjesec dana liječen zbog prve manifestacije zatajivanja srca, i to u kliničkoj slici anasarke. Postavljena je sumnja na ishemijsku bolest srca kao uzrok zatajivanja srca, a evidentirana je i fibrilacija atrijske, blok lijeve grane i lezija jetre. Ultrazvučno je prikazana značajno snižena istisna frakcija lijeve klijetke, uz globalnu hipokontraktilnost. Usprkos visokim dozama parenteralne diuretske terapije i adekvatnoj diurezi nije se postigla regresija periferne kongestije. Zbog navedenog je započeto liječenje intermitentnom sporom ultrafiltracijom (SUF) kojom se u devet postupaka po-

stigla značajna regresija periferne kongestije i poboljšanje općeg stanja bolesnika uz evakuaciju oko 25 litara tekućine. Ciljana vrijednost ultrafiltracije bila je oko 500 mL/h, a trajanje između dva i četiri sata po postupku. Bolesnik je otpušten uz sljedeću terapiju: pantoprazol 40 mg, bisoprolol 10 mg, eplerenon 25 mg, amiodaron 200 mg, rivaroksaban 20 mg, sakubitril/valsartan 49/51 mg 2 x 1 tbl., furosemid 500 mg, kalijev citrat / kalijev hidrogenkarbonat 2/2 g 2 eff. i 1 eff. naizmjenično dnevno, atorvastatin 20 mg i sulfasalazin 500 mg 2 x 1 tbl. te preporuke: neslana dijeta, dovoljan unos tekućine i praćenje tjelesne mase. Kontrolni pregled radi razmatranja nastavka liječenja ultrafiltracijom i pokušaja elektrokardioverzije fibrilacije atrijske trebao je biti već peti dan nakon otpustua, no bolesnik se javio u OHBP prije tog roka. Anamnestički, tvrdio je da terapiju uzima isključivo kako je napisano u otpusnom pismu, no heteroanamnestički od supruge se doznalo da je zabunom uzimao kalijev citrat u obliku praška za oralnu otopinu dvije vrećice ujutro i dvije vrećice navečer, umjesto propisanog Kalinora (kalijev citrat / kalijev hidrogenkarbonat 2/2 g) 2 eff. i 1 eff. naizmjenično svakoga dana. Budući

da eferveta i vrećica sadrže 40 mmol kalijevih iona, dnevna doza od 160 mmol tijekom četiri dana posljedično je dovela do po život opasne jatrogene hiperkalijemije. Ne smije se zanemariti utjecaj preostalih lijekova na vrijednost kalija, te je iz tog razloga važno napomenuti da je pred prvi otpust svakodnevno kontrolirana vrijednost kalija i po tome određena doza nadoknade u kućnim uvjetima.

RASPRAVA

Budući da je hiperkalijemija po život opasno stanje, vrlo je važno u što kraćem vremenu započeti s adekvatnim liječenjem, bilo da se radi o medikamentoznoj terapiji, hemodijalizi ili elektrostimulaciji. Prije započinjanja liječenja potrebno je čim prije utvrditi da je riječ o hiperkalijemiji. Uz simptome slabosti mišića ili paralize, kao jednostavan i dostupan alat u svakom hitnom traktu nameće se elektrokardiogram, odnosno elektrokardiografski zapis. Visoka koncentracija kalija u ekstracelularnoj tekućini značajno utječe na srčani mišić produljujući razdoblje depolarizacije membrane, usporavajući provođenje impulsa te skraćujući vrijeme repolarizacije³. Navedeno dovodi do vidljivih promjena u EKG-u kao što su prolongacija PR intervala, izravnavanje ili odsustvo P-vala, proširivanje QRS kompleksa i obrazac sinusoidnog vala⁴. Također, kao vrlo koristan pokazao se i POCT uređaj uz pomoć kojeg možemo za nekoliko desetaka sekundi utvrditi acidobazni status, vrijednosti pojedinih plinova i elektrolita te hemoglobina.

Na temelju opisanog prikaza slučaja postavlja se pitanje zbog čega je uopće došlo do razvoja hiperkalijemije, tog po život opasnog stanja. U otpusnom pismu pod preporučenom terapijom navodi se nadoknada kalijem i to kalijev citrat / kalijev hidrogenkarbonat 2/2 g 2 eff. i 1 eff. najmanje dnevno. Budući da bolesnik i njegovi bližnji nisu medicinske struke, pojam efervete ili skraćeno eff. vjerojatno im nije bio poznat. Iz tog razloga su dozu lijeka od 2/2 g protumačili kao 2 eff. ujutro i 2 eff. navečer. Od liječnika obiteljske medicine preporučeni Kalinor zamijenjen je kalijevim citratom JGL-a koji je bolesnik uzimao na spomenuti način, dvije vrećice ujutro i dvije navečer. Da je u otpusnom pismu naveden zaštićen naziv lijeka koji je zapravo jedini dostupan oblik

navedenog lijeka na osnovnoj listi, vrlo vjerojatno do navedenih komplikacija ne bi ni došlo. Zbog velikog pritiska na primarnu zdravstvenu zaštitu, liječnici obiteljske medicine često ne stignu bolesniku objasniti na koji će način uzimati svaki od preporučenih lijekova, zato je od velike važnosti da su preporuke otpusnog pisma jasno napisane i da sadrže nazive lijekova s kojima je bolesnik od ranije upoznat.

Zahvaljujući heteroanamnestičkim podacima, kao uzrok hiperkalijemije utvrđeno je pogrešno tumačenje preporuka s otpusnog pisma, a u vezi suplementacije kalija. Stoga je od velike važnosti da su preporuke otpusnog pisma jasno napisane i da sadrže nazive lijekova s kojima je bolesnik od ranije upoznat.

Naputkom Ministarstva zdravstva ugovorenim zdravstvenim ustanovama od 19. studenog 2020. traži se da liječnici specijalisti prilikom otpusta bolesnika s bolničkog liječenja na otpusnom pismu propisuju lijekove pod nezaštićenim (generičkim) imenom. Navedeno se traži kako bi liječnici primarne zdravstvene zaštite mogli nastaviti ambulantno liječenje bolesnika lijekovima uvrštenim na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), a u cilju razmatranja financijskog aspekta propisanog lijeka. HZZO u svom Vodiču za kontrolu ugovornih obveza bolničkih zdravstvenih ustanova jasno navodi kako će kontrolirati preporučuju li liječnici specijalisti i ostali zaposlenici zdravstvene ustanove lijekove prema njihovim generičkim imenima⁵. Da paradoks bude veći, poduzeće Desma GmbH jedini je nositelj odobrenja lijeka pod nezaštićenim imenom kalijev citrat / kalijev hidrogenkarbonat te ga plasira na tržište pod nazivom Kalinor⁶. Njegova je cijena 3,98 eura za pakiranje od 15 šumećih tableta. Za potencijalni zamjenski lijek nezaštićenog naziva kalijev citrat jedini nositelj odobrenja je Jadran – Galenski Laboratorij d. d., a njegova je cijena 3,58 eura za pakiranje od 15 vrećica s praškom za oralnu otopinu. Budući da oba lijeka imaju tek jednog nositelja odobrenja, nužnost pisanja generičkog naziva u cilju postizanja određenih ušteda i izbjegavanja pogodovanja još je upitnija.

ZAKLJUČAK

Novonastala hiperkalijemija je po život opasno stanje koje zahtijeva hitnu dijagnostiku i što raniji početak liječenja. Kao izvrsni alati u brzom dijagnosticiranju, uz anamnezu, mogu poslužiti EKG i POCT uređaji. Budući da prikazani bolesnik nije adekvatno odgovorio na ordiniranu terapiju, postavljen je privremeni elektrostimulator srca i provedena je hitna hemodijaliza. Nakon učinjenog bilježi se značajan pad kalija te potpun oporavak provodnog sustava srca. Zahvaljujući heteroanamnestičkim podacima, kao uzrok hiperkalemije utvrđeno je pogrešno tumačenje preporuka s otpusnog pisma, a u vezi suplementacije kalija. Pogrešno tumačenje preporučenog uzimanja lijeka vjerojatno se moglo izbjeći da su nazivi lijekova bili pisani bolesniku razumljivim zaštićenim imenima, bez nepotrebne mase efervete. Većina drugih lijekova dostupnih na listama HZZO-a ima više nositelja odobrenja za plasiranje na tržište te je zbog njihove razlike u cijeni razumnije tražiti pisanje generičkih naziva lijekova. Iako, nakon otpusta bolesnika iz bolnice netko svakako mora donijeti odluku čiji će lijek uzimati, bilo da se radi

o liječniku obiteljske medicine ili ljekarniku. Stoga se s razlogom nameće pitanje zašto bolnički liječnik ne piše zaštićene nazive lijekova, prije svega u cilju zaštite zdravlja bolesnika i pravilnog uzimanja terapije.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D JJ. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st Edition. New York: McGraw Hill; 2022.
2. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3155–3165.
3. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
4. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2000; 18:721–9.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZZO Vodič za kontrolu ugovornih obveza bolničkih zdravstvenih ustanova, c2021-2024 [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://hzzo.hr/wp-content/uploads/2019/12/VODI%C4%8C-ZA-KONTROLU-ugovornih-obveza-bolni%C4%8Dkih-zdravstvenih-ustanova.pdf>.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Osnovna lista lijekova, c2021-2024 [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>.