

©Borgis

*Andrzej Beręsewicz

Hypokalemia, aktywacja neurohormonalna i ryzyko groźnych arytmii

Hypokalemia, neurohormonal activation and arrhythmogenesis

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz

Słowa kluczowe

zaburzenia rytmu serca, hypokalemia, choroba sercowo-naczyniowa

Key words

cardiac arrhythmias, hypokalemia, cardiovascular disease

Adres/address:

*Andrzej Beręsewicz
Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48 (22) 569-38-41
aberesew@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Hypokalemia, definiowana jako poziom K^+ w surowicy poniżej 3,5 mM, jest częstym zaburzeniem elektrolitowym u pacjentów kardiologicznych. Hypokalemia jest czynnikiem ryzyka groźnych arytmii i nagłego zgonu sercowego a w badaniach potencjałów komórkowych wykazano, że skutkuje zmianami czynności elektrycznej serca, które powszechnie uznawane są za arytmogenne. Głównymi strażnikami ogólnoustrojowej homeostazy potasowej oraz stałości poziomu jonów K^+ we krwi są: aldosteron – stymulujący nerkowe wydalanie K^+ , oraz insulina i katecholaminy – aktywujące błonową ATP-azę sodowo potasową, dokomórkowy transport K^+ i wewnątrzkomórkową akumulację potasu. Patologie a także terapie, którym towarzyszą zmiany poziomów i/lub aktywności tych trzech substancji czynnych mogą skutkować zaburzeniami homeostazy K^+ a następnie groźnymi arytmiami. Obok zaburzeń stricte endokrynologicznych, dotyczy to różnych chorób układu sercowo-naczyniowego. Przyczyną hypokalemii jest najczęściej leczenie lekami moczopędnymi i agonistami receptorów adrenergicznych β_2 i/lub, częsta w chorobach układu sercowo-naczyniowego, aktywacja układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron. Obecny artykuł opisuje zaburzenia homeostazy potasowej towarzyszące chorobom kardiologicznym oraz potencjalne mechanizmy elektrofizjologiczne arytmii towarzyszących hypokalemii.

Summary

Main regulators of potassium body homeostasis and, in particular, of serum K^+ concentration, include: aldosteron, which stimulates renal K^+ excretion, and catecholamines and insulin, which, via the membrane Na^+/K^+ ATP-ase activation, mediate intracellular K^+ transport and cellular potassium accumulation. Various pathologies and therapies that are associated with altered level and/or activity of these three mediators are known to result in disturbed potassium homeostasis. This is true for genuine endocrinologic disorders as well as for cardiovascular disease. Hypokalemia, defined as serum K^+ concentration < 3.5 mM, is a common biochemical finding in cardiac patients recognized as an independent risk-factor of severe cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Most often mechanisms of hypokalemia include diuretic therapy, therapy with agonists of adrenergic β_2 receptors, and frequent in cardiovascular disease, sympathetic activation and activation of the rennin-angiotensin-aldosterone system. Present article reviews the mechanisms of potassium body homeostasis as well as potential electrophysiological mechanisms underlying hypokalemia-induced arrhythmogenesis.

WSTĘP

Nagły zgon sercowy (NZS), definiowany jako „naturalny zgon spowodowany niespodziewanym zatrzymaniem krążenia i występujący w ciągu 1 godziny od pojawienia się objawów choroby lub w czasie snu”, jest problemem o skali epidemicznej (~10% rocznej śmiertelności, 1 zgon/1000 osobników populacji generalnej rocznie, w Polsce ~50 tys. NZS rocznie) (1-3). Przyczyną NZS są głównie groźne zaburzenia rytmu, takie jak częstoskurcz komorowy i migotanie komór (2, 4-7). Dlatego identyfikacja mechanizmów powstawania i opara-

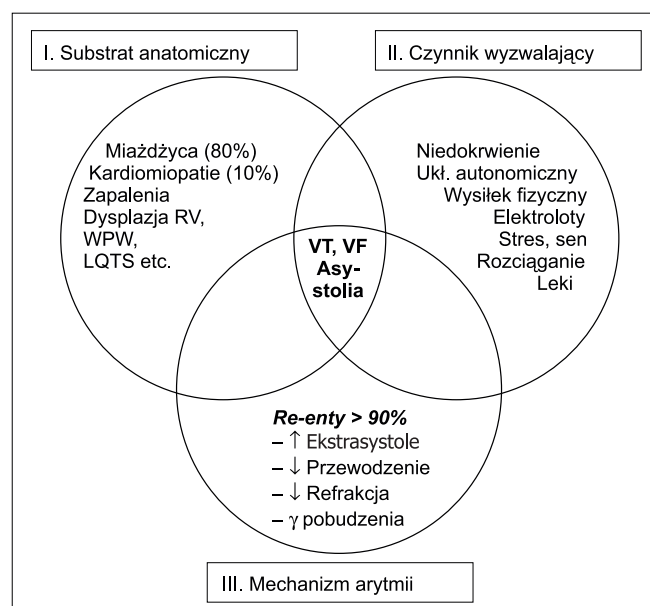
owanie metod prewencji tych arytmii jest ważnym wyzwaniem dla współczesnej kardiologii.

NZS może być traktowany jako „wypadek” elektrofizjologiczny, którego zaistnienie wymaga „zbiegu następujących trzech okoliczności”: (a) obecności substratu – w postaci organicznej choroby serca skutkującej zmianami anatomicznymi, takimi jak blaszki miażdżycowe, blizny, zwłóknienie miokardium, przebudowa elektryczna miokardium itp., (b) obecności czynnika wyzwalającego – w postaci zmian środowiska życiowego miocytów i/lub komórek układu His-Purkinje

(niedokrwienie/reperfuzja, zaburzenia elektrolitowe z hypokalemią na czele, aktywacja współczulna sama i/lub skutkująca hypokalemią itp.) wywołujących potencjalnie arytmogenne zaburzenia czynności elektrycznej komórek sercowych, oraz (c) specjalnej konstelacji zmian elektrofizjologicznych potrzebnych do wystąpienia mechanizmu pobudzenia krążącego (*re-entry*) stanowiącego podstawę > 90% groźnych arytmii takich jak częstoskurcz komorowy i migotanie komór (ryc. 1). Za słusznością tego trójskładnikowego modelu NZS przemawiają dwa fakty. Po pierwsze, powszechnie występujące komorowe pobudzenia dodatkowe (PVC) i nieutralny częstoskurcz komorowy (NSVT) pozostają bez wpływu na ryzyko występowania NZS w populacji osób zdrowych, a są predykatorem występowania NZS wśród osób z organicznymi chorobami serca (2). Podobnie Farmingham Heart Study wykazało, że hypokalemia nie ma wpływu na rokowanie u osób zdrowych (8). Jest natomiast niezależnym czynnikiem ryzyka występowania arytmii u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (9, 10). Tematem obecnego przeglądu literatury jest hypokalemia, o której wiadomo, że jest bardzo częstym zaburzeniem elektrolitowym w chorobach sercowo-naczyniowych związanym z zaburzeniami neurohormonalnymi towarzyszącymi tym chorobom oraz że jest czynnikiem ryzyka groźnych arytmii, ale również czynnikiem skutkującym proarytmicznymi komórkowymi zmianami elektrofizjologicznymi.

HYPOKALEMIA – SKALA PROBLEMU

Hypokalemia, definiowana jako poziom K^+ w surowicy poniżej 3,5 mM, jest częstym zaburzeniem elek-



Ryc. 1. Trójskładnikowy model mechanizmu nagłego zgonu sercowego (NZS). Warunkiem wystąpienia groźnych arytmii, takich jak częstoskurcz komorowy (VT) i migotanie komór (VF), będących najczęstszymi przyczynami NZS, jest koincydencja organicznej choroby serca (substrat anatomiczny), zaburzeń środowiska komórek sercowych (czynnik wyzwalający) oraz zmian elektrofizjologicznych warunkujących wystąpienie mechanizmu pobudzenia krążącego (*re-entry*).

troliwym. Dla przykładu, jej obecność obserwowano u ~20% pacjentów przebywających aktualnie w szpitalu (11), u 10-40% osób leczonych lekami moczopędnymi niezatrzymującymi potasu, zwłaszcza lekami tiazydowymi (9) oraz u 7-17% pacjentów z różnymi postaciami choroby sercowo-naczyniowej (tab. 1) (9).

Tabela 1. Występowanie hypokalemii w chorobie sercowo-naczyniowej.

Rozpoznanie	Liczba pacjentów	Pacjenci z hypokalemią	Referencja
Nadciśnienie tętnicze	2102	151 (7%)	(12)
	3156	225 (7,1%) (leczeni diuretyk. [12,9%])	
Niewydolność serca	3313	431 (13%)	(14)
	6845	1189 (17%)*	(15)
Ostry zawał serca	1074	122 (11%)	(16)
	1011	131 (13%)	(17)
	517	41 (8%)	(18)
Resuscytacja po zatrzymaniu krążenia poza szpitalem	132	54 (41%)	(19)

*W oznaczonym badaniu hypokalemię definiowano jako K^+ w surowicy < 4,0 mM, a w pozostałych jako K^+ < 3,5 mM.

Najczęstsze przyczyny hypokalemii w kardiologii to: (a) leczenie diuretykami niezatrzymującymi potasu, (b) aktywacja endogennego układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz (c) aktywacja układu współczulnego (9-13). W rzeczywistości czynniki te najczęściej współistnieją u pacjentów kardiologicznych, więc ich efekty mogą się nawzajem wzmacniać (tab. 2).

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny hypokalemii u pacjentów kardiologicznych.

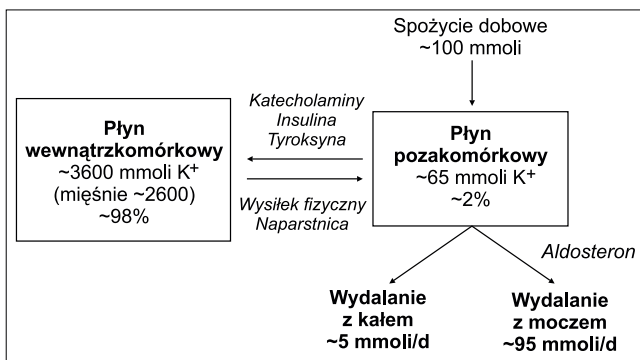
I. Ustrojowa utrata K^+
<ul style="list-style-type: none"> - Diuretyki niezatrzymujące K^+ i wtórny hiperaldosteronizm - Przewlekła aktywacja układu RAA (aldosteron) - Wymioty, biegunka, nadmierne pocenie i wtórny hiperaldosteronizm - Mała podaż K^+ i Mg^{2+} w diecie, niedożywienie - Alkalozia
II. Aktywacja pompy Na^+/K^+ i przemieszczenie K^+ do mięśni
<ul style="list-style-type: none"> - Aktywacja współczulna (zawał, niewydolność serca, uraz, sepsa, pheochromocytoma, nadciśnienie, bezdech nocny, diuretyki) - Katecholaminy - Agoniści β_2-receptorów (leczenie astmy, doping w sporcie) - Metyloksantyny (kofeina, teofilina, coca-cola) - Hyperinsulinemia

USTROJOWA HOMEOSTAZ JONÓW K^+

Potas bierze udział w regulacji objętości komórek, regulacji pH komórkowego, a także regulacji aktywności różnych enzymów, w tym ATP-azy sodowo-potasowej (pompy Na^+/K^+). Aktywność pompy Na^+/K^+ i duży przezbłonowy gradient K^+ (wnętrze ~140 mM, zewnątrz 3,5-5,0 mM) decydują o potencjale spoczynkowym komórek, a w przypadku tkanek pobudliwych (tkanka nerwowa, mięśnie, serce) także o ich pobudliwości i przewodzeniu impulsów elektrycznych. Każde zaburzenie przezbłonowego gradientu K^+ , czy to poprzez zmianę ze-

wnątrzkomórkowego stężenia K^+ , czy komórkowej zawartości K^+ może skutkować zaburzeniami czynności tych tkanek. Dodatkowo, na drodze nieznanego mechanizmu hypokalemia jest czynnikiem indukującym naczyniowy stres oksydacyjny, a wzrost poziomu K^+ we krwi zmniejsza naczyniową produkcję wolnych rodników (14).

Sód jest jodem głównie pozakomórkowym, a K^+ wewnątrzkomórkowym. Około 98% ustrojowych zasobów K^+ (~3600 mmoli) znajduje się w komórkach, w tym, ze względu na ich dużą masę, głównie w mięśniach szkieletowych (2600 mmoli), a jedynie 2% w płynie zewnątrzkomórkowym (~65 mmoli) (ryc. 2) (12-14). Fakt, że pula zewnątrzkomórkowego K^+ jest bardzo mała (~2% całości), sprawia, że pomiary zawartości K^+ we krwi bardzo słabo informują o komórkowej zawartości K^+ . Generalnie przyjmuje się, że obniżenie stężenia potasu w surowicy o kolejne 0,3 mM oznacza zubożenie ustrojowych zasobów K^+ o kolejne ~100 mmoli/l. Stąd stężenie K^+ w surowicy ~3 mM oznaczałoby deficyt ustrojowy K^+ wynoszący ~200 mmoli/l (12).



Ryc. 2. Ustrojowa homeostaza K^+ . W płynie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym znajduje się odpowiednio ~98% i ~2% ustrojowego K^+ . Poziom zewnątrzkomórkowego K^+ jest wypadkową: (a) wchłaniania z przewodu pokarmowego K^+ dostarczanego z dietą, (b) eliminacji K^+ z moczem i w mniejszym stopniu ze stolcem oraz (c) przemieszczania się K^+ między przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową. Głównymi regulatorami homeostazy K^+ są: aldosteron, insulina i katecholaminy.

Pula zewnątrzkomórkowa K^+ podlega stałej intensywnej wymianie i jest ściśle regulowana. W życiu codziennym głównymi czynnikami zakłócającymi homeostazę K^+ są dieta (dzienna pokarmowa podaż K^+ wynosi ~100 mmoli/l, a zawartość K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym to jedynie 65 mmoli/l) (ryc. 2) oraz wysiłek fizyczny. Komórki mięśni szkieletowych charakteryzują się dużą ekspresją kanałów potasowych, przez które K^+ wypływa w czasie skurczu, a także dużą ekspresją pompy Na^+/K^+ , która transportuje K^+ z powrotem do komórek. Ze względu na dysproporcje w wielkości puli K^+ , niewielkie zmiany w puli wewnątrzkomórkowego K^+ skutkują ogromnymi zmianami stężenia K^+ w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Dla przykładu, w czasie maksymalnego wysiłku mięśnie tracą ~40 mmoli/min K^+ , co oznacza, że stężenie K^+ we krwi może się w tym czasie prawie podwoić. Z drugiej strony, obliczenia wskazują, że maksymalna aktywacja

pompy Na^+/K^+ obecnej w mięśniach całego ciała mogłaby teoretycznie skutkować dokońcowym transportem ~130 mmoli/min K^+ , co w ciągu ~30 sekund zredukowałoby poziom K^+ we krwi do zera (13).

Głównymi strażnikami stałości poziomu K^+ we krwi i ogólnie homeostazy potasowej są: aldosteron – stymulujący nerkowe wydalanie K^+ , oraz insulina i katecholaminy – aktywujące dokońcowy transport K^+ i jego wewnątrzkomórkową akumulację (ryc. 2) (11-13). Patologie, a także terapie, którym towarzyszą zmiany poziomów i/lub aktywności tych trzech substancji czynnych, mogą skutkować zaburzeniami homeostazy K^+ . Dotyczy to różnych chorób endokrynologicznych (12), ale także kardiologicznych (tab. 2).

Na poposiłkową regulację homeostazy K^+ składają się trzy elementy: (a) K^+ w pokarmie na drodze sygnalizacji przewod pokarmowy-nerka skutkuje zwiększonym wydalaniem K^+ przez nerki. Mechanizm tej sygnalizacji jest niejasny, ale wyprzedza ona w czasie poposiłkowy wzrost poziomu K^+ i aldosteronu we krwi (15); (b) poposiłkowy wzrost poziomu K^+ we krwi stymuluje produkcję aldosteronu, który aktywuje nerkowe wydalanie K^+ , oraz (c) poposiłkowy wzrost poziomu K^+ we krwi stymuluje produkcję insuliny, która aktywuje komórkową sekwestrację K^+ . Istnieje sprzężenie zwrotne między poziomem K^+ we krwi i wydzieleniem aldosteronu i insuliny, hiperkalemia wydzielenie to aktywuje, a hypokalemia je hamuje (11-13).

Aldosteron uczestniczy w bieżącej regulacji homeostazy K^+ , ale w różnych stanach patologicznych może być przyczyną dysregulacji tej homeostazy. Dla przykładu, główną przyczyną utraty K^+ i hypokalemii u pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi i pętlowymi jest, wtórne do poddiuretykowej utraty Na^+ i hipowolemii, zwiększone uwalnianie reniny, aktywacja układu RAA i stymulowana przez aldosteron nerkowa utrata K^+ (16). Zgodnie z tym mechanizmem, inhibitory receptora aldosteronowego skutecznie redukują częstość poddiuretykowej hypokalemii, a także występowanie arytmii komorowych i NZS u pacjentów leczonych diuretykami. Natomiast zwykła suplementacja K^+ nie miała takiego efektu (9, 16). Podobnie, spowodowana hipowolemią aktywacja układu RAA i wtórny hiperaldosteronizm jest ważną częścią mechanizmu hypokalemii towarzyszącej intensywnym wymiotom i biegunkom (12). Obok hipowolemii (hipotonii), innymi ważnymi czynnikami pobudzającymi wydzielenie reniny i aktywność całego układu RAA są hiponatremia i aktywacja współczulna (poprzez aktywację receptorów β -adrenergicznych) (17, 20). Z drugiej strony angiotensyna II i aldosteron, działając na różnych poziomach, skutkują zwiększoną aktywacją współczulną (17-19). Na udział układów RAA i układu współczulnego w dysregulacji homeostazy K^+ u pacjentów kardiologicznych wskazuje fakt, że leki blokujące aktywność układu RAA oraz β -blokerzy zwiększają stężenie K^+ w surowicy (10, 12, 13) lub zapobiegają hypokalemii, ostremu niedokrwieniu i zawałowi serca (9).

Posiłki zawierające K^+ zwykle zawierają także węglowodany i oba te czynniki aktywują wydzielanie insuliny, która zapobiega nadmiernemu wzrostowi stężenia K^+ i glukozy we krwi poprzez stymulację dokomórkowego transportu tych substancji, głównie w mięśniach szkieletowych i wątrobie (14). Natomiast posiłki węglowodanowe ubogie w K^+ skutkują indukowanymi insuliną spadkami poziomów K^+ . Insulina działa na metabolizm glukozy w ten sposób, że stymuluje przemieszczanie się transporterów glukozy (GLUT4) z pęcherzyków podbłonowych na powierzchnię błony komórkowej komórek wrażliwych na insulinę. Podobnie w przypadku transportu K^+ , insulina zwiększa przemieszczanie się ATP-azy sodowo-potasowej (pompy Na^+/K^+) magazynowanej w pęcherzykach podbłonowych na powierzchnię błony komórkowej. Przewlekły niedobór K^+ skutkuje zmniejszeniem ekspresji pompy Na^+/K^+ i netto uwalnianiem komórkowego K^+ do przestrzeni pozakomórkowej, co częściowo zapobiega hypokalemii. Zwiększone netto uwalnianie komórkowego K^+ ma również miejsce w przypadku blokowania pompy Na^+/K^+ przy pomocy glikozydów naparstnicy. Ekspresję pompy Na^+/K^+ w mięśniach szkieletowych zwiększa trening fizyczny (12, 13). Mała podaż K^+ w diecie skutkuje, na drodze nieznanego mechanizmu, insulinoopornością, co, przynajmniej teoretycznie, zapobiega drastycznym spadkom poziomu K^+ we krwi po posiłkach węglowodanowych ubogich w K^+ (14). Wykazano, że infuzja insuliny obniża, w sposób zależny od dawki, stężenie K^+ w surowicy (21). Stanom klinicznym, które idą w parze z insulinoopornością, zwykle towarzyszy hiperinsulinemia, która, teoretycznie, powinna skutkować dysregulacją homeostazy K^+ . Problem jest słabo zbadany. Istnieją badania sugerujące, że w otyłości i u osób z cukrzycą działanie insuliny na tkankową akumulację K^+ jest osłabione (22, 23). Może to sugerować, że w tych stanach insulinooporność dotyczy zarówno metabolizmu glukozy, jak i metabolizmu K^+ .

Ważnym czynnikiem zaburzającym homeostazę K^+ jest wysiłek fizyczny. Skurczom mięśni szkieletowych towarzyszy ucieczka z nich K^+ poprzez aktywowane błonowe kanały potasowe. W efekcie, w otoczeniu pracujących mięśni rośnie stężenie K^+ , co skutkuje ich depolaryzacją, utratą pobudliwości i uczuciem ich zmęczenia (ang. *fatigue*) (12, 13). Równocześnie K^+ dyfunduje do ogólnego krążenia, gdzie jego stężenie rośnie. Wykazano, że już po 1 min. intensywnego biegu stężenie K^+ we krwi docierającej do serca może wzrastać do ~ 8 mM (13, 24). Skądinąd wiadomo, że poziomom K^+ w surowicy > 6 mM towarzyszą wyraźne zmiany w EKG i że hyperkalemia może skutkować groźnymi arytmiami (25). Wysiłkowej hyperkalemii przeciwdziałają: (a) aktywacja pompy Na^+/K^+ w pracującym mięśniu (aktywatorami pompy są wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia K^+ i wewnątrzkomórkowego stężenia Na^+) oraz (b) aktywacja pompy Na^+/K^+ w mięśniach szkieletowych, przez katecholaminy, których uwalnianie wzrasta w czasie wysiłku. Katecholaminy przeciwdziałają wysiłkowej hyperkalemii poprzez

aktywację receptorów adrenergicznych β_2 obecnych w mięśniach szkieletowych. Aktywacja ta powoduje kolejno: wzrost komórkowej produkcji cAMP, fosforylację białka fosfolemman (nieufosforylowany fosfolemman jest naturalnym inhibitorem pompy Na^+/K^+) i aktywacją pompy Na^+/K^+ , która ostatecznie włącza K^+ z powrotem do mięśni. W efekcie, po wysiłku stężenie K^+ okresowo spada poniżej wartości sprzed wysiłku i jest to prawdopodobnie najczęstsza przyczyna ostrej hypokalemii. Tej powysiłkowej hypokalemii zapobiega propranolol (13). Trening fizyczny sprawia, że wysiłkowa hyperkalemia (i męczliwość mięśni) jest mniejsza, co jest spowodowane wzrostem ekspresji pompy Na^+/K^+ w mięśniach (13). Natomiast w niewydolności serca, której towarzyszy spadek ekspresji pompy Na^+/K^+ w mięśniach szkieletowych, wysiłkowa hyperkalemia i męczliwość mięśni są nasilone (13).

Potencjalnymi źródłami hypokalemii są różne interwencje zwiększające poziom cAMP w komórkach, w tym zwłaszcza agonści β_2 -receptorów i metylokasantyny, a także stany kliniczne, którym towarzyszy zwiększona aktywacja współczulna (ryc. 2) (9, 12, 13). Agonści β_2 -receptorów (np. salbutamol) są dość powszechnie stosowani w leczeniu astmy oskrzelowej. Natomiast długodziałający β_2 -agonista clenbuterol, ze względu na jego działanie zwiększające masę mięśniową, jest chętnie używany przez kulturystów i sportowców. Może być także obecny w mięsie, gdyż bywa dodawany do paszy zwierząt hodowlanych. Istnieje bardzo bogata literatura pokazująca, że β_2 -agonści, poprzez stymulację pompy Na^+/K^+ w mięśniach, w sposób zależny od dawki: (a) obniżają stężenie K^+ w surowicy (pojedyncza standardowa dawka β_2 -agonisty obniża K^+ w surowicy o 0,36 mM), (b) są częstą przyczyną hypokalemii i zmian w EKG (zwykle wydłużenie odstępu QT) oraz (c) zwiększają 2,54 raza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym groźnych arytmii i NZS (13, 26, 27). Fakt, że β_2 -agonści obniżają stężenie K^+ w surowicy, spowodował, że leki te są stosowane w leczeniu hyperkalemii (28).

Metylokasantyny, w tym zwłaszcza kofeina i teofilina, obniżają K^+ poprzez hamowanie rozkładu cAMP i aktywację pompy Na^+/K^+ w mięśniach. Teofilina dodatkowo działa poprzez stymulację wydzielania katecholamin i istnieją doniesienia na temat hypokalemii spowodowanej zatruciem teofiliną (13). Jednym z produktów degradacji kofeiny jest teofilina. Ważnym źródłem kofeiny w diecie jest coca-cola i różne napoje energetyzujące. Istnieje opinia, że ze względu na zawartość kofeiny, działanie stymulujące wydzielanie insuliny i działanie prowokujące osmotyczną biegunkę, właśnie coca-cola jest przyczyną częstego obecnie występowania hypokalemii (29, 30).

Zawałowi serca towarzyszy aktywacja współczulna i często hypokalemia (tab. 2), która nie występuje jednak u pacjentów leczonych β -blokerami. Fakt ten wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy między

aktywacją współczulną w zawale i hypokalemią (31). Podobnie, niewydolności serca towarzyszą wysokie poziomy katecholamin we krwi i często hypokalemia (tab. 2). Inne stany, w których obserwowano korelację między poziomem katecholamin we krwi i występowaniem hypokalemii to sepsa, urazy, pheochromocytoma, delirium (13). Hypokalemię i towarzyszące wydłużenie odstępu QT elektrokardiogramu obserwowano w trakcie tzw. hiperinsulinowego klampu u zdrowych ochotników i zmianom tym przeciwdziałały β -blokery. Istnieje sugestia, że to właśnie hypokalemia, przynajmniej częściowo wtórna do aktywacji współczulnej, jest przyczyną NZS związanych z nocną hipoglikemią u pacjentów z cukrzycą (32). Tyreotoksykoza powoduje hypokalemię – częściowo poprzez zwiększenie wrażliwości tkanek na działanie katecholamin, a częściowo poprzez bezpośrednią aktywację pompy Na^+/K^+ (12).

ZWIĄZEK ZABURZEŃ RYTMU SERCA Z HYPOKALEMIĄ

Badania kliniczne pokazują, że hypokalemia jest czynnikiem ryzyka występowania arytmii i NZS (9, 10, 33). Dla przykładu, obserwowano dziesięciokrotny wzrost śmiertelności wśród pacjentów z hypokalemią hospitalizowanych w ogólnym szpitalu (34). U pacjentów z nadciśnieniem leczonych diuretykami wykazano prostoliniową zależność między obniżeniem poziomu K^+ w surowicy i częstością komorowych pobudzeń dodatkowych. Redukcja stężenia K^+ o 1 mM skutkowała 28% wzrostem częstości pobudzeń dodatkowych (9, 35). U pacjentów z nadciśnieniem wykazano, że hypokalemia związana z leczeniem diuretykami zwiększała ryzyko zatrzymania akcji serca i zgonu (36, 37). W zawale hypokalemia zwiększała ryzyko migotania komór aż pięciokrotnie. Dodatkowo, u osób z potasem w surowicy $> 4,6$ mM migotanie w ogóle nie występowało (10, 38, 39). W nowszym badaniu, hypokalemia występowała u 8% pacjentów z zawałem i pacjenci ci mieli zwiększone ryzyko migotania komór (40). W niewydolności serca hypokalemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności (41). Leczenie diuretykami prawie dwukrotnie zwiększało liczbę zgonów u pacjentów z niewydolnością serca, co sugeruje, że zaburzenia elektrolitowe spowodowane diuretykami mają działanie arytmogenne (42). Na rolę hypokalemii w arytmogenezie wskazuje także fakt, że interwencje, o których wiadomo, że redukują śmiertelność w niewydolności serca (inhibitory ACE, sartany, β -blokery, antagoniści aldosteronu), wszystkie zwiększają poziom K^+ w surowicy (10). Dodatkowo wykazano w grupie 7788 pacjentów z niewydolnością serca, że suplementacja K^+ eliminowała zwiększoną śmiertelność związaną z hypokalemią (43). Ostatnio wykazano w wieloletnim populacyjnym badaniu z udziałem 4059 pacjentów (The Rotterdam Study) zwiększone o 63% ryzyko występowania migotania przedsionków u osób z hypokalemią (44).

HYPOKALEMIA I ELEKTROFIZJOLOGICZNY MECHANIZM ARYTMII

Arytmie są zjawiskiem elektrofizjologicznym. Przytoczone powyżej statystyki pokazują, że hypokalemia jest czynnikiem ryzyka występowania groźnych arytmii i NZS. Hypokalemii towarzyszą zmiany EKG, które sugerują, że skutkuje ona zaburzeniami: (a) repolaryzacji komórek sercowych oraz (b) przewodnictwa (tab. 3) (12, 33). W modelu izolowanego zdrowego serca pokazano, że łatwość indukowania częstoskurczu i/lub migotania komór pod wpływem szybkiego drażnienia lub tzw. stymulacji programowanej rośnie w sercach perfundowanych płynem z obniżonym stężeniem K^+ (9, 45-47).

Tabela 3. Zmiany w EKG towarzyszące hypokalemii (41).

I. Zaburzenia repolaryzacji
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Amplituda załamka P, poszerzenie załamka T - Obecność załamka U - Obniżenie odcinka ST - Fuzja załamek T i U (w poważnej hypokalemii)
II. Zaburzenia przewodnictwa
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Czas trwania QRS - Bloki A-V - Zatrzymanie akcji serca - ↑ Czas trwania i amplituda załamka P - Niewielkie wydłużenie odstępu P-R

Dane te sugerują, że hypokalemia skutkuje zaburzeniami elektrofizjologicznymi o działaniu proarytmicznym. W badaniach *in vitro* obserwowano liczne zmiany w komórkowej elektrofizjologii serca, ale nie jest pewne, czy i które z nich biorą bezpośredni udział w mechanizmie powstawania klinicznych arytmii (9). Dodatkowy problem polega na tym, że w większości badań eksperymentalnych analizowano natychmiastowe efekty zmian zewnątrzkomórkowego stężenia K^+ (9). Natomiast zaskakująco mało wiadomo na temat efektów elektrofizjologicznych przewlekłej hypokalemii (np. można oczekiwać utraty wewnątrzkomórkowego K^+ spowodowanego spadkiem aktywności Na^+/K^+). Dodatkowo, okazało się, że hypokalemia skutkuje redukcją ekspresji pompy Na^+/K^+ i kanału potasowego K_f (9) i nie jest pewne, w jakim stopniu proces elektrycznej przebudowy obejmuje także inne kanały i transportery jonowe.

Groźne arytmie, takie jak częstoskurcz komorowy i migotanie komór w $> 90\%$ przypadków powstają w mechanizmie pobudzenia krążącego (*re-entry*). W pozostałych przypadkach źródłem arytmii jest ekstopowe ognisko pobudzeń. Warunkiem wystąpienia pobudzenia krążącego jest współwystępowanie kilku równoczesnych zaburzeń elektrofizjologicznych. Są to:

1. Czynniki wyzwalający w postaci pobudzeń dodatkowych – występujące zwłaszcza pod koniec okresu repolaryzacji, w tzw. fazie „ranliwej” cyklu sercowego (ang. *vulnerable period*); wraz ze wzrostem częstości pobudzeń dodatkowych rośnie prawdopodobieństwo, że któreś z nich trafi na fazę „ranliwą”.

2. Substrat elektrofizjologiczny, na który składają się:

- a) lokalny blok przewodzenia, którego najczęstszą przyczyną są nierówności okresów refrakcji między różnymi obszarami miokardium; zwiększona dyspersja długości okresów refrakcji oznacza dłuższą fazę „ranliwą” i większe prawdopodobieństwo trafienia pobudzenia dodatkowego na tę wydłużoną fazę. Kiedy to się zdarzy, pobudzenie dodatkowe skutkuje pobudzeniem jedynie obszaru o krótkim okresie refrakcji, natomiast obszar o dłuższym okresie pozostaje niepobudzony (lokalny blok przewodzenia), co stwarza warunki do krążenia pobudzenia w obrębie tkanki sercowej,
- b) krótka fala pobudzenia λ (ang. *excitation wavelength*), która jest dana wzorem: $\lambda = \text{szybkość przewodzenia (cm/sek.)} \times \text{długość okresu refrakcji (msek.)}$. Czynniki zwalniające szybkość przewodzenia i/lub skracające refrakcję skutkują skróceniem fali pobudzenia, dzięki czemu w danym obszarze tkanki może się zmieścić więcej pętli pobudzenia krążącego, co jest podstawą migotania.

Hypokalemia może skutkować wszystkimi zaburzeniami elektrofizjologicznymi warunkującymi występowanie arytmii w mechanizmie pobudzenia krążącego (powstawanie pobudzeń dodatkowych, zwiększona dyspersja okresów refrakcji, zwolnienie przewodnictwa i skrócenie okresu refrakcji). Natomiast dokładny mechanizm powstawania tych zaburzeń i ich względne znaczenie dla rozwoju groźnych arytmii jest ciągle przedmiotem raczej spekulacji niż ugruntowanej wiedzy.

Pobudzenia dodatkowe

Głównymi przyczynami pobudzeń dodatkowych są: (a) wzrost automatyzmu w komórkach rozrusznikowych serca, (b) depolaryzacje następce wczesne, które mogą występować w komórkach, w których doszło do znacznego wydłużenia fazy *plateau* potencjałów czynnościowych oraz (c) depolaryzacje następce późne, które są konsekwencją zaburzeń gospodarki wapniowej komórek sercowych. Nagłe obniżenie stężenia K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym skutkuje hamowaniem prądu potasowego IK_1 (operuje w zakresie potencjałów bliskich potencjałowi spoczynkowemu) i związanym z tym przyspieszeniem powolnej spoczynkowej depolaryzacji (automatyzmu) komórek układu His-Purkinje (9, 48). Może to być ewentualną przyczyną pobudzeń dodatkowych, ale równocześnie skutkuje zwolnieniem szybkości przewodzenia w układzie His-Purkinje (49-53). Chodzi o to, że im bardziej przyspieszona jest powolna spoczynkowa depolaryzacja, z tym mniej ujemnego potencjału spoczynkowego startują potencjały czynnościowe. Wobec tego ich amplituda i szybkość narastania fazy zerowej maleją (mniej ujemny potencjał spoczynkowy inaktywuje kanały sodowe), co skutkuje zwolnieniem szybkości przewodzenia. Pod wpływem redukcji zewnątrzkomórkowego stężenia K^+ potencjały czynnościowe komó-

rek sercowych tracą fazę *plateau*, natomiast wydłuża się ich końcowa faza repolaryzacji. W efekcie potencjały czynnościowe przyjmują kształt trójkątny z charakterystycznym „ogonem” pod koniec repolaryzacji, który to „ogon” jest prawdopodobnie odpowiedzialny za powstawanie załamek U w EKG. Klasycznie przyjmuje się, że warunkiem powstawania depolaryzacji następnych wczesnych jest wydłużenie fazy *plateau*. W obecności niskiego K^+ faza *plateau* zanika, niemniej jednak istnieją publikacje sugerujące występowanie depolaryzacji następnych wczesnych w takich warunkach (9, 54, 55). Problem w tym, że odróżnienie wczesnych i późnych depolaryzacji następnych jest często bardzo trudne. Inni autorzy obserwowali występowanie depolaryzacji następnych późnych pod wpływem perfuzji preparatów sercowych płynem niskopotasowym (56, 57). Ma to prawdopodobnie związek z faktem, że w niskopotasowym środowisku dochodzi do postępującego hamowania pompy Na^+/K^+ , wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia Na^+ , częściowego zahamowania wymiany Na^+/Ca^{2+} i zwiększonej akumulacji Ca^{2+} we wnętrzu komórek. Zgromadzony w nadmiarze Ca^{2+} uwalnia się spontanicznie (niezależnie od potencjału czynnościowego) z siateczki śródplazmatycznej, czemu towarzyszą depolaryzacja następca i skurcz następny. Jeżeli amplituda takiej depolaryzacji następnej jest wystarczająco duża, może stać się ona źródłem arytmogennego pobudzenia dodatkowego. Opisany scenariusz został szczegółowo zbadany w przypadku toksycznego działania glikozydów naparstnicy, które są klasycznym inhibitorem pompy Na^+/K^+ .

Desynchronizacja repolaryzacji

Podstawą lokalnych bloków przewodzenia są nierówności okresów refrakcji w różnych obszarach serca. Pomiar refrakcji, zwłaszcza w całym sercu i w warunkach klinicznych, jest bardzo trudny. Długość refrakcji jest sprzężona z długością repolaryzacji (ale istnieją liczne wyjątki od tej reguły). Kliniką miarą długości czasu trwania repolaryzacji jest długość odstępu QT elektrokardiogramu. Miarą nierówności czasów trwania repolaryzacji w różnych obszarach serca jest tzw. dyspersja odstępów QT. Już w normalnym sercu istnieją różnice długości okresów repolaryzacji (widziane w zapisach EKG jako dyspersja odstępów QT i sugerujące równoległą arytmogenną dyspersję refrakcji). Środowisko niskopotasowe potęguje te różnice. W tym kontekście wykazano, że skutkuje ono: (a) jednoczesnym skróceniem potencjałów czynnościowych w komórkach roboczych mięśnia komorowego i wydłużeniem potencjałów w komórkach Purkiniego (58), (b) wydłużeniem potencjałów czynnościowych w prawej komorze świnki morskiej i jedynie minimalnymi zmianami tej długości w lewej komorze, co zwiększało dyspersję długości potencjałów między prawą i lewą komorą (46, 47, 49, 59), (c) wydłużeniem długości okresu refrakcji w okolicy koniuszka lewej komory serca królika i jedynie jej minimalnymi zmianami przy podstawie lewej

komory, co skutkowało wzrostem dyspersji okresów refrakcji między koniuszkiem i podstawą komory (55), natomiast (d) ani w sercu świnki morskiej, ani królika nie obserwowano zmian gradientu długości repolaryzacji i refrakcji między epi- i endokardium (49, 50).

Zwolnienie szybkości przewodzenia (skutkujące krótszą falą pobudzenia)

Wykazano, że redukcja zewnątrzkomórkowego stężenia K^+ skutkuje zaburzeniami przewodzenia A-V oraz w preparatach mięśnia przedsionkowego, komorowego, a także włókien Purkiniego (9, 49-51, 53). Na poziomie całego serca, na zaburzenia przewodzenia komorowego wskazują zmiany w EKG towarzyszące hypokalemii (tab. 3). Mechanizm zaburzeń przewodnictwa w hypokalemii nie jest jednak oczywisty. Natychmiastowym efektem redukcji zewnątrzkomórkowego stężenia K^+ jest hiperpolaryzacja komórek roboczych mięśnia sercowego oraz przyspieszenie automatyzmu w układzie His-Purkinje. Hiperpolaryzacja powinna skutkować przyspieszeniem przewodnictwa, gdyż w tych warunkach amplituda i szybkość narastania fazy zerowej potencjałów czynnościowych wzrastają. Jak już opisano powyżej, przyspieszenie automatyzmu powoduje zwolnienie przewodnictwa. Być może w wyniku nagromadzenia tych różnych efektów sumaryczna szybkość przewodzenia jednak maleje. W wyniku przewlekłego niedoboru K^+ maleje aktywność pompy Na^+/K^+ (ponieważ

brak jest K^+ , który jest jej naturalnym aktywatorem oraz maleje ekspresja białka ATP-azy Na^+/K^+), co powinno skutkować częściową depolaryzacją komórek, ale także ich obładowaniem jonami Ca^{2+} . Depolaryzacja skutkuje częściową inaktywacją kanałów Na^+ i związaną z tym redukcją amplitudy i szybkości narastania fazy zerowej potencjałów czynnościowych, co w dalszej kolejności upośledza szybkość przewodzenia. Drożność międzykomórkowych połączeń elektrycznych w sercu (ściśle złącza, połączenia typu nexus) maleje w obecności zwiększonych stężeń wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} , co upośledza przechodzenie pobudzenia z komórki na komórkę i ogólnie szybkość przewodzenia.

Skrócenie okresów refrakcji (skutkujące krótszą falą pobudzenia)

Na ogół skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego pociąga za sobą równoległe skrócenie okresu refrakcji i *vice versa*. W przypadku hypokalemii komplikacja polega na tym, że w jej obecności potencjały czynnościowe przybierają kształt trójkątny, tj. tracą fazę *plateau*, ale wydłuża się im końcowa faza repolaryzacji. Formalnie rzecz biorąc, hypokalemia skutkuje wydłużeniem całkowitej fazy repolaryzacji (stąd wydłużenie QT i obecność załamka U). Niemniej jednak bezpośrednio pomiary jednoznacznie pokazują, że w środowisku niskopotasowym dochodzi do skrócenia okresów refrakcji (9).

PIŚMIENNICTWO

- Chugh SS, Jui J, Gunson K et al.: Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1268-1275.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggreve M et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346.
- Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP et al.: Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122: 2335-2348.
- Bayes DL, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117(1): 151-159.
- Olshausen KV, Witt T, Pop T et al.: Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-386.
- Myerburg RJ, Spooner PM: Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 177-185.
- John RM, Tedrow UB, Koplak BA et al.: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet* 2012; 380: 1520-1529.
- Walsh CR, Larson MG, Leip EP et al.: Serum potassium and risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1007-1012.
- Osadchii OE: Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 547-559.
- Kjeldsen K: Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15: e96-e99.
- Gennari FJ: Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
- Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG: Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 75-84.
- Clausen T: Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 595-605.
- Youn JH, McDonough AA: Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 381-401.
- Youn JH: Gut sensing of potassium intake and its role in potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 2013; 33: 248-256.
- Laragh JH, Sealey JE: $K(+)$ depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. The pathogenic role of diuretic-induced aldosterone secretion. *Hypertension* 2001; 37: 806-810.
- Weir MR, Dzau VJ: The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205S-213S.
- Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 1005-1011.
- Gao L, Wang W, Li YL et al.: Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol* 2005; 288: H2271-H2279.
- Castrop H, Hocheil K, Kurtz A et al.: Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010; 90: 607-673.
- DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J: Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E421-E427.
- DeFronzo RA: Obesity is associated with impaired insulin-mediated potassium uptake. *Metabolism* 1988; 37: 105-108.
- Arslanian S, Austin A: Impaired insulin mediated potassium uptake in adolescents with IDDM. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 46: 364-372.
- Medbo JI, Sejersted OM: Plasma potassium changes with high intensity exercise. *J Physiol* 1990; 421: 105-122.
- Terkildsen JR, Crampin EJ, Smith NP: The balance between inactivation and activation of the Na^+-K^+ pump underlies the triphasic accumulation of extracellular K^+ during myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3036-H3045.
- Wong CS, Pavord ID, Williams J et al.: Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336: 1396-1399.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE: Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-2321.

28. Evans K, Reddan DN, Szczech LA: Nondialytic management of hyperkalemia and pulmonary edema among end-stage renal disease patients: an evaluation of the evidence. *Semin Dial* 2004; 17: 22-29.
29. Packer CD: Cola-induced hypokalaemia: a super-sized problem. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 833-835.
30. Sharma R, Guber HA: Cola-induced hypokalemia—a case report and review of the literature. *Endocr Pract* 2013; 19: e21-e23.
31. Foo K, Sekhri N, Deaner A et al.: Effect of diabetes on serum potassium concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 31-35.
32. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al.: Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469-1474.
33. El-Sherif N, Turitto G: Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18: 233-245.
34. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I et al.: Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1089-1095.
35. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA: Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1987; 60: 548-554.
36. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM et al.: Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-1857.
37. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH: High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1315-1323.
38. Nordrehaug JE: Malignant arrhythmia in relation to serum potassium in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 20D-23D.
39. Friedensohn A, Faibel HE, Bairey O et al.: Malignant arrhythmias in relation to values of serum potassium in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1991; 32: 331-338.
40. Madias JE, Shah B, Chintalapally G et al.: Admission serum potassium in patients with acute myocardial infarction: its correlates and value as a determinant of in-hospital outcome. *Chest* 2000; 118: 904-913.
41. Ahmed A, Zannad F, Love TE et al.: A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 1334-1343.
42. Cooper HA, Dries DL, Davis CE et al.: Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311-1315.
43. Ekundayo OJ, Adamopoulos C, Ahmed MI et al.: Oral potassium supplement use and outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2010; 141: 167-174.
44. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA et al.: Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5411-5415.
45. Wolk R, Kane KA, Cobbe SM, Hicks MN: Apex-to-base dispersion of refractoriness underlies the proarrhythmic effect of hypokalaemia/hypomagnesaemia in the rabbit heart. *J Electrocardiol* 2002; 35: 245-252.
46. Wolk R, Kane KA, Cobbe SM, Hicks MN: Regional electrophysiological effects of hypokalaemia, hypomagnesaemia and hyponatraemia in isolated rabbit hearts in normal and ischaemic conditions. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 492-501.
47. Reiter MJ, Mann DE, Williams GR: Interaction of hypokalemia and ventricular dilatation in isolated rabbit hearts. *Am J Physiol* 1993; 265: H1544-H1550.
48. Dominguez G, Fozzard HA: Influence of extracellular K⁺ concentration on cable properties and excitability of sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1970; 26: 565-574.
49. Killeen MJ, Gurung IS, Thomas G et al.: Separation of early afterdepolarizations from arrhythmogenic substrate in the isolated perfused hypokalaemic murine heart through modifiers of calcium homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 191: 43-58.
50. Sicouri S, Antzelevitch C: Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 591-603.
51. Gilat E, Nordin CW, Aronson RS: The role of reduced potassium conductance in generating triggered activity in guinea-pig ventricular muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22: 619-628.
52. Ohta M, Karagueuzian HS, Mandel WJ, Peter T: Acute and chronic effects of amiodarone on delayed afterdepolarization and triggered automaticity in rabbit ventricular myocardium. *Am Heart J* 1987; 113: 289-296.
53. Christie G: Effects of low (K⁺)_o on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc Res* 1983; 17: 243-250.
54. Poelzing S, Veeraraghavan R: Heterogeneous ventricular chamber response to hypokalemia and inward rectifier potassium channel blockade underlies bifurcated T wave in guinea pig. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H3043-H3051.
55. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al.: Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.
56. Alderman MH, Piller LB, Ford CE et al.: Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2012; 59: 926-933.
57. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al.: Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118: 1643-1650.
58. Salerno DM, Asinger RW, Elsparger J et al.: Frequency of hypokalemia after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 84-88.
59. Osadchii OE, Bentzen BH, Olesen SP: Chamber-specific effects of hypokalaemia on ventricular arrhythmogenicity in isolated, perfused guinea-pig heart. *Exp Physiol* 2009; 94: 434-446.
60. Osadchii OE, Larsen AP, Olesen SP: Predictive value of electrical restitution in hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H210-H220.
61. Sabir IN, Li LM, Grace AA, Huang CL: Restitution analysis of alternans and its relationship to arrhythmogenicity in hypokalaemic Langendorff-perfused murine hearts. *Pflugers Arch* 2008; 455: 653-666.
62. Katzung BG, Morgenstern JA: Effects of extracellular potassium on ventricular automaticity and evidence for a pacemaker current in mammalian ventricular myocardium. *Circ Res* 1977; 40: 105-111.
63. Osadchii OE, Olesen SP: Electrophysiological determinants of hypokalaemia-induced arrhythmogenicity in the guinea-pig heart. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 197: 273-287.

otrzymano/received: 09.04.2014
zaakceptowano/accepted: 03.06.2014