

Kalium a preanalytická fáze

P. Malina

Rád bych se krátce zamyslel nad podle mého názoru palčivým problémem preanalytické fáze, který vede k opakovaným odběrům, chybné interpretaci a v důsledku toho často může způsobit poškození pacienta. Touto úvahou bych chtěl navázat na článek RNDr. Bedřicha Friedeckého, Ph.D. z FONSU 2/2019 (1), věnovaný kaliumu a problémům jeho stanovení v plné krvi zejména na POCT analyzátorech.

Řadu let mne jakožto původem internistu trápí hodnoty kalémie stanovované ve vzorcích ze svozů vzorků od mimonemocničních lékařů, ať již praktických lékařů či ambulantských specialistů. Kalium je prvkem, jehož správně stanovená hodnota je zásadní pro vedení terapie celou řadou léčiv – ACE-inhibitory, spironolakton, antiarytmika atd., a jehož extrémně snížené a zejména extrémně zvýšené hodnoty mohou pacienty potenciálně ohrožovat na životě zejména výskytem maligních poruch srdečního rytmu. Jak již bylo mnohokrát napsáno včetně citovaného článku RNDr. Friedeckého, analytika stanovení kalémie je bezproblémová. Nicméně zásadní problémy činí preanalytika – vliv hemolýzy lze u měření vzorků séra či plazmy do určité míry eliminovat stanovením hemolytického indexu a následnou interpretací ve vztahu k tomuto - viz např. Tab. 1.45 na straně 53 monografie prof. Jabora (2). Zásadním a těžko řešitelným problémem však je trvání doby mezi odběrem vzorku a separací resp. následnou analýzou kalémie v séru či plazmě. Existuje množství studií zabývajících se stabilitou kaliumu v plné krvi, z nichž bych zdůraznil metodicky výborně zpracovanou studii francouzské autorky Ch. Oddoze (3). Zde jsou jakožto mezní čas pro analýzu kaliumu stanoveny 4 hodiny (plná krev ve zkumavce bez přísad za teploty 25 st. C) resp. méně než 2 hodiny (plná krev ve zkumavce bez přísad za teploty 4 st. C). Pro plnou krev ve zkumavce určené ke stanovení v plazmě (lithium heparin) jsou to méně než 2 hodiny za teploty 4 i 25 st. C. Uvedená doba je samozřejmě významně závislá na limitu akceptovatelné změny, který si určíme a který jistě může být předmětem odborné diskuze. Oddoze použila výpočet z analytické a biologické intraindividuální variability, což pro kalium činilo $\pm 2,8\%$:

$$\begin{aligned} \text{TCL (total change limit)} &= \\ &= \sqrt{(2,77 * \text{CVa})^2 + (0,5 * \text{CVb})^2} \end{aligned}$$

CVa (analytický variační koeficient) byl v jejich práci získán z vlastního dat vnitřní kontroly kvality v průběhu půl roku. CVb (intraindividuální biolo-

gická variabilita) byla získána z databáze Ricos et al. (10-13). Jedině v případě, že bychom uplatnili méně přísný limit (např. D_{max} SEKK pro rok 2019, který činí 6%) (14), dostaneme se pro plnou krev na 6 h při 25 st. C (zkumavka bez přísad) a na 4 h při 25 st. C (lithium heparin). Příčinou výrazně vyšší procentuální změny kalémie při 4 st. C (+6 až 9% po 2 h) inhibice Na-K ATP pumpy nízkou teplotou vedoucí ke zvýšenému uvolnění kaliumu z buněk.

Uvedené mezní hodnoty stability kalémie v plné krvi byly stanoveny za standardizovaných podmínek, se vzorky nebylo mechanicky manipulováno. V reálu si však k časovému a teplotnímu vlivu na kalémii v plné krvi musíme přičíst mechanické oťřesy vzniklé při transportu svozovým automobilem, výkyvy teplot při vkládání dalších vzorků do transportního boxu včetně jeho odpojování a připojování k napájení s přerušením funkce udržování stálé teploty. Všechny tyto nestandardizovatelné faktory pak vedou k výraznějšímu zvýšení kalémie než by se dalo očekávat na základě pouhého časového ovlivnění (doba od odběru a separace séra/plazmy). To pak způsobuje výskyt častých hodnot v pásmu hyperkalémie zejména u vzorků s dobou mezi odběrem a separací nad 4 hodiny a delší dobou transportu, tzn. ze vzdálenějších odběrových míst, kdy protrahovaně působí jmenované mechanické vlivy. Řada pacientů (zejména s reálnými hodnotami mírně pod a kolem horního referenčního rozmezí + pacienti se skutečnou mírnou hyperkalémií) je v důsledku toho nabírána opakovaně. Pokud je odběr a transport proveden za stejných podmínek, hyperkalémie se téměř vždy opakuje. Správnější je však odeslání pacienta co nejdříve k místu analýzy, kde se eliminuje časový faktor a faktor transportu. To s sebou však nese významné náklady na přepravu pacientů (ať již vlastními prostředky či sanitní službou), snižuje to jejich kvalitu života a má to potenciální vliv na změny jejich farmakoterapie. Pokud taková zdánlivá hyperkalémie vznikne časovým faktorem a faktorem transportu není prověřena odběrem za ideálnějších podmínek, může vést ošetřujícího lékaře k vysazení zejména ACE-inhibitorů či sartanů a spironolaktonu, což jsou však velmi přínosné léky zejména pro pacienty se srdečním selháním a samotné ACE-inhibitory či sartany pro pacienty po cévních mozkových příhodách a s hypertenzí. Neúmyslně tak laboratorní chyba vzniklá v preanalytické fázi zhoršuje možnosti dosáhnout ideální farmakoterapie u jmenovaných pacientů. Na druhé straně falešně zamaskovaná hypokalémie, která se časovým, teplotním a mechanickým faktorem falešně „normalizuje“ (zcela běžný je v krajních situacích 15-20% vzestup kalémie a u polyglobulických paci-

entů může činit i 30 %) a není tedy léčena, může vést k poškození pacientů (poruchy srdečního rytmu, např. fibrilace síní s následnou kardioembolickou cévní mozkovou příhodou, kaliopenická nefropatie, svalová slabost a únava).

Jak lze tento problém tedy vyřešit? Zcela jej z principu nepochybně vyřešit nelze, je nutno se však snažit o jeho co nejvýraznější eliminaci a to následujícími postupy:

- a) snažit se o co nejvýraznější zkrácení doby mezi odběrem vzorku a jeho separací resp. analýzou:
 - 1) plánováním odběrů co nejbližší času svozu
 - 2) dle možností separovat sérum v místě odběru před jeho transportem (centrifuga v místě vzdálené polikliniky bez laboratoře apod.)
 - 3) limitovat vzdálenost mezi odběrovým místem (rozuměj např. izolovanou ambulancí praktického lékaře v horské oblasti) a laboratoří (tzn. nevozit vzorky z Horské Kvildy do Prahy či Brna, ale do Vimperka). V současné době probíhá diskuze na toto téma s plátcí zdravotní péče a uvažuje se o maximální vzdálenosti 50 km či oblasti odpovídající okresu. Na takovou oblast je většinou i definována smlouva mezi ZP a laboratoří.
 - 4) optimálním logistickým rozložením svozových tras (ve smyslu co nejkratších)
 - 5) prioritní separací vzorků po jejich převzetí laboratoří a následně co nejčasnější analýze
 - 6) čas odběru, separace a analýzy důsledně sledovat, evidovat a činit opatření ke zkrácení intervalů mezi nimi
 - 7) ideálně dodržovat doporučení ČSKB (15), kde je uveden doporučený čas mezi odběrem a separací séra/plazmy pro stanovení kalémie 3 hodiny. Tato doba však z řady možných příčin není vždy reálně dosažitelná.
- b) zajistit co nejkonstantnější teplotu vzorků při transportu v rozmezí co nejbližší pokojové teplotě, tj. 20 – 25 st. C, neukládat vzorky před transportem do lednice, teplotu během transportu kontinuálně monitorovat
- c) minimalizovat mechanické vlivy (napadá mne optimální odpružení svozových automobilů a ideálně hladký povrch silnic s co nejmenším množstvím ostrých zatáček, ale to určitě není lehce dosažitelná cesta)

Závěrem bych chtěl pro úplnost zmínit, že podobné problémy jako u stanovení kalémie byly řešeny u stability glukózy v plné krvi. Tyto problémy jsou teoreticky vyřešeny dostupností zkumavek s obsahem

stabilizátoru NaF a citrátového pufru, které zaručí stabilitu glykémie až po dobu 24 hod. Na druhou stranu je však značná laboratoří pro stanovení glukózy ještě nepoužívá. Pro kalium zatím takové teoreticky podložené takřka absolutní řešení nemáme (a nejspíše ani nebudeme mít) k dispozici. Musíme tedy vyvíjet snahy o alespoň částečnou eliminaci tohoto problému (myšleno z největší možné části).

Literatura:

1. Friedecký B. Kalium, POCT, plná krev, intenzivní péče. Od bezproblémové analytiky přes složitou preanalytiku ke kontroverzní interpretaci. FONS 2019. 2: 17-18
2. Jabor A. et al. Vnitřní prostředí. 2008. s. 53. ISBN 978-247-1221-5
3. Oddo Ch., Lombard E., Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clinical Biochemistry* 45 (2012): 464–469
4. Laessig RH, Indrikson AA, Hassemer DJ, Paskey TA, Schwartz TH. Changes in serum chemical values as a result of prolonged contact with the clot. *Am J Clin Pathol* 1976;66:598–604.
5. Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiiba M, Hayami K. Serum-constituents analyses: effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin Chem* 1981;27(1):35–8.
6. Chu SY, MacLoed J. Effect of three-day clot contact on results of common biochemical tests with serum. *Clin Chem* 1986;32:2100.
7. Rehak NN, Chlang BT. Storage of whole blood. Effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem* 1988;34(10):2111–4.
8. Heins M, Heil W, Withold W. Storage of serum or whole blood samples? Effect of time and temperature on 22 serum analytes. *Eur J Clin Chem Biochem* 1995;33:231–8.
9. Zhang DJ, Elswick RK, Miller WG, Bailey JL. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin Chem* 1998;44(6):1325–33.
10. Fraser CG, Petersen PH, Ricos C, Haecckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:311–7.
11. Elevitch FR, Noce PS, editors. Data recap 1970–1980. Northfield, IL: College of American Pathologists; 1981.
12. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases

- on biologic variation; pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:494–500.
13. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Desirable quality specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biological variation. <http://www.Westgard.com/biodatabase1.htm>
 14. <https://www.sekk.cz/eqa/Dmax.pdf>
 15. Bunešová M, Blažková J, Coufal P, Friedecký B, Kapustová M, Kotrbatý J, Malina P. Doporučení k převzetí biologického materiálu klinickou laboratoří. *Klin. Biochem. Metab.*, 19 (40), 2011, No. 2, 128–130. Dostupné on-line: <http://www.stara.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2011/2011-2/KBM-2-11-128-pranal.pdf>