

DEFICIENȚA DE POTASIU INDUSĂ DE MEDICAMENTE

MEDICATIONS-INDUSED POTASSIUM DEFICIENCY

^{1,2}Mazur Ecaterina, ^{1,2}Valica Vladimir, ^{1,2}Podgornîi Ana, ^{1,2}Donici Elena, ^{1,2}Uncu Livia¹Centrul Științific al Medicamentului, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova²Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Rezumat. Pandemia cauzată de coronavirus a afectat 185 de țări și peste 3 000 000 de oameni din toată lumea. Conform datelor recente, persoanele cu afecțiuni cronice cum ar fi bolile cardiovasculare, diabet, insuficiența cardiacă congestivă, boli renale și cancer, asociate cu COVID-19 sunt mai expuse riscului de deces. În același timp, la pacienții cu COVID-19 se atestă o prevalență ridicată a hipopotasemiei (un dezechilibru electrolitic în care nivelul potasiului (K^+) din sânge este mai scăzut decât norma). Mai mult, anumite medicamente prescrise pot provoca scăderea K^+ seric (hipopotasemie iatrogenă), cu dezvoltarea deficienței moderate până la severă, cu manifestări de slăbiciune, paralizie, respirație dificilă, aritmii cardiace fatale, rezultatul cărora este decesul pacienților. Acest articol descrie principalele cauze iatrogene legate de terapia medicamentoasă și mecanismul fiziopatologic al hipopotasemiei induse.

Cuvinte cheie: hipopotasemie, fiziopatologie, iatrogenie, potasiu, COVID-19.

Abstract. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic affecting 185 countries and over 3 000 000 patients worldwide. According to the current study, pre-existing conditions, such as cardiovascular disease, diabetes, congestive heart failure, chronic kidney disease, and cancer can increase a patient's risk of dying from coronavirus. At the same time, there is a high prevalence of hypokalaemia (an electrolyte disorder characterized by low serum potassium concentrations) in patients with COVID-19. Furthermore, some prescribed medications can induce iatrogenic hypokalaemia which exhibits from moderate to severe hypokalaemia leading to generalized weakness, paralysis, acute respiratory failure, fatal cardiac arrhythmias, which may culminate in death. This article has described the main iatrogenic reasons related to drug therapy and pathophysiological mechanism of induced hypokalaemia.

Keywords: hypokalaemia, pathophysiology, iatrogenic, potassium, COVID-19

Actualitatea

Hipopotasemia este un dezechilibru electrolitic în care nivelul potasiului din sânge este mai scăzut decât norma (concentrația potasiului seric de 3.5-5 mEq/L) [1,2,3]. A fost demonstrat faptul, că dacă nivelul potasiului este mai mic de 4 mEq/L, se înregistrează o mortalitate crescută [4]. Conform datelor recente, mortalitatea la populația pacienților cu hipopotasemie este aproximativ de 10 ori mai mare decât la pacienții fără aceasta deficiență [5].

Datele recente denotă prevalența ridicată a hipopotasemiei la pacienți cu COVID-19, care provoacă un dezechilibru al sistemului renină-angiotensină, ca urmare a reducerii activității contrare a enzimei de conversie a angiotensinei 2, legată de sindromul respirator sever acut condiționat de coronavirus 2 [6,7].

La 14 noiembrie 2020 în Republica Moldova au fost înregistrate 88772 cazuri de infecții cu coronavirus COVID-19, 2006 de persoane au decedat (rata mortalității 2.26%) [8]. Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova, 98,8% din persoanele decedate din cauza coronavirusului din țara noastră au avut cel puțin o boală asociată, 71% - două și mai multe, dintre care bolile cardiovasculare le revin 82%, diabetului zaharat 33% și bolile rinichilor 27% din numărul total de decese [8, 9, 10]. Alte aproape 20% din persoanele respective au suferit de obezitate de diferite grade (fig. 1) [8, 11].

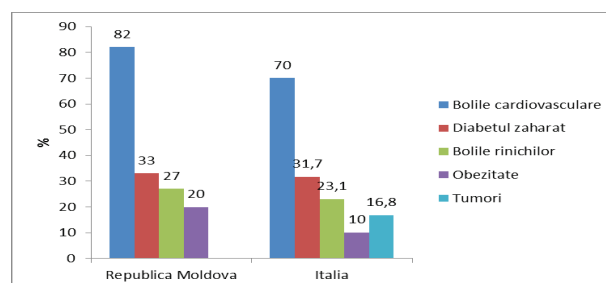


Fig. 1. Rata mortalității din cauza afecțiunii COVID-19 (SARS-CoV-2) în funcție de bolile cronice asociate, 2020 [11, 12]

Conform datelor obținute din "Biroul Național de Statistică", 2020 [11]

Conform datelor obținute din "The Italian Health Institute", 2020 [12]

Materiale și metode

A fost efectuat un studiu bibliografic avansat prin accesarea bazelor de date Cochrane Electronic Library, MEDLINE databases, CAB Abstracts © CAB și SciSearch © The Thomson Corporation. Au fost analizate 49 surse bibliografice științifice, dintre care 2 surse electronice, 5 rezumate și 42 articole științifice.

Rezultate și discuții

Evaluarea și analiza publicațiilor recente a permis generalizarea informației cu referire la instalarea hipopotasemiei în rândul populației.

A fost stabilit faptul, că prevalența hipopotasemiei în populația generală este mică – sub 1%, dar care crește semnificativ la pacienții internați, ajungând la 47-76% la pacienții în stare gravă și critică [13, 14]. Conform datelor din diferite investigații, mai mult de 20% dintre pacienții internați au hipopotasemie ușoară (nivelul de potasiu e 3.5-3 mEq/L) sau moderată (nivelul de potasiu e 3-2.5 mEq/L), iar hipopotasemia severă (<2.5 mEq/L) apare la mai puțin de 1% dintre pacienți [15, 16]. De remarcat faptul, că peste 50% din cazurile de hipopotasemie semnificativă clinic sunt însoțite și de deficit de magneziu [17]. S-a demonstrat faptul că deficiența simultană de potasiu și magneziu poate duce la hipopotasemie rezistentă la tratament, dacă nu se corectează necesitatea în magneziu [18].

Hipopotasemia instaurată în urma administrării medicamentelor este definită ca hipopotasemie iatrogenă (din greacă veche: iatrogen - produs de medic). De regulă, hipopotasemia iatrogenă se bazează pe majorarea pierderilor de potasiu atât prin tractul gastro-intestinal, cât și prin rinichi, dar și pe o modificare a concentrației de potasiu extra- și intracelulară [14, 19]. Activarea Na^+/K^+ -ATP-azei, inhibarea canalelor de potasiu sau activarea schimbului de Na^+/H^+ sunt unele dintre cele mai frecvente mecanisme de dezvoltare a hipopotasemiei iatrogenice ca urmare a modificărilor concentrației potasiului din interiorul și exteriorul celulei (tab.1) [20]. De exemplu, atunci când se utilizează xantine și insulină, Na^+/K^+ -ATP-aza este activată și potasiul extracelular pătrunde în celulă [21, 22, 23, 24, 25]. Dacă pentru insulină există un sistem de "feedback", în care hiperpotasemia stimulează secreția de insulină și hipopotasemia o inhibă, atunci pentru adrenoreceptori nu există acest "feedback": blocada agoniștilor β_2 -adrenergici crește concentrația potasiului seric și stimularea agoniștilor β_2 -adrenergici scade concentrația potasiului seric, acțiunea cărora nu depinde de nivelul de potasiu din sânge [22, 26, 27, 28, 29]. În același timp, cantitatea totală de potasiu din organism nu se modifică, dar totuși, din cauza dezechilibrului nesemnificativ electrolic crește riscul de dezvoltare a reacțiilor adverse, în special apar aritmii cardiace (bradicardie, tahicardie ventriculară), slăbiciuni generale, durere și slăbiciune a mușchilor (spasme musculare, crampe), rabdomioliză (distrugerea fibrelor nervoase), dispnee (respirație dificilă - din cauza afectării musculaturii respiratorii), paralizie ce poate duce și la insuficiență respiratorie acută [30, 31, 32, 33]. Unele diuretice (furosemidul, tiazidele, acetacrinic), împiedicând reabsorbția Na^+ și a apei în tubul contort proximal, cresc fluxul urinar în tubii contorți distali și implicit cresc eliminările de K^+ . Aceste diuretice, prin mecanismele descrise anterior, produc și alcaloză metabolică, favorizând trecerea K^+ plasmatic în celule, ceea ce accentuează hipopotasemia [34, 35, 36]. Tratamentul cu penicilină sodică sau carbenicilină în doze mari poate spori secreția renală de K^+ (datorită

ameliorării fluxului urinar în nefronul distal din cauza eliminării unor cantități suplimentare de apă și sodiu prin excreția de anioni neabsorbabili) [37, 38, 39]. Utilizarea clorochinei, β_2 - agoniștilor adrenergici [22, 29], folosirea în exces a blocantelor canalelor de calciu [40, 41] în practica clinică - toate sunt asociate cu riscul de hipopotasemie, datorat transferului de potasiu extracelular în celulă, cu o incidență ridicată (~ 11%) a hipopotasemiei severe (<2 mmol / L) [4]. Aminoglicozidele, inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse HIV, valproatul de sodiu, deferasirox, suramina, cisplatina, carboplatina, ifosfamida, azacitidina pot provoca sindromul Fanconi, provocând astfel hipopotasemie [42, 43, 44, 45, 2, 46, 47].

Hipopotasemia este cauzată de folosirea mai multor clase de medicamente: diuretice, agoniști ai adrenoreceptorilor, medicamente utilizate pentru chimioterapia neoplasmelor maligne, glucocorticosteroizi (GCS), medicamente antibacteriene etc. Incidența hipopotasemiei induse de medicamente variază semnificativ. Astfel, conform datelor din studiile evaluate, medicamentele antibacteriene cauzează hipopotasemie în 47.5% din cazuri (cel mai des ceftriaxonă - 24.5%, azitromicină - 10.5%), medicamentele pentru chimioterapia neoplasmelor maligne - în 11.6% din cazuri (cel mai des cisplatină - 28.5%, ciclofosfamidă - 14.2%), GCS - în 9.1% din cazuri (cel mai des hidroclorizonul - 45.4%, prednisolonul - 18.1%), agoniștii receptorilor β_2 -adrenergici - în 7.5% și diureticele în 6.6% din cazuri (cel mai des furosemidul - 75%, hidroclorotiazida - 25%). Cea mai severă hipopotasemie (1.5-2 mmol / L) dintre toate medicamentele antibacteriene a fost observată în timpul tratamentului cu amfotericină B și ceftriaxonă [46]. Conform altor date, cea mai frecventă cauză de hipopotasemie datorită pierderii de potasiu prin rinichi la pacienții spitalizați (41.7% din toate cazurile de hipopotasemie) a fost semnalată la utilizarea diureticelor [47, 48]. Diverse cercetări remarcă, că introducerea în schemele de tratament a medicamentelor care economisesc potasiu, cum ar fi spironolactona și triamterenul, diminuează efectul nedorit hipopotasiemic al terapiei combinate cu diuretice/ β_2 -agoniști [49].

Concluzii

Evaluarea principalelor cauze iatrogene și a diverselor mecanisme fiziopatologice ale hipopotasemiei induse de terapia medicamentoasă a scos în evidență mai multe clase de medicamente cu impact pronunțat în evoluția acestui proces. Diureticele (de ansă, tiazidice, inhibitori de anhidrază carbonică), laxativele, antiviralele (foscarnet, ritonavir etc.), medicamentele antibacteriene (peniciline, aminoglicozide) etc., duc la depleția potasiică, crescând excreția de potasiu din organism prin tractul gastro-intestinal sau rinichi dacă se administrează fără a se aduce un aport suplimentar de K^+ . Acest aport suplimentar poate fi asigurat prin administrarea combinațiilor din săruri de potasiu și magneziu cu preparate economisitoare de potasiu, care ar avea capacitatea instaurării unui echilibru intra- și extracelular de potasiu.

Tabel 1. Medicamente ce provoacă hipotasemie prin diverse mecanisme

Grupa farmacologică	Medicamente	Mecanism de acțiune
β_2 – agoniștii adrenergici	Albuterol Formoterol Terbutalină Salmeterol Ritodrină	Activarea ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Xantine	Cafeina Teofilina	Activarea ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Blocatori canalelor de calciu	Verapamil Nifedipina	Activarea ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Insulina	Insulina	Activarea Na^+/H^+ schimbului, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ și ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Mineralocorticoizi și gluco-corticoizi	Hidrocortizon Fludrocortizon Prednison Dexametazona	Activarea receptorilor gluco- și mineralocorticoizi, activarea canalelor de Na^+ , reabsorbția Na^+ -ului și apei, pierderi renale de potasiu
Levotiroxina	Levotiroxina	Activarea ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Anestezice locale și generale	Tiopentil de sodiu Lidocaina	Activarea ATP-azei Na^+/K^+ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Diuretice	Acetazolamida	Inhibarea carbohidrazei cu inhibarea prăcesului de formare a acidului carbonic, inhibare reabsorbției Na^+ , HCO_3^- și diminuare schimburilor dintre H^+ (pH alcalin), pierderi renale de potasiu
	Diclotiazida Acid etacrilic Furosemid Torsemide Indapamida	Inhibarea $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -pierderi renale de potasiu
Laxative	Fenolftaleină Sorbitol Lactuloza Docusat de sodiu Bisacodil	Pierderi digestive de potasiu
Antimicrobiene	Nafcilin Ampicilină Penicilină Bacitracina Ceftriaxona Tetraciclina Neomicina	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor
Antimicotice	Itraconazol Fluconazol	Tulburarea secreției H^+ (acidoză tubulară distală și proximală)
	Amfotericină B	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor, tulburare secreției H^+ (acidoză tubulară distală)
Preparate asociate cu hipomagneziemie	Amfotericină B Cisplatina Aminoglicozide	Pierderi renale de potasiu
Antivirale	Tenofovir Ritonavir Lamivudina Stavudina Adefovir Tenofobir Aciclovir	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor

Alte antiinfecțioase	Clorochina	Activarea ATP-azei Na ⁺ /K ⁺ , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Rășinile schimbătoare de ioni	Polistiren-sulfonatul de sodiu sau calciu	Formarea complexului chelat neabsorbibil, pierderi digestive de potasiu
Alte medicamente	Bicarbonați de natriu Para-acetilaminofenol Salicilați de natriu	Tulburarea secreției H ⁺ (acidoză tubulară distală), pierderi renale de potasiu

Bibliografie

- Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med*. 1998;339(7):451–458.
- Unwin, R., Luft, F. & Shirley, D. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nature Reviews Nephrology* 7, 75–84 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.175>
- Daly K, Farrington E. Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment. *J Pediatr Health Care*. 2013;27(6):486–495.
- Ben Salem C., Hmouda H., Bouraoui K. Drug-induced hypokalaemia. *Curr Drug Saf*. 2009;4(1):55–61. DOI: 10.2174/157488609787354369.
- Ahmed A., Zannad F., Love T.E. 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(11):1334–1343. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm091.
- Gaetano, A. et al. (2020). Hypokalemia in Patients with COVID-19, *medRxiv* preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131169>
- Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6): e2011122. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
- https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/SAN0200rcl.px/?rxid=7374f079-a9e2-4755-9222-be8b7cfcea6c
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(3):213–221. doi: 10.1159/000479802.
- Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med*. 2015;128(1):60–67. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.022
- <http://gismoldova.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/d274da857ed345efa66e1fbc959b021b>
- Gagliardi, I., Patella, G., Michael, A., Serra, R., Provenzano, M., & Andreucci, M. (2020). Covid-19 and the kidney: From epidemiology to clinical practice. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2506.
- Chernecky C.C., Murphy-Ende K. *Acute Care Oncology Nursing*. Elsevier Health Sciences; 2011
- Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med*. 2014;21(1):46–51.
- Sørensen I.J., Matzen L.E. Serum electrolytes and drug therapy of patients admitted to a geriatric department. *Ugeskr Laeger*. 1993;155:3921–3924.
- Janko O., Seier J, Zazgornik J. Hypokalaemia-incidence and severity in a general hospital. *Wien Med Wochenschr*. 1992;142:78–81.
- Huang C.L., Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2649–2652. DOI: 10.1681/ASN.2007070792.
- Hamill-Ruth RJ, McGory R. Magnesium repletion and its effect on potassium homeostasis in critically ill adults: results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1996;24(1):38–45.
- Veltri KT, Mason C. Medication-induced hypokalemia. *P T United States*. 2015;40:185–190.
- Kraft, M. D., Btaiche, I. F., Sacks, G. S., et al.. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2005: 62(16), 1663-1682.
- Tingting Li, MD, Anitha Vijayan, MD, Insulin for the treatment of hyperkalemia: a double-edged sword?, *Clinical Kidney Journal*, Volume 7, Issue 3, June 2014, Pages 239–241, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu049>
- Allon, M., & Copkney, C. (1990). Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney international*, 38(5), 869-872.
- Ho, Kevin. „A critically swift response: insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle.” (2011): 1513-1516.
- Pietro Manuel Ferraro, Eric N Taylor, Giovanni Gambaro, Gary C Curhan, Caffeine intake and the risk of kidney stones, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 100, Issue 6, December 2014, Pages 1596–1603, <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089987>
- Shannon M, Lovejoy FH. Hypokalemia After Theophylline Intoxication: The Effects of Acute vs Chronic Poisoning. *Arch Intern Med*. 1989;149(12):2725–2729. doi:10.1001/archinte.1989.00390120075015
- Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29:498-502
- D. Mandić, L. Nezić, and R. Skrbčić, “Severe hyperkalemia induced by propranolol,” *Medicinski Pregled*, vol. 67, no. 5-6, pp. 181–184, 2014.
- Michael Magguilli, Chad Hudson, Y Victoria Zhang, Expected Dangerously Low Potassium Concentrations, *Clinical Chemistry*, Volume 62, Issue 4, 1 April 2016, Pages 657–658, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245902>

29. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, Watson DJ, Haag BL. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 1997;51:1867–1875.
30. Wu KL, Cheng CJ, Sung CC, Tseng MH, Hsu YJ, Yang SS, et al. Identification of the causes for chronic hypokalemia: importance of urinary sodium and chloride excretion. *Am J Med.* 2017;130(7):846–855. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.023.
31. Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia--consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(7):1179–1188
32. Lindeman RD. Hypokalemia: causes, consequences and correction. *Am J Med Sci.* 1976;272(1):5–17. doi: 10.1097/00000441-197607000-00002.
33. Steigerwalt SP. Unraveling the causes of hypertension and hypokalemia. *Hosp Pract (1995)* 1995;30(7):67–71. doi: 10.1080/2154833.1995.11443230.
34. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int.* 1985;28(6):988–1000
35. Schell E, Pathman J, Pescatore R, Bianchi PW. A Case of Thiazide-induced Hypokalemic Paralysis. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019 May 20;3(3):211-214. doi: 10.5811/cpcem.2019.3.42062. PMID: 31403094; PMCID: PMC6682237.
36. Cohen T. Hypokalemic muscle paralysis associated with administration of chlorothiazide. *JAMA.* 1959;170(17):2083–5.
37. Gill MA, DuBé JE, Young WW. Hypokalemic, metabolic alkalosis induced by high-dose ampicillin sodium. *Am J Hosp Pharm.* 1977 May;34(5):528-31. PMID: 326044.
38. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol.* 2011 Sep;43(5):609-10. doi: 10.4103/0253-7613.84986. PMID: 22022014; PMCID: PMC3195141.
39. Siau K. Hypokalaemia and cardiac arrest complicating vancomycin and furosemide therapy: a case report. *Cases J.* 2009 Jul 31;2:8244. doi: 10.4076/1757-1626-2-8244. PMID: 19830061; PMCID: PMC2740056.
40. Minella RA, Schulman DS. Fatal verapamil toxicity and hypokalemia. *American heart journal.* 1991 Jun 1;121(6):1810-2.
41. Mimran A, Ribstein J, Sissmann J. Effects of calcium antagonists on adrenaline-induced hypokalaemia. *Drugs.* 1993 Dec 1;46(2):103-7.
42. Seow, C. J., & Young, W. F. (2017). An overlooked cause of hypokalemia. *The American journal of medicine*, 130(10), e433-e435.
43. Udensi, Udensi K., and Paul B. Tchounwou. „Potassium homeostasis, oxidative stress, and human disease.” *International journal of clinical and experimental physiology* 2017: 4(3), p.111.
44. Bardak, S., Turgutalp, K., Koyuncu, M.B. et al. Community-acquired hypokalemia in elderly patients: related factors and clinical outcomes. *Int Urol Nephrol* 49, 483–489 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1489-3>
45. Sung CC, Cheng CJ, Chiang WF, et al. Etiologic and therapeutic analysis in patients with hypokalemic nonperiodic paralysis. *Am J Med.* 2015;128(3):289–96.
46. Singh Rehan H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(4):175–177. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23148.
47. Eliacik E., Yildirim T., Sahin U. et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):271–275. DOI: 10.1159/000376580.
48. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders--clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation.* 2006 Jul;70(1):10-25. doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.11.002. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16600469.
49. Abdul R.A. Rahman, Denis G. McDevitt, Allan D. Struthers et al. «The effects of enalapril and spironolactone on terbutaline-induced hypokalemia.» *Chest*, vol 102, no. 1, July 1992, pp. 91+. Accessed 10 Nov. 2020.