

Борис А.М., Зыбалова Т.С., Савченко М.А.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин смертности населения в развитых странах мира. ХСН страдают около 1-2% взрослой популяции с преобладанием риска более 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1,2].

У пациентов с ХСН гиперкалиемия является часто диагностируемым состоянием, которое существенно ухудшает их прогноз. Реальная распространенность гиперкалиемии, определяемой как уровень калия более 5,0 ммоль/л, неизвестна и во многом зависит от характеристик пациента (возраст, сопутствующая патология, функциональное состояние почек, проводимое лечение). Уровень калия сыворотки крови 5–<6 ммоль/л считают легкой гиперкалиемией, 6–<7 ммоль/л – умеренной гиперкалиемией, >7 ммоль/л – тяжелой гиперкалиемией. Основными предрасполагающими факторами повышения уровня калия в крови являются пожилой возраст, хроническая болезнь почек (ХБП), сердечная недостаточность, сахарный диабет, избыточное потребление калия с пищей и прием лекарственных препаратов, снижающих экскрецию калия почками. Среди лиц, госпитализированных в стационар, гиперкалиемию выявляют в 1% -10% случаев, а при ХБП – в 40-50% случаев [3].

Оптимальное лечение пациента с ХСН включает применение антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что значительно повышает риск гиперкалиемии. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что повышение уровня калия в крови из-за назначения антагонистов РААС наблюдается значительно чаще, чем считалось ранее (риск составляет около 3,3%) [4]. Среди амбулаторных пациентов у 10% выявляют гиперкалиемию в течение первого года лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фер-

мента (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА). С применением антагонистов РААС связывают от 10% до 38% госпитализаций по причине гиперкалиемии [5].

Большая часть калия в организме (примерно 90%) локализуется во внутриклеточном пространстве, в том числе около 75 % – в мышцах, а 7-8% – в печени и эритроцитах. В плазме крови содержится всего 1-2 % калия, что составляет 3,0–5,0 ммоль/л [6]. Основными механизмами развития гиперкалиемии являются: увеличение потребления калия с пищей, изменение его распределения между внеклеточным и внутриклеточным пространством, а также уменьшение выделения калия почками.

У пациентов с ХСН могут развиваться как гипер-, так и гипокалиемия, которые при отсутствии соответствующего лечения нередко приводят к опасным для жизни осложнениям [7]. Гипокалиемия чаще встречается на начальных стадиях ХСН, когда на фоне сохранной функции почек проводится интенсивная диуретическая терапия. Именно поэтому пациентам рекомендуют увеличить потребление калия с пищей и назначают калийсодержащие лекарственные средства. На поздних стадиях заболевания при наличии прогрессирующего ухудшения почечной функции и уменьшения экскреции калия риск гиперкалиемии значительно повышается, в связи с чем потребление калия необходимо уменьшить. Почечная экскреция калия при ХСН уменьшается по двум основным причинам: за счет снижения скорости клубочковой фильтрации и фармакологического лечения, включающего применение иАПФ, АРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР) [8]. Особенно важно контролировать уровень калия в крови при наличии у пациента ХБП и сахарного диабета, а также при использовании в лечении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), гепарина, циклоспорина и некоторых других препаратов. В таких случаях риск гиперкалиемии может увеличиваться до 10% [9].

Легкая и умеренная гиперкалиемия протекает бессимптомно и часто диагностируется случайно. Тяжелая гиперкалиемия проявляется нейромышечными и сердечно-сосудистыми симптомами, которые часто имитируют и неотличимы от признаков выраженной сердечной недостаточности. Эти симптомы включают выраженную мышечную слабость, головокружение, парестезии, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, брадикардию [10].

Самым ранним и наиболее характерным изменением на ЭКГ при гиперкалиемии считается заострение зубца Т, что связано с сокращением длительности пикового потенциала за счет ускорения фазы быстрой реполяризации. Изменение формы зубца Т или его инверсия и укорочение интервала QT могут появляться на ЭКГ при уровне калия в сыворотке 5,5 ммоль/л. При более тяжелой гиперкалиемии зубцы Р нередко исчезают и на ЭКГ регистрируются замещающие ритмы из атриовентрикулярного узла или системы Гиса-Пуркинье. Выраженная гиперкалиемия может привести к желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и асистолии, которым часто предшествует синусоидальный ритм, когда кривая по виду напоминает правильную синусоиду. Этот ритм соответствует монофазным волнам, имитирует трепетание желудочков и образован слиянием широкого комплекса QRS с Т-волной. Необходимо помнить, что степень электрокардиографических изменений не всегда коррелирует с концентрациями калия в крови [11].

Известно, что в патогенезе ХСН центральное место занимает чрезмерная активация РААС и симпатoadреналовой систем. Способность иАПФ, АРА, антагонистов МКР и бета-адреноблокаторов (БАБ) моделировать работу нейрогуморальных систем и устранять их чрезмерную активацию на уровне основных органов-мишеней сделала их препаратами выбора в лечении пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ<40%). Долгое время высокий уровень альдостерона при ХСН связывали с задержкой в организме жидкости и

натрия, а также потерей калия. Однако к настоящему времени уже доказано, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН заключается в развитии фиброза миокарда, стимуляции апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующем ухудшении функции сердца и высоком риске жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [12].

Многие клинические испытания доказали, что двойная блокада РААС (совместное применение иАПФ и АРА) не дает преимуществ при лечении пациентов с ХСН, но вызывает значительное увеличение количества побочных эффектов (прежде всего гиперкалиемию). По этой причине эту комбинацию следует избегать. Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора РААС (иАПФ или АРА) с БАБ и антагонистом МКР (спиронолактон или эплеренон). Применение такой комбинации продемонстрировало снижение смертности и количества госпитализаций как при ХСН, так и при остром инфаркте миокарда. Тем не менее, в реальной клинической практике спиронолактон и эплеренон используются недостаточно, главным образом, из-за страха перед развитием гиперкалиемии [13].

Антагонисты МКР должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно. Схема дозирования эплеренона и спиронолактона: терапию обычно начинают с дозы 25 мг/сут (однократно) и через 4 недели при условии хорошей переносимости дозу увеличивают до целевой – 50 мг/сут (однократно).

Для уменьшения вероятности развития гиперкалиемии у всех пациентов с ХСН перед началом лечения рекомендуют определять уровень калия сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При незначительном повышении уровня калия и снижении СКФ <50 мл / мин / 1,73 м² дозы иАПФ (или АРА) и антагонистов МКР необходимо снизить. Тщательный мониторинг функции почек и уровня калия показан после любой коррекции дозы антагани-

стов РААС и МКР (через 72 часа от изменения дозы, затем через 1 неделю и ежемесячно в течение 3 месяцев, далее каждые 3 месяца). Дополнительное определение уровня калия в крови может потребоваться при появлении у пациентов диареи или рвоты, а также назначении препаратов, влияющих на гомеостаз калия: НПВС, высокие дозы петлевых диуретиков, гепарин, котримоксазол и др. Поскольку эплеренон метаболизируется изоферментом цитохрома P450 3A4, одновременное назначение препаратов с сильным ингибированием этой ферментативной системы (кетоконазол, флуконазол, эритромицин, верапамил) может увеличить уровень калия в крови и риск гиперкалиемии. В таких случаях может применяться спиронолактон, который метаболизируется печенью без вовлечения изофермента цитохрома P450 3A4. Как отмечалось ранее, у пациентов с нормальным уровнем калия на фоне проводимой терапии необходимо избегать потребления богатой калием пищи и калийсодержащих препаратов. В случае увеличения концентрации калия $\geq 6,0$ ммоль/л или снижения СКФ менее 20-30 мл/мин/1,73 м² и АПФ (или АРА) и антагонисты МКР необходимо отменить [14].

При оказании экстренной помощи пациентам с выраженной гиперкалиемией рекомендуют внутривенное введение растворов глюконата кальция, глюкозы с инсулином, петлевых диуретиков. Применяют также небулайзерные ингаляции бета-агонистов (сальбутамол), а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью либо при неэффективности проводимого лечения показано проведение гемодиализа [15].

Известно, что уменьшение дозы либо отмена антагонистов РААС и/или антагонистов МКР при лечении пациентов с ХСН приводит к значительному росту смертности и количеству госпитализаций. В связи с этим существует потребность в более безопасных и эффективных лекарственных средствах, которые позволят достигать быстрого и устойчивого снижения уровня калия в крови пациентов с гиперкалиемией. Патиромер стал первым за последние 50 лет

препаратом, который в 2015 году был одобрен FDA для лечения гиперкалиемии. Принимаемый внутрь в виде суспензии он связывает ионы калия в толстом кишечнике и вызывает уменьшение его уровня в крови, что подтверждается тремя крупными клиническими испытаниями, в которых пациенты принимали антагонисты РААС и/или антагонисты МКР. Патиромер значительно снизил уровень калия в сыворотке крови по сравнению с плацебо с разницей между группами $-0,45$ ммоль/л и более низкой частотой гиперкалиемии (7,3% против 24,5%, $P = 0,015$) и с более высокой долей пациентов, принимающих спиронолактон в целевой дозе 50 мг/день (91% против 74%, $P = 0,019$). Заметное снижение уровня калия в крови наблюдается через 7 часов после введения препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были гипомагниемия, запоры и гипокалиемия [16, 17].

Вторым новым высокоселективным пероральным средством для выведения калия является препарат натрия-циркония циклосиликат (Локелма, ранее известен как ZS-9). В текущем году этот препарат был зарегистрирован в Европе и одобрен FDA. По результатам трех клинических исследований у пациентов из группы лечения медиана времени до нормализации концентрации калия в крови составляла 2,2 часа, а у 98% пациентов нормальная концентрация достигалась в течение 48 часов. Кроме того, препарат обеспечивал стабильный контроль уровня калия в течение одного года [18,19].

Таким образом, у пациентов с ХСН риск гиперкалиемии часто связан с применением жизненно важных лекарственных средств (иАПФ, АРА, антагонистов МКР) и существенно возрастает на фоне сопутствующей патологии (ХБП, сахарный диабет). Для уменьшения риска развития тяжелой гиперкалиемии необходим регулярный контроль уровня калия в крови и СКФ. Применение новых высокоэффективных препаратов для коррекции гиперкалиемии у пациентов с ХСН может значительно повысить эффективность их лечения за счет снижения частоты отмены и достижения целевых доз антагонистов РААС.

Необходимы дополнительные исследования новых препаратов для лечения гиперкалиемии с целью изучения их влияния на отдаленный прогноз у пациентов с ХСН.

Литература

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
3. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):653–662.
4. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol.* 2007;1950(20):1959–1966.
5. Amir O, Hassan Y, Sarriff A, Awaisu A, Abd Aziz N, Ismail O. Incidence of risk factors for developing hyperkalemia when using ACE inhibitors in cardiovascular diseases. *Pharm World Sci.* 2009;31(3):387–393.
6. Giebisch G. Renal potassium channels: function, regulation and structure // *Kidney Int.* 2001;60:436-445.
7. Chakko SC, Frutchey J, Gheorghide M. Life-threatening hyperkalemia in severe heart failure. *Am Heart J.* 1989;117(5):1083–1091.
8. Obialo CI, Ofili EO, Mirza T. Hyperkalemia in congestive heart failure patients aged 63 to 85 years with subclinical renal disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):663–665.
9. Preston RA, Hirsh MJ, Oster MD, Oster HR. University of Miami Division of Clinical Pharmacology therapeutic rounds: drug induced hyperkalemia. *Am J Ther.* 1998;5(2):125–132.
10. Evers S, Engelen A, Karsch V, Hund M. Secondary hyperkalaemic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(2):249–252.
11. Aslam S, Friedman EA, Ifudu O. Electrocardiography is unreliable in detecting potentially lethal hyperkalemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(9):1639–1642.
12. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*, 2000, 141: 3871-8.
13. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;302(15):1658–1665.
14. Sica D, Hess M. Aldosterone receptor antagonism: interface with hyperkalemia in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2004;10(5):259–264.
15. Khanna A, White W. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2009;122(3):215–221.
16. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of rly5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* 2011;32(7):820–828.

Актуальные вопросы внутренних болезней [Электронный ресурс] : сб. науч. тр. науч.-практ. конф, посвящ. 55-летию 2-й кафедры внутренних болезней Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 6 декабря 2018 г.

17. Bakris G, Pitt B, Weir M, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease. JAMA. 2015;314(2):151–161.

18. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med. 2015;372(3):222–231.

19. Wise J. Two drugs show promising results for treating hyperkalemia in US study. BMJ. 2015;17(350).

Репозиторий БГМУ