



Гиперкалиемия. Актуальность проблемы в терапевтической практике

Д.Яхонтов, НГМУ

VIII Съезд кардиологов СФО

Кемерово

10 октября 2019 г.

Информация о конфликтах интересов автора

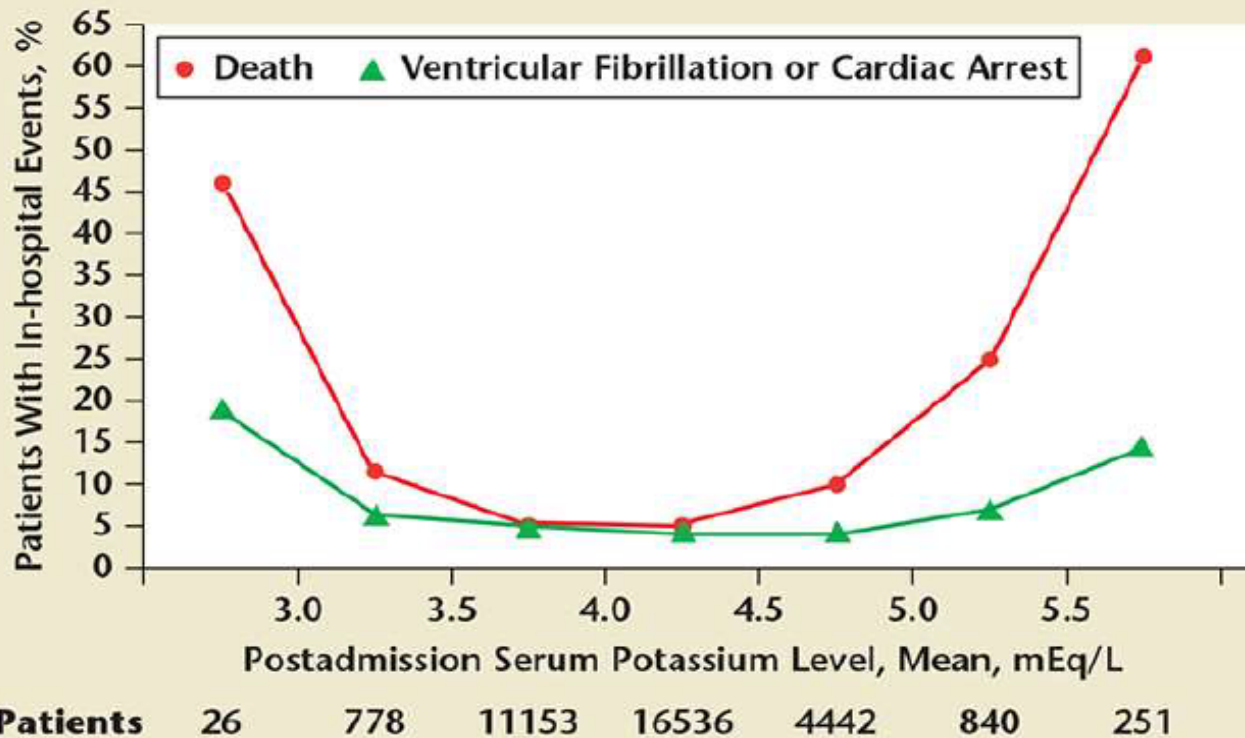
ЯХОНТОВ Д.А., *д.м.н., профессор*

- Финансовые конфликты – *нет*
- Незарегистрированные препараты - *нет*
- Незарегистрированные/нерекомендованные показания к назначению препаратов - *нет*

Риск смерти коррелирует как с гипо-, так и с гиперкалиемией

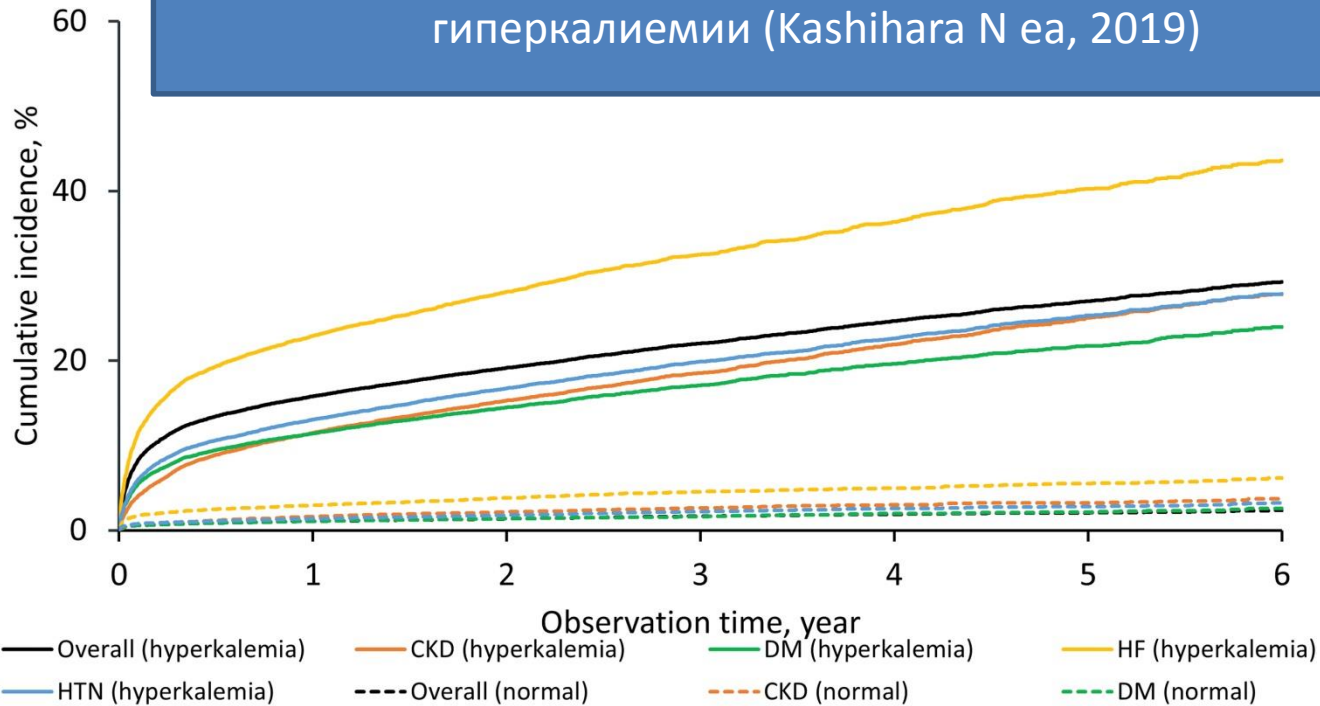
Peter A. McCullough

Vol. 15 Sampler • 2014 • Reviews in Cardiovascular Medicine



- **Figure 2. Independent association with ventricular fibrillation and death at both the lower and the upper ranges.**

Общая смертность, смертность от ХБП, АД и АГ при нормо- и гиперкалиемии (Kashihara N et al, 2019)



Hyperkalemia

Overall	25,395	21,364	15,164	10,046	5,972	3,511	1,869
CKD	14,322	12,671	9,115	6,008	3,551	2,086	1,121
DM	12,101	10,711	7,726	5,131	3,070	1,805	956
HF	8,570	6,600	4,418	2,702	1,527	862	455
HTN	16,463	14,301	10,261	6,826	4,028	2,353	1,261

Normokalemic

Overall	143,906	142,194	93,756	56,805	33,475	20,198	7,065
CKD	18,913	18,582	12,729	7,498	4,301	2,964	1,196
DM	43,263	42,755	27,656	16,276	9,865	6,761	2,404
HF	18,344	17,781	10,148	5,567	3,358	2,220	856
HTN	60,512	59,625	40,482	24,628	15,229	9,717	3,428

Механизмы гиперкалиемии

(Bensekamp JC ea, 2018)

- Нарушение высвобождения K^+ из клеток при травме, ацидозе, физических перегрузках, гемолизе, ожогах, рабдомиолизе и других видах клеточной дегенерации, особенно при снижении функции почек
- Гипорениновый гипоальдостеронизм и тубулярный ацидоз при СД
- Передозировка экзогенного калия
- Алкогольная интоксикация

Механизмы гиперкалиемии

(продолжение) (Bensekamp JC ea, 2018)

- Почечные причины (тяжелая ХПН, нефротоксичные ЛС, канальцевая дисфункция)
- Генетические причины (гиперкалиемический паралич, периодический наследуемый псевдогипоальдостеронизм)

Механизмы гиперкалиемии (продолжение) (Bensekamp JC ea, 2018)

- Болезнь Аддисона
- Гиперосмолярные состояния (СД, инфузии глюкозы)
- Дефицит инсулина, ИР
- Медикаментозные воздействия

Частота гиперкалиемии

1-10% госпитализированных пациентов (*Fogari Rea, 1995*)

2.6% пациентов > 66 лет,
госпитализированных в отделения
неотложной помощи (*Reardon LC et al, 1995*)

Клинические проявления гиперкалиемии

- Мышечная слабость
- Онемение лица, пальцев
- Параличи
- ЭКГ-симптомы
- Аритмии
- Внезапная смерть
- Прекращение приема, или снижение доз ключевых препаратов для лечения ХСН, что опосредованно ведет к клиническим исходам

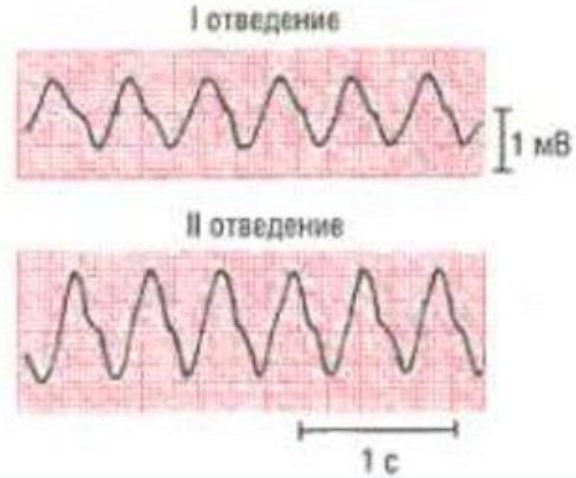
Лёгкая гиперкалиемия



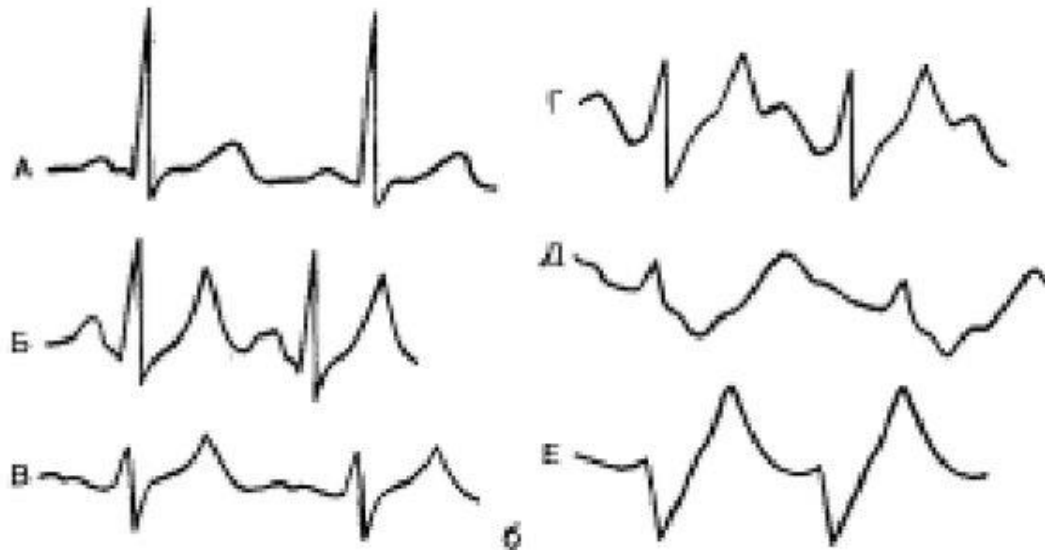
Умеренная гиперкалиемия



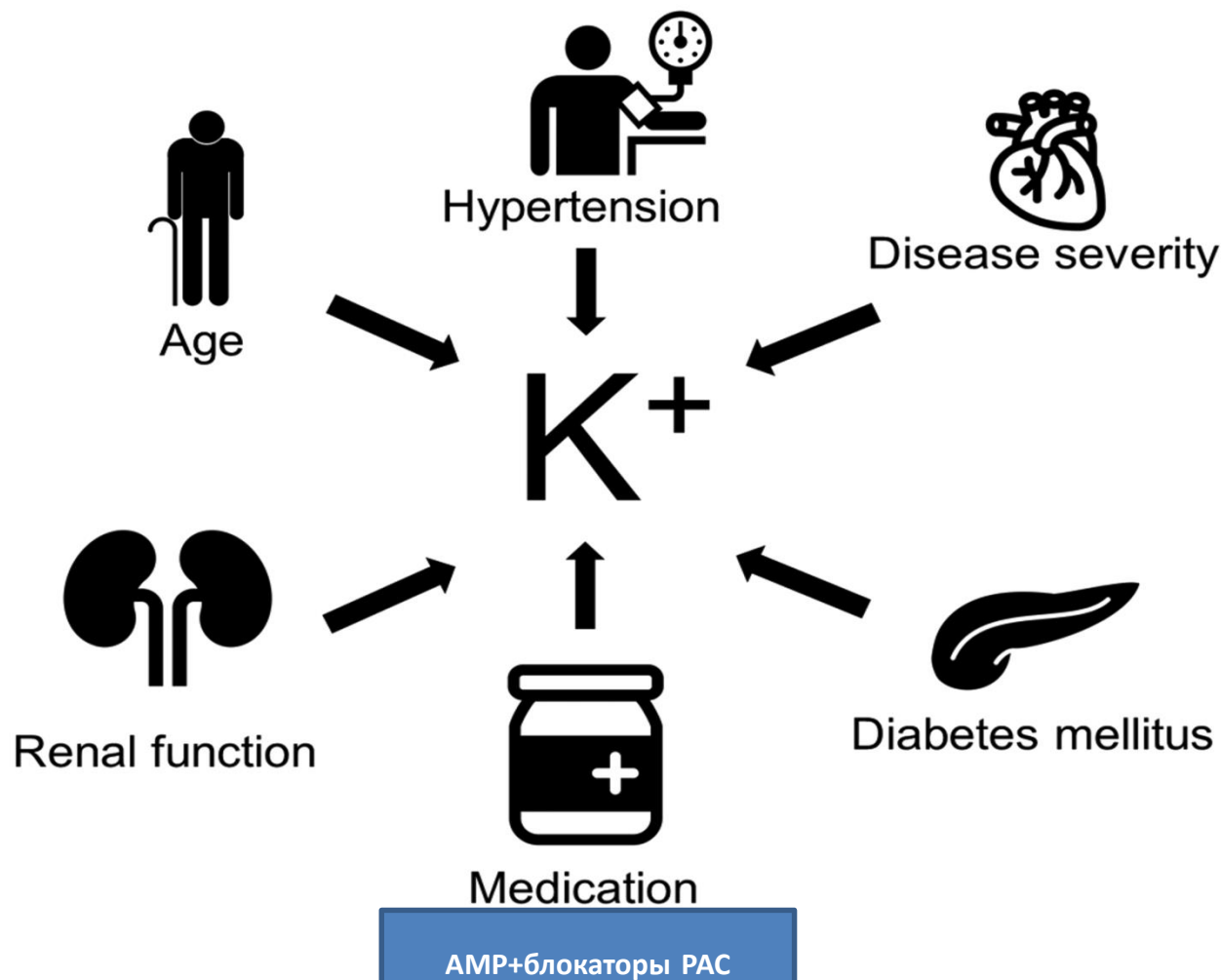
Выраженная гиперкалиемия



Удлинение интервала PR, заостренный T, расширение QRS, желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков, асистолия



Факторы, ассоциированные с гиперкалиемией



Медикаменты, ассоциированные с гиперкалиемией,% *(Kashihara N ea, 2019)*

Препараты	В целом 25395	ХБП 14332	СД 12101	ХСН 8570	АГ 16463
ИАПФ	8	9	9	14	11
БРА	30	37	39	35	44
МРА	12	14	13	28	16
ББ	3	3	4	6	4
Циклоспорин	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3
Дигоксин	0,6	0,5	0,6	1,1	0,6
Гепарин	8	5	6	7	6
НСПВС	7	4	5	6	7
Препараты калия	1,0	0,6	0,7	1,1	0,8

Классификация гиперкалиемии по уровню калия *[Long, 2018]*

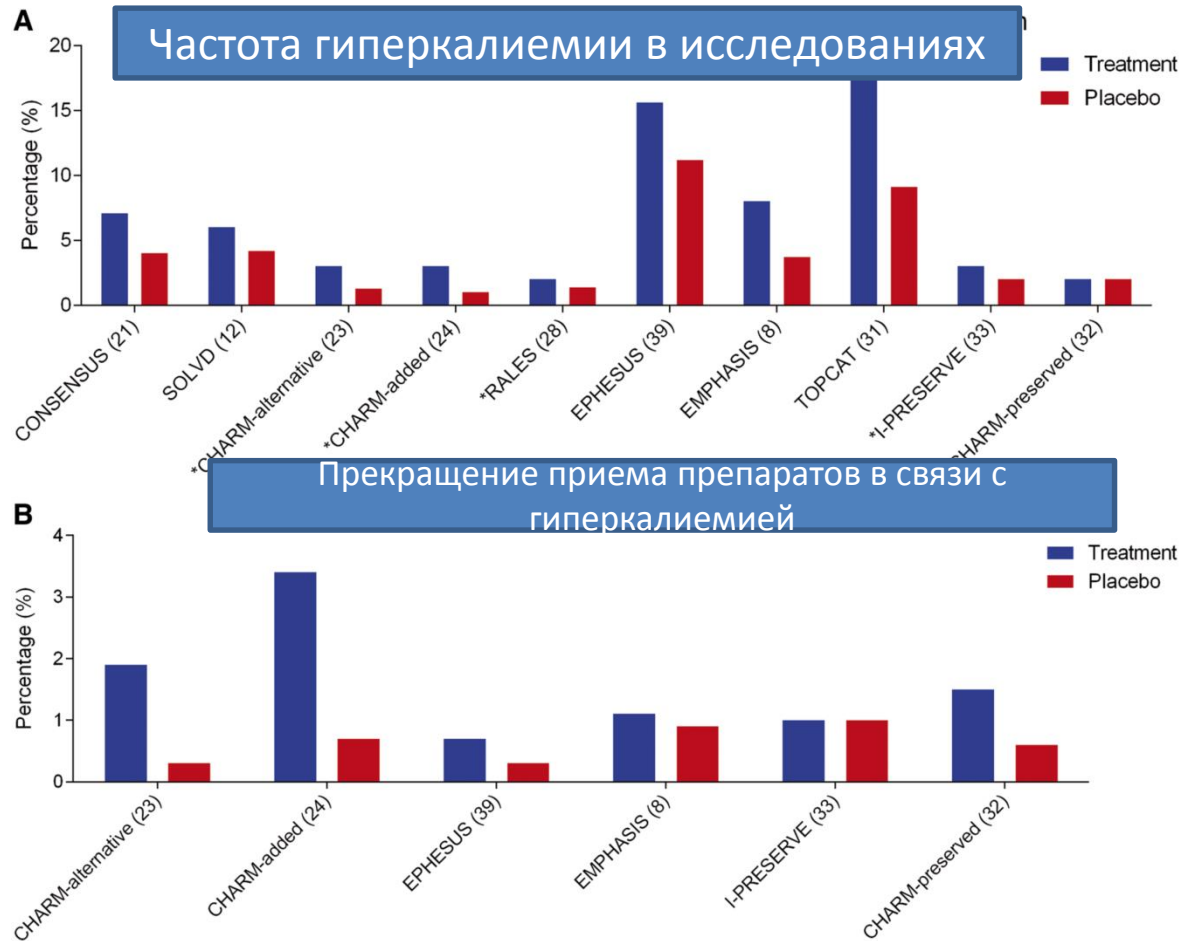
- Легкая – 5.5-6.5 mEq/L
- Умеренная – 6.5-7.5 mEq/L
- Тяжелая – > 7.5 mEq/L

Гиперкалиемия при ХСН

- У 35% больных, лечившихся спиронолактоном с исходным уровнем креатинина >1.5 mg/dL
- У 63% больных с исходным уровнем креатинина > 2.5 mg/dL
- Во многом связана со снижением почечной перфузии и недостаточном поступлении натрия в дистальные нефроны

Гиперкалиемия в исследованиях по сердечной недостаточности

недостаточности



**По каким показателям достоверно различаются
больные ХСН с наличием/отсутствием
гиперкалиемии? (Muzzarelli S ea, 2012)**

Показатель	Гиперкалиемия (-) =490	Гиперкалиемия (+) =76	P
IV ФК NYHA	11%	22%	0,02
СД	32%	46%	0,03
ХБП	52%	75%	<0,001
Анемия	26%	38%	0,03
Подагра	7%	17%	0,01
NTproBNP, pg/ml	3,6	4,9	0,02
Креатинин крови, ммоль/л	112	135	<0,001
СКФ, мл/мин1,73м2	55	46	<0,001
Мочевина, ммоль/л	10,8	13,9	<0,001
Спиронолактон	36%	49%	0,04

Предикторы гиперкалиемии при

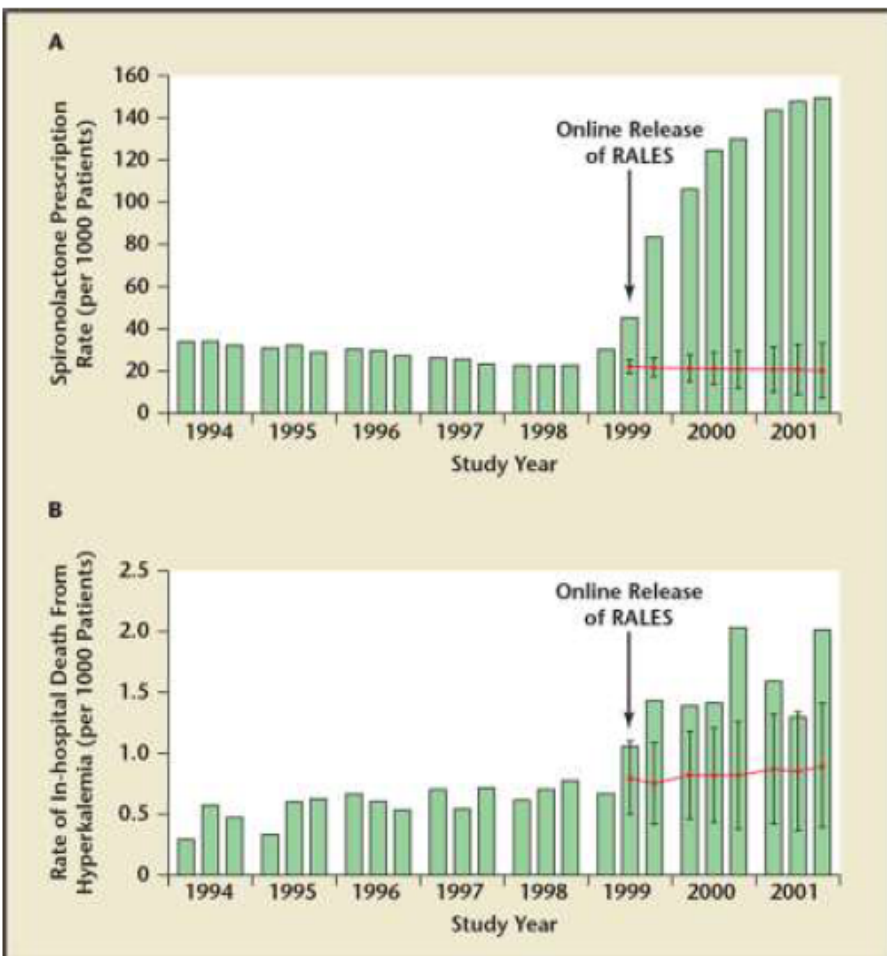
ХСН (CHARM)

- Возраст старше 75 лет
- Мужской пол
- СД
- Креатинин крови $> 2.0\text{mg/dL}$
- Прием ИАПФ или спиронолактона

Исследование RALES и смерть от гиперкалиемии в Канаде

Peter A. McCullough

Vol. 15 Sampler • 2014 • Reviews in Cardiovascular Medicine



- Частота выписки спиронолактона в Канаде увеличилась с 40/1000 до 140/1000 в течение года после публикации Рандомизированного исследования по оценке Альдактона

Рекомендации по назначению спиронолактона при ХСН

Сывороточный K ⁺ (мэкв/л)	Доза спиронолактона
<4.5	<ul style="list-style-type: none">• Можно увеличить дозу до 50 mg/день
4.5–5.4	<p>Не увеличивать дозу</p> <ul style="list-style-type: none">• Уменьшить дозу до 25, если была 50 mg/день
5.5–5.9	
≥6.0	<p>Прекратить лечение и возобновить при сывороточном K⁺ ≤4.5 mmol/L</p> <p>Прекратить лечение в любом случае при eGFR ≤30 mL/min/1.73 m³</p>

Гиперкалиемия и ХБП

**Ретроспективный анализ недиализных пациентов с
K⁺ > 6.5 mEq/L:**

> 60% принимали по меньшей мере один препарат, вызывающий или ухудшающий гиперкалиемию, в т.ч. 67% - блокаторы РАСС

(Mogensen CE ea, 2000)

Гиперкалиемия в клинических исследованиях у больных заболеваниями почек (Miao Y ea, 2011)

Patient Population	Number of Patients	Definition	Rate
AASK ^a : non-diabetic CKD	417	>5.5	7.2%
J-LIGHT ^b : HTN-CKD	58	5.1-6.9	5.2%
RENAAL ^c : diabetic nephropathy	675	≥5.5	10.8%
IDNT ^d : diabetic nephropathy	579	>6	18.6%

^aAASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension.

^bJ-LIGHT = Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients.

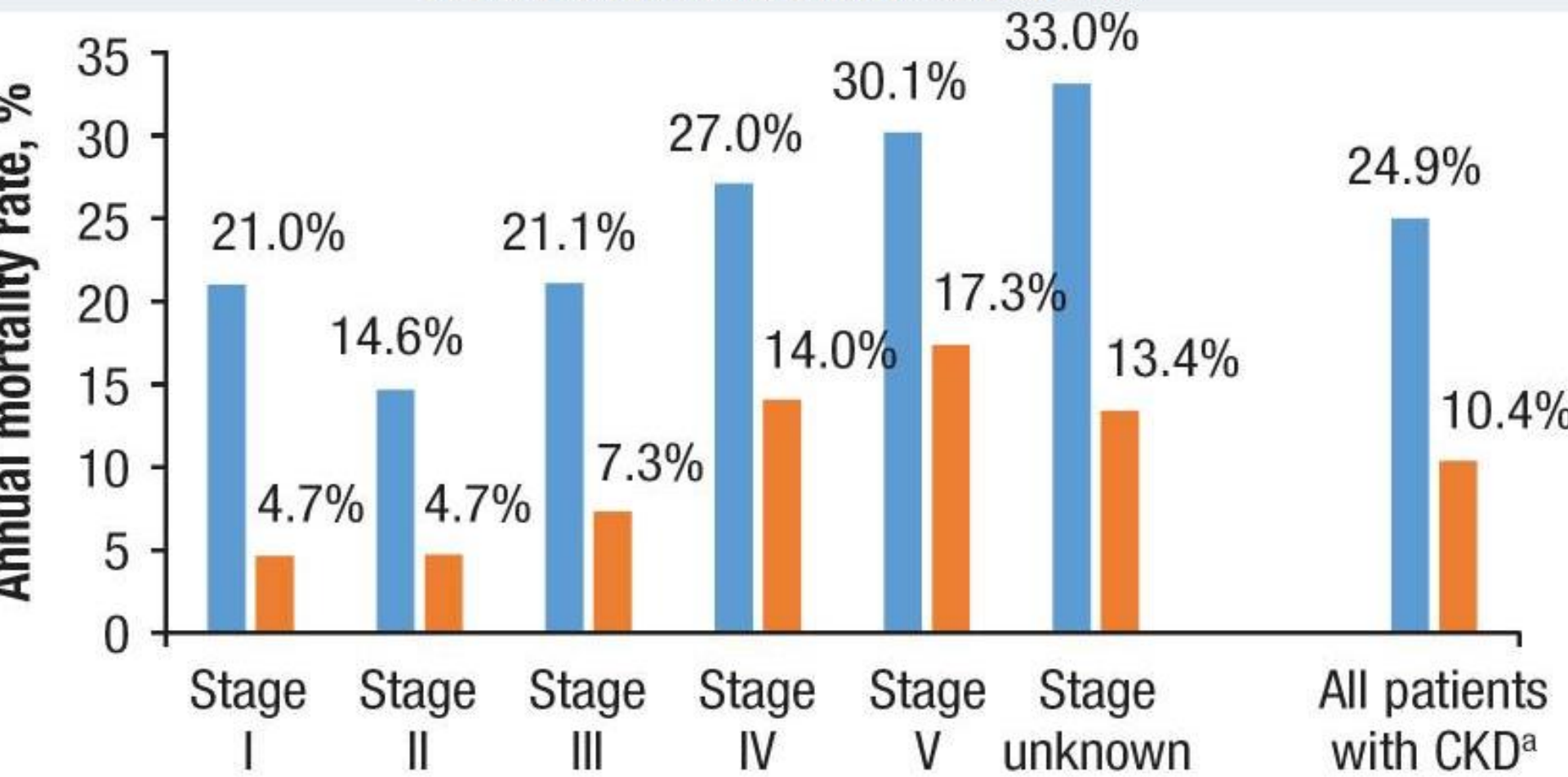
^cRENAAL = Reduction of Endpoints in NIDDM (noninsulin-dependent diabetes mellitus) with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

^dIDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.

Более, чем двукратное увеличение смертности у больных ХБП с гиперкалиемией (Fitch K ea, 2017)

inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=5536196_ahdb-10-202-g002.jpg

Drag image to reposition. Double click to magnify further.



Гиперкалиемия и АГ

- Риск гиперкалиемии при лечении блокаторами РАС $\leq 2\%$, а абсолютное повышение уровня сывороточного $K^+ \approx 0.1$ мэкв/л. В отсутствии почечной недостаточности, азотемии, или ЗСН гиперкалиемия у больных АГ, получающих блокаторы РААС несвойственна (*Fogari et al., 2012*
Goldberg et al. Levy et al White et al.)

Частота гиперкалиемии в клинических исследованиях по артериальной гипертонии

Автор\РКИ	>5,5 мэквл	>6,0 мэквл	Прекращение лечения из-за гиперкалиемии
Readon LC ea, 1998, ИАПФ	2,0%	0,17%	0,8%
Goldberg AL ea, БРА, 1995	1,3-1,5%		
White ea, 2003, МРА	1,1%		
Weir MR ea, 2007, ПИР	0,7%		
ONTARGET, ИАПФ+БРА	5,6%		

The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: Results from the ONTARGET trial

Hiddo J Lambers Heerspink, Peggy Gao, Dick de Zeeuw, more...

[Show all authors](#) ▾

First Published November 4, 2013 | Research Article |



<https://doi.org/10.1177/2047487313510678>

[Article information](#) ▾

Altmetric

4



Abstract

Aims

In the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Trial (ONTARGET), dual agent renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade with angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) did not reduce the risk of renal and cardiovascular outcomes compared with the single use of either agent. Dual therapy however increased the incidence of hyperkalemia. We examined risk factors for hyper- and hypokalemia and hypothesized that both would be associated with worse cardiovascular and renal outcomes.

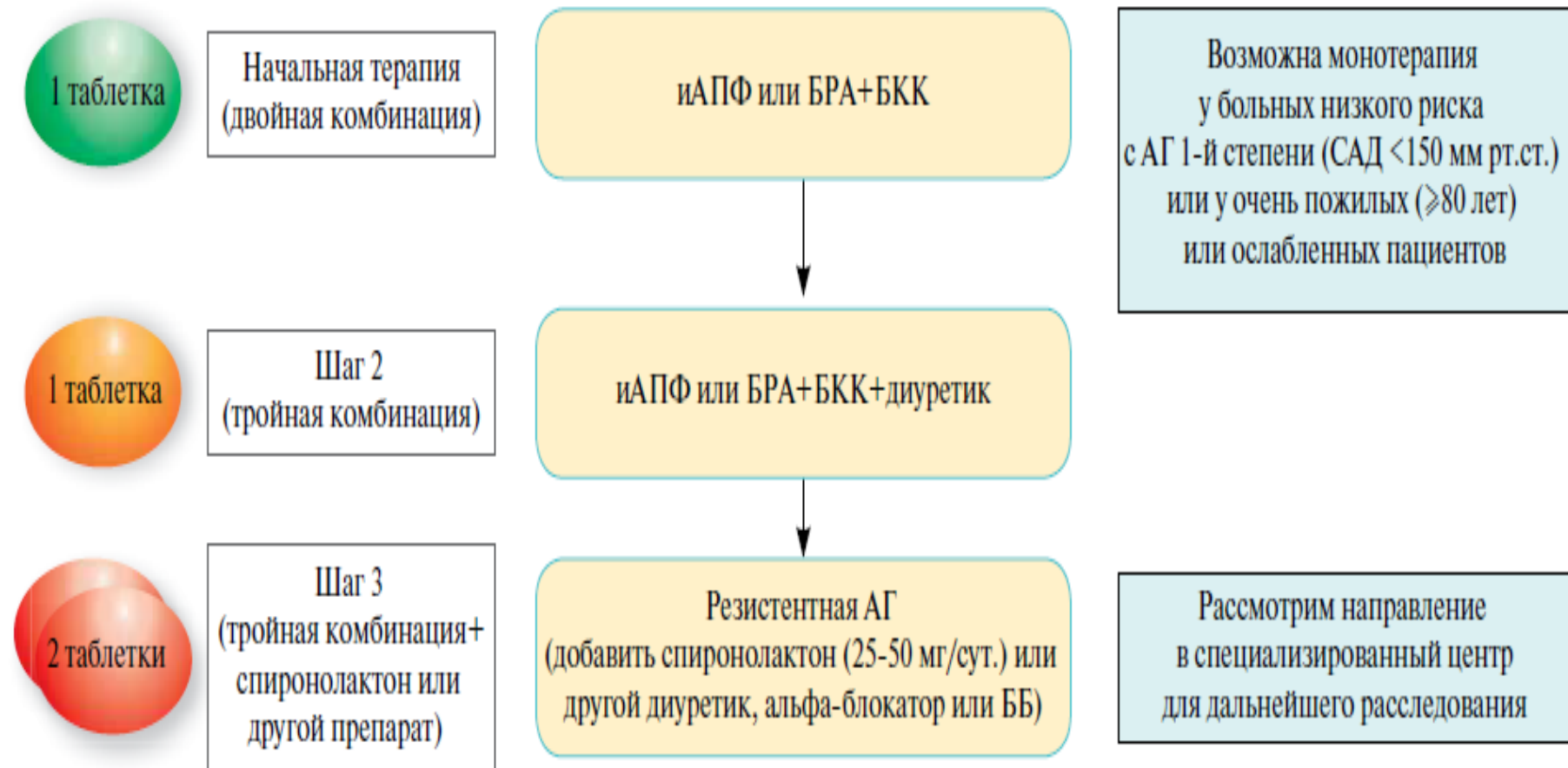
Methods

A post-hoc analysis of the ONTARGET trial comparing dual therapy (ramipril *and* telmisartan) vs monotherapy (ramipril *or* telmisartan) was performed. The association between serum potassium at week 6 on cardiovascular and renal outcomes during the 56 months follow-up was assessed by multivariate Cox analysis. The main cardiovascular outcome was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure. The renal outcome was defined as the composite of a doubling of serum creatinine or chronic dialysis.

Results

Six weeks after randomization, hyperkalemia developed in 210 (2.7%) patients on dual therapy vs 264 (1.6%) patients on monotherapy ($p < 0.001$ vs dual therapy). Hypokalemia developed in 87 (1.1%) patients on dual therapy vs 200 (1.2%) patients on monotherapy. Serum potassium was nonlinearly associated with cardiovascular and renal events with a nadir between 4.0–5.0 mmol/l for cardiovascular and 4.0–4.5 mmol/l for renal events such that subjects above or below these values exhibited higher risks. This association was independent of age, gender, diabetes, estimated glomerular filtration rate, systolic blood pressure and

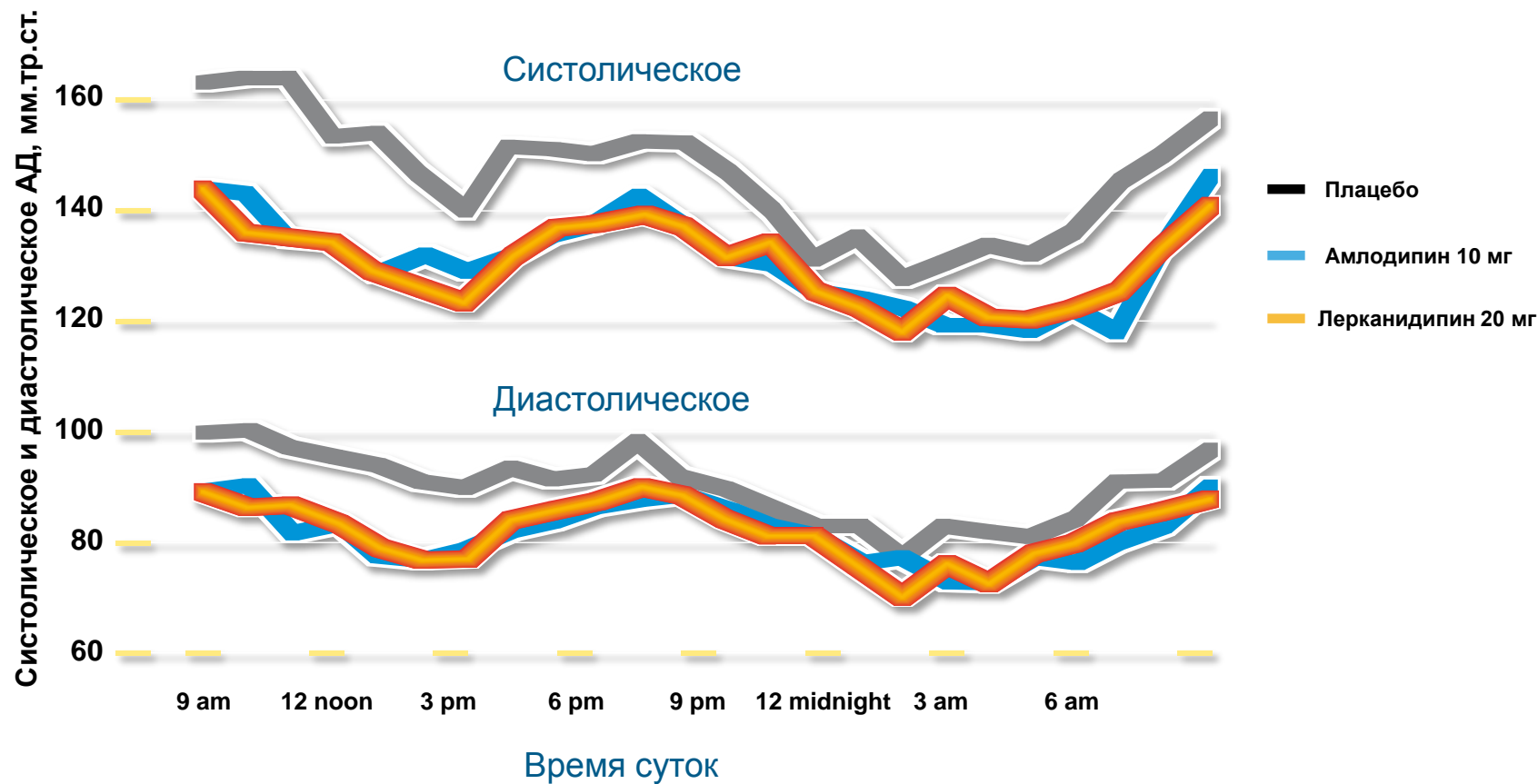
Основная стратегия фармакотерапии больных неосложненной АГ (ESC, ESH, 2018)



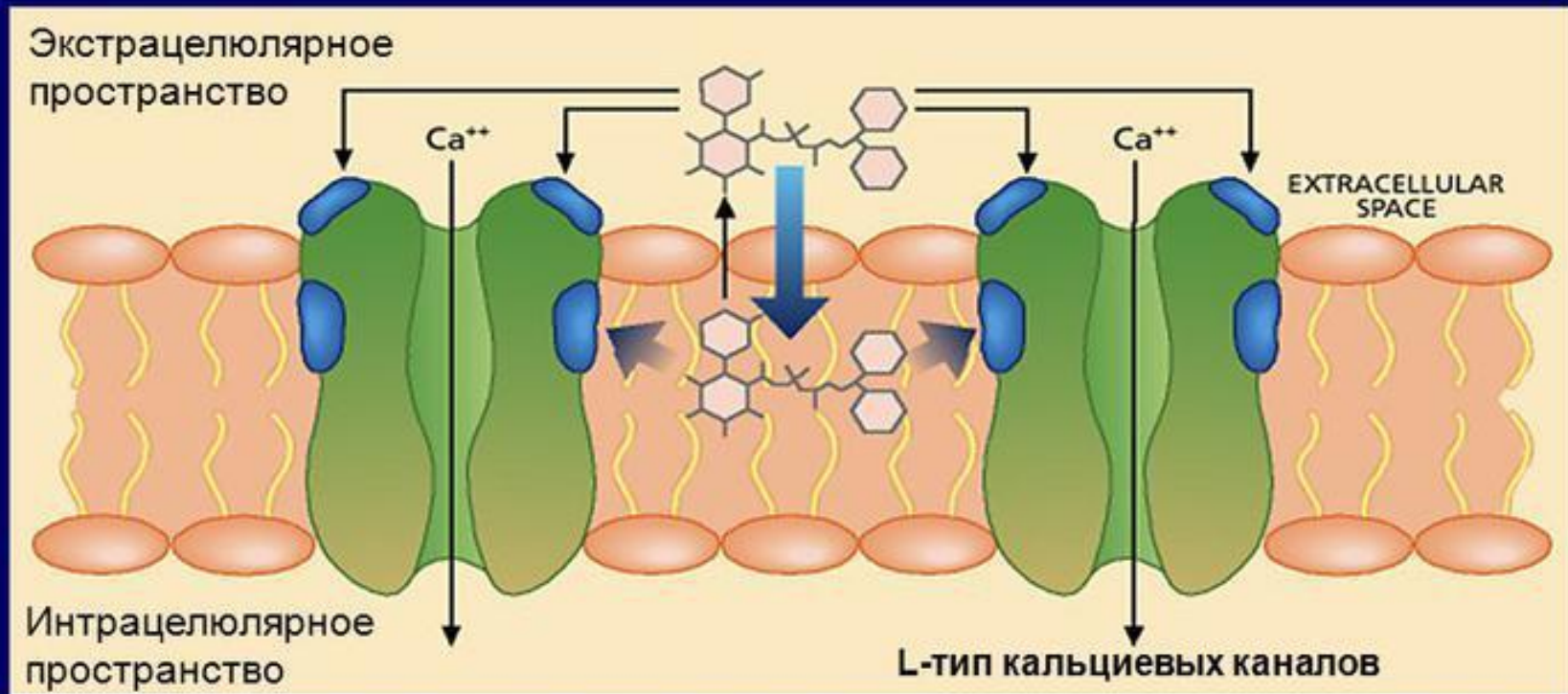
ББ (ББ могут быть целесообразны на любом этапе лечения при наличии специфических показаний к их назначению, например, СН, стенокардия, перенесенный ИМ, ФП, или молодые женщины, планирующие беременность или беременные).

Эффективность лерканидипина сравнима с эффективностью амлодипина

Результаты СМАД



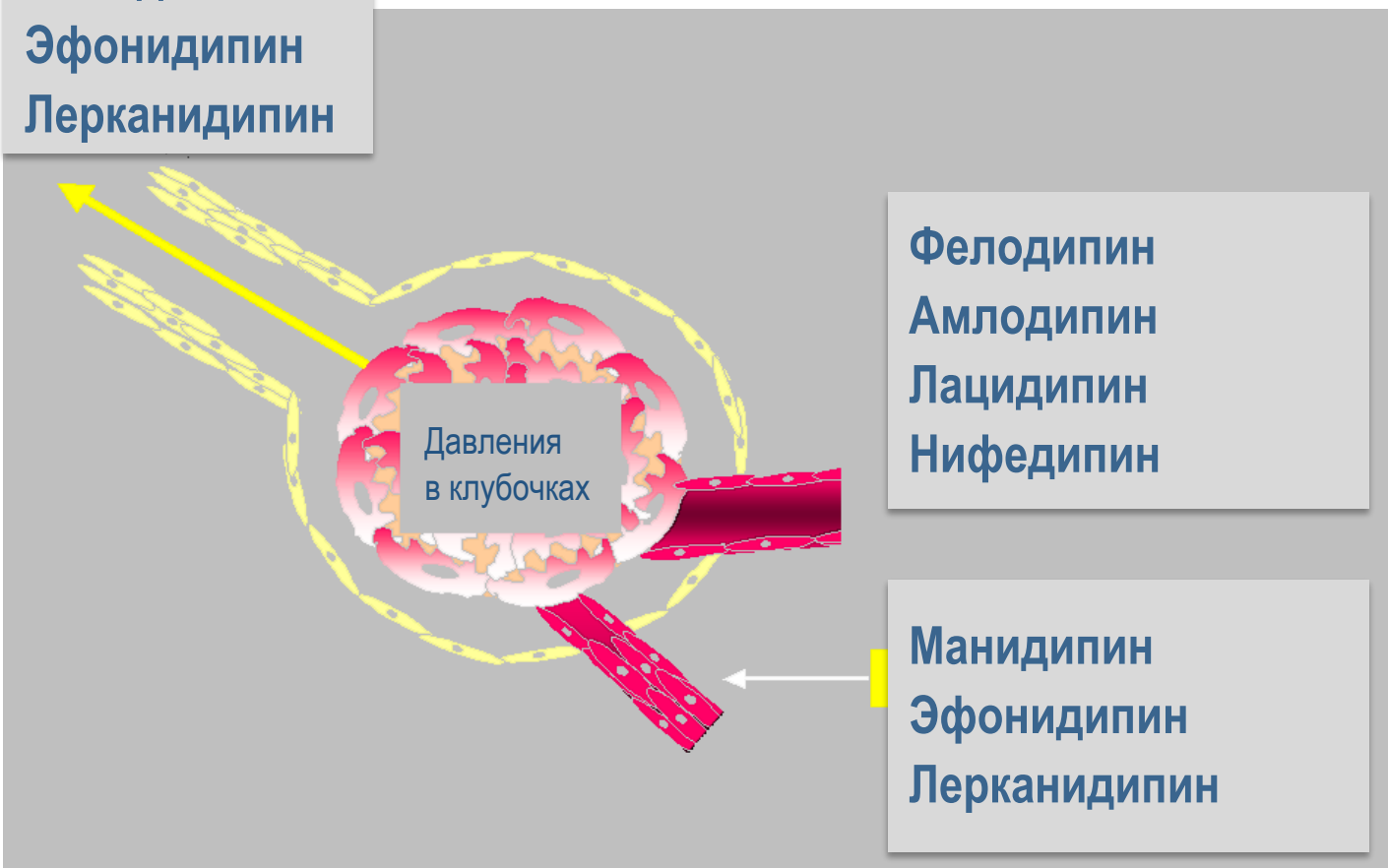
Лерканидипин (Занидип) . Фармакокинетика



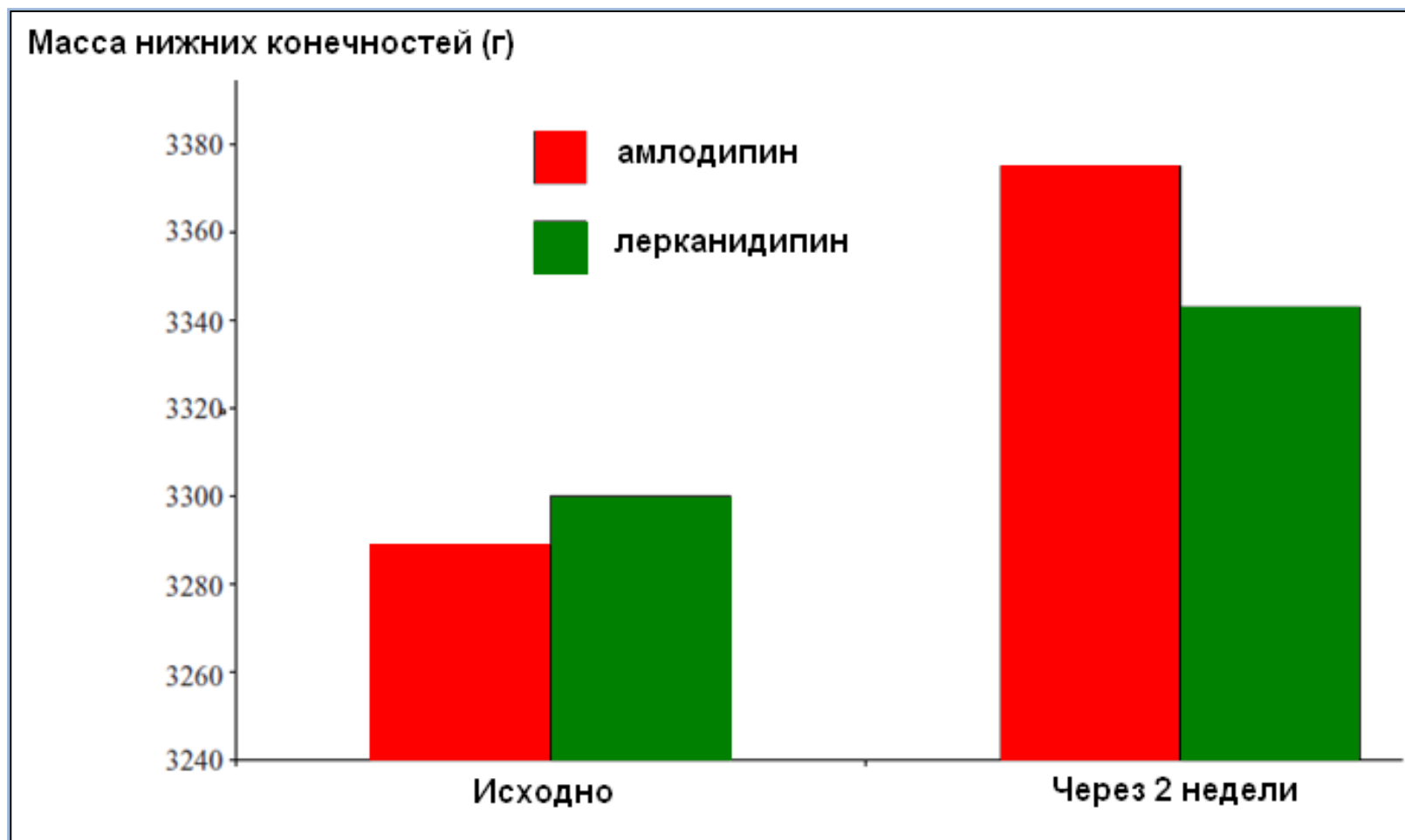
Вследствие высокой липофильности проникает внутрь мембраны клетки, прочно и длительно связывается с рецепторами кальциевого канала , с чем связано длительное действие препарата

Профилактика прогрессирования нефропатии при приеме лерканидипина (занидипа) обусловлена расширением как афферентной, так и эфферентной артериолы клубочка

Манидипин
Эфонидипин
Лерканидипин



ЛЕРКАНИДИПИН (занидип) в сравнении с АМЛОДИПИНОМ приводит к меньшей частоте развития отеков



Наиболее частые НЯ спиронолактона у больных РАГ

(Vaclavic J ea, 2019)

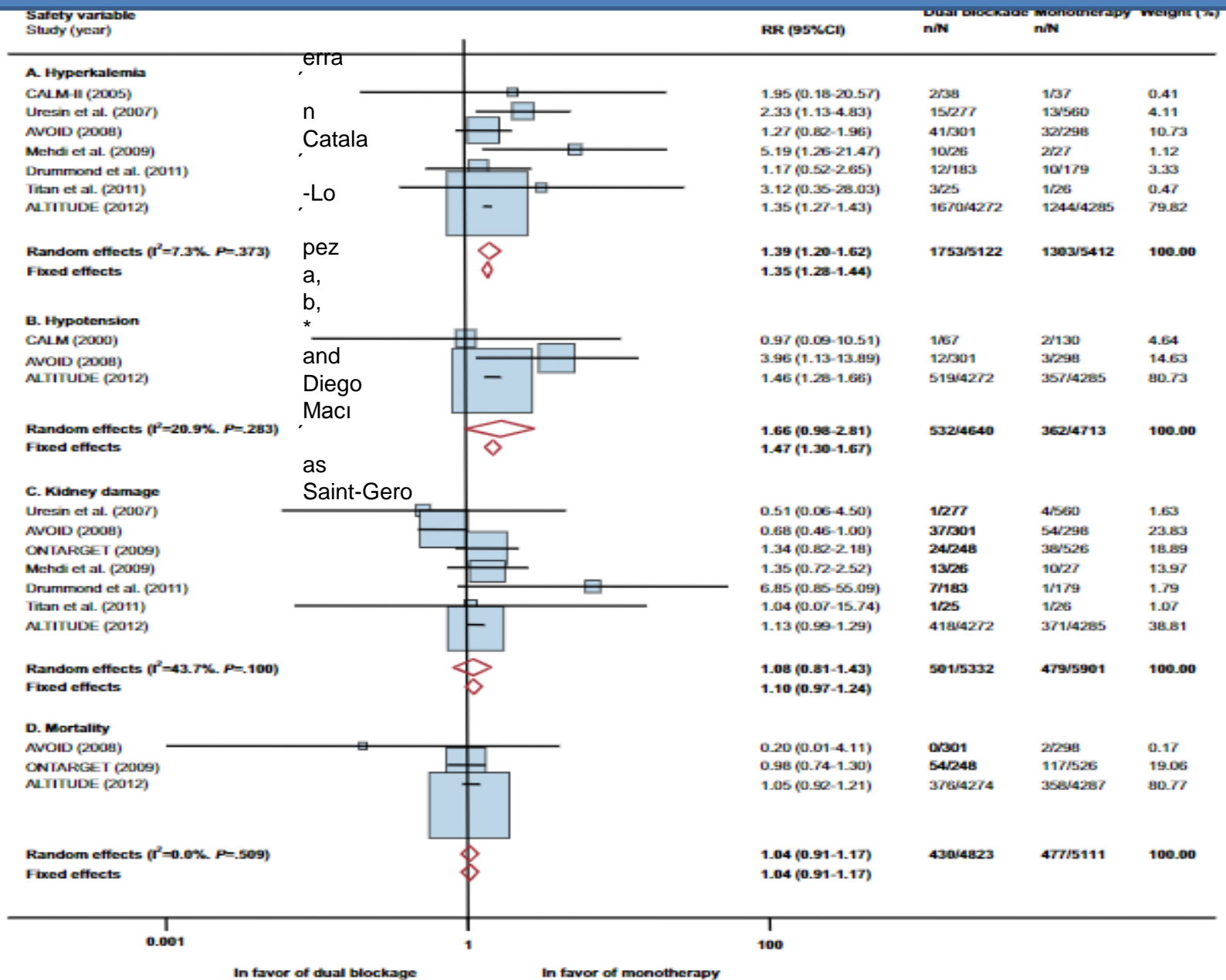
Характер НЯ	Частота
Частота встречаемости в целом	26,3%
Среднее время появления	25 мес
Гинекомастия	30,6%
Гиперкалиемия	30,6%
Симптомная гипотония	26,4%
Нарушения потенции	2,8%
Нефропатия	2,8%

Гиперкалиемия у больных СД на фоне лечения различными препаратами

(Weir MR ea, 2010)

Пациенты	Контроль	БРА	ИАПФ	БРА+ИАПФ
АГ	51%	86%	70%	88%
Возраст >55 лет	56%	60%	60%	60%
К ⁺ > 5,5 мЭКВ/л	13,8%	18,2%	14,2%	23,5%

Сахарный диабет и риск двойной блокады РААС (López WC et al, 2013)



Новые нестероидные МРА (финеренон)

ARTS trial: финеренон vs спиронолактон у больных сниженной ФВ и ХБП. Частота гиперкалиемии была ниже на финереноне (5.3% vs. 12.7%, $P = 0.048$)

ARTS-HF study: финеренон vs эплеренон у тех же больных с (или) СД. Уровень калия превысил ≥ 5.6 mmol/L у 4.3% пациентов в обеих группах

Финеренон изучается в настоящее время у больных диабетической нефропатией (FIDELIO trial) и с почечной патологией и высоким КВР

Как управлять гиперкалиемией?

(Chrysostomou A ea, 2006)

- **Диетические рекомендации**

Ограничение калия в диете <2.4 g/день больным ХБП > 3 стадии.

Ограничивать продукты, богатых калием (апельсины, апельсиновый сок, нектарины, киви, изюм и другие сухофрукты, бананы, дыни, чернослив, соленья, DASH диета) и другим группам пациентов, имеющих риск гиперкалиемии: ХСН, СД

- **Блокаторы РААС**

Уровень K⁺ необходимо определять до начала терапии, первые 10 дней приема блокаторов RAASi, затем каждые 4 месяца. Этот цикл должен повторяться при каждой смене RAASi, изменении дозы и после каждого изменения электролитного статуса

При повышении K⁺ рекомендуется уменьшить дозу RAASi на 50% и мониторировать уровень K⁺ каждые 5-7 дней до возвращения к исходному. Если K⁺ не возвращается к исходному за 2-4 недели, прием RAASi прекращают. Если пациент получает комбинацию RAASi, один из них исключается сразу и идет мониторирование каждые 5-7 дней

арбуза или дыни в день!



Основными источниками **КАЛИЯ** являются **ОВОЩИ И ФРУКТЫ**. Клинически гиперкалиемия (значительное повышение показателя калия в крови) проявляется резкой мышечной слабостью («ватные» руки и ноги), редким пульсом, остановкой сердца!

В большинстве пищевых продуктов содержание калия колеблется от 150 до 570мг. Значительно больше его в фасоли – 1100мг, горохе – 870мг, грибах: белых сушеных грибах – 3937мг. Много калия в сыром картофеле – 568мг, сгущенном молоке с сахаром - 365мг, молоке сухом – 1200мг.

Если в 100г продукта содержится больше 250мг калия, то это продукт с высоким содержанием калия!

В суточном наборе продуктов у больных на гемодиализе должно быть не больше 2000мг калия. В противном случае может развиться серьезное осложнение – гиперкалиемия.

Старайтесь избегать приема продуктов с высоким содержанием калия! Не рекомендуется включать в свой рацион бананы, сухофрукты, шоколад!



Фруктовые соки	Калий (мг) на чашку (240мл)
Клюквенный	195
Яблочный	275
Грейпфрутовый	400
Апельсиновый	465
Томатный	500

В косточковых фруктах калия, как правило, содержится больше, чем в семечковых. Так в 100г персика калия – 363мг, а в 100г груши – 155мг. В садовых ягодах калия больше, чем в лесных: в 100г черной смородины калия 350мг, в 100г брусники – 90мг.

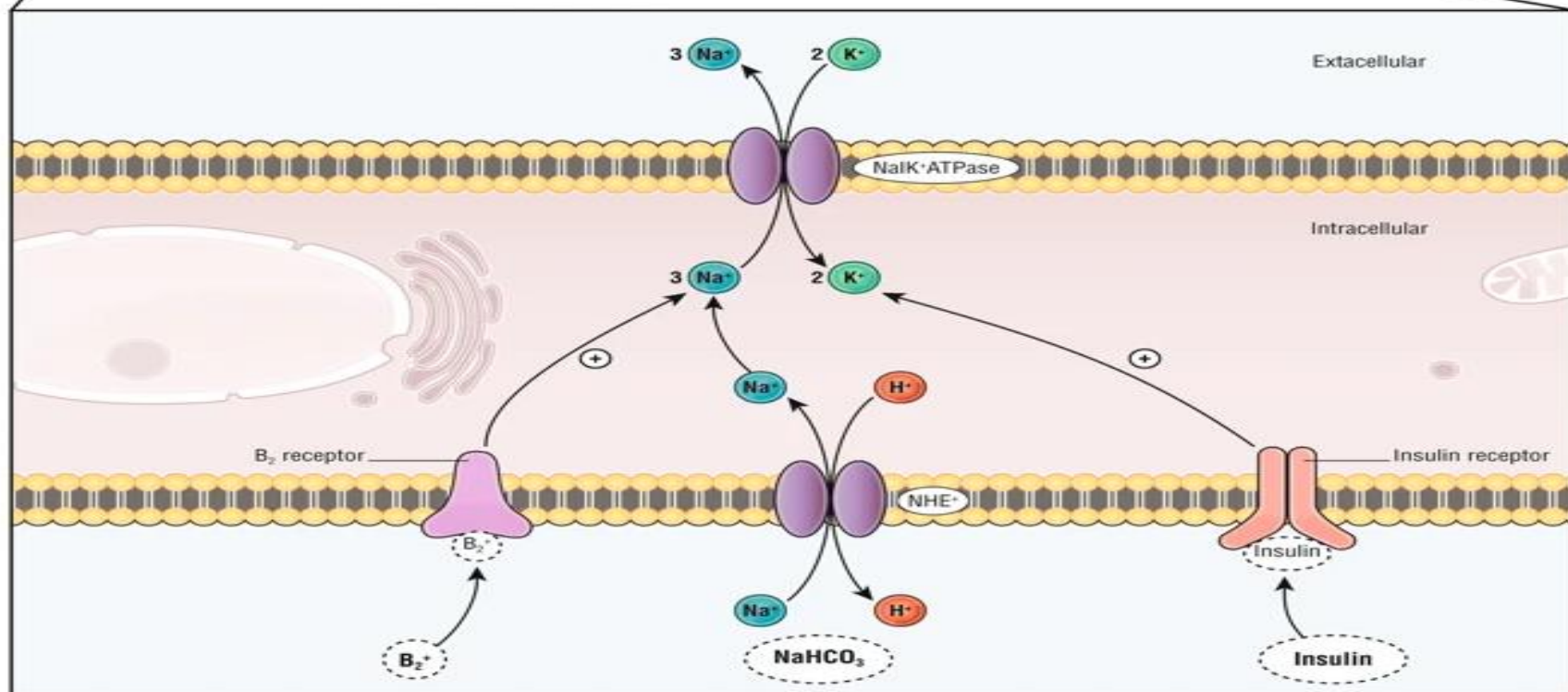
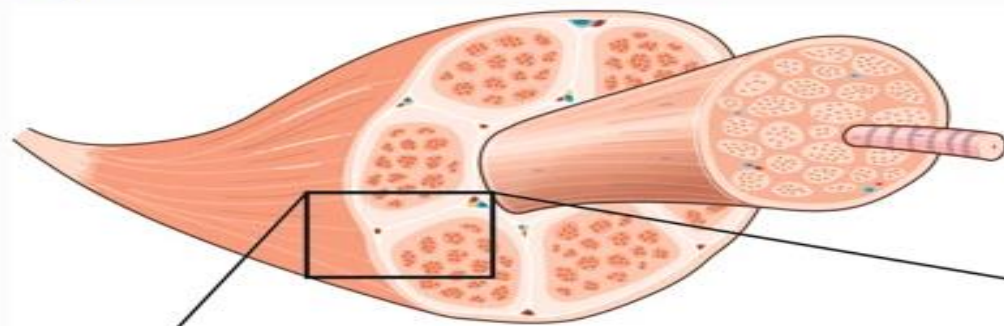
Пути воздействия на гиперкалиемию

Стратегия	Механизм	Продолжительность действия	Ограничения	Клинические ситуации
Ограничение применения блокаторов РААС	Ограничение ЛС, увеличивающих K+		Уменьшение кардио- и нефропротективности	Длительное лечение
Диета с ограничением K+	Уменьшение потребления K+		Трудности соблюдения Запоры	Длительное лечение
Бета-агонисты	Перераспределение K+ во внутриклеточное пространство	1-4 часа	Короткий период Тремор С осторожностью: ИБС, тахикардия, аритмии	Неотложные состояния
Инсулин 10 ЕД, глюкоза	То же	2-6 часов	Короткий период Гипергликемия Гиперосмолярность	Неотложные состояния
Глюконат кальция 10%-10,0	Стабилизация мембран	30-60 мин	Короткий период Гиперкальциемия Некрозы тканей С осторожностью на фоне дигоксина	Неотложные состояния

Пути воздействия на гиперкалиемию (продолжение)

Стратегия	Механизм	Продолжительность действия	Ограничения	Клинические ситуации
Бикарбонат натрия	Перераспределение K^+ во внутриклеточное пространство, При может усилить экскрецию K^+	2-6 часов	Длительное появление эффекта Метаболический ацидоз Перегрузка объемом Тетания Повышение АД	Подострые ситуации
Диуретики (фуросемид 40-80 мг)	Выведение K^+	2-6 часов	Риск подагры, СД, гиповолиемии, гипокалиемии, гипомагниемии Ототоксичность Нефротоксичность	Подострые ситуации
Гемодиализ	То же		Эффект менее 6 часов Гипокалиемия Аритмии	Подострые ситуации

Fig. 3

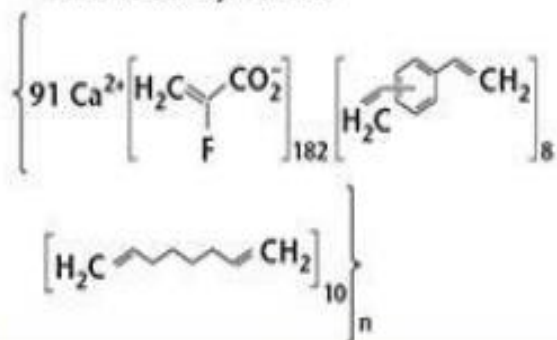


Action mechanisms of plasma lowering treatments by intracellular transfer. β -2 agonist (i.e., salbutamol) binds the β -2 receptor, insulin binds insulin receptors and sodium bicarbonate (NaHCO_3) induces an intracellular entrance of sodium through the Na^+/H^+ exchanger (NHE), all activate the sodium-potassium adenosine triphosphatase (NaK^+ ATPase) leading to a potassium transfer from the extracellular space to the intracellular space

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКАЛИЕМИИ - сорбенты

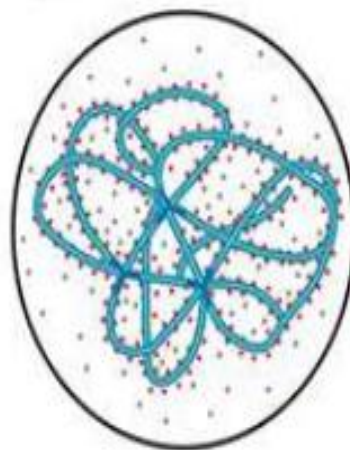
Patiromer Calcium

- Organic polymer
- 2-Propenoic acid, 2-fluoro-, calcium salt (2:1), polymer with diethenylbenzene
- and 1,7-octadiene
- Cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene
- and octa-1,7-diene



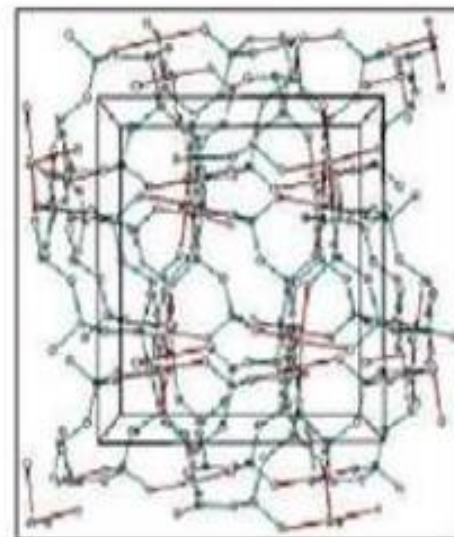
Cross-linked Polyelectrolyte

- Superabsorbent polymers
- Polyelectrolyte polymers bind electrolytes and water forming an expanded 3-dimensional gel



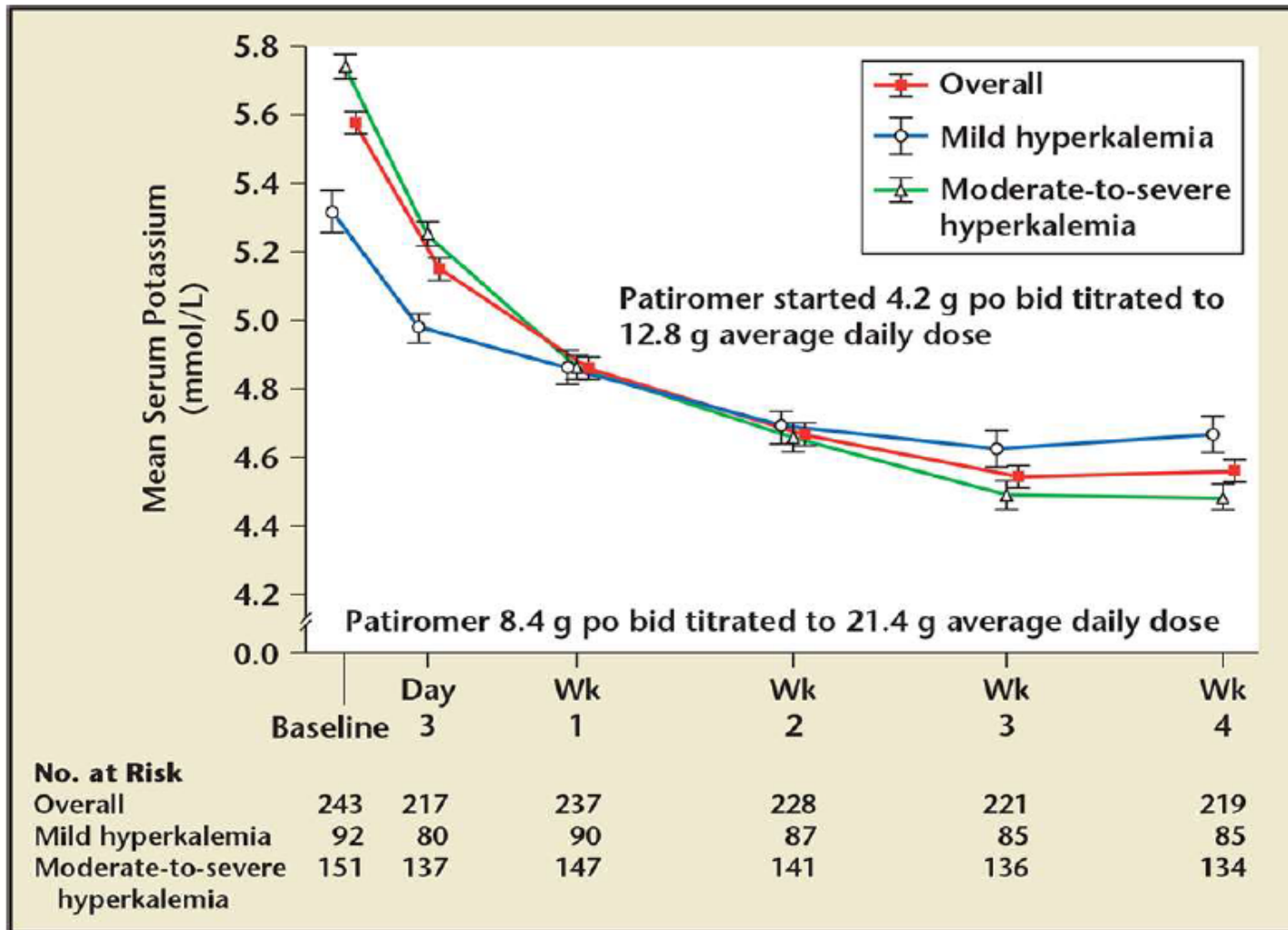
ZS-9

- Inorganic polymer
- Octahedral $[\text{ZrO}_6]^{2-}$ Units confers negative charge to the framework, enabling cation exchange



Уменьшение сывороточного K⁺ под влиянием патиромера у больных ХСН и ХБП, получающих блокаторы РААС

Bertram Pitt^{1*}, George L. Bakris², David A. Bushinsky³, Dahlia Garza⁴, Martha R.



КСП могут позволять использовать жизненно необходимые RAASi в целевых дозах и по
 улучшить клинические исходы

КАЛИМЕЙТ (КАЛЬЦИЯ ПОЛИСТИРОЛСУЛЬФОНАТ)

МНН: кальция
полистиролсульфонат

Форма выпуска: саше 5 г

Лекарственная форма: порошок
для приготовления суспензии для
приема внутрь

Состав: 1 саше - 5 г кальция
полистиролсульфоната

Описание: порошок светло-
желтого цвета

Фармакологическая группа:
метаболическое средство



**Если капитан корабля не знает,
в какую гавань он держит путь,
никакой ветер не будет ему попутным**

*Сенека
(4г. до н.э. – 65г. н.э.)*



СПАСИБО!