ГІПЕРКАЛІЄМІЯ: СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ТА НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ

© Murray Epstein, 2016 International Society of Nephrology

Оригінальна версія роботи «Hyperkalemia: current concepts and emerging therapeutic options» опублікована у Kidney International Supplements (2016), Volume 6, Issue 1, 1-2 та доступна у електронному вигляді: http://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(16)00005-8/

Переклад: Снісар Л. М.

Гіперкаліємія є одним з найбільш важливих електролітних порушень через її потенційну здатність до аритмій, що загрожують життю. Гіперкаліємія залишається неприємною та складною проблемою для клініцистів, особливо в лікуванні пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та серцево-судинними захворюваннями, зокрема, застійної серцевої недостатності (СН).

Протягом останніх 2-х десятиріч, медична спільнота стала свідком покращення розуміння фізіології нирок, обміну калію та недооціненої ролі екстраренальних кишкових механізмів моделювання обміну калію.

Основним фактором ризику розвитку гіперкаліємії э застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ

У осіб з нормальною функцією нирок гіперкаліємія є рідкою. Набагато частіше гіперкаліємія реєструється у пацієнтів з ХХН, в силу зниженої здатності виводити з організму калій, наявності супутніх захворювань (наприклад, цукрового діабету), а також використання різних лікарських засобів, найбільш важливими з яких є іРААС.

Частота та предиктори гіперкаліємії.

Мало що відомо про захворюваність та поширеність гіперкаліємії серед загальної популяції населення, оскільки не існує серйозних досліджень з цього приводу. У досліджені 129076 випадків госпіталізації серед пацієнтів старших за 65 років в Онтаріо, Канада, гіперкаліємію за МКБ-10 діагностовано у 2,6% пацієнтів швидкої допомоги та 3,5% стаціонарної допомоги. Специфічність діагностики гіперкаліємії була високою (99%), але її чутливість дуже низькою (14,6%), що свідчить про те, що справжня частота гіперкаліємії може бути вищою. Так само, низька частота гіперкаліємії представлена у 2-х великих дослідженнях, які проведені у американських ветеранів – 3,2% та 2,6%, відповідно.

Частота гіперкаліємії може змінюватись залежно від досліджуваної популяції. Дійсно, у пацієнтів з ХХН визначено значно вищу її частоту. У невеликому, одноцентровому дослідженні, у якому залучені дані 238 пацієнтів з середньою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 14,6 мл/хв/1,73м^2, частота рівня калію сироватки крові 5,0 та 5,5 мекв/л склала 54% та 40%, відповідно. Інше дослідження, в якому у 1277 ветеранів з середньою ШКФ 37 мл/хв/1,73м^2 автори аналізували частоту вмісту калію в сироватці крові > 5,3 мекв/л, яку визначили у 7,7% хворих. Проте, аналіз послідовних вимірювань калію в сироватці крові визначив принаймні 1 епізод гіперкаліємії під час медіани спостереження 2,7 року у 42% пацієнтів.

Пацієнти, які лікуються діалізом, мають високий ризик розвитку гіперкаліємії, через часту анурію. У дослідженні за участю 74219 пацієнтів, які лікувались гемодіалізом (ГД) у середньому 3 місяці, 12,5% з них мали рівень сироваткового калію > 5,5 мекв/л. Гіперкаліємія, також, часто спостерігається у пацієнтів з трансплантованою ниркою: від 44% до 73% у разі прийому інгібіторів кальциневрину.

Предиктори гіперкаліємії.

Основними предикторами підвищеного рівня калію сироватки крові в когортних дослідженнях були наявність цукрового діабету (ЦД), підвищене споживання білка, зниження сироваткового бікарбонату, біла раса та, найголовніше, знижена ШКФ. Пацієнтами з найвищим ризиком є хворі з наявністю декількох факторів. Дослідження, що проводилось за участю 245808 госпіталізованих ветеранів США, визначили ХХН як найбільш важливий фактор ризику розвитку гіперкаліємії, поряд з використанням іРААС. У цьому дослідженні скориговані показники гіперкаліємії у хворих з ХХН та без терапії іРААС були 8,22 та 1,77 на 100 людино-місяців, ретроспективно. Цікаво, що іРААС, викликають гіперкаліємію навіть у пацієнтів, які отримують діаліз, швидше за все, через їх дію на секрецію калію у шлунково-кишковому тракті.

Важливість застосування іРААС, як фактору ризику гіперкаліємії, продемонстровано результатами клінічних досліджень з використанням цих лікарських засобів у пацієнтів з ХХН та без неї. Загалом, частота гіперкаліємії має тенденцію до поширення у хворих на ХХН, особливо за застосування двох препаратів іРААС проти одного. Частота гіперкаліємії також може варіювати залежно від визначеного порогу. Беручи до уваги всі ці фактори, не дивно, що частота розвитку гіперкаліємії, пов'язаної з іРААС істотно варіює в межах від 1,9% до 38,4% за даними клінічних досліджень, проведених за участю пацієнтів з ХХН (табл. 1).

Таблиця 1

Частота гіперкаліємії, асоційованої з використанням інгібіторів РААС у пацієнтів з ХХН

Дослідження	Пацієнти на іРААС	Визначення гіперкалемії	Випадки	Виключені через гіперкаліємію
RENAAL 2011	675 хворих з діабетичною нефропатією SCr 1,3-3 мг/дл	>5,0 та > 5,5 мекв/л	38,4% (>5,0) та 10,8% (> 5,5)	Не повідомляється
IDNT 2001	579 хворих з діабетичною нефропатією SCr 1-3 мг/дл	> 6,0 мекв/л	18,6%	2,1% проти 0,4% (ірбесартан у порівнянні з плацебо)
J-LIGHT 2004	58 японських пацієнтів, SCr 2,04 ± 0,48	> 5,1 мекв/л	5,2%	Не повідомляється
Benazepril в розширеному CKD 2006	226 китайських пацієнтів з пізніми стадіями ХХН, ШКФ 37,1 ± 6,3 (1 група) та 26,3 ± 5,3 (група 2)	≥ 6 мекв/л	1,9% (група1) та 5,3% (група 2)	3 пацієнтів (1,3%) з групи 2 (неясно, з яких груп лікування)
AASK 2009	417 афро-американських пацієнтів, ШКФ 46,3 ± 13,5	> 5,5 мекв/л	7,2%	Не повідомляється
NEPHRON-D 2013	1448 американських ветеранів (99% чоловіків) з діабетичною нефропатією, СКФ 30-90	>6 мекв/л, або потреба у невідкладній допомозі, госпіталізації, чи діалізі	4,4% (лозартан + плацебо) та 9,9% (лозартан + лізиноприл)	Не повідомляється

AASK, African American Study of Kidney Disease and Hypertension; CKD, chronic kidney disease; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; J-LIGHT, Japanese Losarte- Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients; NEPHRON-D, Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes; RAASi, renin-angiotensin-aldostero~5 system inhibitor; RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) with the Angiotensin II Antagonist Losartan; SCr, serum creatinire Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014;10:653-662.

Ключову роль іРААС у розвитку гіперкаліємії підсумували 2 мета-аналізи, які вивчали клінічні випробування одного препарату іРААС у порівнянні з двома іРААС. Перший мета-аналіз 33 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 68405 пацієнтів повідомив, що використання двох іРААС було пов'язане зі збільшенням відносного ризику гіперкаліємії у 55% пацієнтів. Другий мета-аналіз 59 рандомізованих контрольованих досліджень з загальною кількістю 4975 хворих на ХХН повідомив, що використання двох препаратів іРААС призводить до збільшення концентрації калію сироватки у 3,4% пацієнтів та збільшенню абсолютної швидкості розвитку гіперкаліємії.

Наслідки, асоційовані з гіперкаліємією.

Гіперкаліємія була пов'язана з підвищеною смертністю у пацієнтів з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з ХХН різної стадії. У великій групі пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим інфарктом міокарда, рівні калію сироватки продемонстрували U-подібну асоціацію з несприятливим прогнозом, більш висока смертність спостерігалась за рівня калію сироватки крові вищого за 4,0 мекв/л, більш високий ризик фібриляції шлуночків, пов'язаний з калієм сироватки крові > 5,0 мекв/л.

Схожі U-подібні асоціації між калієм сироватки та віддаленою смертністю були присутні у пацієнтів з діалізнезалежною ХХН та у хворих, що лікуються гемодіалізом. В останніх дослідженнях низький рівень смертності спостерігався у пацієнтів з рівнем калію сироваткою від 4,0 до 5,0 мекв/л. У пацієнтів, які отримували перитонеальний діаліз, гіперкаліємія та мінливість рівня калію сироватки були пов язані з більш високою смертністю 1-го року лікування, але не з віддаленою смертністю.

Цікаво відзначити, що ризик, пов'язаний з гіперкаліємією був значно вищій у пацієнтів з нормальною функцією нирок та поступово зменшувався у випадках з більш вираженою ХХН. Ці знахідки припускають, що пацієнти з більш частими епізодами гіперкаліємії можуть мати кращі адаптаційні механізми до них. Дослідження також підкреслюють серйозний характер гіперкаліємії у пацієнтів з нормальною функцією нирок, незважаючи на її рідкісне явище в цій групі.

Особливу увагу слід приділяти хворим на діалізі. Переривчастий характер лікування викликає великі коливання рівня калію сироватки крові, які часто супроводжуються іншими аритмогенними електролітними та кислотно-основними порушеннями, такими як гіпокальціємія, гіпомагніємііїя та метаболічний алкалоз. Всі ці зміни у значній частині пацієнтів на діалізі відбуваються на тлі існуючих серцево-судинних захворювань та гіпертрофії лівого шлуночка, що потенціює умови високого ризику злоякісних аритмій.

Масштабні докладні епідеміологічні дослідження, що зв язують динамічні інтрадіалізні зміни з аритміями, відсутні. Хоча наявні дослідження дозволяють припустити, що переддіалізна гіперкаліємія, гіпокальціємія та гіпомагніємія пов язані з більш високою смертністю.

Гомеостаз калію та дискаліємія: ренальні, екстраренальні та кишкові ланки обміну калію.

Інтегровані механізми, що контролюють гомеостаз калію добре відомі та визначаються класичним балансом калію. Останнім часом все більшу увагу зосереджено на нових фізіологічних парадигмах, які збільшують складність та точність гомеостазу.

Дослідження, проведені у декількох видів тварин, а останнім часом і у людей, підтвердили наявність прямого механізму управління, який здатний контролювати екскрецію калію незалежно від змін концентрації сироваткового калію та альдостерону. Розуміння цього оновленого інтеграційного механізму управління гомеостазом калію є більш актуальним сьогодні, адже медична спільнота все більше орієнтується на розширення режимів лікування іРААС та ефективного лікування гіперкаліємії, яка викликана іРААС.

Добре відомо, що іРААС надають суттєві переваги, такі як зниження серцево-судинних ускладнень та уповільнення прогресування ХХН, застійної серцевої недостатності та діабетом. На жаль, лікування іРААС ускладнюється гіперкаліємією.

Нормальний баланс калію та ренальна екскреції калію.

Здорові люди споживають приблизно 70-80 ммоль калію на добу. Кишківник поглинає практично увесь спожитий калій та доставляє його у печінку за допомогою портальної циркуляції, де він виводиться. У нормальних умовах, мінімальна кількість калію з організму виводиться з калом.

Ренальна екскреції калію є основним регулятором його гомеостазу, який залежить від вільної фільтрації у клубочках, реабсорбції у великих проксимальних канальцях та строго регулюється секреторним процесом в дистальних звивистих канальцях та сегментах збірних канальців у корі та зовнішньому мозковому шар. Головними клітинами є 2 типи клітин збиральних трубочок, які складають приблизно 75% клітин. Вони опосередковують реабсорбцію натрію та секрецію калію, а також представляють собою мішені для ангіотензину II, альдостерону, рецепторів антагоністів мінералокортикоїдів та калійзберігаючих діуретиків.

Головні клітини діють за принципом електрохімічного градієнту на вході натрію в клітку через натрієвий канал у просвіті мембрани (молекулярна мішень амилорид) та базолатеральної мембрани натрій-калійної аденозінтріфосфатази (Na-K-АТФази).

Перший клас, канали ниркового зовнішнього медулярного калію (так званий ROMK), секретує калій за нормальних трубчастих потоках рідини та засвоюється залежно від попиту на секрецію калію. Інший клас калієвих каналів є «великі» канали провідності, які за нормальних умов є неактивними але виявляють підвищену активність під час високого трубчастого потоку або високої концентрації калію.

Фактори, які регулюють секрецію основного клітинного калію наступні: попереднє споживання калію; внутрішньоклітинний рівень калію; доставка натрію до клітин; швидкість потоку сечі; гормони, такі як альдостерон та катехоламін (рис 1).

Підводячи підсумок, нирки виділяють потрібну кількість калію для підтримки загального гомеостазу в організмі. У проксимальному відділі нефрону реабсорбується основна частина, а у дистальній ділянці відбувається екскреція калію. Таким чином, визначається остаточна кількість калію, що виводиться з організму з сечею.

Контроль балансу калію за принципом зворотного зв'язку.

Класичним прикладом контролю калію зі зворотнім зв'язком є гомеостатична система, яка визначається ступеневим каскадом. У відповідь на прийом їжі з високим вмістом калію, що включає глюкозу, секреція інсуліну підшлунковою залозою активує скелетні м'язи та печінку, яка перекачує калій (Na/K обмін) з плазми до внутрішньоклітинної рідини. Цей механізм мінімізує збільшення концентрації калію плазми. Під час м'язової активності, калій вивільняється у плазму та фільтрується у клубочках. Для підтримки балансу, кількість калію, що споживається з їжею (мінус невелика кількість втрати з калом) виводиться з організму з сечею.

У разі збільшеного споживання калію збільшується і його концентрація у плазмі, що викликає

синтез та вивільнення альдостерону з наднирників, який стимулює активність та синтез Na-K-АТФази та секрецію надлишку калія головними клітинами калієвих каналів у збиральних трубочках (рис 1 та 2). Альдостерон також підсилює виведення калію у дистальних відділах товстої кишки. Ця остання функція може бути надзвичайно важливою для адаптації у хворих на ХХН.

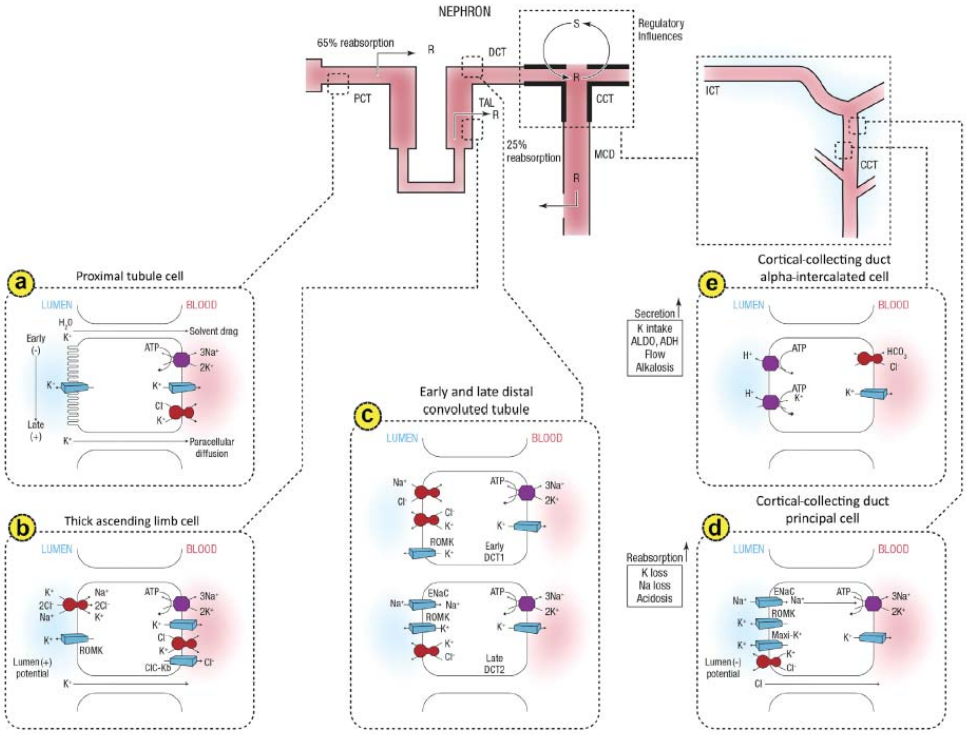

Рис. 1. Ренальна екскреція калію.

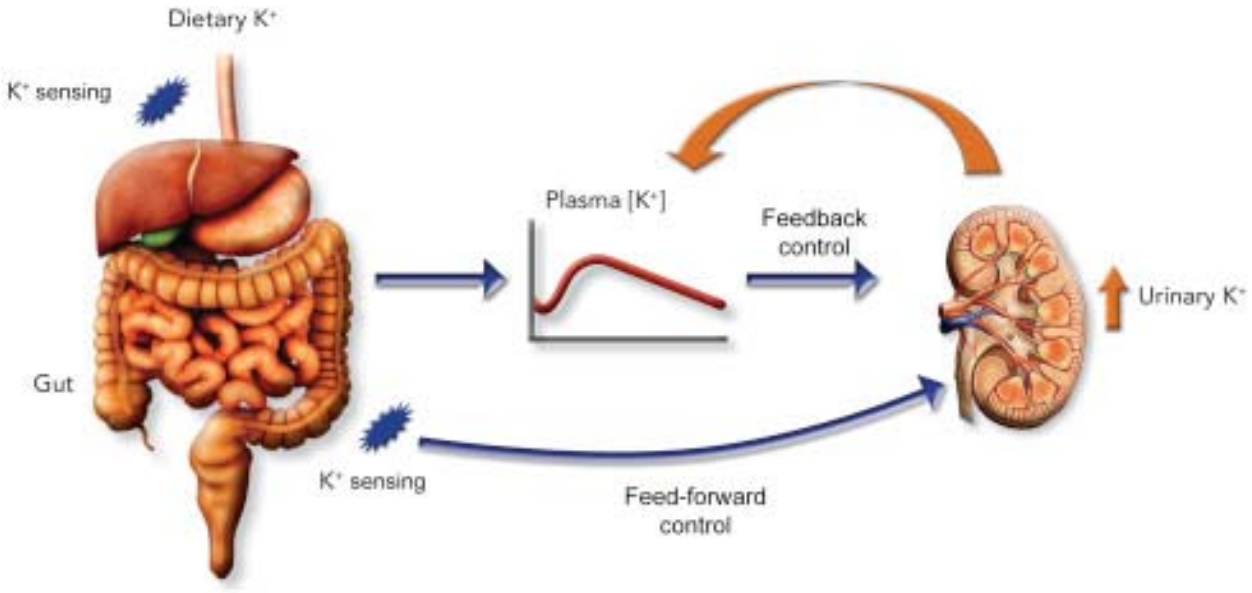

Рис. 2. Схематичне зображення взаємодоповнюючі ролі класичного зворотного зв'язку та безпосереднього механізму контролю гомеостазу калію.

Та навпаки, якщо споживання калію є дуже низьким або за надмірного виведення з сечею, концентрація калію у плазмі знижується та викликає регулювання за типом зворотного зв язку, перерозподіляючи калій з внутрішньоклітинної рідини у плазму крові, тим самим зводячи до мінімуму гіпокаліємію. Одночасно, скелетні м'язи стають інсулінорезистентними до поглинання калію (але не глюкози). Зокрема, інсулін продовжує бути посередником потрапляння глюкози у клітини, але надходження калію у клітини притупляється. Це може бути пов язано зі зменшенням активності на-

трієвого насосу. Пригнічення споживання калію відбувається ще до зниження його концентрації у плазмі, що зменшує перехід калію з плазми у клітину.

У разі виникнення гіпокаліємії, зменшується вплив Na-K-АТФази на скелетні м'язи, що полегшує «витік» калію з внутрішньоклітинної рідини у плазму. Низька концентрація калію у плазмі пригнічує вивільнення альдостерону наднирниками; у результаті, нирка може повернути собі близько 1% профільтрованого калію (рис. 1). В умовах недостатності калію, реабсорбція калію може відбуватися навіть у збиральних трубочках. Цей складний механізм зворотного зв язку для регулювання калію є не єдиним механізмом для компенсації ниркової екскреції калію. Швидше за все, існує додатковий механізм регулювання. «Безпосередній» контроль регулювання калію діє лише взаємодоповнюючим чином.

Випереджаюче управління балансу калію.

Випереджаюче управління відноситься до шляху у гомеостатичній системі, яке реагує на сигнал заздалегідь. Широко визнаним прикладом випереджаючого управління є умовне слиновиділення собак Павлова в очікуванні їжі. Навіть незначні зміни раціону калію, які недостатні для зміни його концентрації у плазмі або альдостерону та недостатні для активації управління зворотним зв'язком, здатні викликати швидкі зміни ниркової екскреції калію за допомогою механізмів випереджаючого управління.

Майже 30 років тому, Рабинович та ін. провели серію експериментів та продемонстрували, що споживання калію з їжею або його введення безпосередньо у шлунок вівці, було пов'язано з великим та значним збільшенням екскреції калію. Як продемонстровано у таблиці 1, збільшення екскреції калію не було пов'язано з збільшенням калію у сироватці крові або ШКФ.

Таблиця 1

Фактори збільшення екскреції калію з сечею, які пов язані з харчуванням

1. Не пов'язано з збільшенням калію у сироватці крові або ШКФ і, таким чином, не є наслідком збільшення фільтрації калію.
2. Відсутність змін концентрації альдостерону у плазмі.
3. Введення альдостерону не змінює екскрецію калію.
4. Призначення антагоністу альдостерона не змінює ефект.
5. Екскреція калію зберігається навіть за змінення швидкості потоку сечі, екскреції натрію, або pH сечі.

Рабинович та ін. прийшли до висновку: «Еферентні фактори: альдостерон, потік сечі, екскреція натрію, або кислотно-основний статус, зміни калію в плазмі, не призводять до змін екскреції калію». Вони вважають, що існують рецептори, розташовані у системні циркуляція, які реагують на рівень ентерального калію та впливають на ренальну екскрецію калію.

Згодом були проведені численні дослідження, які підтверджують ці висновки, додаткові дослідження намагаються визначити місце цього уявного «датчика» калію; оцінити потенціал сигналів, які можуть збільшити ренальну екскреції калію.

Що стосується глюкагону, то діє він на рівні проксимальних канальців, а його потенційна роль у якості медіатору екскреції калію, спричиненого пероральною завантаженістю калієм, не доведена.

На рис. 3 наведені інтегровані функції нирок, екстраренальні механізми та ефектори шлунково-кишкового тракту, які приймають участь у модуляції гомеостазу калію. Збільшення калію плазми у відповідь на його введення поступово послаблює адаптивні реакції з боку нирок, за допомогою ієрархії неренальних механізмів, включаючи участь інсуліну та глюкози, а також «датчиків» калію у шлунково-кишковому тракті.

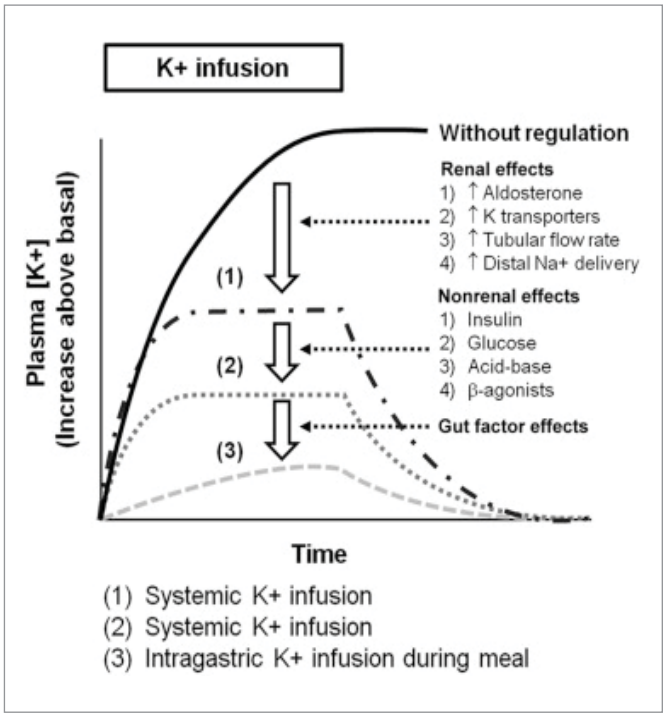

Рис. 3. Резюме інтегрованої ролі нирок, екстраренальних механізмів та ефекторів шлунково-кишкового тракту у моделюванні гомеостазу калію.

Додаткові детермінанти ниркової екскреції калію.

Добовий ритм екскреції калію. Наявність циркадних ритмів, які характеризують функцію нирок, була зареєстровано понад 60 років тому. Ці ритми впливають на ШКФ, нирковий плазмоток, реабсорбцію та секрецію більшості основних електролітів. Піком циркадного ритму, який характеризує ниркову екскрецію калію в організмі людини, є середина доби. Цей шаблон не залежить від активності людини, харчування та більшості зовнішніх сигналів.

Цікаво відзначити, що ця модель ренальної екскреції калію спочатку вважалась обумовленою, головним чином, зовнішніми факторами. Проте, нещодавні дослідження показали, що ритми всередині канальців пояснюють більшість з цих змін. Steel та ін. припустили, що транстубулярний градієнт калію може бути рушійною силою для циклів екскреції калію. Нарешті, оскільки альдостерон грає вирішальну роль у ренальній екскреції калію, демонстрація циркадного ритму секреції альдостерону та його наступні ефекти на рівні трубочок, допускають можливість того, що циклами ренальної екскреції калію можна управляти за допомогою позаниркових циклів.

Постава та екскреція калію. На відміну від циркадного ритму, дослідження 1950-тих рр. продемонстрували, що постава не впливає на ренальну екскрецію калію. «Постава мало впливала на пролонгований ефект абсолютної екскреції калію з урахуванням добових ритмічних варіацій». «Зміна постави призводить до незначних порушень добового ритму екскреції калію, порівняно з екскрецією натрію.» Таким чином, постава може істотно впливати на швидкість потоку сечі та екскрецію натрію, але зміни у екскреції калію є відносно невеликими.

Абсорбція та екскреція калію у шлунково-кишковому тракті.

Як було зазначено раніше, близько 10% вжитого з їжею калію виводиться зі стільцем. Таким чином, на стандартній західній дієті із вживанням приблизно 80 мекв калію/добу, приблизно 8 мекв виводиться із стільцем. У здорових людей, велика частина вжитого калію поглинається в тонкому кишківнику, у товстій кишці відбувається остаточне поглинання калію. Під час транспорту калію у дванадцятипалій кишці, худій, клубовій та ободовій кишках відбувається його пасивне поглинання. Пасивна секреції калію відбувається у товстому кишківнику та була продемонстрована її роль у гомеостазі калію у хворих на діалізі. Призначення мінералокортикоїдів призводить до збільшення екскреції калію зі стільцем.

Обмін калію у товстому кишківнику. Останні експериментальні дослідження визначили деталі обміну K^+ у ободовій кишці ссавців. Одним з важливих аспектів транспорту K^+ у товстій кишці є сегментарна різниця. За нормальних умов, проксимальна частина товстої кишки виконує секрецію K^+, у той час як поглинання K^+ спостерігається у дистальному відділі товстої кишки. Активна реабсорбція K^+ у дистальному відділі товстої кишки відбувається трансцелюлярним маршрутом та включає у себе первинний активний крок K^+ через апікальну мембрану. У ссавців цей активний транспорт у дистальному відділі товстої кишки, здійснюється за допомогою нешлункової H-K-АТФази, яка локалізована у поверхневих клітинах дистального відділу товстої кишки. У разі блокування H-K-АТФази, підтримка рівню K^+ сироватки спостерігалась за нормальної дієти, гіпокаліємія розвивалась за підтримки дієти з низьким вмістом K^+. Таким чином, H-K-АТФаза грає критичну роль в реабсорбції K+ у товстій кишці.

Доведено секрецію K^+ у проксимальному та дистальному відділах товстої кишки тварин, які отримували насичену K^+ дієту. Наявні дані демонструють, що секреція K^+ здійснюється у K^+-каналах. Важливо відзначити, що в умовах ХХН, зокрема діалізу, секреція K^+ в ободовій кишці значно посилюється та є важливим аспектом екскреції K^+. Нещодавнє схвалення K^+-зв'язуючого полімеру - патіромер (Veltassa; Relypsa, Redwood City, CA) та майбутня поява калійбіндеру – цирконію натрія циклосілікат (також відомий як ZS-9; ZS Pharma, Сан-Матео, Каліфорнія), обидва з яких моделюють ефекти в значній мірі у товстій кишці, ще більше підкреслюють важливість підвищення нашого розуміння фізіології обміну калію у товстому кишківнику.

Зв'язування калію в шлунково-кишковому тракті.

Роль калій-зв'язуючих смол у гіперкаліємії. Приблизно 5% - 10% K^+ секретується у ободовій кишці. Калій регулярно виводиться з організму разом з калом. Процес потенційно може бути збільшений за допомогою катіонообмінної смоли, що може призвести до подальшого збільшення екскреції калію з калом. В останній статті Weir розглядає потенційну роль та недоліки найбільш широко використовуваної натрій полістіролсульфонатної смоли (Kayexalate; Кловіс Pharmaceuticals, Cary, NC,та інші).

Ці міркування заклали основу для раціонального використання калій-зв'язуючих патіромер та ZS-9. Як інформує Weir, один з цих нових агентів, патіромер, був схвалений комітетом з контролю за продуктами та ліками США 21 жовтня 2015 року. Інший агент, ZS-9, знаходиться у заключній стадії клінічної розробки для лікування гіперкаліємії та, після прийняття Комітетом з контролю за продуктами та ліками США, буде застосовуватись як новий лікарський засіб, передбачувана дата розгляду 26 травня 2016 року.

Резюме.

Ми всебічно розглянули комплексні механізми, що контролюють підтримку гомеостазу калію та модуля-

цію класичного «управління зі зворотним зв'язком». Ми також розглянули нещодавні дослідження, які зосередили увагу на нових фізіологічних парадигмах, що збільшують складність, але і точність гомеостазу калію. Розуміння цього оновленого інтеграційного механізму управління гомеостазом калію є більш актуальним сьогодні, коли медична спільнота орієнтується на розширення режимів лікування іРААС, які були зареєстровані для надання істотних переваг, таких як зниження серцево-судинних ускладнень та уповільнення прогресування захворювання нирок, але на жаль, з подальшим розвитком гіперкаліємії. Ми сподіваємося, що повідомлені знання будуть сприяти лікуванню гіперкаліємії.

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ.

Незважаючи на потенційно небезпечні для життя наслідки гіперкаліємії, симптоми часто відсутні або незначні. Проте, коли гіперкаліємію виявлено, оцінка життєвих показників має важливе значення для гемодинамічної стабільності та ідентифікації серцевих аритмій, пов'язаних з гіперкаліємією. Залежно від важкості та швидкості настання, гіперкаліємія може бути пов'язана з істотними змінами електрокардіограми (ЕКГ), які можуть призвести до смерті, якщо не надано належних заходів. Після визначення гіперкаліємії вся клінічна картина повинна бути прийнята до уваги, в тому числі оцінка гемодинамічної стабільності, наявність інших електролітних порушень та оцінка ЕКГ. Маніфестація ЕКГ та її еволюція можуть бути непередбачуваними.

Гіперкаліємія може бути класифікована відповідно до рівня сироваткового калію (K^+): м'яка (5,5-6,5 мекв/л), помірна (6,5-7,5 мекв/л) та важка (>7,5 мекв/л). Проте, важкість клінічних проявів залежить не тільки від рівня сироваткового K^+, але і від наявності супутніх електролітних порушень та інших супутніх захворювань.

Симптоми, які пов'язані з гіперкаліємією, є неспецифічними та включають м'язовий біль, парестезії, слабкість, нудоту, блювоту, прискорене серцебиття. Життєво важливі ознаки, як правило, нормальні, однак, брадикардія внаслідок блокади серця або прискорене дихання внаслідок слабкості дихальних м'язів можуть бути присутніми. Під час обстеження серця час від часу виявляють екстрасистоли або брадикардію. Можуть бути присутніми слабкість скелетних м'язів та периферичний параліч, поряд з депресією або відсутністю глибоких сухожилкових рефлексів.

ЕКГ зміни, пов'язані з гіперкаліємією.

Досить часто, залежно від важкості та швидкості настання, гіперкаліємія може бути пов'язана з істотними змінами ЕКГ, які можуть призводити до смерті, якщо не проводити належні заходи. Через небезпечний для життя характер гіперкаліємії, ретельний скринінг у групах високого ризику має першорядне значення.

ЕКГ ознаками, пов'язаними з «м'якою» гіперкаліємією (сироватковий K^+ = 5,5-6,5 мек/л) є високі, загострені та вузькі Т-хвилі у передсерді (V2-V4) та блоки (лівої передньої та лівої задньої ніжок). Помірна гіперкаліємія (сироватковий K^+ від 6,5 до 7,5 мекв/л) може бути пов'язана з атріовентрикулярною блокадою першого ступеня, зниженням амплітуди Р-хвилі з подальшим зникненням хвиль Р та синусовим блоком. Також описані депресія сегменту ST, іноді підйом ST, які імітують гострий інфаркт міокарда. Важка гіперкаліємія (K^+ сироватки >7,5 мекв/л) проявляється атиповим розшаруванням пучка Гіса, порушенням внутрішньошлуночкової провідності, шлуночковою тахікардією, фібриляцією шлуночків, ідіовентрикулярним ритмом та асистолією. Важка гіперкаліємія може імітувати картину синдрому Brugada, який зникає швидко з корекцією гіперкаліємії. Інші зміни ЕКГ включають атріовентрикулярні аритмії, атріовентрикулярні блокади та псевдонормалізацію перегорнутих Т-хвиль. У пацієнтів з кардіостимуляторами можуть змінюватись Р-хвилі та QRS-комплекс. Ефект гіперкаліємії на серце змінюється залежно від тканини. Передсердні клітини міокарда більш чутливі до ефектів гіперкаліємії, ніж шлуночкові клітини, далі клітини синусового вузла, пучка Гіса та міжпередсердних шляхів. Симпатична нервова система, грає певну роль у опорі синусового вузла до гіперкаліємії.

Рівень сироваткового K^+ та ЕКГ прояви залежать і від наявності інших електролітних відхилень (концентрації кальцію, магнію, натрію, хлориду), кислотно-основних порушень, температури тіла, а також від супутніх захворювань, таких як кардіоміопатія, та призначення дигоксину. Супутнє застосування інших препаратів, також можуть мати значення. М'яка гіперкаліємія, що пов'язана з брадикардією, виникає у хворих, які отримують верапаміл. Хоча типові ЕКГ прояви гіперкаліємії більш вірогідні за присутності важкої гіперкаліємії (рис. 4), важливо відзначити, що характерні зміни ЕКГ не завжди присутні, навіть у хворих з важкою гіперкаліємією. Вкрай важливо під час лікування гіперкаліємії враховувати всю клінічну картину, а не тільки рівень калію. Крім того, зміни ЕКГ мають низьку чутливість у осіб з гіперкаліємією. Серед пацієнтів з термінальною стадією ХХН особливо високий ризик гіперкаліємії, відмінності у рівні кальцію можуть сприяти прогностичній цінності ЕКГ для діагностики гіперкаліємії. У старшому віці та у хворих на цукровий діабет низька ймовірність індукованих гіперкаліємією Т-хвиль.

Штучна гіперкаліємія та клінічні стани, які затрудняють встановлення діагнозу.

Як правило, рівень K^+ сироватки вимірюється у пацієнтів з гіперкаліємією натщесерце. Вочевидь, що це не враховує зміни K^+ сироватки крові, які можуть виникнути після прийому їжі. Як правило, навіть значна кількість K^+, що надходить з їжею, може бути швидко поглинена завдяки дії на клітини інсуліну та катехоламінів на ранніх стадіях, а також за-

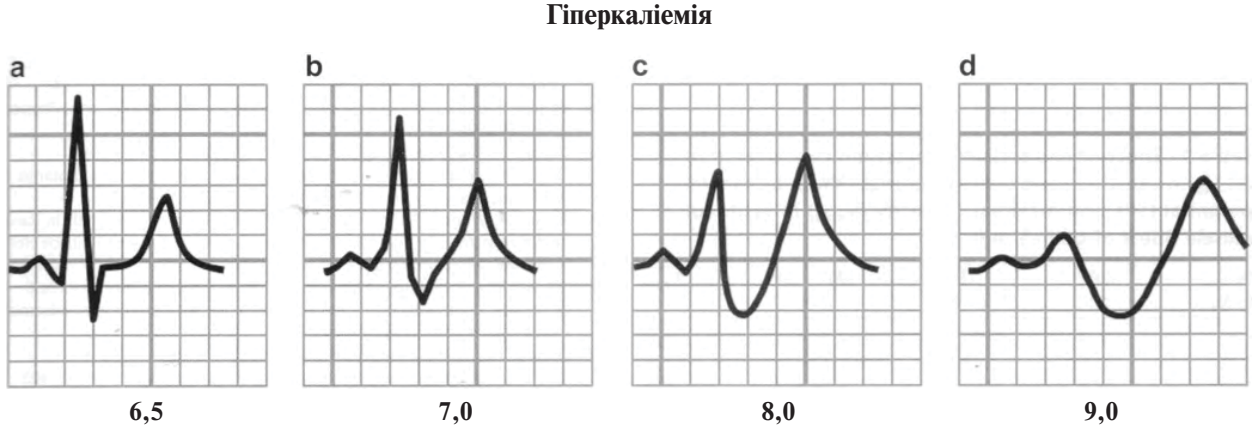

Рис. 4. Типове прогресування ЕКГ відхилень, які індуковані гіперкаліємією.
(а) Т хвилі досягли максимуму; (б, в) прогресивно пласкі Р-хвилі та подовження QRS; (d) потенційно термінальна аритмія.

вдяки дії альдостерону на ренальну канальцеву екскрецію K^+. Екскреції K^+ також піддається циркадний ритм. Однак, пацієнти, у яких не виробляється інсулін, або у яких, зменшено виробництво альдостерону, «синдром гіпоальдостеронізму», особливо поширений серед пацієнтів з діабетом, можуть відбуватись швидкі підйоми K^+ у сироватці крові до дуже небезпечного рівня. Додатковим клінічним наслідком гіперкалеміі є зниження ренального виробництва аміаку, а також наявність метаболічного ацидозу, що було пов'язано з тривалою гіперкаліємією. Це, як правило, лікарями не контролюється.

Неврологічні розлади, які пов'язані з гіперкаліємією.

У пацієнтів з гіперкаліємією можуть спостерігатись неврологічні розлади: м'язова слабкість та, рідше, параліч. Неврологічні розлади, пов'язані з високим рівнем K^+ сироватки, зустрічаються у пацієнтів з сімейним періодичним паралічем, або можуть бути спорадичними знахідками у хворих з важкою гіперкаліємією. Серед 119 пацієнтів з гіперкаліємією та неврологічними проявами, описаних в огляді, у 56 (47,1%) спостерігався млявий тетрапарез, у 38 (31,9%) - периферичний параліч, у 25 (21%) - м'язова слабкість, у 26 (21,8%) - парестезії або дизестезії, 22 (18,5%) хворих було важко дихати, 12 (10,1%) мали млявість, 7 (6,0%) мали втрату чутливості та 6 (5,1%) мали дисфагію або утруднення під час жування. Також повідомлялось про гостру квадріплегію, як прояв гіперкалеміі.

Електрофізіологічні наслідки гіперкаліємії

Клінічні прояви гіперкаліємії є результатом істотних змін збудливості та швидкості провідності усіх збудливих клітин. Концентрація калію набагато більше всередині ($[K^+]i$), ніж зовні ($[K^+]o$) клітини, цей градієнт є найбільш важливим фактором, що визначає та регулює мембранний потенціал спокою (RMP). Рівняння Nernst є пре диктором ефекту змін K^+ - градієнта на RMP (Vm):

$$Vm = - 61,5 \log [K+]i /[K+]o$$

Зменшення позаклітинної концентрації K^+ призводить до зменшення провідності калію всередину та проникності мембрани для K^+, що призводить до гіперполяризації RMP. Гіпокаліємія також призводить до зменшення затримки RMP, що пояснює коротшу тривалість потенціалу дії за низького $[K^+]$ та тривалішу за більш високої концентрації $[K^+]$. На противагу цьому, гіперкаліємія підсилює провідність та проникність мембрани для K^+, що призводить до деполяризації клітинних мембран.

Різні рівні гіперкалеміі впливають на RMP та пороговий потенціал. Ця концепція добре ілюструється в експериментах, описаних у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив позаклітинної концентрації калію [K+]0 на мембранний потенціал спокою (RMP), пороговий потенціал (ТП) та максимальну швидкість (Vmax) у м'язових волокнах шлуночків морських свинок

[K+]0 (mM)	RMP (mV)	TP (mV)	RMP - TP (mV)	Vmax (V/S)
2.0	99.4	72.7	26.7	236
5.4	83.0	65.1	17.9	219
10.0	65.8	51.4	14.4	178
11.5	62.8	45.6	17.2	154
13.0	60.7	41.9	18.8	103
16.2	55.4	34.7	20.7	45

Адаптовано з дозволу Кішіда Н, Surawicz B, Fu LT. Вплив K^+ та K^+ поляризації на індукованої (dV/dt) max, пороговий потенціал, вхідний опір мембрани міокарда шлуночків у морських свинок та котів. Circ Res. 1979; 44: 800-814.

ВИСНОВОК

Через її вплив на RMП та збудливі клітини, гіперкаліємія є потенційно небезпечним для життя розладом. Клінічні та фізикальні симптоми часто відсутні. У пацієнтів з діагностованою гіперкаліємією вся клінічна картина повинна бути прийнята до уваги, у тому числі і оцінка гемодинамичної стабільності, наявність інших електролітних порушень та оцінка ЕКГ. Адже ЕКГ прояви та їх еволюції можуть бути непередбачуваними.

Гіперкаліємія є обмеженням для застосування iРААС: суттєва різниця між керівними принципами лікування та реальною клінічної практикою.

Нещодавні дослідження повідомили про значну різницю між рекомендаціями та реальною практикою у використанні iРААС. Комплексний, ретроспективний аналіз великої бази даних медичних записів (>7 мільйонів пацієнтів), провів оцінку 3 основних проблем: (I) - чи призначають iРААС у відповідності з керівними принципами лікування, (II) - що відбувається з призначенням iРААС після розвитку гіперкалемії та (III) - які клінічні наслідки у пацієнтів після припинення iРААС, або якщо призначені дози нижче, ніж рекомендують. Отримані результати свідчать про те, що існує істотний розрив між рекомендаціями та реальними моделями призначення лікарських засобів iРААС. Так, більше половини пацієнтів з супутніми кардіоренальними захворюваннями отримували iРААС у нижчих, ніж рекомендовані, дозах; 14%-16% з них взагалі припинили терапію iРААС. За виникнення помірної або важкої гіперкаліємії терапію iРААС припиняють майже у половини пацієнтів на максимальній дозі та майже у однієї третини пацієнтів на субмаксимальній дози. Цей аналіз висуває на перший план проблему розпорядчих рішень терапії iРААС, які врівноважують ризик спровокувати гіперкаліємію та користь зниження кардіоренальної захворюваності та смертності. Хворі на ХХН з супутнім цукровим діабетом або серцевою недостатністю мають найвищий ризик розвитку гіперкаліємії. Ці спостереження є «закликом до дії», щоб розробити нові методи лікування для зниження калію в сироватці крові, досягнення та підтримки нормокаліємії у довгостроковій перспективі.

Гіперкаліємія, як електролітне порушення, вже давно цікавить як клініцистів, так і фізіологів. Як докладно описано Kovesdy, Campese та Adenuga, гіперкаліємія є найбільш важливим гострим електролітним порушенням, через потенціал до заподіяння загрозливих для життя аритмій. Гіперкаліємія залишається неприємною та складною проблемою для лікарів, особливо у лікуванні пацієнтів з ХХН та серцево-судинними захворюваннями, зокрема, застійною серцевою недостатністю.

РААС відіграє центральну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань та захворювань нирок. Пригнічення РААС дає кілька корисних ефектів: може знизити кров яний тиск, запобігти ураженню органів-мішеней у пацієнтів з гіпертензією та цукровим діабетом. Важливо відзначити, що гальмування РААС продемонструвало поліпшені результати у пацієнтів з вищеперерахованими клінічними станами. Останні звіти були зосереджені на здійсненні належного гальмування РААС з акцентом на оптимізацію дозування.

Від моменту публікації CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) минуло 20 років, реалізація терапії iРААС отримала широке поширення з декількома стратегіями РААС гальмування у діапазоні від оптимізації одного препарату до реалізації комбінаційної терапії. На сьогодні у клінічній практиці використовуються 3 основних класи iРААС: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (iАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ).

У таблиці 3 надається короткий опис рекомендацій щодо призначення iРААС з метою зниження захворюваності, сповільнення темпів прогресування ХХН та покращення виживання пацієнтів. Переваги iРААС встановлено у лікуванні серцево-судинних захворювань, недоліки цих препаратів – це підвищення ризику розвитку гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з ХХН або у пацієнтів, які одночасно отримують декілька препаратів iРААС. Гіперкаліємія варіює у дослідженнях від 2% до >50%, залежно від популяції пацієнтів та стадії ХХН. Як не дивно, пацієнти з факторами ризику розвитку гіперкаліємії (наприклад, похилий вік, ЦД, ХХН), отримують найбільшу абсолютну перевагу від терапії iРААС.

Таблиця 1

Рекомендації нормативи лікування іРААС серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та цукрового діабету.

Показання до застосуван-ня	Рекомендації	Джерело рекомен-дацій	Рівень рекомен-дацій	Рівень дока-зовості
Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ФВ)	У хворих з ІМ та зниженою ФВ, іАПФ або БРА слід використовувати для запобігання СН.	ACC/AHA	I	A
	За умов відсутності протипоказань, іАПФ рекомендуються пацієнтам з СН та ФВ ≤40%.	ESC ACC/ AHA	I	A
	БРА рекомендуються пацієнтам з СН та низькою ФВ у разі непереносимості іАПФ.	ESC ACC/AHA	I	A
	Додаткове призначення БРА може розглядатися у якості постійної симптоматичної терапії у пацієнтів з СН та зниженою ФВ, які вже приймають іАПФ і -блокатора та мають толерантність до антагоністів альдостерону.	ESC ACC/AHA	IIb	A
	АРМ рекомендуються пацієнтам з II по IV клас СН згідно NYHA та мають ФВ <35%.	ESC ACC/AHA	I	A
	АРМ рекомендовані пацієнтам, які перенесли гострий інфаркт міокарду та мають ФВ ≤40%, симптоми СН або ЦД, за відсутності протипоказань.	ACC/AHA	I	A
Хронічна хвороба нирок	БРА або іАПФ рекомендовані пацієнтам з ЦД та ХХН з альбумінурією від 30 до 300 мг/д з метою профілактики прогресування ХХН.	KDIGO	II	D
	Для профілактики прогресування ХХН, рекомендоване застосування БРА або іАПФ у дорослих хворих на ЦД обох типів та у хворих на ХХН з альбумінурією > 300 мг/д.	KDIGO	I	B
	Не рекомендовано припиняти лікування іАПФ, БРА, АРМ або прямим інгібітором реніну у пацієнтів зі ШКФ <30 мл/хв/1,73 м2, оскільки вони залишаються нефропротективними.	KDIGO	НЗ	НЗ
	У популяції >18 років з ХХН, початкове гіпотензивне лікування повинно включати іАПФ або БРА з метою нефропртекції. Це відноситься до всіх пацієнтів з ХХН та гіпертензією, незалежно від раси або наявності діабету.	JNC 8	Мінливі	B
Цукровий діабет	Фармакологічна терапія для пацієнтів з ЦД та гіпертензією повинна включати в себе або іАПФ, або БРА.	ADA		B
	іАПФ або БРА пропонуються для лікування діабетичної нефропатії у хворих з альбумінурією від 30 мг/добу.	ADA		B (30-299 мг/д) A (> 300 мг/ д)
Медикамен-тозно резистентна гіпертензія	АРМ слід розглядати, якщо ніяких протипоказань не існує.	ESH/ESC	IIa	B

ACC - Американський коледж кардіології; іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ADA - Американська діабетична асоціація; АНА - Американська асоціація серця; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ХХН - хронічна хвороба нирок; ЦД - цукровий діабет; ФВ - фракція викиду лівого шлуночка; ESC - Європейське товариство кардіологів; ESH - Європейське суспільство артеріальної гіпертензії; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; СН - серцева недостатність; СНзФВ СН зі зниженою ФВ; JNC - Об єднаний національний комітет; KDIGO - Захворювання Нирок Покращення Глобальних Результатів; ІМ - інфаркт міокарда; АРМ - антагоніст рецептора минералокортикоідів; НЗ - не застосовується; NYHA - Нью-Йоркської асоціації серця.

КЛІНІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ІРААС ТА ГІПЕРКАЛІЄМІЯ.

Останні звіти виділили кілька важливих аспектів у схемах лікування іРААС, що не були достатньо оцінені. Реальну поширеність гіперкалеміі задокументовано у клінічних випробуваннях, в тому числі RALES, EFHESUS та EMPHASIS-HF.

Дослідники дійшли висновку, що спіронолактон використовується широко у хворих з серцевою недостатністю без урахування фракції викиду та рекомендацій New York Heart Association щодо оптимізації лікування іАПФ та -блокаторами. Автори продемонстрували, що за прогресування ХХН, поширеність СН та цукрового діабету збільшується, що ще більше підвищує ризик гіперкаліємії (рис. 5).

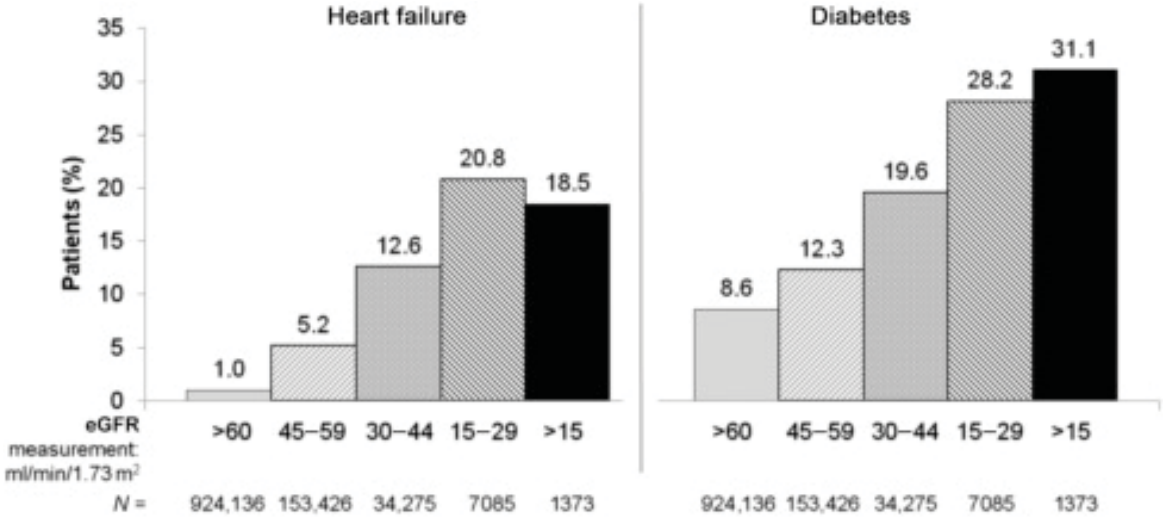

Рис. 5. Частота СН та ЦД залежно від стадії ХХН.

Терапії іРААС у пацієнтів зі ШКФ <30 мл/хв.

Багато чисельні дослідження демонструють недостатнє застосування іРААС у пацієнтів з ХХН та припускають, що гіперкаліємія є основною перешкодою для їх призначення. Проте, нещодавні публікації припустили, що пацієнтам з СН та супутньою ХХН III-IV стадій також слід призначати іРААС. Відносний ризик зниження смертності протягом 5-річного періоду спостереження склав 24%. Отже, існує висока ймовірність того, що пацієнти з хронічною СН та помітно зниженою нирковою функцією, більше не будуть виключені з клінічних досліджень. Проте, розумно очікувати, що терапія іРААС у цієї когорти пацієнтів призведе до ще більш частого та більш серйозного розвитку гіперкаліємії.

Дозування іРААС після епізоду гіперкаліємії.

М. Епштейн та співавтори провели аналіз частоти застосування іРААС до та після епізоду гіперкаліємії у хворих на ХХН, СН і ЦД, а також виживаності пацієнтів залежно від призначення іРААС. Автори встановили, що у більшості пацієнтів з м'якою та помірною гіперкаліємією доза цих лікарських засобів була знижена або повністю відмінена (рис. 6).

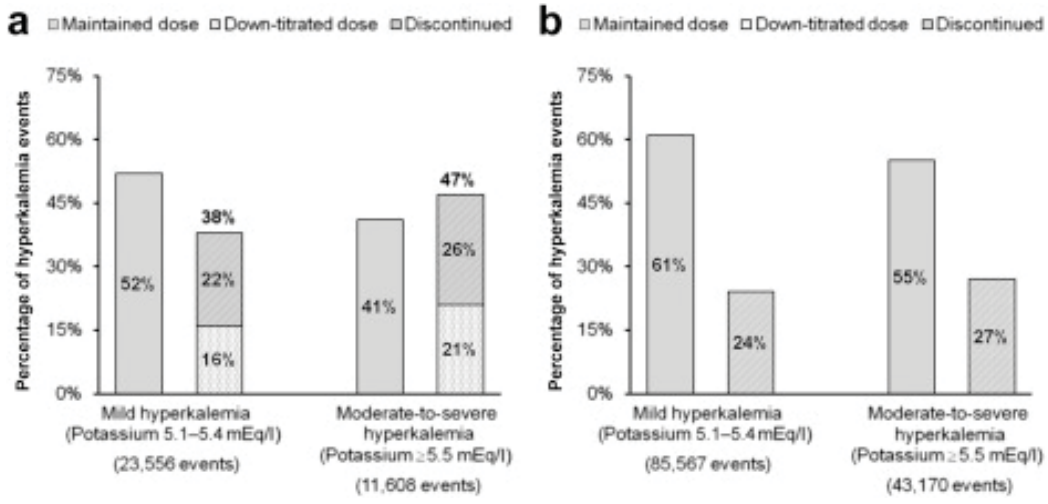

Рис. 6. Еволюція призначення іРААС залежно від частоти і рівня гіперкаліємії.

Проте, смертність пацієнтів, які отримували субмаксимальні дози іРААС або повністю припинили їх прийом, була вдвічі вищою, ніж у пацієнтів на максимальних дозах, незалежно від статусу коморбідності (рис. 7).

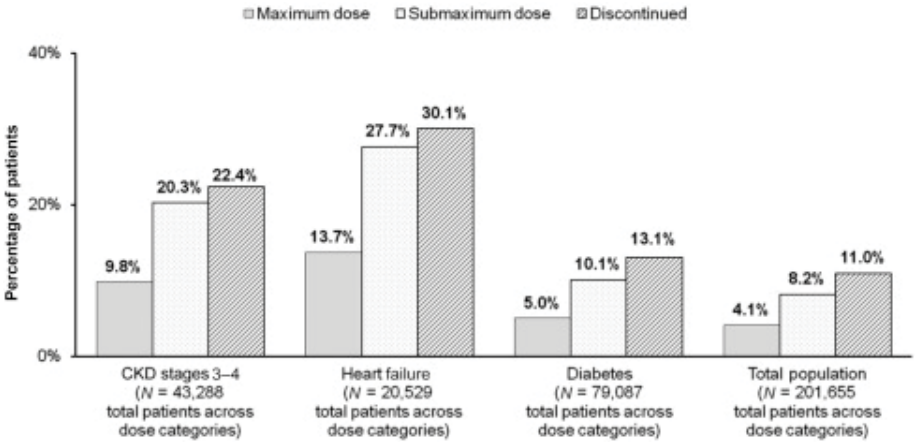

Рис. 7. Смертність пацієнтів залежно від попереднього застосування іРААС.

Висновки для наступних кроків.

Результати наведених досліджень демонструють значний розрив між існуючими рекомендаціями та реальною практикою призначення іРААС. Велика іронія полягає в тому, що саме ті пацієнти, яким необхідно отримувати максимальні дози іРААС (ХХН з супутнім ЦД або СН), перебувають у групі найвищого ризику розвитку гіперкаліємії.

Ці спостереження є закликом до дії – розробки нових методів зниження калію сироватки, досягнення та підтримки нормального рівня калію крові.

СУЧАСНІ ТА МАЙБУТНІ ОПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ.

Підвищення сироваткового калію від 0,4 до 0,5 мекв/л є звичайним явищем за застосування іРААС. Проте, збільшення може бути набагато більшим у разі одночасного прийому нестероїдних протизапальних лікарських засобів, замінників солі або харчових домішок, вживанні великої кількість фруктів, що містять калій, такі як диня або кавун. Таким чином, є важливою необхідністю утримувати калій сироватки в безпечному діапазоні, особливо у хворих ХХН або серцево-судинними захворюваннями, які отримують іРААС.

Гостра гіперкаліємія.

Існує 3 різні стратегії лікування гострого підвищення калію сироватки, що призводить до нестабільності клітинних мембран серця та потенційно летальних аритмій.

Перша з цих стратегій полягає у стабілізації мембранних потенціалів за рахунок підвищення порога потенціалу дії серця. Швидке введення глюконату кальцію піднімає поріг потенціалу дії серця протягом короткого періоду та надає час для реалізації інших заходів.

Надалі лікар може сприяти перерозподілу калію у клітині шляхом введення або глюкози та інсуліну або -агоністів. Проте, останній підхід може бути проблематичним, особливо у людей, які страждають серцево-судинними захворюваннями.

Та, нарешті, знизити рівень калію можна за рахунок застосування діуретиків. Лікар може також призначати бікарбонат натрію з діуретиками для подлуження сечі та підвищення екскреції калію шляхом надання більшої кількості натрію для обміну з калієм. Усунення калію через шлунково-кишковий тракт також може бути полегшене шляхом призначення калій зв язуючих смол – полістірол сульфат натрію (SPS) (Kayexalate; Covis Pharmaceuticals, Cary, NC). Крім того, може знадобитися гострий гемодіаліз з метою швидкого зменшення рівня калію сироватки.

Хронічна гіперкаліємія.

Зменшення вживання калію з їжею є важливою стратегією для лікування хронічної гіперкаліємії. Наприклад, чашка нежирного молока має близько 11 мекв калію, а чашка простого йогурту має майже 14 мекв калію. Крім того, овочі або фрукти, такі як родзинки, кавун, авокадо, грейпфрут або диня багаті калієм. Багато овочів, в тому числі шпинат та брюссельська капуста, дуже багаті калієм, в той час як салат та боби значно нижче. Дієтична освіта є необхідною складовою лікування хронічної гіперкаліємії.

Таблетки бікарбонату натрію можуть бути використані у хворих з гіперкаліємією та важким ацидозом.

Полістерол натрію сульфонат (ПНС) був схвалений Комітетом FDA (США) у 1958. Його можна приймати у дозі від 50 до 60 г 1 - 4 рази на добу, у 1 грамі ПНС міститься близько100 мг натрію. У 2009 році FDA випустило попередження, зазначивши, що були випадки некрозу товстої кишки та інших

серйозних шлунково-кишкових подій, пов язаних з використанням ПНС. FDA виступив проти використання ПНС та попередив про можливість застосування тільки у пацієнтів з нормальною функції кишечника.

Лікування хронічної гіперкаліємії також включає відміну іРААС. Лікарі повинні радити пацієнтам виключити застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів та трав яних / харчових домішок. Лікуючий лікар може також призначати таблетки бікарбонату натрію у поєднанні з діуретиками для збільшення екскреції калію. І, нарешті, лікар може використовувати ПНС вибірково, переважно у людей з нормальною функцією кишківника.

Лікування майбутнього.

Два нові методи лікування, швидше за все, змінять дизайн менеджменту гострої та хронічної гіперкаліємії: патіромер (Veltassa; Relypsa, Редвуд-Сіті, Каліфорнія) та цирконію натрій циклосілікат (ZS Pharma, Сан-Матео, Каліфорнія).

Патіромер був схвалений FDA у жовтні 2015. Активний фрагмент для пероральної суспензії є неабсорбуючим полімером, який зв'язує калій у обміні з кальцієм у шлунково-кишковому тракті, але це діє переважно у дистальному відділі товстої кишки, де концентрація вільного калію найвища. Кінцевим результатом є збільшення секреції та зменшення рівня калію у сироватці крові.

За результатами дослідження за участю пацієнтів з ХХН та гіперкаліємією, які отримували іРААС, визначено швидкий та стійкий ефект патіромеру, навіть, у пацієнтів з СН та ЦД (рис. 8). Пацієнти отримували патіромер залежно від вихідного рівню калію: за легкої гіперкаліємії (калій сироватки 5,1 - 5,5 мекв/л) отримували 4,2 г 2 р/д, з помірною та важкою гіперкаліємією (5,5 - 6,5 мекв/л) – 8,4 г 2 р/д. Цікаво, що більш ніж у половини учасників дослідження був ЦД, у 50% хворих ШКФ була нижчою за 30 мл/хв/1,73м² і майже 40% пацієнтів мали в анамнезі застійну СН. У початковій стадії лікування, запори повідомлялись у 11% хворих та були єдиним побічним ефектом.

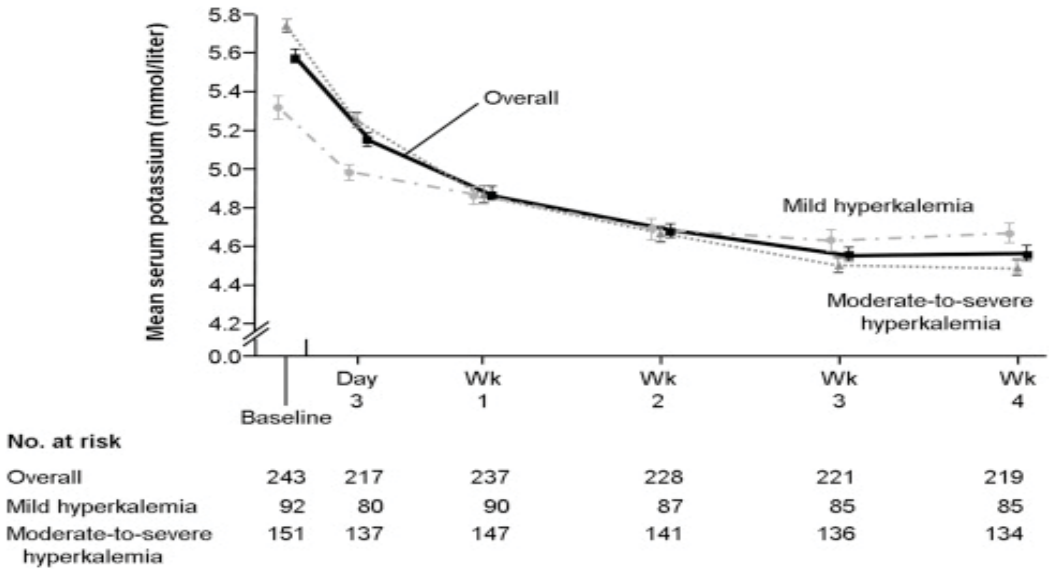

Рис. 8. Сироваткові рівні калію протягом 4 тижнів після початку лікування пацієнтів з ХХН та гіперкаліємією, які отримували іРААС.

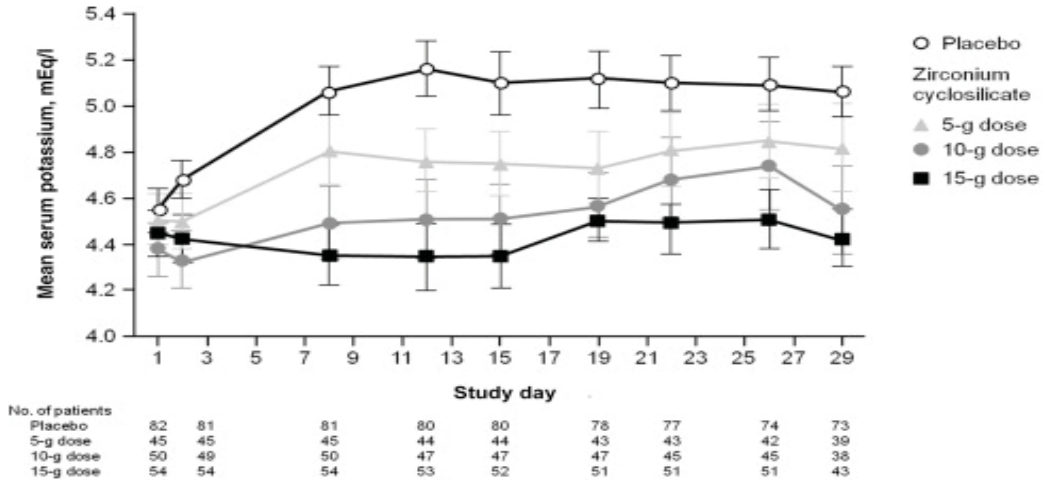

Рис. 9. Рівні калію сироватки під час рандомізованого дослідження (8-29 днів) у пацієнтів з ХХН, які отримували плацебо або ZS-9 у дозі 5 г, 10 г або 15 г один раз на добу (стовпчики помилок показують 95% довірчий інтервал).

Іншим важливим лікарським засобом, розглянутий FDA для лікування гіперкаліємії є цирконій натрію циклосилікат, відомий як ZS-9. Він зв'язує калій у шлунково-кишковому тракті в обмін натрію та водню. ZS-9 має у 9,3 рази більше зв'язувальну ємність калію, ніж ПНС та у 125 разів більшу селективну дію до калію, ніж ПНС.

Результати рандомізованого плацебо контрольованого дослідження показали, що ZS-9 є ефективним лікарським засобом для зниження калію сироватки, ефект якого реєструється через годину після введення. Зниження рівня калію у сироватці крові було найбільш виражене у пацієнтів з більш високим вихідним рівнем калію (рис. 9). ZS-9 був ефективний і у пацієнтів, які приймали іРААС. Проте, дослідження щодо застосування ZS-9 для забезпечення його ефективності протягом тривалого періоду продовжуються.

Висновки.

Патіромер та ZS-9 добре переносяться та є перспективними лікарськими засобами для послідовного та безпечно зниження рівня калію сироватки. У планах розвитку для обох цих препаратів є наданні необхідної інформації щодо їх кращого застосування як для гострої, так і хронічної гіперкаліємії. Нещодавно затверджений патіромер та, ймовірно, ZS-9 дозволять застосовувати необхідні дози іРААС для лікування пацієнтів з ХХН та серцево-судинними захворюваннями. Крім того, з'явиться можливість більш широко використовувати антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів у хворих з ХХН та СН, адже цілком ймовірно, що антагоністи рецепторів минералокортикоїдів можуть посилювати ефект іРААС, іАПФ та БРА.