nature REVIEWS
NEPHROLOGY

Гиперкалиемия

Csaba P. Kovesdy & Faiez Zannad

Гиперкалиемия — распространённое нарушение электролитного обмена, которое может привести к жизнеугрожающей аритмии и связано с повышенным риском смертности. Наиболее сильным фактором риска развития гиперкалиемии является ХБП, последствия которой часто усугубляются сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет или ХСН, а также применением таких препаратов, как ингибиторы РААС. Тактика ведения гиперкалиемии заключается в устранении факторов риска, а также в проведении вмешательств, напрямую снижающих уровень калия в сыворотке. Зачастую устранение факторов риска приводит к прекращению соблюдения полезной для сердца диеты или приёма ингибиторов РААС, что уменьшает возможную пользу лечения и, следовательно, представляет нежелательный клинический компромисс. Пациентам, принимающим ингибиторы РААС, рекомендуется регулярно отслеживать уровень сывороточного K, чтобы подобрать наилучшую дозировку и минимизировать риск гиперкалиемии. Появление новых K-снижающих препаратов возобновило интерес к новым терапевтическим стратегиям, которые позволяют применять эффективные, но вызывающие гиперкалиемию препараты даже в случае пациентов, склонных к гиперкалиемии.

relypsa

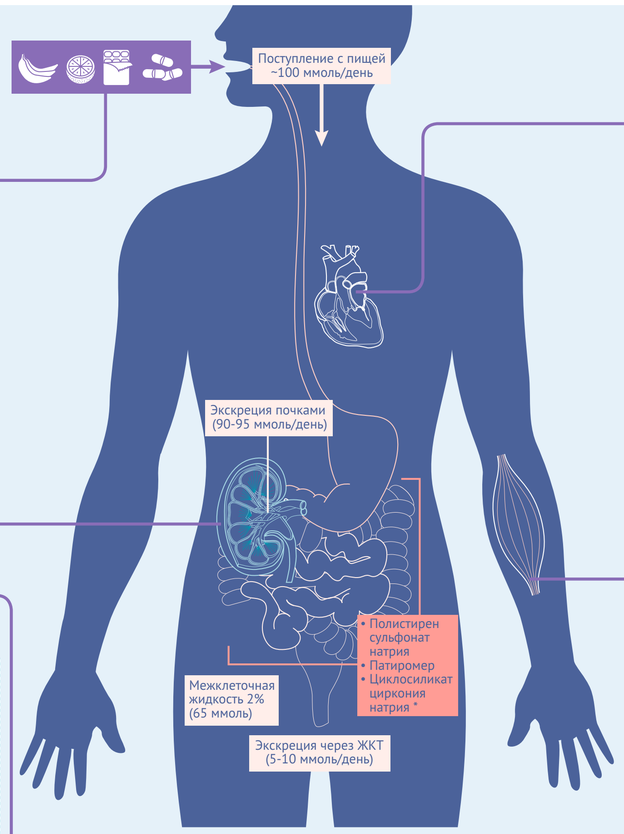
Этиология и механизмы

Повышенное потребление K
Большая часть K всасывается в тонком кишечнике, и всасывание усиливается пропорционально потреблению.[1,2] Увеличение потребления K вызывает гиперкалиемию в условиях нарушенной почечной экскреции и/или клеточного перераспределения. Источники K включают продукты с высоким содержанием K, пищевые добавки K (часто назначают с диуретиками), заменители соли, кровотечения ЖКТ и переливание крови с истёкшим сроком хранения.

Аномальное перераспределение в клетках
98% K находится внутри клеток. Гиперкалиемия может возникать из-за снижения способности клетки переносить K из внеклеточного пространства во внутриклеточное, что приводит к недостаточному ответу на поступление K. Факторы, способные привести к перераспределению K, включают инсулинорезистентность, лекарственные препараты (например, β-блокаторы, α-агонисты) или периодический гиперкалиемический паралич. Усиление экскреции K (например, при разрушении клеток, гипертонусе или ацидемии) также может способствовать гиперкалиемии.

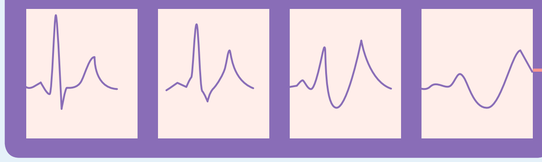
Снижение почечной экскреции
Нарушения почечной секреции и реабсорбции K могут возникать в результате изменения скорости тока жидкости в дистальных канальцах и состава мочи (например, Na, Cl, кислот и оснований), нарушения целостности или функции клеток, участвующих в транспорте K, или нарушения функции гормональных систем, регулирующих транспорт K.[3]
Структурные аномалии:
- Снижение СКФ (например, при ОПН и ХБП) приводит к снижению фильтрации Na и K. Адаптация канальцев позволяет поддерживать массовый баланс даже у пациентов с прогрессирующей ХБП, однако способность почки адаптироваться к быстрому изменению уровня K нарушается.[4]
- Тубулоинтерстициальная дисфункция приводит к уменьшению секреции K в дистальных отделах канальцев.

Функциональные аномалии:
- Уменьшение тока и поступления Na (например, уменьшение объёма жидкости, ХСН).
- Метаболический ацидоз или гипоальдостеронизм (например, сахарный диабет, трансплантация почки, псевдогипоальдостеронизм I и II типа, а также эффекты различных лекарств).



Влияние на сердечно-сосудистую систему

Гиперкалиемия дестабилизирует проводимость миокарда, уменьшая потенциал покоя мембраны, что приводит к усилению деполяризации сердца, повышению возбудимости миокарда, сердечной нестабильности, аномалиям проводимости и аритмии, которая может прогрессировать до фибрилляции желудочков и асистолии. Это может быть опасно для жизни из-за повышенного риска аритмий и внезапной смерти.
Конкретный уровень K в сыворотке и последующие механизмы, предрасполагающие к аритмиям, остаются невыясненными. Поскольку потенциал аритмогенности, помимо уровня K, зависит от других факторов (например, Ca, Mg, кислот и оснований, сопутствующей ГЛЖ), а мембранный потенциал также зависит от факторов, которые нельзя легко измерить (например, уровень внутриклеточного K и других электролитов), клиническую значимость наблюдаемой гиперкалиемии (независимо от фактического уровня K) может определить ЭКГ. Проявления гиперкалиемии на ЭКГ являются показанием к экстренной терапии. Однако, у пациентов может возникнуть аритмия и/или внезапная сердечная смерть при отсутствии типичных изменений на ЭКГ.

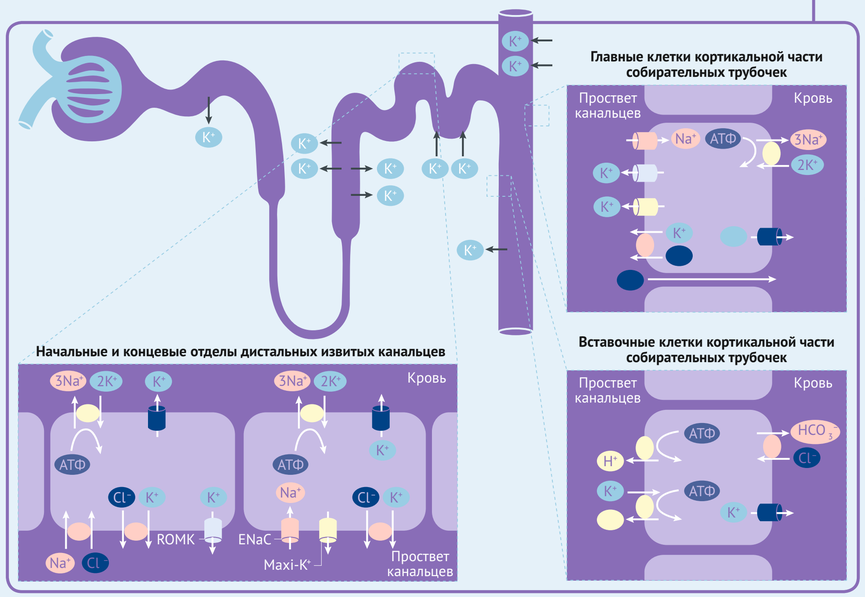


Терапия

Физиологические эффекты гиперкалиемии зависят не только от уровня сывороточного K, но и от других факторов, таких как скорость развития гиперкалиемии или наличие органических (например, ГЛЖ, ХСН) или функциональных (например, гипокальциемия, гипомагниемия) отклонений, влияющих на предрасположенность к аритмии.[6] Поэтому степень вмешательства должна определяться не только уровнем сывороточного K, но и наличием электрофизиологических изменений.[7] При тяжёлой гиперкалиемии требуется неотложная медицинская помощь, немедленный электрофизиологический мониторинг, стабилизация мембранного потенциала и снижение уровня сывороточного K.

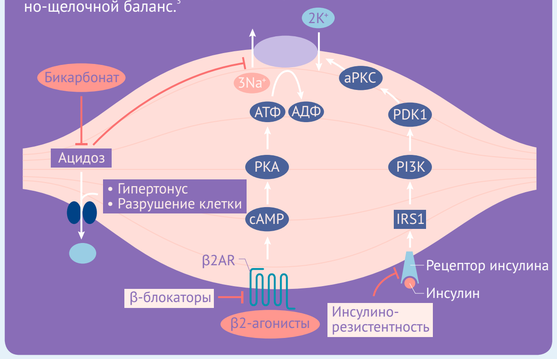
Неотложная терапия:
- Внутривенное введение Ca или гипертонического раствора[1] способствует восстановлению нормальной электрофизиологии клеточной мембраны.[8]
- Усвоению K способствуют инсулин, β2-агонисты и, возможно, бикарбонат.[7]
- Окончательное лечение обычно требует выведения K (например, путём гемодиализа).[4] Мероприятия, облегчающие экскрецию K, можно применять и в качестве неотложной помощи, однако они более эффективны как долгосрочная терапия.

Долгосрочная терапия:
Долгосрочные мероприятия включают устранение факторов риска и применение терапии, способствующей выведению K.
- Основания нормализуют перераспределение клеточного K и усиливают канальцевую секрецию у пациентов с метаболическим ацидозом.
- Диуретики, особенно в сочетании с основаниями, усиливают ток Na в дистальных канальцах и канальцевую секрецию K. Такой подход является целесообразным для пациентов с ХСН, объёмной перегрузкой или гипертонией, но может оказаться неэффективным для пациентов с ограниченной СКФ.
- Введение минералокортикоидов усиливает канальцевую секрецию K, но может вызвать задержку Na и гипертонию.
- Ограничение потребления K путём устранения излишних источников K (например, лекарственных добавок). Также возможно ограничение поступления K с пищей.[10]
- Устранение препаратов, вызывающих гиперкалиемию. Возможна замена некоторых лекарств (например, НПВС, триметоприма). Однако, некоторые классы препаратов (например, ингибиторы РААС, ИКН), рекомендованы пациентам, склонным к гиперкалиемии (например, с ХБП, ХСН или пересаженными почками), и прекращение их применения либо невозможно, либо нежелательно.[11] Больным с уровнем сывороточного K≥5,5 ммоль/л необходимо уменьшить дозу ингибитора РААС, а при K>6 ммоль/л необходимо отменить препарат.[12]
- Усиление выведения через ЖКТ с помощью K-связывающих препаратов.
- Чаще всего используют полистирен сульфонат Na, однако имеется мало данных о его долгосрочной эффективности и безопасности. РКИ новых K-связывающих агентов — патиромера и циклосиликата цирконий натрия* — показывают, что они эффективно снижают уровень K в сыворотке крови.[13-15] В долгосрочных (52 недели) исследованиях обнаружено, что патиромер поддерживает нормокалиемию и позволяет применять эффективные препараты (например, ингибиторы РААС) пациентам из группы риска.[16,17] Тем не менее последствия долгосрочного воздействия этих новых препаратов на почки и/или сердечно-сосудистую систему остаются неизученными.



Клеточное распределение

Большая часть внутриклеточного K содержится в мышечных клетках. Физиологические эффекты K (например, влияние на мембранный потенциал) зависят от нормальной концентрации в сыворотке. При поступлении K с пищей уровень сывороточного K повышается лишь минимально благодаря усилению экскреции K почками и поглощению K клетками мышц и печени. И наоборот, уровень сывороточного K остаётся стабильным между приёмами пищи благодаря высвобождению K прежде всего из скелетных мышц и клеток печени. Распределение K между внутриклеточным и внеклеточным пространством сохраняется благодаря балансу активности Na/K-АТФазы и утечки K. На поступление и утечку K влияют инсулин, катехоламины, минералокортикоиды, тонус мышц, физические упражнения и кислотно-щелочной баланс.[9]



Экскреция K с мочой

Почки играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза K. Здоровые почки обладают потрясающей способностью избавляться от избытка K, поддерживая нормальный уровень K сыворотки даже при потреблении до 400 ммоль в день. Большая часть отфильтрованного K реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах и петле Генле, поэтому поддержание баланса K во многом определяется секрецией K, происходящей в дистальном нефроне и собирательных канальцах.

Очень частой причиной гиперкалиемии являются лекарства

- Ингибиторы РААС (↓ альдостерона)
- АМР (блок рецепторов альдостерона)
- β-блокаторы (↓ ренина, уменьшают перераспределение K)
- Гепарин (↓ альдостерона)
- Дигиталис, триметоприм, пентамидин, амилорид, триамтерен (ингибируют реабсорбцию Na)
- Ингибиторы кальциневрина (↓ секрецию K)[5]
- Ингибиторы ЦОГ (↓ секрецию ренина, ↓ высвобождение альдостерона)
- Сукцинилхолин (влияет на перераспределение K)

Relypsa, Inc.
Relypsa, Inc. is a biopharmaceutical company focused on the discovery, development and commercialization of polymeric medicines for patients with conditions that are often overlooked and undertreated and can be addressed in the gastrointestinal tract. The Company's first medicine, Veltassa (patiromer) for oral suspension, was developed based on Relypsa's rich legacy in polymer science. Veltassa is approved in the USA for the treatment of hyperkalaemia. Veltassa has intellectual property protection until 2030 in the USA and 2029 in the European Union. More information is available at www.relypsa.com.

Veltassa
Veltassa is a potassium binder approved for the treatment of hyperkalaemia. Veltassa should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalaemia because of its delayed onset of action. Made in powder form consisting of smooth, spherical beads, Veltassa is mixed with water (90ml or 3 ounces) and taken once-a-day with food. Veltassa is not absorbed and acts within the gastrointestinal tract. It binds to potassium in exchange for calcium, primarily in the colon. The potassium is then excreted from the body through the normal excretion process.

Сокращения
* — Не одобрен FDA; **ОПН** — острая почечная недостаточность; **аРКС** — атипичная протеинкиназа C; **β2AR** — β2-адренорецептор; **Ca** — кальций; **ЗСН** — застойная сердечная недостаточность; **ХБП** — хроническая болезнь почек; **Cl** — хлорид; **ИКН** —Ингибиторы кальциневрина; **ЦОГ** — циклооксигеназа; **ЭКГ** — электрокардиография; **ENaC** — эпителиальный натриевый канал; **СКФ** — скорость клубочковой фильтрации; **ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт; **HCO_3^-** — бикарбонат; **IRS1** — субстрат инсулинового рецептора-1; **K** — калий; **ГЛЖ** — гипертрофия левого желудочка; **Mg** — магний; **АРМ** — антагонисты рецепторов минералокортикоидов; **Na** — натрий; **НПВС** — нестероидные противовоспалительные средства; **PDK1** — фосфоинозитид-зависимая киназа-1; **PI3K** — фосфоинозитид-3-киназа; **PKA** — протеинкиназа A; **РААС** — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; **РКИ** — рандомизированное контролируемое испытание; **ROMK** — внешний медуллярный калиевый канал почек.

References
1. Kovesdy, C. P. Nat. Rev. Nephrol. **10**, 653–662 (2014).
2. Agarwal, R. *et al.* Gastroenterology **107**, 548–571 (1994).
3. Gumz, M. L. *et al. N. Engl. J. Med.* **373,** 60–72 (2015).
4. Bourgoignie, J. J. *et al. Kidney Int.* **20,** 482–490 (1981).
5. Laine, J. & Holmberg, C. Eur. J. Clin. Invest. **25,** 670–676 (1995).
6. Sterns, R. H. *et al. Kidney Int.* **89**, 546–554 (2016).
7. Kovesdy, C. P. *Am. J. Med.* **128,** 1281–1287 (2015).
8. Kaplan, J. L. *et al.* A *cad. Emerg. Med.* **7,** 965-–973 (2000).
9. Mahoney, B. A. *et al.* Cochrane Database Syst. Rev. CD003235 (2005).
10. Kalantar-Zadeh, K. *et al. Semin. Dial.* **28,** 159–168 (2015).
11. Epstein, M. et al Am. J. Manag. Care **21,** S212–S220 (2015).
12. McMurray, J. J. et al Eur. Heart J **33,** 1787–1847 (2012).
13. Packham, D. K. *et al. N. Engl. J. Med.* **372,** 222–231 (2015).
14. Weir, M. R. *et al. N. Engl. J. Med.* **372,** 211–221 (2015).
15. Kosiborod, M. *et al.* JAMA 312, 2223–2233 (2014).
16. Pitt, B. *et al. Eur. Heart J.* **32,** 820–828 (2011).
17. Bakris, G. et al JAMA **314**, 151–161 (2015).

Affiliations
University of Tennessee Health Science Center, 956 Court Avenue, Memphis, TN 38163, USA (C.P.K.). Centre d'Investigation Clinique INSERM 1433, Institut lorrain du coeur et des vaisseaux, Centre Hospitalier Universitaire, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France (F.Z.).

Competing interests
C.P.K. has served as consultant for and received honoraria from Relypsa and ZS Pharma. F.Z. has received honoraria from Relypsa, ZS Pharma, Bayer, Pfizer and Novartis.

The poster content is peer reviewed, editorially independent and the sole responsibility of Macmillan Publishers Limited.
Edited by Susan J. Allison; designed by Lara Crow.

© 2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved.
http://www.nature.com/nrneph/posters/hyperkalaemia

MEDACH.PRO
© 2016 MacmillanPublishersLimited. Allrights reserved.