

Успешное лечение гиперкалиемии на фоне нефропротективной терапии ингибиторами РААС

Михайлова Н.А. - к.м.н, доцент кафедры нефрологии и гемодиализ ФГБОУ ДПО РМАНПО

21.11.19 XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО, Россия, Москва, ул. Русаковская, дом 24, отель «Холидей Инн Москва Сокольники»

Презентация подготовлена при поддержке АО «Р-Фарм». Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчика, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».



20 лет широкого применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) в кардиологии, нефрологии, эндокринологии

- РААС – центральное звено патогенеза ССЗ и ХБП
Ингибиторы РААС
 - предупреждают повреждение органов-мишеней при ГБ, СД, ХСН, резистентной АГ
 - достоверно снижают риск неблагоприятных исходов
 - разработано множество стратегий как монотерапии так и сочетанного применения различных препаратов
- 4 класса препаратов:
 - Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингАПФ)
 - Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)
 - Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)
- Прямые ингибиторы ренина (ИР)

Применение иРААС согласно международным руководствам

Заболевание	Рекомендации назначения препаратов иРААС	Источник	Уровень	Сила
ХСН со снижением ФВ	При перенесеном ИМ и снижением ФВ для предотвращения ХСН	ACC/АНА	I	A
	При ХСН и ФВ $\leq 40\%$ как основная терапия	ESC/ACC/АН	I	A
	При ХСН II-IV класса с ФВ $\leq 35\%$ и противопоказаниях к антагонистам альдостерона назначать АМР	A	I	A
	При ОИМ и СН с ФВ $\leq 40\%$ или СД назначать АМР	ESC/ACC/АН	IIb	A
ХБП	При ХБП и АУ 30-300 мг/24 ч	KDIGO	2	D
	При ХБП и АУ > 399 мг/24 ч	KDIGO	1	B
	Не применять рутинно иРААС больным с ХБП и СКФ < 30 мл/мин, хотя нефропротективное действие сохраняется	KDIGO	NA	NA
СД	При СД и АГ	ADA	I	B
	При ДН и АУ 30-299 мг/24ч	ADA	I	B
	При ДН и АУ > 300 мг/24ч	ADA	I	A

Применение иРААС при ХБП согласно Национальным рекомендациям

• Фармакотерапия АГ при ХБП

- 8.2. У пациентов с ХБП без сахарного диабета с очень высокой альбуминурией и/или протеинурией > 0,5 г/сут (категория А3) рекомендуется назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) или блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (**БРА**) (1В).
- 8.3. У пациентов с ХБП без сахарного диабета с высокой альбуминурией (категория А2) целесообразно назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) или блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (**БРА**) (2D).
- 8.4. У пациентов с ХБП с сахарным диабетом с очень высокой альбуминурией и/или протеинурией > 0,5 г/сут (категория А3) рекомендуется назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) или блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (**БРА**) (1В).
- 8.5. У пациентов с ХБП с сахарным диабетом с высокой альбуминурией (категория А2) целесообразно назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) или блокатора рецепторов ангиотензина II 1 типа (**БРА**) (2D).

• Лечение больных ФСГС

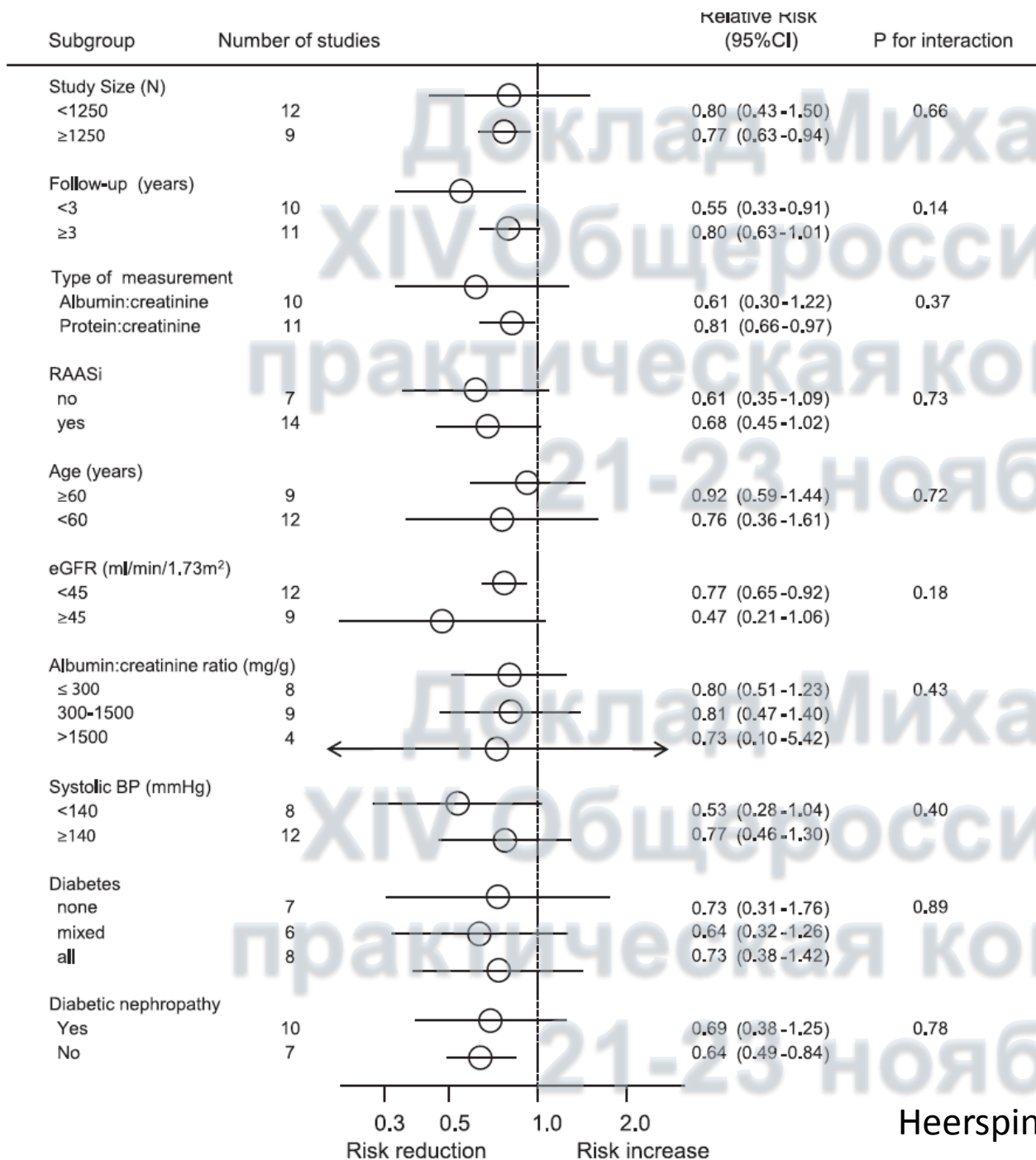
- 7.2.1. Больным ФСГС без НС с ПУ > 0,5 г в сутки, показано назначение ингибиторов АПФ (**иАПФ**) или блокаторов рецепторов ангиотензина (**БРА**) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках (НГ)
- 7.2.3. Пациентам с АГ показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами. С позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны **иАПФ** или **БРА** (НГ)

Профилактика и лечение ХБП

- 4.7 У пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, нуждающихся в фармакологической коррекции, для достижения целевых уровней артериального давления, в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (**иАПФ**) или блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (**БРА**), если их применение не противопоказано.
- 4.8 Пациентам с ХБП с индексами альбуминурии/протеинурии А2-А3 и отсутствием артериальной гипертензии также следует назначать **иАПФ** или **БРА** с целью достижения антипротеинурического эффекта.

• Диабетическая нефропатия

- 3.9. Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией ДН являются средства блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (**ИАПФ**) - у больных СД 1 типа и блокаторы рецептора ангиотензина (**БРА** - у больных СД 2 типа (1) (1А)
- 3.9.1. При непереносимости **ИАПФ** и **БРА** взаимозаменяемы (NG)
- 3.13. Снижение альбуминурии/протеинурии следует рассматривать как отдельную цель терапевтических вмешательств; основой фармакотерапии являются **средства, блокирующие компоненты РААС**, назначение которых также оправдано у больных с нормотензией, с учетом индивидуальной переносимости (2В)



Мета-анализ:

лекарственно-индуцированное снижение альбуминурии обладает ренопротективным эффектом

21 исследование, общая популяция 78 342 пациента
 конечная точка ТХБП – у 4183 пациентов
 на каждые 30% снижения альбуминурии
 риск ТХБП снижается на 23,7%

14 исследований – сравнение ингРААС и плацебо
 7 исследований – другие интервенции (МБД, статины, интенсивный контроль АД)

Нефропротективный эффект снижения альбуминурии не зависел от способа его достижения

Причины отказа от назначения и прекращения лечения иАПФ у больных с ХБП (СКФ $33,3 \pm 15,1$ мл/мин)

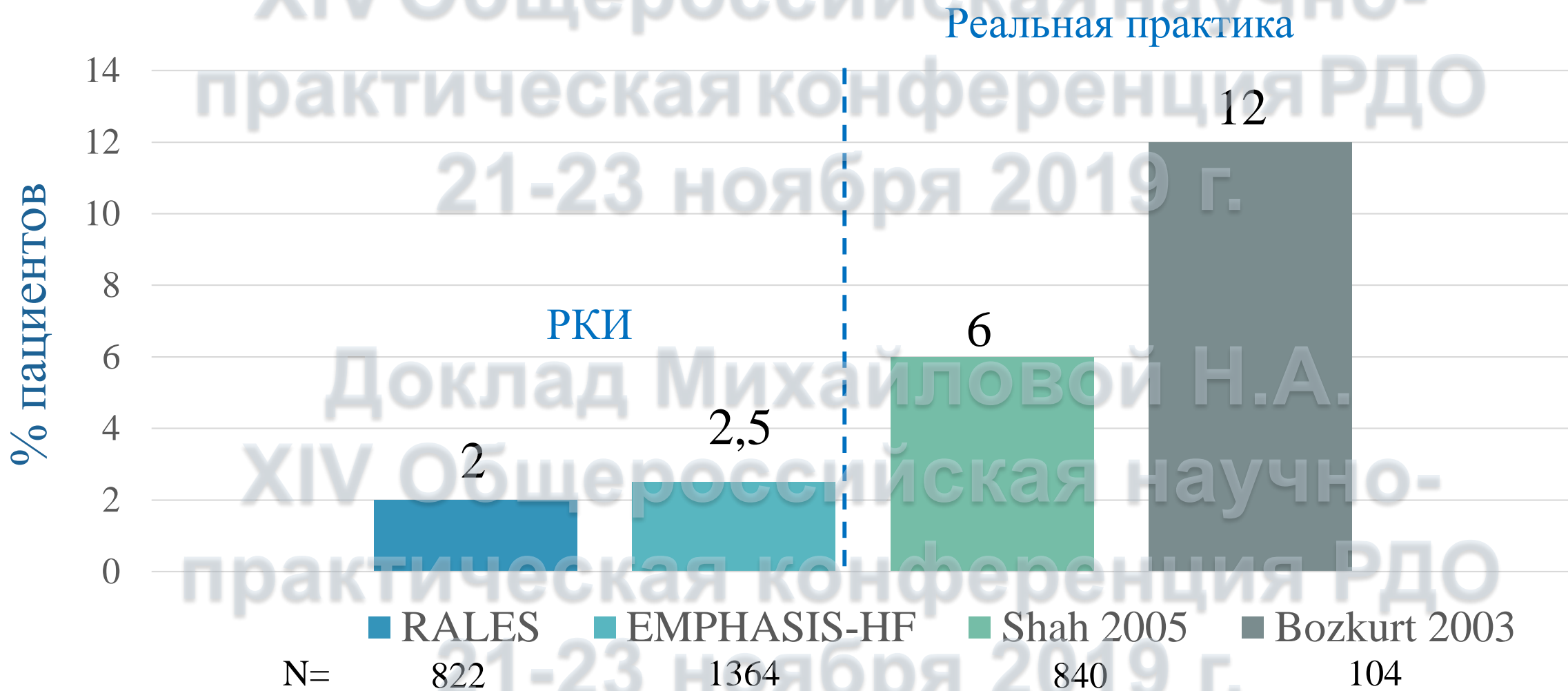
Причины отказа от назначения иАПФ	N=80	%
Гиперкалиемия в прошлом или настоящем (> 5,5 ммоль/л)	11	13,8
Подозрение на стеноз почечной артерии	11	13,8
Быстрое снижение функции почек	10	12,5
Гипотензия	10	12,5
Терминальная стадия ХБП	8	10
Причины прекращения приема иАПФ	N=51	%
Гиперкалиемия	34	66,6
Быстрое ухудшение функции почек	9	17,6
Гипотензия	3	5,9
Ангioneвротический отек или кашель	2	3,9

Степень гиперкалиемии и выживаемость пациентов с ХБП

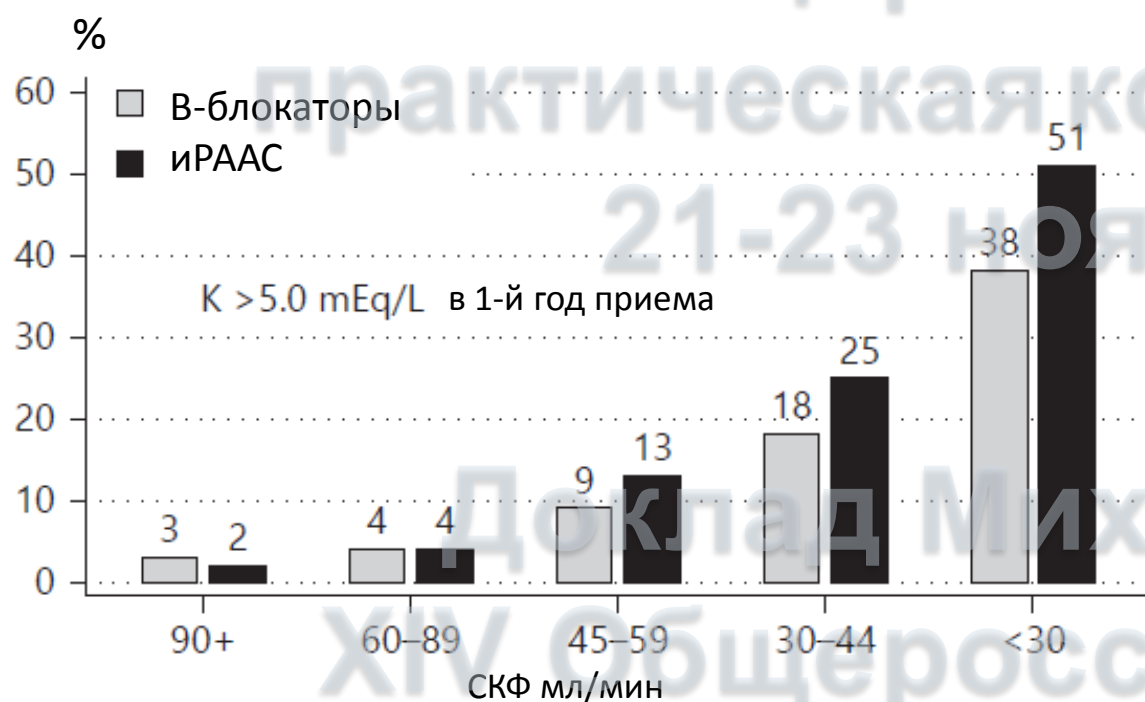


исследования	N	СКФ мл/мин	% гиперкалиемии	выживаемость
Hayes, 2012	1,227	37.0	7.7	↓ для s-K >5.5
Nakhoul, 2015	36,359	47.0	11.0	↓ для s-K >5.0
Luo, 2016	55,266	<60	14.9	↓ для s-K >5.0
Núñez, 2018	2,164	62.0	5.6	↓ для s-K >5.0
Collins, 2017	911,698	<60	13.1	↓ для s-K >5.0

Частота гиперкалиемии в РКИ и в реальной клинической практике при использовании иРААС

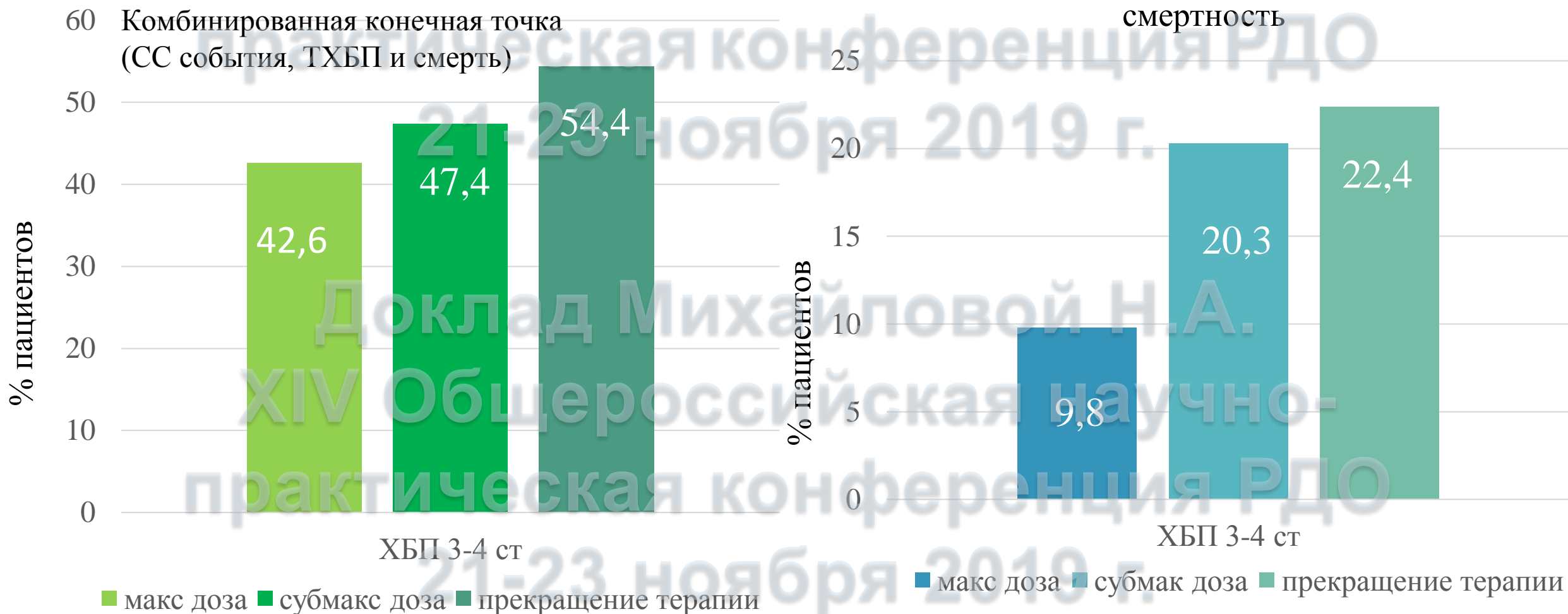


Распространенность легкой и умеренной гиперкалиемии у пациентов впервые начавших прием ингРААС в зависимости от уровня СКФ



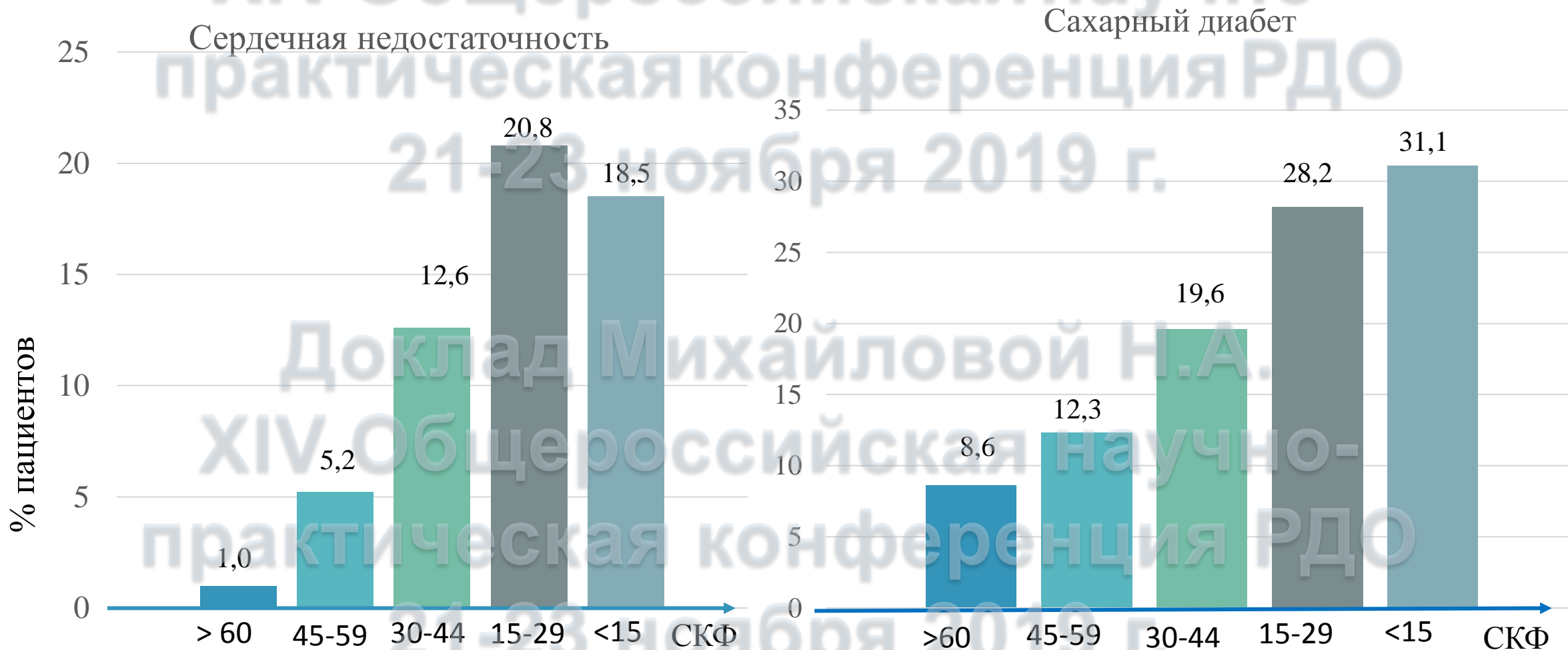
Неблагоприятные исходы и смертность у больных ХБП при снижении дозы или прекращении лечения иРААС

43 288 больных с ХБП 3-4 ст, принимавших иРААС в дозах максимальных (рекомендуемых), субмаксимальных (ниже рекомендуемых) или прервавших прием (отсутствие приема ≥ 380 дней).



Повышение коморбидности по мере прогрессии ХБП, влияющей на частоту гиперкалиемии при назначении иРААС

1 120 295 пациентов из базы лабораторных данных Северной Калифорнии (35% населения) за 1996-2000 гг с известной СКФ без ЗПТ и трансплантированной почки.



Go AS et al, N Eng J Med 2004, 351:1296-1305

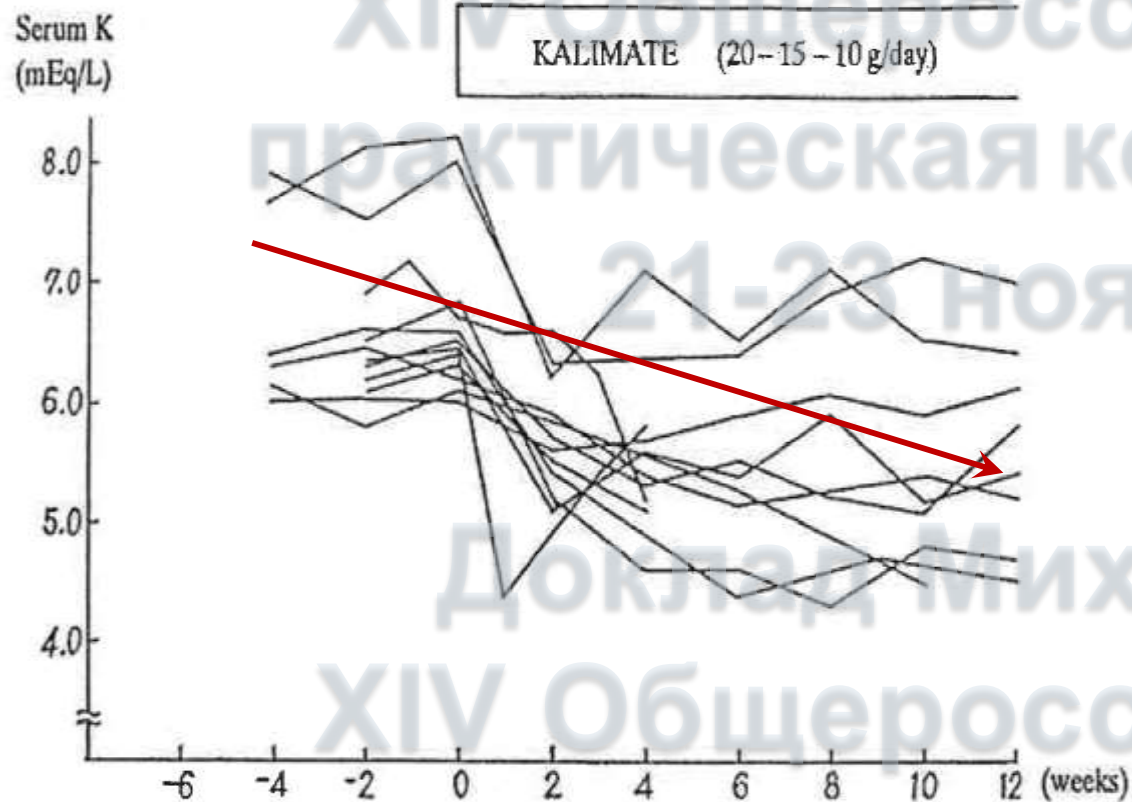
Терапия хронической гиперкалиемии при приеме иРААС

- **Диетические ограничения:** исключение продуктов с содержанием $K^+ > 200\text{мг}/100\text{г}$, общее суточное потребление $K^+ < 2-2,5\text{г}$
Наличие хронического ацидоза, СД, прием НПВС, гепаринотерапия снижают эффективность диетических ограничений

- **Прием калий-связывающих сорбентов:**

Кальция полистиролсульфонат - ионообменная смола, действующая преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, где концентрация K^+ максимальна.

Кальция полистиролсульфонат (Калимейт)



Снижение К сыворотки составляет 1 мэкв/л при дозе 15-20 мг/сут (4-24 нед)

Hirasawa Y, Medical Consultation & New Remedies 1973, 10:1021

Применяется в клинической практике с 1970-х гг

Производитель субстанции:
Кова Компани Лтд (Япония)

Владелец рег. удостоверения:
Р-ФАРМ (Россия)

Форма выпуска: порошок,
пакетики по 5г, упаковка – 21 пакетик

Диаметр частиц 150-250 мкм

Сорбционная емкость:

53-71 мг K^+ /1г сорбента

Дозы от 10 до 30г/сут

Длительность терапии определяется

уровнем K^+ сыворотки: отменяют при $K^+ < 5$ ммоль/л.

Открытое мультицентровое исследование IV фазы применения кальция полистеролсульфоната (Калимейта) у больных с ХБП

- 92 больных, возраст 18-65 лет, ХБП 3-5 ст, К+ 5,5-6,5 ммоль/л
- Доза Калимейта 15г/сут, продолжительность приема 7 дней
- Период наблюдения после прекращения лечения – 7 дней.

	Baseline	2 nd Day	4 th Day	8 th Day	14 th Day
$\bar{x} \pm s$	5.85±0.26	5.16±0.51*	4.88±0.58*	4.67±0.57*	4.96±0.66*
Median	5.80	5.10	4.87	4.57	4.99
P < 0,01					

Уровни Са, Na и P сыворотки не менялись

Запоры наблюдали у 9% больных, СНЯ не отмечено

Применение кальция полистиролсульфоната у больных додиализных стадий ХБП с гиперкалиемией на фоне приема иРААС

Clin Nephrol. 2007 Dec;68(6):379-85.

Dose-response to a jelly preparation of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia--changes in serum potassium levels with or without a RAAS inhibitor.

Tomino Y¹, Yamazaki T, Shou I, Tsuge T, Satake K, Takeda Y, Ohtani A, Nishitani T, Kurusu A, Hamada C, Horikoshi S, Maeda K, Tanaka Y, Fukuda H, Wakabayashi M, Seto T.

23 больных с гиперкалиемией на фоне приема иРААС получали кальция полистиролсульфонат в начальной дозе 5г/сут, ежемесячно повышая её на 5г до достижения дозы 15г/сут

Снижение К сыворотки: 1 мес – 0,67 ммоль/л
2 мес – 1,06 ммоль/л
3 мес – 1,33 ммоль/л

Прием иРААС продолжался без изменения дозы, уровень креатинина сыворотки не менялся в течение 3 месяцев.

Клинический случай

- Пациентка Ш, 42 лет
- **АНАМНЕЗ**
- После 1-ой беременности в возрасте 23л прибавила в весе 18 кг, ИМТ=31.
- **С 2007г** (33г) – Артериальная гипертензия до 160/90, постоянный прием амлодипина 10 мг/сут, поддерживала АД на уровне 130/80
- **В 2010г** при профилактическом обследовании обнаружена микроэритроцитурия 25-30 в п/зр, ПУ 0,09 г/л. Д-з хр. гломерулонефрит, неактивный нефритический тип, сохранная функция почек.
- Наблюдалась терапевтом по м/жительства

Клинический случай (продолжение)

- В конце 2015 и начале 2016гг перенесла подряд несколько ОРВИ
- Состояние ухудшилось – АД 180/90, головные боли, мелькание «мушек», отечность лица и голеней.
- В марте 2016г госпитализирована для обследования и лечения.
- **Выявлено:** ПУ разовая 2,7г/л, СПУ 2,6 – 4 г
 - Общ. белок 67г/л, альбумин 38 г/л
 - Креатинин 110 мкмоль/л, СКФ 53 мл/мин
 - Ig A 3,45 г/л (N до 4 г/л) Калий 4,5 ммоль/л
- **Суточное мониторирование АД:** 86% времени САД > 140 мм рт ст
 - 69% времени ДАД > 90 мм рт ст
 - max. АД 207\122 мм рт ст

Клинический случай (продолжение)

- УЗИ почек – без патологии
- ДНСГ: СКФ общая 58 мл/мин, пр почка 31,4 мл/мин, л почка 26,7 мл/мин
- С целью уточнения наличия обострения IgA нефропатии и принятия решения о необходимости проведения патогенетической терапии выполнена биопсия почки
- **Результат морфологического исследования:**
- 15 клубочков, 5 полностью склерозированы, еще в 3-х – участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращения с капсулой Боумена. Во всех клубочках мезангиальная пролиферация 4-8 клеток/на зону.
- Диффузно-очаговый фиброз интерстиция 15-20% паренхимы
- Иммунофлуоресценция: IgA+++ , Каппа ++, Lambda +++
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ: IgA-нефропатия с картиной ФСГС и глобального гломерулосклероза**

Клинический случай (продолжение)

ТЕРАПИЯ

Диета с исключением соли, простых сахаров, потребление белка 0,8 г/кг/сут, калорийность 25 ккал/кг/сут

Лозартан 50 мг/сут или Телмисартан 40 мг/сут

Амлодипин 10 мг/сут

Наблюдение терапевта по м/жительства

Контроль уровней креатинина, калия, ПУ ежеквартально

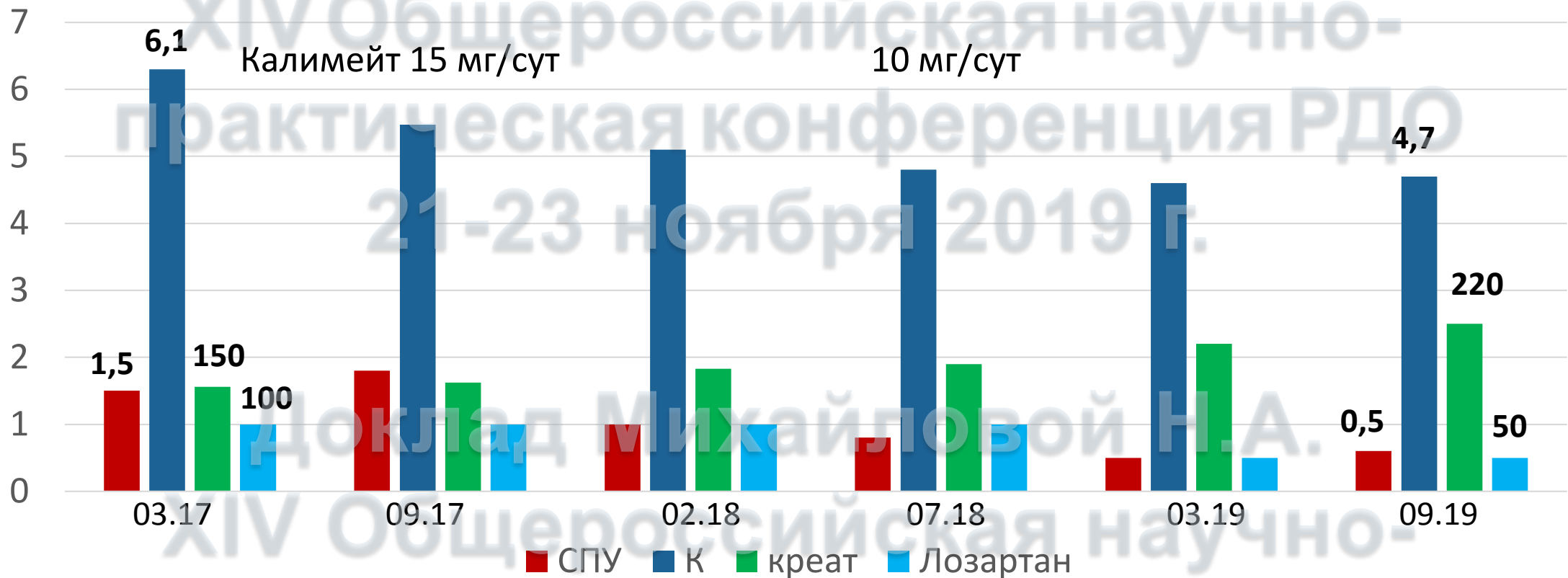
Контрольное стационарное обследование через 6 мес.

21-23 ноября 2019 г.

Клинический случай (продолжение)

- Госпитализация в декабре 2016г.
- Снижение веса на 5 кг. (ИМТ 30)
- Креатинин 135 мкмоль/л. СКФ 42 мл/мин
- ПУ разовая 2,6 – 5 г/л, ПУ суточная 2 – 4г/сут
- Общ. белок 67 г/л, альбумин 38 г/л
- IgA 3,7 г/л, СРБ 0,9 мг/л, К 4,76 ммоль/л
- **Решено увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут**
- Остальные рекомендации прежние.

Клинический случай (продолжение)

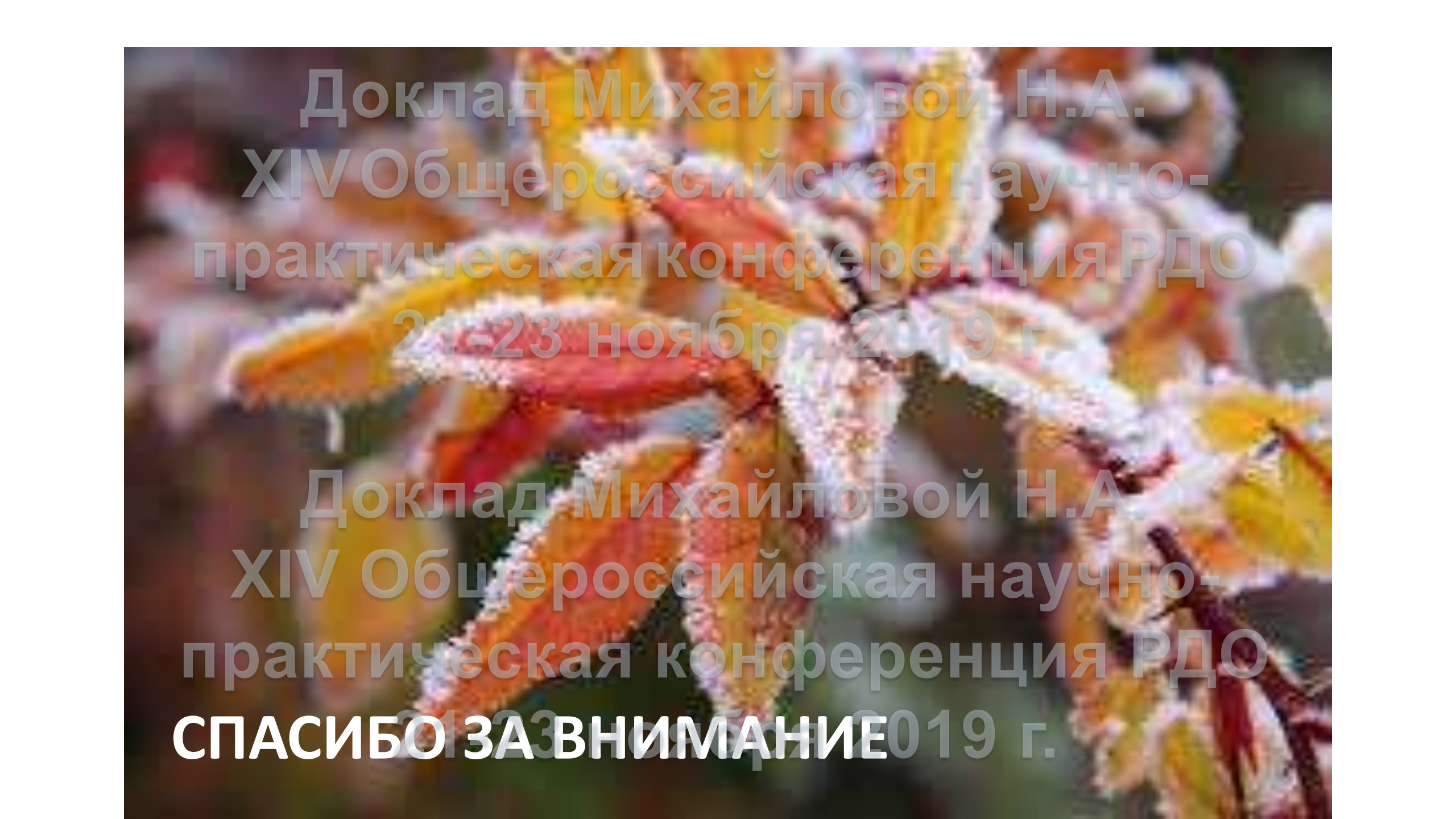


Вес снизился на 10 кг, ИМТ 28,7; В б/х ан крови – гиперлипидемия, гиперурикемия
Терапия: лозартан 50 мг/сут, амлодимин 10 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, аллопуринол 50 мг/сут

ВЫВОДЫ

- ИНГ РААС - НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ
- ГИПЕРКАЛИЕМИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ИНГ РААС, ЗАСТАВЛЯЮЩЕЕ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ ИНГ РААС НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХБП
- ПРИМЕНЕНИЕ КАЛИЕВОГО СОРБЕНТА КАЛИМЕЙТ ПОЗВОЛИЛО ПОЛНОСТЬЮ ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГ РААС

21-23 ноября 2019 г.



Доклад Михайловой Н.А.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Михайловой Н.А.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ 2019 г.