

Доклад Михайловой Н.А.
Гиперкалиемия:
Дни нефрологии в
факторы риска,
Санкт-Петербурге
ВОЗМОЖНОСТИ
30 мая- 01 июня 2019 г.
профилактики и
лечения



Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 2019

Доклад Михайловой Н.А.

Михайлова Н.А.

к.м.н, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО



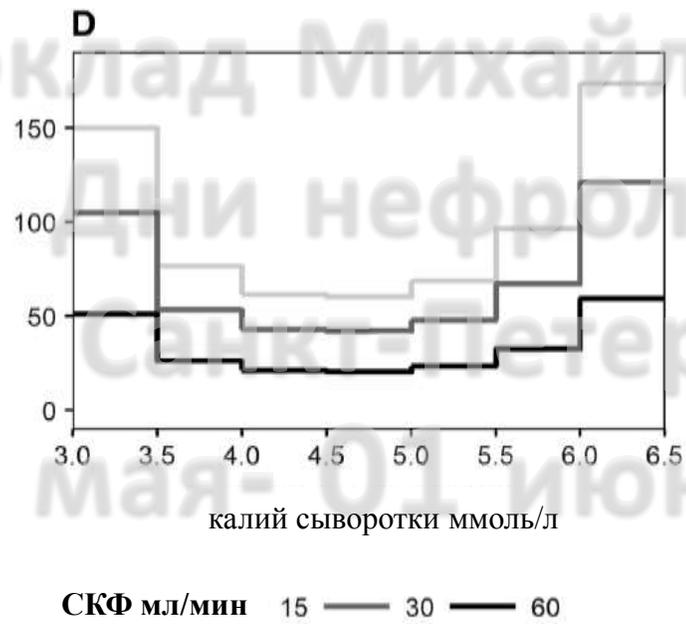
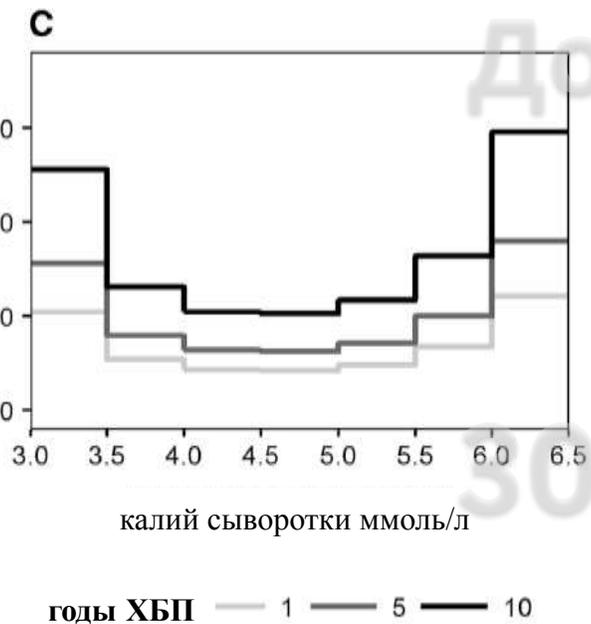
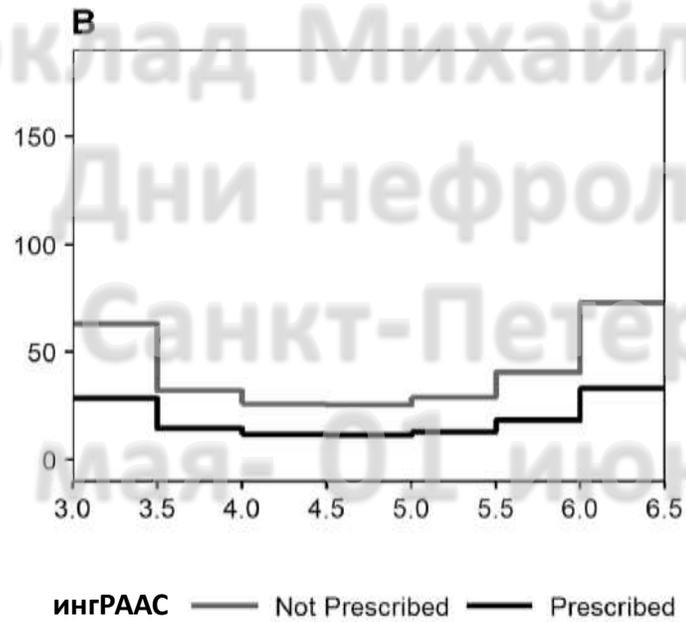
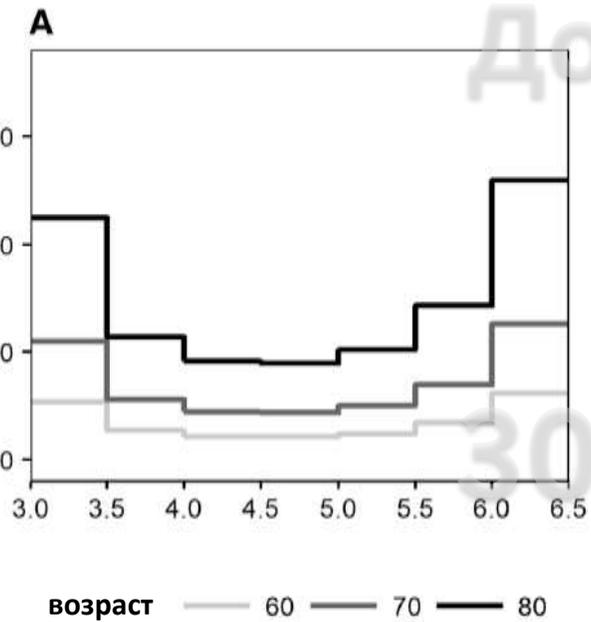
Санкт-Петербурге

30.05.19 XIII Общероссийская научно-практическая конференция РДО и XVIII Северо-Западная нефрологическая школа.
Гостиница «Азимут», Лермонтовский проспект, 41.

30 мая- 01 июня 2019 г.

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».

Предполагаемая частота исходов на 1 000 пациентов/лет



С какого уровня калия начинается гиперкалиемия?

191 964 пациента с ХБП, ср. время наблюдения 4,96л; ср. возраст 74г, 60% -жен, 14%-СД.

Суммарное понятие неблагоприятный исход:

- смерть от любых причин
- ОИМ
- ОНМК
- ХСН
- нарушения ритма
- отмена ингРААС

За период наблюдения хотя бы 1 раз наблюдалась

Гиперкалиемия:

5,0-5,5ммоль/л – у 46%

5,5-6 ммоль/л – у 16%

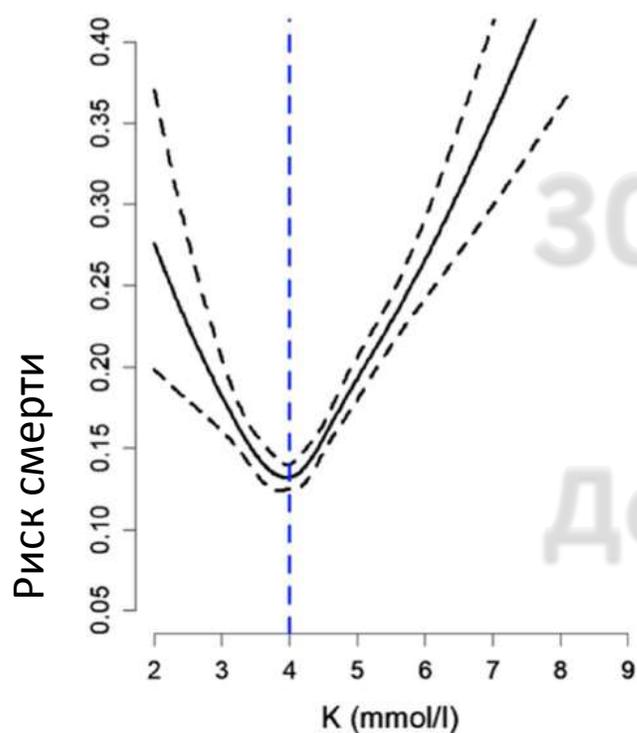
6 ммоль/л – у 5%

Выявлена U-образная зависимость неблагоприятных исходов от уровня К, усугубляемая дополнительными характеристиками.

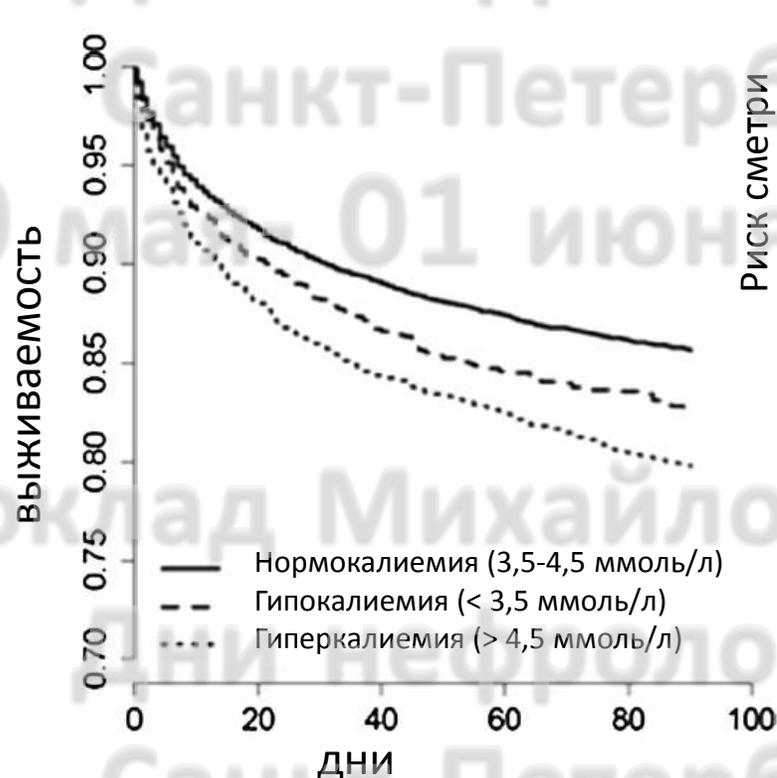
Наиболее низкий риск соответствует уровню К от 4 до 5 ммоль/л

Furuland H et al, BMC Nephrology 2018,19:211

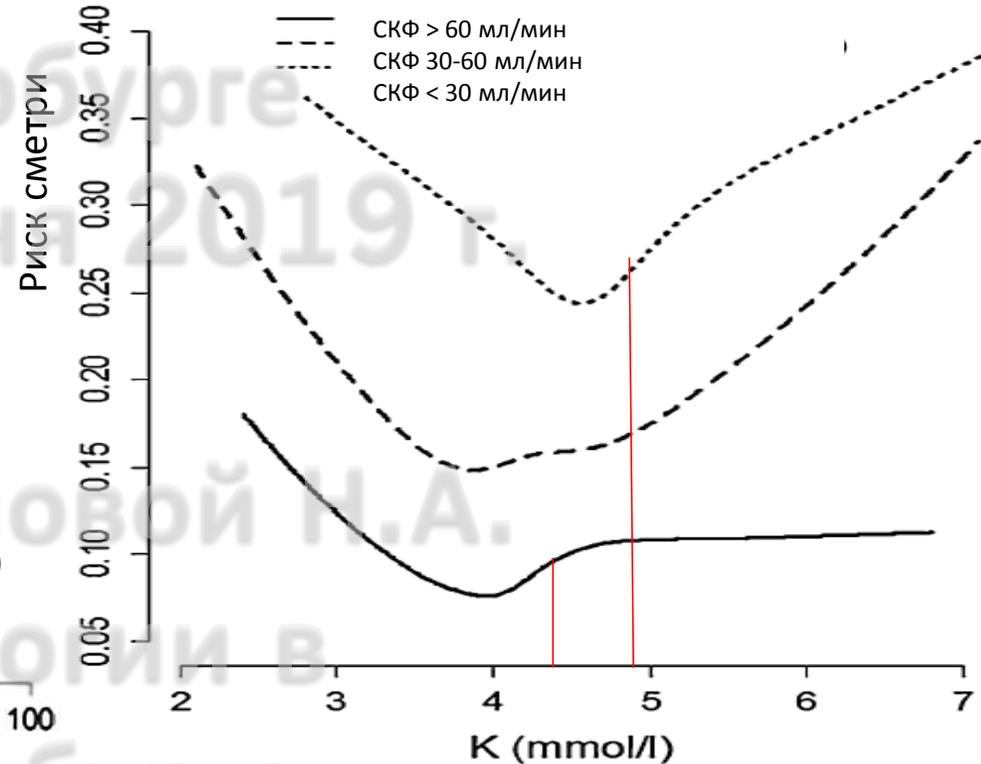
Выживаемость в 90-дневный период после госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности в общей популяции (Legrand M et al, Clin Res Cardiol, 2017)



$K > 4,5$ ммоль/л является фактором риска смерти в краткосрочной перспективе при госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности

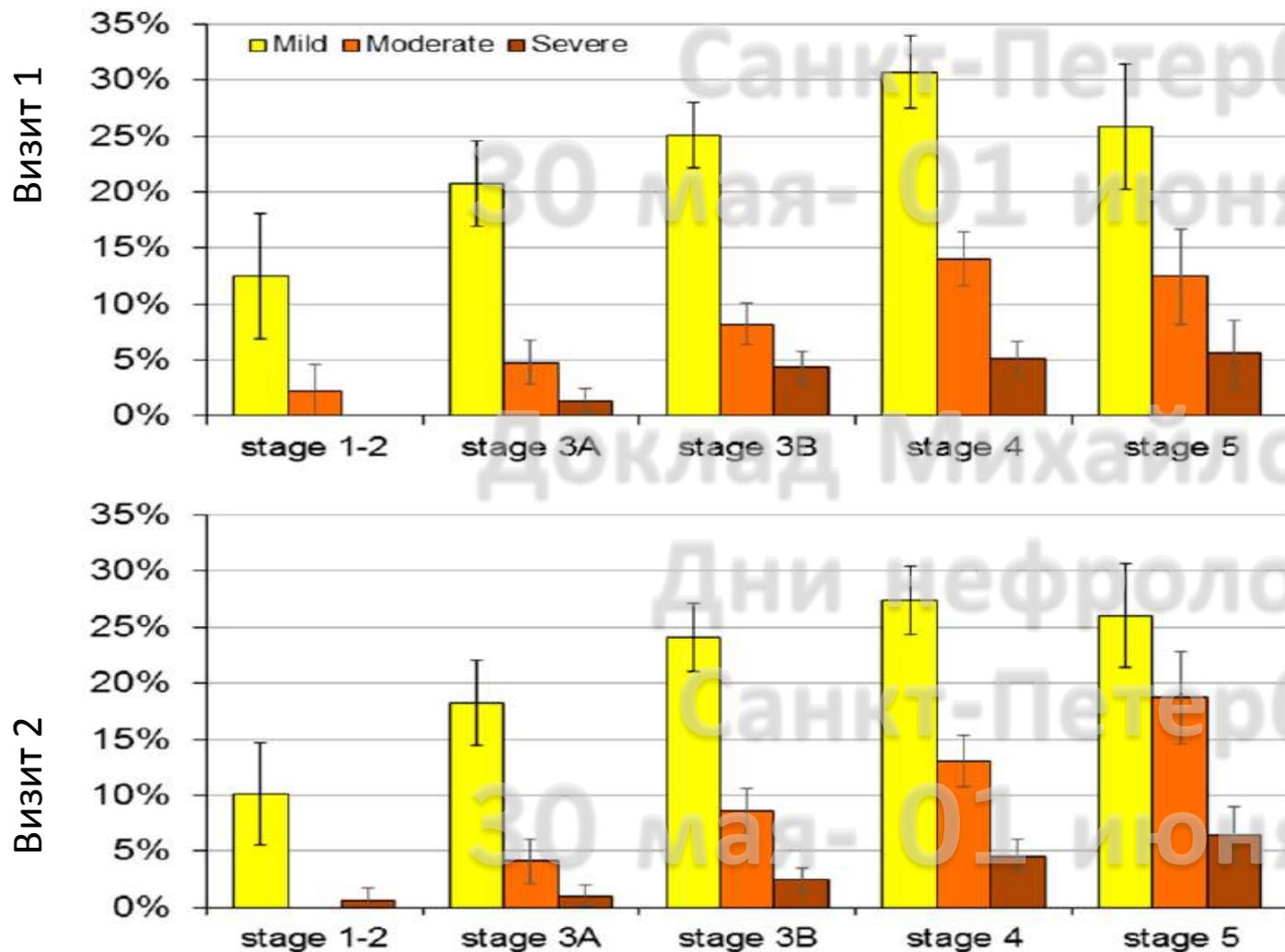


Риск смерти возрастает на 3% на каждые 0,1 ммоль/л Повышения концентрации К сыворотки $> 4,5$ ммоль/л



У больных с СКФ < 60 мл/мин верхняя граница гиперкалиемии, связанная с повышением риска смерти соответствует 5,0 ммоль/л

Сведения о частоте гиперкалиемии при ХБП нуждаются в уточнении



N=2443 из 46 нефрологических клиник.
Уровень калия измеряли на 2 визитах с интервалом 12 мес.

Гиперкалиемия:

Легкая - $\geq 5,0$ ммоль/л

Средняя - $\geq 5,5$ ммоль/л

Выраженная - $\geq 6,0$ ммоль/л

54% пациентов имели постоянную (фиксированную на 2 визитах) или периодическую (фиксированную на одном из визитов). Выраженная гиперкалиемия определялась в **4%** случаев. **37%** - постоянная или вновь возникшая, **17%** - разрешившаяся.

У **46%** - гиперкалиемия не зарегистрирована

M. Provencano et al. J Clin Med, 2019

Гиперкалиемия – фактор риска смерти за весь период госпитализации и за время пребывания в ОКР



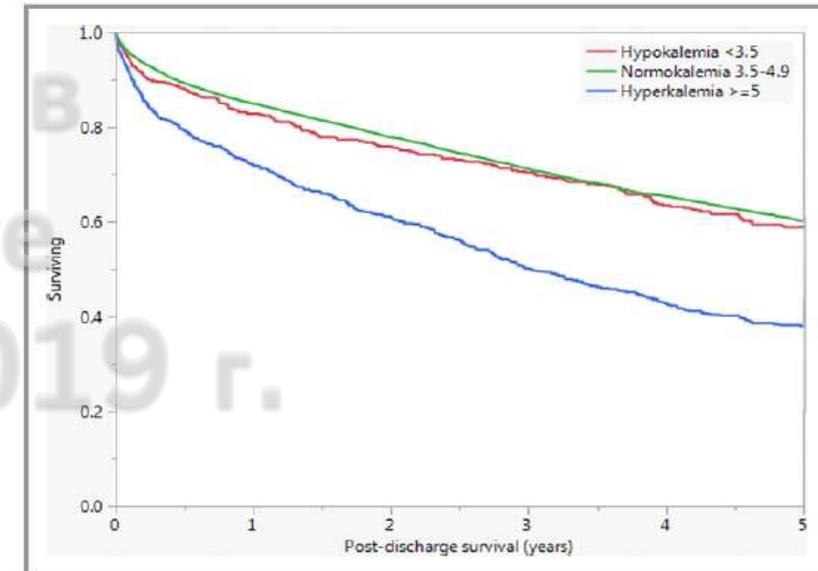
N=9681 (с 2007 по 2015г;

ср. возраст 67 л)

Гиперкалиемия: N= 1187 – 12,3% (K > 5,0 ммоль/л)

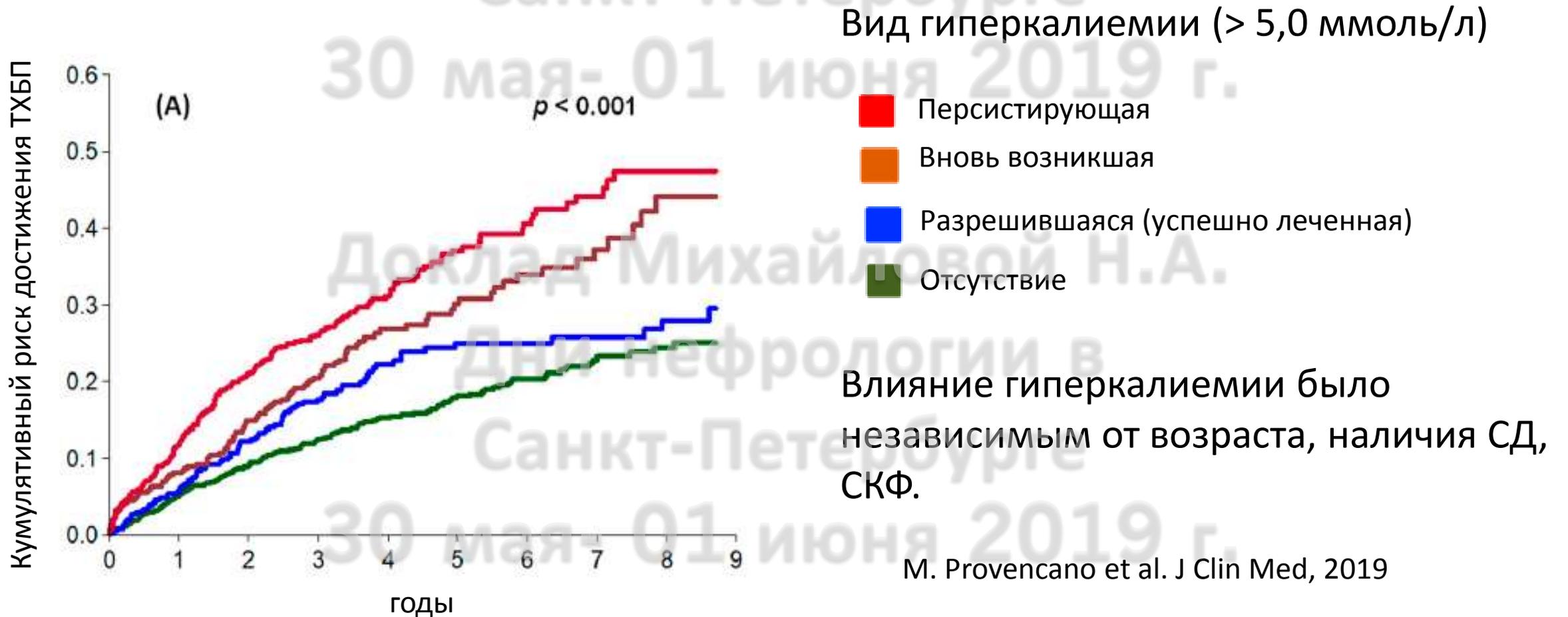
Наименьшая смертность при уровне K от 3,5 до 4,4 ммоль/л

После выписки только перенесшие гиперкалиемию имели повышенный риск смерти

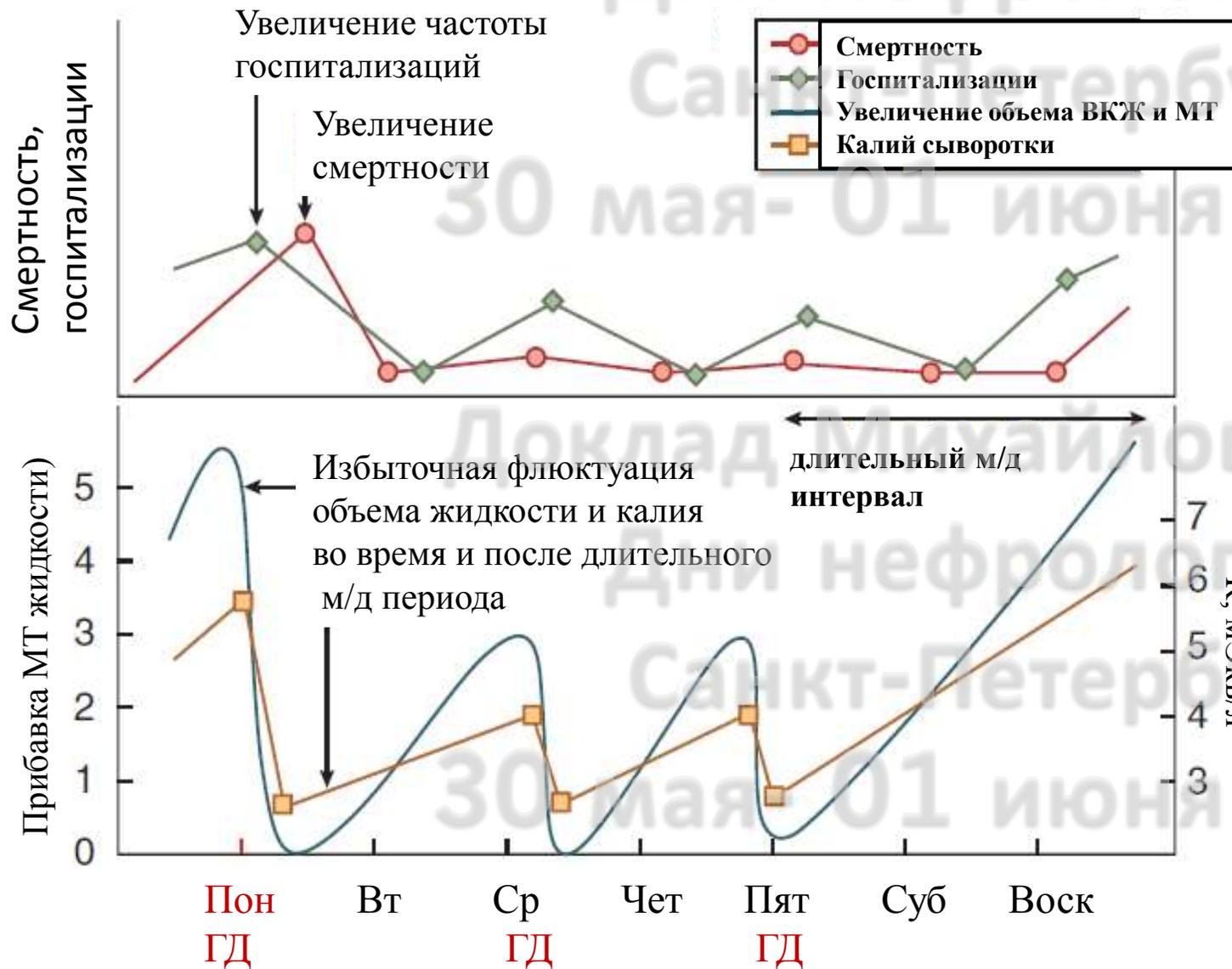


Brueske B et al, J Am Heart Assoc, 2019, 8:e011814

Гиперкалиемия независимый фактор ускорения прогрессии ХБП



Колебания массы тела и калия при трехразовом диализе



Причиной увеличения смертности, госпитализаций, сердечно-сосудистых осложнений в конце длинного м/д интервала и непосредственно на 1-ой процедуре ГД на неделе является

Избыточное накопление

1. -жидкости
2. -калия
3. -уремических токсинов

Резкое изменение гомеостаза

1. -быстрая ультрафильтрация
2. --относительная гипокалиемия

Дополнительные факторы

1. -возраст
2. -перегрев диализата
3. -повышение Са в диализате >1.25
4. -снижение К в диализате < 2,0

Ree CM, Kalantar-Zadeh K. *Kidney Int* 2015

Roy-Chaundhury P et al, *Kidney Int* 2018

Makar MS *AJKD* 2017

Периоперационная гиперкалиемия при ПТЭ у диализных пациентов с ВГПТ

- 204 пациента с резистентным ВГПТ прооперированы в период 2015-2018гг.
- У 66,7% наблюдалась гиперкалиемия ($K \geq 5,5$ ммоль/л) во время операции и сразу после операции. ~ 80% имели различные изменения на ЭКГ.
- У 31,9% преддиализная гиперкалиемия сохранялась через 3 дня после операции
- Основным фактором риска развития гиперкалиемии во время и сразу после операции был средний преддиализный уровень $K = 5,0$ (по 3 измерениям) до операции ($R=0,727$)
- Риск гиперкалиемии и нарушений ритма в поздний послеоперационный период был тем выше, чем больше был уровень ПТГ и ЩФ до операции и суммарная доза в/в кальция, потребовавшаяся для стабилизации кальция сыворотки после операции.

Yang G et al. Internal and Emergency Medicine, published online 16.01.2019

Причины гиперкалиемии

Снижение экскреции	Гиперкатаболизм	Гипоальдостеронизм	Выход K из клетки
ОПН	рабдомиолиз , гемолиз	Лекарственная ингибция:	Ацидоз:
ХПН	синдром лизиса опухоли	-ренина -альдостерона -АПФ -рецепторов к А II	-метаболический, -респираторный, -лекарственный.
ПКА IV типа при диабете	ЖКТ кровотечение	Псевдогипо-альдостеронизм	Гемотрансфузии
Ограничение потребления соли (NaCl)	дефицит инсулина или инсулинорезистентность	Аддисонизм при туберкулезе, СПИДе, сепсисе	

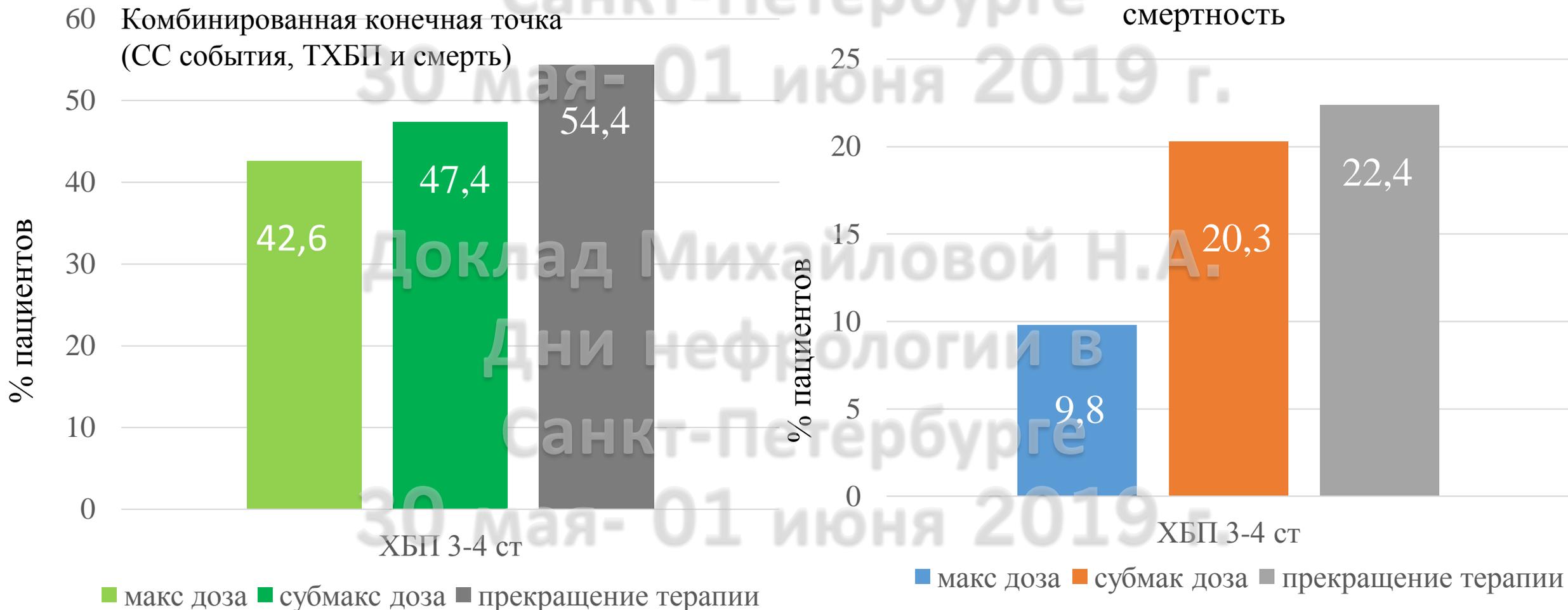
При ХБП 3-5Д стадий факторы нередко сочетаются

Лекарственная гиперкалиемия при ХБП

Механизмы развития гиперкалиемии	Лекарственные препараты
Гипоальдостеронизм	НПВС, иРААС, гепарин
Резистентность к альдостерону	триметоприм, сандиммун
Ингибция секреции К	спиронолактоны, амилорид, триметоприм
Потеря клеткой К	бета- блокаторы, гликозиды, СТГ, диазоксид, аргинин
Рабдомиолиз	нейролептики, статины, фибраты барбитураты, пентамидин, амфотерицин В, тубазид
Неизвестен (регуляция синтеза инсулина?)	цинакальцет – (SENSIPAR Product Monograph. 2004-2016 Amgen Canada Inc) постмаркетинговые исследования

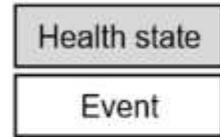
Неблагоприятные исходы и смертность у больных ХБП при снижении дозы или прекращении лечения иРААС

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

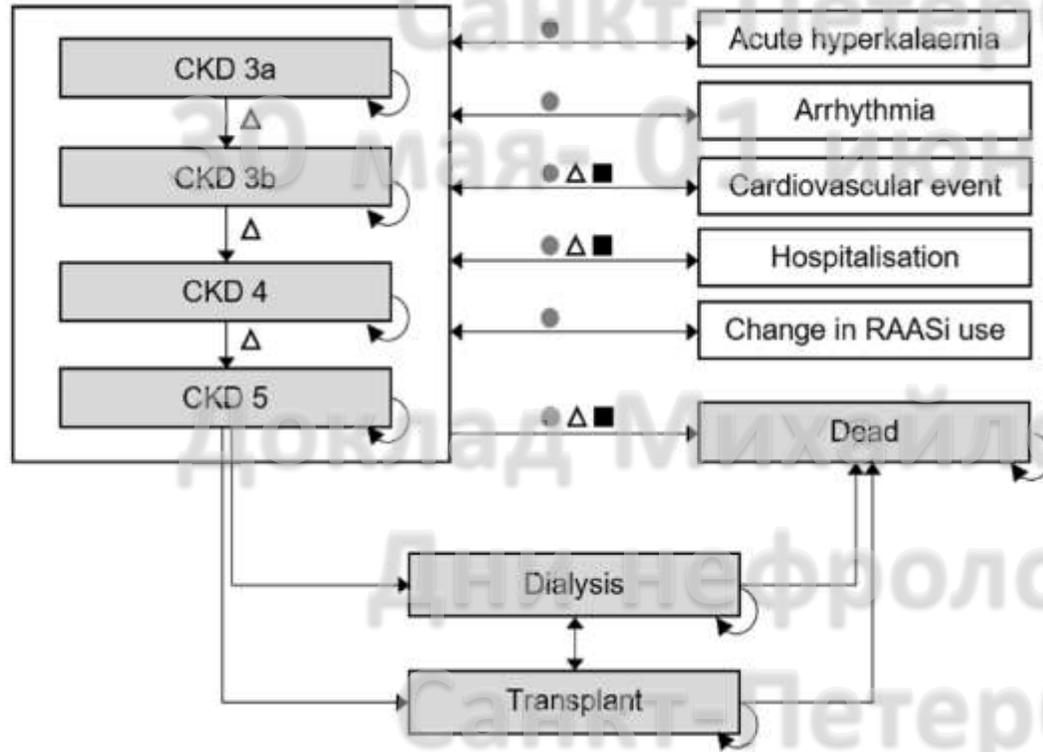
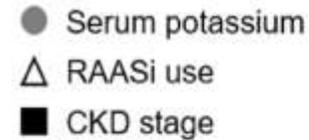


Если поддерживать нормокалиемию и не отменять ингРААС, как это скажется на течении ХБП?

Legend:



Progression and events modified by:



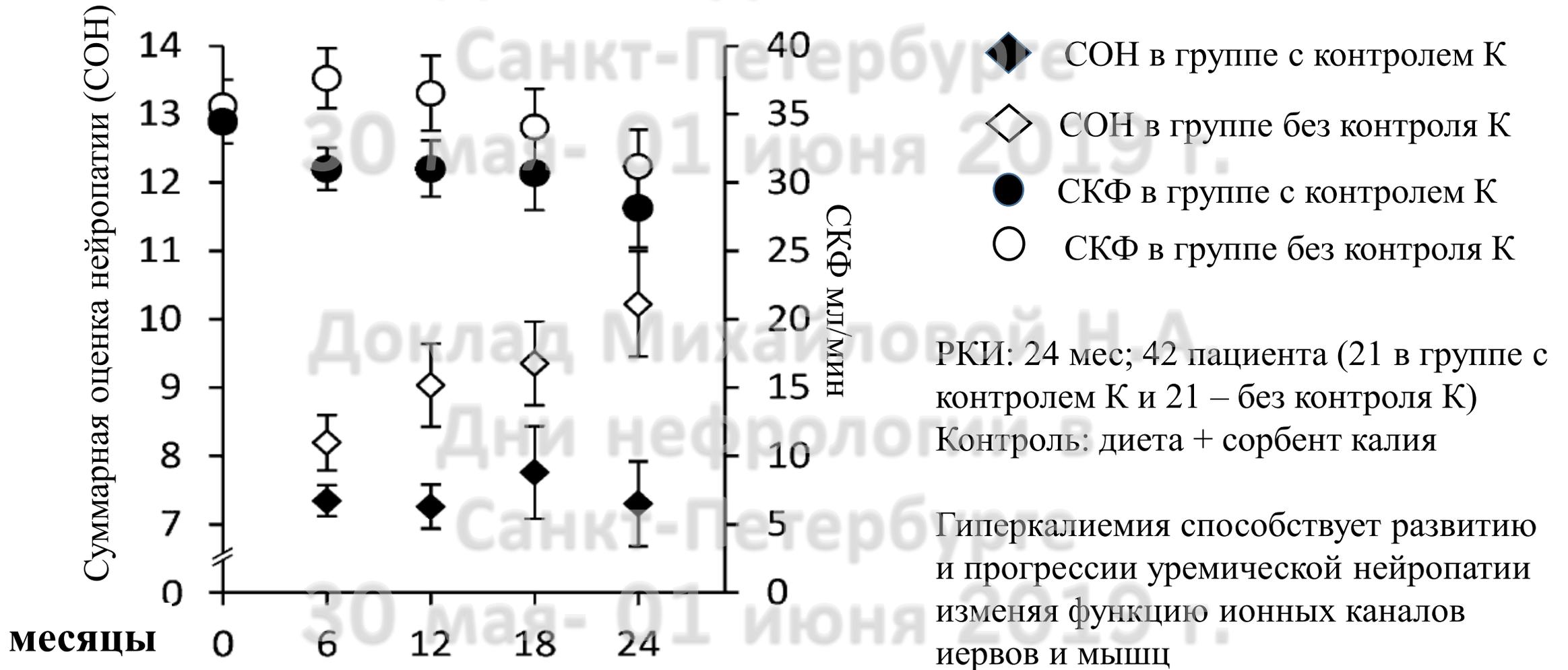
На основе клинических данных, опубликованных в научных статьях, была создана математическая модель, симулирующая естественное течение ХБП, с учетом возможных исходов и событий, связанных с приемом или прерыванием терапии ингРААС, гиперкалиемией или поддержанием нормокалиемии.

Результаты расчётов:

Поддержание нормокалиемии и пролонгация терапии ингРААС приведет к:

1. Увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 2,36 года
2. Отсрочке наступления ТХБП на 5,4 года
3. Повысит качество жизни
4. Сэкономит £ 3135

Лучший контроль К снижает прогрессию уремической нейропатии



Пациенты в зоне риска развития гиперкалиемии:

- Старше 65 лет
- Страдающие ХБП 3-5 ст
- Страдающие ХСН и/или СД
- Принимающие иРААС
- Принимающие другие препараты, вызывающие, или усугубляющие гиперкалиемию

СД часто сочетается с гипоренинемическим гипоальдостеронизмом или с ренальным тубулярным ацидозом IV типа, что определяет повышенную частоту гиперкалиемии при нормальном уровне СКФ

У 60% пациентов (в том числе с нормальной СКФ), госпитализированных с уровнем $K \geq 6,5$ ммоль/л при опросе выяснялся факт приема провоцирующего препарата

Лечение гиперкалиемии: экстренные меры

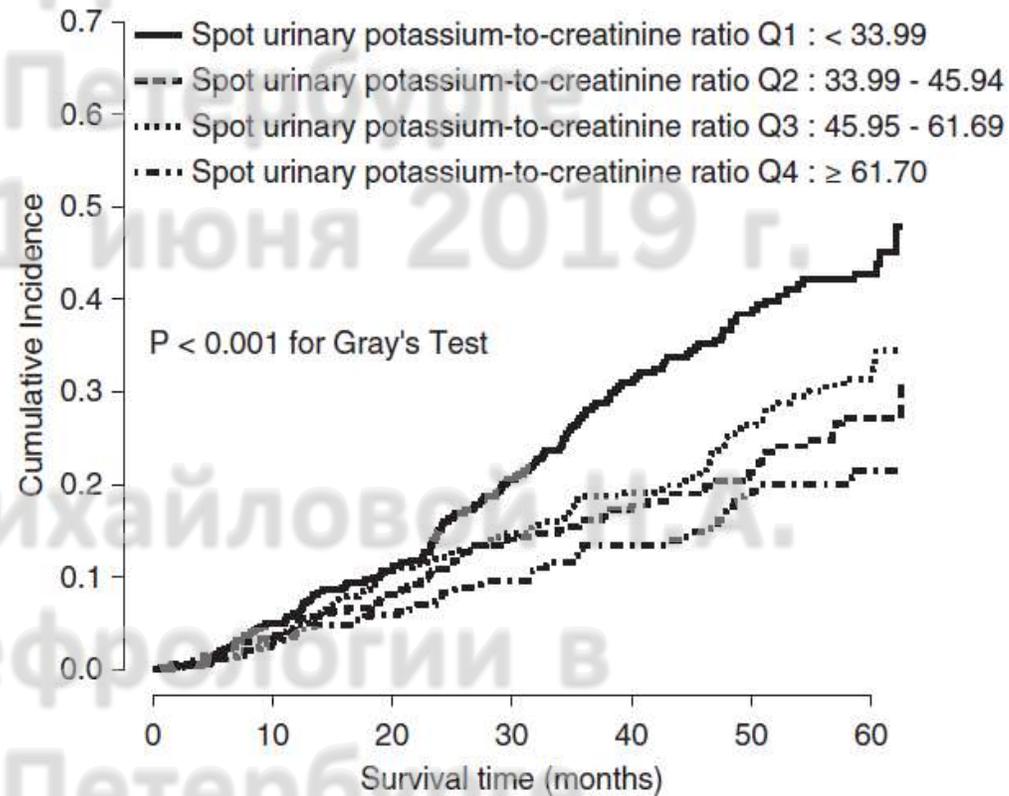
- 1. Стабилизация мембранного потенциала
- *Глюконат Са 10% в/в 10-20 мл*
- 2. Перемещение калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство
- *Инсулин (10 ед + 120 мл 20% р-ра глюкозы или 20 ед + 300 мл 20% р-ра глюкозы) Эффективность: -1 ммоль/л за 60 мин*
- *Сальбутамол (альбутерол) – небулайзер 4-8 доз. Эффективность -0,6-0,8 ммоль/л за 30 мин. При передозировке – стимуляция α -рецепторов, выход К из гепатоцитов*
- *Бикарбонат натрия (при ацидозе или для повышения экскреции при нормальной СКФ) 4% р-р – 300-400 мл. Эффективность: -0,5 ммоль/л через 6 час*
- 3 Повышение элиминации калия
- *Петлевые диуретики*
- *Диализ*

Профилактика и лечение гиперкалиемии: плановые меры

- 1. Снижение поступления К в организм:
 - *Низкокалиевая диета*
 - *Отмена калий-содержащих лекарственных средств (калиевые соли антибиотиков, панангин, поливитамины и т.п.)*
- 2. Контроль распределения калия в межклеточном и внутриклеточном пространстве
 - *Адекватная терапия СД*
 - *Предотвращение полипрагмазии препаратов, провоцирующих гиперкалиемию*
- 3. Постоянное или периодическое повышение выведения калия из организма:
 - *Диуретики*
 - *Калиевые сорбенты*

Влияние потребления К на прогрессию ХБП

- **Исследование PREVEND** (Предупреждение терминальной стадии почечных и сосудистых заболеваний), 2014: потребление калия повышает экскрецию калия и предупреждает развитие ХБП.
- **Исследование CRIC** (Когортное исследование хронической почечной недостаточности), 2016: повышенное потребление калия ускоряет прогрессию ХБП
- **Исследование MDRD 1989-93гг** (Модификация диеты при заболеваниях почек), post-hoc анализ 2017: потребление калия нейтрально по отношению к прогрессии ХБП



Ускорение ХБП зависит от экскреции калия в большей степени, чем от потребления. Но возможности определения экскреции калия в рутинной клинической практике ограничены.

Kim HW et al., CJASN, 2019, 14 (ePress). Doi:10.2215/CJN.07820618

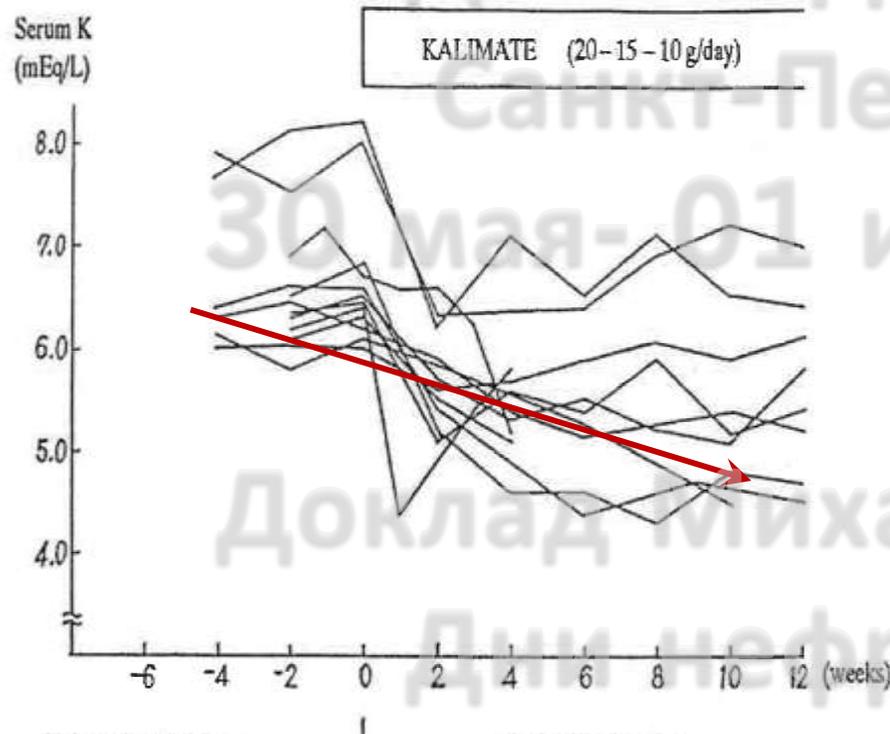
Низкокалиевая диета (содержание К в мг/100 г продукта)

I. Продукты с большим содержанием калия	
Чай	2480
кофе	1600
Какао порошок	1500
Курага	1700
Изюм, чернослив	860 -1120
Отруби пшеничные, овсяные	1160
Орехи, семечки	600-800
Горох, фасоль	800-1000
Петрушка, укроп, кинза, сельдерей	500-800
II. Продукты с умеренным содержанием калия	
Яблоко	270
Рыба	200-300
Говядина, свинина	200-230
Помидоры, баклажан, цуккини	240
Чеснок, лук зеленый	260
III. Продукты с низким содержанием калия	
Морковь, апельсин, грейпфрут	200
Мясо птицы	100-200
Крупа перловая	170
Огурец, капуста белокочаная, груша	140-170
Простокваша, кефир, йогурт	120-140
Молоко цельное, яйцо куриное	140
Черника, шиповник	20-50
Масло животное, растительное	0

Дополнительные источники калия в питании:

- 9% продуктов, прошедших промышленную переработку содержат калиевые пищевые добавки (замороженное куриное мясо, индейка, ветчина), среднее количество K^+ 400мг/100 г продукта, максимальное – 1100 мг/100г. Калия лактат добавляется как антибактериальный агент.
- Соль «с пониженным содержанием натрия» – содержит калий и магний.
- **Максимальное рекомендуемое потребление калия 2-2,5 г/сут**
- *Parpia AS et al., J Ren Nutr, 2018, 28(2):83-90*

Сорбент калия: кальция полистиролсульфонат



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

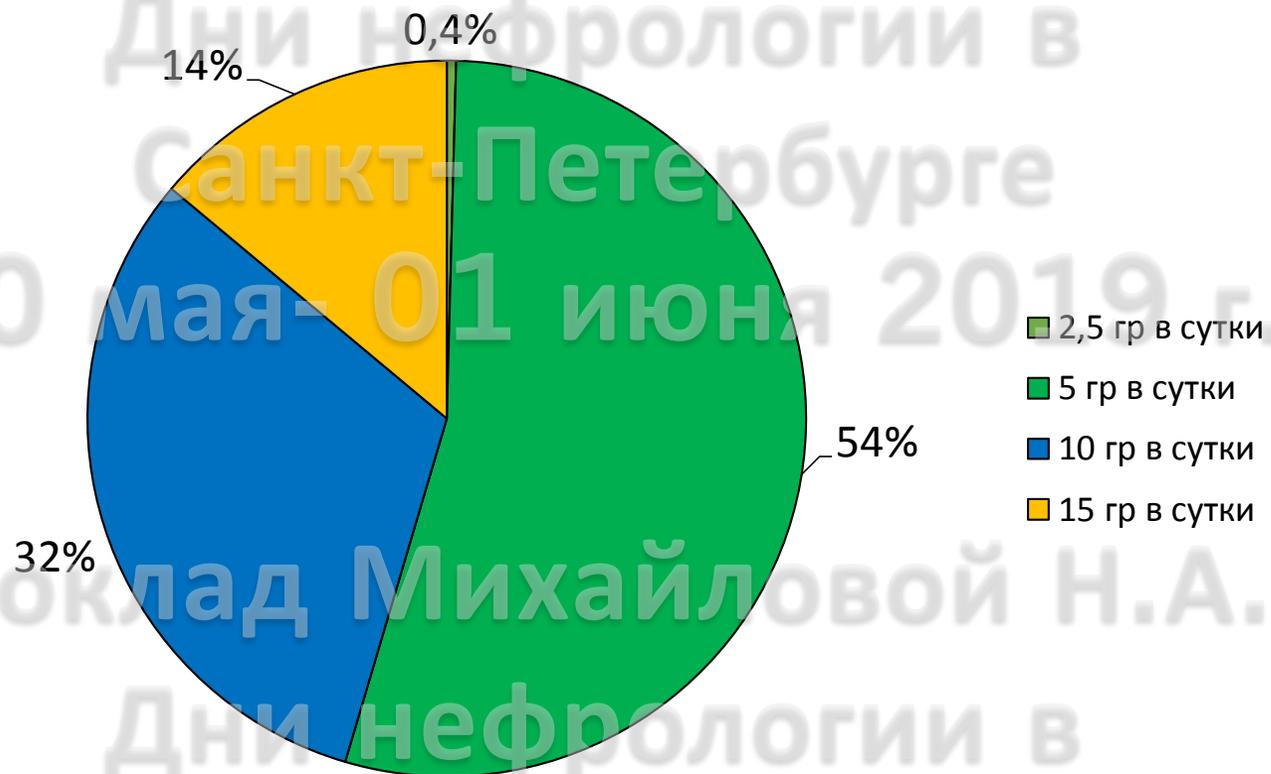
Дозы от 10 до 30г/сут

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

Механизм действия Са-полистирол сульфоната



5 И 10 ГР. - НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДОЗЫ КАЛЬЦИЯ ПОЛИСТИРОЛСУЛЬФОНАТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРКАЛИЕМИИ



Пациенты были определены в 4 группы в зависимости от стадии ХБП. Все пациенты принимали полистиролсульфонат более 1 недели. Рекомендуемые дозы варьировались в пределах от 2.5 гр до 15 гр. в сутки, средняя доза 8 гр. в сутки. Средняя длительность терапии от 5,6 до 8, 7 месяцев.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАЛИМЕЙТА ЭФФЕКТИВНО И НЕ ВЫЗЫВАЕТ СЕРЬЕЗНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Показатель /Длит. приема	< 3 мес (n= 144)	3-6 мес(n = 35)	6-12 мес (n=30)	> 12 мес (n=38)
Исходный уровень калия в сыворотке крови (ммоль/л)	5,8 ± 0,4	5,7 ± 0,4	5,7 ± 0,2	5,7 ± 0,3
Уровень калия в сыворотке крови (ммоль/л) - контроль	4,9 ± 0,7*	4,9 ± 0,7*	5,1 ± 0,6*	4,7 ± 0,6*
Суточная доза кальция полистиролсульфонат	8,2 ± 3,6	7,2 ± 3,6	8,7 ± 3,5	7,6 ± 3,6
Длительность терапии (месяцы)	1,2 ± 0,8	4,6 ± 0,8	9,2 ± 1,7	23,1 ± 10,5
Ответ на терапию (%)	79,9	71,4	66,7	86,8

*P<0,001 по сравнению с исходным уровнем калия

Ответ определялся в случае снижения уровня калия более, чем на 0,3 ммоль/л

155 из 247 больных принимали иАПФ/БРА

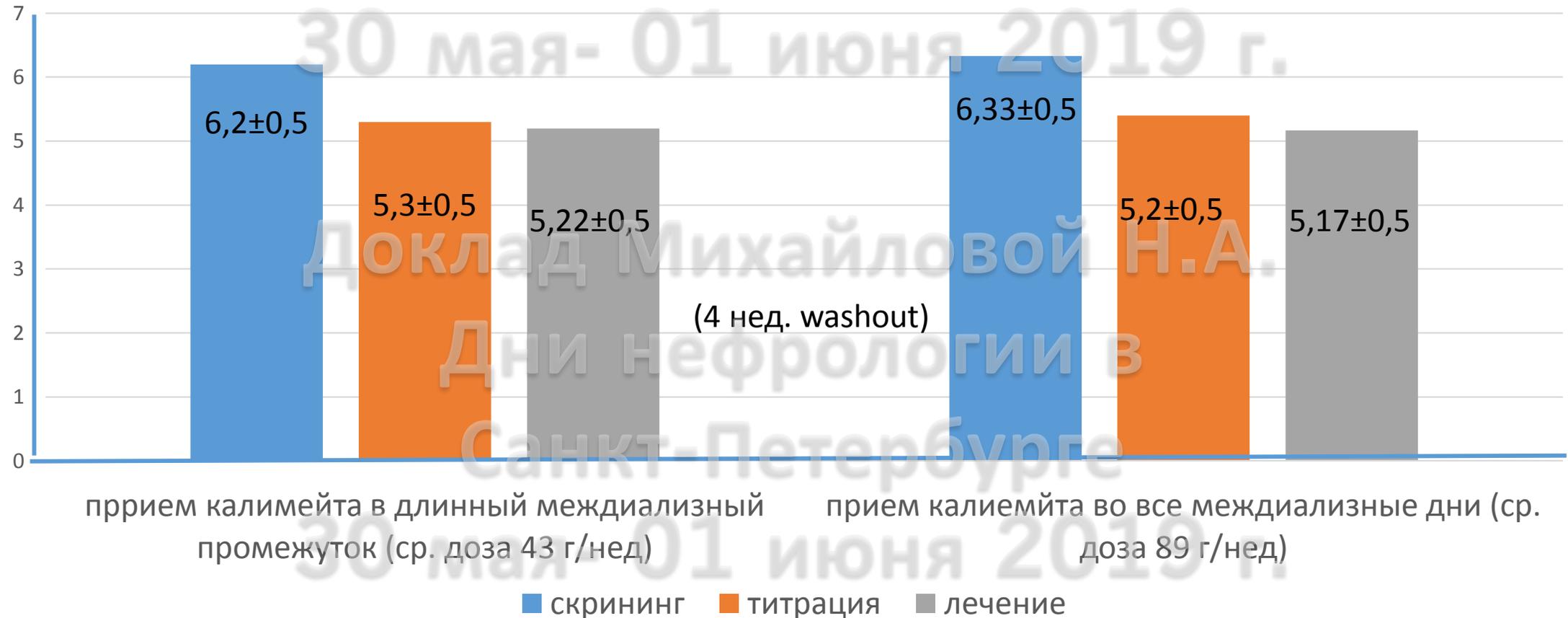
Среди всех изученных случаев не было зафиксировано серьезных побочных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом явился запор - 19 пациентов (7,7%).

Mi-Yeon Yu, Jee Hyun Yeo et. Al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. [PLoS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173542). 2017 Mar 22;12(3):e0173542

Применение Калимейта для лечения гиперкалиемии у пациентов на программном гемодиализе в 2-х режимах: 2 и 4р/нед.

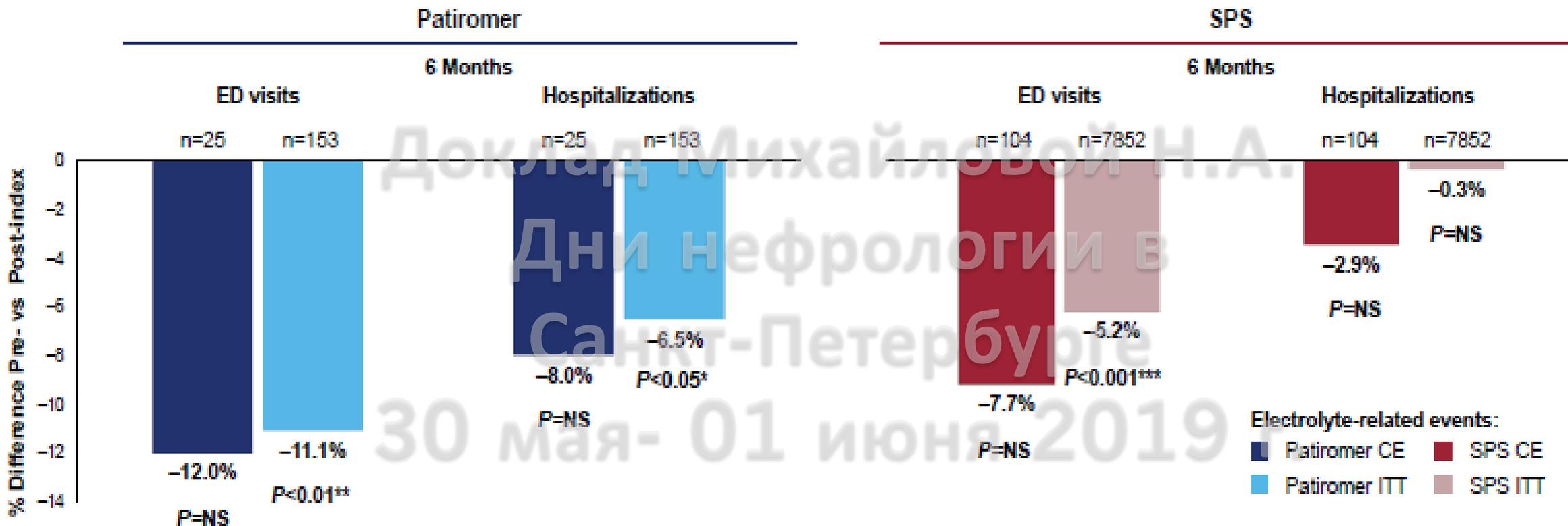
N=27, 3 пациента в фазу приема во все междиализные дни прекратили прием препарата из-за тошноты. До приема препарата QTc превышал норму у 7 пациентов, на этапе лечения – у всех нормализовался.

К (ммоль/л)



Калиевые сорбены снижают частоту экстренных визитов и госпитализаций по поводу гиперкалиемии у пациентов с ХБП

288 пациентов, получавших патиромер и 10 122 пациентов, получавших кальция полистиролсульфонат были поделены на группы, следовавшие протоколам ИТТ (хотя бы 1 прием препарата) и СЕ (постоянный прием). Сравнивалось количество экстренных обращений и госпитализаций по поводу электролитных расстройств в течение 6 мес до начала приема препаратов и в течение 6 мес лечения. Отдельно эти показатели отслеживались у пациентов с преддиализными стадиями ХБП. В группах патиромера ИТТ и полистиролсульфоната СЕ отмечено достоверное снижение % конечных точек



Kovesdy CP et al., Abstract 321 presented at the NKF Spring Clinical Meetings, May 8-12, 2019, Boston, MA

Влияние Са- и Na-полистиролсульфоната на показатели фосфорно-кальциевого обмена

Са мг/дл	исходно	4 нед	P
Са-ПСС	8,96	9,09	0,26
Na-ПСС	9,09	8,77	<0,01
P мг/дл	исходно	4 нед	
Са-ПСС	3,96	3,79	0,2
Na-ПСС	3,99	4,04	0,86
Mg мг/дл	исходно	4 нед	
Са-ПСС	2,03	2,13	0,07
Na-ПСС	2,17	1,93	<0,001
ПТГ пг/мл	исходно	4 нед	
Са-ПСС	171	122	<0,01
Na-ПСС	118	173	<0,05

Перекрестное РКИ
 20 пациентов с ХБП 4-5 ст.
 ср. возраст 69,7 лет,
 ср. калий 5,5 ммоль/л
 рандомизированы в 2 гр
 1: Са-ПСС; 2: Na-ПСС 1-е 4 нед,
 1: Na-ПСС; 2: Са-ПСС 2-е 4 нед

Результаты: снижение ПТГ,
 повышение Са на фоне Са-ПСС;
 снижение Са и повышение ПТГ
 на фоне Na-ПСС

Показания к применению калиевого сорбента

- Применение кальция полистиролсульфоната – эффективный и безопасный метод лечения и профилактики гиперкалиемии
- На додиализном этапе (ХБП 3-5 ст) применение кальция полистиролсульфоната целесообразно при:
 - Применении иРААС, других препаратов, влияющих на обмен калия
 - Неэффективности (некомплаентности) соблюдения низкокалиевой диеты
 - Наличии факторов, провоцирующих гиперкалиемию: ацидоз, СДП, НПВС

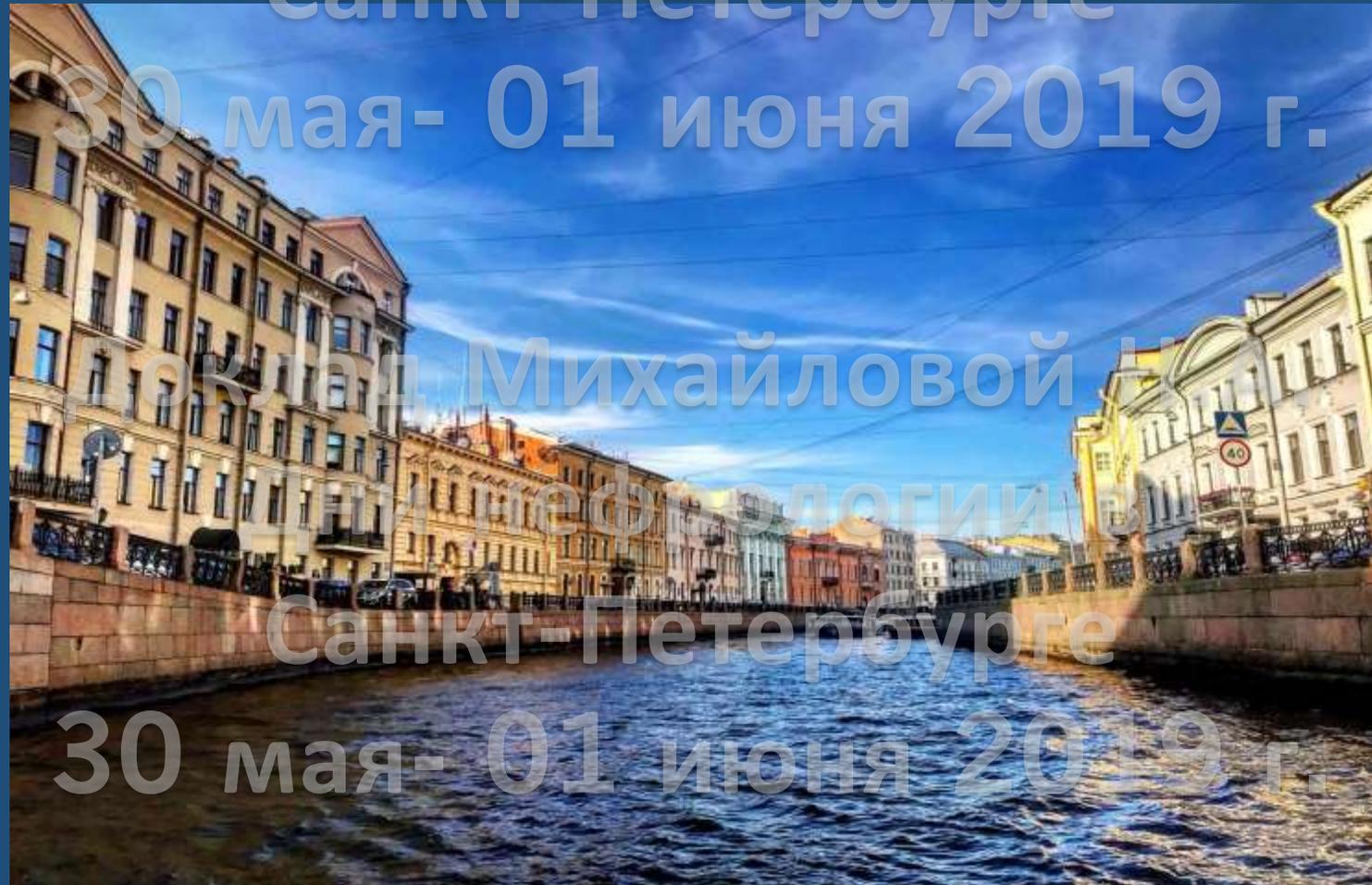
У больных на программном гемодиализе – в междиализные дни (особенно – в 2-х дневный промежуток в конце недельного цикла) для предотвращения преддиализной гиперкалиемии

У пациентов с полинейропатией

Доклад Михайловой Н.А.
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.



Доклад Михайловой Н.
Центру метеорологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.