

Кушніренко С.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок

For cite: *Роски*. 2019;8(1):7-22. doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157791

Резюме. Хронічна гіперкаліємія є одним з ускладнень хронічної хвороби нирок (ХХН), що часто зустрічається, провіщає поганий прогноз і потребує ретельного лікування нефрологом. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику й лікування гіперкаліємії, як і раніше, не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність гіперкаліємії в пацієнтів, які перебувають в умовах стабільної нефрологічної допомоги і навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень, коли краще лікування й моніторинг є обов'язковими. Мета даного огляду полягала у виявленні й обговоренні ряду невирішених питань щодо ведення хронічної гіперкаліємії при ХХН. Розглянуті теми, що викликають клінічну зацікавленість: діагностика, зв'язок з основними супутніми захворюваннями ХХН, терапія інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ефективність сучасного дієтичного й фармакологічного лікування, потенційна роль різних поколінь калієвих біндерів.

Ключові слова: гіперкаліємія; хронічна хвороба нирок; калієві біндери; огляд

Поширеність гіперкаліємії, як повідомляється в останніх дослідженнях, коливається від 1 до 50 % і в основному залежить від порогового рівня калію (К) у сироватці крові. Крім того, її поширеність корелює із залишковою функцією нирок, зниження якої є важливою умовою розвитку й підтримання хронічної гіперкаліємії. Додатковими опціями-модифікаторами гіперкаліємії є етіологічні/супутні захворювання при хронічній хворобі нирок (ХХН), а саме цукровий діабет (ЦД) і серцева недостатність (СН), і застосування першої лінії препаратів для лікування хронічної хвороби нирок — інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), особливо при комбінованому застосуванні.

Відносно велика поширеність гіперкаліємії в пацієнтів зі стабільною нефрологічною допомогою, навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень із кращим лікуванням і моніторингом, вказує на те, що нинішні стратегії, спрямовані на профілактику й лікування гіперкаліємії, не є оптимальними. Терапевтичне питання стає ще більш критичним при розгляді прогностичної цінності високих рівнів сироваткового калію (СК) [1, 2]. Дійсно, ризик смертності підвищується вже навіть при гіперкаліємії малого ступеня (табл. 1) [3], припускається, що рівень СК $\geq 5,0$ ммоль/л повинен

привертати увагу нефролога, тому що він вірогідно становить потенційну небезпеку щодо подальшого збільшення СК до рівнів спрацьовування фатальних аритмій [2, 4–12]. Крім того, можливо, що гіперкаліємія здатна відігравати непряму роль у прогресуванні ХХН до стадії діалізу, диктуючи виведення нефропротекторних агентів — антагоністів РААС (антиРААС) [13]. І нарешті, гіперкаліємія є основним драйвером щодо ініціації діалізу.

Діагностика гіперкаліємії

Визначення гіперкаліємії варіює. СК $> 5,0$ ммоль/л вказує на дисбаланс калію. Для визначення ступеня тяжкості застосовуються довільні порогові значення: легка ($> 5,0$ ммоль/л), середня ($> 5,5$ ммоль/л) і тяжка ($> 6,0$ ммоль/л) гіперкаліємія. Така інтерпретація застосовується у США [14]. Європейські порогові значення виглядають таким чином: легка ($K^+ = 5,5–5,9$ ммоль/л), середня ($K^+ = 6,0–6,4$ ммоль/л), тяжка ($K^+ \geq 6,5$ ммоль/л). Гіперкаліємію поділяють на гостру й хронічну (табл. 2) [15]. Гостра гіперкаліємія являє собою подію, що відбувається протягом декількох годин або діб і зазвичай потребує невідкладного лікування. Хронічна гіперкаліємія розвивається протягом декількох тижнів або місяців, може бути постійною або розвиватися

періодично і потребує постійного амбулаторного лікування. Необхідні повторні, послідовні виміри рівня СК, щоб визначити, чи гіперкаліємія є стійкою, чи є тимчасовим явищем. Багато факторів впливають на гомеостаз калію.

Яка кількість зразків крові необхідна для діагностики гіперкаліємії при ХХН?

Немає єдиної думки щодо того, скільки тестів, які показують збільшення СК, необхідно виконати для виявлення клінічно значимої гіперкаліємії. За принципами KDIGO рекомендують вимірювання калію протягом 1 тижня після початку антиРААС-терапії або титрування дози в пацієнтів зі зниже-

ною нирковою функцією. Аналогічно відповідно до принципів KDIGO 2008 року рекомендується вимірювання СК перед початком антиРААС-терапії, між 1–2-м тижнями і в подальшому — після кожного збільшення дози.

Незалежно від призначення антиРААС-терапії рандомізовані дослідження оцінювали поширеність хронічної гіперкаліємії на основі однієї вибірки, у той же час в останніх рандомізованих контрольованих дослідженнях проводили лабораторні аналізи мінімум двічі для того, щоб констатувати зміни, які можуть бути інтерпретовані для активного лікування гіперкаліємії [10, 16, 17].

Одне з останніх досліджень у пацієнтів із ХХН продемонструвало, що виявлення гіперкаліємії

Таблиця 1. Основні обсерваційні дослідження, опубліковані за останні 5 років, з проблеми поширеності гіперкаліємії за рівнем швидкості клубочкової фільтрації

Дослідження	Установи	Розмір вибірки	рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	Поширеність гіперкаліємії, %	Вживаність залежно від рівня К
Hayes [21]	Ниркова клініка	1227	37,0	7,7 (К > 5,3)	↓ для К > 5,5
Drawz [14]	Лікарня ветеранів	13 874	46,5	2,5 (К ≥ 5,5)	Недоступно
Sarafidis [48]	Клініка низької ШКФ	238	14,5	54,2 (К > 5,0) 31,5 (К ≥ 5,5) 8,4 (К ≥ 6,0)	Недоступно
Nakhoul [42]	Реєстр ХХН в клініці Клівленда	36 359	47,0	11,0 (К > 5,0) 3,3 (К > 5,5)	↓ для К > 5,0
Luo [34]	Система охорони здоров'я	55 266	< 60	14,9 (К 5,0–5,4) 3,9 (К 5,5–5,9) 1,1 (К ≥ 6,0)	↓ для К > 5,0
Chang [10]	Система охорони здоров'я	155 695	< 60	5,3; 19,0; 9,4 для < 2, 2 і < 4. ≥ 4 К тест/рік (К > 5,0)	Не доступно
Hughes [23]	Загальна популяція	9651	80,0	2,8 (К ≥ 5,0)	↓ для К ≥ 5,0
Betts [7]	Medicare 2014	120 933	< 60	9,4 — ХХН 3; 19,5 — ХХН 4; 18,5 — ХХН 5; 52,8 на діалізі (К > 5,0)	Недоступно
Nunez [43]	Серцева недостатність	2164	62,0	5,6 (К > 5,0)	↓ для К > 5,0
Collins [11]	Інтегровані мережі охорони здоров'я США	911 698	3/без ХХН (рШКФ < 60)	8,3 — ЦД 9,1 — ССН 11,5 — ХХН 13,1 — у комбінації	↓ для К ≥ 5,0

Таблиця 2. Гостра й хронічна гіперкаліємія

Гостра гіперкаліємія	Хронічна гіперкаліємія
Викликана ненормальним чистим виходом калію з клітин, часто через травму, метаболічний ацидоз (залежить від етіології), гемолітичні стани	Викликана погіршенням екскреції калію і/або підвищенням навантаження калієм
Потребує негайної уваги, кардіомоніторингу, невідкладної медичної допомоги, можливо, діалізу	Потребує постійного менеджменту в корекції основних порушень балансу калію, нефармакологічних і фармакологічних інтервенцій
Цілі менеджменту: індукувати перерозподіл калію і виведення, відновлення нормальної електрофізіології клітинної мембрани, запобігти серцевій аритмії	Цілі менеджменту: індукувати перерозподіл калію і виведення, щоб запобігти розвитку або повторенню гіперкаліємії, контролювати вживання калію за допомогою дієти

збільшується зі збільшенням числа тестів на визначення СК [11]. Зокрема, у пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) від 30 до 44 мл/хв/1,73 м² чотири і більше лабораторних аналізи за рік протягом 3-річного періоду спостереження виявили СК > 5 ммоль/л у 54 % пацієнтів, а 22 % мали СК > 5,5 ммоль/л. Крім того, поширеність гіперкаліємії значно збільшується при зниженні ШКФ і застосуванні антиРААС-терапії.

Тому хоча б одноразове тестування СК може ідентифікувати пацієнтів із ризиком розвитку хронічної гіперкаліємії, особливо з більш розвинутою ХХН і введеними антиРААС-препаратами, тестування щонайменше двічі на рік, мабуть, є розумним підходом до правильного виявлення хронічної гіперкаліємії. Оцінка СК у пацієнтів із ХХН стає необхідною перед початком антиРААС-терапії, через 1–2 тижні після початку і при кожному збільшенні дози.

Електрокардіограма для стратифікації тяжкості гіперкаліємії

Гіперкаліємія часто перебігає безсимптомно, але пацієнти можуть скаржитися на такі неспецифічні симптоми, як серцебиття, нудота, біль у м'язах, слабкість або парестезія. Помірна й особливо тяжка гіперкаліємія можуть привести до кардіотоксичності й летального кінця.

Хронічна гіперкаліємія легко діагностується за допомогою звичайних лабораторних тестів, звертають увагу на виключення псевдогіперкаліємії (табл. 3) [18].

Брадикардія є ранньою ознакою гострої тяжкої гіперкаліємії, що потребує підвищення рівня інформованості, особливо в діалізних відділеннях. При хронічній гіперкаліємії брадикардія зустрічається рідко через дію адаптаційних механізмів, моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) дозволяє отримати клі-

нічне уявлення про тяжкість відхилень, пов'язаних із калійзалежними змінами серцевого ритму.

Класичний перелік прогресуючих змін ЕКГ, пов'язаних із гіперкаліємією:

- депресія сегмента ST;
- розширення інтервалу PR;
- розширення інтервалу QRS;
- втрата P-хвилі;
- синусоїдальна картина — зловісний розвиток

і провісник шлуночкової фібриляції й асистолії [19, 20].

Проте часто рівень СК погано корелює із серцевими проявами. У ретроспективному огляді тільки 16 із 90 випадків відповідали критеріям змін ЕКГ, що відображають гіперкаліємію. Тому ЕКГ може бути застосована тільки для підтримки при стратифікації ризику в пацієнтів із тяжкою гіперкаліємією [21]. Дійсно, хоча ЕКГ вважається основним інструментом для діагностики гіперкаліємії, це спрацює тільки в 40–50 % хронічних гіперкаліємічних пацієнтів.

Основні фактори ризику гіперкаліємії при ХХН

Факторами ризику розвитку гіперкаліємії при ХХН є: зниження ШКФ, олігурія й анурія, вживання калію, метаболічний ацидоз, гемоліз, застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ЦД, СН, захворювання периферичних судин, похилий вік, тубулопатії з провідним синдромом гіперкаліємії (табл. 4) [15, 22–24].

Тубулопатії з провідним синдромом гіперкаліємії — це псевдогіпоальдостеронізм: I тип — аутосомно-рецесивний або аутосомно-домінантний, II тип — аутосомно-домінантний (синдром Gordon), III тип — транзиторий; синдром Spitzer — Weinstein; дистальний нирковий каналцевий метаболічний ацидоз з гіперкаліємією IV типу (НКА IV типу) [25].

Таблиця 3. Детермінанти псевдогіперкаліємії

Причина	Пояснення
Механічний фактор	Джгут, що застосовується протягом тривалого періоду часу, стиснення кулака, травматична венопунктура, енергійне змішування або надмірна відцентрова сила зразків
Хімічний фактор	Антисептики, що містять етанол
Температура	У зразках, що піддавались впливу низької (2–8 °C) або вищої кімнатної температури, може відбутись виток калію
Час	Відкладена обробка може привести до витоку калію
Фактори/захворювання пацієнтів	Страх перед венопунктурою/глад і, як наслідок, з ним гіпервентиляція (навіть протягом декількох хвилин) пов'язані з гострим респіраторним алкалозом і значною гіперкаліємією. Тромбоцитоз і хронічний лімфолейкоз можуть привести до підвищення рівня калію
Різне	Невірні контрольні діапазони плазми або неправильне маркування, забруднювачі, такі як калійвмісні рідини для внутрішньовенного введення

Причини гіперкаліємічного НКА IV туну (Rodriguez-Soriano J., 2002):

I. Первинний гіперкаліємічний НКА:

1. Гіперкаліємія раннього віку (транзиторна).

II. Вторинний гіперкаліємічний НКА:

1. Мінералокортикоїдна недостатність:

а) за відсутності захворювань нирок (хвороба Аддісона, ізольований гіпоальдостеронізм, вроджена гіперплазія надниркових залоз);

б) гіпоренімічний гіпоальдостеронізм у пацієнтів із діабетичною нефропатією, системним червоним вовчаком, СНІД-нефропатією;

в) гіпоренімічний гіпоальдостеронізм у пацієнтів із гострим гломерулонефритом.

2. Мінералокортикоїдна резистентність:

а) при генетичних захворюваннях;

б) при хронічних інтерстиціальних нефропатіях (обструктивна уропатія, медулярно-кістозна хвороба, медикаментозний інтерстиціальний нефрит, відторгнення ниркового трансплантата, нефропатія при зловживанні анальгетиками, СНІД-нефропатія).

3. Гіперкаліємія, викликана медикаментами:

а) порушення вироблення реніну й альдостерону (інгібітори циклооксигенази, ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), гепарин);

б) інгібітори ниркової екскреції калію (калій-зберігаючі діуретики, триметоприм, циклоспорин А, пентамідин);

в) порушення розподілу калію (антагоністи інсуліну, наперстянка, β-адренолітики).

Терапія інгібіторами РААС — ефективна й потенційно гіперкаліємічна

Клінічні практичні настанови KDIGO 2012 щодо визначення й контролю ХХН рекомендують використання блокаторів рецепторів ангіотензи-

ну (БРА) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та екскрецією альбуміну із сечею > 300 мг/24 год або протеїнурією > 500 мг/24 год (1В). Ця рекомендація ґрунтується на доведеній нефропротекторній ефективності антиРААС-терапії в протеїнуричних пацієнтів. Наступний метареґресійний аналіз підтримав цей аргумент, продемонструвавши, що ризик термінальної стадії ниркової недостатності знижується на 24 % на кожні 30 % зменшення альбумінурії з клінічно значимим ефектом антиРААС-терапії [26]. Позитивний ефект цих препаратів щодо затримки термінальної стадії ниркової недостатності також був підтверджений метааналізом рандомізованих клінічних досліджень [27]. Слід відмітити, що антиРААС-терапія надає переваги для виживання. Аналіз у великій когорті пацієнтів похилого віку із ХХН 3-ї ст. і альбумінурією фактично показав, що антиРААС-терапія знижує ризик смертності на 19 % [28]. Цей висновок поширюється й на інші стадії ХХН. Аналіз дослідження LIFE у пацієнтів із гіпертонічною хворобою з «легкою» ХХН показав, що рівень захисту від серцево-судинних захворювань був пропорційним ступеню зниження альбумінурії [29]. Отже, препарати антиРААС, як вказують сучасні рекомендації, є основними медикаментозними засобами, що застосовуються для покращення ниркового прогнозу в протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії 0,5 г/добу як основну мету антипротеїнуричної терапії. Проте майже половина пацієнтів, які отримують стабільну нефрологічну допомогу, включно з антиРААС-терапією, не досягають цієї мети в нефрологічних клініках, незважаючи на докази того, що навіть резидуальна протеїнурія пов'язана зі значним надлишковим ризиком розвитку термінальної стадії ниркової недостатності [30, 31].

Таблиця 4. Хронічні ризик-фактори для гіперкаліємії при ХХН

Ризик-фактор	Дія
Вживання калію	Збільшення вживання калію з їжею із заміниками солі, збагаченими калієм, корисною для серця дієтою й трав'яними добавками
Метаболічний ацидоз	Зсув калію з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору
Інгібітори РААС	Лікування ІАПФ і БРА блокує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і викликає зниження сироваткового альдостерону
Діабет	Дефіцит інсуліну й гіпертонус, викликані гіперглікемією, сприяють нездатності диспергувати високе гостре калієве навантаження у внутрішньоклітинному просторі
Серцева недостатність	Зниження ниркової перфузії, застосування інгібіторів РААС або антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів
Коронарні артерії й захворювання периферичних судин	Застосування інгібіторів РААС, оксидативний стрес, атеросклероз
Похилий вік	Зниження активності реніну в плазмі й рівнів альдостерону плазми з віком, а також часте застосування нестероїдних протизапальних препаратів у цій групі населення

Таблиця 5. Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН

Дослідження	Характеристика пацієнтів	N	Лікування	Період спостереження, роки	Вплив на ниркові наслідки		Асоціація з ризиком гіперкаліємії			
					ПСК	ХХН 5-ї ст.	Визначення	Частота в групі блокади РААС	Частота в контрольній групі	Порівняння
Collaborate study group trial	ЦД 1-го типу з явною нефропатією	409	Каптоприл (25 мг 3 р. на добу) або плацебо	3	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	1,4 %	0 %	Невірогідно
REENAL	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1513	Лозартан (50–100 мг/добу) або плацебо	3,4	↓	↓	K ≥ 5,5 ммоль/л	24,2 %	12,3 %	CP 2,0; 95% ДІ 1,56–2,57
IDNT	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1715	Ірбесартан (300 мг/добу), або амлодіпін (10 мг/добу), або плацебо	2,6	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	18,6 %	6 %	P < 0,001 проти плацебо
REIN-2	Недіабетична протеїнурична ХХН	352	Раміприл (5 мг/добу) або плацебо	1,25	↓	↓	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
AASK	Афроамериканці з гіпертензивним нефрозом склерозом	1094	Раміприл (2,5–10 мг/добу), або метопролол (50–200 мг/добу), або амлодіпін (5–10 мг/добу)	3,0–6,1	↓	↓	K ≥ 5,5 ммоль/л	2,45 випадку на 100 пацієнтів на місяць	1,33 випадку на 100 пацієнтів на місяць	ІАПФ проти БКК: CP 7,0; 95% ДІ 2,29–21,39. ІАПФ проти ББ: CP 2,85; 95% ДІ 1,5–5,42
Беназеприл для покращення ниркової недостатності	Недіабетична протеїнурична ХХН	224	Беназеприл (20 мг/добу) або плацебо	3,4	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	5,4 %	4,5 %	Невірогідно

Примітки: тут і в табл. 6: ПСК — подвоєння сироваткового креатиніну; CP — співвідношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; БКК — блокатори кальцієвих каналів; ББ — бета-блокатори.

Таблиця 6. Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив подвійної блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН

Дослідження	Характеристика пацієнтів	N	Лікування	Період спостереження, роки	Вплив на ниркові наслідки		Асоціація з ризиком гіперкаліємії			
					ПСК	ХХН 5-ї ст.	Визначення	Частота в групі блокади РААС	Частота в контрольній групі	Порівняння
ONTARGET	Встановлене кардіоваскулярне захворювання або високий ризик ЦД	25,620	Раміприл (10 мг/добу), або телмісартан (80 мг/добу), або їх комбінація	4,6	↑	↑	$K \geq 5,5$ ммоль/л	1,29 випадку на 100 пацієнтів на рік	0,74 випадку на 100 пацієнтів на рік	$P < 0,001$ порівняно з монотерапією
ALTITUDE	ЦД 2-го типу, ХХН, кардіоваскулярне захворювання або обидва	8651	Аліскірен (300 мг/добу) або плацебо на фоні терапії з ІАПФ або БРА	2,7	Немає різниці	Немає різниці	$K \geq 6,0$ ммоль/л	11,2 %	7,2 %	$P < 0,001$ порівняно з монотерапією
VA-NEPHRON-D	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1448	Лізиноприл (10–40 мг/добу) або плацебо на фоні терапії з лозартаном (100 мг/добу)	2,2	Немає різниці	Немає різниці	$K \geq 6,0$ ммоль/л	6,3 випадку на 100 пацієнтів на рік	2,6 випадку на 100 пацієнтів на рік	СР 2,8; 95% ДІ 1,8–4,3, $P < 0,001$ порівняно з монотерапією

Побічні ефекти антиРААС-терапії обмежують її застосування. Зокрема, це клінічно значиме гостре ураження нирок (ГУН), що залежить від погіршення ШКФ, унаслідок ішемічної нефропатії, яка часто не діагностується й зустрічається менше ніж у 2 % пацієнтів із ХХН [32]. Частіше, ніж ГУН, зустрічається гіперкаліємія — від 5 до 40 %, крім того, вона є основним фактором відміни антиРААС-терапії [5, 13].

Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН, наведені в табл. 5 [33]. У дослідженні IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 1715 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу отримували згідно з рандомізацією ірбесартан (300 мг/добу), амлодипін (10 мг/добу) або плацебо протягом 2,6 року. Частота гіперкаліємії (визначається як рівень СК $\geq 6,0$ мЕкв/л) становила 18,6 % у пацієнтів, які отримували ірбесартан, порівняно з групою плацебо, у якій відповідний показник дорівнював 6 % ($p < 0,001$) [34]. У дослідженні RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 1513 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу шляхом рандомізації отримували лозартан (50–100 мг/добу) або плацебо, обидва призначались як доповнення до звичайної антигіпертензивної терапії. Лозартан збільшував ризик гіперкаліємії, і у 24,2 % пацієнтів реєструвався рівень СК $\geq 5,5$ мЕкв/л [35]. Ефект блокади РААС на баланс калію також продемонстровано в пацієнтів із недіабетичною ХХН у дослідженні AASK (African American Study of Kidney Disease). У дослідженні 1094 пацієнти з гіпертензивним нефросклерозом і макроальбумінурією рандомізовані з призначенням одного з трьох антигіпертензивних препаратів: β -блокатор метопролол у дозі 50–200 мг/добу; ІАПФ раміприл у дозі 2,5–10 мг/добу; блокатор кальцієвих каналів амлодипін у дозі 5–10 мг/добу. До початку лікування частота гіперкаліємії становила 11,2 % при ШКФ ≤ 40 мл/хв/1,73 м² і 1,6 % при ШКФ > 40 мл/хв/1,73 м². Лікування раміприлом асоціювалося з високим ризиком гіперкаліємії порівняно з амлодипіном (співвідношення ризиків (СР) 7,00; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,29–21,39) і метопрололом (СР 2,85; 95% ДІ 1,5–5,42) [36].

Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив подвійної блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів з протеїнуричною ХХН, наведені в табл. 6 [33]. У дослідженні ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 25 620 пацієнтів із високим профілем кардіоваскулярного ризику були рандомізовані таким чином: раміприл (10 мг/добу), телмісартан (80 мг/добу) або їх комбінація. Тривалість дослідження становила 56 місяців. Частота гіперкаліємії (визнача-

лася як рівень СК $\geq 5,5$ мЕкв/л) була вищою при комбінованій терапії порівняно з монотерапією [37]. У дослідженні ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) 8651 пацієнт з ЦД 2-го типу, ХХН, кардіоваскулярним захворюванням були рандомізовані таким чином: аліскірен (300 мг/добу) або плацебо на додаток до стандартної терапії ІАПФ або БРА. Це дослідження було передчасно припинено через надлишковий ризик гіпотензії (12,1 % проти 8,3 %, $p < 0,001$) і гіперкаліємії (11,2 % проти 7,2 %, $p < 0,001$) у групі подвійної блокади РААС [38]. Дослідження VA-NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) також було передчасно припинено через проблеми безпеки. 1448 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу лікувались лізіноприлом (10–40 мг/добу) або плацебо на фоні терапії лозартаном (100 мг/добу). Комбінована терапія асоціювалася з 70% надлишковим ризиком ГУН (СР 1,70; 95% ДІ 1,3–2,2) і в 2,8 раза вищим ризиком гіперкаліємії (СР 2,8; 95% ДІ 1,8–4,3) [39]. Коли VA-NEPHRON-D дослідження було закрито, подвійна блокада РААС продемонструвала сильну тенденцію щодо зниження ризику термінальної стадії ниркової недостатності порівняно з монотерапією. Ця тенденція передбачає потенційний сигнал для ренопротекції з комбінованою терапією.

Результати вищеперерахованих основних рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінювали вплив блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії, стали підставою для таких рекомендацій із Настанов KDIGO: не пропонуйте антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація калію в сироватці перевищує 5,0 ммоль/л (2008 р., із поправками 2014 р.). Якщо гіперкаліємія виключає використання антиРААС, оцініть,

визначте й призначте лікування з метою усунення інших відомих факторів, що викликають гіперкаліємію, після чого знов перевірте концентрацію калію в сироватці крові. Відмініть антагоністи РААС, якщо концентрація калію в сироватці крові зростає до 6,0 ммоль/л або більше, і припиніть застосування інших препаратів, що можуть спричинити гіперкаліємію.

Отже, можна зробити висновок, що в протеїнуричних пацієнтів антиРААС-терапія титрується для максимального зменшення протеїнурії в пацієнтів із ХХН і має тверде патофізіологічне обґрунтування й доведена нефропротекторну ефективність. У клінічній практиці спроби досягнення мети лікування обмежуються багаторівневими рятувальними механізмами, а також побічними ефектами, серед яких основним є гіперкаліємія.

Сучасне дієтичне й фармакологічне лікування гіперкаліємії, потенційна роль різних поколінь калієвих біндерів

Поетапний практичний підхід менеджменту гіперкаліємії в нефрологічних клініках відображено в табл. 7 [3, 40]. Лікування є багатогранним, основними його складовими є моніторинг із ретельним переглядом ліків, що потенційно збільшують СК, і дієтичне консультування.

Національний нирковий фонд (NKF) у кращій практиці з управління гіперкаліємією при ХХН пропонує такі резюме втручань (дані наведені в табл. 8) [15].

У пацієнтів із недіалізною ХХН 1–5-ї ст. NKF пропонує необмежене вживання калію (90–120 ммоль/добу) як рекомендовану добову норму в загальній популяції, якщо не виникає гіперкаліємії [41]. Вживання калію повинно бути обмежено до 2,7–3,1 г/добу в пацієнтів, які отримують гемодіаліз,

Таблиця 7. Поетапний підхід до гіперкаліємії у хворих на ХХН

Рівень СК, ммоль/л	Лікування
< 5,0	Надати інформацію, щоб уникнути надмірного вживання калію з їжею
> 5,0	Посилити контроль за СК і перевірити наявність гіперкаліємічних не-антиРААС-препаратів
	Корекція метаболічного ацидозу, якщо присутній
	Розглянути питання про зниження дози антагоністів РААС
> 5,5	Знизити або зупинити антиРААС-терапію
	План дієтичного консультування
	Оптимізувати діуретичну терапію
	Застосування калієвих біндерів
> 6,5	Зупинити антиРААС-терапію
	Зробити ЕКГ
	У випадку персистенції СК > 7,5 ммоль/л почати внутрішньовенне введення (бікарбонат, інсулін + глюкоза, кальцію глюконат) і, врешті-решт, діалізну терапію

Таблиця 8. Резюме втручань, що застосовуються для гострого й хронічного лікування гіперкаліємії

Лікування	Шлях введення	Початок і тривалість	Механізм	Коментарі
1	2	3	4	5
6,8 ммоль кальцію, що відповідає до 10 мл CaCl (10%)* або 30 мл розчину глюконату кальцію (10%)	Внутрішньовенно (гостре лікування)	1–3 хв 30–60 хв	Потенціальна стабілізація мембрани	Не впливає на рівень сироваткового калію. Ефект, що вимірюється нормалізацією електрокардіографічних змін. Доза може бути повторна, якщо не відмічено ніяких ефектів. З обережністю рекомендується пацієнтам, які отримують дігосин
50–250 мл гіпертонічного розчину (3–5%)**	Внутрішньовенно (гостре лікування)	5–10 хв –2 год	Потенціальна стабілізація мембрани	Ефективно тільки в пацієнтів з гіпонатріємією
50–100 мл бікарбонату натрію	Внутрішньовенно (гостре лікування) або перорально (хронічне лікування)	5–10 хв –2 год	Перерозподіл	Натрій може погіршити існуючу гіпертонію і серцеву недостатність. Ефективність ставиться під сумнів при гострому лікуванні пацієнтів, які отримують діаліз
10 од. звичайного інсуліну	Внутрішньовенно (гостре лікування)	30 хв 4–6 год	Перерозподіл	Введення з 50 г глюкози внутрішньовенно, щоб запобігти гіпоглікемії
Агоністи β_2 -рецепторів: 10–20 мг аерозолі (небулайзерний) або 0,5 мг в 100 мл 5% розчину декстрози у воді (внутрішньовенно)	Внутрішньовенно або розпилюючи (обидва — гостре лікування)	30 хв 2–4 год	Перерозподіл	Ефект не залежить від інсуліну й альдостерону. Обережно в пацієнтів із захворюванням коронарних артерій
40 мг фуросеміду або еквівалентна доза іншого петльового діуретика. Більш високі дози можуть знадобитися в пацієнтів із прогресуючою ХХН	Внутрішньовенно (гостре лікування) або перорально (хронічне лікування)	Варіює, поки існує діурез, або довше	Екскреція	Петльові діуретики для гострих втручань. Петльові або тiazидні діуретики для хронічного ведення; петльовий діуретик при ШКФ < 40 мл/хв/1,73 м ² . Може бути неефективним у пацієнтів зі зниженою ШКФ
Флудрокортизон ацетат $\geq 0,1$ мг (до 0,4–1,0 мг на добу)	Перорально (хронічне лікування)	–	Екскреція	У пацієнтів із дефіцитом альдостерону можуть знадобитися більші дози для ефективного зниження рівня калію. Може виникнути затримка натрію, набряк і гіпертонія, кардіоваскулярні захворювання
Катіонообмінні смоли. Полістиролсульфонат натрію 25–50 г	Перорально або ректально (або гостре, або хронічне лікування) із сорбітолом або без нього	1–2 год ≥ 4 –6 год	Екскреція	Було повідомлено про випадки некрозу кишечника, які можуть бути фатальними, та інші серйозні побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту. Може викликати гіпокаліємію й порушення електролітного балансу. Не може застосовуватися в екстрених випадках. Обережно в пацієнтів із серцевою недостатністю за рахунок навантаження натрієм
Катіонообмінний полімер. Патіромер 8,4; 16,8 або 25,2 г	Перорально (або гостре, або хронічне лікування)	7 год –48 год	Екскреція	Зв'язується з багатьма іншими пероральними препаратами (дослідження зв'язування <i>in vitro</i>), роздільне дозування інших пероральних препаратів не менше від 6 годин***.

Закінчення табл. 8

1	2	3	4	5
				Не слід застосовувати для невідкладної терапії при небезпечній для життя гіперкаліємії у зв'язку з відтермінованим початком дії. Може призвести до гіпокаліємії або гіпомагніємії
Діаліз	Гемодіаліз (гостре або хронічне лікування). Перитонеальний діаліз (хронічне лікування)	Протягом декількох хвилин. До кінця діалізу або довше****	Видалення	Вплив діалізу на рівень натрію, бікарбонату, кальцію і/або магнію сироватки крові може вплинути на результати. При хронічному гемодіалізі пропущені процедури і 2-денний міждіалізний інтервал можуть мати негативний вплив на результати

Примітки: * — CaCl ідкий і може ушкодити периферичні вени; ** — лімітовані дані доступні з клінічних досліджень; *** — клінічні дослідження проводяться для оцінки клінічної значимості взаємодії *in vitro*; **** — ефекти можуть спостерігатися протягом невизначеного періоду часу залежно від вживання калію, яке триває, або клітинного перерозподілу.

і до 3–4 г/добу в пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз. У будь-якому випадку необхідне корегування на підставі рівня СК. Нещодавній огляд запропонував споживання 4,7 г/добу на ранніх стадіях ХХН без ризику гіперкаліємії, на той же час як дієтичне обмеження калію до 2–3 г/добу (приблизно 55–71 ммоль/добу) рекомендується пацієнтам із ХХН із СК > 5,3 ммоль/л [42]. Тому правильне дієтологічне консультування й втручання мають вирішальне значення для пацієнтів із ХХН, щоб вони могли отримати корисні клінічні й метаболічні ефекти разом із добрим нутриційним статусом при обмеженні дієтичного калієвого навантаження у випадках хронічної або рецидивуючої гіперкаліємії.

Отже, безпечно споживання їжі в пацієнтів із ХХН з ризиком гіперкаліємії включає: споживання білка $\leq 0,8$ г/кг/добу; споживання солі 5–6 г/добу; споживання фосфату ≤ 700 мг/добу; споживання енергії 30–35 ккал/кг/добу; споживання калію 2–3 г/добу і споживання луку й клітковини 25–30 г/добу.

Калієві біндери

Характеристика калієвих біндерів для лікування гіперкаліємії наведена в табл. 9 [3, 33]. Полістиролсульфонат натрію (ПСН) застосовується упродовж останніх шести десятиріч (затверджений FDA в 1958 році) для лікування хронічної гіперкаліємії шляхом індукції водянистої діареї із залежною втратою калію. ПСН — така, що не абсорбується, органічна натрійвмісна смола для перорального й ректального застосування. Дозування: 15–60 г/добу перорально; 30–50 г/добу ректально. Початок дії через 1–2 години.

Р.І. Georgianos і співавт. вивчали оцінку переносимості й ефективності ПСН для тривалого ведення гіперкаліємії у хворих на ХХН 3–4-ї ст., які стали учасниками дослідження протягом 2010–2016 рр. Оцінювали наявність побічних ефектів, потенцій-

но пов'язаних із застосуванням ПСН, аналізували зміни в електролітному складі сироватки крові до і після призначення ПСН-терапії [43].

У сироватці крові рівень калію знизився з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$) при середній тривалості лікування ПСН 15,4 місяця (3–27 місяців). Застосування ПСН було пов'язано з невеликим, але значимим підвищенням в сироватці крові рівня натрію ($139,5 \pm 2,9$ ммоль/л проти $141,2 \pm 2,4$ ммоль/л), тоді як сироватковий кальцій і фосфат залишались незмінними до і після початку ПСН-терапії. Автори зафіксували десять епізодів рецидивуючого підвищення СК $\geq 5,5$ ммоль/л, але жоден не потребував госпіталізації або гострого діалізу. Не відмічено жодного епізоду некрозу товстої кишки або серйозних побічних явищ, пов'язаних із ПСН. Терапія ПСН добре переносилась, тільки 1 із 26 пацієнтів припинив прийом ПСН через шлунково-кишкову непереносимість.

Ризики й переваги ПСН при гіперкаліємії в пацієнтів на підтримуючому діалізі вивчали японські вчені (Nakamura Т. зі співавт.), зокрема адсорбцію калію в пацієнтів, які перейшли від Са-смоли до еквівалентної кількості Na-смоли (група змін) [44]. Також досліджували частоту натрієвого навантаження Na-смолою, у тому числі в пацієнтів, які нещодавно розпочали лікування Na-смолою (нова група старт). Результати дослідження продемонстрували, що середній вміст СК значно знизився з $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л у групі змін і з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л — у новій групі. У групі змін не спостерігалось коливань артеріального тиску, збільшення ваги або рівня натрію в сироватці крові, але рівні натрію в сироватці крові нової групи збільшились з $137,4 \pm 2,3$ ммоль/л до $139,0 \pm 2,5$ ммоль/л, хоч і залишались у межах нормального діапазону. Отримані результати продемонстрували переваги Na-смоли в корекції гіперкаліємії.

L. Lepage зі співавт. оцінювали ефективність ПСН у лікуванні пацієнтів із ХХН і легкою гіперкаліємією з рівнем СК 5,0–5,9 ммоль/л. У цілому 33 амбулаторних пацієнти були включені в подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження. Пацієнтам випадковим чином призначали перорально один раз на добу протягом 7 діб плацебо або ПСН 30 г. ПСН перевершив плацебо в зниженні рівня СК (середня різниця між групами –1,04 ммоль/л, 95% довірчий інтервал від –1,37 до –0,71). Більш висока частка пацієнтів у групі ПСН досягла нормокаліємії в кінці лікування порівняно з групою плацебо, але різниця не досягла статистичної значимості. У групі пацієнтів, які отримували ПСН, спостерігалась тенденція до збільшення частоти електролітних порушень і посилення шлунково-кишкових побічних ефектів [45].

J. Batterink зі співавт. вивчали ефективність ПСН у короткостроковому лікуванні пацієнтів загального профілю з гіперкаліємією. Ретроспективне обсерваційне дослідження за період з січня 2011

року по травень 2012 року включало 138 дорослих пацієнтів (72 — у контрольній групі, 66 — у групі лікування) із рівнем СК від 5,0 до 5,9 ммоль/л без хронічної або гострої ниркової недостатності або нещодавніх змін у лікуванні або дієті, які б впливали на рівень СК. Для більшості пацієнтів у групі лікування пероральна доза становила 15 або 30 г ПСН. Різниця між контрольною й групою лікування щодо середньої зміни СК через 6–24 години після вимірювання індексу калію була статистично значимою в обох непорівняльних ($-0,41 \pm 0,50$ ммоль/л і $-0,58 \pm 0,39$ ммоль/л відповідно; $p = 0,039$) і порівняльних аналізах ($-0,44 \pm 0,29$ ммоль/л і $-0,58 \pm 0,39$ ммоль/л відповідно; $p = 0,026$). Не спостерігалось відмінностей щодо середньої зміни СК між пацієнтами, які отримували 15 і 30 г ПСН ($-0,51 \pm 0,38$ ммоль/л і $-0,66 \pm 0,40$ ммоль/л відповідно; $p = 0,13$) [46].

M. Mistry зі співавт. вивчали дозозалежний ефект ПСН у 118 дорослих пацієнтів — кількісне визначення СК після 15, 30 і 60 г пероральних і 30 г

Таблиця 9. Характеристика калієвих біндерів для лікування гіперкаліємії

Характеристика	Полістиролсульфонат натрію	Патиромер	Натрію-цирконію циклосилікат (ZS-9)
Затверджено FDA	Так (1958)	Так (2015)	Так (2018)
Хімічна структура	Така, що не абсорбується, органічна, натріймістка смола	Такий, що не абсорбується, органічний, вільний від натрію полімер	Такий, що не абсорбується, нерозчинний, неорганічний, натрійвмісний кристалічний силікат
Механізм дії	Неспецифічне зв'язування калію в обмін на натрій	Неспецифічне зв'язування калію в обмін на кальцій	Селективне зв'язування калію в обмін на натрій і водень
Призначення	Перорально або ректально	Перорально	Перорально
Форма випуску	Суспензія в сорбітолі або порошок для розчинення	Суспензія для перорального застосування	Суспензія для перорального застосування
Місце дії	Товстий кишечник	Переважно дистальний відділ товстого кишечника	Увесь кишковий тракт
Початок дії	1–2 години	7 годин	1 година
Дозування	15–60 г/добу перорально; 30–50 г/добу ректально	8,4–25,2 г/добу	10 г 3 рази/добу перші 48 годин з переходом на 10 г/добу. 5–15 г/добу — підтримуюча доза (Lokelma)
Взаємодія з лікарськими засобами	Інтестинальна обструкція при комбінації з алюмінієм гідроксидом. Можливе зниження абсорбції при сумісному застосуванні літію й тироксину. Сумісне застосування з антацидами, що не абсорбуються, і послаблюючими засобами було пов'язане із системним алкалозом	Зниження системного впливу в комбінації з ципрофлоксацином, метформіном, левотироксिनном. Відсутня взаємодія, коли патиромер і ці препарати приймаються з інтервалом 3 години	У доступних на даний час клінічних дослідженнях немає значних взаємодій між лікарськими засобами за участю ZS-9
Загальні побічні дії	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея), гіпернатріємія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, об'ємне перенавантаження	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея, метеоризм), гіпокаліємія, гіпомагніємія	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея), гіпокаліємія, набряк

ректальних доз ПСН. Вторинним завданням стало порівняння частки пацієнтів, які досягли нормакаліємії після ПСН-доз, між групами і дослідження впливу певних характеристик на відповідну реакцію ПСН-доз. Рівні СК були знижені на 0,39; 0,69; 0,91 і 0,22 ммоль/л після прийому пероральних доз 15, 30 і 60 г і ректальної дози 30 г ПСН відповідно. Більша частка пацієнтів (50 % проти 23 %) залишалась гіперкаліємічною в групі 15 г порівняно з групою 60 г ($p = 0,018$), а всі пацієнти в ректальній групі залишались гіперкаліємічними. У жодного пацієнта не відмічалось постдозової гіпокаліємії. Висновком цього дослідження стало те, що легку гіперкаліємію можна ефективно лікувати одноразовою пероральною дозою 60 г ПСН як монотерапією з мінімальним ризиком гіпокаліємії. Гіперкаліємічні епізоди середнього або важкого ступеня потребують альтернативної терапії. Ефект зниження калію корелює з дозою ПСН і не залежить від індивідуальних особливостей [47].

J.G. Abuelo у своїй публікації піднімає питання лікування тяжкої гіперкаліємії [48]. У автора викликає занепокоєння зменшення застосування багатьма лікарями трьох ключових методів лікування тяжкої гіперкаліємії: бікарбонату натрію, ПСН і гемодіалізу. Після вивчення більш старих звітів і нової інформації він ретельно пояснив безпеку й ефективність цих методів. Зокрема, через ефективність і відносну безпеку ПСН можливо зробити висновок, що якщо гемодіаліз не планується протягом 4 годин, ПСН слід призначати пацієнтам із тяжкою гіперкаліємією після інсуліну й кальцію, альбутеролу й бікарбонату натрію, якщо вони застосовуються. Кишкова непрохідність є протипоказанням до застосування ПСН.

Знижуюча калій реакція на ПСН непередбачувана, хоча більш високі дози зазвичай викликають більше зменшення, ніж більш низькі дози, а доза 60 г знижує калій приблизно на 1,2 ммоль/л (діапазон 0,9–1,7 ммоль/л у різних дослідженнях). Можна очікувати меншої відповіді в пацієнтів, які виділяють калій через руйнування клітин, як це відбувається при рабдоміолізі, і в більш крупних пацієнтів, у яких велика м'язова маса містить більший надлишок загального калію в організмі. Мета полягає в тому, щоб знизити вміст калію в сироватці крові до $\leq 5,5$ ммоль/л, тому 60 г ПСН із 33% сорбітом слід давати, коли калій становить $> 6,5$ ммоль/л. Проте менші або більші дози (наприклад, 90 г) можуть вводитися спочатку залежно від розміру пацієнта й ступеня гіперкаліємії. Рівні СК слід вимірювати кожні 2 години, а дози ПСН слід повторювати до досягнення потрібного рівня калію.

Полістиролсульфонат кальцію (ПСК) — інший доступний біндер калію, перевагою якого перед ПСН є запобігання затримці натрію шляхом захоплення калію в дистальній частині товстої кишки в обмін на кальцій, а недоліком є менший ступінь застосування в нефрологічній практиці з обмеже-

ними даними щодо корисності й переносимості. Yu Mu зі співавт. (публікація 2017 року) досліджували довгострокову ефективність перорального ПСК при лікуванні 247 дорослих пацієнтів з ШКФ 30 ± 15 мл/хв/1,73 м² із легкою гіперкаліємією в амбулаторних умовах [49]. Проводився ретроспективний аналіз амбулаторних пацієнтів із ХХН, яким призначали ПСК протягом > 1 тижня через підвищений рівень СК $> 5,0$ ммоль/л. Пацієнти були розділені на 4 групи залежно від тривалості прийому фіксованої дози ПСК (група 1 — < 3 місяців; група 2 — 3–6 місяців; група 3 — 6–12 місяців; група 4 — > 1 рік). Відповідь визначали як зниження рівня СК ($> 0,3$ ммоль/л) після лікування ПСК. Усі пацієнти отримували невеликі дози ПСК ($8,0 \pm 3,6$ г/добу), а рівень СК знижувався залежно від дози. Рівень СК у всіх пацієнтів значно знизився з $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л при лікуванні ПСК ($p < 0,001$). Частота відповідей становила 79,9; 71,4; 66,7 і 86,8 % у групах 1, 2, 3 і 4 відповідно. Ніяких серйозних побічних ефектів при застосуванні ПСК не відмічалось, хоча запори реєструвались у 19 пацієнтів (8 %). Результати дослідження продемонстрували, що невеликі дози перорального ПСК ефективні й безпечні для контролю легкої гіперкаліємії в пацієнтів із ХХН протягом тривалого періоду часу. Проте інтерпретація даного дослідження обмежена ретроспективним характером аналізу, застосуванням електронних медичних карт, включенням тільки азіатських пацієнтів і відсутністю будь-яких даних про сироватковий кальцій.

Y. Nakayama зі співавт. у 2018 році в журналі «Clinical and Experimental Nephrology» Японського товариства нефрологів опублікували статтю, присвячену порівняльному впливу ПСК і ПСН на мінеральний і кістковий обмін і об'ємне перевантаження в предіалізних пацієнтів із гіперкаліємією [50]. У рандомізованому перехресному дослідженні 20 предіалізних пацієнтів із гіперкаліємією ($> 5,0$ ммоль/л) отримували перорально ПСК або ПСН протягом 4 тижнів. 4-тижневий курс лікування не продемонстрував значної різниці щодо зміни СК порівняно з вихідним рівнем між двома групами пацієнтів. ПСН значно збільшував рівень натрію й натрійуретичного пептиду, знижував рівень сироваткового кальцію й магнію і збільшував рівень інтактного паратиреоїдного гормону, на той час як ПСК сприяв зниженню рівня натрію, інтактного паратиреоїдного гормону й збільшував рівень сироваткового кальцію. ПСК порівняно з ПСН може бути більш безпечним для лікування гіперкаліємії у пацієнтів, оскільки він не викликає гіперпаратиреозу або об'ємного перевантаження.

До схвалення FDA патиромеру в 2015 році і натрію-цирконію циклосилікату (ZS-9) у 2018 році лікування гіперкаліємії залишалось незмінним протягом багатьох років. Ці два нових калієвих біндери мають потенціал для оптимізації контролю хроніч-

ної гіперкаліємії й забезпечують оптимальну терапію препаратами антиРААС [51, 52].

Патиромер — такий, що абсорбується, органічний, вільний від натрію полімер, який зв'язує калій в обмін на кальцій у шлунково-кишковому тракті (переважно в дистальному відділі товстого кишечника), що призводить до збільшення кишкової секреції калію з наступним зниженням рівня СК. Дозування: 8,4–25,2 г/добу.

У дослідженні, проведеному M.R. Weir зі співавт., пацієнти з ХХН 3–4-ї ст. на антиРААС-терапії з рівнем СК від 5,1 до 6,5 ммоль/л отримували патиромер (у початковій дозі 4,2 г або 8,4 г на добу) протягом 4 тижнів (початкова фаза лікування); первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна рівня СК від базового рівня до 4-го тижня [17]. Друга фаза дослідження включала пацієнтів з базовим рівнем СК 5,5–6,5 ммоль/л, у яких рівень знизився до 3,8–5,1 ммоль/л у кінці 4-тижневого лікування патиромером. Ці пацієнти вступили у 8-тижневу рандомізовану фазу виведення, у якій вони або продовжували приймати патиромер, або переходили на плацебо; первинною кінцевою точкою ефективності була різниця між групами за медіанною зміною рівня СК протягом перших 4 тижнів цієї фази.

На початковій стадії лікування серед 237 пацієнтів віком від 18 до 80 років, які отримували патиромер і в яких було заплановано хоча б одне вимірювання калію при плановому візиті після 3-ї доби, середня зміна рівня СК становила $-1,01 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$). На 4-му тижні 76 % (95% ДІ 70–81) пацієнтів досягли цільового рівня СК (3,8–5,1 ммоль/л). Згодом 107 пацієнтів випадковим чином були розподілені на застосування патиромеру (55 пацієнтів) або плацебо (52 пацієнти для рандомізованої фази відміни). Середнє збільшення рівня СК порівняно з вихідним рівнем у цій фазі було вищим при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні патиромеру ($p < 0,001$); рецидив гіперкаліємії (СК $\geq 5,5$ ммоль/л) мав місце в 60 % пацієнтів у групі плацебо порівняно з 15 % у групі з патиромером на 8-му тижні ($p < 0,001$). Запор від легкого до помірного ступеня тяжкості був найчастішим небажаним явищем (11 % пацієнтів). Гіпокаліємія зареєстрована в 3 %. Цікаво, що більше від половини учасників дослідження мали ЦД 2-го типу, 42 % — хронічну СН, ШКФ $35,4 \pm 16,2$ мл/хв/1,73 м². Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив майже 65 років. Отже, досліджувана популяція була групою високого ризику й була успішно збережена на антиРААС-терапії.

Аналогічні результати були продемонстровані в довгостроковому клінічному дослідженні у пацієнтів з ЦД 2-го типу (Vakris G.L. зі співавт.) [16]. Це фаза 2 багаточентрового клінічного дослідження з діапазоном доз (AMETHYST-DN), проведеного в 48 сайтах у Європі з червня 2011 р. по червень 2013 р. з оцінкою патиромеру в 306 амбулаторних пацієнтів

із ЦД 2-го типу (ШКФ 15–60 мл/хв/1,73 м² і рівень СК $> 5,0$ ммоль/л). Усі пацієнти отримували інгібітори РААС до і під час лікування.

Пацієнти були стратифіковані за базовим рівнем СК на групи з легкою або помірною гіперкаліємією й отримували 1 із 3 рандомізованих початкових доз патиромеру: 4,2 г ($n = 74$), 8,4 г ($n = 74$) або 12,6 г ($n = 74$) двічі на добу (легка гіперкаліємія) або 8,4 г ($n = 26$), 12,6 г ($n = 28$) або 16,8 г ($n = 30$) двічі на добу (помірна гіперкаліємія). Патиромер титрували до досягнення і підтримання рівня СК 5,0 ммоль/л або нижче.

Як первинна кінцева точка ефективності розглядалась середня зміна рівня СК від базового значення до 4-го тижня лікування або до початку титрування дози. Основною кінцевою точкою безпеки були небажані явища через 52 тижні. Вторинні кінцеві точки ефективності включали середні зміни рівня СК через 52 тижні.

Усього було рандомізовано 306 пацієнтів. Найменше квадратичне середнє зниження рівня СК порівняно з вихідним рівнем на 4-му тижні або під час титрування першої дози в пацієнтів із легкою гіперкаліємією становило 0,35 ммоль/л для 4,2 г двічі на добу в початковій дозі, 0,51 ммоль/л для 8,4 г двічі на добу в початковій дозі і 0,55 ммоль/л для 12,6 г двічі на добу в початковій дозі. У пацієнтів з помірною гіперкаліємією зниження становило 0,87 ммоль/л для 8,4 г двічі на добу в початковій дозі, 0,97 ммоль/л для 12,6 г двічі на добу і 0,92 ммоль/л для групи з початковою дозою 16,8 г двічі на добу ($p < 0,001$). З 4-го по 52-й тиждень статистично значиме середнє зниження рівня СК реєструвалось щомісячно в пацієнтів із легкою й помірною гіперкаліємією. Протягом 52 тижнів гіпомагніємія (7,2 %) була найбільш частим побічним ефектом, запор легкого і середнього ступеня тяжкості й гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л) мали місце в 6,3 і 5,6 % пацієнтів відповідно. Висновок із даного дослідження: у пацієнтів із гіперкаліємією й діабетичною хворобою нирок початкові дози патиромеру від 4,2 до 16,8 г двічі на добу сприяли статистично значимому зниженню рівня СК через 4 тижні лікування й збереженню його протягом 52 тижнів [16].

P.E. Pergola зі співавт. вивчали ефективність патиромеру у 112 пацієнтів із ХХН (75,9 %), ЦД 2-го типу (82,1 %) із рівнем СК $\geq 5,0$ ммоль/л без їжі або з їжею протягом 4 тижнів [53]. Доза патиромеру була скоригована (максимум 25,2 г/добу) із застосуванням заздалегідь визначеної схеми титрування для досягнення й підтримання калію в заданому діапазоні (3,8–5,0 ммоль/л). Діапазон рівня СК 3,8–5,0 ммоль/л досягнуто на 3–4-му тижні лікування у 87,3 і 82,5 % пацієнтів у групах з їжею і без їжі відповідно. Рівень СК залишався $\geq 3,5$ ммоль/л у всіх пацієнтів. У 5 пацієнтів рівень сироваткового магнію становив $< 1,4$ мг/дл, у тому числі в 4 пацієнтів базовий рівень магнію був меншим від нижньої межі норми. Найпоширенішими побічними явищами

були діарея й запор. Дослідження продемонструвало ефективність патиромеру незалежно від прийому їжі, тим самим вказуючи на потенціал для гнучкості дозування.

Ефективність патиромеру в гіперкаліємічних пацієнтів, які приймають або не приймають інгібітори РААС, вивчали R.A. Kloner зі співавт. [54]. Початкова доза патиромеру становила 8,4 г/добу з корекцією для досягнення й підтримання рівня СК від 3,8 до 5,0 ммоль/л на 3–4-му тижні лікування як первинної кінцевої точки. Демографічні й базові характеристики були однаковими в пацієнтів, які отримували ($n = 67$) і не отримували ($n = 45$) інгібітори РААС. Базовий середній вміст СК становив 5,37 ммоль/л і 5,42 ммоль/л у пацієнтів, які отримували і не отримували інгібітори РААС відповідно. Середні добові дози патиромеру були однаковими — 10,7 і 11,5 г відповідно. Первинна кінцева точка досягнута у 85 % пацієнтів, які отримували інгібітори РААС, і у 84 % пацієнтів без антиРААС-терапії. Від базового рівня до 4-го тижня середня зміна СК становила $-0,67$ ммоль/л і $-0,56$ ммоль/л з інгібіторами РААС і без них відповідно. Побічні ефекти зареєстровані в 39 і 54 % пацієнтів. Найбільш поширеним побічним ефектом виявилась діарея (2 і 11 % відповідно).

Натрію-цирконію циклосилікат (ZS-9) — такий, що не абсорбується, нерозчинний, неорганічний натрійвмісний кристалічний силікат, затверджений FDA у 2018 році. Він забезпечує селективне зв'язування калію в обмін на натрій і водень у кишковому тракті. Дозування: 10 г 3 рази/добу перші 48 годин із переходом на підтримуючу дозу 5–15 г/добу.

У 2015 році в *European Journal of Heart Failure* група авторів опублікувала результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази 3, присвяченого питанню підтримання рівня СК за допомогою ZS-9 у пацієнтів із СН [55]. 94 пацієнти із СН і ознаками гіперкаліємії (рівень СК $\geq 5,1$ ммоль/л) отримували протягом 48 годин ZS-9. 87 пацієнтів (60 отримували антиРААС-терапію), які досягли нормокаліємії (СК 3,5–5,0 ммоль/л), рандомізовані на добову дозу ZS-9 (5, 10 або 15 г) або плацебо протягом 28 діб. Оцінювали середній вміст калію й частку пацієнтів, які підтримували нормокаліємію протягом 8–29 діб після рандомізації. Дози інгібіторів РААС залишались стабільними. Пацієнти на 5, 10 і 15 г ZS-9 підтримували більш низький рівень калію (4,7; 4,5 і 4,4 ммоль/л відповідно), ніж в групі плацебо (5,2 ммоль/л; $p < 0,01$ порівняно з кожною групою ZS-9). Серед пацієнтів, які приймали ZS-9, у більшій частині (83, 89 і 92 % відповідно) зберігалась нормокаліємія порівняно з групою плацебо (40 %, $p < 0,01$ порівняно з кожною групою ZS-9). Отже, порівняно з плацебо всі три дози ZS-9 знижували рівень СК і ефективно підтримували нормокаліємію протягом 28 діб у пацієнтів з СН без корекції антиРААС-терапії, зберігаючи профіль безпеки [55].

Збереження ефективності й безпеки натрію-цирконію циклосилікату при гіперкаліємії продемонстровано у 12-місячному відкритому дослідженні 3-ї фази, результати якого були висвітлені на *Kidney Week* Американського товариства нефрологів у 2017 році.

У міжнародному багатоцентровому відкритому дослідженні (фаза 3) було зареєстровано 751 амбулаторного пацієнта віком ≥ 18 років із рівнем СК $\geq 5,1$ ммоль/л. Усі вони в гострій фазі отримували 10 г ZS-9 тричі на добу протягом 24–72 годин до досягнення рівня СК $\leq 5,0$ ммоль/л, що контролювався приладом iSTAT. 746 пацієнтів із рівнем СК 3,5–5,0 ммоль/л за даними iSTAT увійшли в розширену фазу й отримували ZS-9 з титруванням дози до досягнення рівня СК $\leq 5,0$ ммоль/л (5 г на старті, 5 г мінімум через день, максимум 15 г щоденно) протягом ≤ 12 місяців без дієти або обмежень інгібіторів РААС.

Середній вік пацієнтів становив 64 роки, у 74 % ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², 38 % мали СН, 70 % отримували інгібітори РААС. Під час гострої фази базове середнє значення СК зменшилось з 5,6 до 4,8 ммоль/л; рівень СК 3,5–5,0 ммоль/л досягнуто в 99 і 78 % пацієнтів при оцінці за допомогою приладу iSTAT і центральної лабораторії відповідно. У цілому 466 (62,5 %) пацієнтів завершили розгорнуту фазу дослідження. Середня добова доза ZS-9 становила 7,2 г. Нормокаліємія зберігалась до 12 місяців. Під час розгорнутої фази середній вміст СК $\leq 5,1$ ммоль/л або $\leq 5,5$ ммоль/л досягнуто у 88 і 99 % пацієнтів протягом 3–12 місяців відповідно. У 489 пацієнтів (65,5 %) зареєстровані побічні дії, у 21,6 % — серйозні побічні дії. Поширеними побічними ефектами (> 5 %) були гіпертензія, периферичні набряки, інфекції сечової системи, запори, анемія. Лабораторно підтверджена гіпокаліємія зустрічалась у 5,8 % випадків. Отже, ZS-9 швидко знижував калій у пацієнтів із гіперкаліємією й підтримував нормокаліємію до 12 місяців. Профіль безпеки відповідав попереднім дослідженням і був прийнятним для цієї групи пацієнтів.

Слід відмітити, що в європейських настановах із діагностики й лікування СН нещодавно були висвітлені результати досліджень патиромеру і ZS-9 у пацієнтів із хронічною СН, оскільки вони підтверджують ефективність цих нових методів лікування в зниженні рівня СК і профілактиці рецидивуючої гіперкаліємії в пацієнтів із хронічною СН і ХХН у контексті лікування антиРААС-препаратами [56].

Отже, калієві біндери — ефективні лікарські засоби, які можна застосовувати для послідовного й безпечного зниження рівня СК у пацієнтів із ХХН і серцево-судинними захворюваннями на фоні антиРААС-терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: завідувач відділу дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ», д.м.н. Петербургський В.Ф.; завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор Марушко Т.В.

References

1. Abuelo JG. Treatment of severe hyperkalemia: confronting 4 fallacies. *Kidney Int Rep.* 2017 Oct 7;3(1):47-55. doi: 10.1016/j.ekir.2017.10.001.
2. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct;17(10):1050-6. doi: 10.1002/ehf.300.
3. Asirvatham JR, Moses V, Bjornson L. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. *N Am J Med Sci.* 2013 Apr;5(4):255-9. doi: 10.4103/1947-2714.110426.
4. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446.
5. Batterink J, Lin J, Au-Yeung SH, Cessford T. Effectiveness of sodium polystyrene sulfonate for short-term treatment of hyperkalemia. *Can J Hosp Pharm.* 2015 Jul-Aug;68(4):296-303.
6. NKF. Best Practices in Managing Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease. 2016. Available from: <https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7259%20Hyperkalemia%20Tool.pdf>.
7. Betts KA, Woolley JM, Mu F, Tang W, Wang Y, Wu E. Prevalence of Hyperkalemia in Medicare Patients. *American Society of Nephrology - Kidney Week Abstract Details.* 2018. ABSTRACT: SA-PO430.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9. DOI: 10.1056/NEJMoa011161.
9. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia. *P T.* 2016 Jan;41(1):43-50.
10. Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension.* 2016 Jun;67(6):1181-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07363.
11. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-221. doi: 10.1159/000479802.
12. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E, Cupisti A, Bianchi S. Chronic Hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol.* 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s40620-018-0502-6.
13. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, et al. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS One.* 2017 Feb 17;12(2):e0172241. doi: 10.1371/journal.pone.0172241.
14. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Feb;60(2):310-5. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03818.x.
15. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care.* 2015 Nov;21(15 Suppl):s307-15.
16. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med.* 2017 Aug;18(5):963-971. doi: 10.5811/westjem.2017.6.33033.
17. Fitch K, Woolley JM, Engel T, Blumen H. The Clinical and economic burden of hyperkalemia on medicare and commercial payers. *Am Health Drug Benefits.* 2017 Jun;10(4):202-210.
18. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1892-903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
19. Georgianos PI, Liampas I, Kyriakou A, et al. Evaluation of the tolerability and efficacy of sodium polystyrene sulfonate for long-term management of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2017 Dec;49(12):2217-2221. doi: 10.1007/s11255-017-1717-5.
20. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):325-334. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.038.
21. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(1):e8-16. doi: 10.1159/000329511.
22. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, et al. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug;26(8):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2014070688.
23. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 7;12(2):245-252. doi: 10.2215/CJN.06290616.
24. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005 Feb;45(2):198-202. doi: 10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a.
25. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1765-1776. doi: 10.1056/NEJMra1700312.
26. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jun;35(6 Suppl 2):S1-140.
27. Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of patiromer in hyperkalemic patients taking and not taking RAAS inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 Nov;23(6):524-531. doi: 10.1177/1074248418788334.
28. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl (2011).* 2016 Apr;6(1):3-6. doi: 10.1016/j.kisu.2016.01.002.

29. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 May 1;39(17):1535-1542. doi: 10.1093/eurheartj/ehy100.
30. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):41-47. doi: 10.1007/s11154-016-9384-x.
31. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease *Semin Nephrol*. 2014 May;34(3):333-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.008.
32. Lepage L, Dufour AC, Doiron J, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2136-42. doi: 10.2215/CJN.03640415.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
34. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):90-100. doi: 10.2215/CJN.01730215.
35. McIntyre WF, Femenia F, Arce M, Pérez-Riera AR, Baranchuk A. Importance of early electrocardiographic recognition and timely management of hyperkalemia in geriatric patients *Exp Clin Cardiol*. 2011 Summer;16(2):47-50.
36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):547-53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2.
37. Mistry M, Shea A, Giguère P, Nguyen ML. Evaluation of sodium polystyrene sulfonate dosing strategies in the inpatient management of hyperkalemia. *Ann Pharmacother*. 2016 Jun;50(6):455-62. doi: 10.1177/1060028016641427.
38. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):650-658. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.050.
39. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Nov;28(11):3155-3165. doi: 10.1681/ASN.2016121344.
40. Nakamura T, Fujisaki T, Miyazono M, et al. Risk and benefits of sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in patients on maintenance hemodialysis. *Drugs R D*. 2018 Sep;18(3):231-235. doi: 10.1007/s40268-018-0244-x.
41. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi SI, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb;22(1):35-44. doi: 10.1007/s10157-017-1412-y.
42. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2015;41(6):456-63. doi: 10.1159/000437151.
43. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1320-1330. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576.
44. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13. doi: 10.1056/NEJMoa1208799.
45. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study. *Am J Nephrol*. 2017;46(4):323-332. doi: 10.1159/000481270.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
47. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Feb;10(2):77-87. doi: 10.1038/nrneph.2013.251.
48. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7(8):1234-41. doi: 10.2215/CJN.01150112.
49. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017 Mar 9;356:j791. doi: 10.1136/bmj.j791.
50. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):546-54. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.018.
51. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2015 Sep 15;92(6):487-495.
52. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853.
53. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2421-31.
54. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 May;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
55. Yu MY, Yeo JH, Park JS, Lee CH, Kim GH. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One*. 2017 Mar 22;12(3):e0173542. doi: 10.1371/journal.pone.0173542.
56. Papaian AV, Savenkova ND. *Klinicheskaia nefrologiia detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlia vrachei [Clinical nephrology of childhood. A guide for doctors]*. SPb: Levsha. Sankt-Peterburg; 2008. 600 p.

Отримано 14.01.2019

Прийнято до друку 24.01.2019 ■

Кушниренко С.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Гиперкалиемия и хроническая болезнь почек

Резюме. Хроническая гиперкалиемия является одним из осложнений хронической болезни почек (ХБП), которое часто встречается, предвещает плохой прогноз и требует тщательного лечения нефрологом. Современные стратегии, направленные на профилактику и лечение гиперкалиемии, как и ранее, не являются оптимальными, о чем свидетельствует относительно высокая распространенность гиперкалиемии у пациентов, находящихся в условиях стабильной нефрологической помощи и даже в идеальных условиях рандомизированных исследований, где лучшее лечение и мониторинг являются обязательными.

Цель данного обзора состояла в обнаружении и обсуждении ряда нерешенных вопросов относительно ведения хронической гиперкалиемии при ХБП. Рассмотрены следующие темы, вызывающие клинический интерес: диагностика, связь с основными сопутствующими заболеваниями ХБП, терапия ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эффективность современного диетического и фармакологического лечения, потенциальная роль разных поколений калиевых биндеров.

Ключевые слова: гиперкалиемия; хроническая болезнь почек; калиевые биндеры; обзор

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hyperkalemia and chronic kidney disease

Abstract. Chronic hyperkalemia is a major complication of chronic kidney disease (CKD) that occurs frequently, heralds poor prognosis, and necessitates careful management by the nephrologist. Current strategies aimed at prevention and treatment of hyperkalemia are still suboptimal, as evidenced by the relatively high prevalence of hyperkalemia in patients under stable nephrology care, and even in the ideal setting of randomized trials where best treatment and monitoring are mandatory. The aim of this review was to identify and discuss a range of

unresolved issues related to the management of chronic hyperkalemia in CKD. The following topics of clinical interest were addressed: diagnosis, relationship with main comorbidities of CKD, therapy with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, efficacy of current dietary and pharmacological treatment, and the potential role of the new generation of potassium binders.

Keywords: hyperkalemia; chronic kidney disease; potassium binders; review