

Медикаментозна гіпокаліємія: клінічна картина, діагностика й терапія

Гіпокаліємія, що визначається як рівень сироваткового калію нижчий за 3,5 ммоль/л, є одним із найчастіших електролітних порушень у клінічній практиці. Однією з основних причин її виникнення є побічна дія лікарських засобів. Пропонуємо до Вашої уваги огляд даних наукової літератури щодо поширення, клінічної картини та діагностики цього стану, а також основних аспектів лікування медикаментозної гіпокаліємії.

Поширеність гіпокаліємії

Калій необхідний для підтримання загального об'єму рідини, кислотно-лужного та електролітного балансу, забезпечення нервово-м'язової збудливості та провідності, нормального функціонування клітин тощо. Добова потреба людини в калії становить 2500 мг (ВООЗ, 2012; Baryshnikova et al., 2019). Недостатнє його надходження до організму асоційоване зі збільшеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, інших захворювань серцево-судинної (СС) системи, цукрового діабету (ЦД), інсульту тощо (Sun et al., 2020).

Поширеність гіпокаліємії у загальній популяції становить менш ніж 1 %, але серед госпіталізованих хворих, зокрема у тяжкому стані, вона досягає 47–76 % (Ahmed et al., 2007; Chernecky, Murphy-Ende, 2011). За даними С. Ben Salem et al. (2007), смертність серед осіб із гіпокаліємією приблизно у 10 разів вища, ніж серед пацієнтів без неї. До основних причин гіпокаліємії належать недостатнє споживання калію з їжею, підвищена втрата калію з сечею на тлі різних клінічних станів та через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), панкреатит, ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ЦД, гіперактивність симпатичної нервової системи, тиреотоксикоз, медикаментозна гіпокаліємія тощо.

За даними E. Ramirez et al. (2013), предиктором виникнення медикаментозної гіпокаліємії є одночасне використання більш як п'яти препаратів (поліпрагмазія), при цьому тригером її розвитку є гіпоальбуміємія. Тривале застосування певних ліків, зокрема у високих дозах, також асоційоване з підвищеним ризиком медикаментозної гіпокаліємії (Sung et al., 2012). Антибактеріальні засоби призводять до розвитку гіпокаліємії в 47,5 % випадків, онкопрепарати для хіміотерапії – в 11,6 %, глюкокортикостероїди (ГКС) – в 9,1 %, агоністи β_2 -адренорецепторів – в 7,5 %, діуретики – в 6,6 % (Singh Rehan, Hotha, 2019). Як свідчать E. Eliacik et al. (2015), найчастішою причиною виникнення гіпокаліємії внаслідок втрати калію через нирки у госпіталізованих пацієнтів (41,7 % усіх випадків) було застосування діуретиків.

Клінічна картина й діагностика гіпокаліємії

Виділяють три ступені тяжкості гіпокаліємії залежно від концентрації калію в сироватці крові (NHS, 2020): легкий (>3,0–3,5 ммоль/л), середній (2,5–3,0 ммоль/л) і тяжкий (<2,5 ммоль/л). Клінічні прояви медикаментозної гіпокаліємії відповідають таким при гіпокаліємії та включають депресію, парестезії, спазм м'язів нижніх кінцівок, судоми, гіпорекфлексію, м'язову слабкість, знижен-

ня скоротливої функції міокарда, порушення ритму, нудоту, блювання, парез кишечника, кишкову непрохідність, некроз м'язів, зниження секреції інсуліну й альдостерону, поліурію. За тяжкої гіпокаліємії мають місце пригнічення дихання, гіпотензія, виразні порушення ритму та провідності, зокрема фібриляція шлуночків (Гапонова та співавт., 2014).

Найточнішим методом діагностики гіпокаліємії є визначення рівня калію у плазмі крові. Діагноз гіпокаліємії встановлюють при зниженні сироваткової концентрації калію <3,5 ммоль/л (Chernecky, Murphy-Ende, 2011; Singh Rehan, Hotha, 2019). Також для діагностики гіпокаліємії використовують електрокардіографію (ЕКГ). Ознаками гіпокаліємії на ЕКГ є депресія сегмента ST, сплюснення або інверсія зубця T, поява U-хвилі, порушення ритму і провідності. При цьому спостерігається кореляція між ступенем тяжкості гіпокаліємії та величиною зубця T.

Диференційну діагностику гіпокаліємії слід проводити з такими станами (Аверін та співавт., 2020):

- патологічні стани, що супроводжуються надмірною продукцією альдостерону і ГКС (синдром Кушинга, первинний альдостеронізм, вроджена гіперплазія надниркових залоз тощо);
- вроджені патологічні стани, які характеризуються підвищеним виробленням реніну й альдостерону (синдроми Бартера, Гітельмана);
- патологія, при якій спостерігається підвищена реабсорбція натрію (синдром Лідла);
- захворювання/стани, що супроводжуються тривалим блюванням, хронічною діареєю, гіперсимпатикотонією та/або надмірною секрецією катехоламінів мозковою речовиною надниркових залоз (ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ЦД, тиреотоксикоз тощо).

При диференційній діагностиці медикаментозної гіпокаліємії найважливішу роль відіграє ретельний збір фармакологічного анамнезу відповідно до спеціальних алгоритмів (Sychev et al., 2020).

Терапія, асоційована з високим ризиком розвитку гіпокаліємії

Діуретики

Одним із основних класів препаратів, застосування яких асоційоване з ризиком розвитку гіпокаліємії, є діуретики. Вони можуть спричинити гіпокаліємію шляхом прямого впливу на іонні канали та за рахунок опосередкованих ефектів: розвитку нирково-канальцевого ацидозу, гіпомагніємії, порушення реабсорбції натрію, наприклад, внаслідок зниження концентрації іонів Na^+ у просвіті каналців (Ben Salem et al., 2009; Sung, Lin, 2012).

За даними крос-секційного аналізу S. Arampatzis et al. (2013) виявлено, що гіпокаліємія є поширенішою у пацієнтів на тлі терапії діуретиками, порівняно з тими, хто їх не приймає (17 vs 11 %). З-поміж петльових діуретиків хворі частіше отримували торасемід (48 %) і фуросемід (9 %), тіазидних – гідрохлортіазид (39 %) та бутізид (1 %), тіазидоподібних – хлорталідон (4 %) та індапамід (2 %), а також інгібітор карбангідрази ацетазоламід (1 %). Госпітальна смертність серед осіб із гіпокаліємією становила 4,5 %, а її наявність на момент госпіталізації асоціювалася з підвищенням ризику смерті, порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем калію.

Гіпокаліємія на тлі приймання діуретиків може призводити до підвищення ризику несприятливих СС-подій. У дослідженні ALLHAT (2002) був виявлений зв'язок між застосуванням хлорталідону з виникненням гіпокаліємії та зумовленим нею збільшенням захворюваності й смертності внаслідок СС-ускладнень через 3–7 років. У 12,9 % хворих із початково нормальним рівнем калію, які приймали хлорталідон, через один рік лікування розвинулася гіпокаліємія, при цьому смертність була вищою. В осіб із хлорталідон-індукованою гіпокаліємією, порівняно з пацієнтами, що мали нормальний рівень калію, імовірність летальних наслідків від СС-подій була більшою на 18 %, а через інші причини – на 23 % (ALLHAT Collaborative Research Group, 2002).

У дослідженні Syst-Eur (1997) пацієнти віком ≥ 60 років були рандомізовані у групи для приймання хлорталідону або плацебо. Через один рік лікування у 7,2 % хворих, які отримували хлорталідон, рівень сироваткового калію виявився нижчим ($< 3,5$ ммоль/л), ніж у групі плацебо (1 %). Загалом антигіпертензивна терапія хлорталідонем, порівняно із плацебо, сприяла зменшенню імовірності інсульту й інших СС-ускладнень на 36 % протягом п'яти років спостереження, проте пацієнти з гіпокаліємією при застосуванні хлорталідону мали такий самий ризик розвитку СС-подій, зокрема ішемічної хвороби серця та інсульту, як хворі групи плацебо. Іншими словами, наявність гіпокаліємії в осіб із артеріальною гіпертензією, індукована прийманням діуретиків, нівелює їхній ефект щодо зниження ризику СС-ускладнень та інсульту (Staessen et al., 1997).

Протипухлинні засоби

Гіпокаліємія є частим електролітним порушенням у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Її розвиток, зокрема, зумовлений використанням протипухлинної терапії. Так, за даними досліджень I фази, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримували протипухлинні препарати, частота розвитку гіпокаліємії становила 40 % (Ingles Garcés et al., 2018). При цьому в осіб з електролітними порушеннями виживання було гіршим.

Протипухлинні засоби здатні викликати електролітні порушення за різними механізмами. Цисплатин може спричинити пошкодження ниркових каналців і супутню гіпомагніємію, яка, своєю чергою, призводить до інактивації потенціалозалежних калієвих каналів у нирках. Частота цисплатин-індукованої гіпокаліємії становить 27 % (Berardi et al., 2019). У більшості випадків пошкодження нирок має незворотний характер, тому пацієнтові може знадобитися тривала замісна терапія електролітами, інколи впродовж життя (Sung, Lin, 2012).

Цетуксимаб та інші препарати, що інгібують людський рецептор епідермального фактора росту (HER), зумовлюють виникнен-

ня гіпокаліємії за рахунок гіпомагніємії. Моноклональні антитіла анти-HER2 та анти-HER3 лумретузумаб і пертузумаб у комбінації з паклітакселом у пацієнток, що страждають на рак молочної залози, викликають гіпокаліємію середнього ступеня тяжкості в 40 % випадків. Бевацизумаб призводить до розвитку гіпокаліємії внаслідок пошкодження проксимальних каналців нефрона. Гіпокаліємія, генез якої на даний час невідомий, описана також на тлі приймання тремелімумабу, блінатумомабу, ерибуліну, вола-сертибу (Verzicco et al., 2020).

Метотрексат може спричинити тяжку гіпокаліємію, що супроводжується транзиторним тетрапарезом. На тлі лікування азаци-тидином описаний розвиток виразного дефіциту електролітів, який зберігається протягом декількох тижнів після відміни препарату й потребує парентеральної замісної ниркової терапії впродовж тривалого часу (Abdelall et al., 2017).

Антибактеріальні препарати

Гіпокаліємія, спричинена застосуванням антибактеріальних засобів, є рідкісним, але відомим ускладненням терапії диклоксациліном, ампіциліном, амфотерицином В, аміноглікозидами, пеніцилінами тощо. Найхарактерніша вона для пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок (Singh Rehan, Hotha, 2019).

За даними аналізу 53 спонтанних повідомлень про гіпокаліємію, асоційовану із прийманням препаратів, причиною її розвитку в 47,5 % випадків були антибактеріальні засоби, найчастіше цефтріаксон – 24,5 % та азитроміцин – 10,5 %. Найтяжчу гіпокаліємію (1,5–2 ммоль/л) відзначали на тлі приймання амфотерицину В і цефтріаксону (Singh Rehan, Hotha, 2019).

Аміноглікозиди призводять до розвитку Бартер-подібного синдрому, що супроводжується гіпокаліємічним метаболічним алкалозом, гіпокальціємією, гіпомагніємією, пошкодженням проксимальних каналців нефрона. Такий стан може зберігатися впродовж декількох тижнів і навіть місяців після відміни препарату. На тлі використання пеніцилінів посилюється виведення калію з сечею. Тетрацикліни інколи призводять до ураження нирок, яке формує синдром Фанконі; при тривалому застосуванні препаратів він може мати незворотний характер (Sung, Lin, 2012). Амфотерицин В також буває пов'язаний із розвитком гіпокаліємії та дистального ниркового каналцевого ацидозу. Ці ефекти зазвичай є дозозалежними і трапляються до настання ниркової недостатності (Ben Salem, 2009).

Препарати для терапії хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми

Частота розвитку гіпокаліємії, асоційованої з прийманням агоністів β_2 -адренорецепторів (як-то сальбутамол, сальметерол, формотерол, орципреналін тощо), становить близько 7,5 % усіх небажаних реакцій (Singh Rehan, Hotha, 2019). Тяжкість гіпокаліємії зростає при поєднаному застосуванні агоністів β_2 -адренорецепторів із ГКС, метилксантинами і діуретиками.

У проспективному госпітальному крос-секційному дослідженні Н. А. Mohammad et al. (2014) вивчали електролітні порушення у пацієнтів із бронхіальною астмою стабільного перебігу (I група) та осіб із її загостреннями (II група). В обох групах гіпокаліємія

частіше виявлялася у хворих, які отримували комбіновану терапію, порівняно з лікованими тільки β -агоністом. У I групі 19 % всіх осіб із гіпокаліємією застосовували комбіновану терапію β -агоністом і ГКС, 9,5 % – β -агоністом та теофіліном. У II групі в 14,8 % випадків гіпокаліємію було виявлено на тлі спільного використання β -агоніста і ГКС, в 11,1% – β -агоніста і теофіліну.

ГКС викликають гіпокаліємію шляхом різних патофізіологічних механізмів. Так, ці препарати можуть активувати Na^+/K^+ -АТФазу в скелетних м'язях, призводити до посилення секреції інсуліну, а також демонструють мінералокортикоїдну активність (Büyüksat et al., 2011). Метилксантини, як і ГКС, активують Na^+/K^+ -АТФазу та зумовлюють переміщення екстрацелюлярного калію всередину клітин, спричиняючи гіпокаліємію. У дослідженні M. Shannon et al. (1997) гіпокаліємію було виявлено у 60 % пацієнтів із гострою або хронічною інтоксикацією теофіліном. Із них гіпокаліємія на тлі гострої інтоксикації спостерігалася у 85 % хворих, на тлі хронічної – лише у 32 %, що можна пояснити звиканням і десенсибілізацією рецепторів.

Лікування медикаментозної гіпокаліємії

При рівні калію у плазмі крові 2,5–3,9 ммоль/л необхідно застосовувати препарати калію в пероральній формі, при цьому пацієнт може лікуватися амбулаторно. У разі концентрації сироваткового калію <2,5 ммоль/л потрібно призначити інфузійну терапію в умовах стаціонару з наступним переходом на пероральне приймання ліків (Аверін та співавт., 2020). За інших стабільних клінічних ситуацій пероральний шлях корекції електролітних порушень кращий, ніж парентеральний, оскільки дозволяє зменшити ймовірність гіперкаліємії (Weir, Esraillat, 2015). Парентеральне введення слід використовувати дуже обережно у разі виразного дефіциту калію та асоційованого з ним високого ризику розвитку серйозних ускладнень (як-от рабдоміоліз, тяжкі аритмії тощо) або за відсутності можливості перорального приймання.

На сьогодні доступно кілька препаратів калію, серед яких – калію і магнію аспарагінат. На фармацевтичному ринку України наявний потужний препарат на основі цих речовин – Панангін Форте у пероральній формі (ВАТ «Гедеон Ріхтер»). Цей лікарський

засіб є ефективним і раціональним препаратом для корекції медикаментозного дефіциту електролітів, зокрема гіпокаліємії, оскільки органічні солі калію і магнію характеризуються більшою біодоступністю і меншою токсичністю, порівняно з неорганічними – хлоридами, сульфатами тощо. Завдяки оптимальному макроелементному складу в формі аспарагінату, Панангін Форте стимулює надходження іонів калію і магнію всередину клітини, значно підвищуючи ферментативну активність Na^+/K^+ -АТФази і синтез АТФ, як порівняно з плацебо, так і з неорганічними солями $\text{K}^+/\text{Mg}^{2+}$ (Cl^- , SO_4^{2-}) (Peng et al., 2005).

Зокрема, Панангін Форте сприяє відновленню структур і органів серцево-судинної системи та поліпшенню процесів біотрансформації в міокарді. Препарат призначають при атеросклерозі, а також як основний компонент реабілітаційних заходів після перенесеного інфаркту міокарда. Крім того, Панангін Форте допомагає при порушенні частоти/ритмічності серцевих скорочень, безсонні, дратівливості, підвищеній нервозності тощо. Варто зазначити, що ефективність цього лікарського засобу є високою в межах комплексного підходу до терапії серцево-судинних патологій.

Панангін Форте рекомендують приймати після їди, запиваючи достатньою кількістю води. Для пацієнтів, старших 18 років, початкова добова доза становить три таблетки, поділені на три приймання.

Слід зауважити, що через один місяць після початку застосування препаратів калію для оцінки ефективності терапії та контролю функції нирок необхідне проведення біохімічного аналізу крові з обов'язковим визначенням вмісту креатиніну й калію. При досягненні цільового рівня повторний аналіз доцільно проводити через 3–6 місяців. Якщо концентрація калію у крові становить понад 4 ммоль/л, наступний контроль цього показника рекомендують виконувати один раз на рік. У разі, якщо цільових показників досягти не вдалося, пацієнт має продовжити приймати препарати калію перорально строком до шести місяців, а також у нього варто провести корекцію супутніх факторів ризику розвитку гіпокаліємії (Аверін та співавт., 2020).

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»