

Случай гипокалиемического паралича на фоне приема терапевтических доз препарата, содержащего корень солодки

А.Ф. Василенко, М.И. Карпова, А.Н. Сергейцев, Р.Ю. Заляутдинова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Мария Ильинична Карпова kmi_2008@mail.ru

Одной из редких причин развития гипокалиемии является прием препаратов корня солодки голой, или лакрицы (лат. *Glycyrrhiza glabra*). Главный активный компонент солодки — глицирризиновая кислота, обладающая минералокортикоидоподобными эффектами. Гипокалиемия, вызванная длительным приемом препаратов глицирризиновой кислоты, обусловлена развитием синдрома псевдогиперальдостеронизма, включающего артериальную гипертензию, метаболический алкалоз, мышечную слабость. В данной публикации представляется клинический случай развития тяжелой гипокалиемии вследствие приема препарата Фосфоглив, применяемого для терапии заболеваний печени и содержащего тринатриевую соль глицирризиновой кислоты в качестве одного из действующих веществ. Особенностью случая оказалось развитие осложнения при использовании терапевтической дозы препарата.

Ключевые слова: гипокалиемия, корень солодки, глицирризиновая кислота, мышечная слабость, псевдогиперальдостеронизм

Для цитирования: Василенко А.Ф., Карпова М.И., Сергейцев А.Н., Заляутдинова Р.Ю. Случай гипокалиемического паралича на фоне приема терапевтических доз препарата, содержащего корень солодки. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(4):57–60.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-57-60

Case of hypokalemic paralysis due to use of drug containing therapeutic doses liquorice root

A.F. Vasilenko, M.I. Karpova, A.N. Sergeitsev, R.Iu. Zaliautdinova

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

The administration of licorice root or licorice preparations (lat. — *Glycyrrhiza glabra*) is one of the rare causes of hypokalemia. The main active component of licorice is glycyrrhizic acid has mineralocorticoid-like effects. Hypokalemia caused by long-term use of glycyrrhizic acid drugs leads to the development of pseudohyperaldosteronism syndrome including arterial hypertension, metabolic alkalosis and muscle weakness. In this publication we present the clinical case of severe hypokalemia due to use of the drug “Phosphogliv”, containing the trisodium salt of glycyrrhizic acid as one of the active substances. The specific feature of the case given is that the complication was caused using the therapeutic dosage of the drug.

Key words: hypokalemia, licorice root, glycyrrhizic acid, muscle weakness, pseudo hyperaldosteronism

For citation: Vasilenko A.F., Karpova M.I., Sergeitsev A.N., Zaliautdinova R.Iu. Case of hypokalemic paralysis due to use of drug containing therapeutic doses liquorice root. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):57–60.

Введение

Гипокалиемия в зависимости от степени тяжести может характеризоваться различной клинической симптоматикой — от мышечной утомляемости до развития рабдомиолиза. Описано множество причин развития дефицита калия. Особое место среди них занимает прием лекарственных препаратов — диуретиков и слабительных средств, реже дезоксикортикостерона ацетата или природных полусинтетических нефторированных глюкокортикоидов [1]. Еще реже, несмотря на достаточное широкое применение, встречается упоминание о развитии гипокалиемии при использовании препаратов, содержа-

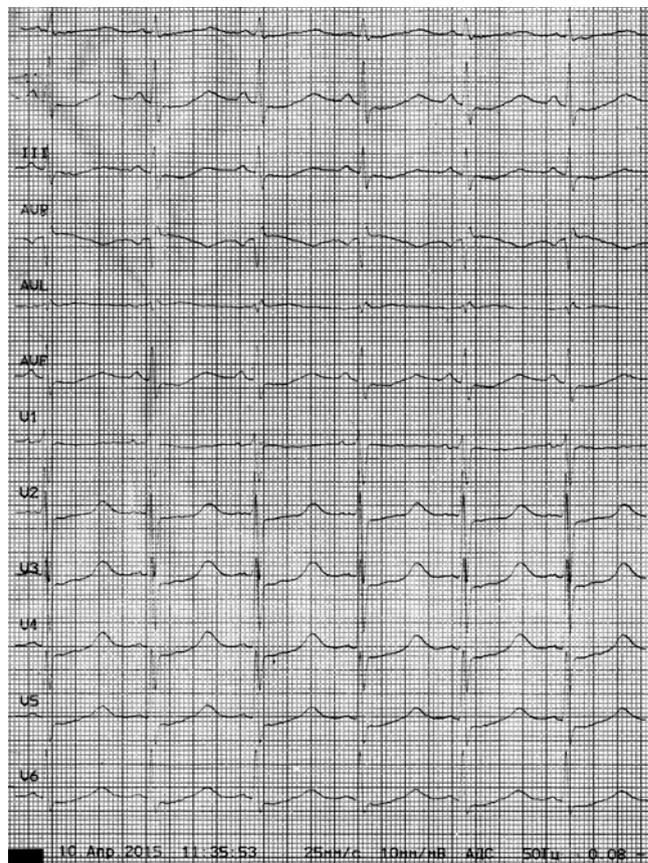
щих корень солодки, которые, как и предыдущая группа, обладают слабым минералокортикоидным эффектом. Главным активным компонентом солодки является глицирризиновая кислота (ГК). В данной публикации описан необычный случай гипокалиемии, вызванный приемом препарата, содержащего корень солодки, связанный не с хронической интоксикацией, а развившийся на фоне приема терапевтических доз лекарственного средства. Цель работы — обратить внимание специалистов на возможности возникновения минералокортикоидоподобных реакций даже вследствие приема небольших доз препаратов, содержащих ГК.

Пациентка С., 68 лет, пенсионерка. Известно, что в 1980 г. при лабораторном обследовании сыворотки крови был выявлен поверхностный антиген вируса гепатита В (Hepatitis B surface antigen, HBsAg). У инфекциониста не наблюдалась, дополнительное обследование для уточнения формы вирусного гепатита В не проводилось. В апреле 2015 г. обратилась в приемное отделение городской больницы по месту жительства с жалобами на слабость в ногах, нарушение ходьбы, которые развились в течение 5–7 дней. При осмотре в неврологическом статусе было выявлено снижение мышечной силы в ногах до 3–4 баллов. Спустя 3 дня состояние стало ухудшаться: выросла слабость в ногах и руках, присоединились бульбарный синдром и парестезии в дистальных отделах конечностей. С подозрением на синдром Гийена – Барре для патогенетической терапии через 10 дней от дебюта неврологических симптомов была переведена в неврологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ЮУГМУ).

Состояние пациентки расценено как тяжелое, была госпитализирована в палату интенсивной терапии. При поступлении предъявляла жалобы на слабость в ногах и руках, затруднение речи. Объективно: артериальное давление – 140 и 80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 52 уд/мин. Дыхательных нарушений не отмечено, сатурация кислорода – 98 %. Глазодвигательных нарушений и слабости мимических мышц не отмечали. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен, язык по средней линии. Выраженная дизартрия, вялый тетрапарез: в ногах – 1 балл, в левой руке – 2, в правой – 3 балла. Сухожильные рефлексы с рук сохранены, с ног – не вызывались. Чувствительных нарушений не определялось.

При лабораторном обследовании обнаружена выраженная гипокалиемия: уровень калия в сыворотке крови – 1,16 ммоль/л. Общий анализ крови соответствовал норме, при биохимическом исследовании установлено повышение уровня аминотрансфераз: аланинаминотрансфераза – 159 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 279 Ед/л. Уровень креатинфосфокиназы крови находился в пределах нормы – 110 Ед/л. На электрокардиограмме выявлено удлинение интервала QT до 640 мс, депрессия ST на 1,0–2,0 мм в отведениях II, III, AVF, V 2–6, расщепление зубца T (см. рисунок).

В связи с необходимостью длительной инфузионной терапии, введения концентрированных растворов электролитов, а также значительным объемом проводимой инфузионной терапии большой установлен центральный венозный катетер (правая подключичная вена). Дефицит калия, рассчитанный по формуле: дефицит (ммоль/л) = 65 (масса тела больного) × 0,2 × (5,0–1,16), – был равен 49,92 ммоль/л. Так как общая суточная потребность организма в калии составляет 3 ммоль/кг/сут, пациентке требовалось 244,92 ммоль калия в сутки. Начато внутривенное микроструйное введение 4 % раствора калия хлорида с начальной скоростью 10 ммоль/ч. Для



Электрокардиограмма (скорость записи – 25 мм/с): синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 67 уд/мин. Удлинение интервала QT до 640 мс, депрессия ST на 1,0–2,0 мм в отведениях II, III, AVF, V 2–6, расщепление зубца T

Fig. 1. Electrocardiogram (recording speed – 25 mm/s): sinus rhythm, heart rate – 67 beats per minute. Lengthening the QT interval up to 640 ms, ST depression by 1.0–2.0 mm in leads II, III, AVF, V 2–6, tooth splitting T

коррекции предполагаемого внутриклеточного дефицита калия вводилась поляризирующая смесь (10 % глюкоза, 400 мл + 4 % раствор калия хлорида, 40 мл + инсулин из расчета 1 ЕД на 5 г безводной глюкозы). Общий объем вводимого калия не превышал рекомендуемые нормативы, а именно 20 ммоль/ч.

Через 20 ч проводимой терапии (суммарная доза калия составила 240 ммоль) пациентка стала лучше говорить, выросла сила в конечностях до 3 баллов, что указывало на возможность гипокалиемической природы паралича. Учитывая наличие гипокалиемии и предполагаемый изначально альдостеронизм, к лечению добавили спиронолактон (100 мг) внутрь в утренние часы. В следующие 2–4 сут суточная доза калия увеличена до 320 ммоль/сут за счет глюкозо-электролитной смеси. При этом уровень калия сыворотки находился в интервале 3,1–3,5 ммоль/л и имел тенденцию к снижению при уменьшении объема инфузии калия хлорида. По кардиомонитору регистрировались эпизоды брадикардии до 50–55 уд/мин. Артериальное давление не повышалось.

С целью поиска причины гипокалиемии выполнена магнитно-резонансная томография брюшной полости:

образования надпочечников не выявлено. Уровень кортизола составил 532 нг/мл (при норме 140–600 нг/мл), концентрация альдостерона несколько снижена — 8,7 пг/мл (при норме 13–145 пг/мл). Потери калия через кишечник и почки, в том числе из-за приема диуретиков, были исключены, это подтверждалось нормальным уровнем экскреции калия с мочой.

Дальнейший поиск возможных причин гипокалиемии заставил обратить внимание на медикаментозное лечение хронического гепатита, назначенное терапевтом поликлиники, которое пациентка начала принимать за месяц до дебюта мышечной слабости. Она получала препарат Фосфоглив форте перорально по 1 капсуле 3 раза в день (195 мг тринатриевой соли ГК в сутки) и во время госпитализации — 2,5 г внутривенно струйно 2 раза в день в течение 10 дней (400 мг тринатриевой соли ГК в сутки).

С учетом этого было решено, что наиболее вероятно, имевшееся у больной состояние и трудности коррекции сывороточного калия были обусловлены неблагоприятным побочным действием ГК, входящей в состав препарата Фосфоглив. Подано сообщение о нежелательном явлении в Росздравнадзор. После его отмены и на фоне продолжения инфузий раствора калия состояние больной стало быстро улучшаться: увеличилась мышечная сила, регрессировали речевые нарушения, нормализовался уровень калия — 4,1–5,0 ммоль/л. Через месяц после поступления в неврологическом статусе существенной патологии не определялось. Уровень артериального давления был в пределах нормы, отклонений на электрокардиограмме не выявлялось.

Обсуждение

Развитие мышечной слабости вследствие гипокалиемии, вызванной препаратами солодки, — достаточно редкое явление в клинической практике. Тем не менее в последнее время появились единичные публикации с описанием побочных реакций на фоне интоксикации препаратами корня солодки [2–4, 7, 8]. Известно, что активный ингредиент солодки — ГК — обладает слабым минералокортикоидоподобным действием. Она ингибирует 11-гидроксистероиддегидрогеназу в почках, которая участвует в превращении кортизола в кортизон. Это способствует избыточному связыванию почечных минералокортикоидных рецепторов с кортизолом, что и вызывает мнимую избыточную выработку минералокортикоидов [2–4]. Истинный вторичный гиперальдостеронизм возникает при активации ренин-ангиотензиновой системы, которая приводит к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и усилению секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек [2].

Следует подчеркнуть, что своевременное выявление причины подобных состояний является чрезвычайно важной задачей, так как гипокалиемия может сопровождаться жизнеугрожающими клиническими проявлениями — фибрилляцией желудочков, миоплеги-

ей и остановкой дыхания [2, 4]. Как правило, возникновение и тяжесть симптомов зависят от дозы и продолжительности приема солодки, а также индивидуальной восприимчивости [4]. Известно, что 2–3-недельное потребление очень высоких доз ГК (свыше 1,5 г/сут) либо длительное, многомесячное применение предельно допустимых доз ГК (700–800 мг/сут) приводило к развитию минералокортикоидоподобных эффектов [5]. По мнению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, рекомендуемые безопасные дозы потребления экстракта солодки находятся в диапазоне 1,6–215 мг/сут [6].

Однако вопрос о том, какой диапазон суточных доз ГК может считаться безопасным, остается открытым. В метаанализе, включающем 18 исследований ($n = 337$), в которых среднесуточная доза ГК составила 377,9 мг, при приеме около 4 нед показано значительное снижение калия — на 0,33 ммоль/л, а альдостерона — на 173,24 пмоль/л [4].

Японские исследователи составили клинический профиль пациентов с глицирризин-индуцированным псевдоальдостеронизмом из 37 недавно описанных случаев. Было установлено, что возраст ≥ 60 лет может быть фактором риска [7]. При этом замечено, что ГК-содержащие препараты особенно часто вызывают осложнения у пожилых женщин [7], это подтверждается и нашим клиническим примером. Необходимо также принимать во внимание имеющиеся данные о прямой зависимости фармакокинетики и общего клиренса глицирризина от функции печени у пациентов с гепатитом и циррозом [8].

Стоит особенно отметить, что развитие нежелательных действий ГК, согласно ранее описанным клиническим случаям, всегда было результатом передозировки препарата или чрезмерно длительного его применения. Особенность нашего наблюдения состоит в том, что пациентка принимала правильно назначенный препарат Фосфоглив в адекватных терапевтических дозах, что тем не менее не уберегло ее от возникновения тяжелого нежелательного явления. У нашей пациентки достаточно быстро прогрессировала мышечная слабость на фоне низких показателей калия. Так как внешних причин потери калия не было обнаружено, можно предположить, что гипокалиемия связана с повышенной минералокортикоидной активностью. После исключения опухоли надпочечников и получения низкого лабораторного показателя альдостерона стало понятно, что состояние, вероятнее всего, вызвано приемом препарата, содержащего экстракт корня солодки и обладающего минералокортикоидоподобным действием. Можно отметить, что в нашем наблюдении клинические проявления гипокалиемии несколько отличались от классического симптомокомплекса, описанного для данного состояния: не было существенного повышения артериального давления,

дыхательных нарушений, увеличения уровня креатин-фосфокиназы крови. Возможно, это было связано с небольшой продолжительностью приема препарата корня солодки и отсутствием его передозировки.

Заключение

Таким образом, особенность данного клинического случая состоит в том, что гипокалиемия и выраженная мышечная слабость, вероятнее всего, были вызваны приемом терапевтических доз препарата корня солод-

ки. Следовательно, назначая ГК-содержащие лекарственные средства (в инструкциях могут быть упомянуты глицирризин, глицирризиновая кислота, солодка, корень солодки, экстракт корня солодки), в особенности пожилым женщинам с заболеваниями печени, необходимо учитывать возможность развития таких побочных реакций. Использование терапевтических доз препаратов, содержащих ГК, следует включать в круг дифференциальной диагностики причин гипокалиемического паралича [2, 9].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кейзер Н.П., Жарский С.Л., Богатков С.Д. и др. Случай гипокалиемии и рабдомиолиза при хроническом отравлении солодкой. Дальневосточный медицинский журнал 2015;5:78–81. [Keizer N.P., Zharskiy S.L., Bogatkov S.D. et al. The case of hypokalemia and rhabdomyolysis in chronic licorice ingestion. *Dal'nevostoyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2015;5:78–81. (In Russ.)].
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008;2(1):47–50. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. Acute hypokalemic paralysis due to an overdose of a drug containing licorice root. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2008;2(1):47–50. (In Russ.)].
3. Meltem A.C., Figen C., Nalan M.A. et al. A hypokalemic muscular weakness after licorice ingestion: a case report. *Cases J* 2009;2:8053. DOI: 10.1186/1757-1626-0002-0000008053. PMID: 20181204.
4. Peninkilampi R., Eslick E.M., Eslick G.D. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017;31(11):1–9. DOI: 10.1038/jhh.2017.45. PMID: 28660884.
5. Чернявский В.В., Сизенко А.К., Гвоздецкая Л.С. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению. *Гастроэнтерология* 2014;1(51):111–6. [Cherniavskii V.V., Sizenko A.K., Gvozdetkaia L.S. Inflammation in chronic liver diseases and possible approaches to treatment. *Gastroenterology = Gastroenterologia* 2014;1(51):111–6. (In Russ.)].
6. Food, U.S. GRAS status of licorice (Glycyrrhiza), ammoniated glycyrrhizin and monoammonium glycyrrhizinate. *Federal Register* 1985:5099.
7. Kirusu S., Inoue I., Kawagoe T. et al. Clinical profile of patients with symptomatic glycyrrhizin-induced hypokalemia. *Letters to the editor* 2008;56:1579–80. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01781.x. PMID: 18808610.
8. Nazari S., Rameshrad M., Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): a review toxic effect. *Phytother Res* 2017;31:1635–50. DOI: 10.1002/ptr.5893. PMID: 28833680.
9. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза. *Нервно-мышечные болезни* 2011;1:5–13. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Examination of the patient, differential diagnosis and the most frequent causes of acute flaccid quadriplegia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2011;1:5–13. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Ф. Василенко: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста;
 М.И. Карпова, А.Н. Сергейцев, Р.Ю. Залаяудинова: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.F. Vasilenko: data acquisition, analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, critical review of important intellectual content, final approval of the text;
 M.I. Karpova, A.N. Sergeitsev, R.Yu. Zaliautdinova: data acquisition, analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, critical review of important intellectual content.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Ф. Василенко/A.F. Vasilenko: <https://0000-0001-5799-7233>
 М.И. Карпова/M.I. Karpova: <https://0000-0001-5848-7235>
 А.Н. Сергейцев/A.N. Sergeitsev: <https://0000-0002-2155-5799>
 Р.Ю. Залаяудинова/R. Yu. Zaliautdinova: <https://0000-0002-7009-735X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient signed an informed consent to publish her data.

Статья поступила: 24.06.2019. **Принята к публикации:** 31.10.2019.

Article received: 24.06.2019. **Accepted for publication:** 31.10.2019.