

РИСК ОТ ХИПЕРКАЛИЕМИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ

Надежда Хвърчанова¹, Мариета Георгиева¹, Бранимир Каназирев²

¹Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия,
Факултет по фармация, Медицински университет - Варна

²Катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна

RISK OF HYPERKALEMIA IN HEART FAILURE PATIENTS AND NEW TREATMENT APPROACHES

Nadezhda Hvarchanova¹, Marieta Georgieva¹, Branimir Kanazirev²

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

²Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

Въведение: Хиперкалиемията е сериозно медицинско състояние, което може да доведе до мускулна слабост, парализа и аритмии. Хиперкалиемията се среща особено често при пациентите със сърдечна недостатъчност (СН) поради наличие на коморбидности, като хронично бъбречно заболяване, а и поради препоръчаните в европейските насоки медикаменти за повлияване на СН – инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин рецепторните блокери и минералкортикоид рецепторните антагонисти.

Материали и методи: Това е ретроспективно проучване. Анализирани са рисковите фактори, водещи до хиперкалиемия при 535 пациенти, хоспитализирани с диагноза хронична обострена сърдечна недостатъчност в клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна за периода от януари 2010 до декември 2014 година.

Резултати: Значителна част от пациентите са имали хронично бъбречно заболяване като коморбидност (56.3%), но въпреки това терапията им налага прилагане на медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия – ACEi/АРБ (70.8%), МРА (34.2%) и комбинация от тях (24.6%). Има и малък дял от пациентите, които са с установена хиперкалиемия (2.2%), но терапията им също включва ACEi/АРБ (91.7%) и МРА (8.3%), въпреки риска от задълбочаване на състоянието.

Заклучение: Две калий-свързващи средства – patiromer и sodium zirconium cyclosilicate са вклю-

Introduction: Hyperkalemia is a serious medical condition that can cause muscle weakness, paralysis and cardiac arrhythmias. In heart failure (HF), hyperkalemia is a frequent problem because of several factors, such as chronic kidney disease (CKD), and because of medications used to treat HF – angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)/Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and mineralocorticoid receptor inhibitors (MRIs) that increase the serum potassium level, leading to a risk of hyperkalemia.

Materials and Methods: This is a retrospective study. The risk factors, leading to hyperkalemia among 535 patients, hospitalized for HF at the St. Marina University Hospital in Varna in the period January 2010 - December 2014 were analyzed.

Results: Significant part of the patients with HF have CKD as a comorbidity (56.3%), but they are treated with ACEi/ARBs (70.8%) and MRIs (34.2%), taking medications that increase the serum potassium level, leading to a risk of hyperkalemia. There are also a few patients per year (2.2%) who have hyperkalemia as a comorbidity, but they also must be treated with the same medications – ACEi/ARBs (91.7%) and MRIs (8.3%).

Conclusion: Two new potassium binders – patiromer and sodium zirconium cyclosilicate, are included in the current guidelines (2016) as medications under consideration for regulatory approval. They are new therapeutic options for managing hyperkalemia in patients with HF and a risk of hyperkalemia. The current study reveals the importance of minimizing this

чени в актуалните европейски насоки от 2016 година. Те са нови терапевтични опции за овладяване на хиперкалиемията при пациентите със СН, при които рискът е висок. Настоящото проучване разкрива важноста да се ограничи този страничен ефект, за да могат пациентите да получават тяхното оптимално фармакологично лечение.

Ключови думи: хиперкалиемия, сърдечна недостатъчност, РААС инхибитори, хронично бъбречно заболяване

adverse effect in order to provide optimal pharmacological treatment for patients with HF.

Keywords: hyperkalemia, heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, chronic kidney disease

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е сърдечно-съдова патология, характеризира се с висока заболеваемост и смъртност, с нарастващ брой на хоспитализациите и нарастващи финансови разходи. Фармакотерапията на СН е комплексна и търпи постоянна динамика, а добрите резултати са вследствие на подходящата фармакотерапия.

Основни задачи и цели на фармакологичното лечение на хроничната сърдечна недостатъчност са удължаване на преживяемостта и понижаване на леталитета, намаляване на хоспитализациите и подобряване на клиничния статус на пациентите, функционалния капацитет и качеството им на живот (13).

Налице са много коморбидности при пациентите със СН, сред които е и хроничното бъбречно заболяване. Основните групи лекарства, прилагани при пациентите със СН, като АСЕ-инхибиторите (АСЕи), ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) и минералкортикоид рецепторните антагонисти (МРА), се асоциират с повишен риск от хиперкалиемия - особено когато се приема комбинация от тях, като този риск се повишава при наличие на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) (3).

ХИПЕРКАЛИЕМИЯ

Хиперкалиемията е свързана с последствия, поразяващи сърцето, затова тя е лимитиращ фактор за употребата на препо-

ръчаната терапия. Хиперкалиемията може да бъде лека (5.5-6.5 mmol/L), умерена (6.5-7.5 mmol/L) и тежка (>7.5 mmol/L). Лека хиперкалиемия протича безсимптомно, може да бъде съпроводена от тахикардия, гадене, болки в мускулите и парестезии. Умерената и най-вече тежката хиперкалиемия може да доведе до потенциално фатални ритъмни нарушения. Наблюдават се ЕКГ промени, като неспецифични аномалии на реполяризация, „върхови“ Т-вълни и разширяване на QRS, както и депресия на ST – сегмента (5,7).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Включени са 535 пациенти, мъже и жени на възраст над 18 години, хоспитализирани в Клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Света Марина“ за периода от януари 2010 до декември 2014 година с диагноза хронична обострена сърдечна недостатъчност NYHA клас III-IV. Пациентите са подбрани на случаен принцип от всички месеци и години на преминалите през стационар над 4000 пациенти за този период. Данните за съпътстващите заболявания и приложените лекарства при изписване на пациентите са получени от медицинската документация. Проучени са прилаганите медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия – АСЕи, АРБ и МРА и наличието на хронично бъбречно заболяване, според изчисления eGFR (estimated glomerular filtration rate – изчислена скорост на гломерулна филтрация). Използва-

на е формула за изчисляване на скоростта на гломерулната филтрация - калкулатор от сайта на National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases по формулата: $GFR (mL/min/1.73 m^2)$ (при възраст 18 години и повече) = $186 \times (Scr/88.4) - 1.154 \times (\text{възраст}) - 0.203 \times (0.742 \text{ за жени}) \times (1.21 \text{ за негроидна раса})$.

РЕЗУЛТАТИ

Установява се, че повече от половината пациенти със СН в настоящото проучване са със съпътстващо хронично бъбречно заболяване (Табл. 1). От тях 12.3% са със значително влошена бъбречна функция и $eGFR < 30 mL/min/m^2$.

Табл. 1. Хронично бъбречно заболяване и хронична бъбречна недостатъчност при проучените пациенти със СН

Параметри	Всички
Пациенти	535
Хронично бъбречно заболяване, $eGFR < 60 mL/min/m^2$	301 (56.3%)
Хронична бъбречна недостатъчност, $eGFR < 30 mL/min/m^2$	66 (12.3%)

Терапията на проучените пациенти със СН и коморбидно ХБЗ налага включване на медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия - 70.8% от тях приемат АСЕи/АРБ, а 34.2% - МРА, като при 24.6% от тях двете групи лекарства са в комбинация, което повишава още повече риска от хиперкалиемия (Табл. 2).

Табл. 2. Пациенти с ХБЗ, приемали медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия

Години	Общо пациенти	ХБЗ ($eGFR < 60 mL/min/m^2$)	АСЕи/АРБ	МРА	АСЕи/АРБ + МРА
2010	100	48	36	13	8
2011	118	69	52	21	17
2012	113	62	44	24	14
2013	103	67	46	23	18
2014	101	55	35	22	17
Общо	535	301 (56.3% от всички)	213 (70.8% от тези с ХБЗ)	103 (34.2% от тези с ХБЗ)	74 (24.6% от тези с ХБЗ)

Има малък дял от пациентите, които са със СН, ХБЗ и установена хиперкалиемия (серумен калий над $5.5 mmol/L$) – 2.2% от всички пациенти, но 91.7% от тях приемат АСЕи/АРБ, а 8.3% - МРА.

Табл. 3. Пациенти със СН, ХБЗ и хиперкалиемия, приемали медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия

ХБЗ + хиперкалиемия ($K > 5.5 mmol/L$)	Приемали АСЕи/АРБ	Приемали МРА
5	5	0
3	3	1
3	3	0
1	0	0
0	0	0
12 (2.2% от всички)	11 (91.7%)	1 (8.3%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБЗ е често срещано състояние при пациентите с ХСН. ХБЗ и ХСН споделят много общи рискови фактори – възраст, хипертония, диабет и коронарна артериална болест (15,18). Повече от половината пациенти с ХСН имат умерено до тежко ХБЗ. ХСН и ХБЗ са свързани помежду си - има данни, че ХБЗ е сериозен рисков фактор за тежко увреждане на сърцето, а също така и че ХСН е рисков фактор за прогресивно ХБЗ (1,9,19). Неконтролираната ХСН често се асоциира с бърз спад в реналната функция и адекватният контрол на ХСН може да го предотврати. И обратното е вярно – ле-

чението на ХБЗ може да предотврати ХСН. Наличието на ХБЗ се асоциира с повишена заболеваемост и смъртност, а също така и с редуцирано прилагане на препоръчаната терапия за ХСН, която доказано подобрява заболеваемостта и смъртността (16). Хиперкалиемията е проблем при пациентите с ХСН поради често съпътстващото ХБЗ и лекарствата, прилагани за подобряване на прогнозата (12,14). РААСи, като АСЕи, АРБ и МРА, се асоциират с повишен риск от хиперкалиемия, особено когато се приема комбинация от тях, като този риск се повишава при наличие на ХБЗ (3). Много клинични проучвания изключват пациентите с напреднало ХБЗ и тези с голям риск от хиперкалиемия, като така оставят празнина в насоките за лекарствена терапия при тези рискови пациенти (13).

Две калий-свързващи средства - patiromer и sodium zirconium cyclosilicate са включени в актуалните европейски насоки за лечение на СН от 2016 година (13). Тези лекарства са в процес на разглеждане с цел регулаторно одобрение и представляват нови терапевтични опции за овладяване на хиперкалиемията при пациентите със СН, при които рискът е висок. Patiromer и sodium zirconium cyclosilicate свързват калия в дебелото черво и така повишават неговата екскреция, като са доказали своята по-добра ефективност и по-добър профил на безопасност в сравнение със смолите, използвани с тази цел. Чрез тези нови лекарства се избягва необходимостта пациентите със СН да променят основното си медикаментозно лечение, включващо (АСЕи, АРБ и МРА). Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) одобрява patiromer на 21-ви октомври 2015 година, а Европейската агенция по лекарствата (EMA) на 19-ти май 2017 година. Patiromer е орална суспензия, чието действие се състои в захващане на калия в дебелото черво и елиминирането му в кръвта. Ефектът му е потвърден в три големи проучвания – Pearl HF (11), OPAL-HK (10) и AMETHYST-DN (2).

Sodium zirconium cyclosilicate е одобрен от FDA на 18-ти май 2018, а от ЕМА на 5-ти април 2018 година. Packham и колектив доказват ползите му в двойно-сляпо, мултицентрово проучване (на sodium zirconium cyclosilicate спрямо плацебо в 3 различни дози) (8).

Очаква се въвеждането на тези медикаменти в лечебната практика и в България, така че пациентите да имат достъп до тези обещаващи средства за терапия на хиперкалиемия. Те са от основно значение и за поддържане на нормокалиемията и прием на медикаменти, блокиращи РААС при пациентите, за които те са от животосъхраняващо значение (6).

Настоящото проучване разкрива важноста да се ограничи този страничен ефект, за да могат пациентите у нас да получават тяхното оптимално фармакологично лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed A, Ruth C. Campbell, Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4(4): 387–399.
2. Bakris G, Pitt B, Weir M, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease. *JAMA.* 2015; 314(2): 151–161.
3. Krum H, Iyngka ran P, Lekawanviji t S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6(2): 105-11.
4. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(3): 377-384.
5. McCullough PA, Costanzo MR, Silver M, Spinowitz B, Zhang J, Lepor NE. Novel Agents for the Prevention and Management of Hyperkalemia. *Rev Cardiovasc Med.* 2015; 16(2): 140-55.
6. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 324–330.
7. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in

- hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015; 372(3): 222–231.
8. Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, et al. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: a Get With the Guidelines–Heart Failure Program study. *Am Heart J.* 2008; 156: 674–681.
9. Pitt B, Anker SD, Böhm M, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015; 372(3): 211–221.
10. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of rly 5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J.* 2011; 32(7): 820–828.
11. Polson M, Lord TC, Kangethe A, Speicher L, Farnum C, Brenner M, et al. Clinical and Economic Impact of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(4-a):S2-S9.
12. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 18(8): 891-975. gl – 2016
13. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bell R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1527–39.
14. Shiba N, Shimokawa H Chronic kidney disease and heart failure—Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol.* 2011; 57: 8-17.
15. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13(2): 163-70.
16. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6(3): 333–42.
17. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1987-1996.

Адрес за кореспонденция:

Надежда Хвърчанова
Факултет по фармация
Медицински университет - Варна
бул. Цар Освободител 84
9000 Варна
e-mail: nhvarchanova@yahoo.com
