

of First Acute Renal Allograft Rejection. [Abstract 113]. 74.

58. *Picklmayr R, Vanrenterghem Y* et al. European Mycophenolate Mofetil trial: 3-year results. [Abstract 112].

59. *Rizzo G* et al. Evaluation in Efficacy of Mycophenolate Mofetil (MMF) for Prophylaxis of Rejection in Renal Transplant Recipients: Comparison Between Double Therapy with Sundimmun Neoral (SN) and Steroids (S) and Triple Therapy with Azathoprine (AZA). 9<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo. 1999; [Abstract 1022].

60. *Senn B, Rochat P* et al. Mycophenolate Mofetil in ongoing chronic kidney allograft dysfunction. 3<sup>rd</sup> International conference on new trends in clinical and experimental immunosuppression. Geneva. 1998; [Abstract]. 126.

61. *Sevaux RGL* et al. MMF allows low-doser cyclosporine in renal transplant recipients. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians (ASTP). Chicago. 1998; [Abstract]. 10.

62. *Shah J, Kauffman R, Sollinger H* et al. Pharmacokinetics of MPA in renal transplant patients. *Pharm Res*. 1991; 8 (suppl). S. 310. [Abstract].

63. *Sbarma VK, Li B, Khamma A* et al. Which way for drug-mediated immunosuppression? *Curr Opin Immunol*. 1994; Vol. 6. 784–90.

64. *Sheldon T*. Problems of using in the economic evaluation of health care. *Health Econ*. 1996; Vol. 5. 1.

65. *Sollinger H.W., Deierhoi M.H., Belzer F.O.* et al. RS-61443 – a phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation*. 1992; Vol. 53. 428–32.

66. *Sollinger H.W.* for the US. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal recipients. *Transplantation*. 1995; Vol. 60. 225–32.

67. *Sullivan S.D., Garrison L.P., Best.* Экономическая эффективность мопетила микофенолата в первый год после первичной пересадки трупной почки. *J Am Soc Nephrol*. 1997; Vol. 8. 1592–1598.

68. *Sollinger H.W., Belzer F.O.* et al. RS-61443: rescue therapy in refractory kidney transplant rejection. *Transplant Proc*. 1993; Vol. 25. 698–699.

69. *Sutherland F., Burgess E.* Posttransplant conversion from cyclosporin to azathioprine: effect on cardiovascular risk profile. *Transpl Int* 1993; Vol. 6. 129.

70. *The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Rtudu Group.* Mycophenolate Mofetil for the treatment of refractory acute cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; Vol. 61. 722–2.

71. *The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.* A blinde, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996; Vol. 61; 1029–37. mycophenolic acid. *Ther Drug Monit*. 1994; 16; 602–7.

72. *Tousignant P, Guttman R.D., Hollomby D.J.* Transplantation and home hemodialysis. Their cost-effectiveness. *J Chronic Dis*. 1985; Vol. 38. 589–601.

73. *US Department of Health and Human Services.* End Stage Renal Disease Research Report 1993–1995. Baltimore. MD. Health Care Financing Administration. 1997; in press.

74. *Vanrenterghem Y.F.C.* A Randomized double-blind, multi-center trial comparing two corticosteroid regimens in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporine (CyA) in cadaveric renal transplant recipients. 3<sup>rd</sup> International conference on new trends in clinical and experimental immunosuppression. Geneva. 1998; [Abstract]. 130.

75. *Vincenti F.* Dacvlizumab/Combination Renal Transplant Study Group. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians (ASTP). Chicago. 1998. [Abstract].

76. *Woellwarth J., Bebrend M.* et al. A new immunosuppressive protocol with high dose Mycophenolate Mofetil for kidney transplantation in sensitive patients. *The International Congress on Immunosuppression*. Orlando. 1997; [Abstract 105]. 165.

77. *Woellwarth J., Bebrend M.* et al. A new immunosuppressive protocol with high dose Mycophenolate Mofetil for kidney transplantation in sensitive patients. [Abstract 75].

78. *Wombolt D.C.* Use of Mycophenolate Mofetil in patients with chronic cyclosporine nephrotoxicity. *The International Congress on Immunosuppression*. Orlando. 1997; [Abstract 91]. 161.

79. *Young C.J., Sollinger H.W.* RS-61443: a new immunosuppressive agent. *Transplant Proc*. 1994; Vol.26; 3144–6.

80. *Zanker B.* et al. Mycophenolate mofetil (MMF) prevents de novo sensitisation of alloreactive B-cells in immunologic high risk renal transplant recipients. [Abstract 348]. 217.

## Ятрогенная гиперкалиемия: диагностика и лечение

**Костас С. Сиамопулос, Мозес Элисаф, Костас Катоподис**

**Отдел внутренней медицины.**

**Отделение нефрологии, Университетский госпиталь, Иоаннина, Греция**

## Iatrogenic hyperkalaemia – points to consider in diagnosis and management

**Kostas C. Siamopoulos, Moses Elisaf and Kostas Katopodis**

Гиперкалиемия является угрожающим жизни электролитным нарушением. В обычных условиях она наблюдается редко, благодаря гомеостатическим механизмам, обеспечивающим поддержание нормального

уровня калия в плазме крови. Среди этих механизмов особое место занимает способность почек усиленно экскретировать калий при повышении его уровня в крови. Следовательно, гиперкалиемия почти всегда

\* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press.

\*\* Перевод И.Г. Ким

**Адрес для переписки:** *Kostas C. Siamopoulos MSc MD FRSH, Professor of Medecine/Nephrology, Division of Nephrology, University Hospital of Ioannina, GR 455 50 Ioannina, Greece*

связана с повреждением этого механизма. Однако при острой и хронической почечной недостаточности ее развитию может способствовать и избыточное поступление калия извне.

Ниже мы представляем три клинических наблюдения ятрогенной гиперкалиемии, которые отражают многообразие факторов, предрасполагающих к ее возникновению.

Основываясь на клинических примерах, мы обсудим вопросы диагностики и лечения ятрогенной гиперкалиемии.

### Клиническое наблюдение № 1

Мужчина, 71 г., был направлен в нашу клинику в связи с выявленной гиперкалиемией (калий плазмы крови 6,1 ммоль) и почечной дисфункцией (креатинин плазмы крови 160 мкмоль, клиренс креатинина 60 мл/мин). На основании данных клинико-лабораторного обследования был диагностирован вторичный гипоренинемический гипоальдостеронизм на фоне хронического интерстициального нефрита неясной этиологии.

Больному была рекомендована диета с низким содержанием калия и малые дозы фуросемида. Через несколько дней после выписки у пациента развилась инфекция мочевых путей, вызванная *E. coli*, по поводу которой ему был назначен Ко-тримоксазол в стандартной дозе (1600 мг сульфаметоксазол + 320 мг триметоприм). Спустя 5 дней больной был повторно госпитализирован в клинику с жалобами на резкую мышечную слабость, тошноту, запоры.

При обследовании выявлена выраженная гиперкалиемия (калий плазмы 7,8 ммоль/л) с ЭКГ-изменениями (высокий Т-зубец и укорочение QT-интервала).

Гиперкалиемия сопровождалась снижением экскреции калия (калий мочи 19 ммоль/л, FEк<sup>+</sup> 9%, TTKG 2,4) и гиперхлоремическим метаболическим ацидозом при нормальном дефиците оснований (рН крови 7,29, рСО<sub>2</sub> – 32 мм рт. ст., уровень хлоридов – 112 ммоль/л, бикарбонатов – 15 ммоль/л, дефицит оснований мочи 23 ммоль/л, рН мочи 5,1). Кроме того, было обнаружено снижение экскреции мочевины (FEurea – 72%) при ее сохранном уровне в крови (6,6 ммоль/л). Ко-тримоксазол был отменен. После соответствующей коррекции калий был стабилизирован на уровне 5,5–6 ммоль/л.

### Клиническое наблюдение № 2

73-летняя женщина была госпитализирована в клинику по поводу диффузных мышечных болей общей слабости и недомогания. Пациентка страдала артериальной гипертензией, диабетом II типа и имела гиперлипидемию, по поводу чего получала квинаприл, амлодипин, гликлозид, безафибрат пролонгированного действия.

При осмотре: напряжение всех групп мышц с резким ограничением двигательной активности.

Данные лабораторного обследования: Htc – 34%, лейкоциты 8000, тромбоциты 200 000, сахар крови 19,9 ммоль/л, креатинин 186 мкмоль/л, мочевины 42,5 ммоль/л, калий 6,5 ммоль/л, мочевины 5/2 мкмоль/л, натрий 140 ммоль/л, хлориды 100 ммоль/л, АСТ 860 IU/l (норма 5–40 IU/l), АЛТ 335 IU/l (норма 5–40 IU/l) креатин-киназа 22000 IU/l (норма 40–190 IU/l), ЛДГ 4280 IU/l (норма 225–450 IU/l) и альдолаза 730 IU/l

(норма 0–8 IU/l). Газовый состав артериальной крови: рН 7,31, рСО<sub>2</sub> 34,5 мм рт. ст., бикарбонаты 16 ммоль/л, дефицит оснований – 24 ммоль/л. Моча: бурого цвета с хлопьями, реакция на кровь резко положительная, лейкоциты 14–20 в п/зр, эритроциты 15–20 в п/зр.

Безафибрат был отменен, восстановлен уровень калия. С целью коррекции гиповолемии проведена интенсивная инфузионная терапия. На фоне лечения отмечалось прогрессивное снижение уровня креатинина в плазме крови (до 132 мкмоль/л), калия (до 4,5 ммоль/л). Клиренс креатинина был равен 60 мл/мин, мышечные ферменты также достигли нормальных значений. На 10 сутки пациентка была выписана.

### Клиническое наблюдение № 3

74-летний мужчина был повторно госпитализирован в нашу клинику с жалобами на резкую слабость, утомляемость и рвоту.

По поводу артериальной гипертензии пациент получал квинаприл в дозе 20 мг – 1 раз в день и комбинированную диуретическую терапию фуросемидом 40 мг и амилоридом 5 мг – 1 раз в день. 3 года назад у пациента были выявлены начальная стадия почечной недостаточности (креатинин плазмы крови 160 мкмоль/л) и остеопороз, в связи с чем он получал витамин D и кальций.

Данные лабораторного исследования: мочевины 71,4 ммоль/л, креатинин 336 мкмоль/л, калий 8,2 ммоль/л, кальций 2,7 ммоль/л, фосфор 1,94 ммоль/л, магний 0,9 ммоль/л, хлориды 106 ммоль/л, бикарбонат 12 ммоль/л, дефицит оснований 12 ммоль/л, рН мочи был равен 5,5. На ЭКГ также отмечались признаки гиперкалиемии (высокий острый зубец Т и укороченный QT-интервал). По данным УЗИ обе почки были повышенной эхогенности, уменьшены в размерах.

Пациенту отменены гипотензивные препараты и было проведено 2 сеанса гемодиализа, после которых уровень калия в крови был стабилизирован в нормальных пределах.

На фоне проведенного лечения была отмечена положительная клинико-лабораторная динамика (мочевина 24 ммоль/л, креатинин 168 мкмоль/л, калий 4,8 ммоль/л, натрий 146 ммоль/л, кальций 2,37 ммоль/л, рН крови 7,35).

Для коррекции артериального давления были рекомендованы Са-блокаторы.

### Обсуждение

Клинические наблюдения демонстрируют многообразие причин и клинических проявлений ятрогенной гиперкалиемии, частота которой в последние годы возрастает. В действительности у всех пациентов с повышенной концентрацией калия в плазме крови могут быть выявлены предрасполагающие факторы, которые негативно влияют на механизмы, обеспечивающие гомеостаз калия и особенно – на почечную экскрецию калия. В качестве таких факторов могут рассматриваться почечная недостаточность (даже начальной степени) или гипоренинемический гипоальдостеронизм (табл. 2), что было показано и в наших клинических наблюдениях [6–8]. Интересно отметить, что, как правило, эти пациенты были пожилого возраста. Специфические возрастные изменения в почках повышают риск развития гипер-

Таблица 1

## Причины гиперкалиемии

1. Повышенное поступление (с пищей) парентерально
2. Повышенное высвобождение калия из клеток Псевдогиперкалиемия Метаболический ацидоз Дефицит инсулина, гипергликемия в гиперосмолярности $\beta$ -адренергические блокаторы Усиленный тканевой катаболизм Большие физические нагрузки Периодический гиперкалиемический паралич Лекарственные препараты, токсические дозы наперстянка, аргинин, сукцинилхолин
3. Снижение почечной экскреции калия Почечная недостаточность Снижение эффективного кровотока Селективное (частичное) нарушение экскреции калия Гипсальдостеронизм

Таблица 2

## Причины гипоальдостеронизма

<i>Связь со сниженной активностью ренин-ангиотензиновой системы и низким уровнем альдостерона</i>
Гипоренинемический гипоальдостеронизм (часто при сахарном диабете)
Нестероидные противовоспалительные препараты (возможно, за исключением sulindac)
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента Циклоспорин
Синдром приобретенного иммунодефицита
<i>Надпочечниковая недостаточность</i>
(а) низкий уровень кортизола: первичная надпочечниковая недостаточность, врожденная гиперплазия надпочечников (первичный дефицит 21-гидроксилазы)
(б) нормальный уровень кортизола: гепарин, состояние после удаления адреномы надпочечников, изолированный гипоальдостеронизм (при тяжелых заболеваниях)
<i>Резистентность к альдостерону при его нормальном или повышенном уровне:</i>
Калийсберегающие диуретики Триметоприм Циклоспорин Псевдоальдостеронизм (наследственная или приобретенная резистентность к альдостерону)

калиемии, особенно в условиях повреждения и других калий-регулирующих систем [7, 9–12].

Первый случай показал, что обычная доза триметоприма может вызывать гиперкалиемию у пожилого человека с гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [13–16]. Триметоприм ингибирует амилорид-чувствительные натриевые каналы в дистальном отделе нефрона и дозозависимо снижает трансэпителиальный потенциал, который способствует секреции калия [17, 18].

Установлено, что даже малые дозы триметоприма могут значительно снижать трансэпителиальный транспорт натрия и таким образом уменьшать экскрецию калия [18]. При так называемом ренальном тубулярном ацидозе IV типа, связанном с гипоренинемическим гипоальдостеронизмом с гиперкалиемией, рН в канальцах обычно низкий. Это увеличивает концентрацию заряженных частиц триметоприма, которые интенсивно блокируют эпителиальные натриевые каналы. Таким образом, антикалийуретический эффект триметоприма еще более усиливается [19]. Наконец, тошнота, имевшая место в нашем случае, приводит к снижению потребле-

ния белка, а низкая экскреция мочевины – к снижению скорости течения и доставки канальцевой жидкости к кортикальным собирательным трубкам, что могло еще более снизить скорость экскреции калия у нашего пациента, а также усилить влияние триметоприма на блокаду натриевых каналов и таким образом уменьшить экскрецию калия.

При лечении таких больных необходимо иметь в виду, что антикалиемический эффект триметоприма минимизируется при повышении рН мочи [19], а также при увеличении доставки натрия к дистальным канальцам, например, при назначении фуросемида и солевых растворов [21]. Как видно из нашего второго клинического примера, ятрогенная гиперкалиемия может возникнуть и вследствие медикаментозного рабдомиолиза. Из табл. 3 следует, что применение некоторых лекарственных препаратов (особенно у пожилых людей) самостоятельно или в комбинации может вызвать мышечные повреждения, ухудшение почечных функций и гиперкалиемию. В обычных условиях в ответ на увеличение уровня калия в плазме крови клетки канальцевого эпителия усиливают секрецию калия.

Таблица 3

## Ятрогенный рабдомиолиз

Антибиотик	нэонивид, Ко-тримоксазол
Противогрибковые препараты	амфотерицин В
Антипаразитарные препараты	пентамидин
Анальгетики	опиаты
Антидепрессанты	трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO
Противосудорожные препараты	валпровая кислота
Психотропные средства	фенотиазины, бутерофеноны
Антигистаминные	
Седативно-снотворные препараты	бензодиазепины, барбитураты
Гиполипидемические препараты	фибраты, статины
Гормоны	вазпрессин
Витамины	ретиноиды
Препараты, вызывающие гипокальцемию	диуретики, эстрогены, слабительные
Противосудорожные	теофиллин, тербулатин
Антифибринолитические препараты	$\Sigma$ -аминокапроновая кислота
Фибринолитические препараты	стрептокиназа
Другие препараты	спирт, амфетамин, кокаин, кофеин, колхицин, LSD, диметидин

При деструктивных поражениях почечной ткани способность почек экскретировать калий нарушается, следствием чего является гиперкалиемия [24, 25]. Риск ее возникновения еще более усиливается при почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом. В этих условиях гиперкалиемия становится опасной для жизни. В нашем наблюдении назначение ингибиторов АПФ и связанный с этим гипоальдостеронизм также мог способствовать повышению уровня калия в крови [26, 27]. Этот случай является примером того, что развитие гиперкалиемии может быть обусловлено несколькими причинами.

Известно, что гипополипидемические препараты, такие как фибраты и статины, могут вызывать миолиз

[28, 30], особенно когда они назначаются без соответствующей коррекции дозы лицам пожилого возраста с почечной недостаточностью. В этом отношении специального внимания заслуживают безафибрат пролонгированного действия [24, 29, 31, 32]. Наше наблюдение указывает на необходимость подбора доз препаратов в таких случаях и тщательного контроля за уровнем креатинкиназы – первого признака мышечного повреждения [24].

В третьем наблюдении показано, что одновременное назначение препаратов с гиперкалиемическим эффектом может вызвать угрожающее жизни повышение концентрации калия в крови (особенно у пожилых лиц), даже при минимальном снижении почечных функций [6–8]. Ингибиторы АПФ ограничивают поступление ангиотензина II в кровотоки и, возможно, в *Zona glomeruloza* [33].

Таким образом, эти препараты снижают не только концентрацию ангиотензина II, но и уровня альдостерона [33, 34]. У пациентов с нормальной функцией почек концентрация калия в плазме крови редко повышается более чем на 0,5 ммоль/л [35]. При почечной недостаточности (как в нашем случае) повышение его уровня может быть более значительным, т. к. его пророст находится в обратной зависимости от скорости клубочковой фильтрации [26]. Это имеет место при гипоренинемическом гипоальдостеронизме (например, при диабетической нефропатии) адреноблокаторы или калийсберегающие диуретики (как в нашем примере) [6, 26, 27, 36, 38]. Необходимо избегать одновременного назначения ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков и строго контролировать уровень калия в крови у пожилых людей, получающих ингибиторы АПФ [8, 10, 12, 26, 27].

В табл. 4 представлен список лекарственных препаратов, вызывающих гиперкалиемию.

$\beta$ -адреноблокаторы могут способствовать развитию гиперкалиемии при повышенной физической нагрузке, избыточном поступлении калия в организм, на фоне гипоальдостеронизма или ХПН [39, 42].

Они повреждают трансцеллюлярную проницаемость для калия и уменьшают активность ренин-ангиотензиновой системы [5, 39]. Адреноблокаторы централь-

Таблица 4

#### Механизмы ятрогенной гиперкалиемии

1. Усиленное высвобождение калия из клеток
$\beta$ -адреноблокаторы
$\alpha$ -адренергические агонисты
Антагонисты инсулина (соматостатин, дивалексид)
Аргинина гидрохлорид
Сукцинилхолин
Дигиталис
2. Снижение активности ренин-ангиотензиновой системы
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента
$\beta$ -адренергические блокаторы
Нестероидные противовоспалительные препараты
Гепарин
3. Ингибиторы секреции калия
Спиронолактон
Амилорид
Триметоприм
Триамтерен
Пентамидин
Циклоспорин А

ного действия, например клонидин или  $\beta$ 1-селективные блокаторы (атенолол), в меньшей степени влияют на гомеостаз калия [43–45].

Нестероидные противовоспалительные препараты снижают концентрацию ренина плазмы, вследствие чего уровень калия в плазме повышается, приблизительно на 0,2 ммоль/л при нормальной функции почек. При ХПН концентрация калия может возрастать более чем на 1 ммоль/л. Подобные электролитные сдвиги могут наблюдаться и при лечении калий-сберегающими диуретиками и неселективными  $\beta$ -блокаторами [46–48]. Гепарин пролонгированного действия может вызывать гиперкалиемию из-за подавления 18-гидроксилазы надпочечников [49–53]. При этом риск повышения уровня калия в крови растет у больных, длительно страдающих диабетом или при назначении ингибиторов АПФ [49, 52–55].

Недавно сообщалось о случае изолированного гипоальдостеронизма у больного с врожденной гипоксией, на фоне которой гепаринотерапия вызвала развитие гиперкалиемии [12, 56]. Повышение уровня калия может также наблюдаться на фоне применения низкомолекулярных гепаринов [57, 58]. Известны случаи развития тяжелой степени гиперкалиемии на фоне длительного лечения пентамидином инфицированных пациентов с *Pneumocystis carinii*. Подобно триметаприму, этот препарат действует на собирательные трубки, снижая электрохимический потенциал, необходимый для секреции калия и водорода [59]. Больные с ВИЧ и СПИД, получающие пентамидин или высокие дозы триметоприма, относятся к группе повышенного риска [12, 17, 59]. Этот риск еще более повышается в связи с частыми случаями воспаления надпочечников на фоне специфических инфекций, подобных ЦМВ и микоплазменным [60].

Циклоспорин А также может повышать концентрацию калия в крови путем подавления активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ, что приводит к уменьшению накопления калия и способности секретировать его клетками канальцевого эпителия (вследствие снижения трансэпителиального потенциала) [61]. Также сообщалось о роли вазоконстрикции и снижения скорости клубочковой фильтрации, с одной стороны, и минералокортикоидной резистентности, с другой [12, 62].

Препараты наперстянки дозозависимо подавляют  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу, в связи с этим токсические дозы этих лекарственных средств, например при суицидальных попытках, могут вызывать гиперкалиемию [63, 65].

Таким образом, очевидно, что при лечении больных с гиперкалиемией врач должен тщательно оценить функциональное состояние почек и проанализировать медикаментозную терапию.

#### Литература

1. Brown R.S. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30: 116–127.
2. Stanton B.A. Renal potassium transport: Morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 1989; 257: R989–R997.
3. Wright F.S. Renal potassium handling. *Semin Nephrol* 1987; 7: 174–184.
4. Rabelink T.J., Koomans H.A., Hene' R.J., Dorhout Mees E.J. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 942–947.
5. Rose B.D. Hyperkalemia In: Rose B.D., ed. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 4th edn. McGraw Hill, New York,

- 1994; 823–862.
6. *Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT.* Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 1985; 64: 357–370.
  7. *DeVita MV, Han H, Chan R, Zabetakis PM, Gleim GW, Michelis MF.* Drug use and the elderly in relation to changing etiologies of hyperkalemia. *Geriatr Nephrol Urol* 1991; 1: 41–45.
  8. *Rimmer JM, Horm JF, Gennari FJ.* Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 867–869.
  9. *Michelis MF.* Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 296–299.
  10. *Hegstad R, Brown RD, Jiang N-S.* et al. Aging and aldosterone. *Am J Med* 1983; 74: 442–448.
  11. *Mulkerrin E, Epstein FH, Clark BA.* Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy elderly humans. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1459–1462.
  12. *DuBose TD.* Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney Int* 1997; 51: 591–602.
  13. *Alappan R, Perazella MA, Buller GK.* Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1996; 124: 316–320.
  14. *Elisaf M, Terrovitou C, Tomos P, Siamopoulos KC.* Severe hyperkalemia after co-trimoxazole administration in a patient with hyporeninemic hypoaldosteronism. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1254–1255.
  15. *DeFronzo RA.* Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118–114.
  16. *Williams GH.* Hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1986; 314: 1041–1042.
  17. *Choi MJ, Fernandez PC, Patnaik A.* et al. Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 703–706.
  18. *Velazquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH.* Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 296–301.
  19. *Schreiber M, Schlanger LE, Chcn C-B.* et al. Antikaliuretic action of trimethoprim is minimized by raising urine pH. *Kidney Int* 1996; 49: 82–87.
  20. *Schreiber M, Halperin ML.* Urea excretion rate as a contributor to trimethoprim-induced hyperkalemia. *Aim Intern Med* 1994; 120: 166–167.
  21. *Reiser IW, Chou S-Y, Brown MI, Porush JG.* Reversal of trimethoprim-induced antikaliuresis. *Kidney Int* 1996; 50: 2063–2069.
  22. *Zager RA.* Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Jnt* 1996; 49: 314–326.
  23. *Prendergast BD, George CF.* Drug-induced rhabdomyolysis mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993; 69: 333–336.
  24. *Terrovitou C, Milionis HJ, Elisaf MS.* Acute rhabdomyolysis after bezafibrate re-exposure. *Nephron* (in press).
  25. *Demedis W, Desager Z, Belpaire F, Rinçon S, Lameire N.* Life threatening hyperkalemia associated with clofibrate-induced myopathy in a CAPD patient. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 15–16.
  26. *Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC.* Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 1982; 73: 719–725.
  27. *Doman K, Permuter JA, Mubaminci M.* et al. Life-threatening hyperkalemia associated with captopril administration. *South Med J* 1993; 86: 1269–1272.
  28. *Gorritz JL, Garcia-Ramos JL, Pallardo LM.* Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with bezafibrate treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2371–2372.
  29. *Chan MK.* Sustained-release bezafibrate corrects lipid abnormalities in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1990; 56: 56–61.
  30. *Van Puijtenbroek EP, DuBouf-Vcreijken P.W.G., Spooren P.F.M.J., Van Doormaal J.J.* Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomitant use of simvastatin and gemfibrozil. *J Intern Med* 1996; 240: 403–404.
  31. *Panuccio V, Enia G, Parlono S, Cutrupi S, Zoccali C.* Severe rhabdomyolysis induced by a retard formulation of bezafibrate in a CAPD patient. *Nephron* 1996; 73: 736.
  32. *Bcdani PL, Perini L, Gilli P.* Acute rhabdomyolysis and hemoglobin reduction after bezafibrate overdose in hyperlipidemic patients on hemodialysis. *Nephron* 1994; 68: 512–513.
  33. *Gupta P, Franco-Saenz R, Mulrow PJ.* Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin and potassium stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 1995; 25: 443–448.
  34. *Pratt J.* Role of angiotensin II in potassium mediated aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 1982; 70: 667–672.
  35. *Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents.* Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. I. Results of a 14-week trial. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1947–1953.
  36. *Grossman A, Eckland D, Price P.* et al. Captopril: reversible renal failure with severe hyperkalemia. *Lancet* 1980; 1: 712.
  37. *Packer M, Lee WH.* Provocation of hyper- and hypokalemic sudden death during treatment with and withdrawal of converting enzyme inhibition in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 347–370.
  38. *Burnakis TG, Mioduch HJ.* Combined therapy with captopril and potassium supplementation. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2371–2372.
  39. *Sterns RH, Spital A.* Disorders of internal potassium balance. *Semin Nephrol* 1987; 7: 206–222.
  40. *Bauer JH.* Effects of propranolol therapy on renal function and body fluid composition. *Arch Intern Med* 1983; 14: 927–931.
  41. *Lim M, Lipton RAF, Wolff CB, Band DM.* Propranolol, exercise, and arterial plasma potassium. *Lancet* 1981; 12: 591.
  42. *Belbune D, McKay R.* Paradoxical changes in serum-potassium during cardiopulmonary bypass in association with non-cardioselective beta blockade. *Lancet* 1978; 12: 380–381.
  43. *Lowenthal DT, Affrime MB, Rosenthal L, Gould AB, Borruso J, Falkner B.* Dynamic and biochemical responses to single and repeated doses clonidine during dynamic physical activity. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 18–24.
  44. *Rosenthal LS, Lowenthal DT, Affrime MB, Falkner B, Gould AB.* The renin-aldosterone-potassium response to methyl dopa during dynamic physical activity. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 264–265.
  45. *Castellino P, Bia MJ, DeFronzo RA.* Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int* 1990; 37: 773–798.
  46. *Tan SY, Shapiro R, Franco R.* et al. Indomethacin induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia; A reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 783–785.
  47. *Garella S, Matarese RA.* Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Medicine* 1984; 3: 165–181.
  48. *Zimran A, Kramer M, Plaskin M, Hershko C.* Incidence of hyperkalemia induced by indomethacin in a hospital population. *Lancet* 1985; 291: 107–108.
  49. *Phelps KR, Ob MS, Carroll HJ.* Heparin-induced hyperkalemia. Report of a case. *Nephron* 1980; 25: 254.
  50. *Sherman RA, Ruddy MC.* Suppression of aldosterone production by low-dose heparin. *Am J Nephrol* 1986; 6: 165.
  51. *O'Kelly R, Magee F, McKenna TF.* Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 108–112.
  52. *Edes TE, Sunderrajan EV.* Heparin-induced hyperkalemia. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1070–1072.
  53. *Oster JR, Singer I, Fishman LM.* Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995; 98: 575–586.
  54. *Gonzalez-Martin G, Diaz-Molinas MS, Martinez AM.* et al. Heparin-induced hyperkalemia: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 446–450.
  55. *Durand D, Ader J-L, Rey J-P.* et al. Inducing hyperkalemia by converting enzyme inhibitors and heparin. *Kidney Int* 1988; 34 [Suppl 25]: S196–S197.
  56. *Antonipillai I, Wang Y, Horton R.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 may regulate renin secretion. *Endocrinology* 1990; 126: 273–278.
  57. *Canova CR, Fischler MP, Reinbart WH.* Effect of low-molecular-weight heparin on serum potassium. *Lancet* 1997; 349: 1447–1448.
  58. *Wiggam MI, Beringer TRO.* Effect of low-molecular-weight heparin on serum concentrations of potassium. *Lancet* 1997; 350: 292–293.
  59. *Kleyman TR, Robers C, Ling BN.* A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med* 1995; 122: 103–106.
  60. *Kalin M, Poretsky L, Seres DJ, Zumoff B.* Hyperreninemic hypoaldosteronism associated with AIDS. *Am J Med* 1987; 82: 1035–1038.
  61. *Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S.* et al. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1279–1284.
  62. *Bantle JP, Nath KA, Sutherland ER, Najarian JS, Ferns TF.* Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 505–508.
  63. *Smith TW.* Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988; 318: 358–365.

64. Loun B, Black A, Moore F.D. Digitalis, electrolytes and the surgical patient. *Am J Cardiol* 1960; 6: 309–311.

65. Asplund J, Edbag O, Mogensen L. et al. Four cases of massive digitalis poisoning. *Acta Med Scand* 1971; 189: 293–297.

66. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdosage. *N Engl J Med* 1974; 291: 777–778.

## Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином

Кай-Уве Екард

Отделение нефрологии и интенсивной медицины, Шарите,  
Университет Гумбольдта, Берлин, Германия

## Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy

Kai-Uwe Eckardt

*Ключевые слова:* анемия, кардиальная ишемия, уремическая кардиомиопатия, эритропоэтин.

### История болезни 1

Больной 37 лет. В возрасте 30 лет впервые была диагностирована хроническая почечная недостаточность

(ХПН). Биопсия почки не производилась. 7 лет спустя развилась терминальная ХПН (ТХПН), и был начат программный гемодиализ (ГД) в режиме 3 раза в неделю. До начала ГД имела место умеренная артериальная гипертензия. После начала диализной терапии она уменьшилась и далее хорошо контролировалась малыми дозами метопролола. Гемоглобин крови (Hb) к началу ГД составлял 7–7,5 г/дл, в связи с чем через 4 мес. после начала диализа была начата терапия рекомбинантным эритропоэтином (Эпо). В результате уровень Hb быстро повысился до 10 г/дл и затем постепенно нормализовался. Доза Эпо составляет в настоящее время 6000 МЕ в неделю. Пациент часто путешествует, получая ГД в других диализных центрах. Во время путешествий Эпо-терапия, как правило, прерывается, ибо, по мнению большинства врачей этих центров, целевой Hb должен быть более низким. Как следствие, уровень Hb у пациента значительно и необычным образом варьирует. Сам пациент отмечает, что при снижении Hb ниже 12 г/дл его трудоспособность и

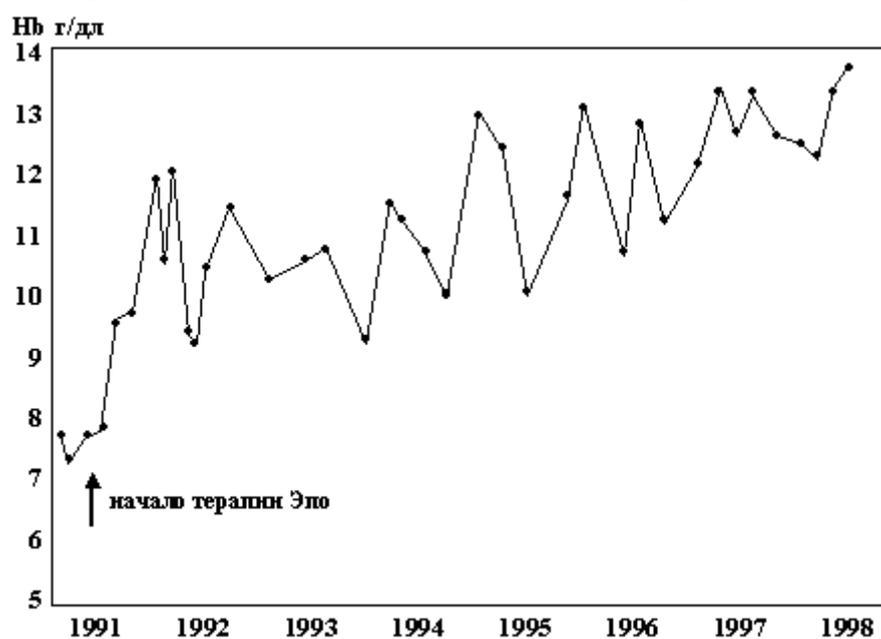


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина у гемодиализного пациента, которому лечение р-Еро было начато через 4 месяца после начала ГД (случай 1). Случай демонстрирует повышение уровня целевого Hb по мере увеличения продолжительности терапии. Необычно резкие колебания уровня Hb в основном связаны с перерывами во введении препарата (см. текст)

\* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press.

\*\* Перевод Н.А. Томилиной, А.С. Бирюковой

**Адрес для переписки:** Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charite, Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz, 1 D-13353, Berlin, Germany