

© А.В.Ватазин, Е.М.Шилов, Н.Ю.Хозяинова, В.М.Ермоленко, А.Ю.Земченков, А.М.Есаян, Л.Ю.Моргунов, Н.А.Михайлова, А.А.Смоляков, М.Ю.Самсонов, 2016
УДК [616.61 – 036.12 – 06 : 546.32] - 08

*А.В. Ватазин³, Е.М. Шилов², Н.Ю. Хозяинова¹, В.М. Ермоленко⁴,
А.Ю. Земченков⁵, А.М. Есаян⁶, Л.Ю. Моргунов⁷, Н.А. Михайлова⁴,
А.А. Смоляков³, М.Ю. Самсонов¹*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРКАЛИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹Медицинский департамент, Акционерное общество «Р-Фарм», Москва, ²кафедра нефрологии и гемодиализа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, ³отдел трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, ⁴кафедра нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, ⁵Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, ⁶кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ⁷Городская клиническая больница № 20, Москва, Россия

*A. V. Vatazin³, E. M. Shilov², N. Y. Khozyainova¹, V. M. Ermolenko⁴,
A. Y. Zemchenkov⁵, A. M. Essaian⁶, L. Y. Morgunov⁷, N. A. Mikhailova⁴,
A. A. Smolyakov³, M. Y. Samsonov¹*

NEW POSSIBILITIES OF CORRECTION OF HYPERKALEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Medical department, JSC «R-Pharm», Moscow, ²Department of Nephrology and Hemodialysis, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, ³Department of Transplantation, nephrology and artificial organs, M.F.Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, ⁴Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, ⁵St.Petersburg City Mariinsky hospital, ⁶Department of Nephrology and dialysis, First St.Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Russia, ⁷Moscow City Hospital №20, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: для оценки эффективности и безопасности в пяти исследовательских центрах РФ проводилось многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы изучения эффективности, безопасности и переносимости препарата полистиролсульфоната кальция (Калимейт®) у больных почечной недостаточностью, не нуждающихся в проведении диализа в сравнении с гипокалиемической диетотерапией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование включались пациенты с уровнем калия в плазме от 5,5 до 6,5 ммоль/л. Пациенты принимали полистиролсульфонат кальция перорально в дозе 30 г/сут в течение 5 дней на фоне гипокалиемической диеты. Пациентам контрольной группы назначалась только диета с низким содержанием калия. Первичным критерием эффективности являлось снижение концентрации калия сыворотки к 5-му дню лечения в сравнении с исходным показателем. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** рандомизировано 64 пациента: 32 пациента в группу терапии полистиролсульфонатом кальция и 32 – в контрольную группу диетотерапии. Группы не различались по основным параметрам, включая демографические данные и характеристики сопутствующих заболеваний. К 5-му дню лечения полистиролсульфонатом кальция снижение уровня калия составило 0,837±0,475 ммоль/л, в группе диетотерапии – 0,497±0,409 ммоль/л; различия между группами достоверны (p=0,043). Подтверждение вторичных критериев эффективности – соотношение вероятности достижения нормального уровня калия на 5-й день лечения по сравнению с группой диетотерапии составило 1,45 (95%ДИ 1,04–2,03). **ВЫВОД:** полистиролсульфонат кальция эффективно снижает уровень сывороточного калия у пациентов с гиперкалиемией на фоне хронической болезни почек, не нуждающихся в диализной терапии, обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости.

Ключевые слова: гиперкалиемия, полистиролсульфонат кальция, эффективность и безопасность.

ABSTRACT

THE AIM: phase III multicenter open-label randomized comparative trial on efficacy and safety of calcium polystyrene sulfonate for correction of hyperkalemia in patients with renal failure not requiring dialysis compared with low potassium diet was performed for evaluation of efficacy and safety in 5 investigational sites of Russia. **PATIENTS AND METHODS:** the study included patients with level of potassium in the plasma 5.5 -6.5 mmol/L. Patients received calcium polystyrene sulfonate 30 g per day during 5 days and kept a low potassium diet. Control group was treated with only low potassium diet. Primary end-point was reduction in serum potassium concentration by Day 5 of treatment compared to baseline. **RESULTS:** 64 patients randomized

Хозяинова Н.Ю. Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, д. 111Б. АО «Р-Фарм», медицинский советник научного отдела медицинского департамента. Тел.: (495) 956-79-37, E-mail: khozyainova@rpharm.ru

to calcium polystyrene sulfonate [n = 32] and control diet therapy [n = 32] groups. There were no differences between groups in general parameters including demographic data and the characteristics of concomitant disorders. The level of potassium observed at the visit of Day 5 of treatment reduced by 0.837 ± 0.475 mmol/L in calcium polystyrene sulfonate group and by 0.497 ± 0.409 mmol/L in the diet group; the differences between the groups were statistically significant ($p = 0.0434$). As a confirmation of the second end-point, ratio of reaching normal potassium level probability on Day 5 of treatment compared to diet therapy group was 1,45 (95% CI 1,04 – 2,03). **CONCLUSION:** calcium polystyrene sulfonate provides significant reduction of serum potassium in patients with hyperkalemia with chronic kidney disease (CKD) which are not requiring dialysis; it has the favorable safety profile and tolerability.

Key words: hyperkalemia, calcium polystyrene sulfonate, efficacy and safety.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой здравоохранения XXI века во всех, особенно развитых странах мира, становится растущая популяция пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий и смерти [1]. Пациенты с ХБП на фоне консервативной терапии или программного диализа относятся к группе высокого риска возникновения гиперкалиемии, которая может привести к фатальным нарушениям ритма и проводимости сердца [2, 3]. В связи с этим, контроль и коррекция уровня калия в плазме крови являются одними из важных терапевтических направлений при лечении пациентов с ХБП. Среди существующих на сегодняшний день методов коррекции и предупреждения гиперкалиемии традиционно применяют медикаментозные (внутривенное введение бикарбоната натрия, глюконата кальция, гипертонического раствора глюкозы с инсулином) и экстракорпоральные методы – диализ [3]. В 60-х годах прошлого столетия были разработаны препараты на основе ионообменных смол, которые выводили калий из организма путем обмена катионами в кишечнике [4]. В настоящее время используются два вида смол – Na- и Ca-типов [5]. Основой ионообменных смол является полистиролсульфонат. В клинической практике показано, что смолы натриевого типа могут способствовать нарастанию отеков, повышению артериального давления, прогрессированию сердечной недостаточности за счет увеличения концентрации натрия в сыворотке крови [6, 7]. Полистиролсульфонат кальция (торговое название Калимейт®, Р-Фарм), кальциевая ионообменная смола нового поколения, была зарегистрирована в России в ноябре 2015 г. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости полистиролсульфоната кальция проводилось предрегистрационное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы коррекции гиперкалиемии у больных с почечной дисфункцией, не нуждающихся

ся в проведении диализа, в сравнении с гипокалиемической диетотерапией в пяти исследовательских центрах, включая Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», государственное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница им. С.П. Боткина и «Городская клиническая больница №20» Департамента здравоохранения города Москвы, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Популяция исследования

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет, соответствующие следующим критериям при скрининге: уровень калия в плазме 5,5–6,5 ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин на $1,73\text{м}^2$, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; не нуждающиеся в проведении диализа; индекс массы тела 18–35 кг/м²; отрицательный тест на беременность у женщин репродуктивного возраста.

В исследование не включались пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: необходимость в проведении диализа; состояние гипотиреоза, гиперкальциемии (уровень кальция сыворотки $\geq 2,5$ ммоль/л), гиперпаратиреоз, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома; состояния, сопровождающиеся гемолизом; декомпенсированный сахарный диабет, прием сахароснижающих препаратов; психические заболевания; неконтролируемая артериальная гипертензия; гематологические, злокачественные новообразования; впервые выявленные нарушения ритма и проводимости сердца; указание в анамнезе на перенесенный ишемический колит, болезнь Крона, полипоз кишечника и иные состояния, сопровождающиеся обструкцией ЖКТ и/или кишечной непроходимостью; язвенная болезнь желудка и/или

двенадцатиперстной кишки, требующая лечения; указания в анамнезе на большие хирургические вмешательства на ЖКТ; склонность к запорам; ВИЧ, гепатиты В и С; наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственного препарата, используемого в исследовании.

Дизайн исследования

Данное исследование проводилось в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата Калимейт (полистиролсульфоната кальция) в Российской Федерации. Исследование было проведено в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации и этическими принципами. По методологии это было многоцентровое проспективное открытое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование III фазы в параллельных группах (группа контроля – диетотерапия со сниженным содержанием калия).

Исследование включало три этапа (периода): скрининг и вводный период (общей длительностью в среднем 5 дней), лечение (5 дней), наблюдение (10 дней). Во время скрининга и вводного периода пациенты применяли стабильную дозу своей базисной терапии. При рандомизации вся предшествующая терапия отменялась, и после рандомизации пациенты принимали только исследуемый препарат и диетотерапию с ограничением продуктов, содержащих калий в дозе не выше 2 г/сут [8]. Пациентам 1-й (основной) группы был назначен полистиролсульфонат кальция по 10 г (2 пакета) 3 раза в день (в суточной дозе 30 г), перорально, суспензированный в 30–50 мл воды на фоне низкокалорийной диеты. Пациентам 2-й (контрольной) группы назначалась только диета с низким содержанием калия. Первый прием препаратов проводился в исследовательском центре после запланированных процедур. В период исследуемой терапии предусматривалось 3 визита пациентов в центр с периодичностью 2 дня. На каждом визите определялся уровень сывороточного калия, пациенты вели ежедневный дневник, где регистрировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие симптомов гиперкалиемии.

На протяжении всего исследования был запрещен приём варфарина, цитостатиков, иммуномодуляторов, диуретиков, включая калийсберегающие, препаратов, содержащих сорбитол, гормоны, препаратов калия и кальция, НПВП, калийсодержащих слабительных средств, антибиотиков (калиевые соли), сердечных гликозидов, антацидных и слабительных средств, содержащих висмут, алюминий, магний или кальций.

После завершающего периода лечения паци-

енты наблюдались в течение 10 дней, дальнейшая терапия назначалась лечащим врачом.

Оценка эффективности

Первичным критерием эффективности являлось снижение концентрации калия сыворотки к 5-му дню лечения в сравнении с исходным показателем.

Вторичные критерии эффективности включали достижение целевых показателей уровня сывороточного калия 3,5–5,5 ммоль/л при визите 3 (день 3) и при визите 4 (день 5) в сравнении с таковыми при скрининге и визите 2 (день 1) в двух группах.

Оценка безопасности

Параметры безопасности включали: результаты клинической оценки (измерение ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, частоты дыхания, массы и температуры тела); данные электрокардиографии (ЭКГ) при скрининге, рандомизации, на 5-й день терапии и при завершающим визите периода наблюдения с оценкой ЧСС и длительности интервалов: PQ, QT, QTc и QRS; лабораторные исследования выполнялись при каждом визите натошак, включали общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением К, Na, Ca, P, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, глюкозы), анализ коагулограммы, общий анализ мочи, расчет СКФ по формуле СКD-EPI, тест мочи на беременность у женщин репродуктивного возраста; количество пациентов (%), которым потребовалось снижение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов; нежелательные явления, включая серьезные, которые регистрировались с момента включения пациента в исследование и до его окончания.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета SAS 9.3. Количественные данные суммированы с использованием средней арифметической, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин, качественные данные – по частоте (абсолютной и относительной). При нормальном распределении использовали двусторонний t-тест Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, применяли двусторонний тест Манна–Уитни. Для оценки различий в частоте наступления событий использовались тесты χ^2 с поправкой Йейтса, в случае его неприменимости – двусторонний точный тест Фишера.

В качестве основной популяции для анализа эффективности FAS (Full Analysis Set) использовалась популяция ITT (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала тера-

пии) с подтверждением данных в популяции PPS (Per protocol subjects), все пациенты, закончившие исследование в соответствии с протоколом. Все рандомизированные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения, составляли популяцию для оценки безопасности.

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, различия считали статистически значимыми при 5% уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика и распределение пациентов

Всего в исследование был включен 71 пациент. В период скрининга выбыло 7 пациентов в связи с несоответствием критериям отбора в исследование. Рандомизировано 64 пациента: 32 пациента – в группу терапии полистиролсульфонатом кальция и 32 пациента – в контрольную группу диетотерапии (рис. 1).

Большинство пациентов завершили исследование по протоколу [32/32 (100%) пациента в группе терапии полистиролсульфонатом кальция и 31/32 (96,8%) пациент в группе контроля]. В группе контроля (диетотерапия) досрочно прекратил исследование 1/32 (3,2%) пациент по собственному желанию. Таким образом, популяция ИТТ составила 64 пациента, популяция FAS и популяция для анализа безопасности совпадали с популяцией ИТТ. Популяция PPS включала 63 пациента: 32 пациента – в группе терапии полистиролсульфонатом кальция и 31 пациент – в группе контроля (диетотерапия). Характеристики пациентов представлены в таблице.

Исследуемые группы пациентов не различались по демографическим и антропометрическим параметрам, уровню САД, ДАД, ЧСС, сопутствующим заболеваниям и факторам риска, предшествующей и сопутствующей терапии.

У всех пациентов [64/64 (100%)] исследуемых групп диагностирована хроническая болезнь почек. У большинства пациентов определялись заболевания сердечно-сосудистой системы: у 28 (87,5%) – в группе терапии полистиролсульфонатом кальция и у 32 (100%) – в группе контроля. На втором месте по частоте встречаемости – заболевания со стороны мочевыделительной системы: у 16 (50%) пациентов – в группе терапии полистиролсульфонатом кальция и у 12 (37,5%) – в группе контроля. Из сопутствующей терапии наиболее часто назначаемыми были антигипертензивные препараты амлодипин и эналаприл [3/32 (9,4%) и 4/32 (12,5%);

Таблица

Основные характеристики пациентов исследуемых групп (n=64)

Параметр	Группа 1, n=32	Группа 2, n=32	Значение p
Возраст, лет	55,5 \pm 9,8	52,2 \pm 10,9	0,202
Пол, n (%)			0,788
Мужской	23 (71,9)	21 (65,6)	–
Женский	9 (28,1)	11 (34,4)	–
Раса, n (%)			
Европейская	32 (100)	32 (100)	–
Другая	0	0	–
Рост, см	170,7 \pm 6,7	169,5 \pm 7,4	0,503
Масса тела, кг	78,1 \pm 9,8	76 \pm 12,1	0,450
ИМТ, кг/м ²	26,4 \pm 2,7	26,5 \pm 3,4	0,940
САД, мм рт.ст.	139,4 \pm 9,7	137,8 \pm 8,5	0,702
ДАД, мм рт.ст.	84,5 \pm 6,0	83,9 \pm 6,3	0,624
ЧСС, уд/мин	69,2 \pm 9,1	71,8 \pm 7,0	0,583
Сопутствующие заболевания, n (%)			0,625
Сердечно-сосудистой системы	28 (87,5)	32 (100)	–
Мочевыделительной системы	16 (50)	12 (37,5)	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. Если не указано иначе, то данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Группа 1 – терапия полистиролсульфонатом кальция, группа 2 – контрольная.

4/32 (12,5%) и 5/32 (15,6%) для групп терапии полистиролсульфонатом кальция и контроля соответственно].

Оценка эффективности

Абсолютное снижение уровня калия при визите на 5-й день лечения по сравнению с днем рандомизации составило в группе терапии полистиролсульфонатом кальция 0,837 \pm 0,475 ммоль/л (95%ДИ 0,67–1,01), $p < 0,0001$, а в группе диетотерапии – 0,497 \pm 0,409 ммоль/л (95%ДИ 0,35–0,64),

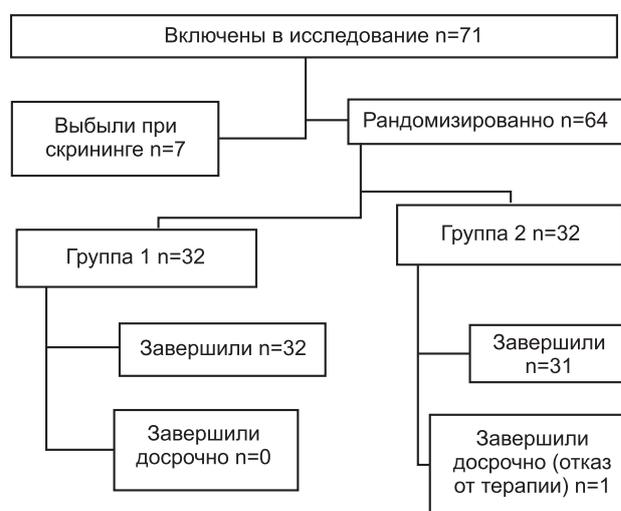


Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования. Примечание. Группа 1 – терапия полистиролсульфонатом кальция, группа 2 – контрольная.

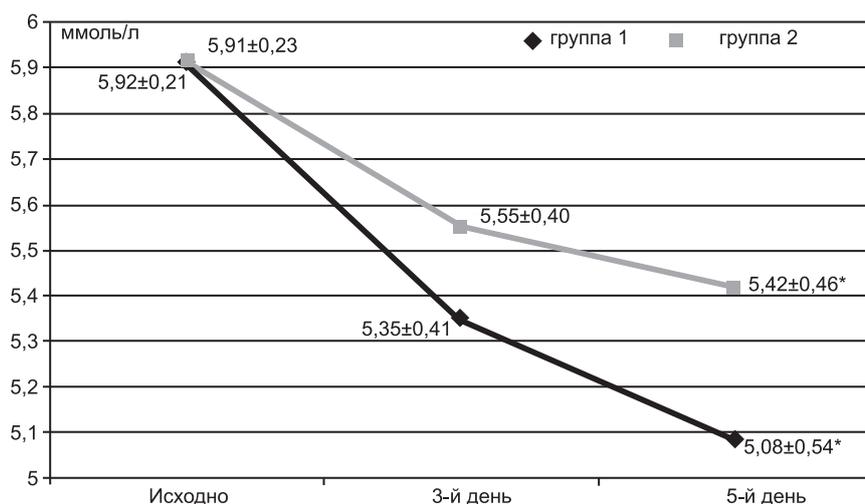


Рис. 2. Динамика уровня калия в исследуемых группах (n=63). Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; * $p < 0,01$. Группа 1 – группа терапии полистиролсульфонатом кальция, группа 2 – контрольная.

$p=0,028$; различия между группами статистически значимы – $p=0,0434$.

Динамика уровня калия в исследуемых группах представлена на рис. 2.

Количество пациентов, достигших целевого уровня калия сыворотки крови на 3-й день лечения, составило в группе терапии полистиролсульфонатом кальция 20 (62,50%; 95%ДИ 43,69–78,90%), а в группе терапии диетой – 12 (37,50%; 95%ДИ 21,85–57,81%), различия статистически не значимы. На 5-й день терапии количество пациентов, достигших целевого уровня калия, составило в группе лечения полистиролсульфонатом кальция 27 (84,4%; 95%ДИ 67,21–94,72%), а в группе терапии диетой – 18 (58,06%; 95%ДИ 39,08–75,45%), различия достоверны ($p=0,049$).

Терапевтический ответ, достигнутый в группе пациентов, получающих полистиролсульфонат кальция, является значимым с клинической точки зрения, так как было достигнуто снижение калия на 14,2% от исходного (на 8,3% в группе контроля), при этом у большинства пациентов в группе лечения (84,4%) была достигнута нормализация содержания калия в сыворотке крови (58,06% в группе контроля). Соотношение вероятности достижения нормального уровня калия на 5-й день лечения по сравнению с группой диетотерапии составило 1,45 (95%ДИ 1,04–2,03).

Приверженность к лечению оценивалась по данным, которые пациенты вносили в самостоятельно заполняемые дневники (учитывалось количество и кратность приемов). У всех пациентов приверженность к лечению удовлетворительная (100%).

Анализ безопасности

В ходе исследования было зарегистрировано

три нежелательных явления (2 – сухость во рту, 1 – слабость) у 2 пациентов, получавших полистиролсульфонат кальция. Ни одно из нежелательных явлений не было расценено как серьезное. Все нежелательные явления прошли в тот же день и не потребовали дополнительного лечебного вмешательства. Параметры жизненноважных функций, данные общеклинического физического обследования, анализ лабораторных, ЭКГ-показателей, а также их изменений от исходного уровня не выявил статистически достоверных различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперкалиемия часто возникает на фоне ХБП. У додиализных пациентов с ХБП частота гиперкалиемии достаточно высокая. Р.А. Sarafidis и соавт. [9] сообщили, что у 238 пациентов со средней расчетной СКФ $14,5 \pm 4,8$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ частота определения сывороточного уровня калия $>5,0 < 5,5$; $\geq 5,5 < 6,0$ и $\geq 6,0$ ммоль/л составила 54,2, 31,5 и 8,4% соответственно. Тайваньскими исследователями показано, что у пациентов с ХБП 3-5 стадии уровень калия увеличивается пропорционально снижению СКФ и составляет в среднем $4,36 \pm 0,49$, $4,50 \pm 0,55$ и $4,69 \pm 0,73$ ммоль/л соответственно стадии ХБП [2]. Наиболее частые проявления гиперкалиемии: онемение конечностей, мышечная слабость, парестезия, брадикардия, острые зубцы Т на ЭКГ. У пациентов с тяжелой гиперкалиемией возможно развитие нарушения проводимости сердца, фибрилляции желудочков или асистолии [10]. Неотложная терапия гиперкалиемии включает ингаляцию агонистов β_2 -адренорецепторов, например сальбутамола, парентеральное введение раствора глюкозы и инсулина, глюконата кальция и бикарбоната натрия, а также экстренный диализ [10]. В 1953 г. В.М. Evans и соавт. [4] впервые сообщили о применении натриевой катион-обменной смолы для снижения уровня калия в клинической практике. Кальциевая катион-обменная смола применяется в Азиатско-Тихоокеанском регионе более 40 лет. Исследования показали, что эффективность обмена калия с использованием кальциевой катион-обменной смолы достигает 1,36–1,82 ммоль калия на 1 г смолы, а 15–30 г/сут препарата снижает сывороточный уровень калия примерно на 1 ммоль/л [11]. При по-

стоянном приеме полистиролсульфоната кальция в течение 3 мес по схеме (5 г/сут в течение первого месяца, 10 г/сут – второго, 15 г/сут в течение третьего месяца) наблюдается снижение сывороточного уровня калия на 0,67 ммоль/л при использовании препарата в дозе 5 г/сут, на 1,06 ммоль/л – 10 г/сут, на 1,33 ммоль/л – в дозе полистиролсульфоната кальция 15 г/сут. Особый интерес представляют данные об эффективности полистиролсульфоната кальция при гиперкалиемии, возникшей на фоне приема ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12].

Настоящее исследование впервые оценивало эффективность и безопасность полистиролсульфоната кальция в российской популяции. Основной задачей коррекции уровня калия при ведении пациентов с почечной недостаточностью, не получающих диализа, является снижение уровня калия сыворотки до нормальных показателей. Результаты анализа уровня сывороточного калия продемонстрировали, что на фоне терапии полистиролсульфонатом кальция вероятность достижения целевых показателей в короткий срок (до 5 дней) значительно превышает ту же вероятность на фоне только низкокалевой диеты. Этот показатель, представленный через отношение шансов, составил 3,90 (95%ДИ 1,19–12,84).

Полученные данные об эффективности и безопасности полистиролсульфоната кальция в российской популяции не противоречат результатам других авторов [13, 14]. Важно отметить, что проведенные ранее исследования предусматривали более длительный курс лечения, позволяли включать пациентов, находящихся на диализе, но не имели группы контроля. В настоящем исследовании группа контроля по этическим мотивам не могла быть оставлена без вмешательства, поэтому эффект полистиролсульфоната кальция сравнивался с эффектом диеты с пониженным содержанием калия, которая является рекомендованным стандартом ведения. Данные, полученные в исследовании, убедительно показали, что использование только диетотерапии позволяет удерживать уровень калия в приемлемых границах и даже понижает его, однако не достаточно для того, чтобы обеспечить снижение этого показателя у большинства пациентов до нормальных величин. Различия среднего уровня снижения калия в группах полистиролсульфоната кальция и диетотерапии составили 0,34 ммоль/л, что превысило заложенный в расчет мощности исследования показатель минимальной границы превосходства 0,3 ммоль/л. В целом, уровень снижения калия в группе пациентов, получавших полистиролсульфонат кальция, расценен как кли-

нически значимый – 95% ДИ включает величину снижения 1 ммоль/л (0,67–1,01 ммоль/л), что значительно превышает уровень снижения, достигнутый в группе только диетотерапии – 0,409 (95% ДИ 0,27–0,55 ммоль/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат полистиролсульфонат кальция (Калимейт®) эффективно снижает уровень сывороточного калия у пациентов с гиперкалиемией на фоне хронической болезни почек, не получающих диализа, обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. «Левша. Санкт-Петербург», 2012. 51с [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA i soavt. Nacional'ny'e rekomendacii. KHronicheskaja bolezn' pochek: osnovny'e printcipy skringa, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniu. «Levsha. Sankt-Peterburg», 2012. 51s]
2. Hsieh MF, Wu IW, Lee CC et al. Higher serum potassium level associated with late stage chronic kidney disease. *Chang Gung Med J* 2011; 34: 418-425
3. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM et al. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ* 2010; 182: 1631-1635
4. Evans BM, Jones NC, Milne MD et al. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet* 1953; 265: 791-795
5. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 733-735
6. Nepal M, Bucaloiu ID, Norfolk ER. Hyponatremia in a patient treated with sodium polystyrene sulfonate. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 141-143
7. Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E et al. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 32-36
8. Смирнов АВ, Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ. Руководство по лечебному питанию для больных с хронической болезнью почек. СПб-Тверь: Триада, 2009 [Smirnov AV, Kucher AG, Kaiukov IG, Esaian AM. Rukovodstvo po lechebnomu pitaniu dlja bol'ny'kh s khronicheskoi' bolezn'iu pochek. SPb-Tver': Triada, 2009]
9. 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; 7: 1234-1241
10. Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract* 2012; 14: 1-17
11. Wakabayashi M, Shou I. Study on the dose response of a jelly preparation of polystyrene sulfonate calcium in hyperkalemia. *Ther Res* 2005; 1727-1733
12. Tomino Y, Yamazaki T, Shou I et al. Dose-response to a jelly preparation of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia-changes in serum potassium levels with or without a RAAS inhibitor. *Clin Nephrol* 2007; 68: 379-385
13. Lagunas-Munoz J, Méndez-Durán A, Pérez-Grovas H et al. Eficacia y seguridad de poliestireno sulfonato calcico en hiperkalemia en pacientes con enfermedad renal cronica. *Arch de Med de Urg de Mexico* 2010; 2 (1): 12-16
14. Xiao LI, Gang XU, Hong-li LIN et al. Calcium Polystyrene Sulfonate in Treating Hyperkalemia Patients with Chronic Kidney Disease: Multi-center Clinical Study. *Chin J Nephrol* 2013; 29(6): 18-22

Сведения об авторах:

Проф. Ватазин Андрей Владимирович
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-56-86, E-mail: Vatazin@yandex.ru
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DSc.
Russia, 129110, Moscow, Str. Shchepkin, 61/2, Bld. 6. M.F.Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Head of Department of Transplantation, nephrology and artificial organs. Phone: (495) 6845686, E-mail: Vatazin@yandex.ru

Проф. Шилов Евгений Михайлович
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа последипломного образования. Тел.: (499) 248-41-66, E-mail: emshilov@mma.ru
Prof. E.M. Shilov, MD, PhD, DSc.
Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya Str., 8. Head of Department of Nephrology and Hemodialysis of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Phone: (499)2484166, E-mail: emshilov@mma.ru

Проф. Хозяинова Наталья Юрьевна
Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, д. 111Б. АО «Р-Фарм», медицинский советник научного отдела медицинского департамента. Тел.: (495) 956-79-37, E-mail: khozyainova@rpharm.ru
Prof. N.Y. Khozyainova, MD, PhD, DSc.
Russia, 119421, Moscow, Leninsky Prospect, Bld.111B. JSC «R-Pharm», Medical Adviser, Clinical Development & Medical Affairs, Medical Department. Phone: (495) 9567937, E-mail: khozyainova@rpharm.ru

Проф. Ермоленко Валентин Михайлович
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20. Российская медицинская академия последипломного образования, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа. Тел.: (495) 945-49-01, E-mail: nephrology@mail.ru
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DSc.
Russia, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky travel, 5, Bld.20. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of Department of Nephrology and Hemodialysis. Phone: (495) 9454901, E-mail: nephrology@mail.ru

Доц. Земченков Александр Юрьевич
Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», заведующий отделением диализа, кандидат медицинских наук. Тел.: (812) 275-73-36, E-mail: zau@mail.wplus.net
Associate professor A.Y. Zemchenkov, MD, PhD.
Russia, 191104, Saint-Petersburg, Liteiny pr., 56. St. Petersburg State Institution of Health «City Mariinsky hospital», Head of Department of Dialysis. Phone: (812) 2757336, E-mail: zau@mail.wplus.net

Проф. Ашот Мовсесович Есаян
Россия, 197110, Санкт-Петербург, Динамо пр., д. 3. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой нефрологии и диализа. Тел.: (812) 235-11-04, E-mail: essaian.ashot@gmail.com
Prof. A.M. Essaian, MD, PhD, DSc.
Russia, 197110, Saint-Petersburg, Dinamo pr., 3. St.Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Head of Department of Nephrology and Dialysis. Phone: (812) 2351104, E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Проф. Моргунов Леонид Юльевич
Россия, 129347, Москва, Ленская ул., д. 15. Городская клиническая больница № 20, заведующий отделением. Тел.: (495) 471-58-44, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru
Prof. L.Y. Morgunov, MD, PhD, DSc.
Russia, 129347, Moscow, Lenskaya str., 15. Moscow State Institution of Health «City Hospital №20», Head of Department. Phone: (495) 4715844, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru

Доц. Михайлова Наталия Алексеевна
Россия, 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, корп. 20. Российская медицинская академия последипломного образования, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа, кандидат медицинских наук. Тел.: (495) 945-49-01, E-mail: nephrology@mail.ru
Associate professor N.A. Mikhailova, MD, PhD.
Russia, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky travel, 5, Bld.20. Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Assoc.Prof. of Department of Nephrology and Hemodialysis. Phone: (495) 9454901, E-mail: nephrology@mail.ru

Смоляков Александр Александрович
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, старший научный сотрудник отдела трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, кандидат медицинских наук. Тел.: (495) 684-56-86, E-mail: Doctor.r@rambler.ru
A.A. Smolyakov, MD, PhD.
Russia, 129110, Moscow, Shchepkin str., 61/2, Bld. 6. M.F.Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Senior researcher of Department of Transplantation, nephrology and artificial organs. Phone: (495) 6845686, E-mail: Doctor.r@rambler.ru

Самсонов Михаил Юрьевич
Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, д. 111Б. АО «Р-Фарм», директор медицинского департамента, кандидат медицинских наук. Тел.: (495) 956-79-37, E-mail: samsonov@rpharm.ru
M.Y. Samsonov, MD, PhD.
Russia, 119421, Moscow, Leninsky Prospect, Bld.111B. JSC «R-Pharm», Chief Medical Officer, Medical Department. Phone: (495) 9567937, E-mail: samsonov@rpharm.ru

Конфликт интересов:

Данное исследование проводилось и финансировалось компанией ЗАО «Р-Фарм».

Поступила в редакцию: 02.02.2016 г.
Принята в печать: 12.05.2016 г.