

Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1.

Лекарственно-индуцированная гипокалиемия

Д.м.н. О.Д. Остроумова, к.м.н. А.П. Переверзев, к.м.н. М.В. Клепикова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Частота развития тяжелой лекарственно-индуцированной гипокалиемии в лечебно-профилактических учреждениях составляет около 4,32–4,64 на 10 000 обращений в год. Лекарственно-индуцированную гипокалиемию вызывают многие лекарственные средства: диуретики, агонисты адренорецепторов, препараты, используемые для химиотерапии злокачественных новообразований, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты и др. Полипрагматизация, длительное применение определенных лекарственных препаратов и использование их в высоких дозах также ассоциировано с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии. Ее клинические проявления соответствуют таковым при гипокалиемии в целом и включают депрессию, парестезии, спазм мышц нижних конечностей, судороги, гипорефлексию, мышечную слабость, снижение сократительной функции миокарда, различные нарушения ритма сердца, тошноту, рвоту, парез кишечника, кишечную непроходимость, некроз мышц и др. Наиболее точным и достоверным методом диагностики гипокалиемии является определение уровня калия в сыворотке крови. Для дефицита калия также характерны изменения ЭКГ. При уровне калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л необходим пероральный прием препаратов калия, при этом пациент может лечиться амбулаторно, а при концентрации калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л необходимо стационарное лечение — инфузионная терапия с последующим переходом на пероральный прием препаратов калия. Представлены преимущества калия и магния аспарагината в лечении гипокалиемии, в т. ч. лекарственно-индуцированной.

Ключевые слова: нежелательные реакции, гипокалиемия, лекарственно-индуцированная гипокалиемия, калий, калия и магния аспарагинат.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия. РМЖ. 2020;11:20–29.

ABSTRACT

Drug-induced electrolyte imbalance. Part 1. Drug-induced hypokalemia

O.D. Ostroumova, A.P. Pereversev, M.V. Klepikova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The incidence of severe drug-induced hypokalemia in medical institutions is about 4.32–4.64 per 10,000 visits per year. Drug-induced hypokalemia is caused by many medications: diuretics, adrenoceptor agonists, drugs used for chemotherapy of malignant neoplasms, glucocorticosteroids, antibacterial drugs, etc. Polypragmatism, long-term use of certain medications and their use in high doses are also associated with an increased risk of drug-induced hypokalemia. Its clinical manifestations correspond to those of hypokalemia in general and include depression, paresthesia, lower limb muscle cramps, convulsions, hyporeflexia, muscle weakness, decreased myocardial contractile function, various heart rhythm disorders, nausea, vomiting, intestinal paresis, intestinal obstruction, muscle necrosis, etc. The most accurate and reliable method for diagnosing hypokalemia is to determine the potassium level in the blood serum. Potassium deficiency is also characterized by ECG changes. When the potassium level in the blood serum of 2.5–3.9 mmol/L, oral potassium supplementation is required during which the patient can be treated on an outpatient basis. When the potassium concentration in the blood serum <2.5 mmol/L, in-patient care is required — infusion therapy with subsequent switch to oral potassium supplementation. The article presents the benefits of potassium and magnesium asparaginate in the treatment of hypokalemia, including drug-induced.

Keywords: adverse events, hypokalemia, drug-induced hypokalemia, potassium, potassium and magnesium asparaginate.

For citation: Ostroumova O.D., Pereversev A.P., Klepikova M.V. Drug-induced electrolyte imbalance. Part 1. Drug-induced hypokalemia. RMJ. 2020;11:20–29.

ВВЕДЕНИЕ

Участие микро- и макроэлементов в физиологических процессах организма многогранно: микроэлементы задействованы во всех видах обменных процессов, выступая в роли катализаторов, они принимают участие в адаптации организма как в норме, так и при патологических состояниях [1]. В рационе современного взрослого человека в России и других странах в настоящее время среди всех микронутриентов наиболее часто отмечается дефицит калия и магния [2, 3].

Калий необходим для поддержания общего объема жидкости, кислотно-щелочного и электролитного баланса, обеспечения нервно-мышечной возбудимости и проводимости, нормального функционирования клеток. Источниками калия являются различные нерафинированные продукты, особенно фрукты и овощи (курага, фасоль, чернослив, горох, орехи, щавель, картофель, шпинат, петрушка, черная смородина, абрикосы и др.). Во время промышленной обработки пищи может изменяться ее химический состав (в т. ч. сни-

жается содержание калия), поэтому регулярное потребление таких продуктов питания будет приводить к электролитному дисбалансу (в частности, гипокалиемии вследствие недостаточного поступления калия с пищей и усиления его выведения с мочой и калом), нарушению нутритивного статуса и развитию ассоциированных заболеваний [4–6].

В норме содержание калия в клетке составляет 150–160 ммоль/л, в плазме крови — 3,5–5,5 ммоль/л. Контроль содержания калия внутри и вне клетки осуществляется благодаря натрий-калиевому насосу, поэтому внутриклеточный дефицит калия может иметь место и при нормальном содержании калия в сыворотке крови. Суточная потребность в калии составляет 2500 мг [4–6].

По данным многих исследований, дефицит микроэлементов (макро-, микроэлементов и витаминов) повышает риск развития ряда заболеваний и усугубляет течение уже имеющихся [7]. Так, недостаточное поступление калия ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии, других заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД), инсульта [3].

Гипокалиемией, по мнению отечественных исследователей, считается состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень калия составляет ниже 4 ммоль/л [2]. В зарубежной литературе под гипокалиемией понимают снижение содержания калия ниже 3,5 ммоль/л [8, 9], однако также указывается, что уровень калия ниже 4 ммоль/л ассоциируется с повышенной смертностью [10]. Имеются данные, что смертность в популяции пациентов с гипокалиемией приблизительно в 10 раз выше, чем у пациентов без нее [8].

Распространенность гипокалиемии в общей популяции невелика — менее 1%, но она значительно увеличивается у госпитализированных пациентов, достигая 47–76% у больных, находящихся в тяжелом и критическом состоянии [10, 11]. По данным ряда исследований, более 20% госпитализированных пациентов имеют уровень калия <3,6 ммоль/л, 3,5–5% — <3 ммоль/л, а тяжелая гипокалиемия (<2,5 ммоль/л) имеет место менее чем у 1% пациентов [12, 13]. Необходимо обратить особое внимание на то, что более 50% случаев клинически значимой гипокалиемии сопровождается сопутствующим дефицитом магния [14]. Показано, что одновременный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если не корректировать недостаток магния [9].

Согласно мнению российских экспертов [2], основными причинами гипокалиемии являются: алиментарные факторы (недостаточное употребление калия с пищей), чрезмерные потери калия с мочой (метаболический алкалоз, высокая концентрация и активность альдостерона/кортизола — любые клинические состояния, связанные с избыточной продукцией альдостерона и глюкокортикостероидов (ГКС) в коре надпочечников, чрезмерные потери через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), например, вследствие длительной рвоты и/или хронической диареи), нарушение внешней секреторной функции поджелудочной железы (панкреатит), внутриклеточный сдвиг — трансцеллюлярное перемещение калия в клетки (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, СД, гиперактивность симпатической нервной системы, тиреотоксикоз, семейный периодический паралич), а также прием ряда лекарственных средств (ЛС), в последнем случае гипокалиемию называют лекарственно-индуцированной [8, 15].

В этой части обзора будут рассмотрены данные литературы о ятрогенной, лекарственно-индуцированной гипока-

лиемии, ее распространенность, патогенез, основные принципы диагностики, лечения и профилактики.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Как показал анализ специализированной базы данных лабораторной службы университетской клиники La Paz (Мадрид, Испания), частота развития тяжелой (уровень калия в сыворотке крови <2 ммоль/л) лекарственно-индуцированной гипокалиемии в лечебно-профилактических учреждениях составила 4,64 на 10 000 обращений в 2009 г. против 4,32 на 10 000 обращений в 2010 г. [16]. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия определяется приблизительно у 2,5% госпитализированных лиц старческого возраста (≥ 75 лет) и сопровождается у них увеличением сердечно-сосудистого риска [17].

Лекарственно-индуцированную гипокалиемию вызывают многие ЛС: диуретики, агонисты адренорецепторов, препараты, используемые для химиотерапии злокачественных новообразований, ГКС, антибактериальные ЛС и др. (табл. 1). Частота лекарственно-индуцированной гипокалиемии на фоне приема разных ЛС существенно различается. Так, по данным [18], антибактериальные ЛС являются причиной гипокалиемии в 47,5% случаев (наиболее часто среди них: цефтриаксон — 24,5%, азитромицин — 10,5%), препараты для химиотерапии злокачественных новообразований — в 11,6% (наиболее часто: цисплатин — 28,5%, циклофосфамид — 14,2%), ГКС — в 9,1% (наиболее часто: гидрокортизон — 45,4%, преднизолон — 18,1%), агонисты β_2 -адренорецепторов — в 7,5%, диуретики — в 6,6% (наиболее часто среди них: фуросемид — 75%, гидрохлортиазид — 25%). Наиболее тяжелая гипокалиемия (1,5–2 ммоль/л) среди всех антибактериальных препаратов отмечалась на фоне приема амфотерицина В и цефтриаксона [18]. По другим данным [19], самой частой причиной развития гипокалиемии вследствие потери калия через почки у госпитализированных пациентов (41,7% всех случаев гипокалиемии) было применение диуретиков.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В основе лекарственно-индуцированной гипокалиемии, как правило, лежит повышение его потерь через ЖКТ и почки (общее количество калия при этом в организме снижается), а также изменение концентрации вне- и внутриклеточного калия (см. табл. 1) [8]. Активация Na^+/K^+ -АТФазы, ингибирование калиевых каналов или активация Na^+ -H⁺-обмена — одни из наиболее частых механизмов развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии вследствие изменения концентрации калия внутри и вне клетки [8]. Так, например, при использовании ксантинов, инсулина происходит активация Na^+/K^+ -АТФазы и перемещение внеклеточно расположенного калия внутрь клетки [12]. Общее количество калия в организме при этом не изменяется, однако вследствие электролитного дисбаланса повышается риск развития нежелательных реакций, особенно со стороны сердца (аритмии) [8]. Применение хлорохина в клинической практике также ассоциировано с риском развития гипокалиемии, обусловленной переходом внеклеточного калия внутрь клетки, при этом характерна высокая частота (~11%) тяжелой (<2 ммоль/л) гипокалиемии [8]. Другие ЛС, такие как диуретики, слабительные, некоторые противовирусные средства (фоскарнет, ритонавир и др.), антибактериальные

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21]

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности			
Неселективные адреномиметики прямого действия			Гормональные ЛС					
Эпинефрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Мифепристон	Активация минералокортикоидных рецепторов, увеличение потери калия через почки	C			
Норэпинефрин			ЛС, применяемые для местной и общей анестезии					
Допамин			Тиопентал натрия	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C			
Добутамин						Лидокаин		
Неселективные адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)			Слабительные					
Эфедрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Фенолфталеин	Повышение выведения калия через ЖКТ из-за диареи	B			
Псевдоэфедрин			Докузат натрия					
Фенилпропропаноламин			Магния сульфат					
α-адреномиметики			Осмотические слабительные (лактолоза)					
Фенилэфрин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Бисакодил					
β-адреномиметики			Сеннозиды					
Тербуталин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	B	Диуретики					
Сальбутамол			Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид)	Ингибирование Na-K-Cl котранспортера — усиление потерь калия через почки, лекарственно-индуцированная гипомagneмия	A			
Салметерол						Осмотические диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон и др.)	Снижение реабсорбции калия в просвете канальцев нефрона вследствие дефицита натрия в просвете канальцев и нарушения его реабсорбции — усиление потерь калия через почки	A
Формотерол			Ацетазоламид	Изолированный проксимальный почечно-канальцевый ацидоз, повышение почечной экскреции калия	A			
Орципреналин								
Фенотерол			Ксантины					
Теofilлин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Антибактериальные средства					
Кофеин	Блокаторы медленных кальциевых каналов							
Нифедипин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Меропенем	Усиление потери калия через почки за счет повреждения канальцев нефрона, в ряде случаев — повышение выведения калия через ЖКТ вследствие развития псевдомембранозного колита	C			
Нитрендипин			Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин)					
Верапамил						Неомицин		
Гормональные ЛС			Полимиксин В					
Инсулин	Активация Na ⁺ /H ⁺ -обмена, Na-K-Cl-котранспортера и Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы при участии сывороточной и индуцируемой глюкокортикоидами киназы SGK1, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Колистин					
	ГКС (гидрокортизон, дексаметазол, метилпреднизолон, кортизол, преднизолон, флудрокортизон)	Активация минералокортикоидных рецепторов, активация эпителиальных натриевых каналов, увеличение потери калия через почки	C			Бацитрацин		
Левотироксин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Цефтриаксон	Неизвестен	C			
Трийодтиронин			Ципрофлоксацин					

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21] (продолжение)

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
Антибактериальные средства			ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований		
Азитромицин	Неизвестен	C	Цисплатин	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения нефрона, развития Барттер-подобного или Гительман-подобного синдромов, повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи, нарушение всасывания калия в ЖКТ вследствие энтеротоксического действия, усиление потерь калия через почки вследствие гипомагниемии	B
Ванкомицин					
Аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин)	Синдром Фанкони, стимуляция кальций-чувствительных рецепторов в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах нефрона, развитие Барттер-подобного синдрома, повышение выведения калия через ЖКТ вследствие развития псевдомембранозного колита	C	Недаплатин		
Пенициллины (тикарциллин, флуклоксациллин, оксациллин, диклоксациллин, ампициллин, карбенициллин)	Активация внешнего медуллярного калиевого канала почек — усиление выведения калия с мочой	C	Капецитабин		
			Карбоплатин		
			Ифосфамид		
			Азациитидин	B	
			Циклофосфамид	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	B
			Дакарбазин		
			Стрептозоцин		
			Цитозин		
			Оксалиплатин		
Противогрибковые средства			Цетуксимаб	Усиление потерь калия через почки вследствие гипомагниемии	C
Итраконазол	Нарушение секреции H ⁺ на апикальной мембране проксимальных или дистальных канальцев нефрона (проксимальный или дистальный ацидоз)	C	Панитумумаб	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	C
Флуконазол					
Амфотерицин В	Создает поры, потенцирующие секрецию калия и обратный ток H ⁺ в эпителиальных клеточных мембранах канальцев, что приводит к гипокалиемии и дистальному почечному канальцевому ацидозу	C	Пертузумаб (особенно в комбинации с паклитакселом)	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты и диареи	C
Противовирусные средства			Метотрексат	Нарушение функции ионных каналов миоцитов мышц, почечный канальцевый ацидоз, усиление потери калия через почки	C
Тенофовир	Повышение потерь калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	Пеметрексед		
Ритонавир					
Фоскарнет					
НИОТ (ламивудин, ставудин, диданозин)					
Цидофовир					
Адефовир					
Тенофовир					
Ацикловир					
Другие противоионфекционные ЛС			Октреотид	Снижение захвата калия клетками за счет подавления секреции инсулина, усиление выведения калия	C
Хлорохин	Активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток	C	Бендамустин	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения нефрона и развития Гительман-подобного синдрома	C
Сурамин	Усиление потери калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	Эрибулин	Неизвестен	C
			Тремелимумаб		
			Блинатумомаб		
			Воласертиб		
			Иммуносупрессанты		
			Метотрексат	Усиление потери калия через почки вследствие нефропатии	C
			Сиролимус		
			Эверолимус	Точно не известен, но, вероятно, вследствие усиления потерь калия через почки за счет развития нефропатии	C

Таблица 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гипокалиемии [2, 8, 9, 16, 20, 21] (окончание)

Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	Препарат	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности	
Антипсихотики			Другие ЛС			
Рisperидон	Неизвестен	C	Хинин	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты	C	
Кветиапин			Наркотические анальгетики			
Другие ЛС			Вальпроат	Усиление потери калия через почки вследствие повреждения почечных канальцев	C	
Бикарбонаты	Нарушение секреции H ⁺ на апикальной мембране дистальных канальцев нефрона (дистальный ацидоз), усиление потери калия через почки	C	Деферазирокс			
Салицилаты			Усиление потери калия через почки за счет повреждения почечных канальцев	C	Физостигмин	Повышение выведения калия через ЖКТ за счет провоцирования рвоты
Папаверин					Неизвестен	
Парацетамол			Точно не установлен. Вероятно, усиление потери калия через почки вследствие нефропатии	C		Полистиролсульфонат натрия или кальция
Колекальциферол (витамин D)	Усиление пролиферации клеток, повышение захвата калия клетками	C			Препараты бария	Блокада клеточных калиевых каналов, перемещение экстрацеллюлярного калия внутрь клеток
Ондансетрон			Усиление пролиферации клеток, повышение захвата калия клетками	C		
Инфликсимаб						
Ибупрофен						
Гидроксикобаламин						
Гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор						

Примечание. НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, SGK1 — Serine/threonine-protein kinase (серин/треонин-протеинкиназа 1).

Уровни доказательности [22]: А — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких рандомизированных клинических исследований; В — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай — контроль», метаанализов и/или пострегистрационных наблюдательных исследований; С — есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких опубликованных в литературе клинических случаев или данные специализированных баз данных нежелательных реакций.

ЛС (пенициллина, аминогликозиды) и др. (см. табл. 1) приводят к гипокалиемии, увеличивая выведение калия из организма через ЖКТ или почки [8, 9, 20].

Аминогликозиды, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, вальпроат натрия, деферазирокс, сурамин, тетрациклины, цисплатин, капецитабин, карбоплатин, ифосфамид, азацитидин могут вызывать синдром Фанкони, провоцируя тем самым гипокалиемию.

Ионообменные смолы, такие как полистиролсульфонат натрия или кальция, могут приводить к образованию хелатных соединений с калием в кишечнике и тем самым нарушать его всасывание и ускорять выведение, что в конечном итоге приводит к гипокалиемии [20]. Возможна также и комбинация разных патофизиологических механизмов развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии [8].

предиктором развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии является одновременное использование более 5 ЛС (полипрагмазия), при этом триггером ее развития является гипоальбуминемия. Длительное применение определенных ЛС и использование их в высоких дозах также ассоциировано с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной гипокалиемии [9, 20]. Также можно предположить, что риск развития данного патологического состояния повышается при наличии у пациента заболеваний/состояний, сопровождающихся гипокалиемией (например, синдром Кушинга, инфекции или опухоли ЖКТ, мальабсорбция, гиперальдостеронизм, гипертиреоз, гипомагниемия, почечный канальцевый ацидоз и др.) [23].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клинические проявления лекарственно-индуцированной гипокалиемии соответствуют таковым при гипокалиемии в целом и включают депрессию, парестезии, спазм мышц

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОКАЛИЕМИИ

По данным исследования E. Ramirez et al. [16], единственным статистически значимым ($p < 0,0001$)

нижних конечностей, судороги, гипорефлексию, мышечную слабость, снижение сократительной функции миокарда, различные нарушения ритма (экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия), тошноту, рвоту, парез кишечника, кишечную непроходимость, некроз мышц, снижение секреции инсулина, альдостерона, полиурию, а при тяжелой гипокалиемии — угнетение дыхания, гипотонию, тяжелые нарушения ритма и проводимости, включая фибрилляцию желудочков [2, 24].

Для диагностики гипокалиемии используют [2]:

- ♦ определение уровня калия в сыворотке крови;
- ♦ электрокардиографию (ЭКГ).

Наиболее точным и достоверным методом диагностики гипокалиемии является определение уровня калия в сыворотке крови. Диагноз гипокалиемии ставится при снижении концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л [18, 11].

Выделяют 3 степени тяжести гипокалиемии в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови [25]: легкую — >3,0–3,5 ммоль/л, среднюю — 2,5–3,0 ммоль/л, тяжелую — <2,5 ммоль/л. При этом, по мнению российских экспертов, о дефиците калия можно говорить, когда его содержание не превышает 4 ммоль/л [2].

Для получения максимально достоверных результатов определения концентрации калия в сыворотке крови рекомендуется проводить забор крови и лабораторный анализ в первой половине дня натощак с обязательным соблюдением техники забора крови. Это важно, т. к., например, длительное наложение жгута выше зоны венепункции или активное сжимание и разжимание кулака может приводить к ишемии тканей и переходу калия из клеток в плазму, что будет искажать результаты. Также следует помнить о суточных колебаниях уровня калия в плазме крови (до 0,6 ммоль/л), наименьшие значения определяются в ночное время [2].

Как уже было упомянуто выше, калий — преимущественно внутриклеточный ион. Во внеклеточной жидкости содержится всего 2% калия, поэтому даже незначительное снижение уровня калия, выявленное в биохимическом анализе крови, свидетельствует о выраженном дефиците калия в организме. Так, снижение уровня калия в сыворотке крови на 0,3 ммоль/л свидетельствует о дефиците калия в организме, равном приблизительно 100 ммоль, таким образом, для коррекции дефицита калия при его снижении с 4 до 3 ммоль/л требуется экзогенно ввести около 12 000–16 000 мг калия [2, 26].

ЭКГ-признаками гипокалиемии являются [2]: депрессия сегмента ST, уплощение или инверсия зубца T, появление U-волны, нарушение ритма и проводимости. При этом имеется корреляция между степенью тяжести гипокалиемии и величиной зубца T. Так, при концентрации калия ~3,0–3,8 ммоль/л на ЭКГ можно обнаружить сглаженный или инвертированный зубец T; при концентрации калия ~2,3–3,0 ммоль/л — удлинение интервала Q–T (удлинение зубца T), наличие зубца U, умеренную депрессию сегмента ST (0,5 мм), желудочковую экстрасистолию; а при выраженной гипокалиемии (<2,3 ммоль/л) — аритмию типа *torsades de pointes* или фибрилляцию желудочков. Также у пациентов с дефицитом калия часто встречаются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, предсердные и желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады.

В случае неизвестной причины гипокалиемии или гипокалиемии, резистентной к терапии препаратами калия, рекомендуется определение суточной экскреции калия с мочой и концентрации магния и хлора в сыворотке крови. Также может быть полезной оценка суточного выведения бикарбонатов, хлоридов, аммиака (биохимический анализ суточной мочи). Так, обнаружение гипокалиемии в сыворотке крови в совокупности со снижением экскреции натрия и калия и повышением выделения аммиака и хлоридов в суточном анализе мочи может свидетельствовать о гипокалиемии, вызванной потерей электролитов через кишечник, характерной для лекарственно-индуцированной гипокалиемии на фоне приема слабительных ЛС (фенолфталеина, докузата натрия, магния сульфата, лактулозы, бисакодила, сеннозидов и др.). Подобную картину можно наблюдать и на фоне потери электролитов вследствие псевдомембранозного колита, вызванного антибиотиками [2, 8, 9, 20].

Высокие уровни секреции с мочой натрия и бикарбонатов при низком содержании хлоридов на фоне гипокалиемии могут быть результатом рвоты, например, ассоциированной с приемом хинина, наркотических анальгетиков, средств, применяемых в анестезиологии (запис азота, флустигмин, опиаты), препаратов для химиотерапии злокачественных новообразований [20].

Дифференциальную диагностику следует проводить с патологическими состояниями, сопровождающимися избыточной продукцией альдостерона и ГКС (синдром Кушинга, первичный альдостеронизм, врожденная гиперплазия надпочечников, гормон-продуцирующие опухоли); врожденными патологическими состояниями, характеризующимися повышенной продукцией ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана); с патологией, характеризующейся повышенной реабсорбцией натрия (например, синдром Лиддла); заболеваниями/состояниями, сопровождающимися длительной рвотой, хронической диареей, гиперсимпатикотонией и/или избыточной секрецией катехоламинов мозговым веществом надпочечников (ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, СД, тиреотоксикоз и др.) [2]. Следует также обязательно оценить потребление веществ и продуктов питания, повышающих активность кортизола или способствующих перемещению калия из внеклеточного пространства внутрь клетки (глицирризин, солодка, кофеин и др.) [2, 8, 9, 20].

При дифференциальной диагностике лекарственно-индуцированной гипокалиемии важнейшую роль играет тщательный сбор фармакологического анамнеза в соответствии со специальными алгоритмами [27].

ЛС, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРЫХ ТРЕБУЕТСЯ СОБЛЮДАТЬ НАСТОРОЖЕННОСТЬ В СВЯЗИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПОКАЛИЕМИИ

Диуретики. Диуретики являются одним из основных классов ЛС, применение которых ассоциировано с риском развития гипокалиемии. Так, по данным кросс-секционного анализа, посвященного влиянию электролитных нарушений, вызванных применением диуретиков, на риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и исходы лечения, выявлено, что гипокалиемия статистически значимо чаще наблюдается у пациентов, находящихся на терапии диуретиками,

по сравнению с пациентами, их не принимающими (17% против 11%, $p < 0,0001$), в частности, среди пациентов, принимающих петлевые ($p = 0,0337$) и тиазидные ($p < 0,0001$) диуретики. В этом исследовании из петлевых диуретиков пациенты чаще всего получали торасемид (48%) и фуросемид (9%), из тиазидных диуретиков — гидрохлортиазид (39%) и бутизид (1%). Кроме того, 4% пациентов получали тиазидоподобный диуретик хлорталидон, 2% больных — индапамид, 1% — ингибитор карбангидразы ацетазоламид. По результатам данного исследования, использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ацетазоламида не имело статистически значимой ассоциации с развитием гипокалиемии ($p = 0,7$ и $p = 0,9$ соответственно). В многопараметрической регрессионной модели с повышенным риском развития гипокалиемии был ассоциирован прием петлевых (отношение шансов (ОШ) 1,27, $p = 0,0316$) и тиазидных (ОШ 2,18, $p < 0,0001$) диуретиков. У мужчин гипокалиемия наблюдалась статистически значимо реже по сравнению с женщинами (ОШ 0,61, $p < 0,0001$). Госпитальная смертность пациентов с гипокалиемией составила 4,5%, а наличие гипокалиемии у пациента в момент обращения в ОРИТ было статистически значимо ассоциировано с повышением риска смерти в период госпитализации (ОШ 1,89, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем калия. Согласно полученным данным факторами риска увеличения внутрибольничной смертности у пациентов, поступающих в ОРИТ, являются количество принимаемых препаратов из группы диуретиков, уровень креатинина и возраст ($p < 0,0001$) [28].

Диуретики могут вызывать гипокалиемию за счет как прямого воздействия на ионные каналы (петлевые, тиазидные диуретики), так и за счет опосредованных эффектов: развития почечно-канальцевого ацидоза (ацетазоламид), гипомагниемии (петлевые, тиазидные диуретики), нарушения реабсорбции натрия, например, вследствие снижения концентрации ионов Na^+ в просвете канальцев (осмотические диуретики; см. табл. 1) [8, 9, 20].

Гипокалиемия, возникшая на фоне приема диуретиков, может приводить к повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [29] была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между приемом диуретика хлорталидона с развитием гипокалиемии и обусловленным ею увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности через 3–7 лет: у 12,9% пациентов с изначально нормальным уровнем калия на момент включения в исследование, которые принимали хлорталидон, через 1 год лечения развилась гипокалиемия (уровень калия сыворотки крови $< 3,5$ ммоль/л), при этом смертность в данной подгруппе пациентов была выше (отношение рисков (ОР) 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,44). По сравнению с пациентами, у которых был нормальный уровень калия в крови, у больных с хлорталидон-индуцированной гипокалиемией риск смерти от сердечно-сосудистых причин был выше на 18%, а риск смерти от не сердечно-сосудистых причин — на 23% [29].

В исследовании The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [30] пациенты в возрасте ≥ 60 лет были рандомизированы в группы хлорталидона (12,5–25,0 мг/сут) или плацебо. Через 1 год лечения у 7,2% пациентов, получавших хлорталидон, уровень калия в сыворотке был снижен ($< 3,5$ ммоль/л) в сравнении с 1% участников в группе

плацебо. В целом в данном исследовании антигипертензивная терапия хлорталидоном по сравнению с плацебо снижала риск инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 36% в течение 5 лет наблюдения, однако пациенты с гипокалиемией в группе хлорталидона имели такой же риск развития ССО, в т. ч. ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, что и больные в группе плацебо. Другими словами, наличие гипокалиемии у пациентов с артериальной гипертензией, индуцированной приемом диуретиков, нивелирует их положительное влияние на риск ССО и инсульта.

В метаанализе (108 клинических исследований гидрохлортиазида и 20 — хлорталидона в низких дозах (12,5–25,0 мг)) было показано, что хлорталидон сильнее, чем гидрохлортиазид, снижает артериальное давление, но способствует и более выраженному выведению калия, при этом было верифицировано дозозависимое влияние данных диуретиков на уровень калия в крови. Риск развития гипокалиемии у пациентов, получающих лечение хлорталидоном, был неоднороден: вероятность гипокалиемии была выше среди женщин и у лиц африканской расы [31].

Факторами риска развития гипокалиемии у пациентов, принимающих тиазидные диуретики, являются [32]: пожилой и старческий возраст, сопутствующий прием дигоксина, антиаритмиков, наличие ИБС, в т. ч. инфаркта миокарда в анамнезе, гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет, другие заболевания, которые потенциально могут приводить к гипокалиемии.

У пациентов с несколькими факторами риска следует принимать все возможные меры по недопущению снижения уровня калия $< 3,5$ ммоль/л, а в случае развития гипокалиемии рекомендуется начинать ее активное лечение [2, 32] (см. разделы «Лечение» и «Профилактика» данной статьи).

Также развитие лекарственно-индуцированной гипокалиемии описано на фоне приема ацетазоламида, диуретика из группы ингибиторов карбоангидразы, поскольку он может вызывать изолированный проксимальный почечно-канальцевый ацидоз [9].

Противоопухолевые ЛС. Гипокалиемия является частым электролитным нарушением у пациентов с онкологическими заболеваниями, ее развитие в т. ч. обусловлено противоопухолевой терапией. Так, по данным исследований I фазы за период 2011–2015 гг. [33], у пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получали противоопухолевые препараты, частота развития гипокалиемии составила 40%. При этом у пациентов с электролитными нарушениями наблюдается худшая выживаемость (26 нед. против 37 нед., ОР 1,61; $p < 0,001$).

Противоопухолевые средства способны вызывать электролитные нарушения посредством различных механизмов (см. табл. 1). Так, препараты платины обладают нефротоксичностью, которая наиболее выражена у цисплатина и надаплатина и в меньшей степени — у карбоплатина и оксалиплатина. Цисплатин может вызывать повреждение почечных канальцев (Барттер- или Гителман-подобный синдромы) и сопутствующую гипомагниемию, за счет которой происходит инактивация потенциальнозависимых калиевых каналов в почках (почечный наружный медуллярный калиевый канал, *англ.*: renal outer medullary potassium channel, ROMK). Частота цисплатин-индуцированной гипокалиемии составляет 27% [34]. В подавляющем большинстве случаев повреждение почек

носит необратимый характер и пациенту может потребоваться длительная (в ряде случаев — пожизненная) заместительная терапия электролитами [9].

Цетуксимаб и другие препараты, ингибирующие человеческий рецептор эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor, HER), обуславливают развитие гипокалиемии за счет гипомагниемии. Моноклональные антитела анти-HER2 и анти-HER3 лумретузумаб и пертузумаб в комбинации с паклитакселом у пациенток с раком молочной железы вызывают гипокалиемию средней степени тяжести в 40% случаев. Бевацизумаб вызывает гипокалиемию вследствие повреждения проксимальных канальцев нефрона. Гипокалиемия, генез которой в настоящее время не известен, описана также на фоне приема тремелимумаба, блинатумомаба, эрибулина, воласертиба [35].

Метотрексат (в дозе 12 г/м²), нарушая функцию ионных каналов миоцитов мышц и способствуя развитию почечного канальцевого ацидоза, может вызывать тяжелую гипокалиемию, сопровождающуюся транзиторным тетрапарезом [35]. Описано развитие тяжелого сочетанного дефицита электролитов (в т. ч. гипокалиемии), который сохраняется в течение нескольких недель после отмены препарата, требует длительной парентеральной заместительной почечной терапии на фоне лечения азацитидином (в дозе 75 мг/м²/сут парентерально с 1-го по 7-й день каждого 28-дневного цикла на протяжении 6 циклов) [36, 37].

Следует также принимать во внимание, что ЛС для химиотерапии злокачественных новообразований могут вызывать рвоту и диарею, которые приводят к комбинированной потере электролитов (в т. ч. ионов водорода, калия, магния, натрия, хлора, фосфатов), развитию метаболического ацидоза и тяжелой гиповолемии, которые, в свою очередь, способствуют утяжелению гипокалиемии и гипомагниемии [38, 39].

Антибактериальные ЛС. Гипокалиемия, вызванная приемом антибактериальных средств, — редкое, но известное осложнение терапии диклоксациллином, ампициллином, амфотерицином В, аминогликозидами, пенициллинами и рядом других антибиотиков (см. табл. 1), которое наиболее часто встречается у пациентов с нарушением функции печени и почек [18].

В работе H.S. Rehan et al. [18] был проведен анализ спонтанных сообщений о гипокалиемии, ассоциированной с приемом ЛС, которые поступили в центр мониторинга нежелательных реакций в период с января 2015 г. по сентябрь 2017 г. В общей сложности 53 спонтанных сообщения содержали сведения о развитии гипокалиемии, в них в среднем сообщалось о 2,26 подозреваемых ЛС. Из общего числа сообщений 27 содержали информацию о 57 антибактериальных ЛС, т. е. антибактериальные ЛС являлись причиной гипокалиемии в 47,5% случаев (наиболее часто среди них: цефтриаксон — 24,5%, азитромицин — 10,5%). Наиболее тяжелая гипокалиемия (1,5–2 ммоль/л) среди всех антибактериальных препаратов отмечалась на фоне приема амфотерицина В и цефтриаксона [18].

Аминогликозиды за счет своей химической структуры стимулируют кальций-чувствительные рецепторы в восходящей части петли Генле и дистальных канальцах нефрона, что приводит к развитию Барттер-подобного синдрома, сопровождающегося гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гипокальциемией, гипомагниемией, повреждением проксимальных канальцев нефрона (острый канальцевый некроз, синдром Фанкони). Данное состояние может

сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев после отмены препарата из группы аминогликозидов, ставшего причиной его развития. Пенициллины действуют как невсасывающиеся анионы, которые в просвете канальцев активируют внешние медуллярные калиевые каналы почек, что приводит к усилению выведения калия с мочой [9].

Тетрациклины также могут стать причиной повреждения почек, формирующего синдром Фанкони, которое при длительном применении указанных препаратов может носить необратимый характер [9].

Амфотерицин В создает поры, потенцирующие секрецию калия и обратный ток H⁺ в эпителиальных клеточных мембранах канальцев, что приводит к гипокалиемии и дистальному почечному канальцевому ацидозу. Как правило, данные эффекты амфотерицина В являются дозозависимыми и случаются до наступления почечной недостаточности [8, 9].

ЛС, применяемые для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Частота развития гипокалиемии, ассоциированной с приемом агонистов β₂-адренорецепторов (наиболее часто среди них — сальбутамол (100%)), составляет приблизительно 7,5% всех случаев нежелательных реакций [18].

Агонисты β₂-адренорецепторов (сальбутамол, салметерол, формотерол, орципреналин и др.) активируют Na⁺/K⁺-АТФазу — мембранный фермент из группы транспортных аденозинтрифосфатаз, отвечающий за перенос ионов K⁺ внутрь клетки и одновременное выведение ионов Na⁺ в соотношении 2:3, что приводит к уменьшению концентрации экстрацеллюлярного калия и увеличению его концентрации внутри клетки [20]. Данное состояние ухудшается вследствие расширения сосудов под действием β₂-адреномиметиков.

При этом тяжесть гипокалиемии возрастает при совместном применении агонистов β₂-адренорецепторов с ГКС, метилксантинами (эуфиллин, кофеин) и диуретиками. Так, предшествующий прием диуретиков у пациентов, принимающих альбутерол в виде ингаляций, может утяжелить гипокалиемию и вызывать соответствующие изменения на ЭКГ [40].

В проспективном госпитальном кросс-секционном исследовании, проведенном H.A. Mohammad et al. [41], изучались электролитные нарушения у пациентов с бронхиальной астмой стабильного течения (1-я группа) и у пациентов с обострениями бронхиальной астмы (2-я группа). В обеих группах гипокалиемия статистически значимо чаще выявлялась у пациентов, получающих комбинированную терапию, по сравнению с больными, лечившимися только β-агонистом (90,5% против 9,5% и 92,6% против 7,4% в 1-й и 2-й группах соответственно, p=0,0001 в обоих случаях). В 1-й группе среди всех больных, у которых была обнаружена гипокалиемия, в 19% случаев больные получали комбинированную терапию β-агонистом и ГКС, в 9,5% случаев — β-агонистом и теофиллином, во 2-й группе в 14,8% случаев гипокалиемия отмечена на фоне совместного использования β-агониста и ГКС, в 11,1% — β-агониста и теофиллина.

ГКС вызывают гипокалиемию путем различных патофизиологических механизмов. Так, ГКС могут активировать Na⁺/K⁺-АТФазу в скелетных мышцах, вызывать усиление секреции инсулина, кроме того, они обладают минералокортикоидной активностью, в т. ч. при применении в низких дозах [42]. Метилксантины так же, как и ГКС, активируют

Na⁺/K⁺-АТФазу и способствуют перемещению экстрацеллюлярного калия внутрь клеток, приводя к гипокалиемии. В исследовании М. Shannon et al. [43] гипокалиемия выявлена у 60% пациентов с острой или хронической интоксикацией теофиллином. Из них гипокалиемия на фоне острой интоксикации наблюдалась у 85% пациентов и лишь у 32% — на фоне хронической, что можно объяснить приывканием и десенсибилизацией рецепторов.

Лечение

В 2020 г. ввиду актуальности и важности проблемы гипокалиемии были опубликованы «Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов» [2], согласно которым при уровне калия в сыворотке крови 2,5–3,9 ммоль/л необходимо назначить препараты калия перорально, при этом пациент может лечиться амбулаторно, а при концентрации калия в сыворотке крови <2,5 ммоль/л необходима инфузионная терапия в условиях стационара с последующим переходом на пероральный прием препаратов. При прочих равных условиях пероральный путь коррекции электролитных нарушений предпочтительнее парентерального, т. к. позволяет снизить риски гиперкалиемии [44]. Парентеральный путь может быть использован с очень большой осторожностью в случае тяжелого дефицита калия и ассоциированного с ним высокого риска развития тяжелых осложнений (рабдомиолиз, тяжелые аритмии и т. д.) или абсолютной невозможности перорального приема [44]. Длительность курса терапии зависит от концентрации калия в плазме крови. Для пациентов с концентрацией калия в сыворотке крови 3,5–3,9 ммоль/л рекомендуемая длительность приема составляет не менее 4 нед., а при уровне калия 2,6–3,4 ммоль/л — не менее 12 нед. [2]. Выбор дозы и кратности приема препаратов калия основывается на инструкции по его применению.

В РФ зарегистрировано к применению несколько препаратов калия, однако начинать все же лучше с калия и магния аспарагината (Панангин®; ОАО «Гедеон Рихтер»), т. к., например, раствор калия хлорида обычно хуже переносится и обладает неприятными органолептическими свойствами. Во избежание развития нежелательных реакций дозы обычно разделяют на несколько приемов вместо того, чтобы давать однократно большую дозу [2]. Данный препарат является оптимальным и наиболее рациональным в плане коррекции лекарственно-индуцированного дефицита электролитов, в т. ч. гипокалиемии, т. к. органические соли калия и магния характеризуются большей биодоступностью и меньшей токсичностью по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). В нем аспарагиновая кислота выступает в роли «проводника ионов», обладая выраженной способностью повышать проницаемость мембран для K⁺ и Mg²⁺, а также активно участвуя в синтезе АТФ в цикле Кребса [45]. Аспарагиновая кислота быстрее всего компенсирует дефицит калия и магния по сравнению с некоторыми другими популярными и активно используемыми органическими и неорганическими солями (пидолат, тауринат, глицинат, оротат, глутамат, цитрат, лактат) [46]. Панангин® за счет оптимального макроэлементного состава в форме аспарагината стимулирует поступление ионов калия и магния внутрь клетки, значительно повышая ферментативную активность Na⁺/K⁺-АТФазы и синтез АТФ как в сравнении с плацебо, так и с неорганическими солями

K⁺/Mg²⁺ (Cl⁻, SO₄²⁻) [47]. Так, уже через 4 нед. приема большими артериальной гипертензией Панангина с целью коррекции дефицита калия и магния, ассоциированного с приемом диуретиков и антагонистов кальция, констатируют восстановление концентрации данных макроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах [48].

Через 1 мес. после начала приема препаратов калия для оценки эффективности терапии и контроля функции почек необходимо проведение биохимического анализа крови с обязательным определением уровней креатинина и калия. При достижении целевого уровня повторный анализ следует выполнять через 3–6 мес., и если концентрация калия в крови составляет более 4 ммоль/л, то последующий контроль калия рекомендуется проводить 1 раз в год. Если же целевые уровни не достигнуты, то пациенту следует рекомендовать продолжить прием препаратов калия *per os* сроком до 6 мес. и провести коррекцию сопутствующих факторов риска развития гипокалиемии [2].

Профилактика

Специфических мер профилактики лекарственно-индуцированной гипокалиемии не существует. Для предотвращения снижения уровня калия можно рекомендовать следующие меры:

- ♦ точно следовать инструкции по медицинскому применению ЛС;
- ♦ учитывать возможные взаимодействия между ЛС, которые потенциально могут увеличивать риск гипокалиемии;
- ♦ избегать полипрагмазии;
- ♦ регулярно контролировать уровень калия, магния и альбумина в сыворотке крови, особенно при наличии у пациента заболеваний, которые потенциально могут приводить к развитию гипокалиемии, или терапии ЛС, способными вызывать дефицит калия [16].

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ОАО «Гедеон Рихтер» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2013;5(2):89–91. [Kanzhigalina Z.K., Kassenova R.K., ORADOVA A. Sh. Biological role and importance of trace elements in human life. Vestnik KazNMU. 2013;5(2):89–91 (in Russ.).]
2. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов. Кардиология. 2020; 60 (2):155–164. [Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O. et al. Expert Council Resolution. Practical aspects of the diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency states. Kardiologiya. 2020;60(2):155–164]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
3. Sun H., Weaver C.M. Rising Trend of Hypokalemia Prevalence in the US Population and Possible Food Causes. J Am Coll Nutr. 2020;1–7. DOI: 10.1080/07315724.2020.1765893.
4. WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO); 2012.
5. Young D.B. Role of potassium in preventive cardiovascular medicine. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2001.
6. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. Consilium Medicum. 2019;21(1):67–73. [Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction. Consilium Medicum. 2019;21(1):67–73 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>