|  |  |
| --- | --- |
| **BMJ Open** | **Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния калийсодержащих биологически активных добавок на концентрацию калия и креатинина в сыворотке крови** |
|  | Франческо П. Капуччо (Francesco P Cappuccio),1 Лора А. Бьюкенен (Laura A Buchanan),1 Чен Цзи (Chen Ji),1 Альфонсо Сиани (Alfonso Siani),2 Мишель А. Миллер (Michelle A Miller)1 |

АННОТАЦИЯ

**Цели:** Высокое потребление калия может предотвратить инсульт, однако прием добавок к пище считается опасным. Мы оценили влияние калийсодержащих биологически активных добавок к пище для приема внутрь на концентрацию калия в сыворотке или плазме крови и функцию почек.

**Условия:** Мы обновили опубликованный в 2013 г. систематический обзор рандомизированных клинических исследований, проведенных во всем мире, по изучению действия калийсодержащих добавок к пище, дополнив его данными, опубликованными вплоть до июля 2015 г. Мы придерживались рекомендаций PRISMA (Предпочтительные компоненты для подготовки систематических обзоров и мета-анализов).

**Участники:** Все лица, участвовавшие в рандомизированных клинических исследованиях с применением калийсодержащих добавок к пище. Исследования, включенные в анализ, должны были удовлетворять следующим критериям: рандомизированные клинические исследования, прием калийсодержащих добавок к пище и сведения о концентрации калия в крови.

**Вмешательство:** Прием калийсодержащих добавок к пище внутрь.

**Оценки первичных исходов:** Концентрация калия и креатинина в сыворотке или плазме крови.

**Результаты:** В анализ было включено в общей сложности 20 исследований (21 независимая группа) (1216 участников из 12 стран). Все исследования, кроме 2, были контролируемыми (плацебо n=16, контрольный препарат (n=2). Из этих исследований 15 были перекрестными, 4 проводились в параллельных группах, а 1 было последовательным. Продолжительность приема добавок колебалась от 2 до 24 недель, а доза калия ― от 22 до 140 ммоль/сут. В обобщенном анализе прием калийсодержащих добавок вызывал небольшое, но значимое повышение концентрации калия в крови (взвешенная разность средних (ВРС) 0,14 ммоль/л, 95 % ДИ 0,09–0,19, p < 0,00001), вне связи с дозой и продолжительностью применения. Средняя суточная экскреция калия с мочой увеличилась на 45,75 ммоль/сут, 95 % ДИ 38,81–53,69, р < 0,00001. Прием калийсодержащих добавок не вызывал изменений концентрации креатинина в крови (ВРС 0,30 мкмоль/л, 95 % ДИ -1,19–1,78, р = 0,70).

**Выводы:** У относительно здоровых участников в краткосрочных исследованиях умеренное потребление калийсодержащих добавок для приема внутрь привело к небольшому повышению концентрации калия в крови без изменения функции почек.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Употребление калия (К) в большом количестве снижает артериальное давление (АД) у лиц с артериальной гипертензией и, в меньшей степени, у лиц с нормальным АД.[1 2](#bookmark45) Однако благотворное действие К не ограничивается влиянием на АД, а также может включать снижение риска инсульта (независимо от изменений АД)[.1 3 4](#bookmark45)

|  |
| --- |
| **Сильные стороны и ограничения данного исследования** |
| * Это первое исследование по оценке безопасности повышенного потребления калия в виде добавок к пище относительно концентрации калия в крови и функции почек по результатам рандомизированных контролируемых исследований. * Поскольку ни в одном из исследований концентрация калия в сыворотке или плазме крови и уровень креатинина не были оценками первичных исходов, данные исследования могут обладать недостаточной мощностью для оценки влияния на эти показатели. * Результаты можно обобщить только для групп пациентов и лиц, принимавших участие в рассмотренных исследованиях (лица с артериальной гипертензией, получающие или не получающие терапию, лица с нормальным АД, группы высокого риска, некурящие и случайная выборка общей популяции). * Источник неоднородности был установлен. Тем не менее, устранение неоднородности существенным образом не повлияло на обобщенную оценку. * Исследование показало, что краткосрочное умеренное увеличение приема калия в виде добавок к пище (в среднем 45 ммоль или 1755 мг/сут; диапазон 22–140 ммоль или 858–5460 мг/сут) безопасно и не влечет риска угрожающей гиперкалиемии или нарушения функции почек у здоровых лиц и даже пациентов с нормальной функцией почек, принимающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. |

На Западе люди употребляют относительно мало К,[4](#bookmark45) а недостаточное поступление К в организм сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инсульта[.1 3](#bookmark45) В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) умеренное увеличение приема К в виде добавок к пище или с рационом питания приводит к снижению АД,[1 2](#bookmark45) и ВОЗ недавно выпустила международные рекомендации по целевому приему К с пищей ≥ 90 ммоль/сут (≥ 3510 мг/сут) для взрослых.[5](#bookmark45)[6](#bookmark45)

Для обеспечения минимального суточного потребления К можно применять различные подходы.[7](#bookmark45) Это и изменения в рационе питания, и применение заменителей соли и калийсодержащих добавок к пище. Изменения в рационе питания подразумевают замещение продуктов с низким содержанием калия фруктами, овощами, бобовыми и орехами.[8](#bookmark45) Этого было бы достаточно для популяционных стратегий первичной профилактики, хотя в целом это дорого и не всегда справедливо. Заменители соли ― это имеющиеся в продаже смеси солей, в которых часть натрия хлорида заменена солями калия и магния.[9](#bookmark45) Их применение снижает АД и потребление натрия, одновременно увеличивая потребление К.[10](#bookmark45) Эта стратегия рассматривается в Китае для снижения артериальной гипертензии.[11](#bookmark45)[12](#bookmark45) Добавки солей К к пище представляют собой дешевый способ достигнуть минимального целевого суточного потребления К.[1](#bookmark45) Этот способ подходит для многих пациентов и рекомендуется как потенциально экономически эффективное дополнение к вторичной профилактике инсульта.[7](#bookmark45)

Тем не менее, существуют опасения, что повсеместное умеренное увеличение потребления К, особенно в виде добавок к пище, может иметь пагубные последствия, приводя к опасной гиперкалиемии.[2 13-15](#bookmark45) Более того, предложение заменить натрия хлорид солями К в пищевой промышленности также было подвергнуто критике как потенциально опасное.[16 17](#bookmark45)

Учитывая потенциальную практическую ценность и экономическую эффективность добавок К, мы решили обновить самый исчерпывающий систематический обзор, проведенный на сегодняшний день, посвященный влиянию калийсодержащих добавок к пище на ряд сердечно-сосудистых и биохимических исходов.[1](#bookmark45) Однако к этому времени ни концентрация К в крови, ни уровень креатинина не были включены в перечень конечных точек, представляющих интерес. Таким образом, мы провели обновленный систематический обзор и мета-анализ РКИ по оценке добавок К к пище, используя такую же стратегию поиска оценки влияния умеренного потребления калийсодержащих добавок на концентрацию К в сыворотке крови и на функцию почек.

ДАННЫЕ И МЕТОДЫ

Отбор исследований

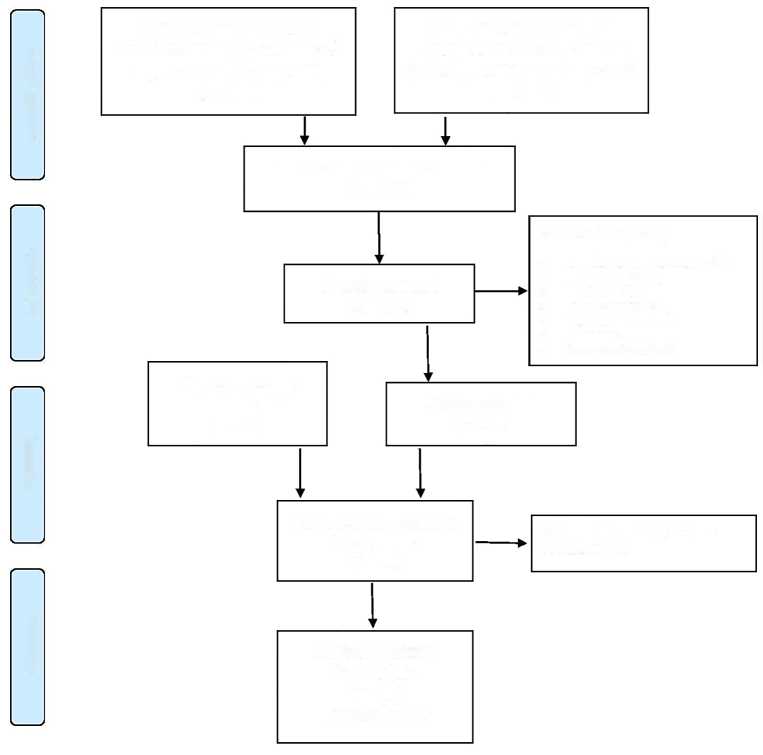
Мы обновили систематический обзор, проведенный в рамках обзора ВОЗ по влиянию К на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, опубликованный в 2013 г.[1](#bookmark45) Мы продублировали стратегию поиска, описанную в статье, распространив ее на публикации с 25 августа 2011 г. по 10 июля 2015 г. Стратегия поиска представлена в онлайн-приложении S1. Мы сохранили те же критерии, какие использовались первоначально. Коротко говоря, мы планировали включить только РКИ (с индивидуальной или кластерной рандомизацией). В РКИ должна была быть хотя бы одна группа участников, которым назначили повышенное потребление К (вмешательство), и одна группа, употреблявшая более низкое количество К (контроль), в течение не менее 4 недель. Для оценки фактического приема К в РКИ должны были использоваться анализы экскреции К в суточной моче. В РКИ не могли применяться сопутствующие вмешательства (т.е. немедикаментозные вмешательства, антигипертензивные или другие препараты) в группе вмешательства, если такие же вмешательства не применялись в контрольной группе. Таким образом, единственным различием между группами был уровень потребления К. Мы исключили исследования с участием ВИЧ-положительных лиц или пациентов с острыми заболеваниями, госпитализированных лиц, а также лиц с нарушением экскреции К с мочой вследствие заболевания или лекарственной терапии. Поиск проводился в базах данных MEDLINE и Embase без ограничений по языку публикаций. После загрузки аннотаций и удаления повторов аннотации были отсканированы. Мы также включили 25 статей, отобранных из первоначального поиска ВОЗ.[1](#bookmark45) Затем исследования, удовлетворявшие следующим критериям включения, были отобраны для настоящего анализа: (1) РКИ, (2) группа вмешательства принимала калийсодержащие добавки к пище и (3) были указаны концентрации К в сыворотке или плазме крови. Всего было включено 20 исследований (13 статей, опубликованных с 2011 по 2015 гг., и 7 статей из предыдущего обзора; см. [рисунок 1](#bookmark13) и онлайн-приложения S2 и S3). Систематический обзор и мета-анализ проводились в соответствии с рекомендациями PRISMA (см. контрольный лист в онлайн-приложении).

Извлечение данных, риск систематической ошибки и оценка качества

Извлечение данных выполнялось дважды, чтобы избежать ошибок, связанных с человеческим фактором, и субъективных ошибок (протокол доступа к линии связи и факсимильный ПК). Кроме извлечения имеющих отношение к делу данных о калийсодержащих добавках к пище, концентрации К и креатинина в сыворотке или плазме крови, экскреции натрия и К с мочой, собирались сведения из отдельных исследований для составления таблицы характеристик исследований ([таблица 1](#bookmark18)), в которую включены описательные и методологические детали дизайна исследований, изучаемого лечения и измеряемых результатов. Если данные или копии были недоступны, связывались с авторами и просили их предоставить информацию. Листы извлечения данных были проверены надзорной группой, расхождения были улажены путем обсуждения. Для мета-анализа были извлечены средние и стандартные отклонения (СО) показателей исходов в группах приема добавок К и контрольных группах в конце каждого интервенционного периода (для перекрестных исследований), а также исходно и после вмешательства (для исследований в параллельных группах). Мы оценили риск систематической ошибки количественно с помощью балльной шкалы, разработанной Downs и Blac[k18](#bookmark45) (см. [таблицу 1](#bookmark18) и онлайн-приложение S4), и качественно с помощью инструмента Кокрановского сотрудничества[19](#bookmark45) (см. онлайн-приложения S5 и S6). Для РКИ мы оценили риск систематической ошибки, связанной с методом генерации последовательности (возможная ошибка отбора), сокрытием распределения по группам (возможная ошибка отбора), ослеплением (возможная ошибка, связанная с ходом исследования), выборочной отчетностью (возможная ошибка, связанная с выборочной отчетностью), выпадением из дальнейшего наблюдения (возможная ошибка, связанная с выбыванием участников) и полнотой описания результатов (возможная ошибка, связанная с выбыванием участников). Мы оценивали риск систематической ошибки как низкий, неопределенный или высокий в соответствии с установленными критериями PRISMA. Мы использовали воронкообразные диаграммы для оценки наличия систематической ошибки в небольших исследованиях. Мы сгенерировали иллюстрации «риска систематической ошибки графика» и «риска систематической ошибки резюме» (см. онлайн приложения S5 и S6).

Синтез и анализ данных

Были проведены сравнения между группами, получавшими калийсодержащие добавки, и контрольными группами применительно к изменениям в группах после вмешательства в перекрестных исследованиях и различиям в изменениях исходных значений после вмешательства в исследованиях с параллельными группами. Изменения были рассчитаны таким образом, что положительная разница указывала на увеличение, а отрицательная разница ― на уменьшение итогового показателя в группе, получавшей калийсодержащие добавки, по сравнению с плацебо или контролем. Взвешенную разность средних (ВРС) между эффектом вмешательства и контролем оценивали с помощью модели случайных эффектов.[20](#bookmark45) Метод случайных эффектов включает предположение, что в разных исследованиях оцениваются разные, но близкие эффекты вмешательства. Метод основан на обратной дисперсии, позволяющей корректировать вес исследования в соответствии со степенью изменчивости или неоднородности различных эффектов вмешательства. Для каждого исхода в воронкообразные диаграммы были введены данные из всех исследований. Асимметрию полученной диаграммы оценивали визуально и формально проверяли с помощью критерия Эггера[21](#bookmark45) на наличие систематической ошибки, связанной с предвзятостью публикации. Статистическую неоднородность исследований оценивали с помощью критерия χ2 и статистики I2.[22](#bookmark45) Сравнения со значимой неоднородностью затем подвергали анализу чувствительности, в котором каждое исследование подряд опускали, чтобы установить источник неоднородности. Если исключение первого исследования не уменьшало неоднородность до незначимого уровня, удаляли второе исследование, и так далее. Чтобы установить источники неоднородности, связанные с характеристиками исследования, также проводили анализ в подгруппах. Группы исследования определялись заранее, чтобы сопоставить влияние калийсодержащих добавок в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, дозы К и продолжительности приема добавок. Все статистические анализы проводились в программах RevMan версии 5.3.5. и STATA версии 14.1.



Записи, выявленные в ходе   
поиска в базе данных Medline   
(с 29августа 2011 г. по 10июля 2015 г.)

(n = 99)

Дополнительные записи, выявленные в ходе поиска в других источниках ― база данных Embase (с 29августа 2011 г. по 10июля 2015 г.)

(n = 138)

Записи после удаления повторов

(n = 174)

Исключенные записи (n = 161)

* Нет приема калийсодержащих добавок (n = 125)
* Мета-анализ (n = 3)
* Не РКИ (n = 10)
* Обзорная статья (n = 20)
* Только дизайн исследования (n = 1)
* Редакционная статья (n = 1)
* Недоступна копия (n=1)

Просмотренные записи

(n = 174)

Статьи, ранее отобранные в BMJ

(n = 25)

Отобранные статьи

(n = 13)

Оценка пригодности   
полнотекстовых статей

(n = 38)

Полнотекстовые статьи исключены, нет сведений об уровне калия в сыворотке крови (n = 18)

Исследования, включенные в итоговый анализ

(n = 20)

Выборки (n=21)

**Включено**

**Соответствие   
критериям отбора**

**Отбор**

**Поиск**

**Рисунок 1** Блок-схема алгоритма PRISMA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ была включена 21 выборка из 20 исследованийs1-s20 (см. [рисунок 1](#bookmark13) и онлайн-приложение S2). Исключенные из анализа исследования перечислены в онлайн-приложении S3.

Характеристики исследований

В 18 исследованиях участвовали мужчины и женщины, в двух исследованиях ― только женщины.s7 s10 В двух исследованиях участвовали только представители негроидной расыs7 s11 ([таблица 1](#bookmark18)). Всего в исследованиях участвовало 1216 человек из 12 разных стран (6 исследований из Великобритании, 3 ― из Нидерландов, по 2 ― из Новой Зеландии и Индии, по 1 ― из США, ЮАР, Италии, Австралии, Кении, Чили, Японии и Северной Ирландии). Все исследования, кроме двух,s3 s18 контролировались либо плацебо (n=16), либо контрольным вмешательством (n=2; [таблица 1](#bookmark18)). В 15 исследованиях использовался перекрестный дизайн, в 4 были параллельные группы, а одно исследование было последовательным. Во всех исследованиях в качестве калийсодержащей добавки использовался К хлорид, а в одном исследовании была дополнительная группа с применением К бикарбоната.s17 Продолжительность приема добавок колебалась от 2 до 24 недель, а доза К ― от 22 до 140 ммоль/сут.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Таблица 1** Характеристики исследований, включенных в мета-анализ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |
|  | **Автор (год)** | **Страна** | | **Выборка** | **Участники**  **(n)** | | **Возраст (диапазон), лет** | | **Дизайн** | | **Качество\*** | | **Контроль** | | **Калий** | | **Продолжи-тельность (недель)** | **Количество  К (ммоль/сут)** | **К в моче**  **(ммоль/сут)** | | **К в плазме / сыворотке крови (ммоль/л)** | **Примечание** |  | |
|  | MacGregor | Великобритания | | АГ | 23 | | 45 (26–66) | | РКИ-ДС Х | | 25 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 4 | 64 | Пл: 62 | | Пл: 3,84 |  |  | |
|  | (1982) |  | |  | 12 мужчин  18 европеоидов | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 118 | | К: 4,02 |  |  | |
|  | Richards | Новая | | АГ | 12 | | (19–52) | | РКИ-Х | | 23 | | Контрольный рацион питания | | KCl (настойка) | | 4 | 140 | Кнтр: ~60 | | Кнтр: 3,84 | Контрольный рацион питания |  | |
|  | (1984) | Зеландия | |  |  | |  | | (не слепое) | |  | |  | |  | |  |  | К: ~170 | | К: 3,99 | 180 Na/ 60 K |  | |
|  | Bulpitt | Великобритания | | АГ | 33 (K=14; | | 55 | | РКИ-П | | 21 | | Отсутствие | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 12 | 64 | Кнтр: 55 | | Кнтр: 3,5 | На фоне петлевых |  | |
|  | (1985) |  | |  | Кнтр=19)  55 % женщин | |  | | (открытое) | |  | | добавок | |  | |  |  | К: 95 | | К: 3,8 | диуретиков |  | |
|  | Kaplan | США | | АГ с гипокалие-мией | 16 | | 48,8 (35–66) | | РКИ-ДС Х | | 25 | | Плацебо | | KCl | | 6 | 60 | Пл: 36 | | Пл: 3,00 | Гипокалиемия |  | |
|  | (1985) |  | | 10 женщин;  13 негроидов | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 82 | | К: 3,56 | на фоне диуретиков |  | |
|  | Smith | Великобритания | | АГ | 20 | | 53 (30–66) | | РКИ-ДС Х | | 26 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 4 | 64 | Пл: 67 | | Пл: 3,9 | Снижение Na до |  | |
|  | (1985) |  | |  | 11 мужчин;  18 европеоидов | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 117 | | К: 4,1 | 70 |  | |
|  | Zoccali | Великобритания | | АГ | 19 | | M: 41 (26–53) | | РКИ-ПС Х | | 20 | | Плацебо | | KCl (Селора) | | 2 | 100 | Пл: 58 | | Пл: 3,9 | Селора (92 % |  | |
|  | (1985) |  | |  | 10 мужчин | | Ж: 35 (26–53) | |  | |  | | (лактоза) | |  | |  |  | К: 139 | | К: 4,0 | KCl, 6 % К  глюконата, 1 % Ca силиката, 1 % глутаминовой кислоты) |  | |
|  | Matlou | ЮАР | | АГ | 32 | | 51 (34–62) | | РКИ-ПС Х | | 21 | | Плацебо | | KCl (чайная ложка | | 6 | 65 | Пл: 52 | | Пл: 3,87 |  |  | |
|  | (1986) | Африка | |  | Женщины негроидной расы | |  | |  | |  | | (чайная ложка глюкозы) | | в виде соли) | |  |  | К: 114 | | К: 4,32 |  |  | |
|  | Grobbee |  | | АГ | 40 | | (18–28) | | РКИ-ДС Х | | 23 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 6 | 72 | Пл: 74 | | Пл: 3,76 | Ограничение Na |  | |
|  | (1987) | Нидерланды | |  | 34 мужчины | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 131 | | К: 4,00 |  |  | |
|  | Siani | Италия | | АГ | 37 | | 45 (21–61) | | РКИ-ДС П | | 25 | | Плацебо | | KCl | | 15 | 48 | Пл: 57 | | Пл: 4,4 |  |  | |
|  | (1987) |  | |  | 23 мужчины | |  | |  | |  | |  | | (Ленто-Калий) | |  |  | К: 87 | | К: 4,3 |  |  | |
|  | Barden | Австралия | | Норм. АД | 44 | | (18–55) | | РКИ-ДС Х | | 20 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 4 | 80 | Пл: ~55 | | Пл: 3,725 | К с пищей |  | |
|  | (1987) |  | |  | женщины | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: ~115 | | К: 3,86 | <60 ммоль/сут |  | |
|  | Obel | Кения | | АГ | 48 | | 40 | | РКИ-ДС П | | 21 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 16 | 64 | Пл: 62 | | Пл: 4,0 |  |  | |
|  | (1989) |  | |  | негроидов | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 102 | | К: 4,0 |  |  | |
|  | Patki | Индия | | АГ | 37 | | 49,9 | | РКИ-ДС Х | | 24 | | Плацебо | | KCl (Кесол B, | | 8 | 60 | Пл: 60 | | Пл: 3,6 |  |  | |
|  | (1990) |  | |  | 8 мужчин | |  | |  | |  | |  | | жидкий) | |  |  | К: 82 | | К: 3,7 |  |  | |
|  | Valdes | Чили | | АГ | 24 | |  | | РКИ-ДС Х | | 23 | | Плацебо | | KCl | | 4 | 64 | Пл: 55 | | Пл: 3,8 |  |  | |
|  | (1991) |  | |  |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 123 | | К: 4,1 |  |  | |
|  | Fotherby | Великобритания | | АГ | 18 | | 75 (66–79) | | РКИ-ДС Х | | 26 | | Плацебо | | KCl | | 4 | 60 | Пл: 60 | | Пл: 4,3 |  |  | |
|  | (1992) |  | |  | 5 мужчин | |  | |  | |  | |  | |  | |  |  | К: 99 | | К: 4,4 |  |  | |
|  | Продолжение на след. странице | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |
|  | **Таблица 1** Продолжение | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |
|  | **Автор**  **(год)** | **Страна** | **Выборка** | | **Участники**  **(n)** | **Возраст (диапазон), лет** | | **Дизайн** | | **Качество\*** | | **Контроль** | | **Калий** | | **Продолжи-тельность (недель)** | | **Количество К (ммоль/сут)** | **К в моче**  **(ммоль/сут)** | **К в плазме / сыворотке крови (ммоль/л)** | | **Примечание** |  |
|  | Geleijnse |  | Общая | | 100 | (55–75) | | РКИ-ДС П | | 24 | | Контроль | | KCl | | 24 | | 22 | Пл: 86 | Пл: 4,23 | | Минеральная соль: |  |
|  | (1994) | Нидерланды | популяция | |  |  | |  | |  | | (обычная | | (минеральная соль) | |  | |  | К: 97 | К: 4,35 | | 41 % KCl, 17 % |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  | |  | | соль) | |  | |  | |  |  |  | | соли Mg, 1 % микроэлементов) |  |
|  | Kawano | Япония | АГ | | 55 | 62,3 (36–77) | | РКИ-ДС Х | | 20 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 4 | | 64 | Пл: 54 | Пл: 4,15 | |  |  |
|  | (1998) |  |  | | 26 мужчин |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  | К: 96 | К: 4,42 | |  |  |
|  | He (2010) | Великобритания | АГ | | 42 | 51 (18–75) | | РКИ-ДС Х | | 26 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 4 | | 64 | Пл: 77 | Пл: 4,4 | |  |  |
|  |  |  |  | | 30 мужчин |  | |  | |  | |  | | KHCO3 | | 4 | | 64 | KCl: 122 | KCl: 4,6 | |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  | KHCO3  125 | KHCO3 4,4 | |  |  |
|  | Yusuf | Индия | Группа высокого риска | | 518 | 57,5 | | РИ- | | 16 | | Нет | | KCl | | 8 | | 30 | - | До: 4,3 | |  |  |
|  | (2012) |  |  | | 308 мужчин |  | | открытое | |  | |  | |  | |  | |  | - | К: 4,4 | |  |  |
|  | Graham | Северная | АГ | | 40 | 54,8 (40–70) | | РКИ-ДС Х | | 23 | | Плацебо | | KCl (К замедл. высвобожд.) | | 6 | | 64 | - | Пл: 3,9 | | На фоне доксазозина; |  |
|  | (2014) | Ирландия | ССЗ > 10 % | | 32 мужчины |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  | - | К: 4,1 | | 6 недель период отмывки |  |
|  | Gijsbers |  | Некурящие | | 36 | 65,8 | | РКИ-ДС Х | | 25 | | Плацебо | | KCl в капсулах | | 4 | | 72 | Пл: 55,3 | Пл: 4,29 | | Без лечения |  |
|  | (2015) | Нидерланды |  | | 24 мужчины  европеоиды | (47–80) | |  | |  | |  | |  | |  | |  | К: 118,1 | К: 4,41 | |  |  |
|  | \*Оценка по Downs и Black (максимум 27).  Кнтр ― контроль; ДС ― двойное слепое; АГ ― артериальная гипертензия; К ― калий; П ― в параллельных группах; Пл ― плацебо; РКИ ― рандомизированное контролируемое исследование; ПС ― простое слепое;  Х ― перекрестное. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |

Влияние калийсодержащих добавок к пище на концентрацию калия в плазме и сыворотке крови

В обобщенном анализе калийсодержащие добавки к пище вызывали небольшое увеличение концентрации К в плазме или сыворотке крови (ВРС 0,14 ммоль/л, 95 % ДИ 0,09–0,19, р <0,00001) без признаков систематической ошибки, связанной с предвзятостью публикаций (критерий Эггера, р = 0,65), без асимметрии, выявляемой методом «обрезки и заполнения» (см. онлайн-приложение S7), и с некоторой неоднородностью между исследованиями (I2= 57 %, p =0,0006; [рисунок 2](#bookmark19)). Влияние на концентрацию К в плазме или сыворотке крови характеризовалось значимыми колебаниями в зависимости от дозы (тест на различия в подгруппах: p = 0,02) (см. онлайн-приложение S8). Тем не менее, дозозависимый эффект не наблюдался (мета-регрессия р = 0,62; см. онлайн-приложение S9), хотя большинство доз находились в узком диапазоне 50–75 ммоль/сут (см. онлайн-приложения S10 и S11). Эффект возрастал с 0,11 ммоль/л (0,06–0,16) у лиц без сопутствующей лекарственной терапии до 0,17 (0,01–0,34) и 0,42 (0,17–0,68) у лиц с сопутствующей лекарственной терапией, включая или исключая ингибиторы АПФ (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (тест на различия в подгруппах: р = 0,05; см. онлайн-приложение S12). Самое большое увеличение наблюдалось в двух исследованиях с участием пациентов с гипокалиемией, целью которых было восстановление уровня К в плазме крови.s3 s6 Эффект не был сопряжен с географической частью света, в которой проводилось исследование (тест на различия в подгруппах: р = 0,13; см. онлайн-приложение S13), или со средним возрастом участников (мета-регрессия р = 0,82; см. онлайн-приложение S14). Чтобы исключить влияние исследований низкого качества на общую оценку, мы повторили анализ только двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований (n=12). Оценка эффекта была равна 0,19 ммоль/л (95 % ДИ 0,12–0,25, р <0,00001; I2= 42 %, p = 0,05). Мы также оценили совокупный эффект в исследованиях с участием только пациентов с артериальной гипертензией (n=16; ВРС 0,19 ммоль/л, 95 % ДИ 0,13–0,26, р <0,00001; I2= 49 %, p = 0,01).

Влияние калийсодержащих добавок к пище на экскрецию калия с мочой

Калийсодержащие добавки к пище вызывали значимое увеличение экскреции К с мочой (ВРС 45,75 ммоль (1784 мг) в сутки, 95 % ДИ 37,81–53,69, p <0,00001; [рисунок 3](#bookmark26)). Доза К оказывала достоверное влияние на изменение экскреции К (мета-регрессия р = 0,001; [рисунок 4](#bookmark26)). Подтверждая, что экскреция К с мочой является хорошим биомаркером потребления К, в большинстве исследований использовался уровень от 48 до 100 ммоль К в сутки, и только в 2 исследованиях уровень К в моче был ниже и выше этих значений.s2 s15 При удалении этих исследований из анализа чувствительности эффект оставался практически неизменным (ВРС 46,04 ммоль (1795 мг) в сутки, 95 % ДИ 39,33–52,75, p< 0,00001).

Влияние калийсодержащих добавок к пище на концентрацию креатинина в плазме и сыворотке крови

Калийсодержащие добавки к пище не вызывали изменения функции почек, если судить по концентрации креатинина в сыворотке и плазме крови (ВРС 0,30 мкмоль/л, 95 % ДИ -1,19–1,78, p = 0,70; [рисунок 5](#bookmark35)). Выявлена некоторая систематическая ошибка связанная с предвзятостью публикаций (критерий Эггера, p = 0,047); тем не менее, метод «обрезки и заполнения» не показал асимметрии в воронкообразной диаграмме (см. онлайн-приложение 15). Неоднородность выявлена не была (I2= 9 %, p = 0,35).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование или подгруппа** | **Различие средних значений** | | **Стандартная ошибка** | **Добавки К Всего** | **Контроль Всего** | **Вес** | **Различие средних значений  Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | **Год** | **Различие средних значений  Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | |
| MacGregor 1982 | 0,18 | | 0,1939 | 23 | 0 | 1,4 % | 0,18 [-0,20, 0,56] | 1982 | -0,5  0,5 | |
| Richards 1984 | 0,15 | | 0,1276 | 12 | 0 | 2,8 % | 0,15 [-0,10, 0,40] | 1984 |
| Kaplan 1985 | 0,56 | | 0,1429 | 16 | 0 | 2,4 % | 0,56 [0,28, 0,84] | 1985 |
| Smith 1985 | 0,2 | | 0,5102 | 20 | 0 | 0,2 % | 0,20 [-0,80, 1,20] | 1985 |
| Zoccali 1985 | 0,1 | | 0,1419 | 23 | 0 | 2,4 % | 0,10 [-0,18–0,38] | 1985 |
| Bulpitt 1985 | 0,3 | | 0,1276 | 14 | 19 | 2,8 % | 0,30 [0,05, 0,55] | 1985 |
| Matlou 1986 | 0,45 | | 0,1276 | 32 | 0 | 2,8 % | 0,45 [0,20, 0,70] | 1986 |
| Grobbee 1987 | 0,24 | | 0,0612 | 40 | 0 | 6,7 % | 0,24 [0,12, 0,36] | 1987 |
| Barden 1987 | 0,05 | | 0,04 | 44 | 0 | 8,8 % | 0,05 [-0,03, 0,13] | 1987 |
| Siani 1987 | 0,1 | | 0,1378 | 18 | 19 | 2,5 % | 0,10 [-0,17, 0,37] | 1987 |
| Obel 1989 | 0 | | 0,0714 | 24 | 0 | 5,9 % | 0,00 [-0,14, 0,14] | 1989 |
| Patki 1990 | 0,1 | | 0,3214 | 37 | 0 | 0,6 % | 0,10 [-0,53, 0,73] | 1990 |
| Valdes 1991 | 0,3 | | 0,1429 | 24 | 0 | 2,4 % | 0,30 [0,02, 0,58] | 1991 |
| Fotherby 1992 | 0,1 | | 0,102 | 18 | 0 | 3,9 % | 0,10 [-0,10, 0,30] | 1992 |
| Geleijnse 1994 | 0,02 | | 0,04 | 49 | 51 | 8,8 % | 0,02 [-0,06, 0,10] | 1994 |
| Kawano 1998 | 0,27 | | 0,0663 | 55 | 0 | 6,3 % | 0,27 [0,14, 0,40] | 1998 |
| He 2010a | 0,2 | | 0,0561 | 42 | 0 | 7,2 % | 0,20 [0,09, 0,31] | 2010 |
| He 2010b | 0 | | 0,0663 | 42 | 0 | 6,3 % | 0,00 [-0,13, 0,13] | 2010 |
| Yusuf 2012 | 0,1 | | 0,0255 | 518 | 0 | 10,2 % | 0,10 [0,05, 0,15] | 2012 |
| Graham 2014 | 0,1 | | 0,0306 | 40 | 0 | 9,7 % | 0,10 [0,04, 0,16] | 2014 |
| Gijsbers 2015 | 0,12 | | 0,0714 | 36 | 0 | 5,9 % | 0,12 [-0,02, 0,26] | 2015 |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Всего (95 % ДИ)** | |  |  | **1127** | **89** | **100,0 %** | **0,14 [0,09, 0,19]** |  |
| Неоднородность: Тау2 = 0,01; Хи2 = 46,91, df = 20 (P = 0,0006); I2 = 57 %  Тест на общий эффект: Z = 5,61 (P < 0,00001) | | | | | |  |  |  |
|  |  |  | Контроль | Добавки К |

**Рисунок 2** Диаграмма «Форест-плот», отражающая влияние калийсодержащих добавок на концентрацию калия в сыворотке или плазме крови в рандомизированных клинических исследованиях.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование или подгруппа** | **Различие средних значений** | **Стандартная ошибка** | **Добавки К Всего** | **Контроль Всего** | **Вес** | **Различие средних значений  Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | **Год** | **Различие средних значений  Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | |
| MacGregor 1982 | 56 | 8,7349 | 23 | 0 | 5,1 % | 56,00 [38,88–73,12] | 1982 |  | |
| Richards 1984 | 110 | 23,2759 | 12 | 0 | 2,1 % | 110,00 [64,38–155,62] | 1984 |
| Bulpitt 1985 | 40 | 10,8165 | 14 | 19 | 4,5 % | 40,00 [18,80 – 61,20] | 1985 |
| Kaplan 1985 | 45,7 | 8,2144 | 16 | 0 | 5,3 % | 45,70 [29,60–61,80] | 1985 |
| Smith 1985 | 50 | 8,3726 | 20 | 0 | **5,2 %** | 50,00 [33,59–66,41] | 1985 |
| Zoccali 1985 | 81 | 32,3322 | 23 | 0 | 1,3 % | 81,00 [17,63–144,37] | 1985 |
| Matlou 1986 | 62 | 8,5053 | 32 | 0 | 5,2 % | 62,00 [45,33–78,67] | 1986 |
| Grobbee 1987 | 57 | 6,7195 | 40 | 0 | 5,7 % | 57,00 [43,83–70,17] | 1987 |
| Barden 1987 | 60 | 16,9952 | 44 | 0 | 3,1 % | 60,00 [26,69–93,31] | 1987 |
| Siani 1987 | 30 | 5,5919 | 18 | 19 | 6,0 % | 30,00 [19,04–40,96] | 1987 |
| Obel 1989 | 40 | 10,9543 | 24 | 0 | 4,5 % | 40,00 [18,53–61,47] | 1989 |
| Patki 1990 | 22 | 7,2093 | 37 | 0 | 5,5 % | 22,00 [7,87–36,13] | 1990 |
| Valdes 1991 | 68 | 7,2144 | 24 | 0 | 5,5 % | 68,00 [53,86-82,14] | 1991 |
| Fotherby 1992 | 39 | 8,3624 | 18 | 0 | 5,2 % | 39,00 [22,61-55,39] | 1992 |
| Geleijnse 1994 | 17 | 4 | 49 | 51 | 6,3 % | 17,00 [9,16–24,84] | 1994 |
| Kawano 1998 | 41,6 | 3,8878 | 55 | 0 | 6,3 % | 41,60 [33,98–49,22] | 1998 |
| He 2010b | 48 | 4,8419 | 42 | 0 | 6,1 % | 48,00 [38,51–57,49] | 2010 |
| He 2010a | 45 | 6,5409 | 42 | 0 | 5,7 % | 45,00 [32,18–57,82] | 2010 |
| Graham 2014 | 16,6 | 7,7552 | 40 | 0 | 5,4 % | 16,60 [1,40–31,80] | 2014 |
| Gijsbers 2015 | 62,8 | 6,046 | 36 | 0 | 5,8 % | 62,80 [50,95–74,65] | 2015 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Всего (95 % ДИ)** |  |  | **609** | **89** | **100,0 %** | **45,75 [37,81–53,69]** |  |
| Неоднородность: Тау2 = 244,07; Хи2 = 114,00, df = 19 (P < 0,00001); I2 = 83 %  Тест на общий эффект: Z = 11,29 (P < 0,00001) | | | | |  |  |  |
|  |  |  | Контроль | Добавки К |

**Рисунок 3** Диаграмма «Форест-плот», отражающая влияние калийсодержащих добавок на экскрецию калия с мочой в рандомизированных клинических исследованиях.

Влияние калийсодержащих добавок к пище на экскрецию натрия с мочой

Калийсодержащие добавки не вызывали значимого изменения экскреции натрия с мочой (ВРС 4,42 ммоль (75,2 мг) в сутки, 95% ДИ - 4,84-13,69, р=0,35) (см. онлайн-приложение S16). Однако между исследованиями наблюдалась гетерогенность (I2=55%, р=0,003), полностью учтенная в одном исследовании (с использованием заменителя соли) s15. При его удалении был обнаружен небольшой натрийуретический эффект К (ВРС 7,42 ммоль (126,1 мг) в сутки, 95% ДИ 1,26-13,58, р=0,02; см. онлайн-приложение S17) (I2=0%, р=0,86).

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Ни в одном исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах [таблица 2](#bookmark40)).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Средние различия уровня калия в моче |  |  |
|  | Содержание калия |  |

**Рисунок 4** Мета-регрессионный анализ изменений экскреции калия с мочой в зависимости от даваемой дозы калия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем мета-анализе РКИ увеличение потребления путем приема калийсодержащих добавок в умеренной дозе (в среднем 45 ммоль (1755 мг) в сутки) вызывает небольшое повышение сывороточного уровня К (0,17 ммоль/л) при отсутствии изменений функции почек. Влияние на концентрацию К в сыворотке крови не зависит от применяемой дозы (от 22 до 140 ммоль (от 858 до 5460 мг) в сутки), длительности приема добавки (2 - 24 нед), наличия или отсутствия сопутствующей лекарственной терапии, включая применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, а также от возраста или географического расположения.

Насколько нам известно, это первое исследование по оценке безопасности повышенного потребления калия в виде добавок к пище в отношении его концентрации в сыворотке крови и функции почек, основанное на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Сильные стороны и ограничения

Наш анализ следовал рекомендациям CONSORT (сводный стандарт сообщения о клиническом исследовании) и оценивал риск систематических ошибок качественно и количественно. Поскольку ни в одном из исследований в качестве первичной конечной точки не оценивалось влияние калийсодержащих добавок на концентрацию К и уровень креатинина в сыворотке крови, данные исследования могут обладать недостаточной мощностью для оценки влияния на эти показатели. Однако, учитывая узкую вариабельность этих показателей и стандартные лабораторные методы, используемые для их определения, мета-аналитический подход будет скомпенсирован за счет придания большей статистической мощности объединенным оценкам. Источник неоднородности был установлен в трех исследованиях. Однако, их удаление, устранив неоднородность, существенным образом не повлияло на обобщенную оценку. Эти результаты добавляют к предыдущим доказательствам безопасности добавок К в отношении влияния на другие биомаркеры, такие как общий уровень холестерина, триглицеридов и катехоламинов.[1](#bookmark45)

РКИ и систематические обзоры являются надежными методами определения эффектов лечения.[23](#bookmark45) Их полезность в предоставлении доказательств, влияющих на практическое использование, будет зависеть от их внутренней валидности (их качество в Дизайне и проведение для минимизации ошибочных выводов) и их внешней валидности (их применимости и обобщаемости в клинических условиях). [23](#bookmark45)[24](#bookmark45)Отсутствие внешней валидности всегда было самым частым объектом критики РКИ, систематических обзоров и рекомендаций со стороны клиницистов. [23](#bookmark45) Утверждается, что результаты

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование или подгруппа** | **Различие средних значений** | **Стандартная ошибка** | **Добавки К Всего** | **Контроль Всего** | **Вес** | **Различие средних значений**  **Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | **Год** | **Различие средних значений**  **Вмеш-во, рандом, 95 % ДИ** | |
| MacGregor 1982 | 3 | 5,0358 | 23 | 0 | 2,2 % | 3,00 [-6,87, 12,87] | 1982 |  | |
| Bulpitt 1985 | -26 | 10,291 | 14 | 19 | 0,5 % | -26,00 [-46,17, -5,83] | 1985 |
| Zoccali 1985 | 0 | 4,995 | 19 | **0** | 2,2 % | 0,00 [-9,79, 9,79] | 1985 |
| Smith 1985 | -2 | 4,9695 | 20 | 0 | 2,3 % | -2,00 [-11,74, 7,74] | 1985 |
| Kaplan 1985 | 1,6 | 8,842 | 16 | 0 | 0,7 % | 1,60 [-15,73, 18,93] | 1985 |
| Matlou 1986 | 1 | 2,9235 | 32 | 0 | 6,2 % | 1,00 [-4,73, 6,73] | 1986 |
| Grobbee 1987 | 0,9 | 3,1939 | 40 | 0 | 5,2 % | 0,90 [-5,36, 7,16] | 1987 |
| Patki 1990 | -1,76 | 2,5919 | 37 | **0** | 7,7 % | -1,76 [-6,84, 3,32] | 1990 |
| Fotherby 1992 | 3 | 4,6787 | 18 | 0 | 2,5 % | 3,00 [-6,17, 12,17] | 1992 |
| He 2010a | 1 | 2,7296 | 42 | 0 | 7,0 % | 1,00 [-4,35, 6,35] | 2010 |
| He 2010b | 0 | 2,7296 | 42 | 0 | 7,0 % | 0,00 [-5,35, 5,35] | 2010 |
| Yusuf 2012 | 2,7 | 1,2449 | 518 | 0 | 25,2 % | 2,70 [0,26, 5,14] | 2012 |
| Graham 2014 | -1,6 | 1,2245 | 40 | 0 | 25,7 % | -1,60 [-4,00, 0,80] | 2014 |
| Gijsbers 2015 | 0,3 | 3,1378 | 36 | 0 | 5,4 % | 0,30 [-5,85, 6,45] | 2015 |
|  |  | |  |  |  |  |  |
| **Всего (95 % ДИ)** |  | | **897** | **19** | **100,0 %** | **0,30 [-1,19, 1,78]** |  |
| Неоднородность: Тау2 = 0,73; Хи2 = 14,32, df = 13 (P = 0,35); I2 = 9 %  Тест на общий эффект: Z = 0,39 (P = 0,70) | | | | |  |  |  |
|  |  |  | Контроль | Добавки К |

**Рисунок 5** Диаграмма «Форест-плот», отражающая влияние калийсодержащих добавок на концентрацию креатинина в сыворотке или плазме крови в рандомизированных клинических исследованиях.

испытаний следует считать внешне обоснованными, если только нет конкретных причин подвергать это предположение существенному сомнению. [23](#bookmark45) Большинство исследований, включенных в мета-анализ (16 из 20), были проведены у людей с артериальной гипертензией, в то время как 2 исследования - у пациентов, получающих диуретики, а также имеющих гипокалиемию.s3 s6 Остальные были проведены в нормотензивной группе, s10в группе высокого риска, s18у некурящих, S20в случайной выборке общей популяции.s15 Таким образом, результаты могут быть обобщены только для этого типа участников. Анализируемые исследования не включали людей или пациентов с нарушением функции почек. Анализ чувствительности не выявил различий по таким характеристикам пациентов, как пол, возраст и тип основного заболевания. Однако эти анализы подгрупп имеют ограниченный диапазон интерпретации. Например, только 3 исследования были проведены у пациентов со средним возрастом >60 лет.s14 s16 s20 В отдельных исследованиях, независимо от дозы К, продолжительности приема добавок или наличия и типа сопутствующей фармакотерапии, изменения концентрации К в сыворотке крови были ниже 0,3 ммоль/л, за исключением 2 исследований.s6 - s7 В одном исследованииS6 пациенты были отобраны на основании наличия клинически значимой диуретик-индуцированной гипокалиемии; применение добавки увеличивало концентрацию К в сыворотке крови на 0,56 ммоль/л, восстанавливая его до уровня нормы. В другом исследованииS7 были набраны только женщины негроидной расы, у которых было более низкое потребление K (экскреция с мочой 52 ммоль (2028 мг) в день) и тенденция к снижению K в сыворотке крови (3,87 ммоль/л). Добавка способствовала повышению уровня К в сыворотке крови на 0,45 ммоль/л до уровня, находящегося в пределах нормального диапазона.

Каковы доказательства опасности?

Некоторые международные организации не поощряют использование добавок К или богатых солями К заменителей как вероятных причинных факторов опасной гиперкалиемии.[2 12-17](#bookmark45) Как правило, эти предупреждения, хотя и применяются к общей популяции, основаны на сообщениях о случаях, относящихся либо к больным пациентам с терминальной стадией заболевания почек, игнорирующим медицинские рекомендации по ограничению потребления К, либо к чрезмерному потреблению К, приводящему к его повышению в сыворотке крови на несколько миллимолей на литр с тяжелой гиперкалиемией. [25-31](#bookmark45) В 5 случаях [31](#bookmark45) участники исследования страдали тяжелой гиперкалиемией и в 2 случаях фатальной гиперкалиемией (К сыворотки 8,9 и 10,8 ммоль / л) после передозировки потребления К до 723 ммоль (28 200 мг) в сутки. В других сообщениях, [25](#bookmark45)[26](#bookmark45)[28](#bookmark45)[29](#bookmark45) участники исследования, страдающие тяжелой почечной недостаточностью, и находившиеся, в части случаев, на гемодиализе,[28](#bookmark45)злоупотребляли К-содержащими заменителями соли. Наконец, у 2 афро-карибских мужчин, находившихся на антигипертензивной терапии, включающей ингибиторы АПФ, 27 сывороточный уровень К составил 7,6 и 7,0 ммоль / л после ежедневного использования 70 ммоль (2730 мг) и 133 ммоль (5187 мг) К, добавляемых к их пище ежедневно в качестве заменителя соли. Мы согласны с тем, что при решении вопроса о применении добавок К следует соблюдать осторожность у людей с тяжелыми нарушениями функции почек. Однако, согласно нашему анализу, "умеренная" добавка К, по-видимому, не вызывает тяжелой гиперкалиемии или ухудшения функции почек у людей с нормальной функцией почек, даже в присутствии препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Полезные эффекты добавок калия

Рассмотрение умеренно повышенного потребления К путем приема калийсодержащих добавок поощряется доказательствами его потенциально полезного влияния на артериальную гипертензию,[1 4-6](#bookmark45) суррогатную конечную точку риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, инсульта. Тогда как доказательства потенциально благоприятного воздействия К на профилактику инсульта у человека получены, главным образом, в наблюдательных когортных исследованиях,[1 3-6](#bookmark45) ранние эксперименты на животных показали, что снижение смертности у крыс с артериальной гипертензией, предрасположенных к инсульту, получавших добавки К, наблюдалось даже у особей, подобранных в пару по АД,[32](#bookmark45)[33](#bookmark45) что дает основания полагать, что у крыс К сокращает частоту инсульта не только путем снижения АД, но и другими механизмами. Дальнейшие результаты показали защитное действие К на сосуды, особенно при их тромбозе.[7](#bookmark45) Высокий уровень К расширяет просвет мозговых артерий,[34](#bookmark45) подавляет атеросклеротические изменения сосудов, ослабляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, снижает образование свободных радикалов, подавляет окисление холестерина ЛПНП и агрегацию тромбоцитов.[35 36](#bookmark45) Эти результаты подтверждают недавние предложения о рассмотрении исследований умеренного увеличения потребления К путем приема калийсодержащих добавок, чтобы проверить перспективность и потенциальную экономическую эффективность этой стратегии в отношении предотвращения инсульта в группах высокого риска, а также развития повторного инсульта.[7](#bookmark45)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Таблица 2** Переносимость калийсодержащих добавок к пище и зарегистрированные нежелательные реакции в опубликованных статьях | |  |
|  | **Исследование** | **Описание** |  |
|  | MacGregor (1982) | Все пациенты, участвовавшие в исследовании, завершили его без развития нежелательных явлений. |  |
|  | Richards (1984) | Исследование завершилось без происшествий. |  |
|  | Bulpitt (1985) | Пациентов расспрашивали о любых симптомах нарушения пищеварения. У троих пациентов симптомы наблюдались до начала приема калийсодержащих добавок, но не после, а у одного пациента в контрольной группе указанные симптомы прошли. По одному пациенту в каждой группе начали жаловаться на снижение аппетита в конце исследования. |  |
|  | Kaplan (1985) | Ни у одного из 16 пациентов не наблюдалось существенных изменений клинического состояния или симптомов за 16 недель исследования. |  |
|  | Smith (1985) | Ничего не зарегистрировано. Никто досрочно не выбыл. |  |
|  | Zoccali (1985) | Четыре пациента выбыли из исследования досрочно: один ― потому что первоначальная терапия (соль Селора) спровоцировала диарею, двое ― потому что они не переносили вкус препарата К, и еще один ― потому что диастолическое АД после фазы плацебо повысилось до 120 мм рт.ст. Двенадцать пациентов, опрошенных после исследования, отметили неприятный вкус препарата К. |  |
|  | Matlou (1986) | Три пациента выбыли досрочно: один был госпитализирован с сопутствующим заболеванием и получал модуретик, а двое пропускали предписанные визиты к врачу. |  |
|  | Grobbee (1987) | Ничего не зарегистрировано. Все участники, включенные в двойное слепое исследование, завершили его. |  |
|  | Siani (1987) | Все пациенты завершили исследование без развития нежелательных явлений. |  |
|  | Barden (1987) | 43 женщины завершили исследование, одна выбыла в первом периоде лечения. |  |
|  | Obel (1989) | Все 48 пациентов завершили исследование. Ни у кого не развилось значимых нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. |  |
|  | Patki (1990) | Три пациента, получавшие плацебо, четверо, получавших К, и четверо, получавших К и Mg, жаловались на боль в животе и тошноту, но эти симптомы прошли и не потребовали отмены лечения. |  |
|  | Valdes (1991) | Ничего не зарегистрировано. |  |
|  | Fotherby (1992) | Ни один участник не выбыл из исследования. Все пациенты приняли не менее 90 % исследуемого препарата (...), который хорошо переносился, без нежелательных явлений. |  |
|  | Geleijnse (1994) | Весь период наблюдения прошли 97 из 100 рандомизированных участников. Двое участников из контрольной группы выбыли через 8 и 16 недель в связи с госпитализацией по поводу симптомов, не связанных с вмешательством. Один человек выбыл из группы приема минеральной соли через 6 недель, потому что ему не нравился вкус пищи. (...) Сообщения о побочных эффектах и изменениях образа жизни на фоне вмешательства были минимальны и равномерно распределены по исследуемым группам. |  |
|  | Kawano (1998) | Один пациент выбыл в связи с желудочно-кишечными симптомами на фоне приема калийсодержащей добавки. |  |
|  | He (2010) | Четыре пациента выбыли из исследования (причины не указаны). |  |
|  | Yusuf (2012) | 27 (10,5 %) участников, получавших калийсодержащие добавки, полностью прекратили их прием (11 в связи с диспепсией, 4 из-за повышения концентрации креатинина или K+, 12 по другим причинам). |  |
|  | Graham (2014) | Самым частым побочным эффектом было наличие симптомов раздражения желудочно-кишечного тракта. Это явление было зарегистрировано у четверых участников на фоне приема калия хлорида. Симптомы прошли при снижении дозы добавки калия с 64 ммоль/4,8 г (8 таблеток) до 48 ммоль/3,6 г в сутки (6 таблеток). Ни один участник не выбыл из исследования вследствие этого побочного эффекта. |  |
|  | Gijsbers (2015) | При анализе побочных эффектов, указанных в дневниках участников, было установлено, что 19 человек испытывали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема натрия, 21 ― при приеме калийсодержащей добавки и 8 ― при приеме плацебо (P=0,004). Другие побочные эффекты, включавшие головокружение, головную боль, недомогание, одышку и отеки, достоверно не различались по частоте в трех терапевтических группах. |  |
|  |  |  |  |

Как мы можем увеличить потребление калия?

Повышение потребления К с продуктами питания является эффективным методом снижения АД.[37](#bookmark45) Оно включает увеличение потребления богатых К продуктов, таких как фрукты, овощи, бобовые и орехи.[8](#bookmark45) Хотя диетический подход лежит в основе программ общественного здравоохранения, продвигающих правильное питание, в целом, это дорогой метод, который трудно внедрить в группы с низким социально-экономическим статусом,[38 39](#bookmark45) а также среди уязвимых пациентов групп высокого риска, например, лиц пожилого возраста, которым сложно изменить свой рацион питания, что усугубляет диспропорции в состоянии здоровья. Добавление К с помощью заменителей соли или добавок к пище представляет собой дешевую альтернативу для достижения целевого уровня потребления К. Количество К можно подобрать более точно, что приемлемо для большинства людей. Необходимо соблюдать осторожность у лиц с заболеваниями почек и почечной недостаточностью, а также у пациентов, получающих антиальдостероновую терапию.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование показывает, что умеренное увеличение потребления К в виде добавок к пище может быть безопасным и не влечет риска угрожающей гиперкалиемии или ухудшения функции почек у здоровых лиц и даже у пациентов с нормальной функцией почек, принимающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Учитывая то, что анализ был ограничен группами более молодых пациентов и краткосрочным приемом добавок, и принимая во внимание потенциальную пользу в качестве вспомогательной профилактической стратегии,[7](#bookmark45)полученные результаты должны создать стимул для проведения исследований применимости с целью подтверждения обобщаемости этих результатов у пациентов с нормальной функцией почек и с высоким риском инсульта.

**Благодарности** Работа была проведена под эгидой Центра ВОЗ по сотрудничеству в области питания (UNK-257). Тем не менее, публикация не обязательно отражает решения или официальную политику ВОЗ, а используемые обозначения и изложение материала не подразумевают выражения мнения со стороны ВОЗ.

**Вклад авторов** ФПК разработал идею, контролировал анализ и написал черновик рукописи. ЛАБ и ЧЦ совместно разработали аналитический подход к обработке данных и провели анализ. АС и МАМ участвовали в обсуждении отбора, анализе и обсуждении результатов. Все авторы внесли вклад в создание итоговой версии статьи. ФПК является поручителем.

**Финансирование** ЛАБ получила поддержку от Стипендиальной программы поддержки студенческих научно-исследовательских работ Уорикского университета.

**Конфликт интересов** ФПК является безвозмездным членом CASH, WASH, национального форума Великобритании и отдела общественного здравоохранения NACD Великобритании; неоплачиваемым техническим советником NICE, женевской и европейской штаб-квартиры ВОЗ, регионального бюро ВОЗ стран Восточного Средиземноморья и Панамериканской организации здравоохранения; вице-президентом и членом правления на добровольных началах Британского общества артериальной гипертензии и членом правления Благотворительного студенческого общества здоровья сердца.

**Происхождение и рецензирование** Не по заказу; внешнее рецензирование.

**Заявление о коллективном использовании данных** Дополнительные данные отсутствуют.

**Открытый доступ** Эта статья с открытым доступом распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства ― некоммерческая» (CC BY-NC 4.0), которая разрешает другим лицам распространять, излагать, сокращать, использовать эту работу в некоммерческих целях и лицензировать производные работы на других условиях при наличии правильной ссылки на оригинальную статью и некоммерческого использования. См.: [http://](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) [creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

