

# ГИПОКАЛИЕМИЯ — КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ АРИТМОГЕНЕЗА СЕРДЦА

О. Е. Осадчий

Медицинский факультет Университета Ольборга,  
Фредрик Байерс Вай, 7Е, Ольборг, 9220, Дания

## Аннотация

Гипокалиемия является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у кардиологических больных и обычно развивается как побочный эффект при назначении диуретиков, а также в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы при заболеваниях сердца. Неблагоприятные последствия гипокалиемии связаны с увеличением риска возникновения желудочковых аритмий, механизм которых рассматривается с точки зрения взаимодействия аритмогенного триггера и аритмогенного субстрата. В роли аритмогенного триггера выступает преждевременный эктопический импульс, тогда как аритмогенный субстрат создается структурно-функциональными изменениями миокарда, которые способствуют циркуляции возбуждения в замкнутом электрическом контуре по механизму ре-энтри. Эктопический импульс формируется в результате патологического автоматизма и триггерной активности. Патологический автоматизм в условиях гипокалиемии связан с увеличением скорости спонтанной диастолической деполяризации в волокнах Пуркинье, что способствует проявлению их пейсмекерной активности. Триггерная активность обусловлена возникновением ранних и задержанных постдеполяризаций кардиомиоцитов. В механизме ранних постдеполяризаций играет роль чрезмерное удлинение потенциала действия, которое развивается при гипокалиемии в результате угнетения калиевого тока, обеспечивающего реполяризацию желудочков. Поздние постдеполяризации возникают при перегрузке сердечных клеток ионами кальция, что объясняется угнетением натрий-калиевого насоса при снижении внеклеточной концентрации  $K^+$ . Это способствует увеличению внутриклеточного содержания натрия, и как следствие — стимуляции натрий-кальциевого обменника в мембране кардиомиоцита. В формировании субстрата для ре-энтри роль гипокалиемии состоит в создании условий для одностороннего блока проведения импульса за счет неодинакового, по своей выраженности, удлинения потенциала действия в различных участках миокарда. Это приводит к различиям во времени восстановления возбудимости в фазу реполяризации, и формирует зоны функционального блока, вокруг которых происходит циркуляция импульса. Кроме того, гипокалиемия вызывает гиперполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что увеличивает пороговую силу тока для их активации, и снижает скорость распространения возбуждения. В итоге проведение импульса в замкнутом контуре происходит медленнее в сравнении со временем, необходимым для восстановления возбудимости в его дистальных участках, что стабилизирует механизм ре-энтри. Риск возникновения желудочковой тахикардии становится особенно высоким при сочетании гипокалиемии с введением сердечных гликозидов или антиаритмических препаратов III класса.

**Ключевые слова:** гипокалиемия, сердечная аритмия, электрофизиологические механизмы

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Осадчий О.Е. Гипокалиемия — клиническое значение и роль в механизмах аритмогенеза сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 94–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-94-106>

Поступила 12.06.2019

Принята после доработки 15.07.2019

Опубликована 27.08.2019

# HYPOKALAEMIA: CLINICAL SIGNIFICANCE AND ROLE IN THE MECHANISMS UNDERLYING CARDIAC ARRHYTHMOGENESIS

Oleg E. Osadchii

The Faculty of Medicine, Aalborg University,  
Fredrik Bajers Vej, 7E, Aalborg, 9220, Denmark

## Abstract

Hypokalaemia is the most common electrolyte abnormality seen in cardiac patients, which represents a side effect of diuretic therapy or results from the overactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system in heart failure. Hypokalaemia is known to contribute to an increased risk of ventricular arrhythmias whose mechanism is based on the dynamic interplay of the provocative trigger and the vulnerable substrate. A premature ectopic impulse acts as a provocative trigger, whereas the vulnerable substrate is created by the structural and functional myocardial changes that favour the impulse circulation within a closed conducting pathway, thus perpetuating the re-entrant activation. The premature ectopic impulse that serves as the initiating event for arrhythmia can be generated due to abnormal automaticity or triggered activity. Hypokalaemia facilitates abnormal automaticity by increasing the rate of spontaneous diastolic depolarisation in Purkinje fibres, which then start to exhibit pacemaker activity that interferes with the regular activations set by the sinoatrial node. The triggered activity is attributable to the early and delayed afterdepolarisations in cardiac myocytes. The early afterdepolarisations are typically precipitated by an excessive lengthening of the cardiac action potential duration that results from the inhibition of the repolarising  $K^+$  currents in the setting of hypokalaemia. The delayed afterdepolarisations are related to calcium overload in cardiac cells, which is provoked by hypokalaemia via inhibition of the  $Na^+-K^+$  ATPase on myocyte sarcolemma. This translates to the increased intracellular  $Na^+$  levels, which in turn activate the reverse mode of the  $Na^+-Ca^{2+}$  exchange, leading to increased cytosolic  $Ca^{2+}$  concentration. With regard to creating a vulnerable substrate for re-entry, hypokalaemia is known to induce a non-uniform increase in the action potential duration in different myocardial regions, which amplifies spatial heterogeneities in the recovery of ventricular excitability during the final repolarisation phase. This sets favourable conditions for a unidirectional conduction block upon premature ectopic activation, which initiates the impulse propagation around a small area of refractory cardiac tissue. In addition, hypokalaemia slows cardiac conduction by inducing hyperpolarisation of the myocyte sarcolemma that results in markedly increased excitation threshold. The induced conduction delay in the re-entrant circuit then allows sufficient time for recovery from refractoriness in the cardiac cells ahead of the excitation wavefront, which sustains re-entrant activation. The risk of ventricular tachyarrhythmia becomes particularly high when hypokalaemia is combined with the administration of cardiac glycosides or class III antiarrhythmic agents.

**Keywords:** hypokalemia, cardiac arrhythmia, electrophysiological mechanisms

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Osadchii O.E. Hypokalaemia: Clinical Significance and Role in the Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019;26(4): 94–106. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-94-106>

Submitted 12.06.2019

Revised 15.07.2019

Published 27.08.2019

Отличительной особенностью регуляции калиевого баланса является отсутствие гормональной системы, обеспечивающей восполнение его уровня во внеклеточной жидкости в условиях усиленного выведения  $K^+$  из организма. Предполагается, что данное обстоятельство во многом определялось причинами эволюционного характера [1]. В питании древнего человека в связи с преимущественным употреблением растительных продуктов, приготовлением мяса на костре и отсутствием поваренной соли преобладала пища с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия. Это способствовало формированию гормональной регуляции (ренин-ангиотензин-альдостероновая система), направленной на сохранение натрия в организме и выведение избытка калия. В современном обществе кулинарная обработка пищевых продуктов, а также использование полуфабрикатов и консервантов кардинально изменили характер питания, многократно увеличив потребление натрия и вместе с тем существенно уменьшив поступление калия. Как результат человеческий организм стал более уязвим к задержке натрия и потере калия, особенно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, которые, как правило, сопровождаются выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Цель данной статьи состоит в рассмотрении патогенеза одного из последствий этих нарушений — гипокалиемии и особенно ее роли в механизме сердечных аритмий.

### Причины развития гипокалиемии

Гипокалиемия (снижение концентрации  $K^+$  в плазме крови ниже 3.5 ммоль/л) является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и определяется примерно у 20% больных, госпитализированных для лечения в стационар [1-3]. В общем виде, она может быть обусловлена дефицитом  $K^+$  в принимаемой пище, усиленным выведением  $K^+$  из организма, либо стимуляцией транспорта  $K^+$  в клетки периферических тканей, например, скелетных мышц. В большинстве случаев гипокалиемия связана с увеличением почечной экскреции  $K^+$  и развивается как побочный эффект при интенсивном использовании диуретиков у больных с повышенным артериальным давлением или отечным синдромом. Известно, что при назначении тиазидовых диуретиков риск развития гипокалиемии возрастает в 11 раз [4]. В ее механизме в данных условиях отправной точкой является снижение реабсорбции натрия в петле Генле и почечных канальцах, что увеличивает натриевую нагрузку на дистальные сегменты нефрона (собира-

тельные трубки) [5]. В клетках почечного эпителия вход  $Na^+$  активирует  $Na^+-K^+$ -АТФазу базолатеральной мембраны, что обеспечивает перемещение  $Na^+$  в кровь перитубулярных капилляров, в обмен на обратное поступление  $K^+$ . Дальнейшее выведение  $K^+$  из клетки в просвет собирательной трубки определяется электрохимическим градиентом, который связан с повышением концентрации свободных анионов ( $HCO_3^-$ ,  $Cl^-$ ) в моче по мере реабсорбции  $Na^+$  [5]. В итоге это приводит к потерям  $K^+$ , величина которых варьирует в зависимости от дозы диуретика и продолжительности лечения.

Следует отметить, что выраженность гипокалиемии не всегда отражает размеры реального снижения запасов калия в организме [6-8]. Дело в том, что 98% от общего содержания калия сосредоточено во внутриклеточном пространстве, в основном в скелетных мышцах, и только 2% — во внеклеточной жидкости, включая плазму крови [1]. Такое распределение поддерживается за счет активности натрий-калиевого насоса клеточной мембраны. Снижение концентрации  $K^+$  во внеклеточной жидкости первоначально компенсируется за счет перемещения  $K^+$  из цитозоля клетки, что приводит к уменьшению его внутриклеточных резервов. Последнее может опережать во времени развитие гипокалиемии. В результате даже незначительное снижение концентрации  $K^+$  в крови может сочетаться с существенным уменьшением его общих запасов в организме и, следовательно, приводить к негативным последствиям. Истощение тканевых запасов калия в значительной степени усугубляется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в связи со снижением экспрессии  $Na^+-K^+$ -АТФазы по мере прогрессирования сократительной дисфункции миокарда [8].

Другим ключевым фактором в патогенезе гипокалиемии является перестройка систем нейрогормональной регуляции при сердечной недостаточности [1, 3, 9, 10]. Снижение сердечного выброса приводит к уменьшению почечной перфузии, что активизирует продукцию ренина в юстагломерулярных клетках нефрона, с последующим образованием ангиотензина II, который стимулирует выделение альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Содержание альдостерона в крови при сердечной недостаточности может в 60 раз превышать его уровень у здоровых людей [10]. Альдостерон, стимулируя  $Na^+-K^+$ -АТФазу в клетках эпителия собирательных трубок, способствует задержке натрия и воды в организме, и вместе с тем увеличивает экскрецию калия [3, 5]. Представляется важным, что при введении диуретиков продукция альдо-

стерона может многократно увеличиваться в связи с необходимостью компенсировать за счет реабсорбции натрия и воды снижение объема циркулирующей крови в связи с потерей жидкости за счет стимуляции диуреза. Отсюда возникло мнение, что развитие гипокалиемии в данной ситуации обусловлено не только локальным внутривисцеральным механизмом, описанным выше, но и системным эффектом, связанным с повышением уровня альдостерона в крови [11]. Более того, известно, что антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) обеспечивают эффективную коррекцию гипокалиемии и улучшают клинический прогноз при сердечной недостаточности [12, 13]. Таким образом, нарушение нормального функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рассматривается не только как один из ключевых механизмов гипокалиемии, но и как терапевтическая мишень для ее своевременной коррекции.

Изменения системной нейрогормональной регуляции при сердечной недостаточности также проявляются в выраженной активации симпатической нервной системы, в механизме которой ключевым звеном является ослабление стимуляции аортальных барорецепторов в связи со снижением сердечного выброса [9, 14]. Соответственно, происходит перестройка рефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы, направленная на увеличение электрической активности в симпатических нервных волокнах и выделение адреналина в кровь, что необходимо для поддержания адекватной насосной функции сердца. Один из побочных эффектов симпатической активации состоит в развитии гипокалиемии, связанной с перераспределением  $K^+$  между внеклеточной жидкостью и цитозолем клетки. Адреналин стимулирует  $\beta_2$ -адренорецептор в мембране миоцитов скелетных мышц, что активирует  $Na^+-K^+-ATP$ азу, и таким образом увеличивает поступление  $K^+$  в клетку [1, 15]. Как результат, снижается уровень  $K^+$  в плазме крови. Роль данного механизма в развитии гипокалиемии особенно велика при остром инфаркте миокарда с сопутствующей ему адренергической активацией — в данных условиях отмечена прямая корреляция между уровнем адреналина в крови и выраженностью гипокалиемии [16–18].

Нужно отметить, что  $Na^+-K^+-ATP$ аза является мишенью действия не только адреналина, но и других гормональных факторов, например инсулина [1, 3]. По этой причине гипокалиемия обычно усугубляется при внутривенном введении глюкозы, что стимулирует выделение инсулина бета-клетками поджелудочной железы. В дополнение к этому изменения концентрации

калия в крови нередко связаны с нарушениями кислотно-щелочного равновесия [1, 3]. При алкалозе компенсация изменений pH крови частично осуществляется за счет перемещения  $H^+$  из клетки во внеклеточную жидкость, что сопряжено с обратным транспортом  $K^+$  для сохранения электронейтральности и как следствие — развитием гипокалиемии. При ацидозе происходят противоположные изменения, и концентрация  $K^+$  в крови увеличивается.

### Аритмогенные эффекты гипокалиемии

Снижение концентрации  $K^+$  в крови, вне всяких сомнений, не должно восприниматься как безобидный лабораторный феномен. Согласно опубликованным данным, в условиях стационара общая смертность в группе больных с гипокалиемией в 10 раз превышает таковую у пациентов с нормальным содержанием калия [19]. Это заставляет задуматься над тем, каким образом нарушения калиевого баланса приводят к клинически значимым отклонениям в регуляции физиологических функций.

Известно, что  $K^+$  является основным внутриклеточным катионом, содержание которого в клетке в 30–40 раз превышает его внеклеточную концентрацию [3, 20]. Неравновесное распределение  $K^+$  по обе стороны мембраны кардиомиоцита определяет формирование мембранного потенциала (потенциал покоя), который в свою очередь является одним из ключевых факторов в регуляции функции потенциал-зависимых ионных каналов клеточной мембраны и уровня возбудимости мышечной клетки [20]. Отсюда вполне очевидно, что последствия гипокалиемии в первую очередь проявляются в глубоком изменении электрических характеристик кардиомиоцитов и как результат — развитии сердечных аритмий.

Последнее находит многочисленные подтверждения в результатах клинических исследований. Например, установлено, что желудочковая экстрасистолия развивается примерно у трети больных, принимающих диуретики для лечения артериальной гипертонии, и ее выраженность усугубляется по мере снижения концентрации калия в крови [21]. По данным исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), уменьшение концентрации  $K^+$  на 1 ммоль/л увеличивает риск развития желудочковой экстрасистолии на 28% [22]. В связи с этим предполагается, что у больных гипертонией гипокалиемия и вызванные ею аритмогенные эффекты могут препятствовать улучшению отдаленного клинического прогноза, ожидаемого в связи со снижением артериального давления при использовании диуретиков. Одной из иллюстраций



в этом отношении является исследование SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Programme), в котором пожилые пациенты с систолической гипертензией, получавшие тиазидовые диуретики, были разбиты на две группы в зависимости от результатов определения концентрации  $K^+$  в крови [23]. В группе пациентов, у которых она оставалась в пределах физиологической нормы (3,5–5,0 ммоль/л), лечение диуретиками приводило к снижению риска острых сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга) на 50%, в то время как в группе больных с гипокалиемией не было отмечено статистически значимых изменений сердечно-сосудистой смертности (т.е. эффект диуретиков был сопоставим с плацебо) [23].

Серьезные нарушения электрической стабильности сердца, связанные с гипокалиемией, были отмечены и при других видах сердечно-сосудистой патологии. Например, при остром инфаркте миокарда уменьшение концентрации  $K^+$  в крови ниже 3 ммоль/л способствует развитию фибрилляции желудочков в первые сутки после госпитализации примерно у 30% больных [24]. Известно также, что гипокалиемия является самостоятельным фактором риска внезапной сердечной смерти. По данным исследования SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction), риск развития фатальной аритмии при гипокалиемии у больных с хронической сердечной недостаточностью на 80% выше в сравнении с группой контроля [25]. Таким образом, вполне очевидно, что поддержание нормального уровня калия в крови является абсолютно необходимым элементом в комплексе мер для улучшения клинического прогноза у кардиологических больных.

### Механизмы аритмогенеза в условиях гипокалиемии

С патофизиологической точки зрения, развитие тахикардии рассматривается как результат взаимодействия *аритмогенного триггера* и *аритмогенного субстрата* [26]. В роли *аритмогенного триггера* обычно выступает преждевременный эктопический импульс (экстрасистола), который при определенных условиях может инициировать пароксизм аритмии, связанной с длительной циркуляцией возбуждения в замкнутом электрическом контуре по механизму ре-энтри. В свою очередь, *аритмогенный субстрат* подразумевает наличие структурно-функциональных изменений миокарда, которые создают условия для такой рециркуляции возбуждения, о чем более детально будет сказано ниже. В рамках данной концепции, эктопический импульс формируется по двум основным механизмам, включая *патологический автоматизм* и *триггерную активность*.

### Патологический автоматизм

*Патологический автоматизм* предполагает ситуацию, при которой активация сердца осуществляется эктопическим водителем ритма, например дистальными участками проводящей системы сердца (волокна Пуркинье) [26]. Импульсы, исходящие из эктопического фокуса, могут накладываться на регулярный синусовый ритм, вызывая преждевременное возбуждение миокарда в отдельных кардиоциклах.

В физиологических условиях ритм сердца полностью контролируется синусным узлом, клетки которого, имея более высокую скорость диастолической деполяризации, генерируют более частую импульсацию, которая воспроизводится дистальными участками проводящей системы сердца и препятствует проявлению их самостоятельной пейсмекерной активности. Данный феномен получил название «сверхчастотного подавления» (*overdrive suppression*). Снижение концентрации  $K^+$  во внеклеточной жидкости нарушает данную координацию [2, 20, 26]. При гипокалиемии происходит изменение баланса ионных токов в мембране клеток Пуркинье, и, как следствие, увеличение скорости спонтанной диастолической деполяризации, что создает условия для формирования эктопического пейсмекера, конкурирующего с синусным узлом за контроль активации миокарда. Наиболее убедительные экспериментальные доказательства в поддержку данного механизма были получены при регистрации клеточных биопотенциалов в условиях перфузии волокон Пуркинье гипокалиевым раствором — последнее инициировало спонтанную пейсмекерную активность в связи с диастолической деполяризацией клеток, обусловленной увеличением медленного входящего натриевого тока [27, 28]. Индукция эктопического автоматизма при гипокалиемии значительно облегчается в условиях хронической ишемии миокарда [29].

### Триггерная активность

В патогенезе *триггерной активности* ведущая роль принадлежит *постдеполяризациям* (ПД) мембраны кардиомиоцита, которые подразделяются на два вида (*ранние* и *задержанные* ПД), отличающиеся по своим свойствам и механизму возникновения.

### Ранние постдеполяризации

Ранние постдеполяризации представляют собой осцилляции мембранного потенциала, возникающие во время реполяризации желудочков [26, 30]. Они могут увеличиваться по амплитуде, и при достижении определенных пороговых значений перерастать в потенциал действия, который распространяется из аритмогенного фокуса

и охватывает возбуждением весь миокард желудочков, инициируя экстрасистолю. Ключевым фактором в развитии ранних ПД является чрезмерное увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцита, что создает “окно” времени для реактивации медленного ионного тока, связанного с поступлением  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, в фазу реполяризации [20, 31, 32]. Гипокалиемия приводит к пролонгированию потенциала действия за счет снижения проводимости калиевых каналов, обеспечивающих реполяризацию желудочков [20, 33, 34]; клиническим эквивалентом этих изменений является удлинение интервала QT при регистрации ЭКГ. В итоге гипокалиемия создает благоприятные условия для триггерной активности. Например, при перфузии изолированного сердца мыши снижение концентрации  $\text{K}^+$  в растворе от 5,2 до 3,0 ммоль/л приводит к развитию ранних ПД в 67% опытов [35].

При снижении внеклеточной концентрации  $\text{K}^+$  ранние ПД индуцируются прежде всего в волокнах Пуркинью и миоцитах из толщи стенки левого желудочка (М-клетки), которые отличаются более длительной фазой реполяризации в сравнении с клетками эпикарда и эндокарда [20, 26, 30]. Риск возникновения ранних ПД особенно велик при сочетании гипокалиемии с другими факторами, вызывающими удлинение потенциала действия кардиомиоцитов [2, 20, 30]. К их числу относится брадикардия (продолжительность потенциала действия возрастает экспоненциально по мере удлинения диастолического интервала), введение антиаритмических препаратов, блокирующих выходящий калиевый ток в мембране кардиомиоцита (хинидин, соталол), а также наличие гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности, которые способствуют снижению экспрессии калиевых каналов, контролирующих реполяризацию желудочков [36].

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов при гипокалиемии осуществляется главным образом за счет пролонгирования конечной реполяризации (фаза 3), при условии минимальных изменений в длительности фазы плато [2, 29]. В результате меняется не только продолжительность потенциала действия, но и его конфигурация — последний приобретает более треугольную форму (triangulation). Эффект триангуляции приводит к увеличению разности между общей продолжительностью потенциала действия (т.е. моментом времени, когда восстанавливается потенциал покоя) и длительностью рефрактерного периода (то есть моментом времени, когда происходит восстановление возбудимости клетки). Как результат, увеличивается период, в течение

которого возможно преждевременное возбуждение миокарда в фазу конечной реполяризации, что создает условия для генерации ранних желудочковых экстрасистол типа «R на T» (когда экстрасистола накладывается на зубец T предыдущего желудочкового комплекса).

### Задержанные постдеполяризации

В отличие от ранних ПД, задержанные постдеполяризации возникают после полного завершения фазы реполяризации в предыдущей систоле, то есть непосредственно после окончания потенциала действия. Их механизм преимущественно связан с перегрузкой сердечных клеток ионами кальция [2, 20, 26]. В условиях гипокалиемии данный эффект развивается как следствие угнетения  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса, что приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации натрия; последнее, в свою очередь, стимулирует натрий-кальциевый обменник в мембране кардиомиоцита, что увеличивает поступление кальция в клетку [32, 37, 38]. Одно из экспериментальных подтверждений данного механизма состоит в том, что в культуре изолированных кардиомиоцитов удаление  $\text{K}^+$  из перфузирующего раствора сопровождается трехкратным увеличением внутриклеточного содержания кальция [39].

Риск возникновения задержанных ПД значительно возрастает при сочетании гипокалиемии с факторами, повышающими внутриклеточную концентрацию кальция, включая введение инотропных препаратов, высокое содержание адреналина в крови, и ускоренный ритм сердечных сокращений [2, 20, 26]. При патологии сердца развитие задержанных ПД облегчается в связи с поломкой механизмов, контролирующих внутриклеточную концентрацию кальция. К ним относят дисфункцию рианодинового рецептора в саркоплазматическом ретикулуме, которая способствует утечке  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль, а также снижение активности кальциевой АТФазы (SERCA), ответственной за обратное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум во время диастолы [40].

Перегрузка кардиомиоцитов ионами  $\text{Ca}^{2+}$  играет сигнальную роль в механизмах аритмогенеза. Известно, например, что снижение поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку при блокаде  $\text{Ca}^{2+}$  каналов или уменьшении внеклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  препятствует развитию фибрилляции желудочков при гипокалиемии [20, 32, 35]. Возможным внутриклеточным эффектором кальция в развитии тахиаритмии является  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин-зависимая протеинкиназа — она обеспечивает активацию, путем фосфорилирования, натриевых и кальциевых каналов клеточной

мембраны, что усугубляет ионную перегрузку кардиомиоцитов, и создает механизм положительной обратной связи, который запускает пароксизм аритмии [20, 32, 38]. Таким образом, разработка ингибиторов  $Ca^{2+}$ -кальмодулин-зависимой протеинкиназы может являться новым направлением в лечении желудочковых тахикардий, связанных с гипокалиемией.

### Ре-энтри: общая характеристика аритмогенного субстрата

Преждевременный эктопический импульс формирует *аритмогенный триггер*, но далеко не всегда может инициировать тахикардию. У многих пациентов желудочковая экстрасистолия протекает бессимптомно и имеет благоприятный прогноз, особенно в молодом возрасте и при отсутствии органических заболеваний сердца [41]. Следовательно, для инициирования тахикардии, помимо эктопического импульса, необходимо наличие структурно-функциональных изменений миокарда, создающих условия для рециркуляции возбуждения по механизму ре-энтри (*аритмогенный субстрат*). В соответствии с теорией ре-энтри [42], это определяется несколькими факторами. Прежде всего исходным условием для инициации ре-энтри является наличие *локальных структурных изменений* в миокарде желудочков (чаще всего очаговых фиброзно-рубцовых изменений после перенесенного инфаркта), которые прерывают прямолинейное распространение импульса и заставляют его двигаться в обход, огибая возникшее структурное препятствие по периметру. Следующим фактором является наличие *одностороннего блока проведения* — один из участков замкнутого электрического контура должен отличаться большей продолжительностью рефрактерного периода, что определяет отсутствие возбудимости в момент поступления импульса, блокируя его дальнейшее проведение. В итоге электрический импульс начинает движение в ретроградном направлении вокруг структурного препятствия, и с некоторой задержкой возвращается в участок замкнутого контура, где ранее возник блок проведения. К данному времени в зоне «одностороннего блока» успевают завершиться рефрактерный период и происходит полное восстановление возбудимости, поэтому импульс может продолжить движение и вернуться в исходную точку контура, завершив, таким образом, первый цикл кругового движения. В зависимости от количества таких циклов рециркуляции эпизод аритмии может иметь различную продолжительность.

В то время как данные изменения способствуют *инициации* ре-энтри, необходимым условием

для его *поддержания* является то, что распространение импульса при его круговом движении должно происходить более медленно в сравнении со временем, необходимым для восстановления возбудимости (после предыдущей электрической активации) в дистальных участках замкнутого контура [42]. В противном случае впереди волны возбуждения возникнет зона рефрактерности, и циркуляция импульса будет прервана. Таким образом, тахикардия по механизму ре-энтри обычно провоцируется воздействиями, которые *замедляют скорость проведения* в миокарде или *укорачивают рефрактерный период*.

### Формирование благоприятных условий для ре-энтри при гипокалиемии

Как было отмечено выше, гипокалиемия удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов в связи с угнетением калиевых токов, обеспечивающих реполяризацию желудочков [20, 33, 34]. В контексте ре-энтри принципиальным является тот факт, что выраженность данного эффекта неодинакова в различных участках миокарда, что связано с неоднородным распределением калиевых каналов в пределах трех основных анатомических векторов — апикобазального (от верхушки сердца к его основанию), трансмурального (от эпикарда к эндокарду), и межжелудочкового (от левого желудочка к правому) [43]. Например, в сердце морской свинки перфузия гипокалиевым раствором приводит к более выраженному пролонгированию потенциала действия в левом желудочке, чем в правом [44], и в клетках эпикарда в сравнении с эндокардом [45]. Гипокалиемия также вызывает неоднородные изменения в продолжительности потенциала действия в волокнах Пуркинье и сопряженных с ними участках рабочего миокарда [46]. Поскольку продолжительность потенциала действия определяет длительность рефрактерного периода, эти эффекты способствуют неодновременному восстановлению возбудимости в различных участках миокарда в фазу реполяризации, что, в свою очередь, создает предпосылки для одностороннего блока проведения. В частности, при генерации эктопического импульса незадолго до завершения предыдущей систолы желудочков (фаза 3 потенциала действия), его распространение происходит быстрее в участках миокарда, в которых уже произошло восстановление возбудимости, тогда как в участках с более длительным рефрактерным периодом активация осуществляется значительно медленнее, вплоть до развития полного блока проведения. В итоге в миокарде желудочков могут формироваться зоны функционального блока, вокруг которых происходит рециркуляция импульса, то есть создается *аритмогенный субстрат*.



Помимо этого, аритмогенные эффекты гипокалиемии также обусловлены замедлением проведения импульса в процессе активации желудочков — как указывалось выше, последнее создает задержку, необходимую для восстановления возбудимости в дистальных участках замкнутого электрического контура, и таким образом, стабилизирует механизм ре-энтри. В этом отношении известно, например, что гипокалиемия снижает скорость проведения волны возбуждения на поверхности эпикарда, а также трансмурально, через стенку левого желудочка [20, 44, 47]. Снижение скорости проведения при гипокалиемии становится более выраженными по мере увеличения частоты сердечных сокращений, что очевидно связано с неполным восстановлением быстрого натриевого тока и, следовательно, возбудимости миокарда, при коротком диастолическом интервале. Данные эффекты обусловлены комплексным изменением электрических характеристик кардиомиоцитов. Прежде всего в соответствии с уравнением Нернста снижение внеклеточной концентрации  $K^+$  приводит к *гиперполяризации*, то есть более отрицательным значениям мембранного потенциала [20, 34, 37]. Последнее увеличивает пороговую силу тока, необходимую для активации кардиомиоцита, что замедляет распространение волны возбуждения. В дополнение к данному механизму гипокалиемия может индуцировать структурно-функциональные изменения в области нексусов — тесных контактов, посредством которых осуществляется электрическое сопряжение клеток миокарда и формируется функциональный синцитий. В реализации этих изменений играет роль перегрузка кардиомиоцита ионами кальция и связанное с ней снижение плотности коннексина 43 — основного белка, определяющего структуру ионных каналов нексуса и их проводимость [39].

### Гипокалиемия и эффекты кардиотропной фармакотерапии

Диуретики являются только одним из элементов в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому при анализе нарушений сердечного ритма у больных с гипокалиемией необходимо учитывать не только ее прямой вклад в механизмы аритмогенеза, но и опосредованные изменения, связанные с модуляцией эффектов других лекарственных средств. Снижение внеклеточной концентрации калия может усугублять побочные эффекты, вызванные приемом кардиотропных препаратов, либо снижать их терапевтическую эффективность. Например, гипокалиемия может провоцировать аритмогенные эффекты *сердечных*

*гликозидов* при их использовании для поддержания насосной функции сердца при сердечной недостаточности или с целью контроля желудочкового ритма у больных с фибрилляцией предсердий. Причина состоит в том, что гипокалиемия и сердечные гликозиды обладают однотипным действием в отношении активности натрий-калиевого насоса в мембране кардиомиоцита — в обоих случаях происходит его угнетение, с последующим увеличением внутриклеточной концентрации  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  [37, 48]. Следовательно, при сочетании гипокалиемии и сердечных гликозидов развивается синергичный эффект, ведущий к кальциевой перегрузке кардиомиоцитов и развитию задержанных ПД, что увеличивает риск возникновения желудочковой тахикардии [49].

Еще одной группой лекарственных средств, аритмогенный потенциал которых существенно возрастает в условиях гипокалиемии, являются *антиаритмические препараты III класса*, которые действуют посредством угнетения выходящего калиевого тока [50]. Их терапевтический эффект связан с удлинением фазы реполяризации, и следовательно, рефрактерного периода, что способствует восстановлению синусового ритма при фибрилляции предсердий. Тем не менее при гипокалиемии использование данных препаратов может провоцировать аритмогенные эффекты в миокарде желудочков, увеличивая риск полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*) [50]. В данных условиях развивается синергичный эффект в снижении амплитуды выходящего калиевого тока в мембране кардиомиоцитов, что ведет к чрезмерному удлинению потенциала действия и генерации ранних ПД, запускающих механизм аритмии [20, 32].

Наконец, известно, что гипокалиемия может модифицировать эффекты *антиаритмиков класса Ib* (например, лидокаина), которые действуют как блокаторы натриевого тока. Амплитуда натриевого тока в фазу деполяризации определяется потенциал-зависимым механизмом, и возрастает при более отрицательных значениях потенциала покоя, связанных со снижением внеклеточной концентрации  $K^+$ . В результате для эффективной блокады натриевых каналов и, следовательно, полноценного антиаритмического эффекта, в условиях гипокалиемии необходимо использовать более высокие концентрации лидокаина [51], что увеличивает риск системных побочных реакций. Данные особенности нужно учитывать, прежде всего, при назначении лидокаина больным с острым инфарктом миокарда, при котором гипокалиемия является частым коморбидным фактором.



**Заключительные замечания**

Несмотря на то, что гипокалиемия является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у больных с патологией сердечно-сосудистой системы, ее клиническое значение не всегда оценивается должным образом. Существует статистика, согласно которой у 24% больных с гипокалиемией, выявленной при поступлении в стационар, в процессе дальнейшего ле-

чения не предпринимаются меры для ее коррекции и повторного определения содержания калия в крови [19]. Это увеличивает риск негативных последствий, особенно — в развитии нарушений сердечного ритма, что часто определяет неблагоприятный клинический прогноз. Следовательно, совершенствование лечебно-диагностических алгоритмов при гипокалиемии по-прежнему остается актуальной практической задачей.

**Список литературы**

- Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7(2): 75–84. DOI: 10.1038/nrneph.2010.175
- Osadchii O.E. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2010; 24(5): 547–559. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
- Gumz M.L., Rabinowitz L., Wingo C.S. An integrated view of potassium homeostasis. *New Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 60–72. DOI: 10.1056/NEJMra1313341
- Rodenburg E.M., Visser L.E., Hoorn E.J., Ruiters R., Lous J.J., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J. Hypertension.* 2014; 32(10): 2092–2097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000299
- Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2010; 9(2): 259–273. DOI: 10.1517/14740330903499257
- Palmer B.F. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1184–1190. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.07.010
- Asmar A., Mohandas R., Wingo C.S. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 492–497. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.031
- Verdonck F., Volders P.G., Vos M.A., Sipido K.R. Intracellular Na<sup>+</sup> and altered Na<sup>+</sup> transport mechanisms in cardiac hypertrophy and failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35(1): 5–25. DOI: 10.1016/S0022-2828(02)00280-8
- Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 180–188. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188
- Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345(23): 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
- Laragh J.H., Sealey J.E. K<sup>+</sup> depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. *Hypertension.* 2001; 37(2): 806–810. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.806
- The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(8): 902–907. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1
- Pitt B., Bakris G., Ruilope L., DiCarlo L., Mukherjee R., EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEsus). *Circulation.* 2008; 118(16): 1643–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811
- Lymperopolos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure. *Pathophysiology and Therapy. Circ Res.* 2013; 113(6): 739–753. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300308
- Clausen T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4): 1269–1324. DOI: 10.1152/physrev.00011.2003
- Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G., Myking O.L. Circulating catecholamine and potassium concentrations early in acute myocardial infarction: effect of intervention with timolol. *Am. Heart J.* 1985; 110(5): 944–948. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90189-9
- Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985; 71(4): 645–649. DOI: 10.1161/01.cir.71.4.645
- Cooper W.D., Kuan P., Reuben S.R., Vandenberg M.J. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur. Heart J.* 1984; 5(6): 464–469. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061692
- Paltiel O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(8): 1089–1095. DOI: 10.1001/archinte.161.8.1089
- Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ. Arrhythm. Elec-*

- trophysiol.* 2017; 10(3): e004667. DOI: 10.1161/CIRCERP.116.004667
21. Holland O.B., Nixon J.V., Kuhnert L. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am. J. Med.* 1981; 70(4): 762–768. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90530-1
  22. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1987; 60(7): 548–554. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
  23. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000; 35(5): 1025–1030. DOI: 10.1161/01.hyp.35.5.1025
  24. Nordrehaug J.E., von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1983; 50(6): 525–529. DOI: 10.1136/hrt.50.6.525
  25. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E., Shen Y.L., Domanski M.J. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 100(12): 1311–1315. DOI: 10.1161/01.cir.100.12.1311
  26. Qu Z., Weiss J.N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Ann. Rev. Physiol.* 2015; 77: 29–55. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071622
  27. Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K<sup>+</sup> concentrations. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 770–775. DOI: 10.1152/ajplegacy.1965.208.4.770
  28. Spiegler P.A., Vassalle M. Role of voltage oscillations in the automaticity of sheep cardiac Purkinje fibers. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73(8): 1165–1180. DOI: 10.1139/y95-166
  29. Mubagwa K., Flameng W., Carmeliet E. Resting and action potentials of nonischemic and chronically ischemic human ventricular muscle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5(8): 659–671. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01189.x
  30. El-Sherif N., Craelius W., Boutjdir M., Gough W.B. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1990; 1(2): 145–160. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1990.tb01057.x
  31. Madhvani R.V., Xie Y., Pantazis A., Garfinkel A., Qu Z., Weiss J.N., Olcese R. Shaping a new Ca<sup>2+</sup> conductance to suppress early afterdepolarizations in cardiac myocytes. *J. Physiol.* 2011; 589(24): 6081–6092. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219600
  32. Pezhouman A., Singh N., Song Z., Nivala M., Eskandari A., Cao H., Bapat A., Ko C.Y., Nguyen T.P., Qu Z., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation.* 2015; 132(16): 1528–1537. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016217
  33. Melgari D., Du C., El Harchi A., Zhang Y, Hancox J.C. Suppression of the hERG potassium channel response to premature stimulation by reduction in extracellular potassium concentration. *Physiol. Rep.* 2014; 2(10): e12165. DOI: 10.14814/phy2.12165
  34. Trenor B., Cardona K., Romero L., Gomez J.F., Saiz J., Rajamani S., Belardinelli L., Giles W. Pro-arrhythmic effects of low plasma [K<sup>+</sup>] in human ventricle: an illustrated review. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2017; 28(4): 233–242. DOI: 0.1016/j.tcm.2017.11.002
  35. Killeen M.J., Thomas G., Gurung I.S., Goddard C.A., Fraser J.A., Mahaut-Smith M.P., Colledge W.H., Grace A.A., Huang C.L. Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalemic murine heart. *Acta Physiol. (Oxf).* 2007; 189(1): 33–46. DOI:10.1111/j.1748-1716.2006.01643.x
  36. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37(2): 324–334. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00274-5
  37. Aronsen J.M., Skogestad J., Lewalle A., Louch W.E., Hougen K., Stokke M.K., Swift F., Niederer S., Smith N.P., Sejersted O.M., Sjaastad I. Hypokalemia induces Ca<sup>2+</sup> overload and Ca<sup>2+</sup> waves in ventricular myocytes by reducing Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase  $\beta_2$  activity. *J. Physiol.* 2014; 593(6): 1509–1521. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279893
  38. Skogestad J., Aronsen J.M. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1500. DOI: 10.3389/fphys.2018.01500
  39. Tribulova N., Manoach M., Varon D., Okruhlicova L., Zinman T., Shainberg A. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K<sup>+</sup>-induced ventricular fibrillation. *Physiol. Res.* 2001; 50(3): 247–259.
  40. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(1): 46–52. DOI: 10.1172/JCI62834
  41. Ng G.A. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart.* 2006; 92(11): 1707–1712. DOI: 10.1136/hrt.2005.067843
  42. Comtois P., Kneller J., Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac re-entry. *Europace.* 2005; Suppl. 2: 10–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.05.011
  43. Burton F.I., Cobbe S.M. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50(1): 10–23. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00197-3
  44. Osadchii O.E. Impaired epicardial activation-repolarization coupling contributes to the proarrhythmic effects of hypokalemia and dofetilide in guinea-pig ventricles. *Acta Physiol. (Oxf).* 2014; 211(1): 48–60. DOI: 10.1111/apha.12259.
  45. Wan X., Bryant S.M., Hart G. The effects of [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> on regional differences in electrical characteristics of ventricular myocytes in guinea-pig. *Exp. Physiol.* 2000; 85(6): 769–774. DOI: 10.1111/j.1469-445X.2000.02048.x

46. Christe G. Effects of low  $[K^+]_o$  on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc. Res.* 1983; 17(4): 243–250. DOI: 10.1093/cvr/17.4.243
47. Motloch L.J., Ishikawa K., Xie C., Hu J., Aguero J., Fish K.M., Hajjar R.J., Akar F.G. Increased afterload following myocardial infarction promotes conduction-dependent arrhythmias that are unmasked by hypokalemia. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(3): 258–269. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.02.002
48. Noble D. The electrogenic  $Na^+K^+$  pump current and actions of the cardiac glycosides. *Basic. Res. Cardiol.* 1984; 79(Suppl): 72–78.
49. Roden D.M., Iansmith D.H. Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am. J. Med.* 1987; 82(3A): 18–23. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90128-8
50. Frommeyer G., Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(1): 36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
51. Singh B.N., Vaughan Williams E.M. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ. Res.* 1971; 29(3): 286–295. DOI:10.1161/01.res.29.3.286

## References

1. Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7(2): 75–84. DOI: 10.1038/nrneph.2010.175
2. Osadchii O.E. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2010; 24(5): 547–559. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
3. Gumz M.L., Rabinowitz L., Wingo C.S. An integrated view of potassium homeostasis. *New Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 60–72. DOI: 10.1056/NEJMra1313341
4. Rodenburg E.M., Visser L.E., Hoorn E.J., Ruiter R., Lous J.J., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J. Hypertension.* 2014; 32(10): 2092–2097. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000299
5. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2010; 9(2): 259–273. DOI: 10.1517/14740330903499257
6. Palmer B.F. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(6): 1184–1190. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.07.010
7. Asmar A., Mohandas R., Wingo C.S. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 492–497. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.031
8. Verdonck F., Volders P.G., Vos M.A., Sipido K.R. Intracellular  $Na^+$  and altered  $Na^+$  transport mechanisms in cardiac hypertrophy and failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35(1): 5–25. DOI: 10.1016/S0022-2828(02)00280-8
9. Osadchii O.E. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2018; 25(1): 180–188. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188
10. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001; 345(23): 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
11. Laragh J.H., Sealey J.E.  $K^+$  depletion and the progression of hypertensive disease or heart failure. *Hypertension.* 2001; 37(2): 806–810. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.806
12. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78(8): 902–907. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1
13. Pitt B., Bakris G., Ruilope L., DiCarlo L., Mukherjee R., EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEsus). *Circulation.* 2008; 118(16): 1643–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.108.778811
14. Lymperepolos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure. Pathophysiology and Therapy. *Circ Res.* 2013; 113(6): 739–753. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300308
15. Clausen T.  $Na^+K^+$  pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4): 1269–1324. DOI: 10.1152/physrev.00011.2003
16. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G., Myking O.L. Circulating catecholamine and potassium concentrations early in acute myocardial infarction: effect of intervention with timolol. *Am. Heart J.* 1985; 110(5): 944–948. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90189-9
17. Nordrehaug J.E., Johannessen K.A., von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985; 71(4): 645–649. DOI: 10.1161/01.cir.71.4.645
18. Cooper W.D., Kuan P., Reuben S.R., Vandenberg M.J. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur. Heart J.* 1984; 5(6): 464–469. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061692
19. Paltiel O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized



- patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(8): 1089–1095. DOI:10.1001/archinte.161.8.1089
20. Weiss J.N., Qu Z., Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017; 10(3): e004667. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004667
  21. Holland O.B., Nixon J.V., Kuhnert L. Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am. J. Med.* 1981; 70(4): 762–768. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90530-1
  22. Cohen J.D., Neaton J.D., Prineas R.J., Daniels K.A. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 1987; 60(7): 548–554. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90303-1
  23. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension.* 2000; 35(5): 1025–1030. DOI: 10.1161/01.hyp.35.5.1025
  24. Nordrehaug J.E., von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1983; 50(6): 525–529. DOI: 10.1136/hrt.50.6.525
  25. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E., Shen Y.L., Domanski M.J. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 100(12): 1311–1315. DOI: 10.1161/01.cir.100.12.1311
  26. Qu Z., Weiss J.N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Ann. Rev. Physiol.* 2015; 77: 29–55. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071622
  27. Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K<sup>+</sup> concentrations. *Am. J. Physiol.* 1965; 208: 770–775. DOI: 10.1152/ajplegacy.1965.208.4.770
  28. Spiegler P.A., Vassalle M. Role of voltage oscillations in the automaticity of sheep cardiac Purkinje fibers. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73(8): 1165–1180. DOI: 10.1139/y95-166
  29. Mubagwa K., Flameng W., Carmeliet E. Resting and action potentials of nonischemic and chronically ischemic human ventricular muscle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5(8): 659–671. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1994.tb01189.x
  30. El-Sherif N., Craelius W., Boutjdir M., Gough W.B. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1990; 1(1): 145–160. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1990.tb01057.x
  31. Madhvani R.V., Xie Y., Pantazis A., Garfinkel A., Qu Z., Weiss J.N., Olcese R. Shaping a new Ca<sup>2+</sup> conductance to suppress early afterdepolarizations in cardiac myocytes. *J. Physiol.* 2011; 589(24): 6081–6092. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219600
  32. Pezhouman A., Singh N., Song Z., Nivala M., Eskandari A., Cao H., Bapat A., Ko C.Y., Nguyen T.P., Qu Z., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation.* 2015; 132(16): 1528–1537. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016217
  33. Melgari D., Du C., El Harchi A., Zhang Y., Hancox J.C. Suppression of the hERG potassium channel response to premature stimulation by reduction in extracellular potassium concentration. *Physiol. Rep.* 2014; 2(10): e12165. DOI: 10.14814/phy2.12165
  34. Trenor B., Cardona K., Romero L., Gomez J.F., Saiz J., Rajamani S., Belardinelli L., Giles W. Pro-arrhythmic effects of low plasma [K<sup>+</sup>] in human ventricle: an illustrated review. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2017; 28(4): 233–242. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.11.002
  35. Killeen M.J., Thomas G., Gurung I.S., Goddard C.A., Fraser J.A., Mahaut-Smith M.P., Colledge W.H., Grace A.A., Huang C.L. Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalemic murine heart. *Acta Physiol. (Oxf).* 2007; 189(1): 33–46. DOI:10.1111/j.1748-1716.2006.01643.x
  36. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37(2): 324–334. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00274-5
  37. Aronsen J.M., Skogestad J., Lewalle A., Louch W.E., Hougen K., Stokke M.K., Swift F., Niederer S., Smith N.P., Sejersted O.M., Sjaastad I. Hypokalemia induces Ca<sup>2+</sup> overload and Ca<sup>2+</sup> waves in ventricular myocytes by reducing Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase  $\beta_2$  activity. *J. Physiol.* 2014; 593(6): 1509–1521. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.279893
  38. Skogestad J., Aronsen J.M. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1500. DOI: 10.3389/fphys.2018.01500
  39. Tribulova N., Manoach M., Varon D., Okruhlicova L., Zinman T., Shainberg A. Dispersion of cell-to-cell uncoupling precedes low K<sup>+</sup>-induced ventricular fibrillation. *Physiol. Res.* 2001; 50(3): 247–259.
  40. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(1): 46–52. DOI: 10.1172/JCI62834
  41. Ng G.A. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart.* 2006; 92(11): 1707–1712. DOI: 10.1136/hrt.2005.067843
  42. Comtois P., Kneller J., Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac re-entry. *Europace.* 2005; Suppl. 2: 10–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.05.011
  43. Burton F.I., Cobbe S.M. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50(1): 10–23. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00197-3
  44. Osadchii O.E. Impaired epicardial activation-repolarization coupling contributes to the proarrhythmic effects of hypokalemia and dofetilide in guinea-pig ventricles. *Acta Physiol. (Oxf).* 2014; 211(1): 48–60. DOI: 10.1111/apha.12259.
  45. Wan X., Bryant S.M., Hart G. The effects of [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> on regional differences in electrical characteristics of ventricular myocytes in guinea-pig. *Exp. Physiol.* 2000; 85(6): 769–774. DOI: 10.1111/j.1469-445X.2000.02048.x



46. Christe G. Effects of low  $[K^+]_o$  on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc. Res.* 1983; 17(4): 243–250. DOI: 10.1093/cvr/17.4.243
47. Motloch L.J., Ishikawa K., Xie C., Hu J., Aguero J., Fish K.M., Hajjar R.J., Akar F.G. Increased afterload following myocardial infarction promotes conduction-dependent arrhythmias that are unmasked by hypokalemia. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2017; 2(3): 258–269. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.02.002
48. Noble D. The electrogenic  $Na^+K^+$  pump current and actions of the cardiac glycosides. *Basic. Res. Cardiol.* 1984; 79(Suppl): 72–78.
49. Roden D.M., Iansmith D.H. Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am. J. Med.* 1987; 82(3A): 18–23. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90128-8
50. Frommeyer G., Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13(1): 36–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.110
51. Singh B.N., Vaughan Williams E.M. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ. Res.* 1971; 29(3): 286–295. DOI:10.1161/01.res.29.3.286

## Сведения об авторе / Information about the author

**Осадчий Олег Евгеньевич** — доктор медицинских наук, доцент кафедры медицинских наук и технологий медицинского факультета Университета Ольборга (Дания).

Контактная информация: e-mail: [osadchii@mail.ru](mailto:osadchii@mail.ru), тел.: +45-60-54-72-24;

Фредрик Байерс Вай, 7Е, Ольборг, 9220, Дания.

**Oleg E. Osadchii** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University (Denmark).

Contact information: e-mail: [osadchii@mail.ru](mailto:osadchii@mail.ru), tel.: +45-60-54-72-24;

Fredrik Bajers Vej, 7E, Aalborg East, 9220, Denmark.