

*Υπερκαλιαιμία στη χρόνια νεφρική νόσο: Σύγχρονη θεραπευτική διαχείριση

**Μ. Θεοδωρακοπούλου
Α. Καραγιαννίδης
Π. Σαραφίδης**

**Α. Μπίνας
Ε. Σαμπάνη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερκαλιαιμία είναι μια από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και συσχετίζεται με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ΧΝΝ που εμφανίζουν επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής προσφέροντας αποδεδειγμένη καρδιο- και νεφροπροστασία, αλλά η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη είναι συχνά περιορισμένη λόγω της αύξησης των επιπέδων καλίου (K^+), με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά διακοπής. Μέχρι πρόσφατα, η μοναδική θεραπευτική επιλογή για την υπερκαλιαιμία ήταν η ιοντοανταλλακτική ρητίνη σουλφονικό νατρίουχο πολυστυρενίου, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτού του φαρμάκου. Κατά την τελευταία δεκαετία, δύο νέες από του στόματος χορηγούμενες ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (πατιρομέρη και κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με υπερκαλιαιμία, καθώς αμφότερες μειώνουν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K^+ στον ορό και διατηρούν μακροπρόθεσμα την ισορροπία του K^+ εντός φυσιολογικών ορίων. Το παρόν άρθρο παρέχει μια ανασκόπηση των παραγόντων που παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση του K^+ και εξετάζει πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, υπερκαλιαιμία, κάλιο, πατιρομέρη, κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο

ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η υπερκαλιαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή στη ΧΝΝ και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.
- Ένα από τα πιο περίπλοκα ζητήματα στη διαχείριση των ασθενών με ΧΝΝ ήταν η εξισορρόπηση μεταξύ των αποδεδειγμένων οφελών των αποκλειστών του ΣΡΑΑ στην καρδιο- και νεφροπροστασία και του σχετιζόμενου με αυτούς αυξημένου κίνδυνου για υπερκαλιαιμία.
- Για πολλά χρόνια, οι διαθέσιμες θεραπευτικές

- επιλογές για έλεγχο της υπερκαλιαιμίας περιορίστηκαν στη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη K^+ , τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με χρήση διττανθρακικών διαλυμάτων, την ταυτόχρονη χρήση διουρητικών για ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης K^+ ή τη χορήγηση σουλφονικού νατρίουχο πολυστυρενίου για δέσμευση του K^+ εντός του εντερικού αυλού. Ωστόσο, αυτές οι προσεγγίσεις ήταν συχνά προβληματικές και ανεπιτυχείς.
- Έχει αποδειχθεί ότι δύο νέες ρητίνες ανταλλαγής K^+ , η πατιρομέρη και το κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Α' Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, • Κωνσταντινουπόλεως 49, ΤΚ. 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30 2313 312930 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

νάτριο, μειώνουν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K^+ στον ορό με εξαιρετική ασφάλεια και ανεκτικότητα σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία που λαμβάνουν αποκλειστές του ΣΡΑΑ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

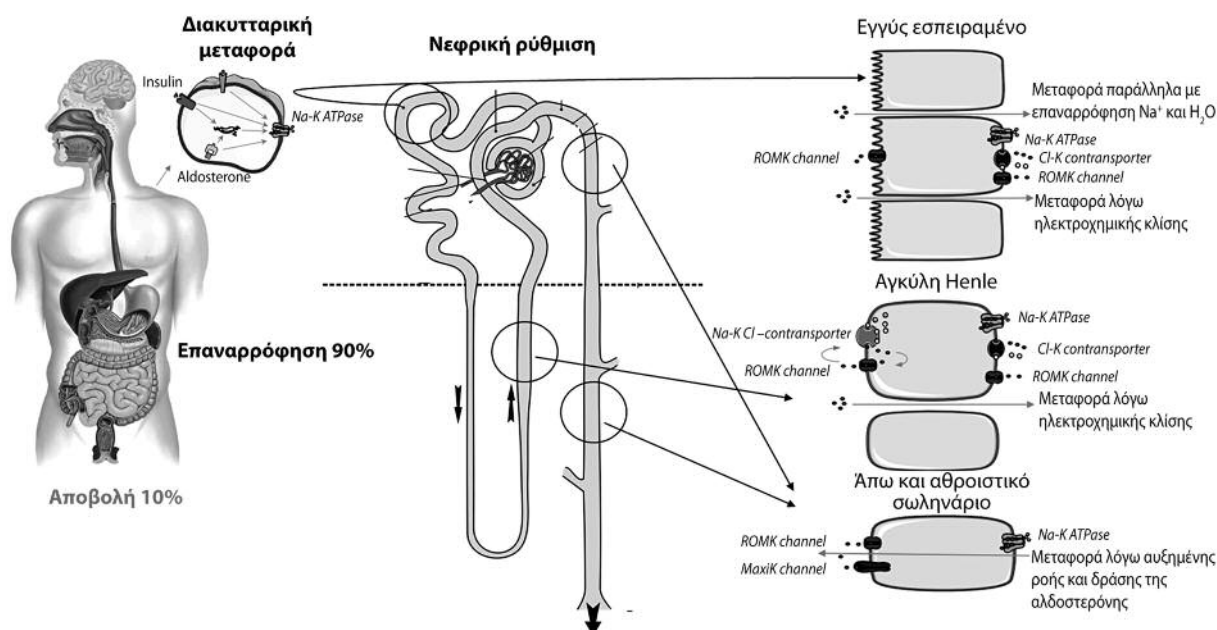
Το κάλιο (K^+) είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο ιόν και η διατήρηση της σωστής κατανομής του μεταξύ ενδο- και εξωκυτταρίου χώρου είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Φυσιολογικά, τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος περιέχουν περίπου 3.500 mmol K^+ (98% της συνολικής ποσότητας K^+). Τα φυσιολογικά επίπεδα K^+ στο αίμα είναι περίπου 4,0-5,0 mmol/L¹. Η υποκαλιαιμία (οριζόμενη ως K^+ ορού < 3,5 mmol/L) και η υπερκαλιαιμία σχετίζονται με σοβαρές αρρυθμίες, ενώ η υπερκαλιαιμία αποτελεί την πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN)²⁻⁴. Το ανώτερο ασφαλές επίπεδο K^+ στον ορό έχει οριστεί στα 5,0 έως 5,5 mmol/L^{2,3}. Γενικώς, οι περισσότεροι κλινικοί γνωρίζουν την υποκαλιαιμία και τις σοβαρές επιπλοκές της στην πρόκληση αρρυθμιών και στην αρτηριακή πίεση, ακόμη και τον αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵. Ωστόσο, η υπερκαλιαιμία είναι επίσης δυνητικά θανατηφόρα, ειδικά σε ασθενείς με XNN, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια και αθηροσκληρωτική καρδιοπάθεια^{6,7}. Η έκβαση ποικίλλει ανάλογα με τον ρυθμό αύξησης του K^+ και

η σοβαρή υπερκαλιαιμία που εμφανίζεται ταχέως μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες⁵.

Ο νεφρός είναι το κύριο όργανο που ελέγχει την ομοιοστάση του K^+ . Τα φάρμακα που συχνά συνταγογραφούνται για την καθυστέρηση της εξέλιξης της XNN, παρεμβαίνουν στη νεφρική ρύθμιση του K^+ . Στην παρούσα ανασκόπηση, περιγράφεται η φυσιολογική ρύθμιση του K^+ από τους νεφρούς και παρουσιάζονται τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση και την προγνωστική αξία της υπερκαλιαιμίας στη XNN. Επιπλέον, συνοψίζονται πρόσφατα στοιχεία σχετικά με τους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας καθώς και δεδομένα από μεγάλες κλινικές δοκιμές.

2. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ K^+

Η ημερήσια διατροφική πρόσληψη K^+ σε υγιείς ενήλικες είναι 4.700 mg/ημέρα (120 mmol/ημέρα)¹. Η ομοιοστάση του K^+ ρυθμίζεται κυρίως από τους νεφρούς (90%), ενώ το παχύ έντερο ελέγχει το υπόλοιπο 10%^{8,9} (Εικόνα 1). Στον γαστρεντερικό σωλήνα, το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβανόμενου K^+ απορροφάται παρακυτταρικά στο λεπτό έντερο (80%) ή ενεργητικά μέσω του αντιμεταφορέα K^+-H^+ στο παχύ έντερο (13%)^{8,9}. Ο νεφρός μπορεί να διατηρήσει την ομοιοστάση του K^+ παρά την υψηλή διατροφική πρόσληψη, ρυθμίζοντας αντίστοι-



Εικόνα 1. Φυσιολογία της ομοιοστάσης καλίου.

χα την απέκκριση του K^+ στα ούρα. Περίπου το 90% της περίσσειας του προσλαμβανόμενου K^+ απεκκρίνεται στα ούρα και αυτή η ικανότητα των νεφρών να διατηρούν την ισορροπία K^+ εντός του φυσιολογικού εύρους παραμένει έως ότου οι ασθενείς χάσουν περισσότερο από το 50% της νεφρικής τους λειτουργίας⁸⁻¹⁰. Αυτή η διατήρηση επιτυγχάνεται μέσω της αυξημένης άπω σωληναριακής απέκκρισης K^+ στους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες, η οποία δρα ως αντισταθμιστικός μηχανισμός και ελέγχεται από τη δραστηριότητα της αλδοστερόνης στα κύρια κύτταρα των φλοιικών αθροιστικών σωληναρίων¹¹. Παράλληλα, τα εξωκυττάρια επίπεδα K^+ ρυθμίζονται επίσης από την είσοδο του K^+ στα κύτταρα, κυρίως στους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Βραχυπρόθεσμη ρύθμιση των εξωκυττάρων επιπέδων K^+ επιτυγχάνεται με ενδοκυττάρια πρόσληψη, καθώς το αυξημένο K^+ στο αίμα προσλαμβάνεται από τα κύτταρα με ενεργό μεταφορά μέσω της $Na^+-K^+-ATPάσης$ ¹. Από την άλλη πλευρά, η μακροχρόνια ρύθμιση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Στη ΧΝΝ, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μεταβάλλει την ομοιοστάση του K^+ . Επιπλέον, στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝ-ΤΣ), έχει περιγραφεί τροποποιημένη ρύθμιση του K^+ από το παχύ έντερο και το εντερικό μικροβίωμα, το οποίο φαίνεται να επηρεάζει επιπρόσθετα την ομοιοστατική απόκριση στο διαιτητικό φορτίο K^+ ¹².

2.1 Διακυτταρική μεταφορά K^+

Το K^+ είναι το κύριο ενδοκυττάριο ιόν και παίζει μείζονα ρόλο στη διατήρηση της ωσμωτικότητας των κυττάρων. Η συνολική ποσότητα K^+ στο ανθρώπινο σώμα είναι περίπου 50-55 mEq/kg, 98% του οποίου βρίσκεται στον ενδοκυττάριο και 1%-2% στον εξωκυττάριο χώρο¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό του ολοσωματικού K^+ του σώματος κατανέμεται στους σκελετικούς μυς (80%). Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ είναι περίπου 140-150 mmol/L και η διαφορά κλίσης K^+ μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου αποτελεί τον κύριο καθοριστή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης σε όλα τα κύτταρα¹. Ταχείες μεταβολές στη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου K^+ μπορεί να οδηγήσουν σε υπερπόλωση ή αποπόλωση της μεμβράνης, επηρεάζοντας όλους τους τύπους κυττάρων και ιδιαίτερος τους νευρώνες και τα καρδιακά κύτταρα¹.

Η εξωκυττάρια συγκέντρωση K^+ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατανομή του K^+ μεταξύ του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου χώρου, καθώς

και από τη συνολική ποσότητα K^+ στο σώμα. Η ανταλλαγή K^+ μεταξύ του εξωκυττάρου χώρου και των σκελετικών μυών μεσολαβείται από συγκεκριμένους μεμβρανικούς μεταφορείς. Πιο συγκεκριμένα, η $Na^+-K^+-ATPάση$ αντλεί Na^+ έξω από το κύτταρο, με αντάλλαγμα την είσοδο K^+ μέσα στο κύτταρο. Η κατανομή του K^+ ρυθμίζεται, επιπλέον, από διάφορες ορμόνες, τα ιόντα, τη φυσική δραστηριότητα των μυών καθώς και από τη διαιτητική πρόσληψη K^+ .⁹ Φαρμακευτικοί παράγοντες, ασθένειες και δηλητηριάσεις μπορούν να επηρεάσουν την ανταλλαγή K^+ και να μεταβάλουν την εξωκυττάρια συγκέντρωση K^+ . Η ινσουλίνη, οι κατεχολαμίνες και η αλδοστερόνη ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για τη διατήρηση της φυσιολογικής ενδογενούς κατανομής του K^+ . Έτσι, η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον ανταλλάκτη-1 νατρίου-υδρογόνου (sodium-hydrogen exchanger-1, NHE-1)¹³, μεταποπίζει περισσότερες αντλίες $Na^+-K^+-ATPάσης$ στην κυτταρική μεμβράνη και αυξάνει τη συγγένεια της αντλίας για το Na^+ ¹⁴, με συνέπεια να αυξάνει την ηλεκτροουδέτερη έξοδο του Na^+ από τα κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο, το ενδοκυττάριο φορτίο γίνεται πιο αρνητικό και οδηγεί στην κατακράτηση K^+ εντός των κυττάρων. Ομοίως, η δέσμευση της αδρεναλίνης στους β_2 υποδοχείς ρυθμίζει προς τα πάνω (upregulation) τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Η δέσμευση της αλδοστερόνης στον αλατοκορτικοειδικό υποδοχέα επάγει, επίσης, μια βραχυπρόθεσμη αύξηση της δραστηριότητας και των επιπέδων της $Na^+-K^+ ATPάσης$, ακολουθούμενη από μια μακροπρόθεσμη αύξηση στη νεοσυντιθέμενη $Na^+-K^+ ATPάση$. Επιπρόσθετα, αλλαγές στο εξωκυττάριο pH προκαλούν μεταβολές στην κυτταρική ανταλλαγή K^+ . Θεωρητικά, η αύξηση των μονοκαρβοξυλικών οργανικών οξέων (π.χ. γαλακτικού οξέος) που μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα μέσω του συμμεταφορέα μονοκαρβοξυλικών οξέων θα μπορούσε να αυξήσει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση H^+ και, ως εκ τούτου, να ενεργοποιήσει τον NHE-1, προάγοντας την κατακράτηση K^+ μέσα στα κύτταρα¹⁵. Ωστόσο, σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, η γαλακτική οξέωση συνοδεύεται από ιστική υποξία και απελευθέρωση K^+ λόγω κυτταρικής λύσης, ενώ η διαβητική κετοξέωση χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης που ευνοεί την υπερκαλιαιμία. Αντίθετα, κατά τη μεταβολική οξέωση από οξέα που δεν μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα (π.χ. κιτρικό οξύ και ανόργανα οξέα όπως το HCl), η έξοδος HCO_3^- από το κύτταρο συνδέεται μέσω του ανταλλάκτη ανιόντων

(anion exchanger, AE) με την είσοδο Cl^- στο κύτταρο. Η επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάρου Cl^- , ωθεί το Cl^- έξω από το κύτταρο. Αυτή η έξοδος Cl^- καθιστά το ενδοκυττάριο φορτίο λιγότερο αρνητικό με αποτέλεσμα έξοδο K^+ από το κύτταρο¹⁶. Από την άλλη πλευρά, η υπερκαλιαιμία μειώνει την παραγωγή αμμωνίας στο εγγύς σωληνάριο, οδηγώντας σε μειωμένη απέκκριση αμμωνίας και, συνεπώς, σε μεταβολική οξέωση¹⁷. Επομένως, η μεταβολική οξέωση συνήθως συνοδεύεται από υπερκαλιαιμία, ενώ η μεταβολική αλκάλωση από υποκαλιαιμία.

2.2 Νεφρική ρύθμιση K^+

Από το συνολικό K^+ που διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, περίπου 80% επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο και 20% στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, με το υπόλοιπο 10% να εκκρίνεται ή να επαναρροφάται στα αθροιστικά σωληνάρια⁹. Η επαναρρόφηση K^+ στα αρχικά τμήματα του εγγύς σωληναρίου επιτυγχάνεται, κυρίως, λόγω του φαινομένου της «έλξης του διαλύτη» (solvent drag) μέσω της παρακυτταρικής οδού, μαζί με Na^+ και νερό⁹. Στα τελικά τμήματα του εγγύς σωληναρίου, η αλλαγή του δυναμικού εντός του σωληναριακού αυλού από αρνητικό σε θετικό δρα ως επιπρόσθετη κινητήριος δύναμη ευνοώντας την επαναρρόφηση K^+ μέσω της ίδιας οδού. Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το μεγαλύτερο μέρος του εναπομείναντος K^+ επαναρροφάται τόσο μέσω της παρακυτταρικής όσο και της διακυτταρικής οδού. Η διακυτταρική οδός διαμεσολαβείται από τον αυλικό συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Αυτός ο μεταφορέας λειτουργεί εξαιτίας της χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^+ που επιτυγχάνεται από τη λειτουργία της βασικοπλευρικής αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$. Το επαναρροφούμενο K^+ μπορεί στη συνέχεια να διασχίσει τη βασικοπλευρική μεμβράνη κατόπιν συμμεταφοράς του με Cl^- , αν και ένα τμήμα ανακυκλώνεται πίσω στον σωληναριακό αυλό μέσω των καναλιών ROMK (renal outer medullary K^+) προκειμένου να διατηρηθεί η δραστηριότητα του αυλικού συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ⁹. Στον φλοιικό αθροιστικό πόρο, εκφράζονται πολυάριθμα κανάλια K^+ , όπως το ROMK, κατά μήκος του αυλού, καθώς και κατά μήκος και των δύο πλευρών των αιμοφόρων αγγείων. Η απέκκριση K^+ ρυθμίζεται από τις μεταβολές στην ποσότητα K^+ που φτάνει τελικά στον αυλό του φλοιικού αθροιστικού πόρου ως απόκριση στις αλλαγές της συγκέντρωσης K^+ στο αίμα, καθώς και από την ταχύτητα ροής των ούρων και το αρνητικό δυναμικό εντός

του αυλού⁹. Πιο συγκεκριμένα, στον άπω νεφρώνα, ο κύριος απεκκριτικός μηχανισμός K^+ είναι η ηλεκτρογενής επαναρρόφηση Na^+ που συνδέεται με απέκκριση K^+ μέσω των καναλιών ROMK. Ένας δεύτερος μηχανισμός απέκκρισης K^+ είναι η διέγερση των maxi-K (ή BK) καναλιών που θεωρείται ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο στη ροο-εξαρτώμενη απέκκριση K^+ ¹⁸. Τα τελικά τμήματα του άπω και αθροιστικού σωληναρίου είναι ευαίσθητα στη δράση της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη αυξάνει την έκφραση τόσο των επιθηλιακών καναλιών νατρίου (ENaC) στην αυλική μεμβράνη των κύριων κυττάρων όσο και της βασικοπλευρικής $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$, αυξάνοντας την ηλεκτρογενή επαναρρόφηση Na^+ και, άρα, την αυλική αρνητική διεπιθηλιακή τάση, ευνοώντας έτσι την απέκκριση K^+ μέσω των καναλιών ROMK. Εκτός από την ηλεκτρογενή επαναρρόφηση Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια, υπάρχει, επίσης, μια ηλεκτροουδέτερη και ευαίσθητη στα θειαζιδικά διουρητικά μεταφορά NaCl στα εμβόλια κύτταρα. Η τελευταία διαμεσολαβείται από την παράλληλη δραστηριότητα του αυλικού ανταλλάκτη $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (πενδρίνη) και του $\text{Na}^+ - \text{εξαρτώμενου ανταλλάκτη } \text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (sodium-driven chloride / bicarbonate exchanger, NDCBE) που έχει ως αποτέλεσμα την ηλεκτροουδέτερη μεταφορά ενός Na^+ και ενός Cl^- διαμέσου της αυλικής μεμβράνης¹⁹. Όταν το pH των ούρων αυξάνεται, τα HCO_3^- εντός του αυλού μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα της πενδρίνης και άρα και του NDCBE, ευνοώντας την ηλεκτρογενή έναντι της ηλεκτροουδέτερης επαναρρόφησης Na^+ και αυξάνοντας, έτσι, την απέκκριση K^+ ²⁰. Η μεταβολική οξέωση και τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II προάγουν την επαναρρόφηση HCO_3^- από το εγγύς σωληνάριο μειώνοντας την προσφορά του στον φλοιικό αθροιστικό πόρο, ενώ η αλκαλοποίηση στο εγγύς σωληνάριο οδηγεί σε αύξηση της άπω προσφοράς HCO_3^- , επηρεάζοντας την απέκκριση K^+ . Καθώς η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί τον ευαίσθητο στα θειαζιδικά διουρητικά συμμεταφορέα NaCl στο άπω σωληνάριο, τόσο ο μειωμένος ρυθμός ροής ούρων όσο και η μείωση HCO_3^- στον αυλό των αθροιστικών σωληναρίων περιορίζει την έκκριση K^+ σε καταστάσεις κατακράτησης NaCl , ανεξάρτητα από τη δράση της αλδοστερόνης. Παράλληλα, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη μεταφορά της ουρίας στην έσω μυελώδη μοίρα των νεφρών, κάτι που αποτελεί το πρώτο βήμα της ενδονεφρικής ανακύκλωσης της ουρίας. Με αυτόν τον τρόπο, η ουρία συνεισφέρει ένα μεγάλο ποσοστό ωσμωλίων που προσφέρονται στο αθροιστικό

σωληνάριο και, ως εκ τούτου, αυξάνει τον ρυθμό ροής των ούρων. Επομένως, η χρήση αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II μαζί με μια δίαιτα περιορισμένης λήψης λευκωμάτων μπορεί να προάγει την υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ μέσω μείωσης της απέκκρισης K^+ στα ούρα²¹.

3. ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό όπου η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι σπάνια, σε ασθενείς με ΧΝΝ ο επιπολασμός αυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής είναι υψηλός και συνδέεται στενά με τον βαθμό της νεφρικής λειτουργίας. Συχνοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ. Σε μια αναδρομική μελέτη από ιατρικά αρχεία που ελήφθησαν από μια μεγάλη εμπορική βάση δεδομένων σε 2.270.635 ασθενείς²², ο ετήσιος επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας στον συνολικό πληθυσμό ήταν 1,57%, με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ ή/και καρδιακή ανεπάρκεια, ο ετήσιος επιπολασμός το 2014 ήταν 6,35%. Μεταξύ των ασθενών με υπερκαλιαιμία, το 48,43% είχε ΧΝΝ και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με πιο σοβαρή ΧΝΝ, σε ηλικιωμένους καθώς και στους άνδρες. Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας με λόγο πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 13,6-15,9²³. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με τον επιπολασμό και την επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας βρέθηκε 6,3% σε όλες τις μελέτες [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI): 5,8%-6,8%], με επίπτωση 2,8 (2,3-3,3) περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη²⁴. Η υπερκαλιαιμία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ-ΤΣ (21,5%, 95% CI: 18,3-25,3), λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (21,8%, 95% CI: 16,1-29,5) και ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (24,3%, 95% CI: 19,3-30,7)²⁴.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ ποικίλλει μεταξύ των διάφορων μελετών, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται κάθε φορά για την υπερκαλιαιμία, την

παρουσία συννοσηροτήτων, τις διαφορετικές υγειονομικές πρακτικές και τη χρήση νεφροπροστατευτικών θεραπειών. Δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός για την υπερκαλιαιμία, αλλά οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν τον ορισμό του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council, ERC), σύμφωνα με τον οποίο ως υπερκαλιαιμία ορίζονται τα επίπεδα K^+ ορού πάνω από 5,5 mmol/L²⁵. Η υπερκαλιαιμία ταξινομείται περαιτέρω ως ήπια (5,5-5,9 mmol/L), μέτρια (6,0-6,4 mmol/L) και σοβαρή ($\geq 6,5$ mmol/L). Σε μια αναδρομική μελέτη 13.874 ηλικιωμένων βετεράνων (ηλικίας > 65 ετών) με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/min/1,73 m², ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν 2,5%²⁶. Σε αυτή τη μελέτη, υπήρχε 26% υψηλότερος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας για κάθε 5 mL/min μείωση του eGFR κάτω από τα 60 mL/min/1,73 m².²⁶ Επιπλέον, η μελέτη κοόρτης NephroTest που περιέλαβε 1.038 ενήλικες ασθενείς με προτελικού σταδίου ΧΝΝ (στάδια 2-5), ανέφερε ότι ο συνολικός επιπολασμός υπερκαλιαιμίας ήταν 17% (οριζόμενης ως K^+ ορού > 5 mmol/L ή θεραπεία με καλιοδεσμευτική ρητίνη). Παράλληλα με τη μείωση του eGFR από το 2^ο (60-90 mL/min/1,73 m²) στο 5^ο στάδιο ΧΝΝ (< 15 mL/min/1,73 m²), ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας αυξήθηκε από 2% σε 42%. Σε πολυπαράγοντική ανάλυση, το άρρεν φύλο και η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας²⁷. Σε μια συγχρονική μελέτη 238 ασθενών με προτελικού σταδίου ΧΝΝ (eGFR < 20 mL/min) ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας που ορίστηκε ως K^+ ορού 5,0, 5,5 και 6,0 mEq/L, ήταν 54,2%, 31,5% και 8,4%, αντίστοιχα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο χαμηλός eGFR αποτελούσε τον πιο σημαντικό παράγοντα που σχετίστηκε με υπερκαλιαιμία, ενώ η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) δεν συσχετίστηκε με υπερκαλιαιμία. Σε πολυπαράγοντικές αναλύσεις, τα επίπεδα eGFR < 15 mL/min/1,73 m² και η χρήση διπτανθρακικού νατρίου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας⁴. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που συνέκρινε τον επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας σε 180 διαβητικούς τύπου 2 και 180 μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2 (8,7% έναντι 17,4%, $p=0,665$) και σταδίου 4 (35,5% έναντι 32,3%, $p=0,788$), αλλά ο επιπολασμός υπερκαλιαι-

μίας ήταν υψηλότερος στους διαβητικούς ασθενείς με XNN σταδίου 3 (28,6% έναντι 17,5%, $p = 0,036$). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 2.629 ασθενών με XNN (τόσο προ-τελικού σταδίου, όσο και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση), ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν 9,6%, 16,4% και 10,6% αντίστοιχα. Παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας ήταν ο GFR, η κρεατινίνη ορού, το νάτριο, η αιμοσφαιρίνη, η χρήση AMEA ή/και ΑΥΑ, η λήψη μεφορομίνης και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αξίζει να αναφερθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας παράλληλα με τη μείωση του GFR, κάτι που παρατηρήθηκε και με την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιακής ανεπάρκειας²⁸.

Όσον αφορά τους ασθενείς με XNN-ΤΣ, στην έκθεση Renal Registry Report από το Ηνωμένο Βασίλειο κατά το 2018, το 10,5% των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση σε κάποια μονάδα είχε προ-αιμοκάθαρσης επίπεδα $K^+ > 6,0$ mmol/L²⁹, τη στιγμή που σε μια γαλλική πολυκεντρική μελέτη, το 4,9% ενός συνόλου 527 ασθενών υπό αιμοκάθαρση είχε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0$ mmol/L, γεγονός που ενδέχεται να υποδηλώνει ότι στο 61% αυτών των ασθενών συνταγογραφήθηκε καλιοδεσμευτική ρητίνη (βλ. σουλφονικό νατρίουχο πολυστυρένιο)³⁰. Παρόμοια, σε μια κοόρτη 81.013 ασθενών υπό αιμοκάθαρση από διάφορες μονάδες χρόνιας αιμοκάθαρσης των ΗΠΑ, το 4,5% εμφάνιζε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0$ mmol/L, με βάση τον μέσο όρο δειγματοληψιών 3 μηνών³¹, ενώ στη μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) το 8% ενός συνόλου 55.183 ασθενών από 20 χώρες είχε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0$ mmol/L³². Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 582 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας οριζόμενης ως $K^+ > 5,0$ mEq/L, $K^+ > 5,0$ mEq/L και χρήση ιοντοανταλλακτικής ρητίνης, $K^+ \geq 5,2$ mEq/L ή $K^+ \geq 5,5$ mEq/L ήταν 22,7%, 22,7%, 14,4% και 4,1% αντίστοιχα. Μεταξύ ενός συνόλου διαφόρων παραγόντων, μόνο το άρρεν φύλο και η αναστολή του ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα eGFR και η χρήση διουρητικών συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας³³.

Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στο πλαίσιο XNN διερευνήθηκε σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης AASK (African American Study on Kidney Disease)³⁴ στην οποία 1.094 μη διαβητικοί

ενήλικες με XNN υπερτασικής αιτιολογίας (GFR=20-65 mL/min/1,73 m²) παρακολούθηθηκαν προοπτικά για 3,0-6,4 χρόνια. Ταυτοποιήθηκαν 80 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας (οριζόμενης ως K^+ ορού $> 5,5$ mEq/L) σε 51 άτομα. Οι ασθενείς με GFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους με GFR=31-40 mL/min/1,73 m² [αναλογία κινδύνων (hazard ratio, HR) 3,61, 95% CI: 1,42-9,18] ή GFR < 30 mL/min/1,73 m² (HR=6,81, 95% CI: 2,67-17,35)³⁰. Η μεγαλύτερη, μέχρι στιγμής, επιδημιολογική μελέτη εκτίμησης της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας ήταν μια αναδρομική ανάλυση ιατρικών αρχείων που ελήφθησαν από 70.873 άτομα με XNN σταδίων 3-5 τα οποία είχαν νοσηλευτεί σε ιδρύματα περίθαλψης βετεράνων (Veterans Health Administration Hospitals) των ΗΠΑ. Σε αυτή την κοόρτη, καταγράφηκαν 66.259 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας (3,2% επί του συνόλου των εργαστηριακών αποτελεσμάτων). Όσοι είχαν eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ανεξάρτητα από τη θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ, είχαν υψηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ρυθμός επίπτωσης: 7,67 έναντι 2,30 ανά 100 ασθενείς-μήνες, $p < 0,0001$). Επιπλέον, όσοι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ είχαν υψηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους που δεν ελάμβαναν αντίστοιχη θεραπεία (8,22 έναντι 1,77 ανά 100 ασθενείς-μήνες, $p < 0,0001$)³⁵. Τέλος, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 20.184 ενήλικες ασθενείς με XNN (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) που είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν αναστολέα του ΣΡΑΑ και του ποσοστού των ασθενών που τροποποιούν τη φαρμακευτική τους αγωγή έναντι του ΣΡΑΑ μετά από περιστατικό υπερκαλιαιμίας, ο συνολικός ρυθμός επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,1 (95% CI: 2,9-3,2) ανά 100 ανθρωπο-έτη. Ο ρυθμός αυξήθηκε προοδευτικά με την επιδείνωση του eGFR με αύξηση κατά 3,5 φορές σε ασθενείς με eGFR < 15 mL/min/1,73 m². Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία, στο 46,6% έγιναν τροποποιήσεις στη δόση του θεραπευτικού σχήματος με αναστολείς του ΣΡΑΑ (διακοπή 36,6% και μείωση της δόσης 10,0%)³⁶.

Η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με XNN (Πίνακας 1). Μια αναδρομική μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ήταν

Πίνακας 1. Κύριες επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την σχέση της υπερκαλιαιμίας με ανεπιθύμητα συμβάντα στη ΧΝΝ.

Μελέτη	Πληθυσμός	Ορισμός υπερκαλιαιμίας (mmol/L)	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
Iseki [37]	1.406 ασθενείς με ΧΝΝ			
Kovesdy [31]	G5 (όχι υπό εξωνεφρική κάθαρση) 74.219 ασθενείς υπό ΑΚ	≥5,5 5,6-6,0	Θνησιμότητα ΚΑ θνησιμότητα	RR 2,15 (1,17-3,96) 13% σε 3 χρόνια 32% σε 3 χρόνια
Yusuf [70]	28.774-36.388 ασθενείς υπό ΑΚ	≥5,5 ≥5,8 ≥5,9 ≥6,0 ≥5,7 ≥5,8 ≥5,9 ≥6,0	Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	HR 1,13 (1,01-1,28) HR 1,18 (1,03-1,35) HR 1,29 (1,12-1,5) HR 1,37 (1,16-1,62) HR 1,09 (0,91-1,31) HR 1,13 (0,93-1,39) HR 1,20 (0,95-1,5) HR 1,28 (0,99-1,64)
Torlen [71]	10.468 ασθενείς υπό ΠΚ 111.651 ασθενείς υπό ΑΚ	>5,5	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	OR 1,52 (1,32-1,75) OR 1,51 (1,23-1,87)
Eriguchi [72]	17.664 ασθενείς υπό ΠΚ	>5,0 >6,0	Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θάνατος λόγω αρρυθμίας Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θάνατος λόγω αρρυθμίας	OR 1,26 (1,21-1,30) OR 1,39 (1,32-2,01) HR 1,15 (1,06-1,25) HR 1,65 (1,41-1,93) HR 1,23 (1,03-1,46) HR 1,64 (1,18-2,27)
Genovesi [38]	476 ασθενείς υπό ΑΚ	≥6,0	Αιφνίδιος θάνατος	HR 2,7 (1,3-5,9)
Brunelli [73]	52.734 ασθενείς υπό ΠΚ	5,5-6,0 6,0-6,5 6,5-7,0 ≥7,0 ≥7,0	Νοσηλείες (Παρασκευή/Τετάρτη/Δευτέρα)	OR 1,68 / 1,04 / 1,12 OR 1,63 / 1,37 / 1,22 OR 2,19 / 1,91 / 1,7 OR 351 / 2,09 / 2,78 OR 3,37 (1,67-7,0)
Einhorn [35]	70.873 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥5,5-6,0	Επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων Θάνατος (ημέρα-1) (ΧΝΝ σταδίων 3/4/5)	OR 2,62 (2,22-3,09) OR 5,35 / 5,73 / 2,31
Nakhoul [74]	36.359 ασθενείς με ΧΝΝ G3-4	≥6,0 5,0-5,4	Θνησιμότητα	OR 19,52 / 11,56 / 8,02 HR 1,12 (1,03-1,21)
Luo [40]	55.000 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥5,5 5,0-5,4 5,5-5,9	Θνησιμότητα	HR 1,65 (1,48-1,84) IRR 1,14 (1,04-1,26) IRR 1,6 (1,37-1,88)
Furuland [75]	192.000 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥6,0 5,5-6,0 >6,0	Θνησιμότητα Μείζονα ανεπιθύμητα ΚΑ συμβάντα Θνησιμότητα Μείζονα ανεπιθύμητα ΚΑ συμβάντα	IRR 3,31 (2,57-4,34) HR 1,6 (1,52-1,68) HR 2,88 (2,61-3,18) HR 1,07 (1,00-2,15) HR 1,15 (0,98-1,36)
Valdivielso [76]	1.757 ΧΝΝ	>5,2	ΚΑ συμβάντα	HR 1,54 (1,06-2,25)
Thomsen [41]	157.766 ΧΝΝ	>5,0	Οξεία νοσηλεία Αρρυθμία Καρδιακή ανακοπή Θάνατος	HR 3,78 (3,69-3,87) HR 3,43 (2,96-3,97) HR 5,41 (4,08-7,16) HR 4,85 (4,65-5,05)
Korgaonkar [77]	820 ΧΝΝ G3-5	≥5,5	ΚΑ συμβάντα ή θνησιμότητα	HR 1,69 (1,62-2,6)
Wagner [78]	2.078 ΧΝΝ G1-5	>5	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	HR 0,79 (0,48-1,32) HR 1,47 (0,67-3,24)
Gasparini [79]	70.403 ΧΝΝ G3 8.594 ΧΝΝ G4-5	Εκτός εύρους (95% κατανομή)	Θνησιμότητα (90 ημέρες)	HR 2,53 (2,39-2,68)

* ΑΚ: αιμοκάθαρση, ΚΑ: καρδιαγγειακός, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, HR: αναλογία κινδύνων (hazard ratio), προσαρμοσμένη για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, OR: λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) προσαρμοσμένος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, IRR: λόγος ρυθμού επίπτωσης (incident rate ratio) προσαρμοσμένος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.

η πρώτη που κατέδειξε ότι K^+ ορού $\geq 5,5$ mmol/L οδήγησε σε διπλάσιο κίνδυνο για θνησιμότητα³⁷. Σε μια μεγάλη κοόρτη 81.013 ασθενών υπό αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ, η ολική και καρδιαγγειακή

θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία ($\geq 5,6$ mEq/L). Το εύρημα ήταν σταθερό σε όλες τις αναλύσεις υποομάδων, ενώ η μη προσαρμοσμένη σχέση έλαβε τη μορφή καμπύλης σχή-

ματος U, με τη μεγαλύτερη επιβίωση να εμφανίζεται στα επίπεδα K^+ ορού 4,6 έως 5,6 mmol/L³¹. Το 3-ημερο μεσοδιαλυτικό διάστημα ανάμεσα στις συνεδρίες αιμοκάθαρσης έχει συσχετιστεί με αιφνίδιο θάνατο, κάτι που μπορεί να συνδέεται με τη σταδιακά υψηλότερη συσσώρευση K^+ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Σε μια μελέτη παρατήρησης³⁸, η προ-αιμοκάθαρσης υπερκαλιαιμία ($K^+ \geq 6,0$ mmol/L) σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, ο οποίος ήταν πιο συχνός κατά τις πρώτες 24 ώρες του πρώτου μικρού μεσοδιαλυτικού διαστήματος και κατά τις τελευταίες 24 ώρες του μεγάλου μεσοδιαλυτικού διαστήματος. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη³⁹, τα επίπεδα K^+ ορού $\geq 7,0$ mmol/L συσχετίστηκαν ανεξάρτητα και σε βραχυπρόθεσμο ορίζοντα με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και 2 φορές περισσότερες επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων σε σχέση με την κατηγορία αναφοράς. Η συσχέτιση της υπερκαλιαιμίας ($K^+ = 5,5-6,0$ mmol/L) με την ανάγκη για νοσηλεία ήταν μεγαλύτερη όταν οι ασθενείς αξιολογήθηκαν τις Παρασκευές σε σύγκριση με τις Δευτέρες ή Τετάρτες (OR 1,68 έναντι 1,12 και 1,04, αντίστοιχα).

Η συσχέτιση της υπερκαλιαιμίας με τη θνησιμότητα επεκτείνεται και σε ασθενείς με προτελικού σταδίου ΧΝΝ. Σε μια κοόρτη που περιέλαβε νοσηλεύμενους και ασθενείς εξωτερικών ιατρείων με ΧΝΝ, βρέθηκε ότι οι πιθανότητες θανάτου κατά την αξιολόγηση ή την επόμενη ημέρα (ημέρα 1) ήταν υψηλότερες μετά από ένα περιστατικό υπερκαλιαιμίας ($K^+ \geq 5,5$ mmol/L). Ομοίως, οι Luo και συνεργάτες⁴⁰ έδειξαν ότι σε 55.000 ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχει μια στατιστικά σημαντική σχέση σχήματος U μεταξύ του K^+ ορού και ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι λόγοι των ρυθμών επίπτωσης (incident rate ratio, IRR) για τη θνησιμότητα κατόπιν προσαρμογής για διάφορες συννοσηρότητες και φαρμακευτικούς παράγοντες αυξήθηκαν για $K^+ \geq 5,0$ mmol/L, με το υψηλότερο IRR να είναι 3,31 (95% CI: 2,52-4,34) για $K^+ \geq 6,0$ mmol/L. Αναφορικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις νοσηλείες, τα IRRs αυξήθηκαν σημαντικά για τα ίδια επίπεδα K^+ . Μια μελέτη από τη Δανία⁴¹ σε ασθενείς με ΧΝΝ που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία ($K^+ > 5,0$ mmol/L) βρήκε ότι, σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς υπερκαλιαιμία, μετά από 6 μήνες οι αναλογίες κινδύνου για οποιαδήποτε οξεία νοσηλεία ή θάνατο ήταν 2,11 φορές ή 4,85 φορές υψηλότερες αντίστοιχα.

4. ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

4.1 Παραδοσιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική προσέγγιση της υπερκαλιαιμίας διακρίνεται σε οξεία και χρόνια αντιμετώπιση. Η οξεία αντιμετώπιση περιλαμβάνει τρία βασικά βήματα που στοχεύουν κυρίως στην πρόληψη των απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Αυτά τα βήματα περιλαμβάνουν: α) σταθεροποίηση της μεμβράνης του μυοκαρδίου μέσω της ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου, β) μετατόπιση του K^+ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο με τη χρήση ινσουλίνης, β-αδρενεργικών αγωνιστών και διττανθρακικού νατρίου όταν υπάρχει οξέωση (pH < 7,2) και γ) απέκκριση του K^+ με χρήση διουρητικών, καλιοδεσμευτικών ή αιμοκάθαρσης.

Όσον αφορά τη χρόνια αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου, όπως ήδη αναφέρθηκε, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο χαμηλός GFR, η μεταβολική οξέωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναστολή του ΣΡΑΑ και η χρήση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων, π.χ. ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (Mineralocorticoid receptor antagonists, MRA). Σε αυτό το πλαίσιο, μια δίαιτα υψηλής πρόσληψης K^+ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε περιπτώσεις χαμηλού GFR όπου υπάρχει μειωμένη ικανότητα απέκκρισης K^+ . Επομένως, μια δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης K^+ είναι απαραίτητη στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ προκειμένου να αποφευχθεί η υπερκαλιαιμία¹⁰.

Η υπερκαλιαιμία ή τα οριακά υψηλά επίπεδα K^+ είναι οι κύριοι λόγοι που οδηγούν στη διακοπή, τη μείωση δόσης ή ακόμα και την αποφυγή έναρξης των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με νεφρικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, κάτι που ακυρώνει τα οφέλη επιβίωσης που παρέχουν τα συγκεκριμένα φάρμακα. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ, οι αναστολείς του ΣΡΑΑ συνταγογραφήθηκαν στη συνιστώμενη δόση-στόχο στο 19% έως 26% των ασθενών, στην υπομέγιστη δόση στο 58% έως 65% των ασθενών και διακόπηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στο 14% έως 16% των ασθενών. Καρδιονεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή θνησιμότητα και ολική θνησιμότητα εμφανίστηκαν στο 34,3% και στο 11,0% των ασθενών που διέκοψαν τους αναστολείς του ΣΡΑΑ, στο 24,9% και στο 8,2% των ασθενών με υπομέγιστες δόσεις και στο 24,9%

και στο 4,1% των ασθενών με τις μέγιστες δόσεις, αντίστοιχα⁴². Είναι σημαντικό ότι οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σπιρονολακτόνης, επλεονόνης και ραμιπρίλης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο αύξησης του K^+ διατηρώντας παράλληλα τις καρδιο- και νεφροπροστατευτικές δράσεις της αναστολής του ΣΡΑΑ^{43,44}. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ, αυξήσεις στα επίπεδα K^+ του ορού είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν με χρήση ΑΥΑ από ό,τι ΑΜΕΑ. Αυτό υποστηρίζεται από τη μελέτη Valsartan/Potassium study⁴⁵, στην οποία η θεραπεία με βαλσαρτάνη προκάλεσε μικρότερη αύξηση των επιπέδων K^+ στον ορό από ό,τι η λισινοπρίλη (0,12 έναντι 0,28 mEq/L) σε ασθενείς με ΧΝΝ και K^+ ορού πάνω από 4,6 mEq/L. Παρ' όλο που αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μεγάλες κλινικές δοκιμές με head-to-head σύγκριση των δύο κατηγοριών φαρμάκων, το ενδεχόμενο δοκιμής ενός ΑΥΑ αντί ενός ΑΜΕΑ θα μπορούσε να εξεταστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή θειαζιδικών διουρητικών σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ είναι μια εναλλακτική επιλογή, καθώς σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας⁴⁶.

Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί κι ο πιθανός ευεργετικός ρόλος των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2) στη διατήρηση της ομοιόστασης K^+ . Εκτός από την εντυπωσιακή καρδιο- και νεφροπροστασία, η χρήση των αναστολέων SGLT-2 σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα K^+ ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στη μελέτη CREDENCE, η προσθήκη καναγλιφοζίνης στον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (HR=0,80, 95% CI: 0,65-1,00)⁴⁷, ενώ στη μελέτη DAPA-CKD η δαπαγλιφοζίνη επιπρόσθετα της αναστολής του ΣΡΑΑ μείωσε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά 50%⁴⁸. Τέλος, καθώς η μεταβολική οξέωση ευνοεί την έξοδο K^+ από τον ενδοκυττάριο χώρο, η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης (με διτανθρακικό νάτριο ή νεότερους παράγοντες όπως η βεβεριμέρη) θα πρέπει, επίσης, να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς, αν και δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρά δεδομένα από μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να επιβεβαιώνουν τις ευεργετικές επιδράσεις στα επίπεδα K^+ .

4.2 Ρητίνες δέσμησης K^+

Για αρκετά χρόνια, οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες σουλφονικό ασβεστούχο ή νατριούχο πολυστυρένιο (με ή χωρίς σορβιτόλη) χρησιμοποιούνταν ευρέως

για την θεραπεία της υπερκαλιαιμίας⁴⁹. Το σουλφονικό νατριούχο πολυστυρένιο (sodium polystyrene sulfonate, SPS) εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1958, με βάση ανίσχυρα πειραματικά δεδομένα. Η αποτελεσματικότητα των συνθετικών ιοντοανταλλακτικών ρητινών συζητήθηκε για πρώτη φορά από προκαταρκτικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '60. Μία από τις πρώτες μελέτες σε 32 ασθενείς, εκ των οποίων οι 30 ήταν ολιγουρικοί, μελέτησε την επίδραση χορήγησης SPS από το στόμα (σε 22 συμμετέχοντες) και από το ορθό (στους υπόλοιπους 8) ως οξεία παρέμβαση για την αποκατάσταση των τιμών K^+ . Οι υπόλοιποι 2 ασθενείς έλαβαν δόσεις από του στόματος σε χρόνια βάση⁵⁰. Η μέση μείωση του K^+ ορού ήταν 1 mmol/L⁵⁰. Η δεύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 10 ολιγουρικούς ασθενείς που έλαβαν 10-20 mL σιροπιού σορβιτόλης από το στόμα, 5-15 g SPS επιπλέον της στοματικής σορβιτόλης ή κλύσμα με σορβιτόλη και 40 g SPS και τα επίπεδα K^+ στον ορό τους κυμαίνονταν μεταξύ 6 και 7,3 mmol/L⁵¹. Συνολικά, η από του στόματος θεραπεία με SPS μείωσε το K^+ ορού κατά 0,14 mmol/L, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τη μέση μεταβολή στα επίπεδα K^+ ορού μεταξύ ασθενών που έλαβαν 15 και 30 g SPS ($p = 0,13$)⁵¹.

Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα του SPS είναι ότι στερείται δεδομένων αποτελεσματικότητας από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχει σχετιστεί με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερος διάρροια, καθώς και πιο σοβαρές επιπλοκές, όπως ισχαιμία του εντέρου και νέκρωση. Σε μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, 58 περιπτώσεις νέκρωσης του παχέος εντέρου σχετίστηκαν με SPS, με τη θνησιμότητα λόγω γαστρεντερικής βλάβης να ανέρχεται στο 33% αυτών των περιπτώσεων⁵². Μια άλλη αναδρομική ανάλυση 123.391 ενηλίκων ασθενών νοσηλευόμενων σε τριτοβάθμιο ιατρικό κέντρο έδειξε μια μη σημαντική τάση προς υψηλότερη επίπτωση νέκρωσης του παχέος εντέρου σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφήθηκε SPS σε σχέση με αυτούς που δεν τους είχε συνταγογραφηθεί το ίδιο σκεύασμα [σχετικός κίνδυνος (RR): 2,10, 95% CI: 0,68-6,48]⁵³. Επιπλέον, η αθροιστική υπερφόρτωση νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση όγκου και, επομένως, θεωρείται κακή επιλογή για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΝΝ¹.

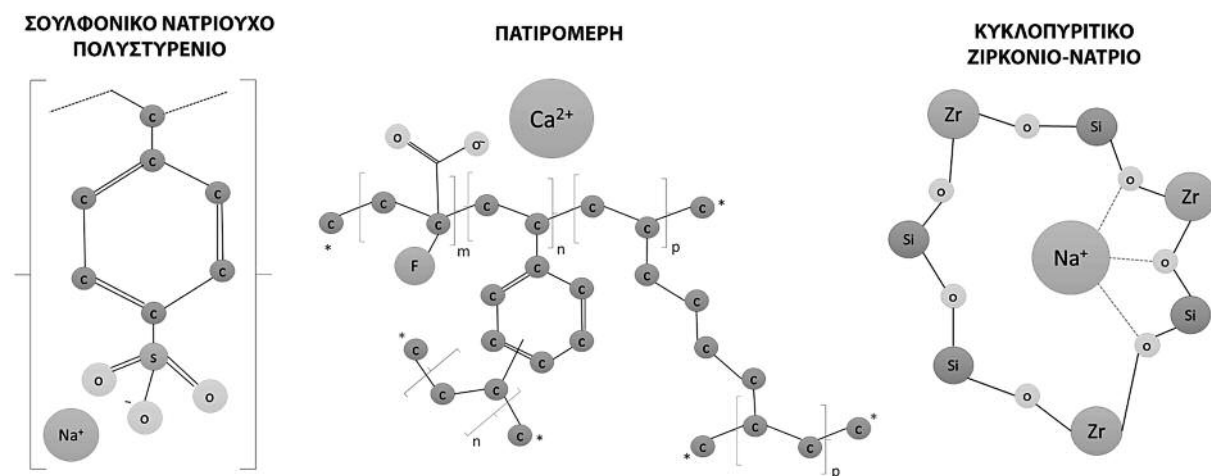
Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, νέοι και

πολλά υποσχόμενοι παράγοντες μείωσης του K^+ σε μορφή πόσιμου εναιωρήματος, συγκεκριμένα η πατιρομέρη και το κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο (SZC) (Εικόνα 2), έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικά εργαλεία για την υπερκαλιαιμία^{54,55}. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η συμμόρφωση στη θεραπεία μελετήθηκαν έως και 12 μήνες σε μη τυφλές μελέτες⁵⁶⁻⁵⁸. Η πατιρομέρη και το SZC φαίνεται να προσφέρουν πλεονεκτήματα ανεκτικότητας έναντι του SPS, αν και δεν έχουν ακόμη διεξαχθεί άμεσες συγκριτικές κλινικές μελέτες. Τόσο το SZC όσο και η πατιρομέρη είναι σκόνες ελεύθερης ροής που δεν διογκώνονται αισθητά εντός του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η πατιρομέρη εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον FDA για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας το 2015. Λειτουργεί δεσμεύοντας ελεύθερα ιόντα K^+ στον γαστρεντερικό σωλήνα, κυρίως στο άπω τμήμα του παχέος εντέρου, και απελευθερώνοντας ιόντα ασβεστίου για ανταλλαγή, μειώνοντας την ποσότητα του K^+ που είναι διαθέσιμο για απορρόφηση και αυξάνοντας την ποσότητα που απεκκρίνεται τελικά στα κόπρανα⁵⁹. Η πατιρομέρη έχει βραδύτερη έναρξη δράσης 7 ωρών και θεωρητικό κίνδυνο δέσμευσης φαρμάκων, με αποτέλεσμα να προτείνεται να λαμβάνεται με χρονική απόσταση 3 ωρών από άλλα φάρμακα. Με βάση in vitro μελέτες, η δεσμευτική του ικανότητα είναι περίπου διπλάσια από αυτή του SPS. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της πατιρομέρης περιλαμβάνουν την υπομαγνησιαμία και γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, δυσκοιλιότητα και ναυτία.

Το SZC είναι μια από του στόματος χορηγούμενη, αδιάλυτη, μη απορροφούμενη, ανόργανη κρυ-

σταλλική ένωση που λειτουργεί ως εκλεκτικός ανταλλάκτης κατιόντων στο έντερο, απελευθερώνοντας κυρίως υδρογόνο και νάτριο και δεσμεύοντας το K^+ , αυξάνοντας έτσι την απέκκρισή του στα κόπρανα⁵⁹. Κύριο πλεονέκτημα του SZC είναι η υψηλή του εκλεκτικότητα για το K^+ και το γεγονός πως μπορεί να δεσμευτεί ήδη από την ανώτερη γαστρεντερική οδό, όπου υπάρχουν υψηλές ποσότητες K^+ . Αυτό πιθανώς εξηγεί την ταχεία επίδραση του SZC στη μείωση του K^+ του ορού εντός 1 ώρας, η οποία έχει σταθερά περιγραφεί στις κλινικές δοκιμές. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του SZC περιλαμβάνουν οίδημα, δυσκοιλιότητα και κεφαλαλγία⁵⁹. Το SZC περιέχει περίπου 400 mg νατρίου ανά 5 g δόσης, κάτι που ισοδυναμεί με το 20% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και, συνεπώς, θεωρείται σκεύασμα υψηλό σε νάτριο όπως αναφέρεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medical Agency, EMA)⁶⁰. Στις κλινικές δοκιμές του SZC, το οίδημα ήταν γενικώς ήπιο έως μέτριο σε βαρύτητα και παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 15 g μία φορά ημερησίως. Επομένως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών για σημεία οιδήματος, ιδιαίτερα εκείνων με αυξημένη πρόσληψη νατρίου και αυτών που είναι επιρρεπείς σε υπερφόρτωση υγρών (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο). Θα πρέπει να δίνονται διατροφικές συμβουλές για τη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου και η δόση των διουρητικών θα πρέπει να αυξάνεται όταν κρίνεται απαραίτητο. Σε μια μακροχρόνια μη τυφλή μελέτη, πε-



Εικόνα 2. Δομή των κυριότερων καλιοδεσμευτικών ρητινών.

ριφερικό οίδημα εμφανίστηκε στο 13% των ασθενών με XNN με eGFR < 30 mL/min/1,73 m² και στο 8% των ασθενών με XNN με eGFR > 30 mL/min/1,73 m², εντούτοις μόλις στο 2% και για τις δύο ομάδες σχετίστηκε με τη θεραπεία⁶¹. Είναι ενδιαφέρον ότι το SZC αύξησε, επίσης, τη συγκέντρωση των διττανθρακικών στον ορό και μείωσε το ποσοστό των ασθενών με μεταβολική οξέωση, πιθανώς λόγω της δέσμευσης γαστρεντερικού αμμωνίου από το SZC. Κάτι τέτοιο αποτελεί κι έναν επιπρόσθετο μηχανισμό ελάττωσης του K⁺ στον ορό⁶².

Η επίδραση της πατιρομέρης στην πρόληψη της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ έχει αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μελέτη PEARL-HF ήταν μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, στην οποία 105 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό υπερκαλιαιμίας, που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ ή/και β-αναστολέα, ή XNN τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν πατιρομέρη 30 g/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 4 εβδομάδες⁶³. Στην αγωγή προστέθηκε σπιρονολακτόνη 25 mg και η δόση αυξήθηκε στα 50 mg εφόσον τα επίπεδα K⁺ παρέμεναν εντός ασφαλών ορίων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή των επιπέδων K⁺ από την αρχική τιμή (baseline), ενώ το ποσοστό των ασθενών με K⁺ > 5,5 mEq/L και το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν σπιρονολακτόνη 50 mg/ημέρα ήταν τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων K⁺ στον ορό με τη χρήση πατιρομέρης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με τη διαφορά μεταξύ των ομάδων να είναι -0,45 mEq/L (P < 0,001), χαμηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας (7,3% στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι 24,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, P=0,015) και υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν σπιρονολακτόνη 50 mg/ημέρα (91% στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι 74% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, P=0,019). Σε ασθενείς με XNN, η διαφορά στα επίπεδα K⁺ μεταξύ των ομάδων ήταν -0,52 mEq/L (P=0,031) και η επίπτωση υπερκαλιαιμίας ήταν 6,7% για την ομάδα της πατιρομέρης έναντι 38,5% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (P= 0,041). Αυτή ήταν η πρώτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που κατέδειξε ότι η πατιρομέρη θα μπορούσε να αποτρέψει την υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και XNN.

Μια άλλη δοκιμή που αξιολόγησε την ασφάλεια

και την αποτελεσματικότητα της πατιρομέρης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αναστολείς του ΣΡΑΑ ήταν η μελέτη AMETHYST-DN⁵⁸. Πρόκειται για μια μη τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2, με εύρος χορηγούμενων δόσεων, που περιέλαβε 306 ασθενείς με eGFR=15-60 mL/min/1,73 m² και επίπεδα K⁺ ορού > 5,0 mEq/L. Όλοι οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν τυχαία για να λάβουν μία από τις τρεις αρχικές δόσεις πατιρομέρης δύο φορές ημερησίως στα 4,2 g, 8,4 g ή 12,6 g για ήπια υπερκαλιαιμία ή 8,4 g, 12,6 g ή 16,8 g για μέτρια υπερκαλιαιμία. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στα επίπεδα K⁺ στον ορό από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή πριν από την έναρξη τιτλοποίησης της δόσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έως τις 52 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη μέση μεταβολή στα επίπεδα K⁺ ορού έως τις 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ήπια υπερκαλιαιμία, η μέση μείωση των επιπέδων K⁺ με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή την πρώτη τιτλοποίηση της δόσης ήταν 0,35, 0,51 και 0,55 mEq/L στις ομάδες των 4,2 g, 8,4 g και 12,6 g δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα. Οι μεταβολές ήταν μεγαλύτερες στη μέτρια υπερκαλιαιμία παρουσιάζοντας μειώσεις της τάξης των 0,87, 0,97 και 0,92 mEq/L στις ομάδες των 8,4 g, 12,6 g και 16,9 g δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα. Αύξηση των επιπέδων K⁺ παρατηρήθηκε όταν η πατιρομέρη διακόπηκε στο τέλος του πρώτου έτους. Η υπομαγνησιαμία (7,2%) ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ υποκαλιαιμία αναφέρθηκε στο 5,6%, αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επίπεδα K⁺ < 3,0 mEq/L.

Με βάση τις δοσολογικές συστάσεις που παρέχονται από τη μελέτη AMETHYST-DN, σχεδιάστηκε η μελέτη OPAL-HK, μια μονή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3 που αποτελούνταν από δύο διαφορετικές φάσεις πρωτοκόλλου. Η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πατιρομέρης σε ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον έναν αναστολέα του ΣΡΑΑ⁵⁵. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 237 ασθενείς με eGFR= 15-60 mL/min/1,73 m² και επίπεδα K⁺ 5,1-6,5 mEq/L που λάμβαναν ήδη αναστολείς του ΣΡΑΑ. Η μελέτη χωρίστηκε σε 2 φάσεις: τη φάση 1 [μονής ομάδας, μονά τυφλή μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων με θεραπεία με πατιρομέρη σε δόση

Πίνακας 2. Κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία.

Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
AMBER (2019) ⁶⁴	295 ασθενείς με XNN (eGFR 25-45/ml ² /1,73 m ²) με αφοσιωμένη υπέρταση	πατιρομεθι (8,4 g μία φορά ημερησίως)	Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 2	Προπογενές καταληκτικό σημείο: διαφορά μεταξύ των ομάδων στο ποσοστό των ασθενών υπό σπιρονολακτόνη στις 12 εβδομάδες	Στην εβδομάδα 12, 66% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 86% στην ομάδα της πατιρομεθι παρέμειναν υπό σπιρονολακτόνη (διαφορά μεταξύ των ομάδων 19,5%, 95% CI: 10,0-29,0, p<0,0001)
DIALIZE (2019) ⁶⁹	196 ασθενείς υπό AK με προ-AK υπερκαλιαιμία	SZC 5 g-15 g κατά την ημέρα εκτός AK	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 3β	Προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: ποσοστό των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 4 εβδομάδων με σταθερή δόση που διατήρησαν προ-AK K ⁺ ορού 4,0-5,0 mmol/L κατά τη διάρκεια ≥3 από 4 συνεδρίες μετά από το μεγάλο μεσοδιαλυτικό διάστημα και δεν χρειάστηκαν επείγουσα θεραπεία διάλυσης	41,2% στην ομάδα του SZC έναντι 1,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισε το προπογενές καταληκτικό σημείο (p<0,001). Θεραπεία διάλυσης απαιτήθηκε στο 2,1% στην ομάδα του SZC έναντι 5,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.
Ash (2015) ⁶⁷	30 ασθενείς με XNN και υπερχαλιαιμία (5,0-6,0 mEq/l)	SZC 0,3 g-10 g για 48 ώρες	Φάσης 2, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή κλινικής δόσης	Προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων K ⁺ στον ορό τις πρώτες 48 ώρες	Το προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας επετεύχθη με στατιστική σημαντικότητα στις ομάδες των 3 και 10 g. Από την αρχική τιμή, τα μέσα επίπεδα K ⁺ στον ορό μειώθηκαν σημαντικά κατά 0,92±0,52 mEq/L στις 38 ώρες.
HARMONIZE (2014) ⁵⁴	258 ασθενείς με K ⁺ ορού > 5,1 mEq/L	Μη τυφλή φάση: SZC 10 g τρεις φορές ημερησίως για 7 ημέρες. Τυχαίοποιημένη φάση: SZC 5-15 g μία φορά ημερησίως για 28 ημέρες	Πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 3	Προπογενές καταληκτικό σημείο: Μέσα επίπεδα K ⁺ ορού σε κάθε ομάδα του SZC έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τις ημέρες 8-29 της τυχαίοποιημένης φάσης	Μη τυφλή φάση: Επίπεδα K ⁺ ορού από 5,6 mEq/L στην αρχή έως 4,5 mEq/L στις 48 ώρες. Τυχαίοποιημένη φάση: Τα επίπεδα K ⁺ ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερα κατά τις ημέρες 8-29 και με τις 3 δόσεις SZC έναντι του εικονικού φαρμάκου [4,8 mEq/L (95% CI: 4,6-4,9), 4,5 mEq/L (95% CI: 4,4-4,6) και 4,4 mEq/L (95% CI: 4,3-4,5)] για 5 g, 10 g και 15 g SZC έναντι 5,1 mEq/L (95% CI: 5,0-5,2) για εικονικό φάρμακο, P < 0,0001]
Spinowitz (2019) ⁵⁷	751 ασθενείς με K ⁺ ορού ≥5,1 mmol/L	SZC 10 g τρεις φορές ημερησίως για 24-72 ώρες (φάση διόρθωσης) και κατόπιν 5 g μία φορά ημερησίως για ≤12-μηνη φάση συντήρησης	Πολυκεντρική, μη τυφλή, μονής ομάδας κλινική δοκιμή φάσης 3	Προπογενές καταληκτικό σημείο: Αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων K ⁺ ορού (3,5-5,0 mmol/L) κατά τη φάση διόρθωσης και διατήρηση επιπέδων K ⁺ ορού ≤5,1 mmol/L κατά τη φάση συντήρησης	Το 99% των ασθενών πέτυχε νορμοκαλιαιμία κατά τη φάση διόρθωσης (μέση τιμή K ⁺ ορού 4,8 mmol/L). Κατά τους μήνες 3-12, η μέση τιμή K ⁺ ορού ήταν 4,7 mmol/L. Οι μέσες τιμές K ⁺ ορού ≤5,1 και ≤5,5 mmol/L επιτεύχθηκαν από το 88% και 99% των ασθενών.

(ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΠΙΝΑΚΑ 2)

Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εξβάσεις	Αποτελέσματα
OPAL-HIK (2015) ⁵⁵	237 XNN G3-4 με αναστολή του ΣΡΑΑ και επίπεδα K ⁺ 5,1-6,5 mmol/L	Πατιρομέθη 4,2-8,4 g δύο φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες (φάση αρχικής θεραπείας), ακολουθούμενη από τυχαιοποιημένη φάση κατάσχυσης 8 εβδομάδων	2 φάσεις: 1 ^η φάση: Μονής ομάδας, μονά τυφλή αρχική φάση θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων. 2 ^η φάση: Μονά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο φάση απόσχυσης διάρκειας 8 εβδομάδων	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Μεταβολή στην αρτηριακή πίεση από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4	Η μέση μεταβολή στα επίπεδα K ⁺ ορού ήταν -1,01 ± 0,03 mmol/L (P<0,001). Την εβδομάδα 4, το 76% πέτυχε τον στόχο για τα επίπεδα K ⁺ . Κατά τη 2η φάση, η διάρκεια αύξηση στα επίπεδα K ⁺ ήταν μεγαλύτερη με το εικονικό φάρμακο παρά με την πατιρομέθη (P<0,001). Υποτροπή της υπερκαλιαιμίας εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με το 15% αυτών που έλαβαν πατιρομέθη (P<0,001).
Packham (2015) ⁶⁸	753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία (5,0-6,5 mmol/L)	SZC σε δόση 1,25 g, 2,5 g, 5 g ή 10 g τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες και στη συνέχεια μία φορά ημερησίως στη φάση συντήρησης (ημέρες 3-14)	Πολυκεντρική, δύο σταδίων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ζώνινη δοκιμή φάσης 3	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Εκθετικός ρυθμός μεταβολής στα μέσα επίπεδα K ⁺ του ορού στις 48 ώρες	Στις 48 ώρες, τα επίπεδα K ⁺ στις ομάδες SZC 2,5 g, 5 g και 10 g ήταν σημαντικά χαμηλότερα (-0,5, -0,5, -0,7) mmol/L. Στις ομάδες SZC με 5 g και 10 g τα επίπεδα K ⁺ διατηρήθηκαν στα 4,7 mmol/L και 4,5 mmol/L αντίστοιχα, σε σύγκριση με 5,0 mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (P<0,01).
PEARL HF (2011) ⁶³	105 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό υπερκαλιαιμίας που οδήγησε σε διακοπή του αναστολέα του ΣΡΑΑ ή/και του β-αναστολέα, ή XNN (eGFR <60 mL/min)	Πατιρομέθη 30 g/ημέρα για 4 εβδομάδες	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ζώνινη δοκιμή	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Μεταβολή επιπέδων K ⁺ ορού από τα αρχικά επίπεδα στο τέλος της θεραπείας. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία: Ποσοστό ασθενών με υπερκαλιαιμία (K ⁺ >5,5 mEq/L), ποσοστό των ασθενών με τυλοποίηση της στυρονολακτόνης σε 50 mg/ημέρα.	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν -0,45 mEq/L (P<0,001). Χαμηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας στην ομάδα πατιρομέθης (7,3% έναντι 24,5%, P=0,015). Υψηλότερο ποσοστό ασθενών υπό στυρονολακτόνη 50 mg/ημέρα στην ομάδα πατιρομέθης (91% έναντι 74%, P=0,019). Σε XNN (n=66), η διαφορά μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα K ⁺ ήταν -0,52 mEq/L (P=0,031). Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν 6,7% για πατιρομέθη έναντι 38,5% για εικονικό φάρμακο (P=0,041).
TOURMALIN E (2017) ⁶⁵	114 ασθενείς με υπερκαλιαιμία που λάμβαναν αναστολέα του ΣΡΑΑ (K ⁺ ≥5,0 mEq/L)	Πατιρομέθη (8,4-25,2 g/ημέρα) με ή χωρίς λήψη τοοφής για 4 εβδομάδες	Μη τυφλή, τυχαιοποιημένη ζώνινη δοκιμή	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Ποσοστό των ασθενών με K ⁺ ορού εντός του εύρους-στόχου είτε την εβδομάδα 3 είτε την εβδομάδα 4	Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε από το 87,3% και το 82,5% των ασθενών στις ομάδες με και χωρίς τοοφή, αντίστοιχα. Οι μέσες διαφορές με τη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων για τα επίπεδα K ⁺ ορού από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ήταν -0,65 και -0,62 mEq/L, αντίστοιχα (p < 0,0001).

(συνέχεια πίνακα 2)					
Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
AMETHYST-DN (2015) ⁵⁸	306 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αναστολέα του ΣΡΑΑ (eGFR=15-60 mL/min/1,73 m ² και επίπεδα K ⁺ ορού > 5,0 mEq/L)	Πατιρομέρη 4,6-16,8 g δύο φορές ημερησίως	Πολυκεντρική, μη τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2 με εύρος χορηγούμενων δόσεων	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Μέση μεταβολή στα επίπεδα K ⁺ ορού από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 4 ή πριν από την έναρξη της τιτλοποίησης δόσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.	Η μέση μείωση για τα επίπεδα K ⁺ ορού με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή τη στιγμή της πρώτης τιτλοποίησης της δόσης στους ασθενείς με ήπια υπερχαλαίαιμία ήταν 0,35 mEq/L (95% CI: 0,22-0,48) για 4,2 g, 0,51 mEq/L (95% CI: 0,38-0,64) για 8,4 g και 0,55 mEq/L (95% CI: 0,42-0,68) για 12,6 g πατιρομέρης δύο φορές ημερησίως. Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και για ασθενείς με μέτρια υπερχαλαίαιμία. Από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 52, παρατηρήθηκαν σημαντικές μείωσεις στα επίπεδα K ⁺ ορού σε κάθε μηνιαίο χρονικό σημείο.

* AK: αιμοκάθαρση, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενινογόνου-αλδοστερόνης, SZC: κυκλοποιητικό ΰζουο-νίτριο (sodium zirconium cyclosilicate)

4,2 g (ήπια υπερχαλαίαιμία) ή 8,4 g (μέτρια υπερχαλαίαιμία) δύο φορές ημερησίως] και τη φάση 2 (τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων). Συνολικά, στο τέλος της φάσης 1, το 76% των ασθενών πέτυχε τον στόχο K⁺ < 5,1 mEq/L. Οι 107 ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο K⁺ στην αρχική φάση τυχαιοποιήθηκαν στη μακροπρόθεσμη φάση 2 για να λάβουν πατιρομέρη ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Υποτροπή της υπερχαλαίαιμίας εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με μόλις 15% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη (p < 0,001). Επιπλέον, η διακοπή των αναστολέων του ΣΡΑΑ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν >50% έναντι μόλις 6% στην ομάδα της πατιρομέρης. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, με τις γαστρεντερικές παρενέργειες να παρατηρούνται συχνότερα στην ομάδα της πατιρομέρης.

Μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης 2 που εξέτασε την προσθήκη και την ανεκτικότητα της σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με XNN με eGFR < 45 mL/min/1,73 m² και αρρύθμιστη ανθεκτική υπέρταση υπό 3 ή περισσότερους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ήταν η μελέτη AMBER από τους Agarwal και συνεργάτες⁶⁴. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 295 συμμετέχοντες με K⁺ ορού < 5,1 mEq/L, σακχαρώδη διαβήτη, XNN και υπέρταση που τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη 8,4 g ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, οι οποίοι συνέχισαν την πρότερη αντιυπερτασική τους αγωγή και έλαβαν επιπλέον σπιρονολακτόνη 25 mg ημερησίως. Οι τιτλοποιήσεις της δόσης της σπιρονολακτόνης έγιναν την εβδομάδα 1 για την πατιρομέρη και την εβδομάδα 3. Αναφορικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, την εβδομάδα 12, 126 (86%) από τους 147 ασθενείς στην ομάδα της πατιρομέρης και 98 (66%) από τους 148 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρέμειναν σε σπιρονολακτόνη (p < 0,001). Η μελέτη απέδειξε ότι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μπορούν να ανεχθούν τη σπιρονολακτόνη, ενώ εμφανίζουν λιγότερο συχνά υπερχαλαίαιμία λαμβάνοντας θεραπεία με πατιρομέρη.

Η αρχική οδηγία του FDA που απαιτούσε τη λήψη της πατιρομέρης με τροφή οδήγησε στη μελέτη φάσης 4 TOURMALINE, η οποία ήταν μια προοπτική, μη τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που περιέλαβε 112 ασθενείς⁶⁵. Ήταν μια μελέτη διάρ-

κείας 4 εβδομάδων και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη 8,4 g/ημέρα με και χωρίς σύγχρονη λήψη τροφής με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο να αφορά το ποσοστό των ασθενών με νορμοκαλιαιμία στο τέλος των 4 εβδομάδων. Τα αρχικά επίπεδα K^+ ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (5,44 mEq/L έναντι 5,34 mEq/L σε ασθενείς χωρίς λήψη έναντι με λήψη τροφής). Το πρωτεύον τελικό σημείο επιτεύχθηκε στο 82,5% έναντι του 87,3% των ασθενών χωρίς λήψη τροφής έναντι ασθενών με λήψη τροφής. Οι μέσες μεταβολές των επιπέδων K^+ με την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ήταν $-0,62$ mEq/L και $-0,65$ mEq/L, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και η δυσκοιλιότητα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα, η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή DIAMOND διερεύνησε τη δυνατότητα υποβοήθησης στη χορήγηση υψηλών δόσεων αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και τρέχουσα ή παρελθούσα υπερκαλιαιμία σχετιζόμενη με τους αναστολείς του ΣΡΑΑ⁶⁶. Από τους 1195 ασθενείς που στρατολογήθηκαν στη μελέτη, 1038 ολοκλήρωσαν με επιτυχία την προκαταρκτική φάση (run-in) κατά την οποία έλαβαν πατιρομέρη και βελτιστοποίησαν τη θεραπεία τους με αναστολείς του ΣΡΑΑ [$\geq 50\%$ της συνιστώμενης δόσης AMEA / AYA / AYA-αναστολέα νεπριλουσίνης και 50 mg MRA (σπιρονολακτόνης ή επλερενόνης)]. Οι καθορισμένες δόσεις-στόχος της θεραπείας αναστολής του ΣΡΑΑ επιτεύχθηκαν σε 878 (84,6%) ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην συνέχεια να λάβουν πατιρομέρη (439 συμμετέχοντες) ή εικονικό φάρμακο (439 συμμετέχοντες). Στο τέλος της θεραπείας, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή των επιπέδων K^+ ήταν $+0,03$ mmol/L στην ομάδα της πατιρομέρης και $+0,13$ mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [διαφορά μεταξύ των ομάδων $-0,10$ mmol/L (95% CI: 0,13-0,07, $P < 0,001$)]. Ο κίνδυνος για υπερκαλιαιμία ($K^+ > 5,5$ mmol/L) (HR=0,63, 95% CI: 0,45- 0,87, $P = 0,006$), η μείωση της δόσης του MRA (HR=0,62, 95% CI: 0,45-0,87, $P = 0,006$) και τα ολικά προσαρμοσμένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας / 100-ανθρωποέτη (77,7 έναντι 118,2, HR=0,66, 95% CI: 0,53-0,81, $P < 0,001$) ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της πατιρομέρης.

Ομοίως, οι ευεργετικές επιδράσεις του SZC στα επίπεδα K^+ σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ έχουν αποδειχθεί από αρκετές τυχαιοποιημένες κλι-

νικές δοκιμές. Η μελέτη HARMONIZE αποτελούνταν από μια μη τυφλή φάση οξείας θεραπείας (10 g SZC τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες) σε 258 ασθενείς με K^+ ορού 5,1 mmol/L και μια δεύτερη φάση σε εκείνους που πέτυχαν φυσιολογικά επίπεδα K^+ κατά την πρώτη φάση (92%), οι οποίοι κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε χρόνια θεραπεία (εικονικό φάρμακο έναντι 5 g, 10 g ή 15 g SZC ημερησίως)⁵⁴. Το SZC μείωσε τα επίπεδα K^+ σχετικά γρήγορα, με διάμεσο χρόνο μέχρι την κανονικοποίηση των επιπέδων K^+ τις 2,2 ώρες, και εμφάνισε σχέση δόσης-απόκρισης στη φάση της χρόνιας θεραπείας. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις διάφορες ομάδες, με εξαίρεση το οίδημα, την υποκαλιαιμία και μια υπόνοια αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

Μια άλλη μελέτη φάσης 2 με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του SZC στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με XNN, περιέλαβε 90 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν SZC (0,3 g, 3 g και 10 g) ή εικονικό φάρμακο⁶⁷. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (ρυθμός μείωσης των επιπέδων K^+ ορού τις πρώτες 48 h) επιτεύχθηκε με στατιστική σημαντικότητα στις ομάδες των 3 και 10 g. Από την αρχική τιμή, τα μέσα επίπεδα K^+ ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά $0,92 \pm 0,52$ mEq/L στις 38 ώρες. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, με εξαίρεση την ήπια δυσκοιλιότητα στην ομάδα των 3 g SZC, κάτι που πιθανώς οφειλόταν στη θεραπεία. Έτσι, το SZC είναι καλώς ανεκτό σε ασθενείς με σταθερή XNN και υπερκαλιαιμία, καθώς οδήγησε σε ταχεία και παρατεταμένη μείωση των επιπέδων K^+ ορού.

Σε μια άλλη πολυκεντρική, δύο σταδίων, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή φάσης 3 που δημοσιεύθηκε το 2015 από τους Packham και συνεργάτες, 753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε SZC (σε δόσεις 1,25 g, 2,5 g, 5 g ή 10 g) ή εικονικό φάρμακο τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες (φάση επαγωγής)⁶⁸. Οι ασθενείς με νορμοκαλιαιμία στις 48 ώρες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε SZC είτε εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως κατά τις ημέρες 3 έως 14 (φάση συντήρησης). Οι ασθενείς που έλαβαν SZC και στις τρεις ομάδες (2,5 g, 5 g, 10 g), σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν σημαντική μείωση στα επίπεδα K^+ στις 48 ώρες ($P < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις), με τη νορμοκαλιαιμία να διατηρείται κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης σε όλες τις

ομάδες θεραπείας. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια τόσο στην ομάδα θεραπείας όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (12,9% έναντι 10,8%, αντίστοιχα, στην αρχική φάση και 25,1% έναντι 24,5%, αντίστοιχα, στη φάση συντήρησης) με τη διάρροια να αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SZC για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας έχουν αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3 σε πληθυσμούς με XNN προτελικών σταδίων, καθώς επίσης και σε ασθενείς με XNN-ΤΣ υπό αιμοκάθαρση. Στη μελέτη DIALIZE, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης 3β πολυκεντρική μελέτη, οι ασθενείς με XNN-ΤΣ που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση τρεις φορές σε εβδομαδιαία βάση και είχαν προ-αιμοκάθαρσης υπερκαλιαιμία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή SZC 5 g μία φορά ημερησίως κατά τις ημέρες χωρίς αιμοκάθαρση, και η δόση τους τιτλοποιήθηκε για τη διατήρηση της νορμοκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων, με τις αυξήσεις να αφορούν από 5 g έως το μέγιστο 15 g⁶⁹. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου των 4 εβδομάδων με σταθερή δόση που διατήρησαν προ-αιμοκάθαρσης K⁺ ορού 4,0-5,0 mmol/L κατά τη διάρκεια τουλάχιστον τριών από τις τέσσερις συνεδρίες αιμοκάθαρσης μετά από το μεγάλο μεσοδιαλυτικό διάστημα και οι οποίοι δεν χρειάστηκαν επείγουσα θεραπεία διάσωσης για την ελάττωση των επιπέδων K⁺ ορού. Από τους 97 ασθενείς που έλαβαν SZC, το 41,2% εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το 1,0% από τους 99 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (p < 0,001). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και η μεσοδιαλυτική αύξηση του σωματικού βάρους ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερκαλιαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή διαταραχή σε ασθενείς με XNN καθώς και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις. Οι επί του παρόντος διαθέσιμες θεραπείες για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν τον διαιτητικό περιορισμό K⁺, τη χρήση διουρητικών, τη διόρθωση της οξέωσης, τη διακοπή ή μείωση της δόσης όσων παραγόντων παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση του K⁺ και τη χορήγηση δεσμευτικών ρητινών του K⁺. Τα τελευταία χρόνια,

δύο νέες από του στόματος χορηγούμενες ρητίνες ανταλλαγής K⁺, η πατιρομέρη και το SZC, αποδείχθηκε ότι ομαλοποιούν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K⁺ του ορού με εξαιρετική ανεκτικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με XNN. Στο μέλλον, απαιτείται να σχεδιαστούν μελέτες για την διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων αυτών των παραγόντων στην ομοιόσταση του K⁺, κάτι που θα επέτρεπε τη χορήγηση και διατήρηση σε επαρκείς δόσεις των καρδιο- και νεφροπροστατευτικών φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ σε ασθενείς με XNN.

SUMMARY

M. Theodorakopoulou, A. Binas, E. Sampani, A. Karagiannidis, P. Sarafidis

Hyperkalemia in chronic kidney disease: Newer insights into pharmacotherapy

Arterial Hypertension 2023; 32: 117-135.

Hyperkalemia is one of the most common electrolyte disorders in chronic kidney disease (CKD) and is associated with serious adverse outcomes. Hyperkalemia risk is even greater when CKD patients also have additional predisposing conditions such as diabetes or heart failure. Renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) blockers are first-line treatments for cardio- and nephroprotection but their use in everyday practice is often limited due to potassium levels elevation. Until recently, the only treatment option for hyperkalemia was the cation-exchanging resin sodium-polystyrene-sulfonate, but the efficacy and safety data of this drug in the long-term management of hyperkalemia are scarce. During the last decade, two novel orally administered K⁺-exchanging compounds (patiromer and sodium-zirconium-cyclosilicate) have been approved for the treatment of adults with hyperkalemia, as they both effectively reduce elevated serum potassium levels and maintain potassium balance within the normal range with an excellent tolerability and no serious adverse events. This review article discusses recent data on factors interfering with potassium homeostasis, as well as on newer therapeutic agents used for the treatment of hyperkalemia.

Key-words: chronic kidney disease, hyperkalemia, potassium, patiromer, sodium zirconium cyclosilicate

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, et al. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs* 2021 Sep; 81(13): 1467-89.
2. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015 Sep; 92(6): 487-95.

3. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000 Sep; 160(16): 2429-36.
4. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1234-41.
5. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020 Jun; 75(22): 2836-50.
6. Sarafidis PA, Sharpe CC, Wood E, et al. Prevalence, patterns of treatment, and control of hypertension in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(3): c147-155.
7. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017 Oct; 245: 277-84.
8. Hayslett JP, Binder HJ. Mechanism of potassium adaptation. *Am J Physiol* 1982 Aug; 243(2): F103-12.
9. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 1998 Dec; 274(5): F817-33.
10. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(14): 2205-15.
11. Welling PA. Regulation of potassium channel trafficking in the distal nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013 Sep; 22(5): 559-65.
12. Bastl C, Hayslett JP, Binder HJ. Increased large intestinal secretion of potassium in renal insufficiency. *Kidney Int* 1977 Jul; 12(1): 9-16.
13. Moore RD. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J* 1981 Feb; 33(2): 203-10.
14. Al-Khalili L, Yu M, Chibalin AV. Na⁺, K⁺-ATPase trafficking in skeletal muscle: insulin stimulates translocation of both alpha 1- and alpha 2-subunit isoforms. *FEBS Lett* 2003 Feb; 536(1-3): 198-202.
15. Juel C, Halestrap AP. Lactate transport in skeletal muscle – role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 1999 Jun; 517 (Pt 3)(Pt 3): 633-42.
16. DeMars CS, Hollister K, Tomassoni A, Himmelfarb J, Halperin ML. Citric acid ingestion: a life-threatening cause of metabolic acidosis. *Ann Emerg Med* 2001 Nov; 38(5): 588-91.
17. Harris AN, Grimm PR, Lee H-W, et al. Mechanism of Hyperkalemia-Induced Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2018 Dec; 29(5): 1411-25.
18. Woda CB, Bragin A, Kleyman TR, Satlin LM. Flow-dependent K⁺ secretion in the cortical collecting duct is mediated by a maxi-K channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 Dec; 280(5): F786-93.
19. Eladari D, Chambrey R, Peti-Peterdi J. A new look at electrolyte transport in the distal tubule. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 325-49.
20. Pech V, Pham TD, Hong S, et al. Pendrin modulates ENaC function by changing luminal HCO₃⁻. *J Am Soc Nephrol* 2010 Nov; 21(11): 1928-41.
21. Kamel KS, Halperin ML. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium: an hypothesis with clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 Sep; 20(5): 547-54.
22. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2018 Jun; 34(6): 971-8.
23. Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrol* 2019 Mar; 20(1): 85.
24. Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and meta-analysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J* 2022 Apr; 15(4): 727-37.
25. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015 Oct; 95: 148-201.
26. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 Feb; 60(2): 310-5.
27. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jan; 20(1): 164-71.
28. Belmar Vega L, Galabia ER, Bada da Silva J, et al. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)* 2019; 39(3): 277-86.
29. Annual report | The UK Kidney Association [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://ukkidney.org/audit-research/annual-report>
30. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Dec; 32(12): 2112-8.
31. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Sep; 2(5): 999-1007.
32. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017 Feb; 69(2): 266-77.
33. Smyrli M, Sarafidis PA, Loutradis C, Korogiannou M, Boletis IN, Marinaki S. Prevalence and factors associated with hyperkalaemia in stable kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* 2022 Jan; 15(1): 43-50.
34. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009 Sep; 169(17): 1587-94.
35. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009 Jun; 169(12): 1156-62.
36. Jun M, Jardine MJ, Perkovic V, et al. Hyperkalemia and renin-angiotensin aldosterone system inhibitor therapy in chronic kidney disease: A general practice-based, observational study. *PLoS One* 2019; 14(3): e0213192.
37. Iseki K, Uehara H, Nishime K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 Oct; 28(4): 541-8.
38. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic

- haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug; 24(8): 2529-36.
39. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis* 2015 Oct; 66(4): 655-65.
40. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Jan; 11(1): 90-100.
41. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes – a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Sep; 33(9): 1610-20.
42. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb; 63(7): 650-8.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 Sep; 341(10): 709-17.
44. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011 Jan; 364(1): 11-21.
45. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000 Nov; 58(5): 2084-92.
46. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998 Jan; 158(1): 26-32.
47. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 13; 380(24): 2295-306.
48. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 08; 383(15): 1436-46.
49. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 Nov; 10(11): 653-62.
50. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, Spritz N, Rubin AL. Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. *N Engl J Med* 1961 Jan; 264: 115-9.
51. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR. Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N Engl J Med* 1961 Jan; 264: 111-5.
52. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013 Mar; 126(3): 264.e9-24.
53. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012 Sep; 60(3): 409-16.
54. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Dec; 312(21): 2223-33.
55. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015 Jan; 372(3): 211-21.
56. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019; 50(6): 473-80.
57. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Jun; 14(6): 798-809.
58. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Jul; 314(2): 151-61.
59. Pitt B, Bakris GL. New Potassium Binders for the Treatment of Hyperkalemia. *Hypertension* 2015 Oct; 66(4): 731-8.
60. EMA. Lokelma [Internet]. European Medicines Agency. 2018 Sep [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma>
61. Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Jan; 36(1): 137-50.
62. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Apr; 36(5): 871-83.
63. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011 Apr; 32(7): 820-8.
64. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Oct; 394(10208): 1540-50.
65. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer Lowers Serum Potassium When Taken without Food: Comparison to Dosing with Food from an Open-Label, Randomized, Parallel Group Hyperkalemia Study. *Am J Nephrol* 2017; 46(4): 323-32.
66. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022 Nov; 43(41): 4362-73.
67. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the

- selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015 Aug; 88(2): 404-11.
68. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015 Jan; 372(3): 222-31.
69. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019 Sep; 30(9): 1723-33.
70. Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Nephrol* 2016; 44(3): 179-86.
71. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1272-84.
72. Eriguchi R, Obi Y, Soohoo M, et al. Racial and Ethnic Differences in Mortality Associated with Serum Potassium in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 361-9.
73. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, Rakov V, Spiegel DM. Serum Potassium and Short-term Clinical Outcomes Among Hemodialysis Patients: Impact of the Long Interdialytic Interval. *Am J Kidney Dis* 2017 Jul; 70(1): 21-9.
74. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2015; 41(6): 456-63.
75. Furuland H, McEwan P, Evans M, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol* 2018 Aug; 19(1): 211.
76. Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, et al. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186665.
77. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Dec; 5(5): 762-9.
78. Wagner S, Metzger M, Flamant M, et al. Association of plasma potassium with mortality and end-stage kidney disease in patients with chronic kidney disease under nephrologist care – The NephroTest study. *BMC Nephrol* 2017 Sep; 18(1): 295.
79. Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Sep; 34(9): 1534-41.