

## Iperpotassiemia in emodialisi, utilizzo di sodio zirconio ciclosilicato: esperienza monocentrica

### Articoli originali

**Stefano Ferraro<sup>1</sup>, Sonila Mocka<sup>2</sup>, Marzia Ciabattoni<sup>1</sup>, Debora Garneri<sup>1</sup>, Ilaria Tallone<sup>1</sup>, Alice Tarroni<sup>1</sup>, Fanny Tosetti<sup>1</sup>, Emanuela Vigo<sup>1</sup>, Monica Repetto<sup>1</sup>**

1 ASL 2 SSR Liguria, Struttura Complessa Nefrologia e Dialisi, Savona

2 ASL 5 SSR Liguria, Struttura Complessa Nefrologia e Dialisi, La Spezia

#### Corrispondenza a:

Ferraro Stefano  
SC Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento Medico  
ASL 2 SSR Liguria  
Via Genova 30 – Savona  
Tel. 019 840 4241  
E-mail: st.ferraro@asl2.liguria.it



Stefano Ferraro

#### ABSTRACT

Il potassio rappresenta il principale catione intracellulare, la sua concentrazione sierica è finemente controllata attraverso vari meccanismi per poterla mantenere in un range tra 3-5 mmol/L.

L'iperpotassiemia si verifica quando la concentrazione sierica di K<sup>+</sup> supera i 5,0 mmol/L e a sua volta può essere classificata in lieve, moderata o severa. L'iperpotassiemia è una condizione medica grave e potenzialmente letale, la sua incidenza tende ad aumentare quando sono presenti condizioni comorbide come: diabete mellito, scompenso cardiaco e insufficienza renale, in particolare in questa ultima popolazione nel sottogruppo di pazienti sottoposti a emodialisi l'incidenza di iperpotassiemia risulta ancora maggiore. Questo si traduce in un aumento delle ospedalizzazioni e della mortalità. Il controllo del potassio negli emodializzati ha da sempre avuto un ruolo centrale per il nefrologo, anche se le strategie da adoperare in cronico sono risultate spesso inefficaci e poco tollerate dai pazienti. Di recente sono stati introdotti due nuovi farmaci per il controllo del potassio da utilizzare in cronico: il Patiromer e il Sodio Zirconio Ciclosilicato, quest'ultimo approvato per l'utilizzo in emodialisi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale nel nostro centro dialisi su 28 pazienti in emodialisi cronica, in cui in seguito al riscontro di iperpotassiemia è stata avviata la terapia con Sodio Zirconio Ciclosilicato, valutando l'andamento del potassio nel tempo, le modifiche delle terapie domiciliari e la tollerabilità del farmaco.

**PAROLE CHIAVE:** potassio, iperpotassiemia, sodio zirconio ciclosilicato, emodialisi, insufficienza renale cronica

## Introduzione

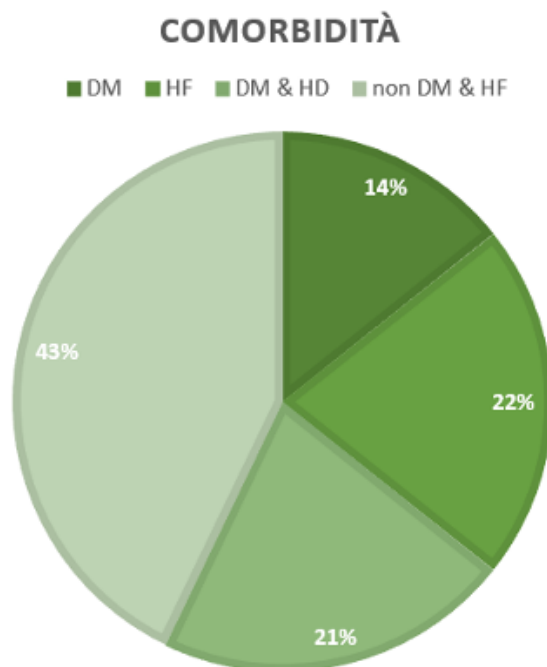
Il potassio ( $K^+$ ) è il principale catione intracellulare ed è alla base del corretto funzionamento delle cellule e della regolazione del potenziale di membrana. Il  $K^+$  ha una concentrazione corporea stimata di 50-75 mmol/kg di peso corporeo, di cui solamente il 2% localizzato nel comparto extracellulare con una concentrazione di 3,5-5 mmol/L [1]. In condizioni normali la concentrazione sierica del potassio è finemente regolata da diversi meccanismi che possono essere suddivisi in bilancio esterno ed interno [1] con lo scopo di mantenere una concentrazione di potassio costante, indipendentemente dall'introito con la dieta. In seguito a un pasto ad alto contenuto di potassio la prima linea di difesa è rappresentata dallo shift del  $K^+$  dal comparto extra all'intracellulare (bilancio interno), per essere poi successivamente eliminato (bilancio esterno). In un soggetto sano il  $K^+$  è eliminato per il 90% dal rene che rappresenta la principale via d'escrezione, mentre solo il 5-10% del  $K^+$  è eliminato per via fecale, anche se questa percentuale può aumentare fino al 50% nei soggetti con insufficienza renale cronica avanzata (IRC) [2]. L'iperpotassiemia si verifica quando la concentrazione sierica di  $K^+$  supera i 5.0 mmol/L, e a sua volta può essere classificata in lieve, moderata e severa. L'iperpotassiemia è una condizione medica severa che può manifestarsi clinicamente con debolezza muscolare fino alla paralisi, aritmie cardiache, acidosi metabolica. L'incidenza dell'iperpotassiemia nella popolazione generale non è nota, in studi di coorte su larghi campioni di popolazione vengono riportate incidenze comprese tra 1-3 casi ogni 100 persone/anno sulla popolazione generale [3], tuttavia nei soggetti con patologie come IRC, diabete mellito (DM) e scompenso cardiaco (HF) le percentuali tendono ad essere più elevate, con valori riportati fino all' 11,5% nei pazienti con IRC (stadi 3-5); 9,1% nei soggetti con HF e 8,3% nei diabetici. Nel sottogruppo di pazienti con IRC in emodialisi (HD) il riscontro di iperpotassiemia pre-dialisi è molto comune [4, 5], con una prevalenza di iperpotassiemia definita come un valore di  $K^+ > 6,0$  mmol/L del 10-20% nel DOPPS [6], mentre in un altro studio condotto sempre nei pazienti in HD, con follow-up di 2 anni, vengono riportate percentuali di iperpotassiemia definite come un  $K^+ > 5,5$  mmol/L del 58% [4]. L'iperpotassiemia nella popolazione di emodializzati rappresenta un fattore prognostico negativo, un valore di  $K^+$  pre-dialisi  $> 5,6$  mmol/L è associato con una aumentata mortalità e un aumento delle ospedalizzazioni [7, 8]. Di recente è stato pubblicato un position paper della Società Italiana di Nefrologia sulla gestione dell'iperpotassiemia nei pazienti nefropatici [9], andando più nello specifico per quel che riguarda la popolazione dei pazienti sottoposti a HD si suggerisce un potassio pre-dialisi compreso tra 4,6-5,3 mmol/L. Il raggiungimento di tale target non sempre è possibile nella pratica clinica quotidiana, anche per mancanza di terapie da utilizzare in cronico per ottenere un adeguato bilancio del potassio e spesso si riscontrano valori di  $K^+$  al di sopra del range desiderato. Negli ultimi anni sono entrati in commercio due nuovi farmaci per il controllo dell'iperpotassiemia approvati per l'utilizzo in cronico, il Patiromer e il Sodio Zirconio Ciclosilicato (SZC), permettendo così di ampliare le possibilità terapeutiche a disposizione per cercare di raggiungere i valori di  $K^+$  desiderati. Nel presente studio è stato valutato l'utilizzo del SZC nei pazienti sottoposti a emodialisi.

## Materiali e metodi

Questo è uno studio osservazionale, monocentrico condotto presso il Reparto di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale San Paolo, Savona. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'andamento dei valori sierici del potassio e la tollerabilità del trattamento Sodio Zirconio Ciclosilicato nei pazienti con iperpotassiemia che afferiscono presso il nostro centro dialisi. In questo studio abbiamo incluso solo pazienti in emodialisi cronica per un tempo maggiore di 3 mesi. Dal momento in cui il SZC è stato prescritto presso il nostro centro dialisi abbiamo iniziato a proporlo ai nostri pazienti nei

quali veniva riscontrato un valore di potassio > 5,5 mmol/L agli esami pre-dialisi svolti durante la prima seduta dialitica della settimana, con l'obiettivo di ottenere un miglior controllo dei valori di potassio pre-dialisi. Prima di avviare il trattamento con SZC veniva eseguita una emogasanalisi (EGA) per valutare la concentrazione sierica di bicarbonati con un target maggiore di 20 mmol/L e contemporaneamente riconfermare il riscontro di iperpotassiemia, veniva inoltre valutato l'andamento del Kt/V calcolato con la ionic dialisance per escludere problematiche legate a una non corretta depurazione. Nei mesi successivi sono stati monitorati: l'andamento del potassio, l'equilibrio acido-base, le variazioni degli incrementi ponderali interdialitici, le modifiche delle terapie domiciliari, le variazioni della concentrazione del potassio nel dialisato, la modifica del regime e/o durata della dialisi.

Attualmente presso il nostro centro dialisi sono in trattamento con SZC un totale di 28 pazienti (14 femmine e 14 maschi), con una età media di 63,8 anni (range: 37-85), di cui 20 in regime dialitico trisettimanale (71,5 %) e 8 in regime bisettimanale (28,5 %). Dei 28 pazienti in studio 17 (61%) dializzano mediante una fistola arterovenosa, mentre 11 (39%) utilizzano un catetere venoso centrale. I trattamenti dialitici sono così suddivisi: emodiafiltrazione (HDF) 11 pazienti (39%), emodialisi estesa (HDx) 5 pazienti (18%), emodialisi ad alti flussi (HFHD) 12 pazienti (43%). La concentrazione di potassio nel dialisato è rispettivamente: di 2,0 mmol/L per il 57 % dei pazienti, di 2,5 mmol/L per il 25% dei pazienti e di 3,0 mmol/L per il 18% dei pazienti. Nella nostra popolazione 4 pazienti (14,2%) sono diabetici, 6 pazienti (21,4%) sono affetti da scompenso cardiaco compensato, 6 pazienti (21,4%) sono affetti sia da diabete che da scompenso cardiaco, mentre 12 pazienti non presentano nessuna delle due condizioni sopra descritte (Figura 1). Per quanto riguarda le terapie domiciliari: 5 pazienti assumono un ACE inibitore (ACEi), 6 pazienti assumono un Sartano (ARB) e 22 pazienti assumono un Betabloccante (BB) (Figura 2). Il Kt/V medio calcolato con la ionic dialisance di ciascun Paziente, valutando i valori delle 10 sedute precedenti l'avvio della terapia con SZC era di 1,27. Caratteristiche basali dei pazienti sono riportate nella Tabella 1.



**Figura 1. Comorbidità della popolazione in studio DM: diabete mellito; HF: scompenso cardiaco.**

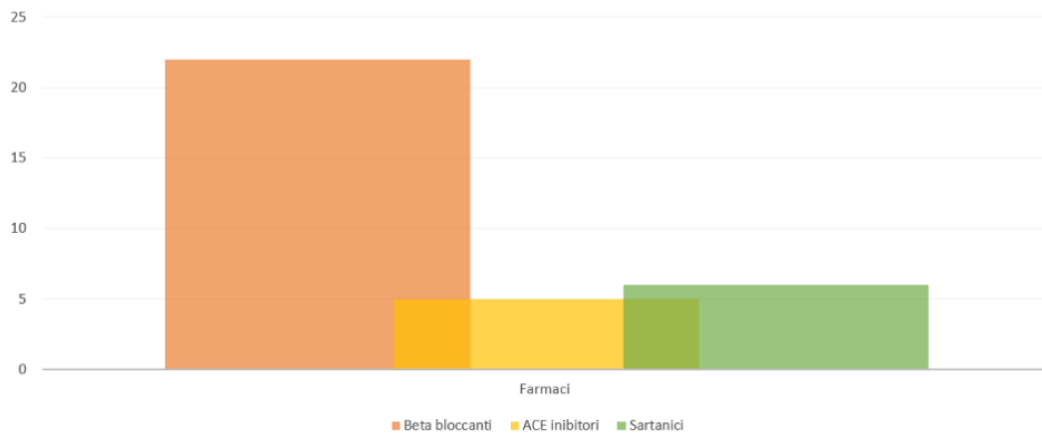


Figura 2. Riassunto delle terapie domiciliari della popolazione in studio.

<b>Pazienti</b>	Maschi	Femmine
	14	14
<b>Cadenza dialitica</b>	Trisettimanale	Bisettimanale
	20	8
<b>Metodica dialitica</b>	Emodialisi alti flussi	Emodialisi estesa
	12	5
	Emodiafiltrazione	
	11	
<b>Accesso vascolare</b>	CVC	FAV
	11	17
<b>Potassio nel dialisato</b>	K 2,0 mmol/L	K 2,5 mmol/L
	16	7
	K 3,0 mmol/L	
	5	
<b>Terapia domiciliare</b>	ACEi	ARB
	5	6
	B-Bloccanti	
	22	

Tabella 1. Riassunto delle caratteristiche della popolazione in studio. K: potassio in mmol/L; ACEi: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB: Sartanici antagonisti del recettore dell'angiotensina; B-bloccanti: betabloccanti.

## Analisi statistica

I valori di potassio pre- e post-SZC sono stati valutati dopo un follow-up medio di 11 mesi, i risultati dei valori del potassio sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard. L'analisi statistica è stata eseguita un t-test per campioni appaiati, la significatività statistica è stata definita per  $p < 0,05$ .

## Risultati

Dei 28 pazienti inclusi nello studio in trattamento con SZC tutti hanno iniziato al dosaggio di 5 g nei giorni di non dialisi, solo in 2 pazienti è stato necessario aumentare la dose a 10 g per la persistenza di iperpotassiemia ai controlli successivi, entrambi i pazienti erano già in regime dialitico trisettimanale e dializzavano con una concentrazione di potassio di 2 mmol/L nel dialisato. Attualmente dopo un follow-up medio di 11 mesi (range: 4 – 21), abbiamo registrato una riduzione dei livelli medi di potassio pre-dialitici ai controlli ematochimici eseguiti nel tempo (Figura 3). Al momento dell'avvio della terapia con SZC il potassio medio riscontrato agli esami pre-dialisi nell'intervallo lungo era di  $6,11 \text{ mmol/L} \pm 0,306$  (6,9-5,6 mmol/L). Nei 28 pazienti in studio agli ultimi esami ematochimici di controllo eseguiti il valore medio pre-dialisi del potassio era di  $4,88 \text{ mmol/L} \pm 0,411$  (4,1-5,3 mmol/L) (Figura 4), registrando una differenza nei valori medi del potassio di 1,23 mmol/L, l'analisi statistica di confronto tra le medie pre- e post- SZC è risultata significativa con una p-value  $< 0,0001$ . All'interno del sottogruppo del 18% dei pazienti che dializzavano con dialisato con K 3,0 mmol/L il potassio medio pre-trattamento era di  $6,18 \text{ mmol/L} \pm 0,415$  (6,9-5,9 mmol/L), mentre agli ultimi esami di controllo eseguiti il valore medio del potassio era  $4,96 \text{ mmol/L} \pm 0,207$  (5,1-4,7 mmol/L) con p-value 0,0079. Durante il periodo di osservazione non abbiamo registrato variazioni nei valori di pH pre- e post-avvio del trattamento, né nei valori della concentrazione dei bicarbonati, mantenendo una concentrazione media di bicarbonati di 20,7 mmol/L pre-SZC e di 20,5 mmol/L post-SZC. Gli incrementi ponderali interdialitici si sono mantenuti costanti nel tempo (Tabella 2). Per quanto riguarda la concentrazione del potassio nel dialisato, non si sono rese necessarie riduzioni della concentrazione in quel 43% di pazienti con valori tra 2,5 mmol/l e 3,0 mmol/L, così come negli 8 pazienti in regime bisettimanale non è stato necessario incrementare la frequenza delle sedute dialitiche settimanali. Per quel che riguarda le terapie domiciliari con ARB o ACEi durante il periodo di osservazione non si sono rese necessarie riduzioni della dose o sospensioni di questi farmaci. Dei 28 pazienti in studio 6 assumevano saltuariamente a domicilio SPS, mentre 13 pazienti lo avevano già assunto in passato, ma ne avevano interrotto l'assunzione per scarsa palatabilità. Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, non abbiamo registrato ai controlli successivi episodi di ipopotassiemia ( $K^+ < 3,5 \text{ mmol/L}$ ), né la comparsa di edemi o variazioni degli incrementi ponderali interdialitici, abbiamo registrato solo 3 effetti collaterali minori di tipo gastrointestinale (stipsi in 2 pazienti; distensione addominale 1 paziente) che non hanno però portato alla sospensione del farmaco.

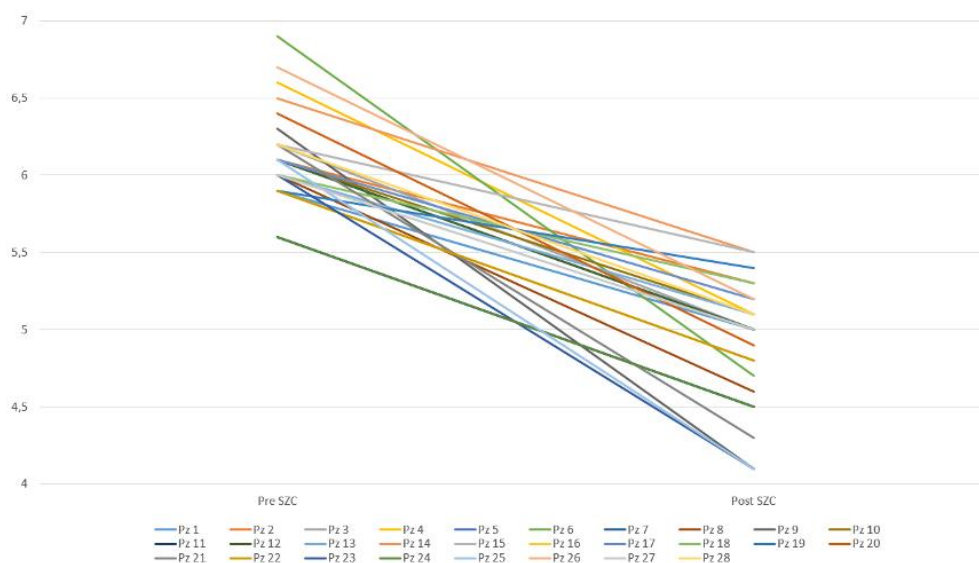


Figura 3. Andamento del potassio (in mmol/L) a inizio della terapia e all'ultimo controllo per i singoli 28 pazienti.

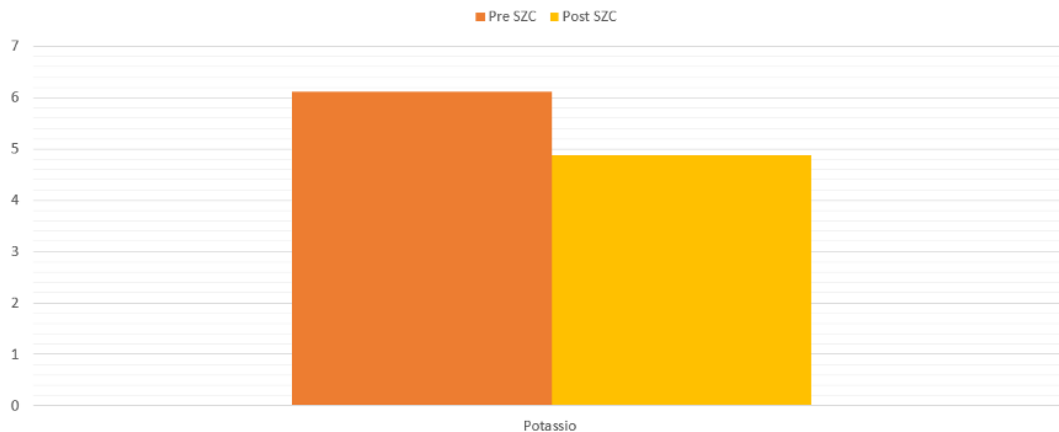


Figura 4. Potassio medio (in mmol/L) dei 28 pazienti a inizio terapia e al momento dell'ultimo controllo.

	Pre SZC	Post SZC
Potassio	6,11	4,88
Bicarbonato	20,7	20,5
pH	7,337	7,321
Incremento ponderale	1,97	2,11

Tabella 2. Riassunto delle variazioni prima e dopo l'avvio della terapia con SZC. Potassio in mmol/L; Bicarbonato in mmol/L; incremento ponderale in kg.

## Discussione

Nella pratica clinica quotidiana il riscontro di iperpotassiemia in un paziente emodializzato si traduce spesso in una riduzione della concentrazione del potassio nel dialisato, in un aumento del numero delle sedute settimanali o nell'aumento della durata delle singole sedute di dialisi. In alternativa l'iperpotassiemia porta a ridurre o sospendere i farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina (RASi) [10], oppure a intervenire sulla dieta, andando a limitare l'assunzione di cibi ad alto contenuto di potassio [11]. Tutte queste misure volte a migliorare il controllo del potassio nei pazienti emodializzati presentano però degli aspetti negativi e non sono esenti da complicanze nel medio e lungo termine. Essendo il  $K^+$  una piccola molecola, in HD il principale meccanismo di rimozione del  $K^+$  è la diffusione, ma l'utilizzo di un dialisato con basse concentrazioni di potassio o con un alto differenziale tra il potassio del paziente e il liquido di dialisi è associato a un aumento di eventi aritmici e di mortalità [12, 13]. La sospensione o riduzione della terapia con RASi nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti con scompenso cardiaco si è dimostrato portare a peggiori outcome in termini di mortalità, in quanto si vanno a privare questi pazienti di terapie cardio- nefroprotettive [10, 14, 15]. Il ricorso a restrizioni dietetiche è dibattuto in letteratura, l'associazione tra iperpotassiemia e l'assunzione di alimenti ad alto contenuto di potassio nei pazienti dializzati è debole [16], mentre comporta come conseguenza un ridotto apporto di fibre con la dieta, che può provocare stipsi e di conseguenza aggravare potenzialmente l'iperpotassiemia, inoltre si va a limitare l'assunzione di alimenti sani ricchi di oligoelementi che si sono dimostrati protettivi anche in questa sottopopolazione [17]. Tuttavia, i dati attuali in letteratura non permettono una completa liberalizzazione della dieta nei pazienti in emodialisi, soprattutto in quelli anurici [18], è perciò buona norma un approccio nutrizionale mirato e completo in modo da garantire al paziente un adeguato apporto proteico calorico associato a un ricco apporto di fibre [19]. Il controllo dell'iperpotassiemia ha sempre rappresentato una sfida, dovendo bilanciare terapie cardio- e nefroprotettive, cercando contemporaneamente di controllare il potassio. In corso di iperpotassiemia un'opzione terapeutica

è rappresentata dall'utilizzo delle resine, in particolare fino al recente passato la resina maggiormente utilizzata anche per assenza di alternative era il sodio polystirene sulfonato (SPS), una resina a scambio ionico non selettiva che agisce a livello gastrointestinale. A causa della scarsa palatabilità e degli eventi avversi anche severi il SPS è poco utilizzato nella pratica clinica [20, 21]. Di recente sono entrati in commercio e nella pratica clinica due nuovi farmaci per il controllo dell'iperkaliemia approvati per l'utilizzo in cronico, il Patiromer e il Sodio Zirconio Ciclosilicato (SZC). Il Patiromer è un polimero sintetico non riassorbibile che scambia ioni di calcio per potassio, sodio e magnesio, il suo profilo di efficacia e sicurezza è stato testato in diversi trial clinici PEARL-HF e OPAL-HK [22, 23], ma attualmente non è prescrivibile nei pazienti in emodialisi. Il Sodio Zirconio Ciclosilicato è un cristallo non assorbibile, scambiatore di cationi altamente selettivo per il K<sup>+</sup>, che inizia ad agire già a livello del piccolo intestino con un effetto dose-dipendente. Il trial clinico HARMONIZE ha indagato l'efficacia e la sicurezza del SZC [24, 25], mentre il trial HARMONIZE-extension ha mostrato che il SZC è in grado di mantenere la normopotassiemia anche nel lungo periodo [26]. L'utilizzo del SZC è stato inoltre studiato anche nei pazienti in emodialisi nel trial DIALIZE, dimostrando un potassio pre-dialisi compreso tra 4,0-5,0 mmol/L nel 41,2 % dei pazienti trattati con SZC rispetto all'1% dei pazienti nel gruppo placebo [27]. Il SZC è prescrivibile nei pazienti in emodialisi con una dose raccomandata di 5 g titolabile a 15 g da assumere i giorni di non dialisi. I principali eventi avversi riportati in letteratura legati all'uso di SZC, riportati nella Tabella 3 sono stati: l'ipopotassiemia, effetti gastrointestinali e la comparsa di edemi che si sono però manifestati ad alte dosi di SZC (30 g); è comunque importante ricordare che 5 g di SZC presentano un contenuto di sodio di 400 mg [28], ma comunque inferiore rispetto a 15 g di SPS che contengono circa 1500 mg di sodio. Nella nostra popolazione di pazienti sottoposti a emodialisi che presentavano iperpotassiemia, affetti da diverse comorbidità, in polifarmacoterapia, l'aggiunta di SZC in terapia si è dimostrata efficace nel controllo di valori di potassio predialisi, senza impattare sull'equilibrio acido-base, sull'incremento ponderale interdialitico, né ha condotto alla comparsa di edemi. Con l'avvio del SZC non è stato necessario modificare la concentrazione di potassio nel dialisato né dover incrementare la dose/frequenza dialitica per poter ottenere un miglior controllo dei livelli di K<sup>+</sup>. Il farmaco inoltre è stato ben tollerato da parte dei pazienti, infatti nessuno ha sospeso il trattamento, come dimostrato dall'andamento dei valori del potassio.

Effetto avverso	Scheda tecnica – Studi clinici	Nostro studio
<b>Ipototassiemia</b>	4,1%	0%
<b>Edemi</b>	5,7%	0%
<b>Eventi gastrointestinali</b>		
Stipsi	2,9%	7,1% (2)
Nausea	1,6%	0%
Diarrea	0,9%	0%
Distensione addominale	0,5%	3,5% (1)
Vomito	0,5%	0%

Tabella 3. Eventi avversi del Sodio Zirconio Ciclosilicato. Eventi riportati in percentuale e per il nostro studio tra parentesi in numero assoluto.

## Conclusione

Il Sodio Zirconio Ciclosilicato rappresenta ad oggi un'arma aggiuntiva a disposizione del nefrologo da poter utilizzare per poter migliorare il controllo dei valori di potassio nei pazienti sottoposti a emodialisi. Il suo utilizzo come dimostrato dal trial Dialize è in grado di ridurre in maniera efficace i valori di potassio predialisi, permettendo di non andare a modificare o sospendere le terapie cardioprotettive, ed eventualmente consentendo di utilizzare concentrazioni di potassio maggiori nel bagno di dialisi, con la possibilità di ridurre il delta tra potassio sierico e dialisato, andando così a mitigare il rischio aritmico e cardiovascolare nei pazienti sottoposti a emodialisi. L'utilizzo del SZC oltre che efficace si è anche dimostrato sicuro con una bassa percentuale di eventi avversi.

## BIBLIOGRAFIA

1. McDonough A.A.; Jang H Youn. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. *Physiology* 2017, 32, 100-111. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2016>.
2. Choi H.Y., Sung Kyu Ha. Potassium balances in maintenance hemodialysis. *Electrolyte Blood Press.* 2013, 11, 9-16. <https://doi.org/10.5049/ebp.2013.11.1.9>.
3. Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Qin L, LoCasale R, Wetmore JB. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England; *BMC Nephrol.* 2019, 20,85. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1250-0>.
4. Rossignol P; Hyperkaliemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2- year survey; *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017 vol. 32-12; 2112-2118. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx053>.
5. Yusuf A.A.; Serum potassium level and mortality in haemodialysis patients: a retrospective cohort study; *American Journal of Nephrology*; 2016 vol 44-3; 179-186. <https://doi.org/10.1159/000448341>.
6. Saran R, Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int.* 2003;64:254–262. <https://doi.org/1046/j.1523-1755.2003.00064.x>.
7. Kovesdy C.P.; Serum and dialysate potassium concentration and survival in hemodialysis patients; *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 2007 2-5; 999-1007. <https://doi.org/10.2215/CJN.04451206>.
8. Karaboyas A.; Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: result from the Dialysate Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS); *American Journal of Kidney Disease*; 2017 69-2; 266-277. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.015>.
9. Bianchi S, Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2019 Aug;32(4):499-516. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00617-y>.
10. Weir M.R., Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *J. Kidney Dis.* 2018;72:873–884. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.010>.
11. Kalantar-Zadeh K., Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *Engl. J. Med.* 2017;377:1765–1776. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>.
12. Pun PH, Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011;79:218–227. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.315>.
13. Pun P.H. Dialysate potassium concentration: Should mass balance trump electrophysiology? *Dial.* 2018;31:569–575. <https://doi.org/10.1111/sdi.12738>.
14. Epstein M. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015 Sep;21 11 Suppl:S212-20.
15. Leon S.J., Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *J. Kidney Dis.* 2022. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.01.002>.
16. Bernier-Jean A., Dietary Potassium Intake and All-Cause Mortality in Adults Treated with Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;16:1851–1861. <https://doi.org/10.2215/CJN.08360621>.
17. Kelly J.T., Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12:272–279. <https://doi.org/10.2215/CJN.06190616>.
18. St-Jules D.E., Can Novel Potassium Binders Liberate People with Chronic Kidney Disease from the Low-Potassium Diet? A Cautionary Tale. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022;17:467–472. <https://doi.org/2215/CJN.09660721>.
19. Cupisti A., Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. 2018;10:261. <https://doi.org/10.3390/nu10030261>.
20. Noel J.A., Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use in Patients of Advanced Age. *JAMA Intern. Med.* 2019;179:1025–1033. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0631>.
21. Laureati P, et al. Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: A nationwide study. *Dial. Transplant.* 2020;35:1518–1526. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz150>.
22. Pitt B., Stefan D. Anker, David A. Bushinsky, PEARL-HF Investigators 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;32:820–828. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq502>.
23. Weir M.R., Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *Engl. J. Med.* 2015;372:211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410853>.

24. Packham D.K., Henrik S. Rasmussen, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:222–231. <https://doi.org/10.56/NEJMoa1411487>.
25. Kosiborod M., Henrik S. Rasmussen, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: The HARMONIZE randomized clinical trial. 2014;312:2223–2233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15688>.
26. Spinowitz B.S., Fishbane, Steven, Pergola, Pablo E. et al. ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14:798–809. <https://doi.org/10.2215/CJN.12651018>.
27. Fishbane S, Ford M, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *Am. Soc. Nephrol.* 2019;30:1723–1733. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050450>.
28. Palmer B.F., Carrero J.J, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin.* 2021;96:744–762. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.014>.