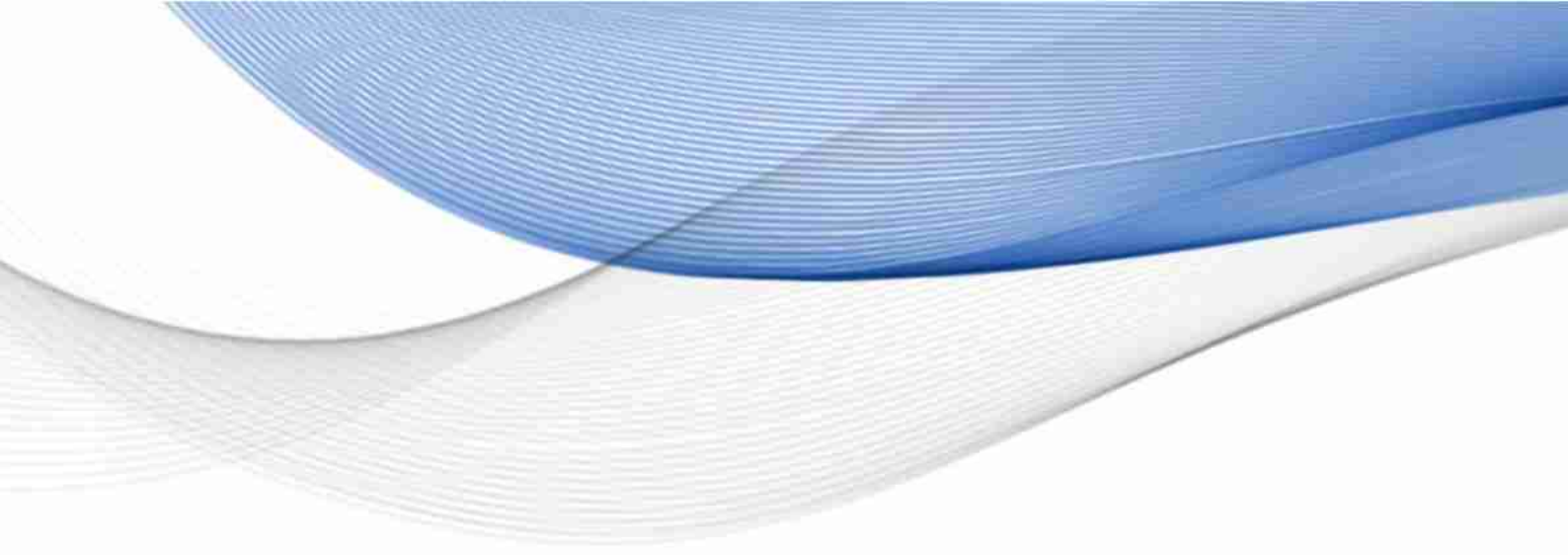




Lokelma[®] (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	3
Słowa kluczowe.....	5
Wykaz skrótów i akronimów.....	6
Streszczenie.....	7
1 Cel analizy	18
2 Problem zdrowotny	20
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	20
2.1.1 Hiperkaliemia.....	20
2.1.2 Przewlekła choroba nerek.....	21
2.1.3 Niewydolność serca	21
2.2 Klasyfikacja	21
2.2.1 Hiperkaliemia.....	21
2.2.2 Przewlekła choroba nerek.....	22
2.2.3 Niewydolność serca	22
2.3 Etiologia i patogenez.....	23
2.3.1 Hiperkaliemia.....	23
2.3.2 Przewlekła choroba nerek.....	25
2.3.3 Niewydolność serca	26
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	27
2.4.1 Hiperkaliemia.....	27
2.4.2 Przewlekła choroba nerek.....	28
2.4.3 Niewydolność serca	35
2.5 Rozpoznawanie	39
2.5.1 Hiperkaliemia.....	39
2.5.2 Przewlekła choroba nerek.....	40
2.5.3 Niewydolność serca	43
2.6 Epidemiologia	45
2.6.1 Hiperkaliemia.....	45
2.6.2 Przewlekła choroba nerek.....	48
2.6.3 Niewydolność serca	52
2.7 Obciążenie chorobą	53
2.7.1 Obciążenie kliniczne.....	53
2.7.1.1 Zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) i śmiertelność.....	53
2.7.1.2 Hiperkaliemia, a inhibitory RAAS.....	58
2.7.1.2.1 RAASi, a hiperkaliemia w wytycznych praktyki klinicznej.....	61
2.7.2 Obciążenie społeczne.....	64
2.7.3 Obciążenie ekonomiczne	65

2.8	Aktualne postępowanie medyczne	68
2.9	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	75
2.10	Niezaspokojona potrzeba (ang. unmet need)	84
2.11	Wybór populacji docelowej	86
2.11.1	Liczebność populacji docelowej	86
3	Interwencja	87
3.1	Charakterystyka interwencji	87
3.1.1	Status rejestracyjny technologii	88
3.1.2	Przeciwwskazania	88
3.1.3	Przedawkowanie	89
3.1.4	Działania niepożądane	89
3.2	Status refundacyjny w Polsce	90
3.2.1	Warunki refundacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu	90
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu	91
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	93
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	96
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	99
4	Komparatory	100
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	100
5	Efekty zdrowotne	102
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	102
6	Podsumowanie	104
7	Aneks	106
7.1	Refundowane technologie medyczne	106
Spis rysunków		107
Spis tabel		108
Bibliografia		110

Słowa kluczowe

sodu cyrkonu cyklokrzemian, hiperkaliemia, przewlekła choroba nerek, analiza problemu decyzyjnego

Wykaz skrótów i akronimów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
AWTTC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAT	patiomer
PBS	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease, CKD</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>)
RAASi	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i>)
SBU	szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stadium 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca**, stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji. **Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.**

Podsumowanie

Kluczowe wnioski	
Epidemiologia	• W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko. Według szacunków <i>National Kidney Foundation</i> (NKF), na podstawie danych literaturowych, częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%. • Wyższą częstość występowania hiperkaliemii obserwuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak niewydolność serca (8,6%) oraz przewlekła choroba nerek niewymagająca dializ (14,6%).
Obciążenie chorobą	• 5-krotnie większe ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca w porównaniu do pacjentów z normokaliemią. • 1,25-krotnie większe ryzyko MACE u pacjentów z HF i hiperkaliemią w porównaniu do pacjentów z normokaliemią. • 2-krotnie większe ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w porównaniu do pacjentów z normokaliemią. • 1,5-krotnie większe współczynniki zapadalności dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów z PChN i hiperkaliemią. • Nawet 7-krotnie większe ryzyko zgonu wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi) • 24-55% większe ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, u których zmniejszono dawkę RAASi w związku z hiperkaliemią. • Znaczące obniżenie wyników w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia u pacjentów z hiperkaliemią.

Kluczowe wnioski	
	Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym w postaci zwiększenia wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz związanych z tym kosztami.
Leczenie	- Leczenie hiperkaliemii opiera się na usunięciu przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe) oraz usunięciu nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta. - Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają stosowanie nowych doustnych leków wiążących potas (w tym sodu cyrkonu cyklokrzemianu) jako opcji terapeutycznych usuwających potas z organizmu. - Rozszerzenie wskazania refundacyjnego o chorych z hiperkaliemią w przebiegu HF umożliwi uzyskanie udowodnionych korzyści klinicznych chorym oraz umożliwi kontynuację terapii ratujących życie.

Problem zdrowotny

Potas jest składnikiem mineralnym, który pełni istotną rolę w zapewnieniu właściwej gospodarki wodno-elektrolitowej w organizmie (Drabczyk 2024). **Hiperkaliemia, definiowana jako podwyższony poziom potasu w surowicy (przekraczający normę), to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć konsekwencje zagrażające życiu** (Franek 2023, Palmer 2021, Humphrey 2022a).

Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (Szczeklik 2023). Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na dysfunkcję nerek, takich jak **zaawansowane stadia niewydolności serca z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek oraz cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoaldosteronizm hiporeninemiczny** (Pecoits-Filho 2019). Analiza bazy danych UK *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) wykazała, że **rosnące obciążenie chorobami współistniejącymi wiązało się ze wzrostem ryzyka hiperkaliemii** (Tafesse 2019).

Klirens nerkowy K^+ może być również utrudniony przez leki, w tym inhibitory RAAS i diuretyki oszczędzające K^+ , co prowadzi do hiperkaliemii wywołanej lekami. Ze względu na korzystny wpływ na wyniki kardionerkowe, inhibitory RAAS są zalecane m. in. w leczeniu pacjentów z PChN (Clase 2020, NICE 2021, KDIGO 2021) oraz niewydolnością serca i chorobami układu krążenia (AHA/ACC/HFSA 2022, McDonald 2021, Atherton 2018); dlatego **ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017).

Aktualne postępowanie i wytyczne kliniczne

Leczenie hiperkaliemii opiera się na usunięciu przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe) oraz usunięciu nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta (Szczeklik 2023, Drabczyk 2024). W leczeniu mającym na celu usunięcie nadmiaru potasu z surowicy stosuje się:

- diuretyki pętlowe, np. furosemid, w szczególnych przypadkach, tj. u chorych z zachowaną diurezą (KDIGO 2021/2024, UKKA 2023, NNUH 2024, KHA 2020);
- terapie starej generacji - żywice kationowymienne, tj. polistyrenosulfonian sodu, polistyrenosulfonian wapnia (UKKA 2023, NNUH 2024, KHA 2020),
- **nowe doustne leki wiążące potas:**
 - sodu cyrkonu cyklokrzemian (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024),
 - patiomer (KDIGO 2024, UKKA 2023).

Diuretyki pętlowe (np. furosemid) mogą stanowić **uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii**, w szczególnych przypadkach, tj. u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów (KDIGO 2021, UKKA 2023).

Nowe doustne leki wiążące potas (w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian) zostały **uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii** (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021, ESH 2023) jako **opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu**. Zdecydowaną przewagę na tle terapii starej generacji, których stosowanie wiązało się ze słabą tolerancją (KDIGO 2024), stanowi fakt, że **nowe doustne leki wiążące potas są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu**. Istotną kwestią stosowania nowych leków doustnych jest **ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA**, tj. **brak konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie** u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).

W porównaniu do terapii starej generacji, poza różnicami w bezpieczeństwie/tolerancji, nowe leki doustne charakteryzują się (KDIGO 2024):

- lepszą selektywnością wobec jonów potasu: sodu cyrkonu cyklokrzemian jest **wysoce selektywny** nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe; patiomer wiąże również magnez i fosforany (poprzez uwalniany wapń), natomiast terapie starej generacji poza potasem wiążą magnez i wapń; w porównaniu do SPS, SZC wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ (Stavros 2014);
- szybkim czasem działania: 4-7 h w przypadku patiomeru, natomiast w przypadku SZC redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h, w porównaniu do kilku godzin, a nawet kilku dni dla SPS/CPS;
- korzystniejszym dawkowaniem: zgodnie z odpowiednimi ChPL odpowiednia dawka sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru stosowania jest raz dziennie (w przypadku SZC jedynie w fazie korygującej, tj. maksymalnie przez 72 h, stosuje się określoną dawkę trzy razy dziennie); natomiast stosowanie SPS/CPS wymaga przyjęcia kilku dawek dziennie; w badaniu APETIZE wykazano, że pacjenci preferują stosowanie SZC i PAT raz dziennie w porównaniu do SPS/CPS w celu kontroli poziomu potasu bez względu na analizy region (Wheeler 2024).

Dodatkowo na tle patiomeru i terapii starej generacji sodu cyrkonu cyklokrzemian wyróżnia się **niewielką interakcją z innymi lekami doustnymi**. Jedynie w przypadku leków o działaniu klinicznym zależnym od pH żołądka, SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego. W przypadku patiomeru i leków starej generacji

(SPS/CPS) należy zachować 3-godzinny odstęp pomiędzy lekami (przy stosowaniu SPS/CPS w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstęp pomiędzy lekami) (KDIGO 2024).

Wyniki randomizowanego badania APETIZE wskazują, że **nowe leki doustne, w szczególności sodu cyrkonu cyklokrzemian, są najczęściej wybieranymi terapiami wiążącymi potas**: w Stanach Zjednoczonych SZC i PAT jako terapię preferowaną wybrało odpowiednio 26% i 21% uczestników badania (w porównaniu do 7% dla SPS/CPS), w Kanadzie - odpowiednio 67% i 17% (w porównaniu do 8% dla SPS/CPS) i w Europie - 36% i 31% (w porównaniu do 18% dla SPS/CPS). W badaniu wykazano również, że nowe terapie wiążące potas uzyskały lepszą ogólną ocenę smaku (uwzględniającą smak, zapach, konsystencję i odczucie w ustach) w porównaniu do SPS/CPS (Wheeler 2024).

W związku z powyższym, **terapię nowej generacji, m. in. sodu cyrkonu cyklokrzemian, są preferowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu hiperkaliemii, których stosowanie powinno być zalecane przez klinicystów** (Rossignol 2023).

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne w hiperkaliemii są ograniczone. Częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (Larivée 2023). **W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko**, a ogólnoswiatowa zachorowalność na hiperkaliemię jest trudna do oszacowania z powodu braku rutynowego monitorowania K^+ nawet w populacji pacjentów wysokiego ryzyka (Palmer 2021).

Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF), na podstawie danych literaturowych, **częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%**, przy czym w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014). W metaanalizie, przeprowadzonej na podstawie 27 międzynarodowych kohort, częstość występowania hiperkaliemii (definiowanej jako $K^+ > 5,5$ mmol/l) wahała się od 0,49% w populacji ogólnej/kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do 4,23% wśród kohort z PChN (Kovesdy 2018). Przegląd systematyczny literatury z 2022 r. zidentyfikował 542 badania podające globalną zapadalność i częstość występowania hiperkaliemii (Humphrey 2022). Szacowana częstość występowania hiperkaliemii (bez względu na definicję) we wszystkich badaniach z udziałem osób dorosłych wyniosła 6,3% [95%CI: 5,8; 6,8%]. Łączny średni wskaźnik zapadalności wśród wszystkich badań dotyczących dorosłych wyniósł 2,8 [95%CI: 2,3; 3,3] przypadków na 100 osobołat.

Wyższą częstość występowania hiperkaliemii (stężenia potasu $> 5,0$ mmol/l) obserwuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak **przewlekła choroba nerek niewymagająca dializ (14,6%), niewydolność serca (8,6%), cukrzyca (8,4%) i schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) (33,3%)** (Humphrey 2022). Należy jednak podkreślić, że w przypadku przewlekłej choroby nerek obserwuje się wyższą częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (tj. w wyższych stadiach). U pacjentów z PChN w stadium 3a częstość występowania hiperkaliemii ($K^+ > 5,0$ mmol/l) oszacowano na 9,4% (Vega 2019, Humphrey 2022).

Rys. 1. Częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z PChN i HF.



*Humphrey 2022; **Kovesdy 2018.

Należy również podkreślić, że przewlekła choroba nerek i niewydolność serca same w sobie są chorobami bardzo powszechnymi.

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln) (Rutkowski PChN). Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby (Bikbov 2020, Hill 2016). Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2,2 mln osób (Gellert 2021).

Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii nawet 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych. Z tego powodu znaczna część chorych nowo diagnozowanych musi zostać poddana zabiegom dializoterapii (MAHTA 2019).

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys. (NFZ PChN, Gellert 2018), co stanowi 5,0% ogólnej liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (4,6 mln), co wskazuje na znaczne braki w diagnostyce, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach PChN, gdzie zmianą stylu życia i farmakoterapią można skutecznie opóźnić progresję choroby, a nawet uniknąć stadium schyłkowej niewydolności nerek.

Zgodnie z najnowszymi danymi Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.) i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków) (MZ HF).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” (przewlekła, kody ICD-10 I50, I50.0, I50.1, I50.9) w 2024 roku wyniosła 871 247, co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców dało 2 324 (MPZ 2024). Obserwowana liczba pacjentów z wykazaniem rozpoznaniem niewydolności serca w latach 2014-2016 wyniosła ok. 630 tys./rok. Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób (Łyszczarz 2017, HF Raport 2016).

Według danych NFZ na podstawie opinii prof. Agnieszki Pawlak, Przewodniczącej Asocjacji Niewydolności Serca PTK uzyskanej podczas Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca (21

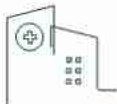
października 2025 r.). liczba chorych z niewydolnością serca leczonych w 2024 r. wyniosła 660 153.

Obciążenie chorobą

Hiperkaliemia jest problemem zdrowotnym powodującym duże obciążenia (zdrowotne i finansowe) zarówno dla pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej (Larivée 2023). Dowody naukowe (Palaka 2020) wskazują, że wysokie stężenie potasu powoduje:

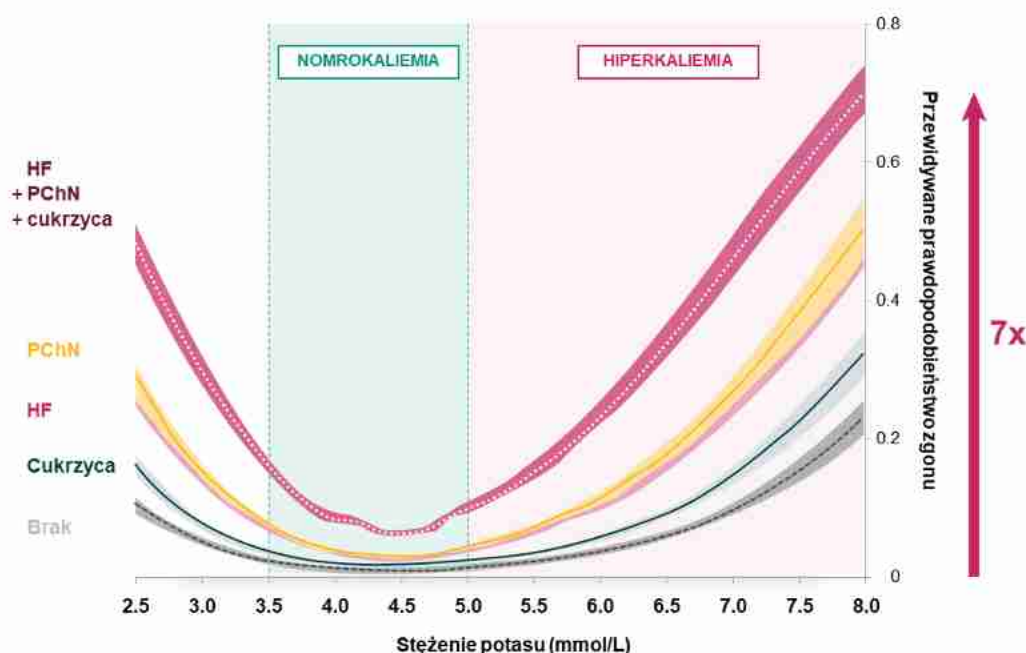
- 5-krotnie większe ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hiperkaliemią ($K^+ > 6,0$ mmol/l) w przebiegu niewydolności serca w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (HR=5,07 [95%CI: 4,75; 5,42]);
- 1,25-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major cardiovascular adverse events*) u pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią ($K^+ 5,5-6,0$ mmol/l) w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (HR=1,23 [95%CI: 1,01; 1,48]);
- 2-krotnie większe ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hiperkaliemią ($K^+ > 6,0$ mmol/l) w przebiegu przewlekłej choroby nerek w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (HR=1,89 [95%CI: 1,69; 2,11]);
- 1,5-krotnie większe współczynniki zapadalności (IRR, ang. *incidence rate ratio*) dla MACE u pacjentów z PChN i hiperkaliemią ($K^+ > 6,0$ mmol/l: 1,49 [95%CI: 1,34; 1,65]).

Rys. 2. Wzrost ryzyka hospitalizacji i zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy u pacjentów z PChN i HF (Palaka 2020).

	HF	PChN
 Hospitalizacja	RZYSKO WZRASTA DO 5x	RZYSKO WZRASTA DO 2x
 MACE ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	RZYSKO WZRASTA DO 1.25x	IRR MACE WZRASTA DO 1.5x

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym wzrostem śmiertelności - każdy wzrost stężenia potasu w surowicy o 0,5 mmol/l powyżej 4,5 mmol/l powoduje wzrost ryzyka zgonu bez względu na przyczynę. Ryzyko zgonu wzrasta nawet 7-krotnie wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy i jest najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi (Collins 2017; Rys. 3).

Rys. 3. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN, HF i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).

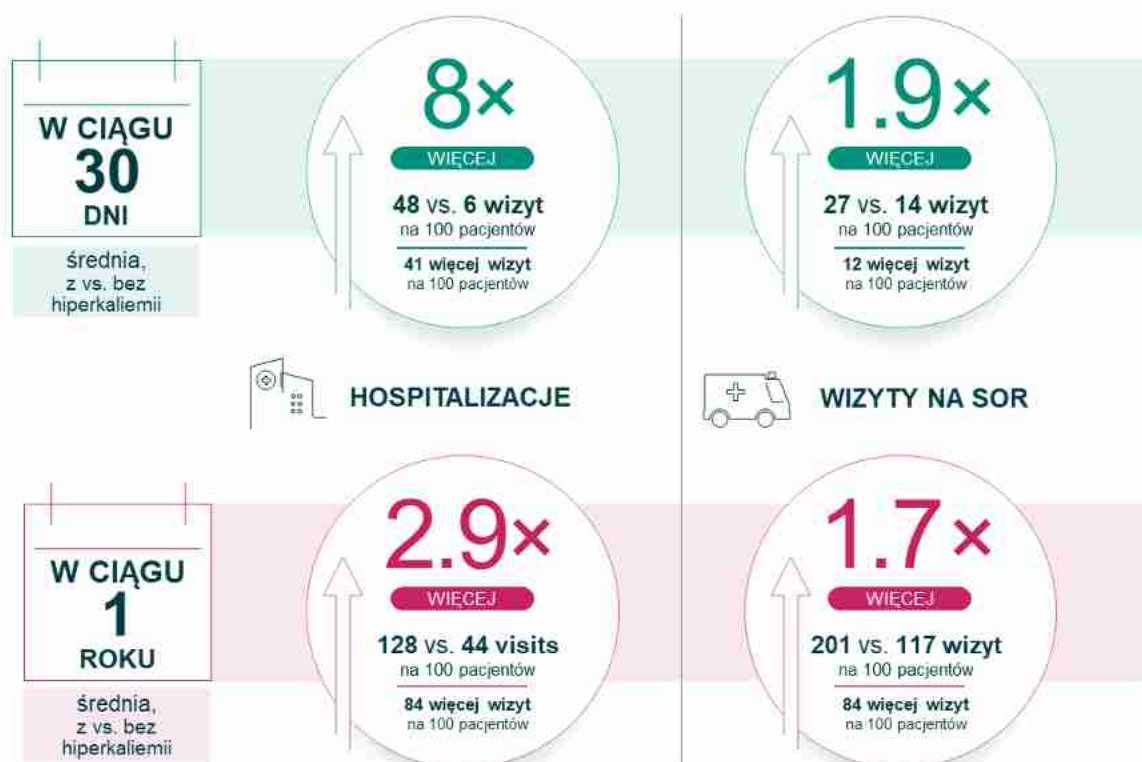


Objawy związane z hiperkaliemią mogą wpływać na życie codzienne i prawdopodobnie obniżać jakość życia pacjentów. Choroba może jednak przebiegać bezobjawowo, a pacjenci mogą nie być jej świadomi do czasu wystąpienia zdarzenia sercowego lub arytmii albo zdiagnozowania ich po przyjęciu do szpitala lub w nagłym wypadku (Packham 2016, Tapiawala 2004, Lehnhardt 2011, Raebel 2012, Mohammed 2012). W związku z tym ocena wpływu hiperkaliemii na jakość życia jest trudna.

Badanie opublikowane w 2021 r., przeprowadzone w oparciu o dane z programu *Adelphi Real World* dotyczącego przewlekłej choroby nerek, wykazało **znaczące obniżenie wyników w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia** w trzech z pięciu domen instrumentu oceny jakości życia w chorobie nerek (KDQOL, ang. *Kidney Disease Quality of Life*): obciążenie chorobą, zdrowie fizyczne i skutki choroby nerek (Grandy 2021).

Hiperkaliemia wiąże się również ze znacznym obciążeniem ekonomicznym w postaci **zwiększenia wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz związanych z tym kosztami**. Dowody naukowe wskazują, że pacjenci z wysokim poziomem stężenia potasu w surowicy w porównaniu do pacjentów bez hiperkaliemii wymagają częściej leczenia szpitalnego (37,4% vs 3,4%), ale również większej liczby wizyt ambulatoryjnych (75,5% vs 47,7%) (Xie 2014). W badaniu Mu 2020 przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano **więcej przyjęć do szpitala** (30 dni: 0,48 vs 0,06; 1 rok: 1,28 vs 0,44), **więcej wizyt ambulatoryjnych** (30 dni: 3,11 vs 3,04; 1 rok: 30,48 vs 23,88) oraz **więcej wizyt za SOR-ze** (30 dni: 0,27 vs 0,14; 1 rok: 2,01 vs 1,17).

Rys. 4. Wpływ hiperkalemii na zużycie zasobów opieki zdrowotnej w porównaniu z pacjentami bez hiperkalemii w ciągu 30 dni oraz 1 roku (Mu 2020).



Badania wykazały również, że hiperkalemia wiąże się ze **zwiększoną długością pobytu w szpitalu** (Thomsen 2017b, Thomsen 2017c, Furuland 2018a). Większe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz zwiększona długość pobytu w szpitalu, przekłada się na wyższe koszty opieki zdrowotnej (Woolley 2016). W badaniu Mu 2020 odnotowano **5 razy wyższe koszty opieki zdrowotnej** w ciągu 30 dni i **ponad dwukrotnie wyższe** w dłuższej perspektywie (powyżej 1 roku) po hiperkalemii w porównaniu z pacjentami bez hiperkalemii ($p < 0,001$).

Należy również podkreślić, że niewydolność serca i przewlekła choroba nerek same w sobie związane są z nikim rokowaniem i stanowią obciążenie dla pacjenta.

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, co roku w Polsce umiera ok. 142 tys. chorych z powodu niewydolności serca (czyli więcej niż zgonów rocznie z powodu wszystkich nowotworów, tj. około 100 tys. rocznie), a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59% (MZ HF).

Zgodnie z prof. Gellertem „Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie sercowo-naczyniowe ryzyko zgonu oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Ocenia się, że co roku z powodu tej choroby umiera przedwcześnie około 80 000 osób”. (Gellert 2019).

Hiperkalemia, a inhibitory RAAS

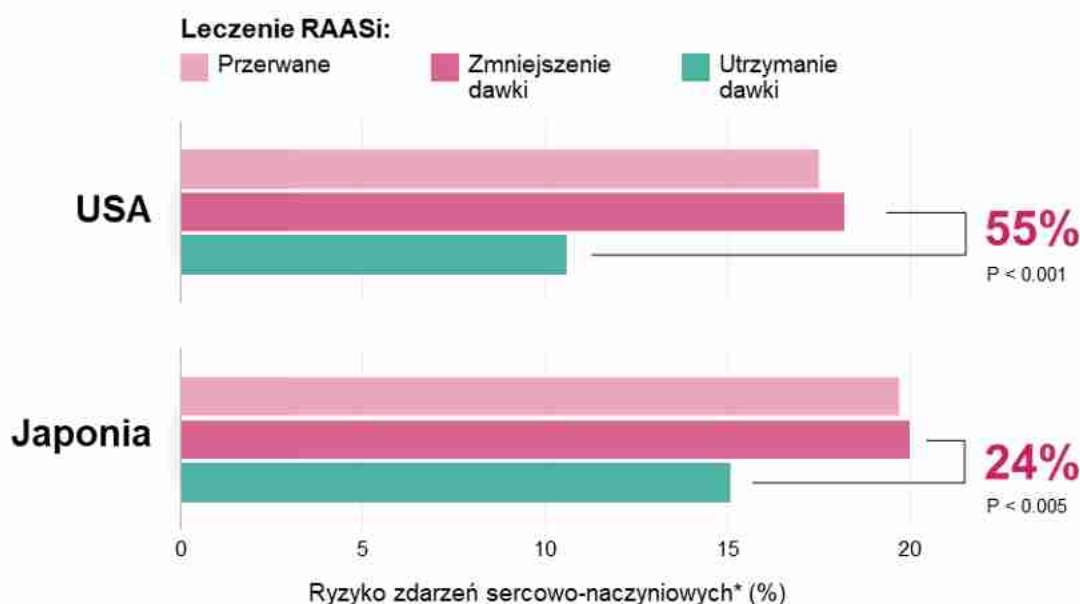
Liczne badania kliniczne wykazały, że **RAASi poprawia wyniki leczenia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub niewydolnością serca (HF)** (Bakris 2023, Brenner 2001, Konstam 2009, Makino 2007, Maschio 1996, McMurray 2014, Packer 1999, Pitt 2021, Pitt

1999, Yusuf 1991, Zannad 2011) - inhibitory RAAS są więc szeroko stosowane m. in. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Clase 2020, KDIGO 2021) oraz HF i chorobami układu krążenia (AHA/ACC/HFSA 2022, McDonald 2021, Atherton 2018).

Terapia inhibitorami RAAS jest jednak ustalonym czynnikiem ryzyka hiperkalemii, a hiperkalemia może prowadzić do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki RAASi u prawie 50% pacjentów (Epstein 2015). Średni czas odstawienia RAASi wynosił ponad 2,4 roku (867 dni) u pacjentów z PChN i 1,9 roku (690 dni) u pacjentów z niewydolnością serca (Linde 2019a).

W badaniu obserwacyjnym dokumentacji medycznej pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca w USA i Japonii (ZORA) wykazano, że zmniejszenie dawki RAASi związane z hiperkalemią wiąże się ze zwiększonym o 24-55% ryzykiem zdarzeń sercowo-nerkowych (USA: 18,2% [95%CI: 15,1; 21,3%] vs 10,6% [95%CI: 9,8; 11,4%]; Japonia: 20,0% [95%CI: 15,3; 24,4%] vs 15,1% [95%CI: 13,8; 16,4%]) (Kanda 2023).

Rys. 5. Ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych u pacjentów z PChN lub HF, którzy przerwali leczenie lub zmniejszyli dawkę RAAS w porównaniu do pacjentów, u którzy utrzymano leczenie (Kanda 2023).



W związku z powyższym istnieje potrzeba skutecznych metod leczenia hiperkalemii, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

Nowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają podjęcie próby skorygowania hiperkalemii, w tym stosowanie leków wiążących K⁺, przed zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii RAASi (KDIGO 2021, Atherton 2018, ESC 2021, UKKA 2023, ESH 2023).

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) pokrywa populację chorych z największym ryzykiem hospitalizacji, zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niekorzystne wyniki u chorych z wysokim stężeniem potasu wskazują na znaczną, niezaspokojoną potrzebę szybko działających, skutecznych terapii

regulujących stężenie K⁺ w horyzoncie długoterminowym, w szczególności u pacjentów z chorobami współistniejącymi.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych (patrz: *Analiza kliniczna*) sodu cyrkonu cyklokrzemian stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym poprzez redukcję stężenia potasu w surowicy w ciągu 48 godzin i utrzymanie normokaliemii nawet przez okres 12 miesięcy oraz umożliwienie kontynuacji terapii ratującymi życie inhibitorami RAAS zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca oraz hiperkaliemią **leczeni preparatem Lokelma mają 2,6 razy większe prawdopodobieństwo utrzymania terapii RAASi** w porównaniu z pacjentami z hiperkaliemią i bez stosowania leków wiążących potas (Rastogi 2024).

Proponowane warunki finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) obejmują rozszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sas.) w ramach istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy obowiązującej cenie i poziomie odpłatności dla pacjenta (Obwieszczenie MZ).

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w analizowanym wskazaniu nie są finansowane żadne terapie ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, **jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) przyjęto standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu hiperkaliemii.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. <i>chronic kidney disease</i>) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków; • przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. <i>heart failure</i>), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-

Kryterium	Charakterystyka
	aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia standardowego (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • dodatkowe dowody naukowe:

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca**, stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji.

Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.

W praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na **dysfunkcję nerek**, takich jak **zaawansowane stadia niewydolności serca** z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek oraz cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoadosteronizm hiporeninemiczny (Pecoits-Filho 2019). Analiza bazy danych UK *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) wykazała, że **rosnące obciążenie chorobami współistniejącymi wiązało się ze wzrostem ryzyka hiperkaliemii** (Tafesse 2019).

Dowody naukowe wskazują, że wysokie stężenie potasu powoduje **2-5-krotnie większe ryzyko hospitalizacji oraz 1,25-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperkaliemią** w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (Palaka 2020). Ryzyko zgonu wzrasta **nawet 7-krotnie** wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy i jest najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi (Collins 2017).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015, Tang 2023). Ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na **skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

W związku z powyższym, pacjenci z niewydolnością serca, którzy stosują inhibitory RAAS i/lub MRA stanowią populację, która może odnieść wysokie korzyści z leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021), **w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji**, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanych preparatów Lokelma i Veltassa) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

Analizy problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii.

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Problem zdrowotny

Analizowane wskazanie dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca, w związku z tym w poniższych podrozdziałach, poza opisem hiperkaliemii, przedstawiono dodatkowo opis problemów zdrowotnych jakimi jest PChN i HF. Należy zaznaczyć, że rokowanie hiperkaliemii w dużym stopniu zależy od chorób współistniejących, w tym przypadku przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca, oraz stosowanych leków.

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Hiperkaliemia

Potas jest składnikiem mineralnym uczestniczącym w wielu reakcjach enzymatycznych i syntezie białek ustrojowych. Pełni istotną rolę w zapewnieniu właściwej gospodarki wodno-elektrolitowej w organizmie. Potas jest także niezbędny do utrzymania równowagi kwasowo-zasadowej. Ponadto uczestniczy w przewodzeniu impulsów nerwowych oraz w kontroli pracy mięśni. Potas wywiera także korzystny wpływ na pracę mięśnia sercowego (Wnęk 2024). Nerki są najważniejszym narządem regulującym stężenie potasu. Pierwiastek ten jest dostarczany do organizmu z pokarmami i płynami (Drabczyk 2024).

Badanie stężenia potasu w surowicy krwi to jedno z najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych u osób zdrowych jako rutynowe badanie kontrolne oraz w przypadku wielu chorób (Wnęk 2024).

Hiperkaliemia, definiowana jako podwyższony poziom potasu w surowicy (przekraczający normę), to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć konsekwencje zagrażające życiu (Franek 2023, Palmer 2021, Humphrey 2022a).

U zdrowych osób prawidłowe stężenie SK^+ wynosi 3,5-5,0 milimoli na liter (mmol/l) (Packham 2016). Najczęściej stosowanymi w literaturze definicjami hiperkaliemii są pomiary $\text{SK}^+ > 5$, $\geq 5,5$ lub ≥ 6 mmol/l (Humphrey 2022, Michel 2015, Martín-Pérez 2015, Martín-Pérez 2016).

Wiele czynników wpływa na homeostazę potasu, dlatego ważne jest, aby określić, czy hiperkaliemia utrzymuje się, czy jest zjawiskiem przejściowym. Do tego konieczne jest powtarzanie kolejnych pomiarów stężenia potasu w surowicy (Gumz 2015).

Ryzyko rozwoju hiperkaliemii jest zwiększone u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i niewydolnością serca oraz u osób otrzymujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*). Istnieje silny związek między inhibitorami RAAS (tj. inhibitorami konwertazy angiotensyny [ACEi, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*], antagonistami receptora angiotensyny [ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*] i antagonistami receptora mineralokortykosteroidowego [MRA, ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*]) i hiperkaliemią (Larivée 2023).

2.1.2 Przewlekła choroba nerek

Zgodnie z definicją KDIGO z 2024 roku przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *Chronic Kidney Disease*) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta.

Wpływ na zdrowie pacjenta w definicji przewlekłej choroby nerek ma zwracać uwagę na różnorodność nieprawidłowości budowy i czynności nerek, z których nie wszystkie mają znaczenie dla zdrowia. Kryterium czasowe jest konieczne do odróżnienia PChN od ostrego uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek oznaczona jest kodami:

- N18 - Przewlekła niewydolność nerek;
- N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 - Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 - Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 - Nieokreślona niewydolność nerek (ICD-10, MAHTA 2019).

2.1.3 Niewydolność serca

Niewydolność serca (HF) nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku (ESC 2021). Niewydolność serca jest zespołem klinicznym **będącym końcowym wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych** (Karasek 2018).

Obecna definicja HF obejmuje tylko te etapy choroby, w których jest ona jawna klinicznie. Bardzo często jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych stwierdza się bezobjawowe nieprawidłowości budowy lub czynności serca [skurczową lub rozkurczową dysfunkcję lewej komory (LV, ang. *left ventricle*)], które są prekursorami jawnej klinicznie HF (Woronowicz-Chróściel 2021).

2.2 Klasyfikacja

2.2.1 Hiperkaliemia

Hiperkaliemię często klasyfikuje się na podstawie stężenia SK^+ jako:

- łagodną (5,0-5,9 mmol/l),
- umiarkowaną (6,0-6,4 mmol/l)
- ciężką ($\geq 6,5$ mmol/l) (Humphrey 2022).

2.2.2 Przewlekła choroba nerek

W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, stosuje się kryteria wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii (Szczeklik 2019).

W poniższej tabeli przedstawiono kategorie eGFR. W przypadku braku dowodów na uszkodzenie nerek, prawidłowe lub zwiększone GFR (G1) oraz niewielkie zmniejszenie GFR (G2) nie spełnia kryteriów PChN (KDIGO 2024).

Tab. 2. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008).

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m ²	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź uszkodzenie nerek widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*	utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	zmniejszenie GFR do niewielkiego umiarkowanego	jawna wyrównana niewydolność nerek
G3b	30-44	zmniejszenie GFR do umiarkowanego ciężkiego	
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	schytkowa niewydolność nerek	mocznica

GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych. Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium G3-G5 PChN. Stadium G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica (Myśliwiec 2023).

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m², a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020).

2.2.3 Niewydolność serca

Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*). Uzasadnieniem dla tego są pierwsze badania randomizowane, w których wykazano znaczną poprawę rokowania u pacjentów z HF i LVEF ≤40%. Niewydolność serca obejmuje jednak cały zakres LVEF. Podstawowa terminologia stosowana w klasyfikacji HF opiera się zatem na wynikach pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Chorzy z HF mogą mieć LVEF:

- **zmniejszoną**, tzn. ≤40%; jest to tzw. niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF);

- w przedziale 41-49%; jest to tzw. niewydolność serca z **łagodnie zmniejszoną** frakcją wyrzutową (**HFmrEF**); w razie stwierdzenia innych cech strukturalnej choroby serca (takich jak np. zwiększony wymiar lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napętlania lewej komory) rozpoznanie to jest bardziej prawdopodobne;
- **prawidłową**, tzn. $\geq 50\%$; jest to tzw. niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (**HFpEF**); do rozpoznania tej postaci HF konieczne są - obok stwierdzenia objawów podmiotowych i ewentualnie objawów przedmiotowych - obiektywne dowody nieprawidłowości budowy i/lub czynności serca odpowiadające dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i podwyższonym ciśnieniom napętlania lewej komory, w tym zwiększone stężenia peptydów natriuretycznych (im większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF) (ESC 2021).

Wyróżnia się zwykle dwie postacie kliniczne HF: przewlekłą niewydolność serca (CHF, ang. *chronic heart failure*) oraz ostrą niewydolność serca (AHF, ang. *acute heart failure*). Pojęcie CHF opisuje pacjentów, u których niewydolność serca rozpoznano już wcześniej lub objawy rozwijały się stopniowo. Jeżeli dojdzie do nasilenia CHF, nagle lub powoli, taki incydent można opisać jako „zdekompensowaną” HF (ESC 2021).

Obecność i stan zaawansowania niewydolności serca klasyfikuje się w oparciu o ocenę struktury i stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego (rozwój i postęp choroby; wg klasyfikacji amerykański towarzystw *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* [AACF/AHA]) oraz ocenę nasilenia objawów i stopnia nietolerancji wysiłku (klasyfikacja czynnościowa *New York Heart Association* [NYHA]) (ESC 2021).

2.3 Etiologia i patogeneza

2.3.1 Hiperkaliemia

Ze względu na złożoną patofizjologię, należy wziąć pod uwagę wiele potencjalnych przyczyn podczas oceny pacjentów z hiperkaliemią (Larivée 2023), które opisano poniżej.

Wyróżnia się następujące przyczyny występowania hiperkaliemii (Szczeklik 2023):

- 1) nadmierna podaż potasu¹ u chorych z upośledzoną z czynnością wydalniczą nerek lub z upośledzonym transportem potasu do komórek;
- 2) upośledzenie wydalania potasu przez nerki:
 - organiczne: ostra lub przewlekła niewydolność nerek (mała liczba nefronów, hiperkaliemia mocznicowa);
 - czynnościowe (hiperkaliemia niemocznicowa):
 - niedobór aldosteronu lub glikokortykosteroidów - wrodzony lub nabyty;

¹ dieta (żywność) bogata w potas: ziemniaki, dynia, awokado, banany, soczewica, fasola i inne rośliny strączkowe, soki owocowe i napoje bezalkoholowe, produkty mięsne oraz zamienniki chlorku sodu i suplementacja potasu (Larivée 2023).

- hipoadosteronizm hiporeninowy - u chorych z nefropatią cukrzycową, toczniową, analgetyczną lub związaną z AIDS;
- oporność cewek nerkowych na aldosteron - hipoadosteronizm rzekomy typu I, II lub III;
- hiperkaliemie polekowe - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), blokery receptora angiotensynowego (ARB) lub aldosteronowego (spironolakton, eplerenon), inhibitory reniny, suplementy potasu, niesteroidowe leki przeciwzapalne (hamujące wydzielanie reniny), blokery kanału sodowego ENaC w cewkach nerkowych (amiloryd, triamteren, trimetoprim, cyklosporyna, takrolimus), heparyna, glikozydy nasercowe;

3) upośledzenie dokomórkowego transportu potasu:

- blokada receptora adrenergicznego β_2 ;
- pobudzenie receptora adrenergicznego α ;
- neuropatia wegetatywna;
- niedobór insuliny;
- niedobór aldosteronu - blokada układu RAA;
- kwasica nieoddechowa;

4) nadmierne uwalnianie potasu z komórek:

- rabdomioliza;
- hipotermia - zbyt szybkie wyprowadzanie z hipotermii;
- zespół rozpadu nowotworu;
- kwasica nieoddechowa;
- sepsa;
- hipertermia złośliwa;
- hipermolalność płynu pozakomórkowego - hiperglikemia insulinooporna, podanie mannitolu;
- hiperkaliemiczne porażenie okresowe

5) hiperkaliemia rzekoma - jest wynikiem pozaustrojowego uwalniania potasu z krwinek (nadpłytkowość $>900\ 000/\mu\text{l}$, leukocytoza $>70\ 000/\mu\text{l}$, hemoliza próbki krwi).

U osób zdrowych nawet duża podaż potasu z pokarmem nie ma większego wpływu na kaliemię, dzięki szybkiemu przesuwaniu jonów potasu K^+ z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do komórek (proces ten wzmacnia insulina i aminy katecholowe pobudzające receptory β -adrenergiczne) oraz dużej sprawności nerek (Szczeklik 2023).

Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (nierzadko dodatkowo bloker receptora angiotensynowego lub preparat potasu) (Szczeklik

2023). **W związku z tym pacjenci z PChN stanowią grupę chorych szczególnie narażonych na hiperkaliemię.**

Należy jednak zaznaczyć, że w praktyce klinicznej rozwój hiperkalemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na dysfunkcję nerek, takich jak cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoadosteronizm hiporeninemiczny (często występujący u chorych z cukrzycą) oraz zaawansowane stadia niewydolności serca z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek (Pecoits-Filho 2019). Analiza bazy danych UK *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) wykazała, że rosnące obciążenie chorobami współistniejącymi wiązało się ze wzrostem ryzyka hiperkalemii (Tafesse 2019).

Klirens nerkowy K⁺ może być również utrudniony przez leki, w tym inhibitory RAAS i diuretyki oszczędzające K⁺, co prowadzi do hiperkalemii wywołanej lekami. Ze względu na korzystny wpływ na wyniki kardionerkowe, inhibitory RAAS są zalecane m. in. w leczeniu pacjentów z PChN (Clase 2020, NICE 2021, KDIGO 2021), z niewydolnością serca i chorobami układu krążenia (AHA/ACC/HFSA 2022, McDonald 2021, Atherton 2018); dlatego **ryzyko hiperkalemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017).

2.3.2 Przewlekła choroba nerek

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. Dwie główne przyczyny przewlekłej choroby nerek to cukrzyca (nefropatia cukrzycowa) i nadciśnienie (nefropatia nadciśnieniowa) (AWA Ketosteril 2019). Do innych stanów, wpływających na nerki należy:

- kłębuszkowe zapalenie nerek;
- cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek) oraz wielotorbielowate zapalenie nerek;
- nefropatia niedokrwienna;
- zniekształcenia, pojawiające się w momencie rozwoju prenatalnego w łonie matki;
- toczeń rumieniowaty i inne choroby wpływające na system odpornościowy organizmu;
- zatory wywołane problemami takimi, jak kamienie nerkowe, guzy lub powiększona prostata u mężczyzn;
- wielokrotne infekcje dróg moczowych (Myśliwiec 2023, AWA Ketosteril 2019).

PChN rzadziej powodowana jest schorzeniami takimi jak: nefropatia zaporowa, układowe choroby tkanki łącznej, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół Alporta, nefropatia HIV (Myśliwiec 2023).

W Polsce najczęstsze przyczyny wystąpienia przewlekłej choroby nerek to (MAHTA 2019):

- pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (26,4%);
- nefropatia cukrzycowa (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);

- nefropatia nadciśnieniowa (8,9%);
- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- przyczyny inne i nieznane (9,13%).

Większość przewlekłych chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek (AWA Ketosteril 2019).

2.3.3 Niewydolność serca

Etiologia niewydolności serca jest bardzo różnorodna. Przyczyny niewydolności serca są istotnie zróżnicowane (także w zależności od rejonu świata) i nie istnieje jeden spójny system ich klasyfikacji. U wielu chorych występuje wiele różnych nieprawidłowości zarówno w obrębie układu sercowo-naczyniowego, jak i poza nim, które mogą skutkować rozwojem niewydolności serca. Identyfikacja tych nieprawidłowości powinna być częścią schematu diagnostycznego, ponieważ wiele z nich potencjalnie można leczyć (Kałużna-Oleksy 2020).

Najczęstszą etiologią niewydolności serca w świecie zachodnim jest choroba niedokrwienna serca (ang. *ischemic heart disease*), gdzie niewydolność serca może wystąpić jako następstwo przebudowy pozawałowej serca. Co ważne, prawidłowy obraz naczyń wieńcowych stwierdzany w badaniu angiograficznym nie wyklucza niedokrwiennej etiologii niewydolności serca, która może być spowodowana nieprawidłowościami w obrębie mikrokrażenia wieńcowego. Inne przyczyny niewydolności serca obejmują: nadciśnienie tętnicze, działanie toksyczne środków (w tym leków czy promieniowania), podłoże immunologiczne i uszkodzenie związane z zapaleniem, zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowości genetyczne i nieprawidłowe stany obciążenia: m.in. nadciśnienie, wady zastawkowe i strukturalne nieprawidłowości mięśnia sercowego, patologie osierdzia i wsierdzia, stany związane z przeciążeniem objętościowym, tachy- i bradyarytmie. Rozpoznanie etiologii niewydolności serca jest warunkiem sine qua non, aby wdrożyć leczenie ukierunkowane przyczynowo (Kałużna-Oleksy 2020).

Niewydolność serca mogą powodować także choroby spoza układu sercowo-naczyniowego, np. przewlekłe choroby płuc (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc), ciężka niedokrwistość, marskość wątroby, nadczynność tarczycy czy cukrzyca (Kałużna-Oleksy 2020).

W patogenezie przewlekłej niewydolności serca (PNS) odgrywają rolę mechanizmy kompensacyjne, służące utrzymaniu pojemności minutowej oraz ciśnienia perfuzyjnego w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego:

1. mechanizmy hemodynamiczne:
 - a) mechanizm Starlinga – niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napełnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwsierdziowej lewej komory,
 - b) przerost mięśnia sercowego – ukierunkowany na normalizację podwyższonego naprężenia w ścianie powiększonej lewej komory;

2. mechanizmy neurohormonalne - przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymanie sodu i wody; we krwi wzrasta:

- stężenie katecholamin - głównie noradrenaliny, w mniejszym stopniu adrenaliny, dopaminy;
- aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny II i aldosteronu;
- stężenie wazopresyny (ADH);
- stężenie peptydów natiuretycznych (ANP, BNP) - mechanizm kompensacyjny (Szczeklik 2019)

W patogenezie objawów i progresji PNS uczestniczą także zaburzenia ogólnoustrojowe przyczyniające się do postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej: zaburzenia odruchowej regulacji układu krążenia i układu oddechowego, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, nieprawidłowości mięśni szkieletowych, upośledzenie czynności nerek, przewlekła aktywacja mechanizmów zapalnych, czynnościowy lub bezwzględny niedobór żelaza i niedokrwistość oraz zaburzenia hormonalne z przewagą procesów katabolicznych (Szczeklik 2019).

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

2.4.1 Hiperkaliemia

Nie ma stałej zależności między występowaniem i nasileniem objawów klinicznych, a nasileniem hiperkaliemii. U osób z powoli wzrastającym stężeniem K^+ we krwi czasami nie obserwuje się objawów pomimo dużej hiperkaliemii ($K^+ > 7,0$ mmol/l) (Szczeklik 2023).

Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, przez co upośledza powstawanie i rozchodzenie się bodźców (Szczeklik 2023). Występują głównie objawy upośledzonej czynności:

- mięśni szkieletowych - osłabienie lub porażenie będące objawem zaburzenia czynności miocytów i neurocytów;
- mięśnia sercowego - zaburzenia rytmu serca (asystolia, migotanie komór), zmniejszenie objętości wyrzutowej serca, zmiany w EKG;
- ośrodkowego układu nerwowego - mrowienie, splątanie (Franek 2023, Szczeklik 2023).

Do wczesnych objawów nadmiaru potasu zalicza się również ogólne osłabienie, duszność oraz szybkie męczenie się spowodowane osłabieniem mięśni oddechowych (Drabczyk 2024).

Zwykle u pacjentów z łagodną hiperkaliemią nie występują żadne objawy (Drabczyk 2024), jednak wyższe poziomy mogą wiązać się z hiperkaliemią z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. W większości przypadków arytmie te występują w przypadku poziomu potasu powyżej 6,5 mmol/l. Jednak u niektórych pacjentów arytmia może rozwinąć się już przy niższym poziomie potasu. Z drugiej strony, u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią (np. pacjenci dializowani) mogą nie występować żadne objawy, pomimo znacznego zwiększenia

poziomu potasu. Przypuszcza się, że jest to spowodowane mechanizmami kompensacyjnymi skutkującymi wewnątrzkomórkowym magazynowaniem potasu. Oprócz poziomu w surowicy, rolę w ustaleniu czy u pacjenta wystąpią objawy odgrywa temp wzrostu (Larivée 2023).

Dodatkowo, w obrazie klinicznym hiperkalemii mogą dominować objawy choroby podstawowej (Szczeklik 2023).

U pacjentów z hiperkalemia, w szczególności u pacjentów tych z PChN, niewydolnością serca i cukrzycą, wzrasta ryzyko zgonu, chorób układu krążenia, progresji PChN oraz hospitalizacji (Palmer 2021) - szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.7.1.1.

Należy jednak zaznaczyć, że dokładny poziom stężenie K^+ zagrażającego życiu pozostaje kontrowersyjny. Ryzyko hiperkalemii i optymalny zakres stężenia K^+ w surowicy może różnić się w zależności od indywidualnych chorób współistniejących pacjenta, takich jak: przewlekła choroba nerek, HF lub cukrzyca. Ważne jest również uwzględnienie tempa wzrostu stężenia K^+ - w przypadku szybkiego wzrostu ryzyko zaburzeń serca jest bardziej prawdopodobne niż w przypadku stałego wzrostu w ciągu kilku miesięcy (Palmer 2021).

Wśród pacjentów z łagodną hiperkalemia ($sK^+ > 5,0$ i $\leq 5,5$ mmol/l), 16,9% przechodzi w umiarkowaną ($sK^+ > 5,5$ mmol/l), a 8,7% w ciężką ($sK^+ > 6$ mmol/l) hiperkalemia w ciągu dwóch lat. Wskaźniki progresji znacznie rosną wraz ze stopniem zaawansowania PChN i są wyższe u pacjentów z wyższym wyjściowym stężeniem sK^+ , niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą (Israni 2021).

2.4.2 Przewlekła choroba nerek

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U większości chorych nie występują żadne poważne objawy przewlekłej choroby nerek, dopóki choroba ta nie rozwinie się do postaci zaawansowanej (NHS CKD).

Choroba nerek we wczesnym etapie rozwoju nie powoduje objawów, ponieważ organizm zazwyczaj jest w stanie poradzić sobie ze znacznym osłabieniem czynności nerek. Choroba nerek jest często diagnozowana na tym etapie tylko wtedy, gdy w rutynowym badaniu innego stanu chorobowego (badanie krwi lub moczu) wykryje się możliwy problem. Jeśli choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie, leki i regularne badania w celu monitorowania mogą pomóc powstrzymać jej rozwój (NHS CKD).

Jeśli choroba nerek nie zostanie wykryta na wczesnym etapie rozwoju lub nasili się pomimo stosowanego leczenia, można zauważyć wiele objawów takich jak większe zmęczenie i mniej energii, problemy z koncentracją, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, problemy ze snem, nocne skurcze mięśni, opuchnięte stopy i kostki, obrzęki wokół oczu, szczególnie rano, suchą, swędzącą skórę, potrzebę częstego oddawania moczu, szczególnie w nocy, krew w moczu (NHS CKD, NKF CKD, Mayo Clinic CKD) W miarę postępu choroby pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów (patrz poniższa tabela).

Tab. 3. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN (Myśliwiec 2023).

Zaburzenia	Objawy
Objawy ogólne	Oslabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia.

Zaburzenia	Objawy
Objawy skórne	Bładość, suchość, barwa ziemistobrunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek), „szron mocznicowy” (wytrącanie się mocznika na skórze).
Zaburzenia w układzie krążenia	Nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżyca, zwapnienia naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia.
Zaburzenia w układzie oddechowym	Oddech kwasyczny (Kussmaula), mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek).
Zaburzenia w układzie pokarmowym	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki.
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek)	Upośledzenie koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia lub drażliwość), drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg (uczucie dyskomfortu w stopach zmuszające do stałego wykonywania ruchów kończynami dolnymi), zanik głębokich odruchów ścięgnistych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste, kurcze pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka, porażenie nerwu strzałkowego, wiotkie porażenie czterokończynowe w najcięższej postaci neuropatii, sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych).
Zaburzenia czynności układu rozrodczego	Zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączkowanie, wtórny brak miesiączki), niepłodność, zaburzenia czynności seksualnych (zmniejszenie popędu płciowego, impotencja).
Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN	Nieprawidłowości metabolizmu wapnia (hipo- lub hiperkalcemia), fosforu (hiperfosfatemia), niedobór aktywnej witaminy D i zaburzenia wydzielania PTH (wtórna lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc) prowadzą do zaburzeń metabolizmu kości (osteodystrofia nerkowa) oraz zwapnień naczyń lub innych tkanek miękkich. Osteodystrofia nerkowa to postępujące zaburzenia struktury kości w następstwie zbyt szybkiego (przyczyna - nadczynność przytarczyc) lub zbyt wolnego (tzw. adynamiczna choroba kości) metabolizmu kości, bądź w wyniku odkładania się w kościach B2-mikroglobuliny lub glinu; objawiają się bólem kości i stawów oraz samoistnymi złamaniami kości. Wapnienie guzowate jest szczególną postacią zwapnienia tkanek miękkich polegającą na odkładaniu się fosforanu wapnia w postaci makroskopowych guzowatych konglomeratów, najczęściej okołostawowo, czemu może towarzyszyć odczyn zapalny.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej wykrywane badaniami laboratoryjnymi.

Przebieg naturalny PChN zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, masy ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań (AWA Ketosteril 2019). GFR zmniejsza się na ogół o 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej (do 12 ml/min/1,73 m²/rok). Rzadko postęp choroby jest gwałtowny i szybko prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek. Zwykle jest stały u indywidualnego chorego i można go przewidzieć z dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR, gdyż jego nagłe

przyspieszenie nasuwa podejrzenie odwracalnej przyczyny zaostrzenia choroby (Szczeklik 2019).

Czynniki związane z szybszym postępem PChN obejmują:

- niepoddające się modyfikacji: rodzaj choroby podstawowej, niskie wyjściowe GFR, płeć męska, starszy wiek;
- poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN: wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, palenie tytoniu, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa (Szczeklik 2019).

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN to: nakładające się ostre uszkodzenie nerek (AKI), odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneury, przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. wskutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej (Szczeklik 2019, Myśliwiec 2023).

Postęp PChN można podzielić na 5 stadiów zaawansowania (w zależności od stadium GFR). Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek w zależności od stadium GFR wygląda następująco:

- **G1** (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek, itd.); bardzo często występuje albuminuria 30-300 mg/d (dotychczas nazywana mikroalbuminurią); ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.
- **G2** (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²; wczesna PChN): stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe. Zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie. Może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc. U niektórych chorych z nefropatią cukrzycową i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
- **G3** (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²; umiarkowana PChN): izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie, u >50% chorych nadciśnienie tętnicze. Zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
- **G4** (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²; ciężka PChN): wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Nadciśnienie tętnicze występuje u >80% chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. U większości chorych znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.

- **G5 (GFR <15 ml/min/1,73 m²; schyłkowa PChN [mocznica]):** objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne leczenie nerkozastępcze (Szczeklik 2019).

Rys. 6. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium (Tomlinson 2015).



Powikłania

Postępująca PChN jest związana z większą częstością i intensywnością wystąpienia kilku powikłań, które wzajemnie na siebie oddziałują. Powikłania te przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności oraz niskiej jakości życia. Niektóre z nich można łatwo zdefiniować i określić ilościowo (choroby układu krążenia, nadciśnienie, niedokrwistość, zaburzenia mineralne kości, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitów i kwasowo-zasadowe) i mogą wymagać specjalnego podejścia do leczenia, np. przepisania leku stymulującego erytropoezę czy leków korygujących anemię. Inne, gorzej zdefiniowane powikłania o mniej wyraźnej patogenezie, takie jak anoreksja, zmęczenie, kacheksja, świąd, nudności i dysfunkcja seksualna, mogą objawiać się jako złożone objawy często związane z zaawansowaną PChN (Bello 2017, Hoppe 2018).

Grupa robocza *International Society of Nephrology* zidentyfikowała następujące powikłania PChN jako istotne dla globalnego obciążenia stanu zdrowia:

1. **Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular disease*):** CVD jest wiodącą przyczyną śmiertelności pacjentów z PChN, a częstość występowania i obciążenie tym powikłaniem wzrasta wraz z pogorszeniem czynności nerek.
 - U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², ryzyko chorób serowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343% (Go 2004).
2. **Anemia:** powikłania anemii u pacjentów z PChN zostały dobrze scharakteryzowane i leczone w wielu częściach świata za pomocą żelaza i leków stymulujących erytropoezę (ESA). Nie ustalono jednak optymalnych dawek ESA i żelaza podawanego pozajelitowo. Chociaż ESA może przynieść ulgę objawową, wpływ tych leków na przeżycie pozostaje niejasny i może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworu. Pełne spektrum działań niepożądanych ESA jest nieznane, a rola wysokiej hepcydyny w PChN pozostaje niewystarczająco zbadana.

- **Niedokrwistość wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością i zużyciem zasobów opieki (KDIGO 2024).**
3. **Nadciśnienie tętnicze:** nadciśnienie pozostaje jednym z najbardziej szkodliwych powikłań PChN i uważa się, że przyczynia się do przyspieszenia postępującego pogarszania się funkcji nerek, chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i związanej z tym śmiertelności.
 4. **Zaburzenia mineralne kości związane z PChN:** zespół zaburzeń mineralnych i kostnych PChN został zdefiniowany w wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcome* i obejmuje tradycyjne mineralne nieprawidłowości biochemiczne, spektrum osteodystrofii nerek i zwapnienia tkanek miękkich. Przerost lewej komory serca może być przyczynowo związany z tymi nieprawidłowościami. Ta złożona grupa zaburzeń jest słabo poznana i pomimo znacznej liczby danych przedklinicznych, bardzo niewiele zmian zostało przełożonych na zastosowania kliniczne. Wysokie poziomy fosforanów we krwi, niedobór witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc mogą być obserwowane i leczone, chociaż prawdziwe korzyści z interwencji mających na celu poprawę tych nieprawidłowości nie zostały udowodnione.
 5. **Retencja soli i wody:** W stadium 4 do 5 PChN i prawdopodobnie w stadium 3 PChN występuje utrata odporności zarówno przed nadmiarem sodu, jak i jego wyczerpaniem. W praktyce klinicznej zdecydowanie najpowszechniejszy jest nadmiar sodu z zatrzymaniem płynów, chociaż nie określono dokładnej częstości występowania. Podczas gdy objętość płynu zewnątrzkomórkowego może ulec zwiększeniu, równowaga sodowa wydaje się być stosunkowo dobrze utrzymana aż do schyłkowej niewydolności nerek. Nadmiar sodu i płynów przyczyniają się nie tylko do obrzęku, który może negatywnie wpływać na jakość życia, ale także nadciśnienia, a tym samym CVD (przerost lewej komory, który może skutkować dysfunkcją rozkurczową). Podstawą terapii jest przestrzeganie koncepcji prostej równowagi płynów (spożycie vs. wydatek), ograniczenie spożycia soli w diecie oraz stosowanie środków natriuretycznych (które mogą być mniej skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach PChN).
 6. **Kwasica metaboliczna i zaburzenia elektrolitowe:** kwasica metaboliczna występuje często w PChN, gdy spożycie i wytwarzanie kwasu solnego przekracza wydzielanie kwasu nerkowego. We wczesnych stadiach może objawiać się „nadkwaśnieniem po podaniu normalnych wodorowęglanów”, stanem dodatniej równowagi kwasowej bez niskiego stężenia wodorowęglanów w osoczu, spowodowanym buforowaniem i adaptacją nerek. Leczenie alkaliami jest skuteczne, ale ograniczone przez obowiązkowe ładunki sodu i/lub potasu. Przewlekła kwasica metaboliczna przyczynia się do katabolizmu mięśni szkieletowych, niewrażliwości na hormony endokrynologiczne i chorób kości i może przyspieszyć progresję PChN.
 - **Podwyższone stężenie potasu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych (Hoppe 2018).**
 7. **Objawy mocznicy:** zespół mocznicy obejmuje szereg objawów: anoreksję, zmęczenie, kacheksję, świąd, nudności, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne. Świąd występuje często i może niekorzystnie wpływać na jakość życia. Przyczyny są słabo poznane, ale prawdopodobnie obejmują nagromadzenie określonych toksyn mocznicowych w skórze. Odróżnienie świądu

mocznicowego od swędzenia wywołanego innymi schorzeniami jest ważne, ponieważ postępowanie może być inne (Bello 2017).

Wyniki dużego obserwacyjnego badania DISCOVER CKD wskazują na zwiększoną częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych ze strony różnych narządów wraz ze spadkiem eGFR i wzrostem UACR, takich jak $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych (James 2022).

Główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia (Myśliwiec 2023, AWA Ketosteril 2019).

Rokowanie

Rokowanie w PChN zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu spowolnienie postępu PChN (AWA Ketosteril 2019).

Zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2024 roku w ocenie rokowania (przewidywaniu następstw PChN) należy uwzględnić przyczynę PChN, kategorię GFR, kategorię albuminurii oraz inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące. W populacji chorych na PChN wyodrębnia się kategorie ryzyka na podstawie kategorii GFR i kategorii albuminurii o podobnym ryzyku względnym następstw PChN. Ryzyka związane z kategoriami GFR i albuminurii są w dużej mierze od siebie niezależne. Dlatego sama kategoria GFR, jak również sama kategoria albuminurii, nie pozwalają w pełni określić rokowania u chorego na PChN (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

U chorych na PChN należy oceniać GFR i albuminurię przynajmniej raz w roku, a częściej u chorych obciążonych większym ryzykiem progresji i/lub jeśli wynik oceny będzie miał wpływ na decyzje terapeutyczne (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

Tab. 4. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90	1, jeśli PChN	1	2
G2	60-89	1, jeśli PChN	1	2
G3a	45-59	1	2	3
G3b	30-44	2	3	3
G4	15-29	3	3	4+
G5	< 15	4+	4+	4+

Kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże. Liczby w kratkach wskazują zalecaną przez ekspertów częstość oceny kontrolnej w ciągu roku, niemniej w każdym indywidualnym przypadku należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stan chorego, a także prawdopodobieństwo, że ewentualne stwierdzenie zmiany stanu chorego wpłynie na postępowanie lecznicze.

Zgodnie z wytycznymi wg KDIGO 2024 zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii (analizowane osobno) istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny

oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych - wskaźniki $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² oraz $ACR \geq 30$ mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością.

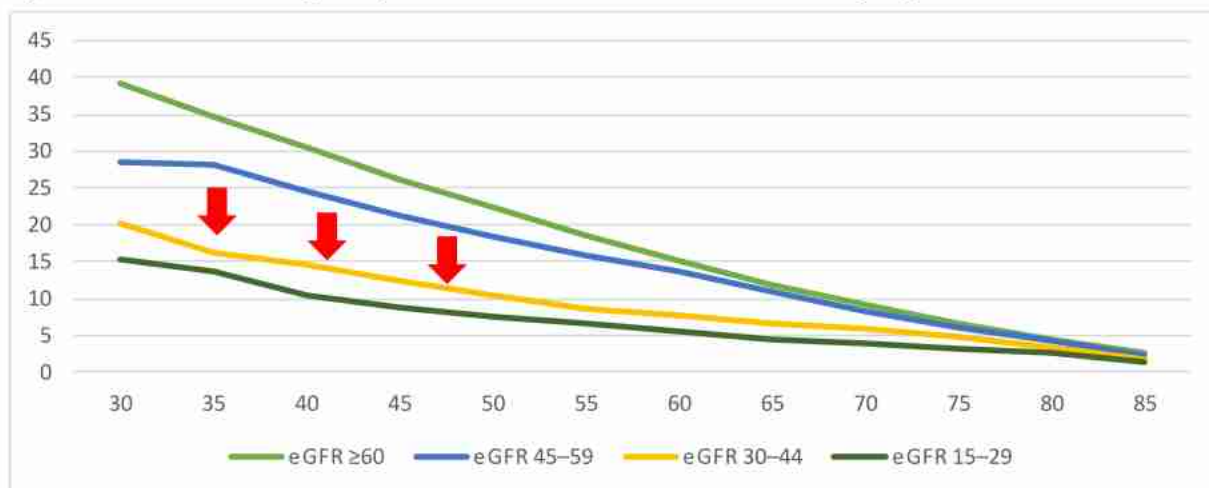
Czynniki ryzyka szybkiej progresji są podobne do czynników związanych z ogólnymi niekorzystnymi czynnikami nerkowymi, takimi jak albuminuria i wysokie ciśnienie krwi. W dwóch badaniach przeprowadzonych odpowiednio w USA i Niemczech, **pacjenci, u których wystąpiła szczególnie szybka progresja, na ogół mieli zwiększoną albuminurię i skurczowe ciśnienie krwi niż pacjenci wolni/bez progresji**, przy czym badanie w USA donosiło również o dodatkowych czynnikach ryzyka szybkiej progresji, w tym niewydolności serca i niedokrwistości (Reichel 2020, Go 2018).

Dane z dużego rejestru populacyjnego z Kanady (N = 1 542 957 chorych) wskazują, że oczekiwana średnia długość życia u mężczyzn i kobiet w wieku 40 lat wynosi:

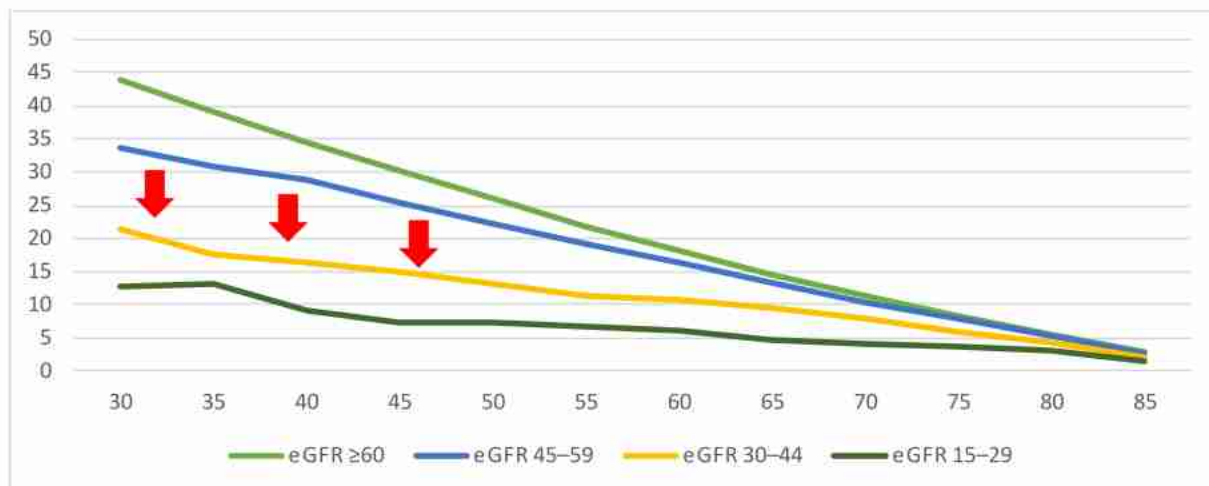
- 30,5 i 34,6 lat przy $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²,
- 24,5 i 28,7 lat przy $eGFR$ 45-59 ml/min/1,73 m²,
- 14,5 i 16,5 roku przy $eGFR$ 30-44 ml/min/1,73 m²,
- 10,4 i 9,1 roku przy $eGFR$ 15-29 ml/min/1,73 m² (Turin 2012),

przy oczekiwanej średniej długości życia w populacji ogólnej na poziomie odpowiednio 40,6 i 44,3 roku (Stevens 2012). **Niezależnie od grupy wiekowej i płci zmniejszenie oczekiwanej średniej długości życia było wyraźnie większe w grupie chorych z $eGFR$ poniżej 60 ml/min/1,73 m².**

Rys. 7. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i $eGFR$ - mężczyźni.



Rys. 8. Oczekiwana długość życia w zależności wieku i eGFR - kobiety.



Zgodnie z prof. Gellertem „Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie sercowo-naczyniowe ryzyko zgonu oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Ocenia się, że co roku z powodu tej choroby umiera przedwcześnie około 80 000 osób, a spowolnienie jej postępu o 30% wydłużyłoby w ciągu kilku lat średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata”.

2.4.3 Niewydolność serca

Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. W zależności od rodzaju objawów dominujących w obrazie klinicznym, określa się niewydolność serca jako lewokomorową lub prawokomorową (Szczeklik 2019).

Objawy są często niespecyficzne i nie pozwalają na różnicowanie HF i innych nieprawidłowości (ESC 2021). Kluczem do wczesnego rozpoznania HF są objawy przedmiotowe i podmiotowe, ponieważ ich występowanie skłania do szukania porady lekarskiej (Kowalczyk 2016). Objawy niewydolności serca z podziałem na objawy podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca (ESC 2021, Szczeklik 2019).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Typowe	Bardziej swoiste
- duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku), <i>orthopnoe</i> (występuje 1-2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej), - napadowa duszność nocna (pojawia się o wiele później po położeniu się niż <i>orthopnoe</i>, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min), - zmniejszona tolerancja wysiłku, - męczliwość, zmęczenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku,	- zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, - objaw wątrobowo-szyjny, - trzeci ton serca (rytm cwałowy), - przemieszczenie uderzenia koniuszkowego

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
• obrzęki okołokostkowe	
Mniej typowe	Mniej swoiste
• kaszel nocny, • świszczący oddech, • uczucie pełności, • utrata apetytu, • splątanie (u osób starszych), • depresja, • kołatanie serca, • zawroty głowy, • omdlenia, • <i>bendopnea</i> (duszność podczas schylania się, np. wiązanie butów)	• wzrost masy ciała (>2 kg/tydzień), • utrata masy ciała (w zaawansowanej HF), • wyniszczenie, • szmer sercowy, • obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny), • trzeszczenia nad płucami, • zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamie opłucnej), • tachykardia, • niemierny puls, • oddech Cheyne'a-Stokesa, • powiększenie wątroby, • wodobrzusze, • zimne dystalne części kończyn, • skąpomocz, • niskie ciśnienie tętnicze

W niewydolności serca bardzo duże znaczenie mają choroby współistniejące. Choroby współistniejące wpływają na proces diagnostyczny HF, nasilają objawy HF i pogarszają jakość życia, przyczyniają się do zwiększenia liczby hospitalizacji i większej śmiertelności (stanowiąc przyczynę ponownych przyjęć do szpitala). Mogą również wpływać na leczenie HF – niektóre leki stosowane w HF są przeciwwskazane u pacjentów z danymi chorobami współistniejącymi. Ponadto, leki stosowane w leczeniu chorób współistniejących mogą prowadzić do pogorszenia niewydolności serca (Ponikowski 2016).

Przebieg naturalny

Objawy PNS mogą się pojawiać na podłożu wielu chorób, zwykle rozwijających się przez wiele lat, co obrazuje klasyfikacja ACC/AHA (patrz rozdz. 2.2.3) (Szczeklik 2019).

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA (patrz rozdz. 2.2.3) (Szczeklik 2019).

Pogłębieniu PNS sprzyja głównie nieleczona lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze (Szczeklik 2019).

W przebiegu PNS mogą występować zaostrzenia z przyczyn takich jak:

- ostry zespół wieńcowy (OZW),
- zła kontrola ciśnienia tętniczego,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie,
- zatorowość płucna,
- zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego,

- stany krążenia hiperkinetycznego,
- zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc),
- pogorszenie wydolności nerek,
- nieprzestrzeganie ograniczeń podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków,
- jatrogenne: nadmierna podaż sodu i płynów; stosowanie leków o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym, kardiotoksycznych, powodujących zatrzymanie sodu i wody, zaburzenia czynności tarczycy;
- nadużywanie alkoholu,
- używanie kokainy (Szczeklik 2019).

Powikłania

Do powikłań przewlekłej niewydolności serca zalicza się:

- nagłą śmierć sercową - przyczyna 64% zgonów u chorych w klasie II NYHA, ~59% u chorych w klasie III NYHA i ~33% u chorych w klasie IV NYHA;
- migotanie przedsionków - występuje u 10-30% chorych z PNS w II lub III klasie NYHA, u 40-50% chorych z PNS w IV klasie NYHA oraz u ~4% z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. Jeśli powoduje zaostrzenie wydolności serca, hipotensję lub nasilenie dolegliwości dławicowych, zalecana jest natychmiastowa kardiowersja elektryczna. Przy podejmowaniu decyzji o kardiowersji planowej bierze się pod uwagę czas trwania arytmii, wielkość lewego przedsionka i ewentualnie obecność w nim skrzepliny;
- zatorowość obwodowa, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego (Szczeklik 2019).

Rokowania

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca.

Tab. 6. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca (Szczeklik 2019, Nessler 2022).

Demograficzne	Kliniczne	Elektrofizjologiczne	Czynnościowe	Laboratoryjne	Wyniki badań obrazowych
zaawansowany wiek*	niedociśnienie*	tachykardia, nieprawidłowe załamki Q	zmniejszona praca, mały maksymalny VO ₂ *	istotne zwiększenie stężenie BNP lub NT-proBNP*	mała LVEF*
etiologia niedokrwienne*	czynnościowa klasa III-IV wg NYHA	szerokie zespoły QRS*		hiponatremia*	
resuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia*	wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF*	przerost lewej komory, złożone arytmie komorowe*		zwiększone stężenie tropomin*	
słaba współpraca chorego z lekarzem	rzężenia na polami płucnymi	mała zmienność rytmu serca w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera	krótki dystans testu 6-minutowego marszu	niedokrwistość	zwężenie zastawki aortalnej
depresja	mały BMI	migotanie przedsionków	oddech Cheyne'a i Stokesa	cukrzyca	zwiększona objętość lewej komory
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	naprzemiennosc fali T		zwiększone stężenie bilirubiny	restrykcyjny profil napelniania lewej komory
	zaburzenia oddychania związane ze snem			zwiększone stężenie kwasu moczowego	upośledzona czynność prawej komory

*silny czynnik rokowniczy

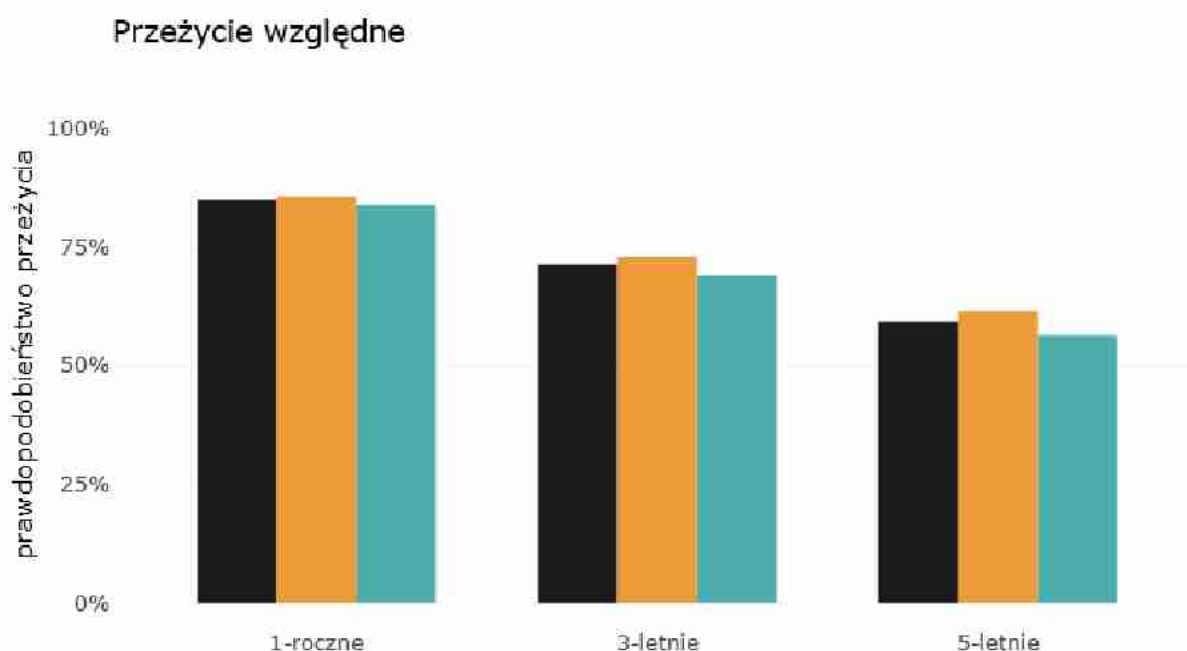
BMI (ang. *body mass index*) - wskaźnik masy ciała; VO₂ - pochłanianie tlenu

W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA. Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W badaniu ESC-HF 12-miesięczne ryzyko zgonu chorych leczonych ambulatoryjnie i chorych hospitalizowanych wynosiło odpowiednio 7% i 17%. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat (Szczeklik 2019).

Zgodnie z wynikami badania Framingham zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowił 70% i 77% przyczyn zgonów odpowiednio u kobiet i mężczyzn z HFrEF oraz 49% i 39% odpowiednio u kobiet i mężczyzn z HFpEF (Groenewegen 2020).

Zgodnie z najnowszymi danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, w Polsce co roku umiera 142 tys. chorych z powodu HF, a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (niezależnie od klasy NYHA) wynosi 59% (MZ HF).

Rys. 9. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca (MZ HF).



2.5 Rozpoznawanie

2.5.1 Hiperkaliemia

Hiperkaliemię rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia potasu we krwi i stwierdzenia, że jest ono powyżej zakresu normy (Drabczyk 2024).

Objawy hiperkaliemii mogą być niespecyficzne, co utrudnia ich wykrycie, co oznacza, że hiperkaliemia jest często identyfikowana przypadkowo podczas badań diagnostycznych wykonywanych u pacjentów z niespecyficznymi dolegliwościami (Campese 2016).

Dalsze badania, które zwykle wykonuje się w razie stwierdzenia hiperkaliemii, to EKG i stężenie kreatyniny w surowicy krwi (w celu oceny wydolności nerek). W EKG mogą być widoczne nieprawidłowości spowodowane zbyt dużym stężeniem potasu. Niektóre z tych nieprawidłowości wskazują na zagrożenie nagłym zatrzymaniem pracy serca (np. bardzo wolny rytm, blok serca) (Drabczyk 2024).

Po stwierdzeniu hiperkaliemii lekarz ustala, jaka jest jej przyczyna. W tym celu analizuje leki przyjmowane przez pacjenta oraz obecne ostre i przewlekłe choroby, a zwłaszcza ewentualne uszkodzenie nerek. Ocenia również, czy hiperkaliemia stanowi dla chorego zagrożenie i czy wymaga pilnego leczenia w szpitalu.

W pierwszej kolejności należy wykluczyć hiperkaliemię rzekomą, a następnie uwzględnić poszczególne postaci etiologiczne (patrz rozdz. 2.3.1). Bardzo ważne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu odnośnie przyjmowanych leków (również dostępnych bez recepty) i preparatów ziołowych (Szczeklik 2023) oraz ocena czynności nerek i równowagi kwasowo-zasadowej (Franek 2023).

2.5.2 Przewlekła choroba nerek

Pełne rozpoznanie PChN zawiera przyczynę PChN, jeżeli jest znana (C, ang. *cause*) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G (eGFR) i A (albuminuria) - CGA (KDIGO 2024, Szczeklik 2019).

Albuminuria oznacza nieprawidłową utratę albuminy z moczem. Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024 w ocenie albuminurii/białkomoczu należy posługiwać się następującymi oznaczeniami (kolejność zgodna z preferencją, we wszystkich przypadkach preferowana pierwsza ranna próbka moczu):

- 1) wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR)²;
- 2) test paskowy na obecność albumin i ACR z automatycznym odczytem wyniku
- 3) wskaźnik białko/kreatynina w moczu (PCR);
- 4) test paskowy na obecność białka w moczu z automatycznym odczytem wyniku;
- 5) test paskowy na obecność białka w moczu ze wzrokowym odczytem wyniku (KDIGO 2024).

Według wytycznych KDIGO 2024 termin „albuminuria” oznacza wskaźnik albumina/kreatynina ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol] lub AER ≥ 300 mg/d, co w przybliżeniu tożsame ze wskaźnikiem białko/kreatynina PCR ≥ 500 mg/g [≥ 50 mg/mmol] lub PER ≥ 500 mg/d w połączeniu z krwimoczem. Tym samym termin „albuminuria” obejmuje kategorie A2 i A3 (KDIGO 2024).

Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (KDIGO 2024, Szczeklik 2019) - jest to zdecydowanie lepszy wskaźnik czynności nerek niż stężenie kreatyniny w surowicy, które zależy również od wieku i masy mięśniowej (Myśliwiec 2023). Brak rutynowo wykonywanego badania eGFR w czasie badań kontrolnych jest silnym czynnikiem ograniczającym rozpoznawanie PChN.

² ewentualnie wskaźnik AER na podstawie dobowej utraty albuminy z moczem - rzadziej, ze względu na konieczność dobowej zbiórki moczu.

Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje także ustalenie przyczyny wystąpienia tej choroby - patrz rozdz. 2.3.2.

Przewlekłą chorobę nerek należy wykrywać aktywnie, wykonując badania przesiewowe, gdyż przez wiele lat może przebiegać bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, ocena albuminurii oraz oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest niezbędne u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN, zwłaszcza u chorych na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze. U osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek (np. torbiele nerek) należy wykonywać przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG (Myśliwiec 2023).

Badania pomocnicze w rozpoznawaniu PChN:

1. **Badanie ogólne moczu:** albuminuria, białkomocz, krwinkomocz/krwimocz, waleczki, leukocyturia, mała gęstość względna moczu.
2. **Badania krwi:** niedokrwistość (typowo normocytowa normobarwliwa); zwiększone stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, fosforanów i PTH, triglicerydów, cholesterolu; hipokalcemia; kwasica nieoddechowa.
3. **Badania obrazowe:** USG - nerki zwykle zmniejszone (często <10 cm w osi długiej); wyjątki (duże nerki pomimo przewlekłej niewydolności nerek) to nefropatia amyloidowa, nefropatia cukrzycowa, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek i nefropatia HIV. Badania obrazowe ze środkiem cieniującym (np. TK) należy wykonywać tylko w razie bezwzględnej konieczności, z uwagi na duże ryzyko nefropatii kontrastowej (Myśliwiec 2023).

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PChN obejmują obniżony eGFR lub co najmniej 1 wskaźnik uszkodzenia nerek (w tym albuminuria, patrz poniższa tabela). U biorców przeszczepu nerki z definicji rozpoznaje się PChN, niezależnie od wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) lub obecności innych wskaźników uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

Tab. 7. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące (Drabczyk 2013).

Zmniejszenie GFR	Wskaźniki uszkodzenia nerek
GFR <60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G3a-G5, patrz rozdz. 2.2.2)	- albuminuria (wydalanie albuminy z moczem ≥ 30 mg/d; wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) - nieprawidłowy osad moczu - nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych - nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym - nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych - stan po przeszczepieniu nerki

Definicje pozostałych kryteriów rozpoznania PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek (Drabczyk 2013).

albuminuria (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery kłębuszkowej)	- utrata albuminy z moczem ≥ 30 mg/d, co w przybliżeniu jest równoważne ACR ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol); kategorie albuminurii patrz rozdz. 2.2.2 - wartości progowej odpowiada w przybliżeniu wynik testu paskowego „+” lub „ślad”, w zależności od zagęszczenia moczu
nieprawidłowości osadu moczu	- izolowany krwinkomocz (krwimocz mikroskopowy) z obecnością dysmorficznych erytrocytów (anizocytoza) w zaburzeniach przebiegających z uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszka - wałeczki erytrocytowe w kłębuszkowych zapaleniach nerek z rozplemem mezangium - wałeczki leukocytowe w śródmiąższowym lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek - wałeczki tłuszczowe lub ciała tłuszczowe w chorobach z białkomoczem - wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych w różnych chorobach miąższu nerek (nieswoiste)
zaburzenia czynności cewek nerkowych	- nerkowe kwasice cewkowe - moczówka prosta nerkowa - nerkowa utrata potasu lub magnezu - zespół Fanconiego - białkomocz niealbuminowy - cystynuria
nieprawidłowości histologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie (przykładowe przyczyny)	- glomerulopatie (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, zakażenia układowe, leki, nowotwory) - choroby naczyniowe (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa) - choroby cewkowo-śródmiąższowe (zakażenia układu moczowego, kamica, niedrożność dróg moczowych, toksyczność leków) - choroby z obecnością torbieli i wrodzone
nieprawidłowości budowy jako wskaźniki uszkodzenia nerek wykrywane badaniami obrazowymi (USG, TK, MRI z kontrastem lub bez, scyntygrafia, angiografia)	- wielotorbielowatość nerek - dysplazja nerek - wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu - bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego - guzy nerek lub powiększenie nerek w następstwie chorób naciekowych - zwężenie tętnicy nerkowej - nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób miąższowych)
stan po przeszczepieniu nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli GFR > 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G1-G2) i ACR < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina

Białkomocz to ogólny termin wskazujący na obecność w moczu zwiększonej ilości białka. Białkomocz może być następstwem nieprawidłowej utraty białek osocza w wyniku:

- 1) zwiększonej przepuszczalności kłębuszków dla białek o dużej masie cząsteczkowej (albuminuria lub białkomocz kłębuszkowy)

- 2) niecałkowitego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych białek o małej masie cząsteczkowej ulegających przesączaniu w warunkach prawidłowych (białkomocz cewkowy)
- 3) zwiększonego stężenia w osoczu białek o małej masie cząsteczkowej (białkomocz z nadmiernej produkcji, tak jak w przypadku łańcuchów lekkich immunoglobulin). Białkomocz może również być następstwem nieprawidłowej utraty białek pochodzenia nerkowego (składniki komórek cewek nerkowych w wyniku uszkodzenia cewek) lub z dolnych dróg moczowych (Drabczyk 2013).

Albuminuria, białkomocz cewkowy oraz składniki komórek cewek nerkowych są patognomoniczne dla uszkodzenia nerek (Drabczyk 2013).

2.5.3 Niewydolność serca

Niewydolność serca rozpoznaje się, gdy występują typowe objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe pozostające w związku przyczynowym z zaburzeniami czynności i/lub struktury serca (np. LVEF <50%, powiększenie jam serca, cechy umiarkowanej lub ciężkiej wady zastawkowej bądź umiarkowanego lub ciężkiego przerostu lewej komory, a także wybrane wskaźniki dysfunkcji rozkurczowej lewej komory oraz występuje ≥ 1 z następujących dodatkowych kryteriów:

- 1) zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych (kryteria odcięcia opisano poniżej);
- 2) obiektywne cechy zastoju w krążeniu płucnym (RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne wskazujące na podwyższone ciśnienie napętniania lewej komory) i/lub dużym (w szczególności poszerzenie żył szyjnych), ew. stwierdzone w pomiarach inwazyjnych (w praktyce rzadko wykonywanych), w warunkach spoczynkowych lub po obciążeniu (np. wysiłkiem fizycznym). Dodatkowo zaznaczono, że w warunkach hipowolemii cechy zastoju mogą nie występować, a dominują wówczas objawy zmniejszonej pojemności minutowej. Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnym stadium choroby, zwłaszcza w HFpEF albo HFmrEF i u chorych leczonych diuretykami. Istotną przesłanką diagnostyczną jest poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla NS (Surdacki 2025).

W algorytmie postępowania przy podejrzeniu HF miejsce echokardiografii zależy od dostępności oznaczenia peptydów natriuretycznych:

- 1) możliwy szybki pomiar ich stężenia - echokardiografię wykonaj jedynie u chorych ze zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych,
- 2) nie jest dostępne - badanie echokardiograficzne na wcześniejszym etapie (Surdacki 2025).

Rozpoznanie HFpEF wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF $\leq 40\%$). Frakcję wyrzutową ocenia się najczęściej za pomocą echokardiografii (ESC 2021).

Rozpoznanie HFmrEF wymaga obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz łagodnie obniżonej EF (41%-49%). Stwierdzenie zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥ 35 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 125 pg/ml) oraz innych cech strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost lewej komory lub echokardiograficzne parametry napętniania LV) powoduje, że rozpoznanie jest bardziej

prawdopodobne, ale nie jest wymagane do postawienia diagnozy, jeżeli zmierzona wartość LVEF nie budzi wątpliwości (ESC 2021).

Rozpoznanie HFpEF pozostaje trudne. Różne kryteria diagnostyczne zaproponowane przez towarzystwa naukowe i w próbach klinicznych różnią się bardzo pod względem czułości i swoistości rozpoznawania HFpEF. Ostatnio w celu ułatwienia rozpoznawania tego stanu zaproponowano dwa algorytmy oparte na skalach (H2FPEF i HFA-PEFF) (Pieske 2020). Lekarze mogą nie mieć dostępu do wszystkich specjalistycznych testów zalecanych w ramach poszczególnych algorytmów diagnostycznych. Ogranicza to możliwości szerokiego wykorzystywania tych skal w praktyce klinicznej i wskazuje na wciąż występującą niepewność rozpoznawania HFpEF (ESC 2021). Utrudniona diagnostyka powoduje że najczęściej pacjenci z HFpEF diagnozowani są dopiero w szpitalu (Nguyen 2020).

W rozpoznaniu HF pomocne mogą być również dane z wywiadu wskazujące na występowanie w przeszłości chorób układu sercowo-naczyniowego jako potencjalnych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego (Nessler 2022).

Przy rozpoznawaniu niewydolności stosuje się następujące badania pomocnicze:

1. Badania laboratoryjne:

- stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu - w praktyce ma znaczenie głównie dla wykluczenia HF, przy stężeniu poniżej wartości odcięcia: BNP <35 pg/ml, NT-proBNP <125 pg/ml - PNS mało prawdopodobne (u chorego bez ostrego początku objawów); przy szybkim narastaniu objawów wartości odcięcia wynoszą: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml, środkowy fragment proANP (MR-proANP) <120 pmol/l;
- niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca PNS) albo zwiększony hematokryt (np. w POChP, wadach serca z prawo-lewym przeciekiem);
- hipo- lub hiperkaliemia oraz zwiększone stężenie kreatyniny mogą być skutkami ubocznymi stosowanym leków;
- zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu - u chorych z zastojem żylnym w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby;
- wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
- w razie wskazań dodatkowo pomiary stężenia dimeru D (zatorowość płucna), troponin sercowych i TSH w krwi;

2. EKG - zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej (choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu lub przewodzenia, przerostu lub przeciążenia serca;

3. RTG klatki piersiowej - zwykle stwierdza się powiększenie serca, cechy zastojów płucnych, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;

4. Echokardiografia - podstawowe badanie w diagnostyce PNS; umożliwia ocenę:

- czynności skurczowej lewej komory - analiza odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej metodą Simpsons;
- czynności rozkurczowej lewej komory;

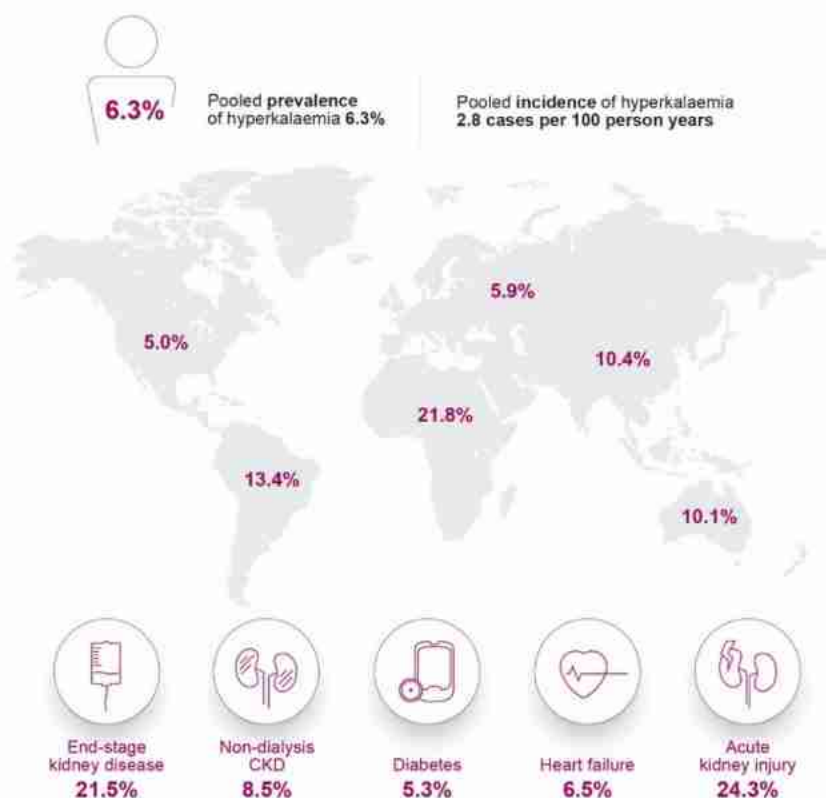
- nieprawidłowości anatomicznych;
5. Koronarografia - wskazana przy podejrzeniu choroby niedokrwiennej serca, po nagłym zatrzymaniu krążenia o niejasnej przyczynie, przy groźnym komorowym zatrzymaniu rytmu lub PNS odpornej na leczenie lub o niejasnej etiologii, przed planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym;
 6. Próba wysiłkowa - u chorych z PNS zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu $<12-14$ ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym; wykluczenie HF - prawidłowy wynik próby wysiłkowej z maksymalnym obciążeniem u osoby nieleczzonej;
 7. TK wielonarządowa i MR - rozpoznawanie przyczyn PN i diagnostyka różnicowa, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
 8. Biopsja endomiokardialna - wskazanie w przypadku niejasnej przyczyny HF i podejrzenie choroby wymagającej swego leczenia (Szczeklik 2019).

2.6 Epidemiologia

2.6.1 Hiperkaliemia

Dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii są ograniczone. Dodatkowo częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (patrz rozdz. 2.1.1) (Larivée 2023, Humphrey 2022).

Rys. 10. Podsumowanie częstości występowania i rozpowszechnienia hiperkalemii u dorosłych w zależności od regionu geograficznego i chorób współistniejących (Humphrey 2022).



Hiperkalemia w populacji ogólnej

W populacji ogólnej hiperkalemia występuje rzadko, a ogólnoświatowa zachorowalność na hiperkaliemię jest trudna do oszacowania z powodu braku rutynowego monitorowania K^+ nawet w populacji pacjentów wysokiego ryzyka. Hiperkalemia jest stanem przejściowym, dlatego nie ma prospektywnych badań monitorujących stężenie K^+ w surowicy, a co za tym idzie dokładne dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej są niejasne (Palmer 2021).

W Kanadzie i w Irlandii wśród pacjentów hospitalizowanych odnotowano zachorowalność na poziomie odpowiednio 3,5% ($>5,5$ mmol/L; Fleet 2012) i 4,9% ($>5,0$ mmol/L; Conway 2015). Jednak prawdopodobieństwo wykrycia hiperkalemii zależy od częstotliwości monitorowania K^+ . W dwóch badaniach, w których testowano K^+ u pacjentów hospitalizowanych i/lub ambulatoryjnych ponad 3 lata, obserwowano wyższe wartości zachorowalności, tj. 7% i 11% ($>5,0$ mmol/L) w badaniu przeprowadzonym w Szwecji (Nilsson 2017) i 2% ($>5,5$ mmol/L) w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (Chang 2016).

Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF) na podstawie danych literaturowych częstość występowania hiperkalemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%, przy czym w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014).

Przegląd systematyczny literatury (SLR) z 2022 r. zidentyfikował 542 badania podające globalną zapadalność i częstość występowania hiperkalemii (Humphrey 2022). Szacowana częstość występowania hiperkalemii (bez względu na definicję) we wszystkich badaniach

z udziałem osób dorosłych wyniosła 6,3% [95%CI: 5,8; 6,8%], jednak w 258 badaniach z udziałem ≥ 1250 pacjentów częstość występowania wyniosła 4,8% [95%CI: 4,4; 5,2%], co sugeruje niewielkie odchylenie w badaniu. Łączny średni wskaźnik zapadalności wśród wszystkich badań dotyczących dorosłych wyniósł 2,8 [95%CI: 2,3; 3,3] przypadków na 100 osobołat. Częstość występowania w populacji ogólnej (tj. w badaniach przedstawiających pacjentów bez żadnych zdefiniowanych chorób współistniejących lub czynników ryzyka) oszacowano na 1,3% [95%CI: 1,0; 1,8%], podczas gdy częstość występowania wyniosła 0,4 [95%CI: 0,2; 0,8%) przypadków na 100 osobołat (Humphrey 2022).

Hiperkaliemia u pacjentów z chorobami współistniejącymi

Wyższą częstość występowania $\text{SK}^+ > 5 \text{ mmol/l}$ obserwuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak **przewlekła choroba nerek niewymagająca dializ (14,6%), niewydolność serca (8,6%), cukrzyca (8,4%) i schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) (33,3%)** (Humphrey 2022). Należy jednak pokreślić, że w przypadku przewlekłej choroby nerek obserwuje się wyższą częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (tj. w wyższych stadiach). U pacjentów z PChN w stadium 3a częstość wysypywania hiperkaliemii ($\text{K}^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$) oszacowano na 9,4% (Vega 2019, Humphrey 2022).

Choroby współistniejące w przypadku których obserwuje się wzrost częstości występowania hiperkaliemii same w sobie są bardzo powszechne. Badanie SLR i metaanaliza badań obserwacyjnych szacujących częstość występowania PChN w populacjach ogólnych oszacowały globalną średnią częstość występowania PChN na 13,4% [95%CI 11,7; 15,1%) na podstawie 100 badań obejmujących 6 908 440 pacjentów (Hill 2016). Niewydolność serca jest mniej powszechna niż PChN, ale nadal stanowi znaczne obciążenie, z szacunkowymi wartościami częstości występowania wynoszącymi od 1 do 2% w Europie i Australii, od 1,5 do 2,4% w USA, od 1,3% do 6,7% w Azji Południowej i 1% w Brazylii (Roger 2021, Savarese 2022).

Częstotliwość występowania hiperkaliemii może wzrastać - wśród dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (HF), przewlekłej choroby nerek (PChN/ESKD), ostrej niewydolności nerek (AKI) i/lub cukrzycy typu 2 (T2DM) w USA w latach 2004-2014 rozpowszechnienie hiperkaliemii wzrosło z 4,94% do 6,37%. Można to częściowo wyjaśnić starzeniem się populacji, rosnącym obciążeniem chorobami współistniejącymi i potrzebą przewlekłego stosowanie wielu leków (Tecson 2022).

Nawrót hiperkaliemii

Hiperkaliemia może być stanem przewlekłym. Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistych potwierdzają, że **często obserwuje się nawrót hiperkaliemii po zdarzeniu początkowym, a czas pomiędzy zdarzeniami hiperkaliemii zmniejsza się z każdym kolejnym zdarzeniem** (Nilsson 2017, Furuland 2018, Thomsen 2017, Horne 2019, Kashiara 2019, Adelborg 2019, Furuland 2018a). W brytyjskiej analizie CPRD u 32,0% pacjentów ponownie przebadanych w ciągu 14 dni od epizodu hiperkaliemii wystąpił drugi epizod hiperkaliemii (Horne 2019).

W projekcie SCREAM nawrót hiperkaliemii (>1 zdarzenie) nastąpił u 35,7% pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod hiperkaliemii podczas 3-letniej obserwacji (Nilsson 2017). W badaniu LABKA z 2019 r. nawrót hiperkaliemii po 6 miesiącach odnotowano u 37% osób stosujących inhibitory RAAS, 40% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i 49% pacjentów z HF, u których wystąpił epizod hiperkaliemii (Adelborg 2019). W badaniu REVEAL-

HK u 34,5% pacjentów utrzymywał się wysoki poziom sK⁺ po 6 miesiącach, a u 36,6% po 12 miesiącach, przy skumulowanej częstości występowania nawrotowej hiperkalemii po 1 roku wynoszącej odpowiednio 55,6%, 19,9% i 4,9% dla sK⁺ $\geq$ 5,1, $\geq$ 5,5 i $\geq$ 6,0 mmol/l (Kashihara 2019). Częstość nawrotów hiperkalemii w ciągu 30 dni od przyjęcia do szpitala z powodu hiperkalemii oszacowano na 14% w przypadku hiperkalemii umiarkowanej/ciężkiej ($>5,5$ mmol/l) i 11% w przypadku hiperkalemii łagodnej ($>5,0$ - $5,5$ mmol/l) (Thomsen 2017, Davis 2019, Horne 2017).

Retrospektywny przegląd pacjentów z HF (w tym podgrupy z HF z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)) z nawracającą hiperkaliemią we Francji, Włoszech, Hiszpanii, Niemczech i Wielkiej Brytanii (n=1457) uwypuklił skutki nawracających epizodów hiperkalemii w populacji pacjentów z HF (83,4% z 2 epizodami hiperkalemii i 16,6% z $\geq$ 3 epizodami). Podczas drugiego epizodu hiperkalemii, stosowanie inhibitorów RAA, blokerów receptora angiotensyny (ARB), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) i diuretyków pętlowych było istotnie zmniejszone w porównaniu z pierwszym epizodem. Hospitalizacje były często zgłaszane (307 pacjentów, 326 hospitalizacji) i udokumentowane jako w dużej mierze związane z hiperkaliemią lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (Rossignol 2018).

2.6.2 Przewlekła choroba nerek

We współczesnym świecie stale rośnie liczba przypadków chorób nerek (Rutkowski 2008). Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ok. 150 mln (Szczeklik 2019).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego (Rutkowski 2013). W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 r.ż.), a PChN w stadium G3-G5 u ok. 8% (Szczeklik 2019).

Według wyników ogólnoświatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (wzrost o 27% w ciągu 10 lat) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34% w ciągu 10 lat) (Fraser 2019, NFZ PChN). Starsze dane wskazują na podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku (Bikbov 2020). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (Fraser 2019, NFZ PChN) - patrz poniższa tabela.

Tab. 9. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017* (NFZ PChN).

Wskaźnik	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%

Wskaźnik	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowa ny wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowan ego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. miejscu wśród 39 państw europejskich (NFZ PChN).

Tab. 10. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017* (GBD 2020).

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standary zowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzo wanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryz owany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowa nego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (- 12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (NFZ PChN, Gellert 2018).

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln) (Rutkowski PChN). Według innych źródeł prawie

700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby (Bikbov 2020, Hill 2016).

Tab. 11. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie (Król 2008).

	Minimum	Maksimum	Średnio
Świat	382 mln	873 mln	600 mln
Polska	2,7 mln	6,2 mln	4,24 mln

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2,2 mln osób, z czego tylko 225 tys. chorych ma ustalone rozpoznanie (Gellert 2021).

Bazując na globalnych wskaźnikach chorobowość PChN w Polsce szacuje się na poziomie 11% populacji, czyli można przyjąć, że **choroba dotyka ponad 4 mln mieszkańców Polski (4-5 mln, w tym 1,5-2 mln w kategorii G3)**. W badaniu PolNef, uwzględniając albuminurię jako główny wskaźnik, PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% (Szczeklik 2019, Król 2008, Rutkowski 2013, NFZ PChN). Z kolei w badaniu NATPOL 2011, na podstawie danych pochodzących od 2 413 uczestników w wieku 18-79 lat, chorobowość PChN ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ i $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) oszacowano na 5,8% (1724 960 chorych). Świadomych swojej choroby było zaledwie 14,9% badanych. U chorych z PChN obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia, cukrzycy, nadmiernej masy ciała oraz podwyższonego cholesterolu (Zdrojewski 2016). Chorobowość PChN wśród 3 797 seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior wyniosła 29,4%, z czego zaledwie 3,2% chorych było świadomych swojej choroby (Chudek 2014). Z kolei, wśród seniorów w wieku ≥ 75 lat w badaniu WOBASZ Senior chorobowość PChN wyniosła 26,9%, przy czym większość chorych znajdowała się w stopniu G3a (70,1%), natomiast pozostali w stopniu G3b (25,7%), G4 (3,1%) i G5 (1,1%). Świadomych swojej choroby było 17% chorych. W badanej grupie choroby sercowo-naczyniowe zwiększały ryzyko PChN, natomiast odsetek chorych z cukrzycą był podobny w grupie pacjentów z PChN i bez PChN (Zdrojewski 2017).

W poniższej tabeli przedstawiono chorobowość w Polsce według stadium zaawansowania PChN zgodnie z globalnymi wskaźnikami (na podstawie przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych).

Tab. 12. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)	Dystrybucja chorych w Polsce (szacunki na podstawie wskaźników światowych)
G1	3,5%	22,6%	944 tys.
G2	3,9%	25,2%	1 052 tys.
G3	7,6%	49%	2 050 tys.
G4	0,4%	2,6%	108 tys.

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)	Dystrybucja chorych w Polsce (szacunki na podstawie wskaźników światowych)
G5	0,1%	0,6%	27 tys.
Łącznie	15,5%	100%	4 181 tys.

Według najnowszych danych Global Burden of Disease w 2017 r. częstość występowania PChN oszacowano na ok. 9,1% w populacji światowej (GBD 2020). Chorobowość według stadium zaawansowania PChN przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)
G1-G2	5,0%	54,8%
G3	3,9%	42,7%
G4	0,16%	1,8%
G5	0,07%	0,8%
Łącznie	9,13%	100%

W populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, największy odsetek stanowią pacjenci w stadium G3, z czego na podstawie analizy retrospektywnej przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii pacjenci w stadium G3a (GFR: 45 - 59 ml/min/1,73 m²) stanowią 84%, a pacjenci w stadium 3b (GFR: 30 - 44 ml/min/1,73m²) jedynie 16% pacjentów w stadium G3 (de Lusignan 2012).

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dla lat 2013-2015 dotyczące liczby pacjentów, którzy skorzystali ze świadczeń zdrowotnych przynajmniej jeden raz w danym roku, a jako rozpoznanie zasadnicze przypisano im kody N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19 (Gellert 2018).

Tab. 14. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku (Gellert 2018).

Rok	Liczba pacjentów z PChN niedializowanych	Liczba pacjentów z PChN dializowanych	Liczba pacjentów z PChN ogółem
2013	145 925 (84%)	27 478 (16%)	173 403
2014	158 272 (85%)	27 574 (15%)	185 846
2015	170 593 (86%)	28 240 (14%)	198 833

Zgodnie z powyższymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys., z czego 27,7 tys. stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (NFZ PChN).

Z kolei dane NFZ przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Forxiga z 2022 r. (AWA Forxiga 2022) wskazują, że liczba pacjentów z PChN z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10 (N18, N18.8, N18.9, N19) wyniosła 325 809 w 2019

roku i 289 858 w 2020 roku bez schyłkowej niewydolności nerek (analitycy AOTMiT wskazują, że spadek liczby diagnozowanych pacjentów w 2020 r. może być wynikiem pandemii COVID-19).

Tab. 15. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) (AWA Forxiga 2022).

Rok	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858

Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii **nawet 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych**. Z tego powodu znaczna część chorych nowo diagnozowanych musi zostać poddana zabiegom dializoterapii (MAHTA 2019). Raportowana przez NFZ liczba chorych ze diagnozowaną chorobą stanowi 5,0% ogólnej liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (237,7 tys. z 4,6 mln), co wskazuje na znaczne braki w diagnostyce, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach PChN, gdzie zmianą stylu życia i farmakoterapią można skutecznie opóźnić progresję choroby, a nawet uniknąć stadium schyłkowej niewydolności nerek.

2.6.3 Niewydolność serca

Niewydolność serca jest chorobą występującą w polskim społeczeństwie coraz częściej, a umieralność nią spowodowana rośnie. Tendencje są odwrotne w porównaniu z ogółem chorób krążenia, w tym niedokrwinną chorobą serca czy chorobami naczyń mózgowych. Niekorzystnym trendem epidemiologicznym HF towarzyszy niska świadomość społeczna choroby, zarówno objawów, jak i konsekwencji zdrowotnych (Łyszczarz 2017).

Chorobowość i zapadalność

W krajach rozwiniętych skorygowana względem wieku zapadalność na HF może się zmniejszać, co zapewne odzwierciedla lepsze leczenie choroby sercowo-naczyniowej, ale z powodu starzenia się populacji łączna zapadalność ulega zwiększeniu (ESC 2021).

Obecnie zapadalność na HF w Europie wynosi mniej więcej 3/1000 osobolat (uwzględniając wszystkie grupy wiekowe) lub mniej więcej 5/1000 osobolat u osób dorosłych. Wydaje się, że częstość występowania HF u osób dorosłych wynosi 1%-2% (Groenewegen 2020). Ponieważ w badaniach uwzględnia się zwykle tylko rozpoznane przypadki, rzeczywista częstość występowania jest prawdopodobnie większa (ESC 2021).

Częstość występowania HF zwiększa się z wiekiem, od około 1% wśród osób w wieku <55 lat do >10% wśród osób w wieku 70 lub więcej lat (ESC 2021).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” (przewlekła, kody ICD-10 I50, I50.0, I50.1, I50.9) w 2024 roku wyniosła 871 247, co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców dało 2 324 (MPZ 2024).

Obserwowana liczba pacjentów z wykazaniem rozpoznaniem niewydolności serca w latach 2014-2016 wyniosła ok. 630 tys./rok. Szacuje się, że liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób (Łyszczarz 2017, HF Raport 2016).

Natomiast wg danych opracowanych pod kątem projektu programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS) wskaźnik chorobowości na niewydolność serca wśród ubezpieczonych w Narodowym Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 1,8% (na 35,1 mln osób ubezpieczonych w NFZ), a szacowana liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi 618 477 (Nessler 2018).

Niewydolność jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań (Łyszczarz 2017). **Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca” w 2024 roku wyniosła 163 537 przypadków w Polsce.** Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 436,23 (MPZ 2024).

Zgodnie z najnowszymi danymi Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.) i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków) (MZ HF).

Dane opracowane przez Departament Analiz i Strategii uwzględniają pacjentów z niewydolnością serca jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym (z chorobą nadciśnieniową).

2.7 Obciążenie chorobą

Hiperkaliemia jest problemem zdrowotnym powodującym duże obciążenia (zdrowotne i finansowe) zarówno dla pacjenta, jak i systemu opieki zdrowotnej. Hiperkaliemia wiąże się bowiem z większą częstotliwością wizyt na oddziałach ratunkowych, hospitalizacji, a nawet przyjęć na oddziale intensywnej terapii, które z kolei są dużym obciążeniem finansowym. Efekty te wydają się być potęgowane w przypadku hiperkaliemii rozwijającej się na podłożu innych chorób współistniejących (Larivée 2023).

2.7.1 Obciążenie kliniczne

Hiperkaliemia wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością, a zatem stanowi poważne obciążenie zdrowotne dla pacjentów. Udokumentowane dowody potwierdzają związek między podwyższonym poziomem SK^+ a zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak hospitalizacja, arytmia, niewydolność serca (HF), zawał mięśnia sercowego (MI) i udar mózgu (Palaka 2020, Davis 2021, Luo 2016, Linde 2019, Tafesse 2020, Furuland 2018).

Pacjenci z hiperkaliemią otrzymujący terapię RAASi z powodu innych chorób współistniejących często nie są w stanie kontynuować terapii zalecanych zgodnie z wytycznymi i w związku z tym nie mogą już korzystać z ochronnego działania terapii RAASi na układ sercowo-naczyniowy, co potęguje i tak już zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu (An 2023).

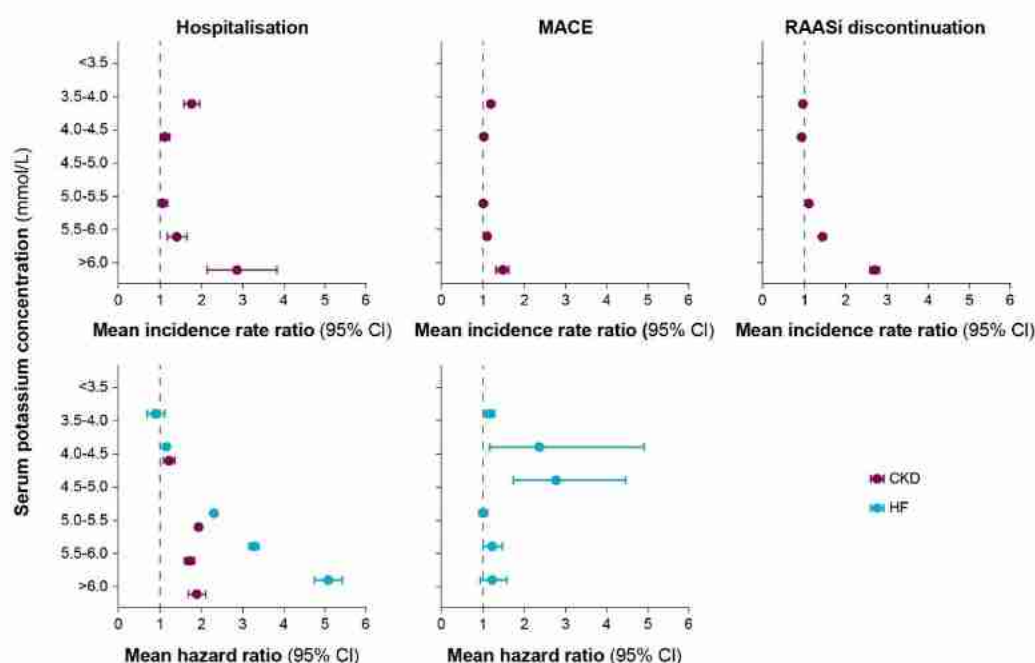
2.7.1.1 Zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) i śmiertelność

Coraz więcej dowodów naukowych potwierdza związek między stężeniem potasu, a niekorzystnymi wynikami w różnych populacjach pacjentów, co uzasadnia potrzebę skutecznych terapii regulujących stężenie K^+ , szczególnie u pacjentów z chorobami

współistniejącymi. Zostało to potwierdzone w niedawno opublikowanym przeglądzie systematycznym Palaka 2020 opartym na 59 badaniach oceniających wpływ poziomów stężenia K^+ na ryzyko zgonu, hospitalizacji, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major cardiovascular adverse events*) oraz konieczność przerwania lub zmniejszenia dawki RAAS u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, HF, cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym.

W badaniu Palaka 2020 na podstawie 14 badań wykazano, że **wysokie stężenie potasu w surowicy związane było z większym ryzykiem hospitalizacji**, a ryzyko to wzrastało wraz ze wzrostem ciężkość hiperkalemii (Rys. 11.). Względne ryzyko hospitalizacji związanej z hiperkaliemią w grupie pacjentów z poziomem $K^+ >6,0$ mmol/l było większe niż u pacjentów z normokaliemią (PChN: HR=1,89 [95%CI: 1,69; 2,11]; HF: 5,07 [95%CI: 4,75; 5,42]).

Rys. 11. Związki między stężeniem sK^+ a hospitalizacją, MACE i przerwaniem leczenia inhibitorami RAAS u pacjentów z PChN lub HF (Palaka 2020).



CI - przedział ufności; PChN - przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca; MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; RAAS - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron.

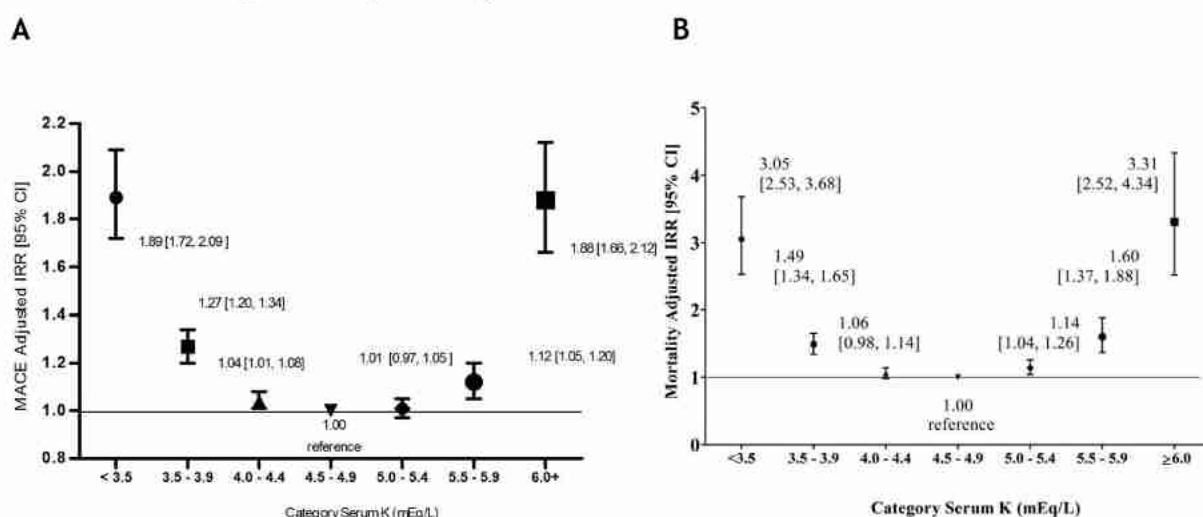
Skala ryzyka różni się w zależności od chorób współistniejących; pacjenci z niewydolnością serca (HF) mają największe względne ryzyko wystąpienia negatywnych wyników nawet przy niewielkich odchyleniach od normokalemii (Palaka 2020). Amerykańskie badanie obserwacyjne typu *case-control* wykazało, że wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (HF), przewlekłej choroby nerek (PChN/ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i/lub cukrzycy typu 2 (T2DM), hospitalizacje były cięższe i wiązały się z wyższą śmiertelnością u pacjentów z hiperkaliemią (Tecson 2022).

W ramach przeglądu systematycznego Palaka 2020 zidentyfikowano tylko dwa badania (Luo 2016 i Furuland 2018), w których oceniano związek pomiędzy stężeniem K^+ , a MACE u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Skorygowane współczynniki zapadalności (IRR, ang. *incidence rate ratio*) wzrosły z 1,11 [95%CI: 1,05; 1,17] dla stężenia potasu w surowicy

5,5-6,0 mmol/l do 1,49 [95%CI: 1,34; 1,65] dla stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l (Palaka 2020; Rys. 11.).

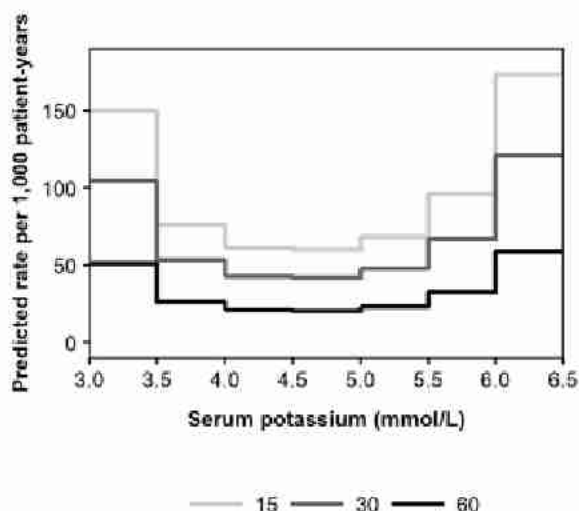
W badaniu Luo 2016 przeprowadzonym na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej 55 266 pacjentów w USA wykazano związek w kształcie litery U pomiędzy poziomem stężeniem K^+ , a IRR dla MACE (Rys. 12A) oraz współczynnikiem śmiertelności (Rys. 12B), co wskazuje, że zarówno zbyt niski, jak i za wysoki poziom K^+ związany jest ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów. Współczynnik zapadalności na MACE i współczynnik śmiertelności wyniósł odpowiednio: 1,88 [95% CI: 1,66; 2,12] i 3,31 [95% CI: 2,52-4,34] u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z $K^+ \geq 6,0$ mmol/l w porównaniu z pacjentami $K^+ 4,5-4,9$ mmol/l (Rys. 12).

Rys. 12. Korygowane współczynniki IRR dla A) MACE i B) śmiertelności u pacjentów z PChN w zależności od stężenia K^+ (Luo 2016).



Analiza wyników klinicznych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (n=191 964) włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania równań ryzyka, w ramach którego zidentyfikowano pacjentów w Wielkiej Brytanii z hiperkaliemią przy użyciu bazy danych CPRD-HES również wykazała związek pomiędzy poziomem K^+ , a częstością występowania MACE w kształcie litery U. IRR dla MACE wyniósł odpowiednio 1,07 [95%CI: 1,00; 1,15] i 1,15 [95%CI: 0,98; 1,36] dla $K^+ \geq 5,5-6,0$ i $\geq 6,0$ mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem K^+ wynoszący 4,5-5,0 mmol/l (Furuland 2018). Dodatkowo przeprowadzono analizę częstości zgonów (na 1000 pacjentolat) w funkcji poziomu potasu w surowicy w zależności od czterech najważniejszych czynników predykcyjnych: wieku, stosowania RAASi, czasu trwania choroby przewlekłej i eGFR. Wyniki wskazują na większą częstość zgonów u pacjentów z hiperkaliemią wraz ze wzrostem współczynnika eGFR (Furuland 2018; patrz Rys. 13).

Rys. 13. Przewidywane współczynniki zgonów w funkcji stężenia potasu w surowicy w zależności od współczynnika eGFR (Furuland 2018).



Linia jasnoszara: eGFR 15 ml/min/1,73m², linia ciemnoszara: 30 ml/min/1,73m², linia czarna: 60 ml/min/1,73m².

W badaniu Hoss 2016 u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy < 3,5 mmol/l i 5,5-6,0 mmol/l stwierdzono statystycznie istotnie ($p < 0,05$) zwiększone ryzyko wystąpienia złożonego zdarzenia sercowego i zgonu z HR wynoszącym odpowiednio 1,49 [95%CI: 1,17; 1,89] i 1,23 [95%CI: 1,01; 1,48] w porównaniu z pacjentami ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym od 4,0 do 5,0 mmol/l.

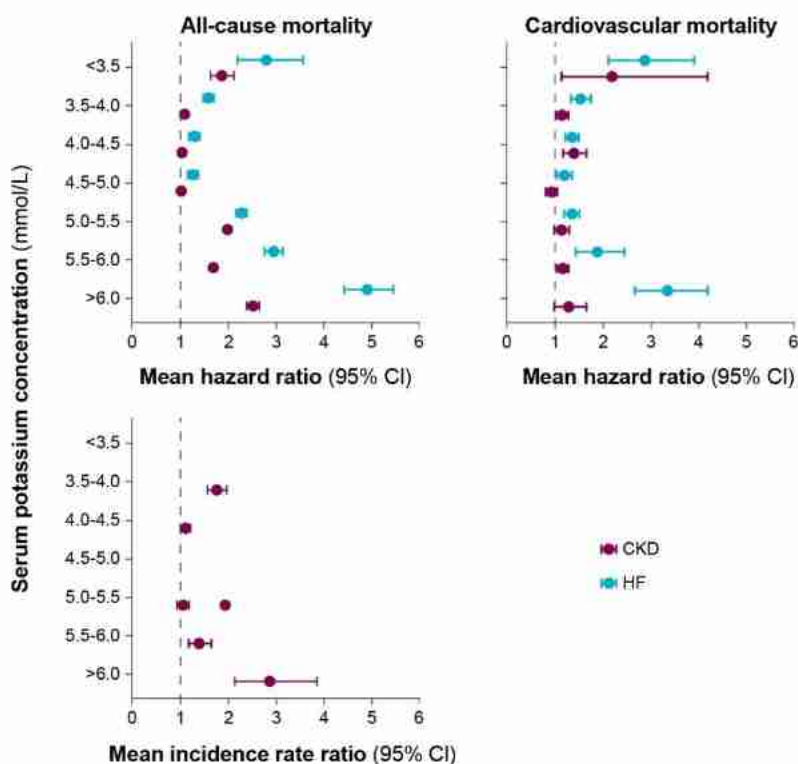
W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w północnej Danii, u których stwierdzono hiperkaliemię w badaniu LABKA ($n=43\ 397$) ryzyko wystąpienia arytmii wzrosło z 0,9% do 1,6% (RR=2,05 [95% CI: 1,82; 2,31]), a ryzyko wystąpienia z 0,1% do 0,7% (RR=10,66 [95% CI: 7,34; 15,50]) odpowiednio w ciągu sześciu miesięcy przed decydującym zdarzeniem hiperkaliemii w porównaniu z sześcioma miesiącami bezpośrednio po nim (Thomsen 2017a, Thomsen 2017b). W porównaniu do dopasowanej kohorty pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których nie wystąpiła hiperkaliemia, skorygowany współczynnik HR dla hospitalizacji z powodu arytmii lub zatrzymania krążenia w ciągu sześciu miesięcy po zdarzeniu hiperkaliemii wyniósł odpowiednio 2,29 i 3,26. Skorygowany HR dla przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIT) wyniósł 4,77, podczas gdy hospitalizacja z powodu jakiegokolwiek diagnozy kardiologicznej wyniosła 2,07 (Thomsen 2017, Thomsen 2017a, Thomsen 2017b).

Badanie UK CPRD dotyczące równania ryzyka oraz badanie LABKA również oceniały wyniki kliniczne u pacjentów z hiperkaliemią i niewydolnością serca (Furuland 2018, Linde 2019, Thomsen 2018). U pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią w północnej Danii (kohorta LABKA; $n=12\ 340$) ryzyko hospitalizacji z powodu arytmii komorowej, zatrzymania krążenia lub jakiegokolwiek diagnozy szpitalnej dotyczącej choroby serca wzrastało w ciągu sześciu miesięcy przed i sześciu miesięcy po wystąpieniu zdarzenia hiperkaliemii, podczas gdy ryzyko to pozostało względnie niezmiennione u dopasowanych pacjentów bez hiperkaliemii (Thomsen 2018).

W 56 badaniach zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym Palaka 2020 ryzyko zgonu związane z hiperkaliemią w porównaniu z normokaliemią było wyższe u pacjentów z niewydolnością serca niż u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, przy szacowanym

współczynnika ryzyka dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z niewydolnością serca wynoszącym 4,89 [95%CI: 4,41; 5,42] dla $sK^+ > 6,0$ mmol/l i 2,94 [95%CI: 2,76; 3,13] dla $sK^+ 5,5-6,0$ mmol/l, podczas gdy u pacjentów z PChN HR wynosiło odpowiednio 2,51 [95%CI: 2,38; 2,65] i 1,69 [95%CI: 1,65; 1,74] dla poziomów $sK^+ > 6,0$ mmol/l i $5,5-6,0$ mmol/l (Rys. 14).

Rys. 14. Związki między stężeniem sK^+ , a śmiertelnością u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca (Palaka 2020).

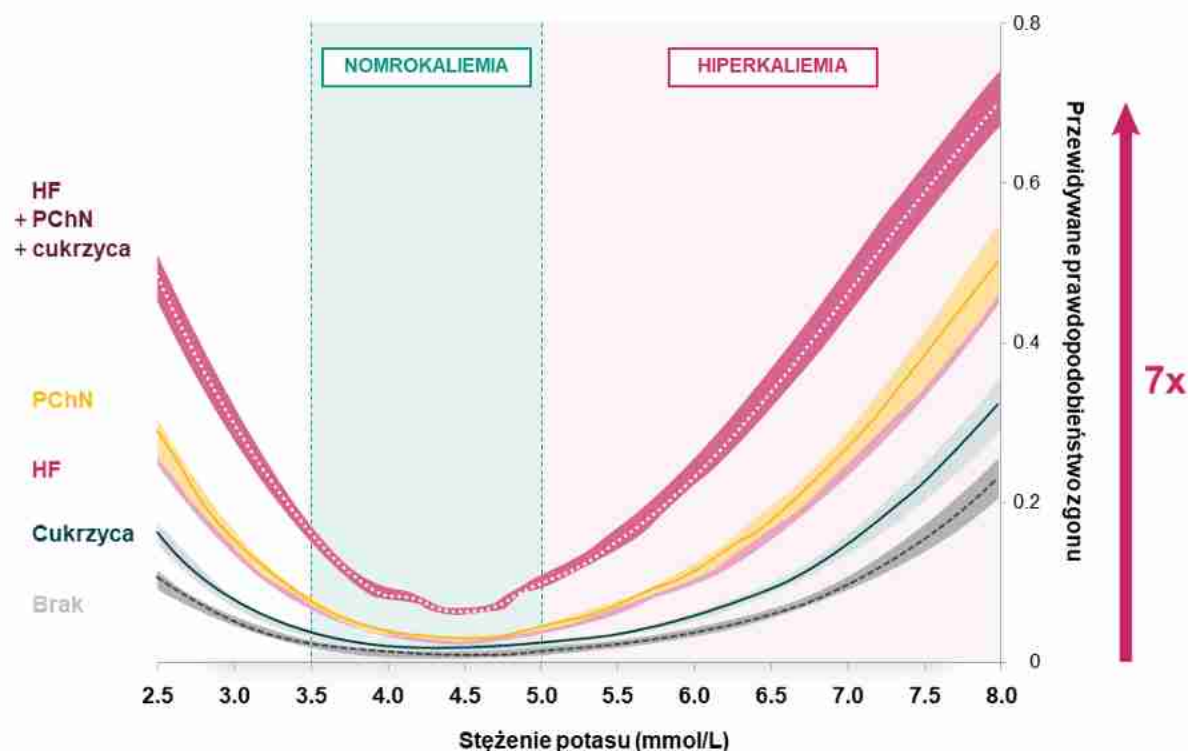


CI - przedział ufności; PChN - przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca.

Związek między hiperkaliemią, a śmiertelnością badano również w brytyjskim badaniu dotyczącym równań ryzyka CPRD, jak i badaniu LABKA w północnej Danii (Thomsen 2017, Qin 2017). W brytyjskim badaniu dotyczącym równań ryzyka CPRD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium ≥ 3 zaobserwowano związek pomiędzy śmiertelnością, stężeniem K^+ w kształcie litery U. Skorygowane współczynniki IRR dla zgonu wyniosły 1,60 [95% CI: 1,52; 1,68] dla zakresu K^+ : 5,5-6,0 mmol/l oraz 2,88 [95% CI: 2,61; 3,18] dla $K^+ \geq 6,0$ mmol/l w porównaniu z referencyjnym zakresem K^+ 4,5 -<5,0 mmol/l (Furuland 2018). W badaniu LABKA ryzyko śmierci w ciągu sześciu miesięcy od zdarzenia hiperkaliemii było większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z hiperkaliemią ($n=43\ 397$) (HR 4,85 [95% CI: 4,65; 5,05]) w porównaniu z dobranymi pacjentami z przewlekłą chorobą nerek bez hiperkaliemii ($n=43\ 257$) (Thomsen 2017, Thomsen 2017a).

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym wzrostem śmiertelności - każdy wzrost stężenia potasu w surowicy o 0,5 mmol/l powyżej 4,5 mmol/l powoduje wzrost ryzyka zgonu bez względu na przyczynę. Ryzyko zgonu wzrasta nawet 7-krotnie wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy i jest najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi (Collins 2017) - patrz poniższy wykres (Rys. 15).

Rys. 15. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).



Na podstawie badania Collins 2017; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*), DM - cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*), CKD - przewlekła choroba nerek (PChN).

W badaniu obserwacyjnym Collins 2017³ szacowane prawdopodobieństwo zgonu na każdym poziomie stężenie potasu było wyższe u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek (Larivée 2023). Wskaźniki śmiertelności w ciągu 18 miesięcy wyniosły odpowiednio: 6,7% u pacjentów z cukrzycą, 16,6% u pacjentów z PChN, 22,4% u pacjentów z niewydolnością serca i 29,7% u pacjentów z cukrzycą, PChN i niewydolnością serca w porównaniu do 1,2% w grupie kontrolnej (Collins 2017).

2.7.1.2 Hiperkaliemia, a inhibitory RAAS

Liczne badania kliniczne wykazały, że RAASi poprawia wyniki leczenia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub niewydolnością serca (HF) (Bakris 2023, Brenner 2001, Konstam 2009, Makino 2007, Maschio 1996, McMurray 2014, Packer 1999, Pitt 2021, Pitt 1999, Yusuf 1991, Zannad 2011). Ze względu na potencjał modyfikujący przebieg choroby, inhibitory RAAS są szeroko stosowane m. in. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Clase 2020, KDIGO 2021), HF i chorobami układu krążenia (AHA/ACC/HFSA 2022, McDonald 2021, Atherton 2018), przy czym wiele wytycznych zaleca maksymalne dawki (KDIGO 2021, AHA/ACC/HFSA 2022, ESC 2021).

Terapia inhibitorami RAAS jest jednak ustalonym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii (patrz rozdz. 2.3.1), a hiperkaliemia może prowadzić do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki RAASi (Luo 2016, Furuland 2018, Linde 2019a, Epstein 2015, Epstein 2016, Kanda 2023,

³ Na podstawie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej u osób korzystających z usług medycznych w Stanach Zjednoczonych.

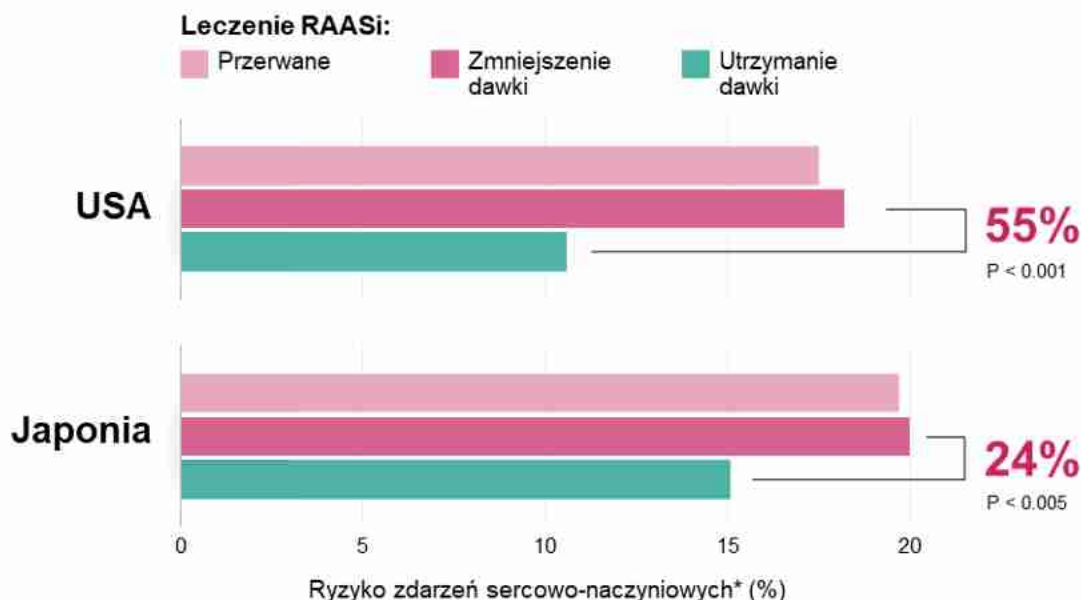
Kohsaka 2022), co prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków klinicznych. W jednym badaniu 47% pacjentów zmniejszyło dawkę lub zaprzestało stosowania RAASi po wystąpieniu umiarkowanego do ciężkiego incydentu hiperkaliemii, a 38% po wystąpieniu łagodnego incydentu hiperkaliemii (Epstein 2015), podczas gdy w innym badaniu 27-29% pacjentów nie otrzymywało już przepisanej dawki RAASi po 6 miesiącach od epizodu hiperkaliemii (Kanda 2023). Średni czas odstawienia RAASi wynosił ponad 2,4 roku (867 dni) u pacjentów z PChN i 1,9 roku (690 dni) u pacjentów z niewydolnością serca (Linde 2019a).

Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania RAASi po wystąpieniu hiperkaliemii jest zazwyczaj **związane ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych skutków kardiologicznych i nerkowych, w tym zgonu**, w porównaniu z pacjentami, którzy nadal przyjmują maksymalne dawki. Analiza brytyjskiego CPRD wykazała korzyści ochronne RAASi poprzez porównanie wyników u pacjentów przyjmujących RAASi i u tych, którzy przerwali leczenie. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zostało zmniejszone o 75%, a ryzyko HF, arytmii serca i zatrzymania krążenia zostało zmniejszone odpowiednio o 28%, 22% i 44% u pacjentów przyjmujących RAASi w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiły przerwy lub zaprzestanie leczenia (Humphrey 2021). Jest to zgodne z wynikami poprzedniej analizy tej samej bazy danych, która wykazała zwiększoną śmiertelność i MACE obserwowane u pacjentów przyjmujących <50% zalecanej dawki RAASi w porównaniu z pacjentami przyjmującymi ≥ 50% (Linde 2019a).

W badaniu obserwacyjnym dokumentacji medycznej pacjentów z PChN lub HF w USA i Japonii po wystąpieniu zdarzenia hiperkaliemii (ZORA) **ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych było znacznie wyższe u pacjentów, którzy przerwali leczenie** (USA: 17,5% [95%CI: 16,1; 18,8%]; Japonia: 19,7% [95%CI: 17,7; 21,6%]) **lub zmniejszyli dawkę** (USA: 18,2% [95%CI: 15,1; 21,3%]; Japonia: 20,0% [95%CI: 15,3; 24,4%]) w porównaniu z pacjentami, u których utrzymano lub zwiększono dawkę leczenia RAASi (USA: 10,6% [95%CI: 9,8; 11,4%]; Japonia: 15,1% [95%CI: 13,8; 16,4%]; $p < 0,001$) (Kanda 2023; Rys. 16).

Z danych z rejestru zdrowia pochodzących od odpowiednio 20 824 i 7789 pacjentów ze Szwecji i Japonii (ZORA) w ciągu 6 miesięcy po indeksie, czas trwania hospitalizacji bez względu na przyczynę wzrósł o 18,2 dnia [95%CI: 17,0; 19,2] na osobo-rok w Szwecji i 17,9 dnia [95%CI: 17,4; 18,5] na osobo-rok w Japonii wśród pacjentów z ograniczonym leczeniem RAASi w porównaniu ze wzrostem o 9,4 dnia [95%CI: 8,6; 10,4] i 8,5 dnia [95%CI: 8,0; 9,0] na osobo-rok, odpowiednio, wśród pacjentów z podtrzymywanym leczeniem RAASi. Średnia liczba dni przeżycia i poza szpitalem była niższa wśród pacjentów z ograniczonym leczeniem RAASi w porównaniu z pacjentami z podtrzymywanym leczeniem RAASi (odpowiednio 121,5 i 141,7 [odpowiednio Szwecja i Japonia] w porównaniu do 154,0 i 157,5 [odpowiednio Szwecja i Japonia]) (Svensson 2024).

Rys. 16. Ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie lub zmniejszyli dawkę RAAS w porównaniu do pacjentów, u których utrzymano leczenie (Kanda 2023).

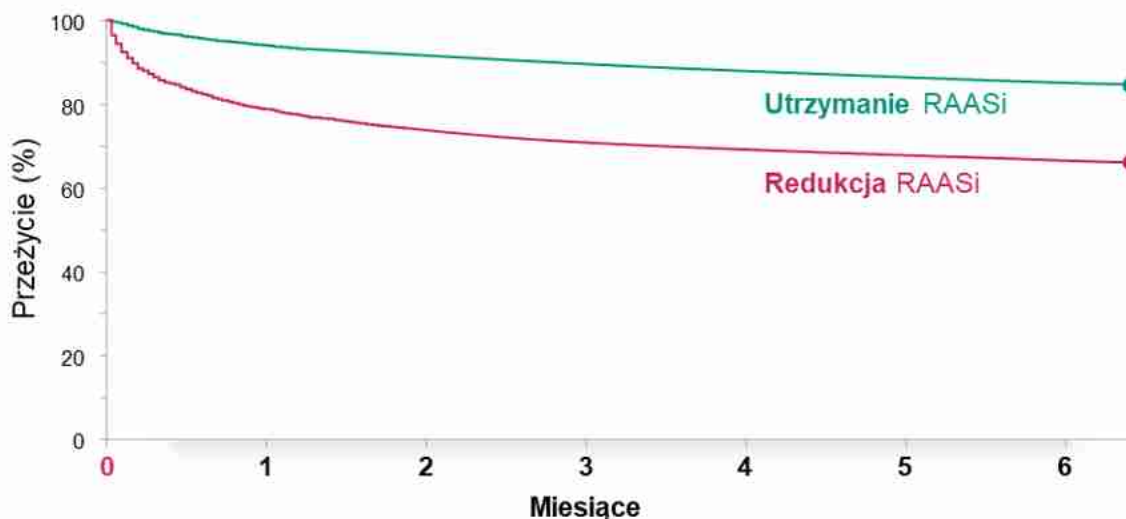


*Zdefiniowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub wizyta na ostrym dyżurze, postępowanie do schyłkowej niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek w stadium 5 lub rozpoczęcie hemodializy.

Metaanaliza 3 kohort we Włoszech i Kanadzie przeprowadzona u pacjentów z PChN wykazała, że przerwanie leczenia inhibitorami RAASi z powodu hiperkalemii wiązało się z prawie 50% wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali leczenie inhibitorami RAAS (HR= 1,48 [95%CI: 1,29; 1,70; p<0,001) (Tang 2023).

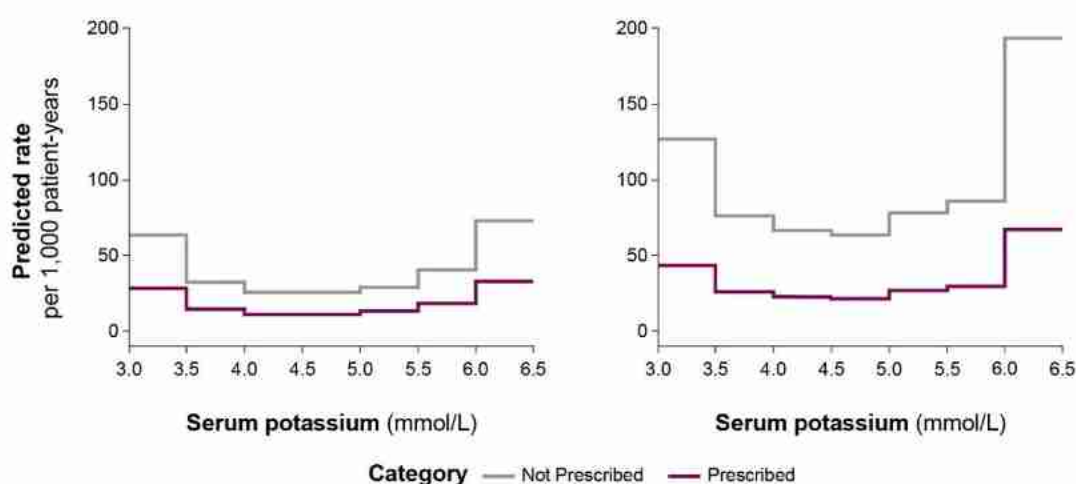
Prawdopodobieństwo przeżycia w ciągu sześciu miesięcy jest zmniejszone o prawie 20% u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, którzy zmniejszyli dawkę RAASi po hiperkalemii; w porównaniu z pacjentami, którzy utrzymali dawkę RAASi (Svensson 2023).

Rys. 17. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, którzy zmniejszyli / utrzymali dawkę RAASi po hiperkalemii (Svensson 2023).



W mieszanej kohorcie pacjentów z chorobą kardiometaboliczną (choroba wieńcowa, niewydolność serca, cukrzyca i przewlekła choroba nerek) pięcioletnie skumulowane ryzyko złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe, dysfunkcję nerek i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny było wyższe u pacjentów, u których zmniejszono dawkę RAASi (50,4% [95%CI: 48,5; 52,4%]) lub przerwano leczenie (49,3% [95%CI: 48,5; 50,1%]), w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali terapię RAASi (36,1% [95%CI: 25,7; 36,5%]) po wystąpieniu hiperkaliemii (Johnson 2023). W badaniach skupionych na populacjach z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością nerek wykazano **zwiększone ryzyko niekorzystnych wyników klinicznych i zgonu** (Kohsaka 2022, Santoro 2022). Na Rys. 18 przedstawiono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów, którym nie przepisano RAASi.

Rys. 18. Związek między stężeniem K⁺, a śmiertelnością, w podziale na recepty na inhibitory RAAS, u pacjentów z PChN (po lewej) i HF (po prawej) (Furuland 2018).



mmol/l - milimole na litr; RAAS - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Powyższe wyniki wskazują, że istnieje potrzeba skutecznych metod leczenia hiperkaliemii, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

2.7.1.2.1 RAASi, a hiperkaliemia w wytycznych praktyki klinicznej

Zarządzanie terapią RAASi zajmuje ważne miejsce w wytycznych. Niektóre wytyczne kliniczne dotyczące PChN (NICE 2021) i HF (AHA/ACC/HFSA 2022, Atherton 2018) przestrzegają przed rozpoczynaniem terapii RAASi u pacjentów z hiperkaliemią i zalecają zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii RAASi w przypadku wystąpienia hiperkaliemii (Tab. 16), chociaż nowsze wytyczne zazwyczaj zalecają podejmowanie wysiłków w celu skorygowania hiperkaliemii, w tym stosowanie leków wiążących K⁺, przed zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii RAASi (patrz rozdz. 2.9) (KDIGO 2021, Atherton 2018, ESC 2021, UKKA 2023, ESH 2023). W praktyce klinicznej zgłaszano stosowanie leków wiążących K⁺ w celu optymalizacji terapii RAASi (Williams 2021, Paolillo 2024). Jednak brak świadomości zaktualizowanych wytycznych lub roli leków wiążących K⁺ w poprawie wyników poprzez optymalizację terapii RAASi lub brak dostępu do leków wiążących K⁺ stanowi wyzwanie dla opieki nad osobami z hiperkaliemią.

Tab. 16. Podsumowanie zaleceń wytycznych dotyczących hiperkaliemii i RAASi (na podstawie Palmer 2021).

Organizacja rok	sK ⁺ (mmol/l)	Zalecenia dotyczące terapii RAASi	Podsumowanie
AHA/ACC/HFSA 2022	< 5,0	Zalecane są inhibitory ACE i ARB	kontynuacja RAASi
	> 5,0	Stosuj inhibitory ACE i ARB ostrożnie. Nie zaleca się stosowania inhibitorów MRA.	stosuj ostrożnie RAASi (unikaj MRA)
CCS/CHFS 2021 (McDonald 2021)	5,0-5,5	RAASi zazwyczaj nie jest przerywane. W przypadku przerwania terapii RAASi, należy ją wznowić, gdy wszystkie współistniejące schorzenia przyczyniające się do zmian stężenia K ⁺ zostaną opanowane ORAZ stężenie sK ⁺ spadnie do < 5,0 mmol/l lub do normalnego zakresu pacjenta (w zależności od tego, która wartość jest wyższa).	kontynuacja RAASi
	5,6-5,9 lub ≥5,9	Wznowienie terapii RAASi należy przeprowadzić, gdy wszystkie współistniejące schorzenia przyczyniające się do zmian stężenia K ⁺ zostaną opanowane ORAZ stężenie sK ⁺ spadnie do < 5,0 mmol/l lub do normalnego zakresu pacjenta (w zależności od tego, która wartość jest wyższa). Leki RAASi należy ponownie wprowadzać pojedynczo, monitorując czynność nerek i stężenie elektrolitów.	przerwanie RAASi
ESC (Consentino 2019)	4,5-5,0	Jeśli pacjent nie przyjmuje maksymalnej tolerowanej dawki zalecanej zgodnie z wytycznymi, rozpocznij/zwiększ dawkę RAASi i ściśle monitoruj stężenie K ⁺ ; rozpocznij terapię obniżającą stężenie K ⁺ , jeśli stężenie K ⁺ wzrośnie do >5,0 mmol/l.	kontynuacja maksymalnej dawki RAASi
	>5,0 i ≤6,5	Jeśli pacjent przyjmuje maksymalną tolerowaną dawkę RAASi zalecaną zgodnie z wytycznymi, rozpocznij terapię obniżającą stężenie K ⁺ ; ściśle monitoruj stężenie K ⁺ i kontynuuj terapię obniżającą stężenie K ⁺ , chyba że zidentyfikowano inną możliwą do leczenia przyczynę hiperkaliemii. Jeśli pacjent nie przyjmuje maksymalnej tolerowanej dawki RAASi zalecanej zgodnie z wytycznymi, rozpocznij terapię obniżającą stężenie K ⁺ i miareczkuj RAASi, gdy stężenie K ⁺ spadnie <5,0 mmol/l; ściśle monitoruj stężenie K ⁺ i kontynuuj terapię obniżającą stężenie K ⁺ , chyba że zidentyfikowano inną możliwą do leczenia przyczynę hiperkaliemii.	kontynuacja maksymalnej dawki RAASi, z terapią obniżającą stężenie K ⁺ i monitorowaniem
	> 6,5	Przerwij lub zmniejsz dawkę RAASi; Leczenie obniżające stężenie K ⁺ można rozpocząć, gdy tylko stężenie K ⁺ będzie >5,0 mmol; należy uważnie monitorować stężenie K ⁺ .	przerwanie lub zmniejszenie dawki leku RAASi
National Heart Foundation Australia / Cardiac Society of	>6,0	Leczenie RAASi należy tymczasowo przerwać w przypadku wystąpienia ostrej hiperkaliemii i ostrożnie wznowić po normalizacji stężenia potasu.	przerwanie RAASi

Organizacja rok	sK ⁺ (mmol/l)	Zalecenia dotyczące terapii RAASi	Podsumowanie
Australia and New Zealand (Atherton 2018)			
KDIGO 2024	NS	Hiperkaliemię związaną ze stosowaniem inhibitorów RAAS można często kontrolować, stosując środki obniżające stężenie sK ⁺ zamiast zmniejszania dawki lub przerywania leczenia inhibitorami RAAS. Środki te obejmują weryfikację przyjmowanych jednocześnie leków, moderowanie diety z potasem, diuretyki, wodorowęglan sodu i leki wiążące potas.	kontynuacja RAASi
	NS	W przypadku niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania inhibitorów ACE lub ARB.	przerwanie lub zmniejszenie dawki leku RAASi
	NS	Aby zmniejszyć ryzyko hiperkaliemii, należy wybrać osoby z utrzymującym się prawidłowym stężeniem sK ⁺ i regularnie monitorować stężenie sK ⁺ po rozpoczęciu stosowania niesteroidowego inhibitora RAAS.	wybrać osoby z prawidłowym sK ⁺
	4,9-5,5	Kontynuować stosowanie finerenonu [MRA] w dawce 10 mg lub 20 mg. Monitorować stężenie K ⁺ co 4 miesiące.	kontynuacja MRA
	> 5,5	Wstrzymać stosowanie finerenonu [MRA]. Rozważyć modyfikację diety lub przyjmowanych jednocześnie leków w celu złagodzenia hiperkaliemii. Ponownie sprawdzić stężenie K ⁺ . Rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia, jeśli/gdy stężenie K ⁺ ≤ 5,0 mmol/l.	przerwanie MRA
NICE 2021	>5,0	Nie należy rutynowo proponować terapii RAASi dorosłym z PChN, jeśli przed leczeniem sK ⁺ > 5 mmol/l.	nie rozpoczynać terapii RAASi
	≥6,0	Przerwać terapię RAASi po odstawieniu innych leków, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko hiperkaliemii.	przerwanie terapii RAASi
UKKA 2023	>5,0	Zaleca się ocenę stężenia mocznika i elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami ACE lub ARB, a leki te należy stosować ostrożnie. Należy unikać rozpoczynania leczenia MRA u pacjentów.	ostrożne stosowanie RAASi (unikanie MRA)
	5,5-5,9	Zaleca się częste monitorowanie i rozważenie zmniejszenia dawki leków RAA.	zmniejszenie dawki RAASi
	≥6,0	Zaleca się przerwanie stosowania leków RAAS, jeśli pacjent nie spełnia kryteriów leczenia SZC lub paciomeru.	przerwanie terapii RAASi

NS - nie określono.

2.7.2 Obciążenie społeczne

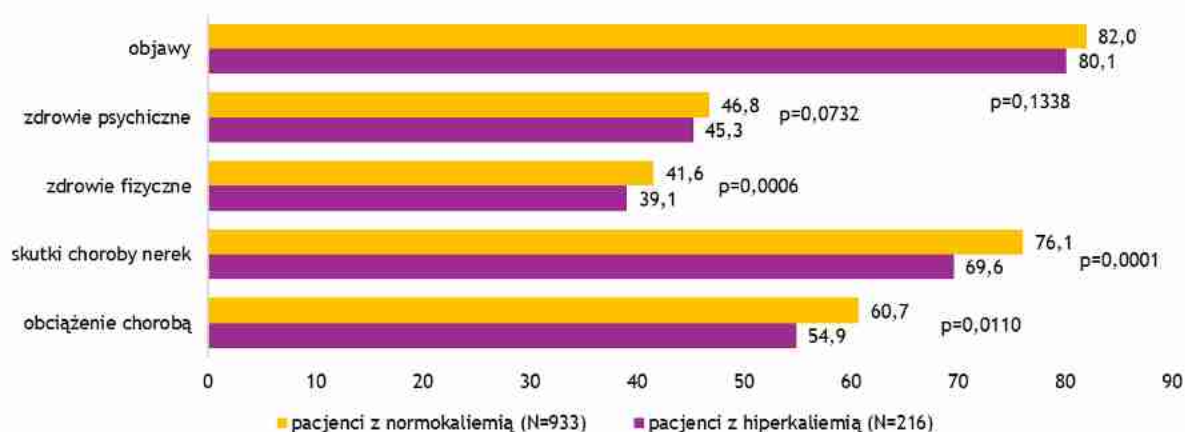
Wykazano, że hiperkaliemia wiąże się z obniżeniem jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) (Grandy 2018, Tafesse 2019).

Typowe objawy obejmują biegunkę, nudności i wymioty, trudności w oddychaniu, bóle brzucha, bóle mięśni, osłabienie i paraliż, aż po konsekwencje zagrażające życiu, w tym niewydolność oddechową, zaburzenia rytmu serca, nagłe zatrzymanie akcji serca i nagłą śmierć (Ben Salem 2014, Dunn 2015, Packham 2016, Campese 2016). W zależności od ciężkości i objawów hiperkaliemii uzasadnione może być pilne przyjęcie do szpitala i/lub hospitalizacja pacjenta z dłuższym czasem pobytu, co jeszcze bardziej obniża jakość życia (Chazard 2015, Conway 2015, Seica 2009).

Badanie pacjentów z PChN wykazało, że połowa pacjentów stwierdziła, że hiperkaliemia jest dla nich osobiście poważnym problemem zdrowotnym, mniej więcej tak samo jak w przypadku chorób serca i anemii (NKF 2017). Ocena wpływu hiperkaliemii na jakość życia jest trudna, ponieważ choroba może przebiegać bezobjawowo, a pacjenci mogą nie być jej świadomi do czasu wystąpienia zdarzenia sercowego lub arytmii albo zdiagnozowania ich po przyjęciu do szpitala lub w nagłym wypadku (Packham 2016, Tapiawala 2004, Lehnhardt 2011, Raebel 2012, Mohammed 2012).

Badania wykazały związek między hiperkaliemią a jakością życia (QoL) przy użyciu danych z programu Adelphi Real World CKD specific Programme (Grandy 2018, Tafesse 2019). Globalna analiza wykazała, że **pacjenci z PChN (niedializowani) i hiperkaliemią mieli istotnie niższe wyniki QoL** w porównaniu do pacjentów z normokaliemią w trzech z pięciu domen instrumentu oceny jakości życia w chorobie nerek (KDQOL, ang. *Kidney Disease Quality of Life*): obciążenie chorobą, zdrowie fizyczne i skutki choroby nerek (Grandy 2018).

Rys. 19. Wpływ hiperkaliemii na jakość życia pacjentów z PChN ocenianą wg kwestionariusza KDQOL-36.



Opracowanie własne na podstawie wyników z badania Grandy 2021.

Hiperkaliemia stwarza dodatkowe obciążenie u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Konieczność przerywania lub modyfikacji terapii inhibitorami RAAS (powszechnie stosowanych u pacjentów z HF, przewlekłą chorobą nerek oraz osób poddawanych hemodializie) po wystąpieniu hiperkaliemii **wiąże się zazwyczaj z gorszymi wynikami** w porównaniu

z pacjentami, którzy kontynuują leczenie dawkami maksymalnymi (Epstein 2015, Epstein 2016, Maggioni 2013).

2.7.3 Obciążenie ekonomiczne

Hiperkaliemia wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym w postaci zwiększonego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (liczba hospitalizacji i długość pobytu) oraz związanych z tym kosztami. Szacunki dotyczące całkowitych kosztów bezpośrednich związanych z hiperkaliemią, przeprowadzone w jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, sugerują, że koszty hospitalizacji mogą być do 2,7 razy wyższe w przypadku pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z pacjentami bez hiperkaliemii (Xie 2014).

Zużycie zasobów medycznych

Zasoby opieki zdrowotnej wykorzystywane przez pacjentów z hiperkaliemią zostały ocenione w szeregu badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i wykazały **wyższy poziom wykorzystania zasobów w przypadku pacjentów z hiperkaliemią** w porównaniu z pacjentami bez tej choroby (Xie 2014, Brunelli 2017, Betts 2017, Betts 2017a, Fitch 2017, Belk 2016). Pacjenci, u których diagnozowano hiperkaliemię ($n=28\,929$) z wysokim poziomem K^+ w porównaniu do pacjentów bez hiperkaliemii wymagają częściej leczenia szpitalnego (37,4% vs 3,4%), ale również większej liczby wizyt ambulatoryjnych (75,5% vs 47,7%) (Xie 2014).

W badaniu Davis 2019 odsetek ponownych hospitalizacji z powodu hiperkaliemii w ciągu 30 dni po pobycie w szpitalu z powodu hiperkaliemii wynosił 19% w przypadku hiperkaliemii łagodnej ($>5,0$ - $5,5$ mmol/l) i 20% w przypadku umiarkowanej/ciężkiej ($> 5,5$ mmol/l), z częstością ponownych hospitalizacji związanych z hiperkaliemią wynoszącą odpowiednio 5% i 7%.

W badaniu Mu 2020 przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano:

- **więcej przyjęć do szpitala** (30 dni: 0,48 vs 0,06; 1 rok: 1,28 vs 0,44),
- **więcej wizyt ambulatoryjnych** (30 dni: 3,11 vs 3,04; 1 rok: 30,48 vs 23,88),
- **więcej wizyt za SOR-ze** (30 dni: 0,27 vs 0,14; 1 rok: 2,01 vs 1,17),
- **więcej przyjęć w wykwalifikowanych ośrodkach pielęgniarstwa** (30 dni: 0,15 vs 0,02; 1 rok: 0,36 vs 0,11).

Pacjenci z hiperkaliemią przebywali również dłużej na oddziale szpitalnym, w systemie opieki domowej, w hospicjum i w domu opieki w obu okresach w porównaniu z pacjentami bez hiperkaliemii ($p < 0,001$). W szczególności, dłuższe całkowite pobyty odnotowano w przypadku hospitalizacji (30 dni: 3,79 vs. 0,34 dnia; 1 rok: 10,54 vs. 3,04 dnia) (Mu 2020).

Zużycie zasobów medycznych - chorzy z PChN

Analiza elektronicznej dokumentacji medycznej w Stanach Zjednoczonych ($n=55\,266$) wykazała istotny statystycznie wzrost częstości hospitalizacji związanych z ciężką hiperkaliemią (definiowaną jako $K^+ \geq 6,0$ mmol/l) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek bez względu na współczynnik eGFR (Luo 2016).

Brytyjska analiza CPRD obejmująca 34 912 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpił pierwszy przypadek hiperkaliemii, wykazała **wzrost odsetka pacjentów korzystających z zasobów opieki zdrowotnej**, takich jak wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje i badania laboratoryjne o >70% między 3. a 7. dniem (wzrost ten obserwowano następnie w kolejnych dniach, do 365 dni) zarówno w przypadku całej badanej populacji, jak w subpopulacji pacjentów z PChN.

W badaniu LABKA przeprowadzonym w północnej Danii wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek u których wystąpił pierwszy przypadek hiperkaliemii (n=43 397) obserwowano **znaczny wzrost wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w ciągu sześciu miesięcy po wystąpieniu hiperkaliemii** w porównaniu do sześciu miesięcy przed zgłoszeniem zdarzenia, w tym wzrost:

- hospitalizacji w trybie ostrym (57,1% vs 33,8%; RR=1,72 [95% CI: 1,69;1,74]),
- przyjęć na oddział intensywnej terapii (12,2% vs 2,1%; RR=6,45 [95% CI: 6,03; 6,91]);
- przyjęć w trybie ambulatoryjnym/na oddziale ratunkowym (60,8% vs 57,0%; RR=1,16 [95% CI: 1,14; 1,17]) (Thomsen 2017a, Thomsen 2017b)

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wystąpiła hiperkaliemia odnotowano zwiększone ryzyko ostrej hospitalizacji (HR 2,11), przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej (HR 4,77) lub leczenia ambulatoryjnego (HR=1,37) w porównaniu z grupą pacjentów z PChN bez hiperkaliemii (Thomsen 2017b).

Zużycie zasobów medycznych - chorzy z HF

W ramach duńskiego badania LABKA z udziałem 12 340 pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią odsetek pacjentów z jakąkolwiek ostrą hospitalizacją wzrósł w okresie 6 miesięcy po pierwszym zdarzeniu hiperkaliemii (73,7%) w porównaniu z okresem 6 miesięcy przed pierwszym zdarzeniem hiperkaliemii (53,3%) (RR=1,41 [95%CI: 1,38; 1,44]), podobnie jak odsetek pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii (wzrost z 3,3% do 14,9%; RR=5,29 [95%CI: 4,77; 5,86]) (Thomsen 2018, Thomsen 2018a, Thomsen 2018b, Thomsen 2017c). W porównaniu z dopasowanymi pacjentami z niewydolnością serca bez hiperkaliemii, skorygowane ryzyko hospitalizacji w trybie nagłym (skorygowany HR=2,75 [95%CI: 2,65; 2,85]) i przyjęć na oddział intensywnej terapii (skorygowany HR=5,12 [95%CI: 4,60; 5,71]) sześć miesięcy po wystąpieniu hiperkaliemii było wyższe u pacjentów z hiperkaliemią (Thomsen 2018, Thomsen 2018b). Žeimaitė i wsp. wykazali, że hiperkaliemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i niesercowo-naczyniowych u pacjentów z ostrą dusznością, niezależnie od ostatecznego rozpoznania (Žeimaitė 2017).

Analiza populacji obejmująca ponad 1,3 miliona dorosłych w Kanadzie w wieku ≥66 lat oceniła stosowanie MRA wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (HF) i wykazała, że u pacjentów już przyjmujących inhibitory ACE częstość przepisywania spironolaktonu wzrosła z 34 na 1000 pacjentów w 1994 r. do 149 na 1000 pacjentów pod koniec 2001 r. W tym samym okresie hospitalizacja z powodu hiperkaliemii wzrosła z 2,4 na 1000 pacjentów do 11,0 na 1000 pacjentów (p <0,001), a związana z tym śmiertelność wzrosła z 0,3 na 1000 do 2,0 na 1000 pacjentów (p <0,001) (Juurlink 2004).

Wysoki poziom wykorzystania zasobów związany z hiperkaliemią u pacjentów z PChN i/lub niewydolnością serca (HF) został również zgłoszony w dwóch retrospektywnych analizach danych roszczeń w USA (Betts 2016, Polson 2016).

Betts i wsp. wykazali istotnie wyższy poziom wykorzystania zasobów u pacjentów z hiperkaliemią (n=15 352; pacjenci z hiperkaliemią zdefiniowaną jako co najmniej dwa testy laboratoryjne S-K+ >5,0 mmol/l lub jeden kod ICD-9 276.7 lub jedno przepisanie SPS) w porównaniu z grupą kontrolną (n=15 352; dopasowani pod względem stadium PChN, niewydolności serca, wykorzystania RAA i grupy wiekowej) w przypadku przyjęć do szpitala (0,2 w porównaniu z 0,0), wizyt na SOR-ze (0,2 w porównaniu z 0,1) i wizyt ambulatoryjnych (3,9 w porównaniu z 2,6) w ciągu 30 dni od pierwotnej daty indeksu (p <0,001 dla wszystkich porównań (Betts 2016). Istotnie wyższa częstotliwość wizyt u pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano również rok po dacie indeksowania (p <0,001).

Polson i wsp. przeanalizowali 15 999 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca; średnia liczba wizyt w szpitalu, na oddziale ratunkowym i w gabinecie/ambulatoryjnym wahała się od 1,0 do 2,8, 1,9 do 3,3 i 12,2 do 30,6, odpowiednio, w zależności od obecności hiperkaliemii, chorób współistniejących (PChN i/lub HF) oraz od tego, czy nie otrzymywano dawki RAASi, dawki optymalnej lub suboptymalnej (Polson 2016).

Ponadto w retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Johnsona i wsp. (Johnson 2017), które obejmowało dorosłych pacjentów z HF z ≥ 2 pomiarami S-K+ w trybie ambulatoryjnym w latach 2005-2013, liczba wizyt na oddziale ratunkowym i wskaźniki hospitalizacji były wyższe przy rosnącym S-K+, co sugeruje, że wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej zależy od ciężkości hiperkaliemii, jak wykazali Luo i wsp. w przypadku pacjentów z PChN (Luo 2016).

Długość hospitalizacji

Hiperkaliemia wiąże się również ze zwiększoną długością pobytu w szpitalu, co zwiększa koszty zarówno dla systemów opieki zdrowotnej, jak i pacjentów. W badaniu LABKA przeprowadzonym w północnej Danii (Thomsen 2017b, Thomsen 2017c):

- Średnia liczba dni hospitalizacji w trybie pilnym wzrosła w ciągu sześciu miesięcy od pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w porównaniu z 6-miesięcznym okresem przed zdarzeniem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (3,73 dnia do 6,25 dnia).
- Średnia liczba dni hospitalizacji w innych przypadkach niż pilne wzrosła po zdarzeniu hiperkaliemii w przypadku PChN wzrosła z 1,11 dnia do 2,03 dnia [p <0,05].
- W przypadku odpowiednio dobranych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i HF, u których w okresie obserwacji nie wystąpiła hiperkaliemia, liczba dni spędzonych w szpitalu pozostawała względnie stabilna w tym samym okresie.

W brytyjskiej analizie CPRD (n=55 439) średnia długość pobytu w szpitalu była wyższa wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z hiperkaliemią w porównaniu z dobranymi pacjentami bez hiperkaliemii (10,6 nieskorygowanych średnich dni, 3,5% dłużej niż w dopasowanej kohorcie bez hiperkaliemii; p<0,0001). Skorygowana różnica między pacjentami z hiperkaliemią i pacjentami bez hiperkaliemii wzrasta wraz ze wzrostem stężenia K⁺, aż do 12,9% przy K⁺ $\geq 6,0$ mmol/l (p=0,0003) (Furuland 2018a).

Koszty bezpośrednie leczenia hiperkaliemii

Obciążenie ekonomiczne u pacjentów z podwyższonym ryzykiem hiperkaliemii, w tym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub HF, jest większe niż w populacji ogólnej (Freeman 2018).

W retrospektywnej analizie Woolley 2016 porównano 30-dniowe i roczne wykorzystanie zasobów oraz koszty w Stanach Zjednoczonych wśród pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako co najmniej dwa badania laboratoryjne wykazujące $K^+ > 5,0$ mmol/l lub co najmniej jeden kod diagnostyczny odpowiadający hiperkaliemii lub co najmniej jedna recepta na sulfonian polistyrenu) i dopasowanych pacjentów bez hiperkaliemii. Wykazano, że w grupie pacjentów z hiperkaliemią ($n=39\,626$ z grupą kontrolną dobraną w proporcji 1:1) w porównaniu z grupą kontrolną całkowite koszty opieki zdrowotnej były wyższe:

- o 4 128 USD (5 994 USD vs 1 865 USD; $p < 0,001$) w ciągu pierwszych 30 dni okresu badania;
- o 15 983 USD (31 844 USD vs 15 861 USD) w ciągu całego okresu badania (Woolley 2016).

Wyższe całkowite koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z hiperkaliemią w porównaniu z dobraną grupą kontrolną odnotowano także w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi (HF, PChN) zarówno w ciągu pierwszych 30 dni, jak i w ciągu roku (Woolley 2016).

W badaniu Mu 2020 przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych średnio pacjenci z hiperkaliemią ponieśli o 7 208 USD wyższe całkowite koszty leczenia w ciągu 30 dni (8 894 USD vs 1 685 USD) i o 19 348 USD wyższe średnie całkowite koszty leczenia w ciągu 1 roku (34 362 USD vs 15 013 USD) w porównaniu z dopasowanymi pacjentami bez hiperkaliemii (w obu przypadkach $p < 0,001$). Koszty leczenia szpitalnego były głównym czynnikiem kosztowym, stanowiąc 68% rocznej różnicy całkowitych kosztów leczenia między kohortami (Mu 2020).

Całkowite koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z hiperkaliemią znacznie wzrastają u pacjentów z chorobami przewlekłymi i współistniejącą hiperkaliemią. W badaniu Betts 2017b roczne całkowite koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z PChN wyniosły \$46 483 i \$24 625, a u pacjentów z HF \$69 211 i \$39 637 odpowiednio u pacjentów z hiperkaliemią i bez hiperkaliemii.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu hiperkaliemii należy dążyć do:

- usunięcia przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe), np. odstawić leki blokujące układ RAA, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub diuretyki oszczędzające potas;
- usunięcia nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta (Szczeklik 2023, Drabczyk 2024).

Ponadto nie należy osłabiać mechanizmów fizjologicznych przeciwdziałających hiperkaliemii, takich jak aktywacja β_2 -adrenergiczna (unikać stosowania β_2 -blokerów) (Szczeklik 2023).

W łagodnej hiperkaliemii, u chorego bez objawów, nieprawidłowości EKG, nowych ostrych chorób lub pogorszenia chorób przewlekłych, lekarz zwykle zaleca zmianę leków i ich dawek (jeżeli hiperkaliemia została spowodowana lekami) oraz unikanie produktów bogatych w potas (owoce, soki owocowe, ziemniaki itp.), a po kilku dniach zleca kontrolne oznaczenie elektrolitów. Może dodatkowo przepisać lek moczopędny (np. furosemid) w celu przyspieszenia usunięcia potasu z moczem (Drabczyk 2024).

Gdy hiperkaliemia jest poważna lub stanowi zagrożenie (występują objawy lub stwierdza się zmiany w EKG), pacjent wymaga leczenia w szpitalu. W takich przypadkach stosuje się metody pozwalające szybko i trwale zmniejszyć stężenie potasu we krwi (Drabczyk 2024).

Ponieważ nie da się przewidzieć wystąpienia zaburzeń rytmu serca, należy natychmiast po weryfikacji wartości kaliemii $>6,3$ mmol/l (kontrolne oznaczenie) podać dożylnie:

- 30 ml 10% glukonolaktobionianu wapnia lub 10 ml 10% roztworu chlorku wapnia (u chorych leczonych glikozydami naparstnicy podawanie soli wapnia wymaga stałego monitorowanie EKG);
- 20-40 ml 40% roztworu glukozy z insuliną (1 j. insuliny na 3g podanej glukozy) oraz
- 50 ml 8,4% roztworu NaHCO_3 w przypadku kwasicy (Szczeklik 2023).

Czasowe przesunięcie potasu do komórek można uzyskać, podając β_2 -mimetyk (np. salbutamolu 2,5 mg co 15 min do dawki 10-20 mg w nebulizacji lub 0,5 mg dożylnie) (Szczeklik 2023).

Takie postępowanie chroni przed radiotoksycznymi efektami hiperkaliemii przez 1-1,5 h (Szczeklik 2023).

Jednocześnie należy rozpocząć leczenie usuwające nadmiar potasu z surowicy (Szczeklik 2023). W leczeniu mającym na celu usunięcie nadmiaru potasu z surowicy stosuje się:

- 1) diuretyk pętlowy u chorych z zachowaną diurezą, np. furosemid 20-40 mg dożylnie. Dawkę należy powtórzyć po 6-8 h. Jednocześnie należy przetaczać 0,9% roztwór NaCl w celu zwiększenia objętości zewnątrzkomórkowej, co zwiększa przesączanie kłębuszkowe i napływ sodu do cewki dystalnej, a przez to wydalanie potasu;
- 2) sulfonian polistyrenu doustnie lub doodbytniczo w dawce początkowej 30 g (1 g zawiera 100 mg sodu [$1,75$ mmol Na^+]) w 150 ml wody lub 10% roztworu glukozy. Działa jako wymiennik jonowy w przewodzie pokarmowym. Zmniejszenie kaliemii o 0,5-1,0 mmol/l występuje w ciągu 4-6 h. Należy podać lek przeczyszczający w celu opróżnienia jelit z mas kałowych zawierających dużą ilość potasu. Bardzo rzadkim, groźnym skutkiem niepożądanym jest odcinkowa martwica lub perforacja jelita;
- 3) **nowe leki wiążące potas w przewodzie pokarmowym** (podobnie jak sulfonian polistyrenu):
 - patiomer podawany doustnie w dawce 8,4 g (maksymalna zalecana dawka dobową to 25,2 g). Zaczyna działać po ok. 7 h. Częstym skutkiem niepożądanym stosowania patiomerem jest hipomagnezemia, dlatego należy monitorować stężenie magnezu w surowicy w trakcie leczenia;
 - **cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy** podawany doustnie w dawce początkowej 30 g/d (w zależności od wyjściowego stężenia potasu w surowicy); dawka podtrzymująca 5-10 g/d. Początek działania już po 1 h; normalizację stężenia

potasu zwykle uzyskuje się w ciągu 48 h. Nie opisano dotychczas poważnych skutków niepożądanych, a najczęściej obserwowane to hipokaliemia i obrzęki.

Hemodializę (rzadko dializę otrzewnową) należy rozważyć przy kaliemii $>6,5$ mmol/l (zwykle jest konieczna przy hiperkaliemii objawowej i u chorych z ciężką niewydolnością nerek) (Szczeklik 2023).

Terapie wiążące potas starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia (CPS), są wciąż stosowane w wielu krajach, pomimo braku randomizowanych danych potwierdzających ich przewlekłe stosowanie w leczeniu hiperkaliemii. Nie wykazano również, że mają one działanie aktywujące inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Związki te mają słabą tolerancję oraz nieprzewidywalny początek działania i wielkość obniżenia stężenia potasu. Ponadto SPS może powodować przeciążenie płynowe, ponieważ wymienia potas na sód. Jego stosowanie powiązano także z martwicą okrzemicy, co podkreślono w ostrzeżeniu wydanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Rossignol 2023).

Najnowsze wytyczne KDIGO 2024 wskazują, że stosowanie klasycznych terapii wiążących potas wiązało się ze słabą tolerancją. **Nowe doustne leki wiążące potas, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer, są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu, co stanowi zdecydowaną przewagę na tle terapii starej generacji. Należy również zaznaczyć, że korzystanie z terapii nowej generacji może pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA.**

Poza różnicami w bezpieczeństwie/tolerancji oraz dostępnością badań klinicznych, terapie nowej generacji charakteryzują się (KDIGO 2024):

- lepszą selektywnością wobec jonów potasu: sodu cyrkonu cyklokrzemian jest **wysoce selektywny** nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe; patiromer wiąże również magnez i fosforany (poprzez uwalniany wapń), natomiast terapie starej generacji poza potasem wiążą magnez i wapń; w porównaniu do SPS, SZC wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ (Stavros 2014);
- szybkim czasem działania: 4-7 h w przypadku patiromeru, natomiast w przypadku SZC redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h, w porównaniu do kilku godzin, a nawet kilku dni dla SPS/CPS;
- korzystniejszym dawkowaniem: zgodnie z odpowiednimi ChPL odpowiednia dawka sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru stosowania jest raz dziennie (w przypadku SZC jedynie w fazie korygującej, tj. maksymalnie przez 72 h, stosuje się określoną dawkę trzy razy dziennie); natomiast stosowanie SPS/CPS wymaga przyjęcia kilku dawek dziennie; w badaniu APETIZE wykazano, że pacjenci preferują stosowanie SZC i PAT raz dziennie w porównaniu do SPS/CPS w celu kontroli poziomu potasu, bez względu na analizowany region (Wheeler 2024).

Dodatkowo, na tle patiromeru i terapii starej generacji sodu cyrkonu cyklokrzemian wyróżnia się **niewielką interakcją z innymi lekami doustnymi**. Jedynie w przypadku leków o działaniu

klinicznym zależnym od pH żołądka, SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego. W przypadku patiromeru i leków starej generacji (SPS/CPS) należy zachować 3-godzinny odstęp pomiędzy lekami (przy stosowaniu SPS/CPS w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstęp pomiędzy lekami) (KDIGO 2024).

Wyniki randomizowanego badania APETIZE wskazują, że **nowe leki doustne, w szczególności sodu cyrkonu cyklokrzemian, są najczęściej wybieranymi terapiami wiążącymi potas**. W Stanach Zjednoczonych SZC i PAT jako terapię preferowaną wybrało odpowiednio 26% i 21% uczestników badania (w porównaniu do 7% dla SPS/CPS), w Kanadzie - odpowiednio 67% i 17% (w porównaniu do 8% dla SPS/CPS) i w Europie - 36% i 31% (w porównaniu do 18% dla SPS/CPS). W badaniu wykazano również, że nowe terapie wiążące potas uzyskały lepszą ogólną ocenę smaku (uwzględniającą smak, zapach, konsystencję i odczucie w ustach) w porównaniu do SPS/CPS (Wheeler 2024).

W związku z powyższym, **terapię nowej generacji, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer, są preferowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu hiperkaliemii, których stosowanie powinno być zalecane przez klinicystów** (Rossignol 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe porównanie nowych doustnych terapii wiążących potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia).

Tab. 17. Porównanie nowych terapii doustnych (sodu cyrkonu cyklokrzemianu, patiomer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia) (KDIGO 2024, dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiomer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Mechanizm działania	niewchłaniany, niepolimerowy, nieorganiczny, krystaliczny związek - proszek o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas w przewodzie żołądkowojelitowym, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe i zwiększa wydalanie potasu w kale; wysoce selektywny, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe	niewchłaniany polimer wymiany wapniowo-potasowej, selektywny środek wiążący jony potasu, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol; patiomer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego	nieselektywna żywica sodowo-potasowa (SPS) lub żywica wapniowo-potasowa (CPS), która wiąże jony potasu i wymienia je odpowiednio na jony sodu lub wapnia; jony potasu wydalone są następnie z kałem*
Miejsce wychwytu K ⁺ w świetle przewodu pokarmowego	jelito cienkie i jelito grube (Stavros 2014)	głównie okrężnica (Pitt 2015)	głównie jelito grube (Pitt 2015)
Zawartość przeciwjonu	około 400 mg sodu na 5 g SZC	1 600 mg wapnia na 8,4 g patiomeru	SPS: zawiesina zawiera 65 mmol/60 ml (15g) sodu i proszek około 4,1 mmol/g sodu; CPS: 1,6-2,4 mmol/g wapnia
Wiązane kationy	potas (w porównaniu do SPS wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K ⁺ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K ⁺)	potas, magnez i fosforany (wiązany przez uwalniany wapń)	potas, magnez, wapń
Postać i sposób podania	proszek do sporządzania roztworu (doustnie); przygotowany roztwór jest pozbawiony smaku	proszek do sporządzania roztworu (doustnie)	proszek do sporządzania roztworu (doustnie), zawiesina (doustnie) i lewatywa (doodbytniczo)
Wskazania	leczenie hiperkaliemii u dorosłych	leczenie hiperkaliemii u dorosłych	leczenie hiperkaliemii (również u dzieci)
Dawkowanie i dostosowywanie dawki	faza korygująca: 10 g doustnie 3 razy dziennie do 48 godzin	8,4 g doustnie raz dziennie (maksymalnie 25,2 g doustnie raz na	doustnie: 15-60 g/d (do 4 razy dziennie); doodbytniczo: 30 g/d (dla SPS maksymalnie do 50 g/d)

Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiromer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Terapia podtrzymująca	5 g co drugi dzień do 10 g dziennie (2,5-10 g/d; dostosowywanie dawki w odstępach tygodniowych)	dobę); dawkę można zwiększyć o 8,4 g w odstępach 1-tygodniowych	15-60 g/d doustnie dziennie, w zależności od poziom potasu i poziom tolerancji
Efekt działania	zaczyna zmniejszać zawartość potasu w organizmie w ciągu 1 godziny, normokaliemia po 24-48 h	4-7 h	zmienne, godziny lub dni
Czas trwania - utrzymywanie efektu działania	nie badano; brak systematycznego wchłaniania i wydalania z kałem	24 h	zmiennie, 6-24 h
Główne badania kliniczne	2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne III fazy porównujące SZC z placebo (ZS-003 i ZS-004/HARMONIZE) u pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi + obserwacja długoterminowa (11 mies.) do badania HARMONIZE; 1 jednoramienne, długoterminowe (12 mies.) badanie kliniczne III fazy oceniające SZC u pacjentów z hiperkaliemią (ZS-005)	1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy porównujące PAT z placebo (OPLA-HK) u pacjentów z hiperkaliemią, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i przyjmujących RAASi; 1 długoterminowe (12 mies.) badanie oceniające różne dawki PAT u pacjentów z hiperkaliemią, przewlekłą chorobą nerek cukrzycą typu 2, przyjmujących RAASi (AMETHYST-DN)	dla SPS 3 badania, w tym: 1 badanie prospektywne u 32 pacjentów z chorobą nerek i hiperkaliemią; 1 badanie u pacjentów ze skąpomoczem (trwające 5 dni); 1 badanie RCT porównujące SPS i placebo u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (trwające 7 dni); brak długoterminowych badań RCT
Badania kliniczne - dodatkowe populacje	1 randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące SZC z placebo (DIALIZE) u pacjentów dializowanych z hiperkaliemią	ograniczone dane w populacji pacjentów dializowanych - brak prospektywnych badań RCT; dostępne jedno badanie prospektywne (6 pacjentów), 1 retrospektywne badanie kohortowe (527 pacjentów leczonych PAT) i 3 retrospektywne badania obserwacyjne analizujące dane z ośrodków dializ w Stanach Zjednoczonych	ograniczone dane w populacji pacjentów dializowanych - brak prospektywnych badań RCT; dostępne 1 badanie retrospektywne uwzględniające łącznie 30 pacjentów
Przeciwwskazania	nadwrażliwość na substancję czynną	nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	hipokaliemia; nadwrażliwość na żywice kationowymienne; niedrożność jelit; u noworodków: zmniejszona ruchliwość jelit i podanie doustne

Charakterystyka/ parametr	Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma)	Patiomer (Veltassa)	Polistyrenosulfonian sodu i wapnia
Interakcje lekowe	żadne dostosowywania dawki ani odstępów w dawkowaniu nie są wymagane w przypadku leków, których działanie nie jest zależne od pH żołądka; w przeciwnym wypadku SZC należy podać 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego o działaniu klinicznym zależnym od pH żołądka	wiązanie patiomeru z innymi lekami doustnymi może obniżyć absorpcję w przewodzie pokarmowym i utratę skuteczności leku, dlatego inne leki doustne należy podawać 3 godziny przed lub 3 godziny po podaniu leków doustnych	mogą wiązać się z innymi lekami, dlatego należy oddzielić ich podanie o co najmniej 3 godziny od podania leków doustnych; w przypadku gastroparezy należy zachować 6-godzinny odstęp pomiędzy lekami
Działania niepożądane	najczęstszymi zdarzeniami jest hipokaliemia i obrzęk; łagodne zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, biegunka i zaparcia)	zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, biegunka i wzdęcia), zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkalcemia i hipomagnezemia)	zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia), zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipokalcemia i hipomagnezemia), obrzęki i potencjalnie poważne zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (martwica jelit, krwawienie, zapalenie okrężnicy i perforacja) zagrożające życiu
Sposób przechowywania	w temperaturze pokojowej (15-30°C)	w lodowce (2-8°C), jeśli przechowywany w temp. pokojowej powinien być wykorzystany w ciągu 3 mies. od wyjęcia z lodówki	w temperaturze pokojowej (25°C)
Ograniczenia stosowania	wszystkie terapie nie są odpowiednie do stosowania w przypadku hiperkaliemii zagrożącej życiu ze względu na opóźniony czas działania (w przypadku SPS/CPS nawet do kilku dni) podanie z 2-godzinny odstępem czasu w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka; brak wyników długoterminowych (>12 mies.)	podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny; przechowywanie w lodowce; brak selektywności w stosunku do innych jonów, w tym jonów magnezu; brak wyników długoterminowych (>12 mies.)	podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny; wielokrotne dawkowanie w ciągu dnia; konieczne zachowanie ostrożności u pacjentów ze schorzeniami wrażliwymi na działanie sodu; nie są dostępne randomizowane, kontrolowane, długoterminowe badania kliniczne

*konieczne jest podanie leku przeczyszczającego w celu opróżnienia jelit z mas kałowych zawierających dużą ilość potasu (Szczeklik 2023).

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu hiperkalemii przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez następujące organizacje:

- wytyczne zagraniczne:
 - *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2021 roku i 2024 roku;
 - *Norfolk and Norwich University Hospital* (NNUH) z 2024 roku;
 - *UK Kidney Association* (UKKA) z 2023 roku;
 - *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* (VA/DoD) z 2025 roku;
 - *Kidney Heart Australia* (KHA) z 2020 roku;
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 roku;
 - *European Society of Cardiology* (ESC) z 2021 roku⁴;
 - *American Heart Association/American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America* (AHA/ACC/HFSA) z 2022 roku;
 - *European Society of Hypertension* (ESH) z 2023 roku;⁵
- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) z 2019 roku⁶;

Dodatkowo zidentyfikowano również trzy konsensusy dotyczące postępowania w przypadku hiperkalemii:

- *Delphi consensus* z 2022 roku;⁷
- *International Society of Nephrology* (ISN)/ *American Society for Preventative Cardiology* (ASPC)/ *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* (HFA)/ *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)/ *Renal Physicians Association* (RPA) z 2023 roku.

Nowe doustne leki wiążące potas (w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian) zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkalemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021, ESH 2023) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu. Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne (KDIGO 2024, ESC 2021, ESH 2023), dzięki czemu mogą być

⁴ W aktualizacji wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) z 2023 r. (ESC 2023) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia hiperkalemii w przebiegu niewydolności serca.

⁵ Dotyczące leczenia hiperkalemii u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W aktualizacji wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) z 2024 r. (ESH 2024) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia hiperkalemii w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

⁶ Dotyczące żywienia w PChN, a nie konkretnie leczenia hiperkalemii.

⁷ Konsensu międzynarodowej grupy złożonej z kardiologów i nefrologów z Europy i Ameryki Północnej;

stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023). Istotną kwestią stosowania nowych leków doustnych jest **ułatwienie podstawowego stosowania RAASI/MRA, tj. brak konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie** u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).

W Tab. 18 przedstawiono podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w zakresie stosowania nowych leków doustnych wiążących potas w leczeniu hiperkaliemii.

Zarządzanie terapią RAASI zajmuje ważne miejsce w wytycznych. Podczas gdy starsze wytyczne zazwyczaj zalecają redukcję dawki lub przerwanie terapii RAASI w leczeniu hiperkaliemii (Ezekowitz 2017) wprowadzenie leków wiążących potas, tj. SZC i patiomeru, doprowadziło do aktualizacji wytycznych skupiających się na stosowaniu tych leków, aby umożliwić pacjentom odniesienie korzyści z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia dawkami RAASI zalecanymi w wytycznych (KDIGO 2021, Atherton 2018, ESC 2021, UKKA 2023, ESH 2023). Co istotne, podczas gdy wytyczne AHA/ACC/HFSA z 2022 roku dotyczące leczenia HF stwierdzają, że skuteczność leków wiążących potas (K⁺) w poprawie wyników leczenia poprzez ułatwienie terapii RAASI jest niepewna, wytyczne ESC z 2021 roku dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej HF zalecają stosowanie zatwierdzonego leku obniżającego potas (K⁺) u pacjentów z przewlekłą lub nawracającą hiperkaliemią leczonych RAASI, gdy tylko poziom sK⁺ potwierdzi się jako > 5,0 mmol/l. Inne wytyczne przyjmują bardziej konserwatywne podejście do progu sK⁺ dla leczenia, przy czym UKKA zaleca SZC lub patiomer jako opcję w leczeniu utrzymującej się hiperkaliemii z potwierdzonym sK⁺ ≥ 6,0 mmol/l u pacjentów ambulatoryjnych z PChN w stadium 3b-5 (niedializowanych) lub HF otrzymujących suboptymalną dawkę lub nieotrzymujących terapii RAASI z powodu hiperkaliemii (UKKA 2023). W kilku wytycznych podkreślono, że RAASI należy zmniejszać lub przerwać dopiero wtedy, gdy inne środki kontroli hiperkaliemii zawiodą (KDIGO 2021, ESC 2021), co jest zgodne z optymalizacją zestawu narzędzi RAASI Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (ISN/ASPC/HFA/ KDIGO/ RPA 2023). Podsumowanie zaleceń wytycznych dotyczących hiperkaliemii i RAASI przedstawiono w Tab. 16 w rozdz. 2.7.1.2.1.

Tab. 18. Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiomer) w wytycznych praktyki klinicznej - podsumowanie.

Organizacja, rok	Nowe doustne leki wiążące potas w wytycznych praktyki klinicznej
Wytyczne	
KDIGO 2024	Wytyczne KDIGO 2024 zalecają stosowanie nowych doustnych leków wiążących potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiomer) u pacjentów z PChN otrzymujących inhibitory RAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia. Wytyczne wskazują, że w porównaniu do terapii starej generacji nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu oraz mogą pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASI/MRA.
NNUH 2024	Wytyczne NNUH 2024 zalecają stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako środka do usuwania potasu z organizmu. SZC to niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia H⁺ i Na⁺ na K⁺ i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym. Wytyczne NNUH 2024 podkreślają, że zdolność wiązania K⁺ przez SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu.
UKKA 2023	Wytyczne UKKA 2023 zalecają nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiomer) jako opcję w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem K⁺ w surowicy ≥ 6,0 mmol/l u

Organizacja, rok	Nowe doustne leki wiążące potas w wytycznych praktyki klinicznej
	dorostych pacjentów z PChN w stadium 3b-5 lub niewydolnością serca otrzymujących suboptymalne dawki inhibitorów RAAS. Wytyczne UKKA 2023 podkreślają, że nowe leki obniżające poziom potasu mogą być stosowane przewlekłe w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową. Ponadto, wytyczne UKKA 2023 wskazują, że nowe leki obniżające poziom potasu stają się coraz ważniejszym elementem leczenia hiperkaliemii w sytuacjach nagłych i mogą również umożliwić optymalizację terapii lekowej w chorobach serca i nerek. Wytyczne UKKA 2023 zalecają również stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru jako opcji w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (K^+ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). Wytyczne UKKA 2023 sugerują rozważenie zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (K^+ w surowicy 6,0 - 6,4 mmol/l).
NICE 2021	Wytyczne NICE 2021 (na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE) rekomendują zastosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru jako opcji leczenia hiperkaliemii u dorosłych • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub • u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: ○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz ○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS (brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki), ○ nie są poddawani dializie.
ESC 2021	Wytyczne ESC 2021 dotyczące leczenia hiperkaliemii u pacjentów z niewydolnością serca zalecają stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru w ostrym i przewlekłym obniżaniu potasu. Wytyczne wskazują, że nowe terapie doustne są znacznie lepiej tolerowane niż terapie starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu i polistyrenosulfonianu wapnia.
AHA/ACC/HFSA 2022	Wykazano, że zastosowanie środków wiążących potas (SZC lub patiomer) obniża poziomy K^+ i umożliwia leczenie RAASi.
ESH 2023*	Wytyczne ESC 2023 wskazują na możliwość zastosowania środka wiążącego potas u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią można zastosować w celu utrzymania prawidłowego lub zbliżonego do normalnego poziomu surowicy poziom potasu ($<5,5$ mmol/l), aby zapewnić kontynuację leczenia RAASi lub MRA w optymalnych dawkach. Wykazano, że nowe środki wiążące potas (patiomer i sodu cyrkonu cyklokrzemian sodu) normalizują podwyższone stężenie potasu w surowicy i przewlekłe utrzymują prawidłowe stężenie potasu w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych ACE, ARB lub spironolaktonem, przy dobrej tolerancji leków. Zastosowanie patiomeru lub sodu cyrkonu cyklokrzemianu może zmniejszać ryzyko hiperkaliemii, bez zwiększania obciążenia sodem (w przypadku patiomeru) lub zmniejszenia wchłaniania leków przeciwnadciśnieniowych, co zaobserwowano w przypadku polistyrenosulfonianu sodu.
Konsensusy międzynarodowe	
Delphi consensus (Burton 2022)	Rekomendacje międzynarodowego konsensusu dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii w spektrum kardiologiczno-nefrologicznym:

Organizacja, rok	Nowe doustne leki wiążące potas w wytycznych praktyki klinicznej
	Nowe środki wiążące K ⁺ powinny być preferowanym środkiem w leczeniu hiperkaliemii i powinny być stosowane w celu umożliwienia i utrzymania zoptymalizowanej terapii RAASi.

*biorąc pod uwagę podobne postępowanie w przypadku hiperkaliemii bez względu na chorobę współistniejącą i etiologię, oraz możliwość występowania kilku chorób współistniejących u pacjentów, uwzględniono również wytyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (odnaleziono jedynie stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące zasad żywienia w przewlekłej chorobie nerek, w tym zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu). Należy jednak zaznaczyć, że Polskie Towarzystwo Nefrologiczne w wielu publikacjach odwołuje się m. in. do wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, których zalecenia w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zostały opisane w poniższej tabeli.

W Tab. 19 przedstawiono ogólne wytyczne dotyczące leczenia hiperkaliemii, z uwzględnieniem wszystkich możliwych opcji terapeutycznych. Większość zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021) uwzględnia stosowanie nowych doustnych leków wiążących potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Tab. 19. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hiperkaliemii.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (KDIGO 2021/KDIGO 2024)	Ogólne wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu hiperkaliemii: • wykluczyć pseudohiperkaliemię; • dieta uboga w potas (zmniejszenie ryzyka hiperkaliemii u pacjentów z PChN); • odstawienie suplementów potasu, niektórych substytutów soli i leków hiperkaliemicznych; • dodatek diuretyków eliminujących potas i doustnych środków wiążących potas; • nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian, patiromer) u pacjentów z PChN otrzymujących inhibitory RAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia; w porównaniu do terapii starej generacji nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne w długotrwałym stosowaniu oraz mogą pomóc w ułatwieniu podstawowego stosowania RAASi/MRA; • rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie ACEi lub ARB w przypadku objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia; • u pacjentów z PChN G3-5 z nagłą hiperkaliemią należy wdrożyć zindywidualizowane podejście obejmujące postępowanie dietetyczne i farmakologiczne z uwzględnieniem chorób współistniejących i jakości życia; <u>Wytyczne KDIGO 2024 uwzględniają następujące etapy postępowania w przypadku hiperkaliemii:</u> I LINIA - czynniki korygujące: • ocena stosowanych leków innych niż RAASi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, trimetoprim); • ocena spożycia potasu w diecie i rozważenie odpowiednich modyfikacji spożycia potasu w diecie;

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	II LINIA - leki: • właściwe stosowanie leków moczopędnych; • optymalizacja poziom wodorowęglanów w surowicy; • leki/środki wymieniające potas; III LINIA - postępowania ostateczne: • zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania RAASi/MRA (przerwanie stosowania wiąże się ze zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych), a następnie przejście i ponownie włączenie RAASi lub MRA w późniejszym terminie, jeśli stan pacjenta na to pozwala.
Norfolk and Norwich University Hospital (NNUH 2024)	Postępowanie w przypadku hiperkaliemii zależy od stężenia potasu i nasilenia zmian w EKG. Działania konserwatywne pokrywają się z działaniami awaryjnymi leczenia hiperkaliemii. Leczenie w nagłych wypadkach jest wskazane, jeśli: • występuje ciężka hiperkaliemia ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l), • występują hiperkaliemiczne zmiany w EKG. Pilne leczenie hiperkaliemii jest rozważane w trzech krokach: • Przeciwdziałanie kardiologicznym skutkom hiperkaliemii • Szybka redukcja stężenia potasu w surowicy poprzez redystrybucję do komórek • Usuwanie potasu z organizmu. <u>Przeciwdziałanie kardiologicznym skutkom hiperkaliemii:</u> • zastosowanie preparatów zawierających wapń (np. glukonian wapnia); wapń zmniejsza bowiem pobudliwość mięśnia sercowego w obliczu hiperkaliemii; • chlorek wapnia jest zalecany w przypadku niestabilności hemodynamicznej, w tym zatrzymania akcji serca; <u>Redystrybucję potasu do komórek:</u> • zastosowanie insuliny i glukozy (poza wskazaniami): insulina obniża stężenie potasu w surowicy poprzez stymulację Na^+ / K^+ - ATPazy; Efekt ten jest niezawodny, powtarzalny, skuteczny zależny od dawki; • agoniści β_2-adrenergiczny (salbutamol) (stosowanie poza wskazaniami): salbutamol działa poprzez aktywację Na^+ / K^+ - ATPazy; • wodorowęglan sodu: obecnie zarezerwowany dla hiperkaliemii związanej z niewydolnością nerek i kwasicią (wcześniej stosowany rutynowo w leczeniu hiperkaliemii); <u>Usuwanie potasu z organizmu:</u> • sodu cyrkonu cyklokrzemian: niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia H^+ i Na^+ na K^+ i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym; zdolność wiązania K^+ przez SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu; • płyny dożylnie, • diuretyki (np. furosemid): w niektórych przypadkach podanie diuretyków jest wystarczające do zwiększenia wydalania potasu przez nerki i obniżenia całkowitego stężenia potasu w organizmie; • żywice kationowymienne: żywice jonowymienne to usieciowane polimery zawierające kwasowe lub zasadowe jednostki strukturalne, które w kontakcie z roztworem mogą wymieniać aniony lub kationy;

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	- dializa: wszystkie tryby terapii nerkozastępczej są skuteczne w usuwaniu potasu, przy czym najszybsza jest hemodializa; hemodializa jest wskazana, gdy hiperkaliemia jest oporna na leczenie; - inne środki.
UK Kidney Association (UKKA 2023)	<u>Postępowanie w warunkach ambulatoryjnych:</u> - Sugeruje się zwiększenie częstości monitorowania u pacjentów z K⁺ w surowicy w zakresie 5,5-5,9 mmol/l oraz rozważenie zmniejszenia przyjmowanej dawki inhibitorów RAAS (ACEI, ARB, MRA). - Zaleca się odstawienie inhibitorów RAAS w przypadku ostrych chorób współistniejących (np. posocznicy, hipowolemii i/lub ostre uszkodzenie nerek) niezależnie od stopnia zaawansowania hiperkaliemii. - Zaleca się odstawienie inhibitorów RAAS u pacjentów z K⁺ w surowicy ≥ 6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiromerem lub sodu cyrkonu cyklokrzemianem. - Zaleca się, aby interwencje mające na celu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy były stosowane u pacjentów z K⁺ $\geq 5,5$ mmol/l. - Zaleca się pilną ocenę szpitalną wszystkich pacjentów z ciężką hiperkaliemią (K⁺ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). - Sugeruje się ocenę szpitalną u pacjentów z łagodną (K⁺ w surowicy 5,5 - 5,9 mmol/l) lub umiarkowaną hiperkaliemią (K⁺ w surowicy 6,0 - 6,4 mmol/l) będących w złym stanie zdrowia, szczególnie w przypadku ostrego uszkodzenia nerek. - Zaleca się wprowadzenie strategii dietetycznych modyfikujących spożycie potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i przewlekłą hiperkaliemią ze stężeniem K⁺ w surowicy $> 5,5$ mmol/l po wyeliminowaniu nieżywnościowych przyczyn hiperkaliemii (zaparcia, kwasica i źle kontrolowana cukrzyca). - Zaleca się, aby specjalista dietetyk nefrologiczny przeprowadził ocenę ekspercką i udzielił porad dotyczących strategii dietetycznych mających na celu modyfikację spożycia potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i utrzymującą się hiperkaliemią, przy stężeniu K⁺ w surowicy $> 5,5$ mmol/l. - Zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których poziom wodorowęglanów w surowicy wynosi < 22 mmol/l, z hiperkaliemią lub bez niej. - Sugeruje się, że diuretyki pętlowe mogą stanowić uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów. - Sugeruje się, że preparaty zawierające sulfonian polistyrenu mogą być stosowane krótkoterminowo jako opcja leczenia przewlekłej hiperkaliemii u niehospitalizowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia patiromerem lub sodu cyrkonu cyklokrzemianem. - Zaleca się, aby patiromer stanowił opcję leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem K⁺ w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l u dorosłych z PChN w stadium 3b-5 (nie poddani dializie) lub niewydolnością serca przyjmujących suboptymalną dawkę lub nieotrzymujących terapii inhibitorami RAAS z powodu hiperkaliemii. - Zaleca się przerwanie leczenia lekiem patiromer w przypadku przerwania leczenia inhibitorami RAAS. - Zaleca się rozpoczęcie leczenia patiromerem wyłącznie w opiece specjalistycznej.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	15. Zaleca się, aby sodu cyrkonu cyklokrzemian (SZC) stanowił opcję leczenia w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym stężeniem K^+ w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l u dorosłych pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (niedializowani) lub niewydolnością serca otrzymujących suboptymalne dawki inhibitorów RAAS. 16. Zaleca się przerwanie leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) w przypadku przerwania leczenia inhibitorami RAAS. 17. Zaleca się, aby leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) rozpoczynać wyłącznie w opiece specjalistycznej. <u>Postępowanie w warunkach szpitalnych:</u> 1. Zalecamy, aby leczenie hiperkaliemii w szpitalu opierało się na logicznym, pięcioetapowym podejściu. KROK 1 - Ochrona serca 2. Zaleca się dożylnie podawanie glukonianu wapnia lub chlorku wapnia w równoważnej dawce (6,8 mmol) pacjentom z hiperkaliemią w przypadku wystąpienia zmian w EKG. 3. Zaleca się, aby chlorek wapnia podawany dożylnie był preferowany w przypadku resuscytacji (zatrzymanie krążenia lub w okresie okołozatrzymania), a glukonian wapnia podawany dożylnie powinien być stosowany u wszystkich pozostałych pacjentów, u których występują objawy hiperkaliemii w EKG. KROK 2 - Przemieszczenie K^+ do komórek 4. Zaleca się, aby w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l) stosować insulinę-glukozę (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym. 5. Sugeruje się, żeby insulina-glukoza (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym była stosowana w leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii ($K^+ 6,0-6,4$ mmol/l). 6. Zaleca się rozpoczęcie wlewu 10% glukozy z szybkością 50 ml/godz. przez 5 godzin (25 g) po leczeniu insuliną-glukozą u pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi przed leczeniem wynosiło $<7,0$ mmol/l, aby uniknąć hipoglikemii. 7. Zaleca się stosowanie salbutamolu w dawce 10-20 mg w nebulizacji jako terapii uzupełniającej w ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l). 8. Sugeruje się, że salbutamol w dawce 10-20 mg w nebulizacji może być stosowany jako terapia uzupełniająca w umiarkowanej ($K^+ 6,0-6,4$ mmol/l) hiperkaliemii. 9. Zaleca się, aby salbutamol nie był stosowany w monoterapii w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii. 10. Sugeruje się, aby dożylny wlew wodorowęglanu sodu nie był rutynowo stosowany w ostrym leczeniu hiperkaliemii. KROK 3 - Usuwanie K^+ z organizmu 11. Zaleca się stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (K^+ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). 12. Sugeruje się, że rozważenie zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu jako opcji w nagłym leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (K^+ w surowicy 6,0 - 6,4 mmol/l). 13. Sugeruje się, że patiromer stanowi opcję w nagłym leczeniu ciężkiej (K^+ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). 14. Zaleca się, aby zaprzestać rutynowego stosowania preparatów zawierających sulfonian polistyrenu w leczeniu ostrej hiperkaliemii. KROK 4 - Monitorowanie krwi 15. Zaleca się dokładne monitorowanie K^+ w surowicy u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią w celu oceny skuteczności leczenia i

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	monitorowania nawrotu hiperkaliemii po zaniku początkowej odpowiedzi na leczenie. 16. Sugeruje się, aby oznaczać K⁺ co najmniej 1, 2, 4, 6 i 24 godziny po rozpoznaniu i leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej hiperkaliemii. 17. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w regularnych odstępach czasu (0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 i 360 minut) po podaniu wlewu insuliny z glukozą u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią.
Kidney Heart Australia (KHA 2020)	Postępowanie w przypadku stężenia potasu w zakresie 6,0 - 6,5 mmol/l: • unikanie żywności wysokoprzetworzonej; • dieta o niskiej zawartości potasu; • rozważenie rozpoczęcie stosowania leków moczopędnych powodujących utratę potasu (np. tiazydów); • unikanie substytutów soli, które mogą być bogate w K⁺; • rozważenie zastosowania żywności kationowymiennej (np. polistyrenosulfonianu sodu) lub niechłonnego polimeru kationowymiennego (np. patiomeru); • przerwanie stosowania inhibitora ACE, ARB, steroidowego MRA, niesteroidowego MRA, jeśli K⁺ utrzymuje się >6,0 mmol/l i nie reaguje na powyższe terapie. Postępowanie w przypadku stężenia potasu >6,5 mmol/l: • zwróć się do najbliższego oddziału ratunkowego ze względu na śmiertelne ryzyko arytmii.
Department of Veterans Affairs/ Department of Defense (VA/DoD 2025)	Wytyczne opisują postępowanie w przypadku wystąpienia hiperkaliemii na postępowanie wytycznych KDIGO 2024. Wytyczne KDIGO z 2024 r. zalecają następujące kroki w celu leczenia hiperkaliemii (stężenie potasu >5,5 mmol/l) w przewlekłej chorobie nerek: • przeanalizowanie leków niebędących przyczyną zaburzeń układu RAA i przerwij ich stosowanie, jeśli to możliwe; • rozważenie odpowiedniego ograniczenia spożycia potasu w diecie; • stosowanie leków moczopędnych (jeśli jest to właściwe i ryzyko utraty płynów jest niskie); • zoptymalizowanie poziomu wodorowęglanów w surowicy; • rozważenie środka wymiany potasu • zmniejszenie lub przerwanie RAASi/MRA; w przyszłości wznowienie leczenia, jeśli stan pacjenta na to pozwoli.
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)	Wytyczne NICE zalecają przerwanie stosowania antagonistów układu RAAS u dorosłych, jeśli stężenie potasu w surowicy wzrośnie do 6,0 mmol/litr lub więcej, a stosowanie innych leków mogących powodować hiperkaliemię zostanie przerwane. Wytyczne rekomendują zastosowanie (na podstawie rekomendacji refundacyjnych NICE) sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru jako opcji leczenia hiperkaliemii u dorosłych • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub • u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: ○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz ○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS (brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki),

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	nie są poddawani dializie; Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiromeru/SZC w przypadku przerwania stosowania leków z grupy RAASi.
<i>European Society of Cardiology (ESC 2021)*</i>	W przypadku hiperkaliemii wytyczne ESC 2021 zalecają: - podawanie diuretyków pętlowych, aby wspomóc utratę potasu; - zastosowanie polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia oraz znacznie lepiej tolerowanego patiromeru i sodu cyrkonu cyklokrzemianu w ostrym i przewlekłym obniżaniu potasu; - podawanie leków obniżających potas, patiromeru lub SZC może umożliwić rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki inhibitorów RAAS.
<i>American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA 2022)</i>	U pacjentów z niewydolnością serca, u których podczas przyjmowania RAASi, występuje hiperkaliemia (K^+ w surowicy $\geq 5,5$ mmol/l), skuteczność leków wiążących K^+ (patiromer, SZC) w poprawie wyników leczenia poprzez ułatwienie kontynuacji terapii RAASi jest niepewna. Wykazano, że zastosowanie środków wiążących potas (SZC lub patiromer) obniża poziomy K^+ i umożliwia leczenie RAASi. Należy dokładnie monitorować stężenie K^+, czynność nerek i dawkowanie leków moczopędnych na początku stosowania MRA (spironolakton lub eplerenon), a następnie dokładnie monitorować stosowanie, aby zminimalizować ryzyko hiperkaliemii i niewydolności nerek u pacjentów z HFrEF i objawami II do IV klasy NYHA. U pacjentów przyjmujących MRA (spironolakton lub eplerenon), u których nie można utrzymać K^+ w surowicy na poziomie $<5,5$ mmol/l, należy przerwać stosowanie MRA, aby uniknąć zagrażającej życiu hiperkaliemii (zalecenie najniższej klasy).
<i>European Society of Hypertension (ESH 2023)*</i>	U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią można zastosować środek wiążący potas w celu utrzymania prawidłowego lub zbliżonego do normalnego poziomu surowicy poziom potasu ($<5,5$ mmol/l), aby zapewnić kontynuację leczenia RAASi lub MRA w optymalnych dawkach.
<i>Delphi consensus (Burton 2022)</i>	Rekomendacje międzynarodowego konsensusu dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii w spektrum kardiologiczno-nefrologicznym: Hiperkaliemię należy rozpoznać jako przewidywalny, uleczalny i możliwy do opanowania skutek uboczny optymalnego leczenia niewydolności serca/przewlekłej choroby nerek u osób z historią lub u osób z wysokim ryzykiem hiperkaliemii. Nie należy zwiększać dawki ani przerywać leczenia RAASi z powodu hiperkaliemii, chyba że alternatywne metody leczenia hiperkaliemii zostały zoptymalizowane. Nowe środki wiążące K^+ (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) powinny być preferowanym środkiem w leczeniu hiperkaliemii i powinny być stosowane w celu umożliwienia i utrzymania zoptymalizowanej terapii RAASi.
<i>International Society of Nephrology/ American Society for Preventative Cardiology/Heart Failure Association of the European Society of Cardiology /Kidney Disease Improving</i>	<u>U pacjentów z łagodną hiperkaliemią (5,0-5,5 mmol/l):</u> W przypadku stosowania RAASi, należy starać się utrzymać dawkę RAASi i monitorować poziom K^+. Nie należy rozpoczynać podawania RAASi, jeśli nie zostało ono jeszcze przepisane, gdy K^+ w surowicy $>5,0$ mmol/l. Jeżeli wskazaniem jest niewydolność serca, należy rozważyć przejście na ARNi z RAASi, jeśli jest to możliwe. <u>U pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią (5,5-6,0 mmol/l):</u>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
Global Outcomes/ Renal Physicians Association (ISN/ASPC/HFA/ KDIGO/ RPA 2023)	Aby uniknąć zmniejszenia dawki RAASi, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia środkami wiążącymi potas, jeśli to możliwe. Jeśli środki wiążące potas nie są dostępne, należy zmniejszyć dawkę RAASi i monitorować poziom K⁺. <u>U pacjentów z ciężką hiperkaliemią (>6,0 mmol/l):</u> Należy zredukować K⁺ do <5,0. Należy wstrzymać stosowanie RAASi i ocenić eGFR, wodorowęglany i poziom K⁺, aby ustalić czy można ponownie uruchomić RAASi. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia środkami wiążącymi potas, jeśli jest to możliwe, aby ułatwić ponowną inicjację RAASi. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hiperkaliemią można rozważyć zastosowanie diuretyków pętlowych, jeśli nie są przepisywane pacjentom z przeciążeniem objętościowym oraz zwiększyć dawkę diuretyków pętlowych, jeśli zostały już przepisane.
Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN 2019)	Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego <u>Zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu:</u> Wraz ze zmniejszaniem ilości czynnego miąższu nerek rośnie ryzyko rozwoju hipo- lub hiperkaliemii. (...) Kontrola spożycia potasu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki potasowej. Wystąpieniu hiperkaliemii mogą sprzyjać również inne czynniki poza spożyciem potasu, takie jak: postępujące zmniejszanie się ilości czynnego miąższu nerek, skąpomocz, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, angiotensin converting enzyme), zaparcia, kwasica metaboliczna i nasilony katabolizm. Hipokaliemia może się rozwinąć u pacjentów przyjmujących niektóre leki (diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne lub pętlowe, glikokortykosteroidy), przy nasilonych biegunkach oraz w przypadku niedostatecznego spożycia potasu z diety. W PChN-Z obserwuje się wzrost ilości potasu w kale, który staje się ważnym źródłem usuwania tego pierwiastka z organizmu. Dlatego też należy zapobiegać występowaniu zaparć, co może wspomagać kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. W przypadku pacjentów z hiperkaliemią zaleca się, aby dietetyk rozważył wspólnie z lekarzem jej przyczyny pozażywieniowe, a jeśli takie występują, to w miarę możliwości powinno się je eliminować w pierwszej kolejności. Przed wprowadzeniem dodatkowych ograniczeń podaży potasu należy się upewnić, czy wartość odżywcza diety będzie adekwatna do zapotrzebowania chorego. Konsekwencją wprowadzania drastycznych ograniczeń dotyczących spożycia potasu jest pogłębianie niedoborów witamin i pierwiastków śladowych. W wytycznych nie odniesiono się do farmakologicznych metod postępowania przy hiperkaliemii.

*biorąc pod uwagę podobne postępowanie w przypadku hiperkaliemii bez względu na chorobę współistniejącą i etiologię, oraz możliwość występowania kilku chorób współistniejących u pacjentów, uwzględniono również wytyczne dotyczące niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego.

2.10 Niezaspokojona potrzeba (ang. unmet need)

Do osób z wysokim ryzykiem rozwoju hiperkaliemii należą pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN), niewydolnością serca (HF), cukrzycą oraz pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESKD) leczeni hemodializą (HD) (Humphrey 2022, Palaka 2020). Podwyższony poziom sK⁺ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i niekorzystnych skutków kardiologicznych u pacjentów z tymi chorobami współistniejącymi (Luo 2016, Linde

2019, Furuland 2018, Thomsen 2017, Thomsen 2017a, Thomsen 2017b, Thomsen 2018b), dlatego istnieje potrzeba skutecznego leczenia hiperkaliemii. Ponadto nawracające epizody są częste u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (Furuland 2018, Nilsson 2017, Horne 2019, Thomsen 2017, Adelborg 2019, Kashihara 2019, Furuland 2018a, Tafesse 2021), co wskazuje na znaczne, niezaspokojone zapotrzebowanie kliniczne na długoterminowe, szybko działające i skuteczne leczenie pacjentów z hiperkaliemią.

Ze względu na ich potencjał modyfikujący przebieg choroby, terapie RAASi są szeroko zalecane pacjentom z przewlekłą chorobą nerek (PChN), niewydolnością serca (HF) i chorobami układu krążenia (CVD), cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym (NT). Jednak leczenie RAASi jest ustalonym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii, a hiperkaliemia może prowadzić do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki RAASi (Luo 2016, Furuland 2018, Linde 2019a, Epstein 2016, Kanda 2023). Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia RAASi po wystąpieniu hiperkaliemii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych skutków kardiologicznych i nerkowych, w tym zgonu (Humphrey 2022, Epstein 2016, Kanda 2023, Epstein 2015, Johnson 2023, An 2023, Humphrey 2021), przy czym zgłaszane ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów poddawanych leczeniu RAASi jest o 75% niższe w porównaniu z pacjentami, u których leczenie było przerywane lub całkowicie przerwane (Humphrey 2021).

Modyfikacja terapii RAASi w celu kontroli sK⁺ nie jest zatem odpowiednią opcją leczenia hiperkaliemii. Podczas gdy starsze wytyczne zazwyczaj zalecają zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii RAASi w leczeniu hiperkaliemii, zaktualizowane wytyczne skupiają się na stosowaniu nowych leków wiążących potas, aby umożliwić pacjentom odniesienie korzyści z RAASi (KDIGO 2021, Atherton 2018, ESC 2021). Tylko niedawno zatwierdzone leki wiążące potas - SZC i patiomer - mają potencjał obniżania sK⁺, umożliwiając jednocześnie kontynuowanie terapii RAASi bez konieczności dostosowywania dawki (Clase 2020, AHA/ACC/HFSA 2022, ESC 2021). Jednak pomimo zaleceń wytycznych dotyczących stosowania SZC i patiomeru przed dostosowaniem dawki RAASi, wielu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca nadal przyjmuje dawkę RAASi poniżej docelowej. Brak świadomości zaktualizowanych wytycznych lub roli leków wiążących potas w poprawie wyników leczenia poprzez optymalizację RAASi lub brak dostępu do leków wiążących potas stanowi wyzwanie dla opieki nad osobami z hiperkaliemią.

W regionach, gdzie nowe leki wiążące potas są niedostępne, obecnie istnieje ograniczona liczba farmakologicznych terapii zapewniających bezpieczne i skuteczne długotrwałe leczenie hiperkaliemii, które mogą zarówno szybko obniżyć poziom sK⁺, jak i utrzymać normokaliemię w dłuższej perspektywie. Leczenie podtrzymujące zwiększające wydalanie K⁺ obejmuje leki moczopędne, które zwiększają ryzyko dny moczanowej po długotrwałym stosowaniu, a także opierają się na funkcji nerek pacjenta w celu ułatwienia wydalania K⁺ z moczem (Palmer 2021). SPS/CPS mogą być stosowane pomimo braku solidnych danych dotyczących skuteczności, ale ich stosowanie jest ograniczone, ze względu na problemy z tolerancją, ryzyko poważnych działań niepożądanych, takich jak martwica żołądka, oraz słabe przestrzeganie zaleceń z powodu ich smaku. Inne długoterminowe interwencje, takie jak diety o niskiej zawartości K⁺, mogą być trudne dla pacjentów, a ich skuteczność jest ograniczona z powodu słabego przestrzegania zaleceń. Co więcej, utrata „zdrowej dla serca” diety może przeważać nad długoterminowymi korzyściami wynikającymi ze zmniejszonego ryzyka hiperkaliemii, dlatego pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia, które umożliwia zdrową dietę bez ograniczeń podaży potasu i potasu.

W związku z tym nadal istnieje niezaspokojona potrzeba identyfikacji i leczenia pacjentów zagrożonych niepożądanymi skutkami hiperkaliemii, w tym tymi związanymi z utratą korzyści z leczenia inhibitorami RAASi, za pomocą leczenia o udowodnionej skuteczności i tolerancji.

2.11 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

2.11.1 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet*.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sodu cyrkonu cyklokrzemianu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Lokelma ChPL).

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g i 10 g Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach*: • 5 g: ○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/001; ○ 30 sasz., 05000456067607, Rp, nr EU: EU/1/17/1173/002; ○ 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/009; ○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/007; • 10 g: ○ 30 sasz., 05000456067614, Rp, nr EU: EU/1/17/1173/004; ○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/003; ○ 3 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/010; ○ 30 sasz., Rp, nr EU: EU/1/17/1173/012.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii, Kod ATC: V03AE10
Substancja czynna	sodu cyrkonu cyklokrzemian
Dawkowanie	<u>Faza korygująca</u> Zalecana dawka początkowa produktu Lokelma wynosi 10 g, podawane trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). Zwykle normokaliemia jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Jeżeli normokaliemia nie zostanie osiągnięta po 72 godzinach leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych.

	Faza podtrzymująca Po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania prawidłowego stężenia potasu w surowicy. W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę.
Sposób podawania	Podanie doustne. Całą zawartość saszetki (saszetek) należy opróżnić do szklanki zawierającej około 45 ml wody i dobrze wymieszać. Bezzmakowy płyn należy pić, gdy jest jeszcze mętny. Proszek się nie rozpuści. Jeśli proszek opadnie, płyn należy ponownie zamieszać i wypić. W razie potrzeby należy opłukać szklankę dodatkową ilością wody, aby mieć pewność, że cała objętość została przyjęta.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest niewchłanianym, niepolimerowym, nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach in vitro sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. Sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże potas w całym przewodzie żołądkowojelitowym i zmniejsza stężenie wolnego potasu w jego świetle, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz zwiększenia wydalania potasu z kałem i znosząc hiperkaliemię.

*opakowania zawierające jednakową ilość saszetek różnią się materiałem, z którego wykonane są saszetki.

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2018. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023. Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1173/001-4, EU/1/17/1173/007, EU/1/17/1173/009-10, EU/1/17/1173/012.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania, PSUR).

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną.

3.1.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu może prowadzić do hipokaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i uzupełniać potas wedle potrzeby.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipokaliemia (4,1%) oraz zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%).

W 2 otwartych badaniach klinicznych z ekspozycją na produkt leczniczy Lokelma do 1 roku z udziałem 874 pacjentów, następujące zdarzenia były zgłaszane przez prowadzących badanie jako powiązane z lekiem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe [zaparcia (2,9%), nudności (1,6%), biegunka (0,9%), bóle brzucha/wzdęcia (0,5%) i wymioty (0,5%)]; oraz reakcje nadwrażliwości [wysypka (0,3%) i świąd (0,1%)]. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żadne z nich nie zostało zgłoszone jako zdarzenie ciężkie i na ogół ustępowały, gdy pacjent kontynuował leczenie. Ze względu na otwarty plan badania, związek przyczynowo - skutkowy między tymi zdarzeniami a produktem leczniczym Lokelma nie może być ostatecznie ustalony.

W badaniach klinicznych prowadzonych w krajach, w których populacja badania była głównie pochodzenia azjatyckiego, u pacjentów niedializowanych otrzymujących produkt Lokelma występowały zaparcia z szacunkową częstością 8,9%; zaparcia ustępowały po dostosowaniu dawki lub zakończeniu leczenia.

W zbiorczej analizie trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem produktu leczniczego Lokelma u pacjentów niedializowanych, u niektórych pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca wystąpiło nasilenie niewydolności serca, które obserwowano z częstością 13,6% (30/220) podczas leczenia produktem Lokelma i 5,7% (12/209) podczas stosowania placebo. W większości przypadków nasilenie to ustąpiło pod wpływem odpowiedniego postępowania klinicznego bez odstawiania produktu leczniczego Lokelma.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lokelma oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1760 pacjentów, z których 507 pacjentów było leczonych przez okres jednego roku.

Działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie kontrolowanych badań i zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Tab. 22. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 22. Lista działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja według układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zdarzenia związane z obrzękiem
Zaburzenia sercowe	Nasilenie istniejącej niewydolności serca	

Opis wybranych działań niepożądanych*Hipokaliemia*

W badaniach klinicznych u 4,1% pacjentów leczonych produktem Lokelma wystąpiła hipokaliemia ze stężeniem potasu w surowicy poniżej 3,5 mmol/l, która ustąpiła po dostosowaniu dawki lub zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Lokelma.

Zdarzenia związane z obrzękiem

Zdarzenia związane z obrzękiem, w tym zatrzymanie płynów w ustroju, obrzęk uogólniony, hiperwoleミア, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęki obwodowe i obwodowe obrzmienie tkanek były zgłaszane przez 5,7% pacjentów przyjmujących produkt Lokelma. Zdarzenia te obserwowano tylko w fazie leczenia podtrzymującego i częściej występowały u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy w dawce 15 g. U do 53% spośród tych pacjentów postępowanie polegało na włączeniu leku moczopędnego lub dostosowaniu dawki leku moczopędnego; u pozostałych pacjentów leczenie nie było konieczne.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowany w Polsce w leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny) (Obwieszczenie MZ)

3.2.1 Warunki refundacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 5 g, 30 sasz.) obejmują włączenie do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy odpłatności ryczałtowej, a więc poziomie odpłatności obowiązującym obecnie dla patiromeru (Veltassa®).

Tab. 23. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 szasz., kod EAN: 05000456067607: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (270.0)
Instrument dzielenia ryzyka	tak

Tab. 24. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu: - przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. <i>chronic kidney disease</i>) w stadium 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków; - przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. <i>heart failure</i>), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.
--	---

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowany w Polsce w leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 szasz.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej [NUR 2023]), przy obowiązującej cenie i poziomie odpłatności dla pacjenta (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie brzmi: „leczenie hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków”.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2025 r. w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2026 roku wzrośnie do 4 806 PLN (Rozporządzenie RM).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) sodu cyrkonu cyklokrzemianu w postaci preparatu Lokelma® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) wynosi [REDACTED]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat patiomeru) będzie wynosić [REDACTED].

Sodu cyrkonu cyklokrzemianu, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Przy założeniu stosowania dawki podstawowej⁸ miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (240,30 PLN w 2026 r.) za pracę i wynosi ok. [REDACTED]. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem Lokelma® spełnia kryterium kwalifikacji

⁸ dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu na poziomie 5 g tj. zalecana dawka początkowa w fazie podtrzymującej wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL).

do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Przy odpłatności ryczałtowej dla pacjenta (3,20 PLN/opak.) koszt dla NFZ wyniesie [REDACTED]

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu sodu cyrkonu cyklokrzemianu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Wnioskowana cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 saszej.).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Lokelma®, 5 g, 30 saszej.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; ***marża detaliczna; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tab. 26. Cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 saszej.) z RSS.

	WR, PLN/opak.	WDŚ, PLN/opak.	WR+WDŚ, PLN
Cena bez RSS (tabela wyżej)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RSS	[REDACTED]		
Cena z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu i innych leków stosowanych w leczeniu hiperkaliemii dostępnych na stronie <http://www.aotm.gov.pl/www/>.

Sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) był wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (patrz tabela poniżej), dla którego uzyskano pozytywne warunkowe stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną warunkową rekomendację Prezesa Agencji.

Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia hiperkaliemii u dorosłych.

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku Rekomendacja nr 159/2024 z dnia 31 grudnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), 5 g, 30 saszetek, kod GTIN: 05000456088428 we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem zaproponowania RSS istotnie zmniejszającego koszty płatnika publicznego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji: • terapia porównywalna cenowo do refundowanego komparatora; • preparat szybciej i równie skutecznie obniża stężenie potasu w surowicy porównaniu z obecnie refundowanym preparatem, co umożliwia stosowanie zarówno w sytuacjach ostrej hiperkaliemii jak i w terapii przewlekłej.	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma (cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) w aptece na receptę we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny). Prezes wskazuje dodatkowe warunki objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji) Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka polegającego na zwrocie kwoty za każde zrefundowane opakowanie (payback) oraz zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji względem przyjętego maksymalnego poziomu (cap). <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Mając na względzie dostępność alternatywnych technologii medycznych, brak dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne, które miałyby być dostarczane przez ocenianą technologię oraz fakt, że przyjęcie rzeczywistego poziomu kosztów dla technologii alternatywnej powoduje zmianę wniosku co do relacji kosztów technologii ocenianej Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lokelma pod warunkiem podjęcia instrumentu podziału ryzyka opartego o payback lub cap.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2023 z dnia 9 października 2023 roku	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veltassa (<i>patiromer calcium</i>), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 g, 30 sasz., GTIN: 07640166811459, we wskazaniu: patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi, jako leku dostępnego w aptece	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Veltassa (<i>patiromer wapniowy</i>) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi pod warunkiem obniżenia ceny. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 119/2023 z dnia 13 października 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do chorych z niewydolnością serca. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji: • skuteczność i bezpieczeństwo technologii, • efektywność kosztowa, • niepewność oszacowań ekonomicznych powinna stanowić przesłankę do obniżenia ceny leku i zawężenia populacji do chorych z niewydolnością serca.	Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie. Wątpliwości związane z oszacowaniami wskazują, że warunkiem pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny poprzez redukcję CZN lub wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sodu cyrkonocyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 03.11.2025 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>⁹;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

⁹ obecnie CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*), wcześniej CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	NICE rekomenduje SZC jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych, jeśli jest używany: • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub • u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: ◦ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz ◦ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS, ◦ nie są poddawani dializie. Należy wstrzymać stosowanie SZC, jeśli stosowanie inhibitorów RAAS musi zostać przerwane.
SMC 2020, SMC 2022	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	SMC rekomenduje SZC przy następujących ograniczeniach: • u pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l) z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 3b do 5 i (lub) niewydolnością serca, którzy w przeciwnym razie musieliby zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie inhibitora RAAS w celu utrzymania klinicznie akceptowalnego poziomu potasu w surowicy (normokaliemia) (SMC 2020); • na oddziałach ratunkowych, w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii, wraz ze standardową opieką (SMC 2022).
AWTTC 2018	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Wykluczono z powodu oceny NICE.
NCPE 2025	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	W toku
HAS 2024	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	HAS rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
Zorginstituut Nederland 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Instytut Opieki Zdrowotnej rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
G-BA 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	G-BA rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych
IQWiG 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	IQWiG wskazał, że nie jest możliwe wykazanie dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta), ze względu na brak wystarczających danych.
Australian Government	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Department of Health		
PBS (PBAC 2024)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	PBAC rekomenduje SZC w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stopniu 3-4.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2020	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	CADTH nie rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych, ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania S.C. w porównaniu do obecnie refundowanych metod leczenia.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI 2019	Leczenie hiperkaliemii	Norweska Agencja Leków wstępnie zatwierdziła refundację SZC u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których rozwinęła się hiperkalemia w wyniku leczenia inhibitorami RAAS.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu hiperkaliemii, finansowany jest patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian.

Patiromer (Veltassa®) i sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) finansowane są w ramach grupy limitowej 270.0. Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii, w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu hiperkaliemii wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdz. 2.9) w leczeniu hiperkaliemii zalecają stosowanie:

- postępowania dietetycznego ograniczającego potas,
- diuretyków pętlowych,
- żywic kationowymiennych: polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia,
- patiomeru,
- sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Postępowanie dietetyczne ograniczające potas stanowi podstawę leczenia hiperkaliemii wraz z usunięciem przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe), np. odstawieniem leków blokujących układ RAAS. Należy jednak zaznaczyć, że wszyscy pacjenci z hiperkaliemią powinni stosować się do zaleceń dietetycznych mających na celu ograniczenie podaży potasu, nawet w przypadku wprowadzenia terapii usuwających potas z organizmu.

Zgodnie z wytycznymi (KDIGO 2021, UKKA 2023) diuretyki pętlowe (np. furosemid) mogą stanowić **uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii**, w szczególnych przypadkach, tj. u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów, a więc **nie stanowią osobnej terapii** stosowanej u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ furosemid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu obrzęków związanych z chorobami nerek. W związku z powyższym diuretyki (leki moczopędne) **nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji w analizowanym wskazaniu**.

Należy również zaznaczyć, że **nie ma randomizowanych danych potwierdzających przewlekłe stosowanie terapii wiążących potas starej generacji**, tj. polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia, w leczeniu hiperkaliemii, ani nie wykazano, że mają one działanie aktywujące inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Związki te mają słabą tolerancję oraz nieprzewidywalny początek działania i wielkość obniżenia stężenia potasu. Ponadto SPS może powodować przeciążenie płynowe, ponieważ wymienia potas na sód. Jego stosowanie powiązane także z martwicą okrężnicy, co podkreślono w ostrzeżeniu wydanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. W związku z brakiem wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków wiążących potas starej generacji

w porównaniu z dowodami naukowymi dla nowych środków wiążących potas (patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian) **klinicyści powinni teraz zalecać stosowanie nowych środków wiążących potas w leczeniu hiperkaliemii** (Rossignol 2023).

Żywyce kationowymienne (polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia) nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ). Zgodnie z danymi sprzedażowymi, w Polsce **preparaty zawierające polistyrenosulfonian sodu i wapnia są rzadko stosowane**, a więc nie stanowią praktyki klinicznej leczenia hiperkaliemii w Polsce. W związku z powyższym, terapię starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu i wapnia **nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji**.

Patiromer (Veltassa®) finansowy jest ze środków publicznych w takim samym wskazaniu jak sodu cyrkonu cyklokrzemian, tj. w leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny) (Obwieszczenie MZ),

W związku z powyższym, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®), będącego przedmiotem niniejszej analizy, przyjęto standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu hiperkaliemii.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Głównym celem leczenia hiperkaliemii jest obniżenie poziomu potasu do mieszczącego się w granicach normy oraz utrzymanie tego poziomu. Biorąc pod uwagę powyższe, w oparciu o zidentyfikowane wytyczne kliniczne, a także po uwzględnieniu punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach klinicznych, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

- średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;
- odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;
- odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, są jednoznacznie powiązane z przebiegiem omawianej jednostki chorobowej. Pozwalają na zobrazowanie istotnych aspektów problemu zdrowotnego, jakim jest hiperkaliemia oraz umożliwiają porównanie efektywności klinicznej analizowanej interwencji ze schematem leczenia, dotyczącym adekwatnie dobranej komparatora.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (poprawnie zaprojektowane, prospektywne, randomizowane badania z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej sodu cyrkonu

cyklokrzemianu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków

W niniejszej analizie jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu wybrano standardowe postępowanie (SoC).

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021), **w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji**, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanych preparatów Lokelma i Veltassa) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. <i>chronic kidney disease</i>) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków; • przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. <i>heart failure</i>), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	standardowe postępowanie (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii.

Kryterium	Charakterystyka
	Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • dodatkowe dowody naukowe:

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 30. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu hiperkaliemia u dorosłych.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer									
Patiromer calcium	Veltassa, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 g	30 sasz.	07640166811459	870,48	922,71	959,01	959,01	ryczałt	3,20
Sodium zirconium cyclosilicate	Lokelma, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g	30 sasz.	05000456088428	870,48	922,71	959,01	959,01	ryczałt	3,20

Spis rysunków

Rys. 1. Częstość występowania hiperkalemii u pacjentów z PChN i HF.	11
Rys. 2. Wzrost ryzyka hospitalizacji i zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy u pacjentów z PChN i HF (Palaka 2020).	12
Rys. 3. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN, HF i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).	13
Rys. 4. Wpływ hiperkalemii na zużycie zasobów opieki zdrowotnej w porównaniu z pacjentami bez hiperkalemii w ciągu 30 dni oraz 1 roku (Mu 2020).	14
Rys. 5. Ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych u pacjentów z PChN lub HF, którzy przerwali leczenie lub zmniejszyli dawkę RAAS w porównaniu do pacjentów, u których utrzymano leczenie (Kanda 2023).	15
Rys. 6. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium (Tomlinson 2015).	31
Rys. 7. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.	34
Rys. 8. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - kobiety.	35
Rys. 9. Wskaźniki przeżycia chorych z niewydolnością serca (MZ HF).	39
Rys. 10. Podsumowanie częstości występowania i rozpowszechnienia hiperkalemii u dorosłych w zależności od regionu geograficznego i chorób współistniejących (Humphrey 2022).	46
Rys. 11. Związki między stężeniem SK^+ a hospitalizacją, MACE i przerwaniem leczenia inhibitorami RAAS u pacjentów z PChN lub HF (Palaka 2020).	54
Rys. 12. Korygowane współczynniki IRR dla A) MACE i B) śmiertelności u pacjentów z PChN w zależności od stężenia K^+ (Luo 2016).	55
Rys. 13. Przewidywane współczynniki zgonów w funkcji stężenia potasu w surowicy w zależności od współczynnika eGFR (Furuland 2018).	56
Rys. 14. Związki między stężeniem SK^+ , a śmiertelnością u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca (Palaka 2020).	57
Rys. 15. Ryzyko śmiertelności związane z hipokaliemią i hiperkaliemią u pacjentów z PChN i innymi chorobami współistniejącymi (Collins 2017).	58
Rys. 16. Ryzyko zdarzeń sercowo-nerkowych u pacjentów, którzy przerwali leczenie lub zmniejszyli dawkę RAAS w porównaniu do pacjentów, u których utrzymano leczenie (Kanda 2023).	60
Rys. 17. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, którzy zmniejszyli / utrzymali dawkę RAAS po hiperkalemii (Svensson 2023).	60
Rys. 18. Związek między stężeniem K^+ , a śmiertelnością, w podziale na recepty na inhibitory RAAS, u pacjentów z PChN (po lewej) i HF (po prawej) (Furuland 2018).	61
Rys. 19. Wpływ hiperkalemii na jakość życia pacjentów z PChN ocenianą wg kwestionariusza KDQOL-36.	64

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	16
Tab. 2. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 204, Drabczyk 2013, Król 2008).	22
Tab. 3. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN (Myśliwiec 2023).	28
Tab. 4. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii (KDIGO 2024, Drabczyk 2013).	33
Tab. 5. Objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca (ESC 2021, Szczeklik 2019).	35
Tab. 6. Czynniki związane ze złym rokowaniem w niewydolności serca (Szczeklik 2019, Nessler 2022).	38
Tab. 7. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące (Drabczyk 2013).	41
Tab. 8. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek (Drabczyk 2013).	42
Tab. 9. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (NFZ PChN).	48
Tab. 10. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (GBD 2020).	49
Tab. 11. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie (Król 2008).	50
Tab. 12. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).	50
Tab. 13. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników (Gellert 2018, Hill 2016).	51
Tab. 14. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku (Gellert 2018).	51
Tab. 15. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) (AWA Forxiga 2022).	52
Tab. 16. Podsumowanie zaleceń wytycznych dotyczących hiperkalemii i RAASi (na podstawie Palmer 2021).	62
Tab. 17. Porównanie nowych terapii doustnych (sodu cyrkonu cyklokrzemianu, patiromer) z terapiami starej generacji (polistyrenosulfonian sodu i wapnia) (KDIGO 2024, dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	72
Tab. 18. Nowe doustne leki wiążące potas (sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer) w wytycznych praktyki klinicznej - podsumowanie.	76
Tab. 19. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hiperkalemii.	78
Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	87
Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	88

Tab. 22. Lista działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.	90
Tab. 23. Wnioskowany sposób finansowania.....	91
Tab. 24. Wnioskowane wskazanie.....	91
Tab. 25. Wnioskowana cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.).	93
Tab. 26. Cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) z RSS.	93
Tab. 27. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia hiperkaliemii u dorosłych.	94
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu.....	97
Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	104
Tab. 30. Leki refundowane w Polsce we wskazaniu hiperkaliemia u dorosłych.	106

Bibliografia

- Abellas-Sequeiros M, et al. Sacubitril-valsartan and BNP: Will they live happily ever after? Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure. 2018.
- Adelborg K, et al. Predictors for repeated hyperkalemia and potassium trajectories in high-risk patients – A population-based cohort study. PloS one. 2019;14(6):e0218739.
- AHA/ACC/HFSA 2022 Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.
- Ali 2017 Ali D, et al. 1 Sacubitril/valsartan in chronic symptomatic heart failure with reduced ejection fraction: first clinical experience from a large uk tertiary centre. Heart. 2017;103(Suppl 5):A1-A.
- An 2023 An J, et al. Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Secondary to Hyperkalemia Translates into Higher Cardiorenal Outcomes. Am J Nephrol. 2023;54(7-8):258-67.
- Analiza ekonomiczna Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
- Analiza wpływu na budżet Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza wpływ na budżet. Warszawa, 2025.
- AWA Forxiga 2022 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza Weryfikacyjna, 2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/181/AWA/181_AWA_4230_22_2021_%20Forxiga_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.]
- AWTTC 2018 All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma®). 2018. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma/> [dostęp: 03.11.2025 r.]
- AWA Ketosteril 2019 AOTMiT. AWA Ketosteril 2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α-keto- i α-hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 września 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/071/AWA/OT.433.1.14.2019_Ketosteril_26.09.2019_BIP.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.].
- Atherton 2018 Atherton JJ, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. Heart Lung Circ. 2018;27(10):1123-208.
- Bakris 2023 Bakris GL, REVOLUTIONIZE III: Consequences of Recurrent Hyperkalemia on Healthcare Resource Utilization and Cost. Abstract TH-PO355 Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2023, Pennsylvania, US. 2023.
- Bello 2017 Bello AK, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(2):122-129.
- Belk 2016 Belk K, Craver C. Assessing the burden of illness and hospital utilization in patients diagnosed with hyperkalemia. (Abstract only). Value in Health. 2016;19(3):A250

- Ben Salem 2014** Ben Salem C., et al. Drug-induced hyperkalemia. *Drug safety*. 2014;37(9):677-92.
- Betts 2016** Betts K, et al. Cost of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease. (Poster). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27.
- Betts 2017** Betts K, et al. Economic Burden of Hyperkalemia in the Medicare System. Abstract. *Am Soc Nephrol* 28: 2017. CKD: Epidemiology, Outcomes - Non-Cardiovascular - II. SA-PO431. 2017.
- Betts 2017a** Betts K, et al. Post-Discharge Economic Burden of Hyperkalemia-Related Hospitalizations. Abstract. *Am Soc Nephrol* 28: 2017. CKD: Epidemiology, Outcomes - Non-Cardiovascular - II. SA-PO432. 2017.
- Betts 2017b** Betts et al. The Cost of Hyperkalemia in the United States. *Kidney Int Rep*. 2017. 14;3(2):385-393.
- Bikbov 2020** Bikbov, B et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733.,doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- Brenner 2001** Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
- Brunelli 2017** Brunelli SM, et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(1):21-9.
- Burton 2022** Burton JO., et al. An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep;24(9):1467-1477.
- CADTH 2020** The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma - AstraZeneca Canada inc.) 2020. <https://www.cda-amc.ca/sodium-zirconium-cyclosilicate> [dostęp: 03.11.2025 r.)
- Campese 2016** Campese V, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney International Supplements* 2016 Apr;6(1):16-9.
- Chang 2016** Chang AR, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension*. 2016;67(6):1181-1188.
- Chazard 2015** Chazard E, et al. How much does hyperkalemia lengthen inpatient stays? About methodological issues in analyzing time-dependent events. *Studies in health technology and informatics*. 2015;210:835-9.
- Chudek 2014** Chudek J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.
- Clase 2020** Clase CM, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):42-61.
- Consentino 2019** Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019.
- Conway 2015** Conway R, et al. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(3):239-243.
- Collins 2017** Collins AJ, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46:213-221.

- Davis 2019** Davis J, et al. Management of hyperkalemic patients in the inpatient setting by hyperkalemia severity. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2019;25:S44-S5.
- Davis 2021** Davis J, et al. Inpatient management and post-discharge outcomes of hyperkalemia. *Hospital Practice*. 2021;49(4):273-9.
- de Lusignan 2012** de Lusignan S, et al. UK Prevalence of Chronic Kidney Disease for the Adult Population Is 6.76% Based on Two Creatinine Readings [Erratum]. *Nephron Clinical practice*. 2012; 120:c107
- Drabczyk 2013** Drabczyk R. Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I). <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewleklej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Drabczyk 2024** Drabczyk R., Nadmiar potasu (hiperkaliemia): przyczyny, objawy i leczenie. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/175883,nadmiar-potasu-hiperkaliemia-przyczyny-objawy-i-leczenie> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Dunn 2015** Dunn JD, et al. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *The American journal of managed care*. 2015;21(15 Suppl):s307-15.
- Epstein 2015** Epstein M, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *The American journal of managed care*. 2015;21(11 Suppl):S212-20.
- Epstein 2016** Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney International Supplements* 2016;6:20-28.
- ESC 2021** McDonagh TA, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2022.
- ESC 2023** McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2023) 44, 3627-3639.
- ESH 2023** Mancia G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
- ESH 2024** Kreutz R. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension Endorsed by the European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Renal Association (ERA), and International Society of Hypertension (ISH). *European Journal of Internal Medicine*, 2024, Volume 126, August 2024, Pages 1-15
- Evans 2019** Evans M, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. *British Medical Council Nephrology* 2019;20:31.
- Ezekowitz 2017** Ezekowitz JA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
- FHI 2019** Norweska Agencja Leków. Lokelma-hyperkalemi-2019. https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/l/lokelma_hyperkalemi_2019.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.]

- Fitch 2017** Fitch K, et al. The Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia on Medicare and Commercial Payers. *American health & drug benefits*. 2017;10(4):202-10.
- Fleet 2012** Fleet JL, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. 2012;2(6):e002011.
- Franek 2023** Franek E., Drabczyk R., Kokot F., Hiperkaliemia. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Data weryfikacji: 11 lipca 2025. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2>. [dostęp: 03.11.2025 r.]
- Fraser 2019** Fraser, S., Roderick, P., Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. *Nature Reviews Nephrology* 2019. 15.
- Freeman 2018** Freeman C, et al. The economic burden of chronic kidney disease: findings from a systematic literature review. Poster presented at the 55th European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, 24-27 May 2018, Copenhagen, Denmark 2018.
- Fudim 2018** Fudim M, et al. Hyperkalemia in Heart Failure: Probably Not O"K". *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11)pii:e009429.
- Furuland 2018** Furuland H, 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 Nephrology*. 2018;19(1):211.
- Furuland 2018a** Furuland H, et al., editors. FP371 Recurrent hyperkalaemia and association with length-of-stay and mortality following hospitalisation: real-world evidence from uk patients with CKD. Presented at the 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, Denmark, 24-27 May 2018. (poster). *Nephrology Dialysis Transplantation*; 2018.
- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie). 2021. <https://www.g-ba.de/beschluesse/5022/> [dostęp: 03.11.2025 r.]
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Gellert 2018** Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.
- Gellert 2019** Prof. Gellert ocenia dostęp do opieki nefrologicznej. <https://www.termedia.pl/mz/Prof-Gellert-ocenia-dostep-do-opieki-nefrologicznej,35930.html> [dostęp: 01.12.2025 r.]
- Gellert 2021** Gellert R, et al. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Nephrol Dial Pol*. 2021;25:33-40.
- Go 2004** Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Go 2018** Go AS, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):146-146.
- Grandy 2018** Grandy S, et al. FR-PO221. Assessing the Impact of Hyperkalemia on Patient-Reported Quality of Life: A Global Analysis of the KDQOL-36 in a Real-World CKD Patient Population. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29.
Grandy S, et al. FR-PO222. Quality of Life in CKD Patients with Hyperkalemia in the US: Results from the KDQOL-36. *J Am Soc Nephrology*. 2018;29.
- Grandy 2021** Grandy S, et al. Health-related quality of life and lifestyle changes in patients with chronic kidney disease and hyperkalaemia: Real-world data from the US, five European countries and China. *Int J Clin Pract*. 2021 Aug;75(8):e14326.
- Groenewegen 2020** Groenewegen A. et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020 22:8 (1342-1356).

- Gumz 2015** Gumz M. L., et al. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med.*, 2015;373:60-72.
- GUS/KRN 2015** Dane GUS i Krajowego Rejestru Nowotworów za 2015 r. <https://www.medonet.pl/narodowy-test-zdrowia-polakow/nowotwory,rak-w-liczbach--przybywa-chorych-na-nowotwory-w-polsce--infografika-,artykul,03977567.html> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé (HAS). LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) - Hyperkaliémie. 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515714/fr/lokelma-cyclosilicate-de-zirconium-sodique-hyperkaliemie [dostęp: 03.11.2025 r.]
- Hoss 2016** Hoss S, et al. Serum potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure. *The Am J Cardiol.* 2016;118:1868-1874.
- HF Raport 2016** Niewydolność serca w Polsce -raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.
- Hill 2016** Hill NR, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Hoppe 2018** Hoppe LK, et al. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32(2):197-212.
- Horne 2017** Horne L, et al. MP388 Resolution and recurrence of hyperkalemia in adults in the UK. (Poster). *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(Suppl 3):iii570-1.
- Horne 2019** Horne L, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):85.
- Humphrey 2021** Humphrey TJL, et al. Adverse clinical outcomes associated with RAAS inhibitor discontinuation: analysis of over 400 000 patients from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Clinical Kidney Journal.* 2021;14(10):2203-12.
- Humphrey 2022** Humphrey T, et al. How common is hyperkalaemia? A systematic review and metaanalysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J.* 2022;15(4):727-37.
- Humphrey 2022a** Humphrey TJL, et al. Clinical outcomes associated with the emergency treatment of hyperkalaemia with intravenous insulin-dextrose. *European Journal of Internal Medicine.* 2022;95:87-92.
- ICD-10** ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. <https://www.icd10.pl/> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- IQWiG 2021** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. https://www.iqwig.de/download/a21-40_natriumzirkoniumcyclosilicat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 03.11.2025 r.]
- ISN/ASPC/HFA/ KDIGO/ RPA 2023** ISN. 2023 RAASi Toolkit. ISN website. <https://www.theisn.org/initiatives/toolkits/raasi-toolkit/> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Israni 2021** Israni R, et al. Determinants of Hyperkalemia Progression Among Patients with Mild Hyperkalemia. *Advances in Therapy.* 2021;38(11):5596-608.
- James 2022** James G, et al. Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 8;7(9):2059-2070.
- Johnson 2017** Johnson E, et al. Hyperkalemia in heart failure was associated with excess emergency department visits and hospital admissions. Presented at AMCP Managed Care and Specialty Pharmacy Annual Meeting; Denver, Colorado 2017 (I16) (Abstract only).

- Johnson 2023** Johnson M, et al. Outcomes in patients with cardiometabolic disease who develop hyperkalemia while treated with a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor. *American Heart Journal*. 2023;258:49-59.
- Juurlink 2004** Juurlink DN, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *The New England journal of medicine*. 2004;351(6):543-51.
- Kałużna-Oleksy 2020** Kałużna-Oleksy M. et al. Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Innowo. Grudzień 2020. <https://marfan.org.pl/wp-content/uploads/2021/01/Niewydolnos%CC%81c%CC%81-RAPORT-A4-2021-NET.pdf> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Kanda 2023** Kanda E, et al. Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. *BMC Nephrology*. 2023;24(1):18.
- Karasek 2018** Karasek D., et al. Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy, *Folia Cardiologica Excerpta*, 2018, 3, 5, 242-248.
- Kashihara 2019** Kashihara N, et al. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. *Kidney international reports*. 2019;4(9):1248-60.
- KDIGO 2021** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1-S87.
- KDIGO 2024** Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2024 <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- KHA 2020** Kidney Health Australia. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/guidelines-by-topic/endorsed-guidelines/chronic-kidney-disease-management> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Kohsaka 2022** Kohsaka S, et al. Risk-Benefit Balance of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitor Cessation in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. *J Clin Med*. 2022;11(19).
- Konstam 2009** Konstam MA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8.
- Kovesdy 2014** Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(11):653-62.
- Kovesdy 2018** Kovesdy CP, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European heart journal*. 2018;39(17):1535-42.
- Kowalczyk 2016** Kowalczyk B. Czyż R., Kaźmierska B., Niewydolność serca - definicja, klasyfikacja, epidemiologia, objawy i leczenie / Heart failure - definition, classification, epidemiology, symptoms and treatment, *Journal of Education, Health and Sport*, 2016, 6(11), 352-367.
- Król 2008** Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne*. 2008, tom 1, nr 1, 1-6.
- Larivée 2023** Larivée NL, et al. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. *Cardiol Ther*. 2023 Mar;12(1):35-63.
- Lehnhardt 2011** Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(3):377-84.
- Linde 2019** Linde C, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Failure*. 2019;6(2):280-90.
- Linde 2019a** Linde C, et al. Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a

	Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2019;8(22):e012655.
Lokelma ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.11.2025 r.]
Luo 2016	Luo J, et al. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. <i>Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN</i> . 2016;11(1):90-100.
Łyszczarz 2017	Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.
Maggioni 2013	Maggioni AP, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. <i>European journal of heart failure</i> . 2013;15(10):1173-84.
MAHTA 2019	MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Komentarz i opieka merytoryczna: Prof. dr hab. n. med. R. Gellert. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.].
Makino 2007	Makino H, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2007;30(6):1577-8.
Martin-Pérez 2015	Martin-Pérez M, et al. Incidence of hyperkalemia in patients with newly diagnosed heart failure: A large observational study in the UK. <i>European Journal of Heart Failure Conference: Heart Failure 2015 and the 2nd World Congress on Acute Heart Failure Seville Spain</i> . Conference Start: 20150523 Conference End: 20150526 Conference Publication: (var pagings) 2015;17(pp 426):May.
Martin-Pérez 2016	Martin-Pérez M, et al. Impact of hyperkalaemia definition on incidence assessment: implications for epidemiological research based on a large cohort study in newly diagnosed heart failure patients in primary care. <i>BMC Family Practice</i> . 2016;17(1):51.
Maschio 1996	Maschio G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 1996;334(15):939-45.
Mayo Clinic CKD	Mayo Clinic. Chronic kidney disease. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521 [dostęp: 04.11.2025 r.].
McDonald 2021	McDonald M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> . 2021;37(4):531-46.
McMurray 2014	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N Engl J Med</i> . 2014;371(11):993-1004.
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Sodium Zirconium Cyclosilicate (Lokelma®). HTA ID: 24039. https://www.ncpe.ie/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-hta-id-24039/ [dostęp: 03.11.2025 r.]
Michel 2015	Michel A, et al. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2015;17(2):205-13.

- Mohammed 2012** Mohammed MA, et al. Which is more useful in predicting hospital mortality--dichotomised blood test results or actual test values? A retrospective study in two hospitals. *PloS one*. 2012;7(10):e46860.
- MPZ 2024** Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2022. Epidemiologia - wersja polska (GUS i NFZ). <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Mu 2020** Mu F, et al. Prevalence and economic burden of hyperkalemia in the United States Medicare population. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(8):1333-41.
- Myśliwiec 2023** Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp: 04.11.2025 r.].
- MZ HF** Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/niewydolnosc-serca/> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Neiva 2018** Neiva J, et al. Tolerability and safety of Sacubitril/Valsartan in real-life practice. Abstract presented at Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018, Vienna, Austria. 2018.
- Nessler 2018** Nessler J, et al. Projekt programu kompleksowej opieki nad chorymi z niewydolnością serca (KONS). *Kardiol. Inwazyjna* 2018, 13 (6), 10-17.
- Nessler 2022** Nessler J. et al. Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wydanie specjalne 1/2022. https://klrwp.pl/uploads/media/67584c437eebf-2022_wytyczne_KLRwP_NS.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.]
- NFZ PChN** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp: 04.11.2025 r.].
- Nguyen 2020** Nguyen C, et al. Real-World Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs for Patients with Newly Diagnosed Systolic versus Diastolic Heart Failure. *Am Health Drug Benefits* 2020; 13(4): 166-74.
- NHS CKD** National Health Service (NHS). Chronic kidney disease. Symptoms. <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/symptoms/> [dostęp: 04.11.2025 r.].
- NICE 2021** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- NICE 2022** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance TA599. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta599/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Nilsson 2017** Nilsson E, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *International journal of cardiology*. 2017;245:277-84.
- NKF** National Kidney Foundation. Facts About High Potassium in Patients with Kidney Disease. <https://www.kidney.org/atoz/content/hyperkalemia/facts> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- NKF 2017** National Kidney Foundation. Hyperkalemia: Survey of Awareness and experience among adults with CKD. 2017. <https://www.kidney.org/sites/default/files/HyperkalemiaReport1.pdf> [dostęp: 03.11.2025 r.]

NKF CKD	National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (CKD). Symptoms and causes. https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease [dostęp: 04.11.2025 r.].
Noel 2019	Noel, J.A., et al., Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use in Patients of Advanced Age. <i>JAMA Internal Medicine</i> , 2019. 179(8): p. 1025-1033.
NNUH 2024	Norfolk and Norwich University Hospital. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. https://www.nnuh.nhs.uk/publication/hyperkalaemia-in-adults-jcg0020-v6/ [dostęp: 04.11.2025 r.]
NUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <i>Dziennik Ustaw</i> 2023 poz. 1938.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 01.10.2025 r.]
Packer 1999	Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. <i>ATLAS Study Group. Circulation</i> . 1999;100(23):2312-8.
Packham 2016	Packham DK, Kosiborod M. Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia. <i>American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions</i> . 2016;16(1):19-31.
Palaka 2020	Palaka E, et al. A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. <i>International journal of clinical practice</i> . 2020;74:e13421.
Palmer 2021	Palmer BF, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2021 Mar;96(3):744-762.
Paolillo 2024	Paolillo S, et al. Novel potassium binders to optimize RAASi therapy in heart failure: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Intern Med</i> . 2024;119:109-17.
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Sodium Zirconium Cyclosilicate: Sachet containing powder for oral suspension (as hydrate) 5 g, Sachet containing powder for oral suspension (as hydrate) 10 g; Lokelma®. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/sodium-zirconium-cyclosilicate-Lokelma-PSD-March-2024 [dostęp: 03.11.2025 r.]
Pieske 2020	Pieske B., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). <i>European Journal of Heart Failure</i> 2020 22:3 (391-412).
Pitt 1999	Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. <i>Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med</i> . 1999;341(10):709-17.
Pitt 2021	Pitt B, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021;385(24):2252-63.
Pitt 2015	Pitt B., Bakris GL., New Potassium Binders for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Hypertension</i> . 2015;66(4):731-738.

- Polson 2016** Polson M, et al. Clinical and Economic Impact of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2016;22(10-a):S41.
- Ponikowski 2016** Ponikowski P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 2016, 37, 2129-2200. Ponikowski P., et al., Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku, *Kardiologia Polska*, 2016, 74, 10, 1037-1147.
- Qin 2017** Qin L, et al. M0067 The relationship between serum K⁺ and incidence rates of major adverse cardiovascular events and mortality in UK patients with CKD. (Oral presentation). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):ii73-4.
- Raebel 2012** Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(3):e156-66.
- Rastogi 2024** Rastogi, A., et al. Maintained renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy with Sodium zirconium cyclosilicate following a hyperkalaemia episode: a multicountry cohort study. *Clinical kidney journal*. 2024,17(5).
- Roger 2021** Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1421-34.
- Rosano 2018** Rosano GMC, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies*. 2018 1;4(3):180-188
- Rossignol 2018** Rossignol P, et al. The dilemma of recurrent hyperkalaemia and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a European multi-national targeted chart review. *European Journal of Heart Failure* 2018 European Society of Cardiology, 20 (Suppl. S1), 5-638. P1041. 2018.
- Rossignol 2023** Rossignol P, Pitt B. Sodium polystyrene is unsafe and should not be prescribed for the treatment of hyperkalaemia: primum non nocere! *Clin Kidney J*. 2023 Apr 21;16(8):1221-1225.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> [dostęp: 04.11.2025r.]
- Rozporządzenie RM** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250001242/O/D20251242.pdf> [dostęp: 20.11.2025 r.]
- Reichel 2020** Reichel H, Zee J, Tu C, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):803-810.
- Rutkowski 2008** Rutkowski B., Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in Central and Eastern Europe. *Blood Purif*. 2008;26:381-385.
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce, w: *Forum Nefrologiczne*, s. 63-70.

- Rutkowski PChN** Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp: 04.11.2025 r.].
- Santoro 2022** Santoro A, et al. Association between hyperkalemia, RAASi non-adherence and outcomes in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*. 2022;35(2):463-72.
- Savarese 2022** Savarese G, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2022;118(17):3272-87.
- Seica 2009** Seica A, et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):626-9.
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2020. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-resub-smc2288/> [dostęp: 03.11.2025 r.]
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2022. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-lokelma-abb-smc2515/> [dostęp: 03.11.2025 r.]
- Stavros 20214** Stavros F., et al., Characterization of Structure and Function of ZS-9, a K⁺ Selective Ion Trap. *PLoS One*. 2014;9(12):e114686.
- Stevens 2012** Stevens PE, Farmer CK. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3014-5.
- Surdacki 2025** Surdacki A, et al. Przewlekła niewydolność serca (PNS). Data aktualizacji: 11 lipca 2025 r. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19.1>. [dostęp 04.11.2025 r.]
- Svensson 2023** Svensson et al., Healthcare Costs and All-cause Mortality Following a Hyperkalaemia Event and Reduction of RAASi Therapy in Sweden. Poster presented at the Presented at the ISPOR Europe Conference. 12-15 November 2023. Copenhagen, Denmark EE268.
- Svensson 2024** Svensson MK, et al. Hyperkalaemia-related reduction of RAASi treatment associates with more subsequent inpatient care. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(8):1258-67.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Szczeklik 2023** Interna Szczeklika 2023. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.
- Tafesse 2019** Tafesse E, et al. TH-PO235. Assessing the Impact of Hyperkalemia on the Quality of Life of Dialysis Patients Compared with Non-Dialysis Patients: Results from a Real-World Study in the United States and European Union 5. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.
- Tafesse E, et al. TH-PO231. Patient-Reported Quality of Life in Dialysis Compared with Non-Dialysis CKD Patients with Hyperkalemia in the United States and European Union 5: Results from the KDQOL. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.
- Tafesse 2020** Tafesse E, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with increasing comorbidity burden. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;8(1):61-9.
- Tafesse 2020** Tafesse E, et al. Risk factors associated with the incidence and recurrence of hyperkalaemia in patients with cardiorenal conditions. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):e13941.
- Tapiawala 2004** Tapiawala S, et al. Severe muscle weakness due to hyperkalemia. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004;52:505-6.

Tang 2023	Tang et al., Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>Am J Nephrol.</i> 2023;18;54(5-6):234-244
Tangri 2022	Tangri N, et al. REVEAL CKD: Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Decline Before and After a CKD Diagnosis Among Patients with CKD Stage 3. Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
Tecson 2022	Tecson KM, et al. Inpatient hospitalisation and mortality rate trends from 2004 to 2014 in the USA: a propensity score-matched case-control study of hyperkalaemia. <i>BMJ Open.</i> 2022;12(5):e059324.
Thomsen 2017	Thomsen RW, et al. MO066 Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: incidence, risk factors and clinical outcomes. (Oral presentation). <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017;32(Suppl 3):iii73.
Thomsen 2017a	Thomsen RW, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017.
Thomsen 2017b	Thomsen RW, et al. SP318 Healthcare resource utilization associated with elevated potassium in patients with chronic kidney disease. (Poster). <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017;32(Suppl 3):iii214-5.
Thomsen 2017c	Thomsen RW, et al. Healthcare resource utilization associated with elevated potassium levels in patients with congestive heart failure. To be presented at the European Society of Cardiology congress, Barcelona 2017. (Poster). 2017.
Thomsen 2018	Thomsen RW, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. <i>Journal of the American Heart Association.</i> 2018;7(11).
Thomsen 2018a	Thomsen RW, et al. Hyperkalaemia in people with diabetes: occurrence, risk factors and outcomes in a Danish population-based cohort study. <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.</i> 2018.
Thomsen 2018b	Thomsen RW, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: incidence and clinical outcomes - a Danish population based cohort study. To be presented at the European Society of Cardiology congress, Barcelona 2017. (Poster). 2017.
Tomlinson 2015	Tomlinson LA, Wheeler DC. Ocena kliniczna i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. <i>Comprehensive Clinical Nephrology</i> . 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:942-948.
Turin 2012	Turin TC, et al. Chronic kidney disease and life expectancy. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2012 Aug;27(8):3182-6
UKKA 2023	UK Kidney Association. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. Final version: October 2023. https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults-0 [dostęp: 04.11.2025 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
VA/DoD 2025	VA/DoD Clinical Practice Guideline for the primary care management of chronic kidney disease. Version 5.0-2025. https://www.healthquality.va.gov/HEALTHQUALITY/guidelines/CD/ckd/CKD-CPG_2025-Guideline_final_20250509.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.]
Vega 2019	Vega LB, et al. Epidemiología de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica. <i>Nefrología</i> 2019;39(3):277-286.
Wheeler 2024	Wheeler DC., et al., Randomised, blinded, cross- over evaluation of the palatability of and preference for different potassium binders in participants

- p with chronic hyperkalaemia in the USA, Canada and Europe: the APPETIZE study.
- BMJ Open*
- .2024;14(2):e074954.
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> [dostęp: 04.11.2025 r.]
- Williams 2021** Williams R, et al. Use of sodium zirconium cyclosilicate for up-titration of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure: a case series. *European Heart Journal - Case Reports*. 2021;5(8).
- Wnęk 2024** Wnęk D., Potas - rola w organizmie, wpływ na zdrowie. *Medycyna praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/dieta/zasady/73851,potas-rola-w-organizmie-wplyw-na-zdrowie> [dostęp: 04.11.2025 r.].
- Woolley 2016** Woolley JM, et al. Cost of Hyperkalemia among Patients With Heart Failure. (Poster). American Heart Association. 2016.
- Woronowicz-Chróściel 2021** Woronowicz-Chróściel A. Diuretyki pętlowe w terapii niewydolności serca w gabinecie lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2021; 7 (4): 269-273.
- Xie 2014** Xie L, et al. Evaluation of the Burden of Illness of u. S. Medicare Patients Diagnosed with Hyperpotassemia. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(7):A352.
- Yusuf 1991** Yusuf S, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
- Zannad 2011** Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
- Zdrojewski 2016** Zdrojewski Ł, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):433-9.
- Zdrojewski 2017** Zdrojewski Ł, et al. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):669-676.
- Žeimaitė 2017** Žeimaitė R, et al., Abnormal potassium level predicts short-term readmissions in patients with acute dyspnea. *European journal of heart failure Special Issue: Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure: Paris, France, 29 April-2 May 2017*; 2017: Wiley-Blackwell.
- ZN 2021** Zorginstituut Nederland. Natriumzirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®). 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/02/12/gv-s-advies-natriumzirkoniumcyclosilicaat-lokelma> [dostęp: 03.11.2025 r.]