Veltassa® (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN 3b-5 oraz pacjentów HFrEF

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, maj 2026

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

CSL Behring sp. z o.o.
Adama Branickiego 17
02-972 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **7**

1 Cel pracy **10**

2 Metodyka **11**

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych 11

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia 11

2.3 Strategia ekstrakcji danych 13

2.4 Ocena jakości informacji 14

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne) 15

2.7 Metody oceny pozostałych dowodów 15

3 Wyniki przeglądu systematycznego **16**

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych 16

3.1.1 Opracowania pierwotne 16

3.1.2 Badania efektywności praktycznej 19

3.1.3 Opracowania wtórne 21

3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych 23

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy 35

3.4 Ocena jakości informacji 47

3.4.1 Skala RoB 2 47

3.4.2 Skala NICE 48

3.4.3 Skala NOS 48

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej 49

4 Analiza wyników badań pierwotnych **51**

4.1 Pacjenci z PChN 51

4.1.1 Skuteczność leczenia 51

4.2 Pacjenci z HF 51

4.2.1 Skuteczność leczenia 51

4.2.2 Profil bezpieczeństwa 60

4.2.3 Jakość życia 66

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa **69**

5.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa 69

5.1.2 Bazy danych z zakresu farmakowigilancji 78

6 Analiza wyników efektywności praktycznej **81**

7 Dyskusja i ograniczenia **85**

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki 85

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia analizy i dostępnych danych 98
7.3 Wyniki innych analiz 99
7.4 Siła dowodów.... 102
8 Wnioski 110
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych 111
Identyfikacja opracowań pierwotnych 111
Identyfikacja badań efektywności praktycznej 112
Identyfikacja opracowań wtórnych 112
Aneks 2. Prace włączone do opracowania 113
Badania pierwotne 113
Badania efektywności praktycznej 114
Opracowania wtórne....114
Opracowania w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa 115
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania 117
Badania pierwotne 117
Badania efektywności praktycznej 118
Opracowania wtórne....122
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych 128
clinicaltrials.gov.... 128
clinicaltrialsregister.eu 128
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych 130
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych 135
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania 140
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania 142
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań 145
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego 151
Skala RoB 2....151
Skala NICE 153
Skala NOS.... 154
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 155
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych 173
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.... 174
Aneks 15. SPPB (Short Physical Performance Battery) 175
Aneks 16. Patient Global Assessment (PGA) 176
Aneks 17. Kwestionariusz EQ-5D-5L 177
Spis rysunków.... 179

Spis tabel **180**
Bibliografia **184**

Wykaz skrótów i akronimów

ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)
AE	działania niepożądane (ang. Adverse Events)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*)
ARNI	antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor*)
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
CPS	sól wapniowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. *calcium polystyrene sulfonate*)
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HF	niewydolność serca (ang. *heart failure*)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*)
HK	hiperkaliemia
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
iRAAS	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)
MD	średnia różnica (ang. *mean difference*)
MRA	antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*)
n.d.	nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA - *National Institute for health and Care Excellence*
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*)
NOS	*Newcastle-Ottawa Scale*
NYHA	klasyfikacja czynnościowa NYHA *(ang. New York Heart Association functional class)*
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
p	istotność statystyczna

PBS	Australijska agencja HTA - *Pharmaceutical Benefits Scheme*
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life-year*)
QoL	jakość życia (ang. *Quality of Life*)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
SAE	ciężkie działania niepożądane (ang. Serious Adverse Event)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SPS	sól sodowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. *sodium polystyrene sulfonate*)
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. *sodium zirconium cyclosilicate*)
T2DM	cukrzyca typu 2

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. chronic kidney disease, CKD) w stadium 3b-5, u pacjentów niestosujących inhibitorów układu RA;
- niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, ang. heart failure with reduced ejection fraction), u których hiperkaliemia pomimo optymalizacji standardowego postępowania — w tym modyfikacji diety, przeglądu farmakoterapii, diuretyków i korekcji odwracalnych przyczyn — uniemożliwia wdrożenie, kontynuację lub optymalizację terapii ARNI/ACEI/ARB i/lub MRA zgodnie z wytycznymi ESC.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych i uwzględnionych w analizie badań, nie było możliwe poddanie danych syntezie ilościowej. Ocenę opracowań kohortowych przeprowadzono wg skali NOS, jednoramiennych wg skali NICE, a wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

Do dnia 17.03.2026 w toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

- 10 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 7 RCT,
- 1 badanie, które nie zostało opublikowane w formie publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeszukiwań stron rejestrów badań klinicznych,
- 6 prac do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa,
- 3 prace (zarówno pełno tekstowe, jak i abstrakty konferencyjne) opisujące badania efektywności praktycznej,
- 12 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądów systematycznych.

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF).

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wyniki	Ocena jakości (GRADE)
Kashihara 2025 - PChN			
Zmiana poziomu potasu w surowicy - 1. tyg.	23 (1 RCT) 21 (1 RCT)	Dawka 8,4 g MD (95% CI) -0,41 (-0,83; 0,01) p=0,0694 Dawka 16,8 g MD (95% CI) -0,32 (-0,77; 0,15) p=0,1887	⊕⊕⊕◯ (umiarkowana)
Kashihara 2025 - HF			

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wyniki	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana poziomu potasu w surowicy - 1. tyg. 12 (1 RCT) 12 (1 RCT)	Dawka 8,4 g MD (95% CI) 0,22 (-0,29; 0,70) p=0,4041 Dawka 16,8 g MD (95% CI) -0,48 (-1,13; 0,20) p=0,1875	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
OPAL-HK - HF			
Zmiana poziomu potasu - 4. tyg fazy randomizowanej	49 (1 RCT)	MD (95% CI) 0,64 (0,29; 0,99) p=0,0008	⨁⨁⨁⨁ (wysoka)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość ≥5,5 mmol/l - 8. tyg.	49 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,07 (0,01; 0,35) p=0,0015 RD (95% CI) -47,14 (-70,17; -24,10) p<0,0001	⨁⨁⨁⨁ (wysoka)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	49 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,71 (0,23; 2,26) p=0,568 RD (95% CI) -8,08 (-35,57; 19,40) p=0,564	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	49 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,26 (0,01; 6,72) p=0,417 RD (95% CI) -4,55 (-15,77; 6,67) p=0,427	⨁⨁◯◯ (niska)
PEARL-HF			
Zmiana poziomu potasu - 4. tyg	103 (1 RCT)	MD (95% CI) -0,45 (-0,71; -0,19) p=0,0010	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość ≥5,5 mmol/l - 4. tyg.	103 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,24 (0,07; 0,79) p=0,0190 RD (95% CI) -17,73 (-31,77; -3,69) p=0,013	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	105 (1 RCT)	OR (95% CI) 2,62 (1,17; 5,84) p=0,019 RD (95% CI) 22,96 (4,60; 41,32) p=0,0143	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	105 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,87 (0,12; 6,42) p=0,892 RD (95% CI) -0,51 (-7,88; 6,86) p=0,8921	⨁◯◯◯ (bardzo niska)
DIAMOND-HF			
Zmiana poziomu potasu - 54. tyg	354 (1 RCT)	MD (95% CI) -0,12 (-0,17; -0,07) p=0,0092	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość ≥5,5 mmol/l - 54. tyg.	354 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,52 (0,31; 0,85) p=0,0086 RD (95% CI) -12,13 (-21,06; -3,21) p=0,008	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Odsetek pacjentów, którzy przyjmują ≥50% rekomendowanej dawki ACEi/ARB/ARNi w 54. tyg.	354 (1 RCT)	OR (95% CI) 01,81 (0,88; 3,74) p=0,1097 RD (95% CI) 5,07 (-1,09; 11,23) p=0,107	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	354 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,83 (0,52; 1,33) p=0,442 RD (95% CI) -3,60 (-12,76; 5,55) p=0,440	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	354 (1 RCT)	OR (95% CI) 1,04 (0,56; 1,93) p=0,912 RD (95% CI) 0,40 (-6,61; 7,40) p=0,912	⨁⨁◯◯ (niska)
AMBER - HF			
Zmiana poziomu potasu - 12. tyg	132 (1 RCT)	MD (95% CI) MD (95% CI) -0,20 (-0,37; -0,03) p=0,0206	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wyniki	Ocena jakości (GRADE)
Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość ≥5,5 mmol/l - 12. tyg.	132 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,51 (0,26; 1,03) p=0,0601 RD (95% CI) -16,43 (-33,25; 0,40) p=0,056	⨁⨁◯◯ (niska)
Przerwanie leczenia spironolaktanem w 12. tyg.	132 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,40 (0,17; 0,94) p=0,0349 RD (95% CI) -16,01 (-30,24; -1,79) p=0,027	⨁⨁⨁◯ (umiarkowana)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	132 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,93 (0,47; 1,84) p=0,837 RD (95% CI) -1,79 (-18,84; 15,25) p=0,836	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	132 (1 RCT)	OR (95% CI) 0,15 (0,01; 2,95) p=0,212 RD (95% CI) -4,35 (-9,89; 1,19) p=0,124	⨁⨁◯◯ (niska)
CONTINUE - HF			
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	21 (1 RCT)	OR (95% CI) 3,33 (0,47; 23,47) p=0,227 RD (95% CI) 25,45 (-13,02; 63,93) p=0,195	⨁⨁◯◯ (niska)
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	21 (1 RCT)	OR (95% CI) 1,11 (0,06; 20,49) p=0,944 RD (95% CI) 0,91 (-24,28; 26,10) p=0,944	⨁⨁◯◯ (niska)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*); PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB - blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor blockers*); ARNi - inhibitory neprylizyny z antagonistą receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*).

W 12 zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych noszących znamiona przeglądów systematycznych (Abuelazm 2024, Carvalho 2023, Meaney 2017, Montagnani 2021, Montaperto 2016, Palaka 2018, Paolillo 2024, Riaz 2026, Scicchitano 2022, Shrestha 2021, Wang 2024, Wathanavasin 2026) potwierdzono wnioski płynące z analizy RCT: Badania kliniczne monitorujące stosowanie przez pacjentów patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych.

Również w 3 zidentyfikowanych opracowaniach z zakresu efektywności praktycznej (Ali 2022; Esteban-Fernández 2022, Cantu-Martinez 2026) potwierdzono efektywność patiromeru w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej, niekontrolowanej ściśle protokołem badania klinicznego. Wykazano, że patiromer pomaga obniżyć poziom potasu w surowicy i umożliwia normalizację stosowania RAASi.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie patiromeru stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hiperkaliemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, u pacjentów niestosujących inhibitorów układu RA lub niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Patiromer przyczynia się do obniżenia poziomu potasu w surowicy i umożliwienia stosowania lub optymalizację dawkowania RAASi u pacjentów z PChN lub HFrEF, co jest niezwykle istotne w kontekście poprawy rokowania pacjentów w wymienionych populacjach.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania patiromeru wapniowego z sorbitolem (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. chronic kidney disease, CKD) w stadium 3b-5, u pacjentów niestosujących inhibitorów układu RA;
- niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, ang. heart failure with reduced ejection fraction), u których hiperkaliemia pomimo optymalizacji standardowego postępowania — w tym modyfikacji diety, przeglądu farmakoterapii, diuretyków i korekcji odwracalnych przyczyn — uniemożliwia wdrożenie, kontynuację lub optymalizację terapii ARNI/ACEI/ARB i/lub MRA zgodnie z wytycznymi ESC.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Veltassa].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u pacjentów niestosujących inhibitorów układu RA; • niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, ang. heart failure with reduced ejection fraction), u których hiperkaliemia pomimo optymalizacji standardowego postępowania — w tym modyfikacji diety, przeglądu farmakoterapii, diuretyków i korekcji odwracalnych przyczyn — uniemożliwia wdrożenie, kontynuację lub optymalizację terapii ARNI/ACEI/ARB i/lub MRA zgodnie z wytycznymi ESC.
Interwencja (I)	Patiromer (Veltassa®)
Komparator (C)	Standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • ocena poziomu potasu w surowicy; • stosowanie RAASi; • ocena parametrów nerkowych; • ocena parametrów sercowo-naczyniowych. Jakość życia. Bezpieczeństwo.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 17.03.2026.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu:	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5, u pacjentów niestosujących inhibitorów układu RAA; • niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.	Badania na zdrowych ochotnikach. Badania na pacjentach leczonych doraźnie na oddziale ratunkowym - patiromer nie jest zalecany do stosowania na oddziale ratunkowym ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania.
Interwencja	Patiromer (Veltassa®) podawany zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.	Patiromer podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas	Leczenie niemieszczące się w definicji standardowego postępowania.
Punkty końcowe	Skuteczność: • ocena poziomu potasu w surowicy; • stosowanie RAASi; • ocena parametrów nerkowych; • ocena parametrów sercowo-naczyniowych. Jakość życia. Bezpieczeństwo.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu, o ile dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy *post hoc* badań niewłączonych do niniejszego przeglądu. Analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu, jeśli nie dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, *real world evidence*): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Opracowania wtórne. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([redacted]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([redacted]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano

w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych[*]. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych — m.in. problem surogatów).

[*] http://www.clinicaltrials.gov oraz https://www.clinicaltrialsregister.eu

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD — w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *weighted mean difference*, WMD — jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych i włączonych do analizy badań, wyników nie metaanalizowano. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. risk difference, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych i włączonych do analizy badań, wyników nie metaanalizowano. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.7 Metody oceny pozostałych dowodów

W przypadku opracowań z zakresu efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych zidentyfikowane dane przedstawiono w formie tabelarycznej oraz opisano w tekście. Przedstawiono najważniejsze informacje z zakresu metodyki, a także główne wyniki i wnioski.

Dodatkowo przedstawiono inne publikacje na użytek poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii patiromerem. Do tej kategorii włączano badania, które ze względu na brak pełnej zgodności z kryteriami włączenia nie kwalifikowały się do włączenia do zasadniczej części analizy – np. badania, w których we wszystkich grupach stosowano patiromer. Badania przedstawiono w sposób deskryptywny z uwzględnieniem charakterystyki i metodyki, najważniejszych wyników oraz wniosków.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii patiromerem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 612 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 36 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 10 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 7 RCT.

Ponadto włączono 6 prac do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

W ramach przeszukiwań stron rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 1 badanie, które nie zostało opublikowane w formie publikacji, które włączono do niniejszego opracowania.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono badania:

- AMBER;
- OPAL-HK;
- PEARL-HF;
- DIAMOND;
- TOURMALINE;
- AMETHYST-DN;
- Kashihara 2025;
- CONTINUE-HF (PAT-DEU-402).

Podsumowując, do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono badania:

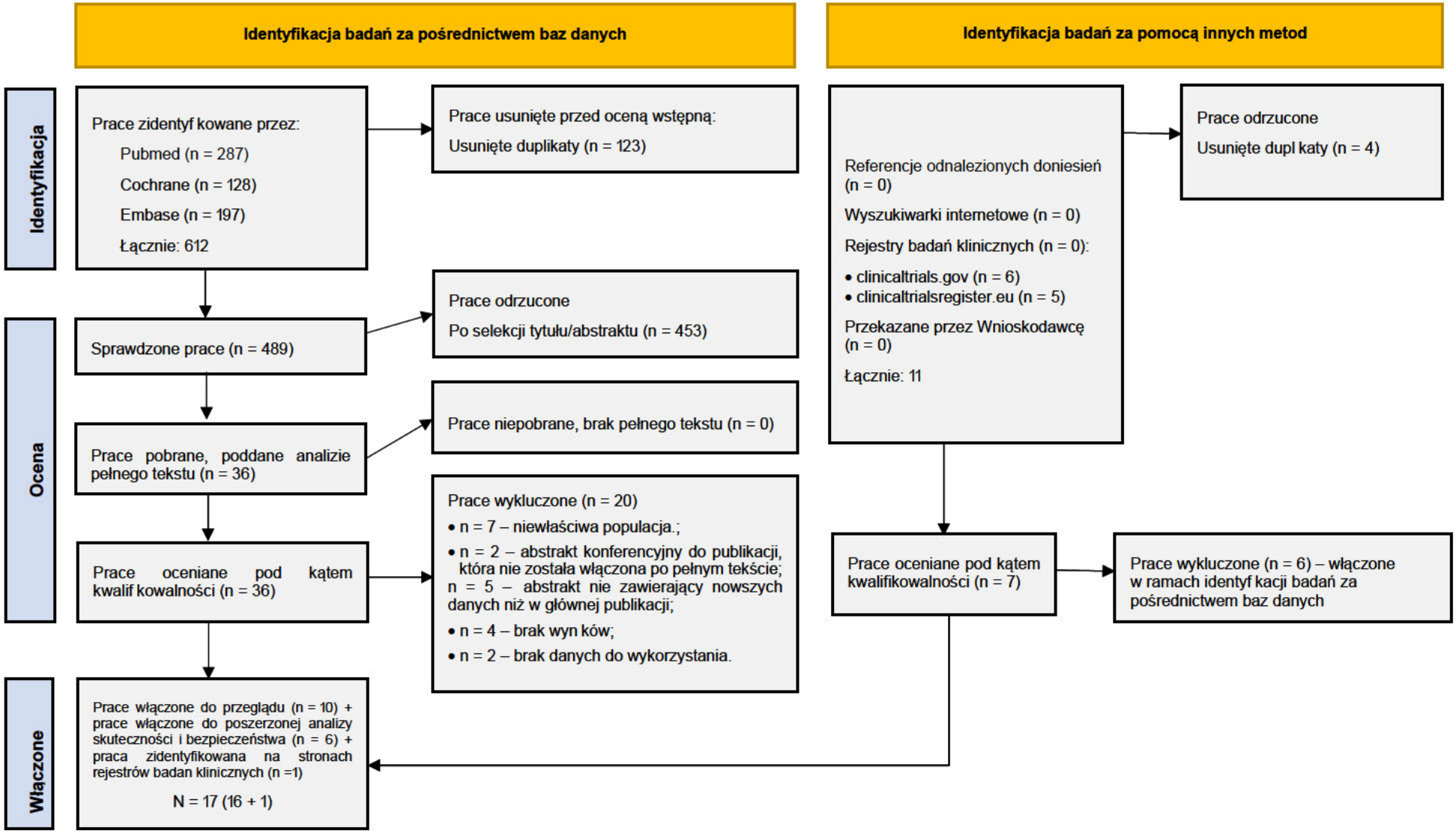
- Pitt 2018 (AMETHYST-DN);
- Kloner 2018 (TOURMALINE);
- Pitt 2018;
- DIAMOND C (DIAMOND);

- OPAL-HK abstrakt (OPAL-HK);
- Pina 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) —diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

W kolejnym kroku poszukiwano badań z zakresu efektywności praktycznej patiromeru.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 421 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 77 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Dodatkowo do analizy włączono jedno badanie RWE, którego uwzględnienie zostało wskazane przez AOTMiT na etapie oceny wymagań minimalnych.

Do opracowania włączono 3 prace pełno tekstowe dotyczące zastosowania patiromeru w analizowanej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki.

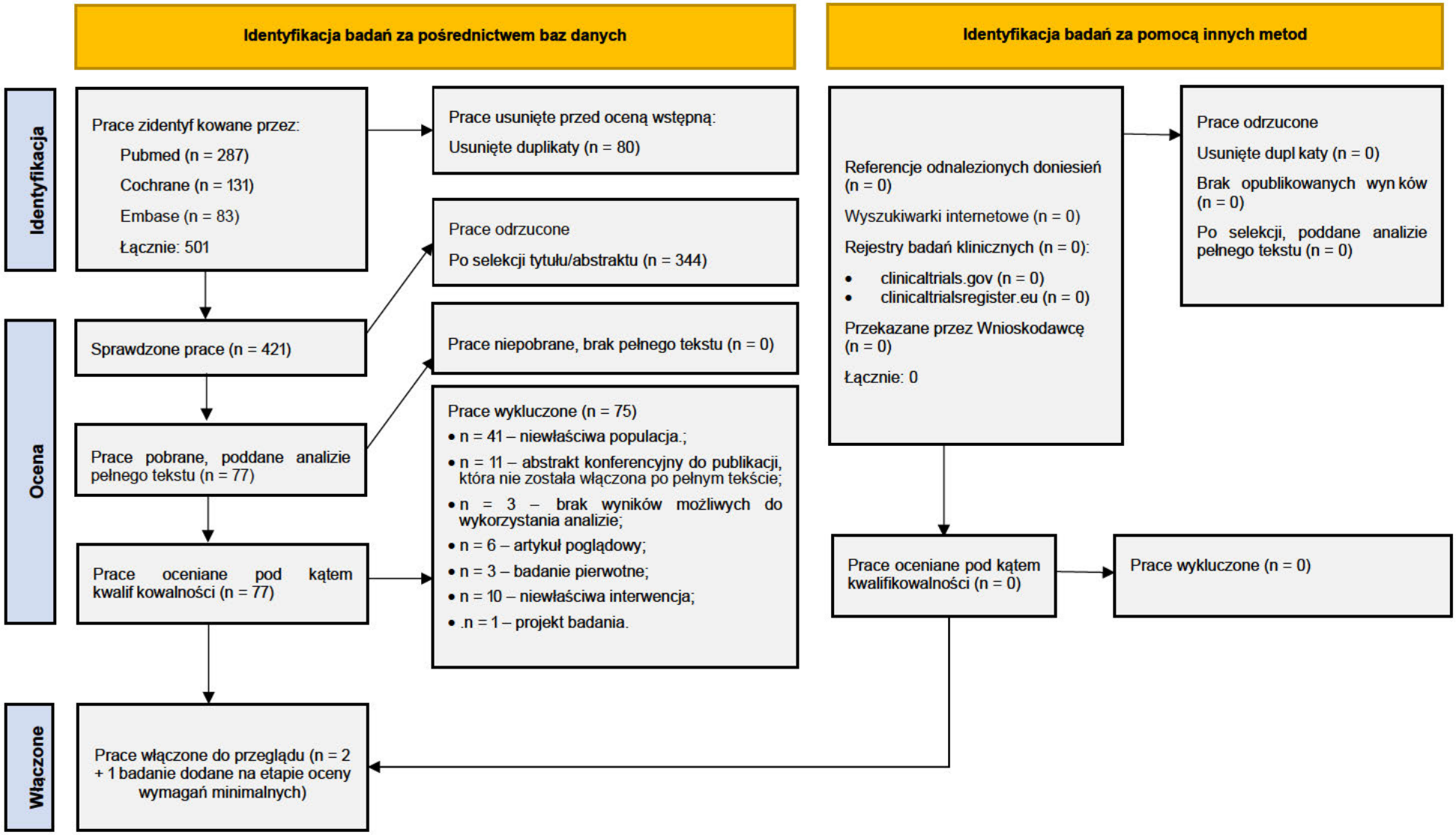
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej patiromeru włączono badania:

- Ali 2022;
- Esteban-Fernández 2022,
- Cantu-Martinez 2026.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie https://clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (badania efektywności praktycznej) — diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

W kolejnym kroku poszukiwano opracowań wtórnych noszących znamiona przeglądu systematycznego dotyczących efektywności i bezpieczeństwa patiromeru.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 317 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 84 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 12 prac dotyczących zastosowania patiromeru w analizowanej populacji.

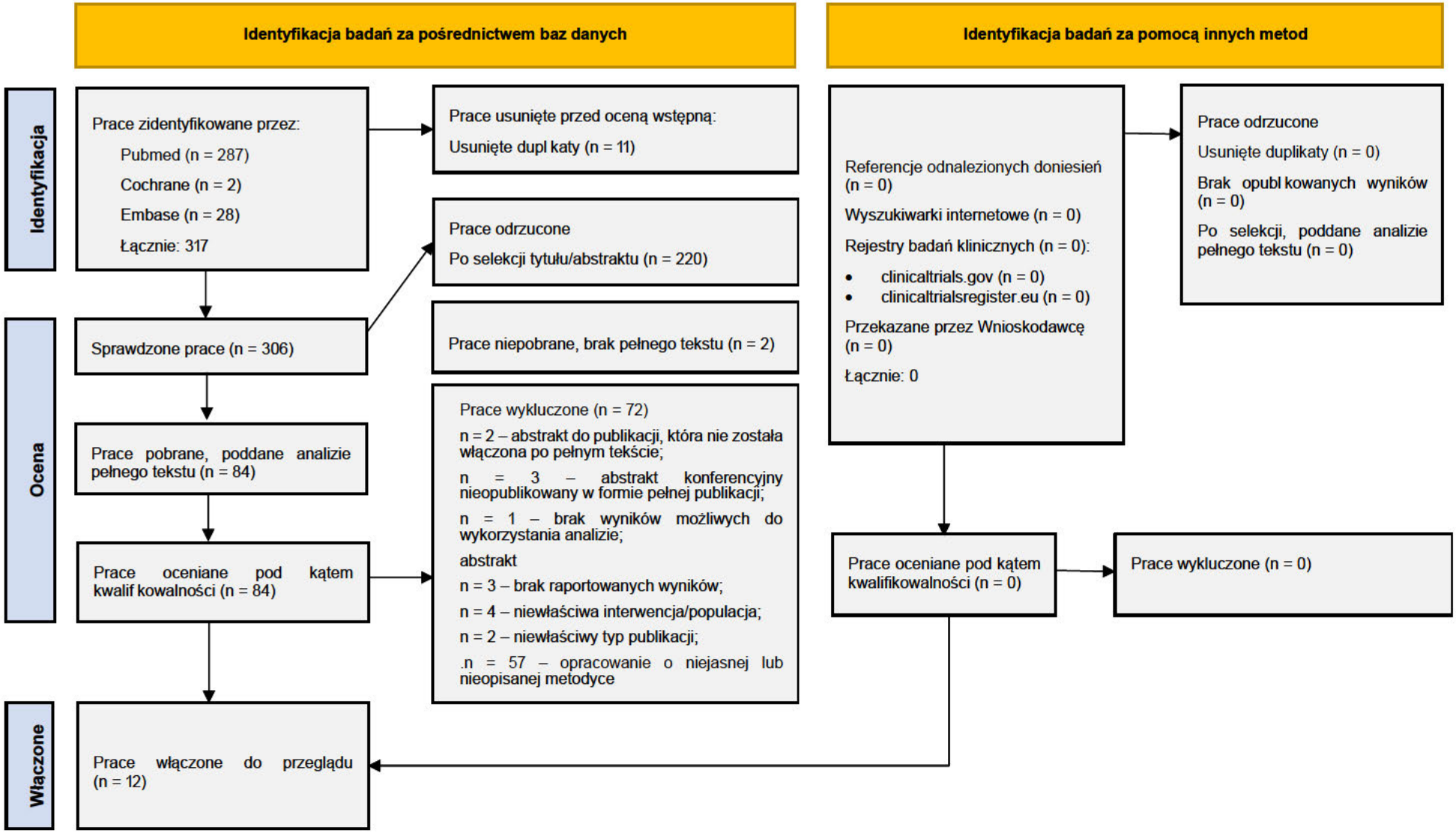
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Abuelazm 2024
- Carvalho 2023
- Meaney 2017
- Montagnani 2021
- Montaperto 2016
- Palaka 2018
- Paolillo 2024
- Riaz 2026
- Scicchitano 2022
- Shrestha 2021
- Wang 2024
- Wathanavasin 2026.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 12 opracowań wtórnych, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo patiromeru w leczeniu hiperkaliemii, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4:

- Abuelazm 2024
- Carvalho 2023
- Meaney 2017
- Montagnani 2021
- Montaperto 2016
- Palaka 2018
- Paolillo 2024
- Riaz 2026
- Scicchitano 2022
- Shrestha 2021
- Wang 2024
- Wathanavasin 2026.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionych w analizie opracowań wtórych są spójne pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, jak również z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie patiromeru wpłynęło również na ograniczenie dyskontynuacji RAASi. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością w ramach niektórych parametrów, ale powodowały większą liczbę zdarzeń niepożądanych.

Poszczególne zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Abuelazm 2024	Brak finansowania i konfliktu interesów	**Cel** Dostarczenie istotnych informacji na temat roli nowych leków wiążących potas w leczeniu niewydolności serca **Przeszukane bazy** PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** Do 26 kwietnia 2023	**Populacja** Pacjenci z niewydolnością serca z obecną lub przebytą hiperkaliemią **Interwencja** Nowe leki wiążące potas (w tym patiromer) **Komparator** Placebo **Metodyka** Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania** HARMONIZE, **DIAMOND, PEARL-HF, OPAL-HK, AMBER**, PRIORITIZE-HF **Wyniki i wnioski** Przeprowadzono syntezę ilościową dla zastosowania patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, dlatego poniżej przedstawiono tylko poszczególne wyniki z badań dla patiromeru. Optymalizacja antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) DIAMOND RR (95% CI) 1,06 (0,93;1 ,22) PEARL-HF RR (95% CI) 1,24 (1,03; 1,49) AMBER RR (95% CI) 1,28 (1,01; 1,63) MRA w dawce mniejszej niż dawka docelowa DIAMOND RR (95% CI) 0,73 (0,54; 0,99) PEARL-HF RR (95% CI) 1,03 (0,54; 1,94) AMBER RR (95% CI) 0,59 (0,35; 0,99) Hiperkaliemia (stężenie potasu >5,5 mEq/l) DIAMOND RR (95% CI) 0,72 (0,53; 0,97) PEARL-HF RR (95% CI) 0,30 (0,10; 0,86) OPAL-HK RR (95% CI) 0,15 (0,04; 0,59) AMBER RR (95% CI) 0,73 (0,52; 1,02) Optymalizacja inhibitora konwertazy angiotensyny/blokera receptora angiotensyny/receptora angiotensyny/inhibitora neprylizyny DIAMOND RR (95% CI) 1,02 (0,89; 1,17) Zmiana stężenia potasu w surowicy DIAMOND RR (95% CI) -0,10 (-0,15; -0,05) Śmiertelność z wszystkich przyczyn DIAMOND RR (95% CI) 1,38 (0,73; 2,58) OPAL-HK RR (95% CI) 0,27 (0,01; 6,41) AMBER RR (95% CI) 0,36 (0,02; 8,79) Jakiekolwiek działania niepożądane DIAMOND RR (95% CI) 0,98 (0,91; 1,07) PEARL-HF RR (95% CI) 1,78 (1,10; 2,90) OPAL-HK RR (95% CI) 0,87 (0,55; 1,39) AMBER RR (95% CI) 0,96 (0,67; 1,38)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				Jakiekolwiek ciężkie działania niepożądane DIAMOND RR (95% CI) 0,93 (0,66; 1,32) PEARL-HF RR (95% CI) 0,89 (0,13; 6,09) OPAL-HK RR (95% CI) 0,27 (0,01; 6,41) AMBER RR (95% CI) 0,16 (0,01; 2,97) Jakiekolwiek działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia DIAMOND RR (95% CI) 1,09 (0,49; 2,45) PEARL-HF RR (95% CI) 1,19 (0,28; 5,05) OPAL-HK RR (95% CI) 0,41 (0,04; 4,20) AMBER RR (95% CI) 0,55 (0,14; 2,10) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe DIAMOND RR (95% CI) 1,42 (0,85; 2,35) PEARL-HF RR (95% CI) 31,93 (9,30; 109,64) OPAL-HK RR (95% CI) 9,04 (0,53; 154,97) AMBER RR (95% CI) 0,64 (0,27; 1,52) Hipokaliemia DIAMOND RR (95% CI) 1,43 (1,01; 2,04) PEARL-HF RR (95% CI) 6,25 (0,33; 118,05) OPAL-HK RR (95% CI) 4,11 (0,21; 81,33) AMBER RR (95% CI) 3,28 (0,14; 79,11) Nowe leki wiążące potas mogą skutecznie poprawić wyniki terapii medycznej zgodnej z wytycznymi poprzez poprawę optymalizacji MRA i zmniejszenie epizodów hiperkaliemii, ze zwiększoną częstością występowania hipokaliemii, wymagającej regularnego monitorowania poziomu potasu w surowicy.
Carvalho 2023	Brak finansowania i konfliktu interesów	**Cel** Ocena, czy nowe leki wiążące potas są skuteczne i bezpieczne w promowaniu optymalizacji leczenia u pacjentów z niewydolnością serca **Przeszukane bazy** MEDLINE, Cochrane, Embase **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** Do 23 grudnia 2022	**Populacja** Pacjenci z niewydolnością serca z wysokim ryzykiem hiperkaliemii **Interwencja** Nowe leki wiążące potas (w tym patiromer) **Komparator** Placebo **Metodyka** Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania** HARMONIZE, **DIAMOND, PEARL-HF, OPAL-HK, AMBER**, PRIORITIZE-HF **Wyniki i wnioski** Przeprowadzono syntezę ilościową dla zastosowania patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, dlatego poniżej przedstawiono tylko poszczególne wyniki z badań dla patiromeru. Optymalizacja RAASi DIAMOND RR (95% CI) 1,05 (1,01;1 ,10) PEARL-HF RR (95% CI) 1,24 (1,03; 1,49) AMBER RR (95% CI) 1,28 (1,01; 1,63) Łącznie RR (95% CI) 1,14 (1,00; 1,31)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				Hiperkaliemia DIAMOND RR (95% CI) 0,72 (0,53; 0,97) PEARL-HF RR (95% CI) 0,30 (0,10; 0,86) OPAL-HK RR (95% CI) 0,15 (0,04; 0,59) AMBER RR (95% CI) 1,10 (0,23; 5,23) Łącznie RR (95% CI) 0,47 (0,22; 1,00) Łagodna hiperkaliemia AMBER RR (95% CI) 12,04 (0,68; 213,40) PEARL-HF RR (95% CI) 4,63 (1,93; 11,13) Łącznie RR (95% CI) 5,02 (2,17; 11,62) Śmiertelność z wszystkich przyczyn DIAMOND RR (95% CI) 1,38 (0,73; 2,58) OPAL-HK RR (95% CI) 0,27 (0,01; 6,38) AMBER RR (95% CI) 0,36 (0,02; 8,79) PEARL-HF RR (95% CI) 0,33 (0,01; 8,02) Łącznie RR (95% CI) 0,95 (0,36; 2,49) Jakiekolwiek działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia DIAMOND RR (95% CI) 1,09 (0,49; 2,45) PEARL-HF RR (95% CI) 1,17 (0,27; 4,96) AMBER RR (95% CI) 0,55 (0,14; 2,10) Hipokaliemia PEARL-HF RR (95% CI) 6,24 (0,33; 117,90) OPAL-HK RR (95% CI) 4,09 (0,21; 80,93) AMBER RR (95% CI) 3,28 (0,14; 79,15) Łącznie RR (95% CI) 4,45 (0,77; 25,57) Jakiekolwiek działania niepożądane DIAMOND RR (95% CI) 0,98 (0,91; 1,07) PEARL-HF RR (95% CI) 1,75 (1,08; 2,85) OPAL-HK RR (95% CI) 0,87 (0,55; 1,39) AMBER RR (95% CI) 0,96 (0,67; 1,38) Biegunka AMBER RR (95% CI) 0,55 (0,10; 2,89) DIAMOND RR (95% CI) 1,27 (0,65; 2,46) OPAL-HF RR (95% CI) 4,09 (0,21; 80,93) PEARL-HF RR (95% CI) 2,62 (0,28; 24,42)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				Łącznie RR (95% CI): 1,26 (0,70; 2,25) Zaparcia DIAMOND RR (95% CI) 2,20 (0,77; 6,28) OPAL-HF RR (95% CI) 2,45 (0,10; 57,38) PEARL-HF RR (95% CI) 6,13 (0,32; 115,83) Nudności lub wymioty DIAMOND RR (95% CI): 1,00 (0,25; 3,97) OPAL-HF RR (95% CI): 4,09 (0,21; 80,93) PEARL-HF RR (95% CI): 4,38 (0,22; 89,07) W niniejszej metaanalizie badań RCT obejmujących pacjentów z niewydolnością serca zagrożonych hiperkaliemią, zastosowanie nowych leków wiążących potas (patiromer), zwiększyło wskaźniki optymalizacji terapii medycznej i zmniejszyło ryzyko hiperkaliemii, kosztem zwiększonej częstości występowania hipokaliemii.
Meaney 2017	Publikacja częściowo finansowana przez grant	**Cel** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru i cyklokrzemianu cyrkonu sodowego (ZS-9) w leczeniu hiperkaliemii. **Przeszukane bazy** PubMed, Embase, Web of Science **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** do 1 lipca 2016	**Populacja** Pacjenci z hiperkaliemią, w przypadku 93% w przebiegu PChN **Interwencja** Patiromer **Komparator** Cyklokrzemian cyrkonu sodowy **Metodyka** Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę danych z badań klinicznych II i III fazy.	**Włączone badania** **PEARL-HF**; OPAL-HK; Ash 2015; Packham 2015; HARMONIZE **Wyniki i wnioski** W metaanalizie stwierdzono istotną heterogeniczność z wartością I^2 w zakresie 80,6-99,6%. W każdym badaniu klinicznym wyniki stratyfikowano według nasilenia hiperkaliemii i dawkowania; dlatego w metaanalizie uznano je za odrębne grupy leczenia. W przypadku patiromeru po 4 tygodniach odnotowano istotną zmianę w stężeniu potasu -0,70 mEq/l (95% CI: -0,48 do -0,91 mEq/l). W 3. dobie leczenia patiromerem zmiana potasu wyniosła -0,36 mEq/l (SD: 0,07-0,30). Pierwszorzędowy punkt końcowy dla ZS-9 – zmiana stężenia potasu po 48 godzinach – wyniósł -0,67 mEq/l (95% CI: -0,45 do -0,89 mEq/l). Do 1 godziny po podaniu ZS-9 zmiana stężenia potasu wyniosła -0,17 mEq/l (95% CI -0,05 do -0,30). Analiza zbiorczych działań niepożądanych wskazuje, że patiromer wiązał się z większymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (7,6% zaparcia, 4,5% biegunka) i niedoborem elektrolitów (7,1% hipomagnezemia), podczas gdy ZS-9 wiązał się z infekcjami dróg moczowych (1,1%) i obrzękiem (0,9%). W badaniu PEARL-HF średnia różnica w zmianie stężenia potasu po 4 tygodniach wyniosła –0,45 mEq/l, P <0,001. Podsumowując, oba leki wykazywały statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w pierwszorzędowym punkcie końcowym tej metaanalizy. Biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych i obserwowane efekty zależne od czasu, ZS-9 może odgrywać większą rolę w leczeniu ostrej hiperkaliemii.
Montagnani 2021	Praca została sfinansowana przez Fondazione FADOI	**Cel**	**Populacja** Pacjenci z hiperkaliemią lub u których istnieje ryzyko wystąpienia hiperkaliemii	**Włączone badania** AMBER, Ash 2015, AMETHYST-DN, DIALIZE, HARMONIZE, ENERGIZE, TOURMALINE, **PEARL-HF**, PRIORITIZE-HF, Rafique 2020, OPAL, HARMONIZE GLOBAL, PRIORITIZE-HF, **Rossignol 2020** **Wyniki i wnioski** Optymalizacja leczenia MRA

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Ocena, czy nowe leki wiążące potas mogą umożliwić optymalizację terapii RAASi w większym stopniu niż standardowa opieka lub placebo u pacjentów z niewydolnością serca i HK lub z ryzykiem wystąpienia takich chorób. **Przeszukane bazy** CENTRAL, MEDLINE (via PubMed), ClinicalTrials.gov **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** do lipca 2021	**Interwencja** Patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy **Komparator** Placebo, standardowa opieka i leki wiążące potas z różnymi dawkami lub różnymi protokołami leczenia **Metodyka** Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne	Rossignol 2020 RR (95% CI) 1,28 (1,01; 1,63) PEARL-HF RR (95% CI) 1,24 (1,03; 1,49) Łącznie RR (95% CI) 1,25 (1,08; 1,45) Optymalizacja terapii inhibitorami ACE/ARB: Przeprowadzono tylko jedno badanie z Patiromerem; nie wydawało się, aby lek miał wpływ na optymalizację ACE/ARB; u 49 pacjentów współczynnik ryzyka (95% CI) wyniósł 1,20 (0,85, 1,67). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (**12/56 PEARL HF**, 9/105 AMETHYST-DN, 5/27 OPAL i **7/63, Rossignol 2020**) oraz hipomagnezemia (**13/56 PEARL HF**, 19/105 AMETHYST-DN, 3/102 OPAL i **2/63 Rossignol 2020**). Patiromer poprawia możliwość optymalizacji leczenia antagonistami aldosteronu (MRA) u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią. Analizy wykazały, że jego stosowanie zwiększa odsetek pacjentów, którzy mogą kontynuować lub rozpocząć terapię MRA, co jest szczególnie istotne, bo MRA to leki najczęściej przerywane właśnie z powodu hiperkaliemii. Wpływ patiromeru na optymalizację ACEi/ARB nie osiągnął istotności statystycznej, ale kierunek efektu był zgodny z wynikami dotyczącymi MRA. Ogólnie działania niepożądane u pacjentów z niewydolnością serca były podobne do tych obserwowanych w innych populacjach z hiperkaliemią.
Montaperto 2016	Brak finansowania i konfliktu interesów	**Cel** Głównym celem tego przeglądu jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w leczeniu hiperkaliemii oraz porównanie jego farmakokinetyki z obecnie dostępną terapią polistyrenosulfonianem sodu (SPS). **Przeszukane bazy** PubMed, Google Scholar **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** od 2000 roku	**Populacja** Pacjenci z hiperkaliemią lub z ryzykiem hiperkaliemii, u których występuje PChN, T2DM, nadciśnienie lub HF podczas przyjmowania RAASi **Interwencja** Patiromer **Komparator** Polistyrenosulfonian sodu **Metodyka** Do przeglądu włączano publikacje dotyczące badań dla patiromeru.	**Włączone badania** **PEARL-HF**; OPAL-HK; AMETHYST-DN **Wyniki i wnioski** We wszystkich trzech badaniach osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe i obniżono stężenie potasu w surowicy. W badaniu PEARL-HF zwiększono odsetek pacjentów zdolnych do zwiększania dawki spironolaktonu z 25 mg/dobę do 50 mg/dobę u pacjentów z normokaliemią, u których występowała hiperkaliemia w wywiadzie lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <60 ml/min. Badanie OPAL-HK umożliwiło pacjentom otrzymującym patiromer kontynuowanie terapii RAASi. Badanie AMETYST-DN wykazało, że patiromer zmniejsza i utrzymuje średnie stężenie potasu w surowicy ≤5,0 mEq/l przez okres do jednego roku, z niskim odsetkiem hipokaliemii. Zdarzenia niepożądane były podobne między badaniami. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie. Podsumowując, patiromer skutecznie zmniejsza stężenie potasu w surowicy, zapobiega nawrotom hiperkaliemii i ogranicza odstawienie RAASi. W porównaniu z obecną terapią SPS, patiromer może być preferowaną opcją leczenia hiperkaliemii. Patiromer jest dobrze tolerowany i nie wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Palaka 2018	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca Plc.	**Cel** Celem tego systematycznego przeglądu literatury było zidentyfikowanie wszystkich istotnych porównawczych i nieporównawczych danych klinicznych dotyczących leczenia hiperkaliemii u dorosłych. **Przeszukane bazy** MEDLINE, Embase, the Cochrane Library **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** do 3 kwietnia 2017	**Populacja** Dorośli pacjenci z hiperkaliemią **Interwencja** Leki wiążące potas **Komparator** Placebo **Metodyka** Artykuły były przeglądane przez dwóch niezależnych recenzentów. Włączano badania interwencyjne lub obserwacyjne dotyczące postępowania farmakologicznego lub niefarmakologicznego w przypadku hiperkaliemii u dorosłych.	**Włączone badania** Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; **PEARL-HF**; TOURMALINE **Wyniki i wnioski** Zidentyfikowano 4 badania dot. patiromeru, z których 3 obejmowały fazę korekcji (AMETHYST-DN [faza 2], OPAL-HK [faza 3], TOURMALINE [faza 4]); dane z tych faz wskazują, że patiromer skutecznie obniżał poziom S-K+ w ciągu 4 tygodni od leczenia (P<0,001). W fazie podtrzymującej zarówno OPAL-HK, jak i PEARL-HF (badanie II fazy dotyczące utrzymania normokaliemii), istotnie więcej pacjentów otrzymujących placebo niż patiromer doświadczyło nawrotu hiperkaliemii (OPAL-HK: P<0,001, PEARL-HF: P=0,015).
Paolillo 2024	Brak finansowania	**Cel** Ocena skuteczności nowych leków wiążących potas w optymalizacji terapii RAASi u pacjentów z niewydolnością serca. **Przeszukane bazy** PubMed, Web of Science Clinicaltrial.gov **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** do 6 sierpnia 2022	**Populacja** Pacjenci niewydolnością serca **Interwencja** Nowe leki wiążące potas (w tym patiromer) **Komparator** Placebo **Metodyka** Do przeglądu włączano publikacje z kompleksowym projektem badania z rygorystycznymi kryteriami włączenia i wyłączenia; randomizowane badania kontrolowane; z okresem obserwacji trwającym co najmniej 28 dni.	**Włączone badania** HARMONIZE, **DIAMOND, PEARL-HF, OPAL-HK, AMBER**, PRIORITIZE-HF **Wyniki i wnioski** Przeprowadzono syntezę ilościową dla zastosowania patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, dlatego poniżej przedstawiono tylko poszczególne wyniki z badań dla patiromeru we wnioskowanym wskazaniu. <u>Optymalizacja RAASi</u> DIAMOND RR (95% CI) 1,06 (1,01; 1,11) PEARL-HF RR (95% CI) 1,24 (1,03; 1,49) AMBER RR (95% CI) 1,24 (1,02; 1,50) OPAL-HK RR (95% CI) 1,63 (0,86; 3,08) Łącznie RR (95% CI) 1,16 (1,02; 1,31) Łącznie dla subpopulacji z follow-up <3 miesięcy (PEARL-HF, OPAL-HK) RR (95% CI) 1,27 (1,06; 1,51) <u>Hiperkaliemia</u> DIAMOND RR (95% CI) 0,72 (0,53; 0,97) PEARL-HF RR (95% CI) 0,30 (0,10; 0,86) OPAL-HK RR (95% CI) 0,65 (0,39; 1,08) AMBER RR (95% CI) 0,93 (0,80; 1,08) <u>Zmiana stężenia potasu</u> PEARL-HF MD -0,38 (95% CI: -0,41; -0,35) OPAL-HK MD -0,64 (95% CI: -0,94; -0,34)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				AMBER MD -0,20 (95% CI: -0,23; -0,17) DIAMOND MD -0,10 (95% CI: -0,15; -0,05) Hipokaliemia DIAMOND RR (95% CI) 1,40 (0,99; 1,99) PEARL-HF RR (95% CI) 6,25 (0,33; 118,05) OPAL-HK RR (95% CI) 4,11 (0,21; 81,33) AMBER RR (95% CI) 3,28 (0,14; 79,11) Hipomagnezemia PEARL-HF RR (95% CI) 11,58 (1,57, 85,34) AMBER RR (95% CI) 2,19 (0,20, 23,57) DIAMOND RR (95% CI) 0,86 (0,47, 1,57) Łącznie RR (95% CI) 2,30 (0,44, 12,09) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe DIAMOND RR (95% CI) 1,42 (0,85; 2,35) PEARL-HF RR (95% CI) 3,50 (1,05; 11,69]) OPAL-HK RR (95% CI) 9,04 (0,53; 154,97) AMBER RR (95% CI) 0,55 (0,10; 2,89) Poważna hipokaliemia DIAMOND RR (95% CI) 1,42 (0,85; 2,35) Podanie nowych leków wiążących potas pozwala na optymalizację terapii RAASi u pacjentów z niewydolnością serca, co potwierdza potencjalnie korzystny wpływ na rokowanie poprzez redukcję poziomu potasu i zdarzeń hiperkaliemicznych.
Riaz 2026	Autorzy nie zgłaszają żadnych przypadków finansowania ani konfliktów interesów	**Cel** Porównanie nowych leków wiążących potas z placebo u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią spowodowaną niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek **Przeszukane bazy** MEDLINE (via PubMed), Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** Do 15 kwietnia 2025	**Populacja** Pacjenci z przewlekłą hiperkaliemią w kontekście przewlekłej choroby nerek, niewydolności serca lub innych powiązanych chorób współistniejących **Interwencja** Nowe leki wiążące potas (w tym patiromer) **Komparator** Placebo **Metodyka**	**Włączone badania** REALIZE-K; **PEARL-HF**, Pitt 2015, **Rossignol 2020**, OPAL-HK, Kashihara 2025, Ash 2015, DIALIZE, PRIORITIZE-HF, HARMONIZE, AMBER, **DIAMOND**. **Wyniki i wnioski** Przeprowadzono syntezę ilościową dla zastosowania patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, dlatego poniżej przedstawiono tylko poszczególne wyniki z badań dla patiromeru we wnioskowanym wskazaniu. Optymalizacja antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) DIAMOND RR 1,06 (0,93; 1,22) PEARL-HF RR 1,24 (1,03; 1,49) Rossignol 2020 RR 1,28 (1,01; 1,63) Hiperkaliemia DIAMOND RR 0,72 (0,53; 0,97)

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne.	PEARL-HF RR 0,30 (0,10; 0,86) Rossignol 2020 RR 0,65 (0,29; 1,45) <u>Średnia zmiana stężenia potasu w surowicy</u> DIAMOND MD -0.10 (-0.10; -0.09) <u>Zdarzenia niepożądane</u> DIAMOND RR 0,98 (0,91; 1,07) PEARL-HF RR 1,75 (1,08; 2,85) Rossignol 2020 RR 1,05 (0,85; 1,29) <u>Poważne zdarzenia niepożądane</u> DIAMOND RR 0,93 (0.66; 1,32) PEARL-HF RR 0,88 (0.13; 5,98) Rossignol 2020 RR 0,25 (0,03; 2,23) <u>Śmiertelność z wszystkich przyczyn</u> DIAMOND RR 1.38 (0,73; 2,58) PEARL-HF RR 0.33 (0,01; 8,02) Rossignol 2020 RR 0,34 (0,01; 8,17) Niniejsza metaanaliza podkreśla potencjał nowych leków wiążących potas w zakresie usprawniania optymalizacji MRA, zmniejszania epizodów hiperkaliemii i utrzymywania poziomu potasu w surowicy u pacjentów z hiperkaliemią, bez jednoczesnego wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych.
Shrestha 2021	Brak finansowania i konfliktu interesów	**Cel** Ocena bezpieczeństwo i tolerancji patiromeru i SZC w porównaniu z placebo lub innymi standardami postępowania w leczeniu hiperkaliemii **Przeszukane bazy** PubMed, PubMed Central, Scopus, Embase **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** b.d.	**Populacja** Pacjenci z hiperkaliemią **Interwencja** Patiromer Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy **Komparator** **Placebo** Inne leczenie redukujące poziom potasu **Metodyka**	**Włączone badania** AMBER; Anker 2015; Ash 2015; DIALIZE; Packham 2014; ENERGIZE; **PEARL-HF**; Rafique 2020; OPAL-HK; HARMONIZE **Wyniki i wnioski** Patiromer miał niższy odsetek hiperkaliemii (OR = 0,44; 95% CI, 0,22-0,89) w porównaniu ze standardem opieki. Analiza nie wykazała istotnych różnic między dwiema grupami pod względem ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych. Porównanie grupy SZC-10 ze standardową opieką nie wykazało istotnych różnic w występowaniu hiperkaliemii podczas leczenia, ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych, ale wykazało wyższy wskaźnik obrzęk w grupie leczonej (OR = 6,77; 95% CI, 1,03-44,25). Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic między 2 dawkami SZC pod względem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, hiperkaliemii, zaparć, biegunki lub infekcji dróg moczowych, podczas gdy obrzęk był wyższy u pacjentów otrzymujących SZC-10 (OR = 3,13; 95% CI, 1,19-8,27).

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Przeszuka elektroniczne bazy danych w poszukiwaniu odpowiednich artykułów. Przeszukiwanie przeprowadzono niezależnie, a dane zostały wyodrębnione z wybranych badań. Przeprowadzono analizę statystyczną na oprogramowaniu Revman 5.4. Do oceny wyniku zastosowano iloraz szans (OR) z 95% CI.	Podsumowując, u pacjentów z ostrą hiperkaliemią lekiem z wyboru jest SZC ze względu na szyb , prawdopodobnie ze względu na zwiększenie wchłaniania sodu, które może mieć poważne niepożądane konsekwencje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca. Stwierdzono zatem, że oba leki są bezpieczne w leczeniu hiperkaliemii.
Scicchitano 2022	Brak finansowania i konfliktu interesów.	**Cel** Nakreślenie wpływu nowych środków wiążących potas w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca poprzez ocenę codziennego stosowania nowych terapii leczenia hiperkaliemii przy niewydolności serca. **Przeszukane bazy** MEDLINE, MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, EMBASE, PubMed, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through the Ovid interface.**Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** b.d.	**Populacja** Pacjenci z hiperkaliemią i niewydolnością serca. **Interwencja** Leki wiążące potas **Komparator** Placebo **Metodyka** Dwóch badaczy porównało wyniki badań i wyeliminowało duplikaty. Przeanalizowano wszystkie rodzaje badań, tj. badania z randomizacją, badania obserwacyjne, badania retrospektywne itp., które dotyczyły stosowania substancji wiążących potas w warunkach niewydolności serca, a wyniki uwzględniono w ostatecznej wersji manuskryptu.	**Włączone badania** Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; **PEARL-HF**; Zhuo 2022; Kovesdy 2019; Kovesdy 2020; Piña 2020. **Wyniki i wnioski** W badaniu OPAL HK oceniano wpływ u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, otrzymujących RAASi i z poziomem K+ w surowicy między 5,1 a 6,5 mEq/l. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów wykazało prawidłowy poziom K+ po 4 tygodniach leczenia; w fazie podtrzymującej tylko 15% pacjentów wykazywało HK (w porównaniu z 60% w grupie placebo). Wykazano, że wpływ patiromeru na poziomy K+ w surowicy utrzymywał się, gdy związek był podawany przez długi okres czasu. Badanie AMETHYST-DN właśnie wykazało niższe poziomy K+, gdy patiromer był podawany przez 52 tygodnie W badaniu PEARL-HF wdrożono terapię u osób z przewlekłą HF i HK, które przerwały RAASi lub miały PChN (eGFR < 60 ml/min/1,72 m2). Pacjenci zostali również poddani wdrożeniu terapii MRA; 91% pacjentów osiągnęło docelowy cel spironolaktonu przy poziomie K+ utrzymującym się w normie. Subanaliza badania AMETHYST-DN wykazała, że stosowanie patiromeru było bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łagodną HF i leczonych RAASi.
Wang 2024	Autorzy nie mają żadnych istotnych interesów finansowych ani niefinansowych do ujawnienia.	**Cel** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru, nowego leku wiążącego potas, w zmniejszaniu ryzyka hiperkaliemii u pacjentów z niewydolnością serca i optymalizacji ich terapii RAASi.	**Populacja** Pacjenci z niewydolnością serca. **Interwencja** Patiromer **Komparator** Placebo **Metodyka**	**Włączone badania** **Rossignol 2020, DIAMOND, PEARL-HF, Pitt 2015** **Wyniki i wnioski** Hiperkaliemia Rossignol 2020 RR 0,73 (0,52; 1,02) DIAMOND RR 0,72 (0,53; 0,97) Pitt 2015RR 0,14 (0,03; 0,54) PEARL-HF RR 0,29 (0,10; 0,85) Wynik łączny RR 0,56 (0,36; 0,87)

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Źródło finansowania</th><th>Metodyka</th><th>Kryteria selekcji</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Przeszukane bazy
Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library
Przedział czasu objęty wyszukiwaniem
Do 25 marca 2023</td><td>Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne.</td><td>Optymalizacja antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA)
Rossignol 2020 RR 1,28 (1,01; 1,63)
DIAMOND RR 1,07 (1,01; 1,13)
PEARL-HF RR 1,24 (1,03; 1,49)
Łącznie RR 1,15 (1,02; 1,30)
Częstość przerwania terapii RAASi
Rossignol 2020 RR 0,50 (0,26; 0,97)
DIAMOND RR 0,65 (0,37; 1,11)
Pitt 2015 RR 0,04 (0,00; 0,63)
Łącznie RR 0,49 (0,25; 0,98)

<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Liczba badań (pacjenci)</th><th>RR (95% CI)</th></tr><tr><td>Jakiekolwiek AE</td><td>4 (1136)</td><td>1,01 (0,93; 1,09)</td></tr><tr><td>Jakiekolwiek SAE</td><td>4 (1136)</td><td>0,87 (0,63; 1,22)</td></tr><tr><td>AE prowadzące do przerwania leczenia</td><td>4 (1136)</td><td>1,24 (0,72; 2,14)</td></tr><tr><td>Śmiertelność ogólna</td><td>4 (1136)</td><td>1,13 (0,64; 2,02)</td></tr><tr><td>Hipokaliemia</td><td>4 (1136)</td><td>1,51 (1,07; 2,12)</td></tr><tr><td>Ból głowy</td><td>2 (181)</td><td>0,37 (0,10; 1,34)</td></tr><tr><td>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td><td>4 (1136)</td><td>1,40 (0,95; 2,06)</td></tr><tr><td>Zaparcia</td><td>2 (927)</td><td>2,23 (0,82; 6,02)</td></tr><tr><td>Nudności</td><td>2 (927)</td><td>1,38 (0,41; 4,60)</td></tr><tr><td>Biegunka</td><td>3 (1059)</td><td>1,21 (0,67; 2,18)</td></tr></table>
Wydaje się, że patiromer ma znaczący wpływ na zmniejszenie częstości występowania hiperkaliemii u pacjentów z niewydolnością serca i optymalizację leczenia inhibitorami RAAS u tych pacjentów.</td></tr>
<tr><td>Wathanavasin 2026</td><td>b.d.</td><td>Cel
Ocena wpływu cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy i patiromeru na parametry laboratoryjne, wyniki kliniczne i profile bezpieczeństwa</td><td>Populacja
Interwencja
Patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy
Komparator
Placebo lub standardowe postępowanie</td><td>Włączone badania
PEARL-HF, HARMONIZE, Ash 2015, Packham 2015, OPAL-HK, AMBER, Fishbane 2019, Kashihara 2020, ENERGIZE, DIAMOND, Jaques 2022, DIALYZE CHINA, NEUTRALIZE, Kang 2024, Middleton 2024, Charytan 2025, Elsayed 2025, Kashihara 2025 , Kashihara 2025
Wyniki i wnioski</td></tr>
</table>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Przeszukane bazy PubMed, Scopus, CENTRAL **Przedział czasu objęty wyszukiwaniem** Do 6 czerwca 2025	**Metodyka** Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne.	Przeprowadzono syntezę ilościową dla zastosowania patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, dlatego poniżej przedstawiono tylko poszczególne wyniki z badań dla patiromeru we wnioskowanym wskazaniu. Średnia różnica w redukcji stężenia potasu w surowicy PEARL-HF MD (95% CI) -0,45 (-0,48, -0,42) DIAMOND MD (95% CI) -0,21 (-0,26, -0,16])

RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*); HF - niewydolność serca (ang. *Heart Failure*); RAASi - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *RAAS inhibitors*); MRA - antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*); ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors*); ARB - blokery receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*); ARNI - inhibitor neprylizyny połączony z antagonistą receptora angiotensyny (ang. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*); CKD / PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*); T2DM - cukrzyca typu 2; (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*); HK - hiperkaliemia; (ang. *Hyperkalemia*); eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); RR - ryzyko względne (ang. *Relative Risk*); OR - iloraz szans (ang. *Odds Ratio*); CI - przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); MD - różnica średnich (ang. *Mean Difference*);AE - działania niepożądane (ang. *Adverse Events*); SAE - ciężkie działania niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); SPS - polistyrenosulfonian sodu (ang. *Sodium Polystyrene Sulfonate*); ZS-9 / SZC - cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (ang. *Sodium Zirconium Cyclosilicate*).

3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono,

- 10 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 7 RCT,
- 1 badanie, które nie zostało opublikowane w formie publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeszukiwań stron rejestrów badań klinicznych,
- 6 prac do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa,

które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania AMBER **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.	**Badanie 3 fazy:** Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe **Interwencja** patiromer + spironolakton **Komparator** placebo + spironolakton **Czas obserwacji** 12 tygodni **Hipoteza** Superiority	**Kryteria włączenia** Pacjenci w wieku ≥18. Stwierdzona PChN oraz oporne nadciśnienie tętnicze. eGFR od 25 do 45 ml/min/1,73 m^2. K+ w surowicy: 4,3-5,1 mmol/l. Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego, pomimo przyjmowania ≥3 leków przecinadciśnieniowych, w tym diuretyku, inhibitora ACE lub ARB (chyba, że istnieją przeciwwskazania) w stałych dawkach przez ≥28 dni. Skurczowe AOBP 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego; może wynosić <135 mm Hg podczas wizyty S2 lub S3 (ale nie obu). **Kryteria wykluczenia** Pacjenci z nieleczonymi wtórnymi przyczynami nadciśnienia innymi niż PChN. Skurczowe AOBP >160 mmHg. Problemy sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca. Migotanie przedsionków >100 bpm. Obecne stosowanie spironolaktonu lub innych antagonistów mineralokortykoidów. Zmiana czynności nerek wymagająca hospitalizacji lub dializy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Przebyty lub planowany przeszczep nerki. Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, klinicznie istotnej gastroparezy, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnej operacji przewodu pokarmowego. Wcześniejsze stosowanie patiromeru w badaniu klinicznym.	**Pierwszorzędowy** różnica pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów wciąż stosujących spironolakton w 12. tygodniu **Pozostałe** różnica pomiędzy grupami pod względem skurczowego ciśnienia krwi między początkiem badania a 12. tygodniem różnica w kumulatywnej dawce i czasie ekspozycji na spironolakton czas do dyskontynuacji spironolaktonu odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy 5,5 mmol/l lub większym i czas do osiągnięcia ww. poziomu zmiana pod względem albuminurii pomiędzy początkiem badania a 12. tygodniem jakość życia (EQ-5D-5L) zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Stosowanie leków rozszerzających oskrzela, teofiliny, heparyny, kanaglifozyny jeśli ich dawki nie są stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym. Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania. Stosowanie innych niedozwolonych leków przed badaniem. Niemożność pomiaru ciśnienia krwi. **Liczba pacjentów** N=295 (ITT) Interwencja: n=147 Komparator: n=148	
Akronim badania OPAL-HK **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma	**Badanie 3 fazy**: Badanie miało dwie fazy — 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia **Interwencja** Patiromer **Komparator** Placebo **Czas obserwacji** 4 tygodni fazy wstępnej + 8 tygodni fazy randomizowanej **Hipoteza** B.d.	**Kryteria włączenia** Pacjenci w wieku 18-80 lat. eGFR 15-60 ml/min/1,73 m^2. K+ od 5,1 do <6,5 mmol/l. Przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym. **Kryteria wykluczenia** Pacjenci z dowolnym stadium hiperkaliemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym. Zmiany w EKG związane z potasem. Przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym. Cukrzyca typu I lub HbA1c >10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II. Hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostrzeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna. Potwierdzone SBP ≥180 mmHg lub <110 mmHg lub DBP ≥110 mmHg lub <60 mmHg.	**Pierwszorzędowy** Faza wstępna: średnia zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem a początkiem badania Faza randomizowana: różnica pomiędzy grupą patiromeru i placebo pod względem mediany zmiany poziomu potasu od początku badania do 4. tygodnia **Pozostałe** Faza wstępna: odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l w 4. tygodniu zdarzenia niepożądane Faza randomizowana: odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej. Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association. Wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia. Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przezskórna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania. Przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy. Problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem. BMI ≥40 kg/m^2. Magnez <1,4 mg/dl (<0,58 mmol/l). ALT, AST >3 razy górna granica normy. Nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony. Leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania. Zażywanie niektórych leków. Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania. Udział w badaniach patiromeru. Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych. **Liczba pacjentów** Faza wstępna: N=243 Faza randomizowana:	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		N=107 Interwencja: n=55 Komparator: n=52	
Akronim badania PEARL-HF **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.	**Badanie 3 fazy:** Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe **Interwencja** patiromer **Komparator** placebo **Czas obserwacji** 4 tygodnie **Hipoteza** Superiority	**Kryteria włączenia** Pacjenci w wieku ≥18 lat. Przewlekła HF, będąca wskazaniem do leczenia spironolaktonem. K+ 4,3-5,1 mmol/l. PChN (z eGFR <60 ml/min) i otrzymanie 1 lub więcej terapii HF (ACE-I, ARB, beta-blokery) lub udokumentowana historia hiperkaliemii, która doprowadziła do przerwania leczenia AA, ACE-I, ARB lub beta-adrenolitykiem w ciągu 6 miesięcy przez wizytą wejściową. **Kryteria wykluczenia** Ciężkie zaburzenia przewodu pokarmowego. Poważny zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego. Niedrożność jelit. Zaburzenia połykania. Istotna pierwotna wada zastawek. Kardiomiopatia obturacyjna lub restrykcyjna/niekontrolowana/niestabilna arytmia. Epizod niestabilnej dławicy piersiowej 3 miesiące przed badaniem. Ostry zespół wieńcowy. Przemijający napad niedokrwienny. Wartość QTc >500 ms. Niedawna lub przewidywana operacja lub interwencja kardiochirurgiczna. Przebyty lub planowany przeszczep nerki. Przebyta lub planowana dializa. Utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi >170 lub <90 mmHg. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ponad trzykrotność górnej granicy normy). Jakikolwiek stan mogący zakłócać wiarygodność wyników lub zagrać bezpieczeństwu pacjenta.	**Pierwszorzędowy** Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy początkiem badania a końcem (28. dzień) **Pozostałe** odsetek pacjentów z K+ w surowicy 0,5,5 mEq/l w dowolnym momencie trwania badania odsetek pacjentów, u których można zwiększyć dawkę spironolaktonu do 50 mg/dobę częstość występowania AE lub klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych w klinicznych wartościach laboratoryjnych, objawach życiowych i parametrach EKG

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów N=104 (ITT) Interwencja: n=55 Komparator: n=49	
Akronim badania DIAMOND **Źródło finansowania** Badanie sponsorowane przez firmę Vifor Pharma.	**Badanie 3 fazy**: prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane **Interwencja** patiromer **Komparator** placebo **Czas obserwacji** 27 tygodni **Hipoteza** zerowa	**Kryteria włączenia** Pacjenci w wieku ≥18 lat. HF (I-IV NYHA). Frakcja wyrzutowa lewej komory =<40% Hiperkaliemia (stężenie potasu >5,0 mmol/l). Przyjmowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi), blokera receptora angiotensyny (ARB), inhibitora receptora angiotensyny neprylizyny (ARNi), i/lub terapii MRA. Normokaliemia podczas badania przesiewowego, ale w przeszłości pacjenci zmniejszali dawkę lub przerywali terapię RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy. **Kryteria wykluczenia** Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił <30 ml/min/1,73 m2. Skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg. Objawowe niedociśnienie. Jakakolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca. **Liczba pacjentów** N=878 Interwencja: n=439 Komparator: n=439	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI) **Kolejne punkty końcowe** Liczba pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia [stężenie potasu w surowicy >5,5 (mmol/l)] n %, Liczba osób z redukcją MRA, n (%); Całkowita liczba zdarzeń hiperkaliemii; Wskaźnik wygranych wyników związanych z hiperkaliemią; współczynnik wygranych wyników związanych ze stosowaniem RAASi; Wpływ patiromeru na czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii >5,5 mmol/l.
Akronim badania Kashihara 2025 b* **Źródło finansowania**	**Komparator** Placebo **Czas obserwacji**	**Kryteria włączenia** Wiek 20-80 lat. Stężenie potasu (sK) włączające do badania: • NDC1 (bez dializy): 5,1-<6,0 mmol/L; • NDC2 (bez dializy): 6,0-<6,5 mmol/L; • DC (dializa): 5,5-<6,5 mmol/L. Pisemna świadoma zgoda. **Kryteria wykluczenia**	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (sK) względem wartości wyjściowej (zmiana sK) w 1. tygodniu w NDC1. **Kolejne punkty końcowe** Zmiana stężenia potasu w surowicy (sK), odsetek pacjentów z normokaliemią, czas do pierwszej normalizacji sK oraz kontynuację leczenia inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez firmę Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.	1 tydzień (DB, NDC1) + do 53 tygodni łącznie (kontynuacja OL); wizyty tygodniowe do tyg. 5, następnie miesięczne; 1 tydzień follow-up bezpieczeństwa **Hipoteza** b.d.	Hiperkaliemia wymagająca pilnej interwencji medycznej. Anuria (w kohortach bez dializy) lub ostre uszkodzenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Ciężkie choroby przewodu pokarmowego. Stosowanie w ciągu 7 dni przed screeningiem: SPS, CPS, SZC lub suplementów potasu. Ograniczenia protokołowe: zakaz inicjacji/zwiększania dawek leków wpływających na stężenie K^+ (RAASi, diuretyki pętlowe/tiamidowe, nieselektywne ß-blokery, SGLT2i) do tygodnia 5 (NDC1/NDC2); w całym badaniu zakaz stosowania innych terapii hiperkaliemii oraz suplementacji potasu. **Liczba pacjentów** N=185 Interwencja: n=102 Komparator: n=51	Punkty końcowe bezpieczeństwa obejmowały częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz spadek co najmniej jednego pomiaru sK poniżej 3,5 mmol/L. Zapisy elektrokardiograficzne oraz parametry życiowe.
Akronim badania CONTINUE-HF **Źródło finansowania** Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH; produkt Veltassa (MAH: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France)	**Komparator** SoC **Czas obserwacji** Do dnia 42 (pierwotny punkt końcowy) + wizyta follow-up dzień 49. **Hipoteza** b.d.	**Kryteria włączenia** Dorośli pacjenci z HFrEF, LVEF < 40%, w klasie NYHA II-III. Hiperkaliemia ($K^+ \geq 5,1$ mmol/L) ograniczająca możliwość utrzymania lub zwiększenia dawki eplerenonu/spironolaktonu. Stosowanie MRA zgodnie z ChPL. Stabilna terapia HF obejmująca co najmniej jeden lek z: ACEI, ARB, ARNI, beta-adrenolityk lub diuretyk. Kobiety w wieku rozrodczym: brak karmienia piersią, ujemne testy ciążowe i skuteczna antykoncepcja w trakcie badania oraz 1 miesiąc po jego zakończeniu. Pisemna świadoma zgoda. **Kryteria wykluczenia** Istotne choroby lub zaburzenia przewodu pokarmowego, w tym niedrożność jelit, zaburzenia połykania i rozległe operacje GI.	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Pacjenci, którzy utrzymywali lub osiągnęli docelową dawkę MRA. **Kolejne punkty końcowe** Zmiana klasy NYHA Zmiana w kwestionariuszu EQ-5D-5L Globalna ocena pacjenta (PGA) Zmiana sprawności funkcjonalnej (SPPB) Zmiana dawki eplerenonu lub spironolaktonu Ogólna ocena stanu pacjenta Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Poważne choroby sercowo-naczyniowe, w tym istotne wady zastawkowe, kardiomiopatie, niestabilne arytmie, niedawne CABG lub duże zabiegi naczyniowe/chirurgiczne, a także niedawna niestabilna dławica, ACS, TIA lub udar. Dializa, przebyta lub planowana transplantacja nerki albo serca. Nowotwór z przewidywaną przeżywalnością <12 miesięcy. Niekontrolowane parametry życiowe lub laboratoryjne: SBP > 170 mmHg lub < 90 mmHg, ALT/AST > 5 × GGN, hiperkalcemia. Niedawne stosowanie dożylnych leków kardiologicznych z powodu zdekompensowanej HF, leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub innych leków zabronionych. Nadwrażliwość na lek badany, fruktozę lub gumę ksantanową. Uprzedni udział w badaniu z patiromerem lub równoległy udział w innym badaniu klinicznym. Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 2 lat. Każdy inny stan zwiększający ryzyko pacjenta, mogący zakłócić ocenę wyników lub utrudnić przestrzeganie protokołu. **Liczba pacjentów** N=21 Interwencja: n=10 Komparator: n=11	
Akronim badania AMETHYST-DN **Źródło finansowania** Relypsa, Inc.	**Komparator** Brak **Czas obserwacji** 52 tygodnie + do 4 tygodni okresu follow-up **Hipoteza** -	**Kryteria włączenia** Wiek 30-80 lat, Rozpoznana cukrzyca typu 2, Przewlekła choroba nerek (PChN) z eGFR 15-<60 ml/min/1,73 m^2, Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy >5,0 do <6,0 mEq/L) u pacjentów kwalifikujących się do randomizacji lub rozwijająca się w okresie run-in, Stałe stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi) - ACE-I lub ARB -	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Zmiana poziomu potasu **Kolejne punkty końcowe** Zmiany parametrów (stężenie wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy) wśród pacjentów z niewydolnością serca Odsetek pacjentów z K+ 3,8-5,1 mEq/l Odsetek pacjentów, którzy odstawili lek Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		przez co najmniej 28 dni przed badaniem, pacjenci z nadciśnieniem i/lub bez nadciśnienia mogli być włączeni zgodnie z protokołem run-in i randomizacji, Uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu. **Kryteria wykluczenia** Niewydolność serca NYHA III-IV Niestabilna dławica, ostry zespół wieńcowy, zatrzymanie krążenia, istotna arytmia komorowa, TIA lub udar w ciągu 2 miesięcy przed screeningiem Cukrzyca typu 1 Przebyty przeszczep nerki HbA1c > 12% (z wyjątkiem pacjentów z hiperkaliemią) Stosunek albumina/kreatynina w moczu ≥ 1 130 mg/mmol (z wyjątkiem pacjentów z hiperkaliemią) Stężenie magnezu w surowicy < 0,58 mmol/L **Liczba pacjentów** (podgrupa z HF w ramach AMETHYST-DN) N=105 Interwencja: n=105	
Akronim badania Pitt 2018 **Źródło finansowania** Relypsa, Inc.	**Komparator** Brak **Czas obserwacji** 8 tygodni leczenia + 1 tydzień wizyty kontrolnej bezpieczeństwa **Hipoteza** -	**Kryteria włączenia** Wiek ≥18 lat. Przewlekła niewydolność serca; według badacza pacjent powinien otrzymać spironolakton. Przewlekła choroba nerek: eGFR <60 mL/min/1,73 m² (MDRD) w screeningu. Stężenie potasu 4,3-5,1 mEq/L w screeningu i na wizycie bazowej. Leczenie co najmniej jednym z leków: ACEI, ARB lub beta-adrenolityk. Pisemna zgoda pacjenta **Kryteria wykluczenia** Historia ciężkich chorób przewodu pokarmowego, duże operacje przewodu pokarmowego, niedrożność jelit lub zaburzenia połykania.	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Odsetek pacjentów z K+ 3,5-5,5 mEq/l **Kolejne punkty końcowe** Odsetek pacjentów z K+ 4,0-5,1 mEq/l Odsetek pacjentów, u których dawka spironolaktonu mogła być zwiększona do 50 mg/d Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia lub zmniejszenia dawki patiromeru Średni czas do pierwszego miareczkowania patiromeru Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Ciężka lub niestabilna choroba nadciśnieniowa lub sercowo-naczyniowa. Ciężka choroba nerek; przebyta lub przewidywana w trakcie badania konieczność przeszczepu serca/nerki albo dializ. Leki zakazane: polimerowe leki, inne wiążące potas lub fosforany, inne diuretyki oszczędzające potas (w tym niestudyjni antagoniści aldosteronu), suplementy potasu. Niestabilne dawki doustnych diuretyków (brak stabilizacji ≥21 dni przed włączeniem). **Liczba pacjentów** N=63 Interwencja: n=63	
Akronim badania TOURMALINE **Źródło finansowania** Relypsa, Inc.	**Komparator** Patiromer podawany z jedzeniem **Czas obserwacji** 4 tygodnie leczenia + 2 tygodnie obserwacji po odstawieniu **Hipoteza** -	**Kryteria włączenia** Wiek ≥18 lat. Hiperkaliemia potwierdzona: 2 wartości K+ >5,0 mEq/L w screeningu (z oddzielnych wkłuć). Jeśli pacjent otrzymuje RAASi, ß-bloker lub diuretyk: dawki stabilne ≥14 dni przed screeningiem (zalecenie utrzymania stabilności podczas badania). Dopuszczalne stabilne choroby współistniejące: cukrzyca (typ 1 lub 2), niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek (PChN); żadna z nich nie była wymagana do włączenia. **Kryteria wykluczenia** Przeszczep głównych narządów (serce, wątroba lub nerka) w wywiadzie. Dializoterapia lub spodziewana konieczność dializ w trakcie badania. Niestabilny stan kliniczny/niestabilne schorzenia (ogólnie). Zdarzenie sercowo-naczyniowe lub interwencja w ciągu 3 mies. przed screeningiem. Hemodynamicznie niestabilna arytmia. Hospitalizacja z powodu HF w ciągu 3 mies. przed screeningiem.	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Zmiana poziomu potasu w surowicy **Kolejne punkty końcowe** Odsetek pacjentów reagujących na leczenie Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Niewyrównana (słabo kontrolowana) cukrzyca lub nadciśnienie. Leczenie w ciągu 7 dni przed screeningiem: suplementy wapnia lub potasu, żywice SPS/CPS (sód/wałń polistyrenosulfonian). **Liczba pacjentów** N=112 Interwencja: n=47 Komparator: n=48	
Akronim badania DIAMOND C **Źródło finansowania** Vifor (International) AG / CSL Vifor (finansowanie); część autorów – pracownicy sponsora	**Komparator** Placebo **Czas obserwacji** Do 12 tygodni (czas trwania fazy run-in) **Hipoteza** -	**Kryteria włączenia** Wiek ≥ 18 lat Objawowa niewydolność serca NYHA II-IV LVEF ≤ 40% Stosowanie beta-blokera (lub jego nietolerancja) eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (łagodne lub umiarkowane zaburzenia funkcji nerek) Hiperkaliemia (>5,0 mmol/L) przy leczeniu HF lub wywiad hiperkaliemii w ciągu 12 miesięcy powodującej modyfikację leczenia Hospitalizacja z powodu HF lub leczenie dożylne w ciągu ostatnich 12 miesięcy **Kryteria wykluczenia** eGFR < 30 ml/min/1,73 m² SBP < 90 mmHg lub objawowe niedociśnienie Istotne choroby współistniejące wpływające na przebieg kliniczny Ostra zdekompensowana niewydolność serca w ciągu ostatnich 4 tygodni Istotne wady zastawkowe (aortalne lub mitralne) Przeszczep serca lub jego planowanie Kardiomiopatia okołoporodowa lub ostre zapalenie mięśnia sercowego (≤12 miesięcy) Implantacja CRT w ciągu 4 tygodni Kardiomiopatie: restrykcyjna, zaciskająca, przerostowa, zaporowa Nieleczone istotne arytmie komorowe z omdleniem (≤4 tygodnie)	**Pierwszorzędny punkt końcowy** Zmiana poziomu potasu **Kolejne punkty końcowe** Odsetek pacjentów z K+ >5,5 mEq/l Czas do uzyskania poziomu K+ >5,5 mEq/l Czas do przerwania lub zmniejszenia dawki docelowej MRA Liczba osób z redukcją ACEi, ARB, ARNi i MRA Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Istotne choroby przewodu pokarmowego (np. zaburzenia połykania, gastropareza, duże operacje GI) Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 4 tygodni (MI, udar/TIA, groźne arytmie, NZK) **Liczba pacjentów** N=878 Interwencja: n=439 Komparator: n=439	

HK - hiperkaliemia; ARNi - antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-nephrilysin inhibitor*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); NYHA - klasyfikacja czynnościowa NYHA (ang. *New York Heart Association functional class*); K+ - potas; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); PChN - przewlekła choroba nerek; eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); K^+/K - stężenie potasu; ACR - wskaźnik albuminy do kreatyniny (ang. *albumin-to-creatinine ratio*); HbA1c - hemoglobina glikowana; Mg - magnez (ang. *magnesium*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); GGN - górna granica normy; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*); NYHA - klasyfikacja niewydolności serca (ang. *New York Heart Association*); SBP - ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); DBP - ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); QTc - skorygowany odstęp QT (ang. *corrected QT interval*); TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); OZW - ostry zespół wieńcowy; NZK - nagłe zatrzymanie krążenia; PCI - przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*); CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *ACE inhibitor*); ARB - antagonista receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); MRA - antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*); RAASi - leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); SGLT2i - inhibitor SGLT2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor*); ß-blokery - beta-adrenolityki (ang. *beta-blockers*); SZC - sodowy cyklokrzemian cyrkonowy (ang. *sodium zirconium cyclosilicate*); SPS - polistyrenosulfonian sodu (ang. *sodium polystyrene sulfonate*); CPS - polistyrenosulfonian wapnia (ang. *calcium polystyrene sulfonate*); AOBP - automatyczny pomiar ciśnienia (ang. *automated office blood pressure*); DC - dializowani (ang. *dialysis cohort*); NDC - niedializowani (ang. *non-dialysis cohort*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*).

3.4 Ocena jakości informacji

3.4.1 Skala RoB 2

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 — proces randomizacji;
- domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 — brakujące dane wynikowe;
- domena 4 — pomiar efektu;
- domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego w zidentyfikowanych badaniach w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe podlegające ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, zgodnie z którymi narzędzie RoB 2 powinno być stosowane do oceny głównych punktów końcowych, w ramach niniejszej oceny jakości badań RCT uwzględniono 22 punkty końcowe odnoszące się do badań/populacji: AMBER HF, OPAL-HK HF, PEARL-HF, DIAMOND HF, CONTINUE-HF oraz Kashihara 2025 (populacje HF i PChN). Dla 18 z 22 ocenianych punktów końcowych ocena wskazywała na niskie ryzyko błędu systematycznego, natomiast w pozostałych 4 z 22 przypadkach stwierdzono pewne zastrzeżenia odnoszące się do domeny procesu randomizacji. Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego ocenionego jako obarczony wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych w sześciu badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2

Cochrane wskazywała na niskie ryzyko. Wynikało to z faktu, że włączone badania miały randomizowany charakter, były podwójnie zaślepione (AMBER, PEARL-HF, DIAMOND, Kashihara 2025) lub pojedynczo zaślepione (OPAL-HK), a także nie stwierdzono istotnych przesłanek wskazujących na selektywne raportowanie wyników ani na znaczącą utratę pacjentów z obserwacji. Należy jednocześnie odnotować, że CONTINUE-HF było badaniem otwartym (open-label), bez zaślepienia uczestników i badaczy. Cecha ta nie przełożyła się jednak na wyższą ocenę ogólnego ryzyka błędu systematycznego w ramach przeprowadzonej analizy, a badanie to zaklasyfikowano ostatecznie jako obarczone niskim ryzykiem biasu.

W badaniu PEARL-HF ogólne ryzyko błędu systematycznego również oceniono jako niskie. Odnotowano jednak ograniczone wątpliwości dotyczące procesu randomizacji, wynikające z obserwowanych różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami, które mogły częściowo wpływać na porównywalność ramion badania. Pozostałe domeny nie budziły istotnych zastrzeżeń.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

3.4.2 Skala NICE

Ocenę jakości badań jednoramiennych Kovesdy 2022, Esteban-Fernandez 2022 i Pitt 2018 przeprowadzono wg NICE.

Badanie Kovesdy 2022 oceniono na 5/8 punktów wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, badanie Pitt 2018 na 6/8, a badanie Esteban-Fernandez 2022 na 7/8. W przypadku badanie Kovesdy 2022 trzy punkty zostały odjęte ze względu na to, że badanie nie było wieloośrodkowe, brak jest informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny oraz ze względu, iż nie przeprowadzono analizy w podgrupach. W ocenie badania Pitt 2018 dwa punkty zostały odjęte ze względu na brak informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny oraz ze względu, iż nie przeprowadzono analizy w podgrupach. W analizie badania Esteban-Fernandez 2022 jeden punkt został odjęty z powodu, że jest to badanie retrospektywne.

3.4.3 Skala NOS

Ocena jakości w przypadku badań kohortowych włączonych do niniejszej analizy, została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań obserwacyjnych.

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku. Skala NOS podawana jest jako alternatywne narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego dla skali NICE, w przypadku oceny badań dwuramiennych.

W ramach skali NOS opracowano osobną wersję dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania oraz 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych. Wysoka jakość badania oznaczana jest gwiazdką dla każdego z pytań z części dotyczącej doboru pacjentów oraz oceny efektów zdrowotnych. Pytanie o czynniki zakłócające można punktować maksymalnie przyznając 2 gwiazdki.

Ocena badań kohortowych wskazuje na wysoką wiarygodność w przypadku badań TOURMALINE i Cantu-Martinez 2026 oraz na umiarkowaną wiarygodność badania AMETHYST-DN. Ocena ta wynika z niespełnionego kryterium dotyczącego grupy kontrolnej i >20% utraty pacjentów z obserwacji.

Szczegółową ocenę analiz post-hoc przedstawiono w formie tabelarycznej w Aneksie 10.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach (badania AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF, CONTINUE-HF, Kashihara 2025 i DIAMOND) z populacją określoną w kryteriach włączenia do niniejszej analizy, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy cechowała heterogeniczność pod względem konstrukcji badań, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanaliz i co ogranicza spójność wewnętrzną analizy.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia hiperkaliemii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz innymi analizami dla leczenia hiperkaliemii [APD Veltassa]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest:

- zmiana poziomu potasu;
- różnica w odsetku pacjentów wciąż stosujących spironolakton;

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- skuteczność — drugorzędowe punkty końcowe;
- odsetek pacjentów z K+ >5,5 mEq/l;
- odsetek pacjentów, u których dawka spironolaktonu mogła być zwiększona do 50 mg/d;
- różnica między grupami pod względem skumulowanej dawki spironolaktonu;
- różnica między grupami pod względem czasu trwania ekspozycji na spironolakton;
- czas do uzyskania poziomu K+ >5,5 mEq/l;
- zmiana pod względem albuminurii;
- odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii;
- jakość życia (EQ-5D-5L);
- zdarzenia niepożądane.

Wyżej wymienione punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Włączone do analizy badania oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Jedynie w przypadku badania PEARL-HF oceniono je jako niosące pewne ryzyko ze względu na przeprowadzony proces randomizacji.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia patiromerem w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1 Pacjenci z PChN

4.1.1 Skuteczność leczenia

4.1.1.1 Ocena poziomu potasu

W zakresie zmiany poziomu potasu odnotowano wyniki nieistotnie statystyczne na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Zmiana poziomu potasu w surowicy - pacjenci PChN.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Kashihara 2025 - populacja bez RAASi								
1. tydz. - dawka 8,4 g^"	12	-*	-*	11	-*	-*	-0,41 (-0,83; 0,01)	0,0694
1. tydz. - dawka 16,8 g^	10	-*	-*	11	-*	-*	-0,32 (-0,77; 0,15)	0,1887

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HK - hiperkaliemia

*Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer.

"Jedna osoba nie miała PChN.

4.2 Pacjenci z HF

W przypadku badania PEARL-HF, analizując wyniki badania należy mieć na uwadze, iż stosowano w nim wyższą dobową dawkę patiromeru niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2.1 Skuteczność leczenia

4.2.1.1 Ocena poziomu potasu

W przypadku większości punktów dotyczących zmiany poziomu potasu odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zmiana poziomu potasu w surowicy - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER								
1 tydz."	63	0,14	0,45	69	0,26	0,46	-0,12 (-0,28; 0,03)	0,1268
2 tyg."	63	0,08	0,49	69	0,33	0,53	-0,25 (-0,43; -0,08)	**0,0053**
3 tyg."	63	0,10	0,49	69	0,30	0,55	-0,20 (-0,38; -0,03)	**0,0260**
4 tyg."	63	0,12	0,53	69	0,31	0,47	-0,19 (-0,36; -0,02)	**0,0314**

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
6 tyg.”	63	0,13	0,43	69	0,32	0,50	-0,19 (-0,35; -0,03)	**0,0204**
8 tyg.”	63	0,13	0,47	69	0,32	0,46	-0,19 (-0,35; -0,03)	**0,0194**
10 tyg.”	63	0,15	0,48	69	0,31	0,54	-0,16 (-0,33; 0,01)	0,0701
12 tyg.”	63	0,00	0,48	69	0,20	0,50	-0,20 (-0,37; -0,03)	**0,0206**
OPAL-HK								
4 tyg.	27	0,10	-*	22	0,74	-*	0,64 (0,29; 0,99)	**0,0008**
PEARL-HF								
4 tyg.	55	-0,22	-*	49	0,23	-*	-0,45 (-0,71; -0,19)	**0,0010**
Kashihara 2025 - populacja z HF								
1 tydz. - dawka 8,4 g^	6	-*	-*	6	-*	-*	0,22 (-0,29; 0,70)	0,4041
1 tydz. - dawka 16,8 g^	6	-*	-*	6	-*	-*	-0,48 (-1,13; 0,20)	0,1875
DIAMOND A - populacja z obecną HK								
54 tyg.	182	0,08	0,44	172	0,20	0,42	-0,12 (-0,17; -0,07)	**0,0092**

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; HK - hiperkaliemia

*Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer.

”Zmiana policzona przy pomocy Copilot z wartości potasu w poszczególnych punktach czasowych (dla r =0,5).

W przypadku większości punktów dotyczących liczby pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu ≥5,1 mmol/l odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10 Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu ≥5,1 mmol/l - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK							
1 tydz.^	2/27 (7,4%)	3/22 (13,6%)	0,51 (0,08; 3,34)	0,4798	-6,23 (-23,64; 11,18)	0,483	-
2 tyg.^	5/27 (18,5%)	12/22 (54,5%)	0,19 (0,05; 0,68)	**0,0111**	-36,03 (-61,48; -10,58)	**0,006**	2,78 (1,63; 9,45)
3 tyg.^	6/27 (22,2%)	14/22 (63,6%)	0,16 (0,05; 0,57)	**0,0047**	-41,41 (-66,91; -15,92)	**0,001**	2,41 (1,49; 6,28)
4 tyg.^	7/27 (25,9%)	16/22 (72,7%)	0,13 (0,04; 0,47)	**0,0018**	-46,80 (-71,69; -21,91)	**<0,0001**	2,14 (1,39; 4,56)
5 tyg.^	7/27 (25,9%)	16/22 (72,7%)	0,13 (0,04; 0,47)	**0,0018**	-46,80 (-71,69; -21,91)	**<0,0001**	2,14 (1,39; 4,56)
6 tyg.^	8/27 (29,6%)	17/22 (77,3%)	0,12 (0,03; 0,45)	**0,0016**	-47,64 (-72,21; -23,08)	**<0,0001**	2,10 (1,38; 4,33)
7 tyg.^	8/27 (29,6%)	18/22 (81,8%)	0,09 (0,02; 0,37)	**0,0007**	-52,19 (-75,78; -28,60)	**<0,0001**	1,92 (1,32; 3,50)
8 tyg.	10/27 (37,0%)	21/22 (95,5%)	0,03 (0,00; 0,24)	**0,0011**	-58,42 (-78,61; -38,23)	**<0,0001**	1,71 (1,27; 2,62)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer

W zakresie liczby pacjentów wymagających interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11 Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK							
8 tyg. fazy randomizowanej	3/27 (11,1%)	13/22 (59,1%)	0,09 (0,02; 0,38)	**0,0011**	-47,98 (-71,70; -24,26)	**<0,0001**	2,08 (1,39; 4,12)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

W przypadku większości punktów dotyczących liczby pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu ≥5,5 mmol/l odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12 Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu ≥5,5 mmol/l - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PERAL-HF							
4 tyg.	4/55 (7,3%)	12/48 (25,0%)	0,24 (0,07; 0,79)	**0,0190**	-17,73 (-31,77; -3,69)	**0,013**	5,64 (3,15; 27,13)
OPAL-HK							
1 tydz.^	0/27 (0,0%)	1/22 (4,5%)	0,26 (0,01; 6,72)	0,4174	-4,55 (-15,77; 6,67)	0,427	-
2 tyg.^	1/27 (3,7%)	4/22 (18,2%)	0,17 (0,02; 1,68)	0,1303	-14,48 (-32,10; 3,14)	0,107	-
3 tyg.^	2/27 (7,4%)	7/22 (31,8%)	0,17 (0,03; 0,94)	**0,0416**	-24,41 (-46,24; -2,58)	**0,028**	4,10 (2,16; 38,70)
4 tyg.^	2/27 (7,4%)	7/22 (31,8%)	0,17 (0,03; 0,94)	**0,0416**	-24,41 (-46,24; -2,58)	**0,028**	4,10 (2,16; 38,70)
5 tyg.^	2/27 (7,4%)	9/22 (40,9%)	0,12 (0,02; 0,62)	**0,0114**	-33,50 (-56,30; -10,70)	**0,004**	2,98 (1,78; 9,34)
6 tyg.^	2/27 (7,4%)	9/22 (40,9%)	0,12 (0,02; 0,62)	**0,0114**	-33,50 (-56,30; -10,70)	**0,004**	2,98 (1,78; 9,34)
7 tyg.^	2/27 (7,4%)	9/22 (40,9%)	0,12 (0,02; 0,62)	**0,0114**	-33,50 (-56,30; -10,70)	**0,004**	2,98 (1,78; 9,34)
8 tyg.	2/27 (7,4%)	12/22 (54,5%)	0,07 (0,01; 0,35)	**0,0015**	-47,14 (-70,17; -24,10)	**<0,0001**	2,12 (1,43; 4,15)
AMBER							
1 tydz.^	5/63 (7,9%)	9/69 (13,0%)	0,57 (0,18; 1,82)	0,3457	-5,11 (-15,48; 5,27)	0,335	-
2 tyg.^	12/63 (19,0%)	16/69 (23,2%)	0,78 (0,34; 1,81)	0,5616	-4,14 (-18,04; 9,76)	0,559	-
3 tyg.^	16/63 (25,4%)	20/69 (29,0%)	0,83 (0,39; 1,80)	0,6440	-3,59 (-18,76; 11,58)	0,643	-
4 tyg.^	17/63 (27,0%)	28/69 (40,6%)	0,54 (0,26; 1,13)	0,1016	-13,60 (-29,55; 2,35)	0,095	-

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
6 tyg.^	19/63 (30,2%)	33/69 (47,8%)	0,47 (0,23; 0,96)	**0,0393**	-17,67 (-34,02; -1,32)	**0,034**	5,66 (2,94; 75,98)
8 tyg.^	22/63 (34,9%)	39/69 (56,5%)	0,41 (0,20; 0,83)	**0,0137**	-21,60 (-38,20; -5,01)	**0,011**	4,63 (2,62; 19,98)
10 tyg.^	26/63 (41,3%)	41/69 (59,4%)	0,48 (0,24; 0,96)	**0,0383**	-18,15 (-34,94; -1,36)	**0,034**	5,51 (2,86; 73,73)
12 tyg.	28/63 (44,4%)	42/69 (60,9%)	0,51 (0,26; 1,03)	0,0601	-16,43 (-33,25; 0,40)	0,056	-
DIAMOND A							
1 tydz.^	8/182 (4,4%)	9/172 (5,2%)	0,83 (0,31; 2,21)	0,7131	-0,84 (-5,30; 3,63)	0,713	-
18 tyg.^	17/182 (9,3%)	36/172 (20,9%)	0,39 (0,21; 0,72)	**0,0028**	-11,59 (-18,99; -4,18)	**0,002**	8,63 (5,26; 23,90)
30 tyg.^	33/182 (18,1%)	50/172 (29,1%)	0,54 (0,33; 0,89)	**0,0160**	-10,94 (-19,73; -2,14)	**0,015**	9,14 (5,07; 46,71)
42 tyg.^	40/182 (22,0%)	61/172 (35,5%)	0,51 (0,32; 0,82)	**0,0053**	-13,49 (-22,83; -4,14)	**0,005**	7,41 (4,38; 24,14)
54 tyg.	34/182 (18,7%)	53/172 (30,8%)	0,52 (0,31; 0,85)	**0,0086**	-12,13 (-21,06; -3,21)	**0,008**	8,24 (4,75; 31,19)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer

4.2.1.2 Stosowanie RASi

W zakresie liczby pacjentów nadal otrzymujących RASi pod koniec fazy randomizowanej odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Pacjenci nadal otrzymujący RASi pod koniec fazy randomizowanej - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK							
8 tyg. fazy randomizowanej	27/27 (100,0%)	12/22 (54,5%)	46,20 (2,50; 852,17)	**0,0100**	45,45 (24,51; 66,39)	**<0,0001**	2,20 (1,51; 4,08)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

W przypadku większości punktów dotyczących liczby pacjentów otrzymujących ≥50% rekomendowanej dawki RASi odnotowano wyniki nieistotne statystycznie. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Pacjenci, którzy otrzymują ≥50% rekomendowanej dawki RASi - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
DIAMOND A							

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ACEi/ARB/ARNi							
1 tydz.	179/181 (98,9%)	169/171 (98,8%)	1,06 (0,15; 7,60)	0,9544	0,06 (-2,15; 2,28)	0,954	-
18 tyg.	129/131 (98,5%)	120/129 (93,0%)	4,84 (1,02; 22,84)	**0,0465**	5,45 (0,58; 10,32)	**0,028**	18,35 (9,69; 172,99)
54 tyg.	169/182 (92,9%)	151/172 (87,8%)	1,81 (0,88; 3,74)	0,1097	5,07 (-1,09; 11,23)	0,107	-
ACEi							
1 tydz.	97/181 (53,6%)	83/171 (48,5%)	1,22 (0,81; 1,86)	0,3434	5,05 (-5,38; 15,49)	0,343	-
18 tyg.	75/131 (57,3%)	66/129 (51,2%)	1,28 (0,78; 2,08)	0,3248	6,09 (-6,00; 18,18)	0,324	-
54 tyg.	94/182 (51,6%)	78/172 (45,3%)	1,29 (0,85; 1,96)	0,2362	6,30 (-4,10; 16,69)	0,235	-
ARB							
1 tydz.	62/181 (34,3%)	60/171 (35,1%)	0,96 (0,62; 1,50)	0,8695	-0,83 (-10,78; 9,11)	0,870	-
18 tyg.	43/131 (32,8%)	39/129 (30,2%)	1,13 (0,67; 1,90)	0,6530	2,59 (-8,70; 13,88)	0,653	-
54 tyg.	55/182 (30,2%)	50/172 (29,1%)	1,06 (0,67; 1,67)	0,8129	1,15 (-8,37; 10,67)	0,813	-
ARNI							
1 tydz.	20/181 (11,0%)	26/171 (15,2%)	0,69 (0,37; 1,29)	0,2495	-4,15 (-11,21; 2,90)	0,249	-
18 tyg.	11/131 (8,4%)	15/129 (11,6%)	0,70 (0,31; 1,58)	0,3871	-3,23 (-10,52; 4,06)	0,385	-
54 tyg.	20/182 (11,0%)	23/172 (13,4%)	0,80 (0,42; 1,52)	0,4933	-2,38 (-9,20; 4,44)	0,493	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

4.2.1.3 Stosowanie MRA

W zakresie liczby pacjentów nadal otrzymujących spironolakton odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AMBER							
12 tyg.	53/63 (84,1%)	47/69 (68,1%)	2,48 (1,07; 5,77)	**0,0349**	16,01 (1,79; 30,24)	**0,0274**	6,25 (3,31; 55,98)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

W zakresie liczby pacjentów otrzymujących zwiększoną dawkę spironolaktonu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16 Zwiększona dawka spironolaktonu - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PEARL-HF							
4 tyg.	50/55 (90,9%)	36/48 (75,0%)	3,33 (1,08; 10,30)	**0,0364**	15,91 (1,49; 30,32)	**0,031**	6,29 (3,30; 66,92)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

W przypadku trzech punktów dotyczących liczby pacjentów przerywających leczenie spironolaktonem odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17 Przerwanie leczenia spironolaktonem - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AMBER							
1 tydz.^	1/63 (1,6%)	2/69 (2,9%)	0,54 (0,05; 6,11)	0,6188	-1,31 (-6,33; 3,71)	0,609	-
2 tyg.^	2/63 (3,2%)	4/69 (5,8%)	0,53 (0,09; 3,01)	0,4764	-2,62 (-9,63; 4,39)	0,463	-
3 tyg.^	3/63 (4,8%)	8/69 (11,6%)	0,38 (0,10; 1,51)	0,1689	-6,83 (-16,04; 2,37)	0,146	-
4 tyg.^	5/63 (7,9%)	10/69 (14,5%)	0,51 (0,16; 1,58)	0,2422	-6,56 (-17,21; 4,10)	0,228	-
6 tyg.^	6/63 (9,5%)	11/69 (15,9%)	0,56 (0,19; 1,60)	0,2762	-6,42 (-17,69; 4,86)	0,265	-
8 tyg.^	6/63 (9,5%)	16/69 (23,2%)	0,35 (0,13; 0,96)	**0,0409**	-13,66 (-25,98; -1,35)	**0,030**	7,32 (3,85; 74,21)
10 tyg.^	9/63 (14,3%)	20/69 (29,0%)	0,41 (0,17; 0,98)	**0,0452**	-14,70 (-28,46; -0,94)	**0,036**	6,80 (3,51; 106,12)
12 tyg.^	10/63 (15,9%)	22/69 (31,9%)	0,40 (0,17; 0,94)	**0,0349**	-16,01 (-30,24; -1,79)	**0,027**	6,25 (3,31; 55,98)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); przedział ufności (ang. *confidence interval*).

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer.

*W badaniu opisane jako „przerwanie leczenia MRA".

W przypadku większości punktów dotyczących liczby pacjentów zmniejszających dawki MRA poniżej dawki docelowej odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18 Zmniejszenie dawki MRA poniżej dawki docelowej - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
DIAMOND A							
1 tydz.*	4/182 (2,2%)	8/172 (4,7%)	0,46 (0,14; 1,56)	0,2126	-2,45 (-6,25; 1,35)	0,206	-

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
18 tyg.*	18/182 (9,9%)	34/172 (19,8%)	0,45 (0,24; 0,82)	**0,0099**	-9,88 (-17,24; -2,51)	**0,009**	10,12 (5,80; 39,79)
30 tyg.*	23/182 (12,6%)	41/172 (23,8%)	0,46 (0,26; 0,81)	**0,0070**	-11,20 (-19,19; -3,21)	**0,006**	8,93 (5,21; 31,16)
42 tyg.*	28/182 (15,4%)	52/172 (30,2%)	0,42 (0,25; 0,70)	**0,0010**	-14,85 (-23,48; -6,21)	**0,001**	6,73 (4,26; 16,10)
54 tyg.	22/182 (12,1%)	42/172 (24,4%)	0,43 (0,24; 0,75)	**0,0031**	-12,33 (-20,31; -4,35)	**0,002**	8,11 (4,92; 22,98)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); przedział ufności (ang. *confidence interval*).

^Wartości odczytane z wykresu przy pomocy programu WebPlotDigitizer.

W zakresie liczby pacjentów otrzymujących 50 mg spironolaktonu raz dziennie odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19 Odsetek pacjentów przyjmujących 50 mg spironolaktonu raz dziennie w 12. tyg - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AMBER							
12 tyg,	48/63 (76,2%)	41/69 (59,4%)	2,19 (1,03; 4,64)	**0,0419**	16,77 (1,12; 32,42)	**0,036**	5,96 (3,08; 89,12)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

W zakresie skumulowanej dawki spironolaktonu odnotowano wynik nieistotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Kumulatywna dawka spironolaktonu - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	LSM (95% CI)	Wartość p
AMBER								
12 tyg,	63	3 080,60	997,71	69	2 676,80	1 239,35	387,50 (2,56; 772,44)	0,0506

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); LSM - różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci liczby mg.

W zakresie liczby pacjentów utrzymujących/osiągających docelową dawkę MRA odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. Wynik przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21 Pacjenci utrzymujący/osiągający docelową dawkę MRA - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CONTINUE-HF							
6 tyg.	5/10 (50,0%)	0/11 (0,0%)	23,00 (1,07; 494,60)	**0,0452**	50,00 (18,36; 81,64)	**0,002**	2,00 NNTB (1,22; 5,45) NNTB

Horyzont	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); przedział ufności (ang. *confidence interval*).

W przypadku trzech punktów dotyczących liczby pacjentów zmieniających dawki eplerenonu lub spironolaktonu odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru. Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22 Zmiana dawki eplerenonu lub spironolaktonu - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
CONTINUE-HF								
3 dni	10	-1,25	3,95	11	-4,17	10,21	2,92 (-3,59; 9,43)	0,3908
1 tydz.	10	-2,50	7,91	11	-8,33	10,21	5,83 (-1,94; 13,60)	0,1576
2 tyg.	10	1,25	14,97	11	-5,36	9,83	6,61 (-4,34; 17,55)	0,2514
3 tyg.	10	5,00	10,54	11	-5,00	6,85	10,00 (2,32; 17,68)	**0,0195**
4 tyg.	10	3,75	11,86	11	-8,33	10,21	12,08 (2,58; 21,59)	**0,0222**
6 tyg.	10	8,33	12,50	11	-10,42	9,41	18,75 (9,21; 28,29)	**0,0011**
7 tyg.	10	2,78	15,02	11	-10,00	16,30	12,78 (-0,62; 26,17)	0,0770

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.1.4 Ocena parametrów nerkowych

W przypadku badania OPAL-KH dla zmiany eGFR odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. W badaniu AMBER wynik był nieistotny statystycznie. Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23 Zmiana eGFR - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER								
12 tyg.	63	-0,20	5,56	69	-0,30	6,65	0,10 (-1,98; 2,18)	0,9252
OPAL-HK								
8 tyg.	22	1,50	1,33	15	-2,00	2,60	3,50 (2,07; 4,93)	**<0,001**

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

Dla zmiany współczynnika albuminy do kreatyniny w moczu odnotowano wynik nieistotny statystycznie. Wynik przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24 Zmiana współczynnika albuminy do kreatyniny w moczu - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER								
12 tyg.	63	-1,00	332,57	69	35,00	539,93	-36,00 (-187,57; 115,57)	0,6423

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami.

W przypadku badania OPAL-KH dla zmiany poziomu kreatyniny odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść patiromeru. W badaniu PEARL-HF wynik był nieistotny statystycznie. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25 Zmiana poziomu kreatyniny - pacjenci z HF.

Horyzont	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
PEARL-HF								
4 tyg.	55	0,10	0,29	49	0,16	0,32	-0,07 (-0,19; 0,05)	0,2437
OPAL-HK								
8 tyg.	22	-0,07	0,07	15	0,08	0,12	-0,15 (-0,22; -0,08)	**0,0001**

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami.

4.2.1.5 Ocena parametrów sercowo-naczyniowych

W przypadku większości punktów dotyczących zmiany w klasie NYHA odnotowano wyniki istotne statystycznie. Należy podkreślić, że wnioski dotyczące zmiany klasy NYHA obarczone są znaczną niepewnością ze względu na bardzo małą liczebność grup i szerokie przedziały ufności, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji zaobserwowanych różnic. Dodatkowo brak przypadków pogorszenia w ramieniu placebo powoduje dużą wrażliwość miar efektu na pojedyncze zdarzenia, co może prowadzić do niestabilnych oszacowań (szerokie CI) w tej analizie. Wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26 Zmiana w klasie NYHA - pacjenci z HF.

Parametr	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CONTINUE-HF							
3. tydzień							
Zmiana w klasie NYHA - polepszenie	3/10 (30,0%)	2/11 (18,2%)	1,93 (0,25; 14,89)	0,5288	11,82 (-24,60; 48,24)	0,525	-
Zmiana w klasie NYHA - brak zmian	4/10 (40,0%)	9/11 (81,8%)	0,15 (0,02; 1,08)	0,0596	-41,82 (-79,79; -3,85)	**0,031**	2,39 NNTB (1,25; 25,97) NNTB

Parametr	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zmiana w klasie NYHA - pogorszenie	3/10 (30,0%)	0/11 (0,0%)	10,73 (0,48; 238,91)	0,1338	30,00 (0,24; 59,76)	**0,048**	3,33 NNTH (1,67; 411,32) NNTH
6. tydzień							
Zmiana w klasie NYHA - polepszenie	4/10 (40,0%)	3/11 (27,3%)	1,78 (0,28; 11,12)	0,5385	12,73 (-27,46; 52,91)	0,535	-
Zmiana w klasie NYHA - brak zmian	3/10 (30,0%)	8/11 (72,7%)	0,16 (0,02; 1,07)	0,0586	-42,73 (-81,45; -4,00)	**0,031**	2,34 NNTB (1,23; 24,97) NNTB
Zmiana w klasie NYHA - pogorszenie	3/10 (30,0%)	0/11 (0,0%)	10,73 (0,48; 238,91)	0,1338	30,00 (0,24; 59,76)	**0,048**	3,33 NNTH (1,67; 411,32) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NYHA - *New York Heart Association*; NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia patiromeru i placebo w oparciu o dane ze zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych: AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF, DIAMOND A i CONTINUE-HF.

Interpretując wyniki z badania PEARL-HF należy mieć na uwadze, że stosowana w nim dawka patiromeru przekracza dawkę dobową wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co może powodować więcej zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych z badań AMBER (populacja HF), OPAL-HK (populacja HF; faza wstępna i randomizowana), PEARL-HF, DIAMOND A (populacja z hiperkaliemią) oraz CONTINUE-HF, profil bezpieczeństwa patiromeru jest zasadniczo zbliżony do placebo w zakresie częstości zdarzeń poważnych, przerwań leczenia z powodu AE i zgonów, przy czym w większości porównań nie wykazano istotnych różnic między ramionami. Jednocześnie w części badań obserwowano większą częstość ogólnie raportowanych zdarzeń niepożądanych po patiromerze (szczególnie w PEARL-HF), co sugeruje gorszą tolerancję w wybranych populacjach, choć bez równoległego wzrostu częstości zdarzeń ciężkich/poważnych.

Najbardziej spójnym elementem profilu tolerancji są działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: w PEARL-HF kategoria zdarzeń żołądkowo-jelitowych była wyraźniej nasilona w grupie patiromeru, a w DIAMOND A częściej raportowano biegunkę u pacjentów leczonych patiromerem w porównaniu z placebo. W pozostałych badaniach sygnał żołądkowo-jelitowy nie był jednoznaczny (np. w AMBER częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych była liczbowo niższa w grupie patiromeru, a w OPAL-HK w fazie randomizowanej raportowano pojedyncze zdarzenia bez rozstrzygających różnic), co wskazuje na możliwą zależność od populacji i małą precyzję estymacji w próbach o ograniczonej liczebności.

W obszarze zaburzeń elektrolitowych DIAMOND A wykazało istotnie rzadsze występowanie hiperkaliemii (oraz rzadsze zdarzenia nawracające związane z hiperkaliemią) w grupie patiromeru, co jest zgodne z oczekiwanym efektem farmakologicznym, natomiast jednocześnie widoczny był liczbowy sygnał częstszego występowania hipokaliemii, choć bez jednoznacznego potwierdzenia statystycznego w przedstawionym zestawieniu. Zdarzenia dotyczące nerek (np. kategorie „uszkodzenie nerek", spadki eGFR, pojedyncze przypadki ostrego uszkodzenia nerek) oraz hemodynamiki (np. niedociśnienie) pojawiały się w danych, jednak bez konsekwentnego, statystycznie potwierdzonego wzorca między badaniami, a interpretację dodatkowo ograniczają małe liczebności niektórych prób (szczególnie w badaniu CONTINUE-HF), szerokie przedziały ufności oraz braki danych porównawczych dla części punktów końcowych w OPAL-HK.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

Tab. 27. Zdarzenia niepożądane - badanie AMBER, populacja HF.

Punkt końcowy	Populacja ogólna						
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	29/63 (46,0%)	33/69 (47,8%)	0,93 (0,47; 1,84)	0,837	-1,79 (-18,84; 15,25)	0,836	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/63 (3,2%)	1/69 (1,4%)	2,23 (0,20; 25,20)	0,517	1,73 (-3,44; 6,89)	0,513	-
Poważne zdarzenia niepożądane	0/63 (0,0%)	3/69 (4,3%)	0,15 (0,01; 2,95)	0,212	-4,35 (-9,89; 1,19)	0,124	-

Punkt końcowy	Populacja ogólna						
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3/63 (4,8%)	6/69 (8,7%)	0,53 (0,13; 2,19)	0,377	-3,93 (-12,41; 4,54)	0,363	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0/63 (0,0%)	1/69 (1,4%)	0,36 (0,01; 8,99)	0,533	-1,45 (-5,47; 2,57)	0,480	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7/63 (11,1%)	12/69 (17,4%)	0,59 (0,22; 1,62)	0,308	-6,28 (-18,12; 5,56)	0,299	-
Hiperkaliemia lub podwyższony poziom potasu we krwi	3/63 (4,8%)	3/69 (4,3%)	1,10 (0,21; 5,66)	0,909	0,41 (-6,71; 7,54)	0,909	-
Uszkodzenie nerek	6/63 (9,5%)	3/69 (4,3%)	2,32 (0,55; 9,68)	0,250	5,18 (-3,52; 13,88)	0,244	-
Ból głowy	2/63 (3,2%)	5/69 (7,2%)	0,42 (0,08; 2,24)	0,310	-4,07 (-11,57; 3,42)	0,287	-
Biegunka	2/63 (3,2%)	4/69 (5,8%)	0,53 (0,09; 3,01)	0,476	-2,62 (-9,63; 4,39)	0,463	-
Niedociśnienie	4/63 (6,3%)	0/69 (0,0%)	10,51 (0,55; 199,30)	0,117	6,35 (-0,22; 12,92)	0,058	-
Spadek eGFR >30% w stosunku do wartości wyjściowej	15/63 (23,8%)	11/69 (15,9%)	1,65 (0,69; 3,92)	0,259	7,87 (-5,74; 21,48)	0,257	-
Spadek eGFR >50% w stosunku do wartości wyjściowej	0/63 (0,0%)	1/69 (1,4%)	0,36 (0,01; 8,99)	0,533	-1,45 (-5,47; 2,57)	0,480	-
Stężenie magnezu <0,58 mmol/L	2/63 (3,2%)	1/69 (1,4%)	2,23 (0,20; 25,20)	0,5170	1,73 (-3,44; 6,89)	0,513	-
Stężenie wapnia >2,62 mmol/L	2/63 (3,2%)	2/69 (2,9%)	1,10 (0,15; 8,04)	0,9264	0,28 (-5,59; 6,14)	0,927	-
Stężenie potasu <3,5 mmol/l	1/63 (1,6%)	0/69 (0,0%)	3,34 (0,13; 83,40)	0,4632	1,59 (-2,61; 5,79)	0,459	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 28. Zdarzenia niepożądane - badanie OPAL-HK, populacja HF.

Punkt końcowy	Faza wstępna	Faza randomizowana						
	Patiromer n/N (%)	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	42/102 (41,2%)	15/27 (55,6%)	14/22 (63,6%)	0,71 (0,23; 2,26)	0,568	-8,08 (-35,57; 19,40)	0,564	-
Poważne zdarzenia niepożądane	2/102 (2,0%)	0/27 (0,0%)	1/22 (4,5%)	0,26 (0,01; 6,72)	0,417	-4,55 (-15,77; 6,67)	0,427	-
Ból głowy	b.d.	1/27 (3,7%)	3/22 (13,6%)	0,24 (0,02; 2,53)	0,237	-9,93 (-25,94; 6,08)	0,224	-

Punkt końcowy	Faza wstępna	Faza randomizowana						
		Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
	Patiromer n/N (%)			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	b.d.	1/27 (3,7%)	1/22 (4,5%)	0,81 (0,05; 13,70)	0,882	-0,84 (-12,09; 10,41)	0,883	-
Biegunka	4/102 (3,9%)	2/27 (7,4%)	0/22 (0,0%)	4,41 (0,20; 96,85)	0,346	7,41 (-4,72; 19,54)	0,231	-
Mdłości	1/102 (1,0%)	2/27 (7,4%)	0/22 (0,0%)	4,41 (0,20; 96,85)	0,346	7,41 (-4,72; 19,54)	0,231	-
Zaparcia	11/102 (10,8%)	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	2,55 (0,10; 65,67)	0,573	3,70 (-6,55; 13,95)	0,479	-
Hipomagnezemia	3/102 (2,9%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Niedokrwistość	4/102 (3,9%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Przewlekła niewydolność nerek	1/102 (1,0%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Hiperkaliemia	3/102 (2,9%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; b.d. - brak danych; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane - badanie PEARL-HF.

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	30/56 (53,6%)	15/49 (30,6%)	2,62 (1,17; 5,84)	**0,019**	22,96 (4,60; 41,32)	**0,0143**	4,36 NNTH (2,42; 21,75) NNTH
Poważne zdarzenia niepożądane	2/56 (3,6%)	2/49 (4,1%)	0,87 (0,12; 6,42)	0,892	-0,51 (-7,88; 6,86)	0,8921	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4/56 (7,1%)	3/49 (6,1%)	1,18 (0,25; 5,55)	0,835	1,02 (-8,50; 10,54)	0,8335	-
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	12/56 (21%)	3/49 (6%)	4,18 (1,10; 15,83)	**0,035**	15,31 (2,63; 27,98)	**0,0179**	6,53 NNTH (3,57; 37,95) NNTH
Wzdęcia	4/56 (7,1%)	0/49 (0,0%)	8,49 (0,45; 161,72)	0,155	7,14 (-0,38; 14,67)	0,0628	-
Biegunka	3/56 (5,4%)	1/49 (2,0%)	2,72 (0,27; 27,01)	0,394	3,32 (-3,79; 10,42)	0,3601	-
Zaparcia	3/56 (5,4%)	0/49 (0,0%)	6,48 (0,33; 128,58)	0,221	5,36 (-1,46; 12,17)	0,1234	-
Wymioty	2/56 (3,6%)	0/49 (0,0%)	4,54 (0,21; 96,92)	0,333	3,57 (-2,42; 9,56)	0,2425	-
Stężenie potasu <3,5 mmol/l	3/55 (5,5%)	0/48 (0,0%)	6,47 (0,33; 128,45)	0,2209	5,45 (-1,48; 12,39)	0,123	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional*

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

harmful endpoint); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 30 Zdarzenia niepożądane - badanie DIAMOND A, populacja z HK.

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	131/182 (72,0%)	130/172 (75,6%)	0,83 (0,52; 1,33)	0,442	-3,60 (-12,76; 5,55)	0,440	-
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	24/182 (13,2%)	22/172 (12,8%)	1,04 (0,56; 1,93)	0,912	0,40 (-6,61; 7,40)	0,912	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4/182 (2,2%)	6/172 (3,5%)	0,62 (0,17; 2,24)	0,468	-1,29 (-4,76; 2,18)	0,466	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci	10/182 (5,5%)	8/172 (4,7%)	1,19 (0,46; 3,09)	0,718	0,84 (-3,72; 5,41)	0,717	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24/182 (13,2%)	23/172 (13,4%)	0,98 (0,53; 1,82)	0,959	-0,19 (-7,26; 6,89)	0,959	-
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0/182 (0,0%)	0/172 (0,0%)	-	-	-	-	-
Hiperkaliemia	78/182 (42,9%)	100/172 (58,1%)	0,54 (0,35; 0,82)	**0,004**	-15,28 (-25,58; -4,98)	**0,004**	6,54 NNTH (3,91; 20,06) NNTH
Łagodna	66/182 (36,3%)	78/172 (45,3%)	0,69 (0,45; 1,05)	0,083	-9,09 (-19,29; 1,12)	0,081	-
Umiarkowana	11/182 (6,0%)	20/172 (11,6%)	0,49 (0,23; 1,05)	0,068	-5,58 (-11,49; 0,33)	0,064	-
Ciężka	1/182 (0,5%)	2/172 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,23)	0,539	-0,61 (-2,54; 1,32)	0,533	-
Hipokaliemia	20/182 (11,0%)	10/172 (5,8%)	2,00 (0,91; 4,41)	0,085	5,18 (-0,56; 10,91)	0,077	-
Łagodna	17/182 (9,3%)	9/172 (5,2%)	1,87 (0,81; 4,31)	0,144	4,11 (-1,27; 9,49)	0,135	-
Umiarkowana	3/182 (1,6%)	1/172 (0,6%)	2,87 (0,30; 27,82)	0,364	1,07 (-1,10; 3,24)	0,335	-
Ciężka	0/182 (0,0%)	0/172 (0,0%)	-	-	-	-	-

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Hipomagnezemia	8/182 (4,4%)	8/172 (4,7%)	0,94 (0,35; 2,57)	0,908	-0,26 (-4,59; 4,08)	0,908	-
Biegunka	10/182 (5,5%)	2/172 (1,2%)	4,94 (1,07; 22,89)	**0,041**	4,33 (0,65; 8,01)	**0,021**	23,09 NNTH (12,48; 152,96) NNTH
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nawracające (więcej niż jedno) zdarzenia niepożądane związane z hiperkaliemią	20/182 (11,0%)	38/172 (22,1%)	0,44 (0,24; 0,78)	**0,006**	-11,10 (-18,79; -3,42)	**0,005**	9,01 NNTH (5,32; 29,26) NNTH

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 31 Zdarzenia niepożądane - badanie CONTINUE-HF.

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Poważne zdarzenia niepożądane							
Jakiekolwiek poważne zdarzenia niepożądane	1/10 (10,0%)	1/11 (9,1%)	1,11 (0,06; 20,49)	0,944	0,91 (-24,28; 26,10)	0,944	-
Wzrost stężenia potasu	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Ostre uszkodzenie nerek	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Łagodne/umiarkowane zdarzenia niepożądane							
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	8/10 (80,0%)	6/11 (54,5%)	3,33 (0,47; 23,47)	0,227	25,45 (-13,02; 63,93)	0,195	-
Wzrost stężenia kreatyniny	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Wzrost stężenia leku kardiotaktywnego	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Wzrost stężenia potasu	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Choroba niedokrwienna kończyn dolnych	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Zmęczenie	2/10 (20,0%)	0/11 (0,0%)	6,76 (0,29; 159,96)	0,236	20,00 (-7,22; 47,22)	0,150	-
Nudności	3/10 (30,0%)	0/11 (0,0%)	10,73 (0,48; 238,91)	**0,134**	30,00 (0,24; 59,76)	**0,048**	3,33 NNTH (1,67; 411,32) NNTH
Zapracia	2/10 (20,0%)	0/11 (0,0%)	6,76 (0,29; 159,96)	0,236	20,00 (-7,22; 47,22)	0,150	-

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Biegunka	2/10 (20,0%)	1/11 (9,1%)	2,50 (0,19; 32,80)	0,485	10,91 (-19,15; 40,96)	0,477	-
Odbijanie	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Kaszel	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Egzema	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Proteinuria	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Niewydolność nerek	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Zaburzenia czynności nerek	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Ból stawów	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Zapalenie kości	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Zapalenie nosogardła	3/10 (30,0%)	0/11 (0,0%)	10,73 (0,48; 238,91)	**0,134**	30,00 (0,24; 59,76)	**0,048**	3,33 NNTH (1,67; 411,32) NNTH
Zakażenie dróg moczowych	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Zapalenie oskrzeli	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Infekcja przewodu pokarmowego	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-
Spadek apetytu	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,446	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Hiperkaliemia	1/10 (10,0%)	1/11 (9,1%)	1,11 (0,06; 20,49)	0,944	0,91 (-24,28; 26,10)	0,944	-
Hiperurykemia	0/10 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,33 (0,01; 9,16)	0,516	-9,09 (-31,49; 13,31)	0,426	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

4.2.3 Jakość życia

Przeprowadzona w badaniu CONTINUE-HF ocena jakości życia i samopoczucia pacjentów (skale PGA oraz EQ-5D-5L), a także ocena sprawności funkcjonalnej (protokół SPPB) nie wykazały jednoznacznych, istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą patiromer a placebo w obserwacji do 6. tygodnia (dla wszystkich porównań p>0,05). Najbliżej progu istotności była różnica dla kategorii „nie uległ poprawie" w ocenie PGA w 6. tygodniu, gdzie odsetek był liczbowo niższy w grupie patiromeru (2/10; 20,0%) niż w placebo (6/11; 54,5%), jednak wynik nadal nie osiągnął istotności statystycznej (OR 0,21; 95% CI 0,03-1,47; p=0,1152; RD −34,55 p.p.; 95% CI −73,02 do 3,93; p=0,078). Obserwowane różnice w PGA (częstsza poprawa i rzadszy brak poprawy w grupie patiromeru) należy traktować jako jedynie tendencje, obarczone znaczną niepewnością z uwagi na małą liczebność próby oraz szerokie przedziały ufności.

Tab. 32 Patient Global Assessment (PGA) - populacja HF.

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CONTINUE-HF							
3. tydzień							
Odkąd zacząłem brać udział w tym badaniu, mój stan zdrowia uległ:							
Dużej poprawie	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-
Umiarkowanej poprawie	3/10 (30,0%)	2/11 (18,2%)	1,93 (0,25; 14,89)	0,5288	11,82 (-24,60; 48,24)S	0,525	-
Małej poprawie	3/10 (30,0%)	2/11 (18,2%)	1,93 (0,25; 14,89)	0,5288	11,82 (-24,60; 48,24)	0,525	-
Nie uległ poprawie	3/10 (30,0%)	7/11 (63,6%)	0,24 (0,04; 1,52)	0,1312	-33,64 (-73,82; 6,55)	0,101	-
Małemu pogorszeniu	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-
Umiarkowanemu pogorszeniu	1/10 (10,0%)	0/11 (0,0%)	3,63 (0,13; 99,85)	0,4456	10,00 (-13,22; 33,22)	0,399	-
Dużemu pogorszeniu	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-
6. tydzień							
Odkąd zacząłem brać udział w tym badaniu, mój stan zdrowia uległ:							
Dużej poprawie	2/10 (20,0%)	0/11 (0,0%)	6,76 (0,29; 159,96)	0,2362	20,00 (-7,22; 47,22)	0,150	-
Umiarkowanej poprawie	3/10 (30,0%)	2/11 (18,2%)	1,93 (0,25; 14,89)	0,5288	11,82 (-24,60; 48,24)	0,525	-
Małej poprawie	3/10 (30,0%)	2/11 (18,2%)	1,93 (0,25; 14,89)	0,5288	11,82 (-24,60; 48,24)	0,525	-
Nie uległ poprawie	2/10 (20,0%)	6/11 (54,5%)	0,21 (0,03; 1,47)	0,1152	-34,55 (-73,02; 3,93)	0,078	-
Małemu pogorszeniu	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-
Umiarkowanemu pogorszeniu	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-
Dużemu pogorszeniu	0/10 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-	-	-	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 33 EQ-5D-5L i SPPB - populacja HF.

Badanie	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
CONTINUE-HF								
EQ-5D-5L								
EQ-5D-5L - 3. tydzień	10	-0,05	0,13	11	-0,02	0,13	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,5311
EQ-5D-5L - 6. tydzień	10	-0,04	0,06	11	-0,02	0,13	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,6295
SPPB								

Zmiana zdolności funkcjonalnej (SPPB) – 3. tydzień	10	-0,40	1,58	11	0,50	1,35	-0,90 (-2,16; 0,36)	0,1787
Zmiana zdolności funkcjonalnej (SPPB) – 6. tydzień	10	0,00	2,11	11	0,50	1,51	-0,50 (-2,08; 1,08)	0,5433

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; SPPB - *Short Physical Performance Battery*; EQ-5D-5L - *EuroQoL 5-Dimension 5-Level*; przedział ufności (ang. *confidence interval*).

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono badania, które nie w pełni odpowiadały kryteriom włączenia do rozdziału dotyczącego randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, w tym badania jednoramienne lub takie, w których we wszystkich grupach stosowano patiromer.

5.1.1.1 OPAL-HK - jednoramienna faza wstępna

Charakterystykę badania OPAL-HK przedstawiono w zasadniczej części analizy, gdzie uwzględniono wyniki drugiej, randomizowanej kontrolowanej fazy badania (rozdział 3.3; aneksy 5-9).

Średnia (±SE) zmiana poziomu potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej oceniana w 4. tygodniu wśród pacjentów z niewydolnością serca (u 100 pacjentów z co najmniej jednym pomiarem stężenia potasu w surowicy podczas zaplanowanej wizyty po dniu 3.) wyniosła -1,06±0,05 mmol/l (95% CI, −1,16; −0,95, P <0,001); z tego:

- u pacjentów z łagodną hiperkaliemią (n=38) było to: −0,74±0,08 mEq/L (95% CI −0,91; −0,57);
- u osób z umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemią (n=62) było to: −1,26±0,07 mEq/L (95% CI −1,40;m−1,12).

Szacowany odsetek pacjentów z niewydolnością serca ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,8 do <5,1 mmol na litr) w 4. tygodniu wyniósł 76% (95% CI, 69; 84).

Średnia dawka dobowa patiromeru podawana w początkowej fazie leczenia trwającej 4 tygodnie wynosiła 17,8 g u pacjentów z niewydolnością serca, przy średniej liczbie dostosowań dawki równej 0,8.

Tab. 34. Badania czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością serca	Faza początkowa
Kreatynina w surowicy, mg/dL, średnia (±SE)	
n Wartość wyjściowa	102 2,08 (0,085)
n Koniec fazy	91 2,11 (0,106)
n Zmiana od wartości wyjściowej	91 0,09 (0,053)
eGFR (mL/min/1.73m^2), średnia (±SE)	
n	102

Pacjenci z niewydolnością serca	Faza początkowa
Wartość wyjściowa	34,6 (1,57)
n Koniec fazy	91 35,6 (1,86)
n Zmiana od wartości wyjściowej	91 0,5 (0,89)

eGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

Bezpieczeństwo terapii podczas fazy otwartej badania OPAL-HK przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

Podsumowując, we wstępnej fazie badania OPAL-HK u pacjentów z niewydolnością serca zastosowanie patiromeru istotnie obniżało stężenie potasu względem wartości wyjściowej i pozwalało większości chorych osiągnąć docelowy zakres, zarówno w łagodnej, jak i w umiarkowanej/ciężkiej hiperkaliemii. Leczenie prowadzone było przy niewielkiej liczbie modyfikacji dawki, a parametry czynności nerek pozostawały stabilne (kreatynina i eGFR bez istotnych zmian). Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono w odpowiednim rozdziale, a ogólny profil skuteczności i tolerancji oceniono jako korzystny.

5.1.1.2 OPAL-HK - jednoramienny post-hoc

Charakterystykę badania OPAL-HK przedstawiono w zasadniczej części analizy; poniżej streszczono wyłącznie wyniki post-hoc z 4-tygodniowej fazy leczenia dla podgrupy pacjentów z niewydolnością serca (HF, NYHA I-III; n = 102) z współistniejącą PChN i hiperkaliemią, leczonych inhibitorami układu RAA (RAASi).

W punkcie końcowym oceniano średnią zmianę (od wartości wyjściowej do 4. tyg.) w stężeniu potasu (sK^+) i aldosteronu (ALD). Początkowe dawki patiromeru wynosiły 8,4 g/d dla pacjentów z łagodną HK (sK^+ 5,1-<5,5 mmol/l) lub 16,8 g/d dla pacjentów z umiarkowaną/ciężką HK (sK^+ ≥5,5 mmol/l), podawane 2× dziennie.

U pacjentów z łagodną hiperkaliemią obserwowano umiarkowaną, istotną redukcję sK^+ przy niewielkiej, statystycznie nieistotnej zmianie ALD.

U pacjentów z umiarkowaną/ciężką hiperkaliemią stwierdzono istotne statystycznie i klinicznie spadki zarówno ALD, jak i sK^+ [OPAL-HK abstrakt].

Tab. 35 OPAL-HK post hoc - wyniki dla populacji z HF.

Parametr	Populacja z HF (n = 102)	
	Średnia ± SE (n)	Wartość p
5,1-<5,5 mmol/l		
Poziom aldosteronu (ng/dl)		
Wyjściowo	12,78 ± 1,69 (39)	NI
Zmiana do 4. tyg.	+2,18 ± 1,51 (36)	
Poziom sK^+ (mEq/l)		
Wyjściowo	5,26 ± 0,05 (39)	p<0,0001
Zmiana do 4. tyg.	−0,63 ± 0,11 (35)	

≥5,5 mmol/l		
Poziom aldosteronu (ng/dl)		
Wyjściowo	14,74 ± 1,64 (63)	p<0,005
Zmiana do 4. tyg.	−5,31 ± 1,75 (55)	
Poziom sK^+ (mEq/l)		
Wyjściowo	5,81 ± 0,05 (63)	p<0,0001
Zmiana do 4. tyg.	−1,29 ± 0,09 (54)	

NI - nieistotny statystycznie; HF- niewydolność serca (ang. *heart failure*); sK^+ - stężenie potasu w surowicy (ang. *serum potassium*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); p - poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*)

Podsumowując, po 4 tygodniach leczenia patiromerem u chorych z HF i PChN stwierdzono obniżenie sK^+ oraz korzystne zmiany ALD, największe przy umiarkowanej/ciężkiej hiperkaliemii na wejściu.

5.1.1.3 AMETHYST-DN

AMETHYST-DN to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 2., zaprojektowane w celu określenia optymalnej dawki do badania fazy 3., przeprowadzone wśród pacjentów z cukrzycą i PChN leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), blokerem receptora angiotensyny (ARB) lub obydwoma, ze spironolaktonem lub bez. Łącznie do badania randomizowano 306 pacjentów.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z post-hocu tego badania wśród pacjentów z łagodną niewydolnością serca.

Średnie stężenie potasu w surowicy zmniejszyło się podczas pierwszej wizyty po rozpoczęciu leczenia (dzień 3., kiedy pacjenci nadal przyjmowali dawkę początkową) do 52. tygodnia u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od początkowego nasilenia hiperkaliemii. W 4. tygodniu (lub w momencie pierwszego miareczkowania, jeśli nastąpiło ono przed 4. tygodniem) średnia zmiana stężenia potasu w surowicy od wartości początkowej u pacjentów z niewydolnością serca wyniosła 0,64 (0,72, 0,55) mmol/l u pacjentów z łagodną hiperkaliemią i 0,97 (1,14, 0,80) mmol/l u pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią ($p < 0,0001$ dla obu). Od 4. do 52. tygodnia istotne ($p < 0,0001$) średnie spadki od wartości wyjściowych średnich poziomów potasu w surowicy obserwowano w każdym miesięcznym punkcie czasowym u pacjentów z HF, niezależnie od stopnia hiperkaliemii. W podgrupie HF ogółem ≥88% pacjentów z łagodną hiperkaliemią i ≥73% z umiarkowaną hiperkaliemią miało poziomy potasu w surowicy w zakresie docelowym od 3,8 do 5,0 mmol/l podczas każdej zaplanowanej wizyty (od 12. do 52. tygodnia).

Wyniki skuteczności u 26 pacjentów z frakcją wyrzutową (EF, ang. *ejection fraction*) ≤40% były spójne z ogólną podgrupą HF, ze zmianą stężenia potasu w surowicy wynoszącą 0,37 mmol/l (95% CI: 0,74, 0,00) w dniu 3. i 0,66 mmol/l (95% CI: 1,12, 0,20) w tygodniu 4. Pomiędzy 1. a 52. tygodniem średnie stężenie potasu w surowicy utrzymywało się między 4,5 a <5,0 mmol/l u wszystkich 26 pacjentów z EF ≤40%. Zaprzestanie stosowania patiromeru doprowadziło do istotnego wzrostu stężenia potasu w surowicy u pacjentów z HF. Trzy dni po odstawieniu patiromeru wzrost stężenia potasu w surowicy od 52. tygodnia u pacjentów z HF wyniósł 0,27 (0,18, 0,36) mmol/l u osób z łagodną hiperkaliemią ($P < 0,0001$) i 0,46 (0,20, 0,71) mmol/l u osób z umiarkowaną hiperkaliemią ($P = 0,0011$). Podobne wzrosty stężenia potasu w surowicy po odstawieniu patiromeru obserwowano w podgrupie z EF ≤40%.

Większość pacjentów z niewydolnością serca nie miała żadnych zmian dawki lub miała jedną zmianę dawki w ciągu pierwszych 8. tygodni badania, przy czym zwiększenie dawki było częstsze niż jej zmniejszenie. W ciągu pierwszych 4. tygodni 65 (61,9%) pacjentów z niewydolnością serca nie miało żadnych zmian dawki, podczas gdy 30 (28,6%) miało jedną zmianę dawki.

Średnie stężenie wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy pozostało w normie podczas badania. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w średnim szacowanym wskaźniku filtracji kłębuszkowej i średnim stosunku albuminy do kreatyniny w moczu podczas badania. Zaobserwowano średnią redukcję ciśnienia skurczowego/rozkurczowego od wartości początkowej do 52. tygodnia.

Tab. 36. Średnie zmiany parametrów wśród pacjentów z niewydolnością serca od wartości wyjściowych do 4. i 52. tygodnia.

Parametr	Łagodna hiperkaliemia (n = 77)	Umiarkowana hiperkaliemia (n = 28)
Stężenie wapnia w surowicy (mmol/L), średnia ± SD (n) Zakres norm: 2,12-2,57 mmol/L Zmiana od wartości wyjściowej do 4. tygodnia ± SE (n) Zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia ± SE (n)	2,35 ± 0,16 (75) −0,02 ± 0,02 (71) −0,02 ± 0,02 (55)	2,31 ± 0,21 (27) −0,02 ± 0,03 (23) 0,02 ± 0,05 (16)
Stężenie magnezu w surowicy (mmol/L), średnia ± SD (n) Zakres norm: 0,62-0,99 mmol/L Zmiana 4. tydzień Zmiana 52. tydzień	0,84 ± 0,12 (75) −0,05 ± 0,01 (71) −0,05 ± 0,02 (55)	0,86 ± 0,13 (27) −0,08 ± 0,03 (23) −0,04 ± 0,03 (16)
Fosfor w surowicy (mmol/L), średnia ± SD (n) Zakres norm: 0,81-1,45 mmol/L Zmiana 4. tydzień Zmiana 52. tydzień	1,18 ± 0,20 (75) −0,08 ± 0,03 (71) −0,07 ± 0,03 (55)	1,30 ± 0,23 (27) −0,16 ± 0,06 (23) −0,12 ± 0,06 (16)
eGFR (mL/min/1,73 m²) Wartość wyjściowa średnia ± SD (n) Zmiana 52. tydzień średnia ± SE (n) Mediana (Q1, Q3) (n)	 43,0 ± 15,9 (75) 4,1 ± 2,28 (55) 0,0 (−5,0; 13,0) (55)	 34,1 ± 15,2 (27) −0,1 ± 3,95 (16) −1,5 (−12,5; 6,0) (16)
Współczynnik ACR w moczu (mg/mmol) Wartość wyjściowa średnia ± SD (n) Zmiana 52. tydzień średnia ± SE (n) Mediana (Q1, Q3) (n)	 110,3 ± 205,4 (74) 206,4 ± 210,6 (57) −16,0 (−114,3; 23,0) (57)	 115,8 ± 146,3 (26) −254,8 ± 224,13 (14) −69,3 (−201,7; 13,0) (14)
Ciśnienie skurczowe (mmHg) Wartość wyjściowa średnia ± SD (n) Zmiana 4. tydzień ± SE (n) Zmiana 52. tydzień ± SE (n)	 154 ± 10 (77) −15 ± 2,19 (75) −18 ± 2,21 (59)	 155 ± 17 (28) −9 ± 4,00 (25) −25 ± 4,00 (16)
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) Wartość wyjściowa średnia ± SD (n) Zmiana 4. tydzień ± SE (n) Zmiana 52. tydzień ± SE (n)	 87 ± 12 (77) −9 ± 1,50 (75) −12 ± 1,56 (59)	 83 ± 12 (28) −5 ± 3,20 (25) −8 ± 3,50 (16)

ACR - stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *albumin-to-creatinine ratio*), eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Patiromer był ogólnie dobrze tolerowany (Tab. 37). Spośród 26 pacjentów z EF ≤40%, 65% zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane w trakcie badania. Najczęstszym działaniem niepożądanym u tych 26 pacjentów były dodatkowe skurcze komorowe, występujące u trzech pacjentów, u dwóch pacjentów wystąpiły działania niepożądane w postaci hipoglikemii, hipomagnezemii, małopłytkowości i pogorszenia przewlekłej choroby

nerek (PChN). Łagodne lub umiarkowane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były najczęstszą klasą działań niepożądanych (występujących u dwóch pacjentów) po leczeniu, z dyskomfortem w jamie brzusznej, nudnościami i wymiotami, które wystąpiły u jednego pacjenta z EF ≤40%.

Ośmiu (7,6%) pacjentów z niewydolnością serca (z czego pięciu miało EF ≤40%) przerwało leczenie patiromerem z powodu działań niepożądanych. U siedmiu z ośmiu pacjentów, zdaniem badacza, działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia nie było związane z patiromerem.

Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 18 (17,1%) pacjentów z niewydolnością serca (w tym u czterech z EF ≤40%); według badaczy żadne z nich nie zostało przypisane patiromerowi.

Hipokaliemię (wstępnie zdefiniowaną jako stężenie potasu w surowicy <3,5 mmol/l w centralnych pomiarach laboratoryjnych) stwierdzono u czterech (3,8%) pacjentów z niewydolnością serca (żaden z nich nie miał EF ≤40%).

Tab. 37. Podsumowanie bezpieczeństwa w okresie 52 tygodni.

Parametr, n (%)	**Pacjenci z HF (n = 105)**
Co najmniej jedno AE	74 (70,5)
Najczęstsze AE (>5% pacjentów)	
Hipomagnezemia	10 (9,5)
Nasilenie PChN	7 (6,7)
Wstrząsy komorowe (extrasystole)	7 (6,7)
Infekcja grypowa	6 (5,7)
Hipoglikemia	6 (5,7)
Biegunka	5 (4,8)
Nasilenie NT	4 (3,8)
Zaparcia	4 (3,8)
Najczęstsze AE związane z patiromerem (>5%)	
Hipomagnezemia	9 (8,6)
Zaparcia	2 (1,9)
Przerwania leczenia z powodu AE	8 (7,6)
Przerwania z powodu AE żołądkowo-jelitowych	1 (1,0)
Dyskomfort brzucha	1 (1,0)
Zaparcia	1 (1,0)
Biegunka	0 (0,0)
Wymioty	0 (0,0)
Elektrolity - zdarzenia istotne	
Hipomagnezemia <0,58 mmol/L	15 (14,3)
Hipomagnezemia <0,49 mmol/L	2 (1,9)
Hipokaliemia <3,5 mmol/L	4 (3,8)
Inne AE istotne	
Nasilenie HF	3 (2,9)
Migotanie przedsionków	2 (1,9)
Obrzęki	1 (1,0)
Co najmniej jedno poważne AE	18 (17,1)
Zgony	9 (8,6)

Parametr, n (%)	Pacjenci z HF (n = 105)

HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*), AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*), NT - nadciśnienie tętnicze (ang. *hypertension*)

Podsumowując, w analizie post-hoc badania AMETHYST-DN u pacjentów z niewydolnością serca leczenie patiromerem szybko i trwale obniżało stężenie potasu od pierwszych dni terapii, pozwalając utrzymać wartości w zakresie docelowym przez długi okres, niezależnie od wyjściowego nasilenia hiperkaliemii. Skuteczność była spójna także u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową, natomiast odstawienie leku wiązało się z ponownym wzrostem stężenia potasu. Terapia zwykle wymagała niewielu modyfikacji dawki i była ogólnie dobrze tolerowana; parametry nerkowe i inne elektrolity pozostawały stabilne, a działania niepożądane miały najczęściej łagodny lub umiarkowany charakter ze strony przewodu pokarmowego, z rzadkimi epizodami hipokaliemii i sporadycznymi przerwaniami leczenia, zwykle nieuznawanymi za związane z patiromerem.

5.1.1.4 TOURMALINE

W ramach badania otwartego TOURMALINE dorośli z hiperkaliemią (potas ≥ 5,0 mEq/l) zostali losowo (1:1) przydzieleni do grupy otrzymującej patiromer raz dziennie bez jedzenia lub z jedzeniem przez 4 tygodnie. Dawkę dostosowano (maksymalnie: 25,2 g/dobę) zgodnie z wcześniej określonym harmonogramem, aby osiągnąć i utrzymać poziom potasu w docelowym zakresie (3,8-5,0 mEq/l). Do każdej z grup randomizowano 57 pacjentów, z czego 51 w grupie przyjmujących patiromer z jedzeniem i 52 w grupie przyjmujących patiromer bez jedzenia ukończyło 4. tydzień badania.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z post-hocu tego badania wśród pacjentów nieprzyjmujących RASSi.

Podobne proporcje pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących RAASi osiągnęły docelowe poziomy potasu w surowicy (3,8-5,0 mEq/l) w 3. lub 4. tygodniu (odpowiednio 80,8%; 95% CI: 60,6%-93,4% i 84,0%; 95% CI: 63,9%-95,5%) wśród pacjentów z eGFR poniżej 30 mL/min/1,73m$^{2.}$ (pacjenci z PChN 4. i 5. stopnia).

Podobne proporcje pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących RAASi osiągnęły docelowe poziomy potasu w surowicy (3,8-5,0 mEq/l) w 3. lub 4. tygodniu (odpowiednio 87,8%; 95% CI: 73,8%-95,9% i 85,0%; 95% CI: 62,1%-96,8%) wśród pacjentów z eGFR ≥30 mL/min/1,73m^2. Wśród pacjentów eGFR ≥30 mL/min/1,73m^2 znajdują się pacjenci z PChN w stadium 3b.

Podsumowując, w otwartym badaniu TOURMALINE krótkotrwałe, raz-dziennie podawanie patiromeru (z jedzeniem lub bez), z titracją dawki według algorytmu, umożliwiało szybkie osiągnięcie docelowego zakresu potasu w surowicy. Skuteczność była porównywalna u pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących RAASi, zarówno w bardziej zaawansowanej, jak i mniej zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek. Większość chorych ukończyła zaplanowany czterotygodniowy okres leczenia, a odsetki osiągnięcia zakresu docelowego były zbliżone między analizowanymi podgrupami.

5.1.1.5 Pitt 2018

W badaniu Pitt 2018 oceniano skuteczność niższej dawki początkowej patiromeru (16,4 g/dobę), a następnie zindywidualizowane dostosowywanie dawki w zapobieganiu hiperkaliemii i hipokaliemii podczas rozpoczynania leczenia spironolaktonem. Do tego

otwartego 8-tygodniowego badania włączono 63 pacjentów z PChN (poziom K+ w surowicy: 4,3–5,1 mEq/l) i przewlekłą HF, którzy, w oparciu o opinię badacza, powinni otrzymywać spironolakton.

Zakwalifikowani pacjenci rozpoczynali leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg/dobę i patiromerem 16,8 g/dobę (podzielonym na dwie dawki), przy czym dostosowywanie dawki patiromeru miało na celu utrzymanie poziomu K+ w surowicy w zakresie 4,0–5,1 mEq/l.

Średni (SD) poziom K+ w surowicy na początku badania wynosił 4,78 (0,51) mEq/l; tygodniowe pomiary podczas leczenia dały wartości w zakresie 4,48–4,70 mEq/l.

Poziom K+ w surowicy mieszczący się w zakresie docelowym 3,5–5,5 mEq/l na koniec leczenia w ramach badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) osiągnęło 57 (90,5%) pacjentów; 53 (84,1%) miało poziom K+ w surowicy w zakresie 4,0–5,1 mEq/l. U jednego pacjenta (1,6%) wystąpiła hipokaliemia, a u dwóch (3,2%) hipomagnezemia. U wszystkich pacjentów stężenie spironolaktonu zwiększono do 50 mg/dobę.

43 (68%) pacjentów wymagało co najmniej jednego dostosowania dawki patiromeru. Średnia liczba przepisanych zmian dawki patiromeru w trakcie badania wyniosła 1,3 (1,1): 20 (31,7%) pacjentów nie wymagało żadnej zmiany dawki, 21 (33,3%) miało jedną lub więcej zmian w górę, 8 (12,7%) miało jedną lub więcej zmian w dół, a 14 (22,2%) miało zarówno jedną lub więcej zmian w górę, jak i jedną lub więcej zmian w dół. Mediana (95% CI) czasu do pierwszej zmiany dawki patiromeru wyniosła 21,0 (14,0; 36,0) dni.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 36 (57,1%) pacjentów, z małą częstością przerwania leczenia [4 (6,3%) pacjentów]. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był łagodny do umiarkowanego dyskomfort w jamie brzusznej [4 (6,3%) pacjentów].

Podsumowując, w badaniu Pitt 2018 patiromer utrzymywał poziom K+ w surowicy w docelowym zakresie u większości pacjentów z HF i PChN, u których dawka spironolaktonu była zwiększona do 50 mg/dobę. Patiromer były dobrze tolerowany, z małą częstością występowania hiperkaliemii, hipokaliemii i hipomagnezemii.

5.1.1.6 DIAMOND

Badanie DIAMOND jest prospektywnym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem fazy 3b, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, którego celem jest ocena, czy leczenie patiromerem pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia podczas przyjmowania leków RAASi, spowoduje poprawę poziomu stężenia K+ i w następstwie doprowadzi do optymalizacji wykorzystania RAASi zgodnie z wytycznymi.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z post-hocu tego badania wśród pacjentów z hiperkaliemią w fazie wstępnej badania – DIAMOND C.

Pod koniec fazy wstępnej, u pacjentów z HK, odsetek pacjentów z określonymi docelowymi dawkami inhibitora RAS i MRA wzrósł w porównaniu z początkiem fazy wstępnej. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% docelowej dawki inhibitora RAS, wzrósł od początku do końca fazy wstępnej z 51,5% do 64,7%. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% docelowej dawki MRA, wzrósł od początku do końca fazy wstępnej z 58,8% do 69,1%. Odsetek pacjentów

osiągających docelową dawkę MRA (50 mg/d) wzrósł od początku do końca fazy wstępnej z 19,1% do 39,7%.

W fazie wstępnej skorygowane średnie stężenie K+ w surowicy zmniejszyło się w grupie z HK o 0,531 mmol/L (0,606; 0,457). Zmiana eGFR od początku do końca fazy wstępnej była niewielka - 2,051 mL/min/1,73 m^2 (0,118; 4,220). Średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe spadło odpowiednio o 7,327 mm Hg (9,415; 5,239) oraz 4,540 mm Hg (6,059; 3,021).

Tab. 38. Stosowanie leków na początku i na końcu fazy wstępnej wśród pacjentów z hipekaliemią.

Parametr	Wynik
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ACEI) - początek fazy	24/68 (35,3%)
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ACEI) - koniec fazy	26/68 (38,2%)
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ARB) - początek fazy	6/68 (8,8%)
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ARB) - koniec fazy	8/68 (11,8%)
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ARNI) - początek fazy	5/68 (7,4%)
Pacjenci z dawką docelową (≥50% zalecanej dawki ARNI) - koniec fazy	10/68 (14,7%)
Pacjenci z ≥50% zalecanej dawki beta-blokera - początek fazy	32/68 (47,1%)
Pacjenci z ≥50% zalecanej dawki beta-blokera - koniec fazy	32/68 (47,1%)

ACE-I - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*); ARB - blokery receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*); ARNI - inhibitory neprylizyny i receptora angiotensyny (ang. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors*).

Tab. 39. Zdarzenia niepożądane.

Grupa	Pacjenci (%)	Zdarzenia (%)	Wskaźnik zachorowalności
Pacjenci z dowolnymi zdarzeniem niepożądanym	20 (29,4)	27 (100,0)	1,912
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10 (14,7)	10 (37,0)	0,956
Hiperkaliemia	7 (10,3)	7 (25,9)	0,669
Hipokaliemia	2 (2,9)	2 (7,4)	0,191
Kwasica ketonowa	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 (8,8)	10 (37,0)	0,574
Biegunka	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Zaparcia	3 (4,4)	3 (11,1)	0,287
Ból brzucha	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Wymioty	3 (4,4)	3 (11,1)	0,287
Nudności	2 (2,9)	2 (7,4)	0,191
Zaburzenie żołądkowo-jelitowe	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Zaburzenia serca	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Ostre niewydolność serca	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Niewydolność serca	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Zaburzenia naczyniowe	2 (2,9)	2 (7,4)	0,191
Niedociśnienie	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Niedokrwienie obwodowe	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Zaburzenia układu nerwowego	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Ból głowy	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Ostre uszkodzenie nerek	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Niewydolność nerek	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096

Grupa	Pacjenci (%)	Zdarzenia (%)	Wskaźnik zachorowalności
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Zaburzenia oka	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096
Podrażnienie oka	1 (1,5)	1 (3,7)	0,096

Podsumowując, wykazano, że u pacjentów z hiperkaliemią w fazie wstępnej istotnie wzrósł odsetek osób osiągających docelowe dawki inhibitorów RAS oraz MRA, a poziom potasu w surowicy uległ wyraźnemu obniżeniu. Jednocześnie odnotowano niewielkie zmiany eGFR oraz umiarkowane obniżenie ciśnienia tętniczego, a zgłaszane działania niepożądane były stosunkowo rzadkie i rozproszone w różnych kategoriach.

5.1.1.7 Pina 2020

W ramach łączonej analizy post-hoc autorzy zestawili dane z trzech badań klinicznych z randomizacją (AMETHYST-DN, OPAL-HK oraz TOURMALINE) i ocenili wpływ patiromeru na stężenie potasu w surowicy u pacjentów z hiperkaliemią, ze szczególnym uwzględnieniem podgrupy z niewydolnością serca (HF). Do analizy włączono dane z pierwszych 4 tygodni leczenia: z fazy początkowej (4 tyg.) badań AMETHYST-DN i OPAL-HK oraz z całego 4-tygodniowego okresu badania TOURMALINE. Kryterium włączenia stanowiła hiperkaliemia (sK^+ >5,0 mEq/L), a dawki początkowe patiromeru mieściły się w zakresie 8,4-33,6 g/dobę (z titracją zgodnie z protokołami badań źródłowych). Skuteczność oceniano jako średnią (±SE) zmianę sK^+ od wartości wyjściowej do 4. tygodnia, natomiast bezpieczeństwo - jako częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE) w trakcie 4 tygodni leczenia.

W niniejszej analizie uwzględniono 653 pacjentów ocenialnych dla skuteczności (≥1 dawka patiromeru i ≥1 pomiar sK^+ po włączeniu), w tym 214 pacjentów z rozpoznaną HF oraz 439 bez HF. Populacja bezpieczeństwa obejmowała łącznie 660 pacjentów, w tym 217 pacjentów z HF. Rozpoznanie HF opierało się na ocenie klinicznej badacza. W podgrupie HF pacjenci byli zazwyczaj w klasie NYHA II (68%), z medianą frakcji wyrzutowej 44% (IQR 8%; EF zbierano tylko w AMETHYST-DN); większość chorych z HF miała przewlekłą chorobę nerek (100%), z medianą eGFR 36,0 mL/min/1,73 m^2 (IQR 22,0), a niemal wszyscy (98%) stosowali równolegle inhibitory RAAS (najczęściej ACEI 66% lub ARB 41%).

Podobnie jak w całej populacji łączonej, u pacjentów z HF obserwowano szybką normalizację potasu: stężenie sK^+ obniżało się do wartości <5,0 mEq/L w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia patiromerem. W podgrupie HF średnia sK^+ spadła do 5,04 mEq/L w 3. dobie (około 48 godzin po pierwszej dawce) i osiągnęła najniższy poziom po 3 tygodniach: 4,59 mEq/L. Średnia (±SE) zmiana sK^+ od wartości wyjściowej do 4. tygodnia wyniosła w HF −0,79 ± 0,06 mEq/L (95% CI: −0,91; −0,68), co wskazuje na istotną i klinicznie istotną redukcję potasu w krótkim horyzoncie czasowym. Dodatkowo, w analizie laboratoryjnej (parametry prespecyfikowane) 99% pacjentów z HF osiągnęło wartości sK^+ w zakresie docelowym 3,8-5,0 mEq/L w trakcie 4-tygodniowego leczenia.

W zakresie bezpieczeństwa patiromer był generalnie dobrze tolerowany w populacji HF. Co najmniej jedno AE wystąpiło u 31% pacjentów z HF (67/217), a większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej raportowanymi AE u pacjentów z HF były zaparcia (7%) oraz biegunka (2%); w częstościach ≥2% odnotowano także m.in. hipomagnezemię (2%) oraz dodatkowe pobudzenia komorowe (2%). AE prowadzące do

przerwania leczenia patiromerem dotyczyły 6% pacjentów z HF (14/217). Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zgłoszono u 4% pacjentów z HF (8/217), przy czym żadne SAE nie zostało ocenione przez badacza jako związane z patiromerem. Odnotowano 4 zgony w podgrupie HF (cukrzycowe zaburzenia naczyniowe, nagła śmierć sercowa, zakrzepica tętnicy krezkowej, zawał mięśnia sercowego); również te zdarzenia nie zostały uznane za związane z leczeniem. Wśród zdarzeń laboratoryjnych potencjalnie istotnych klinicznie: sK^+ <3,5 mEq/L wystąpiło u 1% pacjentów z HF (3/217), natomiast Mg^{2+} <1,4 mg/dL odnotowano u 6% pacjentów z HF (13/217) (wartości 1,2-<1,4 mg/dL).

Podsumowując, w łączonej analizie post-hoc trzech badań klinicznych, krótkotrwałe (4-tygodniowe) leczenie patiromerem u pacjentów z HF i hiperkaliemią prowadziło do szybkiego i spójnego obniżenia sK^+ (z osiągnięciem <5,0 mEq/L zwykle w 1. tygodniu oraz średnią redukcją o ok. 0,8 mEq/L do 4. tygodnia), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa z dominacją łagodnych/umiarkowanych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz niską częstością hipokaliemii.

5.1.2 Bazy danych z zakresu farmakowigilancji

5.1.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 40.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Veltassa® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 40. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.03.2026) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	56
Choroby serca	335
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	10
Choroby ucha i błędnika	18
Choroby endokrynologiczne	5
Choroby oka	39
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	811
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 735
Choroby wątroby i dróg żółciowych	33
Choroby układu odpornościowego	35
Infekcje i choroby pasożytnicze	576
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	956
Odchylenia w parametrach badań	604

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	366
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	147
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	81
Choroby układu nerwowego	294
Zaburzenia ciąży, połogu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	115
Choroby psychiczne	86
Choroby nerek i układu moczowego	342
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6
Choroby układu rozrodczego i piersi	308
Choroby skóry i tkanki podskórnej	84
Zaburzenia społeczne	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 217
Choroby naczyniowe	197
ŁĄCZNIE	8 477

5.1.2.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Veltassa®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 41.).

Tab. 41. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 18.03.2026) [*vigiaccess.org*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	78
Choroby serca	497
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	11
Choroby ucha i błędnika	37
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	89
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 424
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	4 003
Choroby wątroby i dróg żółciowych	41
Choroby układu odpornościowego	101

Infekcje i choroby pasożytnicze	949
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 806
Odchylenia w parametrach badań	1 768
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	673
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	532
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	99
Choroby układu nerwowego	759
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Kwestie związane z produktem	530
Choroby psychiczne	240
Choroby nerek i układu moczowego	564
Choroby układu rozrodczego i piersi	21
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	591
Choroby skóry i tkanki podskórnej	487
Zaburzenia społeczne	59
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 720
Choroby naczyniowe	333

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 3 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia patiromerem w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego:

- Ali 2022;
- Esteban-Fernández 2022,
- Cantu-Martinez 2026.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Efektywność praktyczna, a więc oceniana poza kontrolowanymi warunkami badania klinicznego, jest istotną składową oceny leku, a także istotnym uzupełnieniem danych z badań klinicznych. W przypadku patiromeru stosowanego w leczeniu hiperkaliemii dowody pochodzące z danych rzeczywistych potwierdzały wnioski płynące z analizy badań klinicznych. Wykazano w nich, że patiromer skutecznie i długofalowo obniża poziom potasu w surowicy, a przy tym cechuje się dobrą tolerancję i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo stosowanie patiromeru umożliwia kontynuowanie terapii RAASi lub zwiększenie ich dawek.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 42. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny			
Ali 2022	Retrospektywny rejestr/usługa kliniczna (jednoośrodkowa, Wielka Brytania). Bespoke hyperkalaemia clinic prowadzona przez nefrologa (VII.2019-XII.2020); analiza wyników do 01.05.2021. Interwencja: zastosowanie nowoczesnych preparatów wiążących potas (gł. patiromer; w 1 przypadku SZC) w celu umożliwienia optymalizacji RAASi.	N = 34 skierowanych chorych z HFrEF; średni wiek 71,6 roku; cukrzyca 56%; PChN G3a-G5 71% (śr. eGFR 56 mL/min/1,73 m²). Do analizy skuteczności włączono 20 pacjentów pozostających na leku wiążącym potas (19 na patiromerze 8,4 g/d, 1 na SZC 5 g/d).	Punkt pierwotny: odsetek pacjentów z intensyfikacją leczenia RAASi (inicjacja, zwiększenie dawki, dodanie kolejnego RAASi). Wtórne: odsetek normokaliemii (3,5-5,3 mmol/L), zmiana K+ (mmol/L), zmiana eGFR; bezpieczeństwo (Mg, hipokaliemia/hiperkaliemia). Kontrole co 3-4 mies.; statystyka: test t dla prób zależnych (p<0,05 istotne).	**Parametr** / **Wartość** Zmiana potasu (mmol/L): 5,5 → 4,9; p<0,001 Normokaliemia: 45% (przy skierowaniu) → 75% (ostatnia wizyta) RAASi - intensyfikacja: 85% (17/20) RAASi - dawki maksymalne: 20% (4/20) eGFR (mL/min/1,73 m²): 57 → 55; p=0,37 (ns) Zdarzenia K+: Brak epizodów ≥6,0 lub <3,5 mmol/L Działania niepożądane/odstawienia: 38% przerwało leczenie w całej kohorcie (6/34 GI); brak suplementacji Mg	Patiromer (oraz SZC w pojedynczym przypadku) skutecznie kontrolował stężenie potasu i umożliwiał optymalizację RAASi u chorych z HFrEF, co wspiera stosowanie preparatów wiążących K+ w praktyce klinicznej w modelu RWE.
Esteban-Fernández 2022	Retrospektywny, wieloośrodkowy rejestr (Hiszpania; 7 ośrodków). Okres: IX.2019-VI.2021. Interwencja: rozpoczęcie leczenia patiromerem u ambulatoryjnych chorych z HF i hiperkaliemią (K ≥5,1 mmol/L lub ≥1 epizod HK w ciągu 12 mies.).	N = 74; średni wiek 70,8 roku; 68,9% PChN; LVEF średnio 36,7%; NYHA II najczęściej. Przed leczeniem: 90,5% z wywiadem HK w ostatnim roku; 54,1% miało redukcję dawek RAASi/MRA, 36,5% przerwało je z powodu HK.	Punkty końcowe: zmiana K+ (7., 30. i 90. dzień), odsetek i dawki RAASi/MRA (inicjacje, eskalacje, osiągnięcie dawek docelowych), NT-proBNP, hospitalizacje/SOR vs 3 mies. przed terapią; bezpieczeństwo (hipomagnezemia, dolegliwości GI).	**Parametr** / **Wartość** Potas (mmol/L): 5,5 → 4,9 w 7 dni; utrzymane 4,9 do 90. dnia; p<0,001 eGFR (mL/min/1,73 m²): 39,6 → 42,7; p=0,005 RAASi - eskalacja dawek: 47,3% pacjentów Dawki docelowe (zmiana): RAASi +5,4 p.p.; MRA +10,8 p.p.	W warunkach rzeczywistych patiromer szybko i trwale normalizował K+, co pozwalało na intensyfikację RAASi/MRA; obserwowano redukcję NT-proBNP oraz hospitalizacji/wizyt SOR w krótkim horyzoncie.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny			
				NT-proBNP (pg/mL)	2509,5 [IQR 1311-4249] → 1396,0 [IQR 804-4263]; p=0,003	
				Hospitalizacje / SOR	28,4% → 10,9% / 18,9% → 5,4%; oba p<0,01	
				Bezpieczeństwo	AE 33,9% (hipomagnezemia 16,3%; GI 14,9%; HK 2,8%); odstawienia 12,2% (gł. GI)	
Cantu-Martinez 2026 (CARE-HK in HF)	Prospektywny, wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr nieinterwencyjny (8 krajów); CARE-HK in HF (NCT04864795), z komponentem retrospektywnym. Okres rekrutacji: IV.2021-VIII.2023. Dane o RAASi/MRA i epizodach HK zbierano 24 mies. przed włączeniem (retrospektywnie) i 6 mies. po włączeniu (prospektywnie).	N = 2558 ogółem; 234 (9,1%) otrzymało patiromer (mediana 12,0 mies., IQR 6,0-19,4). Po dopasowaniu *propensity score*: 211 leczonych patiromerem i 361 kontrolnych. Mediana wieku 73 lata (IQR 64-79); 79,4% mężczyźni; 88,3% rasy białej; cukrzyca 50,2%; eGFR <45 mL/min/1,73 m² (CKD 3b) 44,9%; >3 chorób współistniejących 67,0%. HFrEF 71,2%, HFmrEF 17,1%, HFpEF 11,4%. Mediana wyjściowego sK+: patiromer 5,5 mEq/L, kontrola 5,4 mEq/L.	Ocena: stosowanie patiromeru/innych preparatów wiążących potas i powody ich stosowania; zmiana sK+ przed i po rozpoczęciu patiromeru (nachylenie w mEq/L/mies.); optymalizacja RAASi/MRA (≥50% dawki docelowej) w odstępach 6-mies. przez 2 lata; epizody HK. Statystyka: fragmentaryczny liniowy model mieszany, warunkowa i mieszana regresja logistyczna; analiza wrażliwości z dodaniem cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (SZC). Analiza eksploracyjna - wartości p interpretować ostrożnie.	**Parametr** / **Patiromer** / **Kontrola**: Zmiana sK+ - ogółem: −0,21 mEq/L/mies. (95% CI −0,30 do −0,12); p<0,0001 / n.d. Zmiana sK+ przy sK+ >6,5 mEq/L: −1,01 mEq/L/mies. (95% CI −1,86 do −0,16); p=0,02 / n.d. Zmiana sK+ przy sK+ ≤5,0 / >5,0-5,5 mEq/L: Minimalna, nieistotna (p=0,79 / p=0,41) / n.d. Optymalizacja RAASi/MRA 0-6 mies.: 40,3% / 35,5% Optymalizacja RAASi/MRA 6-12 mies.: 33,8% / 34,5% Optymalizacja RAASi/MRA 12-18 mies.: 33,8% / 37,6%	W rzeczywistej praktyce klinicznej patiromer wiązał się z redukcją sK+ (głównie przy wyższych wartościach wyjściowych >5,5 mEq/L), lecz odsetek optymalizacji RAASi/MRA pozostał niski (<40%) i nie wzrósł przy stosowaniu patiromeru. Konieczne pokonanie inercji terapeutycznej (w tym włączanie patiromeru, gdy zasadne), aby zoptymalizować terapię RAASi/MRA u chorych z HF z wysokim ryzykiem HK.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki			Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny				
	Interwencja: leczenie patiromerem u ambulatoryjnych chorych z HF (niezależnie od LVEF) leczonych RAASi i leczonych/kwalifikujących się do MRA, ze zwiększonym ryzykiem HK. Chorych leczonych patiromerem dopasowano metodą *propensity score* do chorych nieotrzymujących preparatów wiążących potas.			Optymalizacja RAASi/MRA 18-24 mies.	38,1%	36,4%	
				Brak modyfikacji RAASi/MRA po HK	94,4% epizodów (w ciągu miesiąca)	n.d.	
				Stosowanie preparatów wiążących potas	17,0% ogółem; patiromer 9,1%	n.d.	
				Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w całym 2-letnim okresie (0-6 mies.: OR 0,81; 95% CI 0,53-1,26)			

SZC - sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. *sodium zirconium cyclosilicate*); RAASi - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors*); HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); PChN - przewlekła choroba nerek; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); K+ - potas; Mg - magnez (ang. *magnesium*); MRA - antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*); NYHA - klasyfikacja czynnościowa NYHA (ang. *New York Heart Association functional class*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); RWE - dane/świadectwo z praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*); SOR - Szpitalny Oddział Ratunkowy; GI - żołądkowo-jelitowe (ang. *gastrointestinal*); HK - hiperkaliemia (ang. *hyperkalaemia*); o.d. - raz na dobę (ang. *once daily*); p.p. - punkty procentowe (ang. *percentage points*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*); n.d. - nie dotyczy.