

**Тхоревський Олексій Валентинович,**

*кандидат медичних наук,*

*доцент кафедри анестезіології та реаніματοлогії,*

*Українська військово-медична академія*

*biber@ukr.net*

*<https://orcid.org/0000-0002-9678-3112>*

*м. Київ, Україна*

## Розвінчання міфів лікування гострої гіперкаліємії

У статті наведено огляд світових даних про сучасні підходи до лікування пацієнтів з гіперкаліємією за принципами доказової медицини.

Гіперкаліємія є досить поширеним і потенційно смертельно небезпечним станом, який торкається мільйонів людей протягом усього їхнього життя. Незважаючи на поширеність та тяжкість цього стану, не існує консенсусних рекомендацій щодо лікування гіперкаліємії. Автори зазначили, що стандартний підхід, ймовірно, покращив би результати. Ще більше ускладнює ситуацію те, що немає навіть універсального визначення гіперкаліємії. Історично склалося так, що підходи до лікування гострої гіперкаліємії ґрунтувалися на трьох концепціях: «стабілізація» порога деполяризації серця, внутрішньоклітинне зменшення сироваткового калію та усунення загального калію в організмі. Терміновість цих дій часто визначається результатами ЕКГ, оскільки небезпечні для життя дизритмії можуть виникати у широкому діапазоні концентрацій калію у сироватці крові. Через складний характер проспективної оцінки стану, що загрожує життю, багато цих ідей закріпилися в поколіннях, незважаючи на невиваженість доказів на їхню підтримку.

**Мета.** Провести огляд інформаційних джерел, присвячених сучасним підходам до ведення пацієнтів з гострою гіперкаліємією, сучасної діагностики, сучасних протоколів лікування з метою встановлення оптимальних методів лікування хворих, профілактики ускладнень та якнайшвидшого відновлення та опрацювання рекомендацій українською мовою.

У статті наведено короткий огляд найбільш значущих помилок, що зустрічаються у невідкладній допомозі при гіперкаліємії, розглядаються наявні наразі літературні дані та обговорюються практичні аспекти кількох методів лікування гіперкаліємії. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. В статті розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних. Наприкінці кожного розділу наводяться рекомендації з відкритих джерел, які допоможуть лікарям швидкої допомоги, терапевтам, нефрологам, анестезіологам зробити безпечний та ефективний вибір при лікуванні гострої гіперкаліємії.

**Висновок.** Гіперкаліємія є поширеним та потенційно небезпечним для життя електролітним порушенням. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. В статті розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних.

Ми рекомендуємо лікарям продовжувати оцінювати існуючі дані та приймати рішення про лікування, ґрунтуючись на балансі між потенційною користю та шкодою кожного з цих втручань.

**Ключові слова:** гіперкаліємія, інтенсивна терапія, алгоритми лікування.

**Tkhorevskiyi Oleksii Valentynovych**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, UMMA, [biber@ukr.net](mailto:biber@ukr.net), <https://orcid.org/0000-0002-9678-3112>, Kyiv, Ukraine

## Debunking the myths of acute hyperkalemia treatment

The article provides an overview of the world data on modern approaches to the treatment of patients with hyperkalemia according to the principles of evidence-based medicine.

Hyperkalemia is a common and potentially fatal condition that affects millions of people throughout their lives. Despite the prevalence and severity of this condition, there are no consensus recommendations for the treatment of hyperkalemia. The authors noted that a standard approach would likely improve outcomes. Further complicating the situation is that there is not even a universal definition of hyperkalemia. Historically, approaches to the treatment of acute hyperkalemia have been based on three concepts: «stabilization» of the cardiac depolarization threshold, intracellular displacement of serum potassium, and elimination of total potassium in the body. The urgency of these actions is often determined by ECG findings, as life-threatening dysrhythmias can occur over a wide range of serum potassium concentrations. Because of the difficult nature of prospectively assessing a life-threatening condition, many of these ideas have been entrenched for generations despite a lack of evidence to support them.

**Objective.** To review information sources devoted to modern approaches to the management of patients with acute hyperkalemia, modern diagnostics, modern treatment protocols in order to establish optimal methods of treatment of patients, prevention of complications and early recovery and development of recommendations in Ukrainian.

The article provides a brief overview of the most significant errors encountered in emergency care in hyperkalemia, reviews the currently available literature and discusses the practical aspects of several methods of hyperkalemia treatment. Misconceptions and disagreements about its treatment have led to controversial treatment strategies. The article reviews four of the most common myths and provides recommendations based on the interpretation of the available data. At the end of each section, recommendations from open sources are provided to help emergency physicians, internists, nephrologists, and anesthesiologists make safe and effective choices in the treatment of acute hyperkalemia.

**Conclusion.** Hyperkalemia is a common and potentially life-threatening electrolyte disorder. Misconceptions and disagreements about its treatment have led to controversial treatment strategies. This article reviews four of the most common myths and provides recommendations based on the interpretation of the available evidence.

We recommend that clinicians continue to evaluate the available evidence and make treatment decisions based on the balance between the potential benefits and harms of each of these interventions.

**Key words:** hyperkalemia, intensive care, treatment algorithms.

**Вступ.** Гіперкаліємія – потенційно небезпечно для життя порушення електролітного балансу, з яким щорічно пов'язано понад 800 000 звернень до відділення невідкладної допомоги [1]. Вона стосується 2,6-2,7% населення США у певний період їхнього життя та асоціюється з вищими витратами на охорону здоров'я та підвищеною смертністю [2-4]. Існує безліч хибних думок щодо варіантів лікування гіперкаліємії, і, як наслідок, існує значна незлагодженість на практиці. Нещодавня оцінка практичних методів лікування показала, що в жодному з 14 досліджених місць не було визначено інструкцію з лікування гіперкаліємії, і загалом використовувалося 43 різних комбінації методів лікування [5]. Автори зазначили, що стандартний підхід, ймовірно, покращив би результати, однак єдиного затвердженого стандарту наразі немає. Ще більше ускладнює ситуацію те, що немає навіть універсального визначення гіперкаліємії [6]. Історично склалося так, що підходи до лікування гострої гіперкаліємії ґрунтувалися на трьох концепціях: «стабілізація» порога деполяризації серця, внутрішньоклітинне зміщення сироваткового калію та усунення загального калію в організмі. Терміновість цих дій часто визначається результатами ЕКГ, оскільки небезпечні для життя дизритмії можуть виникати у широкому діапазоні концентрацій калію у сироватці крові. Через складний характер проспективних оцінок стану, що загрожує життю, багато цих благонамірених ідей закріпилися в поколіннях, незважаючи на невиважені докази на їхню підтримку. Тут розглянемо деякі з найбільш важливих міфів та хибних думок, що стосуються лікування гострої гіперкаліємії.

### 1.1. Міф № 1: Кайексалат безпечний та корисний

Полістиролсульфонат натрію (ПСС), широко відомий під торговою назвою кайексалат, вже давно пропагується як невід'ємна частина невідкладної допомоги при гіперкаліємії [7]. Полістиролсульфонат натрію - це катіонообмінна смола, що призначається перорально або ректально, яка діє шляхом зв'язування іонів калію до того, як смола виводиться з організму. У середньому люди споживають 90 мекв харчового калію на день, тоді як товста кишка виділяє близько 5 мекв калію на день. Теоретично, ПСС може пов'язувати цей калій, проте не існує добре спланованих досліджень, які оцінюють точне місце дії або кількість калію, що зв'язується ПСС.

#### 1.1.1. Ефективність

Полістиролсульфонат натрію був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) у 1958 році після публікації серії випадків з п'яти пацієнтів, і у 1961 році були опубліковані результати двох невеликих досліджень, куди входили 42 пацієнти, які продемонстрували зниження рівня калію у сироватці крові у пацієнтів, які отримували ПСС на додаток до низькокалійної або безкалійної дієти [8, 9,10]. Важливо відзначити, що у цих дослідженнях не мали контрольної групи або статистичного аналізу, оскільки FDA не вимагало цих компонентів для виведення нового препарату на ринок [11]. За шістьдесят років з моменту появи ПСС було опубліковано лише чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які

оцінюють ефективність ПСС для зниження рівня калію в сироватці крові [11], і лише одне з них показало статистично важливе зниження через сім днів [12-15]. За цей період більшість з понад двадцяти обсерваційних досліджень показали невелике зниження (<1 мекв/л) рівня калію в сироватці крові через 24 год. [16]. У 2005 році Кокранівський огляд спеціально оцінював невідкладне лікування гіперкаліємії і дійшов висновку, що ПСС не ефективний для зниження рівня калію в сироватці крові протягом чотирьох годин і не повинен використовуватися для лікування гострої гіперкаліємії [17].

У 2015 році був проведений другий Кокранівський огляд [18] і у 2020 році третій Кокранівський огляд для оцінки переваг препаратів, що зв'язують калій, знову виявив невиваженість високоякісних досліджень на підтримку їхнього застосування у амбулаторних пацієнтів з хронічною хворобою нирок [19]. Однак автори відзначають, що нові калійзв'язуючі препарати, такі як патіромер та цирконієвий циклосилікат натрію, можуть ефективно знижувати рівень калію в сироватці крові без тих самих ризиків, що і ПСС.

#### 1.1.2. Шкода

Не тільки відсутні докази на користь використання ПСС при лікуванні гіперкаліємії, але є дані, які вказують на те, що він може завдати шкоди. Фактично, у 2011 році FDA додало попередження, яке підкреслює зв'язок між ПСС і некрозом товстої кишки, особливо при використанні з сорбітом. Нещодавнє популяційне когортне дослідження 20020 осіб продемонструвало 1,9-кратне збільшення ризику госпіталізації через несприятливі шлунково-кишкові (ШКТ) випадки протягом тридцяти днів після початкового призначення препарату [20]. Більш того, в оновленій версії Американської асоціації серця від 2020 року рекомендації щодо серцево-легеневої реанімації, використання ПСС тепер не схвалюється через недостатню ефективність та ризик ішемії кишківника [21]. Крім того, кожен 15 г ПСС містять 1500 мг натрію, що може погано переноситися пацієнтами із серцевою недостатністю або іншими станами. Фактично, у пацієнтів з переважанням об'ємом, використання ПСС може бути пов'язане з подальшим збільшенням об'єму та погіршенням серцевої недостатності, оскільки він також працює шляхом обміну калію на натрій у кишківнику [22].

**Рекомендація:** У зв'язку з потенційною шкодою та недостатньою ефективністю ПСС не повинні рутинно включатися у лікування гострої гіперкаліємії.

### 1.2. Міф № 2: Лактований розчин Рінгера проти-показаний при гіперкаліємії

Лактований розчин Рінгера (ЛР) - це збалансований по рН кристалоїдний розчин, який містить 130-131 мекв/л натрію, 109-110 мекв/л хлориду, 4-5 мекв/л калію, 28-29 мекв/л лактату і 2- 3 мекв/л кальцію. На відміну від цього, 0,9% хлорид натрію, або «нормальний фізрозчин» (НФ), кристалоїдний розчин, що не збалансований по рН, містить 154 мекв/л натрію та хлориду.

Ніколи не було остаточно доведено, що ЛР викликає або погіршує гіперкаліємію, проте його часто уникають у пацієнтів з гіперкаліємією через побоювання, що невелика кількість калію міститься в ЛР, тоді як 0,9% натрію хлорид його не містить. Важливо відзначити,

що два нещодавні великі рандомізовані контрольні дослідження, в яких порівнювалися рН-збалансовані кристалоїди та ЛР у некритично хворих і тяжкохворих пацієнтів, не виявили суттєвої різниці у рівні калію в сироватці крові через кілька днів після надходження [23,24]. Крім того, у пацієнтів з гіперкаліємією сироваткова концентрація калію за визначенням вище, ніж концентрація калію в ЛР. Оскільки об'єм розподілу калію більший, ніж об'єм позаклітинної рідини, введення ЛР, концентрація калію в якому близька до нормальної, практично не впливає на концентрацію калію в сироватці крові. [25].

Крім того, існують метаболічні причини, за якими ЛР може бути кращою реанімаційною рідиною порівняно з НФ у деяких пацієнтів із гіперкаліємією. Scheingraber та ін. показали, що введення НФ достовірно асоціюється з гіперхлоремічним метаболічним ацидозом при оперативних втручаннях навіть помірної тривалості [26]. Теоретично підвищений позаклітинний хлорид змушує бікарбонат всмоктуватися внутрішньоклітинно для підтримки іонного балансу. Це зменшує доступний бікарбонат для буферизації крові, що призводить до метаболічного ацидозу без іонного розриву, який, як було показано, посилює гіперкаліємію [27]. Також вважається, що метаболічний ацидоз викликає переміщення калію із внутрішньоклітинного простору до позаклітинного. Тому ЛР, мабуть, має менший ризик викликати клінічно важливе зрушення калію в сироватку крові з внутрішньоклітинного простору.

**Рекомендація:** Лактований розчин Рінгера є безпечним та підходить для використання у пацієнтів з гіперкаліємією.

### **1.3. Міф № 3: зміни ЕКГ при гіперкаліємії є передбачуваними та надійними.**

#### **1.3.1. Зміни ЕКГ, пов'язані з гіперкаліємією**

Ранні дослідження гіперкаліємії в експериментальних моделях на собаках показали передбачуваний розвиток змін ЕКГ зі збільшенням концентрації калію, проте у клінічній практиці може спостерігатися широкий спектр ефектів [28,29]. Класично, першою ознакою гіперкаліємії на ЕКГ є пікоподібна, вузька Т-хвиля, яка виникає коли концентрація калію в сироватці становить близько 5,5 мекв/л. Це, ймовірно, спричинено підвищенням збудливості серцевих міоцитів та укороченням фази реполяризації потенціалу дії [30]. У разі сироваткового калію близько 6,5 мекв/л, подальше зниження мембранного потенціалу спокою призводить до затримки потенціалу дії, викликаючи подовження PR-сегменту, за яким слідує розширення QRS [31]. Може виникнути брадикардія, оскільки автоматизм СА-вузла притуплюється. У міру прогресування затримки внутрішньоплуночкової провідності може виникнути QRS, схожий на блок пучків. Коли концентрація калію досягає 8,0-9,0 мекв/л, р-хвиля може уплоскуватися або зникати, оскільки амплітуда потенціалу дії ще більше знижується [30]. У разі концентрації калію більше 10 мекв/л функція СА-вузла втрачається і виникає функціональний ритм, з наступним переходом до синусоїдальної морфології у міру наближення хвиль QRS і Т один до одного. Зрештою, це призводить до фібриляції шлуночків, безпульсової електричної

активності (БЕА) або асистолії [30,32,33]. Повідомлялося про інші аномалії ЕКГ, включаючи раннє скорочення PR та QT, підвищення сегмента ST, яке може імітувати інфаркт міокарда, а також блокади атріовентрикулярної та фасцикулярної провідності [31].

#### **1.3.2. Нормальна ЕКГ не виключає гіперкаліємії**

На жаль, упорядковане прогресування гіперкаліємічних ЕКГ, описаних в експериментальних моделях, не відповідає передбачуваній картині у клінічній практиці. У численних серіях випадків описані пацієнти з тяжкою гіперкаліємією ( $\geq 8,0$  мекв/л) без класичних ЕКГ-ознак. Szerlip та ін. описали двох пацієнтів з концентрацією калію в сироватці крові  $> 9,0$  мекв/л, у яких на початковій ЕКГ відзначалися лише неспецифічними змінами Т-хвилі [34]. У двох аналогічних звітах про випадки відзначалися інверсії Т-хвилі в прекардіальних відведеннях як єдине відхилення на ЕКГ, незважаючи на концентрацію калію в сироватці більше 10,0 мекв/л. В обох випадках інверсії Т-хвилі зникали після лікування гіперкаліємії [35,36]. Було висловлено припущення, що швидкість початку захворювання, рН сироватки крові, основні електрокардіографічні порушення, лікарські препарати та інші фактори є вирішальними для визначення клінічного ефекту гіперкаліємії на серцеву провідність [33]. На жаль, ці ефекти дуже важко передбачити.

Найбільші дослідження повторили результати серій цих випадків. Ретроспективне кагорне дослідження 220 епізодів гіперкаліємії виявило «типові» зміни ЕКГ лише у 43% випадків з концентрацією калію  $\geq 6$  мекв/л, і лише у 55% випадків з концентрацією калію  $>6,8$  мекв/л. [38] Цікаво, що пацієнти з порушеннями провідності мали нижчу концентрацію калію, ніж у пацієнтів з пікоподібними Т-хвилями, всупереч класичному вченню [39].

#### **1.3.3. Зміни ЕКГ можуть допомогти передбачити несприятливі наслідки при гіперкаліємії**

Хоча ЕКГ не може надійно передбачити гіперкаліємію, наявні дані свідчать про те, що зміни ЕКГ можуть передбачити несприятливі наслідки при гіперкаліємії, такі як симптоматична брадикардія, шлуночкова дизритмія, зупинка серця або смерть. У серії випадків, наведених вище, у жодного з пацієнтів з нормальною ЕКГ не було серйозних несприятливих ситуацій [34-37]. У 2017 році Durfey та ін. опублікували дослідження, в якому оцінювався зв'язок між результатами ЕКГ та короткочасними несприятливими ситуаціями у пацієнтів з гіперкаліємією [40]. У 188 пацієнтів із середньою концентрацією калію у сироватці крові 71% пацієнтів мали якісь відхилення на ЕКГ, що вказували на гіперкаліємію, а у 15% пацієнтів сталася несприятлива ситуація, найчастіше симптоматична брадикардія (12%). У жодного пацієнта з несприятливою ситуацією не було нормальної ЕКГ. Найчастішими результатами ЕКГ у пацієнтів з небажаними явищами були подовження QRS (79%) та ЧСС  $< 50$  (61%), а численні аномалії ЕКГ були виявлені у 86%. Тільки у 26% пацієнтів із несприятливими ситуаціями були пікові Т-хвилі.

Незважаючи на достовірність, це відносно невелике, ретроспективне, одноцентрове дослідження є єдиним, у якому безпосередньо оцінювалося, чи

може ЕКГ прогнозувати несприятливі наслідки, пов'язані з гіперкаліємією.

**Рекомендації:** Нормальна ЕКГ не виключає гіперкаліємію, проте вона асоціюється зі зниженням ймовірності серйозних несприятливих ситуацій.

**1.4. Міф № 4: усіх пацієнтів із гіперкаліємією слід лікувати кальцієм**

Внутрішньовенний кальцій був вперше описаний як засіб для лікування дизритмій, пов'язаних з гіперкаліємією, в 1950 доктором Меррілл та ін.

Пізніше це повторилося у невеликій серії випадків Чемберленом та ін. в 1964 році, і з того часу внутрішньовенне введення кальцію залишається одним із наріжних каменів лікування гострої гіперкаліємії [41, 42]. Передбачається, що підвищення концентрації кальцію у сироватці крові «стабілізує» міоцити шляхом збільшення порогу деполяризації (роблячи їх менш «збудливими»). Незважаючи на те, що внутрішньовенне введення кальцію є основним методом лікування гострої гіперкаліємії, воно не позбавлене ризику. Солі кальцію можуть спричинити травми м'яких тканин, якщо станеться екстравазація, мабуть, корелюючи з концентрацією кальцію [43-45]. Історичні серії випадків свідчать, що прийом кальцію може посилити токсичність дигоксину. Хоча пізніші дані ставлять під сумнів цей зв'язок, слід проявляти особливу обережність при лікуванні пацієнтів із підозрою на токсичність дигоксину при зниженні швидкості інфузії [46,47]. Враховуючи, що введення внутрішньовенного кальцію не позбавлене ризику, слід подбати про те, щоб обмежити його використання для пацієнтів з високим ризиком кардіологічних ускладнень при гіперкаліємії.

Жодне РКД не порівнювало ефективність або безпеку хлориду кальцію з глюконатом кальцію для лікування гіперкаліємії. Деякі джерела посиляються на зниження ризику пошкодження м'яких тканин як обґрунтування для використання кальцію глюконат як препарату першої лінії, а хлорид кальцію - для пацієнтів із зупинкою серця [22]. Однак, оскільки глюконат кальцію зазвичай поставляється в дозах 10 мл 10% розчину, необхідно 2-3 послідовні дози, щоб досягти еквівалентної дози 1 г хлориду кальцію. Ідеальний час інфузії препаратів кальцію не вивчено. У випадках гемодинамічної нестабільності, тяжкої затримки провідності або зупинки серця показано швидке вну-

трішньовенне введення хлориду кальцію, оскільки він зазвичай доступніший і може бути швидше введений.

Однак надмірно ретельне введення препаратів кальцію може спричинити гіперемію, брадикардію, нудоту чи блювання, або тимчасові зміни артеріального тиску. Таким чином, доцільно вводити кальцій протягом 5 хв за відсутності гемодинамічної нестабільності чи зупинки серця [48].

**1.4.1. Клінічне застосування**

Незважаючи на численні професійні посібники, огляди та рекомендації, не існує високоякісних даних про те, яким пацієнтам з гіперкаліємією корисне введення внутрішньовенного кальцію [46-48,50]. Існує загальна думка, що кальцій показаний пацієнтам із ознаками затримки провідності або дизритмій, характерних для гіперкаліємії на ЕКГ, навіть якщо концентрація калію невідома [46-48,50]. Значні зміни ЕКГ наражають пацієнтів на значно більший ризик серйозних побічних явищ, і ці випадки часто відбуваються до лабораторного визначення концентрації калію [40]. Існує також єдина думка, що кальцій показаний пацієнтам під час зупинки серця з електрокардіографічними ознаками гіперкаліємії, навіть за відсутності лабораторних даних [46-48,50]. Аналогічним чином існує консенсус, що пацієнтів з легкою гіперкаліємією (<6,0-6,5 мекв/л) без змін ЕКГ не слід лікувати кальцієм [46-48,50]. Однак немає єдиної думки про те, чи показаний кальцій при тяжкій гіперкаліємії (>6,0-6,5 мекв/л) без змін ЕКГ або із ізольованими пікоподібними Т-хвилями [46-48,50].

**Рекомендація:** Лікування внутрішньовенним кальцієм показане тільки для пацієнтів з гіперкаліємією, що проявляється змінами на ЕКГ.

**2. Висновок**

Гіперкаліємія є поширеним та потенційно небезпечним для життя електролітним порушенням. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. Тут розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних.

Ми рекомендуємо лікарям продовжувати оцінювати існуючі дані та приймати рішення про лікування, ґрунтуючись на балансі між потенційною користю та шкодою кожного з цих втручань.

**Фінансування:** Немає джерела фінансування

**Конфлікт інтересів:** Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів

**Етичне схвалення:** Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень

**Участь авторів в підготовці статті:**

Тхоревський О. В. – концепція статті, пошук літератури збір та обробка даних, переклад, написання статті.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Aggarwal S, Topaloglu H, Kumar SS. Trends in emergency room visits due to hyperkalemia in the United States. Value Health. 2015;18:386.
2. Mu F, Betts KA, Woolley JM, et al. Prevalence and economic burden of hyperkalemia in the United States medicare population. Curr Med Res Opin. 2020;36:1333–41.
3. Betts KA, Woolley JM, Mu F, Xiang C, Tang W, Wu EQ. The Cost of Hyperkalemia in the United States. Kidney Int Reports. 2018;3:385–93.
4. Collins AJ, Bertram P, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. Am J Nephrol. 2017;46:213–21.

5. Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, et al. Real world evidence for treatment of hyperkalemia in the emergency department (REVEAL-ED): a multicenter, prospective, observational study. *J Emerg Med.* 2018;55:741–50.
6. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Peacock WF. Current treatment and unmet needs of hyperkalemia in the emergency department. *Eur Heart J Suppl: J Eur Soc Cardiol.* 2019;21:A12–9.
7. Tintinalli JE, Ma OJ. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide.* Ninth edition. ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
8. Evans BM, Jones NC, Milne MD, Yellowlees H. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet (London, England).* 1953;265.
9. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR. Treatment of the Oliguric Patient with a New Sodium-Exchange Resin and Sorbitol, vol. 264; 1961; 111–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM196101192640302>.
10. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, Spritz N, Rubin AL. Management of Hyperkalemia with a Cation-Exchange Resin; 1961. <https://doi.org/10.1056/NEJM196101192640303>.
11. Junod SW. *FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. A Quick Guide to Clinical Trials.* Washington: Bioplan, Inc; 2008.
12. Gruy-Kapral C, Emmett M, Ana CA Santa, Porter JL, Fordtran JS, Fine KD. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol: JASN.* 1998;9.
13. Nasir Kiran, Ahmad Aasim. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad: JAMC.* 2014;26.
14. Lepage Laurence, Dufour Anne-Claude, Doiron Jessica, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2015;10.
15. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi S-i, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol.* 2017;22:35–44.
16. Wong SWS, Zhang G, Norman P, Welihinda H, Wijeratne DT. polysulfonate resins in hyperkalemia: a systematic review. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:1–19.
17. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):6–38 Art. No.: CD003235.
18. Batterink J, Cessford TA, Taylor RA. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults - Batterink, J - 2015|Cochrane Library. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):11–2 Art. No.: CD010344.
19. Natale Patrizia, Palmer Suetonia C, Ruospo Marinella, Saglimbene Valeria M, Strippoli Giovanni Fm. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Reviews.* 2020;6.
20. Noel J Ariana, Bota Sarah E, Petreich William, et al. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med.* 2019;179.
21. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142.
22. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res.* 2016;113:585–91.
23. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1711586>.
24. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829–39.
25. Farkas J. Myth-busting: Lactated Ringers is safe in hyperkalemia, and is superior to NS. [www.emcrit.org/2014](http://www.emcrit.org/2014).
26. Scheingraber S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90:1265–70.
27. Oster JR, Perez GO, Vaamonde CA. Relationship between blood pH and potassium and phosphorus during acute metabolic acidosis. *Am J Phys.* 1978;235:345–51.
28. Fisch C, Feigenbaum H, Bowers JA. The effect of potassium on atrioventricular conduction of normal dogs. *Am J Cardiol.* 1963;11:487–92.
29. Lanari A, Chait LO, Capurro C, CAPURRO C. Electrocardiographic effects of potassium. I. Perfusion through the coronary bed. *Am Heart J.* 1964;67:357–63.
30. Dittrich KL, Walls RM. Hyperkalemia: ECG manifestations and clinical considerations. *J Emerg Med.* 1986;4:449–55.
31. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:40–7.
32. Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA. Hyperkalemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: a review. *Am Heart J.* 1974;88:360–71.
33. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med.* 2000;18:721–9.
34. Szerlip HM, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis.* 1986;7:461–5.
35. Yu AS. Atypical electrocardiographic changes in severe hyperkalemia. *Am J Cardiol.* 1996;77:906–8.
36. Khattak HK, Khalid S, Manzoor K, Stein PK. Recurrent life-threatening hyperkalemia without typical electrocardiographic changes. *J Electrocardiol.* 2014;47:95–7.
37. Martinez-Vea A, Bardají A, Garcia C, Oliver JA. Severe hyperkalemia with minimal electrocardiographic manifestations: a report of seven cases. *J Electrocardiol.* 1999; 32:45–9.
38. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 1998;158:917–24.

39. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 2014;347:93–100.
40. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med.* 2017;18: 963–71.
41. Merrill JP, Levine HD, Somerville W, Smith S. Clinical recognition and treatment of acute potassium intoxication. *Ann Intern Med.* 1950;33:797.
42. Chamberlain MJ, Birm MB. Emergency treatment of hyperkalaemia. *Lancet.* 1964; 283:464–7.
- 43 Heckler FR, McCraw JB. Calcium-related cutaneous necrosis. *Surg Forum.* 1976;27: 553–5.
- 44 Semple P, Booth C. Calcium chloride; a reminder. *Anaesthesia.* 1996;51:93.
- 45 Pacheco Compañía FJ, Mídón Míguez J, de Toro Santos FJ. Lesions associated with calcium gluconate extravasation: presentation of 5 clinical cases and analysis of cases published. *Ann Plast Surg.* 2017;79:444–9.
- 46 Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. *UK Renal Assoc.* 2014;147:59–77.
- 47 Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation.* 2006;70:10–25.
- 48 Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015;95:148–201.
- 49 Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, Virji MA, Marquez JM. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology.* 1990;73:62–
- 50 Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 8: advanced challenges in resuscitation: section 1: life-threatening electrolyte abnormalities. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2000;102:1217–22.