

Potassium disturbances and some drugs in seniors with atrial fibrillation (data from SAFIS study)

Dyskaliémie a niektoré liečivá u seniorov s fibriláciou predsiení (údaje zo štúdie SAFIS)

Dúbrava M¹, Németh F², Drobná T³, Gerlich L⁴

¹Klinika geriatric LFUK a UNB Bratislava, Slovenská republika

Dubrava M, Nemeth F, Drobná T, Gerlich L. **Potassium disturbances and some drugs in seniors with atrial fibrillation (data from SAFIS study)**. Cardiology Lett. 2020;29(4):235–239

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia in seniors and can negatively influence their quality of life. In the “Slovak audit of Atrial Fibrillation in Seniors” study (4252 consecutive patients with AF aged ≥ 65 years [mean age 80.9 years], hospitalised during 2.5 years in 4 acute geriatric departments) serum potassium level was one of the analysed parameters. We proved that both hypo- and hyperkalemia are quite frequent. This can be related to the drugs used as well (we analysed 9 drugs / drug groups with the potential known to influence kalemia). We could not prove an association between diuretics and hypokalemia. Neither did a cumulation of drugs with hyperkalemic potential lead to an increased frequency of hyperkalemia: on the contrary, they significantly decreased this risk at discharge. We proved the expected mild increase in risk of hyperkalemia under spironolactone medication, but only at admission (OR 2.06), at discharge spironolactone was “protective” against hyperkalemia. Surprisingly we revealed an association between low molecular weight heparin (at discharge) and hyperkalemia (OR 2.01), and between non-steroidal anti-inflammatory drugs (at admission) and hyperkalemia (OR 1.76). Thus in real (hospital) life we can control the expected threats of potassium disturbances induced by diuretics and drugs influencing the renin – angiotensin – aldosterone system in an effective way. This is confirmed also by the finding that potassium dysbalance occurred in all investigated drugs / drug groups less frequently at discharge than at admission. Kalemia and its disturbances can be easily and cheaply tested and are well treatable. Appropriate attention to them should be paid in seniors (with AF) during prehospital and hospital health care delivery. Tab. 1, Ref. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: atrial fibrillation – geriatrics – hypokalemia – hyperkalemia – drugs – SAFIS

Dúbrava M, Németh F, Drobná T, Gerlich L. **Dyskaliémie a niektoré liečivá u seniorov s fibriláciou predsiení (údaje zo štúdie SAFIS)**. Cardiology Lett. 2020;29(4):235–239

Abstrakt. Fibrilácia predsiení (FIP) je najčastejšou arytmiou seniorov a zároveň má potenciál výrazne negatívne ovplyvňovať kvalitu ich života. V štúdiu „Slovenský Audit Fibrilácie predsiení u Seniorov“ (akronym SAFIS; zahŕňa 4 252 65-ročných a starších pacientov s FIP, s priemerným vekom 80,9 roka, hospitalizovaných počas 2,5 roka na štyroch akútnych geriatrických pracoviskách) sme sledovali aj kaliémiu. Potvrdili sme, že odchýlky od normokaliémie nie sú zriedkavé. Môžu sa vzťahovať aj k užívaným liečivám (sledovali sme 9 liečiv/liekových skupín so známym potenciálom ovplyvňovať kaliémiu). Pri diuretikách sme nezistili, že by súviseli s hypokaliémiou. Ani kumulácia viacerých liečiv s hyperkaliemickým potenciálom nevedla k zvýšeniu frekvencie hyperkaliémie, naopak, pri prepustení významne znížovali jej riziko. Potvrdili sme očakávané mierne zvýšené riziko hyperkaliémie pri medikácii spironolaktónom, ale len pri prijatí (OR = 2,06), pri prepustení

Z¹Kliniky geriatric LFUK a UNB Bratislava, ²Oddelenia vnútorného lekárstva a geriatric, FNŠP J. A. Reimana v Prešove, ³Oddelenia geriatric a dlhodobých chorých, FN Trenčín a ⁴Oddelenia dlhodobých chorých NsP Prievidza – nemocnica Bojnica, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 10. januára 2020; prijaté dňa 26. júna 2020

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc., I. klinika geriatric UNB a LFUK, Limbová 5, 833 05 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: martin.dubrava@fmed.uniba.sk

spironolaktón už tiež patril medzi „protektívne medikácie“ proti hyperkaliémii. Pomerne neočakávane sme zistili vzájomnú súvislosť medzi nízkomolekulovými heparínmi (pri prepustení), respektíve nestereoidnými antiflogistikami (pri prijatí) a hyperkaliémiou (OR 2,01, respektíve 1,76). V reálnej (nemocničnej) praxi teda dokážeme očakávané hrozby medikamentózne indukovaného draslíkoveho dysekvilibria v prípade liečiv ovplyvňujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém efektívne kontrolovať. To potvrdzuje aj zistenie, že dyskaliémia sa pri všetkých sledovaných liečivách/liekových skupinách vyskytli pri prepustení podstatne zriedkavejšie ako pri prijatí. Kaliémiu a poruchám jej rovnováhy, ktoré sú jednoducho a lacno diagnostikovateľné a liečebne pomerne dobre ovplyvniteľné, sa má u seniorov (s FiP) venovať náležitá pozornosť pri prednemocničnom i nemocničnom poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Tab. 1, Lit. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – geriatria – hypokaliémia – hyperkaliémia – liečivá – SAFIS

Východiská

Fibrilácia predsiení (FiP) je nielen najčastejšiou arytmiou seniorov (1), ale aj celkovo patrí medzi najfrekvencovanejšie choroby starších ľudí, pričom má potenciál dramaticky zhoršovať kvalitu života a skracovať ho. Komplexnejšie údaje o FiP v populácii seniorov zo Slovenska neboli k dispozícii. Štúdia „Slovenský Audit Fibrilácie predsiení u Seniorov“ (akronym SAFIS) prebiehala v SR od roku 2012 a po spracovaní jej údajov výsledky z nej postupne publikujeme – nedávno sme zverejnili základné údaje o kaliémii (2). V tomto článku ponúkame informácie o asociáciách dyskaliémií s niektorými s kaliémiou potenciálne interferujúcimi farmakami u hospitalizovaných seniorov s FiP.

Pacienti a metódy

Štúdia SAFIS je retrospektívno-prospektívna observačná multicentrická štúdia, ktorá prebiehala v troch etapách od 1. augusta 2012 do 30. júna 2015. Sledovala všetkých 65-ročných a starších pacientov s FiP, ktorých v uvedenom čase prepustili z hospitalizácie na štyroch akútnych geriatrických pracoviskách ($n = 4\,252$ pacientov, priemerný vek 80,9 roka, 59,9 % tvorili ženy), pričom každý pacient mal registrovaných 122 primárnych položiek. Metodiku štúdie SAFIS sme podrobnejšie opísali inde (3). Kaliémiu (v mmol/l) sme sledovali pri prijatí (malo ju stanovených $2\,539 = 99,8\%$ pacientov 2. a 3. etapy štúdie) a pri prepustení (malo ju stanovených $4\,236 = 99,6\%$ pacientov štúdie SAFIS). Registrovali sme poslednú dostupnú hodnotu kaliémie pred prepustením, ak neboli z hospitalizácie k dispozícii aspoň dve stanovenia kaliémie, za kaliémiu pri prepustení sme považovali hodnotu zistenú pri prijatí. Za hypokaliémiu/hyperkaliémiu sme považovali hladiny $< 3,4 / > 5,4$ mmol/l. Pre účely tejto práce sme skúmali vzťah kaliémie a niektorých pacientmi užívaných farmák: vo vzťahu k hypokaliémii diuretiká iné ako spironolaktón, vo vzťahu k hyperkaliémii inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátory angiotenzínového receptora (ARB), spironolaktón, spolu ACEI a ARB a spironolaktón

ako liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), nesteroidné antiflogistiká/antireumatiká (NSA), kyselinu acetylsalicylovú (ASA), heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), betablokátory iné ako sotalol (BB) a statíny, a to pri prijatí a pri prepustení (u prežívajúcich pacientov, čo bolo 3 693 pacientov so stanovenou kaliémiou) z hospitalizácie. Keďže nemáme vedomosť o tom, kedy dyskaliémia vo vzťahu k prijatiu/prepusteniu vznikli, používame na označenie ich frekvencie univerzálne pojem prevalencia. Na štatistické spracovanie sme použili rutinné štatistické metódy (CHI2 test, „pomer šancí – odds ratio“ [OR]). Za štatisticky významné sme považovali rozdiely, pre ktoré bola hladina významnosti (p) najviac 0,05 a taký OR, ktorého 95-percentný interval spoľahlivosti bol menší, respektíve väčší ako 1.

Výsledky

Výsledky uvádzame v **tabuľke 1**.

Diskusia

FiP má mnohoraké príčiny a rizikové/asociované faktory, kaliémia medzi nimi aktuálne prezentovaná nie je (4). Akoby v minulosti štandardne uvádzané arytmogénne prostredie, v ktorom sa bunky vrátane myocytov nachádzajú a vykonávajú svoje špecializované funkcie, bolo dnes vytesňované podstatne jemnejším mechanizmom – transmembránovými kanálmi a prúdmi, vrátane káliových, ktorých je dnes známych aspoň osem (5, 6). Vieme viac o tom, akú úlohu majú v patofyziológii arytmií, ako ich môžu meniť genetické danosti i vonkajšie faktory a ako by sa čoskoro mohli dať intenzívne využívať na liečbu arytmií (7), dokonca selektívne na úrovni predsiení (8).

Sme však presvedčení, že tradičný pohľad na význam arytmogénneho prostredia nemožno skotomizovať a dysbalancie kaliémie môžu mať vplyv na arytmogénzu. Experimentálne práce ukazujú, že hypokaliémia môže priamo prispievať

Tabuľka 1 Poruchy kaliémie a niektoré liečivá**Table 1** Potassium disturbances and some drugs

Kaliémia	Prijatie / Prepustenie	Liečivo	Prevalencia danej kaliémie (%)			OR pre liečivo	
			Liečivo užívané	Liečivo neužívané	p	OR	CI
Hypokaliémia	Prijatie	Diuretiká i	8,0	8,9	ns	0,89	0,67 – 1,18
	Prepustenie	Diuretiká o	3,7	3,9	ns	0,95	0,67 – 1,35
Hyperkaliémia	Prijatie	ACEI i	3,1	3,7	ns	0,83	0,53 – 1,29
		ARB i	3,0	3,6	ns	0,85	0,47 – 1,54
		Spiro i	5,6	2,8	< 0,001	2,06	1,33 – 3,19
		RAAS i	3,5	3,5	ns	0,99	0,64 – 1,58
		NSA i	5,5	3,2	0,05	1,76	1,00 – 3,12
		ASA i	2,6	3,8	ns	0,68	0,39 – 1,15
		LMWH i	4,1	3,4	ns	1,22	0,66 – 2,27
		BB i	3,4	3,5	ns	0,96	0,63 – 1,48
		Statíny i	2,3	4,0	0,02	0,55	0,32 – 0,93
		Th 3+ i	3,4	3,5	ns	0,97	0,63 – 1,50
	Prepustenie	ACEI o	0,5	1,3	0,02	0,39	0,17 – 0,88
		ARB o	1,1	1,0	ns	1,08	0,45 – 2,60
		Spiro o	0,1	1,5	< 0,001	0,10	0,02 – 0,41
		RAAS o	0,5	2,2	< 0,001	0,24	0,12 – 0,46
		NSA o	1,7	0,9	ns	1,77	0,69 – 4,59
		ASA o	1,3	0,9	ns	1,48	0,73 – 3,02
		LMWH o	1,6	0,8	0,04	2,01	1,02 – 3,96
		BB o	1,1	0,8	ns	1,33	0,66 – 2,70
		Statíny o	0,8	1,1	ns	0,79	0,38 – 1,63
		Th 3+ o	0,8	1,1	ns	0,75	0,39 – 1,46

ACEI – inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ARB – blokátor angiotenzínového receptora, ASA – kyselina acetylsalicylová, BB – betablokátor iný ako sotalol, CI – 95-percentný interval spoľahlivosti, Diuretiká – diuretiká iné ako spironolaktón, „i“ index – užívané pri prijíme, LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, NSA – nesteroidné antiflogistikum/antireumatikum, „o“ index – užívané pri prepustení, OR – „odds ratio – pomer šanci“, RAAS – užívanie aspoň jedného liečiva spomedzi inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, blokátorov angiotenzínového receptora alebo spironolaktónu, Th 3+ – užívanie najmenej troch potenciálne hyperkaliemizujúcich liečiv

aj k patogéze FiP (9). V humánnej medicíne ukázala známa veľká (n = 4 059, priemerne 69-roční) populačná rotterdamská štúdia, že hypokaliémia nezávisle zvyšuje riziko vzniku FiP (pomer rizika [HR] 1,6), a to mimoriadne intenzívne u pacientov po infarkte myokardu (HR 3,8) (10). Pretože pri FiP sa stále pomerne často používa medikácia digoxínom, netreba zabúdať, že hypokaliémia predisponuje k proarytmogénnym nežiaducim účinkom digoxínu (11).

V predchádzajúcom článku (2) sme uviedli základné informácie o kaliémii u hospitalizovaných seniorov s FiP. Z nich kontextuálne na tomto mieste vyberáme: pri prijatí/prepustení bola priemerná kaliémia 4,22 / 4,24 mmol/l, hypokaliémiu malo 8,3 / 4,6 % a hyperkaliémiu 3,5 / 2,0 % pacientov – odchýlka od normokaliémie je teda častá (pri prijíme ju malo 11,8 % pacientov – teda asi každý deviaty prijatý senior). Dyskaliémia pri prijatí aj prepustení bola spojená s hospitalizačnou mortalitou (pri prijatí u zomretých/preživších sa hypokaliémia vyskytla v 11,3 / 7,9 % a hyperkaliémia v 7,7 / 2,8 %, pri prepustení u zomretých/preživších sa hypokaliémia vyskytla v 9,9 / 3,8 % a hyperkaliémia v 8,7 / 1,0 %). Prevalencia dyskaliémií pri prijatí mala tendenciu

mierne rásť vekom (hypokaliémia zo 7,5 % u 65- až 74-ročných na 8,2 až 8,9 % u starších ako 74 rokov, hyperkaliémia od 2,5 % u 65- až 69-ročných po 3,9 % u 90-ročných a starších). Častý výskyt dyskaliémie u starších pacientov je dôsledkom početných a v senu sa frekvenciovane vyskytujúcich príčin, ktoré dysbalancie kaliémie vyvolávajú (12, 13). Za zaujímavé sme považovali aj zistenia, že hypokaliémia/hyperkaliémia pri prijatí sa zriedkavejšie vyskytla u pacientov, u ktorých bola FiP primárnou príčinou hospitalizácie než u ostatných pacientov s FiP (5,9 vs. 9,0 / 1,7 vs. 3,8 %), a že podstatne zriedkavejšie boli pri prvý raz diagnostikovanej FiP než pri iných typoch FiP – to by nás mohlo viesť k patofyziologickej úvahe, že kaliémia nemá hlavnú úlohu pri vzniku FiP, ale pri jej udržovaní, respektíve recidívach.

Údajov o frekvencii dyskaliémií u seniorov a ich vzťahu k farmakoterapii nie je priveľa. V španielskom registri srdcového zlyhania (2 865 pacientov > 74 rokov, priemerný vek 83 rokov) malo spomedzi hospitalizovaných pre akútne srdcové zlyhanie hypokaliémiu/hyperkaliémiu (< 3,5 / > 5,5 mmol/l) 6,1 / 3,4 % (14). Údaje o starších pacientoch (≥ 60 rokov, priemerného veku 77 rokov, n = 566) s chronickým srdcovým

zlyhaním sú k dispozícii napríklad z USA: hyperkaliémia $> 5,5$ mmol/l sa v priebehu 18 mesiacov vyskytla v 13,4 % intenzívne liečených pacientov (15). V populačnej štúdii zo Štokholmu ($n = 1\,558$, ≥ 75 rokov, priemerný vek 81 rokov) sa hypokaliémia/hyperkaliémia ($< 3,5 / > 5,0$ mmol/l) zistila v 2,5 / 2,8 %, pričom ich prevalencia stúpala vekom (16). V Turecku u hospitalizovaných starších ako 65 rokov ($n = 36\,361$) bola kaliémia $\leq 3,5$ mmol/l prítomná v 3,2 % (17), respektíve u 65-ročných a starších ($n = 40\,092$) kaliémia $> 5,5$ mmol/l v 2,9 % (18). Na urgentnom prijíme a pri prijatí do nemocnice malo v Kanade hyperkaliémiu ($> 5,5$ mmol/l; $n = 64\,579$ a $64\,497$) 2,6 a 3,5 % seniorov > 65 rokov (19). Na urgentnom prijíme v talianskej univerzitnej nemocnici boli dyskaliémie u seniorov (> 65 rokov, $n = 2\,608$) podstatne frekventovanejšie: kaliémia $< 3,5 / > 5,5$ mmol/l bola nameraná v 29,1 / 19,5 % (20).

Spomedzi liečiv/skupín liečiv so známym potenciálom ovplyvňovať kaliémiu sme v našej štúdii sledovali deväť – jednu s potenciálom navodzovať hypokaliémiu, v ostatných prípadoch hyperkaliémiu. Z našich výsledkov nás prekvapili najmä tri skutočnosti.

Po prvé: pri diuretikách sme nezistili, že by súviseli s hypokaliémiou, čo zaraďujeme medzi pozitívne zistenia štúdie, pretože svedčia o dostatočnej pozornosti, ktorú naši lekári, či už ambulantní alebo nemocniční, venujú riziku diuretikami indukovanej hypokaliémie.

Po druhé: ani kumulácia viacerých liečiv s hyperkaliemickým potenciálom (či už priamo ovplyvňujúcich RAAS, alebo všetkých skúmaných) nevedla k zvýšeniu frekvencie hyperkaliémie. Navyše, pri prepustení významne znižovali riziko hyperkaliémie, čo si dokážeme vysvetliť len tak, že ošetrojúci lekári sú si dobre vedomí rizika hyperkaliémie a efektívne ho odsledovali. To potvrdzuje aj zistenie, že dyskaliémie sa pri všetkých sledovaných liečivách/liekových skupinách vyskytli pri prepustení podstatne zriedkavejšie ako pri prijatí (hoci priemerná ošetrovacia doba polymorbidných seniorov hospitalizovaných pre akútne ochorenie bola len 10,3 dňa). Potvrdili sme očakávané mierne zvýšené riziko hyperkaliémie pri medikácii spironolaktómom, ale len pri prijatí (OR = 2,06 – najvyššie OR zistené pri skúmaní asociácie liečiv s dyskaliémiou), pri prepustení však spironolaktón už tiež patril medzi „protektívne medikácie“ oproti hyperkaliémii.

Po tretie: nečakane sa objavili LMWH (pri prepustení) a NSA (pri prijatí) ako faktory nie síce veľmi intenzívne, ale predsa len zvyšujúce riziko hyperkaliémie (OR 2,01, respektíve 1,76). Tým máme na mysli skutočnosť, že o tomto ich nežiaducom účinku sa síce dá dočítať, ale v reálnom živote sa s nimi pritom uvažuje podstatne menej, ako napríklad s liečivami ovplyvňujúcimi RAAS. Nepotvrdili sme špekulatívnu úvahu, že by statíny u pacientov s priemerným vekom 81 rokov mohli poškodzovať svalové bunky natoľko frekventovane a/alebo intenzívne, že by to viedlo k zvýšeniu rizika hyperkaliémie.

Nie je nám známe, že by v našom písomníctve boli analogické sledovania publikované a v tomto smere ich považujeme za prioritné. Vyššie uvedená diskusia obsahuje menej literárnych odkazov, ako sme použili pri iných témach zo štúdie SAFIS, respektíve pri iných našich výskumných výstupoch. Je to dané tým, že podľa našich vedomostí je aj v medzinárodnom písomníctve pomerne málo údajov, ktoré by sa dali použiť na komparáciu s našimi.

Záver

Kaliémia je aj dnes dôležitým faktorom manažmentu seniora s FiP. Odchýlky od normokaliémie nie sú zriedkavé. Môžu sa vzťahovať aj k užívaným liečivám, v reálnej praxi sa však nie vždy stretávame s očakávanými hrozbami medikamentózne indukovaného draslíkového dysekvilibria. Keďže (dys)kaliémia je jednoducho a lacno diagnostikovateľná a liečebne pomerne dobre ovplyvniteľná, mala by sa jej u seniorov (s FiP) venovať náležitá pozornosť pri prednemocničnom i nemocničnom poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

Projekt SAFIS podporilo grantom č. 2012/12-UKBA-12 Ministerstvo zdravotníctva SR.

Literatúra

1. Fumagalli S, Nieuwlaar R, Tarantini F. Characteristics, management and prognosis of elderly patients in the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res* 2012;24:517–523.
2. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, Gerlich L. Kaliémia u seniorov s fibriláciou predsiení. (Údaje zo štúdie SAFIS.). *Geriatria* 2018;24:43–50.
3. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, Gerlich L. Fibrilácia predsiení u seniorov: základné dáta zo štúdie SAFIS (metodika, prevalencia a typy fibrilácie predsiení). *Geriatria* 2016;21:8–19.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
5. Dan GA, Dobrev D. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: Imminent impulses are emerging. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018;21:11–15.
6. Jeevaratnam K, Chadda KR, Huang CL, et al. Cardiac Potassium Channels: Physiological Insights for Targeted Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23: 119–129.
7. Chiamvimonvat N, Chen-Izu Y, Clancy CE, et al. Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics. *J Physiol* 2017;595: 2229–2252.

8. Ravens U, Odening KE. Atrial fibrillation: Therapeutic potential of atrial K⁺ channel blockers. *Pharmacol Ther* 2017;176:13–21.
9. Lu YY, Cheng CC, Chen YC, et al. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: A contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:781–788.
10. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;168:5411–5415.
11. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. (Eds.). *Braunwald's Heart disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:126–167.
12. Miller A, Tennankore K, Rockwood K. Disorders of water and electrolyte metabolism. In: Fillit HM, Rockwood K, Young J (Eds.). *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. Philadelphia: Elsevier; 2017:681–688.
13. Záhorec R. Poruchy vnútorného prostredia. In: Hegyi L, Krajčík Š (Eds.). *Geriatría*. Bratislava: Herba; 2010 456–463.
14. Formiga F, Chivite D, Corbella X, et al. RICA investigators group. Influence of potassium levels on one-year outcomes in elderly patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med* 2019;60 24–30.
15. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al. TIME-CHF Investigators. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients ≥60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012;109:693–698.
16. Passare G, Viitanen M, Törring O, et al. Sodium and potassium disturbances in the elderly: prevalence and association with drug use. *Clin Drug Investig* 2004;24:535– 544.
17. Bardak S, Turgutalp K, Koyuncu MB, et al. Community-acquired hypokalemia in elderly patients: related factors and clinical outcomes. *Int Urol Nephrol* 2017;4:483–489.
18. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail* 2016;38:1405–1412.
19. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012;2:pil: e002011, doi: 10.1136/bmjopen-2012-002011.
20. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, et al. Diseases associated with electrolyte imbalance in the ED: age-related differences. *Am J Emerg Med* 2016;34:192–1926.