

CZU: 616.12-008.46-085.225.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.19>

UNELE DILEME CLINICE IN MEDICATIA CU INHIBITORII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA LA PACIENTII CU INSUFICIENTA CARDIACA

Liuba POPESCU, conf. cerc., dr. st. med.
Alexandru CARAUȘ, professor, dr. hab. st. med.

IMSP Institutul de Cardiologie
Departamentul Hipertensiuni Arteriale

e-mail: liubapopes2@mail.ru

Rezumat.

Utilizarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție redusă este asociată cu ameliorarea capacității funcționale, o creștere a calității și speranței de viață percepute, o rata de deces cardiovascular scăzută și o reducere a numărului de spitalizări din exacerbarea insuficienței cardiace. Unele dintre aceste medicamente sunt, de asemenea, eficiente la pacienții cu boală renală cronică și albuminurie, precum și la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. În ciuda numeroaselor beneficii, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau asociat cu creșterea incidenței hiperkalemiei, în special la pacienții cu boală cronică de rinichi concomitentă. Hiperkalemia este o tulburare electrolitică comună care este definită ca o creștere a concentrațiilor plasmatice de potasiu peste 5 mEq/L. Hiperkalemia s-a asociat cu creșterea ratei de respitalizari, aritmii maligne și o creștere a mortalității. Pe de altă parte, tratamentul optimizat cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron necesită creșteri progresive ale dozei care pot determina, la rândul lor, o probabilitate mai mare de hiperkaliemie. Din toate aceste motive, aducem recomandările ghidului de conduită și tratament pentru aceasta categorie de pacienți.

Cuvinte-cheie: inhibitorii sistemului renina-angiotensina-aldosterona, insuficienta cardiaca, hiperkaliemie.

Abstract. Some clinical dilemmas in medication with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure.

Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction is associated with functional improvement, an increase in perceived quality of life, a reduction in the probability of cardiovascular death, and a decrease in the number of hospitalizations. Some of these drugs are also efficacious in patients with chronic kidney disease and albuminuria as well as in patients with resistant hypertension. Despite their numerous benefits, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors are associated with an increase in incidence of hyperkalemia, especially in patients with concomitant chronic kidney disease. Hyperkalemia is a common electrolyte disorder that is defined as an elevation in plasma concentrations of potassium above 5 mEq/L. It has been related to rehospitalizations, malignant arrhythmias, and an increase in mortality. On the other hand, optimized treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors requires progressive dose increases which can in turn entail a greater probability of hyperkalemia.

Keywords: inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, heart failure, hyperkalemia.

Резюме. Некоторые клинические проблемы применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью.

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса связано с функциональным улучшением и качества жизни, снижением вероятности сердечно-сосудистой смерти и снижением риска госпитализаций. Некоторые из этих препаратов также эффективны у пациентов с хронической болезнью почек и альбуминурией, а также у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Несмотря на многочисленные преимущества, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут привести к гиперкалиемии, особенно у пациентов с сопутствующим хроническим заболеванием почек. Гиперкалиемия – распространенное электролитное нарушение, которое определяется как повышение концентрации калия в плазме выше 5 мэкв/л. Это связано с повторными госпитализациями, злокачественными аритмиями и увеличением смертности. С другой стороны, оптимизированное лечение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы требует постепенного увеличения дозы, что, в свою очередь, может повлечь за собой большую вероятность гиперкалиемии.

Ключевые слова: ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сердечная недостаточность, гиперкалиемия.

Introducere.

Utilizarea antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi (MRA) împreună cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor angiotensinei II (BRA) sau inhibitorii receptorilor angiotensinei II-neprilizină (ARNI) este asociată cu îmbunătățirea funcțională, o creștere a calității vieții, o reducere a probabilității de deces cardiovascular și o scădere a numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă (IC) la pacienții cu IC cronică și fracție de ejeție redusă (FE) [1]. Pe de o parte, inhibitorii ECA/BRA sunt benefici la pacienții cu boală cronică renală (BCR) și albuminurie [2], precum și la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, contribuind la reducerea evenimentelor nefavorabile cauzate de afectarea organelor țintă, în special la pacienții cu diabet zaharat (DZ) și BCR [3]. Cu toate acestea, medicamentele ce influențează axul renina-angiotensina-aldosterona sunt asociate cu creșterea incidenței pentru hiperkalemie, în special la pacienții cu BCR [4] concomitentă. Hiperkalemia a fost legată de prezența aritmiilor maligne și de creșterea mortalității [5]. Pe de altă parte, tratamentul

optimizat cu aceste medicamente necesită o creștere progresivă a dozei care implică o mai intensă inhibare a sistemului renina-angiotensină-aldosteron (RAAS) și astfel o probabilitate mai mare de hiperkalemie [6]. Prin urmare, au fost adăugate noi medicamente care pot corecta această creștere progresivă a potasiului fără a fi necesară suspendarea sau limitarea dozelor de medicamente care s-au dovedit benefice. În acest articol sunt aduse recomandări legate în special de hiperkalemia moderată asociată cu medicamente în contextul tratamentului IC cu FE redusă.

Epidemiologia hiperkalemiei

Nu există o definiție convenită la nivel internațional a hiperkalemiei, iar pragurile pentru definirea severității hiperkaliemiei diferă între ghiduri (Tabel 1) [7, 8-11]. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) definește hiperkalemia drept niveluri de potasiu seric $>5,0$ mmol/L [7], care este cea mai comună definiție; acest nivel, deși în general nu este un factor de risc pentru aritmiile cardiace, ar trebui să declanșeze o monitorizare mai atentă și mai frecventă deoarece prezintă, în sine, un risc mai mare de hiperkalemie severă [7, 8-11]. În funcție de

Tabelul 1.

Pragurile de definire a hiperkalemiei după diverse societăți

Guideline	Serum potassium levels that define hyperkalemia, mmol/L		
	Mild	Moderate	Severe
American Heart Association, 2005 [11]	5.1–5.9	6.0–7.0	> 7.0
US National Kidney Foundation, 2014 [13]	5.1–5.5	5.6–6.0	> 6.0
Canadian Cardiovascular Society, 2016 [12]	5.0–5.5	5.6–5.9	> 5.9
European Society of Cardiology, 2018 [1]	5.1–5.4	5.5–6.0	> 6.0
UK Renal Association, 2020 [10]	5.5–5.9	6.0–6.4	≥ 6.5

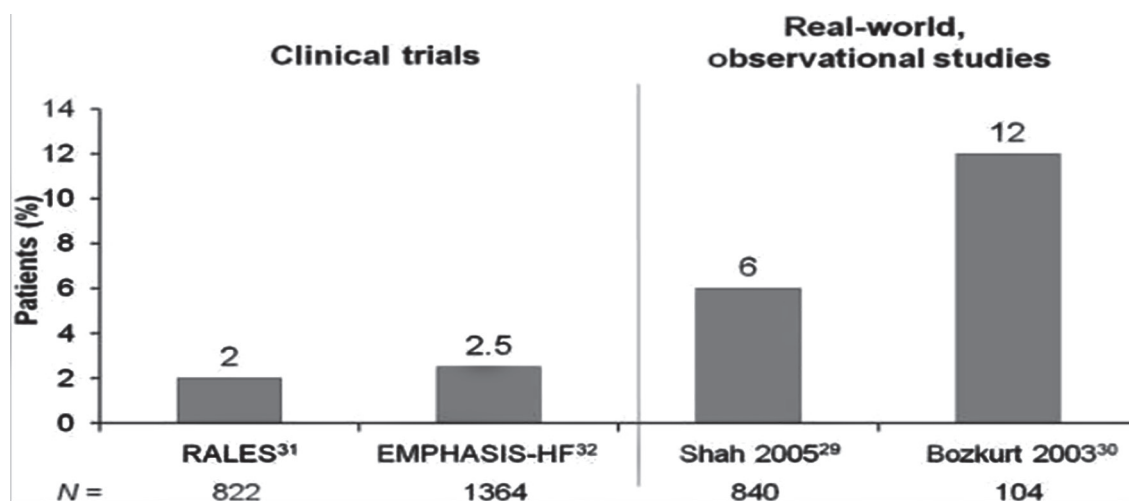


Figura 1. Rata hiperkalemiei la pacienții cu ICC în studii clinice comparativ în mediul real.

definiție, prevalența estimată a hiperkalemiei este de 2–3% în populația generală și de 1–10% la pacienții internați [12]. Prevalența hiperkalemiei crește odată cu vârsta [13, 14], înrăutățirea funcției renale [13–16], prezența diabetului zaharat sau IC [13, 14], antecedente de infarct miocardic [13], utilizarea ISRAA [13, 15] sau hipertensiune arterială rezistentă tratată cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) [17]. Prin urmare, prevalența hiperkalemiei poate fi de până la 40-50% în aceste grupuri cu risc ridicat [18]. În schimb, utilizarea inhibitorilor de cotransportator sodiu-glucoză 2 (SGLT2is) scade riscul de hiperkalemie la pacienții cu BCR tratați cu ISRAA, probabil din cauza kaliurezei induse de diureza osmotică, a eliberării distale crescute de sodiu și a păstrării funcției renale [17, 18].

Ratele de hiperkalemie variază de la 2% la >50% în studiile observaționale, în funcție de populația de pacienți și de severitatea BCR [19, 20]. Dar, aspectul ironic este ca pacienții cu factori de risc pentru hiperkaliemie (de exemplu, vârsta înaintată, DZ, BCR) [21] sunt, de asemenea, cei care primesc cel mai mare beneficiu absolut de la ISRAA [22].

Rapoartele recente au evidențiat câteva aspecte importante ale regimurilor de tratament ISRAA care nu au fost apreciate unanim.

În primul rând, ratele de hiperkalemie documentate în studiile clinice, inclusiv RALES (Studiu de evaluare aleatorie cu Aldactone), EPHEsus (Studiu de supraviețuire și eficacitate asupra insuficienței cardiace post-infarct miocardic acut cu eplerenonă) și EMPHASIS-HF (Studiu de supraviețuire și spitalizare cu eplerenonă a pacienților ușori în Insuficiență cardiacă) – nu reflectă prevalența acestei complicații în lumea reală. După cum se arată în figura 1, Shah și colab. [23] și Bozkurt și colab. [24] au raportat rate de hiperkaliemie care depășesc substanțial pe cele raportate în studiile clinice originale [25, 26].

Importanța hiperkalemiei

Hiperkalemia este o tulburare comună a echilibrului electrolitic și este definită ca o creștere a concentrațiilor plasmatiche de potasiu mai sus 5 mEq/L. Poate fi clasificată în funcție de nivelul de potasiu ușoară (5–5,4 mEq/L), moderată (5,5–6 mEq/L) sau severă (>6 mEq/L) [28]. După forma sa de prezentare și număr de episoade, poate fi acută sau cronică/recurentă (cel puțin două măsurători de potasiu crescut într-o perioadă de un an). Severitatea simptomelor pe care le provoacă depinde nu numai de nivelul de potasiu, dar și de alți factori precum viteza de debut, de comorbiditățile pacientului, medicamentele administrate concomitent și prezența altor anomalii electrolitice [29].

Hiperkalemia este asociată cu anomalii la nivelul celulelor musculare și cardiomiocite excitabile, poate provoca tulburări de conducere și mărește riscul de aritmii maligne fiind asociată cu o creștere a mortalității [5]. În practica clinică, boala cronică renală (BCR) și medicamentele administrate concomitent, sunt factorii care cel frecvent influențează hiperkalemia [4], dar prevalența și recurența acesteia crește odată cu numărul comorbidităților. Din acest motiv, hiperkalemia devine din ce în ce mai frecventă în rândul persoanelor vârstnice, polimedicației, în special, asociate cu diabet zaharat, BCR sau IC [30]. La pacienții cu IC decompensată, utilizarea intensivă a diureticelor – economizoare de potasiu, activarea sistemului neurohormonal și fluctuații ale funcției renale contribuie la creșterea spitalizarilor, cu o rata mai mare a hiperkalemiei decât în rândul pacienților cu IC cronică stabilă [31].

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt incluși în tratamentul bazat pe dovezi pentru multe persoane cu IC și BCR pentru a preveni sau încetini progresia bolii [32]; cu toate acestea, utilizarea ISRAA este, de asemenea, un factor de risc crescut pentru hiperkalemie [33]. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), Societatea Canadiană de Boli Cardiovasculare (the Canadian Cardiovascular Society) și ghidurile de nefrologie (Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) recomandă utilizarea de rutină a ISRAA, titrată la o doză maximă tolerată, pentru a îmbunătăți rezultatele scontate la indivizii cu sindrom cardiorenal [34-37]. În practică, optimizarea terapiei cu ISRAA este adesea limitată fiind urmată de dezvoltarea hiperkalemiei [38]. Aceasta situație crează o dilemă medicală în ceea ce privește creșterea supraviețuirii la medicația cu ISRAA în contextul riscului crescut pentru hiperkalemie.

În fața hiperkalemiei, reducerea dozei de ISRAA sau discontinuarea tratamentului sunt cele mai frecvente opțiuni terapeutice utilizate. Dozarea submaximală a dozelor sau întreruperea tratamentului cu ISRAA este asociată cu consecințe cardiorenale nefavorabile și mortalitate crescută [39, 40] și tratamentul odată oprit, adesea nu este reinițiat [41]. Prin urmare, scopul trebuie să fie menținerea tratamentului cu medicamente care modifică boala (de ex. ISRAA) cât mai mult timp posibil, o abordare susținută de ESC (2021), KDIGO (2020, 2021) și ghidurile UKRA (2020) [42, 43, 44, 45]. În cazurile în care hiperkalemia este o barieră în calea terapiei medicale dirijate de ghid, recomandările Societății Europene de Cardiologie în Insuficiența cardiacă (ESC HF) (2021) precizează că administrarea terapiei de scădere a potasiului poate permite mai

multor persoane să inițieze și să optimizeze medicația cu ISRAA [42]. În mod similar, ghidurile KDIGO pentru gestionarea diabetului în BCR (2020) și pentru gestionarea tensiunii arteriale în BCR (2021) afirmă, de asemenea, că hiperkalemia ar trebui gestionată folosind terapia de scădere a potasiului înainte de a lua în considerare de-escaladare a medicației cu ISRAA [44, 45].

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron și suspendarea tratamentului datorită hiperkalemiei

Inhibitorii SRAA (ISRAA) sunt o gamă largă de medicamente care include inhibitorii ECA, ARA, ARNI și ARM și constituie în prezent piatra de temelie în tratamentul diverselor boli cardiovasculare. Cu toate acestea, creșterea utilizării lor, îndeosebi la atingerea dozelor – tinta, la doze mari și în combinație cu alți agenți – modulatori ai sistemului neurohumoral, hiperkalemia devine o problemă, în special în grupurile cu risc ridicat, precum sunt vârstnicii și pacienții cu diabet zaharat, IC sau BCR [4] asociată.

Hiperkalemia este principalul motiv pentru care nu se ating dozele țintă cu clasele de ISRAA și întreruperea tratamentului cu MRA plasându-se pe locul trei de discontinuitate printre ceilalți ISRAA [46]. ISRAA sunt, de asemenea, subutilizați la pacienții cu BCR care nu fac dializă [47]. Acești pacienți sunt mai sensibili la efectele adverse precum deteriorarea funcției renale și hiperkalemia. Din acest motiv, medicația cu ISRAA în acest context devine o provocare și există informații limitate în acest sens. Pe de altă parte, este important de luat în considerare că întreruperea tratamentului cu ISRAA după un episod de exacerbare a IC este asociat cu un risc mai mare de mortalitate, respitalizate sau crește necesitatea de transplant de cord [48]. S-a observat că pacienții care ajung la <50% din doza recomandată s-a soldat cu o mortalitate sporită și spitalizări repetate din cauza IC decât cei la care dozele maxime pot fi titrate [49].

În sfârșit, hiperkalemia este considerată un factor de prognostic prost în IC și de tratament suboptimal cu ISRAA [50]. Prin urmare, căutarea strategiilor care să permită menținerea tratamentului cu ISRAA în doze optime evitând în același timp efectele adverse asupra funcției renale și echilibrului electrolitic este important.

Managementul hiperkalemiei și inhibitorii sistemului renina-angiotensina-aldosterona

Recomandările privind managementul hiperkaliemiei cronice la pacienții aflați în tratament cu ISRAA variază în funcție de recomandările aduse de ghiduri. În acest articol aducem recomandările propuse de ESC [1] pentru diagnosticul și tratamentul

IC și recentul document de consens al Grupului de lucru al ESC pentru boli cardiovasculare și Farmacoterapie [51]. În conformitate cu cele expuse anterior, adoptarea de măsuri în funcție de nivelurile de potasiu seric. Obiectivul acestor ghiduri este de a maximiza utilizarea ISRAA și obținerea beneficiilor cardiorenale majore, inițiind tratamente pentru reducerea potasiului atunci când nivelurile sunt mai mari de 5 mEq/L. În cazul pacienților cu IC cronică și un medical istoric de hiperkalemie cu sau fără deteriorarea funcției renale, **se recomandă:**

- Depistarea cauzelor care au declanșat hiperkaliemia; determinarea severității, persistenței și reversibilității acesteia și consemnarea acesteia în fișa medicală.
- Identificarea pacienților cu risc de a dezvolta hiperkaliemie și deciderea pentru retrărire sau reintroducerea medicamentului.
- Stabilirea dozei țintă, având în vedere utilizarea medicamentelor care liganzi de potasiu și un program de titrare și teste de sânge de urmărire, așa cum este indicat în ghidul clinic [1].
- Monitorizarea atentă a funcției renale și a electroliților.

Măsurile care vizează prevenirea hiperkalemiei includ:

- Scăderea aportului de potasiu: dietă cu conținut scăzut de potasiu, evitarea suplimentelor minerale, suplimentelor alimentare sau compuși multivitaminici precum și medicamente care conțin potasiu.
- Creșterea eliminării potasiului: liganzii potasiului (săruri sulfonat de calciu, patiomer, sodium ciclosilicat de zirconiu [ZS-9]).
- Evitarea sau optimizarea medicamentelor care pot deteriora filtrarea glomerulară și produc hiperkalemie (antiinflamatorii nesteroidiene și o utilizare prudentă a diureticelor care economisesc potasiu).
- Realizarea celui mai bun echilibru de fluide posibil pentru a evita deteriorarea funcției renale ca declanșator al hiperkalemiei (aport adecvat de lichide în funcție de vârstă, anotimp etc. și optimizarea dozelor de diuretice).

Următoarele sunt indicate unele dintre recomandările create de către grupul de lucru pentru identificare și management a pacienților cu hiperkalemie și IC.

Recomandări privind identificarea și managementul pacienților cu hiperkalemie și insuficiență cardiacă

1. Determinați nivelurile de K și RFG la toți pacienții cu IC.
2. Identificați tipul de hiperkaliemie:
 - Urgență hiperkaliemică.

- Hiperkaliemie izolat a.
- Hiperkaliemie recurenta, usoara-moderata, fără semne de severitate.

3. La toți pacienții cu IC se verifică antecedentele de hiperkaliemie, determinându-se etiologia și gradul de reversibilitate.

4. Cei mai frecvenți factori de risc sunt vârsta înaintată, DZ, IRC, CVA, neoplasm, istoricul de hiperkaliemie.

5. Aspecte de revizuit pentru a reduce riscul de hiperkaliemie:

- Scade aportul de K; evita alimentele bogate în suplimente de potasiu.
- Evitați medicamentele: AINS, diuretice distale.
- Echilibrarea echilibrului fluidelor; optimizarea dozei de diuretice.
- Evaluați introducerea unui agent de reducere a Kaliului.

6. Indicații cu dovezi științifice pentru prescrierea unui ISRAA:

- BRC cu albuminurie/proteinurie.
- HT cu risc cardiovascular ridicat.
- IC cu FE redusă.

7. După indicarea unui ISRAA, stabiliți doza țintă pentru a o titra în mod corespunzător.

8. Acțiune terapeutică bazată pe niveluri K (algoritmul figura 2):

K = 4---5 mEq/L → Se prescrie și/sau se titrează ISRAA

K = 5,1---6,0 mEq/L → Evaluați introducerea unui medicament care reduce Kaliul și prescrieți/ titrați un ISRAA

K > 6,0 mEq/L → Suspendați ISRAA și reevaluați

9. Sunt necesare teste periodice frecvente de urmărire la inițierea unui ISRAA:

- Prima măsurare: 1-4 săptămâni după introducere sau titrare.
- Repetați la 8---12 săptămâni. Apoi la fiecare 4 luni.
- Monitorizare mai atentă a RFG și Kaliului la pacienții cu risc ridicat.

10. Dacă există criteriile pentru indicarea unui ISRAA și nu este posibilă prescrierea sau titrarea adecvată a acestuia, se recomandă medicamentul care leagă potasiul.

Există o serie de opțiuni de tratament recomandate pentru utilizarea în gestionarea hiperkaliemiei la adulții cu boală cardiorenală:

Diureticele de ansă și tiazidice pot fi utilizate pentru a crește excreția de potasiu prin creșterea livrării de sodiu în canalele colectoare. Diureticele sunt recomandate pentru utilizarea în tratarea hiperkaliemiei ușoare până la moderate la persoanele cu funcție renală adecvată [42]. Diureticele au utilitate și la cei cu hiperkaliemie și supraîncărcare de volum concomitentă sau hipertensiune arterială [44].

Bicarbonatul de sodiu oral poate fi luat în considerare la persoanele cu hiperkaliemie și acidoză

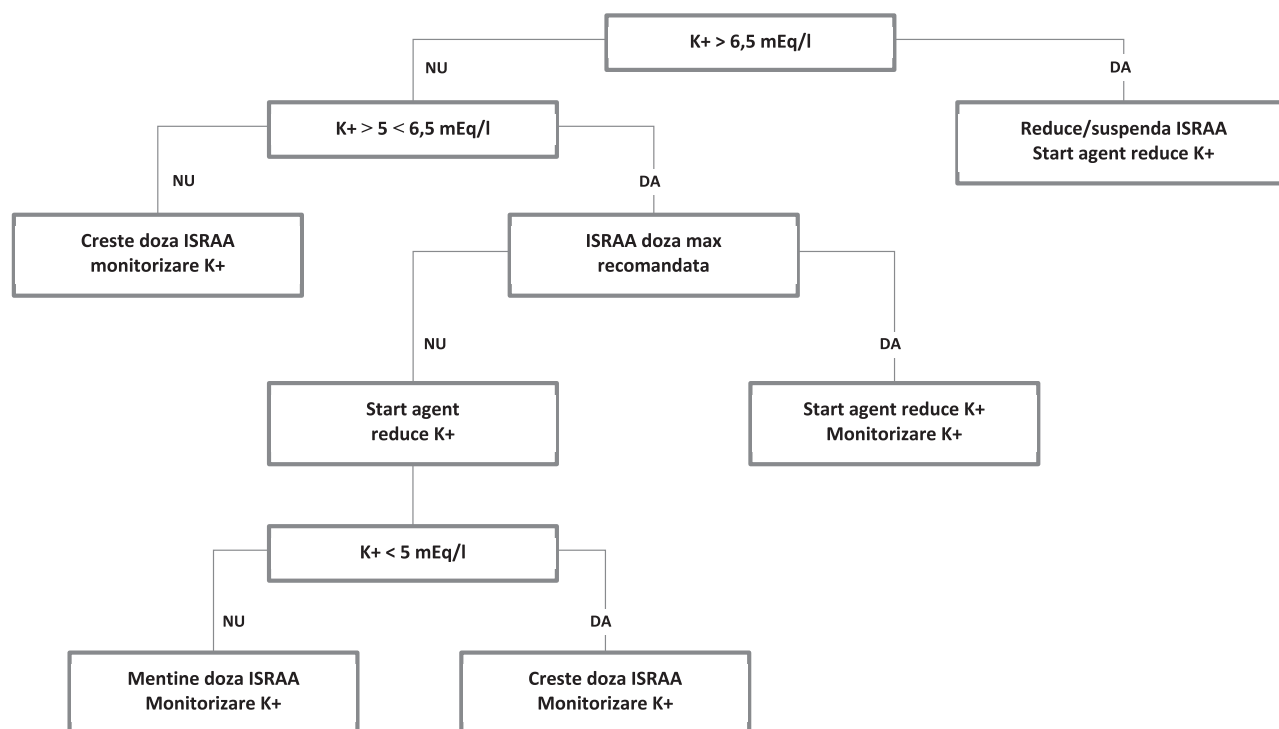


Figura 2. Algoritmul de management în funcție de nivelul de potasiu.

metabolică, în special la cei cu un nivel seric de bicarbonat de <22 mmol/L, dar este important să se ia în considerare încărcarea de sodiu, în special la cei cu risc de supraîncărcare cu lichide [42]. La cei cu risc de supraîncărcare cu lichide, trebuie luată în considerare utilizarea concomitentă de diuretice [44].

Recent, au fost dezvoltăți doi noi lianți de potasiu, patiromer și ciclosilicat de zirconiu de sodiu (SZC). Ambele și-au demonstrat eficacitatea [52, 53] și ghidurile ESC HF (2021) și ghidurile KDIGO pentru gestionarea DZ în BCR (2020) și pentru gestionarea tensiunii arteriale în BCR (2021) recomandă utilizarea lor pentru tratamentul cu ISRAA asociat hiperkalemiei [42,44, 45].

Patiromerul este un polimer neabsorbit cu schimb cationic, care conține un complex de calciu-sorbitol drept contra-ion. Patiromerul crește excreția potasiului în materiile fecale prin legarea potasiului la nivelul lumenului tractului gastro-intestinal. Legarea potasiului reduce concentrația de potasiu liber în lumenul gastro-intestinal, având ca rezultat o reducere a valorilor potasiului seric [54]. Patiromerul schimbă potasiu cu ionii de calciu; prin urmare, poate fi mai eficient la pacienții care cu hipertensiune arterială severă, BCR sau IC [54]. Patiromer este desemnat pentru ionizare maximă la pH-ul fiziologic al tractului gastrointestinal, unde concentrațiile de potasiu sunt cele mai mari.

SZC este un silicat de zirconiu microporos care imită acțiunea canalelor fiziologice ale ionilor de potasiu [55]. Este foarte selectiv pentru potasiu, cu efect minim asupra absorbției altor cationi, cum ar fi calciul sau magneziul [55]. SZC are un debut rapid al efectului (în decurs de 1 oră) și, prin urmare, este opțiunea preferată în cazurile în care este necesară o reducere relativ rapidă a nivelurilor de potasiu seric [56]. Prin comparație, debutul de acțiune pentru patiromer este 4–7 ore și nu este potrivit pentru tratamentul de urgență [56].

Concluzie.

Având în vedere riscul de hiperkalemie în timpul tratamentului cu ISRAA, este recomandabil să se monitorizeze concentrațiile serice de potasiu înainte de la inițierea acestor tratamente și apoi în mod regulat pe tot parcursul tratamentului.

Dacă medicația cu ISRAA este indicată la pacienții cu boală cardiorenală, medicul trebuie să trateze mai întâi hiperkalemia, înainte de a reduce doza sau de a întrerupe tratamentul cu ISRAA, deoarece reducerea sau discontinuarea tratamentului cu ISRAA poate majora riscul evenimentelor cardiovasculare și renale majore sau de deces. Gestionarea hiperkaliemiei ar trebui să implice utilizarea lianților de potasiu mai

noi, cum ar fi ciclosilicatul de sodiu și zirconiu sau patiromer, deoarece acești agenți pot permite eficient tratamentul optim cu ISRAA. În cele din urmă, pacienții ar trebui să primească educație cu privire la hiperkalemie, riscurile întreruperii tratamentelor lor curente și necesitatea de a evita aportul excesiv de potasiu alimentar.

Bibliografia.

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129---200, doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

2. Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:768--79, doi:10.1159/000489913.

3. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1061---70, doi:10.1161/circresaha.118.312156.

4. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:1156---62, doi:10.1001/archinternmed.2009.132.

5. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, et al. Association of abnormal serum potassium levels with arrhythmias and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:197---212, doi:10.1007/s10557-018-6783-0.

6. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin 239 L. Almenar Bonet and Á. González-Franco receptor blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e156---166, doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00258.x.

7. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lewis BS, et al. (2018) Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 4:180–188.

8. Alfonzo A, Harrison A, Baines R, et. All. UK Kidney Association (2020) Renal association clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults.

9. American Heart Association (2005) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 112:IV121– IV125.

10. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et. al. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels (2016) The Canadian Cardiovascular Society heart failure companion: bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol* 32:296–310.

11. National Kidney Foundation (2014) Clinical update on hyperkalemia.
12. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, et al. (2019) Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 32:499–516.
13. Nilsson E, Gasparini A, et al. (2017) Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 245:277–284.
14. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group (2020) Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail* 22:1378–1389.
15. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. (2009) The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169:1156–1162.
16. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. (2012) Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1234–1241.
17. Luo X, Xu J, Zhou S, Xue C, et al. (2023) Influence of SGLT2i and RAASi and their combination on risk of hyperkalemia in DKD: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*.
18. Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, et al. (2021) Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 42:4891–4901.
19. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014;174:347–354.
20. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850–2870.
21. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl*. 2016;6:3–6.
22. Ferrario CM. New physiological concepts of the renin-angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension*. 2010;55:445–452.
23. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:845–849.
24. Bozkurt B, Agoston MD, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:211–214.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
26. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al., for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
27. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 suppl): S212–S220. 5220.
28. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:180–8, doi:10.1093/ehjcvp/pvy015.
29. Alvo M, Warnock DG. Hyperkalemia. *West J Med*. 1984;141:666–71.
30. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med*. 1997;12:646–56, doi:10.1046/j.1525-1497.1997.07128.x.
31. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613–25, doi:10.1002/ejhf.566.
32. Rosano GM, Spoletini I, Vitale C, Agewall S. Hyperkalemia and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors dose therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2019;5:130–2.
33. Renal Association. Clinical Practice Guideline. Treatment of acute hyperkalaemia in adults. 2020.
34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1–S115.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1–S87.
37. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342–433.
38. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95:1304–17.
39. Wang AY. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:iii36–44.

40. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21:S212–20.
41. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1217–26.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4–131.
43. Renal Association. Clinical Practice Guideline. Treatment of acute hyperkalaemia in adults. 2020.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1–S115.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1–S87.
46. Lisi F, Parisi G, Gioia MI, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist withdrawal for hyperkalemia and mortality in patients with heart failure. *Cardiorenal Med*. 2020;10:145–53, doi:10.1159/000505286.
47. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:650–8, doi:10.1016/j.jacc.2013.10.050.
48. Darden D, Drazner MH, Mullens W, Dupont M, Tang WHW, Grodin JL. Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. *Clin Cardiol*. 2019;42:1010–8, doi:10.1002/clc.23260.
49. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L, et al. Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-world cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55:65–9, doi:10.1016/j.regg.2019.10.002.
50. Núñez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation*. 2018;137:1320–30, doi:10.1161/circulationaha.117.030576.
51. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:180–8, doi:10.1093/ehjcvp/pvy015.
52. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, et al.; Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2018;5: 257–66.
53. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372: 222–31.
54. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, et al. (2016) Mechanism of action and pharmacology of patiromer, a nonabsorbed cross-linked polymer that lowers serum potassium concentration in patients with hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 21:456–465.
55. European Medicines Agency (2022) Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate): summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-eparproduct_information_en.pdf.
56. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J (2017) Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 37:401–411.