

L'iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: eziologia, epidemiologia e prognosi

Simona Romani¹, Gianfranco Sinagra²

¹Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

²Dipartimento Cardioracovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste

Hyperkalemia (HK) is a common condition among heart failure (HF) patients, either due to their comorbidities, such as chronic renal failure, or due to the administration of therapies capable of promoting an increase in serum potassium (K^+), such as renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi). RAASi are among the most important treatments for HF, especially in patients with reduced ejection fraction. This class of drugs, acting on the neurohormonal mechanisms, that lead to the worsening of hemodynamic compensation, has shown to improve the prognosis of HF patients, both in terms of mortality and HF hospitalizations. HK is a major cause of dose reduction, or even discontinuation, of RAASi, thus, indirectly worsening HF patient's prognosis. Pharmacological strategies for HK treatment in outpatients have long been based solely on therapies of dubious efficacy, such as sodium polystyrene sulfonate, which are difficult to administer in an extended period of time. Reasonably, the use of the new K^+ binders (patiomer and sodium zirconium cyclosilicate) in clinical practice, allowing to reduce serum K^+ levels without discontinuing RAASi therapy, will improve the prognosis of patients with HK and HF.

Key words. Heart failure; Hyperkalemia; Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

G Ital Cardiol 2021;22(12 Suppl 1):e3-e7

IPERPOTASSIEMIA E SCOMPENSO CARDIACO: EZIOLOGIA

Il potassio (K^+) è un metallo alcalino, che forma sali, facilmente solubili in acqua. Nell'organismo umano, il K^+ si trova prevalentemente sotto forma di ione intracellulare, mentre il suo livello plasmatico è normalmente mantenuto entro limiti ristretti (in genere, da 3.5 a 5.0 mmol/l) da molteplici meccanismi omeostatici. Tale stretta regolazione è essenziale per una vasta gamma di processi fisiologici vitali, tra cui il potenziale di membrana cellulare a riposo e la propagazione dei potenziali d'azione nei tessuti neuronali, muscolari e cardiaci, insieme alla secrezione e all'azione ormonale, al tono vascolare, al controllo della pressione arteriosa, della motilità gastrointestinale, dell'omeostasi acido-base, del metabolismo del glucosio e dell'insulina, dell'azione dei mineralocorticoidi e dell'equilibrio di fluidi ed elettroliti¹. L'alterazione dei livelli plasmatici di K^+ è pertanto una condizione potenzialmente molto pericolosa, che si associa ad un'aumentata mortalità². Quando i livelli sierici di K^+ superano i 5 mmol/l, si parla di iperpotassiemia (HK). In accordo con i valori adottati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), l'HK può essere suddivisa in tre gradi di severità: lieve ($K^+ < 5.5$ mmol/l), moderata ($K^+ 5.5$ mmol/l $\leq K^+ \leq 6.0$ mmol/l) e severa ($K^+ > 6.0$ mmol/l)³.

L'HK è una condizione di frequente riscontro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (SC), i quali sovente presentano anche insufficienza renale cronica (IRC) e assumono farmaci che riducono l'eliminazione renale di K^+ .

Il rene è il principale responsabile del mantenimento dell'omeostasi del K^+ nell'organismo umano, bilanciandone l'assunzione e l'escrezione⁴. Un progressivo peggioramento della funzione cardiaca può portare ad un parallelo peggioramento della funzione renale, una condizione chiamata sindrome cardiorenale. I meccanismi alla base di questa sindrome sono molteplici: (a) una ridotta perfusione renale, (b) le anomalie neuroormonali, con un'aumentata produzione di mediatori vasocostrittori (adrenalina, angiotensina, endotelina) ed un'alterata sensibilità e/o un alterato rilascio dei mediatori vasodilatatori (peptidi natriuretici, monossido di azoto), (c) le alterazioni microvascolari e macrovascolari⁵. Lo sviluppo di IRC, portando ad un alterato funzionamento del principale sistema di regolazione del K^+ sierico, si associa pertanto frequentemente all'HK.

Analogamente, l'utilizzo di farmaci che interferiscono con il complesso sistema omeostatico del K^+ può favorire lo sviluppo di HK. Tra questi farmaci troviamo in particolar modo gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), che comprendono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB), gli antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi (MRA) e gli inibitori dell'angiotensina e della neprilina (ARNI). Il SRAA è un complesso sistema ormonale che svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi cardiovascolare. L'attivazione ormonale inizia con la produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari renali e, attraverso una cascata di reazioni che coinvolgono l'enzima ACE e l'ormone angiotensina, porta alla produzione di

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Realizzato con un contributo non condizionante di AstraZeneca.

Gli autori non riportano altri conflitti di interesse.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Dipartimento Cardioracovascolare, Azienda Sanitaria Giuliano Isontina, Via Valdoni 7, 34149 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

aldosterone. Quest'ultimo è un ormone steroideo, prodotto dalla zona glomerulare della corticale del surrene, che ha un'azione sodio-ritentiva e potassio-espulsiva. Gli ACE-inibitori e gli ARB, diminuendo i livelli sierici di aldosterone, tendono ad incrementare i livelli di K^+ . Analogamente gli MRA, antagonizzando l'azione dell'aldosterone sui recettori dei mineralcorticoidi, possono portare allo sviluppo di HK.

Gli inibitori del SRAA costituiscono uno dei principali trattamenti dello SC, soprattutto nei pazienti che presentano una frazione di eiezione ridotta (HFrEF)³. Infatti, tra i principali meccanismi compensatori che si attivano in seguito alla compromissione della funzione cardiaca, troviamo l'attivazione del sistema nervoso simpatico (adrenergico) e del SRAA, che mantengono la portata cardiaca attraverso una maggiore ritenzione di sale e acqua, la vasocostrizione arteriosa periferica e l'incremento della contrattilità miocardica⁶. Questi meccanismi, inizialmente benefici, si rivelano deleteri nel lungo termine, portando ad un peggioramento del compenso emodinamico e avendo un effetto dannoso sul sistema cardiovascolare. L'introduzione della terapia con inibitori del SRAA ha permesso di rivoluzionare la prognosi dei pazienti con SC, rallentando la progressione della malattia e riducendo sia le ospedalizzazioni per SC, sia la mortalità⁷⁻¹². Nel trial CONSENSUS, il primo importante studio sugli ACE-inibitori, condotto su pazienti con SC in classe NYHA IV, vi fu una riduzione della mortalità per tutte le cause del 40% a 6 mesi nei pazienti in enalapril rispetto a quelli che non assumevano il farmaco (26% vs 44%, $p=0.002$) e del 31% a 12 mesi (36% vs 52%, $p=0.001$)¹³. Nel recente trial PARADIGM-HF, condotto su pazienti con SC e frazione di eiezione (FE) $\leq 40\%$, si dimostrava una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari e delle ospedalizzazioni per SC del 20% nei pazienti che assumevano sacubitril/valsartan rispetto a quelli in enalapril (22% vs 27%, $p<0.001$)¹².

Oltre agli inibitori del SRAA, anche altri farmaci impiegati nel trattamento dello SC possono favorire, in misura minore, lo sviluppo di HK, è il caso dei beta-bloccanti, soprattutto quelli non cardioselettivi. Precedenti studi hanno dimostrato un incremento di 0.3 mmol/l del K^+ dopo la somministrazione di beta-bloccanti; tale incremento arrivava a 1 mmol/l nei pazienti con IRC severa^{14,15}. Infatti, questi farmaci possono interferire con l'assorbimento cellulare di K^+ , diminuendo l'attività della pompa sodio-potassio adenosina trifosfatasi. Inoltre, bloccano l'effetto stimolante del sistema nervoso simpatico sul rilascio di renina¹⁶.

Infine, l'HK si associa ad altre condizioni di frequente riscontro nei pazienti con SC, come l'età avanzata e il diabete mellito¹⁷. Il rilascio postprandiale di insulina agisce non solo nel regolare le concentrazioni sieriche di glucosio, ma anche nello spostare il K^+ alimentare all'interno delle cellule, fino a quando il rene espelle il carico di K^+ introdotto con la dieta, ristabilendo così il normale contenuto totale di K^+ del corpo⁴. I pazienti diabetici, pertanto, presentano spesso alterazioni dei livelli sierici di K^+ .

Per via di tutti i meccanismi sopra elencati, l'HK costituisce un importante problema nei pazienti con SC ed è uno dei principali ostacoli alla titolazione della terapia anti-neurormonale. Valori di K^+ >5.5 mmol/l conducono spesso alla sospensione della terapia con ACE-inibitori/ARB, o a dimezzare la dose di MRA^{3,18}. Inoltre, l'interruzione o l'utilizzo a dosi non ottimali degli inibitori del SRAA portano a un peggioramento prognostico che si traduce in un aumento della mortalità cardiovascolare¹⁹.

Le strategie farmacologiche per il trattamento a lungo termine dell'HK nei pazienti ambulatoriali sono state per lungo tempo basate unicamente su terapie di dubbia efficacia, come il sodio polistirene sulfonato. Infatti, l'impiego in cronico di questo farmaco può causare eventi avversi rilevanti, come la necrosi del colon, ed effetti collaterali gastrointestinali, talvolta difficili da tollerare²⁰.

Nelle nuove linee guida ESC sullo SC³, riprendendo il concetto anticipato nel documento di consenso ESC 2018²¹, vengono menzionati i nuovi leganti del K^+ (patiromer sorbitex calcio e ciclosilicato di sodio e zirconio) come opzione per il trattamento dell'HK, al fine di consentire l'inizio o l'utilizzo quanto più ottimale possibile della terapia con inibitori del SRAA. Le due molecole, infatti, sono efficaci nel trattamento dell'HK, nel mantenimento della normokaliemia nel tempo e nella prevenzione degli episodi ricorrenti di HK, e possono quindi essere prese in considerazione per il trattamento dell'HK. In particolare, nei pazienti con HK cronica o ricorrente in trattamento con inibitori del SRAA, un legante del K^+ può essere iniziato non appena il livello di K^+ sierico è >5 mmol/l; il trattamento con inibitori del SRAA, quando possibile, deve essere somministrato a dosi ottimali. È raccomandata la riduzione o l'interruzione della terapia con inibitori del SRAA solamente quando il livello sierico di K^+ sono >6.5 mmol/l³ (Tabella 1). La somministrazione dei nuovi leganti del K^+ è consigliata nei pazienti con K^+ tra 5 e 6.5 mmol/l che assumono dosaggi massimali di inibitori del SRAA (così da non doverne potenzialmente ridurre la dose) e nei pazienti con i medesimi valori di K^+ che non assumono inibitori del SRAA alle dosi massimali, in modo da poterne eventualmente incrementare il dosaggio. In caso di valori di K^+ compresi tra 4.5 e 5 mmol/l, si consiglia di titolare gli inibitori del SRAA fino alla dose ottimale, monitorando periodicamente i livelli di K^+ , e di iniziare i nuovi agenti se questi superino i 5 mmol/l²².

DATI EPIDEMIOLOGICI: INCIDENZA E PREVALENZA DELL'IPERPOTASSIEMIA NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

L'HK è una condizione di comune riscontro nella pratica clinica^{23,24}, ma dati epidemiologici su prevalenza ed incidenza nei pazienti con SCC sono limitati e discordanti, in parte anche a causa dell'eterogeneità dei cut-off adottati in letteratura. Infatti, studi di registro condotti su pazienti con SC hanno documentato una incidenza molto variabile di HK (tra l'11% e il 39%) considerando un follow-up medio di 2 anni²⁵⁻²⁷. Tuttavia, questi dati suggeriscono che l'incidenza reale dell'HK sia superiore a quella riportata nei trial²² e che le terapie farmacologiche anti-neurormonali costituiscano delle cause frequenti di disonia, anche severa²⁸.

Secondo i dati forniti dai grandi registri amministrativi statunitensi, nella popolazione generale la prevalenza annua di HK, definita come $K^+ \geq 5$ mmol/l in due prelievi ematici, oscilla tra l'1.18% e l'1.57%. Tra le principali condizioni che si associano ad una maggior prevalenza di HK troviamo lo SC (3.1%/anno), con rischio incrementale quando questo si associa ad IRC (9.64%/anno). Viceversa, tra i pazienti con HK, SC e IRC sono condizioni di frequente riscontro (48.4%). Altre patologie che si associano ad una incrementata prevalenza di

Tabella 1. Raccomandazioni per il trattamento dell'iperpotassiemia cronica.

Pazienti	Raccomandazioni
HK cronica o ricorrente in terapia con inibitori del SRAA	• Iniziare un agente approvato per la riduzione del K⁺ quando i livelli di K⁺ sono confermati >5.0 mmol/l. • Monitorare attentamente i livelli di K⁺. • Proseguire il trattamento a meno che non venga identificata un'etiologia alternativa trattabile.
HK cronica o ricorrente NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori del SRAA come raccomandato dalle linee guida	• Ottimizzare l'inibitore del SRAA e iniziare un agente approvato per la riduzione del K⁺ quando i livelli di K⁺ sono confermati >5.0 mmol/l. • Monitorare attentamente i livelli di K⁺. • Proseguire il trattamento a meno che non venga identificata un'etiologia alternativa trattabile.
K ⁺ 4.5-5.0 mmol/l NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori del SRAA come raccomandato dalle linee guida	• Iniziare/titolare l'inibitore del SRAA e monitorare attentamente i livelli di K⁺. • Se livelli di K⁺ >5.0 mmol/l, iniziare un agente approvato per la riduzione del K⁺.
K ⁺ >5.0-≤6.5 mmol/l NON in terapia con la dose massima tollerata di inibitori del SRAA come raccomandato dalle linee guida	• Iniziare un agente approvato per la riduzione del K⁺. • Se livelli di K⁺ <5.0 mmol/l, titolare l'inibitore del SRAA. • Monitorare attentamente i livelli di K⁺. • Proseguire il trattamento a meno che non venga identificata un'etiologia alternativa trattabile.
K ⁺ >5.0-≤6.5 mmol/l in terapia con la dose massima tollerata di inibitori del SRAA come raccomandato dalle linee guida	• Iniziare un agente per la riduzione del K⁺. • Monitorare attentamente i livelli di K⁺. • Proseguire il trattamento a meno che non venga identificata un'etiologia alternativa trattabile.
K ⁺ >6.5 mmol/l in terapia con la dose massima tollerata o inferiore alla dose massima tollerata di inibitori del SRAA come raccomandato dalle linee guida	• Interrompere/ridurre l'inibitore del SRAA. • Iniziare un agente approvato per la riduzione del K⁺ se livelli di K⁺ >5.0 mmol/l. • Monitorare attentamente i livelli di K⁺.

HK, iperpotassiemia; K⁺, potassio; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Adattata da McDonagh et al.³

HK sono il diabete (3.9%) e l'ipertensione (2.6%). In assenza di queste comorbilità, il rischio di sviluppare HK è molto più basso e la prevalenza annua si attesta sullo 0.48%²⁹.

Studi di registro condotti in Europa rilevano, invece, una prevalenza più alta di HK. I dati dell'ESC-HFA EORP (Heart Failure Association EURObservational Research Programme) Heart Failure Long-Term Registry, che arruola pazienti con diagnosi di SC sia acuto che cronico, mostrano una prevalenza di HK del 17%, definita sempre come K⁺ ≥5 mmol/l. In questi pazienti bisogna, poi, prestare particolare attenzione al diabete, all'età avanzata, al sesso maschile e all'IRC, che si associano ad un ulteriore incremento del rischio di sviluppare HK³⁰. L'HK determina frequentemente l'interruzione o una riduzione del dosaggio della terapia con inibitori del SRAA³⁰. Secondo ulteriori dati di questo registro europeo, meno di un terzo dei pazienti arruolati riceve dosi target di inibitori del SRAA (29.3% per gli ACE-inibitori; 24.1% per gli ARB; 30.5% per gli MRA). L'HK impedisce di incrementare la dose di ACE-inibitore nel 2.6%, di ARB nel 2.2% e di MRA nell'11.9% dei casi, rappresentando una controindicazione all'assunzione dei farmaci per HFrEF in una percentuale non trascurabile di casi (ACE-inibitori/ARB nell'8.5% e MRA nel 35% dei pazienti)³¹.

L'importante ruolo giocato dall'HK nell'ostacolare la titolazione della terapia con inibitori del SRAA è stato confermato da uno studio condotto su un'ampia popolazione statunitense di pazienti (n=205 108) in trattamento con questi farmaci per diverse condizioni cliniche. Nel 47% dei casi, dopo il riscontro di HK moderata-grave (K⁺ ≥5.5 mmol/l), i

pazienti in trattamento con una dose massimale di inibitore del SRAA sono andati incontro a una riduzione della terapia, mentre i pazienti in trattamento con dosi non massimali di inibitore del SRAA andavano incontro a una sospensione della terapia nel 27% dei casi¹⁹.

Pertanto, lo sviluppo di HK, frequente nei pazienti con SC e in trattamento con inibitori del SRAA, ha ragionevolmente un impatto prognostico negativo laddove determini la riduzione della dose o la sospensione della terapia con inibitori del SRAA.

Inoltre, un altro dato allarmante evidenziato da uno studio di coorte basato sui dati raccolti in un registro danese, che includeva oltre 1.8 milioni di abitanti tra il 2000 e il 2012, è che spesso l'HK può essere ricorrente. Quasi la metà (43.2%) di tutti i pazienti con un primo evento di HK ha avuto un secondo evento, mentre il rischio di andare incontro ad un terzo o quarto evento era rispettivamente del 54.3% e del 60.1%, con un tempo successivamente più breve tra gli episodi (rispettivamente 6.2 mesi tra il primo e il secondo evento, 5.3 mesi tra il secondo e il terzo e 4.6 mesi tra il terzo e il quarto)²⁶.

CONSEGUENZE DELL'IPERPOTASSIEMIA: PROGNOSI E OUTCOME CLINICI

Nei pazienti con SC, i valori di K⁺ correlano con la mortalità per tutte le cause seguendo una relazione a forma di U, con

un rischio di eventi avversi aumentato nel caso di valori di K^+ sopra o sotto il cut-off di normalità^{30,32}. Pazienti con K^+ pari a 4.2 mmol/l presentano la prognosi migliore, mentre al di sopra e al di sotto di questo cut-off gli eventi avversi iniziano ad aumentare proporzionalmente ai valori dello ione³³.

Precedenti studi di registro hanno evidenziato come i valori sierici di K^+ non incrementino il rischio di per sé, ma conducendo ad una riduzione o sospensione della terapia con inibitori del SRAA^{30,34}. Infatti, nei pazienti con HFREF, una buona aderenza alla terapia con inibitori del SRAA, definita come l'assunzione di almeno il 50% dei dosaggi raccomandati dalle linee guida¹⁸, si associa a una migliore prognosi, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazioni per SC³⁵. L'HK, l'ipotensione, il peggioramento della funzionalità renale e l'età avanzata sono i principali fattori associati a una riduzione della dose o alla sospensione della terapia per SC^{35,36}.

Un recente studio, condotto su una popolazione inglese di pazienti con SC, ha analizzato il ruolo dell'HK sulle modifiche terapeutiche apportate alla terapia con inibitori del SRAA e il conseguente impatto prognostico. All'aumentare dei valori di K^+ , sempre più pazienti riducevano o sospendevano la terapia con inibitori del SRAA (per valori di $K^+ \geq 5$ mmol/l, odds ratio [OR] 1.33, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.08-1.62; per valori di $K^+ \geq 6$ mmol/l, OR 3.19, IC 95% 1.86-5.47). Tali modifiche terapeutiche si associavano a un impatto prognostico negativo notevole; infatti, i tassi di mortalità erano 141.7 (IC 95% 136.4-147.3) morti per 1000 anni-paziente nei pazienti in terapia con inibitori del SRAA a un dosaggio <50% della dose massimale indicata dalle linee guida¹⁸, rispetto a 12.5 (IC 95% 10.9-14.4) nei soggetti che ricevevano dosi di inibitori del SRAA $\geq 50\%$ della dose target. Analogamente, considerando gli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), definiti come l'insorgenza di aritmie, infarto miocardico, SC e ictus cerebrale, i pazienti in trattamento con dosi massimali di inibitori del SRAA presentavano un numero di eventi nettamente più basso rispetto ai soggetti in terapia con dosi subottimali di farmaco (148.5, IC 95% 142.7-154.5 vs 290.4, IC 95% 282.6-298.3 eventi per 1000 anni-paziente)³⁷.

Tali dati sono stati confermati anche da uno studio osservazionale retrospettivo condotto su 48333 pazienti con SC. I pazienti con HK e non in trattamento con inibitori del SRAA presentavano una prognosi nettamente peggiore rispetto ai pazienti senza HK e in terapia con inibitori del SRAA. I MACE, definiti come morte, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per SC, si verificavano nel 63% della popolazione nel primo gruppo (morte 62%, infarto miocardico <1%, ictus 1% e ospedalizzazioni per SC 5%) e nel 25% della popolazione nel secondo (morte 21%, infarto miocardico <1%, ictus 2%, ospedalizzazioni per SC 6%) durante un follow-up medio di 3 anni. I pazienti senza HK, ma non in trattamento con inibitori del SRAA presentavano un rischio incrementato di MACE rispetto ai pazienti in trattamento con inibitori del SRAA, sia con HK (hazard ratio [HR] 0.67, IC 95% 0.64-0.70, $p < 0.001$), che senza HK (HR 0.51, IC 95% 0.49-0.54, $p < 0.001$)³⁸.

Un recente studio multicentrico italiano, condotto su 8270 pazienti con diagnosi di SC, è giunto a risultati simili. I pazienti con HK avevano un rischio di presentare MACE (definiti come infarto miocardico, ictus o sviluppo di malattia vascolare periferica) maggiore del 37% e morte maggiore del

70% rispetto ai pazienti senza HK ($p < 0.001$ per entrambi). Una drammatica riduzione dell'aderenza alla terapia con inibitori del SRAA veniva osservata dopo lo sviluppo di HK ($K^+ \geq 5.5$ mmol/l), con il 21.7% dei pazienti che sospendeva la terapia e il 36.4% che veniva considerato come non aderente al trattamento (ossia assumeva il farmaco per meno dell'80% del tempo). Nel gruppo dei pazienti con HK, il tasso di incidenza di mortalità per tutte le cause era 12.8/100 anni-persona tra i pazienti aderenti e 35.4/100 anni-persona tra i pazienti non aderenti alla terapia. Dopo l'insorgenza di HK, la mancata aderenza agli inibitori del SRAA è risultata associarsi a un aumento del 39% di rischio di eventi cardiovascolari ($p = 0.105$) e un rischio raddoppiato di mortalità ($p < 0.001$)³⁹.

Tali dati confermano il ruolo prognostico della terapia con inibitori del SRAA nello SC e del trattamento puntuale dell'HK. Pertanto, è importante monitorare i livelli sierici di K^+ e valutare l'introduzione in terapia dei nuovi chelanti del K^+ in presenza di HK, al fine di evitare la sospensione o la riduzione del dosaggio degli inibitori del SRAA.

In sintesi, l'HK è una condizione di frequente riscontro nei pazienti con SC, sia in ragione delle loro comorbidità (es. IRC) sia dell'assunzione di terapie in grado di favorire l'incremento del K^+ sierico (es. inibitori del SRAA). Lo sviluppo di HK porta ad una riduzione del dosaggio e talvolta alla sospensione della terapia con inibitori del SRAA, comportando di conseguenza un effetto prognostico potenzialmente negativo, sia in termini di mortalità sia di ospedalizzazioni per SC. La disponibilità di nuovi farmaci chelanti del K^+ , patiromer e ciclosilicato di sodio e zirconio, permette di ridurre i livelli sierici di K^+ senza sospendere la terapia con inibitori del SRAA, offrendo una nuova possibilità terapeutica per affrontare un problema a lungo irrisolto. Ragionevolmente, l'impiego di questi nuovi farmaci nella pratica clinica migliorerà la prognosi dei pazienti con HK e SC.

RIASSUNTO

L'iperpotassiemia (HK) è una condizione di frequente riscontro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (SC), sia in ragione delle loro comorbidità, come l'insufficienza renale cronica, sia dell'assunzione di terapie in grado di favorire l'incremento di potassio (K^+) sierico, come gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). Gli inibitori del SRAA costituiscono uno dei principali trattamenti per lo SC, soprattutto nei pazienti con frazione di eiezione ridotta. Tale classe di farmaci, agendo sui meccanismi neuroormonali che portano al peggioramento del compenso emodinamico, ha dimostrato di migliorare la prognosi dei pazienti con SC, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazioni per riacutizzazione dello scompenso. L'HK è una delle principali cause della riduzione del dosaggio o, addirittura, della sospensione degli inibitori del SRAA e porta, quindi, indirettamente ad un peggioramento della prognosi. Le strategie farmacologiche per il trattamento dell'HK nei pazienti ambulatoriali sono state per molto tempo basate unicamente su terapie di dubbia efficacia, come il sodio polistirene sulfonato, difficilmente applicabili nel lungo periodo. Ragionevolmente, l'impiego dei nuovi chelanti del K^+ (patiromer e ciclosilicato di sodio e zirconio) nella pratica clinica, permettendo di ridurre i livelli sierici di K^+ senza sospendere la terapia con inibitori del SRAA, migliorerà la prognosi dei pazienti con HK e SC.

Parole chiave. Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; Iperpotassiemia; Scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015;373:60-72.
2. 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.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;36:3599-726.
4. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1050-60.
5. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
6. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:30-8.
7. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
9. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
11. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
12. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
13. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
14. Brass EP, Thompson WL. Drug-induced electrolyte abnormalities. *Drugs* 1982;24:207-28.
15. Sica DA. Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:67-73.
16. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf* 2014;37:677-92.
17. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of potassium in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2836-50.
18. 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.
19. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. 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):S212-20.
20. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:264.e9-24.
21. 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.
22. Romani S, Porcari A, Fabris E, Sinagra G. Iperpotassiemia nello scompenso cardiaco: nuove soluzioni per un vecchio problema. *G Ital Cardiol* 2019;20:543-51.
23. Conway R, Creagh D, Byrne DG, O'Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clin Med* 2015;15:239-43.
24. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015;128:1281-7.
25. Michel A, Martín-Pérez M, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2015;17:205-13.
26. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008912.
27. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:65-76.
28. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:90-100.
29. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2018;34:971-8.
30. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;8:1378-89.
31. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84.
32. Linde C, Qin L, Bakhaï A, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019;6:280-90.
33. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, et al. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1390-8.
34. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:923-30.
35. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1414-23.
36. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326-34.
37. Linde C, Bakhaï A, Furuland H, et al. Real-world associations of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor dose, hyperkalemia, and adverse clinical outcomes in a cohort of patients with new-onset chronic kidney disease or heart failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012655.
38. Muhlestein JB, Kammerer J, Bair TL, et al. Frequency and clinical impact of hyperkalaemia within a large, modern, real-world heart failure population. *ESC Heart Fail* 2021;8:691-6.
39. Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2049-55.