

Nové možnosti farmakoterapie srdečního selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Nedávné pokroky v léčbě snižují mortalitu a zvyšují kvalitu života pacientů s chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) je u pacientů se srdečním selháním časté, doklady pro účinnost léčby srdečního selhání u pacientů s CKD 4–5 jsou ale nedostatečné, protože tito pacienti nebyli zařazováni do uskutečněných randomizovaných kontrolovaných studií. U pacientů se srdečním selháním a CKD 1–3 jsou léčebné intervence přinejmenším stejně účinné jako u pacientů s normální renální funkcí, v některých případech mohou mít i příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience, problémem ale může být kontrola převodnění a hyperkalemie.

KLÍČOVÁ SLOVA: dapagliflozin – ejekční frakce – chronické onemocnění ledvin – inhibitor SGLT2 – natriuretické peptidy – sakubitril/valsartan – srdeční selhání

Klasifikace srdečního selhání

Chronické srdeční selhání bylo tradičně rozdělováno na *systolické* a *diastolické*. U systolického srdečního selhání dochází v důsledku primárního poškození myocytů (ischemie s apoptózou, aktivace zánětu, oxidační stres a neurohumorální mechanismy) k remodelaci srdečního svalu (a náhradě části svalové tkáně vazivem) s následným snížením ejekční frakce, zvýšeným rizikem závažných arytmií a s centralizací oběhu s poruchou renální perfuze (kardiorenální syndrom 2. typu). Diastolické srdeční selhání je charakterizováno zejména zvýšenou tuhostí stěny levé komory (často s koncentrickou hypertrofií levé komory) a poruchou jejího plnění s normálním objemem levé komory na konci diastoly, ale s vyšším end-diastolickým tlakem v levé komoře.

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu chronického srdečního selhání^{3,4} rozděluje chronické srdeční selhání *dle ejekční frakce do tří základních skupin*: 1. srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí ($\geq 50\%$, HFpEF, dříve diastolické srdeční selhání), 2. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí ($< 40\%$, HFrEF, dříve systolické srdeční selhání) a 3. srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním rozmezí ($40\text{--}49\%$, HFmrEF). U pacientů s ejekční frakcí $\geq 40\%$ je pro diagnózu srdečního selhání potřebný průkaz zvýšené sérové koncentrace natriuretických peptidů a buď morfologické poškození srdce (hypertrofie

levé komory nebo rozšíření levé síně), nebo diastolická dysfunkce.

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) konstatuje, že symptomatologie, diagnostika i léčba chronického srdečního selhání je ovlivněna přidruženými onemocněními, např. také chronickým onemocněním ledvin a retencí sodíku a vody z jiných příčin.

Pacienti se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí jsou ve srovnání s pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí starší, více obézní, častěji jde o ženy, mají častěji hypertenzi a fibrilaci síní a méně často ischemickou chorobu srdeční.^{5–7} Mezi pacienty se srdečním selháním v průběhu posledních desetiletí *stoupá podíl pacientů se zachovanou ejekční frakcí*.

Pacienti se zachovanou ejekční frakcí mají nižší mortalitu. Roční mortalita je $8,8\%$ u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a $6,3\%$ u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí.^{6,7} *Zatímco prognóza pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí se v průběhu posledních desetiletí zlepšila, prognóza pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí zůstává stejná.*⁵ Mortalita je u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí asociována s nižším indexem tělesné hmotnosti (BMI) a fibrilací síní.⁷

Farmakoterapie srdečního selhání

Na základě uskutečněných randomizovaných kontrolovaných studií existují velmi dobré důkazy o tom, že *inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátory a blokátory mineralokortikoidních receptorů* příznivě ovlivňují prognózu pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.^{3,4}

U pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí je v současnosti léčba symptomatická, zaměřená na úlevu od symptomů způsobených městnáním (diuretiky) a na ovlivnění kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních přidružených onemocnění.

V tomto přehledu se dále soustředím zejména na současné postavení dvou nových léčebných postupů, které podstatným způsobem mění nebo mohou změnit přístup k léčbě pacientů se srdečním selháním (inhibitorů neprilysinu a inhibitorů kotransportu sodíku a glukózy [SGLT2]), a dále na rozdíly v léčbě srdečního selhání u pacientů s normální a sníženou renální funkcí.

Inhibice receptoru pro angiotenzin a inhibitor neprilysinu v léčbě srdečního selhání

V reakci na objemové a tlakové přetížení produkuje srdce *natriuretické peptidy*,⁸ které navozují natriurézu a periferní vazodilataci. Natriuretické peptidy (a také např. rekombinantní lidský natriuretický peptid typu B [BNP] nesiritid) aktivují cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) a proteinkinázu G a inhibují vývoj hypertrofie levé komory srdeční.⁹

U pacientů se srdečním selháním jsou zvýšené sérové koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propetidu typu B (NT-proBNP), které jako marker objemového přetížení levé komory negativně korelují s prognózou pacientů. U pacientů s CKD jsou koncentrace NT-proBNP zvýšeny, stále ale existuje vztah mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a prognózou pacientů.¹⁰ U pacientů se srdečním selháním se rozvíjí *rezistence k renálnímu účinku natriuretických peptidů*, která je způsobena sníženou expresí renálních receptorů pro natriuretické peptidy, jejich zrychlenou degradací, zvýšenou aktivitou neutrální endopeptidázy (neprilysinu) a současně zvýšenou degradací jejich intracelulárního druhého posla cGMP.¹¹ K renální rezistenci na natriuretické peptidy také přispívá zvýšená sympatická renální aktivita a zvýšená aktivita systému renin-angiotenzin. Chronické onemocnění ledvin je podobně jako srdeční selhání také spojeno s renální rezistencí na účinek natriuretických peptidů.

Sakubitridil je *inhibitor neprilysinu*, který blokuje degradaci natriuretických peptidů a některých dalších vazodilatačních substancí, např. substance P, bradykininu a adrenomedulinu, ale také např. peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) s následným poklesem glykemie a koncentrace glykovaného hemoglobinu.^{12,13}

Sakubitridil v kombinaci s blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II valsartanem (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) významně snížil ve studii PARADIGM-HF u 8 436 pacientů s chronickým srdeč-

ním selháním NYHA třídy II–IV, zvýšenými hodnotami NT-proBNP a *ejekční frakcí nižší než 40 %* ve srovnání s enalapilem primární cílový ukazatel (mortalitu z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) o 20 %, celkovou mortalitu o 16 %, mortalitu z kardiovaskulárních příčin o 20 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %.^{14,15} Pacienti léčení sakubitridil/valsartanem měli ve srovnání s pacienty léčenými enalapilem vyšší hodnoty BNP a cGMP, ale nižší koncentrace NT-proBNP a troponinu T.¹⁶ Sakubitridil/valsartan snížil také riziko náhlé smrti a progresu srdečního selhání.¹⁷

Sakubitridil/valsartan byl velmi dobře tolerován, pacienti léčení sakubitridil/valsartanem měli sice častěji hypotenzi a nezávažný angioedém, ale méně často poškození funkce ledvin, hyperkalemii a kašel. Sakubitridil/valsartan však v této studii nesnížil riziko terminálního selhání ledvin (ESRD) nebo 50% poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) nebo poklesu odhadované glomerulární filtrace $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016³ by měli být sakubitridil/valsartanem léčeni pacienti se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří zůstávají symptomatictí, a pacienti s ejekční frakcí nižší než 35 % při léčbě inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II, betablokátorem a inhibitorem mineralokortikoidních receptorů. U těchto pacientů má být inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor receptoru AT₁ pro angiotenzin II nahrazen sakubitridil/valsartanem.

Sakubitridil/valsartan byl také srovnáván s valsartanem u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí ($> 45 \%$), zvýšenou sérovou koncentrací natriuretických peptidů a strukturálním onemocněním srdce (studie PARAGON-HF).¹⁸ Primární složený cílový ukazatel zahrnoval mortalitu z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Z 4 822 pacientů randomizovaných do této studie jich mělo 30 % odhadovanou glomerulární filtraci v rozmezí $45\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 18 % nižší než $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.¹⁹ V této studii sakubitridil/valsartan *nesnížil významně primární kompozitní cílový ukazatel*, snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání o 15 % bylo na hranici statistické významnosti.²⁰ V podskupině pacientů s nižší než střední ejekční frakcí byl efekt sakubitridil/valsartanu na primární kompozitní cílový ukazatel statisticky významný, což jistě povede k diskusi o tom, zda jsou současné hranice v úrovni ejekční frakce mezi oběma základními typy srdečního selhání (se sníženou a zachovanou ejekční frakcí) stanoveny optimálně. U pacientů léčených sakubitridil/valsartanem však došlo významně častěji ke zlepšení třídy srdečního selhání NYHA a významně méně často ke zhoršení renální funkce. Pacienti léčení sakubitridil/valsartanem také udávali významně vyšší kvalitu života.

Dle současných doporučení⁴ je sakubitridil/valsartan indikován jako náhrada inhibitoru angiotenzin konvertujícího

enzymu nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II s cílem snížit riziko hospitalizací pro srdeční selhání nebo mortalitu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří jsou stále symptomatictí přes optimální léčbu ACEI, betablokátořem a inhibitory mineralokortikoidních receptorů. Postavení sakubitril/valsartanu v léčbě pacientů s ejekční frakcí ve středním rozmezí a u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí zatím zůstává nejasné.

Inhibitory SGLT2 v léčbě srdečního selhání

Inhibitory kotransportu sodíku a glukózy v proximálním tubulu (SGLT2) snižují zpětnou resorpci glukózy, zvyšují glykosurii, a tím snižují u pacientů s diabetem 2. typu (včetně pacientů s CKD 2–3a) zvýšenou glykémii a koncentraci glykovaného hemoglobinu.²¹ Empagliflozin navíc snižuje pravděpodobně zejména v důsledku jeho natriuretického a diuretického účinku krevní tlak, aniž by současně zvyšoval tepovou frekvenci,²² a má příznivý vliv na arteriální elasticitu a vaskulární rezistenci, viscerální adipozitu, urikemii a albuminurii.²³ Empagliflozin zvyšuje sérové koncentrace LDL- i HDL-cholesterolu a jeho nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce močových cest a genitálu.

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME²⁴ byl sledován vliv *empagliflozinu* ve srovnání s běžnou terapií na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u 7 028 pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem (všichni pacienti již měli kardiovaskulární onemocnění, 75 % z nich mělo ischemickou chorobu srdeční, 46 % mělo v anamnéze infarkt myokardu, 24 % bylo po aortokoronárním bypassu, 22 % mělo v anamnéze cévní mozkovou příhodu a 10 % pacientů mělo srdeční selhání, 26 % pacientů mělo eGFR 30–59 ml/min/1,73 m², tedy CKD 3, 29 % pacientů mělo mikroalbuminurii a 11 % proteinurii). Testovaná populace tedy zahrnovala pacienty s vyšším renálním rizikem. Pacienti byli současně léčeni další doporučenou standardní léčbou (inhibicí systému renin-angiotenzin, betablokátořem, diuretiky).

Empagliflozin snížil primární cílový ukazatel (kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) o 14 %, mortalitu z kardiovaskulárních příčin o 38 %, celkovou mortalitu o 32 % a hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % ($p = 0,002$). Účinek empagliflozinu na sledované parametry byl srovnatelný u pacientů s normoalbuminurií/mikroalbuminurií a s normální nebo sníženou glomerulární filtrací. Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo lepší kontrolu glykémie, mírně nižší hmotnost, obvod pasu, urikemii a systolický i diastolický tlak bez nárůstu tepové frekvence a mírný vzestup hodnoty LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu.

Příznivý vliv inhibitorů SGLT2 na hospitalizace pro srdeční selhání byl potvrzen i u pacientů s nižším kardiovaskulárním rizikem ve studii CANVAS s *kanagliflo-*

*zinem*²⁵ a DECLARE-TIMI²⁶ s *dapagliflozinem* a ve studii CREDENCE s *kanagliflozinem* u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a s vysokým kardiovaskulárním rizikem,^{27,28} tento účinek je pravděpodobně u různých inhibitorů SGLT2 podobný.²⁹

Mechanismus kardioprotektivního účinku gliflozinů není zcela jasný, je pravděpodobně multifaktoriální a do značné míry nezávislý na kontrole glykémie.³⁰ Důležitou roli zřejmě hraje ovlivnění arteriální elasticity, přímý účinek na srdeční funkci, spotřebu kyslíku v myokardu, pokles urikémie i albuminurie, lepší kontrola hmotnosti, potlačení zánětu a oxidačního stresu, viscerální adipozity i krevního tlaku.³¹

Empagliflozin v experimentu snížil nezávisle na přítomnosti diabetu *tuhost stěny levé komory a zlepšil diastolickou funkci selhávajícího srdce*.³² Empagliflozin také u hypertenzních potkanů se srdečním selháním zvýšil v atriích i komorách expresi genů pro natriuretické peptidy, *zlepšil srdeční remodelaci*, normalizoval systolickou dysfunkci a snížil rozsah fibrózy v síních i komorách.³³ Kardioprotektivní účinky inhibitorů SGLT2 také mohou souviset s inhibicí NHE3 (vyměňujícího na membráně sodíkový ion za proton) v ledvinách i srdci.³⁴

Zásadní otázkou je, zda mají glifloziny příznivý vliv na vývoj a progresi srdečního selhání i u *nediabetiků*.³⁵ V současné době probíhá u pacientů se srdečním selháním (i nediabetiků) několik studií s glifloziny: studie EMPEROR-Preserved a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem, studie DAPA-HF s dapagliflozinem již skončila.³⁶ Studie DELIVER a DETERMINE se zabývají vlivem dapagliflozinu specificky u pacientů se srdečním selháním se zachovanou, resp. sníženou ejekční frakcí.

Na kongresu European Society of Cardiology v Paříži byly 1. září 2019 prezentovány výsledky studie DAPA-HF. Studie DAPA-HF randomizovala 4 774 pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (≤ 40 %), z toho více než polovinu nediabetiků k podávání placebo nebo dapagliflozinu v dávce 10 mg.³⁷ Dapagliflozin snížil výsokce významně – o 26 % ($p < 0,0001$) – výskyt primárního složeného cílového ukazatele (mortalitu z kardiovaskulárních příčin a zhoršení srdečního selhání). Snížení bylo srovnatelné u diabetiků i nediabetiků a otevírá cestu k léčbě srdečního selhání inhibitory SGLT2 u nediabetiků.

Guidelines Evropské kardiologické společnosti pro léčbu srdečního selhání z roku 2016³ doporučovaly empagliflozin u pacientů s diabetem 2. typu *k prevenci a oddálení vzniku srdečního selhání a/nebo k prodloužení života*. Stanovisko expertů Evropské kardiologické společnosti z roku 2019⁴ konstatuje, že u pacientů s diabetem 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním nebo ve vysokém riziku kardiovaskulárního onemocnění mohou být použity k prevenci nebo oddálení nástupu srdečního selhání a snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání i kanagliflozin a dapagliflozin. Lze očekávat, že tato doporučení budou po publikaci výsledků studie DAPA-HF dále modifikována.

Další možnosti farmakoterapie srdečního selhání – výhled do budoucna

Porucha struktury a funkce kardiomyocytů souvisí u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí se systémovou aktivací prozánětlivých mechanismů indukovanou chronickými přidruženými onemocněními (např. nadváhou, diabetem, hypertenzí), jejímž důsledkem je zánět drobných koronárních cév s poškozením endotelu se sníženou produkcí oxidu dusnatého (NO), sníženou produkcí jeho intracelulárního mediátoru cyklického GMP a sníženou aktivitou proteinkinázy G v kardiomyocytech, jejímž důsledkem je vývoj hypertrofie levé komory a intersticiální fibrózy se zvýšenou tuhostí stěny levé komory a srdečním selháním.³⁸

V současné době jsou u pacientů se srdečním selháním testovány *inhibitory fosfodiesterázy 5*, která brání degradaci cGMP, *stimulátory a aktivátory solubilní guanylátcyklázy* (*vericiguat, riociguat*), které zvyšují produkci cGMP, a produkci cGMP stimulují také *natriuretické peptidy*, jejich degradaci brání inhibitor neprilysinu sakubitil.

Další možností by mohla být u části pacientů *anticytokinová terapie*, např. inhibitor interleukinu-1 β *canakinumab*.³⁹ Tři sta osmdesát pět z 10 061 pacientů zařazených do studie CANTOS, která sledovala vliv canakinumabu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u pacientů po infarktu myokardu s vyšší hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP), prodělalo před zahájením studie hospitalizaci pro srdeční selhání. Zvyšující se dávka canakinumabu byla charakterizována trendem ke sníženému riziku další hospitalizace pro srdeční selhání a mortality související se srdečním selháním. Vliv canakinumabu na srdeční selhání bude jistě nutno ověřit v samostatné studii.

Srdeční selhání je také charakterizováno zvýšenou spotřebou a sníženou produkcí adenosintrifosfátu (ATP) v důsledku poškození mitochondrií. U srdečního selhání jsou nyní testovány *antioxidační peptidy*, které by mohly zlepšit mitochondriální tvorbu ATP (tzv. Szetovy–Schillerovy peptidy, např. *elamipretid*), který stabilizuje elektronový transport v mitochondriích.⁴⁰ Studie s elamipretidem u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) s cílem snížit rozsah infarktu však byla neúspěšná.⁴¹

Mezi další možné intervence patří blokování tvorby zkřížených vazeb mezi jednotlivými složkami extracelulární matrix, *modulace intracelulárního kalcia* např. interferencí s ryanodinovým receptorem RyR2 a do budoucna i specifické intervence zaměřené na genovou expresi jednotlivých faktorů hrajících roli např. v progresi fibrózy např. pomocí *inhibitorů micro-RNA* (antagoMiR).^{42–43}

V poslední době jsou v léčbě srdečního selhání také znovu testovány pozitivně inotropní látky. Novější pozitivně inotropní léky, např. *omecantiv mecarbil*, nevyvolávají na rozdíl od katecholaminů tachykardii a nezvyšují intracelulární koncentrace Ca⁺⁺. Omeamtiv mecarbil je aktuálně studován u pacientů se srdečním selháním ve studii fáze 3 (GALACTIC-HF).^{44–45}

Srdeční selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Stárnutí populace a zvyšující se výskyt hypertenze, diabetu a jiných kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorů mají za následek *stále častější současný výskyt chronického srdečního selhání a chronického selhání ledvin*.⁴⁶ Pacienti s chronickým srdečním selháním a pokročilým chronickým selháním ledvin (CKD 3b–5) jsou ve srovnání s pacienty s chronickým srdečním selháním se zachovanou renální funkcí častěji hospitalizováni a mají i vyšší mortalitu. Přesto byli tito pacienti vyřazeni z většiny randomizovaných klinických studií věnovaných léčbě chronického srdečního selhání.⁴⁷

Nedávná konference Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) věnovaná tomuto tématu rozdělila pacienty s chronickým srdečním selháním a CKD do čtyř základních skupin: 1. srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, 2. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, 3. HFpEF u dialyzovaných pacientů, 4. HFrEF u dialyzovaných pacientů a 5. srdeční selhání u pacientů po transplantaci ledviny.⁴⁸

V klinických studiích zaměřených na léčbu srdečního selhání bylo poměrně vysoké zastoupení pacientů s mírně sníženou glomerulární filtrací. Např. ve studiích CHARM s *kandesartanem* bylo přibližně 40 % pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m².⁴⁹ Již dříve bylo prokázáno, že snížená renální funkce byla nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů se sníženou ejekční frakcí. Data ze studie CHARM (2 680 pacientů) umožnila posoudit vliv renální funkce na prognózu nejen u pacientů se sníženou (< 40 %), ale i se zachovanou (zde definováno jako > 40 %) ejekční frakcí. Do studií byli zařazeni jen pacienti s koncentrací kreatininu v séru < 265 μ mol/l. Podíl pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (výpočet dle MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² činil ve všech podskupinách studie přibližně 35 %. Snížená renální funkce a snížená ejekční frakce byly nezávislými prediktory špatné prognózy. *Snížená renální funkce nezávisle predikovala vyšší mortalitu, mortalitu z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním se sníženou i zachovanou ejekční frakcí*. Celková mortalita byla u pacientů s eGFR 45–60 ml/min/1,73 m² ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí 1,5× vyšší a u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² dokonce 1,91× vyšší.

V komunitní kohortě 14 579 pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí a 9 762 pacientů se sníženou ejekční frakcí⁵⁰ byla snížená odhadovaná glomerulární filtrace spojena s rostoucí mortalitou a hospitalizacemi pro srdeční selhání. Ve srovnání s pacienty s eGFR 60–89 ml/min/1,73 m² měli pacienti se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí s eGFR 15–29 ml/min/1,73 m² téměř dvakrát a pacienti s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² sedmkrát vyšší mortalitu, u pacientů se sníženou ejekční frakcí byl vliv snížené eGFR na prognózu podobný.

Srdeční selhání je u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin častější než u pacientů s diabetem 2. typu a normální renální funkcí. U pacientů s diabetem 2. typu a normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí ve studiích EMPA-REG Outcome, CANVAS nebo DECLARE-TIMI bylo pro srdeční selhání hospitalizováno jen 5–10 %, ve studii CREDENCE s podstatně větším zastoupením pacientů se sníženou renální funkcí to bylo 15 % nemocných.²⁹

Rostoucí podíl pacientů se srdečním selháním a sníženou renální funkcí a špatná prognóza těchto pacientů jsou tedy závažným problémem.

Léčba srdečního selhání u pacientů s CKD

Léčba srdečního selhání *inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II byla srovnatelně účinná* u pacientů se srdečním selháním (se sníženou i zachovanou ejekční frakcí a chronickým onemocněním ledvin – odhadovanou glomerulární filtrační $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).⁵¹

Analýza studií CHARM podobně ukázala, že kandesartan byl srovnatelně účinný u pacientů se srdečním selháním a s normální nebo sníženou renální funkcí.⁴⁹

Také *inhibice angiotenzinu a neprilysinu* kombinací sakubitrilu a valsartanu byla u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí srovnatelně účinná ve studii PARADIGM-HF (do které mohli být zařazeni jen pacienti s $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u nemocných s odhadovanou glomerulární filtrační vyšší nebo nižší než $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.¹⁵ Ve studii PARAGON-HF mělo 2 341 (téměř 50 %) pacientů $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.²⁰ Na rozdíl od celé studované populace snížil sakubitril/valsartan u těchto pacientů primární složený cílový ukazatel (mortalitu z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) statisticky významně o 21 %, důvod vyšší účinnosti u pacientů se sníženou renální funkcí není zcela jasný, ale může souviset s vyšším kardiovaskulárním rizikem těchto pacientů.

Vliv inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu na renální a kardiovaskulární parametry byl testován ve studii CREDENCE u 4 401 pacientů trpících diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrační dle rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) $30\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a albuminurií – poměrem albumin/kreatinin v moči $300\text{--}5\,000 \text{ mg/g}$) léčených stabilní (maximální tolerovanou) dávkou ACEI nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II.²⁷ *Patnáct procent pacientů v této studii mělo srdeční selhání.* Primární cílový ukazatel byl složen z terminálního selhání ledvin (léčba dialýzou alespoň 30 dní, transplantace ledvin nebo $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru trvající alespoň 30 dní nebo úmrtí z kardiovaskulární či renální příčiny. Sekundárními cílovými ukazateli byly mj. kompozit mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání, kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu

a cévní mozkové příhody; hospitalizace pro srdeční selhání.

Výskyt *primárního složeného cílového ukazatele* byl o 30 % nižší u pacientů léčených kanagliflozinem než u pacientů léčených placebem (43,2 vs. 61,2 na 1 000 pacientoroků). Pacienti léčení kanagliflozinem měli také nižší riziko několika sekundárních cílových ukazatelů, např. kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,69, $p < 0,001$), hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,61, $p < 0,001$) a kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (relativní riziko 0,80, $p = 0,01$). Kardiovaskulární (stejně jako renální) účinky kanagliflozinu byly konzistentní ve sledovaných podskupinách. Mortalitu z kardiovaskulárních příčin snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem o 22 % ($p = 0,05$).

Studie CREDENCE jednoznačně prokázala nejen renoprotektivní vliv kanagliflozinu u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu, ale i vliv kanagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu (např. hospitalizace pro srdeční selhání) i mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Kanagliflozin byl tedy kardioprotektivní i u pacientů se sníženou eGFR .

Sekundární analýza studie CREDENCE²⁸ ukázala, že i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kanagliflozin jak v primární, tak v sekundární prevenci srovnatelným způsobem významně snížil výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, mortalitu z kardiovaskulárních příčin i hospitalizace pro srdeční selhání.

Ultrafiltrace u pacientů se srdečním selháním a CKD

U pacientů s pokročilou renální insuficiencí a srdečním selháním může být pro zmírnění plicní kongesce a dušnosti léčba diuretiky nedostatečně účinná a jedinou možností může představovat *intermitentní přístrojová ultrafiltrace*.⁵² Místo přístrojové ultrafiltrace v léčbě srdečního selhání ale stále není jasné. Ultrafiltrace je často spojena s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a s vývojem rezistence na diuretika, zhoršením renální funkce,⁵³ hypokalemií a hypomagnezemií. Zásadním problémem je trvání účinku přístrojové ultrafiltrace. I když některé studie naznačují, že jednorázová přístrojová ultrafiltrace u pacienta s akutním zhoršením chronického srdečního selhání může být spojena s dlouhodobým vlivem a nižším rizikem rehospitalizací pro srdeční selhání,⁵⁴ nedávná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala rozdíl v prognóze mezi pacienty léčenými pro akutní zhoršení srdečního selhání přístrojovou ultrafiltrací a pacienty léčenými diuretiky.⁵⁵ *Srdeční selhání rezistentní k diuretikům může být indikací k chronické dialyzační léčbě* u pacientů s pokročilou, ale ne ještě terminální renální insuficiencí (kardiorenálním syndromem 2. typu).⁵⁶

Dostupná data není snadné jednoznačně interpretovat. Je zřejmé, že do budoucna bude nutné lépe definovat parametry, podle kterých by bylo možné pacienty pro přístro-

jovou ultrafiltraci vybrat, lépe definovat ultrafiltrační volem, dobu ultrafiltrace, ev. frekvenci jejího opakování.^{57,58}

Hyperkalemie a léčba srdečního selhání u pacientů s CKD

Hyperkalemie může u pacientů s pokročilou renální insuficiencí zásadně *limitovat možnosti léčby srdečního selhání* (ACEI, blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, inhibitory mineralokortikoidních receptorů nebo ARNI).

Riziko hyperkalemie je také jedním z hlavních důvodů, proč nejsou pacienti s CKD 4 zařazováni do randomizovaných studií zahrnujících nemocné s chronickým srdečním selháním.⁴⁷

Hyperkalemie > 5,5 mmol/l se vyskytuje poměrně často i u pacientů se zachovanou renální funkcí (např. ve studii PARADIGM-HF to bylo jak ve větvi se sakubitri/valsartanem, tak ve větvi s enalapriem zhruba u 17 % pacientů, hyperkalemie > 6 mmol/l se vyskytovala významně častěji u pacientů užívajících enalapril než u pacientů léčených sakubitri/valsartanem – 5,6 % vs. 4,3 %, $p = 0,007$).¹⁵

Pacienti se srdečním selháním mají vzhledem k relativně časté koincidenci s chronickým onemocněním ledvin a při užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron a betablokátorů *zvýšené riziko hyperkalemie*, které přispívá ke *zvýšenému riziku vzniku arytmií a nepřetržitě ovlivňuje prognózu těchto nemocných*. Ve studii RALES⁵⁹ dosahovala koncentrace kaliumu v séru > 5,5 mmol/l na začátku studie u 6 % pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m² a u 8,5 % s eGFR < 60 ml/min/1,73 m², při léčbě spironolaktonem ale mělo kalemii > 5,5 mmol/l již 15,4 % pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m² a 25,6 % pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².⁶⁰

U 5 848 pacientů ze *švédského registru srdečního selhání* (SwedeHF)⁶¹ se hyperkalemie (> 5,0 mmol/l) vyskytla během ročního sledování alespoň jednou u 24,4 % pacientů a středně závažná nebo závažná hyperkalemie (> 5,5 mmol/l) u 10,2 % pacientů. Riziko hyperkalemie rostlo s poklesem eGFR a u pacientů s eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² bylo 2,7krát a u pacientů s eGFR 15–30 ml/min/1,73 m² 4,1krát vyšší než u pacientů s eGFR vyšší než 90 ml/min/1,73 m². U pacientů se srdečním

selháním se zachovanou ejekční frakcí měli nemocní s hyperkalemií 4,97krát vyšší mortalitu, u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí to bylo jen 3,62krát.

Čtyři tisíce šest set sedmdesát jedna (55,6 %) pacientů zařazených do studie PARADIGM-HF užívalo inhibitor mineralokortikoidních receptorů, závažná hyperkalemie (> 6 mmol/l) se objevila u více pacientů léčených enalapriem než u pacientů léčených sakubitri/valsartanem (3,1 % vs. 2,2 %, $p = 0,02$).⁶² Sakubitri/valsartan tak snižuje riziko těžké hyperkalemie, které hrozí u pacientů léčených současně ACEI a inhibitorem mineralokortikoidních receptorů.

Nové léky – *patiromer a cyklosilikát sodíku a zirkonia* – jsou dobře tolerovány, mohou být užívány u pacientů v riziku hyperkalemie dlouhodobě a umožňují těmto pacientům užívat v přiměřené dávce inhibitory systému renin-angiotenzin, které by jinak netolerovali.⁶³

Ve studii AMETHYST-DN byl sledován vliv patiromeru na kalemii u 306 pacientů s diabetickým onemocněním ledvin, eGFR 15–60 ml/min/1,73 m², a s kalemii > 5 mmol/l užívajících stabilní dávku inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron.⁶⁴ V závislosti na dávce patiromeru došlo u léčených pacientů k poklesu kalemie čtyři týdny po zahájení léčby o 0,35–0,97 mmol/l. V podskupině 105 pacientů se *srdečním selháním* byla při kontrolách mezi 12. a 52. týdnem koncentrace kaliumu v séru v normálním rozmezí u 88 % pacientů se vstupně mírnou (> 5–5,5 mmol/l) a 73 % pacientů se vstupně středně závažnou (> 5,5–6 mmol/l) hyperkalemií.⁶⁵

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je u pacientů se srdečním selháním časté. Léčebné intervence jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stejně účinné jako u pacientů s normální renální funkcí, problémem ale může být kontrola převodnění a hyperkalemie. Nové léky, které procházejí klinickými studiemi u pacientů se srdečním selháním, představují velkou naději i pro podskupinu pacientů se srdečním selháním, kteří současně trpí chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

- McMurray JJ. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362:228–238.
- Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004;351:1097–1105.
- 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 of 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 J Heart Fail 2016;18:891–975.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patients management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019, May 26. doi: 10.1002/ehfj.1531 (epub ahead of print).
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–259.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012;33:1750–1757.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574–1585.
- Molkentin JD. A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. J Clin Invest 2003;111:1275–1277.
- Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. Drugs 2003;63:47–70.

10. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91–97.
11. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, et al. Mechanisms of renal responsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:769–778.
12. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015;17:242–247.
13. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, et al. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart* 2017;103:1569–1577.
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–1073.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
17. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997.
18. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:471–482.
19. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004962.
20. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
21. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
22. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
23. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644–657.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;380:347–357.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
28. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019, July 11, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007.
29. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019 Aug 5; 99.doi:10.1186/s12933-019-0903-4.
30. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904–1907.
31. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of on-going outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
32. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1690–1700.
33. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:45.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025–1029.
35. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation* 2017;136:1643–1658.
36. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390–1400.
37. McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristic. *Eur J Heart Fail* 2019 Jul 15. doi: 10.1002/ehf.1548.
38. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–271.
39. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation* 2019;139:1289–1299.
40. Chatfield KC, Sparagna GC, Chau S. Elamipretide improves mitochondrial function in the failing human heart. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:147–157.
41. Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2016;37:1296–1303.
42. Tschöpe C, Birner C, Böhm M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: expert opinion on the behalf of the nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 2018;107:1–19.
43. Tuttolomondo A, Simonetta I, Pinto A. MicroRNA and receptor mediated signaling pathways as potential targets in heart failure. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:1287–1300.
44. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2018, Oct 8. doi: 10.1093/eurheartj/ehy600.
45. Kaplinsky E, Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil. *Drugs in Context* 2018;7:212518.
46. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284–295.
47. Epstein M, Pitt CB. A propitious time for initiating clinical trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction and an estimated glomerular filtration rate < 30 ml/min with an mineralocorticoid receptor antagonist and K+ binder: “the forbidden fruit”. *Eur Heart J* 2016;37:3130–3134.
48. House AA. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:1304–1317.
49. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–678.
50. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:333–342.
51. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Treatment effectiveness in heart failure with comorbidity: lung disease and kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2610–2618.

52. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure – trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1816–1828.
53. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–2304.
54. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail* 2014;20:9–17.
55. Grodin JL, Carter S, Bart BA, et al. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1148–1156.
56. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, et al. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 4):51–55.
57. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for further research. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2428–2445.
58. Costanzo MR, Kazory A. Better late than never: the true results of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1157–1159.
59. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573–579.
60. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
61. 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.
62. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79–85.
63. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1575–1589.
64. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151–161.
65. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail* 2018;5:592–602.