

Heart Failure: nuove evidenze e nuove opzioni di trattamento

Lo Scompensamento Cardiaco ha un forte impatto sulla salute pubblica e sulla qualità di vita dei pazienti che ne risultano affetti e, proprio per tali motivazioni, unite all'elevata prevalenza, è stato oggetto negli anni di innumerevoli studi.

Diversi sono i trial sullo scompenso cardiaco che forniscono nuove e importanti opzioni terapeutiche.

- **Studio PARADIGM-HF:** Il farmaco studiato nel PARADIGM-HF è SACUBITRIL/VALSARTAN, composto da due farmaci: il valsartan, un sartano, bloccante i recettori AT1 dell'angiotensina II, e il sacubitril, un inibitore della neprililina, un'endopeptidasi responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici. Si tratta, quindi, di un farmaco che inibisce il sistema renina-angiotensina e potenzia anche un aspetto del tutto favorevole, rappresentato dai fattori natriuretici.

Per quanto riguarda la tollerabilità, i pazienti trattati con LCZ696 hanno avuto una maggiore incidenza d'ipotensione arteriosa sintomatica, ma una minore incidenza di tosse, aumento della creatinemia e di iperpotassiemia. Inoltre, l'LCZ696 è risultato superiore all'enalapril nel ridurre la progressione dello SC, con riduzione del numero di pazienti che necessitava di ulteriori adeguamenti terapeutici.

- **Studio EMPEROR-REDUCED:** tale studio ha dimostrato la superiorità di EMPAGLIFOZIN (farmaco ipoglicemizzante orale appartenente alla categoria degli SGLT2i) rispetto al placebo in quei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF). In pazienti già in terapia per lo scompenso cardiaco, l'aggiunta di empaglifozin si associa a una riduzione del rischio di morte CV e/o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza o meno di Diabete Mellito. Si è dimostrato inoltre anche un cospicuo miglioramento degli outcomes renali in pazienti con scompenso cardiaco (anche senza comorbidità con Diabete Mellito).
- **Studio SHIFT:** i risultati di tale trial hanno dimostrato che in pazienti con scompenso cardiaco, l'IVABRADINA si è rivelata un'arma efficace nel ridurre la mortalità (ad un tasso di mortalità inferiore rispetto ad altri studi) in pazienti con ridotta frazione d'eiezione ed in ritmo sinusale. L'IVABRADINA è un inibitore specifico della corrente funny nel nodo senoatriale, e risulta in grado di ridurre la frequenza cardiaca senza influenzare l'attività di altri canali e senza modificare la contrattilità del miocardio, come avviene ad esempio con i beta-bloccanti. Lo studio ha inoltre dimostrato come l'IVABRADINA abbia un effetto positivo sul rimodellamento del ventricolo sinistro. Oltre a determinare un effetto positivo da un punto di vista prognostico, l'utilizzo di IVABRADINA è associato ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico; questo è di estremo interesse perché gli altri farmaci attualmente utilizzati non raggiungono contemporaneamente entrambi gli obiettivi: i beta-bloccanti infatti non sono associati a un miglioramento della qualità della vita nonostante abbiano un indubbio effetto sulla prognosi della malattia, mentre i diuretici, pur migliorando la qualità della vita, non hanno dimostrato effetti positivi sulla sopravvivenza.

Infine un cenno allo Studio VICTORIA, che ha preso in considerazione un nuovo farmaco, il VERICIGUAT (probabile futura opzione terapeutica per pazienti con scompenso cardiaco avanzato), che agisce

stimolando la via ossido nitrico (NO) - guanilato ciclasi solubile (sGC) - guanosina monofosfato ciclico (cGMP), generalmente alterata nello scompenso cardiaco.

Scompenso Cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF):

La diagnosi di SC a frazione d'eiezione preservata non è affatto semplice: questa criticità è solo parzialmente risolta dalla possibilità di effettuare il dosaggio di biomarcatori quali i peptidi natriuretici. Il livello dei peptidi natriuretici, infatti, può essere influenzato da svariati fattori quali lo stato di congestione, l'obesità, l'insufficienza renale e molti altri. Altri biomarcatori di potenziale interesse diagnostico risultano essere quelli legati al turnover della matrice extracellulare, quali le metalloproteinasi della matrice (MMP), i loro inibitori tissutali (TIMP), alcuni precursori e/o prodotti di degradazione del collagene.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, Sacubitril/valsartan riduce i valori di NT-proBNP (biomarcatore con potere predittivo a lungo termine), ma non migliora la capacità funzionale in pazienti con HFpEF.

Lo SC a frazione d'eiezione preservata colpisce circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco e si prevede un aumento del tasso di tale forma di scompenso, in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione e all'incremento dell'incidenza e della prevalenza di alcuni fattori di rischio come il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'obesità e la fibrillazione atriale.

Tale categoria di pazienti risultano spesso fortemente sintomatici, con una netta compromissione della loro qualità della vita e frequenti ospedalizzazioni.

Lo score H2FPEF è risultato uno strumento utile per prevedere la possibilità di HFpEF nei pazienti con dispnea: tale score può anche essere utilizzato per prevedere se la dispnea è correlata a HFpEF o a una condizione non cardiaca.

Le sei variabili cliniche ed ecocardiografiche sono:

- BMI > 30 Kg/m² (2 punti)
- Utilizzo di almeno due farmaci antiipertensivi (1 punto)
- Presenza di FA (3 punti-parossistica o persistente)
- Ipertensione polmonare (1 punto)
- Età > 60 anni (1 punto)
- Elevata pressione di riempimento > 9 (1 punto)

Un punteggio di almeno 5 punti è suggestivo di HFpEF.

E' stato dimostrato che la maggior parte dei farmaci usati per il trattamento dell'HFpEF non hanno reali benefici nell'HFpEF: studi clinici hanno coinvolto antagonisti dell'aldosterone, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, beta bloccanti e nitrati.

Sia l'ipertensione polmonare che la disfunzione del Ventricolo Destro sono altamente prevalenti nell'HFpEF. Numerosi studi hanno dimostrato che la struttura e la funzione del Ventricolo Destro peggiorano nel

tempo: tale deterioramento si associa a cardiopatia coronarica, obesità, FA, aumento della pressione venosa polmonare e aumento delle pressioni di riempimento a livello del cuore sinistro.

Bisogna ricordare che quando le pressioni di riempimento a livello del cuore sinistro aumentano, vi è un aumento del postcarico a livello del Ventricolo Destro e può, inoltre, verificarsi, anche un rimodellamento, su base inizialmente adattativa, del sistema vascolare polmonare. Pertanto, diventa fondamentale valutare un'attenta terapia diuretica nei pazienti con HFpEF per tentare di normalizzare le pressioni a livello del cuore sinistro.

La maggior parte degli studi e delle linee guida riguardanti lo Scompensamento Cardiaco a FE preservata (ma ciò naturalmente vale anche per le altre forme, sia HFmEF che HFrEF) concordano nell'importanza di personalizzare la terapia, considerando naturalmente anche le varie comorbidità che ogni paziente presenta.