

Heart innovation: la rivoluzione farmacoterapeutica nella gestione dello scompenso cardiaco

La terapia è complessa e spesso prevede l'uso di più farmaci con meccanismi d'azione differenti. I farmaci raccomandati sono i beta-bloccanti, gli Ace-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**², **Antonio De Luca**²

► Introduzione

Lo scompenso cardiaco è tutt'oggi una significativa causa di mortalità nella popolazione generale. Basti pensare che più del 2% di tutta la popolazione adulta ne è affetto (più del 10% nella popolazione > 70 anni) e che 5 adulti su 1000 ogni anno ne sono colpiti. Tutto ciò ha una netta ripercussione sul sistema sanitario nazionale, essendo un'importante causa di ospedalizzazione, e sulla vita dei pazienti, costretti all'assunzione di numerose terapie farmacologiche, oltre che a numerosi controlli ed accertamenti diagnostico-terapeutici. Infatti lo scompenso cardiaco è divenuto ormai una patologia cronica con conseguenti limitazioni nella vita dei pazienti e riduzione della loro qualità di vita. La terapia farmacologica per il trattamento dello scompenso cardiaco è complessa e spesso prevede l'uso di più farma-

ci con meccanismi d'azione differenti. I farmaci raccomandati sono i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI). Negli anni ci sono state numerose novità che hanno trovato conferma nelle più recenti linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco, partendo dal Sacubitril/Valsartan ad i più innovativi farmaci per la cura del diabete mellito tipo 2 (Gliflozine) che sono risultati essere utili nello scompenso cardiaco anche in assenza di iperglicemia e diabete.

► Pratica clinica e conclusioni

Lo scompenso cardiaco (SC) cronico colpisce 64 milioni di persone nel mondo e oltre un milione in Italia ed è una patologia cronica che peggiora nel tempo. Nel nostro Paese rappresenta la prima causa di ospedalizzazione dopo il parto ed è associata a comorbidità e mortalità significative. Lo scompenso cardiaco viene classificato in diverse categorie in base alla frazione di eiezione, che è un indi-

ce di capacità contrattile del ventricolo sinistro, e circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata.

L'insufficienza cardiaca si caratterizza per l'incapacità del cuore di assolvere alla sua normale funzione contrattile di pompa che garantisce l'apporto fisiologico di sangue a tessuti e organi. Diverse sono le cause riconosciute: può insorgere come conseguenza di un infarto, di un'ipertensione arteriosa mal controllata, di un malfunzionamento delle valvole cardiache, di infezioni virali pregresse con interessamento del muscolo cardiaco (miocarditi); in alcuni casi non è possibile riconoscere una causa precisa (forma idiopatica). Nonostante i progressi di trattamento, la patologia ha una prognosi di sopravvivenza paragonabile o peggiore a quella descritta per le neoplasie più aggressive. Infatti, a un anno dalla diagnosi di insufficienza cardiaca, la mortalità si aggira intorno al 20-25%. I pazienti affetti da insufficienza cardiaca, inoltre, hanno un elevato rischio di peggioramento, con un'intensificazione rapida o graduale dei

¹ S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL Foggia

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL Foggia

sintomi che richiedono cure come la somministrazione di diuretici per via endovenosa in emergenza/ambulatorio, o anche il ricovero in ospedale. Tale peggioramento, oltre a generare un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie, ha un notevole onere economico.

La terapia dello scompenso cardiaco sta diventando, negli ultimi anni, sempre più complessa e importanti evidenze dagli studi clinici hanno esteso le opzioni terapeutiche disponibili in tutto lo spettro della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). L'update del 2023 delle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco acuto e cronico, conferma l'utilizzo degli inibitori del cotrasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2) nello SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ma consacra il ruolo di questi farmaci anche nella terapia dello SC a frazione di eiezione preservata (HFpEF) e lievemente ridotta (HFmrEF), e anche nello SC acuto. Viene inoltre riconosciuto il valore terapeutico di finerenone, un nuovo antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) per la riduzione del rischio di ricovero per SC in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2 (DMT2).

L'aggiornamento del novembre 2023 delle linee guida ESC 2021 è principalmente giustificato dalle evidenze di beneficio degli SGLT2 inibitori, dimostrato in diversi studi, nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF), e nello scompenso cardiaco acuto. Nelle linee guida rimangono confermate le raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta basate su quattro pilastri fondamentali con una raccomandazione di Classe I: ACE inibitori, ARB o ARNI; beta-bloccanti; antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA); e due inibitori di SGLT2 (dapagliflozin ed empagliflozin). Vengono inoltre inserite raccomandazioni sull'uso del finerenone, un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi non steroideo, per ridurre il rischio di ospedalizzazione da scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2.

La terapia raccomandata si fonda quindi sui cosiddetti "4 pilastri": gli antagonisti del sistema renina-angiotensina (RAASi)-ARNI, i beta-bloccanti, gli anti-aldosteronici (MRA) e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT2i) o gliflozine. Negli ultimi anni le linee guida per il trattamento hanno però cambiato radicalmente l'approccio al paziente con insufficienza cardiaca. A partire da un approccio graduale, che prevedeva l'aggiunta di ogni farmaco in modo sequenziale, le nuove indicazioni sono quelle di prescrivere da subito tutte le classi farmacologiche disponibili, modulandone i dosaggi. In questo modo si è visto un miglioramento significativo della sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca. Nonostante l'utilizzo di queste terapie ottimizzate, persiste un rischio residuo di peggioramento e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Il rischio frequente di un peggioramento clinico sottende in realtà la necessità di disporre di altre cure più efficaci che consentano di ridurre i ricoveri e la mortalità. Le gliflozine sono farmaci nati come anti-diabetici. Oggi rappresentano la più importante innovazione terapeutica per lo scompenso cardiaco in quanto, in aggiunta alla terapia abituale, sono capaci di ridurre la mortalità e i ricoveri per rischi cardiovascolari fino al 30% anche nei pazienti non diabetici. La scelta del farmaco dipende dal tipo di scompenso cardiaco e dai fattori di rischio che accompagnano il paziente. Nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione

ridotta, lo standard di cura prevede l'utilizzo di beta-bloccanti, ARNI, gliflozine o MRA a seconda della storia clinica del paziente. Nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, sono spesso utilizzati ACE-inibitori, ARB o MRA. Oltre a questi ci sono anche altre terapie farmacologiche innovative che hanno avuto risultati incoraggianti nei trials e che possono essere utilizzate nei pazienti con scompenso cardiaco resistente alla terapia farmacologica di base. Tra questi un nuovo farmaco interessante è il Vericiguat. Questo farmaco è uno stimolante della guanilato-ciclastasi solubile (sGC), enzima preposto alla produzione di monossido d'azoto (NO), molecola importante adibita alla vasodilatazione ed alla riduzione dello stress meccanico ed ossidativo vascolare, oltre che alla riduzione dello spessore delle camere cardiache e della fibrosi. Nello studio VICTORIA è stato dimostrato come il Vericiguat riduca il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei pazienti più delicati che già si erano ospedalizzati di recente o che avevano necessità di eseguire terapie con diuretici endovena. Gli stessi pazienti dello studio avevano anche una ridotta capacità contrattile del cuore (FE<45%) ed elevati valori di proBNP-NT. Nei pazienti trattati con il farmaco vi era una riduzione del 10% di morti ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto a quelli non trattati con vericiguat. Per tale motivo l'uso del farmaco è stato validato nelle più recenti linee guida nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta con sintomi, nonostante una terapia ottimizzata con ACE-inibitore (o sartano), beta-bloccante e antialdosteronico; esso potrebbe rappresentare dunque il "5° pilastro" nella strategia terapeutica dello scompenso cardiaco.

ne ridotta, lo standard di cura prevede l'utilizzo di beta-bloccanti, ARNI, gliflozine o MRA a seconda della storia clinica del paziente. Nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, sono spesso utilizzati ACE-inibitori, ARB o MRA.

Oltre a questi ci sono anche altre terapie farmacologiche innovative che hanno avuto risultati incoraggianti nei trials e che possono essere utilizzate nei pazienti con scompenso cardiaco resistente alla terapia farmacologica di base. Tra questi un nuovo farmaco interessante è il Vericiguat. Questo farmaco è uno stimolante della guanilato-ciclastasi solubile (sGC), enzima preposto alla produzione di monossido d'azoto (NO), molecola importante adibita alla vasodilatazione ed alla riduzione dello stress meccanico ed ossidativo vascolare, oltre che alla riduzione dello spessore delle camere cardiache e della fibrosi. Nello studio VICTORIA è stato dimostrato come il Vericiguat riduca il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei pazienti più delicati che già si erano ospedalizzati di recente o che avevano necessità di eseguire terapie con diuretici endovena. Gli stessi pazienti dello studio avevano anche una ridotta capacità contrattile del cuore (FE<45%) ed elevati valori di proBNP-NT. Nei pazienti trattati con il farmaco vi era una riduzione del 10% di morti ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto a quelli non trattati con vericiguat. Per tale motivo l'uso del farmaco è stato validato nelle più recenti linee guida nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta con sintomi, nonostante una terapia ottimizzata con ACE-inibitore (o sartano), beta-bloccante e antialdosteronico; esso potrebbe rappresentare dunque il "5° pilastro" nella strategia terapeutica dello scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Anker SD, Butler J et al. Empagliflozin nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. *N Engl J Med.* (2021) 385(16):1451-61.
- Armstrong PW, Pieske B et al. Vericiguat in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta. *N Engl J Med.* (2020) 382(20):1883-93.
- Bayes-Genis A, Docherty KF et al. Algoritmi pratici per la diagnosi precoce di insufficienza cardiaca e stress cardiaco utilizzando NT-proBNP: una dichiarazione di consenso clinico della Heart Failure Association dell'ESC. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 13 - 1898.
- Borlaug BA, Sharma K et al. Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata: dichiarazione scientifica JACC. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023; 81, 1810-1834.
- C erlinskaite-Bajore K, Lam CSP et al. Analisi specifica per sesso del rapido aumento della dose di terapie mediche basate sulle linee guida dopo un ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca acuta: approfondimenti dallo studio STRONG-HF. *Eur J Heart Fail* 2023; 25 : 1156 - 1165.
- Cui Z, Tian, G. Interpretazione completa delle linee guida ESC 2021 per l'insufficienza cardiaca acuta e cronica. *Chin. J. Evid. Based Cardiovasc. Med.* 2022; 14, 1281-1287.
- Ferreira JP, Cleland JG et al. Effetto dello spironolattone sulla struttura e la funzione cardiaca dei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata: un'analisi combinata di tre studi randomizzati. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 108 - 113.
- Ghionzoli N, Gentile F et al. Target farmacologici attuali ed emergenti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. *Heart Fail Rev.* (2021) 27(4):1119-36.
- Heidenreich PA, Bozkurt B et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* (2022) 145(18):e895-1032.
- Jalloh MB, Granger CB et al. Strategie di implementazione multilivello per migliorare l'adozione di terapie basate sull'evidenza nell'insufficienza cardiaca. *Eur Heart J* 2023; 44: 2055-2058.
- Kaplan-Cieslicka A, Benson L et al. Una caratterizzazione completa dell'insufficienza cardiaca acuta con frazione di eiezione preservata rispetto a quella leggermente ridotta rispetto a quella ridotta: approfondimenti dal registro a lungo termine ESC-HFA EORP Heart Failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24, 335-350.
- McDonagh TA, Metra M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* (2021) 42(36):3599-726.
- Mentz RJ, Ward JH et al. Inibizione dell'angiotensina-neprilisina nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta o conservata e peggioramento dell'insufficienza cardiaca. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 1-12.
- Metra M, Adamo M et al. Gestione pre-dimissione e post-dimissione precoce dei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta: una dichiarazione scientifica della Heart Failure Association dell'ESC. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1115 - 1131.
- Metra M, Tomasoni D et al. Peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica: definizione, epidemiologia, gestione e prevenzione. Una dichiarazione di consenso clinico della Heart Failure Association della European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 776-791.
- Musella F, Rosano GMC et al. Profili dei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta: prevalenza, caratteristiche, trattamenti e risultati in una popolazione con insufficienza cardiaca nel mondo reale. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1246 - 1253.
- Oriecuia C, Tomasoni D et al. Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 e qualità della vita nei pazienti con insufficienza cardiaca: una revisione sistematica completa e una meta-analisi di studi clinici randomizzati. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 10: 147-157.
- Riccardi M, Sammartino AM et al. Insufficienza cardiaca: un aggiornamento degli ultimi anni e uno sguardo al prossimo futuro. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 3667-3693.
- Solomon SD, McMurray JJV et al. Dapagliflozin nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata. *N Engl J Med.* (2022) 387(12):1089-98.
- Yang M, Butt JH et al. Dapagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta e preservata trattati con un antagonista del recettore mineralcorticoido o sacubitril/valsartan. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 2307-2319.