



## **NUOVI ORIZZONTI IN TEMA DI SCOMPENSO CARDIACO** **Il primo tassello verso una terapia efficace nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta e preservata**

*A cura di*

**Claudio Stefano Centorbi**

*Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare*

Il 2021 ha rappresentato un passo in avanti significativo in tema di Scompenso Cardiaco (SC). Le novità introdotte con la pubblicazione delle linee guida ESC, aggiornamento delle ormai datate raccomandazioni del 2016, sono state molteplici in termini di definizione e trattamento dello SC, sia acuto che cronico, senza tralasciare la trattazione di nuovi aspetti gestionali diagnostico-terapeutici riguardanti le sue comorbidità.

In tema di definizione, le Linee Guida (LG) hanno confermato un approccio tripartito basato sul valore della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro (vedi figura centrale), già introdotto nel 2016 dalle precedenti linee guida, apportandone tuttavia alcune modifiche sia nomenclative che prettamente classificative<sup>1</sup>:

all'interno del gruppo dello SC a funzione sistolica ridotta (HFrEF) sono stati inclusi anche i pazienti con valori uguali al 40%;

Il gruppo dello SC a funzione sistolica compresa tra 41-49% è stato definito ad "FE lievemente ridotta" (HFmrEF).

Invariato è rimasto il gruppo dello SC a frazione di eiezione maggiore e uguale al 50%, definito a "a frazione di eiezione preservata" (HFpEF).

In tema invece di novità in ambito terapeutico, è stato introdotto un nuovo algoritmo per i pazienti con HFrEF attraverso un approccio a stadi: iniziale avvio della terapia farmacologica raccomandata, rivalutazione a distanza (almeno 3 mesi) per stabilire l'indicazione ad impianto di defibrillatore (ICD) o a dispositivo per la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) sulla base di FE e QRS e/o, se persistenza di sintomi, ottimizzazione terapeutica farmacologica ulteriore.

La vera grande novità delle LG in questo ambito però è stata l'introduzione del concetto di "Quadruplica Terapia" attraverso l'introduzione della nuova classe farmacologica degli inibitori del recettore SGLT2 (SGLT2i), dapagliflozin ed empagliflozin, nel contesto del trattamento del HFrEF (vedi figura centrale).

Per quanto riguarda invece gli altri due gruppi, HFmrEF e HFpEF, deboli sono state le raccomandazioni formulate relativamente all'impiego delle terapie farmacologiche che invece rivestono un ruolo fondamentale nell'ambito dell'HFrEF. Questo per due aspetti:

Presenza di studi spesso non specificatamente volti a valutare queste peculiari popolazioni e/o risultati prevalentemente neutri.

Indisponibilità, al momento della stesura, di dati relativi all'impiego appunto degli SGLT2i.

Ed è per ridefinire alcune di queste raccomandazioni, aggiornarne altre nell'ambito del trattamento e gestione della fase acuta dello scompenso cardiaco o nella prevenzione dello scompenso nei pazienti con insufficienza renale o diabete mellito pretendo atto dei risultati delle ricerche scientifiche degli ultimi due anni che nel novembre 2023 si è resa necessaria la pubblicazione di un aggiornamento delle LG del 20212.

Le principali novità del documento riguardano appunto il trattamento farmacologico nell'ambito del'HFmrEF e del' HFpEF alla luce soprattutto di due studi condotti sull'impiego degli SGLT2i:

Il trial EMPEROR-Preserved, arruolando quasi 6000 pazienti affetti da HF in classe NYHA II-IV, con LVEF >40% e con NT-proBNP >300 pg/ml in ritmo sinusale o >900 pg/ml in fibrillazione atriale, randomizzati a trattamento con empagliflozin o placebo ha mostrato, ad un follow-up mediano di circa 26 mesi, che il trattamento con empagliflozin è risultato associato ad una significativa riduzione dell'endpoint combinato morte cardiovascolare e ospedalizzazione per SC3.

lo studio DELIVER ha indagato invece gli effetti del trattamento con dapagliflozin contro placebo in circa 6000 pazienti con HF in classe NYHA II-IV includendo pazienti con FE >40% con livelli elevati di peptidi natriuretici sia in ritmo sinusale che in fibrillazione atriale. Il trattamento con dapagliflozin ha determinato una riduzione dell'endpoint primario combinato morte cardiovascolare o aggravamento dell'HF (ospedalizzazione per HF o visita urgente per HF)4.

Entrambi gli studi hanno osservato i medesimi risultati indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito di tipo 2 ed in entrambe le popolazioni vi era una elevata percentuale di pazienti in trattamento con ACE-I/ARB e Betabloccanti.

La successiva metanalisi dei due studi ha confermato una riduzione del 20% dell'endpoint primario e del 26% delle ri-ospedalizzazioni per SC, statisticamente significativa, mentre la riduzione del 12% della mortalità cardiovascolare non ha raggiunto la significatività statistica5.

Alla luce di questi risultati, l'aggiornamento del 2023 ha quindi posto la raccomandazione sull'utilizzo degli SGLT2i per ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni, in classe I con livello di evidenza A anche nei gruppi HFmrEF e HFpEF (Figura centrale).

Questa rappresenta la prima volta che un trattamento farmacologico si dimostra in grado di incidere significativamente su un endpoint combinato di mortalità cardiovascolare e ri-ospedalizzazione nei gruppi HFmrEF e HFpEF.

È evidente che questi risultati sorprendenti sugli SGLT2i non possono essere giustificati soltanto dall'effetto glicosurico ottenuto con l'inibizione dei recettori SGLT2 del nefrone prossimale.

Diversi sono gli studi che hanno cercato di spiegare quali meccanismi, renali e/o cardiaci, possano essere responsabili della efficacia di questa classe farmacologica, ma il dibattito resta ancora aperto.

Tra le diverse ipotesi in campo, una delle più affascinanti sostiene come i recettori SGLT2 siano coinvolti nella riprogrammazione del metabolismo fetale che si osserva nello SC cronico portando ad una disfunzione del metabolismo del calcio con conseguenti anomalie sul rimodellamento, sullo sviluppo di fibrosi e sul rischio aritmico<sup>6</sup>.

Al netto dei meccanismi fisiopatologici alla base del successo terapeutico degli SGLT2i, che saranno oggetto di studio nei prossimi anni, rimane il fatto che al momento essi rappresentano l'unica classe farmacologica ad aver dimostrato una indubbia efficacia in termini di mortalità e riospedalizzazione nell'intero arco dello Scopenso Cardiaco indipendentemente dalla funzione sistolica del ventricolo sinistro e della presenza o meno di diabete mellito di tipo 2 (Figura centrale).

DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO SECONDO LE LG ESC 2021			
<b>SC con funzione sistolica ridotta (HFrEF)</b>	FE ≤ 40%	segni e sintomi di SC	
<b>SC con funzione sistolica lievemente ridotta (HFREF)</b>	41% < FE < 49%	segni e sintomi di SC	
<b>SC con funzione sistolica preservata (HFpEF)</b>	FE ≥ 50%	segni e sintomi di SC e alterazioni strutturali/peptidi natriuretici elevati	
<b>Trattamento farmacologico "Quadruplica" in HFrEF</b>			
<i>Per ridurre mortalità e rischio di ospedalizzazione</i>			
<b>ACE-I/ARNI (Classe IA)</b>	<b>BETABLOCCANTI (Classe IA)</b>	<b>MRA (Classe IA)</b>	<b>SGLT2i (Classe IA)</b>
<b>Trattamento farmacologico in HFmrEF</b>			
<i>Per ridurre mortalità e rischio di ospedalizzazione</i>			
<b>ACE-I/ARNI (Classe IIB)</b>	<b>BETABLOCCANTI (Classe IIB)</b>	<b>MRA (Classe IIB)</b>	<b>SGLT2i (Classe IA)</b>
<b>Trattamento farmacologico in HFpEF</b>			
<i>Per ridurre mortalità e rischio di ospedalizzazione</i>			
<b>TRATTAMENTO DELL' EZIOLOGIA (Classe IA)</b>		<b>SGLT2i (Classe IA)</b>	
<small>LG: linee guida; SC: scompenso cardiaco; ACE-I: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARNI: antagonista del recettore dell'angiotensina e della neprilina; MRA: antagonista del recettore dei mineralcorticoidi. SGLT2i: inibitori del recettore SGLT2.</small>			

**Figura 1**

Definizione e trattamenti dello scompenso cardiaco

#### Bibliografia essenziale

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2023;44:3627-39.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-61.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-98.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BF, et al. SGLT2i inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022;400:757-67.
- Stefano Urbinati, Savina Nodari. L'update 2023 delle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco e le numerose sfide che devono ancora essere affrontate. G Ital Cardiol 2024;25(3):141-145.

