

**Massimo Volpe**

Direttore, Cattedra e UOC Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma

# Lo scompenso cardiaco: dalla concezione emodinamica alla revisione critica dell'interpretazione fisiopatologica a favore di un modello neuro-ormonale

## Focus sull'importanza della modulazione di tutti i sistemi neurormonali coinvolti (RAAS-SNS-NP)

L'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco) rappresenta ancora oggi uno dei principali problemi di salute pubblica sia per l'elevata mortalità legata a questa condizione, soprattutto nelle classi funzionali più avanzate, sia per il grave impatto sulla qualità di vita dei pazienti che è gravemente compromessa dalla sintomatologia progressivamente ingravescente, sia, infine, per il rilevante impatto socio-economico legato soprattutto alle frequenti ospedalizzazioni (l'insufficienza cardiaca rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nel nostro Paese) <sup>1</sup>. In relazione poi alla severa disabilità degli individui affetti da scompenso cardiaco, soprattutto negli stadi più avanzati e alle pesanti conseguenze sulle famiglie dei pazienti e per i "care-givers", la malattia rappresenta oggi, anche in relazione all'ampia e crescente diffusione, un problema di vaste dimensioni sociali. Queste conseguenze dell'insufficienza cardiaca rimangono tutt'ora molto rilevanti, malgrado i notevoli progressi della terapia farmacologica e non farmacologica realizzati negli ultimi decenni e legati al progressivo e impressionante aumento delle conoscenze sulla fisiopatologia della malattia <sup>2</sup>.

Negli ultimi 50 anni, infatti, si è passati da una concezione fisiopatologica incentrata sul deficit di pompa, che ha prevalso per lungo tempo e ha condizionato scelte terapeutiche pressoché obbligate, a una visio-

ne più integrata e legata all'adattamento della performance del cuore in relazione al progressivo sovraccarico (di volume o pressorio) che il cuore deve fronteggiare, sia infine all'identificazione del ruolo dei sistemi neuro-ormonali, soprattutto sistema nervoso simpatico, sistema renina-angiotensina-aldosterone e sistema dei peptidi natriuretici che condizionano lo stato di vasocostrizione e la ritenzione idrosalina, che poi influenzano in modo decisivo le condizioni di sovraccarico di pressione (*afterload*) e di volume (*preload*) e il progressivo deterioramento cardiocircolatorio e l'evoluzione verso la fase congestizia dell'insufficienza cardiaca. Quest'ultima più complessiva visione è stata via via tradotta nel concetto di "circolo vizioso" dell'insufficienza cardiaca che vede questi meccanismi di adattamento finalizzati a mantenere la perfusione degli organi bersaglio (rene, cervello, muscoli, cuore) divenire meccanismi di autoperpetuazione e progressivo peggioramento della funzione cardiaca e dello scompenso cardiocircolatorio.

Sulla base di questi importanti sviluppi conoscitivi, che hanno rappresentato un vero e proprio "spartiacque" nell'approccio clinico al paziente con insufficienza cardiaca, si è passati da una terapia incentrata sull'azione inotropica della digitale affiancata dalla terapia diuretica, e cioè su una strategia terapeutica fundamentalmente sintomatica,

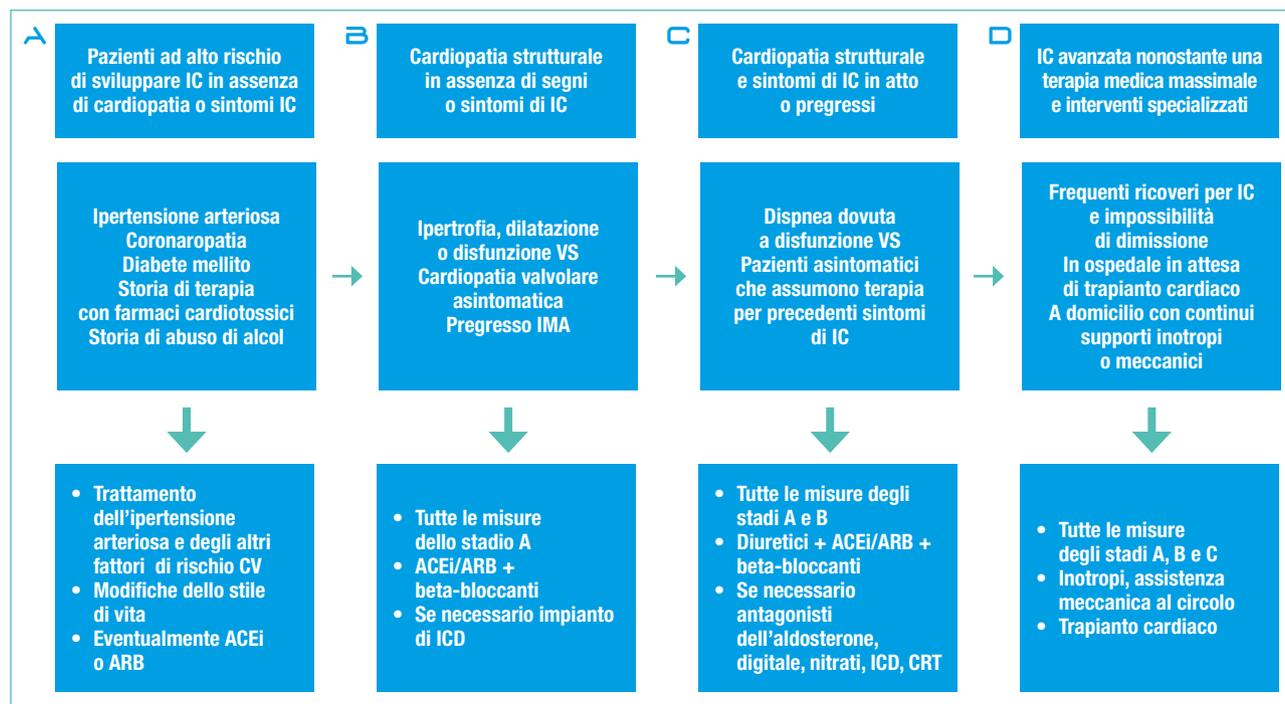
a un approccio più fisiopatologico basato sulla riduzione del carico emodinamico con l'impiego di vasodilatatori (eg. nitroderivati e idralazine), che peraltro non ha portato benefici documentati in termini di sopravvivenza, e infine a una strategia basata sul contrasto all'attivazione neuro-ormonale, attraverso farmaci inibitori, soprattutto attraverso l'impiego dei beta-bloccanti per antagonizzare la progressiva attivazione del sistema neuro-adrenergico (SNA) e per ridurre il lavoro cardiaco e attraverso l'affermazione clinica fondamentale dell'impiego degli ACE-inibitori (ACEi), degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e degli antialdosteronici per contrastare la controproducente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

L'approccio terapeutico neuro-ormonale ha letteralmente rivoluzionato la storia naturale della progressione dell'insufficienza cardiaca verso la fase congestizia o terminale, dal momento che numerosi studi randomizzati controllati hanno sistematicamente dimostrato una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni, oltre a contrassegnare un'efficace miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita dei pazienti, praticamente in tutte le classi funzionali NYHA, con un decisivo miglioramento della prognosi, misurato soprattutto in termini di sopravvivenza.

Tuttavia, malgrado questi sensibili migliora-

FIGURA 1.

Stadi dello scompenso cardiaco e terapia raccomandata per ogni stadio (IC: insufficienza cardiaca).



menti nel “management” del paziente con insufficienza cardiaca, la prognosi complessiva è rimasta “povera” e i benefici incompleti. In particolare, ancora oggi, i benefici aggiuntivi di questi interventi sulla mortalità, che a 5 anni dalla diagnosi rimane attorno al 50% nelle classi funzionali più avanzate, rimangono poco soddisfacenti, soprattutto se si considera l'aumento progressivo della incidenza (nuovi casi) e della prevalenza nella popolazione generale.

Per andare oltre questi livelli di beneficio, associato alla terapia neuro-ormonale e focalizzato sull'antagonismo del SNS e dal RAAS, è stato necessario esplorare ulteriormente gli adattamenti dei sistemi neuro-ormonali nello scompenso, investigando l'ipotesi che sistemi ormonali “controregolatori”, che cioè hanno effetti opposti al SNA e al RAAS, come ad esempio il sistema dei peptidi natriuretici (NP), possono svolgere un ruolo fisiopatologico importante e possono rappresentare un bersaglio terapeutico nello scompenso cardiaco.

In realtà i peptidi natriuretici sono utilizzati oggi soprattutto come il più affidabile biomarcatore sia nella diagnosi sia nella

prognosi dell'insufficienza cardiaca (il BNP plasmatico o ancora più l'NT-proBNP). In realtà i peptidi natriuretici, la cui produzione aumenta in modo proporzionale al livello di scompenso, peraltro in modo probabilmente insufficiente in tutte le forme di insufficienza cardiaca, in modo parallelo al progredire della malattia, hanno effetti fisiopatologici opposti rispetto al RAAS, dal momento che promuovono vasodilatazione, diuresi, natriuresi, effetti anti-crescita e anti-proliferativi, nonché azioni antifibrotiche e antiossidanti<sup>3</sup>. In questa ottica, è apparso ragionevole testare composti che possono potenziare l'azione dei NP, soprattutto attraverso lo sviluppo di approcci farmacologici che possano produrre un aumento dei peptidi attivi circolanti, indotto attraverso l'antagonismo del loro catabolismo enzimatico. Questo approccio, testato inizialmente con risultati insoddisfacenti con la sola inibizione della neutroendopeptidasi, neprilisina (NEP) o con analoghi dei NP, o attraverso l'associazione tra NEP inhibitors e ACEi, si è rivelato straordinariamente efficace quando associato agli ARB, nella nuova classe degli ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin*

*Inhibitor*), il cui prototipo è LCZ696\*, un composto dell'ARB valsartan con il NEP inhibitor sacubitril. Nello studio PARADIGM condotto su circa 8442 pazienti con insufficienza cardiaca a frazione d'iezione ridotta, LCZ696 ha determinato un beneficio ulteriore del 20% rispetto all'ACEi nell'ambito dello *standard of care*, che prevede l'utilizzo di diuretici, beta-bloccanti e antialdosteronici, sulla riduzione della mortalità cardiovascolare e prima ospedalizzazione per scompenso, in un contesto soddisfacente di sicurezza e tollerabilità<sup>4</sup>.

Questi risultati forniscono una “proof-of-concept evidence” del fatto che nello scompenso cardiaco si determina una vera e propria disregolazione dei sistemi neuro-ormonali, che è caratterizzata da un'iperattivazione del RAAS e del SNA, che prevale nettamente sull'attivazione del sistema controregolatore dei NP. Questa condizione rappresenta ovviamente una solida base razionale per potenziare il ruolo protettivo dei NPs attraverso l'inibizione dei NEP in presenza di un ARB, verosimilmente inne-

\* Entresto®, Novartis.

scando un incremento dei NP che legano i recettori attivi, legati al segnale intracellulare dell'attivazione della cascata guanilato ciclasasi-GMP ciclico<sup>5</sup>.

Questa breve disamina delle principali considerazioni fisiopatologiche e le conseguenti strategie di terapia farmacologica dello scompenso cardiaco che sono state sviluppate, hanno determinato quelle che oggi sono le linee guida terapeutiche che sono schematizzate nella *flow-chart presentation* (Fig. 1)<sup>6</sup>.

La flow-chart prevede che ACEi (o ARB) e beta-bloccanti abbiano un'indicazione in tutti gli stadi funzionali della malattia in presenza o assenza di sintomatologia, mentre diuretici e antialdosteronici sono riservati agli stadi più avanzati o comunque quando vi è la necessità di ridurre lo stato di congestione che si manifesta soprattutto attraverso la dispnea e gli edemi, nonché la limitazione funzionale. Altri presidi farmacologici utilizzati nello scompenso cardiaco sono i farmaci vasodilatatori (soprattutto i nitroderivati), la digossina, soprattutto nella fase congestizia o in presenza di una grave disfunzione inotropica o nella fibrillazione

atriale a elevata risposta ventricolare. Più recentemente alcuni studi hanno supportato l'impiego della ivabradina quando la frequenza cardiaca rimane oltre i 70 bpm. È chiaro che in presenza di risultati insoddisfacenti malgrado massicci interventi farmacologici che prevedono spesso l'impiego di tutti questi farmaci, anche contemporaneamente, sono sempre più attivamente e concretamente esplorate altre aree di intervento, sia non farmacologiche, come la resincronizzazione elettrica (ICD-CRT) del ventricolo sinistro, sia farmacologiche. In questo senso sicuramente il ricorso agli ARNI non rappresenta adesso soltanto un'ipotesi, ma un intervento che può essere attuato oggi nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HRrEF), mentre è allo studio l'impiego di questo presidio farmacologico nei pazienti con funzione sistolica preservata (HFpEF).

### Bibliografia

<sup>1</sup> 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 May 20.

- <sup>2</sup> Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, et al. Contribution of major lifestyle risk factors for incidental heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study. JACC Heart Fail 2015;3:520-8.
- <sup>3</sup> Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. Int J Cardiol 2014;176:630-9.
- <sup>4</sup> McMurray JJ, 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.
- <sup>5</sup> Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond) 2016;130:57-77.
- <sup>6</sup> Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009;119:e391-479.