

Glifozine e scompenso cardiaco

I farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2i), correntemente definiti glifozine, inizialmente sviluppati per il DM2, hanno dimostrato benefici nel ridurre il rischio di morte per eventi CV e una riduzione del tasso di ricoveri per scompenso cardiaco; questi risultati hanno spinto la ricerca a valutarne l'efficacia nei pazienti con SC anche in assenza di diabete

Antonio Ferrero - *Cardiologia ASL T05*

Tecla Marchese - *Diabetologia e Malattie metaboliche ASL T05*

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata dall'incapacità da parte del cuore di mantenere un apporto adeguato di sangue per le esigenze metaboliche dell'organismo o del mantenimento di una sufficiente perfusione solo al prezzo di elevate pressioni di riempimento diastolico. Secondo le più recenti linee guida ESC lo SC può essere distinto in tre categorie:

- SC con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) quando l'EF $\leq 40\%$;
- SC a frazione moderatamente ridotta (HFmrEF) quando l'EF è compresa tra il 41% e il 49%
- SC con frazione di eiezione preservata (HFpEF) quando l'EF $\geq 50\%$.

La prevalenza dell'insufficienza cardiaca nella popolazione adulta è pari al 2% e supera il 10% nei pazienti di età >70 anni. Anche il tasso di mortalità è importante superando il 6% a 12 mesi dalla diagnosi.

L'unica novità apparsa sulla scena terapeutica negli ultimi anni è stata l'associazione sacubitril-valsartan (ARNI) peraltro priva di effetti, al pari di altre classi farmacologiche, nel HFpEF.

I farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2i) correntemente definiti glifozine, da principio impiegati nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2),

hanno dimostrato benefici nel ridurre il rischio di morte per eventi CV e una riduzione del tasso di ricoveri per SC; questi risultati hanno spinto la ricerca a valutarne l'efficacia nei pazienti con SC anche in assenza di DM2.

► Meccanismo d'azione dei farmaci SGLT2i

Il glucosio filtrato a livello glomerulare viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale per azione di SGLT2i. I farmaci inibitori del SGLT2, o appunto glifozine, inibiscono questi trasportatori e favoriscono l'escrezione renale di glucosio. Inoltre inibiscono il riassorbimento del sodio, determinando un effetto diuretico di tipo osmotico; il glucosio non riassorbito raggiunge il nefrone distale provocando un aumento dell'osmolarità tubulare con riduzione del riassorbimento passivo dell'acqua e aumento della clearance libera dell'acqua.

Contrariamente ai diuretici dell'ansa, il meccanismo d'azione degli SGLT2i comporta una maggiore riduzione dei liquidi nel compartimento interstiziale rispetto a quello intravascolare, con conseguente minor impatto sul volume circolante effettivo e sulla perfusione tissutale, mantenimento di un adeguato apporto ematico e riduzione del precarico.

Come conseguenza della glicosuria, gli SGLT2i portano inoltre ad un bilancio energetico negativo inducendo nei cardiomiociti uno stato metabolico simile a quello osservato nella condizione di digiuno con riduzione dello stress ossidativo, miglioramento della funzione mitocondriale e riduzione dello stato infiammatorio; inoltre esercitano un'azione favorevole sullo scambiatore Na^+/H^+ , con riduzione della concentrazione di sodio e calcio nel citoplasma dei cardiomiociti, aumento delle concentrazioni di calcio mitocondriale, aumento della sintesi di ATP e miglioramento della contrattilità miocardica.

► Studi clinici

Per quanto riguarda il DM2 sono stati condotti i seguenti studi: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin); CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI-58 (dapagliflozin) ove oltre agli effetti metabolici si è dimostrata la riduzione statisticamente significativa degli eventi CV in particolare nei soggetti diabetici con HF.

Per questa ragione sono stati condotti studi specifici nei pazienti con HFrEF: DAPA-HF e EMPEROR-Reduced.

Nello studio DAPA-HF sono stati arruolati 4.744 pazienti diabetici e non

diabetici con HFrEF classe NYHA II, III o IV. Tutti i pazienti erano in terapia ottimale alla quale veniva aggiunto dapagliflozin 10 mg vs placebo. A un follow-up di 18,2 mesi, dapagliflozin ha mostrato di ridurre significativamente l'endpoint composito primario, il tasso di ricoveri per SC e il numero di decessi per cause CV, rispetto al placebo. Dapagliflozin ha anche dimostrato di ridurre l'incidenza di decessi per tutte le cause.

Nello studio EMPEROR-Reduced è stata verificata l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin su 3.730 pazienti con SC con EF $\leq 40\%$ e in classe NYHA II, III o IV. Empagliflozin 10mg vs placebo veniva aggiunto una volta al giorno alla terapia ottimale raccomandata. A un follow-up di 16 mesi, empagliflozin si è dimostrato efficace rispetto al placebo nel ridurre la mortalità CV e il tasso di ospedalizzazione per SC in pazienti con e senza DM2. Empagliflozin ha avuto anche un'influenza favorevole rispetto al placebo su alcuni esiti secondari quali il numero totale di ricoveri per SC: il numero di pazienti trattati necessario per prevenire un endpoint primario era 19. Lo studio EMPEROR-Preserved è stato invece condotto in pazienti con HFpEF ove è stato aggiunto empagliflozin 10 mg/die rispetto a placebo con significativa riduzione relativa dell'end point composito primario, morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco, del 21%.

Lo studio EMPEROR Preserved è il primo studio che ha dimostrato un beneficio clinico di un farmaco (empagliflozin) in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

A questo ha fatto seguito lo studio PRESERVED-HF presentato al meeting annuale della Heart Failure Society of America (HFSA) ove

empagliflozin ha dimostrato un beneficio statisticamente e clinicamente significativo dei sintomi e delle limitazioni fisiche su 324 pazienti con HFpEF.

È infine in corso lo DELIVER su oltre 6.000 pazienti con HFpEF trattati con dapagliflozin di cui si attendono i risultati nel 2022.

I benefici ottenuti nei vari studi clinici hanno portato all'approvazione dell'uso di dapagliflozin nei pazienti con HFrEF senza diabete da parte dell'EMA e l'impiego di queste molecole è stato inserito nelle Linee guida ESC per la gestione dell'insufficienza cardiaca.

I pazienti che possono trarre beneficio dalla terapia con glicofine dovrebbero avere un GFR ≥ 30 mL/min, sebbene nello studio EMPEROR Preserved il cut-off di inclusione fosse GFR >20 mL/min.

La dose terapeutica raccomandata, sia per dapagliflozin che per empagliflozin, è 10mg una volta al giorno senza titolazione. Le infezioni delle vie urinarie, costituiscono la principale complicanza associata all'uso di questi farmaci, soprattutto nelle donne: per questa ragione è importante raccomandare ai pazienti una attenta cura dell'igiene intima. Altre cautele riguardano il possibile rischio di deplezione di volume e conseguente ipotensione ortostatica, soprattutto in associazione con i diuretici dell'ansa. Non sono infine emerse chiare evidenze circa il rischio di amputazioni e fratture ossee (segnalato dapprima per canagliflozin).

L'approccio terapeutico ottimale dello SC prevede dunque l'aggiunta di un SGLT2i alla terapia massimale con ACEI/ARB o se tollerato ARNI, beta-bloccante, inibitore mineralcorticoide; resta valido l'impiego di diuretici dell'ansa per il controllo dei sintomi.

Infine è recente la notizia che la Com-

missione Europea (CE) ha autorizzato l'immissione in commercio di empagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta e preservata (HFrEF e HFpEF).

La presenza di DM2 è ovviamente un elemento a favore dell'impiego precoce di questi principi attivi.

BIBLIOGRAFIA

- Bragagni A et al. Surprises in cardiology: efficacy of glicofines in heart failure even in the absence of diabetes, *Eur Heart J Suppl* 2021; 23: E40-E44.
- Borghi C et al. The new type 2 diabetes mellitus therapy: comparison between the two classes of drugs GLPR (glucagon-like peptide receptor) agonists and SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: L28-L32.
- Genuardi MV et al. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021; 15:17539447211002678.
- McMurray JJV et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEJM* 2019; 381:1995-2008.
- Packer M et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *NEJM* 2020; 383: 1413.1424.
- Williams DM et al. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020; 11: 2207-19.
- Williams DM et al. Are SGLT-2 inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther* 2020; 11: 1925-34.
- Hallow KM, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479-87.
- Starr JA et al. Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Pharmacotherapy* 2021; 41(6): 526-36.
- Kosiborod M. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: main results from the PRESERVED-HF trial. Presented at: HFSA 2021. September 12, 2021. Denver, CO.