

# Sacubitril/valsartan e disfunzione renale nello scompenso cardiaco: dalla teoria alla real life

L'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina con un inibitore della neprilisina, potenziando i sistemi neuro-ormonali di protezione del cuore (sistema dei peptidi natriuretici) e sopprimendo gli effetti negativi dell'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, rappresenta un cambiamento radicale nella terapia dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica sintomatica a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

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

## ► Introduzione

L'insufficienza cardiaca rappresenta una causa rilevante di ospedalizzazione ed è una condizione ad alto tasso di invalidità e morte. La terapia standard prevede la somministrazione di diuretici insieme ad un supporto emodinamico con vasodilatatori e farmaci inotropi. L'associazione sacubitril/valsartan (ARNI), combinazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina con un inibitore della neprilisina, potenziando i sistemi neuro-ormonali di protezione del cuore (sistema dei peptidi natriuretici) e sopprimendo, al contempo, gli effetti negativi provocati dall'iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, rappresenta un cambiamento radicale nella terapia dei pazienti con in-

sufficienza cardiaca cronica sintomatica a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

## ► Aspetti di fisiopatologia

Tra i diversi e complessi meccanismi fisiopatologici che portano allo sviluppo dello scompenso cardiaco, la disregolazione dei sistemi neuro-ormonali endogeni, in particolare del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico (SNS), svolge un ruolo di fondamentale importanza. Sebbene nelle prime fasi dello scompenso cardiaco l'attivazione del RAAS e del SNS possa avere effetti emodinamici compensatori, successivamente la disregolazione di questi sistemi partecipa ad un deleterio circolo vizioso responsabile della progressione della patologia. La disregolazione del RAAS e del SNS contribuisce infatti alla vasocostrizione, all'aumento dei valori di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca, alla ritenzione di sodio e acqua, allo sviluppo di fibrosi e ipertrofia che conducono all'instaurarsi di sfavorevoli condizioni di

precarico e postcarico a livello delle camere cardiache, portando allo sviluppo di disfunzione sistolica e diastolica e alla progressione dello scompenso cardiaco. Sulla base di queste considerazioni fisiopatologiche, a partire dalla fine degli anni '80 il trattamento dello scompenso cardiaco, in particolare a frazione di eiezione ridotta (<35-40%), è stato fondato sull'impiego di farmaci beta-bloccanti, di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) e bloccanti del recettore di tipo 1 (AT1r) dell'angiotensina II (ARB) e di antagonisti del recettore per i mineralcorticoidi (MRA). Queste classi di farmaci hanno infatti mostrato dei benefici significativi sulla riduzione della mortalità per cause cardiovascolari e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Negli anni più recenti è stato testato e validato un nuovo approccio terapeutico basato sull'inibizione contemporanea dell'AT1r e della neprilisina (ARNI), quest'ultima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici (NPs), dotati di effetti protettivi a li-

<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

<sup>2</sup> S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

vello cardiovascolare e in particolare di controregolazione nei confronti del RAAS e del SNS. L'azione dei NPs è infatti caratterizzata da un aumento della diuresi e della natriuresi, da vasodilatazione, da riduzione di fibrosi, infiammazione, proliferazione e ipertrofia cellulare, da inibizione del tono simpatico e della produzione di aldosterone e vasopressina. La neprilisi-na è inoltre responsabile della degradazione di altri peptidi vasodilatatori, quali bradichinina, sostanza-P e adrenomedullina. Il prototipo della nuova classe farmacologica degli ARNI è rappresentato dal sacubitril/valsartan, nato dalla combinazione dell'inibitore della neprilisi-na sacubitril e dell'ARB valsartan.

### ► Discussione

Sebbene il peggioramento della funzionalità renale sia un forte indicatore prognostico negativo nello scompenso cardiaco, molte terapie nate per il trattamento di quest'ultimo (come gli inibitori del sistema renina-angiotensina, gli antialdosteronici fino ad arrivare alle ultimissime glicozine) possono portare ad un declino, almeno nelle fasi iniziali, del filtrato glomerulare. Anche sacubitril/valsartan non sembra sfuggire a questo fenomeno: i dati combinati dei due più importanti studi sull'argomento (ovvero il PARADIGM per i soggetti con funzione sistolica depressa e il PARAGON per quelli con funzione sistolica preservata), infatti, sebbene documentino una generale nefroprotezione del farmaco a medio-lungo termine oltre che alla ben nota riduzione del rischio di morte cardiovascolare o ricoveri per scompenso nei soggetti con disfunzione sistolica, sembrano altresì evidenziare un peggioramento del filtrato glomerulare nelle fasi precoci in una percentuale variabile tra il 15% e il 20% dei casi. Le ipotesi più accreditate sulla gene-

si di questo fenomeno includono alterazioni dell'emodinamica intraglomerulare e meccanismi di feedback tubulo-glomerulare piuttosto che un danno renale intrinseco.

In ogni caso, esistono pochi dati in letteratura sul reale valore prognostico di questo precoce declino della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia con sacubitril/valsartan. A tal proposito è stata recentemente pubblicata sulla prestigiosa rivista *Journal of the American College of Cardiology* un'analisi post-hoc dei due trial randomizzati PARADIGM e PARAGON.

Questa analisi post-hoc chiarisce in modo convincente che il declino del filtrato glomerulare nel periodo di transizione tra inibitori del sistema renina-angiotensina e sacubitril/valsartan è stato variabile ma generalmente modesto e rientrato almeno parzialmente nella maggior parte dei pazienti. Inoltre, questo peggioramento, laddove si fosse verificato, non solo non è stato associato ad outcome negativi ma non ha pregiudicato i benefici generati dal trattamento. La maggior parte dei pazienti, infatti, ha avuto soltanto un piccolo cambiamento del filtrato glomerulare dopo l'iniziale esposizione a sacubitril/valsartan e il recupero almeno parziale è stato abbastanza rapido (entro poche settimane) nella maggior parte dei pazienti. Presi insieme questi dati non supportano la sospensione di sacubitril/valsartan o impediscono la sua titolazione in soggetti che manifestino un precoce ma modesto peggioramento della funzionalità renale. Il meccanismo che determina questo iniziale declino del filtrato glomerulare non è chiaro, tuttavia, tra le ipotesi non è da escludere l'effetto ipotensivo e di conseguenza quello sulla pressione di filtrazione glomerulare. Questo potrebbe in parte spiegare anche la

maggior frequenza del peggioramento della funzionalità renale nei soggetti con sintomi più gravi di scompenso cardiaco all'analisi multivariata: in questi soggetti, infatti, con disfunzione sistolica severa potrebbe essere presente una ridotta riserva renale causata dalla ridotta filtrazione renale e una conseguente alterata funzione tubulare e della barriera glomerulare. In ogni caso, comunque, la modesta e precoce riduzione del filtrato glomerulare dopo la transizione a sacubitril/valsartan non è associata ad una prognosi peggiore (similmente a quanto accade negli studi sulle glicozine), e gli effetti benefici di sacubitril/valsartan sono inoltre presenti indipendentemente dalla presenza o meno di questa.

Lo studio PARADIGM-HF ha dunque dimostrato che l'uso della associazione sacubitril-valsartan è associato ad un rischio più basso di morte da cause cardiovascolari e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al trattamento con enalapril. Lo studio PIONER-HF, studio clinico prospettico, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, è stato disegnato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia dell'inizio in ambito ospedaliero di sacubitril/valsartan rispetto all'enalapril nei pazienti con HFrEF stabili emodinamicamente, ricoverati per scompenso acuto. Il trial ha dimostrato che l'associazione di sacubitril e valsartan, oltre che nello scompenso cardiaco cronico in pazienti ambulatoriali, si è dimostrata superiore all'enalapril anche nei pazienti acuti ricoverati in ospedale testimoniato dalla riduzione dei livelli di frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), biomarcatore utilizzato per determinare gravità e prognosi dello scompenso cardiaco. Come è noto, i livelli di NT-proBNP aumenta-

no quando le cellule del muscolo cardiaco sono sottoposte a stress (come l'allungamento), condizione che si verifica nello scompenso cardiaco e la riduzione dei livelli di NT-proBNP si associa ad un minor rischio di esiti clinici negativi. Il trial ha dimostrato, insieme al PARADIGM-HF, il superiore vantaggio di sacubitril/valsartan rispetto all'ACE-inibitore sulla mortalità cardiovascolare e sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale. Questi risultati vanno ad aggiungersi a quanto già dimostrato nello studio TRANSITION che aveva esplorato l'inizio di sacubitril/valsartan, sia in regime di ricovero che in post-dimissione, in pazienti con un episodio di scompenso cardiaco acuto. In conclusione, lo studio PIONEER-HF ha dimostrato che, in ambito ospedaliero, sacubitril/valsartan può essere iniziato in modo sicuro in pazienti con scompenso cardiaco, stabili emodinamicamente, con un profilo di tollerabilità paragonabile all'enalapril. Va inoltre sottolineato che i pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC) presentano una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (acuti e cronici) che, a loro volta, comportano un rischio aumentato

di progressione verso la malattia renale cronica terminale. L'inibizione della neprililina, oltre ad offrire un nuovo target terapeutico nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, potrebbero rappresentare una strategia di potenziale miglioramento negli outcomes, sia cardio-vascolari che renali, dei pazienti affetti da MRC. L'inibizione della neprililina, favorendo una maggiore biodisponibilità dei peptidi natriuretici atriali, determina un incremento della diuresi e della natriuresi, oltre ad esercitare un'azione di inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'inibizione del RAAS, a sua volta, genera una serie di controregolazioni in grado di bilanciarne gli effetti sfavorevoli in corso di MRC e di insufficienza cardiaca (IC).

### ► Conclusioni

Sacubitril/valsartan, inibitore della neprililina e bloccante del recettore dell'angiotensina (ARNI), si è negli ultimi anni affermato come componente cardine della terapia farmacologica del paziente con insufficienza cardiaca a frazione d'ieiezione ridotta, riducendone il tasso di ospedalizzazione per scompenso e migliorandone la sopravvivenza e i sintomi. I suoi effetti sulla capacità funzionale del

paziente non-HFrEF, ovvero con frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro maggiore del 40%, devono ancora essere stabiliti.

Sacubitril/valsartan, inibendo la neprililina, riduce la degradazione di numerosi peptidi vasoattivi endogeni, incluso il BNP, con indubbi benefici emodinamici. La riduzione della sintesi dei peptidi natriuretici comporta una diminuzione della concentrazione plasmatica di NT-proBNP. Questo, pertanto, non essendo un substrato diretto della neprililina, resta un buon marcatore della gravità dello scompenso nei pazienti in trattamento con ARNI.

Come dimostrato dallo studio PARAGON-HF, sacubitril/valsartan riduce i valori di NT-proBNP in uomini e donne nell'ambito dell'intero spettro dell'insufficienza cardiaca, sia essa a frazione d'ieiezione ridotta sia essa a frazione d'ieiezione conservata. A tale proposito è fondamentale ricordare come elevati livelli basali di NT-proBNP correlano con un maggior rischio di eventi cardiovascolari; al contrario i pazienti nei quali si documenta una maggiore riduzione dell'NT-proBNP in corso di terapia sono quelli in cui si osserva un miglioramento prognostico significativo.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Brandimarte F, Vaduganathan M et al. Prognostic implications of renal dysfunction in patients hospitalized with heart failure: data from the last decade of clinical investigations. *Heart Fail Rev.* 2013;18:167-76.
- Chatur S, Claggett BL et al. Variation in renal function following transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:1443-55.
- Cunningham JW, Vaduganathan M et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure with preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 2020, Vol. 8.
- De Luca P. "Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica". Società Editrice Universo. 2021; 81-87.
- McMurray JJ, Packer M et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371: 993-1004.
- Solomon SD, McMurray JJV et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-1620.
- Velazquez E et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure for the PIONEER-HF Investigators. *New Engl J Med* 2019; 380: 539-548.
- Wachter R et al TRANSITION Study Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: primary results of the TRANSITION study. *Eur Heart J* 2018;39 (Suppl 1):564.
- Wachter R, Shah SJ et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of PARALLAX trial. *ESC Heart Failure*, 2020, Vols. 7: 856-864.