

TERAPIA

RUOLO DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT2i) NELLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA E PRESERVATA

Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in heart failure with reduced and preserved ejection fraction

DANILO MENICHELLI^{1*}, ARIANNA PANNUNZIO^{1*}, ILARIA MARIA PALUMBO^{1*},
PASQUALE PIGNATELLI², DANIELE PASTORI^{2,3}

¹Department of General Surgery and Surgical Specialty Paride Stefanini, Sapienza University of Rome;

²Department of Clinical Internal, Anaesthesiologic and Cardiovascular Sciences,
Sapienza University of Rome; ³IRCCS Neuromed, Località Camerelle, Pozzilli, Isernia;

*equal contribution

SUMMARY

Heart failure (HF) is a disease with a constantly increasing prevalence, associated with a high risk of comorbidity and cardiovascular and all-cause mortality. Recent scientific evidence has allowed us to identify 3 phenotypes of HF associated with different etiology, cardiovascular (CV) risk and clinical characteristics of the patient. A consolidated therapy for HF with reduced ejection fraction has consolidated over the years, while the evidence associated with HF with moderately reduced and preserved ejection fraction is still uncertain. However, recent studies have shown a reduction in the risk of CV mortality and hospitalization for HF in patients treated with sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. The aim of the review is to characterize the different clinical phenotypes of patients affected by HF and to summarize the scientific evidence underlying the use of SGLT2 in clinical practice and the current international recommendations for the use of these drugs.

Keywords: Heart failure, ejection fraction, HFpEF, HFrEF, SGLT2 inhibitors, glifozines.

Indirizzo per la corrispondenza

Daniele Pastori

daniele.pastori@uniroma1.it

Definizione ed epidemiologia

Lo scompenso cardiaco (heart failure - HF) rappresenta una sindrome clinica complessa e multifattoriale, caratterizzata da un'incapacità del cuore di garantire un'adeguata perfusione tissutale in relazione alle esigenze metaboliche, oppure di farlo solo a prezzo di un aumento delle pressioni di riempimento intracardiaco (1).

La prevalenza dello HF è in continuo aumento a livello globale, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione e del miglioramento nella gestione delle malattie cardiovascolari acute, che ha condotto a un incremento della sopravvivenza. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2021, la prevalenza di HF nella popolazione generale adulta in Europa si attesta intorno all'1-2%, con un'incidenza annuale stimata di 3-5 casi per 1.000 abitanti (1). Negli Stati Uniti, l'American Heart Association (AHA) stima che oltre 6 milioni di adulti siano affetti da SC, un numero destinato a crescere fino a circa 8 milioni entro il 2030 (2).

La distribuzione dello HF varia significativamente con l'età: mentre la prevalenza è inferiore all'1% nei soggetti di età inferiore ai 55 anni, essa raggiunge valori del 10% o superiori nei pazienti con età maggiore di 70 anni (3). Questo dato sottolinea l'importanza dello HF come principale causa di ospedalizzazione nella popolazione anziana (3).

L'onere dello HF in termini di salute pubblica è estremamente elevato, rappresentando una delle principali cause di mortalità e morbidità. Nonostante i progressi nei trattamenti farmacologici e non farmacologici, il tasso di mortalità a 5 anni dalla diagnosi si attesta tra il 45 e il 75% (4). Inoltre, lo HF rappresenta una delle maggiori voci di spesa sanitaria a causa delle frequenti ospedalizzazioni e della gestione delle comorbidità, con un costo stimato per i sistemi sanitari di 108 miliardi di dollari (4).

Bullet Points

- Lo scompenso cardiaco è una patologia ad elevata prevalenza e gravata da morbidità e comorbidità.
- Lo scompenso cardiaco è classificato utilizzando parametri clinici, laboratoristici e ecografici in scompenso a frazione di eiezione ridotta, modicamente ridotta e preservata.
- La terapia attuale dello scompenso cardiaco è costituita da una combinazione di farmaci quali inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta bloccanti, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), e diuretici.
- In particolare, gli SGLT2i hanno dimostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso cardiaco.

Diagnosi e Classificazione dello HF

La diagnosi dello HF viene effettuata basandosi su segni e/o sintomi clinici (dispnea, edemi declivi, astenia, turgore giugulare, rantoli polmonari), esami ematochimici quali il dosaggio del peptide natriuretico atriale (NT-ProBNP o BNP) e parametri ecocardiografici (*Figura 1*).

Lo HF, secondo le attuali linee guida (1, 5), viene comunemente classificato in base alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE) e sono identificate tre categorie principali (*Figura 1*):

1. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Ridotta (HFrEF)*: questa forma è definita da segni±sintomi clinici ed una FE $\leq 40\%$. Lo HFrEF è caratterizzato da una compromissione della funzione contrattile del miocardio, spesso associata a rimodellamento ventricolare e dilatazione cavitaria. Le principali cause includono cardiopatia ischemica, miocardite, cardiomiopatia dilatativa e cardiotoxicità indotta da farmaci.

Abbreviazioni

ACEi: inibitori del recettore ACE
ARNi: inibitore della neprilina/recettore dell'angiotensina
CI: intervallo di confidenza
DM2: diabete mellito di tipo 2
eGFR: filtrato glomerulare stimato
ESC: società europea di cardiologia
FE: frazione di eiezione
HF: scompenso cardiaco
HFpEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata
HFrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
HR: Hazard Ratio
KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi
RCT: trial clinici randomizzati
SGLT2-i: inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2

2. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Lievemente Ridotta (HFmrEF):* comprende i pazienti con segni±sintomi clinici ed una FE compresa tra il 41% e il 49%. Questa categoria rappresenta un'area intermedia tra HFrEF e HFpEF, sia in termini di fisiopatologia che di risposte terapeutiche.
3. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Preservata (HFpEF):* è definito dalla presenza di segni±sintomi clinici e da una FE $\geq 50\%$ associata a anomalie cardiache strutturali e/o funzionali coerenti con la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/pressioni di riempimento del ventricolo sinistro elevate, inclusi peptidi natriuretici elevati. Lo HFpEF è caratterizzato da disfunzione diastolica, rigidità ventricolare e alterazioni nella capacità di rilassamento del miocardio. Questo tipo di scompenso è frequentemente associato a comorbidità quali ipertensione, obesità, diabete e fibrillazione

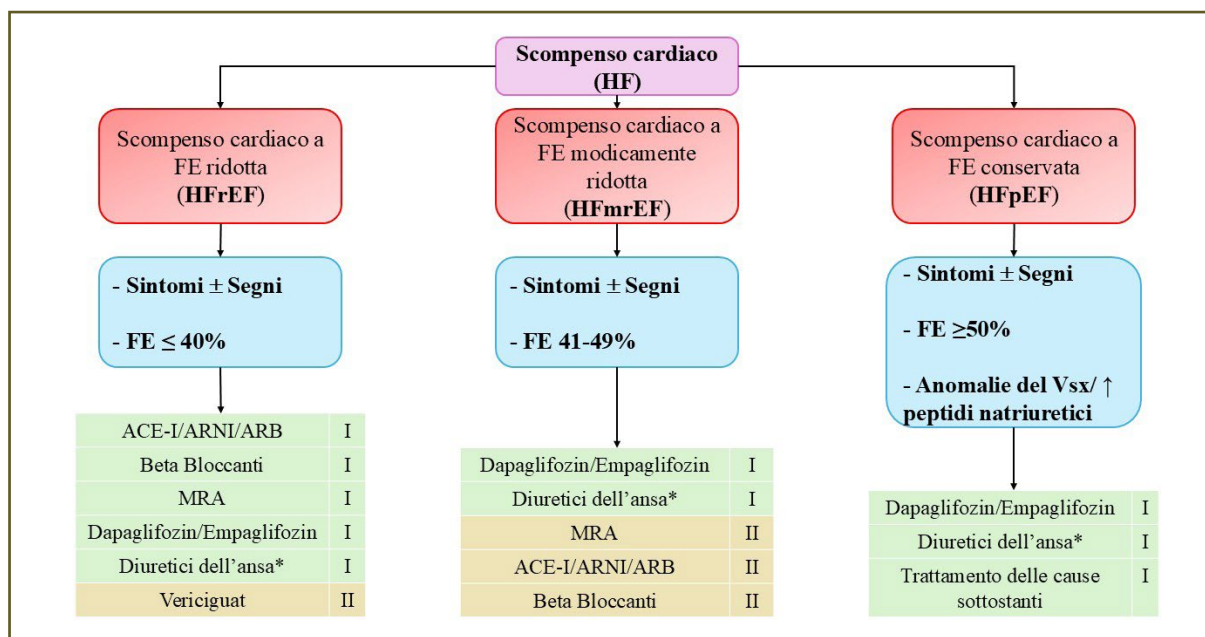


Figura 1 - Classificazione dello scompenso cardiaco.

ACE-I: ACE inibitori; ARNI: inibitori del recettore angiotensina-neprilina; FE: frazione di eiezione; HF: scompenso cardiaco; MRA: antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; Vsx: ventricolo sx.

*Se sovraccarico volêmico – I: Classe di evidenza I, II: Classe di evidenza II (in accordo alle attuali linee guida¹).

atriale. Dal momento che la definizione e l'individuazione di pazienti con HFpEF è difficile, le linee guida americane suggeriscono l'utilizzo di alcuni score, ad esempio H2FPEF e HFA-PEFF, per facilitarne la diagnosi (6).

Questa classificazione riflette la complessità dello HF e sottolinea l'importanza di un approccio personalizzato al trattamento.

Ruolo degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello HFpEF

Attualmente non esiste una strategia di trattamento ben codificata che abbia dimostrato di ridurre la mortalità in pazienti con HFpEF; tuttavia, promettenti evidenze scientifiche sono emerse dallo studio degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i o glifozine). Le glifozine (empaglifozin e dapaglifozin, al dosaggio di 10mg/die), infatti, hanno dimostrato di ridurre significativamente il rischio di ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare in tutti i tipi di HF, motivo per cui sono raccomandate dalle attuali linee guida (1, 5) nel trattamento di tutti i tipi di HF.

In particolare, i trial clinici di fase III "Dapaglifozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure" (DELIVER) (7) ed "Empaglifozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction" (EMPEROR-Preserved) (8) hanno valutato nello specifico rispettivamente gli effetti di dapaglifozin ed empaglifozin su outcome clinici in pazienti con HF con FE \geq 40%.

Nel DELIVER (7), un trial di fase III randomizzato in doppio cieco contro placebo event-based, 6263 pazienti sono stati randomizzati a dapaglifozin versus placebo per il trattamento dello HF con FE \geq 40% (con o senza diabete mellito tipo 2). L'endpoint primario era tempo al primo verificarsi tra morte cardiovascolare, ospedalizzazione per HF o visita urgente per

HF. Dapaglifozin riduceva l'outcome primario rispetto a placebo (HR 0.82, 95%CI 0.73-0.92, $p<0.001$), con un effetto principalmente trainato dalla riduzione nelle ospedalizzazioni per HF che dalla riduzione nelle morti cardiovascolari.

LEMPEROR-Preserved (8), un trial randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, ha incluso 5988 pazienti per un follow-up mediano di 26.2 mesi, e ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per HF) (HR 0.79, 95%CI 0.69-0.90, $p<0.001$), anche in questo caso risultato trainato principalmente dalla riduzione nelle ospedalizzazioni per HF, dal momento che le morti cardiovascolari non erano significativamente ridotte nell'analisi per sottogruppi.

Entrambi i trial hanno mostrato un miglioramento nello stato di salute nei pazienti trattati con glifozine, con beneficio maggiore osservato tra coloro che avevano un miglioramento dei sintomi al baseline (9). Il trial PRESERVED-HF ha confermato un miglioramento nello stato di salute e della qualità di vita nei pazienti trattati con glifozine (10).

Tali dati sono stati confermati da una meta-analisi, che ha mostrato una riduzione nelle morti cardiovascolari nei pazienti con scompenso a frazione di eiezione moderatamente ridotta o preservata trattati con SGLT2i (HR: 0.88; 95% CI: 0.77-1.00) e nell'outcome composito di ospedalizzazioni per HF e morti cardiovascolari (HR: 0.80; 95%CI 0.73-0.87) (11).

Tale evidenza è confermata anche nei pazienti con HFpEF ospedalizzati e con HF acuto: infatti, nel trial Effect of Sotaglifozin on cardiovascular events in Participants With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF) individui con diabete mellito tipo 2 e diversi livelli di disfunzione ventricolare sinistra arruolati prima o immediatamente dopo la dimissione, ha riscontrato che il sotaglifozin, inibitore sia del SGLT1 che del SGLT2, era associato a un numero totale significativamente inferiore di morte per cause cardiovascolari e

ospedalizzazioni e visite urgenti per HF rispetto al placebo (12). Il trial Empaglifozin in patients Hospitalized With Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized (EMPULSE) ha valutato gli effetti di empaglifozin versus placebo in pazienti ospedalizzati con HF acuto, e tra questi circa un terzo aveva una frazione di eiezione maggiore del 40%. I risultati hanno mo-

strato che empaglifozin era ben tollerato e determinava una decongestione più rapida e duratura, ed era associato a un miglioramento significativo di un endpoint composito primario che includeva outcome clinici (morte, HF) e stato di salute, con beneficio simile nelle ospedalizzazioni per scompenso per varie frazioni di eiezione (13).

Tabella I - Trial clinici che hanno valutato le glicofine nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) a frazione di eiezione preservata (HFpEF).

Trial	Anno	Totale coorte	Pazienti in glicofine	Setting	Outcome	Risultati	Follow-up
DELIVER (7)	2022	6263	3131 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE $\geq 40\%$	<i>Obiettivo composito:</i> ospedalizzazione/ visita medica per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito rispetto a placebo (HR 0.82, 95%CI 0.73-0.92, $p < 0.001$)	2.3 anni
EMPEROR-Preserved (8)	2021	5988	2997 Empaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE $\geq 40\%$	<i>Obiettivo composito:</i> ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito rispetto a placebo (HR 0.79, 95%CI 0.69-0.90, $p < 0.001$)	26.2 mesi
PRESERVED-HF (10)	2021	324	162 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE $\geq 45\%$	<i>Endpoint primario:</i> Miglioramento dei sintomi riportati dai pazienti secondo il KCCQ-CS <i>Endpoint secondario:</i> miglioramento al 6MWT	Miglioramento clinico al KCCQ-CS (effect size, 5.8 punti, 95%CI 2.3-9.2, $P = 0.001$) Miglioramento clinico al 6MWT (mean effect size of 20.1 m, 95%CI 5.6-34.7, $P = 0.007$)	12 settimane
SOLOIST-WHF (12)	2021	1222	608 Sotaglifozin	Pazienti con DM2 recentemente ospedalizzati per HF	<i>Obiettivo composito:</i> morti per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni/ visite urgenti per HF	Riduzione dell'obiettivo composito nel sottogruppo HFpEF (HR 0.48, 95%CI 0.27-0.86)	9.0 mesi
EMPULSE (13)	2022	530	265 Empaglifozin	Pazienti ospedalizzati per HF acuto, (riacutizzazione/ evento de novo)	Obiettivo composito a 90 giorni: morte per qualsiasi causa/ eventi HF e tempo al primo evento scompenso, o miglioramento di almeno 5 punti nel KCCQ-CS.	Non beneficio clinico significativo a 90 giorni (Win ratio 1.39, 95%CI 0.95-2.03) nel sottogruppo di pazienti con HFpEF	90 giorni

6MWT: six minutes walking test, CI: intervallo di confidenza, DM2: diabete mellito di tipo 2, FE: frazione di eiezione, HF: scompenso cardiaco, HR: Hazard Ratio, KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score.

In conclusione, lo HFpEF è una entità relativamente nuova e ancora oggetto di dibattito, soprattutto in merito alle sue implicazioni terapeutiche. Le glicofine hanno dimostrato di ridurre le ospedalizzazioni per HF e la morte cardiovascolare nei pazienti con HFpEF e costituiscono la terapia cardine raccomandata dalle attuali linee guida internazionali (1, 2). La *tabella 1* riassume le caratteristiche cliniche degli studi inerenti gli SGLT2i nello HFpEF.

Ruolo degli SGLT2 inibitori nella HFrEF

Le glicofine, empaglifozin e dapaglifozin, sono state studiate anche nello HFrEF. Il trial Dapaglifozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) ha valutato gli effetti a lungo termine del dapaglifozin a confronto con placebo in aggiunta alla terapia medica ottimale su morbilità e mortalità nei pazienti ambulatoriali con HFrEF. L'endpoint primario era un composito di peggioramento dello scompenso (ospedalizzazione o visita urgente con necessità di somministrazione endovenosa di farmaci per lo HF) e morte per causa cardiovascolare. Lo studio ha mostrato una riduzione del 26% dell'endpoint primario composito nel gruppo di pazienti trattati con dapaglifozin. Entrambi gli endpoint presi singolarmente risultavano significativamente ridotti. Inoltre, il dapaglifozin riduceva la mortalità per tutte le cause, la sintomatologia relata allo HF e migliorava la funzione fisica con un miglioramento complessivo della qualità di vita. I benefici si evidenziano precocemente e in termini di sopravvivenza si dimostravano nella stessa misura nei pazienti indipendentemente dalla presenza di diabete mellito (14).

D'altro canto, lo studio EMPaglifozin outcome Trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-reduced) valutava l'empaglifozin a confronto con placebo nei pazienti con HFrEF in aggiunta alla terapia medica ottimale. L'endpoint primario era la morte per causa cardiovascolare e l'o-

spedalizzazione per HF di cui si verificava una riduzione del 35% nei pazienti trattati con empaglifozin. Si è inoltre verificata una riduzione del declino del eGFR e un miglioramento della qualità di vita nei pazienti che ricevevano empaglifozin (15). Tuttavia, nell'EMPEROR-Reduced non veniva evidenziata una riduzione significativa della mortalità per causa cardiovascolare.

Una metanalisi ha rafforzato tali evidenze includendo i due suddetti trial (16). La popolazione totale inclusa era di 8.474 pazienti, con un'efficacia del trattamento del 13% nella riduzione di morte per tutte le cause (HR 0.87 95%CI 0.77-0.98, $P=0.018$) e del 14% nella riduzione di morte per causa cardiovascolare (0.86, 0.76-0.98, $p=0.027$). I due SGLT2i sono accompagnati dalla riduzione relativa del 26% di rischio combinato di morte cardiovascolare o prima ospedalizzazione per HF (0.74, 0.68-0.82, $p<0.0001$). La metanalisi ha inoltre dimostrato che il beneficio rimaneva consistente per sottogruppi basati su età, sesso, diabete, trattamento con ARNI e eGFR basale.

Infine, nel trial SOLOIST-WHF è stato valutato l'effetto del sotaglifozin, un inibitore duale del recettore 1 e 2 di SGLT. Sono stati arruolati pazienti con diabete mellito e ospedalizzazione per HF prima o entro 3 giorni dalla dimissione (12). Il sotaglifozin ha dimostrato di ridurre l'endpoint combinato di morte per causa cardiovascolare, ospedalizzazione per HF o necessità di visita urgente per HF del 33%, ma non è stato ancora approvato dagli enti regolatori americani e europei.

Sulla scorta delle evidenze dei benefici cardiovascolari del trattamento con dapaglifozin ed empaglifozin nei pazienti con HFrEF cronico, entrambi i farmaci sono stati testati nel contesto del ricovero per HF acuto.

L'EMPULSE ha valutato in un RCT in doppio cieco il beneficio di empaglifozin vs placebo in pazienti ricoverati per HF acuto. I pazienti venivano randomizzati dopo la stabilizzazione clinica (13), nell'intervallo di tempo tra 1 e 5 giorni dall'ingresso in ospedale e ha valutato l'esito

post-dimissione a 90 giorni, focalizzando l'attenzione sul periodo più vulnerabile nella storia clinica dello HF. Gli endpoint primari comprendevano il ricovero per HF, una visita urgente per

HF e una visita non programmata per HF. Su 530 pazienti totali, randomizzati a 265 con empaglifozin e 265 con placebo, il beneficio clinico è stato osservato sia per lo HF acuto de novo sia

Tabella 2 - Trial clinici che hanno valutato le glicosidi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

Trial	Anno	Totale coorte	Pazienti in glicosidi	Setting	Outcome	Risultati	Follow-up
DAPA-HF (14)	2019	4744	2373 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE \leq 40%	<i>Obiettivo composito:</i> ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito (HR 0.74; 95%CI 0.65-0.85, p<0.001)	18 mesi
EMPEROR-Reduced (15)	2020	3730	1863 Empaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE \leq 40%	<i>Obiettivo composito:</i> ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito (HR 0.75, 95%CI 0.65-0.86; P<0.001)	16 mesi
SOLOIST-WHF (12)	2021	1222	608 Sotaglifozin	Pazienti con DM2 recentemente ospedalizzati per HF	<i>Obiettivo composito:</i> morti per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni/visite urgenti per HF	Riduzione dell'obiettivo composito nel sottogruppo HFrEF (HR 0.72, 95%CI 0.56-0.94)	9.0 mesi
EMPULSE (13)	2022	530	265 Empaglifozin	Pazienti ospedalizzati per HF acuto, (riacutizzazione/ evento de novo)	<i>Obiettivo composito a 90 giorni:</i> morte per qualsiasi causa/eventi HF e tempo al primo evento scompenso, o miglioramento di almeno 5 punti nel KCCQ-CS	Beneficio clinico significativo a 90 giorni (Win ratio 1.35, 95%CI 1.04-1.75) nel sottogruppo di pazienti con HFrEF	90 giorni
DAPA-RESPONSE-AHF (17)	2023	87	45 Dapaglifozin	Pazienti con HF acuto con dispnea	<i>Obiettivo primario:</i> Differenza tra i due gruppi della scala visuale di dispnea nei primi 4 giorni <i>Obiettivo secondario composito:</i> sodio urinario dopo 2 ore dalla randomizzazione, modifica dell'NT-proBNP, output urinario, differenze in mortalità e in ri-ospedalizzazioni	Riduzione significativa della scala visuale di dispnea e dell'NTproBNP nel gruppo trattato con Dapaglifozin rispetto a placebo Riduzione delle ri-ospedalizzazioni a 30 giorni in assenza di significative differenze nella mortalità	30 giorni dopo la dimissione

6MWT: six minutes walking test, CI: intervallo di confidenza, DM2: diabete mellito di tipo 2, FE: frazione di eiezione, HF: scompenso cardiaco, HR: Hazard Ratio, KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score.

per la riacutizzazione dello HF cronico ed era indipendente dalla frazione di eiezione e dalla presenza o meno di diabete mellito.

Lo studio DAPA-RESPONSE-AHF ha invece valutato l'effetto del dapaglifozin HF acuto. Sono stati inclusi 87 pazienti con HF acuto che manifestavano dispnea e sono stati randomizzati entro 24 ore dall'ospedalizzazione a ricevere dapaglifozin o placebo per 30 giorni. I risultati hanno dimostrato che il dapaglifozin riduce significativamente la scala sintomatica della dispnea rispetto al placebo e il NT-proBNP. La modifica relativa dell'NT-proBNP rispetto al suo valore basale era maggiore in dapaglifozin ($P=0.001$). Infine, una riduzione del tasso di riospedalizzazione nei primi 30 giorni dalla dimissione veniva osservata nel gruppo in trattamento con dapaglifozin (17). La *tabella 2* riassume le caratteristiche cliniche degli studi inerenti gli SGLT2i nello HFrEF.

Conclusioni

In conclusione, dapaglifozin ed empaglifozin, al dosaggio di 10 mg/die, sono raccomandati dalle attuali linee guida internazionali nello HFpEF e nello HFrEF, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, dimostrando una riduzione delle ospedalizzazioni per HF, mortalità per tutte le cause e cardiovascolare e miglioramento della sintomatologia correlata allo HF. Le glifozine hanno mostrato risultati incoraggianti anche nello HF acuto, tuttavia, ulteriori studi sono necessari in questo specifico setting clinico.

Prospettive future

Le prospettive future sull'uso delle glifozine nei pazienti con HF appaiono quindi molto promettenti. Sebbene attualmente risultino trattamento di prima linea nei pazienti con HFpEF e HFrEF, il loro utilizzo in pazienti complessi, con pluricomorbidità, anziani e insufficienza renale avanzata deve essere ulteriormente appro-

fondito da studi clinici e il loro profilo di sicurezza ed efficacia verrà quindi ulteriormente approfondito nel prossimo futuro.

Inoltre, si stanno esplorando anche i benefici potenziali dell'inizio precoce della terapia con glifozine, subito dopo un episodio acuto di HF, con l'obiettivo di migliorare la stabilizzazione clinica e prevenire ricadute, con la possibilità che divengano farmaco di prima linea anche durante l'episodio acuto di HF.

Infine, attualmente le linee guida internazionali non hanno suggerito una impostazione progressiva della terapia dello scompenso e farmaci di diverse classi sono raccomandati in prima linea con il medesimo livello di evidenza: ciò porta a un trattamento clinico con tutti i farmaci disponibili in assenza di una terapia personalizzata sul paziente. Per questo, una sfida per il prossimo futuro sarà valutare quali farmaci per lo HF hanno maggiore efficacia sinergica in assenza di un aumento di effetti collaterali e soprattutto sarà fondamentale identificare di-

Glossario

Inibitore del Recettore dell'Angiotensina e della Neprilisina (ARNI)

Classe di farmaci utilizzati nel trattamento dello HF. Gli ARNI combinano un bloccante del recettore dell'angiotensina II e un inibitore della neprilisina.

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2)

Noti anche come gliflozine, sono una classe di farmaci che agisce bloccando il cotrasportatore SGLT2 situato nel tubulo prossimale del rene, responsabile del riassorbimento del glucosio e del sodio. Inibendo questo trasportatore, le gliflozine favoriscono glucosuria.

Frazione di eiezione (FE)

È un indice molto utilizzato nella comune pratica clinica per classificare uno HF, valutandone la sua evoluzione nel tempo e la sua gravità. Indica il rapporto tra la gittata sistolica e il volume telediastolico.

versi pattern clinici di pazienti con HF su cui personalizzare e ottimizzare la terapia attualmente disponibile, come le glifozine.

In sintesi, il futuro delle glifozine nello HF è caratterizzato da un grande potenziale terapeutico, sostenuto da solide evidenze scientifiche.

L'integrazione precoce e sistematica di queste molecole nei percorsi di cura potrebbe rappresentare un cambio di paradigma nella gestione di questa patologia cronica ad alta mortalità, con benefici tangibili sia per i pazienti che per i sistemi sanitari.

Questionario di auto-apprendimento

1. La classificazione dello scompenso cardiaco è definita da:

- a) Segni/sintomi di scompenso cardiaco e frazione di eiezione all'ecocardiogramma.
- b) Segni/sintomi di scompenso cardiaco e valori sierici di peptide natriuretico atriale.
- c) Segni/sintomi di scompenso cardiaco, valori sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) e valutazione ecocardiografica per valutare frazione di eiezione e anomalie morfostrutturali cardiache.
- d) Segni/sintomi di scompenso cardiaco, valori sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) e valutazione ecocardiografica per valutare frazione di eiezione.

2. Quale farmaco NON ha indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco:

- a) ACE-inibitori/sartani.
- b) Glifozine.
- c) Calcio antagonisti.
- d) Sucubitril/Valsartan.

3. La posologia degli SGLT2-inibitori con indicazione del trattamento dello scompenso cardiaco:

- a) Va titolata iniziando da 5mg/die e arrivando fino a 25mg/die.
- b) È 10 mg/die, senza titolazione.
- c) È di 10mg/die, da ridurre a 5 mg in caso di eGFR <30 ml/min.
- d) Dipende dalla frazione di eiezione: se ridotta, 25mg/die se preservata, 10 mg/die.

4. Quando va prescritto l'SGLT2-inibitore nello scompenso cardiaco:

- a) Nei pazienti che hanno anche diabete mellito di tipo 2.
- b) Nei pazienti che hanno anche diabete mellito di tipo 1.
- c) Nei pazienti che hanno scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) ridotta.
- d) Nei pazienti con scompenso cardiaco a prescindere dalla presenza di diabete mellito di tipo 2 e dalla frazione di eiezione.

5. Quali sono le glifozine ad essere indicate per il trattamento dello scompenso cardiaco?

- a) Tutte le glifozine attualmente in commercio sono indicate.
- b) Dapaglifozin, empaglifozin, sotaglifozin.
- c) Dapaglifozin, empaglifozin.
- d) Dapaglifozin, canaglifozin.

6. Cosa hanno dimostrato di ottenere gli SGLT-2 inibitori in aggiunta alla terapia medica ottimale nei pazienti con scompenso cardiaco?

- a) Ridurre il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
- b) Ridurre la mortalità per tutte le cause.
- c) Ridurre la mortalità per causa cardiovascolare.
- d) Tutte le risposte precedenti.

*Risposte corrette:
1C, 2C, 3B, 4D, 5C, 6D*

RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco (heart failure - HF) rappresenta una patologia con prevalenza in costante crescita, associata ad un elevato rischio di comorbidità e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Recenti evidenze scientifiche hanno permesso di identificare 3 fenotipi di HF associati a differente eziologia, rischio cardiovascolare (CV) e caratteristiche cliniche del paziente. Una terapia consolidata per lo HF a frazione di eiezione ridotta si è consolidata negli anni, mentre ancora incerte sono le evidenze associate a HF a frazione di eiezione modicamente ridotta e preservata. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato una riduzione del rischio di mortalità CV e di ospedalizzazione per HF nei pazienti in trattamento con inibitori del co-trasportatore 2 del sodio/glucosio (SGLT2). Obiettivo della revisione è caratterizzare i differenti fenotipi clinici dei pazienti affetti da HF e riassumere le evidenze scientifiche alla base dell'uso degli SGLT2 nella pratica clinica e dell'attuali raccomandazioni internazionali all'uso di tali farmaci.

Parole chiave: *Scompenso cardiaco, frazione di eiezione, HFpEF, HFrEF, SGLT2 inibitori, glifozine.*

Bibliografia

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3599-3726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, 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*. 2024; 145: e895-e1032.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017; 3: 7-11.
- Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21: 717-734.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79: 1757-1780.
- Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81: 1835-1878.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022; 387: 1089-1098.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1451-1461.
- Kosiborod MN, Bhatt AS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81: 460-473.
- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021; 27: 1954-1960.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022; 400: 757-767.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 384: 117-128.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022; 28: 568-574.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1413-1424.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020; 396: 819-829.
- Emara AN, Wadie M, Mansour NO, Shams MEE. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Pharmacol*. 2023; 961: 176179.