



La terapia farmacologica dello scompenso dalle linee guida alla pratica clinica

Pietro Ameri

UO Clinica di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e UTIC

IRCCS AOU San Martino – IST

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

Università degli Studi di Genova

1. SCOMPENSO CARDIACO CRONICO CON FRAZIONE D'EIEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO RIDOTTA

Consulente e relatore (Servier)

2. SCOMPENSO CARDIACO CRONICO CON FRAZIONE D'EIEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO CONSERVATA

3. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

SCOMPENSO CRONICO CON FEVS RIDOTTA

- ✓ **ACE-inibitori o antag. del recettore dell'AngII**
- ✓ **β -bloccanti**
- ✓ **antag. del recettore dei mineralcorticoidi**
- ✓ ivabradina
- ✓ diuretici
- ✓ digossina
- ✓ idralazide-isosorbide dinitrato

Quanto sono usati gli inibitori neuromonali nello scompenso cardiaco con FEVS ridotta?

	Scompenso acuto - alla dimissione	Scompenso cronico	Scompenso cronico con FEVS $\leq 45\%$
ACEi e/o antag. AngII	77%	89,2%	92,2%
β -bloccante	71,8%	88,9%	92,7%
antag. aldosterone	55,3%	59,3%	67%

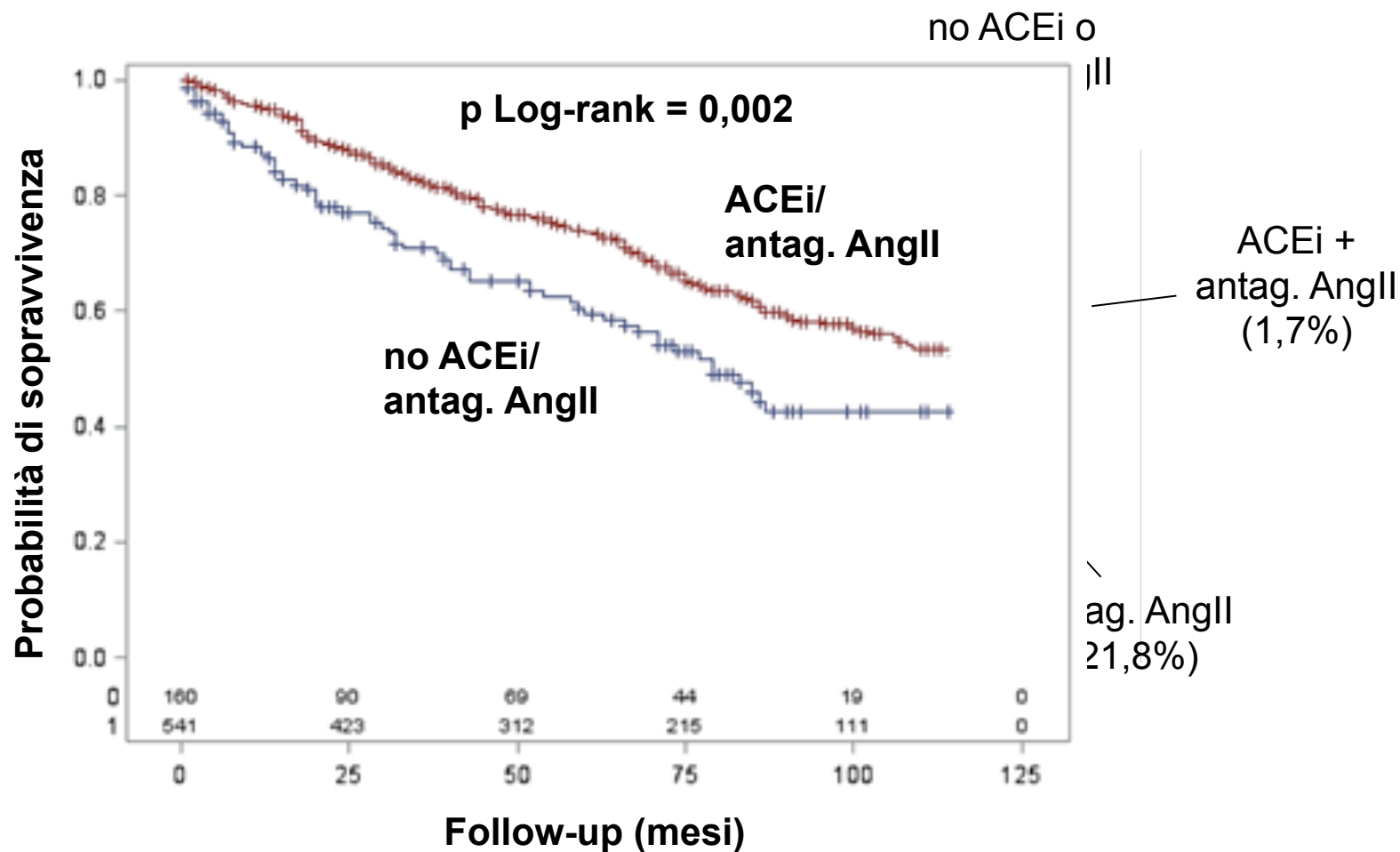
- nel complesso, l'impiego degli inibitori neuroormonali è alto, Registro Europeo di Cardiologia, periodo censito maggio 2012 - aprile 2013, 12440 pazienti, dei quali 5039 (40,5%) ricoverati per scompenso cardiaco acuto e 7401 (59,5%) ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico - di questi ultimi, 76,2% con FEVS $\leq 45\%$.
- esistono tuttavia categorie di soggetti nei quali queste terapie sono sovente omesse
- inoltre, la tempistica con cui gli inibitori neuroormonali sono avviati è spesso non ideale.

Studio GISSI-HF.

	NO-COPD (N=5442)	COPD (N=1533)	P value
CLINICAL CHARACTERISTICS			
Age, yrs	66±11	71±9	<0.0001
Male gender	76%	86%	<0.0001
BMI, kg/m ²	26.9±4.4	27.6±4.7	<0.0001
Heart rate, beats/min	72±13	75±14	<0.0001
Systolic blood pressure, mmHg	126±18	128±18	0.002
Diastolic blood pressure, mmHg	77±10	76±9	0.02
NYHA II	67%	51%	<0.0001
NYHA III	31%	44%	
NYHA IV	2%	5%	
HF CHARACTERISTICS			
Ischaemic etiology	50%	50%	0.8
Left ventricular ejection fraction, %	33±8	34±9	0.002
Left ventricular ejection fraction >40%	9%	11%	0.002
LABS			
Serum creatinine, mg/dL	1.2±0.5	1.3±0.5	<0.0001
MEDICATIONS AT RANDOMIZATION			
ACE inhibitors / ARBs	94%	91%	<0.0001
Beta-blockers	71%	44%	<0.0001
Diuretic drugs	89%	93%	<0.0001
Spironolactone	39%	40%	0.7

Blocco del SRA nello scompenso cardiaco con FEVS ridotta: appena possibile

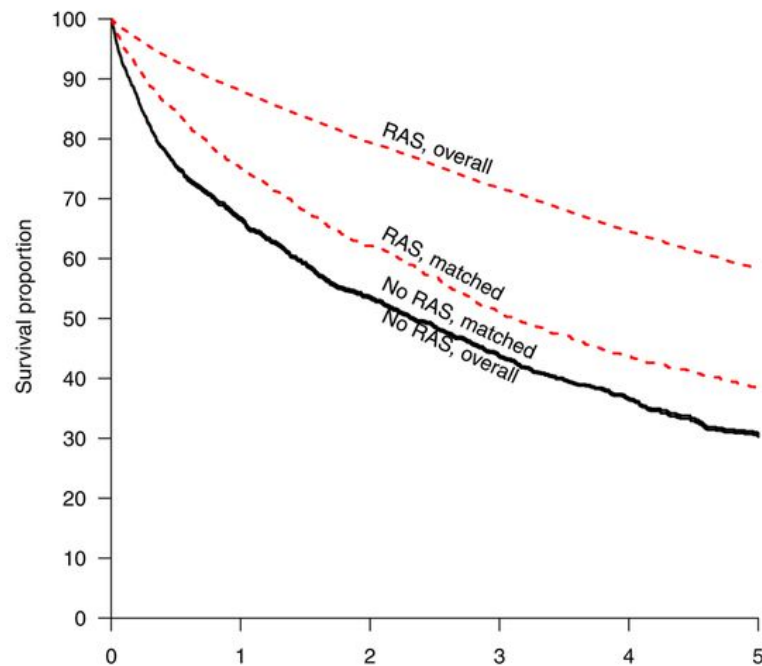
711 prime visite effettuate presso l'Ambulatorio dello Scompenso dell'IRCCS AOU San Martino - IST dall'1/01/2004 al 31/05/2015, per le quali la creatininemia (Cr) fosse disponibile e $<3,5$ mg/dl.



Blocco del SRA nello scompenso cardiaco con FEVS ridotta: a prescindere dalla funzione renale basale

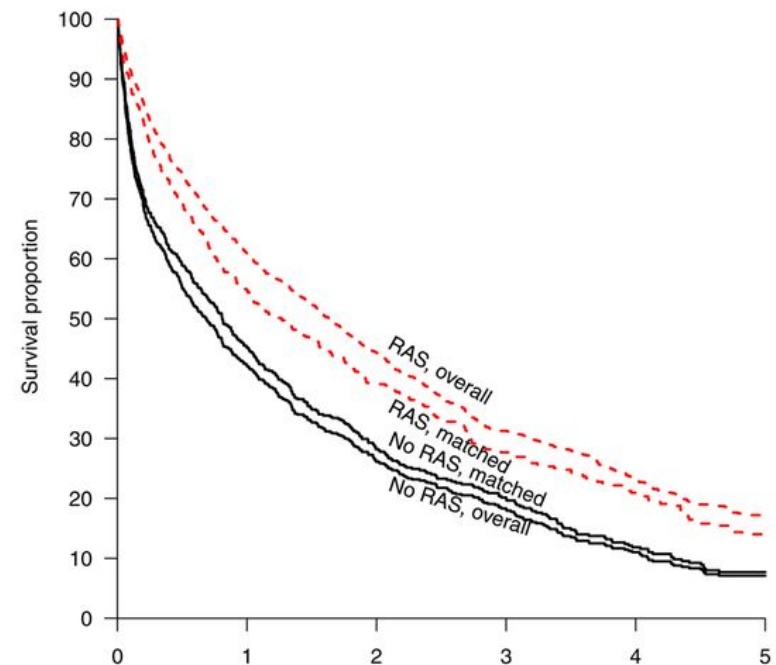
Registro danese, 24283 pazienti con scompenso cardiaco e FEVS $\leq 39\%$

Cr $\leq 2,5$ mg/dL o eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²
(21873 pazienti, 93% in ACEi o antag. AngII)



No. at risk		Years since inclusion					
Matched cohort							
No RAS use	1545	928	658	447	306	199	
RAS use	1545	1035	734	503	343	232	
Overall cohort							
No RAS use	1574	939	664	452	309	200	
RAS use	20299	15783	12047	9092	6427	4191	

Cr $> 2,5$ mg/dL o eGFR < 30 mL/min/1.73m²
(2410 pazienti, 66% in ACEi o antag. AngII)



No. at risk		Years since inclusion					
Matched cohort							
No RAS use	602	249	132	81	44	23	
RAS use	602	287	184	109	68	35	
Overall cohort							
No RAS use	808	305	162	98	52	27	
RAS use	1602	874	567	339	207	116	

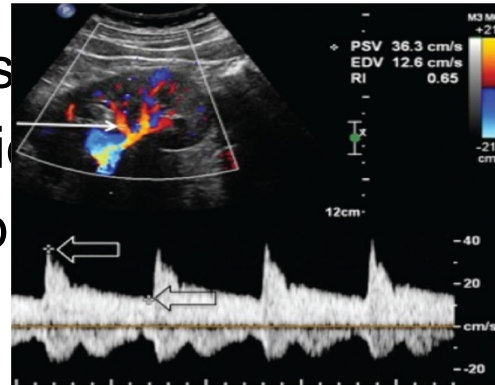
Edner M, et al. Eur Heart J. 2015;36:2318-26.

Come individuare i pazienti a rischio di peggioramento della funzione renale dopo blocco del SRA?

Trial SOLVD: 2569 pazienti con scompenso cardiaco con FEVS $\leq 35\%$, per il 90% NYHA II o III, randomizzati a placebo o enalapril 2,5-20 mg/d (frequenza di β -bloccanti e risparmiatori di potassio 7-8% e 9%, rispettivamente). Esclusione se Cr $> 2,5$ mg/dL.

- Iniziale peggioramento della funzione renale $\rightarrow$ maggiore mortalità nel gruppo placebo (HR 1,4; IC95% 1,1-1,8), ma non in quello assegnato a enalapril (HR 1,0; IC95% 0,8-1,3)
- Migliore sopravvivenza dei pazienti rimasti in terapia con enalapril nonostante un peggioramento della funzione renale (HR mortalità 0,66; IC95% 0,5-0,9).
- D'altra parte, incidenza di aumento della Cr a $> 2,5$ mg/dL doppia con enalapril vs. placebo (1,9% vs. 0,5%; se pre-esistente malattia renale cronica 4,3% vs. 1%).

Misurazione dell'Indice resistenza vascolare sistemica cronica Con frazione d'efficienza per la terapia con ACE-inibitori



inizio studio

fine studio

-4 sett

+2 sett

+3 mesi

+6 mesi

- creat, K
- ecoTT
- NT-proBNP

automonitoraggio
sintomi, peso, PA

- visita cardiologica
- creat, K *
- ecoTT, NT-proBNP #
- RAC
- IRR
- **INIZIA ACEi**

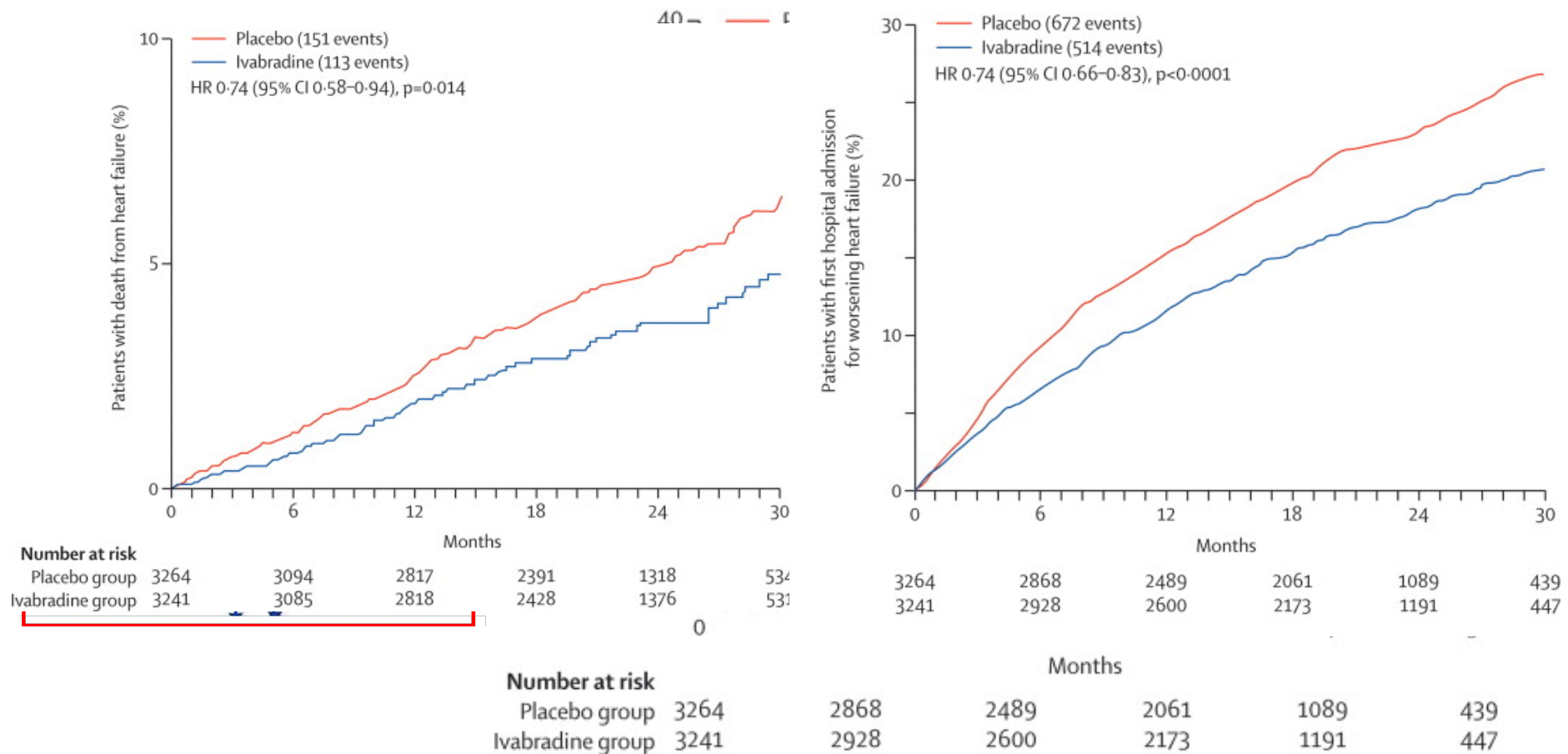
- creat, K
- RAC
- eventuale modifica della dose di ACEi
- stop se creat >100% del basale o >3,5 e/o K >6

- visita cardiologica
- creat, K
- RAC
- eventuale modifica della dose di ACEi
- stop se creat >100% del basale o >3,5 e/o K >6

- visita cardiologica
- creat, K
- RAC
- NT-proBNP
- eventuale modifica della dose di ACEi
- stop se creat >100% basale o >3,5 e/o K >6

Ivabradina

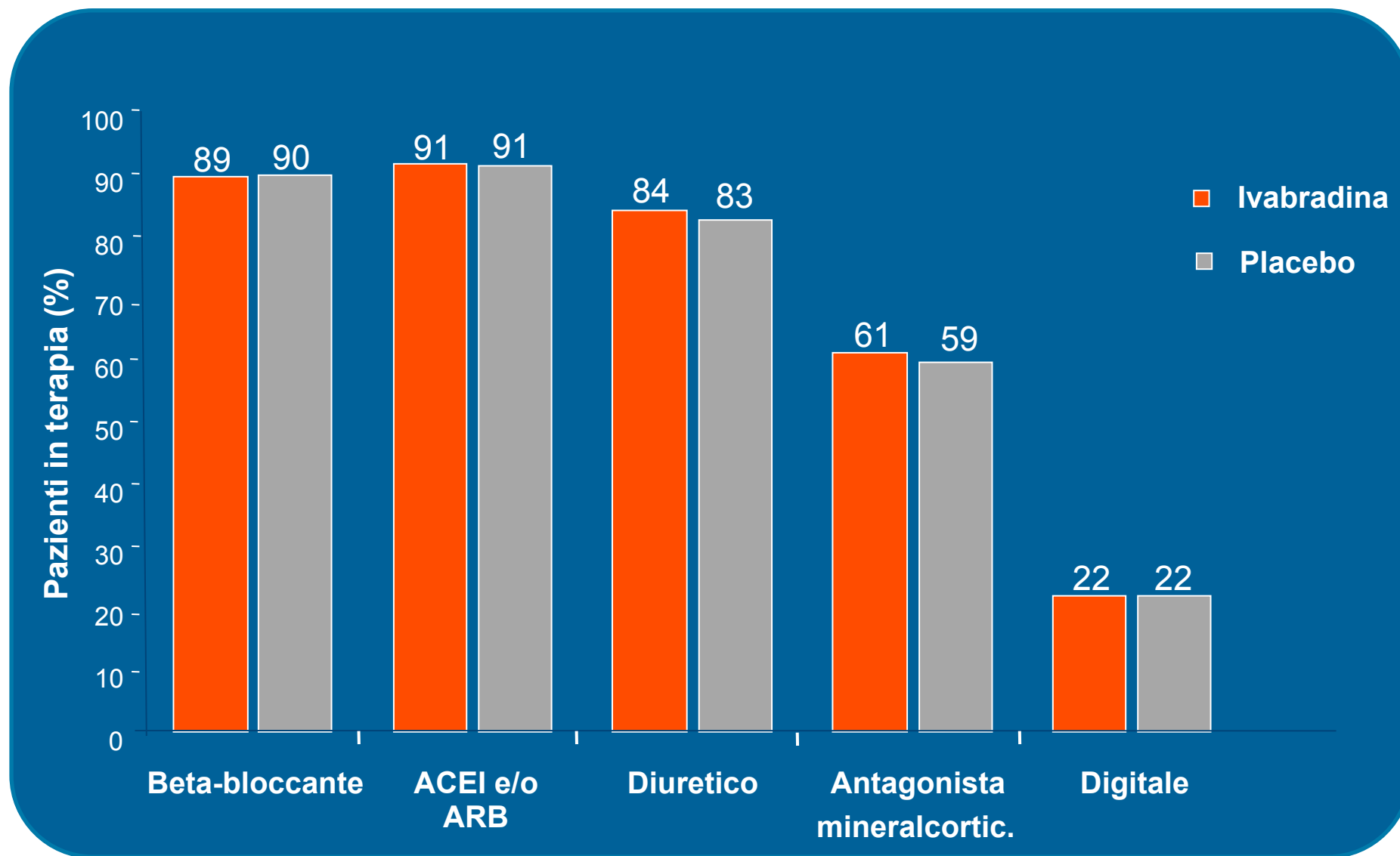
Trial SHIFT: 2569 paz. con insufficienza cardiaca cronica con FEVS $\leq 35\%$, NYHA II-IV, ricoverati per scompenso nei 12 mesi precedenti, ma stabili da almeno 4 settimane e con ritmo sinusale ≥ 70 bpm, randomizzati a ivabradina fino a 7,5 mg b.i.d o placebo in aggiunta alla terapia medica ottimale.



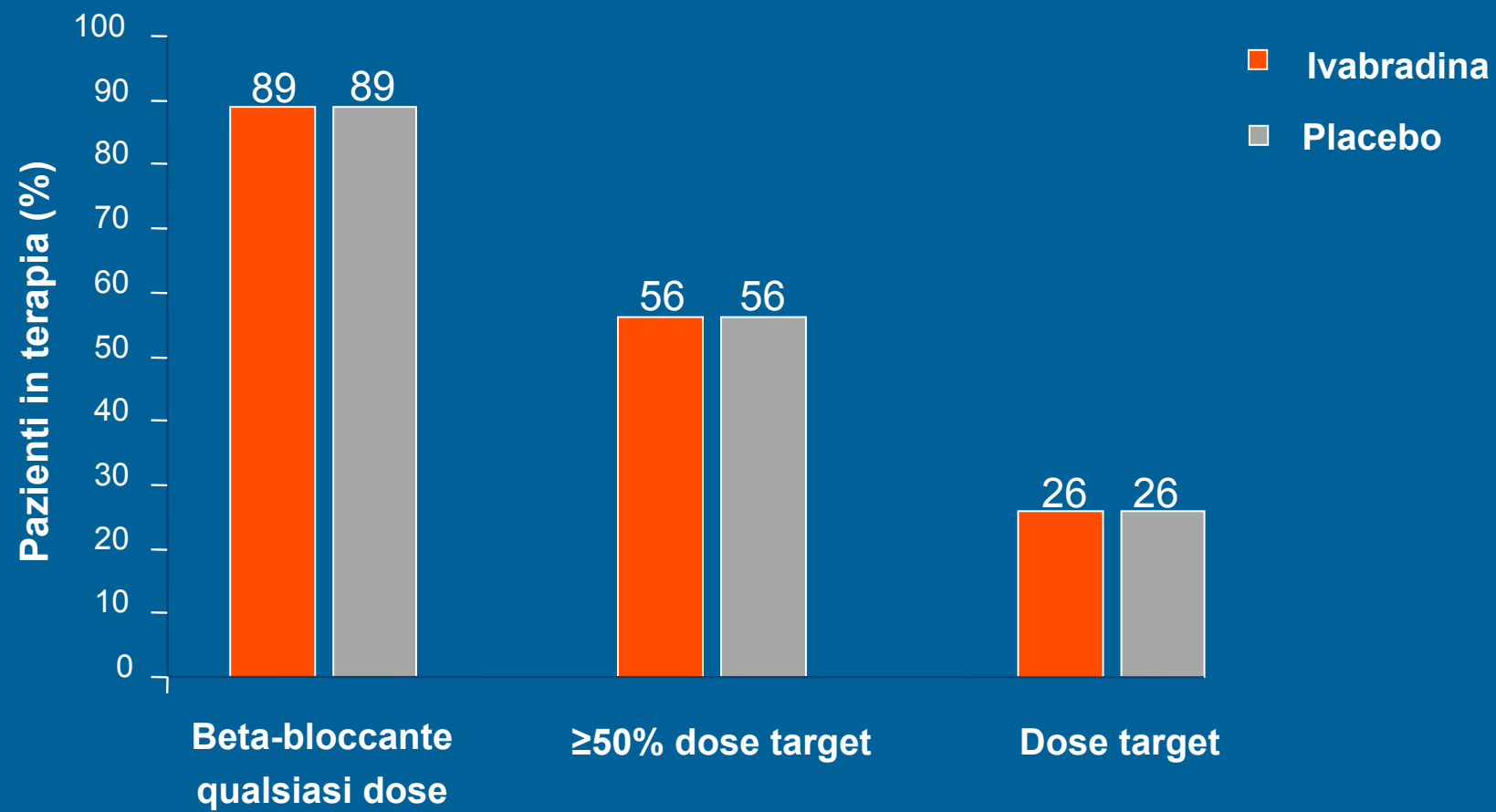
Swedberg K, et al. Lancet. 2010;376:875-85.

- ✓ no bradicardia severa e pause rilevanti in 602 pazienti con Holter ECG
- ✓ effetto mantenuto in tutte le fasce di età (<53, 53-59, 60-68 e ≥69 anni), con risposta all'aumento di dose ed incidenza di bradicardia e fosfeni simili nei diversi gruppi di età
- ✓ efficacia e sicurezza indipendenti dai valori PAS
- ✓ nessuna interazione con il tipo di beta-bloccante simultaneamente assunto
- ✓ *outcome* primariamente influenzato dal grado di riduzione della FC con ivabradina + beta-bloccante, piuttosto che dalla dose di quest'ultimo

Swedberg K, et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1938-45.
Tavazzi L, et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1296-303.
Komajda M, et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:810-6.
Bocchi EA, et al. Cardiology. 2015;131:218-24.



Dati da Swedberg K, et al. Lancet. 2010;376:875-85.

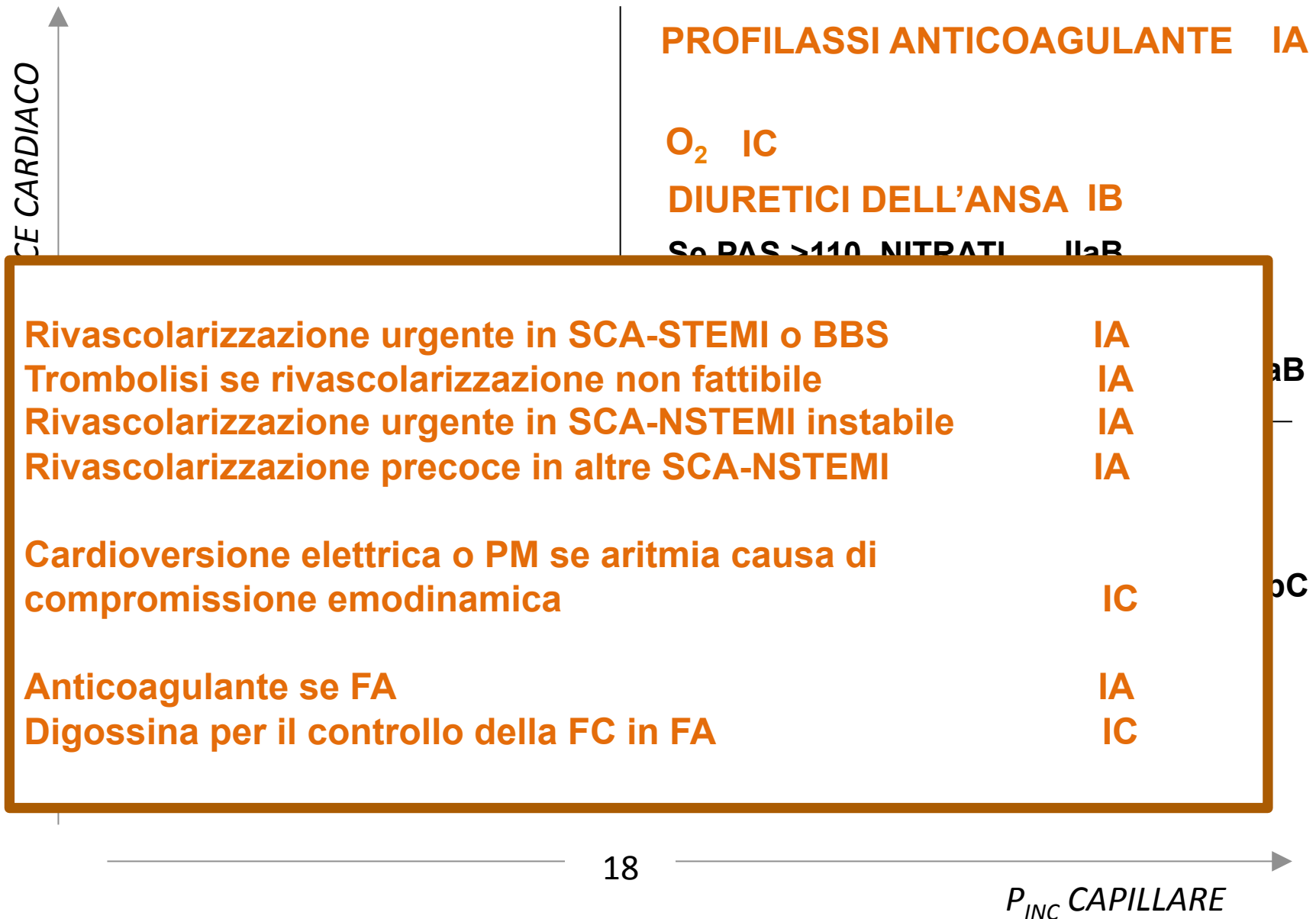


SCOMPENSO CRONICO CON FEVS CONSERVATA

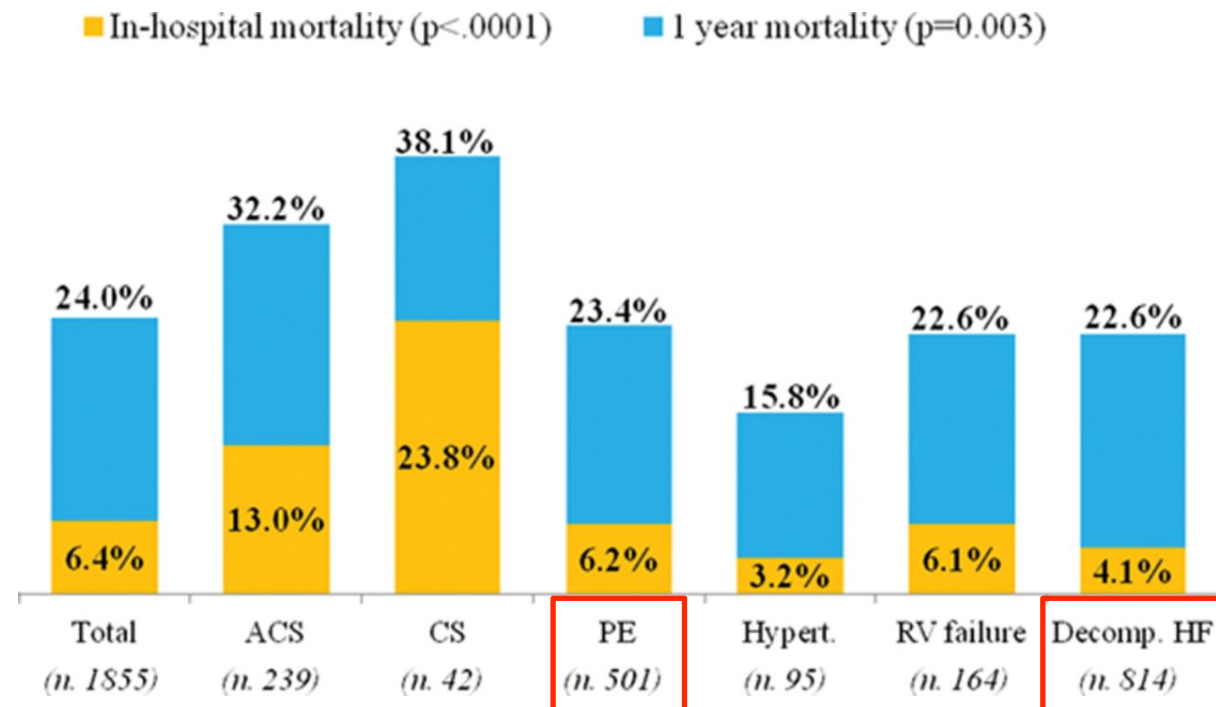
“No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HFpEF.”

- **Identificare e trattare i fattori scatenanti**
- **Trattare la ritenzione idrosalina con diuretici**
- **Non utilizzare farmaci di comprovata efficacia nello scompenso con FEVS ridotta per trattare quello con FEVS conservata**

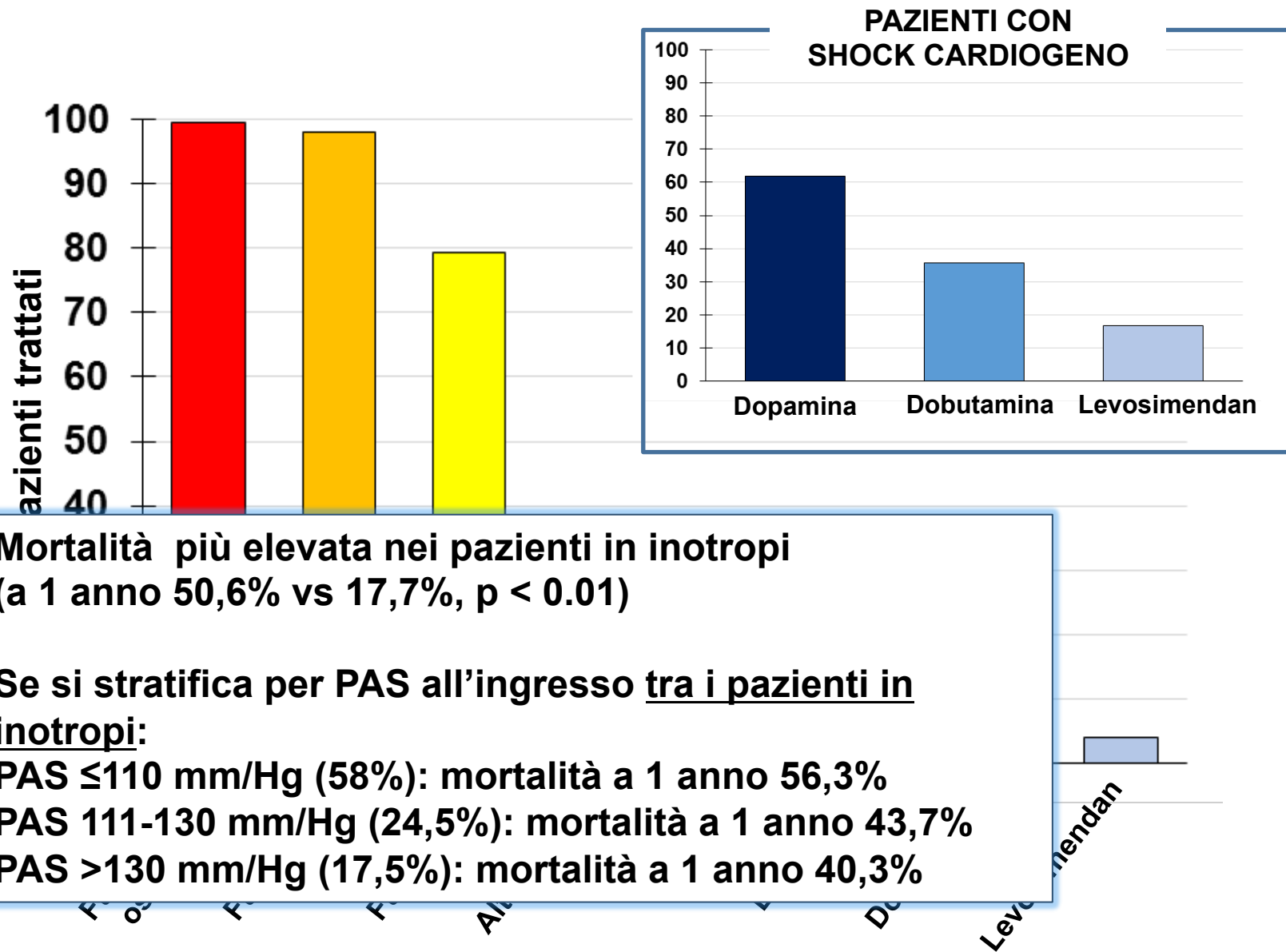
SCOMPENSO ACUTO



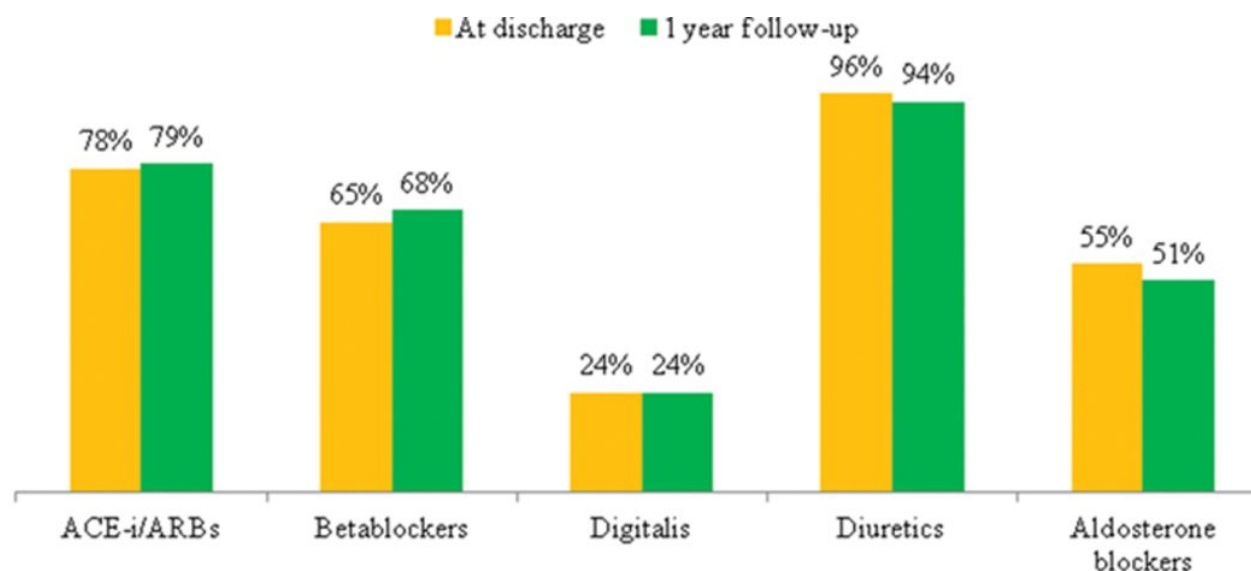
Registro IN-HF Outcome: 5610 pazienti con scompenso cardiaco afferiti a 61 cardiologie italiane nel periodo 11/2007-12/2009, di cui 1855 per scompenso acuto.



Tavazzi L, et al. Circ Heart Fail. 2013;6:473-81.



ACEi/antag. AngII alla dimissione dopo uno scompenso acuto riducono mortalità e riospedalizzazione precoci



Predittori di mortalità e/o riospedalizzazione a 30 giorni

ACEi/antag. AngII alla dimissione (OR 0,52; 95%IC 0,35-0,77)

scompenso acuto su cronico (OR 1,83; 95%CI 1,21-2,77)

uso di inotropi (OR 2,19; 95%IC 1,40-3,43)

durata della degenza (OR 1,02; 95%CI 1,01-1,04)

CONCLUSIONI

Le linee guida attuali raccomandano l'utilizzo di ACEi/antagonisti del recettore dell'Ang II, β -bloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi per rallentare significativamente la storia naturale dello scompenso cardiaco cronico con FEVS ridotta.

Nel complesso, tale indicazione è recepita dalla comunità dei cardiologi, ma l'impiego degli inibitori neuroormonali è ancora subottimale, specie per alcuni tipi di paziente.

Ivabradina può e deve essere considerata in aggiunta agli inibitori neuroormonali, compresi i β -bloccanti.

Ad oggi, le linee guida semplicemente fotografano le modalità di trattamento dello scompenso cardiaco cronico con FEVS conservata e di quello acuto comunemente attuate nella pratica clinica.