



## Nuovo trattamento per lo scompenso cardiaco

**Data** 07 settembre 2014  
**Categoria** cardiovascolare

Lo studio PARADIG-HF ha valutato l'efficacia del sacubitril, un inibitore della neprilisina, nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

Nello scompenso cardiaco vi è un'iperattivazione neuro-ormonale. Questa attivazione potrebbe essere compensata da una serie di peptidi vasoattivi endogeni che però vengono degradati dalla neprilisina, una endopeptidasi. E' stato messo a punto un farmaco, il sacubitril, che inibisce la neprilisina aumentando così i livelli dei peptidi vasoattivi endogeni.

Nello studio di fase III detto PARADIGM-HF sono stati arruolati 8442 pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe II-IV. I partecipanti, che avevano una frazione di eiezione del 40% o inferiore, sono stati randomizzati a enalapril oppure ad una combinazione di valsartan e sacubitril (a tale associazione è stata per ora assegnata la sigla LCZ969).

L'endpoint primario dello studio era composto da mortalità cardiovascolare e primo ricovero per scompenso cardiaco. Lo studio è stato interrotto anticipatamente perché dopo un follow up medio di 27 mesi era evidente il beneficio ottenuto con l'associazione LCZ969.

Infatti l'endpoint primario si era verificato in 914 pazienti del gruppo LCZ969 e in 1117 pazienti del gruppo enalapril. Questo corrisponde ad una riduzione dell'endpoint primario del 20% ( $p < 0,001$ ). In particolare i decessi totali sono stati ridotti in termini relativi del 16% (dal 19,8% al 17%, HR 0,84,  $p < 0,001$ ); i decessi da cause cardiovascolari del 20% (dal 16,5% al 13,3%) e i ricoveri da scompenso cardiaco del 21% ( $p < 0,001$ ). I pazienti trattati con LCZ969 hanno evidenziato anche un miglioramento dei sintomi e una riduzione della limitazione fisica rispetto ai pazienti trattati con enalapril.

Per quanto attiene agli effetti avversi sono stati più frequenti nel gruppo LCZ969 l'ipotensione e l'angioedema non grave, mentre nel gruppo enalapril risultarono più frequenti la disfunzione renale, l'iperpotassiemia e la tosse.

Che dire? I risultati ottenuti con la combinazione valsartan/sacubitril appaiono notevoli. Stando ai dati del trial è necessario trattare circa 50 pazienti per due anni per avere un decesso in meno e circa 30-35 pazienti per avere un ricovero in meno da scompenso cardiaco.

Ovviamente saranno necessari altri studi che confermino i dati del PARADIG-HF prima che i farmaci inibitori della neprilisina entrino a pieno titolo nell'armamentario terapeutico dello scompenso cardiaco. Ma, per ora, una nuova strada appare tracciata.

Rimangono alcuni punti meritevoli di valutazione:

- 1) non sappiamo se il nuovo farmaco sia efficace anche nei pazienti con scompenso cardiaco a funzione di eiezione conservata, che, come è noto, rappresentano una parte importante dei soggetti scompensati visti nella pratica clinica
- 2) non sappiamo quale potrebbe essere l'efficacia del sacubitril associato ad un aceinibitore invece che ad un farmaco antagonista del recettore dell'angiotensina II.

Inoltre studi a lungo termine potranno valutare appieno la safety del nuovo trattamento.

**Renato Rossi**

### Bibliografia

1. McMurray JJV et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. Pubblicato anticipatamente online il 30 agosto 2014.