



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Medicina del Benessere, Nutrogenomica e Malattie Degenerative
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.)
Settore Scientifico Disciplinare MED/50

Effetti della Terapia con Sacubitril/Valsartan sulla Capacità di Esercizio dei pazienti con Scompenso Cardiaco a Frazione di Eiezione Ridotta (HFrEF) nel Follow-up a Breve, Medio e Lungo Termine e Ruolo della percentuale di Delayed Enhancement (DE) alla Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) sulla risposta alla terapia: uno Studio Multicentrico

IL DOTTORE
Dr.ssa Cinzia Nugara

IL COORDINATORE
Chiarissimo Prof. A. Pinto

IL TUTOR
Chiarissima Prof. S. Marino

CO TUTOR
Chiarissima Prof. G. Novo

“Non so come il mondo potrà giudicarmi ma a me sembra soltanto di essere un bambino che gioca sulla spiaggia, e di essermi divertito a trovare ogni tanto un sasso o una conchiglia più bella del solito, mentre l'oceano della verità giaceva inesplorato davanti a me”.

Sir Isaac Newton

A tutti i pazienti che ho incontrato nel mio percorso.

INDICE

Introduzione	4
PARTE GENERALE	
1. Lo Scoppio Cardiaco	5
1.1 Definizione ed Epidemiologia	5
1.2 Etiologia	6
1.3 Diagnosi	7
1.3.1 Criteri diagnostici di Scoppio Cardiaco a Frazione di eiezione preservata (HFpEF)	10
1.4 Terapia	11
2. Il Test da Sforzo Cardiopolmonare	17
PARTE SPERIMENTALE	
1. Obiettivi dello Studio	26
2. Materiali e metodi	26
3. Risultati	29
4. Discussione	43
5. Limiti dello studio	46
6. Conclusioni	47
Bibliografia	49

Introduzione

L'aumento della vita media, con il conseguente invecchiamento della popolazione, grazie anche all'affinamento delle metodiche diagnostiche e alla maggior efficacia terapeutica, hanno portato all'inevitabile incremento di malattie croniche. In particolare, i progressi effettuati in campo scientifico sulla diagnosi e trattamento della cardiopatia ischemica hanno condotto negli anni ad un progressivo incremento dell'incidenza della Scompenso Cardiaco (SC) definito, pertanto, come “la malattia legata ad una miglior cura”.

Lo scompenso cardiaco (o insufficienza cardiaca) è una sindrome caratterizzata da un decorso cronico, progressivamente ingravescente, interrotto da fasi di instabilizzazione e associato ad un'elevata morbilità e mortalità.

Oggi, tuttavia, ci sono possibilità di trattare i disturbi, rallentarne la progressione e di migliorarne l'evoluzione.

Lo scompenso cardiaco, essendo una patologia cronica, ha un notevole impatto sia sociale, dal momento che incide sulla qualità e aspettativa di vita, che economico, poiché determina un aumento della morbilità e delle ospedalizzazioni.

Numerosi sforzi sono stati compiuti in campo scientifico per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco attraverso l'introduzione di nuove strategie terapeutiche farmacologiche e non.

Il trial PARADIGM-HF, nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ha dimostrato la maggiore efficacia della terapia con Sacubitril/Valsartan rispetto alla sola terapia con Enalapril nella riduzione del rischio di morte ed ospedalizzazione per SC. Obiettivo del presente studio è quello di valutare, nei pazienti con HFrEF, gli effetti della terapia con Sacubitril/Valsartan sulla capacità di esercizio valutata mediante Test Cardiorespiratorio (CPET) e l'eventuale correlazione con il grado di fibrosi miocardica valutata mediante Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR).

PARTE GENERALE

1. Lo Scompenso Cardiaco

1.1 Definizione ed Epidemiologia

Lo Scompenso Cardiaco (SC) è definito, secondo le attuali linee guida Europee¹, come una sindrome clinica complessa caratterizzata da sintomi tipici (dispnea e facile faticabilità) e/o segni clinici (turgore delle giugulari, crepitii polmonari ed edema periferico) secondari a disturbi cardiaci strutturali o funzionali che esitano in una ridotta gittata cardiaca e/o in un incremento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro a riposo o dopo esercizio.

La terminologia utilizzata per descrivere lo SC si basa storicamente sulla frazione di eiezione (FE). Le attuali Linee Guida ESC¹ prevedono una classificazione dei pazienti in base alla frazione di eiezione in tre gruppi: 1) Pazienti con SC a frazione di eiezione preservata (FE > 50%); 2) Pazienti con SC a frazione di eiezione ridotta (FE < 40%); 3) Pazienti con SC a frazione di eiezione mid-range (FE compresa tra 40 e 49%) (Tabella 1).

Tipo di SC		HFrEF	HFmEF	HFpEF
Criteri	1	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni
	2	FE < 40%	FE: 40-49%	FE < 50%
	3	---	1. Aumento dei peptidi natriuretici. 2. Almeno 1 dei seguenti criteri: a. Cardiopatia strutturale rilevante. b. Disfunzione diastolica.	1. Aumento dei peptidi natriuretici. 2. Almeno 1 dei seguenti criteri: a. Cardiopatia strutturale rilevante. b. Disfunzione diastolica.

Tabella 1. Classificazione dello scompenso cardiaco in base alla frazione di eiezione. SC: scompenso cardiaco. HFrEF: Heart Failure Reduced Ejection Fraction. HFmEF: Heart Failure Midrange Ejection Fraction. HFpEF: Heart Failure Preserved Ejection Fraction. FE: frazione di eiezione. (Modificata da Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>).

Lo SC, nei paesi industrializzati, ha una prevalenza di circa l'1-2% nella popolazione adulta e raggiunge il 10% nella popolazione con età > 70 anni ²⁻⁵.

I pazienti con HFpEF rappresentano il 22-73% del totale dei pazienti con SC. Questi ultimi, in genere, hanno un'età più avanzata, sono più spesso di sesso femminile e hanno una storia di ipertensione arteriosa e di fibrillazione atriale, mentre l'incidenza di cardiopatia ischemica è ridotta rispetto ai pazienti con HFrEF ^{6,7}.

1.2 Etiologia

Le cause di SC sono molteplici; tra queste, la cardiopatia ischemica rappresenta la causa più comune, tuttavia, la presenza di un albero coronarico indenne da stenosi emodinamicamente significative non esclude la presenza di fibrosi miocardica alla CMR. In Tabella 2 sono riportate le principali cause di SC.

Malattie del Miocardio
1. <u>Cardiopia ischemica</u> : cicatrice miocardica, stunning del miocardio, malattia del microcircolo, disfunzione endoteliale.
2. <u>Danno tossico</u> : da abuso di sostanze (cocaina, alcol, anfetamine, steroidi anabolizzanti); da metalli pesanti (ferro, cobalto); da farmaci (antracicline, trastuzumab, antidepressivi, antiaritmici, FANS, anestetici); da radiazioni ionizzanti.
3. <u>Danno immunomediato o infiammatorio</u> : di natura infettiva (batteri, virus, protozoi, miceti); di natura non infettiva (miocardite a cellule giganti, malattie autoimmuni, miocardite eosinofila).

4. <u>Malattie infiltrative</u> : neoplasie (neoplasie del miocardio e metastasi cardiache); amilodosi, sarcoidosi, emocromatosi, malattia di Pompe, malattia di Fabry.
5. <u>Malattie metaboliche</u> : su base ormonale (tireopatie, acromegalia, ipercortisolemia, malattia di Conn, malattia di Addison, diabete mellito tipo 2, feocromocitoma); su base nutrizionale (obesità, deficit di tiamina, L-carnitina, selenio, ferro, calcio)
6. Malattie genetiche: cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, miocardio non compatto, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, cardiomiopatia restrittiva, distrofie muscolari, laminopatie.
Condizioni che determinano sovraccarico del ventricolo sinistro
1. <u>Ipertensione arteriosa</u>
2. <u>Valvulopatie</u> : congenite o acquisite.
3. <u>Malattie del pericardio</u> : pericardite costrittiva, versamento pericardico
4. <u>Malattie dell'endocardio</u> : fibroelastosi endocardica
5. <u>Sindromi da alta gittata</u> : anemia severa, sepsi, tireotossicosi, malattie di Paget, gravidanza, fistola artero-venosa.
6. <u>Sovraccarico di volume</u> : insufficienza renale, sovraccarico di liquidi iatrogeno.
Aritmie
1. <u>Tachiaritmie</u> : aritmie atriali e ventricolari.
2. <u>Bradiaritmie</u> : malattia del nodo del seno, disturbi di conduzione.

Tabella 2. Etiologia dello scompenso cardiaco. (Modificata da Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>).

1.3 Diagnosi

Nel 1933, nel suo manuale delle malattie cardiache, Sir Thomas Lewis scrisse che “L’essenza profonda della medicina cardiovascolare sta nell’identificare i primi segni di scompenso cardiaco”⁸. La diagnosi di SC si basa in primis sulla valutazione clinica del paziente e sulla presenza di segni e sintomi caratteristici. I sintomi tipici dello SC sono ortopnea, dispnea

parossistica notturna, ridotta tolleranza allo sforzo, facile faticabilità, perdita di appetito, depressione, sincope, palpitazioni, confusione, vertigini. I segni di SC sono: turgore delle giugulari, reflusso epato-giugulare, III tono, aumento ponderale (> 2Kg/settimana), edema periferico, tachicardia, tachipnea, epatomegalia, oliguria⁹⁻¹³.

Per confermare o escludere la diagnosi di SC vengono utilizzati diversi test diagnostici, che sono dotati di elevata sensibilità soprattutto nei pazienti con HFrEF.

I *test di laboratorio* nel paziente con SC comprendono un esame ematochimico completo (emoglobina, conta leucocitaria e piastrinica), gli elettroliti, la creatininemia, la stima della velocità di filtrazione glomerulare, la glicemia, i test di funzionalità epatica e l'esame delle urine. In particolare, nel paziente con HFrEF sono frequenti condizioni di anemia, iponatremia, ipo-iperkaliemia e ridotta funzionalità renale. Le concentrazioni plasmatiche dei *peptidi natriuretici* rappresentano dei marker biochimici utili per la diagnosi e per il follow-up nei pazienti affetti da SC. I valori di normalità per il peptide natriuretico di tipo B (BNP) sono < 35 pg/ml e < 125 pg/mL per la porzione N-terminale del proBNP (NT-proBNP)^{14,15}.

L'aumento dei livelli dei peptidi natriuretici si verifica in risposta ad un incremento dello stress di parete. Tuttavia, altre affezioni possono causare un aumento delle concentrazioni dei peptidi natriuretici quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, le tachicardie, il sovraccarico ventricolare destro, l'ischemia miocardica, l'ipossiemia, la disfunzione renale, l'età avanzata, la cirrosi epatica, la sepsi e gli stati infettivi¹⁵.

L'*elettrocardiogramma (ECG) a 12-derivazioni* ha una bassa specificità^{16,17}. Le alterazioni elettrocardiografiche possono fornire delle informazioni sull'etiologia dello SC (es. cardiopatia ischemica) e possono guidare il trattamento (es. anticoagulazione nella fibrillazione atriale, pacing nella bradicardia, CRT in presenza di QRS largo). Seppur poco sensibile e specifico l'ECG è raccomandato di routine nel rule-out dello SC.

L'*ecocardiografia* è la metodica di riferimento per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con SC. Fornisce informazioni sui volumi delle camera cardiache, sulla funzione sistolica e diastolica, sugli spessori di parete, sulla funzione degli apparati valvolari e sulla presenza o meno di ipertensione polmonare¹⁸⁻²⁵. Tali informazioni sono fondamentali ai fini diagnostici e orientano il trattamento.

Per la valutazione della frazione di eiezione (FE) è raccomandato l'utilizzo del metodo di

Simpson biplano. Nei pazienti con finestra acustica scadente può essere utile l'impiego del mezzo di contrasto al fine di delineare meglio il bordo endocardico ²⁵. Infine, l'ecocardiografia 3D garantisce una più accurata valutazione dei volumi ventricolari e della FE con un'accuratezza sovrapponibile a quella della risonanza magnetica cardiaca (CMR) ²⁶. L'integrazione con la metodica doppler, con il doppler tissutale e con gli indici di deformazione miocardica (strain e strain rate) consente una più accurata valutazione delle variabili emodinamiche (es. stroke volume, portata cardiaca) e della funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro.

Infine, l'esame ecocardiografico consente di valutare la struttura e la funzione delle sezioni destre (volume dell'atrio e del ventricolo destro, stima della funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro e della pressione arteriosa sistolica polmonare).

Nella valutazione della funzione del ventricolo destro, i parametri più utilizzati sono il TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), il cui valore di normalità è > 17 , e l'onda s' al doppler tissutale (STDI); un'onda s' $< 9,5$ cm/sec è indice di disfunzione sistolica del ventricolo destro ^{25,27}.

L'*ecocardiogramma transesofageo* (ETE) non è raccomandato di routine nei pazienti con SC; tuttavia, può essere utilizzato nei pazienti con valvulopatia, con sospetta dissezione aortica, sospetta endocardite, cardiopatie congenite e nel sospetto di trombi endocavitari ¹.

L'*ecocardiogramma da stress fisico o farmacologico* può essere utilizzato per la diagnosi di ischemia inducibile o di vitalità ²⁸ e nei pazienti con valvulopatie (es. insufficienza mitralica funzionale, stenosi aortica low-flow-low-gradient) ^{28,29}. Infine, recenti evidenze suggeriscono che l'ecocardiogramma da stress può essere utile nella diagnosi di disfunzione diastolica durante esercizio nei pazienti con dispnea da sforzo, FE preservata e indici di funzione diastolica nella norma a riposo ^{30,31}.

L'*Rx del torace* ha un utilizzo limitato nei pazienti con scompenso cardiaco. Nei pazienti con dispnea, è utile nella diagnosi differenziale con le patologie di origine polmonare. Nei pazienti con SC consente di obiettivare la presenza di congestione polmonare, pertanto viene impiegato soprattutto nei pazienti acuti ¹.

La *Risonanza Magnetica Cardiaca* (CMR) è il gold standard per la misurazione dei volumi, della massa e della frazione di eiezione biventricolare. Inoltre, la CMR è la metodica di scelta

per la valutazione della fibrosi miocardica attraverso la somministrazione del mezzo di contrasto (gadolinio)^{32,33}. La distribuzione della fibrosi miocardica guida la diagnosi differenziale tra cardiopatia ischemica e non. Infine, la CMR consente di effettuare una tipizzazione tissutale del miocardio e aumenta l'accuratezza diagnostica nei pazienti con miocardite, amiloidosi, sarcoidosi, malattia di Chagas, malattia di Fabry, miocardio non compatto ed emocromatosi³³.

I principali limiti della metodica sono l'expertise del centro, la scarsa disponibilità sul territorio, e i costi elevati rispetto all'ecocardiografia.

La CMR è controindicata nei pazienti con dispositivi metallici (inclusi i device cardiaci) ed è di difficile esecuzione nei pazienti con disturbi del ritmo. L'utilizzo del mezzo di contrasto è controindicato nei soggetti con eGFR < 30 mL/min/1.73mq poiché può rappresentare un trigger per la fibrosi renale in pazienti con insufficienza renale cronica di grado severo³⁴.

L'*angiografia coronarica* è raccomandata nei pazienti con SC e angina pectoris, nei pazienti con storia di aritmie ventricolari o arresto cardiaco. Dovrebbe, altresì, essere considerata nei pazienti con una probabilità pre-test di cardiopatia ischemica intermedia o elevata al fine di stabilire l'eventuale etiologia ischemica dello SC¹.

La *TC coronarica* è indicata nei pazienti con una probabilità pre-test di cardiopatia ischemica intermedia o bassa¹.

1.3.1 Criteri diagnostici di Scompenso Cardiaco a Frazione di Eiezione preservata (HFpEF)

La diagnosi di HFpEF si basa sulla presenza di segni e sintomi di SC e sulla presenza di segni di disfunzione diastolica a riposo o sotto sforzo. I criteri per la diagnosi di HFpEF sono i seguenti:

1. Segni e sintomi di SC;
2. FE > 50%;
3. Incremento dei livelli di BNP o NT-proBNP (BNP > 35 pg/ml e/o NT-proBNP > 125 pg/ml);
4. Evidenza di alterazioni cardiache strutturali o funzionali (volume atriale sinistro > 34

ml/mq, massa del ventricolo sinistro > 115 g/mq per gli uomini e > 95 g/mq per le donne, E/E' > 13, E' settale e laterale < 9 cm/sec, global longitudinal strain ridotto, velocità dell'insufficienza tricuspidalica > 2,5 m/sec);

5. Nei casi dubbi, la comparsa di aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro durante ecocardiogramma da stress può essere di aiuto nel confermare la diagnosi.

1.4 Terapia

L'obiettivo della terapia dello scompenso cardiaco è quello di migliorare le condizioni cliniche del paziente, la capacità funzionale e la qualità di vita, di prevenire le ospedalizzazioni e di ridurre la mortalità ¹.

In Figura 1 sono riportate le strategie di trattamento nei pazienti con HFrEF.

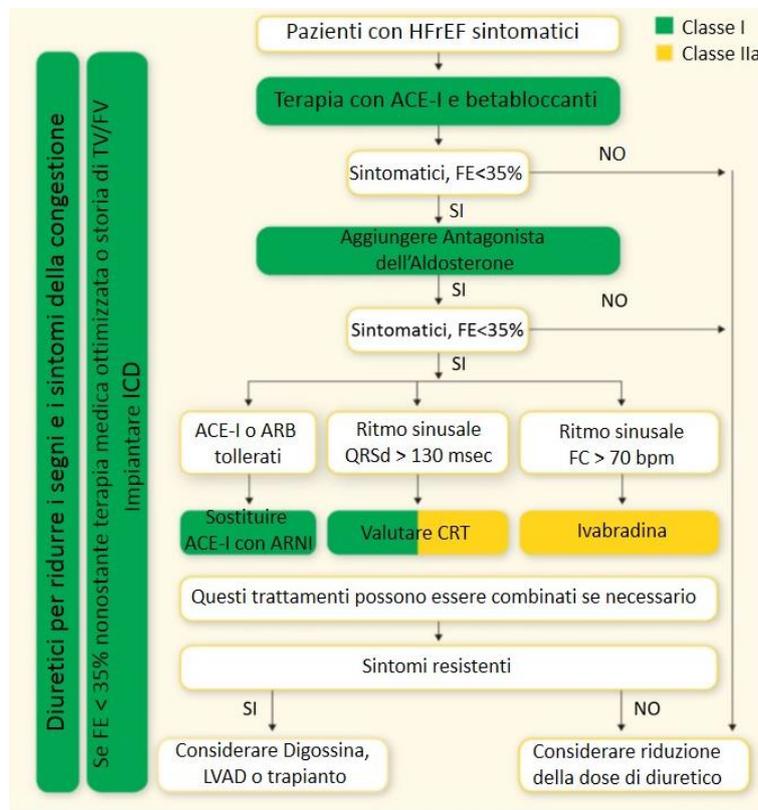


Figura 1. Strategie di trattamento farmacologiche e non nei pazienti con HFrEF. ACE-I: ACE inibitori, ARB: bloccanti del recettore dell'Angiotensina, QRSD: durata del QRS, FC: frequenza cardiaca, ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor, CRT: cardiac resynchronization therapy, LVAD: left ventricular assist device, TV/FV: tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare, ICD: implantable cardioverter defibrillator. (Modificata da Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>).

Gli *ACE inibitori* (ACE-I) hanno dimostrato di ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti con HFrEF³⁵⁻³⁹ e sono raccomandati in assenza di controindicazioni in tutti i pazienti sintomatici¹. Devono essere titolati fino alla dose massima tollerata al fine di garantire un'adeguata inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Gli ACE-I sono altresì raccomandati nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra al fine di ridurre il rischio di sviluppo di SC, di ospedalizzazione e morte.

I *beta-bloccanti* (BB) riducono la mortalità e la morbilità nei pazienti sintomatici con HFrEF, indipendentemente dal trattamento con ACE-I⁴⁰⁻⁴⁴ ma non sono stati testati nei pazienti acuti. Il trattamento con BB e ACE-I è complementare e può essere iniziato contestualmente (Figura 1). La terapia con BB dovrebbe essere iniziata nel paziente clinicamente stabile e la dose dovrebbe essere titolata gradualmente. Sono raccomandati nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica e con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica al fine di ridurre il rischio di morte¹.

Gli *antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi/aldosterone* - MRA (spironolattone e eplerenone) sono raccomandati in tutti i pazienti sintomatici con HFrEF e FE \leq 35%, al fine di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per SC^{45,46}. Sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale ed iperkaliemia (potassiemia > 5.0 mmol/L).

I *diuretici* sono raccomandati per ridurre i segni e i sintomi della congestione nei pazienti con HFrEF. Una meta-analisi di Cochrane^{47,48} ha dimostrato che nei pazienti con SC cronico i diuretici dell'ansa e i diuretici tiazidici riducono il rischio di morte e di peggioramento dello SC rispetto al placebo e migliorano la capacità di esercizio. I diuretici dell'ansa determinano

un maggiore effetto diuretico rispetto ai tiazidici, tuttavia, possono agire in maniera sinergica e l'associazione può essere utile per trattare l'edema resistente.

Gli *inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina* (ARNI) sono una nuova categoria di farmaci che agiscono sul RAAS e sul sistema delle endopeptidasi. La prima molecola ad essere stata introdotta sul mercato è LCZ696, che è costituita da *Valsartan* e *Sacubitril* (inibitore della neprilisina) in un'unica formulazione. Attraverso l'inibizione della neprilisina viene rallentata la degradazione dei peptidi natriuretici e delle bradichinine.

L'aumento in circolo del peptide natriuretico di tipo A (ANP) e del BNP determina un aumento della produzione di cGMP, aumenta la diuresi, la natriuresi e la distensione delle fibre miocardiche con conseguente effetto anti-rimodellamento sul cuore. Inoltre, l'ANP e il BNP inibiscono la secrezione di renina e aldosterone. Il blocco selettivo dei recettori AT1 riduce la vasocostrizione, la ritenzione di sodio e acqua libera e l'ipertrofia miocardica^{49,50}.

Il trial PARADIGM-HF⁵¹ ha valutato gli effetti a lungo termine della terapia con sacubitril/valsartan versus enalapril sulla mortalità e morbilità dei pazienti ambulatoriali con SC sintomatico, FE \leq 40% (che è stata modificata a \leq 35% durante lo studio), elevati livelli plasmatici di peptidi natriuretici (BNP \geq 150 pg/mL o NT-proBNP \geq 600 pg/mL o, se erano stati ospedalizzati per SC nei 12 mesi precedenti BNP \geq 100 pg/mL o NT-proBNP \geq 400 pg/mL), eGFR \geq 30 mL/min/1.73 mq in grado di tollerare terapia con enalapril (10 mg b.i.d.) e sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.).

In questa popolazione di pazienti, sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) si è dimostrato superiore rispetto all'ACE-I (enalapril 10 mg b.i.d.) nel ridurre le ospedalizzazioni per SC, la mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause. Pertanto, il sacubitril/valsartan è raccomandato nei pazienti con HFrEF che presentano le caratteristiche del trial¹ (Figura 1). Nel PARADIGM-HF è stata osservata una maggiore incidenza di ipotensione sintomatica nel gruppo trattato con sacubitril/valsartan (nei pazienti di età \geq 75 anni è stata osservata nel 18% dei casi trattati con sacubitril/valsartan versus il 12% nel gruppo trattato con enalapril). Il rischio di angioedema si riduceva reclutando nel gruppo sacubitril/valsartan soltanto i soggetti con buona tolleranza all'enalapril. Infine, per ridurre il rischio di angioedema causato dalla sovrapposizione di ACE-I e inibitore della neprilisina, l'ACE-I veniva sospeso almeno 36 ore

prima dell'inizio del sacubitril/valsartan.

I risultati del PARADIGM-HF hanno portato all'introduzione nella pratica clinica della terapia con sacubitril/valsartan nei pazienti con SC.

Recenti studi hanno valutato l'effetto di tale molecola sul rimodellamento cardiaco. Burke et al.⁵² hanno condotto uno studio su modello murino per valutare l'impatto della terapia con sacubitril/valsartan sull'attivazione dei fibroblasti cardiaci. I risultati dello studio dimostrano che il sacubitril/valsartan agisce direttamente sui fibroblasti cardiaci e previene il rimodellamento e la fibrosi in presenza di un sovraccarico di pressione.

Uno studio recente⁵³, condotto su 114 pazienti ha comparato gli effetti sul rimodellamento cardiaco in due gruppi di pazienti con ipertensione arteriosa, uno trattato con sacubitril/valsartan e uno con olmesartan (57 pazienti in ciascun gruppo). Nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della massa del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti trattati con olmesartan dopo 12 mesi e 52 settimane di trattamento. Tale differenza non era attribuibile all'effetto dei farmaci sulla pressione arteriosa, pertanto gli autori suggeriscono un potenziale effetto del sacubitril/valsartan su rimodellamento cardiaco.

Anche nel paziente con cardiopatia ischemica, sono presenti dati in letteratura che dimostrano un ruolo di LCZ696 nel ridurre il rimodellamento cardiaco e la disfunzione ventricolare sinistra⁵⁴. Tuttavia, ad oggi gli effetti della terapia con sacubitril/valsartan soprattutto nel follow-up a lungo termine non sono del tutto noti.

In un caso clinico⁵⁵, recentemente pubblicato, il nostro gruppo di ricerca ha osservato una relazione tra il rimodellamento cardiaco e la riduzione del carico aritmico in un paziente trattato con sacubitril/valsartan. Dopo 2 mesi di trattamento abbiamo osservato un significativo miglioramento dello strain longitudinale del ventricolo sinistro e della dispersione meccanica (Figura 2) e l'assenza di eventi aritmici maggiori con una significativa riduzione del numero di extrasistoli ventricolari (220/h-50/h).

Infine, in uno studio recentemente pubblicato, Giallauria et al.⁵⁶ hanno osservato che la terapia con sacubitril/valsartan migliora la funzione autonoma, la capacità funzionale e la ventilazione nei pazienti con HFrEF.

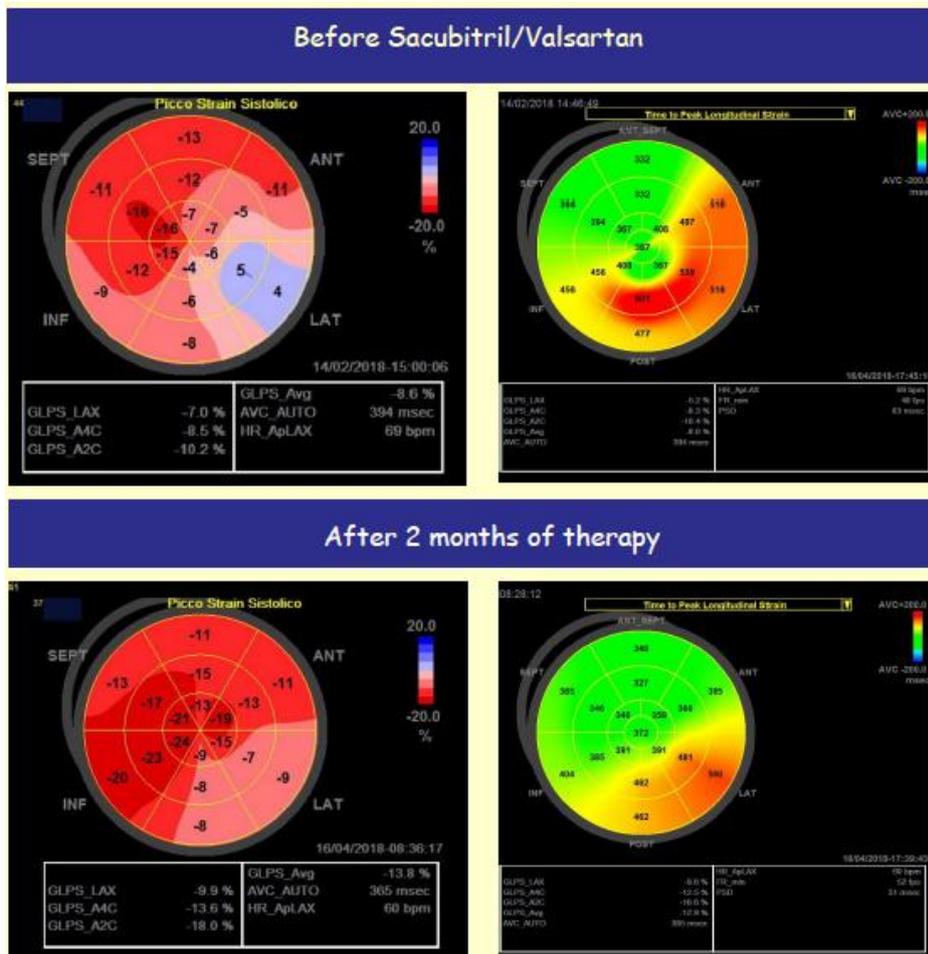


Figura 2. Strain longitudinale globale (GLS) e dispersione meccanica prima e dopo due mesi di trattamento con sacubitril/valsartan.

Altri farmaci utilizzati nello SC sono l'*ivabradina*, farmaco che riduce la frequenza cardiaca attraverso l'inibizione de canali *If* a livello del nodo del seno e che pertanto può essere utilizzata soltanto nei pazienti in ritmo sinusale. L'*ivabradina* riduce la mortalità e le ospedalizzazioni per SC nei pazienti con HF_rEF o FE $\leq 35\%$, in ritmo sinusale e con una frequenza cardiaca ≥ 70 bpm ^{57,58}.

Gli *inibitori del recettore dell'angiotensina* (ARB) sono raccomandati nei pazienti intolleranti agli ACE-I ⁵⁹.

La terapia combinata con *idralazina* e *isosorbide dinitrato* può essere considerata nei pazienti

con HFrEF, sintomatici, che non tollerano la terapia con ACE-I o ARB (o qualora tali farmaci siano controindicati) al fine di ridurre la mortalità ¹. Tuttavia, tali raccomandazioni si basano sui risultati di uno studio che aveva reclutato pazienti sintomatici con HFrEF in trattamento soltanto con digossina e diuretici ⁶⁰.

La *digossina* potrebbe essere considerata nei pazienti in ritmo sinusale con HFrEF sintomatico al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e per tutte le cause ⁶¹.

Nei pazienti con HFrEF e fibrillazione atriale la terapia con digossina è dibattuta; secondo alcuni autori, infatti, sembrerebbe aumentare il rischio di eventi cardiaci maggiori (morte e ospedalizzazione)^{62,63}.

Tuttavia, una recente meta-analisi suggerisce che la digossina non sia pericolosa nei pazienti con HFrEF e fibrillazione atriale e; pertanto, è indicata nei pazienti con elevata risposta ventricolare media nei quali non è possibile titolare la terapia con betabloccanti ⁶⁴⁻⁶⁸.

2. Il Test da Sforzo Cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è una procedura diagnostica non invasiva che permette di valutare la risposta integrata del sistema cardiovascolare, respiratorio e metabolico durante un esercizio muscolare ad intensità crescente ⁶⁹.

L'esercizio fisico comporta numerosi adattamenti da parte dell'organismo; sotto sforzo si osserva, infatti, una riduzione delle resistenze periferiche, un aumento della gittata sistolica e un aumento del volume dei gas espirati (derivante dal prodotto della frazione respiratoria per il volume corrente: $VE = FR \times VC$) con conseguente aumento dell'afflusso ematico in periferia. Tuttavia, nel momento in cui la richiesta di ossigeno da parte dei muscoli supera l'offerta, si verifica lo switch dal metabolismo aerobio ad anaerobio con conseguente produzione di acido lattico, aumento della produzione di anidride carbonica e riduzione del pH.

L'esame necessita un'apparecchiatura dedicata che comprende una stazione barometrica (dove i parametri di temperatura, pressione atmosferica e umidità sono noti), elettrocardiografo, sfigmomanometro, analizzatore degli scambi gassosi, pneumotacografo, cicloergometro o tappeto rotante e carrello per le eventuali emergenze con defibrillatore. Il campionamento dei gas respiratori prevede il sacco di Douglas, la camera di miscelazione e l'analisi respiro per respiro (*breath by breath*, tramite la misurazione del VO_2 e VCO_2 ad ogni atto respiratorio). La misurazione della ventilazione sfrutta un anemometro, una turbina e uno pneumotacografo (il quale consente di misurare la differenza pressoria attraverso uno schermo a maglia sottile e successiva derivazione di un valore di flusso).

L'esercizio può essere condotto sul tappeto rotante (treadmill) o sul cicloergometro. Se si utilizza il cicloergometro, il carico di lavoro viene modificato tramite aumenti crescenti della resistenza dei pedali; esso gode di maggiore sicurezza rispetto al treadmill, permette di quantificare in maniera precisa il carico di lavoro e il risultato non dipende dal peso del paziente. Tuttavia, i principali svantaggi del cicloergometro sono il raggiungimento di un minor VO_2 di picco e una limitazione dell'esercizio per esaurimento muscolare agli arti

inferiori. Se si utilizza il treadmill, il carico di lavoro si modifica attraverso cambiamenti della velocità e della pendenza del tappeto. I vantaggi di questo tipo di esercizio sono la simulazione di un esercizio più “fisiologico” e il raggiungimento di un VO₂ di picco maggiore rispetto al cicloergometro; gli svantaggi comprendono un più elevato rischio di cadute e la presenza artefatti da movimento ⁷⁰.

Si possono utilizzare diversi tipi di *protocollo*:

- A carico costante (esercizio a carico costante per 5-30 minuti).
- Incrementale discontinuo: brevi periodi (3-4 minuti) di lavoro a carico costante intervallati da periodi di riposo e con carichi di lavoro incrementali.
- Test a scala (multipli stadi).
- Test incrementale continuo (“protocollo rampa”): prevede un costante incremento del lavoro ogni minuto fino a raggiungere la massima tollerabilità del paziente. Questo protocollo consente di evitare repentine variazioni nel reclutamento delle unità motorie neuromuscolari e le conseguenti variazioni metaboliche. Vi è una buona correlazione tra incremento del carico e del consumo di O₂. Il tipo di rampa viene scelto in base all’età della paziente ed alla capacità funzionale presunta. La durata del test è di circa 8-12 minuti, seguito da una fase di recupero che ha una durata compresa tra 2 e 6 minuti.

Le *indicazioni* ⁶⁹ al test da sforzo cardio-respiratorio sono:

1. Diagnosi differenziale delle dispnee: quando le cause della dispnea o della ridotta capacità funzionale non sono note.
2. Valutazione della disabilità: attraverso una determinazione oggettiva della capacità funzionale.
3. Riabilitazione: il CPET fornisce delle informazioni sulla capacità di esercizio del paziente. I risultati del test orientano il clinico nella prescrizione dell’esercizio durante il ciclo di riabilitazione. Consente altresì di valutare in maniera quantitativa i benefici del programma di riabilitazione.
4. Valutazione del rischio pre-operatorio: può essere utilizzato nella valutazione del paziente che deve essere sottoposto a chirurgia maggiore (es. interventi di resezione polmonare, interventi di chirurgia maggiore addominale in pazienti anziani, valutazione per il trapianto di polmoni o per il trapianto cuore-polmoni).

5. Valutazione del paziente con scompenso cardiaco: il VO₂ picco e altre misurazioni ottenute dal CPET sono utili predittori prognostici nel paziente con SC.
6. Stratificazione prognostica nel paziente con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO): Oga et al.⁷¹ hanno dimostrato che il VO₂ picco era il principale predittore di sopravvivenza nei pazienti con BPCO.
7. Efficacia della terapia: la misurazione dello scambio dei gas è utile nella valutazione del miglioramento funzionale dopo inizio di terapia medica o impianto di pace-maker.
8. Selezione dei pazienti per i trials clinici: permette di effettuare una valutazione oggettiva della capacità funzionale che non risulta inficiata dal giudizio personale, a differenza della classe NYHA, per esempio.

Le *controindicazioni* al CPET si distinguono in: 1. Assolute: infarto miocardico acuto nei 3-5 giorni precedenti, angina instabile, aritmia non controllata che determina sintomi e/o compromissione emodinamica, sincope, endocardite attiva, miocardite o pericardite acuta, stenosi aortica severa e sintomatica, embolia polmonare acuta o infarto polmonare, trombosi agli arti inferiori, sospetto aneurisma dissecante dell'aorta, insufficienza respiratoria; edema polmonare, asma non controllato, saturazione in aria ambiente a riposo <85%, disturbi non cardiopolmonari che potrebbero inficiare la performance fisica o potrebbero essere aggravati dall'esercizio (es. infezioni, insufficienza renale, tireotossicosi), demenza; 2. Relative: coronaropatia critica, stenosi valvolare di grado moderato, cardiomiopatia ipertrofica, blocco atrioventricolare di III grado, tachiaritmie o bradiaritmie, ipertensione arteriosa severa a riposo non trattata (sistolica >200 mmHg e diastolica >120 mmHg), problemi ortopedici, disturbi elettrolitici, gravidanza avanzata o complicata, ipertensione polmonare significativa. L'esercizio deve essere *interrotto* in caso di dolore toracico sotto sforzo, alterazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia, disturbi di conduzione sotto sforzo (blocco atrioventricolare di II o III grado), una caduta della pressione sistolica >20 mmHg rispetto al più alto valore pressorio ottenuto durante il test, una grave desaturazione (< 80% associata a segni e sintomi di ipossiemia), l'ipertensione severa (valori sistolici >250 mmHg o diastolici >120 mmHg), comparsa di pallore improvviso, di confusione mentale, di convulsioni o di segni di insufficienza respiratoria.

In Tabella 2 sono riportati i principali parametri che vengono estrapolati dal CPET e il relativo

significato funzionale.

Valutazione funzionale attraverso misurazioni fisiologiche	
Misurazione	Funzione
Elettrocardiogramma	Indice di disponibilità miocardica di O ₂
VO ₂	Indice di portata cardiaca
VO ₂ picco	Massimo valore di VO ₂ registrato al picco dell'esercizio
VO ₂ max	Massimo valore di VO ₂ registrato durante il test
Δ VO ₂ / Δ WR	Indice del contributo aerobico all'esercizio. Il valore normale è > 10 ml/min/Watt.
Soglia anaerobica (AT)	Massimo valore di VO ₂ che può essere sostenuto senza sviluppare acidosi lattica; è un importante determinante della potenziale durata dell'esercizio.
Polso di O ₂	Indice di stroke volume (SV)
Riserva di frequenza cardiaca (HRR)	Differenza tra il picco predetto e la FC misurata al VO ₂ picco.
Pressione arteriosa	Valutare la pressione arteriosa sotto sforzo
VE= VA + VD	Lo spazio morto fisiologico (VD) aumenta per un mismatching tra la ventilazione alveolare per minuto (VA) e la perfusione (Q).
Riserva ventilatoria (BR)	Indice di funzione respiratoria meccanica
VD/VT, VE/VCO ₂	Misure di mismatch tra ventilazione e perfusione
Pattern di flusso espiratorio	Utile per indicare la presenza di ostruzione significativa delle vie aeree

Tabella 2. Misurazioni derivate dal CPET e relativo significato funzionale. (Modificato da Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins (2012), Fifth Edition).

Durante il CPET vengono eseguite le seguenti misurazioni⁶⁹:

1. Registrazione elettrocardiografica continua durante esercizio: permette di valutare la frequenza cardiaca a riposo, la risposta cronotropa all'esercizio, eventuali segni di ischemia sotto sforzo (alterazioni del tratto ST, dell'onda T, extrasistoli ventricolari sotto sforzo).
2. VO₂ max e VO₂ picco: nel soggetto normale il valore di VO₂ rispetto al lavoro svolto (Work Rate o WR) aumenta in maniera abbastanza lineare, fino al raggiungimento di un plateau, definito VO₂ max. Si definisce VO₂ picco il valore di VO₂ all'acme

dell'esercizio. Non sempre, tuttavia, il VO₂ max e il VO₂ picco coincidono (Figura 3).

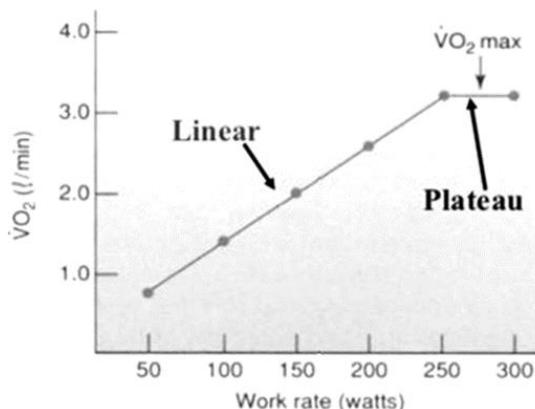


Figura 3. Rappresentazione grafica dell'incremento del VO₂ durante sforzo. Il VO₂ aumenta in maniera lineare durante l'esercizio fino al raggiungimento di un plateau.

Il valore di VO₂ picco dipende dalla funzione di pompa del cuore (portata cardiaca) e della capacità di estrazione dell'ossigeno da parte dei muscoli. Il valore aggiustato per il peso (mL/Kg) deve essere >84% del predetto.

Nel 1986 Weber e Janicki ⁷², hanno proposto una classificazione dei pazienti con SC sulla base dei valori di VO₂ max e di AT (tabella 3).

Classificazione di Weber		
Classe A	VO ₂ picco > 20 ml/kg/min. AT-VO ₂ >14 ml/kg/min.	Normale funzionalità cardiaca o compromissione lieve.
Classe B	VO ₂ picco: 16-20 ml/kg/min. AT-VO ₂ : 11-14 ml/kg/min.	Compromissione lieve-moderata.
Classe C	VO ₂ picco: 10-16 ml/kg/min. AT-VO ₂ : 8-11 ml/kg/min.	Compromissione moderato- severa
Classe D	VO ₂ picco <10 ml/kg/min. AT-VO ₂ < 8 ml/kg/min.	Compromissione severa

Tabella 3. Classificazione del grado di SC in base al VO₂ massimo e al valore di VO₂ alla soglia anaerobica (AT).

Mancini et al.⁷³, in uno studio condotto su pazienti candidati a trapianto di cuore, hanno osservato che i pazienti con valori di VO₂ max > 14 ml/kg/min presentavano una sopravvivenza a 1 anno > 94%. Nei pazienti con VO₂ max < 14 ml/kg/min la sopravvivenza oscillava tra il 47% e il 74% (rispettivamente in coloro che erano stati sottoposti o meno a trapianto di cuore).

3. VO₂/Work slope: questo parametro descrive quanto O₂ viene utilizzato dal soggetto in relazione al quantità di esercizio svolto. E' una misura dell'efficienza lavorativa aerobica. Il valore normale, utilizzando un protocollo rampa con incremento del carico ogni minuto, è di 10.2 ± 1 ml O₂/min/W.

4. Soglia anaerobica (AT): è definita come il livello di VO₂ durante esercizio in corrispondenza del quale si osserva il passaggio dal metabolismo aerobio a quello anaerobio ed è legata ad un incremento del rapporto lattato/piruvato nel muscolo.

Al raggiungimento dell'AT, inizia la glicolisi anaerobia con conseguente produzione di acido lattico, liberazione di idrogenioni, attivazione dei sistemi tampone (emoglobina e ione bicarbonato), maggiore produzione di anidride carbonica e aumentato stimolo ventilatorio (pertanto, VE e VCO₂ aumentano in misura maggiore rispetto al VO₂).

E' una stima della capacità di sostenere un esercizio prolungato e indica la massima capacità di esercizio corrispondente ad un livello costante nella concentrazione ematica di lattato (circa 4 mMol/l).

Il raggiungimento precoce della soglia anaerobia indica un rapido inizio del metabolismo anaerobio a livello del muscolo scheletrico, che può dipendere da un inadeguato apporto di ossigeno ai gruppi muscolari implicati nell'esercizio, ad un'alterazione del metabolismo ossidativo e ad un decondizionamento fisico.

In condizioni normali, l'AT viene raggiunta quando si supera il 40% del VO₂ max. Il mancato raggiungimento dell'AT è indice di significativa limitazione della capacità

funzionale.

5. Polso di O₂: è dato dal rapporto tra il VO₂ e la frequenza cardiaca. E' un indice indiretto dello stroke volume. Il polso di ossigeno cresce in modo lineare con i carichi di lavoro e si riduce rapidamente durante la fase di recupero. La presenza di una curva con plateau precoce è indicativo di ischemia miocardica, di insufficienza mitralica che peggiora sotto sforzo e/o di insufficienza cardiaca.
6. La Riserva Ventilatoria (BB) è la differenza tra la Massima Ventilazione Volontaria (MVV) e la VE massima raggiunta al picco dell'esercizio. La MVV si può misurare direttamente o può essere calcolata moltiplicando il FEV1 per 37,5; i valori di normalità della BB sono inferiori all'85%.
7. Gli equivalenti ventilatori corrispondono al rapporto VE/VO₂ e VE/VCO₂ e indicano quanti litri alla ventilazione siano necessari per assumere 1 litro di ossigeno ed eliminare 1 litro di anidride carbonica rispettivamente.
8. Valutazione dei sintomi durante esercizio: valutazione soggettiva dell'entità della dispnea riscontrata in corso di esercizio. Si utilizza la scala di Borg: 0= assente; 1= molto lieve; 2= lieve; 3= discreta; 4= piuttosto intensa; 5= intensa; 7= molto intensa; 10= quasi insopportabile; 11= insopportabile.

I risultati ottenuti vengono rappresentati sotto forma di dati numerici (affinché si possa fare un confronto con i dati teorici predetti) e di dati grafici (più semplici e intuitivi da interpretare) secondo il modello a 9 pannelli di Wasserman⁶⁹ (Figura 4).

Il formato con 9 pannelli permette di tracciare 16 grafici e di valutare la funzione cardiocircolatoria, respiratoria e metabolica durante esercizio. I parametri valutati al CPET vengono indicizzati per età, sesso e BSA.

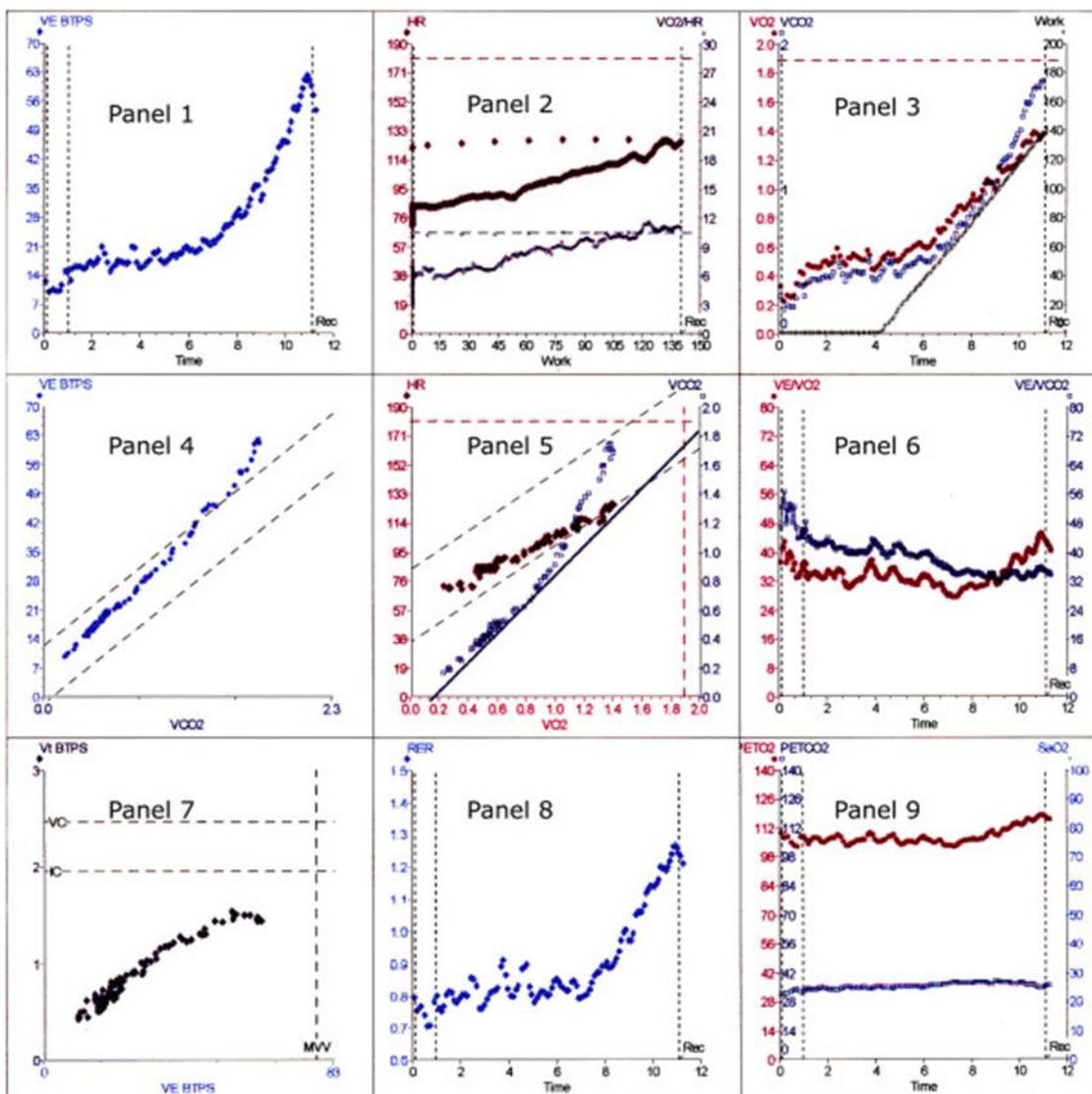


Figura 4. Modello a 9 pannelli di Wasserman. Questo modello permette di tracciare 16 grafici e di valutare la funzione cardiocircolatoria, respiratoria e metabolica durante esercizio.

In Tabella 4 sono riportati i valori di normalità dei singoli parametri.

I criteri per definire il CPET massimale sono: 1. Raggiungimento del 100% del VO2 max predetto; 2. Raggiungimento del quoziente respiratorio massimo (RER > 1,15); 3. Raggiungimento del carico di lavoro massimo predetto; 4. Raggiungimento della frequenza cardiaca massima predetta; 5. Raggiungimento di una ventilazione maggiore della MVV (Massima Ventilazione Volontaria).

Valori di riferimento	
VO2 picco	>84% del predetto
Soglia anaerobica	>40% VO2 max predetto (range 40-80%)
Frequenza cardiaca	>85% del predetto per età
Riserva cardiaca	<15 battiti/minuto
Pressione arteriosa	<220/90 mmHg
Polso di O2 (VO2/FC)	>80% del predetto
Riserva ventilatoria	VE max/MVVx100: <85% (range 72 ±15)
Frequenza respiratoria	<60 atti/minuto
VE/VCO2 alla AT	<34
Vd/Vt	<0,28; <0,30 per età >40 aa
PaO2	>80 mmHg

Tabella 4. Valori di normalità dei singoli parametri ricavati dal CPET. FC: frequenza cardiaca. MVV: massima ventilazione volontaria. AT: soglia anaerobica.

PARTE SPERIMENTALE

1. Obiettivo dello studio

Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare, nei pazienti con HFrEF, gli effetti della terapia con Sacubitril/Valsartan sulla capacità di esercizio valutata mediante Test Cardiorespiratorio (CPET) in un follow-up a breve, medio e lungo termine (3, 6, 12 e 24 mesi). In un sottogruppo di pazienti è stata effettuata la Risonanza Magnetica Cardiaca (CMR) al fine di valutare il valore prognostico della presenza di DE e l'eventuale impatto dello stesso sulla risposta al farmaco in termini di capacità funzionale, efficienza cardiocircolatoria, respiratoria e muscolare.

2. Materiali e Metodi

E' stato condotto uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico tra il Policlinico Paolo Giaccone, l'Unità di Riabilitazione Cardiovascolare dell'Ospedale Buccheri La Ferla Fatebenefratelli e l'istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione (ISMETT) di Palermo su una popolazione di pazienti affetti da HFrEF.

Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento hanno firmato il consenso informato.

I *criteri di inclusione* nello studio erano i seguenti:

- a) Scompenso cardiaco sintomatico in classe funzionale NYHA II-III;
- b) Frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) inferiore al 35% (calcolata mediante metodo di Simpson biplano all'ecocardiogramma transtoracico);
- c) Trattamento con dose individuale ottimale di ACE-Inibitori (ACE-I) o Sartani (ARB) nei 6 mesi precedenti;
- d) Pressione arteriosa sistolica > 100 mmHg;
- e) Livelli di potassio sierico < 5.4 mEq/L;
- f) eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) > 30 mL/min/1.73 mq;
- g) Assenza di insufficienza epatica grave (classe Child-Pugh C);
- h) storia anamnestica negativa per angioedema.

I criteri di esclusione erano:

- a) Ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei 90 giorni precedenti alla valutazione ambulatoriale;
- b) Rivascularizzazione miocardica nei 180 giorni precedenti alla valutazione ambulatoriale;
- c) Concomitante inizio di terapia di re-sincronizzazione cardiaca (CRT) e/o trattamento percutaneo di valvola mitrale durante follow-up o nei 6 mesi precedenti;
- d) Cardiopatie congenite;
- e) Impossibilità ad eseguire il CPET.

I pazienti che presentavano i suddetti criteri di inclusione sono stati arruolati nel presente studio. Per tutti i pazienti sono stati raccolti all'interno di un database in forma anonima:

- Dati demografici, antropometrici e clinici (data di nascita, razza, sesso, peso, altezza, BMI, BSA, comorbidità quali diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia, BPCO, coronaropatia, insufficienza renale cronica, pregresso impianto di PM/ICD).
- Dati Ecocardiografici e di CMR ove disponibili; all'ecocardiogramma è stato valutato il diametro telediastolico (misurato in proiezione parasternale asse lungo) e la FE misurata mediante il metodo di Simpson biplano. La funzione diastolica è stata valutata mediante Doppler pulsato e tissutale. Il volume e l'area dell'atrio sinistro sono stati valutati in proiezione quattro camere apicale. La pressione arteriosa sistolica polmonare (PAPS) è stata ottenuta dalla somma del gradiente pressorio tra l'atrio e il ventricolo destro ottenuto dal picco di velocità massima dell'insufficienza tricuspidaica e la pressione in atrio destro stimata sulla base delle dimensioni e collassabilità della vena cava inferiore. Il TAPSE è stato interpretato sulla base delle attuali linee guida ²⁵.

La CMR è stata eseguita, in un sottogruppo di pazienti dello studio che non erano ancora stati sottoposti ad impianto di ICD/CRT, con uno scanner da 1,5-T. Sono stati raccolti i dati relativi alla massa del ventricolo sinistro, al massimo spessore di parete, ai volumi biventricolari, biatriali, alla frazione di eiezione ed è stata valutata la presenza di "delayed enhancement" (DE) dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico per via endovenosa (0.2 ml/kg di Gadolinio). L'estensione del DE è stata quantificata ed espressa in termini percentuali rispetto alla massa del ventricolo sinistro.

In accordo con le attuali linee guida europee ¹ è stato aggiunto alla terapia già praticata per lo

SC il Sacubitril/Valsartan. La titolazione del farmaco è stata eseguita ogni 4 settimane (qualora tollerata dal paziente). Sono state apportate modifiche alla posologia dei diuretici solo qualora, durante il follow-up, ciò si fosse dimostrato necessario.

Prima di iniziare la terapia con Sacubitril/Valsartan è stato eseguito un test da sforzo cardiopolmonare (CPET) basale. Il CPET è stato ripetuto a 3, 6, 12 e 24 mesi.

Tutti i CPET sono stati condotti al cicloergometro con una frequenza di pedalata di 60 rpm. In tutti i pazienti è stato eseguito il protocollo rampa con un carico di lavoro base di 10 Watt per 2 minuti (warm-up o riscaldamento) e con incrementi di 10 Watt ogni 60 secondi. Il CPET è stato eseguito utilizzando l'apparecchio VMax2900 (SensorMedics, Yorba Linda, CA). L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni e la saturazione dell'ossigeno (misurata mediante pulsiossimetro) venivano costantemente monitorate durante il test.

I pazienti venivano incoraggiati a continuare l'esercizio fino all'insorgenza di esaurimento muscolare e/o dispnea.

La soglia anaerobica è stata misurata tramite analisi V-slope, basandosi sulla produzione di diossido di carbonio (VCO_2) e il consumo di ossigeno (VO_2) e confermata dagli equivalenti ventilatori e dalle pressioni di fine espirazione di CO_2 e O_2 .

La percentuale alla quale il VO_2 aumentava per Watt di lavoro ($\Delta VO_2/\Delta Work$) è stata calcolata per il progressivo incremento dell'esercizio, iniziando un minuto dopo che la percentuale di lavoro iniziava ad incrementare. Infine, la relazione tra la ventilazione/minuto e la produzione di diossido di carbonio (VE/VCO_2 slope) è stata calcolata a partire da un minuto dall'inizio del carico di lavoro fino alla fine del periodo di respiro isocapnico.

Per il calcolo del rapporto tra volume di spazio morto e volume corrente (VD/VT) si è ricorsi alla equazione di previsione di Jones⁷⁴. I valori riguardanti il VO_2 , la ventilazione, il volume corrente e il rapporto VD/VT al picco di esercizio (calcolati tramite una valutazione non invasiva della pressione arteriosa dell'anidride carbonica) sono stati estrapolati come media superiore ai 30 secondi nei quali è stato svolto l'esame.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SAS JMP 9. Le variabili continue

sono state descritte come Media \pm Deviazione Standard (DS); come mediana e come intervallo interquartile (IQ) nel caso di distribuzione non normale. Le variabili categoriali sono state espresse in numeri (percentuali). I parametri basali (al tempo zero) e in corso di follow-up del test cardio-polmonare sono stati comparati utilizzando il Mann-Whitney U test per le variabili continue e il Fisher Exact Test per le variabili categoriali rispettivamente. Le modifiche rispetto al basale sono state adeguatamente valutate mediante Paired T-Test di McNemar. Infine, è stata effettuata un'analisi di regressione logistica univariata e multivariata al fine di individuare i principali predittori prognostici nelle popolazioni in esame. Tutti i cut-off utilizzati per le variabili continue sono stati ricavati attraverso l'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic). Un p-Value <0.05 è stato considerato statisticamente significativa.

3. Risultati

Dal 01 gennaio 2018 al 31 maggio 2020, 186 pazienti ambulatoriali con HFREF sono stati valutati presso i centri coinvolti nello studio. 52 pazienti sono stati esclusi dallo studio: 16 in trattamento con ACE-I da meno di 6 mesi, 10 con eGFR < 30 ml/min/1,73 mq, 5 con insufficienza epatica di grado severo, 11 con storia di recente ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca acuta, 8 con impossibilità ad eseguire CPET e 2 sottoposti a intervento di Mitral-Clip nei 6 mesi precedenti (Figura 5).

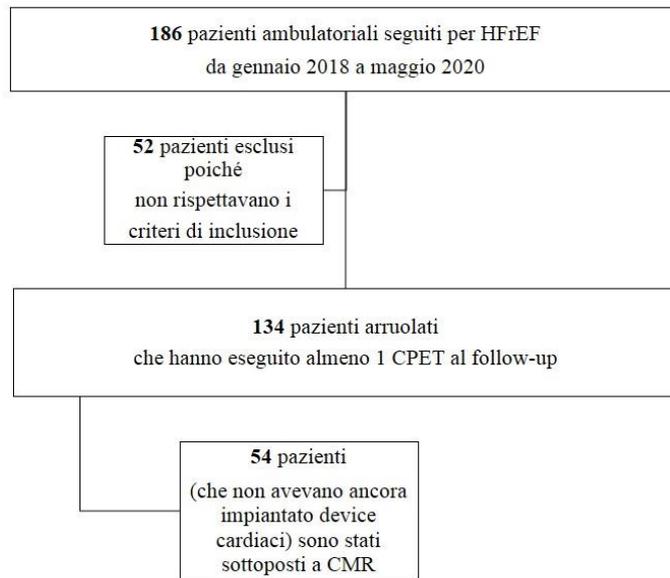


Figura 5. Flowchart dei partecipanti allo studio. HFrEF: Heart Failure Reduced Ejection Fraction. CPET: Test Cardiopolmonare. CMR: Risonanza magnetica Cardiaca.

Sono stati arruolati 134 pazienti, in tutti i pazienti è stato eseguito almeno un follow-up con CPET.

In Tabella 5 sono riportati i dati demografici, clinici ed ecocardiografici della popolazione in esame. L'età media del campione studiato era di 57,9 ± 9,5 anni e il 13 % dei soggetti era di sesso femminile. 77 pazienti (57%) erano affetti da cardiopatia ischemica cronica.

Al momento dell'arruolamento 78 pazienti (58%) erano in classe NYHA II e 45 (33%) in classe NYHA III. La terapia farmacologica è riportata in Tabella 6.

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro media era pari a $28 \pm 5,7\%$ (Tabella 5).

Caratteristiche della popolazione studiata in condizioni basali	
<i>n = 134</i>	
Dati demografici	
Età in anni, media \pm DS	57,9 \pm 9,5
Sesso femminile (n, %)	18 (13)
PAS (mmHg), media \pm DS	117 \pm 16
PAD (mmHg), media \pm DS	72 \pm 10
FC bpm, media \pm DS	68 \pm 11
BMI Kg/mq, media \pm DS	28,2 \pm 4,5
Dati anamnestici	
Ipertensione arteriosa (n, %)	73 (54)
Diabete mellito tipo 2 (n, %)	45 (33)
Fibrillazione atriale (n, %)	23 (17)
BPCO (n, %)	21 (15)
eGFR (ml/min/1.73 mq), media \pm DS	70 \pm 21
NT-proBNP pg/dl (IQ range)	1021 (446 – 2000)
Cardiopatia ischemica (n, %)	77 (57)
Classe NYHA II (n, %)	78 (58)
Classe NYHA III (n, %)	45 (33)
Dati ecocardiografici	
FE (%), media \pm DS	28 \pm 5,7
DTD (mm), media \pm DS	63 \pm 6,7
VTDi (ml/mq), media \pm DS	112 \pm 28
E/A, media \pm DS	1,6 \pm 1,3
DT, media \pm DS	170 \pm 5,6
E/E', media \pm DS	15 \pm 7
Vol. ASn indicizzato (ml/mq), media \pm DS	49,5 \pm 18
IT velocity (m/sec), media \pm DS	2,7 \pm 0,5
TAPSE (mm), media \pm DS	18 \pm 4,3
Area ADx (cmq), media \pm DS	21,6 \pm 8,4
VCI (mm), media \pm DS	17,9 \pm 4,7

Tabella 5. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche della popolazione studiata in condizioni basali. PAS:

pressione arteriosa sistolica. PAD: pressione arteriosa diastolica. FC: frequenza cardiaca. BMI: Body Mass Index. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva. eGFR: filtrato glomerulare stimato (MDRD). NYHA: New York Heart Association. FE: Frazione di Eiezione. DTD: diametro telediastolico. VTDi: volume telediastolico indicizzato. DT: deceleration time. Vol. ASn: volume atrio sinistro. IT: insufficienza tricuspidaica. ADx: atrio destro. VCI: vena cava inferiore.

Terapia farmacologica	
Furosemide (n, %)	112 (83)
Dose furosemide (mediana, IQ range)	50 (25-125)
ACE-I (n, %)	94 (70)
ARBs (n, %)	40 (30)
Antialdosteronici (n, %)	111 (83)
Beta-bloccanti (n, %)	126 (94)
Ivabradina (n, %)	25 (18)
Digossina (n, %)	7 (5)
ICD (n, %)	80 (59)
CRT (n, %)	43 (32)

Tabella 6. Terapia farmacologica al momento dell'arruolamento. ACE-I: ACE inibitore. ARB: bloccanti del recettore dell'angiotensina. ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile. CRT: terapia di resincronizzazione cardiaca.

La dose iniziale di Sacubitril/Valsartan era pari a 24/26 mg bid nel 72% dei pazienti. Dopo titolazione di Sacubitril/Valsartan, durante il follow-up (follow-up medio di $13,3 \pm 6,6$ mesi), il 29% dei pazienti assumeva la dose di 24/26 mg, il 35% la dose di 49/51 mg e il 36% la dose di 97/103 mg.

Durante il follow-up, abbiamo osservato una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica (da 117 ± 16 a $103,1 \pm 13$ mmHg; $p < 0.0001$), un miglioramento della FE ($p=0.0003$), una riduzione del rapporto E/A ($p=0,007$) e delle dimensioni della vena cava inferiore ($p= 0,009$) (Tabella 7).

Dati ecocardiografici	Basale	Follow-up	p-value
FE (%), media \pm DS	28 \pm 5,7	31,8 \pm 7,3	0,0003
VTDi (ml/mq), media \pm DS	112 \pm 28	112 \pm 26	0,89
E/A, media \pm DS	1,6 \pm 1,3	1,4 \pm 1,1	0,007
E/E', media \pm DS	15 \pm 7	14 \pm 6	0,559
Vol. ASn (ml/mq), media \pm DS	49,5 \pm 18	45,7 \pm 15	0,12
IT velocity (m/sec) media \pm DS	2,7 \pm 0,5	2,7 \pm 0,6	0,13
TAPSE (mm), media \pm DS	18 \pm 4,3	18,9 \pm 3,9	0,524
VCI (mm), media \pm DS	17,9 \pm 4,7	15,6 \pm 3,7	0,009

Tabella 7. Parametri ecocardiografici prima e dopo la terapia con sacubitril/valsartan. FE: Frazione di Eiezione. VTDi: volume telediastolico indicizzato. Vol. ASn: volume atrio sinistro. IT: insufficienza tricuspidalica. VCI: vena cava inferiore.

In Tabella 8 sono riportati i dati del CPET in condizioni basali e al follow-up. Al test basale la maggior parte dei pazienti è stata classificata in seconda classe ventilatoria e in classe C di Weber. Durante il follow-up, si è osservato un incremento del VO₂ picco del 16% ($\Delta = +2,5$ mL/Kg/min; $p < 0,0001$) e del polso di O₂ del 13% ($\Delta = +1,7$ ml/battito; $p = 0,0002$), nonché un miglioramento della risposta ventilatoria associato ad una riduzione pari al 7% del VE/VCO₂ slope ($\Delta = -2,5$; $p = 0,0009$). Il VO₂ alla soglia anaerobica (AT-VO₂) è passato da 11,5 \pm 2,6 a 12,5 \pm 3,3 mL/kg/min ($p = 0,021$); inoltre, si è ottenuto un incremento del 8% del rapporto Δ VO₂/ Δ Work ($\Delta = +0,8$ mL/beat; $p < 0,0001$) e del 18% della tolleranza all'esercizio fisico ($\Delta = +16$ Watt; $p < 0,0001$).

Dati al CPET	Basale	Follow-up	p-value
VO2 picco (ml/kg/min), (media \pm DS)	15,1 \pm 3,7	17,6 \pm 4,7	< 0,0001
VO2 picco (% del predetto), (media \pm DS)	55,5 \pm 14,1	65,5 \pm 16,9	< 0,0001
VE/VCO2 slope (media \pm DS)	33,2 \pm 6,1	30,7 \pm 6,1	0,0009
VE/VCO2 slope > 34 (n, %)	58 (43)	38 (28)	0,015
RQ (media \pm DS)	1,13 \pm 0,11	1,14 \pm 0,10	0,45
Watt (al picco), (media \pm DS)	74 \pm 25	90 \pm 32	< 0,0001
AT-VO2 (media \pm DS)	11,5 \pm 2,6	12,5 \pm 3,3	0,021
AT-VO2 predetto (media \pm DS)	42,8 \pm 12	47 \pm 13,4	0,020
AT non raggiunta (n, %)	33 (25)	24 (18)	0,23
Polso di O2 (ml/battito), (media \pm DS)	11,7 \pm 3,1	13,4 \pm 3,8	0,0002
Δ VO2/ Δ Work (ml/min/W), (media \pm DS)	9,1 \pm 1,5	9,9 \pm 1,6	< 0,0001
VD/VT (media \pm DS)	0,21 \pm 0,04	0,19 \pm 0,05	0,010
Picco di ventilazione (l/min), (media \pm DS)	48 \pm 12,5	57,8 \pm 17	< 0,0001
Picco di Tidal Volume (L), (media \pm DS)	1,58 \pm 0,42	1,76 \pm 0,51	0,001
Picco di FR (b/m), (media \pm DS)	31,1 \pm 6,4	33,3 \pm 6,4	0,006
Oscillazione ventilatoria, (n, %)	33 (25)	11 (8)	0,0004

Tabella 8. Parametri al CPET prima e dopo terapia con sacubitril/valsartan. RQ: quoziente respiratorio. AT: soglia anaerobica. FR: frequenza respiratoria.

Durante il follow-up, abbiamo altresì osservato una riduzione dei livelli medi di NT-proBNP (da 1021 a 570 pg/mL; $p=0,007$) (Figura 6).

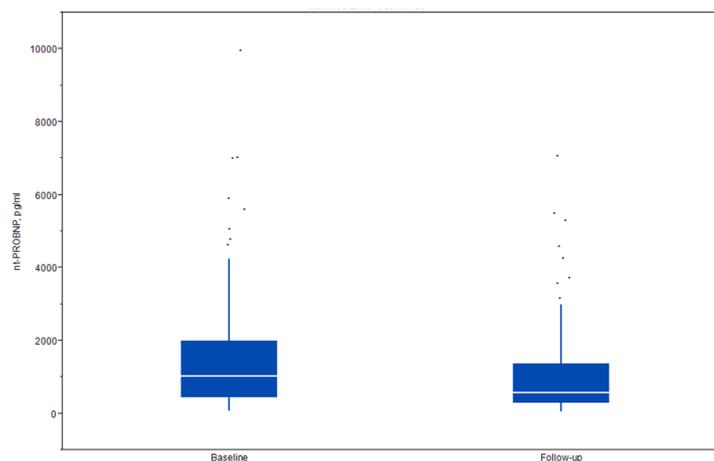


Figura 6. Valori di NT-proBPN in condizioni basali e durante il follow-up.

In tabella 9 sono riportati i dati del CPET in condizioni basali e durante il follow-up a 3, 6, 12 e 24 mesi.

Parametri del test cardio-polmonare nei pazienti stratificati durante il follow-up			
<i>Parametro</i>	<i>Basale</i>	<i>Follow-up</i>	<i>p-value</i>
VO2 picco (ml/kg/min), (media ± SD)			
3 mesi (48 pazienti)	14,1 ± 3,4	16,2 ± 4	<0,0001
6 mesi (110 pazienti)	14,8 ± 3,3	17,5 ± 4,3	<0,0001
12 mesi (98 pazienti)	14,7 ± 3,3	17,6 ± 4,5	<0,0001
24 mesi (22 pazienti)	15,9 ± 4,7	19,1 ± 6	<0,0001
VO2 picco pred. (%), (media ± SD)			
3 mesi (48 pazienti)	52,7 ± 15,6	60,9 ± 15,7	<0,0001
6 mesi (110 pazienti)	55,5 ± 14,4	65,6 ± 16,8	<0,0001
12 mesi (98 pazienti)	53,7 ± 14,1	65 ± 17,5	<0,0001
24 mesi (22 pazienti)	56,8 ± 16,5	70 ± 22	<0,0001
VE/VCO2 slope, (media ± SD)			
3 mesi (48 pazienti)	34,1 ± 6,9	32,2 ± 6,4	0,009
6 mesi (110 pazienti)	33,1 ± 5,9	31,4 ± 5,8	0,002
12 mesi (98 pazienti)	33,5 ± 6,1	30,4 ± 5,8	<0,0001
24 mesi (22 pazienti)	33 ± 5,5	29,6 ± 5,4	0,011

Parametri del test cardio-polmonare nei pazienti stratificati durante il follow-up (Cont.)			
<i>Parametro</i>	<i>Basale</i>	<i>Follow-up</i>	<i>p-value</i>
Polso di O₂ (ml/battito), (media ± SD)			
3 mesi (48 pazienti)	11,7 ± 3,1	13,2 ± 3,8	<0,0001
6 mesi (110 pazienti)	11,7 ± 3,1	13,6 ± 4,1	<0,0001
12 mesi (98 pazienti)	11,6 ± 3	13,3 ± 3,7	<0,0001
24 mesi (22 pazienti)	11,7 ± 3,2	13,2 ± 3,5	0,0003
ΔVO₂/ΔWork (ml/min/watt), (media + SD)			
3 mesi (48 pazienti)	9 ± 1,6	9,9 ± 1,5	0,0008
6 mesi (110 pazienti)	9,1 ± 1,5	10,3 ± 2,1	<0,0001
12 mesi (98 pazienti)	9,1 ± 1,6	10 ± 1,6	<0,0001
24 mesi (22 pazienti)	9,2 ± 1,8	9,9 ± 1,8	0,062

Tabella 9. Dati del CPET in condizioni basali e durante il follow-up a 3, 6, 12 e 24 mesi.

Infine, sono stati valutati i parametri del CPET durante il follow-up stratificando i pazienti in base al massimo dosaggio di sacubitril/valsartan assunto. In tutte le categorie di pazienti si è osservato un miglioramento del VO₂ picco, del VO₂ predetto e una riduzione del VE/VCO₂. Nei pazienti che assumevano Sacubitril/Valsartan al dosaggio di 97/103 mg b.i.d e 49/51 mg b.i.d. si è osservato un maggiore incremento del Polso di O₂ e del VO₂/Work rispetto al gruppo di pazienti che assumevano la dose più bassa (Tabella 10).

Parametri del CPET stratificati in base alla posologia di Sacubitril/Valsartan.			
<i>Parametro</i>	<i>Basale</i>	<i>Follow-up</i>	<i>P value</i>
VO2 picco (ml/kg/min), (media ± SD)			
S/V 24/26 mg (39 pazienti)	14,2 ± 3,3	16,6 ± 4,4	0,008
S/V 49/51 mg (47 pazienti)	15,4 ± 3,8	17,5 ± 4,7	0,017
S/V 97/103 mg (48 pazienti)	15,6 ± 3,8	18,6 ± 4,9	0,001
VO2 picco predetto (%), (media ± SD)			
S/V 24/26 mg (39 pazienti)	52,9 ± 13,8	62,9 ± 15,2	0,003
S/V 49/51 mg (47 pazienti)	57,8 ± 13,8	66 ± 16,4	0,009
S/V 97/103 mg (48 pazienti)	55,4 ± 14,6	67 ± 18,8	0,001
VE/VCO2 slope, (media ± SD)			
S/V 24/26 mg (39 pazienti)	35 ± 6,4	32 ± 5,6	0,032
S/V 49/51 mg (47 pazienti)	32,6 ± 6,4	30,6 ± 5,9	0,110
S/V 97/103 mg (48 pazienti)	32,4 ± 5,2	29,8 ± 6,6	0,036
Polso di O2 (ml/battito), (media ± SD)			
S/V 24/26 mg (39 pazienti)	11,1 ± 2,9	12,3 ± 3,6	0,13
S/V 49/51 mg (47 pazienti)	11,5 ± 3	13,2 ± 3,7	0,013
S/V 97/103 mg (48 pazienti)	12,4 ± 3,2	14,3 ± 3,8	0,011
ΔVO2/Δwork (mL/min/watt), media ± SD			
S/V 24/26 mg (39 pazienti)	8,8 ± 1,7	9,5 ± 1,9	0,11
S/V 49/51 mg (47 pazienti)	9,1 ± 1,4	10,2 ± 1,4	0,004
S/V 97/103 mg (48 pazienti)	9,3 ± 1,5	10 ± 1,5	0,035

Tabella 10. Parametri del CPET stratificati in base alla posologia di Sacubitril/Valsartan.

Tutti i pazienti sono stati seguiti in un follow-up medio di $13,3 \pm 6,6$ mesi. Durante il follow-up sono stati osservati 56 eventi: 43 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (32%), 2 impianti di LVAD (1,4%), 2 trapianti di cuore (1,4%) e 9 decessi per malattie cardiovascolari (6,7%) (Figura 7).

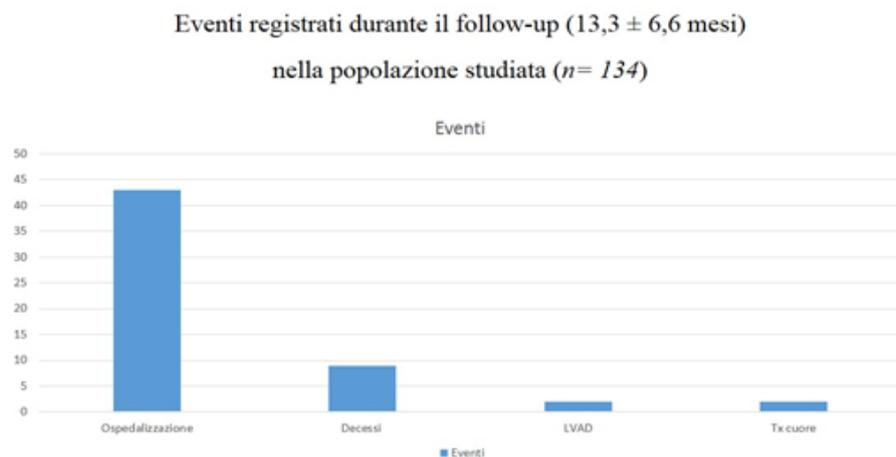


Figura 7. Eventi registrati durante il follow-up nel campione studiato. LVAD: device di assistenza ventricolare sinistra. Tx: trapianto.

In Tabella 11 sono riportati i risultati dell'analisi di regressione logistica univariata.

	OR (IC 95%)	<i>p-value</i>
Etiologia ischemica	1,45 (0,70-3,04)	0,31
Ipertensione arteriosa	0,60 (0,28-1,26)	0,18
Diabete mellito tipo 2	0,78 (0,37-1,70)	0,54
Fibrillazione atriale	1,19 (0,45-3,56)	0,72
BMI	0,98 (0,90-1,06)	0,70
NT-proBNP	1,71 (1,29-2,4)	<0,0001
Emoglobina	0,34 (0,21-0,52)	<0,0001
Dose di furosemide	1 (0,99-1,00)	0,35
VO2 picco	0,85 (0,75-0,96)	0,0073
AT-VO2	0,85 (0,69-1,01)	0,08
VE/VCO2	1,10 (1,04-1,18)	0,001
VE/VCO2 > 34	3,26 (1,55-7,07)	0,0017
Polso di O2	0,84 (0,74-0,96)	0,009
VO2/Work	0,74 (0,57-0,94)	0,016
Oscillazione ventilatoria	2,57 (1,02-7,41)	0,044

Tabella 11. Analisi di regressione logistica univariata.

All'analisi di regressione logistica multivariata i principali predittori di eventi durante il follow-up erano il VE/VCO₂ > 34 [OR: 3,98 (IC 95%: 1,59-10,54); p-value=0,0028]; la presenza di oscillazione ventilatoria [OR: 4,65 (IC 95%: 1,55-16,13); p-value=0,0052] e il valore di emoglobina [OR: 0,35 (IC 95%: 0,21-0,55); p-value<0,0001].

Lo studio di *CMR* è stato condotto su 54 pazienti che al momento dell'arruolamento non erano ancora stati sottoposti ad impianto di ICD o CRT. Le caratteristiche demografiche, cliniche, anamnestiche e strumentali del sottogruppo studiato erano sovrapponibili a quelle della popolazione generale (Tabella 12). Analizzando i dati di risonanza magnetica, la frazione di eiezione è risultata sovrapponibile a quella calcolata all'ecocardiogramma (28 ± 6 % vs $28 \pm 5,7$ %); la massa indicizzata del ventricolo sinistro presentava un valore medio di 83 ± 22 g, la massa di DE in grammi era pari a 8 (0 – 25,7); la % di DE era pari a $10,9 \pm 14,4$ e il DE index era pari a 3,9 (0-12,8). In tabella 13 sono riportati i dati di *CMR*.

Caratteristiche del sottogruppo sottoposto a CMR	
<i>n</i> = 54	
Dati demografici	
Età in anni, media \pm DS	56,5 \pm 10
Sesso femminile (n, %)	8 (15%)
PAS (mmHg), media \pm DS	120 \pm 12
PAD (mmHg), media \pm DS	74 \pm 9
BMI Kg/mq, media \pm DS	28,7 \pm 4,3
Dati anamnestici	
Ipertensione arteriosa (n, %)	34 (63%)
Diabete mellito tipo 2 (n, %)	20 (37%)
Fibrillazione atriale (n, %)	4 (7%)
BPCO (n, %)	6 (11%)
eGFR (ml/min/1.73 mq)	70 \pm 17
NT-proBNP pg/dl (IQ range)	1009 \pm (446-2120)

Cardiopatia ischemica (n, %)	24 (44%)
Classe NYHA II (n, %)	40 (74%)
Classe NYHA III (n, %)	14 (26%)
Dati strumentali	
FE (%), media \pm DS	28 \pm 6
VO2 picco (ml/kg/min), (media \pm DS)	15,4 \pm 3,4
VO2 picco (% del predetto), (media \pm DS)	54,4 \pm 12,8
VE/VCO2 slope (media \pm DS)	32 \pm 5
VE/VCO2 slope >34 (n, %)	12 (22%)
Polso di O2 (ml/battito), (media \pm DS)	12 \pm 3,2
Δ VO2/ Δ Work (ml/min/W), (media \pm DS)	9,4 \pm 1,4

Tabella 12. Caratteristiche del sottogruppo sottoposto a CMR. PAS: pressione arteriosa sistolica. PAD: pressione arteriosa diastolica. FC: frequenza cardiaca. BMI: Body Mass Index. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva. eGFR: filtrato glomerulare stimato (MDRD). NYHA: New York Heart Association. FE: Frazione di Eiezione.

Dati alla CMR	
VTDi (ml/mq), (media \pm DS)	122 \pm 32
FE (%), (media \pm DS)	28 \pm 6
Massa indicizzata VS (g), (media \pm DS)	83 \pm 22
% DE, (media \pm DS)	10,9 \pm 14,4
Massa di DE (g), (IQ range)	8 (0-25,75)
DE > 4,6% (media \pm DS)	28 (52%)
Volume ASn indicizzato (ml/mq), (media \pm DS)	42,8 \pm 13,5

Tabella 13. Dati di CMR nel sottogruppo analizzato. CMR: risonanza magnetica cardiaca. VTDi: volume telediastolico indicizzato. FE: frazione di eiezione. VS: ventricolo sinistro. DE: delayed enhancement. ASn: atrio sinistro.

Attraverso l'analisi delle curve ROC abbiamo identificato il cut-off di % di DE > 4,6% come miglior predittore di eventi durante il follow-up (AUC: 0,65; sensibilità: 71%, specificità: 63%).

Nei pazienti con un DE > 4,6% abbiamo osservato una minore risposta dopo terapia con sacubitril/valsartan in termini di miglioramento del delta del VO2 picco (+2,1 vs. +4,7), del Polso di O2 (+1,4 vs. 4,2), della FE (+4,1 vs.+10) e dell'NT-proBNP (- 760 vs. - 810). Non sono state osservate significative differenze in termini di Δ VO2/ Δ Work e di VE/VCO2 (Tabella 14).

	DE > 4,6% (n=28)			DE < 4,6% (n=26)		
	Basale	F-up	p-value	Basale	F-up	p-value
VO2 picco	15,8 ± 3,2	17,9 ± 4,7	0,064	14,9 ± 3,5	19,6 ± 3,5	<0,0001
Polso di O2	12,4 ± 2,9	13,8 ± 3,8	0,13	11,6 ± 3,4	15,8 ± 4,4	0,0004
VO2/Work	9,3 ± 1	10,3 ± 1,4	0,005	9,5 ± 1,7	10,7 ± 1,6	0,016
VE/VCO2	32,3 ± 4,8	29,7 ± 5,4	0,062	31,7 ± 5	28,9 ± 3,9	0,031
FE	29,6 ± 5,1	33,7 ± 5,1	0,068	27,6 ± 4,7	37,3 ± 6,5	<0,0001
NT-proBNP Mediana (IQ range)	1111 (475-2120)	351 (182-1292)	0,24	1009 (410-1929)	199 (94-467)	0,0038

Tabella 14. Variazione dei principali parametri di laboratorio e strumentali durante il follow-up nei pazienti con DE > 4,6% e nei pazienti con DE < 4,6%.

Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a CMR sono stati registrati 20 eventi durante un follow-up medio di 14 ± 7 mesi. In particolare, sono stati registrati 4 decessi e 16 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Figura 8).

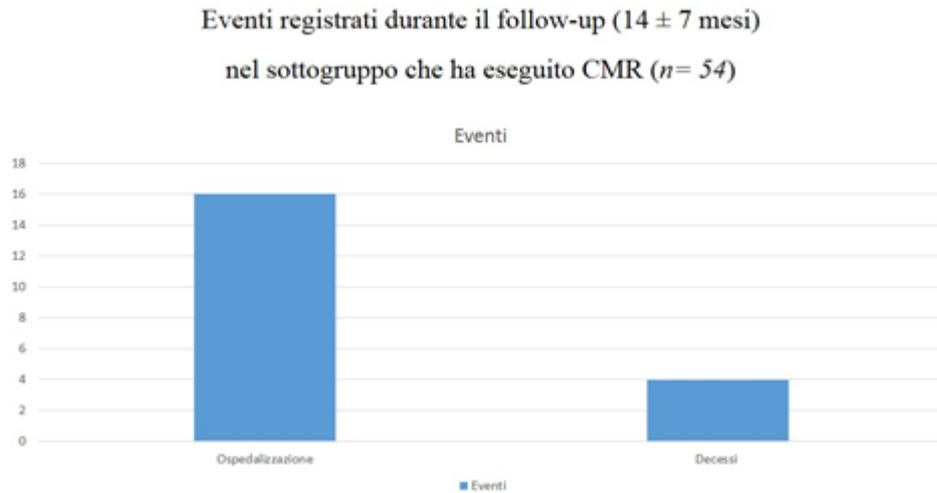


Figura 8. Eventi registrati nel sottogruppo sottoposto a CMR durante il follow-up.

Infine, anche nel sottogruppo di pazienti sottoposti a CMR è stata eseguita l'analisi di regressione logistica univariata e multivariata.

All'analisi multivariata i principali predittori di eventi cardiovascolari durante il follow-up erano il VE/VCO₂ [OR: 1,42 (IC 95%: 1,19-1,82); p-value<0,0001] e la % di DE [OR: 1,13 (IC 95%: 1,02-1,36); p-value=0,0087].

4. Discussione

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è un utile strumento diagnostico e prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e non ⁷⁵⁻⁷⁸.

Nel trial PARADIGM-HF ⁵¹ è stato dimostrato che il Sacubitril/Valsartan riduce il rischio di morte e ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) rispetto alla sola terapia con Enalapril. Tuttavia, ad oggi gli effetti del Sacubitril/Valsartan sulla funzione cardiopolmonare e sul rimodellamento cardiaco non sono stati del tutto chiariti.

Nel nostro studio, osservazionale, prospettico e multicentrico, abbiamo valutato gli effetti precoci e tardivi della terapia con Sacubitril/Valsartan sulla capacità funzionale, stimata mediante i parametri del CPET, dei pazienti con HFrEF.

Durante il follow-up, abbiamo osservato un significativo miglioramento dei principali parametri del CPET a breve, medio e lungo termine. Contestualmente, abbiamo dimostrato un miglioramento degli indici di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, in accordo con i dati presenti in letteratura.

Palau et Al.⁷⁸ hanno osservato, in una piccola coorte di pazienti affetti da HFrEF, un incremento nel VO₂ picco e una riduzione del VE/VCO₂ slope in un follow-up medio di 30 giorni.

Nel nostro studio, condotto su una popolazione di 134 pazienti, seguiti in un follow-up medio di $13,7 \pm 6,6$ mesi, è stato confermato un significativo incremento del VO₂ picco, del VO₂ predetto, del polso di ossigeno, del VO₂/Work slope e una riduzione del VE/VCO₂ slope che si osserva già dopo 3 mesi di trattamento e che persiste nel follow-up a lungo termine (24 mesi).

Swank et al. ⁷⁹ hanno dimostrato che per ogni incremento del 6% del VO₂ picco si osserva una riduzione dell'8% della mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e una riduzione del 7% della mortalità per tutte le cause.

Arena e al.⁸⁰ hanno osservato che pazienti con un VE/VCO₂ slope >34 mostravano un incremento della mortalità cardiaca ad un anno (da 83,1% vs. 99,2%; p<0,0001) e un incremento degli accessi ospedalieri per causa cardiaca rispetto ai pazienti che avevano un

valore di tale rapporto <34. Inoltre, in letteratura sono riportate numerose evidenze che confermano l'importanza prognostica del VE/VCO₂ slope nei pazienti con scompenso cardiaco⁸¹⁻⁸⁶.

Dai risultati del nostro studio si evince che i pazienti trattati sacubitril/valsartan presentavano una significativa riduzione del VE/VCO₂ a breve, medio e lungo termine a prescindere dal dosaggio utilizzato.

Vardeny et al.⁸⁷, in un'analisi post-hoc dello studio PARADIGM-HF, ha dimostrato che anche a basse dosi il sacubitril/valsartan determina un beneficio clinico netto rispetto all'Enalapril; tuttavia, i pazienti che assumevano basse dosi avevano un più alto rischio di eventi primari. Nel nostro studio, i pazienti che assumevano basse dosi di sacubitril/valsartan hanno avuto un minore miglioramento del polso di ossigeno e del VO₂/Work rispetto a coloro che sono stati trattati con dosi alte o intermedie. E' verosimile, che tali risultati siano legati alla maggiore fragilità dei pazienti trattati con dosaggi più bassi del farmaco; questi ultimi, infatti, presentavano valori pressori sistolici più bassi sia in condizioni basali che durante il follow-up, più alti livelli di NT-proBNP, maggiore prevalenza di classe NYHA III, maggiori dosi di furosemide, ridotti valori di eGFR e più alto rapporto VE/VCO₂ in basale.

In un recente studio, Guazzi et al.^{74,88} hanno dimostrato che i soggetti trattati con Enalapril presentavano valori di VO₂ picco maggiori e valori di VE/VCO₂ slope minori rispetto a coloro che venivano trattati con placebo. Tali risultati potrebbero essere dovuti ad un miglioramento della diffusione alveolo-capillare polmonare mediato da un incremento delle bradichinine e, conseguentemente, dalla vasodilatazione mediata da prostaglandine. Gli autori hanno osservato un incremento statisticamente significativo della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) e una relazione inversa tra il DLCO e il VD/VT. Gli stessi autori hanno dimostrato che il trattamento con Losartan fosse associato ad un significativo incremento del rapporto $\Delta \text{VO}_2 / \Delta \text{Work}$ ($p < 0,05$ nei pazienti trattati con Losartan vs. Enalapril), dovuto probabilmente al miglioramento della perfusione muscolare periferica. Inoltre, è stato evidenziato un effetto sinergico tra Enalapril e Losartan sulla capacità di esercizio e sul VO₂ picco nei pazienti trattati con entrambi i farmaci rispetto ai pazienti in monoterapia.

In accordo con tali dati, i nostri risultati confermano un miglioramento della tolleranza all'esercizio durante il follow-up sia in termini di VO₂/Work ($\Delta = +0.8$ ml/battito, $p=0,0002$) che di VO₂ alla soglia anaerobica ($\Delta = +1$ ml/kg/min, $p=0,021$).

Il miglioramento della tolleranza all'esercizio, in corso di terapia con sacubitril/valsartan, è verosimilmente legato alla combinazione dell'effetto dei sartani e degli inibitori della neprilisina, con conseguente amplificazione del sistema dei peptidi natriuretici e degli altri peptidi vasoattivi (quali bradichinina, adrenomedullina, endotelina-1, sostanza P e angiotensina II)^{89,90}.

Pertanto, sulla scorta dei risultati del nostro studio, è verosimile che il sacubitril/valsartan possa migliorare la diffusione polmonare tramite un incremento della bradichinina ed esercitare un effetto favorevole sull'efficienza muscolare.

Ciò esita in un netto miglioramento della tolleranza all'esercizio e alla performance in muscolare. In particolare, il precoce miglioramento del VO₂ picco potrebbe determinare l'incremento della diffusione polmonare, e la contestuale riduzione del rapporto VE/VCO₂ potrebbe condurre ad una duratura riduzione nel tempo del sovraccarico di volume del ventricolo sinistro con conseguente rimodellamento inverso del ventricolo sinistro. Recenti dati pubblicati in letteratura^{91,92}, hanno dimostrato un miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra ed effetti sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro nei pazienti in trattamento con Sacubitril/Valsartan. Si è, inoltre, osservato un incremento della risposta di picco ventilatorio che potrebbe essere secondario al miglioramento della performance cardiaca e alla riduzione della congestione, permettendo ai pazienti di aumentare la ventilazione senza aumentare il VE/VCO₂ slope.

Il nostro studio, in accordo con tali dati, ha confermato nella nostra popolazione un miglioramento della frazione di eiezione, una riduzione del rapporto E/A e delle dimensioni della vena cava inferiore dopo trattamento con sacubitril/valsartan.

Nel sottogruppo di pazienti che sono stati sottoposti a CMR le caratteristiche cliniche e demografiche erano sovrapponibili a quelli dell'intera popolazione dello studio. I dati morfovolumetrici ottenuti mediante CMR confermavano i dati ecocardiografici. E' stata altresì quantificata la massa di DE in grammi e in % rispetto alla massa del ventricolo sinistro.

In questo sottogruppo di pazienti abbiamo osservato un minore miglioramento dei parametri di funzionalità cardiorespiratoria nei pazienti con DE > 4,6%.

Recenti studi^{52,53}, hanno suggerito un possibile ruolo della terapia con sacubitril/valsartan sul rimodellamento e sulla deposizione di materiale fibrotico a livello miocardico attraverso un'azione di attivazione sui fibroblasti cardiaci.

Anche nel paziente con cardiopatia ischemica, sono presenti dati in letteratura che dimostrano un ruolo di LCZ696 nel ridurre il rimodellamento cardiaco e la disfunzione ventricolare sinistra⁵⁴. Pertanto, è possibile che la terapia con sacubitril/valsartan riduca il rimodellamento cardiaco nei pazienti ischemici e non, anche se dai risultati della nostra analisi sembrerebbe che nei pazienti con fibrosi miocardica gli effetti del farmaco sulla capacità funzionale e sui parametri cardiorespiratori, seppur mantenuti, siano ridotti.

Infine, all'analisi multivariata nella popolazione totale i principali predittori di eventi cardiovascolari maggiori durante il follow-up erano il VE/VCO₂ > 34, la presenza di oscillazione ventilatoria e il valore di emoglobina. Tali risultati, risultano in accordo con i dati presenti in letteratura.

Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a CMR i principali predittori prognostici durante il follow-up erano il VE/VCO₂ e la % di DE.

Ad oggi, il presente studio rappresenta la più ampia serie di pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) trattati con sacubitril/valsartan su cui sia stata valutata la capacità funzionale attraverso i parametri del CPET in un follow-up a breve e a lungo termine.

Ulteriori studi sono necessari al fine di comprendere meglio il meccanismo d'azione del farmaco e gli effetti sul rimodellamento cardiaco.

5. Limiti dello studio

Il principale limite del presente studio è l'assenza di un gruppo di controllo. Tuttavia, lo studio è stato iniziato dopo la pubblicazione della raccomandazione all'utilizzo del sacubitril/valsartan nei pazienti con HFrEF nelle attuali linee guida¹; avendo dimostrato il farmaco una significativa riduzione della mortalità rispetto alla sola terapia con Enalapril non

sarebbe stato eticamente corretto negare la cura ad un gruppo di controllo. E' stato, altresì, ritenuto metodologicamente errato selezionare un gruppo di controllo con controindicazioni alla terapia con sacubitril/valsartan (es. pazienti con ipotensione sistolica arteriosa, insufficienza renale cronica di classe IV-V), poiché le due popolazioni in esame sarebbero state estremamente eterogenee.

Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a CMR un limite è rappresentato dall'esiguità del campione e dalla mancanza di un esame di risonanza magnetica durante il follow-up. Tuttavia, questi pazienti nel corso dello studio sono andati incontro ad impianto di ICD in prevenzione primaria e non hanno potuto eseguire la CMR dopo inizio del trattamento con sacubitril/valsartan.

6. Conclusioni

I risultati del presente studio dimostrano un significativo miglioramento dell'efficienza cardiocircolatoria, muscolare e ventilatoria nei pazienti con HFrEF trattati con sacubitril/valsartan nel follow-up a breve, medio e lungo termine.

La presenza di DE a livello cardiaco condiziona la risposta alla terapia con sacubitril/valsartan. Dai dati del nostro studio si evince, infatti, che in presenza di fibrosi miocardica gli effetti del farmaco sulla capacità funzionale e sui parametri cardiorespiratori, seppur mantenuti, sono ridotti.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi al fine di comprendere meglio il meccanismo d'azione del farmaco e gli effetti sul rimodellamento cardiaco.

Ringraziamenti

A Filippo, Giuseppe e Francesca che sono stati preziosi e fondamentali nel disegno dello studio e nella raccolta, elaborazione ed analisi dei dati.

A Pepe, per il suo supporto scientifico e per la sua collaborazione.

Alla professoressa Marino guida del mio percorso di dottorato.

Ai pazienti dello studio, con i quali ho condiviso la gioia dei risultati clinici ottenuti.

A Marco e Matteo, grazie per essere sempre stati sostegno e ispirazione dei miei progetti.

Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137 – 1146.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194 – 202.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* England 2004; 25:1614 – 1619.
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:531-539.
6. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251 – 259.
7. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:1750 – 1757.
8. Lewis T. *Diseases of the heart*. London (UK), Macmillan and Co (1933).
9. Davie P, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997; 90:335–339.
10. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13:1–207.

11. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:518–527.
12. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 95–107.
13. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011; 124:2865–2873.
14. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350:h910.
15. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:824 – 839.
16. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312:222.
17. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112:437 – 445.
18. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539–2550.
19. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, et al. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:429–439.
20. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:857–864.
21. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure:

- applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:381–396.
22. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 220–227.
 23. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:1031–1041.
 24. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:147–153.
 25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:233–270.
 26. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:3 – 46.
 27. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685 – 713.
 28. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30:278 – 289.
 29. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:648 – 654.
 30. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, et al. A systematic review of diastolic stress tests in heart

- failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1345 - 1361.
31. Donal E, Lund LH, Oger E, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17:106 - 113.
 32. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12:276 - 283.
 33. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15:92.
 34. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, et al. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015; 24:57 - 65.
 35. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429 - 1435.
 36. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685 - 691.
 37. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450 - 1456.
 38. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312 - 2318.
 39. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left

- ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293 – 302.
40. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283:1295 – 1302.
 41. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651 – 1658.
 42. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001 – 2007.
 43. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9 – 13.
 44. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215 – 225.
 45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709 – 717.
 46. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11 – 21.
 47. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003838.
 48. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149 – 158.
 49. King JB, Bress AP, Reese AD, et al. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823 – 837.

50. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886 – 893.
51. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993 – 1004.
52. Burke RM; Lighthouse JK, Mickelsen DM, et al. Sacubitril Valsartan decrease cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signalling in cardiac fibroblast. *Circ Heart Fail* 2019; 12(4): e005565.
53. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *European Heart Journal* 2017; 38: 3308-3317.
54. Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 attenuates Cardiac Remodelling and Dysfunction after Myocardial Infarction by reducing Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015; 8:71-78.
55. Corrado E, Saladino A, Morgante G, et al. Reverse remodeling and arrhythmic burden reduction in a patient with an implantable cardioverter defibrillator treated with sacubitril/valsartan: Case report. *Clin Case Rep.* 2020;8:1349 – 1352.
56. Giallauria F, Vitale G, Pacileo M, et al. Sacubitril/Valsartan Improves Autonomic Function and Cardiopulmonary Parameters in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2020;9(6):1897. Published 2020 Jun 17. doi:10.3390/jcm9061897.
57. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
58. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11 – 22.
59. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-

- converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772 – 776.
60. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547 – 1552.
 61. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525 – 533.
 62. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901 – 906.
 63. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831 – 1838.
 64. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
 65. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363 – 1373.
 66. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99 – 101.
 67. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015;8:49 – 58.
 68. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363 – 2370.
 69. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins (2012), Fifth Edition.
 70. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;167(2):211-277.
 71. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *AM J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-599.

72. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA et al. Cardiopulmonary exercise (CPX) testing. Philadelphia (USA), Ed. Saunders Co (1986); First Edition.
73. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with Heart Failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
74. Guazzi M, Marenzi GC, Assanelli E et al. Evaluation of the dead space/tidal volume ratio in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 1995;1:401-408.
75. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:3 - 15.
76. Contini M. Cardiopulmonary test as a tool to choose therapy in heart failure. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: S67 - S73.
77. Myers, J, Arena, R, Cahalin LP et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40:322 - 372.
78. Palau P, Mollar A, Dominguez E et al. Early Sacubitril/valsartan-driven benefit on exercise capacity in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72:167 - 169.
79. Swank AM, Horton J, Fleg JL et al. HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: Results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 2012; 5:579 - 585.
80. Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147:354 - 360.
81. Francis DP, Shamim W, Davies LC et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: Continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21:154 - 161.
82. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise: Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*

- 1999; 100: 2411 - 2417.
83. Corra U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002; 143:418 - 426.
 84. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: Prognostic impact. *Circulation* 2000; 101:2803 - 2809.
 85. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: Prognostic comparison from peak VO₂ and VE/VCO₂ slope. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010; 4:127 - 134.
 86. MacGowan GA, Janosko K, Cecchetti A et al. Exercise-related ventilatory abnormalities and survival in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1264 - 1266.
 87. Vardeny O, Claggett B, Packer M et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:1228 - 1234.
 88. Guazzi M, Arena R, Halle M et al. 2016 Focused Update: Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016; 133:e694 - 711.
 89. Bayés-Genís A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Neprilysin: Function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:639 - 653.
 90. D' Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M et al. Neprilysin inhibition in heart failure: Mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:710 - 717.
 91. Martens P, Beliën Dupont M, Vandervoort P et al. The reverse remodeling response to Sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018; 36:e12435.
 92. Almufleh A, Marbach J, Chih S et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2017; 7:108 - 113.