**Velia Cassano**

**Assegnista di ricerca, Università Magna Graecia, U.O. di Geriatria, Direttore Prof.ssa Angela Sciacqua**

# Effetti del sacubitril/valsartan sulla disfunzione endoteliale e stiffness arteriosa in pazienti anziani con scompenso cardiaco cronico: dati di real life

SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA

Roma, 30 novembre - 3 dicembre 2022
UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Il sottoscritto

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

dichiara che

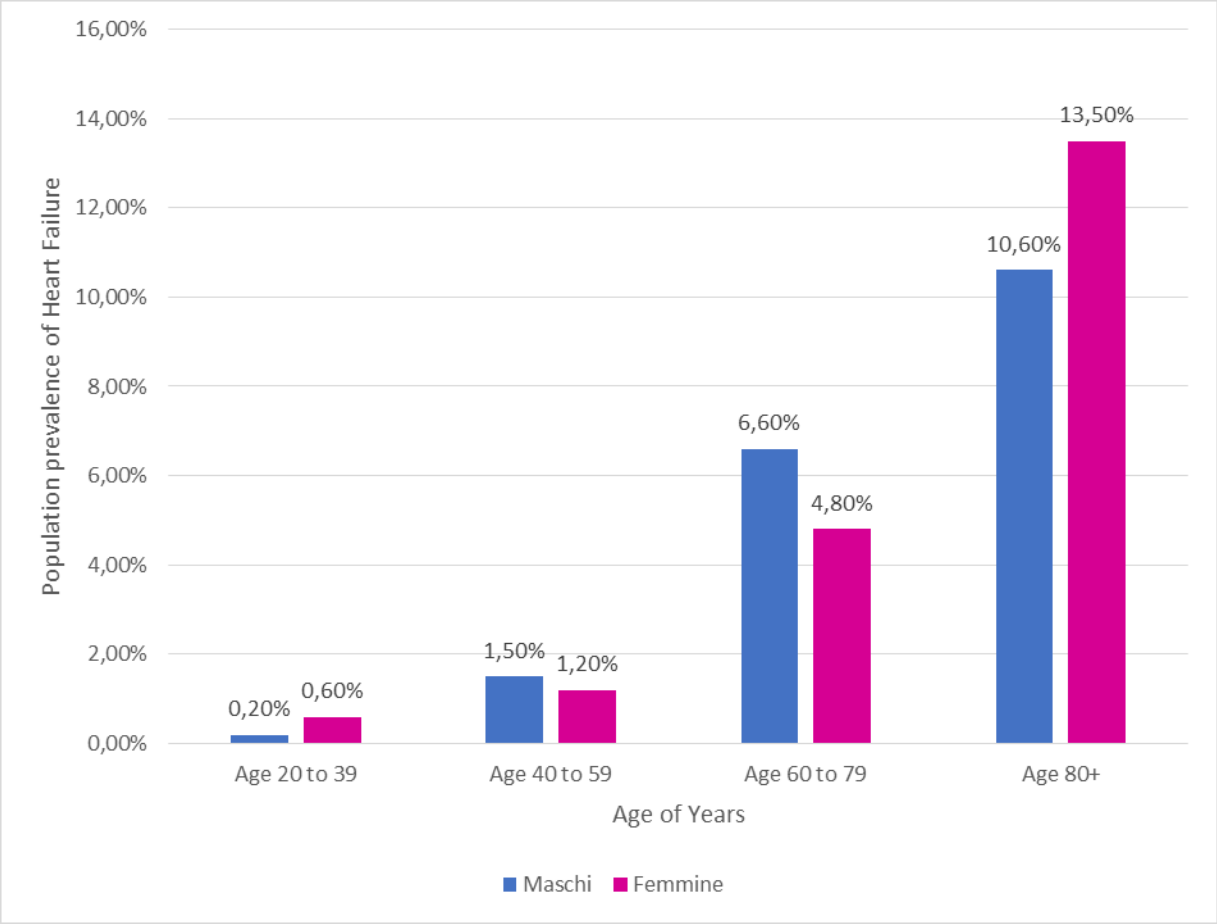
negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario

**NESSUNO**

_____

_____

_____




*Prevalenza dello scompenso cardiaco per sesso ed età.* Basata su Dharmarajan K, Rich MW. **Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. Heart Fail Clin. 2017 Jul;13(3):417-426**

- Lo SC interessa l'**1-2% della popolazione** nei paesi Occidentali
- L'**incidenza è in aumento** a causa dell'aumento dell'età media della popolazione
- Lo SC rappresenta una delle **principali cause di mortalità e morbilità** nei paesi industrializzati

↓

- Tasso di reospedalizzazione a **30 giorni del 25%**
- Una recente metanalisi riporta una **mortalità a 5 anni del 43%**

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
Volume 25, Issue 6, 1 June 2005; Pages 1174-1179
https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000166516.52477.81

American Heart Association.

VASCULAR BIOLOGY

## Systemic Endothelial Dysfunction as an Early Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure

Thomas Heitzer, Stephan Baldus, Yskert von Kodolitsch, Volker Rudolph, and Thomas Meinertz

Pharmacological Reports
2008, 60, 119–126
ISSN 1734-1140

Copyright © 2008
by Institute of Pharmacology
Polish Academy of Sciences

Review

## Endothelial dysfunction in heart failure

Johann Bauersachs, Julian D. Widder

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Herz-Kreislaufzentrum, Universitätsklinikum, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Josef Schneider 2, D 97080 Würzburg, Germany

**Correspondence:** Johann Bauersachs, e-mail: j.bauersachs@medizin.uni-wuerzburg.de

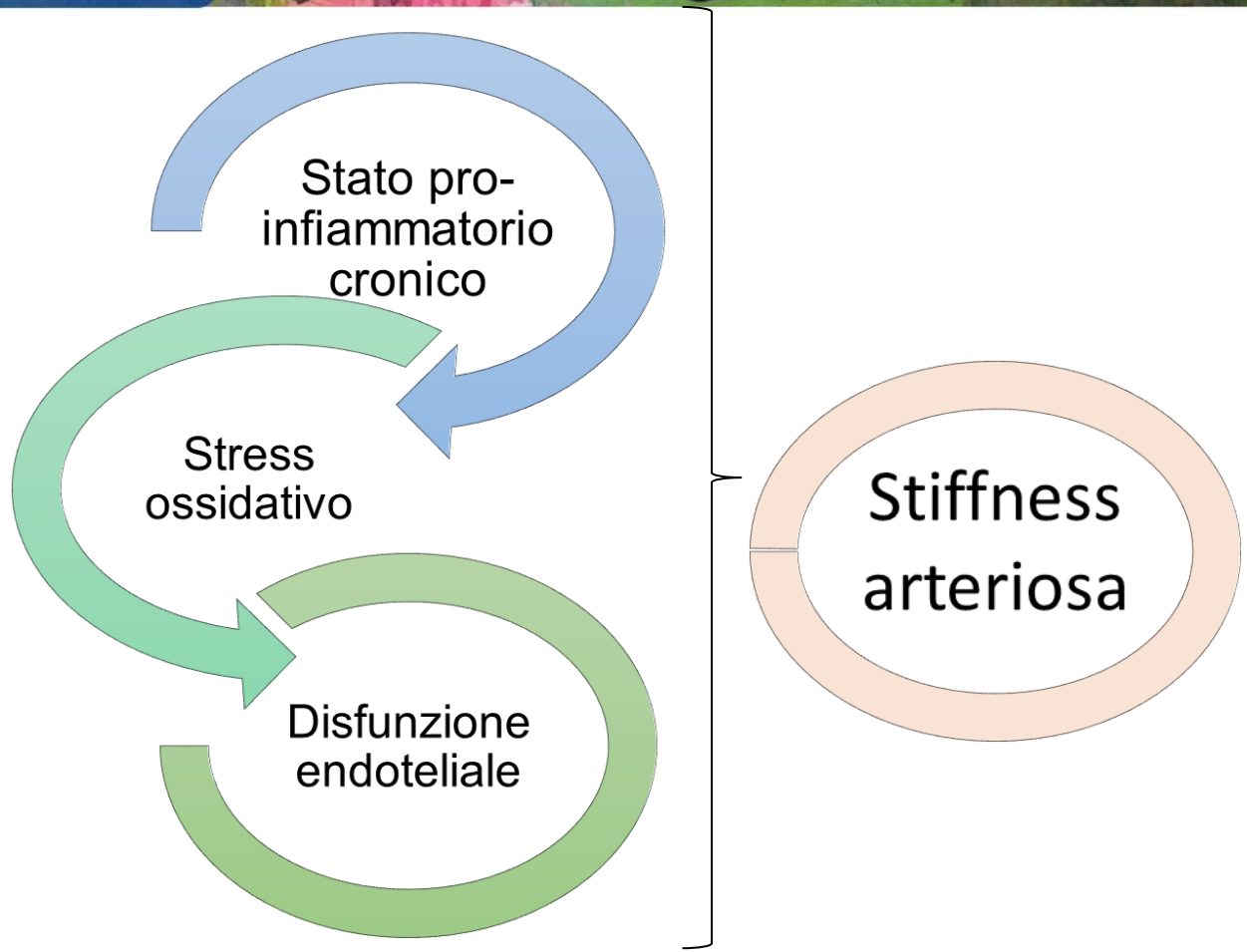
Congestive Heart Failure
FOR CARDIOLOGISTS TREATING HEART FAILURE

Free Access

## Arterial Stiffness and Vascular Load in Heart Failure

Henry Ooi MB, MRCPI, 1 William Chung MD, 2 Andreia Biolo MD 2

First published: 06 May 2008 | https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.07210.x | Citations: 47



SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA
67° CONG
LA LONGEV

frontiers | Frontiers in Physiology
ORIGINAL RESEARCH
published: 25 May 2022
doi: 10.3389/fphys.2022.897109

# Sacubitril/Valsartan

ESC European Society of Cardiology
European Journal of Heart Failure (2019) 21, 998–1007
doi:10.1002/ejhf.1498
RESEARCH ARTICLE

## Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study

Rolf Wachter[1]*, Michele Senni[2], Jan Belohlavek[3], Ewa Straburzynska-Migaj[4], Klaus K. Witte[5], Zhanna Kobalava[6], Candida Fonseca[7], Eva Goncalvesova[8],

HHS Public Access
Author manuscript
*Lancet Diabetes Endocrinol*. Author manuscript; available in PMC 2017 July 29.

Published in final edited form as:
*Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May ; 5(5): 333–340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

## Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial

Jelena P Seferovic, MD, Brian Claggett, PhD, Sara B Seidelmann, MD, Ellen W Seely, MD, Milton Packer, MD, Michael R Zile, MD, Jean L Rouleau, MD, Karl Swedberg, MD, Martin Lefkowitz, MD, Victor C Shi, MD, Akshay S Desai, MD, John J V McMurray, MD, and Scott D Solomon, MD

## Long Term Metabolic Effects of Sacubitril/Valsartan in Non-Diabetic and Diabetic Patients With Heart Failure Reduced Ejection Fraction: A Real Life Study

OPEN ACCESS

*Giuseppe Armentaro[1†], Graziella D'Arrigo[2†], Sofia Miceli[1], Velia Cassano[1], Maria Perticone[1], Raffaele Maio[1], Alberto Maria Marra[3], Franco Arturi[1], Antonio Cittadini[3], Giovanni Tripepi[2],*

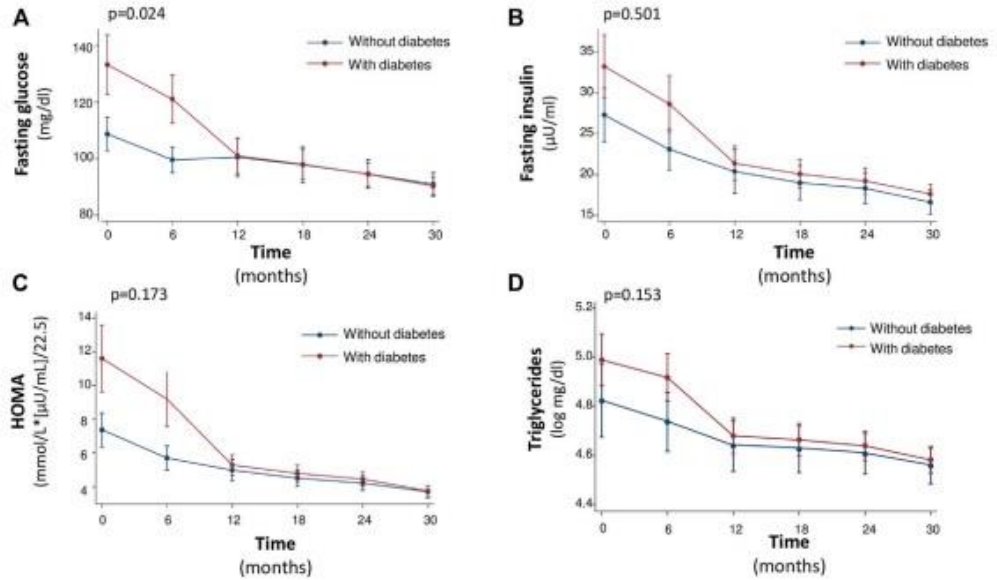
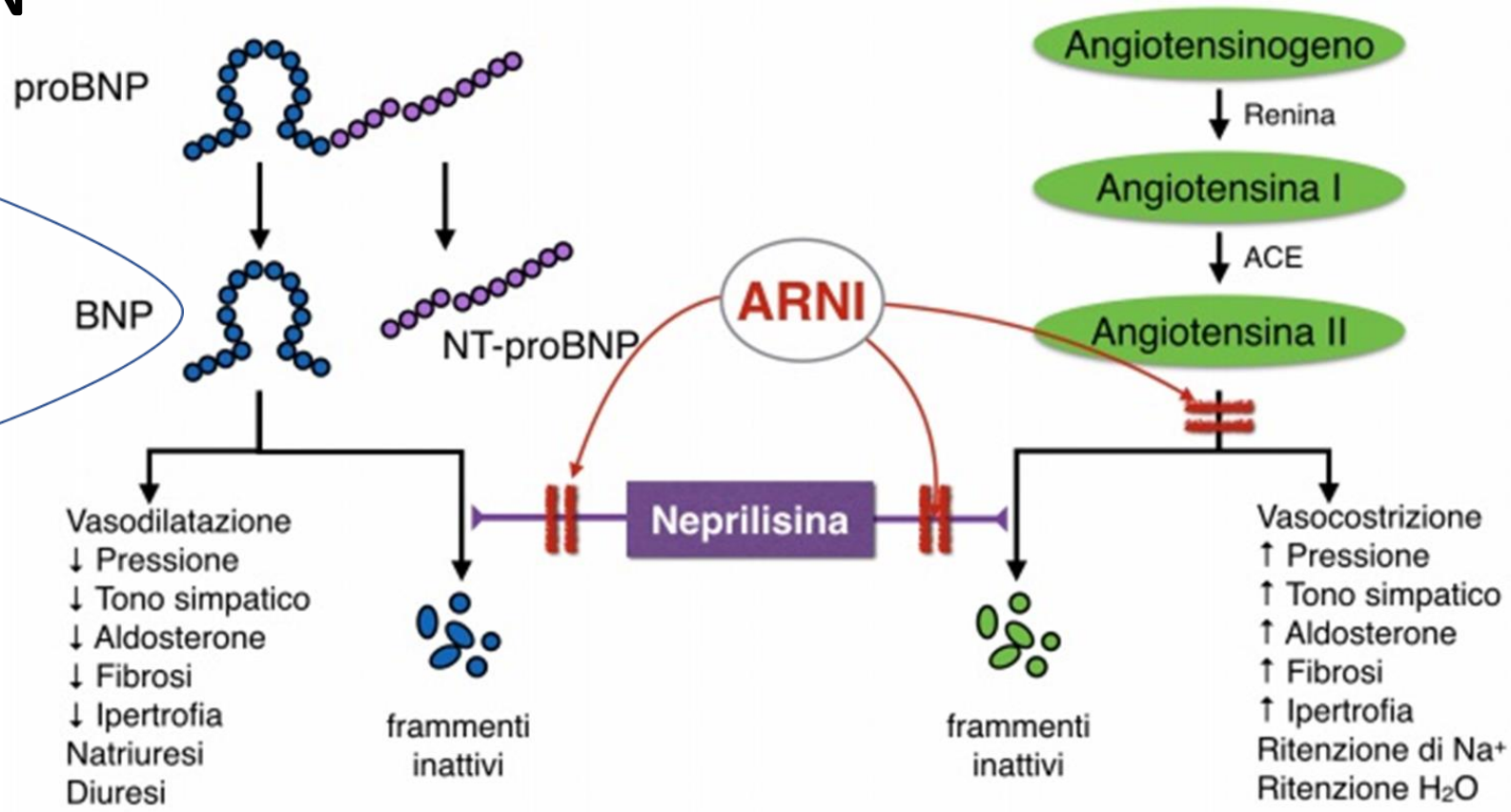



**FIGURE 1** | Median values of Fasting glucose (mg/dl) **(A)**, Fasting Insulin (µU/ml) **(B)**, HOMA [mmol/L*(µU/ml)/22.5] **(C)** and Triglycerides (log mg/dl) **(D)** at baseline and every 6 months, during the 30-month follow-up.

Armentaro G, Cassano V, Sciacqua A. Frontiers in Physiology, 2022.

# SACUBITRIL-VALSARTAN

- Bradichinina
- Angiotensina II
- Adrenomedullina
- Endotelina
- Sostanza P
- GLP-1




*Meccanismo d'azione del Sacubitril-Valsartan*. Basata su D'Ambrosio G, Casi clinici: Antonio, scompenso cardiaco post-infarto. Cardiotool.net. Marzo 2018

# SCOPO DEL LAVORO

Lo *scopo del presente studio* è stato quello di valutare la **disfunzione endoteliale** e **stiffness arteriosa al basale e dopo 6 mesi** di trattamento, in pazienti con **SCrFE** in cui veniva intrapreso un trattamento con Sacubitril-Valsartan. Ma soprattutto, abbiamo voluto valutare se i miglioramenti di disfunzione endoteliale e stiffness arteriosa secondari al trattamento di 6 mesi con Sacubitril/Valsartan fossero correlati al **miglioramento di stress ossidativo**, **attivazione piastrinica** e **profilo infiammatorio.**

# MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato 100 pazienti di razza caucasica affetti da SCrEF (età media 70.1±4.1, 82 uomini e 18 donne).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

- **Anamnesi**
- **E.O. completo**
- **Esami di laboratorio**
- **ELISA sandwich** per biomarker di attivazione piastrinica e stress ossidativo
- **Endo-PAT** per la valutazione della funzione endoteliale
- **Sphygmocor** per la valutazione della stiffness arteriosa

Tutte le valutazioni sono state effettuate *in basale* (tempo T0) e *dopo 6 mesi di trattamento* (tempo T6)

## CRITERI DI INCLUSIONE

- **Età > 18 anni;**
- **FE < 35%;**
- **Classe NYHA II o III;**
- Terapia con dosi stabili di **ACE-I o ARB** per almeno quattro settimane ma ancora sintomatici.

## CRITERI DI ESCLUSIONE

- Compromissione epatica (Classe Child-Pugh C);
- Malattia renale grave (e-GFR <30 ml/min/1.73 m2);
- Angioedema o effetti collaterali ad ACE-I o ARB;
- PAS < 100 mmHg
- K plasmatico >5.4 mmol/L.

## ANALISI STATISTICA

La comparazione tra i valori il baseline (T0) e dopo trattamento (T6):
Per tutte le variabili con distribuzione normale→ è stata eseguita utilizzando il **t-test di Student**
Per tutte le variabili che deviavano dalla distribuzione normale→ è stata eseguita tramite il **test di Wilcoxon**

È stata eseguita una

**ANALISI DI CORRELAZIONE LINEARE SEMPLICE**

SOLO PER LE VARIABILI CHE HANNO RAGGIUNTO LA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA
Successivamente è stata eseguita una

**ANALISI DI REGRESSIONE MULTIVARIATA**

## RISULTATI

| | |
|---|---|
| Al baseline | Il 71% della popolazione assumeva SV alla dose di **24/26 mg BID** (DOSE MINIMA) |
| | Il 29% della popolazione assumeva SV alla dose di **49/51 mg BID** (DOSE INTERMEDIA) |
| Ai 6 mesi di follow-up | Il 16% della popolazione assumeva SV alla dose di **24/26 mg BID** (DOSE MINIMA) |
| | Il 61% della popolazione assumeva SV alla dose di **49/51 mg BID** (DOSE INTERMEDIA) |
| | Il 23% della popolazione assumeva SV alla dose di **97/103 mg BID** (DOSE MASSIMA) |

Tutti i 100 soggetti hanno completato il follow-up

| | BASELINE | A 6 MESI DI FU |
|---|---|---|
| NYHA 1 | Nessuno | 41% |
| NYHA 2 | 43% | 51% |
| NYHA 3 | 57% | 8% |

## RISULTATI

***Caratteristiche demografiche e cliniche e terapia farmacologica della popolazione dello studio al baseline***

| | Intera popolazione (n=100) |
|---|---|
| **Sesso maschile/sesso femminile %** | 82/18 |
| **Classe NYHA (NYHA II/NYHA III) %** | 43/57 |
| **Fumatori %** | 13 |
| **Coronaropatie %** | 67 |
| **Valvulopatie %** | 34 |
| **Ipertensione arteriosa %** | 92 |
| **DMT2 %** | 66 |
| **FA %** | 40 |
| **BPCO %** | 34 |
| **Dislipidemia %** | 92 |
| | |
| **Terapia farmacologica** | |
| **ACE-I/ARB %** | 100 |
| **MRA %** | 46 |
| **Statine %** | 86 |
| **Beta bloccanti %** | 95 |
| **Anti aggreganti %** | 55 |
| **Diuretici** | 95 |
| **Antidiabetici %*** | 100 |

* Popolazione diabetica

*Caratteristiche antropometriche, emodinamiche e biochimiche della popolazione dello studio, al baseline e a 6 mesi di follow-up.*

Ai 6 mesi di FU il SV ha causato un miglioramento sul **piano clinico emodinamico biochimico metabolico**

| | Baseline | Follow-up (6 mesi) | P |
|---|---|---|---|
| **Peso, Kg** | 96.7±14.8 | 94.4±13.9 | <0.0001 |
| **IMC, Kg/m²** | 33.7±4.1 | 32.6±4.8 | <0.0001 |
| **PAS, mmHg** | 124.4±10.2 | 121.3±10.3 | <0.0001 |
| **PAD, mmHg** | 71.4±6.2 | 68.2±6.2 | <0.0001 |
| **PP, mmHg** | 53.0±10.2 | 53.1±10.1 | 0.743 |
| **FC, bpm** | 80.6±9.9 | 74.5±6.7 | <0.0001 |
| **FR, atti respiratori/min** | 17.7±2.3 | 16.2±1.5 | <0.0001 |
| **Hb, g/dl** | 11.6±1.1 | 12.6±1.6 | <0.0001 |
| **Hct, %** | 32.4±3.1 | 37.2±4.8 | <0.0001 |
| **GR, µ/L** | 3.9^10⁶±0.7 | 4.2^10⁶±0.5 | <0.0001 |
| **GB, µ/L** | 5.8±1.1 | 6.1±1.1 | 0.015 |
| **MCHC, g/dl** | 32.5±1.6 | 32.3±1.3 | 0.182 |
| **MCH, pg** | 29.4±4.4 | 29.6±4.1 | 0.539 |
| **MCV, fl** | 88.7±4.0 | 88.7±3.5 | 0.989 |
| **PLT, U/µL** | 205.1±49.1 | 204.2±49.1 | 0.878 |
| **K, mmol/L** | 4.3±0.3 | 4.5±0.4 | 0.001 |
| **Na, mmol/L** | 139.8±1.9 | 139.3±1.5 | 0.015 |
| **Glicemia, mg/dl** | 130.7±35.8 | 117.8±33.7 | <0.0001 |
| **Insulinemia, µU/ ml** | 22.7±3.7 | 18.6±4.0 | <0.0001 |
| **HOMA,** | 7.3±2.4 | 5.4±2.0 | <0.0001 |

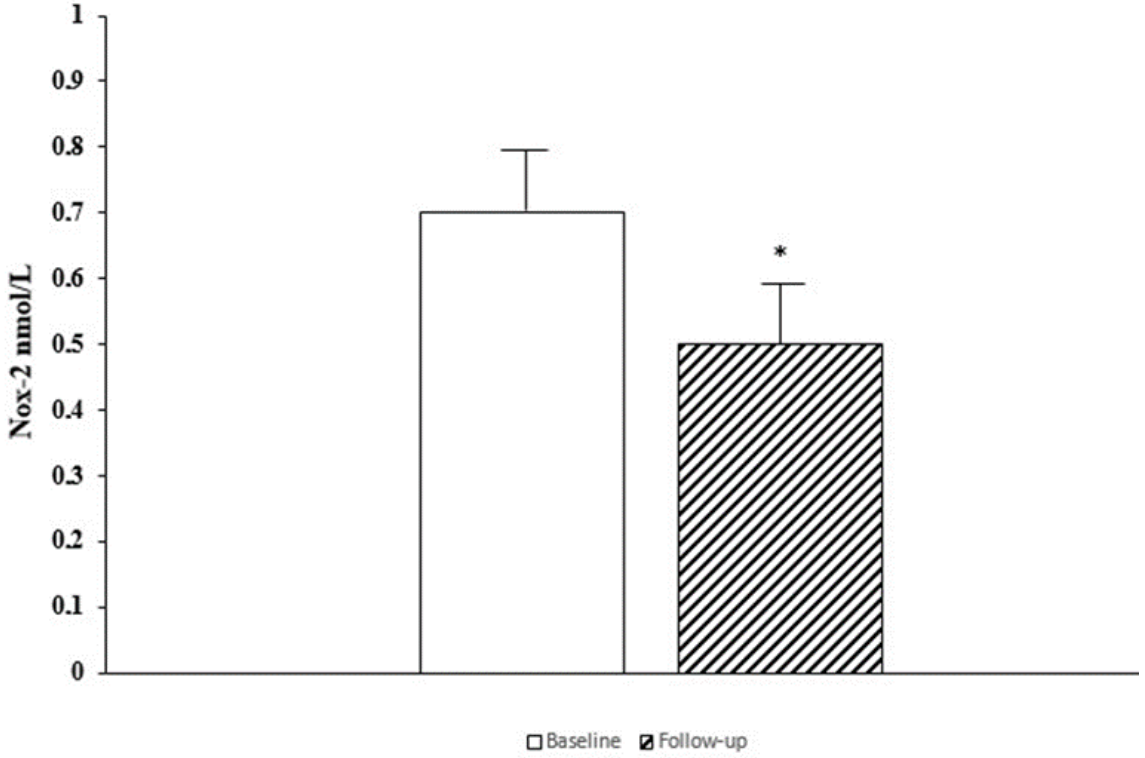
| | | | |
|---|---|---|---|
| **Colesterolo LDL, mg/dl** | 82.7±28.0 | 79.1±27.4 | 0.167 |
| **Colesterolo HDL, mg/dl** | 40.2±8.5 | 41.2±8.4 | 0.323 |
| **TRG, mg/dl** | 176.9±65.2 | 153.7±48.0 | <0.0001 |
| **Creatinina, mg/dl** | 1.1±0.4 | 1.0±0.3 | <0.0001 |
| **e-GFR, ml/min/1.73m2** | 69.1±18.3 | 104.4±28.9 | <0.0001 |
| **HbA1c, %** | 7.1±1.1 | 6.7±1.1 | <0.0001 |
| **NT-ProBNP, pg/ml** | 3163(1238-4123) | 2845(789-3179.25) | <0.0001 |
| **Acido urico, mg/dl** | 6.7±0.7 | 6.2±0.9 | <0.0001 |
| **Transferrina, g/L** | 2.5±0.3 | 2.4±0.3 | 0.082 |
| **Ferritina, ng/ml** | 81.4± | 137.1±93.1 | <0.0001 |
| **IGF-1, ng/ml** | 90.8±20.7 | 95.0±20.7 | 0.005 |
| **PCR-hs, mg/L** | 7.6±0.4 | 6.8±0.4 | <0.0001 |
| **IL-6, pg/ml** | 7.5 (7.0-9.5) | 5.6 (5.0-7.5) | <0.0001 |
| **TNF-α, pg/ml** | 5 (4.1-5.7) | 4 (3.2-4.8) | <0.0001 |

Ai 6 mesi di FU il SV ha causato un miglioramento del **profilo infiammatorio**

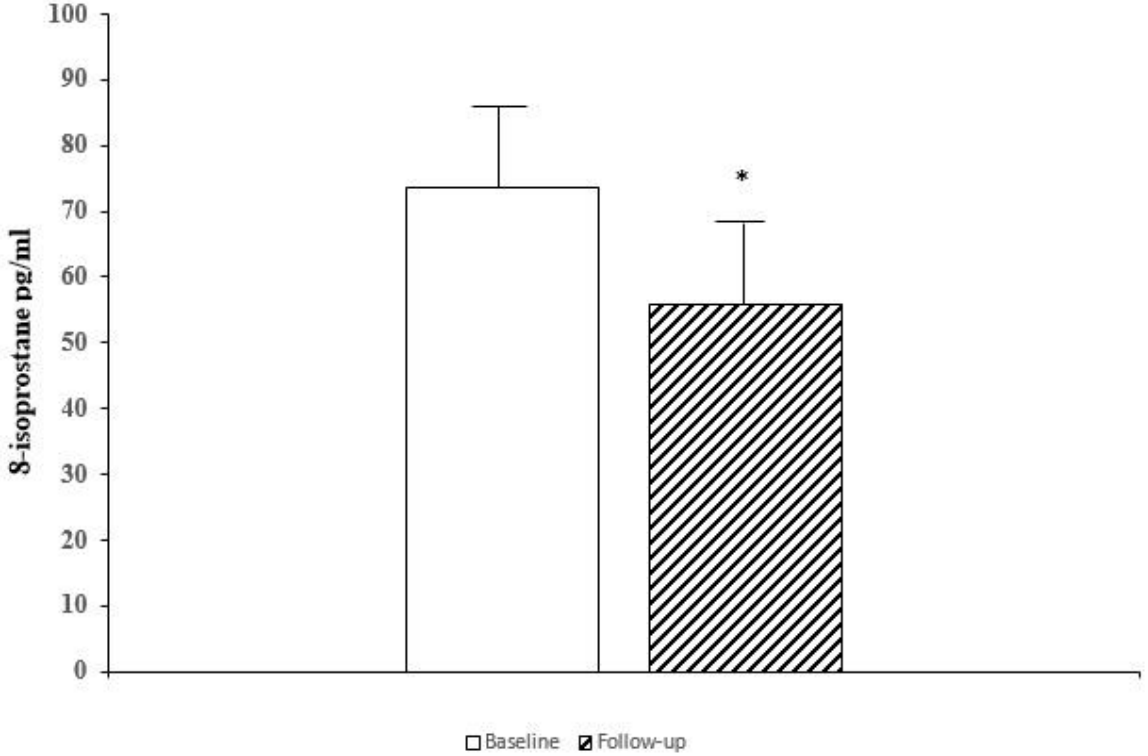
| | Baseline | Follow-up (6 mesi) | P |
|---|---|---|---|
| **Nox-2, nmol/L** | 0.7±0.1 | 0.5±0.1 | <0.0001 |
| **8-isoprostano, pg/ml** | 73.5±10.8 | 55.7±10.0 | <0.0001 |

Ai 6 mesi di FU il SV ha causato miglioramento dello stress ossidativo

*Livelli sierici del biomarker di stress ossidativo Nox-2, al baseline e ai 6 mesi di follow-up*



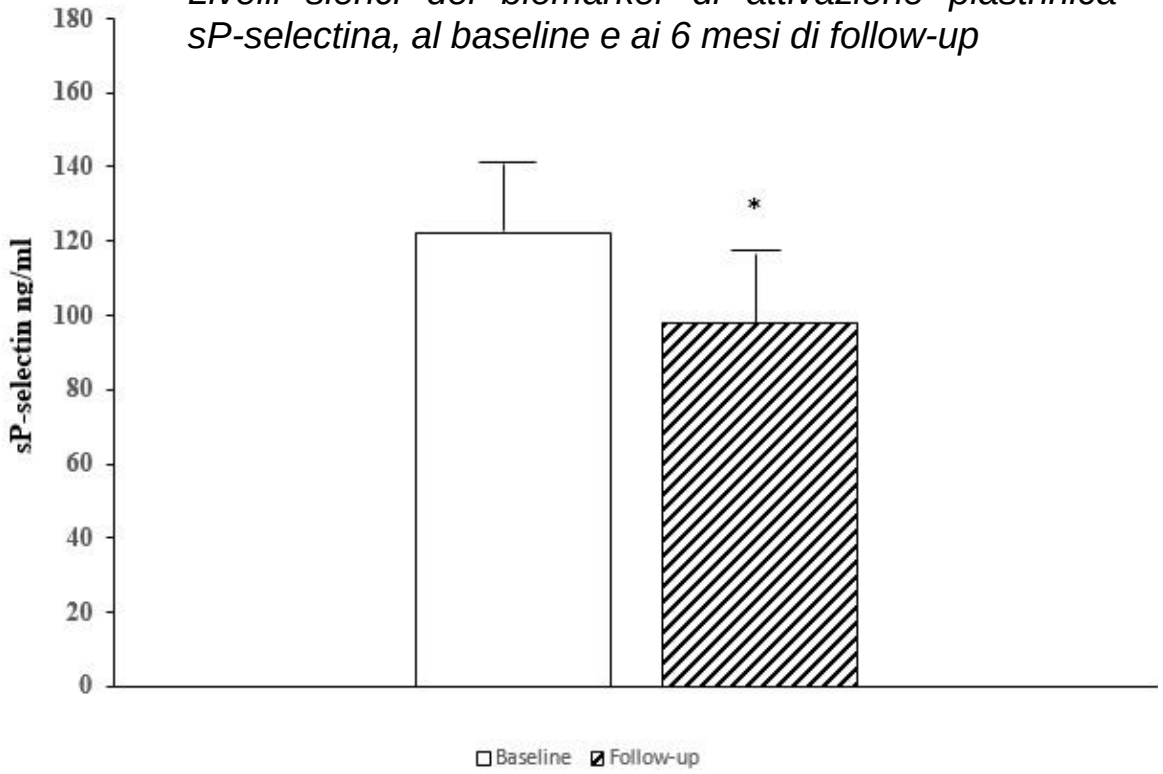

*Livelli sierici del biomarker di stress ossidativo 8-isoprostano, al baseline e ai 6 mesi di follow-up*



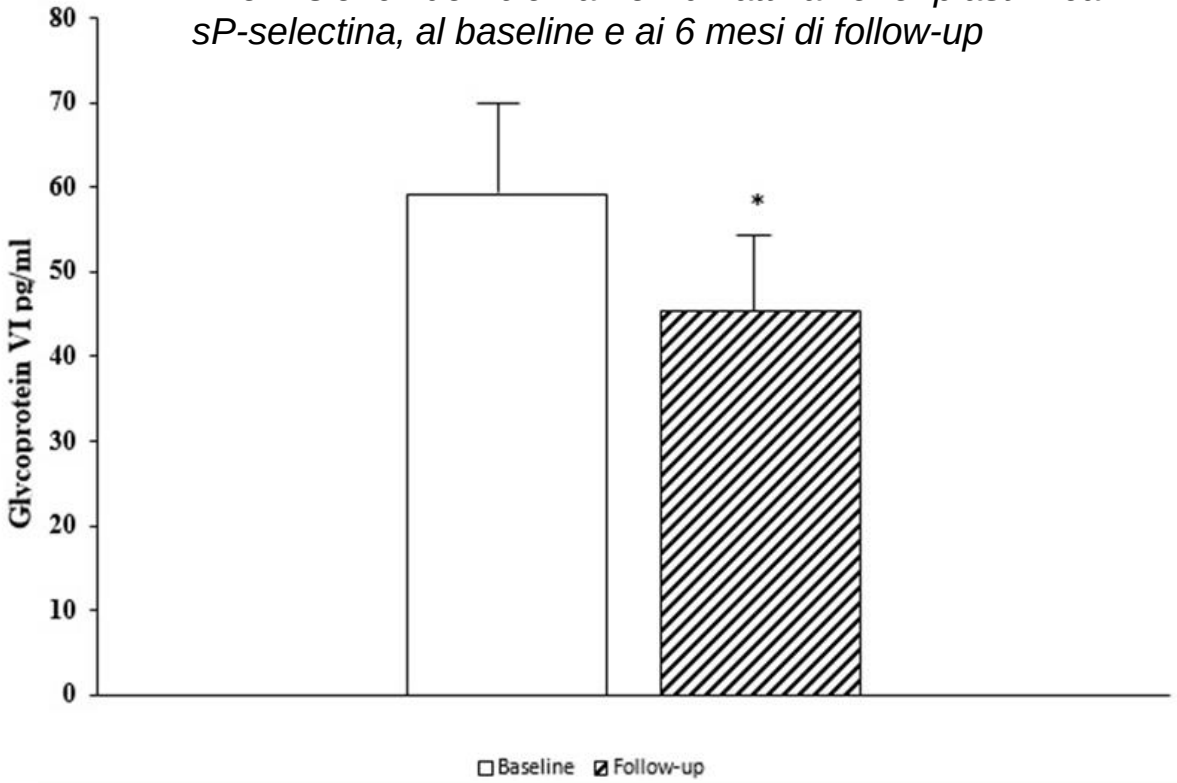
| | Baseline | Follow-up (6 mesi) | P |
|---|---|---|---|
| **GPVI, pg/ml** | 59.2±12.0 | 45.3±11.0 | <0.0001 |
| **sP-selectina** | 122.3±19.6 | 98.1±15.7 | <0.0001 |

Ai 6 mesi di FU il SV ha causato un miglioramento dell'attivazione piastrinica

*Livelli sierici del biomarker di attivazione piastrinica sP-selectina, al baseline e ai 6 mesi di follow-up*




*Livelli sierici del biomarker di attivazione piastrinica sP-selectina, al baseline e ai 6 mesi di follow-up*



| | Baseline | Follow-up (6 mesi) | p[a] |
|---|---|---|---|
| **RHI** | 1.8±0.6 | 3.1±0.9 | <0.0001 |
| **PWV, m/s** | 8.2±4.1 | 6.5±4.6 | <0.0001 |
| **AI, %** | 24.9±10.0 | 18.9±9.4 | <0.0001 |
| **AP, mmHg** | 14.1±3.4 | 11.1±3.3 | <0.0001 |
| **c-PAS, mmHg** | 136.6±5.9 | 129.9±8.2 | <0.0001 |
| **c-PAD, mmHg** | 91.8±4.1 | 89.7±4.6 | <0.0001 |
| **c-PP, mmHg** | 44.3±7.0 | 39.9±9.1 | <0.0001 |

***Caratteristiche vascolari della popolazione in studio al baseline e a 6 mesi di follow-up.***

Ai 6 mesi di FU il SV ha causato un miglioramento dei parametri di funzione endoteliale e di stiffness arteriosa

| | ΔRHI | ΔPWV |
|---|---|---|
| | r/p | r/p |
| **Δ8-isoprostano** | -0.460/<0.0001 | 0.305/0.002 |
| **ΔNox-2** | -0.329/0.001 | 0.262/0.009 |
| **ΔsP-selectina** | -0.358/<0.0001 | 0.292/0.003 |
| **ΔGPVI** | -0.401/<0.0001 | 0.319/0.001 |
| **ΔPCR-hs** | -0.391/<0.0001 | 0.341/0.001 |
| **ΔLogTNF-α** | -0.213/0.033 | 0.231/0.001 |
| **ΔLogIL-6** | -0.237/0.017 | 0.381/<0.0001 |
| **ΔHOMA** | -0.269/0.007 | 0.371/<0.0001 |

***Analisi di correlazione tra RHI e PWV, espressi come variazione Δ tra il baseline e 6 mesi di follow-up, e diverse co-variate.***

# ANALISI DI REGRESSIONE MULTIVARIATA ha dimostrato che

Per **ΔRHI**:

Il maggiore predittore era **Δ8-isoprostano** essendo responsabile del 20.4% (p<0.001) della sua variazione

**ΔPCR-hs** and **ΔHOMA** aggiungevano rispettivamente un ulteriore 8.4% (p<0.0001) e 2.5% (p<0.0001)

Per **ΔPWV**:

Il maggiore predittore è stato **ΔLogIL-6** essendo responsabile del 13.6% (p<0.001) della sua variazione

**ΔPCR-hs** and **ΔHOMA** aggiungevano rispettivamente un ulteriore 6.9% (p<0.0001) e 5.6% (p<0.0001)

**ΔRHI**

| | $R^2$ Parziale | $R^2$ Totale | P |
|---|---|---|---|
| **Δ8-isoprostano** | 20.4% | 20.4% | <0.0001 |
| **ΔPCR-hs** | 8.4% | 28.8% | <0.0001 |
| **ΔHOMA** | 2.5% | 31.3% | <0.0001 |

**ΔPWV**

| | $R^2$ Parziale | $R^2$ Totale | P |
|---|---|---|---|
| **ΔLogIL-6** | 13.6% | 13.6% | <0.0001 |
| **ΔPCR-hs** | 6.9% | 19.2% | <0.0001 |
| **ΔHOMA** | 5.6% | 26.1% | <0.0001 |

*Analisi di regressione multipla stepwise su RHI e PWV, espressi come variazione Δ tra il baseline e i 6 mesi di follow-up, come variabili dipendenti*

# SACUBITRIL-VALSARTAN

MIGLIORAMENTO PARAMETRI METABOLICI

↓ STATO PRO-INFIAMMATORIO

↓ STRESS OSSIDATIVO

→ Riduzione ATTIVAZIONE PIASTRINICA

↑ RHI

MIGLIORAMENTO FUNZIONE ENDOTELIALE

↓ PWV

RIDUZIONE STIFFNESS ARTERIOSA

UMG Dubium sapientae initium

«Ritrovarsi insieme è un inizio,
Restare insieme è un progresso,
Ma riuscire a lavorare insieme è un successo»
(Henry Ford)

# Grazie per l'attenzione