

## Caso Clinico:

### INFARTO MIOCARDICO ANTERIORE IN UN PAZIENTE RICOVERATO TARDIVAMENTE CON SEVERA DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO: RUOLO DETERMINANTE DEL SACUBITRIL-VALSARTAN NEL *FOLLOW UP*

*Ferdinando Maria Massari \**, *Tatiana Tonella\*\**

\* *Cardiologo ANCE*

*Già Responsabile UOS Unità coronarica  
Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano*

\*\* *UOC Malattie Cardiovascolari*

*Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Milano*

## Introduzione

In Italia, secondo i dati BLITZ (1), solo il 25% degli infartuati viene ricoverato entro un'ora dai sintomi, il 48,6% entro due ore ed il 76% entro 6 ore: i motivi sono molteplici, come una cattiva interpretazione o sottovalutazione dei sintomi sia da parte del medico che del paziente, addirittura una assenza dei sintomi o nessuna manifestazione anomala del corteo sintomatologico specie nei diabetici, nelle persone anziane o in quelle di sesso femminile, le tre popolazioni più esposte ad un arrivo tardivo rispetto all'esordio della sintomatologia coronarica (2).

D'altro canto, ogni anno in Italia circa 200.000 persone vengono ricoverate in ospedale per scompenso cardiaco (3) ed uno su dieci non sopravvive al ricovero, in seguito ad uno scompenso cardiaco che trova la sua più importante eziopatogenesi nella cardiopatia ischemica, laddove le forme più severe di insufficienza ventricolare sinistra spesso si realizzano proprio in quei pazienti che hanno nella loro storia clinica un arrivo tardivo dall'esordio dei sintomi stenocardici.

Il caso clinico che proponiamo pone in luce e fa intersecare queste due problematiche di estrema importanza e tuttora di grande attualità, nonostante siano decenni che se ne parli e se ne scriva, mettendo in evidenza come il ritardo decisionale inevitabilmente inneschi tutta una serie di situazioni che altrimenti non si proporrebbero: problematiche cliniche durante il ricovero di elevato impegno sia per il medico che per il paziente. Elevato impegno per il medico in termini decisionali e di procedure operative e, non da ultimo, elevato costo economico sia dei *devices* sia dei più innovativi agenti farmacologici che le Linee Guida (4) raccomandano di inserire in terapia, quando il trattamento convenzionale non è più efficace.

## Caso Clinico

La storia clinica si riferisce ad un paziente di 50 anni, fumatore di 50 sigarette/die, impiegato in una impresa di traslochi, con obesità di I° grado al momento del ricovero (BMI: 34).

Quindici giorni prima del ricovero il paziente ha accusato dolore toracico spontaneo perdurato circa un'ora.

In data 20/07/2017 giunge in PS per recidiva di dolore toracico associato a dispnea con equivalenti ECG di infarto miocardico anteriore in 2<sup>^</sup>-3<sup>^</sup> stadio e presenza di onda di necrosi in DIII-aVF; la radiografia mostrava una importante cardiomegalia, marcata congestione del piccolo circolo (Fig. 1); l'ecocardiogramma indicava una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE VS) pari al 20-25%.

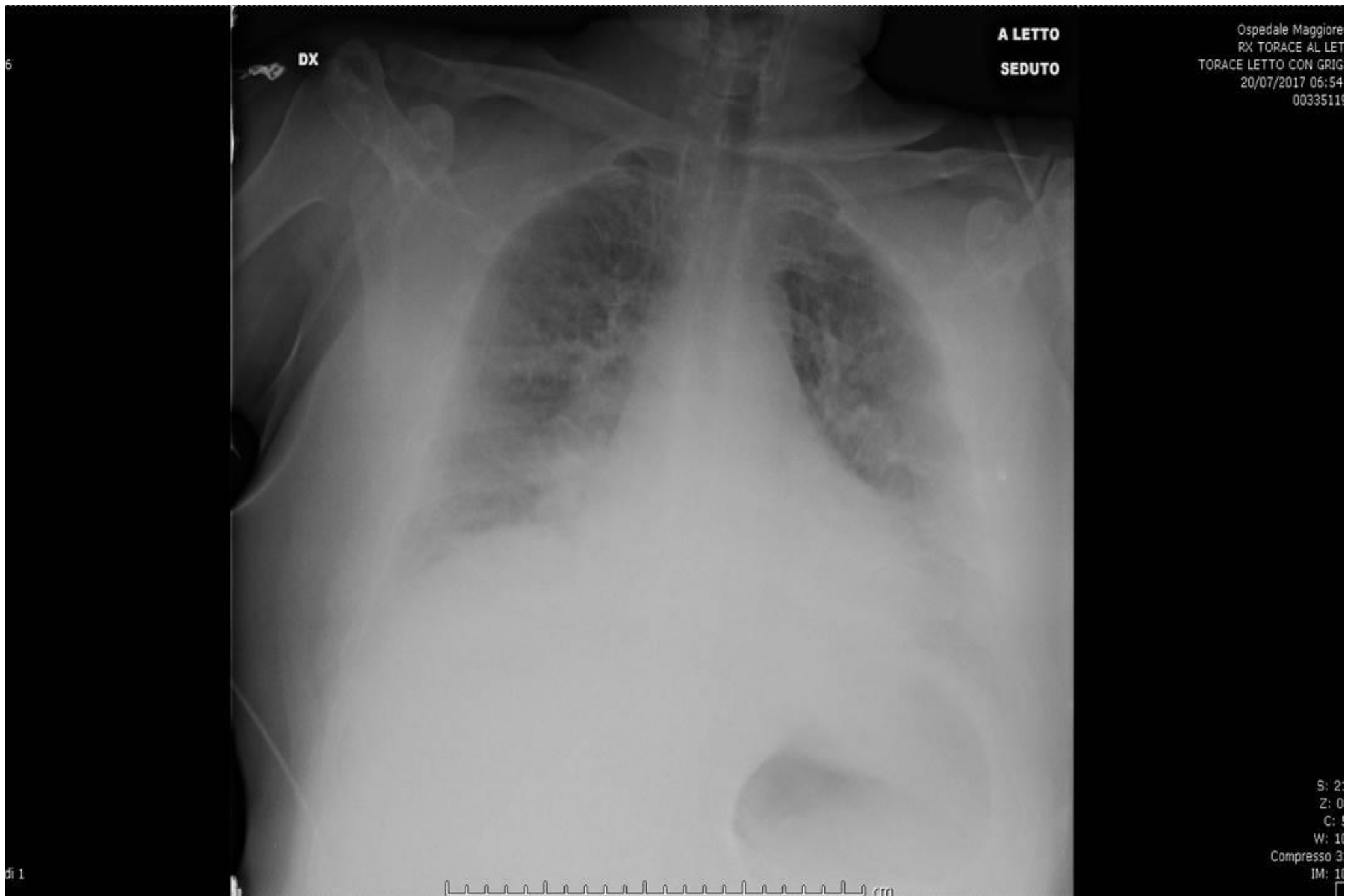


Fig. 1) Radiografia del torace all'ingresso in Unità Coronarica: evidente il quadro di congestione polmonare.

In prima giornata il paziente è stato sottoposto a coronarografia che documentava una occlusione della coronaria discendente anteriore (IVA) ed una patologia critica della interventricolare posteriore (IVP) : in prima battuta si procedeva alla riapertura e ad angioplastica + STENT medicato (DES) dell'IVA (Fig. 2), mentre in sesta giornata veniva effettuata PTCA + STENT DES su IVP.

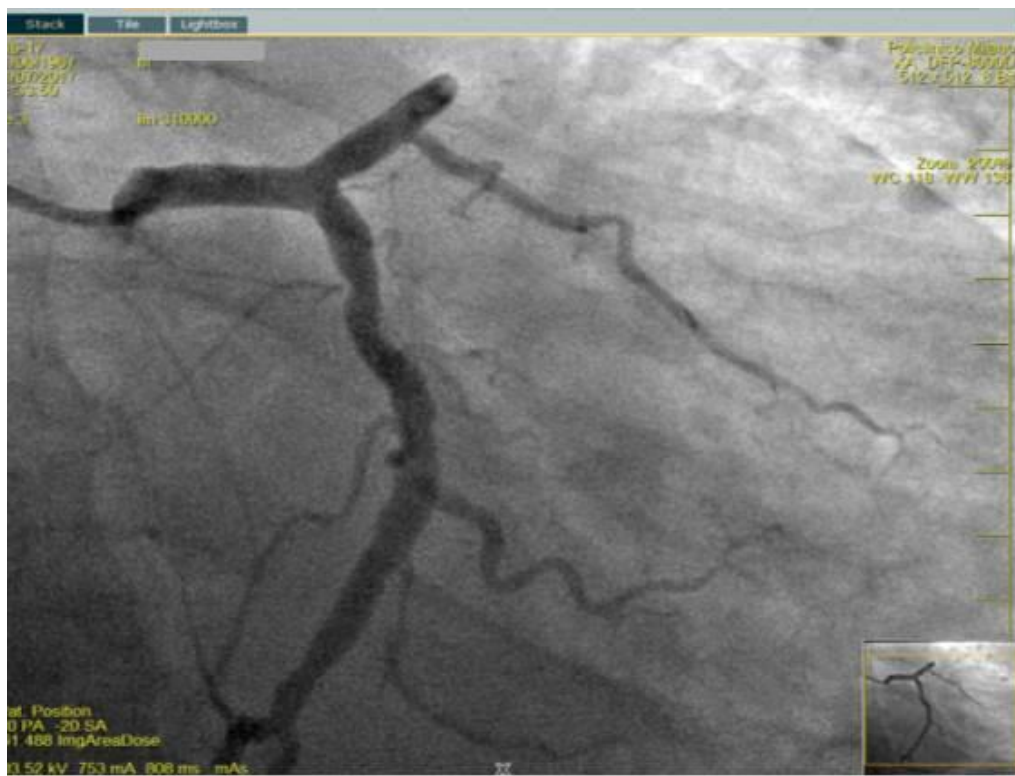


Fig. 2) Immagini della coronaria discendente anteriore prima e dopo angioplastica.

Durante la degenza il quadro clinico-strumentale era compatibile con uno stato di bassa portata cardiaca che ha necessitato anche di supporto aminico, oltre alla classica terapia di “scarico” con nitrati e diuretico .

La terapia all'atto del trasferimento in riabilitazione avvenuto in 14<sup>a</sup> giornata era così composta :

ASA 100 mg + ticagrelor 90 mg x 2 , bisoprololo 2,5 mg x 2 , furosemide 50 mg x 2, spironolattone 50 mg die , atorvastatina 80 mg la sera, zolpidem 10 mg la sera ; in riabilitazione è stato aggiunto l'ACE-inibitore (zofenopril 15 mg, 1 cp/die) che durante la degenza in UCC e in reparto di degenza non era stato tollerato per concomitante ipotensione.

In occasione del primo controllo ambulatoriale effettuato agli inizi di settembre 2017, il paziente si presentava con una anamnesi compatibile con una classe NYHA III<sup>a</sup> e con i seguenti parametri strumentali: PA: 120/80 mm Hg , FC: 80/min, NT- proBNP = 3717 pg/ml, creatininemia di 0,7 mg/dl e clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault pari a 169 ml/min.

Essendo ancora il paziente sintomatico nonostante una terapia “piena”, come da Linea Guida (2) si sospendeva lo zofenopril e dopo 36 ore si iniziava il sacubitril – valsartan 24/26 mg.

In data 27/9/2017 la cineventricolografia miocardica con tecnezio di primo transito e ad equilibrio (MUGA) documentava ancora una FE VS del 33%.

Dopo un mese di trattamento il paziente era in classe NYHA II<sup>a</sup> e sottolineava il miglioramento clinico con la frase “ .... riesco anche a fare tre piani di scale”.

Confermandosi tuttavia all'ecocardiogramma una FE VS del 25-30% all'eco con un NT- proBNP pari a 1196 pg/ml, si decideva a novembre 2018 di procedere ad impianto di pace maker defibrillatore (Fig. 3).

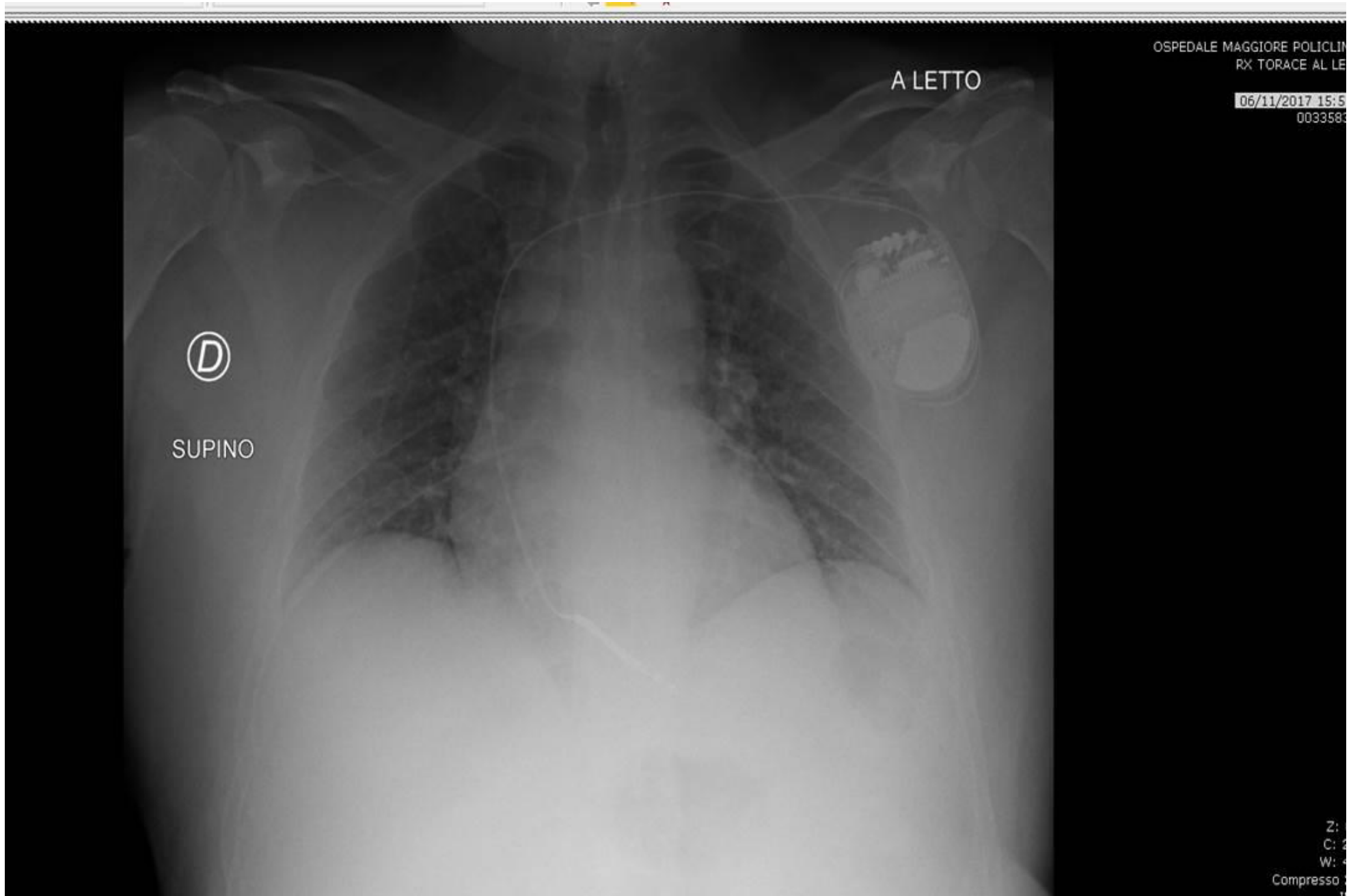


Fig. 3) Radiografia del torace all'atto dell'impianto del defibrillatore.

La FE VS al controllo MUGA di dicembre 2017 risultava stabile intorno al 25% (Fig. 4) sebbene clinicamente il paziente conducesse una vita pressoché normale (NYHA II^).

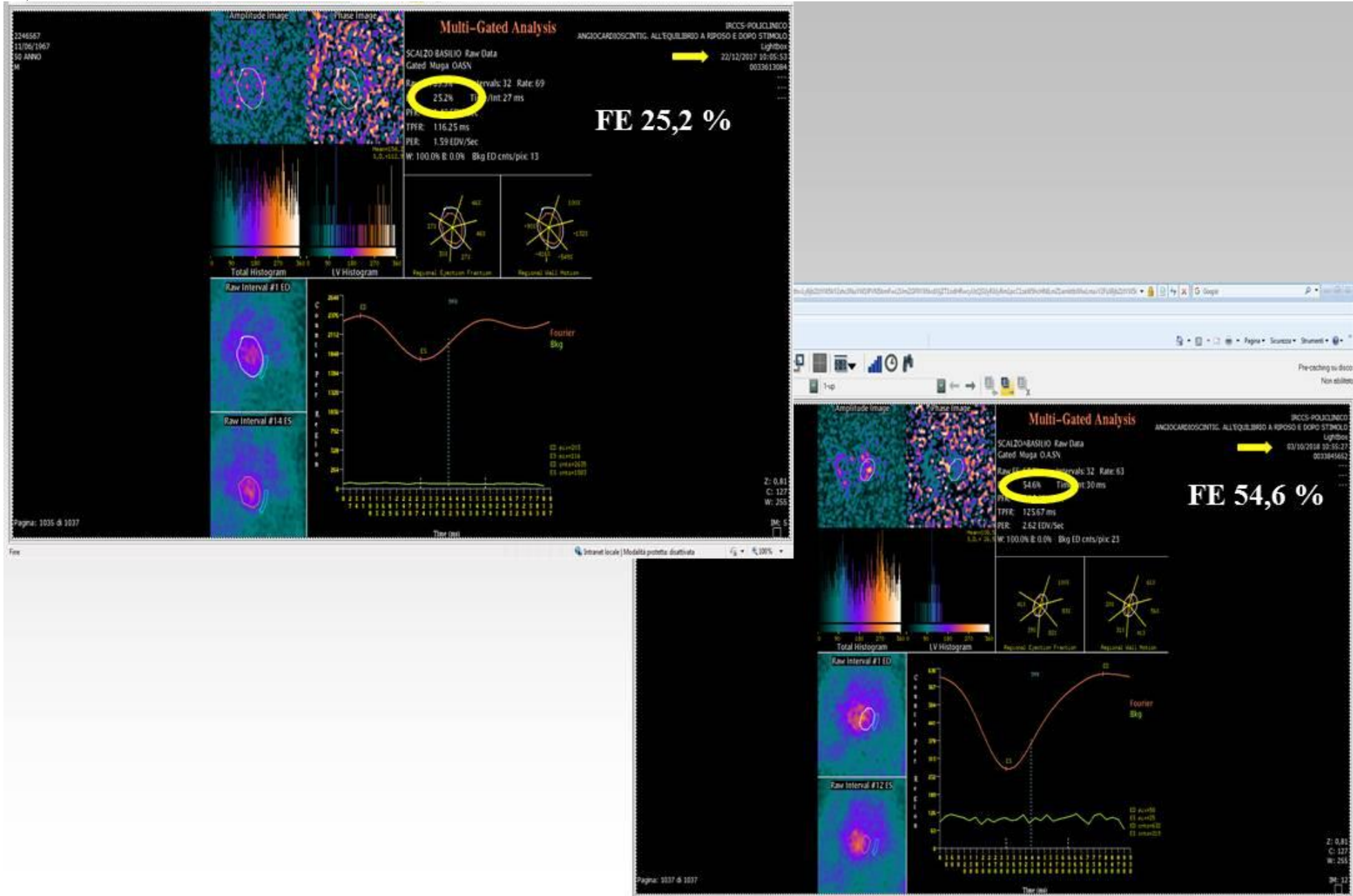


Fig. 4) Confronto fra la MUGA di dicembre 2017 e quella di ottobre 2018: evidente la differenza tra l'analisi della frazione di eiezione prima e dopo 10 mesi di terapia con sacubitril-valsartan.

Il trattamento a questo punto era ASA 100 mg + ticagrelor 90 mg x 2 , bisoprololo 2,5 mg x 2 , sacubitril-valsartan 24/26 mg x 2 die , furosemide 25 mg/die e spironolattone 37 mg/die a giorni alterni (dosi ridotte dopo l'introduzione del sacubitril-valsartan), atorvastatina 40 mg la sera, zolpidem 10 mg la sera. La pressione arteriosa si manteneva intorno a 110/70 mm Hg, la FC 65-70 b/min, il valore del NT-proBNP scendeva a 264 pg/ml, quello della creatinemia rimaneva stabile a 0,89 mg/dl. Nei mesi successivi il paziente andava incontro ad un lento ma progressivo miglioramento della autonomia fisica sino ad ottenere una FE VS del 54% alla MUGA effettuata in data 3/10/2018 (Fig. 4) permanendo all'ECG stabili i segni di infarto anteriore e inferiore in terzo stadio con persistenza di lieve sopra-slivellamento del tratto ST in sede antero-settale (Figg. 5 e 6).

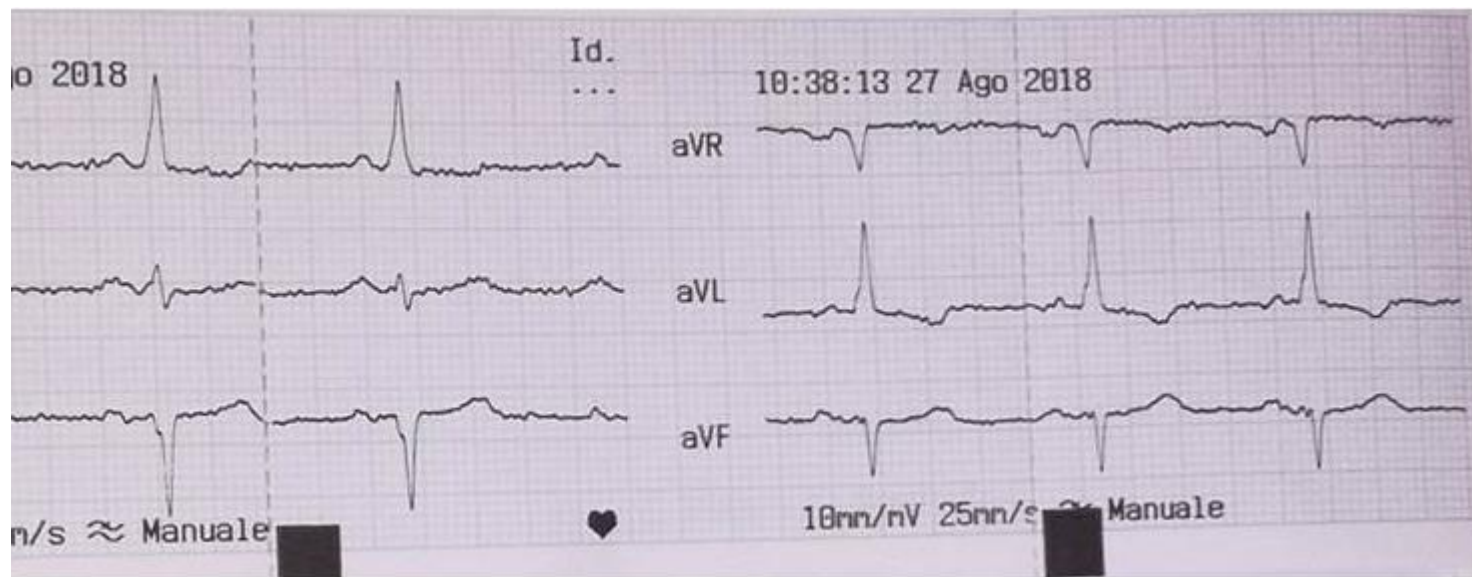


Fig. 5) ECG a distanza di un mese dal ricovero : le derivazioni periferiche mostrano onda Q in DIII-aVF

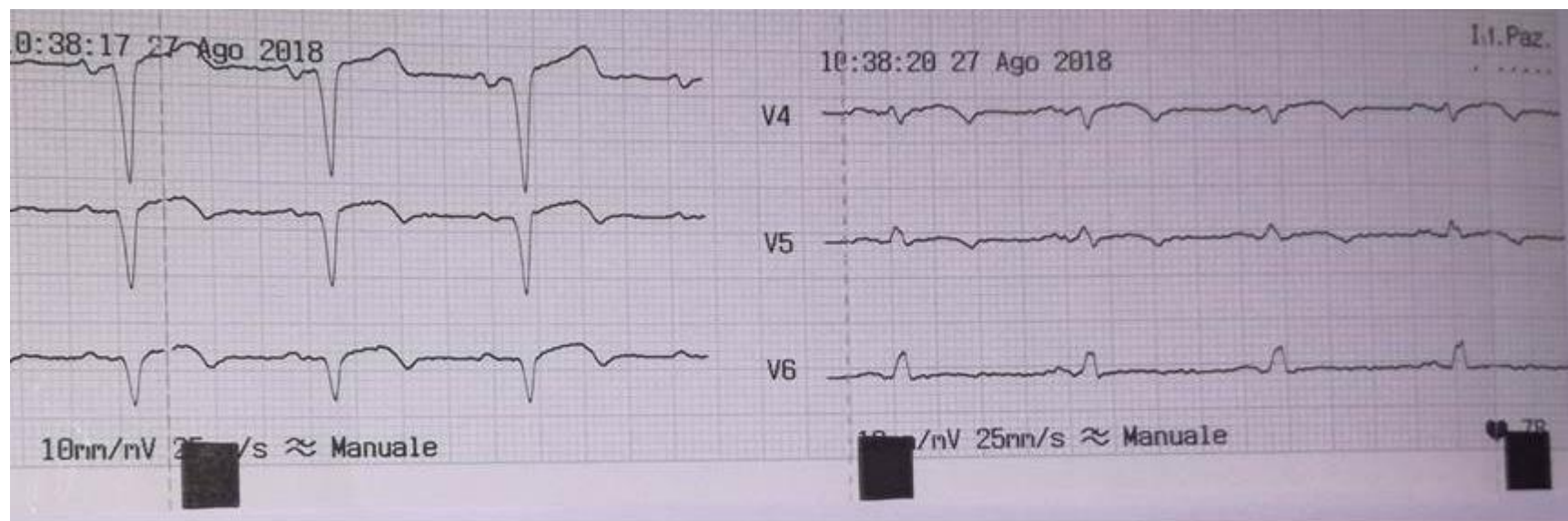


Fig. 6) ECG a distanza di un mese dal ricovero : le derivazioni precordiali mostrano gli esiti di necrosi anteriore / settale con lieve persistenza di sopraslivellamento di ST

## Discussione

La storia clinica descritta è paradigmatica di come un paziente giovane, diabetico, che ha sottovalutato il sintomo iniziale stenocardico, giunge alla osservazione medica dopo due settimane, vale a dire alla recidiva del sintomo con un quadro di severa compromissione ventricolare sinistra e con un profilo emodinamico che, per la instabilità pressoria, non ha neppure consentito di inserire l'ACE inibitore se non prima di tre settimane: in realtà è molto verosimile che durante i 15 giorni di intervallo tra il primo dolore ed il giorno del ricovero, in presenza di diabete mellito II, si siano realizzati comunque altri episodi ischemici male interpretati o sottostimati dal paziente.

Per il persistere di una bassa frazione di eiezione si è provveduto ad un impianto di pace maker defibrillatore in prevenzione primaria della morte improvvisa; la durata del QRS non ha consentito invece di prendere in considerazione una terapia di resincronizzazione (CRT) con pace maker biventricolare. Peraltro, la sostituzione dell'ACE inibitore con il sacubitril-valsartan ha rappresentato una vera svolta clinica e strumentale favorendo un immediato netto miglioramento della autonomia fisica e un altrettanto netto, seppure più lento, miglioramento della frazione di eiezione. E' questa una nuova strategia terapeutica farmacologica destinata a riequilibrare la disregolazione neuroormonale propria dello scompenso cardiaco severo attraverso la combinazione di un ARB, il valsartan, con un inibitore della neprilisina, il sacubitril (4-5).

La combinazione, che lega i due principi attivi in un rapporto molare di 1:1, è definita LCZ696, una molecola prototipo di una nuova classe farmacologica: LCZ696 inaugura una nuova classe di farmaci denominata "Angiotensin Receptor - Neprilysin Inhibitors" (ARNI).

Tre domande: come funziona questo nuovo agente farmacologico? Come si usa? A cosa stare attenti?

**Come funziona.** La neprilisina è una glicoproteina che degrada numerosi peptidi vasoattivi endogeni, inclusi i peptidi natriuretici, la bradichinina e l'adrenomedullina che rappresentano gli antagonisti dei mediatori adrenergici e dell'angiotensina: la sua inibizione prolunga la vita di queste sostanze aumentandone l'effetto e riducendo così l'iperattivazione neuroormonale tipica dello scompenso cardiaco.

L'obiettivo di questo approccio è duplice: da un lato inibire selettivamente il sistema renina-angiotensina con un ARB (il valsartan) limitando le conseguenze della non specificità d'azione degli ACE-inibitori, dall'altro favorire l'accumulo di peptidi natriuretici inibendone il catabolismo enzimatico attraverso l'azione del sacubitril, allo scopo di riequilibrare l'adattamento neuroormonale allo scompenso cardiaco.

Schematicamente possiamo così riassumere azione: i peptidi natriuretici, la bradichinina, l'adrenomedullina antagonizzano i mediatori adrenergici e dell'angiotensina; la neprilisina, attraverso la degradazione dei primi porta di conseguenza ad un aumento di concentrazione dei suddetti mediatori oltre che dell'angiotensina.

Gli ARNI, e nella fattispecie il Sacubitril, inibisce l'azione della neprilisina: quindi aumenta la concentrazione dei peptidi natriuretici, della bradichinina e dell'adrenomedullina con conseguente aumento della azione di antagonismo e riduzione di concentrazione dei mediatori adrenergici e della angiotensina.

**Come si usa.** Se il paziente è già in terapia con ARB si attua il passaggio diretto a sacubitril-valsartan; se invece il paziente era in terapia con ace-inibitori, allora occorre attendere 36 ore prima dell'inizio del sacubitril-valsartan; se il GFR è compreso tra 30-60 ml/min si inizia con la dose di 24 mg / 26 mg x 2 die, idem nei pazienti con AST / ALT con valori raddoppiati (Child-Pugh); negli altri pazienti la dose iniziale è di 49 mg / 51 mg die da aumentare a 97 mg / 103 mg die con incrementi di dose da effettuarsi ogni 2 - 4 settimane.

**A cosa stare attenti.** Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di sacubitril-valsartan, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine.

Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di sacubitril -valsartan; si deve inoltre considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antiipertensivi concomitanti ed il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia).

E' più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente ha avuto una deplezione di volume in seguito, ad es. a terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito.

Nel caso clinico da noi illustrato non sono stati effettuati aumenti di dose per non andare incontro a prevedibili episodi ipotensivi, già realizzatisi in fase subacuta, ed è stata ridotta la dose sia della furosemide che dell'antialdosteronico ottenendo così un ottimo equilibrio tra sintomi, valori pressori e valori ematochimici.

Il farmaco è controindicato in caso di storia di angioedema, uso concomitante di ACE - I / ARB/ aliskiren, in caso di insufficienza renale con GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e comunque occorre sempre monitorare sia la funzione renale sia gli elettroliti, laddove il *cut-off* della potassiemia è fissato in 5,4 mEq/l ed è infine controindicato nella stenosi arteria renale bilaterale e nella grave insufficienza epatica.

Le interazioni riguardano le seguenti classi di farmaci :

- metformina : riduzione del 23% di Cmax e AUC
- statine : aumento C max di atorvastatina sino a 2 volte
- inibitori PDE5 : ipotensione
- diuretici risparmiatori : aumento potassiemia



- fans e inibitori selettivi COX2 : peggioramento della funzione renale
- litio : aumento della litiemia
- rifampicina, ciclosporina, tenofovir, ritonavir : la co-somministrazione può incrementare l'esposizione sistemica del metabolita attivo di sacubitril o di valsartan.

Può sorgere spontanea la domanda se il consistente miglioramento ottenuto in questo paziente sia secondario alla riperfusione coronarica oppure alla introduzione in terapia del sacubitril-valsartan al posto dello zofenopril . Sicuramente l'esito finale è la risultante di più provvedimenti e non è certo il "singolo" provvedimento a modificare il destino del paziente, però nella fattispecie la cronologia degli eventi è stata tale da far giudicare l'introduzione in terapia dell'ARNI un tangibile punto di svolta.

Infatti, da un lato, l'NTpro BNP ha iniziato a ridursi ed il paziente ha tratto subito giovamento sintomatologico già dopo 4 settimane di terapia pur registrandosi una frazione di eiezione francamente ridotta e che tale permaneva ancora dopo 5 mesi dalla procedura di angioplastica; dall'altro la successiva graduale ripresa della funzione contrattile sino ai valori più che soddisfacenti raggiunti a distanza di un anno dal ricovero, tende a far spostare l'ago della bilancia più verso l'azione progressiva della terapia farmacologica che non all'effetto diretto ed immediato della rivascolarizzazione coronarica

### Conclusioni

Il ritardo nel ricovero ospedaliero in caso di infarto miocardico è una realtà ancora troppo eclatante, una realtà che il più delle volte sfocia in una storia clinica che comporta impegno per il paziente, impegno per l'equipe cardiologica, costi sociali / economici elevati : occorre quindi "spingere" sulla educazione della popolazione in termini di valorizzazione del dolore toracico.

Fortunatamente i progressi scientifici mettono a disposizione della classe medica provvedimenti farmacologici e non farmacologici che, seppure costosi, sono in grado di restituire un paziente, giovane come nel caso descritto, ad una qualità di vita più che accettabile nonostante la severa compromissione ventricolare che può derivare da un infarto non curato nei tempi canonici ed in questo contesto il sacubitril-valsartan si propone sicuramente come un "protagonista" della terapia dello scompenso da qui agli anni a venire.

### Riferimenti bibliografici

1) Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. *Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study.*

*Eur Heart J.* 2003; 24: 1616-29.

2) Ministero della Salute. *Ricoveri ospedalieri (SDO).* <http://www.salute.gov.it/ricoveri> [dati 20 luglio 2012].

3) Jordan KP, Timmis A, Croft P et al. *Prognosis of undiagnosed chest pain: linked electronic health record cohort study.* *BMJ.* 2017;357:1194.

4) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. *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: 2129–2200

5)Mc Murray JJ, Oacker M, Desai Akshay SD et al. *Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in heart failure.* *N.Engl.J.Med* 2014; 371: 993-1004