

Fisiopatologia e gestione delle sindromi coronariche acute legate all'uso di droghe

A cura dell'Area Giovani ANMCO

Marco Malvezzi Caracciolo D'Aquino

L'uso di droghe a fini ricreativi è oggi un problema di portata mondiale, con un impatto negativo, in termini di salute pubblica e costi sanitari, in costante aumento. Dal 2009 al 2017 il numero di persone che abusano di sostanze stupefacenti è cresciuto di 61 milioni.

La grande diffusione di sostanze stupefacenti nella popolazione ha messo in luce l'associazione fra l'uso di droghe e malattie cardiovascolari. Nel Position Statement dell'ANMCO dal titolo "***Pathophysiology and management of recreational-drug-related acute coronary syndrome***" (J Cardiovasc Med - 2020 Aug 26. doi: 10.2459/JCM.0000000000001091)¹, di cui riportiamo i contenuti principali, gli autori si sono concentrati sulle sindromi coronariche acute (SCA) dovute al consumo di droghe, che hanno un outcome più severo rispetto alle SCA non legate a sostanze di abuso.

L'ischemia miocardica dovuta all'abuso di droghe vede le sue basi fisiopatologiche in diversi meccanismi, tra cui l'aterosclerosi accelerata, trombosi intracoronarica, disfunzione endoteliale e meccanismi vasoattivi. Ai fini della corretta gestione di questi pazienti risulta fondamentale il riconoscimento di tali aspetti fisiopatologici che sottendono ai diversi pattern clinici, spesso caratteristici delle SCA legate alle varie sostanze da abuso.

Epidemiologia e fisiopatologia

Al fine di definire le dimensioni del problema, nell'articolo si menziona il report dell'Ufficio delle Nazioni Unite per le droghe² che, nel 2017, stimava che circa 271 milioni di persone nel mondo consumassero droghe, con cannabis e cocaina ad occupare rispettivamente il primo ed il secondo posto tra le sostanze più abusate. Tra i consumatori di cannabis, è stata riportata una maggior incidenza di infarto miocardico acuto (IMA) rispetto ai controlli, con un rischio relativo maggiore tra le donne ed i soggetti più giovani. In uno studio di De Filippis et al³ è emerso che, tra i pazienti con IMA, quelli che avevano fatto uso di cocaina o cannabis erano in media più giovani e con meno fattori di rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti non consumatori di droghe, il che mette in luce il ruolo di queste ultime nella patogenesi delle SCA.

La cocaina, causa principale di accesso in PS per patologie legate ad abuso di droghe, in particolare per manifestazioni cardiovascolari, provoca iperattivazione del sistema nervoso simpatico, con conseguente tachicardia, ipertensione e spasmo coronarico. Altri meccanismi implicati nel danno miocardico dovuto alla cocaina risiedono nella aterosclerosi accelerata e nella trombosi intravasale, documentate sia in vivo che in vitro a livello coronarico di individui giovani che ne facevano abitualmente uso.

Il meccanismo attraverso cui il tetraidrocannabinolo, principale metabolita attivo della cannabis, provoca SCA sembra legato alla modulazione dei recettori CRB: le implicazioni sono sia di natura pro-aterosclerotica e pro-coagulante, sia di natura emodinamica. L'ipotensione ortostatica e la tachicardia indotte dai cannabinoidi incrementano il lavoro miocardico, costituendo possibili inneschi dell'ischemia; ciò provoca un aumento del rischio di IMA di quasi 5 volte, in particolare nella prima ora dal consumo di cannabis⁴.

L'effetto cardioprotettivo degli oppioidi è stato recentemente sottoposto a revisione. Questa classe di stupefacenti è potenzialmente implicata nell'ischemia miocardica in quanto causa ipotensione, bradicardia e vasospasmo. L'abuso cronico di oppioidi, nell'ambito della disfunzione endocrina ad esso relata, può esaltare l'aterogenesi, sia alterando il metabolismo glucidico, sia attraverso processi di disfunzione endoteliale e stress ossidativo.

Presentazione clinica

In pazienti giovani, una diagnosi di SCA deve far pensare ad una etiologia legata al consumo di droghe, soprattutto in assenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Le Linee Guida internazionali⁵, infatti, consigliano di effettuare l'esame tossicologico in pazienti con SCA e con meno di 50 anni di età. Di solito si effettua il test sulle urine, dato che la concentrazione di stupefacenti è maggiore in queste piuttosto che nel sangue. L'esame tossicologico, se effettuato al fine di guidare la terapia, non necessita del consenso del paziente, ma questo va informato sulla motivazione alla base del test. La **Figura 1** riporta i punti chiave dell'iter diagnostico nella SCA associata all'uso di droghe.

Nella presentazione clinica, generalmente, il dolore toracico domina il quadro, in particolare nei pazienti con SCA da cocaina. Importante ricordare, però, che l'abuso di cocaina può anche causare dissezione aortica che, provocando un simile quadro di dolore toracico, entra in diagnosi differenziale, per cui l'ecocardiogramma e, nei casi dubbi, la Tomografia computerizzata, giocano un ruolo chiave. Sintomi accessori, dovuti ad iperattivazione simpatica, che devono far sospettare un infarto legato all'uso di droghe sono sudorazione, midriasi e tachicardia. È importante sottolineare che spesso i pazienti con infarto miocardico da cocaina hanno, una classe Killip mediamente più alta ed una frazione di eiezione del ventricolo sinistro più compromessa rispetto alle SCA non legate a stupefacenti. Si osservano, inoltre, tra i consumatori di cocaina una maggiore frequenza di STEMI rispetto a NSTEMI, livelli di troponina più elevati ed un più alto tasso di dissezioni coronariche spontanee al cateterismo cardiaco.

Per quanto riguarda la cannabis, è stato osservato che il rischio più elevato di sviluppare una SCA si registra entro la prima ora dal consumo e si registrano casi di arresto cardiaco alla presentazione molto più frequentemente rispetto alle SCA non associate all'abuso di cannabis.

Riinviamo all'articolo¹ per una dettagliata descrizione dei meccanismi fisiopatologici alla base delle SCA per ciascun gruppo di droghe.

Figura 1. Iter diagnostico per le SCA legate ad abuso di droghe



Dettagliata raccolta anamnestica su abuso di droghe presente o passato: quantità, frequenza e modo di utilizzo



L'esame tossicologico dovrebbe essere incluso nella abituale gestione clinica di tutti i pazienti giovani con SCA



Valutare attentamente le anomalie della ripolarizzazione specifiche e non, per evitare interpretazioni errate



L'ecocardiografia è utile per la diagnosi e la stratificazione del rischio

- La tomografia computerizzata in caso di sospetto di dissezione aortica



• Coronarografia in base alle raccomandazione delle linee guida

Terapia

Per quanto concerne il trattamento vi sono poche evidenze disponibili, ma vi è accordo sul fatto che l'utilizzo delle benzodiazepine nelle SCA da abuso di cocaina sia efficace nella risoluzione dei sintomi e nel miglioramento dell'emodinamica, grazie alla riduzione dell'iperattivazione simpatica indotta dalla cocaina (**Tabella 1**). In caso di fallimento della sedazione con benzodiazepine, possono essere utilizzati la nitroglicerina, efficace nel risolvere lo spasmo coronarico, il nitroprussiato di sodio e la fentolamina.

La riperfusione coronarica mediante angioplastica primaria è l'intervento di scelta anche in caso di STEMI da stupefacenti, anche considerando il maggior rischio di emorragie intracraniche in corso di trombolisi, a fronte di un più alto tasso di trombosi di stent tra i consumatori di cocaina. Quest'ultimo dato, dovuto soprattutto a casi di trombosi tardiva, dal secondo mese ad un anno, è verosimilmente dovuto alla scarsa aderenza dei pazienti alla terapia antiaggregante ed agli effetti protrombotici della cocaina.

I betabloccanti, tradizionalmente controindicati nei casi di abuso di cocaina perché potenzialmente in grado di provocare vasospasmo, sono stati rivalutati da alcune osservazioni recenti. Labetalolo e carvedilolo, infatti, caratterizzati da un effetto sia alfa che betabloccante, si sono rivelati utili sia nel quadro di ischemia acuta da cocaina⁶, sia alla dimissione. I calcioantagonisti sono considerati farmaci di secondo livello: il verapamil, infatti, si è rivelato efficace nel trattamento della vasocostrizione indotta da cocaina. Non devono essere utilizzati, però, in pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

Negli infarti dovuti all'uso di cannabis il primo intervento da effettuare è il trattamento della tachicardia; a tal fine i farmaci da utilizzare in prima istanza sono i betabloccanti. E' importante sottolineare che, anche nei pazienti molto giovani con SCA legata all'uso di cannabis, si riscontrano quadri coronarografici che richiedono più frequentemente rivascolarizzazione tramite PCI e bypass, rispetto ai consumatori di cocaina ed anfetamine.

Non vi sono, infine, dati specifici sul trattamento delle SCA dovute all'abuso di oppioidi, ma, in questi pazienti come in tutti quelli che si presentano con infarto miocardico da abuso di droghe, riveste importanza fondamentale un counseling finalizzato alla interruzione dell'abuso di sostanze ed all'assunzione di uno stile di vita corretto⁷.

Tabella 1. Misure terapeutiche da attuare nelle SCA legate all'abuso di droghe

Benzodiazepine	Da considerare in caso di dolore ed agitazione e conseguente iperattivazione simpatica
Vasodilatatori	Nitroglicerina, nitroprussiato di sodio, urapidil, fentolamina, labetalolo: efficaci nel trattamento dell'ipertensione non responsiva alla sedazione
Betabloccanti	<ul style="list-style-type: none">➤ Usare con cautela nei consumatori di cocaina, preferibilmente dopo la somministrazione di un vasodilatatore per ridurre il rischio di vasospasmo. Nei consumatori di cocaina preferire labetalolo e carvedilolo.➤ Utili per trattare la tachicardia nei consumatori di cannabis
Antitrombotici	Usare in accordo alle Linee Guida, dopo aver escluso la dissezione aortica
Rivascolarizzazione coronarica	Basarsi sulle raccomandazioni delle Linee Guida, tenendo presente il maggior tasso di trombosi di stent da scarsa aderenza alla terapia

Outcome

I dati presenti in letteratura evidenziano un peggior outcome per i pazienti con SCA legata all'uso di cocaina⁸. Mentre non vi sono risultati univoci per la cannabis, ma studi più recenti che hanno preso in esame follow-up a lungo termine, suggeriscono una più elevata mortalità dei pazienti con pregresso infarto in corso di abuso di cannabis. In conseguenza di ciò, visto il costante incremento dell'abuso di sostanze stupefacenti che si registra nella popolazione, soprattutto tra i giovani, la probabilità di trovarsi di fronte ad una SCA correlata all'uso di droghe sarà sempre più alta. In quest'ottica, porre il sospetto clinico, mettendo in atto le opportune misure diagnostiche, è decisivo ai fini di una gestione ottimale di questi pazienti, in quanto, la messa in relazione di una SCA al consumo di droghe ha numerose implicazioni terapeutiche.

Bibliografia

1. Di Fusco SA, Rossini R, Flori M, Pollarolo L, Ingianni N, Malvezzi Caracciolo D'Aquino M, Galati G, Zilio F, Iorio A, Scotto di Uccio F, Lucà F, Gulizia MM, Ciccirillo F, Gabrielli D, Colivicchi F. Pathophysiology and management of recreational drug-related acute coronary syndrome: ANMCO position statement. *J Cardiovasc Med* . 2020 Aug 26. doi: 10.2459/JCM.0000000000001091.
2. United Nations. World drug report 2019. (United Nations publication, Sales No. E.19.XI.8). https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_2_DRUG_DEMAND.pdf.
3. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins BL, Biery D, Qamar A, Fatima A, Ramsis M, Pipilas D, Rajabi R, Eng M, Hainer J, Klein J, Januzzi JL, Nasir K, Di Carli MF, Bhatt DL, Blankstein R. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2540–2551.
4. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103:2805–2809
5. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228.
6. Hoskins MH, Leleiko RM, Ramos JJ, Sola S, Caneer PM, Khan BV. Effects of labetalol on hemodynamic parameters and soluble biomarkers of inflammation in acute coronary syndrome in patients with active cocaine use. *Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15:47–52
7. Colivicchi F, Di Fusco SA, Santini M. Psycho-educational interventions and cardiac rehabilitation. In: Roncella A, Pristipino C, editors. *Psychotherapy for ischemic heart disease*. Cham (CH): Springer; 2016. pp. 107–120.
8. Carrillo X, Vilalta V, Cediell G, Fernandez-Nofrerias E, Rodriguez-Leor O, Mauri J, Abdul Jawad-Altisent O, Garcia-Garcia C, Serra J, Bayes-Genis A. Trends in prevalence and outcomes of acute coronary syndrome associated with cocaine consumption: the RUTicocaine study. *Int J Cardiol* 2019; 283:23–27.