

Toksični učinki kokaina na srčnožilni sistem in obravnava bolnikov z bolečino v prsih zaradi zlorabe kokaina

Toxic cardiovascular effects of cocaine and management of patients with cocaine-associated chest pain

Mark Jovanović,¹ Miran Brvar^{2,3}

Izvleček

V zadnjih 10 letih beležimo porast zlorabe kokaina v številnih državah zahodne in osrednje Evrope, tudi v Sloveniji. Zloraba kokaina je pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni, ki jih glede na čas izpostavljenosti kokainu razdelimo na akutne in kronične. Ocenjuje se, da približno 40 % uporabnikov kokaina vsaj enkrat doživi angino pektoris zaradi zlorabe kokaina, 6 % teh bolnikov pa razvije miokardni infarkt. V klinični praksi algoritem obravnave bolnikov z akutno bolečino v prsih zaradi zlorabe kokaina ni poenoten, zato se zdravljenje teh bolnikov pomembno razlikuje od kontrolne skupine bolnikov z akutno prsno bolečino, ki ni posledica zlorabe kokaina. Tako se pri vsakdanjem kliničnem delu zastavljajo številna vprašanja glede varnosti in koristi zdravljenja z zaviralci receptorjev beta pri bolnikih z akutno prsno bolečino zaradi zlorabe kokaina. Prepoznati zlorabo kokaina je pomembno pri tistih bolnikih s prsno bolečino, ki potrebujejo dvotirno protitrombotično zdravljenje po perkutanem koronarnem posegu z vstavitvijo žilne opornice, saj je pri uporabnikih kokaina zaradi nizke adherence povečano tveganje za trombozo žilne opornice. Prav tako ni popolnoma jasno, kateri dejavniki povečajo tveganje za možgansko krvavitev zaradi zlorabe kokaina, kar je potrebno upoštevati pred uvedbo protitrombotičnega zdravljenja. Vse to je sprožilo pobudo po prenovi smernic Ameriškega združenja za srce oz. izdelavi priporočil Evropskega združenja za kardiologijo, ki bodo standardizirale obravnavo bolnikov z akutno bolečino v prsih zaradi zlorabe kokaina, tudi v Sloveniji.

Abstract

Since last 10 years epidemiologic data has shown increase in cocaine abuse among several countries of Western Europe and Central Europe, including Slovenia. Cocaine abuse presents important, but often unrecognized risk factor for evolution of cardiovascular disease. It is estimated the proportion of patients with a history of cocaine abuse and acute chest pain with typical angina symptoms or myocardial infarction is 40% and 6%, respectively. Despite the lack of common

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Miran Brvar, e: miran.brvar@kclj.si

Ključne besede: kokain; kardiotoksičnost; miokardni infarkt; angina pektoris; zdravljenje

Key words: cocaine; cardiotoxicity; myocardial infarction; angina pectoris; treatment

Prispelo / Received: 11. 4. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 24. 7. 2022

Citirajte kot/Cite as: Jovanović M, Brvar M. Toksični učinki kokaina na srčnožilni sistem in obravnava bolnikov z bolečino v prsih zaradi zlorabe kokaina. Zdrav Vestn. 2023;92(3–4):163–72. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3352>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

agreement on management of patients with a cocaine-associated chest pain, it is important to recognize those patients on time due to differences in treatment between group of patients with cocaine-associated chest pain and their corresponding control group. The first reason for necessary recognition is consideration of which type of stent to be inserted in patients with cocaine-associated chest pain who need percutaneous coronary intervention. Furthermore, the second reason is the lack of data to identify high risk patients for cocaine-induced intracerebral hemorrhage before administration of antiplatelet therapy due to stent insertion. Finally, the third reason is dilemma regarding safety and benefit of beta blocker use in patients with cocaine-associated chest pain. To conclude, the update on recommendations of American Heart Association on management of patients with cocaine-associated chest pain and myocardial infarction is required. However, next European guidelines for management of acute coronary syndrome should also include recommendations on treatment of patients with cocaine-associated chest pain and myocardial infarction in European countries, including Slovenia.

1 Uvod

Kokain je naravni alkaloid in močan stimulan, ki se nahaja v listih južnoameriških rastlin *Erythroxylum coca* (1,2). V najčistejši obliki gre za bel prah, ki mu za povečanje mase in posnemanje učinkov kokaina dodajo različne primesi, ki jih imenujemo adulteranti. To so farmakološko aktivne snovi z manj nevarnimi (npr. lidokain) in nevarnimi (npr. levamisol) učinki na organizem, ki jih dobavitelji uporabljajo za redčenje čistega kokaina in s tem večanje svojega dobička.

Glede na izsledke Nacionalnega forenzičnega laboratorija (NFL) iz leta 2019 in Evropskega poročila o drogah 2021 (3,4) se je v zadnjih letih čistost kokaina povečala, tudi v Sloveniji. Posledica večje čistosti in sočasnega uživanja kokaina z drugimi psihoaktivnimi substancami (npr. etanolom, sintetičnimi opioidi) je povečanje ogroženosti za srčnožilne bolezni med uporabniki kokaina.

V osnovi poznamo tri kemične oblike kokaina; surovi kokain (*angl.* freebase), hidrokloridna sol in bazični kokain (*angl.* crack). Surovi kokain se nahaja v obliki prahu in vsebuje nečistoče (kerozin, kisline itd.). S predelavo surovega kokaina pridobivajo kokain hidroklorid (hidrokloridna sol), ki je vodotopen kristalast prah, zato ga uporabniki lahko njuhajo, zaužijejo ali raztopijo v vodi oz. si ga vbrizgavajo v žile. Bazični kokain (*angl.* crack) je podoben drobcem belega kamna in nastane s predelavo kokain hidroklorida ter je primeren predvsem za kajenje (2).

Učinek kokaina na srčnožilni sistem je odvisen od višine odmerka oz. pogostosti odmerjanja, načina zlorabe (njuhanje, kajenje, vbrizgavanje v veno itd.) in stopnje že razvite tolerance (občasni in redni uporabniki) (5,6).

2 Epidemiologija

Po podatkih Svetovnega poročila o drogah 2021 se ocenjuje (7), da je leta 2019 uporabljalo kokain približno

0,4 % svetovnega prebivalstva, starega 15–64 let. Najvišjo prevalenco zlorabe kokaina so zabeležili v Avstraliji in Novi Zelandiji (2,7 %), nato v Združenih državah Amerike (2,1 %), zahodni in osrednji Evropi (1,4%) ter Južni Ameriki (1 %). Glede na podatke 2010–2019 se v zadnjih letih incidenca zlorabe kokaina v svetu povečuje.

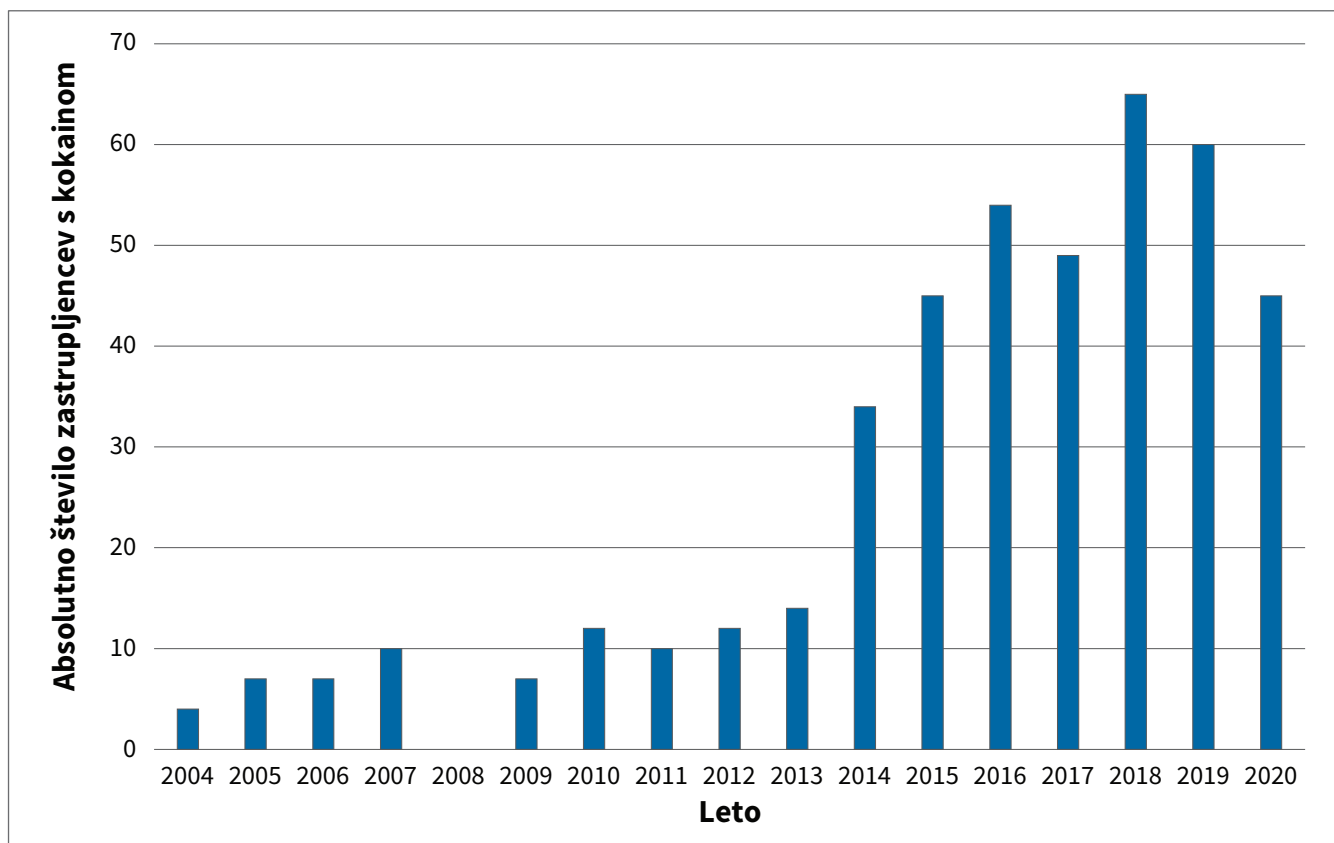
Iz Združenih držav Amerike prihajajo alarmantni podatki o naraščajočem številu smrti zaradi predoziranja s kokainom (8). Od leta 2010 do leta 2017 je sicer naraščalo število smrti zaradi predoziranja s samim kokainom, temu je sledilo povečanje števila smrti zaradi predoziranja s hkratnim uživanjem kokaina in sintetičnih opioidov.

V primerjavi s svetovno prevalenco zlorabe kokaina, ki je v zadnjih 10 letih pokazala stabilen oz. počasen trend rasti, se v državah zahodne in osrednje Evrope (predvsem Velika Britanija, Nizozemska in Nemčija) zloraba kokaina hitro povečuje (9).

2.1 Podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje in Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo o zlorabi kokaina v Sloveniji

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) je v letu 2018 izvedel drugo Nacionalno raziskavo o uporabi tobaka, alkohola in drugih drog med prebivalci Slovenije v starosti 15–64 let (10). Po podatkih raziskave je kokain že kdaj v življenju uporabilo 2,6 % ljudi te starostne skupine, kar uvršča kokain na tretje mesto po pogostosti zlorabe najbolj razširjenih prepovedanih psihoaktivnih substanc med prebivalci Slovenije. Tudi med epidemijo novega koronavirusa se je kokain uvrščal na 3. mesto po pogostosti zlorabe najbolj razširjenih drog, takoj za alkoholom in konopljo.

Leta 2019 je 6 občin sodelovalo v raziskavi o vsebnosti stimulativnih drog, tudi kokaina, v odpadnih vodah,



Slika 1: Stolpični diagram prikazuje število zastruplencev s kokainom, ki so se obravnavali v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju 2004–2020 (12).

ki jo je izvedel Inštitut Jožefa Stefana (11). Med vsemi zaznamimi stimulativnimi drogami v vzorcih odpadnih vod je bil v najvišjem deležu prisoten kokain v vseh preiskovanih občinah. V primerjavi z drugimi evropskimi mesti se slovenski rezultati o porabi kokaina uvrščajo v zgornjo polovico lestvice.

Po podatkih registra zastrupitev iz Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo (CKTF) (12) je bilo število bolnikov, ki so bili zaradi zastrupitve s kokainom pregledani v urgentnih ambulantah UKC Ljubljana v obdobju 2010–2013, podobno. Nato se je število zastrupitev s kokainom v Ljubljani v letu 2014 več kot podvojilo in v letu 2016 preseglo število zastrupitev s heroinom. Tako je postal leta 2018 kokain najpogosteje zlorabljen prepovedana psihoaktivna substanca pri bolnikih, ki so jih obravnavali v urgentnih ambulantah UKC Ljubljana. Dinamiko števila zastruplencev s kokainom, ki so se obravnavali v urgentnih ambulantah UKC Ljubljana v obdobju 2004–2020, prikazuje [Slika 1](#).

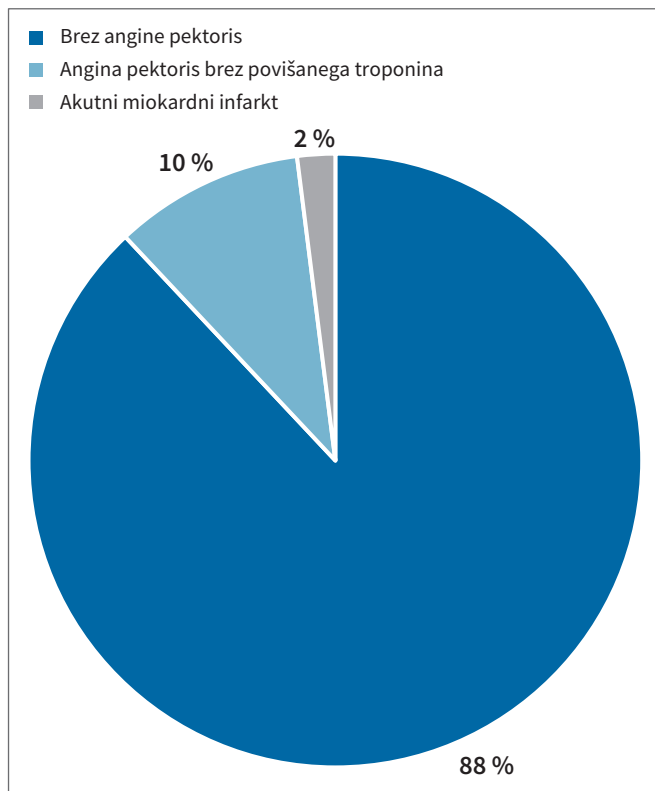
V obdobju 2016–2020 je bilo v urgentnih internističnih ambulantah obravnavanih 3.364 bolnikov zaradi zastrupitve, od tega 266 zaradi zastrupitve s kokainom (8 %). 5 zastruplencev s kokainom je utrpelo akutni

miokardni infarkt s spremembami v EKG (2 %) in 27 zastruplencev je imelo angino pektoris brez povišanega troponina (10 %). V registru EKG ni natančno opisan (12). Delež zastruplencev s kokainom brez angine pektoris, z angino pektoris brez povišanega troponina in z akutnim miokardnim infarktom v urgentnih internističnih ambulantah UKC Ljubljana v obdobju 2016–2020 prikazuje [Slika 2](#).

3 Uporaba diagnostičnih metod za zaznavanje kokaina in njegovih presnovkov v tkivnih vzorcih

V klinični toksikologiji zaznavamo kokain in njegove presnovke s hitrimi presejalnimi ter tehnično zahtevnimi potrditvenimi diagnostičnimi metodami.

Tako se med presejalnimi metodami najpogosteje uporabljata semikvantitativni imunokemični test urina in sline z relativno visoko občutljivostjo in specifičnostjo (13). Kadar kokaina in njegovih presnovkov s presejalni preiskavami ne zaznamo oz. zamudimo časovno okno zaznave le-tega (npr. v urinu po 72 urah od zlorabe kokaina), se poslužujemo tehnično zahtevnih preiskav.



Slika 2: Tortni diagram prikazuje delež zastrupljenцев s kokainom brez angine pektoris, z angino pektoris brez povišanega troponina in z akutnim miokardnim infarktom med 266 zastrupljenци s kokainom v urgentnih internističnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju 2016–2020 (12).

Med temi preiskavami se najpogosteje uporablja tekočinska kromatografija z masno spektrometrijo, s katero lahko potrdimo prisotnost kokaina in njegovih presnovkov v krvi, urinu in tudi v laseh.

Kokain se v telesnih tekočinah hitro presnavlja (nekaj ur), zato ga z diagnostičnimi testi redko zaznamo. V primerjavi s kokainom ima benzoilekgonin daljši razpolovni čas in večina imunokemičnih testov lahko zazna BE v urinu od 48 do 72 ur po enkratni izpostavitvi kokainu, pri rednih uporabnikih kokaina pa tudi do 21 dni po zadnji uporabi, ko akutnih učinkov kokaina na srčnožilni sistem več ne opazimo (14).

4 Glavni presnovki kokaina, njihov učinek na srčnožilni sistem in neugodne kombinacije kokaina z drugimi psihoaktivnimi substancami

Poznamo 3 glavne presnovke kokaina; benzoilekgonin (*angl.* benzoylecgonine, BE), metilni ester ekgonina (*angl.* ecgonine methyl ester, EME) in norkokain.

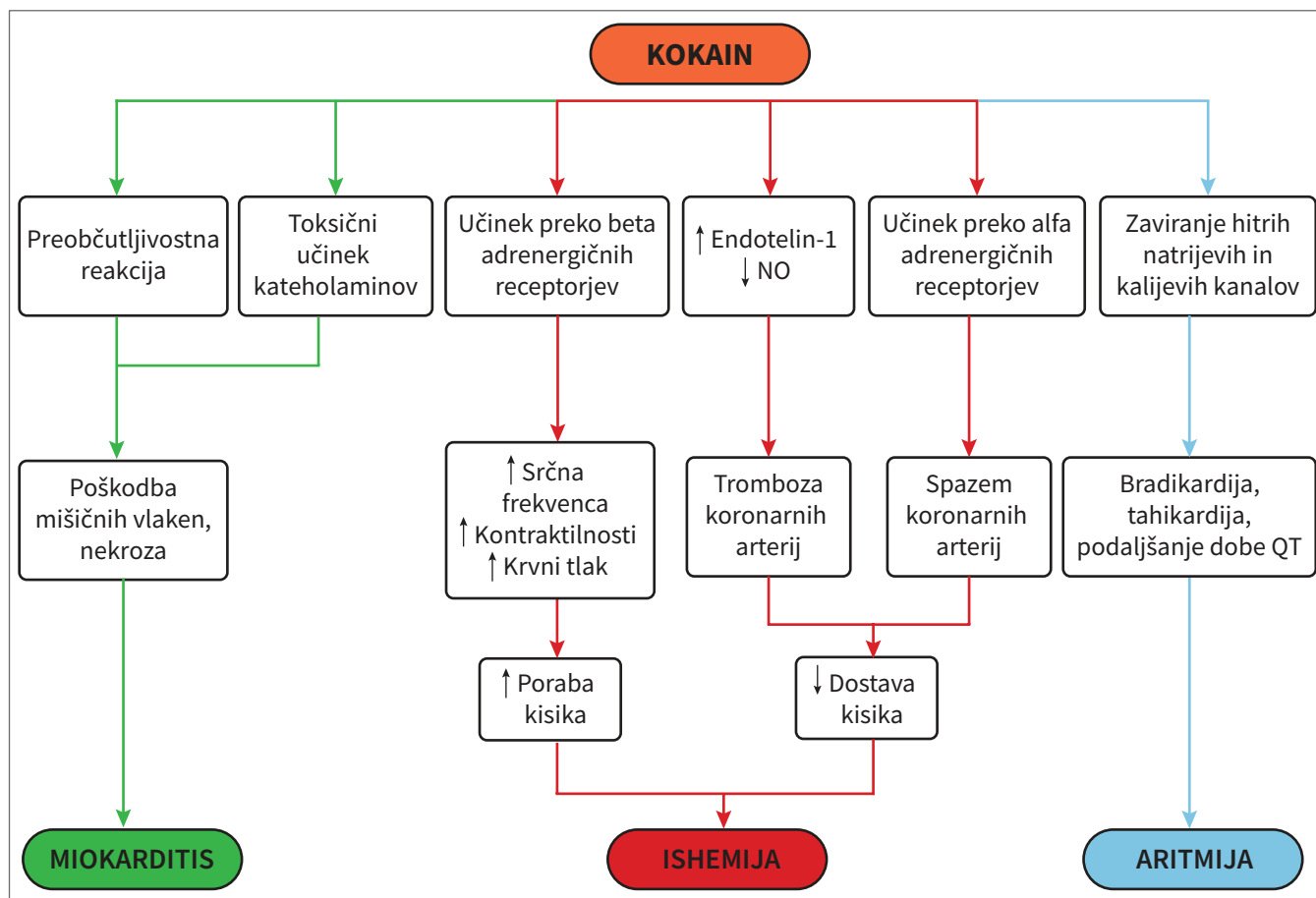
BE nastane s spontano hidrolizo kokaina ter predstavlja več kot polovico vseh presnovkov kokaina. Približno 45 % kokaina v serumu se preko encimske reakcije, ki jo katalizirajo psevdoholinesteraze, presnovi v EME, medtem ko se v jetrih preko encimskega sistema citokrom P450 manj kot 5 % kokaina presnovi v norkokain (15). Norkokain je aktivni presnovek s kokainu podobnimi učinki na srčnožilni in centralni živčni sistem, medtem ko sta BE in EME neaktivna presnovka kokaina.

Poleg teh 3 glavnih presnovkov kokaina je klinično pomemben presnovek tudi benzoilmetilekgonin (*angl.* benzoilmethylecgonine) oz. kokaetilen, ki nastane ob sočasni uporabi kokaina in etanola (16). V primerjavi s kokainom učinkuje kokaetilen bolj toksično na srčno mišico, zato je ogroženost za nevarne motnje srčnega ritma pri sočasnem uživanju etanola in kokaina večja v primerjavi s samim uživanjem kokaina (17). Poleg tega učinkuje kokaetilen na srčnožilni sistem dlje kot kokain, tudi do 13 ur po uporabi (18).

K povečani umrljivosti med uživalci kokaina pomembno prispeva tudi sočasna uporaba kokaina in sintetičnih opioidov, ki poveča tveganje za predoziranje s sintetičnimi opioidi in za razvoj opioidnega toksindroma (letargija, apneja, mioza itd.) po prenehanju učinkovanja kokaina. Prav tako se določeni sintetični opioidi (npr. fentanil) namerno dodajajo čistemu kokainu, kar dodatno poveča tveganje za predoziranje s sintetičnimi opioidi med uporabniki kokaina (19).

5 Patofiziološki mehanizmi učinkov kokaina na srčnožilni sistem

Kljub številnim raziskavam natančni patofiziološki mehanizem učinkovanja kokaina na srčnožilni sistem ni popolnoma jasn. V literaturi je z dokazi najbolj podprta hipoteza o učinku kokaina na srčnožilni sistem preko dveh patofizioloških mehanizmov: neposredno z zaviranjem hitrih natrijevih in kalijev kanalov na membrani kardiomiocita in endotelnih celic ter posredno preko aktiviranja avtonomnega simpatičnega živčnega sistema (6). Hemodinamski učinek kokaina na srčnožilni sistem je predvsem odvisen od velikosti odmerka; pri nizkih in srednjih odmerkih sproži kokain pozitivne kronotropne in inotropne učinke na srčno mišico (povišana srčna frekvenca oz. povečana krčljivost miokarda), medtem ko pri visokih odmerkih sproži negativne kronotropne in inotropne učinke (znižana srčna frekvenca oz. zmanjšana krčljivost miokarda). Pregled patofizioloških mehanizmov učinkov kokaina na srčnožilni sistem prikazuje **Slika 3**.



Slika 3: Prikaz patofizioloških mehanizmov učinkov kokaina na srčnožilni sistem. Povzeto po Kim ST, 2019 (6).

Legenda: NO – dušikov oksid (angl. nitrous oxide, NO); ↑ – povečanje; ↓ – zmanjšanje.

5.1 Neposredni učinki kokaina na srčnožilni sistem

Kokain preko zaviranja hitrih natrijevih kanalov na membrani kardiomiocita upočasni prevajanje električnega impulza in razširi kompleks QRS, kar se kaže z negativnim inotropnim in kronotropnim učinkom na srčno mišico. Poleg tega kokain povzroči pojav zgodnje repolarizacije prekatov in podaljša dobo QT preko zaviranja kalijevih kanalov, kar poveča tveganje za razvoj prekatnih tahikardij. Neposredne učinke kokaina na srčnožilni sistem opazimo pri visokih serumskih koncentracijah kokaina (20).

5.2 Posredni učinki kokaina na srčnožilni sistem

Posredni učinki kokaina na srčnožilni sistem se kažejo s čezmernim aktiviranjem avtonomnega simpatičnega živčnega sistema. Glavno patofiziološko prijemališče

delovanja kokaina je dopaminski prenašalec na celični membrani presinaptičnih nevronov (21,22). Kokain se veže na vezavno mesto dopaminskega prenašalca in tako zavre ponovni privzem dopamina iz sinaptične špranje v citosol presinaptičnih nevronov. Vse skupaj čezmerno aktivira avtonomni simpatični živčni sistem, ki preko povečanega izločanja kateholaminov iz živčnih končičev postsinaptičnih nevronov (noradrenalin) ter središče nadledvične žleze (adrenalin) okrepi kronotropni in inotropni učinek na srčno mišico (preko adrenergičnih receptorjev beta 1), na ravni koronarnega obtoka in perifernih arteriol pa sproži vazokonstrikcijo (preko adrenergičnih receptorjev alfa 1) oz. vazodilatacijo (preko adrenergičnih receptorjev beta 2).

V akutni fazi zastrupitve prevladujejo učinki kokaina na adrenergične receptorje alfa 1 nad učinki na adrenergične receptorje beta 1 in beta 2, kar vodi k čezmerni vazokonstrikciji perifernih arteriol in k spazmu koronarnih arterij. Zaradi ishemije se sproži vnetni proces in oksidativni stres, ki okvari endotelne celice v koronarnem

obtoku in perifernih žilah. Okvara endotelnih celic poruši ravnovesje med endogenimi vazokonstriktorji (endotelin-1) in vazodilatatorji (dušikov oksid) ter poveča sproščanje protrombogenih faktorjev (fibrinogen, von Willebrandov faktor) iz endotelnih celic, kar povzroči čezmerno aktiviranje trombocitov in pospešeno nastajanje krvnih strdkov (23). Vse to dodatno pogloblja ishemijsko tarčnih organov (srčna mišica, ledvica). Ishemija miokarda ob povečanem inotropnem in kronotropnem učinku kokaina na srčno mišico poruši ravnovesje med dostavo in porabo kisika v srčni mišici, kar je podlaga za razvoj akutnih in kroničnih srčnožilnih zapletov.

Poleg ishemijske srčne mišice prispeva k dodatni okvari srčne funkcije še toksični učinek kateholaminov na kardiomiocite kot tudi vnetje srčne mišice v sklopu sistemske preobčutljivostne reakcije zaradi aktiviranja mastocitov in navzkrižnih protiteles proti kokainu, njegovim primesem (adulterantom) in antigenom na kardiomiocitih (24). Posredne učinke kokaina na srčnožilni sistem opazimo tako pri nizkih kot pri visokih serumskih koncentracijah kokaina.

6 Srčnožilne bolezni zaradi akutne in kronične zlorabe kokaina

Glede na čas izpostavljenosti kokainu poznamo srčnožilne bolezni zaradi akutne in kronične zlorabe kokaina (6). Srčnožilne bolezni zaradi akutne zlorabe kokaina se pogosto kažejo s prehodno funkcijsko okvaro organov in izzvenijo s prenehanjem učinka kokaina, medtem ko se srčno-žilne bolezni zaradi kronične zlorabe kokaina kažejo z nepovratno strukturno okvaro organov.

6.1 Srčnožilne bolezni zaradi akutne zlorabe kokaina

Akutna hipertenzija in spazem koronarnih arterij pri uporabnikih kokaina sta posledica čezmernega akutnega adrenergičnega odziva in pomembno povečata tveganje za akutne srčnožilne dogodke (npr. miokardni infarkt, možganska kap, disekcija aorte). Podatki kažejo, da je tveganje za akutni miokardni infarkt pri uporabnikih kokaina v prvih 24 urah od zaužitja do 24-krat višje v primerjavi s kontrolno skupino zdravih preiskovancev (25). Ocenjuje se, da je pogostost miokardnega infarkta med uporabniki kokaina z akutno bolečino v prsih približno 6 % (26). V primerjavi s koronarnimi dogodki je pogostost ishemične možganske kapi pri uporabnikih kokaina nižja (27). Glede na podatke iz literature se ocenjuje, da je tveganje za ishemično možgansko kap pri uporabnikih kokaina približno 6-krat višje v primerjavi

s kontrolno skupino zdravih preiskovancev (28).

Miokarditis pri uporabnikih kokaina pogosto poteka subklinično z nespecifičnimi simptomi, zato je glede na podatke iz literature ocena njegove pogostosti pri uporabnikih kokaina nezanesljiva in najverjetneje podcenjena. Izsledki kažejo, da je miokarditis pri rednih uporabnikih kokaina z nenadno srčno smrtjo prisoten v približno 20 % primerov (29).

Motnje srčnega ritma pri uporabnikih kokaina so posledica tako neposrednega učinka kokaina na kardiomiocite kot tudi ishemijske srčne mišice. Prevladujejo nadprekatne motnje srčnega ritma (sinusna tahikardija, paroksizmalna nadprekatna tahikardija, preddvorna fibrilacija), ki so prehodne narave in se spontano prekinejo po prenehanju učinka kokaina. V primerjavi z nadprekatnimi motnjami srčnega ritma so prekatne motnje srčnega ritma pri uporabnikih kokaina redkejšje, vendar življenje ogrožajoče. Pogosto so posledica čezmernega uživanja kokaina (prekatna fibrilacija) in ishemičnih sprememb v miokardu (monomorfne prekatne tahikardije) (30).

Vse naštetje srčnožilne bolezni zaradi akutne zlorabe kokaina lahko pomembno okvarijo krčljivost srčne mišice in vodijo k razvoju srčnega popuščanja.

6.2 Srčnožilne bolezni zaradi kronične zlorabe kokaina

Pospešena ateroskleroza pri uporabnikih kokaina je posledica okvare endotelnih celic in porušene lokalne hemostaze. Domneva se, da ateroskleroza pri uporabnikih kokaina pospešuje čezmerno aktiviranje mastocitov (31). Kljub temu podatki kažejo, da je pogostost pomembne koronarne bolezni med uporabniki kokaina sorazmerno nizka (približno četrtnina uporabnikov kokaina ima pomembno koronarno bolezen in približno 40 % uporabnikov kokaina ima mikrovaskularno disfunkcijo) (32).

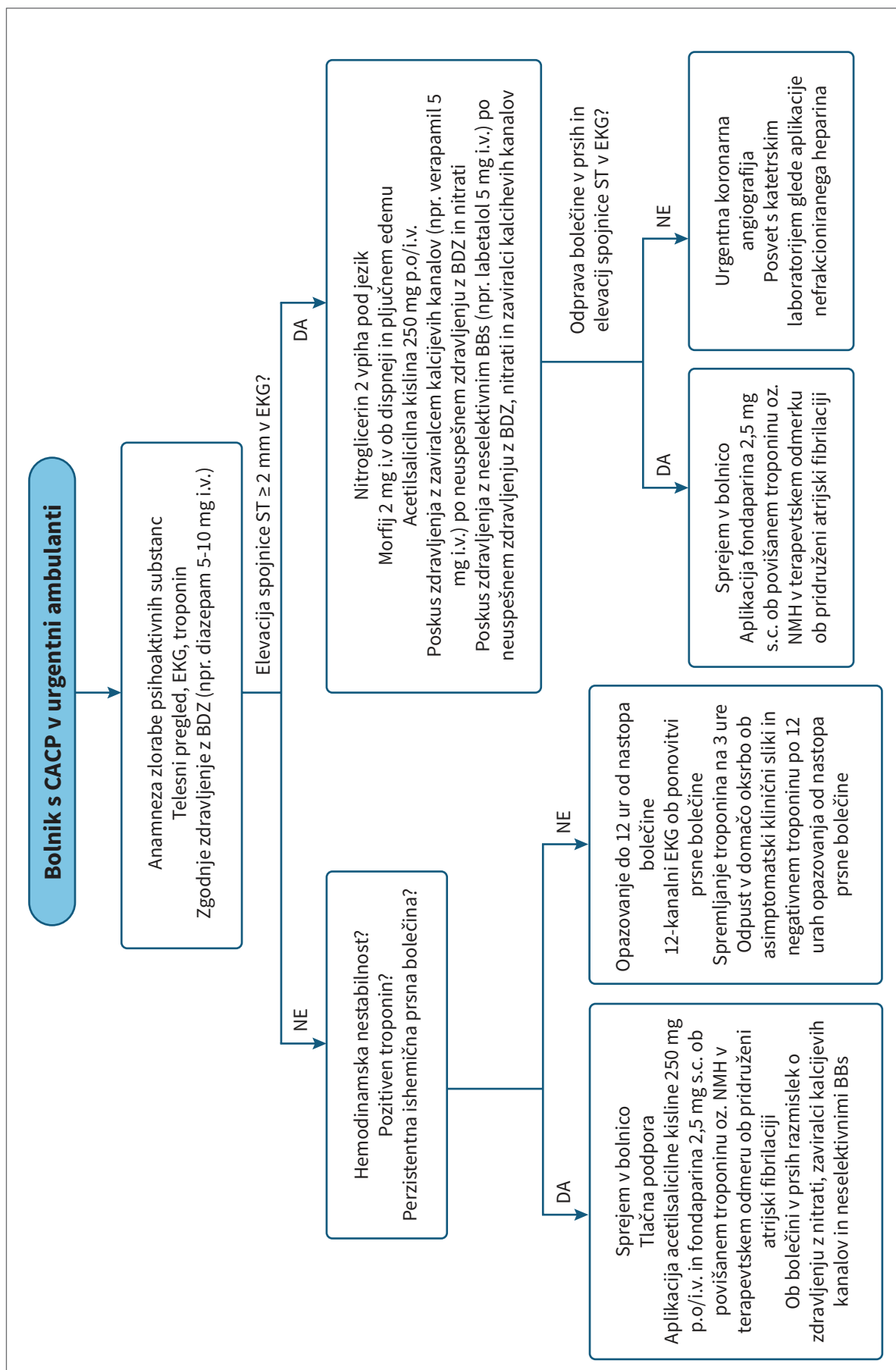
Dilatativna kardiomiopatija je najpogostejša oblika kroničnega srčnega popuščanja pri rednih uporabnikih kokaina (33). V primerjavi z dilatativno kardiomiopatijo se hipertrofija levega prekata razvije pri nižjem odstotku rednih uporabnikov kokaina.

7 Obravnava bolečine v prsih pri uporabnikih kokaina

Zaradi pomanjkanja večjih randomiziranih raziskav v literaturi ni jasno opredeljenega algoritma za obravnavo bolnikov z akutno bolečino v prsih zaradi zlorabe kokaina, celo ne v smernicah Evropskega združenja za kardiologijo.

Slika 4: Algoritem obravnave bolnikov s prsno bolečino zaradi zlorabe kokaina v urgentni ambulanti glede na priporočila ACC. Povzeto po Anderson JL, 2013; Agrawal PR, 2015; Chibungu A, 2016 (34,44,45).

Legenda: CACP – prsna bolečina zaradi zlorabe kokaina (*angl.* cocaine-associated chest pain, CACP); BDZ – benzodiazepini; BBs – zaviralci receptorjev beta (*angl.* beta blockers, BBs); NMH – nizkomolekularni heparin; i.v./p.o./s.c – intravensko/peroralno/podkožno.



Pred približno 15 leti sta Ameriško združenje za srce (*angl.* American Heart Association, AHA) in Ameriški kolidž za kardiologijo (*angl.* American College of Cardiology, ACC) izdala priporočila za obravnavo bolnikov z akutno bolečino v prsih (*angl.* cocaine-associated chest pain, CACP) in akutnim miokardnim infarktoma zaradi zlorabe kokaina (*angl.* cocaine-induced myocardial infarction, CIMI), ki temeljijo na nizki stopnji dokazov (34). Ocenjuje se, da znaša prevalenca bolnikov s CACP približno 40 % vseh uporabnikov kokaina, med tem ko znaša prevalenca bolnikov s CIMI približno 6 % vseh bolnikov s CACP (35).

Ocena ogroženosti bolnikov s CACP za srčno-žilne zaplete pomeni izziv. Zaradi sinusne tahikardije in pojava zgodnje repolarizacije prekatov ob čezmernem adrenergičnem učinku kokaina na srčno mišico je specifičnost elevacije spojnice ST nizka. Hkrati je pri bolnikih s CACP pogosto pridružen spazem koronarnih arterij ob odsotnosti pomembne koronarne bolezni, zato ACC svetuje poskus zdravljenja z nitrati oz. zaviralci kalcijevih kanalov pred aktiviranjem kateterskega laboratorija (36-38). Poleg tega imajo bolniki s CIMI, ki potrebujejo dvotirno protitrombotično zdravljenje po perkutanem koronarnem posegu z vstavitvijo žilne opornice, višje tveganje za trombozo žilne opornice v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov, saj je pri uporabnikih kokaina aderenza nizka (39-41). Vse to zahteva kakovostno multidisciplinarno obravnavo bolnikov s CACP in CIMI s poudarkom na uspešnem zdravljenju odvisnosti od

kokaina in psihosocialni podpori, ki jo potrebujejo tako bolniki kot tudi svojci.

Avtorji novejših nizozemskih raziskav (42) opozarjajo na napačno tolmačenje pogosto uporabljenih točkovnikov za oceno srčnožilne ogroženosti (*angl.* The Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE; The thrombolysis in myocardial infarction, TIMI; History, ECG, Age, Risk Factors and Troponin, HEART) pri bolnikih s CACP. Ti točkovniki namreč ne vključujejo zlorabe psihoaktivnih substanc, ki predstavljajo neodvisni dejavnik tveganja za srčnožilne zaplete (43).

Farmakološko zdravljenje bolnikov s CACP in CIMI se razlikuje od zdravljenja kontrolne skupine bolnikov z akutnim koronarnim sindromom, ki ni posledica zlorabe kokaina. Tako AHA svetuje zmanjšanje čezmernega adrenergičnega odziva v akutni fazi bolezni z uporabo benzodiazepinov (34). Poleg tega se ne priporoča uporaba selektivnih zaviralcev receptorjev beta pri bolnikih s CIMI med akutno zastrupitvijo s kokainom zaradi prevlade učinkov adrenergičnih receptorjev alfa nad učinki adrenergičnih receptorjev beta, kar vodi k čezmerni vazokonstrikciji in poglobljanju ishemije. Hkrati se ne priporoča zdravljenje z zaviralci receptorjev beta pri bolnikih s CIMI po odpustu iz bolnišnice zaradi visokega tveganja za ponovno zlorabo kokaina. Kljub temu lahko v literaturi zasledimo podatke, ki kažejo na ugoden učinek predvsem neselektivnih zaviralcev receptorjev beta pri preprečevanju akutnih in kroničnih srčnožilnih zapletov pri bolnikih s CACP in CIMI (34).

Tabela 1: Povzetek urgentnih ukrepov in farmakološkega zdravljenja bolnikov z akutnimi srčnožilnimi pojavi zaradi akutne zastrupitve s kokainom v urgentni ambulanti (46).

Akutni srčnožilni pojav	Ukrepi
Srčni zastoj	Reanimacija vsaj 1 uro. 8,4 % NaHCO ₃ 100 mL v bolusu i.v., če je kompleks QRS > 120 ms pred nastopom srčnega zastoja.
Tahikardija s širokimi kompleksi QRS	8,4 % NaHCO ₃ 50 mL v bolusu i.v. (ponavljaj do ciljnega pH 7,5–7,55). Lidokain 1 mg/kg telesne teže v bolusu i.v., nato 4 mg/min 30 min, nato 2 mg/min 2 uri in nato 1 mg/min do 24 ur (v primeru neuspešnega zdravljenja z NaHCO ₃).
Tahikardija z ozkimi kompleksi QRS	Benzodiazepini (npr. diazepam 5–10 mg i.v.). Zaviralci kalcijevih kanalov (npr. diltiazem, verapamil) in adenzin (v primeru neuspešnega zdravljenja z benzodiazepini).
Podaljšanje dobe QT	MgSO ₄ 2 g i.v.
Hipertenzija	Benzodiazepini pri vznemirjenih bolnikih in sistolnem krvnem tlaku > 150 mmHg. Intravenski nitrat (npr. NTG 1–12 mg/uro) pri bolnikih, ki se ne odzovejo na benzodiazepine. Infuzija neselektivnega beta zaviralca (npr. labetalol 2 mg/min) ob sinusni tahikardiji s srčno frekvenco > 100/min, če se bolnik ne odzove na benzodiazepine in nitrate.

Legenda: NaHCO₃ – natrijev hidrogenkarbonat; NTG – nitroglicerol; MgSO₄ – magnezijev sulfat; NMH – nizkomolekularni heparin; i.v – intravensko.

Natančnejši algoritem obravnave bolnikov s CACP v urgentni ambulanti prikazuje **Slika 4 (34,44,45)**. Ukrepe v urgentni ambulanti pri bolnikih s CACP, ki imajo poleg bolečine v prsnem košu izražene še druge akutne srčnožilne pojave, povzema **Tabela 1 (46)**.

8 Zaključek

Zloraba kokaina je pomemben dejavnik tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni, vendar trenutno nimamo jasnih priporočil Evropskega združenja za kardiologijo za obravnavo teh bolnikov. Pomembno je, da pri bolnikih z akutno prsno bolečino brez jasnih dejavnikov

tveganja za srčnožilne bolezni posumimo tudi na zlorabo psihoaktivnih substanc in opravimo ustrezne diagnostične preiskave. Prepoznavna bolnikov s CACP in CIMI je pomembna, saj se obravnava teh bolnikov razlikuje od obravnave kontrolne skupine bolnikov z bolečino v prsih, ki ni posledica zlorabe kokaina. Vse to je osnova za pobudo, da se prenovijo smernice AHA in izdelajo priporočila Evropskega združenja za kardiologijo, ki bodo standardizirala obravnavo bolnikov s CACP in CIMI v evropskem prostoru, tudi v Sloveniji.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Literatura

1. Wohler V. Fortsetzung der Untersuchungen über die Coca und das Cocaïn. *Justus Liebig's Ann Chem.* 1862;121(3):372-5. DOI: [10.1002/jlac.18621210311](https://doi.org/10.1002/jlac.18621210311)
2. Brvar M. Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom indietilamidom lizergične kisline. *Med Razgl.* 2009;48:49-57.
3. Klemenc S, Benčina K, Čebulj A, Kastelic M, Janežič M. Kakovost in čistost prepovedanih drog in nove psihoaktivne substance. Ljubljana: Nacionalni forenzični laboratorij; 2020 [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.policija.si/images/stories/GPUNFL/PDF/RESPONSE/NFL-Porocilo-2019.pdf>.
4. Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami. Evropsko poročilo o drogah: trendi in razvoj: 2021. Luxembourg: Urad za publikacije Evropske unije; 2021 [cited 2022 Apr 8]. Available from: www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_SL_03.pdf.
5. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):101-13. DOI: [10.1016/j.jacc.2017.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.014) PMID: [28662796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662796/)
6. Kim ST, Park T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):584. DOI: [10.3390/ijms20030584](https://doi.org/10.3390/ijms20030584) PMID: [30700023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700023/)
7. United Nations. Office on Drugs and Crime Booklet 4 - Drug market trends: Cocaine, Amphetamine-type stimulants. Vienna: UNODC; 2021 [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2021_booklet-4.html.
8. United States, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics Wide-ranging Online Data for Epidemiologic Research (CDC Wonder): Multiple cause of death (detailed mortality) 1999–2019. 2021. Washington: CDC; 2021 [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/wonder/help/mcd.html>.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Wastewater analysis and drugs — a European multi-city study. Lisbon: EMCDDA; 2021 [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/html/pods/waste-water-analysis_en.
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Stanje na področju prepovedanih drog v Sloveniji: 2020. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/npslo_2020_koncn.pdf.
11. Verovšek T, Krizman-Matasic I, Heath D, Heath E. Investigation of drugs of abuse in educational institutions using wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2021;799:150013. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2021.150013](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150013) PMID: [34602307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602307/)
12. Univeritetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo. Register zastrupitev Republike Slovenije. Ljubljana: UKC; 2021.
13. Nickley J, Pesce AJ, Krock K. A sensitive assay for urinary cocaine metabolite benzoylcegonine shows more positive results and longer half-lives than those using traditional cut-offs. *Drug Test Anal.* 2017;9(8):1214-6. DOI: [10.1002/dta.2153](https://doi.org/10.1002/dta.2153) PMID: [28024167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28024167/)
14. Huestis MA, Darwin WD, Shimomura E, Lalani SA, Trinidad DV, Jenkins AJ, et al. Cocaine and metabolites urinary excretion after controlled smoked administration. *J Anal Toxicol.* 2007;31(8):462-8. DOI: [10.1093/jat/31.8.462](https://doi.org/10.1093/jat/31.8.462) PMID: [17988460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17988460/)
15. Inaba T, Stewart DJ, Kalow W. Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(5):547-52. DOI: [10.1002/cpt.1978235547](https://doi.org/10.1002/cpt.1978235547) PMID: [639429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/639429/)
16. Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug Alcohol Depend.* 2003;72(2):169-82. DOI: [10.1016/S0376-8716\(03\)00200-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(03)00200-X) PMID: [14636972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636972/)
17. Smollin CG, Hoffman RS. Cocaine. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2019.
18. Herbst ED, Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jacob P, Jones RT. Cocaethylene formation following ethanol and cocaine administration by different routes. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2011;19(2):95-104. DOI: [10.1037/a0022950](https://doi.org/10.1037/a0022950) PMID: [21463066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463066/)
19. Nolan ML, Shamasunder S, Colon-Berezin C, Kunins HV, Paone D. Increased Presence of Fentanyl in Cocaine-Involved Fatal Overdoses: implications for Prevention. *J Urban Health.* 2019;96(1):49-54. DOI: [10.1007/s11524-018-00343-z](https://doi.org/10.1007/s11524-018-00343-z) PMID: [30635841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635841/)
20. O'Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):427-42. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2010.03629.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03629.x) PMID: [20573078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573078/)
21. Deng J, Kim K, Zheng X, Shang L, Zhan CG, Zheng F. Cocaine hydrolase blocks cocaine-induced dopamine transporter trafficking to the plasmamembrane. *Addict Biol.* 2022;27(1):e13089. DOI: [10.1111/adb.13089](https://doi.org/10.1111/adb.13089) PMID: [34363291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363291/)
22. Georgieva E, Karamalakova Y, Miteva R, Abrashev H, Nikolova G. Oxidative Stress and Cocaine Intoxication as Start Points in the Pathology of Cocaine-Induced Cardiotoxicity. *Toxics.* 2021;9(12):317. DOI: [10.3390/toxics9120317](https://doi.org/10.3390/toxics9120317) PMID: [34941752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34941752/)

23. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Breve F, Varrassi G. Cocaine and Cardiotoxicity: A Literature Review. *Cureus*. 2021;13(4):e14594. PMID: [34036012](#)
24. Lindstedt KA, Mäyränpää MI, Kovanen PT. Mast cells in vulnerable atherosclerotic plaques—a view to a kill. *J Cell Mol Med*. 2007;11(4):739-58. DOI: [10.1111/j.1582-4934.2007.00052.x](#) PMID: [17760836](#)
25. Apostolakis E, Tsigkas G, Baikoussis NG, Koniari I, Alexopoulos D. Acute left main coronary artery thrombosis due to cocaine use. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5(65):65. DOI: [10.1186/1749-8090-5-65](#) PMID: [20723251](#)
26. Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med*. 2000;7(8):873-7. DOI: [10.1111/j.1553-2712.2000.tb02064.x](#) PMID: [10958126](#)
27. Eagle KA, Isselbacher EM, DeSanctis RW; International Registry for Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Cocaine-related aortic dissection in perspective. *Circulation*. 2002;105(13):1529-30. DOI: [10.1161/01.CIR.105.13.1529](#) PMID: [11927514](#)
28. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, et al. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016;47(4):918-22. DOI: [10.1161/STROKEAHA.115.011417](#) PMID: [26965853](#)
29. De Rubeis G, Catapano F, Cundari G, Ascione A, Galea N, Catalano C, et al. Cocaine Abuse: An Attack to the Cardiovascular System—Insights from Cardiovascular MRI. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(2):e180031. DOI: [10.1148/ryct.2019180031](#) PMID: [33778503](#)
30. Shih RD, Hollander JE, Burstein JL, Nelson LS, Hoffman RS, Quick AM. Clinical safety of lidocaine in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1995;26(6):702-6. DOI: [10.1016/S0196-0644\(95\)70041-2](#) PMID: [7492040](#)
31. Lagrauw HM, Wezel A, van der Velden D, Kuiper J, Bot I. Stress-induced mast cell activation contributes to atherosclerotic plaque destabilization. *Sci Rep*. 2019;9(1):2134. DOI: [10.1038/s41598-019-38679-4](#) PMID: [30765859](#)
32. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, et al. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. *Eur Heart J*. 2010;31(3):318-29. DOI: [10.1093/eurheartj/ehp557](#) PMID: [20071326](#)
33. Arenas DJ, Beltran S, Zhou S, Goldberg LR. Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):19795. DOI: [10.1038/s41598-020-76273-1](#) PMID: [33188223](#)
34. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):e179-347. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.01.014](#) PMID: [23639841](#)
35. Agrawal PR, Scarabelli TM, Saravolatz L, Kini A, Jalota A, Chen-Scarabelli C, et al. Current strategies in the evaluation and management of cocaine-induced chest pain. *Cardiol Rev*. 2015;23(6):303-11. DOI: [10.1097/CRD.0000000000000050](#) PMID: [25580707](#)
36. Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, Kalaria AS, Hollander JE. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med*. 2003;348(6):510-7. DOI: [10.1056/NEJMoa022206](#) PMID: [12571258](#)
37. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC; Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. *Arch Intern Med*. 1995;155(10):1081-6. DOI: [10.1001/archinte.1995.00430100117013](#) PMID: [7748052](#)
38. Chase M, Brown AM, Robey JL, Zogby KE, Shofer FS, Chmielewski L, et al. Application of the TIMI risk score in ED patients with cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med*. 2007;25(9):1015-8. DOI: [10.1016/j.ajem.2007.03.004](#) PMID: [18022495](#)
39. McKee SA, Applegate RJ, Hoyle JR, Sacrinty MT, Kutcher MA, Sane DC. Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2007;154(1):159-64. DOI: [10.1016/j.ahj.2007.04.004](#) PMID: [17584570](#)
40. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx419](#) PMID: [28886622](#)
41. Shah P, Vasudev R, Abuarqoub AH, Shamoan F. Cocaine-induced very late stent thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. DOI: [10.1136/bcr-2016-216557](#) PMID: [27733418](#)
42. Gresnigt FM, Gubbels NP, Riezebos RK. The current practice for cocaine-associated chest pain in the Netherlands. *Toxicol Rep*. 2020;8:23-7. DOI: [10.1016/j.toxrep.2020.12.011](#) PMID: [33384944](#)
43. Faramand Z, Martin-Gill C, Frisch SO, Callaway C, Al-Zaiti S. The prognostic value of HEART score in patients with cocaine associated chest pain: an age-and-sex matched cohort study. *Am J Emerg Med*. 2021;45:303-8. DOI: [10.1016/j.ajem.2020.08.074](#) PMID: [33041125](#)
44. Agrawal PR, Scarabelli TM, Saravolatz L, Kini A, Jalota A, Chen-Scarabelli C, et al. Current strategies in the evaluation and management of cocaine-induced chest pain. *Cardiol Rev*. 2015;23(6):303-11. DOI: [10.1097/CRD.0000000000000050](#) PMID: [25580707](#)
45. Chibungu A, Gundareddy V, Wright SM, Nwabuo C, Bollampally P, Landis R, et al. Management of cocaine-induced myocardial infarction: 4-Year experience at an urban medical center. *South Med J*. 2016;109(3):185-90. DOI: [10.14423/SMJ.0000000000000430](#) PMID: [26954658](#)
46. National Poisons Information Service. Toxbase. Birmingham: NPIS; 2022 [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.toxbase.org/>.