

<https://doi.org/10.34883/Pl.2022.14.2.007>
УДК 616.1-06:178.8



Зыбалова Т.С. ✉, Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Борис А.М.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Кокаин как фактор риска заболеваний сердца и сосудов. Часть 2*

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор материала, редактирование – Зыбалова Т.С.; сбор материала, написание текста, редактирование – Достанко Н.Ю.; сбор материала, написание текста – Ягур В.Е.; сбор материала, редактирование – Борис А.М.

Подана: 29.09.2021

Принята: 11.04.2022

Контакты: gvamo@mail.ru

Резюме

Во второй части обзора подробно рассмотрены данные большого числа опубликованных исследований, посвященных влиянию кокаина на развитие ишемии, инфаркта миокарда, миокардита, кокаин-ассоциированной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности. Всесторонне проанализированы данные литературы, посвященные проблеме использования бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с употреблением кокаина, в том числе при боли в грудной клетке и остром коронарном синдроме. Обсуждены особенности кокаин-ассоциированного инфаркта миокарда, возможные механизмы, лежащие в основе специфической ишемии и кардиотоксического эффекта, вызываемых кокаином. Рассмотрены варианты и механизмы развития кокаин-ассоциированной кардиомиопатии. Особое внимание уделено возможностям современных методов диагностики в определении характера повреждения сердца кокаином в каждом клиническом случае. Приведены опубликованные рекомендации по лечению рассмотренной кокаин-ассоциированной патологии.

Ключевые слова: кокаин, заболевания сердца, кокаин-ассоциированная ишемия, инфаркт миокарда, боль в грудной клетке, кардиомиопатия

* Статья «Кокаин как фактор риска заболеваний сердца и сосудов. Часть 1» (авторы – Зыбалова Т.С., Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Борис А.М.) опубликована в журнале «Кардиология в Беларуси», 2022, том 14, № 1.

Zybalova T. ✉, Dostanko N., Yagur V., Borys A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cocaine as a Risk Factor for Heart and Vascular Disease. Part 2*

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception, collecting of materials, revising the manuscript – Zybalova T.; collecting of materials, drafting and revising the manuscript – Dostanko N.; collecting of materials, drafting the manuscript – Yagur V.; collecting of materials, revising the manuscript – Boris A.

Submitted: 29.09.2021

Accepted: 11.04.2022

Contacts: gvamo@mail.ru

Abstract

In the second part of the review the data of a large number of published studies on the cocaine role in the development of ischemia, myocardial infarction, myocarditis, cocaine-associated cardiomyopathy, and chronic heart failure are considered in detail. The papers on the beta-blockers place in the treatment of cocaine-associated cardiovascular pathology, including chest pain and acute coronary syndrome, have been comprehensively analyzed. The particulars of myocardial infarction associated with cocaine use, possible mechanisms underlying the specific ischemia and cardiotoxic effect caused by cocaine are discussed. Variants and mechanisms of development of cocaine-associated cardiomyopathy are considered. Special attention is paid to the possibilities of modern diagnostic methods in determining the causes of myocardial damage in each clinical case associated with cocaine use. Published recommendations for the treatment of the considered cocaine-associated pathology are presented.

Keywords: cocaine, heart disease, cocaine-associated ischemia, myocardial infarction, chest pain, cardiomyopathy

■ БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ И БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Существуют разнонаправленные мнения по вопросу о контроле вызванной кокаином синусовой тахикардии бета-адреноблокаторами (в дополнение к бензодиазепинам), особенно при сочетании ее с гипертензией, несмотря на то, что бета-блокаторы являлись бы оптимальным фармакологическим подходом к пациенту с гипертензией и тахикардией. Длительное время официально признанной была парадигма того, что бета-адреноблокаторы противопоказаны при интоксикации кокаином, поскольку ряд предшествующих исследований на животных и людях демонстрировали риски, связанные с их использованием в условиях интоксикации кокаином. Были высказаны опасения, что бета-адреноблокаторы могут усилить вазоконстрикцию коронарных сосудов (что может привести к увеличению риска развития инфаркта миокарда), непредсказуемы при контроле АД (из-за возможного эффекта

* The article "Cocaine as a Risk Factor for Heart and Vascular Disease. Part 1" (authors – Zybalova T., Dostanko N., Yagur V., Borys A.) was published in the journal "Cardiology in Belarus", 2022, vol. 14, No. 1.



беспрепятственной альфа-адренергической стимуляции) и могут привести к смерти [1, 2].

Однако следует отметить, что научное заявление Американской ассоциации сердца (АНА) по лечению ассоциированной с употреблением кокаина боли в грудной клетке и инфаркта миокарда (наиболее весомый источник данных по этому вопросу) было основано только на наблюдательных исследованиях, сообщениях о случаях, исследованиях по катетеризации сердца и исследованиях на животных, никаких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению исходов лечения пациентов с кокаин-ассоциированным инфарктом миокарда в публикации не рассматривалось [3, 4].

В совместном руководстве Американской коллегии кардиологов (АСС) и АНА по лечению острого коронарного синдрома все рекомендации, касающиеся пациентов, употребляющих кокаин, относятся к уровню доказательности C, а цитируемые ссылки относятся исключительно к рекомендуемой комбинации бензодиазепинов с нитроглицерином и монотерапии этими препаратами и включают в себя данные двух рандомизированных контролируемых исследований и двух общих обзорных статей (2000–2010 гг.) [5]. В аналогичном руководстве АСС/АНА по лечению инфаркта миокарда есть ссылка на единственную публикацию 1993 г. как обосновывающую рекомендацию не использовать бета-блокаторы [6, 7]. При этом без ссылки на какие-либо публикации рекомендуется лечить пациентов с недавним употреблением кокаина аналогично тем, которые не употребляли кокаин, за исключением использования бета-блокаторов у пациентов с признаками острой интоксикации (эйфория, тахикардия и гипертензия) в случае, если они не получают препараты, расширяющие коронарные артерии. Также не рекомендуется назначать бета-блокаторы пациентам с острой интоксикацией кокаином из-за риска спазма коронарных артерий.

В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению инфаркта миокарда вообще нет упоминаний о ситуациях инфаркта миокарда, ассоциированных с употреблением кокаина [8], а в дополнительных материалах к Руководству ESC 2020 г. по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST есть только упоминание о возможном усилении вазоспазма (опосредованного альфа-адренорецепторами в условиях отсутствия опосредованной бета-адренорецепторами вазодилатации) с рекомендацией не использовать бета-блокаторы без отсылки к каким-либо источникам информации [9].

Тем не менее у ряда исследователей и ранее имелось противоположное мнение как по вопросу влияния кокаина на вазоспазм эпикардиальных артерий [10], так и о влиянии бета-блокаторов на риск развития инфаркта миокарда у пациентов с интоксикацией кокаином [11], а за последние 10 лет накопилось достаточно данных о том, что применение бета-блокаторов у пациентов, хронически употребляющих кокаин или поступивших с интоксикацией кокаином и сердечно-сосудистой патологией, не является таким опасным, каким представлялось раньше [12–14].

Так, в метаанализе публикаций за 2016–2018 гг., куда были включены результаты пяти исследований с численностью участников 1794 человека, не было выявлено значимого различия по частоте развития инфаркта миокарда, а также по смертности от всех причин между теми, у кого использовали и не использовали бета-адреноблокаторы по поводу острой боли в грудной клетке на фоне интоксикации кокаином [15]. Эти выводы подтверждает еще один систематический обзор и анализ

восьми наблюдательных исследований, опубликованных до 2018 г. с общим количеством участников 2048 человек, которые поступали в стационар с болью в грудной клетке, ассоциированной с использованием кокаина или после недавнего употребления кокаина, в котором также не было выявлено различий в смертности от всех причин и частоте инфаркта миокарда как на госпитальном этапе, так и на этапе последующего долгосрочного наблюдения (в среднем 2,6 года) за пациентами, которые получали или не получали лечение бета-адреноблокаторами во время нахождения в госпитале [16].

При ретроспективном анализе данных 378 пациентов, поступивших в стационар с кокаин-индуцированной болью в грудной клетке, 26 из которых принимали бета-адреноблокаторы на момент поступления, по сравнению с пациентами контрольной группы с кокаин-индуцированной болью соответствующего пола, возраста, расы и анамнеза гипертензии, которые не принимали бета-адреноблокаторы, не было выявлено значимых различий по уровню артериального давления, ЧСС и частоте госпитальных сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому авторы сделали заключение, что их данные не подтверждают наличие беспрепятственной альфа-адренергической стимуляции, а бета-адреноблокаторы представляются безопасными при раннем назначении у пациентов с кокаин-индуцированной болью в грудной клетке [17].

Исследование, проведенное на 214 врачах скорой помощи и кардиологах Дании в 2015–2016 гг. с помощью анонимного онлайн-анкетирования, показало, что 74% опрошенных врачей скорой помощи и 81% кардиологов не всегда опрашивают пациентов с болью в грудной клетке на предмет применения наркотических средств, хотя все опрошенные знают о том, что кокаин является фактором риска развития острого коронарного синдрома, а 73% всех опрошенных врачей вообще никогда не выполняют токсикологический скрининг. Это значит, что в принятии вопроса о назначении лечения пациентам с болью в грудной клетке они руководствуются существующими рекомендациями и используют бета-адреноблокаторы в практике ведения пациентов, не учитывая их статус употребления кокаина. Более того, 60% опрошенных врачей наблюдают пациентов с кокаин-индуцированной болью в грудной клетке и почти четверть из них назначают этим пациентам бета-блокаторы [18]. Таким образом, в сложившейся кардиологической практике бета-адреноблокаторы в рассматриваемой ситуации используются достаточно часто.

Следует отметить, что в работах, свидетельствующих о безопасности и эффективности бета-адреноблокаторов при боли в грудной клетке, ассоциированной с интоксикацией или хроническим употреблением кокаина, чаще всего упоминаются метопролол, лабеталол и карведилол [13, 19], в то время как в более ранних публикациях речь шла главным образом о пропранололе [2], а в публикациях по лабеталолю, даже более ранних, отмечено отсутствие его влияния на вазоспазм коронарных артерий, вызванный кокаином [20].

В исследовании 2010 г., проведенном на 90 пациентах с острым коронарным синдромом (ОКС) и положительным результатом анализа мочи на кокаин, помимо стандартной терапии ОКС пациенты получали лабеталол ($n=60$) или дилтиазем ($n=30$). Через 48 часов в обеих группах отмечалось значимое и подобное снижение уровня артериального давления по сравнению с исходным, а параметры гемодинамики были лучше у пациентов в группе лабеталола, побочных эффектов отмечено не было,



что позволило исследователям сделать вывод о том, что лабеталол был эффективен у пациентов с ОКС на фоне употребления кокаина [21].

В систематическом обзоре и метаанализе по лечению кокаин-индуцированной боли в грудной клетке, в который были включены пять исследований с общим количеством участников 1447 человек (метопролол, лабеталол, карведилол были доминирующими по частоте использования бета-блокаторами), было показано отсутствие значимых различий в частоте инфаркта миокарда и смертности от всех причин между пациентами, получавшими и не получавшими бета-блокаторы в процессе лечения. Авторы сделали вывод, что использование бета-блокаторов не ассоциировано с нежелательными клиническими исходами у пациентов с острой болью в грудной клетке, связанной с употреблением кокаина [22].

В наблюдательном исследовании, включавшем 2578 пациентов, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью, 20% (n=503) имели сердечную недостаточность, ассоциированную с кокаином, т. е. были активными пользователями кокаина. Из них 404 получали карведилол и 99 не получали никакого бета-адреноблокатора. Через 19 недель наблюдения у 169 пациентов, принимавших участие в исследовании, развились крупные сердечные события, включая повторное поступление в стационар в течение 30 дней, частота которых в группе карведилола и в контрольной группе была одинакова, если исходная фракция выброса была более 40%. При этом у пациентов с фракцией выброса менее 40% прием карведилола значительно улучшал результаты лечения. Авторами было показано, что карведилол был эффективен у пациентов с кокаин-ассоциированной сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 40%, а способ и частота использования кокаина не влияли на результаты лечения [19].

Отсутствие усиления альфа-адренергической вазоконстрикции после применения селективных блокаторов бета-1-адренорецепторов может быть объяснено с позиции известных субтипов бета-адренорецепторов, обнаруженных в коронарных артериях: бета-1, бета-2 и бета-3. Бета-2- и бета-3-рецепторы находятся в более мелких сосудах и преимущественно отвечают за сосудистую резистентность коронарных артерий и микроциркуляцию, тогда как бета-1-рецепторы локализируются преимущественно в эпикардальных сосудах [23].

В небольшом проспективном исследовании на денервированных трансплантированных сердцах было продемонстрировано, что инфузия метопролола не вызывала увеличения сосудистого сопротивления коронарных артерий. В то время как инфузия пропранолола у этих же пациентов приводила к увеличению сосудистого сопротивления. То есть блокада бета-2-адренорецепторов является основным регулятором сосудистого сопротивления коронарных артерий, тогда как селективная блокада бета-1-адренорецепторов метопрололом не оказывает на него какого-либо влияния [24].

Все вышесказанное позволяет считать селективные бета-1-адреноблокаторы потенциально безопасной терапевтической стратегией при ассоциированной с кокаином боли в грудной клетке / острым коронарном синдроме [22].

■ ИШЕМИЯ И ИНФАРКТ МИОКАРДА

Тем не менее боль в грудной клетке, связанная с употреблением кокаина, действительно может свидетельствовать об имеющейся ишемии миокарда и даже о

развитии инфаркта миокарда, поскольку кокаин обладает множественными эффектами, имеющими непосредственное отношение к данному процессу. Кокаин может увеличивать потребность миокарда в кислороде, вызывать вазоспазм коронарных артерий, усиливать прокоагуляционный потенциал, агрегацию тромбоцитов, нарушать тромболизис и способствовать ускоренному развитию атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции. Роль употребления кокаина как фактора риска развития коронарной болезни сердца в настоящее время не оспаривается. Клинически значимый и тяжелый атеросклероз коронарных артерий часто встречается у молодых лиц, хронически употребляющих кокаин, кроме того, отмечена возможная взаимосвязь между продолжительностью и частотой употребления кокаина и выраженностью коронарной болезни сердца [25, 26].

Следует отметить, что инфаркт миокарда чаще всего развивается в остром периоде интоксикации, у курильщиков, чаще у лиц, у которых уже имеются выраженные изменения в коронарных артериях, в том числе связанные с длительным употреблением кокаина [2, 27, 28]. Так, в одном из исследований было установлено, что риск инфаркта миокарда повышен в 23,7 раза в первые 60 минут после употребления кокаина, а затем быстро снижается [29]. В обзоре опубликованных случаев инфаркта миокарда, ассоциированных с употреблением кокаина (91 случай), у двух третей пациентов инфаркт миокарда развился в течение 3 часов после употребления кокаина. Выраженные изменения в коронарных артериях при этом были выявлены у 55% [27].

Сходные цифры были отмечены и в другой обзорной работе (114 случаев кокаин-индуцированного инфаркта миокарда, в 92 случаях с проведением ангиографии или аутопсии), где в 38% случаев коронарные артерии были не изменены, а курильщиками было 68% пациентов. При этом в 82% случаев были выявлены тромбы в коронарных артериях на ангиограммах, выполненных в течение 12 часов от начала инфаркта. Авторы сделали вывод, что инфаркт миокарда у пациентов с нормальными коронарными артериями, вероятно, был связан с повышением потребности миокарда в кислороде, возрастанием сопротивления малых коронарных артерий и вазоконстрикцией крупных эпикардиальных артерий (но при этом коронарный вазоспазм убедительно был показан только в двух случаях) и тромбозом коронарных артерий. Они подчеркнули также, что при длительном употреблении кокаина может наблюдаться ускоренное развитие атеросклероза и нарушение вазодилатирующей функции эндотелия [30].

Частота развития инфаркта у лиц с болью в грудной клетке, ассоциированной с употреблением кокаина, составляет, по данным разных авторов, около 6% [31, 32]. С другой стороны, употребление кокаина и/или марихуаны отмечается у 10% пациентов с инфарктом миокарда в возрасте до 50 лет и ассоциировано с худшими показателями сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин. Эти данные обосновывают существующие рекомендации по скринингу на употребление психоактивных веществ среди молодых людей с инфарктом миокарда и подчеркивают необходимость соответствующей профилактики для предотвращения нежелательных сердечно-сосудистых событий в будущем [33].

Тем не менее в одном из исследований, где 156 пациентов с кокаин-ассоциированной болью сравнивали с контрольной группой из 312 человек соответствующего пола и возраста с болью в области сердца, было показано отсутствие различий в частоте основных кардиальных событий между группами. В этой работе была



отмечена также меньшая прогностическая значимость у пациентов с кокаин-ассоциированной болью индекса HEART, используемого для прогнозирования риска таких событий, при этом балл по уровню тропонина обладал наибольшей, а балл по факторам риска – наименьшей прогностической ценностью. У пациентов с кокаин-ассоциированной болью и низким уровнем риска по индексу HEART чаще встречались основные кардиальные события (14% по сравнению с 4%, $OR=3,7$ [1,3–10,7], $p=0,016$), чем в контрольной группе низкого риска, поэтому его использование для стратификации риска у пациентов с кокаин-ассоциированной болью при значениях, соответствующих низкому риску, авторами исследования не рекомендовано [34].

Был проведен ретроспективный анализ по выявлению факторов, ассоциированных с развитием истинного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, употребляющих кокаин, который показал, что среди пациентов с подозрением на инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) у пациентов, употребляющих кокаин, чаще был выставлен ложноположительный диагноз STEMI. В данной группе пациентов большее значение для прогнозирования развития истинного инфаркта миокарда имели более пожилой возраст, отсутствие медицинского страхования и уровни тропонина, превышающие предельные значения [35].

В исследовании, проведенном с использованием миокардиальной контрастной эхокардиографии, было показано, что кокаин, действуя как непрямой симпатомиметик, стимулирующий одновременно альфа- и бета-адренорецепторы сосудов, вызывает микроваскулярную ишемию в сердечной мышце за счет снижения капиллярной перфузии миокарда (капиллярного объема и микрососудистой проводимости) в условиях повышения потребности миокарда в кислороде. То есть именно микроваскулярная ишемия в результате неадекватного потребностям снижения функциональной плотности капиллярного русла представляет собой конкретный механизм, воздействие на который могло бы улучшить лечение кокаин-индуцированного острого коронарного синдрома [36]. Эти же авторы в дальнейших исследованиях, проведенных на здоровых молодых людях, ранее не употреблявших кокаин, показали, что использование низких доз кокаина вызывает значимое снижение перфузии миокарда. При этом преобладало снижение объема, а не скорости капиллярного кровотока в миокарде, что свидетельствует о специфическом сосудосуживающем влиянии кокаина на конечные питающие артерии [37].

В другом исследовании было проанализировано 2495 ангиограмм коронарных артерий у пациентов с кокаин-ассоциированным инфарктом миокарда (57 случаев), тромботическим инфарктом миокарда (2403 случая) и лиц группы контроля (35 человек). Выявленное нарушение как эпикардиального, так и микрососудистого кровотока у пациентов с кокаин-ассоциированным инфарктом миокарда находилось на промежуточном уровне между тромботическим инфарктом миокарда и контролем. Пациенты с кокаин-ассоциированным инфарктом миокарда реже имели трехсосудистое поражение (8,9% по сравнению с 19,1%; $p<0,05$), стеноз эпикардиальных артерий был менее выраженный, реже выявлялись тромбы (6,5% по сравнению с 33,1%; $p<0,001$). У большинства пациентов в обеих группах инфаркта уровень тканевой перфузии был снижен или отсутствовал (53,9% и 56,8%). И хотя эпикардиальный кровоток у пациентов с кокаин-ассоциированным инфарктом миокарда был несколько лучше, чем в другой группе инфаркта миокарда, частота незначительного или тяжелого уровня нарушения тканевой перфузии была практически одинаковой. Авторы

пришли к выводу, что при кокаин-ассоциированном инфаркте миокарда страдает как эпикардиальный, так и микроваскулярный кровоток. В работе также отмечено, что определенную проблему при изучении особенностей кокаин-ассоциированного инфаркта миокарда составляет задержка времени от поступления до катетеризации, а при лечении следует предпочесть чрескожное вмешательство, а не тромболитическую терапию [38]. Вместе с тем были опубликованы противоречащие этому заключению данные о том, что риск смерти или инфаркта в течение 30 дней после чрескожного вмешательства по поводу ассоциированного с кокаином инфаркта миокарда повышен, даже с учетом возраста, пола, предшествующего инфаркта и индекса коморбидности, по сравнению с пациентами, не употребляющими кокаин [39].

Таким образом, в генезе инфаркта миокарда, ассоциированного с употреблением кокаина, значительно большую роль может играть нарушение микроваскулярного кровотока, особенно в тех случаях, когда изменения в коронарных артериях менее выражены или отсутствуют, что составляет около трети всех пациентов, тогда как в остальных случаях у пациентов молодого возраста находят раннее и выраженное атеросклеротическое поражение коронарных сосудов.

■ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: МИОКАРДИТ, КАРДИОМИОПАТИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Кокаин может оказывать прямое токсическое действие на миокард. Предполагаемые механизмы того, как кокаин может привести к повреждению миокарда, – это выброс катехоламинов, нарушение внутриклеточного транспорта кальция, прямое апоптотическое действие, миокардит [40].

Помимо того, что кокаин вызывает дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода в миокарде за счет продолжительной активации адренорецепторов, катехоламины могут вызывать повреждение кардиомиоцитов путем развития и поддержания митохондриальной дисфункции. Описано два возможных механизма митохондриальной дисфункции. Один состоит в перегрузке кальцием вследствие активации протеинкиназы A, опосредованной бета-адренорецепторами, с последующим фосфорилированием множества Ca^{2+} -циклирующих белков. Второй механизм представляет собой окислительный стресс, связанный главным образом с избыточной симпатической стимуляцией и трансформацией катехоламинов в аминохром, которые далее подвергаются окислительно-восстановительному циклу в митохондриях с образованием большого количества свободных радикалов кислорода. В свою очередь перегрузка кальцием и окислительный стресс способствуют изменению проницаемости митохондрий и гибели кардиомиоцитов как путем апоптоза, так и некроза [41, 42].

Последние данные указывают на фундаментальную роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной токсичности кокаина, подчеркивая ведущую роль митохондрий в ее патогенезе. Кокаин может вызывать специфическую митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках как прямо, так и косвенно. Соответствующими биологическими маркерами повреждения митохондрий называют активность супероксиддисмутазы-2 и глутатионилированный гемоглобин. Предлагается возможное использование модуляторов оксидативного стресса (ми-тоубихинон, короткоцепочечный хинон идебенон и аллопуринол) в лечении кардиотоксических эффектов кокаина как антиоксидантная стратегия, нацеленная на митохондрии [43].



В литературе подчеркивается, что катехоламиновая токсичность при хроническом употреблении кокаина увеличивает активность цитотоксических натуральных киллеров, вызывая миокардит, что может в дальнейшем приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии [44].

Описаны следующие гистологические изменения при микроскопии миокарда: при острой интоксикации кокаином – некроз сократительных волокон миокарда, воспалительная клеточная инфильтрация в области некротизированной ткани, гиперконтрактильность кардиомиоцитов, разрыв (рексис) миофибрилл, при хроническом употреблении кокаина – миокардит с преимущественной моноцитарной инфильтрацией в случаях наличия связи по времени с использованием кокаина, полосы сокращения миокарда, которые коррелируют с уровнем кокаина в моче и крови, обычно небольшие рассеянные очаги некроза миоцитов, отек миокарда, могут быть очаговые нейтрофильные инфильтраты, диффузный фиброз миокарда и очаги заместительного фиброза, есть также редкие случаи сообщения об ассоциированной с кокаином гиперплазии гладких мышц интимы в коронарных артериях. При аритмиях описаны очаги некроза миоцитов, окруженные миоцитами нормального вида, или микроочаговое повреждение миокарда, замещение поврежденных клеток фиброзом, гиперсокращенные миофиламенты [45, 46].

Ультразвуковые повреждения описывают как обширную потерю миофибрилл и вакуолизацию саркоплазмы. Авторы этого исследования отметили, что при острой интоксикации кокаин вызывает прямое разрушение миофибрилл, приводящее к некрозу миоцитов, что эти изменения могут быть ассоциированы с воспалительной клеточной инфильтрацией интерстиция или наблюдаться без нее, а длительное употребление кокаина может приводить к интерстициальному фиброзу и в конечном итоге к застойной сердечной недостаточности [47].

В нескольких работах было высказано предположение, что мононуклеарная (и реже встречающаяся эозинофильная) инфильтрация при остром миокардите, ассоциированном с употреблением кокаина, может быть вызвана реакцией гиперчувствительности, приводящей к развитию васкулита и миокардита [41, 48].

При анализе данных аутопсий 6810 пациентов, где у 40 пациентов был выявлен кокаин и/или его метаболиты в жидкостях тела, у 20% (8 из 40) этих лиц при гистологическом исследовании были выявлены признаки миокардита (мононуклеарная инфильтрация). При этом частота выявления признаков миокардита отличалась от частоты выявления аналогичных изменений у лиц умерших внезапной травматической смертью (1 из 27 или 3,7%, $p < 0,05$). Авторы продемонстрировали, что миокардит с мононуклеарной инфильтрацией встречался почти в 10 раз чаще, чем острая тромботическая окклюзия коронарных сосудов, и пришли к заключению о том, что миокардит часто встречается у пациентов, умирающих от злоупотребления кокаином, и может отражать микроваскулярное повреждение [49].

Случаи миокардита, ассоциированного с употреблением кокаина, стали чаще описываться в более поздних работах, что, возможно, связано с лучшей прижизненной диагностикой данного состояния [50, 51]. Описан случай острого кокаин-индуцированного миокардита со значительным некрозом миокарда и неблагоприятным ремоделированием сердца, проиллюстрированный сериями магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторы публикации подчеркнули, что у симптомных пациентов с положительными биомаркерами повреждения миокарда после острой

интоксикации кокаином и при отсутствии коронарной болезни сердца следует проводить МРТ сердца, чтобы оценить степень повреждения миокарда, что может быть важным для прогноза [50].

Важность и ценность МРТ сердца в уточнении характера влияния кокаина на сердце как при острых, так и при хронических состояниях продемонстрирована еще в одной обзорной работе. Авторы показали, что МРТ сердца может играть ключевую роль в дифференциальной диагностике острых проявлений, вызванных интоксикацией кокаином: инфаркта миокарда, миокардита и кардиомиопатии (катехоламин-индуцированной), а также имеет определенное диагностическое и прогностическое значение при хронических проявлениях, вызванных употреблением кокаина, которые подразделяются на бессимптомные, гипертрофические и дилатационные кардиомиопатии. МРТ позволяет уточнить причины, лежащие в основе ремоделирования, включая хроническое ишемическое повреждение, хронический миокардит и нарушение сердечной деятельности [46].

Клинические проявления кокаин-индуцированной кардиомиопатии аналогичны проявлениям дилатационной кардиомиопатии другого генеза, а результаты аутопсий у хронически злоупотреблявших кокаином подтверждают дилатационную кардиомиопатию как наиболее частый тип кокаин-индуцированной кардиомиопатии. С острым отравлением кокаином ассоциировалась также кардиомиопатия такоцубо [44].

Дилатационную кардиомиопатию, ассоциированную с употреблением кокаина, связывают с прямым токсическим действием кокаина на миокард, приводящим к деструкции миофибрилл, интерстициальному фиброзу и дилатации миокарда, неишемическому угнетению сократимости миокарда, со снижением эффективности коронарного кровотока, а также с гиперadrenergическим статусом, аналогично тому, как это имеет место при феохромоцитоме, и миокардитом, который отмечается на аутопсии у 20–30% пациентов, умерших от злоупотребления кокаином, или при миокардиальной биопсии, а также на МРТ у бессимптомных лиц, употребляющих кокаин [44, 48, 52].

По данным МРТ, выполненной в одном из исследований, контрактильные полосы (типичный признак катехоламин-индуцированной кардиомиопатии) встречались чаще у лиц, употребляющих кокаин, по сравнению с контрольной группой (28 из 34 (93%) и 9 из 20 (45%) случаев соответственно, $p < 0,01$). Авторы отметили, что избыточные уровни катехоламинов, а также прямое инотропное действие на миокард самого кокаина приводят к катехоламиновой токсичности и апоптозу, аналогичному наблюдаемому при феохромоцитоме. При этом могут выявляться дискинезия, акинезия или гипокинезия средней плоскости ЛЖ без распределения коронарных сосудов, что приводит к паттерну баллонного апикального движения (апикальный баллонный синдром), который может быть обнаружен с помощью кинематографической МРТ сердца [46].

МРТ и ПЭТ, выполненные при сердечно-сосудистой патологии у лиц, употребляющих кокаин, выявляли ишемический фиброз (1/3 случаев), неишемический фиброз (две трети случаев), корреляцию отека миокарда с дозой кокаина, снижение фракции выброса левого и правого желудочков, систолическую дисфункцию левого желудочка [53]. Кроме того, по данным МРТ средняя продолжительность употребления кокаина коррелировала с наличием систолической дисфункции ЛЖ [52]. Тем не менее



в недавнем метаанализе клинических исследований авторы отметили недостаточность первичных данных для заключения о том, что разовая доза или хроническое применение кокаина может вызвать снижение фракции выброса левого желудочка помимо инфаркта миокарда [40].

В литературе отмечалось, что дисфункция миокарда может быть обратимой при абстиненции, то есть отказ от кокаина снижает острые проявления и может обратить проявления хронической кокаин-индуцированной кардиомиопатии, а сердечная недостаточность и кардиомегалия у молодых лиц должна вызывать вопросы об употреблении кокаина [48].

Опубликованные рекомендации по лечению кокаин-индуцированной кардиомиопатии подчеркивают, что оно аналогично лечению других кардиомиопатий. Бензодиазепины являются предпочтительной терапией, поскольку противодействуют адренергическим эффектам, отмечаемым при использовании кокаина, уменьшают боль в грудной клетке, снижают ЧСС и АД. Диазепам по 5 мг внутривенно каждые 5 минут до достижения общей дозы 15 мг [44].

Нитраты (нитроглицерин, нитропруссид натрия) и блокаторы кальциевых каналов (верапамил) используются в качестве второй и третьей линии средств соответственно в случае сохранения симптомов, несмотря на терапию бензодиазепинами. Нитраты уменьшают боль в груди, уменьшают вазоконстрикцию коронарных артерий, вызванную кокаином, показаны при ST-инфаркте миокарда. Нитроглицерин вводят внутривенно, начиная с 5 мкг/мин, дозу можно увеличивать на 5 мкг/мин каждые 3–5 минут (максимальная доза 400 мкг/мин). Нитропруссид в первоначальной дозе 0,3–0,5 мкг/кг/мин также можно титровать на 0,5 мкг/кг/мин каждые несколько минут до достижения желаемого гемодинамического эффекта (максимальная доза 10 мкг/кг/мин) [44].

Верапамил является препаратом выбора среди блокаторов кальциевых каналов, он успешно снимал вызванную кокаином вазоконстрикцию коронарных артерий и повышение артериального давления в клиническом исследовании, предупреждал вызванную кокаином фибрилляцию желудочков [54]. Верапамил рекомендуется внутривенно 5–10 мг каждые 2 минуты.

Альфа-адреноблокаторы, такие как фентоламин, также показали некоторую пользу в лечении кокаин-индуцированной ишемии и вазоконстрикции. Фентоламин внутривенно 1–5 мг болюсом (максимальная разовая доза 15 мг) может назначаться в виде непрерывной инфузии после первоначального болюса со скоростью 1 мг/ч до максимальной скорости инфузии 40 мг/ч [28].

У пациентов с инфарктом миокарда или ИБС рекомендован аспирин перорально 62–325 мг в виде первоначальной дозы, поддерживающая доза – 81 мг в сутки. При наличии не STEMI пациент может получать внутривенно нитроглицерин, при STEMI предпочтительно ЧКВ и рекомендуется применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa [44].

При лечении хронической сердечной недостаточности и отека легких, вызванных кокаин-индуцированной кардиомиопатией, было рекомендовано использовать общепринятое лечение за исключением бета-блокаторов [44]. Тем не менее, исследования 2017–2019 гг., изучавшие лечение систолической ХСН у хронических потребителей кокаина, не продемонстрировали взаимосвязи между бета-блокаторами и повышенным риском нежелательных исходов у лиц, употребляющих кокаин,

напротив, имеющиеся данные показали снижение частоты госпитализаций, 30-дневной смертности и улучшение исходов. Однако эти исследования были очень гетерогенны в отношении популяции пациентов и используемой методологии. Авторы пришли к заключению о необходимости пересмотра предположения о том, что терапия бета-блокаторами является опасной для употребляющих кокаин при решении вопроса о лечении ХСН [40].

В последнем систематическом обзоре бета-блокаторы также продемонстрировали либо благоприятный, либо нейтральный эффект на первичные исходы у пациентов с сердечной недостаточностью, активно употребляющих кокаин. Поэтому авторы пришли к выводу о том, что терапия бета-блокаторами представляется безопасной и благоприятной при лечении сердечной недостаточности у лиц, активно употребляющих кокаин, хотя сочли это доказательство ненадежным и требующим подтверждения в масштабных исследованиях [14].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hoffman R.S. (2008) Cocaine and beta-blockers: should the controversy continue? *Ann Emerg Med*, vol. 51, no 2, pp. 127–129. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.08.011.
- McCord J., Jneid H., Hollander J.E. (2008) American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, vol. 117, no 14, pp. 1897–1907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188950.
- Sen A., Fairbairn T., Levy F. (2006) Best evidence topic report. Beta-Blockers in cocaine induced acute coronary syndrome. *Emerg Med J*, vol. 23, no 5, pp. 401–402. doi: 10.1136/emj.2006.036582
- Lange R.A., Cigarroa R.G., Flores E.D. (1990) Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med*, vol. 112, no 12, pp. 897–903. doi: 10.7326/0003-4819-112-12-897.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. (2014) ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, vol. 130, no 25, pp. 344–426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134
- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. (2004) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, vol. 110, no 9, pp. 82–292.
- Kloner R.A., Hale S. (1993) Unraveling the complex effects of cocaine on the heart. *Circulation*, vol. 87, no 3, pp. 1046–1047. doi: 10.1161/01.CIR.87.3.1046.
- Ibanez B., James S., Agewall S. (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, vol. 39, no 2, pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Collet J.-P., Thiele H., Barbato E. (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: supplementary data. *European Heart Journal*, vol. 42, no 14, pp. 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Daniel W.C., Lange R.A., Landau C. (1996) Effects of the intracoronary infusion of cocaine on coronary arterial dimensions and blood flow in humans. *Am. J. Cardiol*, vol. 78, no 3, pp. 288–291. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00279-2.
- Dattilo P.B., Hailpern S.M., Fearon K. (2008) β -Blockers Are Associated With Reduced Risk of Myocardial Infarction After Cocaine Use. *Ann Emerg Med*, vol. 51, no 2, pp. 117–125. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.04.015.
- Damodaran S. (2010) Cocaine and beta-blockers: the paradigm. *Eur J Intern Med*, vol. 21, no 2, pp. 84–86. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.010.
- Richards J.R., Hollander J.E., Ramoska E.A. (2017) β -Blockers, Cocaine, and the Unopposed α -Stimulation Phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, vol. 22, no 3, pp. 239–249. doi: 10.1177/1074248416681644.
- Mann B.K., Bhandohal J.S., Saeed M., Pekler G. (2020) Beta Blocker Therapy in Heart Failure Patients with Active Cocaine Use: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract*, eCollection 2020, no 1985379. doi: 10.1155/2020/1985379.
- Pham D., Addison D., Kayani W. (2018) Outcomes of beta blocker use in cocaine-associated chest pain: a meta-analysis. *Emerg Med J*, vol. 35, no 9, pp. 559–563. doi: 10.1136/emj.2017-207065.
- Shin D., Lee E.S., Bohra C., Kongpakpaisarn K. (2019) In-Hospital and Long-Term Outcomes of Beta-Blocker Treatment in Cocaine Users: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Res*, vol. 10, no 1, pp. 40–47. doi: 10.14740/cr831.
- Schmidt C.E., Pastorì L., Pekler G. (2015) Early use of beta blockers in patients with cocaine associated chest pain. *Int J Cardiol Heart Vasc*, vol. 8, pp. 167–169. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.06.001
- Gresnigt F.M.J., Gubbels N.P., Riezebos R.K. (2020) The current practice for cocaine-associated chest pain in the Netherlands. *Toxicol Rep*, vol. 8, pp. 23–27. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.011.
- Banerji D., Alvi R.M., Afshar M. (2019) Carvedilol Among Patients With Heart Failure With a Cocaine-Use Disorder. *JACC Heart Fail*, vol. 7, no 9, pp. 771–778. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.010.
- Boehr J.D., Moliterno D.J., Willard J.E. (1993) Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med*, vol. 94, no 6, pp. 608–610. doi: 10.1016/0002-9343(93)90212-8.
- Hoskins M.H., Leleiko R.M., Ramos J.J. (2010) Effects of labetalol on hemodynamic parameters and soluble biomarkers of inflammation in acute coronary syndrome in patients with active cocaine use. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, vol. 15, no 1, pp. 47–52. doi: 10.1177/1074248409358409.
- Lo K.B., Virk H.U.H., Lakhter V. (2019) Clinical Outcomes After Treatment of Cocaine-Induced Chest Pain with Beta-Blockers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*, vol. 132, no 4, pp. 505–509. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.11.041.

23. Barbato E. (2009) Role of adrenergic receptors in human coronary vasomotion. *Heart*, vol. 95, no 7, pp. 603–608. doi: 10.1136/hrt.2008.150888
24. Hodgson J.M., Cohen M.D., Szentpetery S., Thames M.D. (1989) Effects of regional alpha- and beta-blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans. *Circulation*, vol. 79, no 4, pp. 797–809. doi: 10.1161/01.cir.79.4.797.
25. Krittawong C., Kumar A., Wang Z. (2020) Coronary artery disease in the young in the US population-based cohort. *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, vol. 10, no 3, pp. 189–194.
26. Talarico G.P., Crosta M.L., Giannico M.B. (2017) Cocaine and coronary artery diseases: a systematic review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, vol. 18, no 5, pp. 291–294. doi: 10.2459/JCM.0000000000000511.
27. Hollander J.E., Hoffman R.S. (1992) Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.*, vol. 10, no 2, pp. 169–177. doi: 10.1016/0736-4679(92)90212-c.
28. Schwartz B.G., Rezakalla S., Kloner R.A. (2010) Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*, vol. 122, no 24, pp. 2558–2569. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569.
29. Mittleman M.A., Mintzer D., Maclure M. (1999) Triggering of Myocardial Infarction by Cocaine. *Circulation*, vol. 99, no 21, pp. 2737–2741. doi: 10.1161/01.cir.99.21.2737.
30. Minor R.L.Jr., Scott B.D., Brown D.D., Winniford M.D. (1991) Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med.*, vol. 115, no 10, pp. 797–806. doi: 10.7326/0003-4819-115-10-797.
31. Hollander J.E., Hoffman R.S., Gennis P. (1994) Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med.*, vol. 1, no 4, pp. 330–339. doi: 10.1111/j.1553-2712.1994.tb02639.x.
32. Weber J.E., Chudnofsky C.R., Boczar M. (2000) Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med.*, vol. 7, no 8, pp. 873–877. doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02064.x.
33. DeFilippis E.M., Singh A., Divakaran S. (2018) Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults with Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 71, no 22, pp. 2540–2551. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.047.
34. Faramand Z., Martin-Gill C., Frisch S.O. (2021) The prognostic value of HEART score in patients with cocaine associated chest pain: An age-and-sex matched cohort study. *Am J Emerg Med.*, vol. 45, pp. 303–308. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.074.
35. Ifedili I., Bob-Manuel T., Kadire S.R. (2019) Cocaine Positivity in ST-Elevation Myocardial Infarction: A True or False Association. *Perm J.*, vol. 23, pp. 18–048. doi: 10.7812/TPP/18-048.
36. Gurudevan S.V., Nelson M.D., Tang X. (2012) Cocaine-Induced Ischemia in the Human Coronary Microcirculation: Evidence from Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation*, vol. 126, suppl. 21: A15697. doi: 10.1161/circ.126.suppl_21.A15697.
37. Gurudevan S.V., Nelson M.D., Rader F. (2013) Cocaine-induced vasoconstriction in the human coronary microcirculation: new evidence from myocardial contrast echocardiography. *Circulation*, vol. 128, no 6, pp. 598–604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002937.
38. Weber J.E., Hollander J.E., Murphy S.A. (2002) Quantitative comparison of coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction in the presence and absence of recent cocaine use. *J Thromb Thrombolysis*, vol. 14, no 3, pp. 239–245. doi: 10.1023/a:1025056912284.
39. Chen C.W.R., Makkiya M., Aronow W., Spevack D.M. (2019) Heightened risk of cardiac events following percutaneous coronary intervention for cocaine-associated myocardial infarction. *Arch Med Sci.*, vol. 16, no 1, pp. 66–70. doi: 10.5114/aoms.2020.91287.
40. Arenas D.J., Beltran S., Zhou S., Goldberg L.R. (2020) Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.*, vol. 10, no 1, 19795. doi: 10.1038/s41598-020-76273-1.
41. Liaudet L., Calderari B., Pacher P. (2014) Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail Rev.*, vol. 19, no 6, pp. 815–824. doi: 10.1007/s10741-014-9418-y.
42. Hantson P. (2019) Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 57, no 1, pp. 1–9. doi: 10.1080/15563650.2018.
43. Graziani M., Sarti P., Arese M. (2017) Cardiovascular Mitochondrial Dysfunction Induced by Cocaine: Biomarkers and Possible Beneficial Effects of Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.*, 5, pp. 1–15. doi: 10.1155/2017/3034245.
44. Kearston A., Barnes S. (2015) Cocaine-Induced Cardiomyopathy. *US Pharm.*, vol. 40, no 2, pp. 11–15.
45. Miller D.V., Revelo M.P. (2018) Cocaine Cardiotoxicity. *Diagnostic Pathology: Cardiovascular*. Elsevier, pp. 38–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-59560-5.50021-7> (accessed 10 September 2021).
46. De Rubeis G., Catapano F., Cundari G. (2019) Cocaine Abuse: An Attack to the Cardiovascular System-Insights from Cardiovascular MRI. *Radiol Cardiothorac Imaging*, vol. 1, no 2, e180031. doi: 10.1148/ryct.2019180031.
47. Peng S.K., French W.J., Pelikan P.C. (1989) Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. *Arch Pathol Lab Med.*, vol. 113, no 8, pp. 842–845.
48. Eged M., Davis G.K. (2005) Cocaine and the heart. *Postgrad Med J.*, vol. 81, no 959, pp. 568–571. doi: 10.1136/pgmj.2004.028571.
49. Virmani R., Robinowitz M., Smialek J.E., Smyth D.F. (1988) Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J.*, vol. 115, no 5, pp. 1068–1076. doi: 10.1016/0002-8703(88)90078-6.
50. Rijal S., Cavalcante J.L. (2015) Acute cocaine myocarditis: a word of caution. *Eur Heart J.*, vol. 36, no 15, p. 946. doi: 10.1093/eurheartj/ehv019.
51. Ouali S., Guerazzi O., Ben Halima M. (2018) Ventricular tachycardia revealing drug abuse induced myocarditis: two case reports. *Clin Case Rep.*, vol. 6, no 7, pp. 1225–1229. doi: 10.1002/ccr3.1542
52. Maceira A.M., Ripoll C., Cosin-Sales J. (2014) Long term effects of cocaine on the heart assessed by cardiovascular magnetic resonance at 3T. *J Cardiovasc Magn Reson.*, vol. 16, no 1, p. 26. doi: 10.1186/1532-429X-16-26.
53. Bachi K., Mani V., Jayachandran D. (2017) Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*, vol. 262, pp. 154–162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.019.
54. Negus B.H., Willard J.E., Hillis L.D. (1994) Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol.*, vol. 73, no 7, pp. 510–513. doi: 10.1016/0002-9149(94)90684-x.