

Wpływ kokainy na układ sercowo-naczyniowy

Cardiovascular complication of cocaine abuse

Dorota Goleń¹, Beata Kuśmierczyk-Droszcz², Marcin Demkow³, Zofia T. Bilińska^{1, 3}

¹Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

WSTĘP

Kokaina jest najczęściej stosowanym narkotykiem na świecie, obecnie używa jej nielegalnie 14 mln ludzi (0,3% populacji w wieku 15–64 lat). Główne molekularne podłoże jej działania stanowi blokada wychwytu norepinefryny w szczelinach synaptycznych, czego następstwem jest przedłużona i nadmierna aktywacja adrenergiczna. Klinicznie objawia się to najczęściej nagłymi stanami sercowo-naczyniowymi, takimi jak ostry zespół wieńcowy, arytmie, rozwarstwienie aorty czy udar mózgu.

Kokaina w postaci soli (chlorowodoru) jest śnieżnobiałym lub żółtawym proszkiem. *Krak* jest to kokaina w formie wolnej zasady, wyizolowana przez strącanie następujące podczas gotowania roztworu chlorowodoru kokainy i wodorowęglanu sodu i jest wdychana w postaci oparów. W porównaniu z innymi formami kokainy *krak* jest silnie uzależniająca, o natychmiastowym, krótkotrwałym działaniu (5–10 min).

Kokaina jest wprowadzana do organizmu poprzez: żucie listków koki, wypijanie napoju przygotowanego z listków koki przez ich parzenie jak herbatę; wciąganie nosem lub wdychanie otwartymi ustami sproszkowanej kokainy, wstrzykiwanie dożylnie rozpuszczonej kokainy, a także przez palenie i wdychanie oparów kokainy (*freebase*, *crack*) [1–3]. Biodostępność kokainy wynosi 80–90%, stopień wiązania z białkami — 90%. Kokaina wstrzyknięta dożylnie lub wdychana działa niemal natychmiast (w ciągu sekund), podawana donosowo po 20–30 min, a podawana doustnie po maksymalnie 90 min. Kokaina jest metabolizowana głównie w wątrobie. W 95% jest hydrolizowana (przez swoiste cholinesterazy i karboksyesterazy) z wytworzeniem benzoiloeckgoninu oraz ekgoninmetylestu. W pozostałych 5% jest przekształcana do norkokainy (N-demetylacja) przez układ enzymów mikrosomalnych cytochromu P450. Spośród metabolitów kokainy jedynie norkokaina wykazuje słabe działanie kokainopodobne, poza tym jest hepatotoksyczna. Metabolizm kokainy wymaga prawidłowej aktywności cholinesterazy osoczowej,

a genetycznie uwarunkowany jej niedobór lub nieprawidłowości są odpowiedzialne za skrajnie nasilone objawy zatrucia. Metabolity kokainy są usuwane głównie z moczem (podstawowy metabolit to benzoiloeckgonin). Pomiar stężenia tego związku w moczu wykorzystuje się w testach diagnostycznych.

Używanie kokainy łącznie z alkoholem prowadzi do tworzenia się, w wyniku transestryfikacji, związku o nazwie kokaetylen. Jest to metabolit o działaniu farmakologicznym podobnym do kokainy, zachowującym właściwości naczyniokurczące, kardiotoxyczne, arytmogenne, neurotoksyczne, jednak o dłuższym czasie półtrwania.

Uzależnienie typu kokainowego jest silnym uzależnieniem psychicznym. Kokaina nie uzależnia fizycznie, tzn. nie występują objawy abstynencyjne po jej odstawieniu. Większość osób potrafi ograniczyć nadużywanie kokainy, stosując ją okresowo.

BÓL W KLATCE PIERSIOWEJ ZWIĄZANY ZE STOSOWANIEM KOKAINY

Zawał serca związany ze stosowaniem kokainy (CAMI)

Kokaina jest przyczyną co najmniej 20% zawałów serca w populacji pacjentów w wieku 18–45 lat. Zawał serca występuje u ok. 6% osób zgłaszających się do Izby Przyjęć z bólem w klatce piersiowej związanym ze stosowaniem kokainy (CACP) [4–6]. Mechanizm niedokrwiennego uszkodzenia serca jest następujący:

- wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen związany z nieselektywnym pobudzeniem receptorów adrenergicznych (wzrost kurczliwości, częstości serca i ciśnienia tętniczego);
- działanie naczynioskurczowe. Pobudzenie alfa₁-, alfa₂-receptorów obecnych w naczyniach wieńcowych powoduje, w sposób zależny od dawki, silny skurcz tętnic wieńcowych. Ponadto kokaina stymuluje uwalnianie endoteliny-1 (czynnika wazokonstrykcyjnego) oraz hamu-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Goleń, Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, e-mail: dchs@ikard.pl

Praca wpłynęła: 24.05.2011 r. Zaakceptowana do druku: 26.05.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1. Objawy podmiotowe ogólne i sercowo-naczyniowe po zastosowaniu kokainy

Objawy	Charakterystyka/przyczyny
Ból w klatce piersiowej	Typowo zlokalizowany za mostkiem, o charakterze ucisku, z zastosowaniem kokainy (CACP) towarzyszą mu kołatanie serca, wzmożona potliwość, nudności, wymioty; CACP może być objawem: ostrego zespołu wieńcowego, rozwarstwienia aorty (w sytuacji gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego), tętniaka tętnic wieńcowych, zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii rozstrzeniowej
Ból opłucnowy	Zatorowość płucna, zawał płuca
Duszność	Niewydolność serca, zawał serca, zatorowość płucna, zawał płuca
Objawy psychoneurologiczne	Ból głowy, zwiększona aktywność psychomotoryczna, pobudzenie, objawy paranoidalne, ból mięśniowo-szkieletowy
Ostry ból brzucha	Ostre niedokrwienie i zawał jelita, zaostrzenie choroby wrzodowej i perforacja wrzodu
Krwotok z dróg rodnych	Odklejenie łożyska u ciężarnej uzależnionej od kokainy
Zmiany skórne, podrażnienie bądź perforacja przegrody nosowej, katar	Ślady i następstwa stosowania narkotyków w formach iniekcji lub donosowo

je produkcję tlenu azotu (czynnika wazodylatacyjnego) w komórkach śródbłonna naczyniowego;

- działanie prozakrzepowe poprzez aktywację płytek krwi (stymulację agregacji, zwiększenie produkcji tromboksanu A_2), zwiększenie aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu, podwyższenie stężenia fibrynogenu i czynnika von Willebranda. Warto wiedzieć, że zawał serca u osób po zastosowaniu kokainy jest następstwem zakrzepicy wewnątrzściennej na powierzchni blaszki włóknistej, a nie jak u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych następstwem ostrej zakrzepicy na pękniętej blaszce.

Klinicysta powinien zawsze brać pod uwagę możliwość użycia kokainy, zwłaszcza u młodych pacjentów z typowym, ostrym bólem w klatce piersiowej i z dodatkowymi objawami sugerującymi zażycie substancji psychostymulującej. Charakterystykę kliniczną pacjenta z CACP przedstawiono w tabelach 1 i 2.

W badaniu dotyczącym 97 chorych z CACP prawie 20% pacjentów z istotnie podwyższonymi stężeniami troponiny miało prawidłowy zapis EKG [7]. Z powyższych obserwacji wynika, że należy ostrożnie interpretować zapis EKG u pacjentów z CACP ze względu na możliwość przeoczenia ostrego zawału serca. Znamienne częsty w tej grupie pacjentów jest izolowany wzrost kinazy kreatyny w wyniku rhabdomiolizy, urazów lub iniekcji domięśniowych [8].

W angiografii tętnic wieńcowych u pacjentów z CAMI zaobserwowano prawidłowe naczynia u prawie połowy osób, a chorobę trójnaczyńową jedynie u 13–15%. Zator tętnicy przy prawidłowych naczyniach stwierdzano u 24% badanych z CACP [9, 10]. Tętniaki tętnic wieńcowych są stosunkowo często obserwowane w koronarografii osób nadużywających kokainy, znacznie częściej niż u osób nieużywających tej substancji (30% v. 8%) [1]. Obecność tętniaków w naczyniach wieńcowych zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca.

Rozwarstwienie aorty

W wyniku nagłego i wysokiego nadciśnienia tętniczego wywołanego katecholaminemią po zastosowaniu kokainy może wystąpić rozwarstwienie ściany aorty. U pacjentów z CACP, u których istnieje podejrzenie rozwarstwienia aorty, należy wykonać badanie angio-CT. Pacjenci z rozwarstwieniem aorty nadużywający kokainy są młodszy, częściej palą tytoń, częściej są leczeni chirurgicznie, podczas gdy osoby nieużywające kokainy, z racji licznych obciążeń (statystycznie bardziej zaawansowanego wieku, chorób współistniejących), rzadziej są poddawane zabiegom chirurgicznym [11]. Choć w 30-dniowej obserwacji nie zanotowano znamienych różnic pod względem śmiertelności w obu grupach, to w obserwacji rocznej śmiertelność w grupie osób stosujących kokainę była istotnie wyższa (22% v. 31%) (przedawkowanie, zawał serca, udar) [12, 13].

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM Z CACP

Weber i wsp. [13] zaproponowali 12-godzinny okres obserwacji dla pacjentów z CACP, biorąc pod uwagę fakt, że wszelkie powikłania rzadko występują po upływie 12 godzin od momentu przybycia na Oddział Ratunkowy. Metody farmakoterapii pacjentów z CACP i CAMI są ogólnie podobne do stosowanych u osób z typowymi czynnikami ryzyka miażdżycy, ale różnią się w kilku zasadniczych kwestiach, tj. potrzebą stosowania benzodiazepin, przeciwwskazaniem do podawania beta-adrenolityków, zaleceniem przyjmowania fentolaminy w niektórych sytuacjach. Leki z grupy benzodiazepin powinny być podawane dożylnie pacjentom z CACP w celu łagodzenia bólu, zniesienia objawów neuropsychiatrycznych (działanie przeciwlękowe, uspokajające) i hemodynamicznych wywołanych kokainą [14]. Jeżeli po zastosowaniu leków z grupy benzodiazepin nie obserwuje się zamierzonego spadku ciśnienia tętniczego i utrzymuje się tachykardia, należy po-

Tabela 2. Objawy przedmiotowe u pacjenta po zastosowaniu kokainy

Objawy	Charakterystyka, przyczyny
Przyspieszona czynność serca i inne zaburzenia rytmu serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi	WzmóŜona aktywność sympatykomimetyczna
Objawy bronchospastyczne, ściŝony szmer pęcherzykowy, <i>pneumothorax</i> , przyspieszony, płytki oddech, kaszel, krwioplucie	Krwotoczne zapalenia pęcherzyków płucnych w wyniku inhalacji dymu kokainowego (<i>crack lung</i>)
Objawy oczne: rozszerzenie źrenic (przy zachowanej reakcji na światło), objawy podwyzszonego ciśnienia śródgałkowego, zaburzenia widzenia jedno lub obuoczne, objawy uszkodzenia rogówki	WzmóŜona aktywność sympatykomimetyczna, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, skurcz naczyń siatkówki (osoby palące <i>krak</i>)
Ogniskowe objawy neurologiczne, śpiączka, drgawki, ból głowy, hipertermia, potliwość	Przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe
Obrzęk naczynioruchowy, oparzenie gardła, górnych i dolnych dróg oddechowych	Następstwo wdychania gorącego dymu kokainowego u osób palących <i>krak</i>
Powiększenie/tkliwość wątroby	Podwyzszenie stęŜenia enzymów wątrobowych
Bolesność mięśni szkieletowych i objawy rhabdmiolizy	Podwyzszone stęŜenia kinazy fosfokreatynowej i mioglobiny, w ciężkich przypadkach hiperkaliemia, hipokalcemia, objawy kwasicy mleczanowej i niewydolności nerek

dać leki drugiego rzutu. Nitrogliceryna uśmierza ból w klatce piersiowej związany z uŜyciem kokainy u ok. 50% pacjentów [15, 16], odwraca skurcz naczyń wieńcowych spowodowany kokainą. Werpamil znosi zaleŜny od kokainy wzrost ciśnienia tętniczego i czynności serca [17], moŜna go uŜyć jako leku kolejnego rzutu w terapii opornego nadciśnienia tętniczego. Fentolamina jest preparatem o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptorów adrenergicznych typu alfa, zalecanym do stosowania w ciężkim nadciśnieniu, przynosi dobre efekty u pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego uzaleŜnionych od kokainy [14]. Ze względu na właściwości prozakrzepowe kokainy kwas acetylosalicylowy powinien być rutynowo stosowany u wszystkich pacjentów z CACP. Kłopidogrel, heparyny, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa naleŜy podawać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków. UwaŜa się, Ŝe u pacjentów uzaleŜnionych od kokainy blokada receptorów beta za pomocą leków beta-adrenolitycznych nasili działanie wasokonstrykcyjne, zaleŜne od receptorów alfa, zwiłaszcza w warunkach zwiêkszonej iloœci amin katecholowych dostępných w krwiobiegu po zastosowaniu kokainy. Morfina znosi wazokonstrykcyjne działanie kokainy [18].

Zaleca się wykonywanie koronarografii w trybie pilnym u pacjentów z podejrzeniem zawału serca. U pacjentów z zawałem serca z uniesieniem ST po zaŜyciu kokainy powinno się przeprowadzić trombektomię i stosować inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [19]. Obserwowano częstsze występowanie zakrzepicy w stencie u pacjentów zażywających kokainę (7,6% v. 5%), niezależnie od stosowanej terapii przeciwplatekowej, rodzaju uŜytego stentu (stent metalowy czy uwalniający lek antyproliferacyjny), kontynuacji nałogu lub niestosowania kokainy [20, 21]. Z powyŜszych względów, po uważnym rozwaŜeniu korzy-

ści/ryzyka, zaleca się u pacjentów zażywających kokainę implantację stentów metalowych [14].

U pacjentów z CACP powaŜne powikłania występują stosunkowo rzadko: zgon < 1%, zastoinowa niewydolność serca < 2%, arytmie < 3%. W grupie 130 pacjentów, wśród których 78 (60%) osób przyznało się do kontynuowania stosowania kokainy po epizodzie CACP, zawały serca dotyczyły tylko pacjentów nadal jej zażywających. Nawrót bólu w klatce piersiowej występował znacznie częściej u osób nadal uzaleŜnionych (75% v. 31%). Na podstawie 30-dniowej obserwacji grupy 261 pacjentów z CACP stwierdzono, Ŝe tylko podwyzszone stęŜenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego zwiêksza ryzyko wystąpienia zgonu [22].

Zaburzenia rytmu i przewodzenia

Częstość występowania arytmii u pacjentów zażywających kokainę, wliczając częstoskurcz komorowy, wynosi 8–13% [9, 10]. U osób uzaleŜnionych od kokainy najczęstszą (81%) przyczyną nagłego zgonu jest migotanie komór [23]. Kokaina zwiêksza ryzyko arytmii w wyniku aktywacji adrenergicznej. Ponadto ma istotny wpływ na przewodzenie impulsów, blokuje kanały sodowy i potasowy. W kardiomiocytach ma właściwości leków antyarytmicznych klasy I, działa proarytmiczne (bezpośrednio na kanały sodowe), wywołując arytmie nadkomorowe i komorowe, które mogą być groźne dla Ŝycia, zwiłaszcza u chorych z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego. W dużych dawkach, podobnie jak leki klasy IA, działa inotropowo ujemnie i moŜe spowodować objawy ostrej lewokomorowej niewydolności serca. W wyniku jej zastosowania opisywano: tachykardię i bradykardię zatokową, bloki odnóg, bloki przedsionkowo-komorowe, częstoskurcze komorowe, przyspieszony rytm idiowentrikularny, *torsade de pointes*, arytmie nadkomorowe. Kokaina powoduje wydłu-

zenie odcinka PR, poszerzenie zespołów QRS i wydłużenie odstępu QT. W zapisie EKG przy małych dawkach kokainy dominuje efekt wzmożonej aktywności sympatykomimetycznej, przy większych dawkach — działanie zależne od blokady kanałów jonowych.

W nawracających lub uporczywych arytmiach komorowych u pacjentów po zażyciu kokainy stosuje się lidokainę [24, 25]. Ponieważ kokaina ma właściwości wydłużające odstępek QT, leki antyarytmiczne należące do klasy III powinno się stosować ostrożnie [26]. Należy pamiętać, że czas trwania odstępu QT powraca do wartości wyjściowej po kilku dniach abstynencji od kokainy [27]. Osoby nadużywające kokainy mogą mieć w zapisie EKG cechy typowe dla zespołu Brugada, wynik testu farmakologicznego (z lekiem z grupy IC — ajmaliną lub flekainidem) może być u nich zarówno pozytywny, jak i negatywny, nie jest więc różnicujący. Nagłe zatrzymanie akcji serca u pacjentów używających kokainy jest znacząco częściej odwracalne niż u osób z populacji ogólnej (54% v. 22%) [28].

Udar mózgu

Na podstawie przeprowadzonych badań statystycznych wiadomo, że kokaina zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zarówno krwotocznego, jak i niedokrwiennego [29]. Częstość występowania określonego typu udaru mózgu różni się w zależności od grupy pacjentów (aktywnie uzależnieni od kokainy, byli uzależnieni). W grupie osób uzależnionych od kokainy udary niedokrwienne były spowodowane: zwężeniem miażdżycowym dużej tętnicy (44%), zatorem sercowym (11%), okluzją małych naczyń mózgowych (22%). Występowaniu udarów niedokrwiniennych sprzyjają naczynioskurczowe i prozakrzepowe właściwości kokainy. Natomiast częste występowanie udarów krwotocznych u osób aktywnie uzależnionych od kokainy wynika z gwałtownych wzrostów ciśnienia tętniczego. Większość (25%) przypadków krwawienia podpajęczynówkowego u osób zażywających kokainę wynikało z pęknięcia tętniaka [30], które podobnie jak w przypadku tętniaków tętnic wieńcowych [31] w mózgu występują częściej u osób uzależnionych niż w populacji ogólnej. W leczeniu udaru mózgu u osób uzależnionych od kokainy leki beta-adrenolityczne są przeciwwskazane. Dane na temat korzyści stosowania tkankowego aktywatora plazminogenu w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu u tych pacjentów są ograniczone, jednak w małym badaniu z udziałem 29 chorych nie wykazano niekorzystnego wpływu takiego postępowania na rokowanie w porównaniu z osobami z populacji ogólnej [32].

Zapalenie wsierdzia

Kokaina uszkadza śródbłonek naczyniowy, zwiększa aktywność prozakrzepową, co sprzyja zniaczeniu częstszemu występowaniu zapalenia wsierdzia u osób uzależnionych. Sprzyja temu również cięższy stopień uzależnienia, stosowanie iniekcji, brak higieny ogólnej [33].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa związana ze stosowaniem kokainy

Przewlekła katecholaminemia prowadzi do zaburzeń wymiany jonów wapniowych, wywołuje przerost mięśnia sercowego i z czasem powoduje jego dysfunkcję [34]. Dysfunkcji mięśnia lewej komory sprzyja również silna blokada kanałów sodowych. Ponadto morfologicznym wykładnikiem toksycznego wpływu kokainy jest obecność nacieków limfocytarnych w mięśniu sercowym, ogniskowa martwica i włóknienie zastępcze. Powstawaniu kardiomiopatii sprzyja jednocześnie nadużywanie alkoholu. Częstość występowania kardiomiopatii pokokainowej jest nieznana. Z rejestru obejmującego dane z 83 szpitali wynika, że ponad 5% pacjentów spośród zgłaszających się na Izbę Przyjęć z objawami ostrej niewydolności serca przyznawało się do stosowania narkotyków. Pacjenci zażywający kokainę byli częściej hospitalizowani z powodu dekomensacji przewlekłej niewydolności serca (więcej niż 3 razy w ciągu 6 miesięcy; 28% v. 11%) i mieli niższą frakcję wyrzutową (23% v. 40%). W leczeniu niewydolności serca w przebiegu kardiomiopatii kokainowej tylko u pewnych abstynentów można stosować beta-adrenolityki.

DIAGNOSTYKA TOKSYKOLOGICZNA

W celu potwierdzenia rozpoznania pomocne może być przeprowadzenie testów immunologicznych moczu na obecność metabolitów kokainy. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci z ostrą niewydolnością serca zwracają się po pomoc lekarską niedługo po użyciu kokainy, prawdopodobieństwo wykrycia benzoiloeogoninu w moczu jest duże. Jest on wykrywalny przez ok. 48 godzin po użyciu kokainy, ale także po kilku tygodniach od zażycia dużej ilości kokainy (> 10 g/d.). Benzoiloeogonin jest najczęściej oznaczanym w Stanach Zjednoczonych metabolitem kokainy w moczu [2]. W Polsce na terenie województwa mazowieckiego i podlaskiego badania toksykologiczne wykonuje Laboratorium w Szpitalu Praskim w Warszawie (tel: +22 555 11 82, 818 50 61 w.1182).

LECZENIE UZALEŻNIENIA OD KOKAINY

Zaprzestanie stosowania kokainy jest podstawowym celem terapeutycznym u pacjentów z objawami chorób układu sercowo-naczyniowego, ponieważ jej odstawienie powoduje spektakularne wycofywanie się objawów, a jej ponowne używanie — szybki powrót choroby [35]. Należy poinformować pacjentów, że kontynuowanie stosowania kokainy wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych, często zagrażających życiu komplikacji, takich jak: ostra niewydolność serca, zawał serca, udar mózgu, nagły zgon sercowy. Niewiele jest dobrze opracowanych metod leczenia uzależnienia od kokainy i niestety duża część pacjentów powraca do nałogu. Zaleca się hospitalizację w celu detoksykacji, farmakoterapię, psychoterapię i terapię grupową.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Morgan JP. Cardiovascular complication of cocaine abuse. Web Page, website title: www.uptodate.com, 2010; 2011: 14.
- Morgan JP. Cocaine abuse in adults. Web Page, website title: www.uptodate.com, 2010; 2011: 27.
- Nelson L. Cocaine: acute intoxication. Web Page, website title: www.uptodate.com, 2010; 2011.
- Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2001; 103: 502–506.
- Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*, 1994; 1: 330–339.
- 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: 873–877.
- Mohamad T, Niraj A, Farah J et al. Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 2009; 20: 332–336.
- Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. *Am J Med*, 1989; 86: 551–553.
- Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med*, 1992; 10: 169–177.
- Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. *Arch Intern Med*, 1995; 155: 1081–1086.
- Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation*, 2002; 105: 1592–1595.
- Daniel JC, Huynh TT, Zhou W et al. Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg*, 2007; 46: 427–433.
- 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: 510–517.
- McCord J, Jneid H, Hollander JE et al. 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*, 2008; 117: 1897–1907.
- Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, Shofer FS, Hollander JE. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med*, 2000; 7: 878–885.
- Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P et al. Nitroglycerin in the treatment of cocaine associated chest pain: clinical safety and efficacy. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1994; 32: 243–256.
- Negus BH, Willard JE, Hillis LD et al. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol*, 1994; 73: 510–513.
- Saland KE, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Influence of morphine sulfate on cocaine-induced coronary vasoconstriction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 810–811.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*, 2008; 117: 296–329.
- Singh S, Arora R, Khraisat A et al. Increased incidence of in-stent thrombosis related to cocaine use: case series and review of literature. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007; 12: 298–303.
- 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: 159–164.
- Chase M, Brown AM, Robey JL et al. Application of the TIMI risk score in ED patients with cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med*, 2007; 25: 1015–1018.
- Bauman JL, Grawe JJ, Winecoff AP, Hariman RJ. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol*, 1994; 34: 902–911.
- Kerns W 2nd, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med*, 1997; 15: 321–329.
- 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: 702–706.
- Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009; 9: 177–196.
- Levin KH, Copersino ML, Epstein D, Boyd SJ, Gorelick DA. Longitudinal ECG changes in cocaine users during extended abstinence. *Drug Alcohol Depend*, 2008; 95: 160–163.
- Hsue PY, McManus D, Selby V et al. Cardiac arrest in patients who smoke crack cocaine. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 822–824.
- Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64: 495–502.
- Toossi S, Hess CP, Hills NK, Josephson SA. Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010; 19: 273–278.
- Satran A, Bart BA, Henry CR et al. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. *Circulation*, 2005; 111: 2424–2429.
- Martin-Schild S, Albright KC, Misra V et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke*, 2009; 40: 3635–3637.
- Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 833–836.
- Pitts WR, Vongpatanasin W, Cigarroa JE, Hillis LD, Lange RA. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation*, 1998; 97: 1270–1273.
- Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse. A case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest*, 1994; 106: 594–600.