



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 1

**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: 31.01.2022  
Контакты: gvamo@mail.ru

### Резюме

В обзоре приведены основные свойства, формы, метаболизм, фармакокинетика кокаина, возможные результаты его взаимодействия с другими веществами и лекарственными средствами, различные аспекты влияния кокаина на сердечно-сосудистую систему. Подробно рассмотрены механизмы действия кокаина, лежащие в основе развития основных широко распространенных патологических процессов в сердце и сосудах. Проанализированы данные большого числа опубликованных исследований, посвященных влиянию кокаина на развитие различных нарушений проводимости и ритма сердца, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, расслоение крупных артерий и аорты. Также обсуждены особенности действия кокаина в разных группах пациентов и в зависимости от длительности его употребления. Приведены рекомендации по диагностике и выбору терапии при ряде патологических состояний, связанных с употреблением кокаина. Особое внимание уделено спорным вопросам лечения и влияния кокаина на сердце и сосуды, диагностическим возможностям различных методов исследования.

**Ключевые слова:** кокаин, заболевания сердца, заболевания сосудов, кокаин-ассоциированная аритмия, гипертензия, расслоение артерий, расслоение аорты

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 1

**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: 31.01.2022  
Contacts: gvamo@mail.ru



---

**Abstract**

The review presents the main properties, forms, metabolism, pharmacokinetics of cocaine, possible results of its interaction with other substances and medicines, various aspects of cocaine effect on the cardiovascular system. The mechanisms of cocaine action underlying the development of the main widespread pathological processes in the heart and blood vessels, are considered in detail. The data of a large number of published studies on the cocaine influence on the development of various disorders of conduction and heart rhythm, arterial hypertension, endothelial dysfunction, and dissection of large arteries and aorta are analyzed. The particulars of action with the duration of cocaine use as well as in different groups of patients are discussed. Recommendations are given for the diagnostics and choice of therapy for a number of pathological conditions associated with cocaine use. Particular attention is paid to controversial issues of treatment and effect of cocaine on the heart and blood vessels, the diagnostic capabilities of various diagnostic methods.

**Keywords:** cocaine, heart disease, vascular disease, cocaine-associated arrhythmia, hypertension, arterial dissection, aortic dissection

---

**■ ВВЕДЕНИЕ**

С начала 2000-х годов проблема немедицинского потребления наркотических и психотропных веществ является актуальной для большинства стран мира, в том числе и для Республики Беларусь, создавая серьезную угрозу здоровью населения, правопорядку и экономике страны. По данным сектора наркологического мониторинга Республиканского научно-практического центра психического здоровья, за 25 лет с начала 90-х годов число лиц, страдающих наркоманией, увеличилось в РБ в 32 раза, а в Минске – в 56 раз. За последние 20 лет, с 2000 по 2020 г., число пациентов с впервые установленным диагнозом наркомании и токсикомании в Беларуси в целом снизилось с 1188 до 458 человек (с 11,9 до 4,9 на 100 000 населения), при этом максимальное количество отмечено в 2010 г. и 2012 г. (1889 человек и 1653 человека, или 19,9 и 17,5 на 100 000 населения) [1]. Тем не менее общее число пациентов, состоящих на учете с диагнозом наркомании, остается высоким: достигнутый в 2010 г. уровень более 10 000 человек (110,7 на 100 000 населения) даже увеличился почти до 12 000 человек в 2013 г. (126,6 на 100 000 населения) и продолжал оставаться на уровне около 10 000 человек (100,7 на 100 000 населения) в 2018 г., при этом в Минске под наблюдением на конец 2018 г. состояло более 3000 человек [2].

Однако реальные масштабы потребления психотропных веществ, возможно, на порядок выше. По оценкам Глобального фонда, в Беларуси около 65 тыс. потребителей инъекционных наркотиков, по данным Академии МВД – 88,5 тыс. (данные приведены на пресс-конференции начальника главного управления по наркоконтролю и противодействию торговле людьми МВД Геннадия Казакевича) [3]. По оценкам Управления по наркотикам и преступности Организации Объединенных Наций (УНП ООН), от 15 до 19,4 млн человек в мире были потребителями кокаина в 2009 г., на первом месте – страны Северной Америки, затем Европы (6 млн и 5 млн человек), от 470 000 до 840 000 человек – в странах Восточной/Юго-Восточной

Европы. Потребление кокаина находится на 3-м месте в мире после потребления каннабиса и веществ амфетаминовой группы [4], а по данным Российского УНП ООН, 550 000 потребителей наркотиков состояли на учете в учреждениях здравоохранения в 2008–2009 гг. [5].

Употребление наркотиков представляет собой не только социально-экономическую, но и значимую медицинскую проблему. Многочисленные исследования свидетельствуют о тесной связи злоупотребления наркотическими и психотропными веществами с ростом числа заболеваний ВИЧ и СПИД, вирусными гепатитами, инфекциями, передающимися половым путем, туберкулезом и другой серьезной патологией.

Кокаин и листья коки относятся к Списку I Единой конвенции о наркотических средствах ООН (1961), которая подразумевает самый жесткий контроль их употребления из-за вызываемой кокаином психологической зависимости. Употребление кокаина является также одним из признанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## ■ СВОЙСТВА, МЕТАБОЛИЗМ И ФАРМАКОКИНЕТИКА КОКАИНА

Кокаин – это сложный метиловый эфир бензоилэксгонина, или бензоилметилэксгонин. Наряду с другими алкалоидами он содержится в растениях рода *Erythroxylum*, прежде всего в листьях кокаиновых кустов (*Erythroxylum coca*), распространенных в тропической зоне Южной Америки. В этих растениях он выполняет функцию натурального инсектицида, препятствующего поеданию листьев. Биохимическим предшественником кокаина и других тропановых алкалоидов в листьях растений является аминокислота орнитин. В процессе декарбоксилирования орнитина образуется путресцин, который затем превращается в метилпутресцин. В результате окислительного дезаминирования метилпутресцина образуется альдегид, дальнейшие сложные биохимические превращения которого ведут к формированию так называемого тропанового скелета.

Кокаин обладает местным анестезирующим действием, поэтому в XIX веке кокаина гидрохлорид широко применялся в медицинских целях в качестве анестетика, однако в XX веке использование его в медицинской практике было прекращено. Кокаин обладает мощным стимулирующим действием на ЦНС человека, вызывая чувство эйфории, с чем связано широкое его употребление в виде жевания листьев и курения пасты коки, вдыхания порошка, внутривенного введения.

Существуют две формы кокаина – гидрохлорид, который обычно используют в форме инъекций, для вдыхания носом, приема внутрь или ректально, и свободное основание, известное также как крэк или крэк-кокаин, который обычно курят.

Температура плавления кокаина в виде основания – около 100 °С, гидрохлорида кокаина – около 200 °С. Кокаин хорошо растворяется в горячей воде, этаноле, глицерине, хлороформе, ацетоне, а также в ряде других растворителей. Гидрохлорид кокаина представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы или порошок без запаха, горького вкуса, который при попадании на язык вызывает чувство онемения.

При попадании в организм кокаин быстро распределяется по объему циркулирующей крови и метаболизируется эстеразами плазмы и печеночными холинэстеразами в водорастворимые метаболиты, выводящиеся с мочой, – бензоилэксгонин,

**Таблица 1**  
**Основные фармакокинетические параметры кокаина в зависимости от пути применения [6]**  
**Table 1**  
**The key pharmacokinetic parameters of cocaine depending on the route of administration [6]**

Путь применения	Время достижения пиковой концентрации в сыворотке	Продолжительность действия
Курение	1–5 минут	5–60 минут
Внутривенное введение (локтевая ямка)	1–5 минут	5–60 минут
Вдыхание носом (инсуффляция)	1 минута	45 минут
Прием внутрь	45–90 минут	180 минут

метилэгонин и эгонин, в незначительных количествах образуются также другие метаболиты. Время полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ): для кокаина – 38–67 минут; для бензилэгонина – 4–6 часов; для метилэгонина – 2,5–7,6 часа. Биодоступность кокаина при различных способах введения: пероральный – 20–40%; интраназальный – 20–40%; ингаляционный – 6–32%; инъекционный (внутривенный) – 100%. На метаболизм кокаина влияет скорость печеночного кровотока, прием алкоголя, лекарств, фосфорорганических соединений [7].

В отличие от бензоилэгонина, при физиологических значениях pH метилэгонин не аккумулируется в крови. Выделение кокаина из организма на 80% производится почками в виде его метаболитов – бензоилэгонина и эгонина. В течение 2–3 дней из организма выводится 90–95% введенной дозы кокаина в виде чистого вещества и его метаболитов в следующем соотношении: неизмененный кокаин – 1–9%; бензоилэгонин – 35–60%; метилэгонин – 32–49%; эгонин – 1–8%; норкокаин и гидроксигированные метаболиты – 10%. Наблюдается выраженная зависимость соотношения метаболитов от способа введения препарата. Кокаин определяется в полости рта в течение около 24 часов, в моче в течение 4 дней, в крови несколько дольше и в волосах до 90 дней, хотя может наблюдаться индивидуальная вариабельность [6, 7].

Кокаин, в отличие от его метаболитов бензилэгонина и эгонина, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. При совместном употреблении кокаина и алкоголя в печени образуется кокаэтилен (этиловый эфир бензоилэгонина), который обладает большей продолжительностью действия и большей кардиотоксичностью.

Эффекты действия кокаина при однократном введении весьма индивидуальны. «Клиническая» доза кокаина при его внутривенном введении в расчете на среднего человека, не употребляющего это наркотическое средство регулярно, составляет 1,5 мг/кг чистого вещества; разовая «уличная» доза – 15–60 мг; токсическая доза – 500 мг; летальная доза колеблется от 20 мг до 1200 мг [7, 8].

Многие кокаиновые наркоманы одновременно подвергаются действию других наркотических средств (опиоды, героин), а также этанола, никотина, антидепрессантов, что всегда потенцирует неблагоприятные эффекты кокаина на сердечно-сосудистую систему. Прокаинамид, хинидин и антигистаминные часто смешивают с кокаином для усиления его эффекта, но они могут быть и назначены такому пациенту, например, для купирования нарушений ритма. Хорошо известно о следующих возможных взаимодействиях кокаина, приведенных в табл. 2 [9, 10].

**Таблица 2**  
**Взаимодействия кокаина [9, 10]**  
**Table 2**  
**Cocaine interactions [9, 10]**

Вещество	Взаимодействие
Этанол	Увеличивает токсичность кокаина, увеличивает заболеваемость и смертность
Опиаты/опиоиды	Усиливают токсичность кокаина, кокаин усиливает токсичность опиатов/опиоидов
Героин	Усиливает токсичность кокаина и увеличивает риск смерти, кокаин усиливает токсичность героина
Антидепрессанты/антипсихотики	Увеличивают токсичность кокаина и риск аритмий, совместное использование с ингибиторами МАО может приводить к гипертензивному кризу
Антигистаминные средства	Увеличивают токсичность кокаина
Каннабиноиды	Увеличивают нежелательные эффекты кокаина
Метамфетамин	Увеличивает риск судорог
Никотин	Увеличивает сердечно-сосудистый риск и усиливает частоту дисфункции миокарда
Прокаинамид	Увеличивает образование кокаэтилена и ингибирует разрушение кокаина и кокаэтилена, что увеличивает токсичность кокаина

## ■ ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

В малых дозах кокаин дозозависимо увеличивает АД и ЧСС. В очень высоких дозах оказывает прямое токсическое действие на сердце. Кокаин также повышает чувствительность сердечной мышцы к действию катехоламинов, поражает эндотелий, вызывает ускоренное развитие атеросклероза, цереброваскулярной, кардиоваскулярной и другой сосудистой патологии [11, 12]. Различные аспекты воздействия кокаина на сердечно-сосудистую систему суммированы в табл. 3.

Механизмы действия кокаина на сердечно-сосудистую систему многогранны, неоднократно обсуждались в обзорных работах [11, 13, 14] и будут подробно рассмотрены в соответствующих разделах.

### Нарушения ритма и проводимости

В публикациях типа сообщения о случаях развития нарушений ритма, ассоциированных с применением кокаина, был отмечен широкий круг аритмий – от доброкачественной синусовой и до тяжелой желудочковой тахикардии, тахикардии *torsade de pointes*, фибрилляции желудочков и асистолии. Исследований на больших группах пациентов с острой кокаиновой интоксикацией не проводилось, а в малых исследованиях чаще всего отмечались тахикардия и удлинение QRS. Кокаин и его метаболиты взаимодействуют с натриевыми, кальциевыми и калиевыми каналами. Кроме того, большое значение в генезе кокаининдуцированных аритмий могут иметь такие механизмы, как повышение концентрации катехоламинов, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, а поскольку блокада натриевых каналов имеет зависимую от ЧСС кинетику, то увеличение ЧСС приводит к усилению блокады натриевых каналов. Также тахикардия может быть самодостаточным триггером для нарушений ритма, возникающих по механизму *re-entry* у предрасположенных лиц. Наконец, кокаин может вызвать ишемию и повреждение миокарда, что приводит к

**Таблица 3****Влияние кокаина на сердечно-сосудистую систему по опубликованным данным [11, 12]****Table 3****The effect of cocaine on cardiovascular system according to the published data [11, 12]**

Развитие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки
– Увеличение ЧСС
– Повышение АД
– Уменьшение диаметра коронарных артерий
– Снижение коронарного кровотока
Влияние на функцию миокарда
– Развитие гипертрофии левого желудочка
– Снижение фракции выброса
– Увеличение конечно-систолического объема
– Увеличение конечно-диастолического давления
– Удлинение времени замедления
Влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии
– Удлинение интервала QT
– Аритмии
– Тромбозы
– Атеросклероз
– Эндотелиальная дисфункция
– Микроваскулярная патология
Влияние на клинические сердечно-сосудистые конечные точки
– Инфаркт миокарда
– Внезапная сердечная смерть
– Аритмии
– Расслоение аорты
– Кардиомиопатия
– Застойная сердечная недостаточность
– Эндокардит

неоднородности процессов реполяризации и вследствие этого создает субстрат для развития аритмии. То есть кокаин способен создавать субстрат, предрасполагающий к развитию аритмии за счет блокады натриевых и/или калиевых каналов с сопутствующей ишемией или без нее, а тахикардия вследствие избытка катехоламинов или психическое возбуждение, связанные с его употреблением, служат всегда присутствующим триггером. Аритмии могут быть связаны также с различными особенностями пациентов, включая используемую дозу кокаина, одновременное применение других наркотических средств, состояние кислотно-основного баланса, баланса электролитов, возможную генетическую вариабельность как метаболизма кокаина, так и структуры и/или функции ионных каналов [15].

Блокада быстрых натриевых каналов кокаином подобна таковой для препаратов IC класса по классификации Vaughan-Williams. Развивающиеся при этом изменения на ЭКГ аналогичны эффектам, описанным для других значимых блокаторов натриевых каналов, например, трициклических антидепрессантов. Высокая ЧСС и снижение pH, часто развивающиеся у лиц, употребляющих кокаин, увеличивают блокаду натриевых каналов. В случае невыраженной блокады или на ранней стадии процесса преимущественно нарушается проведение справа (возможно связанное с различиями в плотности, распределении или структуре ионных каналов), при этом происходит сдвиг электрической оси вправо в последние 40 мс комплекса QRS. Это проявляется как наличие зубца S в отведениях I и aVL и зубца R в отведении aVR и может сопровождаться появлением неполной блокады правой ножки пучка Гиса в грудных

отведениях. В настоящее время это рассматривают как неспецифический признак блокады натриевых каналов. При более выраженной токсичности может развиваться полная блокада правой ножки с результирующей картиной тахикардии с широкими комплексами на ЭКГ, которую иногда путают с желудочковой тахикардией. Таким образом, блокада натриевых каналов кокаином вызывает нарушение деполяризации. Желудочковая тахикардия, связанная с употреблением кокаина, также была описана у пациентов, но она наблюдается чаще в ассоциации с ишемией и инфарктом миокарда. Более типично для кокаина развитие тахикардии с широкими комплексами в результате блокады натриевых каналов, ее можно отличить по частоте смены ЧСС и морфологии QRS и по хорошему ответу на введение бикарбоната натрия. У пациентов с расширением QRS по причине токсической блокады натриевых каналов успешно использовался также лидокаин, тогда как препараты Ia- и Ic-классов, а также бета-блокаторы противопоказаны, амиодарон не рекомендован. При случайном воздействии массивных доз кокаина описано также возникновение узлового ритма с расширением комплекса QRS и высокими зубцами Т, что напоминает проявления гиперкалиемии, которая также приводит к блокаде натриевых каналов [15].

Кокаин может блокировать также калиевые каналы, что нарушает процессы реполяризации и проявляется на ЭКГ удлинением интервала QT. Вещества, которые блокируют только калиевые каналы, увеличивают продолжительность интервала QT без удлинения комплекса QRS. Блокада натриевых каналов удлиняет комплекс QRS, который входит в интервал QT, что также приводит к удлинению интервала QT. Кокаин блокирует и натриевые, и калиевые каналы, поэтому при оценке ЭКГ важно понимать, какой эффект является доминирующим. При блокаде только калиевых каналов, помимо нормальной продолжительности QRS, часто наблюдаются изменения зубца Т. Так как блокада калиевых каналов нарушает реполяризацию, то это оставляет клетки в состоянии гиперполяризации и позволяет ионам кальция накапливаться внутриклеточно, что при определенном их накоплении может вызвать деполяризацию, проявляющуюся увеличением зубца Т, появлением зубца U (ранняя постдеполяризация) или малого дополнительного зубца Р (поздняя постдеполяризация). Эти изменения мембранного потенциала происходят в относительный рефрактерный период, и если в этот момент накопится критическое число клеток, способных провести импульс, то возникший в результате эктопический импульс может запустить механизм re-entry, который является возможным механизмом развития мономорфной желудочковой тахикардии или тахикардии *torsades des pointes* [15].

В исследовании на 45 пациентах, госпитализированных с интоксикацией кокаином, часто отмечалось удлинение интервала QT, QTc и увеличение вариабельности QTc, появление волны U. У трех пациентов были желудочковые аритмии по типу *torsades de pointes*, приведшие к летальному исходу. Эти случаи сочетались с болью в грудной клетке, поэтому авторы пришли к заключению, что ангинальная боль в грудной клетке, свидетельствующая об ишемии миокарда, при наличии нарушений реполяризации желудочков может приводить к летальным желудочковым аритмиям и внезапной смерти у лиц, употребляющих кокаин [16].

В исследовании, где сравнивали 200 хронически употребляющих кокаин лиц (1-я группа) с группой из 38 пациентов, поступивших для оказания неотложной помощи в связи с интоксикацией кокаином (2-я группа), с группой из 21 внезапно умершего лица с интоксикацией кокаином (3-я группа) и группой контроля из 425 человек, не



употребляющих кокаин, интервал QTc был удлинен у 4% лиц в первой группе, у четверти пациентов (25%) второй группы и у 75% лиц третьей группы [17].

Тем не менее опубликовано не так много случаев, свидетельствующих о значительном удлинении QT и развитии *torsades de pointes*, что, возможно, объясняется тем, что в таких потенциально летальных случаях человек может не успеть получить медицинскую помощь и, соответственно, сделать ЭКГ. Кроме того, тахикардия, которая часто ассоциируется с интоксикацией кокаином, может служить протективным фактором развития многих аритмий, поскольку сокращает относительный рефрактерный период [15]. Было показано, что аритмии типа *torsades de pointes* наблюдаются в большинстве случаев при ЧСС 30–90 ударов в минуту при удлинненном QT [18].

Данных о лечении случаев с клинически значимым удлинением интервала QT и ассоциированными аритмиями при интоксикации кокаином недостаточно, поэтому клиницистам рекомендуется полагаться на рекомендации по лечению в случае удлинения QT по другим причинам, уточнять и корректировать состояние гипокалиемии или гипомагниемии, а в случае гемодинамической нестабильности использовать кардиоверсию или дефибрилляцию согласно протоколам. В редких случаях успешного лечения кокаининдуцированной аритмии типа *torsades de pointes* использовали ускоренную кардиостимуляцию, магний и лидокаин, но их эффективность при данном состоянии не изучена [15].

Некоторые авторы назначали магний профилактически тем пациентам, у которых отмечалось удлинение QTc более 500 мс, или тем, кто смещался выше по номограмме соответствия QT-ЧСС, если ЧСС была слишком высока, поскольку чувствительность и специфичность этих критериев в прогнозировании развития *torsades de pointes* составляли соответственно 93,8% и 97,2% для QTc 500 мс, а также 96,9% и 98,7% – для QT-номограмм [18].

Кроме того, электрическую нестабильность миокарда может вызвать снижение эффективности коронарного кровотока под влиянием кокаина [9]. Описаны случаи, когда интоксикация кокаином вызвала остановку сердца (асистолия) с последующей фибрилляцией желудочков, желудочковую тахикардию на фоне повреждения миокарда [19, 20].

При избыточной концентрации циркулирующих катехоламинов в результате блокады их обратного захвата и повышенного высвобождения при стимуляции центральной нервной системы и психомоторном возбуждении под влиянием кокаина чаще всего наблюдаются суправентрикулярные ритмы, главным образом синусовая тахикардия, реже суправентрикулярная тахикардия по типу re-entry (в 5% случаев). Были случаи сообщений о развитии фибрилляции предсердий [17, 21].

Для купирования аритмии, связанной с избытком катехоламинов, обычно достаточно седации с помощью бензодиазепинов и таких поддерживающих мероприятий, как кислород, охлаждение и восполнение объема циркулирующей крови. Диазепам и мидазолам являются более предпочтительными вследствие быстрого достижения пика седации. Препаратом выбора является мидазолам, т. к. его короткая продолжительность действия больше соответствует токсикодинамике кокаина и поэтому при его использовании меньше вероятность развития избыточной седации. Начинают с использования 1–2 мг мидазолама или 5–10 мг диазепама внутривенно с повторным применением каждые 3–5 минут до достижения седации. Возможно применение 5–10 мг мидазолама внутримышечно при отсутствии налаженного венозного

доступа. Если седации, оксигенотерапии, охлаждения и восполнения объема кровотока недостаточно для контроля ЧСС, то рекомендуется рассмотреть другие причины тахикардии. При суправентрикулярной тахикардии re-entry, а также для контроля ЧСС при фибрилляции и трепетании предсердий рекомендуют использование блокаторов кальциевых каналов. Предпочтительным является использование короткодействующих средств, поскольку у многих пациентов нормальный синусовый ритм восстанавливается сразу же, как только проходит токсический эффект кокаина. В случае развития нарушений ритма на фоне ишемии целесообразно руководствоваться соответствующими рекомендациями по лечению ишемии [15].

### **Артериальная гипертензия**

Кокаин препятствует обратному нейрональному захвату норэпинефрина, допамина и серотонина, влияя на их транспортеры и оставляя нейротрансмиттеры в синаптической щели, увеличивает высвобождение норэпинефрина из терминалей адренергических нервов (центральная симпатическая стимуляция), увеличивает чувствительность адренергических нервных окончаний к эпинефрину, что в итоге приводит к чрезмерной стимуляции адренергических рецепторов, усилению влияния симпатической нервной системы и повышению артериального давления, появлению тахикардии [11, 14, 22, 23].

Высказано мнение о том, что вазопрессорный эффект кокаина обусловлен главным образом норэпинефрином симпатических нервов, а тахикардия связана главным образом с эпинефрином надпочечникового происхождения [24].

Отмечено, что внутривенное введение кокаина, начиная с дозы 16 мг, вызывает дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления. Увеличение частоты сердечных сокращений начиналось через 2–5 минут после внутривенной инъекции, максимальные значения отмечали через 10 минут, а через 46 минут выявляли первоначальные значения частоты сердечных сокращений. Максимальное изменение АД наблюдалось через 10 минут. Через 46 минут уже наблюдала нормализацию артериального давления [13].

Дозозависимый эффект кокаина в отношении артериального давления и ЧСС при его курении был отмечен и в другом исследовании, где было показано также, что повторное применение той же самой дозы не вызывает дополнительного повышения артериального давления, а только поддерживает достигнутый уровень повышения [25].

Еще в одном исследовании на 15 здоровых добровольцах, ранее не употреблявших кокаин, было показано, что при введении в плечевую артерию 0,15 и 15 мг кокаина венозная концентрация норэпинефрина и сосудистое сопротивление увеличивались, но не линейно, максимальные изменения отмечались уже при невысоких дозах с небольшим дальнейшим приростом и без каких-либо системных эффектов, хотя венозные концентрации кокаина при этом увеличились и соответствовали таковым при тяжелой интоксикации кокаином. В то же время при интраназальном введении эквивалентной дозы кокаина венозная концентрация кокаина не изменялась, а сосудистое сопротивление даже снижалось, поскольку активность симпатической нервной системы рефлекторно снижалась при подъеме артериального давления (активация барорефлекса), а при ее восстановлении за счет снижения нитропруссидом вызванного кокаином подъема АД венозная концентрация норэпинефрина увеличивалась

до уровня, достигнутого при внутриартериальном введении эквивалентной дозы кокаина. То есть одна и та же венозная концентрация кокаина оказывала очень разное влияние на венозную концентрацию норэпинефрина и вызывала прямо противоположные вазомоторные реакции в зависимости от уровня активации барорефлекса. Таким образом были продемонстрированы различия в эффектах на АД в зависимости от пути применения и показано, что ингибирование транспортера норэпинефрина и обратного захвата норэпинефрина как механизм повышения АД достигает максимального уровня уже при малых дозах кокаина и компенсируется рефлекторной активацией барорецепторов, а значит, не является определяющим в развитии гипертензивных кризов, вызванных применением больших доз кокаина [26, 27].

Учитывая кратковременный эффект кокаина на артериальное давление, в основном говорят об ассоциации употребления кокаина с острыми эпизодами артериальной гипертензии, тогда как хроническую артериальную гипертензию обычно не связывают с кокаином. Так, в одном из исследований в группе из 301 испытуемого среднего возраста 20% имели острое повышение артериального давления, которое приходило в норму в течение 1 суток, у 18% гипертензия носила хронический характер ( $>140/90$  мм рт. ст.), однако значимых различий в уровне артериального давления с учетом возраста по сравнению с данными исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) не было выявлено. В случайным образом отобранных образцах мочи значимого повышения уровня микроальбуминурии также не было выявлено [28].

Тем не менее по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у лиц, употребляющих кокаин, отмечаются повышение конечно-систолического объема ЛЖ и ПЖ и повышение индекса массы миокарда левого желудочка (особенно у пациентов с болью в грудной клетке) при снижении фракции выброса ЛЖ и ПЖ, систолическая дисфункция ЛЖ и дилатация аорты, усиление ригидности артерий, увеличение индекса ригидности, снижение растяжимости аорты, большая емкость пульсовой волны, утолщение сосудистой стенки [12, 29].

Кроме того, в исследовании, сравнивавшем 20 лиц, регулярно употребляющих кокаин, с аналогичной группой контроля было показано, что средний уровень артериального давления у тех, кто употреблял кокаин, был на 8 мм рт. ст. выше независимо от возраста, площади поверхности тела, курения, употребления алкоголя, а по данным МРТ отмечались признаки повышения жесткости аорты и большие значения массы миокарда левого желудочка, что ассоциировалось с продолжительностью и/или частотой употребления кокаина [30].

Гипертензия и тахикардия, вызываемые кокаином, редко требуют специального лечения, т. к. длятся недолго и хорошо купируются бензодиазепинами, которые снижают симпатическую импульсацию [24]. Тем не менее, поскольку для этого часто требуются более высокие и повторные дозы бензодиазепинов, существует риск чрезмерной седации и угнетения дыхания. Надежно купируют артериальную гипертензию, но не тахикардию, недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил) и фентоламин. Нитроглицерин и нитропруссид натрия также эффективны в снижении давления, но могут рефлекторно усилить тахикардию. Для лечения одновременно гипертензии и тахикардии было рекомендовано также использование лабетолола, в том числе для пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [31].

При изолированной гипертензии, требующей терапии (как правило, осложненной внутричерепным кровоизлиянием, расслоением аорты или инфарктом миокарда), рекомендуются прямые вазодилататоры (фентоламин или нитроглицерин) с последующим возможным применением короткодействующих титруемых блокаторов кальциевых каналов (никардипин), если развивается рефлекторная тахикардия [15].

В систематическом обзоре, включавшем 120 публикаций надлежащего качества (2358 пациентов), посвященных фармакотерапии сердечно-сосудистых проявлений токсичности кокаина, было показано, что бензодиазепины и GABA-активные препараты не всегда эффективно уменьшают тахикардию, гипертензию и вазоспазм, вызванный кокаином, а нитроглицерин иногда может приводить к тяжелой гипотензии и рефлекторной тахикардии. Кроме того, было отмечено, что использование таких комбинированных  $\beta/\alpha$ -блокаторов, как лабетолол и карведилол (1744 пациента), успешно снижало как артериальное давление, так и тахикардию без отмеченных побочных эффектов [31].

### **Васкулопатии**

В опубликованной литературе описана не только кардиоваскулярная, но и цереброваскулярная патология, а также патология других артерий у лиц, употребляющих кокаин, подтвержденная данными МРТ и ПЭТ. Со стороны коронарных артерий – вазоконстрикция, срединное и субэпикардальное позднее усиление в верхушечной части перегородки и боковой стенки, ишемическая болезнь сердца, мульти-сосудистое поражение, повышение артериального давления. Со стороны крупных церебральных артерий – вазоконстрикция (локальное сужение или полная потеря сигнала в артериях), атеросклероз, повышение уровня нейротрофического фактора BDNF, ишемический и геморрагический инсульт, васкулит, расслоение артерий. Со стороны внутренней сонной артерии – высокая частота выявления липидного ядра в каротидной бляшке, ассоциированная с уровнем общего холестерина, ускоренное развитие атеросклероза. Со стороны аорты – дилатация аорты, снижение податливости и растяжимости, повышение индекса жесткости и скорости пульсовой волны, деформация, снижение функции, острое расслоение. В сосудистом русле – эндокардит, признаки воспаления, снижение базального уровня противовоспалительных маркеров, повышение провоспалительных цитокинов, проадгезивных и протромботических свойств эндотелиальных клеток, ускоренное развитие атеросклероза [12].

Кокаин оказывает влияние на эндотелиальные клетки, стимулируя высвобождение эндотелина-1, мощного вазоконстриктора, и ингибируя продукцию оксида азота, основного вазодилатора [9, 33]. Кроме того, кокаин активирует тромбоциты (через повышение экспрессии P-селектина, повышение высвобождения фактора 4 тромбоцитов, тромбоблобулина, лиганда NAP-2 и CD40) и свертывание крови (через увеличение ингибитора активатора плазминогена, фибриногена и тканевого фактора одновременно со снижением экспрессии ингибитора тканевого фактора, анти-тромбина и протеина C), что вызывает протромботическое состояние [12, 33].

При длительном употреблении кокаина продемонстрирована эндотелиальная дисфункция, в том числе в коронарных артериях, которая увеличивает чувствительность к катехоламинам, вызывает поражение эпикардальных и мелких сосудов и может быть причиной боли в грудной клетке у лиц без значимого стеноза коронарных артерий, употребляющих кокаин. При этом в дополнение к симптоматическому



лечению антиишемическими препаратами по поводу вазоконстрикции мелких сосудов может быть целесообразным использование антитромботических препаратов, поскольку кокаин обладает протромботической активностью, и ингибиторов RhoA/Rho-киназы, которая играет ключевую роль в индуцированной кокаином эндотелиальной дисфункции [34, 35].

В литературе регулярно встречаются сообщения о случаях расслоения аорты, ассоциированных с употреблением кокаина. Было опубликовано также несколько исследований по случаям острого расслоения аорты после употребления кокаина из регистров разных лет [36–41].

В одном из недавних исследований был проведен анализ 45 случаев острого расслоения аорты, ассоциированных с употреблением кокаина, среди которых встречались главным образом молодые мужчины (средний возраст  $41,3 \pm 8,67$  года, 88,9% мужчин). Большинство случаев (75%) были классифицированы как Стенфорд тип А, т. е. охватывающие восходящую аорту. В 5% случаев пострадавшие употребляли кокаин более одного года. Медиана времени от последнего употребления кокаина до начала появления симптомов составила один час. Внутригоспитальная смертность составляла 21,4%, и еще 11,9% от всех пациентов умерли до поступления в госпиталь. В этом исследовании авторы сравнили данные о своей когорте пациентов с опубликованными данными пациентов Международного регистра случаев острого расслоения аорты, а также с другими опубликованными исследованиями случаев расслоения аорты, ассоциированных с употреблением кокаина [41, 42]. Авторы пришли к выводу о том, что острое расслоение аорты, связанное с употреблением кокаина, происходит главным образом у молодых мужчин и в изученной ими когорте пациентов (европеоидов) имело плохой исход по сравнению со всеми случаями расслоения в соответствии с данными других авторов. При этом следует отметить, что доминирующей расой пациентов в этом исследовании были европеоиды и преобладал тип расслоения А, в то время как в большинстве других работ среди пациентов преобладали негроиды, а по типу расслоения пациенты распределялись либо равномерно, либо преобладал тип В. Кроме того, авторы указали на то, что во всех публикациях по таким случаям доля курильщиков составляла от 61 до 100%, в их исследовании – 84%, а в анамнезе у пациентов с расслоением имелась артериальная гипертензия. Сравнительная таблица основных данных по пациентам в проанализированных авторами исследования приводится далее [41] с дополнениями и изменениями.

В работе, проанализировавшей данные Международного регистра по острым случаям расслоения аорты, отмечено, что употребление кокаина присутствует у 1,8% пациентов с острым расслоением аорты. По данным регистра, типичный пациент, имеющий ассоциированное с употреблением кокаина расслоение аорты, – это относительно молодой чернокожий мужчина, который имеет такие дополнительные факторы риска, как курение и гипертензия, у него чаще встречается тип В расслоения. Больше таких случаев было зарегистрировано в США, чем в Европе. Среди лиц, употребляющих кокаин, курильщиков было больше, а диаметр восходящей аорты при поступлении у них был меньше, в то время как различий по наличию в анамнезе гипертензии, атеросклероза, времени от начала появления симптомов до поступления среди пациентов с острым расслоением аорты, употребляющих и не употребляющих кокаин, не было выявлено. Пациенты с кокаин-ассоциированным

**Таблица 4**  
**Сравнение данных пациентов с расслоением аорты, связанным с употреблением кокаина**  
**Table 4**  
**Comparison of data of the patients with cocaine-associated aortic dissection**

Исследования	Hsue и соавт., 2002 [36]	Daniel и соавт., 2007 [37]	Singh и соавт., 2007 [38]	Dean и соавт., 2014 [39]	Yammine и соавт., 2019 [40]	Greve и соавт., 2020 [41]
Годы	1981–2001	1990–2006	1996–2005	1996–2012	2012–2017	до 2000 г.
Преобладающая раса	негроидная	НП*	негроидная	негроидная	негроидная	европеоидная
Общее число проанализированных случаев	38	164	46	3584	186	45, сравнение с [39]
Число случаев, ассоциированных с кокаином	14	16	13	63	14	45
Возраст, годы	41±8,8	47±6,8	38±9	47±11	52,6±7,4	41±8,6
Мужской пол	8 (57%)	12 (75%)	9 (69%)	55 (87%)	10 (71,4%)	40 (88,9%)
Анамнез никотиновой зависимости	14 (100%)	16 (100%)	13 (100%)	39 (61%)	11 (78,6%)	21 (84%)
Анамнез гипертензии	11 (79%)	11 (69%)	9 (69%)	52 (82%)	14 (100%)	29 (74,4%)
Среднее время от употребления кокаина до развития симптомов	12 часов (0–24 ч.)	12,8 часа (4–24 ч.)	0–48 часов	НП	НП	11 часов (0–72 ч.)
Боль в грудной клетке	НП	НП	НП	51 (81%)	НП	23 (62,2%)
Стенфорд тип А	6 (43%)	44%	4 (31%)	33 (52,4%)	0 (0%)	33 (75%)
Стенфорд тип В	8 (57%)	57%	9 (69%)	30 (47,6%)	14 (100%)	11 (25%)
Хирургическое лечение	9 (64%)	50%	–	31 (49%)	14 (100%)	31 (79,5%)
Смертность	–	31%, спустя 1 год	69%, спустя 1 год	8%, внутригоспитальная	7%, 30-дневная смертность	9 (21,4%), внутригоспитальная

Примечание: НП – не приведено данных.

расслоением типа В чаще имели гипертензию при поступлении. Внутригоспитальная смертность при расслоении типа А, связанном с употреблением кокаина, была ниже, чем таковая у лиц, не употребляющих кокаин, вероятно, вследствие более молодого возраста, а острая почечная недостаточность у них встречалась чаще [39].

Еще в одном недавнем исследовании с большим количеством пациентов были проанализированы характеристики пациентов, подвергшихся торакальной эндовазальной репарации аорты по поводу расслоения типа В. В этой группе пациентов лица, употреблявшие кокаин (7,5%), также были курящими мужчинами негроидной расы с тенденцией к более обширному расслоению, эндопротеканию и с большей частотой повторных интервенций [40].

В более ранних работах было также отмечено, что у пациентов с расслоением аорты на фоне кокаина чаще встречаются легочные осложнения после хирургического вмешательства [37], больше частота гипертензивных кризов (среднее АД 210/130 мм рт. ст.), чаще происходит тип В расслоения и выше смертность после выписки из стационара, что возможно связано с продолжающимся употреблением кокаина. Почти

у половины из них причиной смерти является повторное расслоение [38], само расслоение является предположительно следствием преходящей резкой тяжелой артериальной гипертензии и выброса катехоламинов, а вероятность данного состояния следует учитывать у лиц, употребляющих кокаин, при наличии у них сильной боли в грудной клетке [36].

Регулярно встречаются также случаи сообщений о расслоении других артерий. Например, сообщение о случае расслоения правой позвоночной артерии после интоксикации кокаином, подтвержденного при МРТ-ангиографии, что клинически проявлялось атипичной головной болью и гипертензией. В этой же публикации приведен случай расслоения правой почечной артерии после интоксикации кокаином, подтвержденного абдоминальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) с доплерометрией, где были видны признаки стеноза почечной артерии, и при МРТ-ангиографии, где было подтверждено расслоение этого сосуда в качестве причины стенозирования. В обеих ситуациях у пациентов появилась вторичная артериальная гипертензия [43]. Опубликован случай расслоения верхней брыжеечной артерии, проявлявшийся абдоминальной болью [44]. Случаи спонтанного расслоения коронарных артерий, которые наблюдаются главным образом у женщин, могут быть не распознаны при обычной ангиографии как причина стеноза, фатальны и могут приводить к развитию инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [45, 46].

Головная боль является частым симптомом, присутствующим у пациентов с интоксикацией кокаином, который, как правило, обусловлен обратимой цереброваскулярной вазоконстрикцией, что чаще всего наблюдается у женщин, у пациентов среднего возраста. Время ее появления после употребления кокаина может варьировать от моментального возникновения до 40–90 минут, а в некоторых случаях головная боль может сохраняться длительное время даже при абстиненции. Помимо вазоконстрикции ее причиной может быть расслоение сонной и позвоночной артерии, ишемический или геморрагический инсульт, поэтому при определении прогноза таким пациентам необходимо проводить соответствующие исследования для установления точной причины головной боли [47].

Кроме того, существуют данные о том, что наркотическая зависимость увеличивает риск инсульта в 6,5 раза во всех возрастных группах, а у лиц моложе 35 лет относительный риск составляет более 10, в то же время употребление кокаина является фактором риска внутричерепного кровоизлияния, особенно при наличии на КТ признаков поражения мелких сосудов мозга. Поэтому для таких пациентов рекомендуется предпочесть внутриартериальный тромболизис, а у молодых пациентов с инсультом проводить токсикологический скрининг или опрашивать их на предмет употребления кокаина перед решением вопроса о тромболитической терапии [48].

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Statistical Committee of the Republic of Belarus (2020) *Healthcare (electronic edition): annual data*. Available at: [https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Oficial\\_statistika/ Godovwe/Sabot\\_nas\\_narkomanie-20.xls](https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Oficial_statistika/ Godovwe/Sabot_nas_narkomanie-20.xls) (accessed 10 September 2021). (in Russian)
2. GU RNPC MT. *Healthcare in the Republic of Belarus (electronic edition): official stat. coll. for 2018 year*. Minsk: GU RNPC MT, pp. 144–145. Available at: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/letter/ %D0%97%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D1%85%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf> (accessed 10 September 2021). (in Russian)
3. *Ministry of Internal Affairs notes high latency of drug addiction in Belarus*. Belta.by (official site). Available at: <https://www.belta.by/society/view/mvd-otmechaet-vysokuju-latentnost-narkomanii-v-belarusi-352562-2019/> (accessed 10 September 2021). (in Russian)
4. United Nations. Office on Drugs and Crime (2010) *World Drug Report. 2010 year. Summary*. Unodc.org (official site). Available at: [https://www.unodc.org/documents/russia/Reports/ EXECUTIVE\\_SUMMARY-RU.pdf](https://www.unodc.org/documents/russia/Reports/ EXECUTIVE_SUMMARY-RU.pdf) (accessed 10 September 2021). (in Russian)

5. United Nations. Office on Drugs and Crime (2010) *UNODC Office in the Russian Federation. Main indicators for country. Unodc.org (official site)*. Available at: <https://www.unodc.org/russia/ru/osnovnie-stranovye-pokazately.html> (accessed 10 September 2021). (in Russian)
6. Pergolizzi J.V., Magnussone P., Lequang J.K. (2021) Cocaine and Cardiotoxicity: A Literature Review. *Cureus*, vol. 13, no 4: e14594. doi: 10.7759/cureus.14594.
7. Markova I.V. (1998) *Clinical toxicology of children and adolescents. Volume 1*. St. Petersburg: Intermedica. (in Russian)
8. Veselovskaya N.V., Kovaleko A.E. (2000) *Drugs. Properties, Action, Pharmacokinetics, Metabolism. Manual for staff of narcological hospitals, drug dispensaries, laboratories of chemical toxicology and forensic chemistry*. Moscow: Trada-X. (in Russian)
9. Kearston A.S. Barnes (2015) Cocaine-Induced Cardiomyopathy. *US Pharm*, vol. 40, no 2, pp. 11–15.
10. Bailey D.N. (1999) Procainamide inhibition of human hepatic degradation of cocaine and cocaethylene in vitro. *J Anal Toxicol*, vol. 23, no 3, pp. 173–176. doi: 10.1093/jat/23.3.173.
11. Schwartz B.G., Rezkalla S., Kloner R.A. (2010) Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*, vol. 122, no 24, pp. 2558–2569. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569.
12. Bachi K., Mani V., Jeyachandran D. (2017) Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*, vol. 262, pp. 154–162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.019.
13. Kloner R.A., Hale S., Alker K., Rezkalla S. (1992) The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation*, vol. 85, no 2, pp. 407–419. doi: 10.1161/01.cir.85.2.407.
14. Kim S.T., Park T. (2019) Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*, vol. 20, no 3, pp. 584. doi: 10.3390/ijms20030584.
15. Hoffman R.S. (2010) Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 69, no 5, pp. 448–457. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03632.x.
16. Gamouras G.A., Monir G., Plunkitt K. (2000) Cocaine abuse: repolarization abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci*, vol. 320, no 1, pp. 9–12. doi: 10.1097/00000441-200007000-00002.
17. Chakko S., Sepulveda S., Kessler K.M. (1994) Frequency and type of electrocardiographic abnormalities in cocaine abusers (electrocardiogram in cocaine abuse). *Am J Cardiol*, vol. 74, no 7, pp. 710–713. doi: 10.1016/0002-9149(94)90315-8.
18. Chan A., Isbister G.K., Kirkpatrick C.M., Dufful S.B. (2007) Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM*, vol. 100, no 10, pp. 609–615. doi: 10.1093/qjmed/hcm072.
19. Ouali S., Guermazi 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.
20. Grimm J.C., Balsara K.R., Kemp C.D. (2014) Extracorporeal membrane oxygenation for profound cardiogenic shock due to cocaine toxicity. *J Cardiol Cases*, vol. 11, no 1, pp. 28–31. doi: 10.1016/j.jccase.2014.09.005.
21. Merigan K.S. (1993) Cocaine-induced ventricular arrhythmias and rapid atrial fibrillation temporally related to naloxone administration. *Am J Emerg Med*, vol. 11, pp. 96–97. doi: 10.1016/0735-6757(93)90074-L.
22. Egashira K., Morgan K.G., Morgan J.P. (1991) Effects of cocaine on excitation-contraction coupling of aortic smooth muscle from the ferret. *J Clin Invest*, vol. 87, no 4, pp. 1322–1328. doi: 10.1172/JCI115135.
23. Lovell A.R., Ernst M.E. (2017) Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*, vol. 19, p. 39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
24. Hollander J.E. (2008) Cocaine intoxication and hypertension. *Ann Emerg Med*, vol. 51, no 3 (suppl.), pp. 18–20. doi: 10.1016/j.jannemergmed.2007.11.008.
25. Foltin R.W., Ward A.S., Haney M. (2003) The effects of escalating doses of smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend*, vol. 70, no 2, pp. 149–157. doi: 10.1016/s0376-8716(02)00343-5.
26. Tunçel M., Wang Z., Arbiqade D. (2002) Mechanism of the blood pressure-raising effect of cocaine in humans. *Circulation*, vol. 105, no 9, pp. 1054–1059. doi: 10.1161/hc0902.104714.
27. Lovell A.R., Ernst M.E. (2017) Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*, vol. 19, article number 39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
28. Brecklin C.S., Gopaniuk-Folga A., Kravetz T. (1998) Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. *Am J Hypertens*, vol. 11, no 11, pp. 1279–1283. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00135-6.
29. 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.
30. Kozor R., Grieve S.M., Buchholz S. (2014) Regular cocaine use is associated with increased systolic blood pressure, aortic stiffness and left ventricular mass in young otherwise healthy individuals. *PLoS One*, vol. 9, no 4, p. e89710. doi: 10.1371/journal.pone.0089710.
31. Richards J.R., Le J.K. (2021) *Cocaine Toxicity: StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430976/> (accessed 10 September 2021).
32. Richards J.R., Garber D., Laurin E.G. (2016) Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 54, no 5, pp. 345–364. doi: 10.3109/15553650.2016.1142090.
33. 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.
34. Varun K. (2018) Effect of Cocaine on Coronary Microvasculature. *J Amer. Coll. Card.*, vol. 71, no 8, pp. 954–955. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.030.
35. Pereira J., Saez C.G., Pallavicini J. (2012) Cocaine-Induced Endothelial Dysfunction: Role of RhoA/Rho Kinase Pathway Activation. *Blood*, vol. 120, no 21, pp. 2177. doi: 10.1182/blood.V120.21.2177.2177.
36. Hsue P.Y., Salinas C.L., Bolger A.F. (2002) Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation*, vol. 105, no 13, pp. 1592–1595. doi: 10.1161/01.cir.0000012524.44897.3a.
37. Daniel J.C., Huynh T.T., Zhou W. (2007) Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg*, vol. 46, no 3, pp. 427–433. doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.040.
38. Singh S., Trivedi A., Adhikari T. (2007) Cocaine-related acute aortic dissection: patient demographics and clinical outcomes. *Can J Cardiol*, vol. 23, no 14, pp. 1131–1134. doi: 10.1016/s0828-282x(07)70883-8.
39. Dean J.H., Woznicki E.M., O'Gara P. (2014) Cocaine-related aortic dissection: lessons from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Am J Med*, vol. 127, no 9, pp. 878–885. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.005.
40. Yammine H., Krcelic D., Ballast J.K. (2019) Cocaine use is associated with worse outcomes in patients treated with thoracic endovascular repair for type B aortic dissection. *J Vasc Surg*, vol. 70, no 1, pp. 60–66. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.061.
41. Greve D., Funke J., Khairi T. (2020) Cocaine-Related Aortic Dissection: what do we know? *Braz J Cardiovasc Surg*, vol. 35, no 5, pp. 764–769. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0333.
42. Evangelista A., Isselbacher E.M., Bossone E.; IRAD Investigators (2018) Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation*, vol. 137, no 17, pp. 1846–1860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
43. Padilha W.S.C., Annes M., Massant C.G. (2020) Cocaine-Induced Renal Artery Dissection as a Cause of Secondary Hypertension: A Rare Presentation. *Am J Case Rep*, vol. 21: e921565-1–e921565-5. doi: 10.12659/AJCR.921565.
44. El-Zein R.S., Sobacki J., Greenberg R. (2020) A Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection Associated with Cocaine Abuse: A Pathomechanistic Association. *Case Rep Vasc Med*, vol. 2020: 2514687. doi: 10.1155/2020/2514687.
45. Rawala M.S., Naqvi S.T.S., Yasin M., Rizvi S.B. (2019) Spontaneous Coronary Artery Dissection Masquerading as Coronary Artery Stenosis in a Young Patient. *Am J Case Rep*, vol. 20, pp. 159–162. doi: 10.12659/AJCR.913522.
46. Ijsselmuiden A., Verheye S. (2009) Cocaine-induced coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 2, no 10, p. 1031.
47. Farooque U., Okorie N., Kataria S. (2020) Cocaine-Induced Headache: A Review of Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Management. *Cureus*, vol. 12, no 8: e10128. doi: 10.7759/cureus.10128.
48. Siniscalchi A., De Sarro G., Pacifici R. (2019) Thrombolytic Therapy in Cocaine Users with Ischemic Stroke: A Review of Current Practice. *Psychopharm. bull*, vol. 49, no 1, pp. 70–79.