

Cardiovascular Effects of Cocaine

Bryan G. Schwartz, MD; Shereif Rezkalla, MD; Robert A. Kloner, MD, PhD

The use of cocaine has evolved from chewing the leaves of the *Erythroxylon* coca bush thousands of years ago, to purification of cocaine hydrochloride over 100 years ago and its use in tonics and elixirs (at one time in popular cola drinks), to insufflating and injecting the fine, white, water-soluble, powder form, to a smokable freebase form called "crack," which became popular in the 1980s.¹ In 2007, 2.1 million Americans had recent cocaine use; 1.6 million met criteria for cocaine dependence or abuse.¹ Cocaine accounted for 31% of all visits to the emergency department related to drug misuse or abuse.¹ From 1971 to 1987, the incidence of deaths caused by cocaine overdose increased 20-fold in Dade County, Florida.² In a consecutive series of 233 emergency visits by cocaine-using patients, 56% presented with cardiovascular complaints, including 40% with chest pain.³ A minority of these patients have acute myocardial infarction (MI) ($\approx 6\%$),⁴⁻⁷ and overall mortality is low ($<1\%$).^{3-5,8-10} However, cocaine is associated with a number of cardiovascular diseases, including MI, heart failure, cardiomyopathies, arrhythmias, aortic dissection, and endocarditis. Identifying patients with acute disease is challenging. This review describes the relationship between cocaine and various cardiovascular diseases, as well as appropriate diagnostic evaluation and therapies.

Pathophysiology

Molecular

Cocaine stimulates the sympathetic nervous system by inhibiting catecholamine reuptake at sympathetic nerve terminals,^{11,12} stimulating central sympathetic outflow,¹¹ and increasing the sensitivity of adrenergic nerve endings to norepinephrine (Figure 1).¹² Cocaine also acts like a class I antiarrhythmic agent (local anesthetic) by blocking sodium and potassium channels, which depresses cardiovascular parameters.¹³ Of these 2 primary, opposing actions, enhanced sympathetic activity predominates at low cocaine doses, whereas the local anesthetic actions are more prominent at higher doses.¹²

In addition, cocaine stimulates the release of endothelin-1, a potent vasoconstrictor, from endothelial cells¹⁴ and inhibits nitric oxide production, the principal vasodilator produced by endothelial cells.¹⁵ Cocaine promotes thrombosis by activating platelets,^{16,17} increasing platelet aggregation,^{16,18} increas-

ing platelet α -granule release,^{16,19} increasing plasminogen activator inhibitor activity,²⁰ and increasing fibrinogen and von Willebrand factor levels.²¹ Calcification²² and aneurysms²³ occur frequently in the coronary arteries of cocaine users. MI in non-cocaine-using patients with traditional risk factors typically results from plaque fissure or rupture with plaque hemorrhage, which precipitates thrombosis. In contrast, MI in cocaine-using patients involves intracoronary thrombosis superimposed on smooth muscle cell-rich fibrous plaques without plaque rupture or hemorrhage.²⁴ Moreover, plaques in cocaine-using patients feature medial or intimal inflammation (primarily lymphocytes and plasma cells) and adventitial mast cells, whereas non-cocaine-using patients did not have arterial wall inflammation of this morphology.²⁴

Clinical

Cocaine increases myocardial oxygen demand by increasing both heart rate and blood pressure (Table 1).^{25,26} The influence of cocaine on heart rate and blood pressure is dose dependent and is mediated through α -adrenergic stimulation.^{25,26} At the same time, cocaine decreases oxygen supply via coronary vasoconstriction.²⁵ Cocaine-induced coronary vasoconstriction occurs in normal (nondiseased) coronary artery segments but is more pronounced in atherosclerotic segments.²⁷ Combining cocaine use with cigarette smoking has additive effects on coronary vasoconstriction while markedly increasing the rate-pressure product.²⁸ Long-term cocaine users demonstrate coronary endothelial dysfunction.²⁹ Because endothelial dysfunction increases the sensitivity of a vessel to the constrictor effects of catecholamines,³⁰ it may be particularly detrimental for cocaine users. Even in the absence of epicardial coronary disease, cocaine causes microvascular disease^{31,32} and is associated with thrombosis.^{24,33,34}

Cocaine causes systolic and diastolic dysfunction, arrhythmias, and atherosclerosis. Cocaine decreases myocardial contractility and ejection fraction by blocking sodium and potassium channels within the myocardium.³⁵ Intracoronary infusion of cocaine decreases left ventricular ejection fraction and increases left ventricular end-diastolic pressure and end-systolic volume (Table 1).³⁶ Long-term cocaine use is associated with left ventricular hypertrophy³⁷ and prolonged deceleration time.³⁸ Cocaine prolongs the PR, QRS, and QT intervals.^{39,40} Cocaine is

From the Heart Institute, Good Samaritan Hospital, Los Angeles, Calif (B.G.S., R.A.K.); Department of Cardiology, Marshfield Clinic, Marshfield, Wis (S.R.); and Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine at the University of Southern California, Los Angeles (R.A.K.).

Reprint requests to Robert A. Kloner, MD, PhD, Heart Institute, Good Samaritan Hospital, 1225 Wilshire Blvd, Los Angeles, CA 90017-2395. E-mail rkloner@goodsam.org

(*Circulation*. 2010;122:2558-2569.)

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569

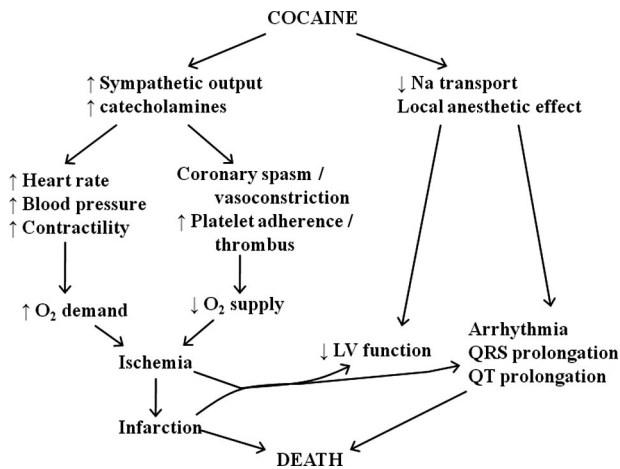


Figure 1. Acute effects of cocaine. Cocaine affects the cardiovascular system through 2 major pathways: increased sympathetic output and a local anesthetic effect. Through increased sympathetic tone and catecholamine levels, cocaine increases heart rate, blood pressure, and myocardial contractility, all of which increase myocardial oxygen demand. Myocardial oxygen supply is decreased through coronary vasoconstriction and enhanced thrombosis. Myocardial oxygen demand may exceed myocardial oxygen supply, leading to ischemia or infarction. Cocaine affects cardiac myocytes directly by blocking sodium channels, which decreases left ventricular (LV) contractility and is arrhythmogenic.

associated with coronary atherosclerosis even in young users with relatively few cardiac risk factors.^{41,42}

Chest Pain

Compared with nonusers of cocaine, cocaine users have a higher overall incidence of MI (odds ratio [OR], 3.8 to 6.9),^{43,44} and the risk of MI increases by 24-fold in the first hour after cocaine use.⁴⁵ Cocaine contributes to ≈1 of every 4 MIs in persons between 18 and 45 years of age.⁴⁴ MI occurs in ≈6% of all patients presenting to the emergency department with cocaine-associated chest pain (CACP).⁴⁻⁷

Clinical Presentation and Patient Characteristics

Patients presenting with CACP are typically young, male cigarette smokers with few other cardiac risk factors (Table 2). CACP is often substernal and pressure-like and may be associated with dyspnea and diaphoresis (Table 3). Atypical presentations, pleuritic pain, nausea, palpitations, syncope, and vomiting also occur. In patients with CACP, no historical or presenting features distinguish between patients with and

those without MI.^{4,6,10,47} In a prospective cohort of 261 patients with CACP, the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score did not stratify patients into risk categories, and almost half of all adverse events occurred in patients with a Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score of ≤1.⁵¹ Of patients with CACP, compared with patients without MI, patients with MI were slightly older,^{4,6} less often had a history of previous chest pain (21% versus 53%),⁴ and more often had known coronary artery disease.⁵² Any route of cocaine administration can precipitate MI, and no route is more predictive than another (Table 2).^{4,10,47}

MI usually occurs within several hours of cocaine use but can be delayed. In a case-crossover study, the risk of MI increased by 24-fold in the first hour after cocaine use and decreased sharply thereafter to only a 4-fold increase in the second and third hours.⁴⁵ Time elapsed from cocaine use to onset of chest pain has been as short as a median of 60 minutes⁴ and within 1 hour in 58% of patients⁹ or as long as a median of 18 hours.¹⁰

Complications and Prognosis

Of all cocaine-induced MIs, Q waves develop in approximately half, and the location is evenly distributed between the anterior and inferior territories (Table 4).^{4,5,7,10,47-49} Angiography in patients with cocaine-induced MI reveals 1- or 2-vessel disease in 31% to 66%, 3-vessel disease in 13% to 15%, normal coronary arteries in 18% to 45%, and thrombus without obstructive disease in as many as 24% (Table 5).⁴⁸⁻⁵⁰ In patients with CACP without MI, the spectrum of disease shifts toward more normal and nonobstructive disease.^{6,10,46,47}

Death (<1%), congestive heart failure (<2%), and arrhythmias (<3%) are rare in patients with CACP (Table 4).^{4,5,8-10} Complications rarely occurred >12 hours after arrival in the emergency department, even in patients with MI.^{5,49} In 136 patients with cocaine-induced MI, congestive heart failure occurred in 7%, sustained ventricular tachycardia occurred in 4%, and 48% of all complications occurred by the time of arrival in the emergency department.⁴⁹ Complications tended to occur more frequently in patients with ischemia or infarction indicated on the initial ECG (42% versus 26%; $P=0.06$) and occurred more frequently in patients with Q waves (57% versus 24%; $P=0.0006$).⁴⁹

In 261 patients with CACP followed up prospectively for 30 days, only elevated cardiac biomarkers increased the risk of the composite end point of all-cause mortality, MI, or revascularization (OR, 8.8), and almost half of all adverse

Table 1. Cardiovascular Effects of Cocaine

Causes Myocardial Oxygen Supply-Demand Mismatch	Worsens Myocardial Performance	Causes Cardiovascular Disease	Causes Clinical Cardiovascular End Points
Increases heart rate	Decreases ejection fraction	Arrhythmias	Myocardial infarction
Increases blood pressure	Increases end-systolic volume	QT prolongation	Arrhythmias
Decreases coronary artery diameter	Increases end-diastolic pressure	Thrombosis	Congestive heart failure
Decreases coronary blood flow	Lengthens deceleration time	Atherosclerosis	Cardiomyopathy
	Increases left ventricular hypertrophy	Endothelial dysfunction	Aortic dissection
		Microvascular disease	Endocarditis
			Sudden death

Table 2. Demographics, Medical History, and Route of Cocaine Administration in Patients With Cocaine-Associated Chest Pain

Cohort; No. of Cocaine-Using Patients and Clinical Setting	MI, %*	Age, Average, y	Male, %	Cigarette Smoker, %	Hypertension, %	Hyperlipidemia, %	Diabetes Mellitus, %	Family History, %	History of CP, %	History of MI, %	Cocaine Route, %		
											Nasal Insufflation	Smoked (Crack)	Intravenous
246 Presented to ED with CP ⁴	6	33	72	84	19	5	4	15	51	4	27	73	11
250 Presented to ED with CP ⁵	6	34	77	77	26	8	6	34	40	6	6	85	2
364 Presented to ED with CP ⁶	7	47	73	90	54	15	22				10	78	12
302 Presented to ED with CP ^{8†}	0	38	66	84	17	4	3	31	45	2	19	77	4
101 Hospitalized with CP ⁹	0	32	77							3	10	60	30
49 Hospitalized with CP ⁷	6	29	69		8		0	0	47	0	0	65	38
70 Hospitalized with CP ¹⁰	31	34	80	69	14	0	3	1			42	44	14
90 Angiography for CP ^{4,6}	30	42	69	78	54	36	54	39		32			
33 Angiography to rule out MI ^{4,7}	36	37	79	73	15		3	27			20	30	50
91 With MI ^{4,8}	100	33	88	87	15	10	3	17	36		49	30	21
136 With MI ^{4,9}	100	38	80	91	33	15	7	38	35	13	30	55	15
97 With MI ^{5,0}	100	47	73	86	61	19	24						

MI indicates myocardial infarction; CP, chest pain; and ED, emergency department. Data were not reported for items left blank.

*Defined using creatine kinase-MB in all sources, except troponin was used in References 6, 8, and 50.

†Excluded 42 high-risk patients hospitalized to rule out MI (10 of whom had an MI).

events occurred in patients with a Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score ≤ 1 .⁵¹ Of 300 low-risk patients with CACP followed up prospectively for 30 days, 25% had recurrent chest pain, none had ventricular dysrhythmias or cardiovascular death (2 noncardiac deaths), and 4 (1.3%) developed nonfatal MI (all 4 continued to use cocaine and had at least 2 cardiac risk factors).⁸

Of 203 patients with CACP (MI occurred in 5% during the initial presentation) followed up prospectively for a mean of 408 days, 2 patients (1%) developed a nonfatal MI and 6 patients (3%) died (5 noncardiovascular, 1 cardiac arrest).⁵³

Of 130 patients, 78 (60%) continued to use cocaine (continued cocaine use unknown in 73). Both nonfatal MIs and 4 deaths occurred in patients who admitted continued cocaine use. No cardiovascular events occurred in patients who stopped using cocaine. Recurrent chest pain was more likely in persistent cocaine users (75% versus 31%; OR, 6.5). In contrast, outcomes did not differ in patients with versus without MI during the initial presentation.

Electrocardiogram

Interpreting the ECG in patients with CACP is challenging because the initial ECG is "abnormal" in 56% to 84% of

Table 3. Presenting Symptoms and ECG Findings in Patients With Cocaine-Associated Chest Pain

Cohort; No. of Cocaine-Using Patients and Clinical Setting	MI, %*	Substernal Pain, %	Pressure/Tightness, %	Pleuritic Pain, %	Shortness of Breath, %	Diaphoresis, %	Nausea, %	Palpitations, %	ECG, %		
									Abnormal	Early Repolarization	Ischemia/Infarction
246 Presented to ED with CP ⁴	6	71	47	36	59	39	27	33	72	31	12
250 With CP ⁵	6	76	55	11	62	48	28	13	73	34	10
364 Presented to ED with CP ⁶	7	44	32		49	16	22	12	77	7	2
302 Presented to ED with CP ^{8†}	0	75	58	23	63	34	30	14	60		
101 Hospitalized with CP ⁹	0		46	18	56	32	28	14	68	32	8
49 Hospitalized with CP ⁷	6	100	100	33					84	33	
136 With MI ^{4,9}	100	91	68	11	59	56	48	18	85		62

ED indicates emergency department; CP, chest pain. Data were not reported for items left blank.

*Defined using creatine kinase-MB in all sources, except troponin was used in References 6 and 8.

†Excluded 42 high-risk patients hospitalized to rule out myocardial infarction (of whom 10 had MI).

Table 4. Acute Complications in Patients With CACP

Cohort; No. of Cocaine-Using Patients and Clinical Setting	MI, %*	Q Wave, %	Anterior MI, %	Inferior MI, %	Death, %	CHF, %	Supraventricular Tachyarrhythmia, %	Sustained VT, %	Bradyarrhythmia, %s	Total No. of Stress Tests/No. of Stress Tests on Patients With MI/No. of Positive Stress Tests
246 Presented to ED with CP ⁴	6	36	21	50	1	1.6	1.6	1.2	1.6	16/6/0
250 With CP ⁵	6	60	53	40	0	0.4	1.2	0.8	0.4	
302 Presented to ED with CP ^{8†}	0				0	0	0	0	0	158/0/4
101 Hospitalized with CP ⁹	0				0	0	0	0	0	
70 Hospitalized with CP ¹⁰	31	50	45	32	0	1.4		0		4/3/0
91 With MI ⁴⁸	100		55	41	3	7		10		11/11/0
136 With MI ⁴⁹	100	36	45	44	0	7	4	4	19	

CHF indicates congestive heart failure; VT, ventricular tachycardia; ED, emergency department; and CP, chest pain. Data were not reported for items left blank.

*Defined using creatine kinase-MB in all sources, except troponin was used in References 8.

†Excluded 42 high-risk patients hospitalized to rule out myocardial infarction (of whom 10 had MI and 3 had CHF).

patients (Table 3).^{4–10} In 101 patients with CACP, 43% met ECG criteria for thrombolytic therapy despite 0% having elevated creatine kinase (CK)-MB.⁹ In 246 patients with CACP (acute MI in 6%), the ECG predicted acute MI with a sensitivity of only 36%, a specificity of 90%, a positive predictive value of 18%, and a negative predictive value of 96%.⁴ Eighteen of 97 patients (19%) with elevated cardiac troponin had normal ECGs.⁵⁰ Many of the “abnormal” ECGs in patients with CACP were due to “normal” variants (ST-segment and J-point elevations) in patients <35 years of age.⁵⁴ ECGs were not significantly different between 56 patients with CACP and 56 age- and gender-matched normal control subjects; early repolarization was common in both groups.⁵⁴ Thus, ECGs are poorly associated with acute MI in patients with CACP.

Cardiac Biomarkers

Of 49 cocaine-using patients admitted to the hospital for psychiatric disturbances or suspected cardiac disease, none

had MI (CK-MB elevation, 0%), yet 39% had an elevated CK, mostly resulting from rhabdomyolysis, muscular trauma, or intramuscular injection.⁵⁵ CK was elevated in 47% to 65% of patients with CACP without MI (CK-MB not elevated).^{9,10} The specificities of cardiac biomarkers for diagnosing MI (World Health Organization criteria) varied, depending on cocaine use. The specificities in patients without cocaine use were 94% for cardiac troponin I, 88% for CK-MB, and 82% for CK; in patients with cocaine use, the specificities were 94%, 75%, and 50%, respectively.⁵⁶ Therefore, troponins are the preferred cardiac biomarker for cocaine-using patients. CK-MB is superior to CK, which is nonspecific.

Evaluation of Patients With CACP

Diagnosing MI in cocaine-using patients is challenging and differs in several ways from non-cocaine-using patients. Clinicians should have a high index of suspicion for cocaine use in young patients presenting with chest pain and should pursue a history of cocaine use with direct questioning in all

Table 5. Angiographic Findings in Cocaine-Using Patients With Chest Pain

Cohort; No. of Cocaine-Using Patients and Clinical Setting	MI, %*	Angiography, n Patients	Angiographic Findings, %					
			Normal	Nonobstructive	1-Vessel Disease	2-Vessel Disease	3-Vessel Disease	Thrombosis
364 Presented to ED with CP ⁶	7	40	62		18	16	4	
70 Hospitalized with CP ¹⁰	31	8	38		38	12		12
90 Angiography for CP ⁴⁶	30	90	50†		32	10	6	
33 Angiography to rule out MI ⁴⁷	36	33	40	21	21	12	6	
91 With MI ⁴⁸	100	54	45		31‡			24
136 With MI ⁴⁹	100	52	33†		25	29	13	
97 With MI ⁵⁰	100	66	18		46	20	15	6

MI indicates myocardial infarction; ED, emergency department; and CP, chest pain. Data were not reported for items left blank.

*Defined using creatine kinase-MB in all sources, except troponin was used in Reference 8.

†Study did not distinguish between normal and nonobstructive.

‡Study did not distinguish between 1-, 2-, and 3-vessel disease.

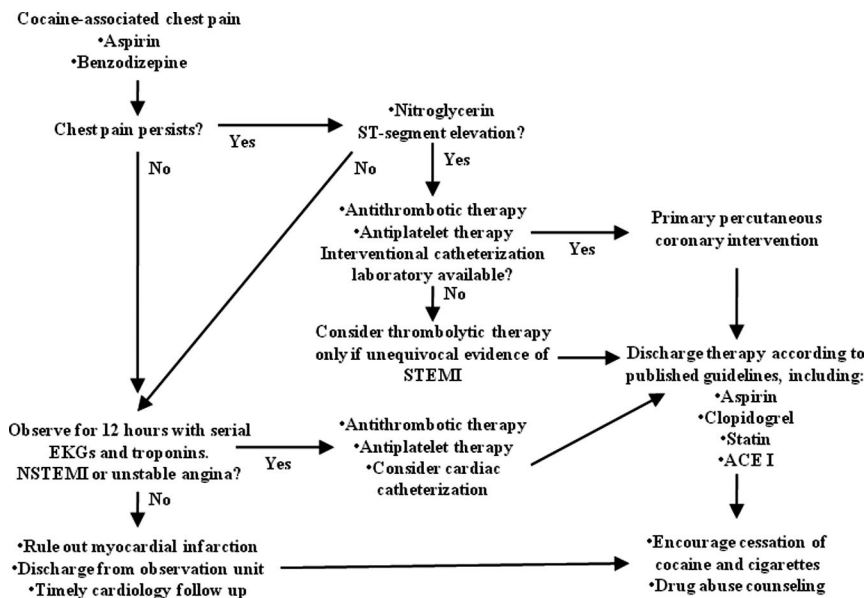


Figure 2. Treatment algorithm for patients with cocaine-associated chest pain. β -Blockers (not included in the figure) should be avoided in the acute setting and initiated at discharge only in select patients. If hypertension persists after benzodiazepine administration, first-line treatment is nitrates; second-line treatment is phentolamine or calcium channel blockers. STEMI indicates ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-STEMI; and ACE I, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

patients and with urine toxicology in select patients. Cocaine-using patients with versus without acute MI cannot be distinguished by demographics, medical history, clinical presentation, route or timing of cocaine administration, ECG, or CK. Diagnostic uncertainty has prompted unnecessary hospitalization in many cocaine-using patients.^{5,9}

A 12-Hour Observation Unit

Given that complications rarely occur >12 hours after arrival in the emergency department,^{5,49} Weber et al⁸ proposed a 12-hour observation period for patients with CACP. They prospectively categorized 344 patients with CACP into high-risk and non-high-risk groups. Forty-two patients were directly admitted and excluded because they were deemed high risk, defined as an “initial ECG suggested the presence of ischemia or acute MI, ST-segment elevation or depression of 1 mm or more that persisted for at least 1 minute; elevated serum levels of cardiac biomarkers; recurrent ischemic chest pain; or hemodynamic instability.”⁸ Of the 42 high-risk patients, 10 had an acute MI and 10 had unstable angina. Patients not meeting criteria for high risk (n=302) were enrolled in a 12-hour observation protocol, during which patients underwent measurement of cardiac troponin I at the time of presentation and after 3, 6, and 9 hours and had continuous 12-lead ST-segment monitoring. None of the 302 non-high-risk patients developed MI, congestive heart failure, or arrhythmias in the observation unit, and all were discharged from the unit. At 30 days after presentation, none of the 302 patients sustained ventricular dysrhythmias or died of cardiovascular causes (1 died as a result of homicide, 1 as a result of heroin overdose). Twenty-five percent experienced recurrent chest pain, and 4 (1.3%) developed nonfatal MI (all 4 continued to use cocaine and had at least 2 cardiac risk factors).⁸ Hollander et al⁴⁹ also described 130 patients with cocaine-associated MI: 90% of patients with complications developed their first complication within 12 hours, and the other 10% had either CK-MB elevation within 12 hours or an initial ECG indicating ischemia or infarction.

Diagnostic Testing

Stress testing and myocardial imaging have been suggested to facilitate safe, rapid discharge of patients with CACP. Stress testing in patients with CACP rarely indicated ischemia (only 4 of 189 tests were positive), even in patients with MI (0 of 20 were positive; Table 4).^{4,8,10,48} Holter monitoring revealed frequent episodes of ST-segment elevation in 8 of 21 patients with cocaine addiction, yet only 1 of the same 20 patients had an exercise treadmill stress test that indicated ischemia.⁵⁷ Computed tomography scanning identified coronary calcification in only 9.6% of persons 33 to 45 years of age, and coronary calcification was not related to cocaine use.⁵⁸ Rest myocardial perfusion imaging indicated myocardial ischemia in only 5 of 216 patients with CACP, and only 2 of 5 patients with a positive test had MI.⁵⁹ In 59 patients with CACP, coronary computerized tomography angiography indicated significant coronary artery disease in 6 patients (10%) but did not alter management in any patients.⁶⁰

Patients with CACP are at low risk for cardiovascular events,^{8,53} so an extensive diagnostic workup may not be cost-effective. The number needed to treat with computerized tomography coronary angiography to identify 1 case of clinically significant coronary artery disease was 59 in one study.⁶¹ Compared with a brief observation period, length of stay was only minimally shortened by diagnostic testing.^{61,62} Diagnostic testing has little influence on therapy because the benefit of percutaneous coronary intervention is unproven in cocaine-using patients and risk factors should be modified in all cocaine-using patients with chest pain or MI. Cessation of cocaine is the most important therapy.^{8,53,63}

Therapy for CACP and MI

The treatment of chest pain and acute coronary syndromes in cocaine-using patients is similar to that in patients with traditional risk factors but differs in the use of benzodiazepines and phentolamine and avoidance of β -blockers (Figure 2).

Benzodiazepines

In a dog model of acute cocaine toxicity, pretreatment with diazepam prevented the cocaine-induced increases in blood pressure, heart rate, acidemia, and hyperthermia.⁶⁴ In a trial of 40 patients with CACP randomized to diazepam, nitroglycerin, or both, chest pain severity improved similarly in all 3 groups,⁶⁵ whereas greater pain relief was observed with the combination of lorazepam plus nitroglycerin compared with nitroglycerin alone in a randomized study of 27 patients.⁶⁶ Benzodiazepines are thought to relieve CACP through their anxiolytic effects. Benzodiazepines should be administered intravenously to patients with CACP to relieve chest pain and to attenuate the hemodynamic manifestations of cocaine.^{67,68} If hypertension or tachycardia persists despite benzodiazepines or if the patient has evidence of myocardial injury, then additional therapies are indicated.

Nitroglycerin

Nitroglycerin relieves chest pain in approximately half of cocaine-using patients.^{65,69} Nitroglycerin reversed the coronary vasoconstriction induced by cocaine.⁷⁰ Nitroglycerin abolished acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in 8 of 8 long-term cocaine-users and dilated the coronary artery beyond baseline diameter in 7 of 8.²⁹ If chest pain or hypertension does not resolve with benzodiazepines, then nitroglycerin should be administered.

Calcium Channel Blockers

In mongrel dogs, verapamil prevented cocaine-induced ventricular fibrillation and attenuated the effects of cocaine on heart rate, blood pressure, and myocardial contractility.⁷¹ Verapamil abolished the effects of cocaine on blood pressure and coronary vasoconstriction in humans.⁷² Because calcium channel blockers have not benefitted important clinical end points in randomized trials involving traditional patients with MI, their role in cocaine-using patients with chest pain may be limited to second-line therapy for hypertension or coronary artery vasospasm.⁶⁷ As in non-cocaine-using patients, short-acting nifedipine should not be used. In patients with heart failure, systolic dysfunction, bradycardia, or heart block, verapamil and diltiazem should be avoided.

Phentolamine

Phentolamine, an α -antagonist used predominantly in the treatment of hypertensive emergencies, appears to benefit cocaine-using patients with ischemia. In 45 patients undergoing cardiac catheterization for the evaluation of chest pain, phentolamine abolished the detrimental effects of cocaine on heart rate, blood pressure, coronary artery diameter, and coronary sinus blood flow.²⁵ A case report describes the successful use of phentolamine in reducing chest pain and ST-segment elevation in a cocaine-using patient with normal coronary arteries.⁷³ A short half-life and significant side effects limit the clinical utility of phentolamine in the general population, but its mechanism of action is ideal for the treatment of cocaine-induced vasoconstriction.

Antiplatelet and Antithrombin Agents

Cocaine promotes thrombus formation, so antiplatelet and antithrombin agents are probably beneficial, although they

have not been well studied in cocaine-using patients. Aspirin should be routinely administered immediately for patients with CACP and continued indefinitely for patients with MI or coronary artery disease. Other agents, including clopidogrel, heparin, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, should be administered as indicated by published guidelines.

β -Blockers

β -Blockers are the most extensively studied and the most controversial drugs relating to cocaine-using patients. In non-cocaine-using patients, β -blockers benefit numerous end points, including mortality, during and after acute MI, and in patients with cardiomyopathy. In cocaine-using patients, however, β -blockade can potentially leave α -stimulation unopposed, resulting in pronounced systemic and coronary vasoconstriction. In animal studies of acute cocaine toxicity, propranolol worsened the seizure threshold and expedited death.^{64,74} In humans, cocaine-induced coronary artery vasoconstriction was exacerbated by propranolol.⁷⁵ Esmolol increased blood pressure in 2 of 7 cocaine-using patients.⁷⁶ In 1 instance, blood pressure increased after esmolol from 200/120 to 230/180 mm Hg.⁷⁶ Labetalol and carvedilol offer the theoretical advantage of blocking both α - and β -receptors. Labetalol, however, did not reverse cocaine-induced coronary artery vasoconstriction.⁷⁷ In pheochromocytoma, which features a hypersympathetic state similar to cocaine intoxication, labetalol caused severe hypertension.⁷⁸ When combined with cocaine, carvedilol 25 mg tended to increase blood pressure consistent with unopposed α -stimulation, whereas carvedilol 50 mg decreased blood pressure and heart rate, suggesting that both α - and β -receptors were blocked.⁷⁹ Recent, uncontrolled studies of β -blockers in patients with CACP report conflicting results. Death resulting from cocaine-induced MI is rare, which limits the benefit of β -blockers while they increase the risk of hypertension and coronary artery vasoconstriction. An anecdotal report of crushing chest pain, cardiac arrest, and death ensuing minutes after metoprolol administration illustrates the potential risk of mixing β -blockers with cocaine.⁸⁰ All β -blockers should be avoided in cocaine-using patients in the acute setting. Because most patients continue to use cocaine after hospital discharge,⁵³ postdischarge β -blocker therapy should be considered after careful risk-benefit assessment and perhaps should be withheld until cessation of cocaine has been proven. Patients should be educated on the potential hazards of combining cocaine with β -blockers.

Other Pharmaceutical Agents

Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins, and diuretics have not been well studied in cocaine-using patients but are not expected to interact adversely with cocaine. Morphine reversed cocaine-induced coronary vasoconstriction.⁸¹ Dexmedetomidine, a potent central sympatholytic agent, abolished the cocaine-induced increases in blood pressure, heart rate, and sympathetic nerve activity.⁸² A cocaine antidote has been identified in the soil surrounding the coca plant: a bacterial cocaine esterase that hydrolyzes cocaine more efficiently than endogenous esterases.⁸³ When administered to rats before or after

cocaine, cocaine esterase prevented or reversed cocaine-induced QRS complex widening, QT prolongation, ST-segment elevation, bradycardia, hypertension, and troponin release.⁸³

Percutaneous Coronary Intervention and Thrombolysis

Compared with non-cocaine-using patients with MI, percutaneous coronary intervention is even more desirable in cocaine-using patients. Two cases in which cocaine-using patients with ST-segment elevations, but without MI, suffered complications from fibrinolytic therapy illustrate that fibrinolytics should be used with caution because of safety concerns, lack of documented efficacy, and poor correlation of ECGs with MI.⁸⁴ Angiography can define the presence of thrombus and the presence of obstructive disease so that therapy can be tailored accordingly. Coronary thrombectomy and use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors should be advised during percutaneous coronary intervention in patients with cocaine-associated ST-segment elevation MI. Cocaine-using patients are at an increased risk of stent thrombosis (5% to 7.6% incidence), which has been reported in patients compliant and noncompliant with antiplatelet therapy, with and without continued cocaine use, with bare metal and drug-eluting stents, and ranging from 1 to 247 days after stent implantation.^{85,86} Careful risk-benefit assessment should precede stent implantation, and because of the increased concern for stent thrombosis in cocaine users, it is probably prudent to use bare metal stents.

Postdischarge Therapy

For cocaine-using patients with chest pain or MI, cessation of cocaine is the primary therapeutic goal. For patients who discontinue cocaine, the incidence of recurrent chest pain is reduced and MI and death are rare.^{8,53} Cardiac risk factors should be modified, especially cigarette smoking. Medications should be provided according to published guidelines, except β -blockers should be prescribed only for select patients.

Summary of Therapy for Patients With CACP and MI

As reviewed here and in a statement by the American Heart Association,⁶⁷ patients with CACP should be treated in a manner similar to patients with traditional risk factors, with a few exceptions (Figure 2). Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins, diuretics, and antiplatelet and antithrombin agents should be administered according to published guidelines. All β -blockers should be avoided in the acute setting and prescribed at discharge only for select patients. Benzodiazepines should be given intravenously to patients with CACP to relieve chest pain and to lower blood pressure and heart rate. In the setting of cocaine, nitrates may have benefits beyond those observed in traditional patients related to coronary vasodilation. The mechanism of action of phentolamine is well suited to counteract the hemodynamic effects of cocaine intoxication, so phentolamine may be useful for persistent hypertension. In patients without a contraindication, calcium channel blockers

Table 6. Stroke Type in Relation to Cocaine Use

	Ischemic, %	Intracerebral Hemorrhage, %	Subarachnoid Hemorrhage, %
General population	87	10	3
Former cocaine user	66	9	26
Current cocaine user	36	38	26

Data are from Reference 88.

may be used as second-line therapy for hypertension or coronary artery vasospasm and may attenuate the hemodynamic effects of cocaine. In the setting of possible ST-segment-elevation MI, percutaneous coronary intervention is preferable to thrombolytic therapy and is even more desirable in the setting of cocaine use. At discharge, cessation of cocaine is the primary therapeutic goal.

Stroke

In an analysis of all hospitalized stroke patients in Texas in 2003 (937 hemorrhagic, 998 ischemic), cocaine independently increased the risk of both hemorrhagic (OR, 2.33) and ischemic stroke (OR, 2.03).⁸⁷ An analysis of 96 cocaine users hospitalized with stroke reported that stroke type differed between current cocaine users, former cocaine users, and the general population, with a higher proportion of hemorrhagic strokes in cocaine users (Table 6).⁸⁸ Of cocaine users with ischemic strokes, 44% were due to large-artery atherosclerosis, 11% to cardioemboli, and 22% to small-vessel occlusion.⁸⁸ Acute spikes in blood pressure likely contribute to hemorrhagic strokes, especially among current cocaine users. Twenty-two of 25 (88%) cases of subarachnoid hemorrhage in cocaine users were associated with arterial aneurysms,⁸⁸ which were also observed to occur with increased frequency in the coronary arteries of cocaine users.²³ Compared with cocaine-negative patients, cocaine users with an intracerebral hemorrhage had worse functional outcomes and higher in-hospital mortality (OR, 2.7),⁸⁹ although no difference in mortality was found in a larger study.⁸⁷ β -Blockers should be avoided in the acute setting. Data on the use of tissue plasminogen activator for cocaine-induced ischemic stroke are limited, but in 29 such patients, tissue plasminogen activator therapy was used without complications, and despite increased initial stroke severity, cocaine users treated with tissue plasminogen activator had in-hospital outcomes and dispositions similar to those of cocaine users who did not receive tissue plasminogen activator.⁹⁰

Congestive Heart Failure and Cardiomyopathy

Cocaine causes systolic dysfunction in long-term users and with acute intoxication. In a dog model, acute cocaine intoxication caused left ventricular dilation, decreased contractility, and increased end-diastolic pressure.⁹¹ Rabbits demonstrated regional wall motion abnormalities (mostly anteroseptal) associated with decreased left ventricular fractional shortening and increased systolic dimension in response to acute cocaine intoxication.⁹² After 2 weeks of abstinence from cocaine, 6 of 84 (7%) asymptomatic cocaine users (mean age, 36 years) had an ejection fraction <55%.⁹³

In 33 cocaine-using patients undergoing coronary angiography (indication: chest pain, 28; congestive heart failure, 4), ejection fraction was abnormal in 18 patients (55%) and $\leq 30\%$ in 6 patients (18%).⁴⁷ Moreover, 4 patients had an ejection fraction $< 30\%$ with global hypokinesis. Dilated cardiomyopathy is more common among cocaine users,⁶³ but a case of left ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy) has also been described.⁹⁴ In a registry including 83 hospitals nationally, stimulant drug use (96% cocaine, 5% methamphetamine) was self-reported in 594 of 11 258 patients (5.3%) who presented to the emergency department with acute decompensated heart failure.⁹⁵ Patients with stimulant drug use were more likely to have ≥ 3 hospitalizations within 6 months (28% versus 11%) and had lower ejection fractions (median, 23% versus 40%).

Acute cocaine intoxication decreases myocardial contractility and ejection fraction^{35,36} and increases left ventricular end-diastolic pressure and end-systolic volume.³⁶ Long-term cocaine use is associated with left ventricular hypertrophy³⁷ and prolonged deceleration time.³⁸ The pathophysiology of cocaine-associated cardiomyopathy, however, remains unclear. Of 18 cocaine users undergoing coronary angiography with an ejection fraction $< 55\%$, 12 had coronary artery disease and regional wall motion abnormalities suggesting recent or remote MI; however, 6 did not have coronary artery disease and demonstrated global hypokinesis (4 of 6 with an ejection fraction $< 30\%$).⁴⁷ Thus, a manifestation of coronary artery disease can explain cocaine-induced ventricular dysfunction in some patients, but cocaine also has a direct toxic effect on cardiac myocytes. Factors contributing to cocaine-induced cardiomyopathy may include the blocking of sodium and potassium channels within the myocardium,³⁵ alterations in calcium ion handling,³⁶ myocardial inflammation with necrosis and fibrosis,^{38,93} left ventricular hypertrophy,^{37,38} alterations in gene expression,⁹⁵ and concomitant alcohol consumption.⁴⁷

Cessation of cocaine is the primary therapeutic goal in cocaine-induced cardiomyopathy. Cocaine-induced heart failure improved dramatically with cessation of cocaine and recurred with resumption of cocaine.⁶³ As with CACP, medical therapy for cocaine-induced heart failure and cardiomyopathy should follow published guidelines, except all β -blockers should be avoided in the acute setting. Thereafter, β -blockers should be considered for each patient individually, after careful risk-benefit assessment, and maybe after cocaine cessation has been documented. Continued cocaine use precludes eligibility for cardiac transplantation.

Arrhythmias

Bauman and colleagues⁹⁶ hypothesized that because MI with ventricular fibrillation is the most frequent cause of sudden death in the general population, cocaine users may succumb to this same disease mechanism. In 84 of 107 (81%) deaths attributable to cocaine, no definitive cause of death was identified at autopsy, so deaths were presumed to be due to arrhythmias.⁹⁶ Cocaine precipitated arrhythmias in experimental models, especially in the setting of ischemia.^{39,40,71} Arrhythmias occur in cocaine-using patients with MI, including sustained ventricular tachycardia in 8% to 13% (Table

4).^{48,49} Cocaine has also been associated with arrhythmias in the absence of ischemia, including ventricular tachycardia, torsade de pointes, ventricular fibrillation, idioventricular rhythms, atrioventricular block, asystole, and sinus arrest.^{96,97} Cocaine users have presented with ECG findings typical of Brugada syndrome; subsequent pharmacological challenge tests have been both positive and negative.⁹⁸

Ventricular arrhythmias that occur within hours of cocaine use result from the effects of cocaine on sodium channels and are treated preferably with sodium bicarbonate.^{67,99,100} Beyond several hours from cocaine use, ventricular arrhythmias usually result from ischemia. Treatment should focus on managing ischemia.⁶⁷ For persistent or recurrent ventricular arrhythmias, standard therapy, including lidocaine, should be used.^{67,101} In some but not all animal studies, lidocaine potentiated the cardiac and central nervous system toxicity of cocaine.^{67,101} However, no deleterious effects were observed in 29 patients with cocaine-induced MI who received lidocaine in the emergency room.¹⁰¹ Because cocaine prolongs the QT interval, class III antiarrhythmic drugs should be used with caution.¹⁰² The QT interval returns to normal after several days of abstinence.¹⁰³ Compared with non-cocaine-using age-matched control subjects, cocaine-using patients experiencing cardiac arrest were more likely to survive (22% versus 54%).⁹⁷

Aortic Dissection

Retrospective analyses in 2 urban centers reported aortic dissection to be attributable to cocaine in 16 of 146 cases (10%)¹⁰⁴ and in 14 of 38 cases (37%),¹⁰⁵ respectively. In contrast, the International Registry for Aortic Dissection, which included 17 aortic centers worldwide, reported cocaine use in only 5 of 921 cases (0.5%) of aortic dissection.¹⁰⁶ Thus, the incidence of cocaine-induced aortic dissection varies widely, depending on the population served. Cocaine-using patients were younger and more likely to smoke cigarettes.^{104,105} The presenting symptoms and type of aortic dissection did not differ depending on cocaine use.^{104,105} Cocaine-using patients were more likely to undergo surgical repair because surgery was more often deferred in nonusers of cocaine owing to advanced age, severe comorbidities, and patient/family hesitation.¹⁰⁵ Cocaine users were more likely to suffer postoperative pulmonary complications.¹⁰⁴ Thirty-day mortality did not differ, but 1-year mortality was higher in cocaine-using patients (31% versus 22%) because of deaths caused by drug overdose, MI, and stroke.¹⁰⁴

Endocarditis

Risk factors for endocarditis were analyzed retrospectively in 115 intravenous drug users hospitalized for a febrile illness.¹⁰⁷ Bacterial endocarditis was diagnosed in 23 (20%) and involved the tricuspid valve in 15 (75%). Forty-four patients used cocaine; 73 used heroin. By univariate analysis, cocaine was the only drug associated with endocarditis (cocaine, $P < 0.001$; heroin, $P = 0.051$). The association of cocaine with endocarditis was strengthened by logistic regression analysis (OR, 138). The marked association between cocaine and endocarditis may be related to overall worse addiction, more frequent injections, worse hygiene, and "dirtier" needles in

intravenous cocaine users, or it may be related to the physiological effects of cocaine, including endothelial damage and thrombus formation.¹⁰⁷

Endothelial Dysfunction and Erectile Dysfunction

Cocaine affects the vasculature at least in part by impairing endothelial function.¹⁵ Through a series of *in vivo* and *in vitro* experiments, Mo and colleagues¹⁵ demonstrated that cocaine reduced nitric oxide production by 20% and that pretreatment with *N*^G-monomethyl-L-arginine (a nitric oxide blocker) blunted the cocaine-induced increase in blood pressure by 80% and blocked cocaine-induced vasoconstriction. In addition, arteries denuded of endothelium failed to respond to cocaine.¹⁵ Levels of endothelin-1, a potent endothelium-derived vasoconstrictor, were markedly elevated in cocaine-intoxicated patients compared with control patients.¹⁴ Long-term cocaine users demonstrated endothelial dysfunction in response to intra-arterial acetylcholine in both the brachial and coronary arteries.²⁹ Endothelial dysfunction may be especially important in the setting of cocaine intoxication because arterial segments with endothelial dysfunction show increased vasoconstriction in response to catecholamines.³⁰ Clinically, this effect of cocaine translates into coronary vasoconstriction²⁵ that is more prominent in atherosclerotic arterial segments²⁷ and enhanced with cigarette smoking.²⁸ Moreover, cocaine causes erectile dysfunction through impaired endothelial function. Impotence was reported in 36% to 52% of cocaine abusers.¹⁰⁸ In a rat model, acute cocaine intoxication significantly impaired erectile responses, increased endothelin-1 levels, and decreased nitric oxide production.¹⁰⁹

Other Vascular Complications

Intraventricular thrombus has been reported with cocaine-induced MI.¹¹⁰ Left ventricular thrombus is common in the setting of anterior MI and may be even more prevalent in cocaine-induced MI because cocaine enhances thrombus formation.¹¹⁰ Renal infarction, acute peripheral arterial occlusion,¹¹¹ and at least 18 cases of bowel ischemia¹¹² have been reported in association with cocaine. An unusual case of intracranial hemorrhage occurred in a woman who mixed cocaine with her prescribed enoxaparin because it facilitated intravenous injection.¹¹³

A man developed erythema of the digits on exposure to cold and dry gangrene requiring amputation of the fourth toe.¹¹¹ He was initially diagnosed with thromboangiitis obliterans (Buerger disease). Lower-extremity angiography was not typical of thromboangiitis obliterans, and the man admitted to frequent cocaine use. The authors suggested that cocaine use can manifest very similarly to thromboangiitis obliterans and may have contributed to the group of 30 young cigarette smokers first described by Leo Buerger in 1908.¹¹¹

Cocaine and Anesthesia

Cocaine used to be popular for local anesthesia for laryngoscopy because of its intense vasoconstriction.¹¹⁴ However, its topical use for laryngoscopy increases heart rate and systemic blood pressure, reduces coronary blood flow, and precipitates

cardiac arrhythmias.^{25,114} An 18-year-old man undergoing tonsillectomy and nasal polypectomy developed acute MI minutes after topical nasal cocaine and epinephrine in the setting of general anesthesia, intubation, and a surgical incision.¹¹⁵ The combination of stressors probably precipitated a myocardial oxygen supply-demand mismatch. Cocaine is probably not the best choice for local anesthesia, considering the viable alternatives.¹¹⁵

Forty cocaine-abusing patients (with normal heart rate, blood pressure, and temperature) undergoing general anesthesia for elective surgery were compared with 40 drug-free control subjects.¹¹⁶ No patients received β -blockers. No patients developed myocardial ischemia, arrhythmias, changes in heart rate of >30% from baseline, or a >40% increase in blood pressure. Blood pressure decreased 40% from baseline in 3 cocaine abusers and in 4 control subjects.¹¹⁶ Cocaine users were more likely to suffer postoperative pulmonary complications, defined as pneumonia or prolonged mechanical ventilation (63% versus 21%).¹⁰⁴

Cocaine Combined With Ethanol

Of 233 cocaine-using patients who presented to the emergency room, 36% also ingested ethanol.³ In patients who died of cocaine overdose, the blood cocaine level at autopsy was lower in patients who also ingested ethanol compared with those who used cocaine alone (0.9 versus 2.8 mg/L; $P=0.06$), suggesting increased toxicity at lower blood cocaine levels when combined with ethanol; cocaethylene levels were not measured.² When combined with ethanol, the concentration of cocaine increases, the active metabolite cocaethylene is formed, and hemodynamic effects are prolonged.^{117,118} Eleven male volunteers ingested ethanol followed by placebo or cocaine (at 2 different doses) in a crossover fashion.¹¹⁸ In the absence of ethanol, only the high dose of cocaine significantly increased heart rate and diastolic blood pressure. When combined with ethanol, both low- and high-dose cocaine significantly increased heart rate, cardiac output, and systolic and diastolic blood pressures. The effects of cocaine, ethanol, and task performance were evaluated in 9 volunteers.¹¹⁹ Heart rate increased by up to 6 bpm with cocaine or ethanol alone, by 20 bpm with cocaine and ethanol combined, by 5 bpm during task performance alone, and by 40 bpm with the combination of cocaine, ethanol, and task performance. Ethanol intensifies and prolongs the cardiovascular effects of cocaine.

Conclusions

Through a variety of mechanisms, cocaine increases the risk of MI, heart failure, cardiomyopathy, arrhythmias, aortic dissection, endocarditis, and other cardiovascular diseases. Identifying the $\approx 6\%$ of patients with CACP who have acute MI is challenging because demographics, clinical presentation, ECGs, and CK do not differentiate the presence of MI. Twelve-hour observation with serial troponin measurement and ST-segment monitoring identifies acute MI with high accuracy. Benzodiazepines, phentolamine, calcium channel blockers, antiplatelet agents, antithrombotic agents, and cardiac catheterization each play a role in the acute management of chest pain or MI in cocaine-using patients. Severe hyper-

tension and coronary vasoconstriction can result from combining β -blockers with cocaine. β -Blockers should be avoided in the acute setting. Postdischarge management of MI and cardiomyopathy in cocaine-using patients should follow published guidelines, except β -blockers should be prescribed only in select patients. Cessation of cocaine is the primary goal of postdischarge therapy. The use of cocaine should be investigated in patients with cardiovascular disease, especially young patients, because its presence may influence disease diagnosis, management, and therapy.

Disclosures

None.

References

- Volkow ND; National Institute on Drug Abuse. *Cocaine: Abuse and Addiction*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2009.
- Escobedo LG, Rutenber AJ, Agocs MM, Anda RF, Wetli CV. Emerging patterns of cocaine use and the epidemic of cocaine overdose deaths in Dade County, Florida. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:900–905.
- Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88:325–331.
- Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P. 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, Kondur A, Vaitkevicius P, Bachour K, Thatai D, Afonso L. Cocaine-induced chest pain and beta-blockade: an inner city experience. *Am J Ther*. 2008;15:531–535.
- Zimmerman JL, Dellinger RP, Majid PA. Cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med*. 1991;20:611–615.
- 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.
- Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115:277–282.
- Amin M, Gabelman G, Karpel J, Buttrick P. Acute myocardial infarction and chest pain syndromes after cocaine use. *Am J Cardiol*. 1990;66:1434–1437.
- Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbiqwe D, Victor RG. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. *Circulation*. 1999;100:497–502.
- Egashira K, Morgan KG, Morgan JP. Effects of cocaine on excitation-contraction coupling of aortic smooth muscle from the ferret. *J Clin Invest*. 1991;87:1322–1328.
- Przywara DA, Dambach GE. Direct actions of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res*. 1989;65:185–192.
- Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coinubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98:385–390.
- Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine-induced acute hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:708–714.
- Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart*. 2000;83:688–695.
- Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation*. 1993;88:876–883.
- Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1993;72:243–246.
- Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alpha-granule release in cocaine users. *Circulation*. 1994;90:1162–1167.
- Molitero DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med*. 1994;96:492–496.
- Siegel AJ, Mendelson JH, Sholar MB, McDonald JC, Lewandrowski KB, Lewandrowski EL, Lipinska I, Ridker PM, Tofler GH. Effect of cocaine usage on C-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol*. 2002;89:1133–1135.
- Lai S, Lima JA, Lai H, Vlahov D, Celentano D, Tong W, Bartlett JG, Margolick J, Fishman EK. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. *Arch Intern Med*. 2005;165:690–695.
- Satran A, Bart BA, Henry CR, Murad MB, Talukdar S, Satran D, Henry TD. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. *Circulation*. 2005;111:2424–2429.
- Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1553–1560.
- Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med*. 1989;321:1557–1562.
- Fischman MW, Schuster CR, Resnekov L, Shick JF, Krasnegor NA, Fennell W, Freedman DX. Cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine administration in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:983–989.
- Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:74–79.
- Molitero DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994;330:454–459.
- Havranek EP, Nademanee K, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Endothelium-dependent vasorelaxation is impaired in cocaine arteriopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1168–1174.
- Vita JA, Treasure CB, Fish D, Yeung AC, Vekshtein VI, Ganz P, Selwyn AP. Endothelial dysfunction leads to increased coronary constriction to catecholamines in patients with early atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:158A. Abstract.
- Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol*. 2003;26:319–22.
- Weber JE, Hollander JE, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. 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*. 2002;14:239–245.
- Tazelaar HD, Karch SB, Stephens BG, Billingham ME. Cocaine and the heart. *Hum Pathol*. 1987;18:195–199.
- Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J*. 1988;115:1068–1076.
- Hale SL, Alker KJ, Rezkalla SH, Eisenhauer AC, Kloner RA. Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation*. 1991;83:1437–1443.
- 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.
- Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation*. 1991;84:1130–1135.
- Tong W, Lima JA, Meng Q, Flynn E, Lai S. Long-term cocaine use is related to cardiac diastolic dysfunction in an African-American population in Baltimore, Maryland. *Int J Cardiol*. 2004;97:25–28.
- Hale SL, Lehmann MH, Kloner RA. Electrocardiographic abnormalities after acute administration of cocaine in the rat. *Am J Cardiol*. 1989;63:1529–1530.
- Schwartz AB, Janzen D, Jones RT, Boyle W. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous cocaine in awake and anesthetized dogs. *J Electrocardiol*. 1989;22:159–166.
- Patrizi R, Pasceri V, Sciahbasi A, Summaria F, Rosano GM, Lioy E. Evidence of cocaine-related coronary atherosclerosis in young patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2120–2122.

42. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol.* 1990;65:303–308.
43. Aslibekyan S, Levitan EB, Mittleman MA. Prevalent cocaine use and myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;102:966–969.
44. 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.
45. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 1999;99:2737–2741.
46. Kontos MC, Jesse RL, Tatum JL, Ornato JP. Coronary angiographic findings in patients with cocaine-associated chest pain. *J Emerg Med.* 2003;24:9–13.
47. Om A, Warner M, Sabri N, Cecich L, Vetrovec G. Frequency of coronary artery disease and left ventricle dysfunction in cocaine users. *Am J Cardiol.* 1992;69:1549–1552.
48. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med.* 1992;10:169–177.
49. 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.
50. Mohamad T, Niraj A, Farah J, Obideen M, Badheka A, Kondur A, Thatai D, Afonso L. Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2009;20:332–336.
51. Chase M, Brown AM, Robey JL, Zogby KE, Shofer FS, Chmielewski L, Hollander JE. Application of the TIMI risk score in ED patients with cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med.* 2007;25:1015–1018.
52. Bansal D, Eigenbrodt M, Gupta E, Mehta JL. Traditional risk factors and acute myocardial infarction in patients hospitalized with cocaine-associated chest pain. *Clin Cardiol.* 2007;30:290–294.
53. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, DiSano MJ, Schumb DA, Dyer S. Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up. *Acad Emerg Med.* 1995;2:179–184.
54. Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, Thode HC, Gallagher EJ. “Abnormal” electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to “normal” variants. *J Emerg Med.* 1994;12:199–205.
55. Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. *Am J Med.* 1989;86:551–553.
56. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;135:245–252.
57. Nademanee K, Gorelick DA, Josephson MA, Ryan MA, Wilkins JN, Robertson HA, Mody FV, Intarachot V. Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. *Ann Intern Med.* 1989;111:876–880.
58. Pletcher MJ, Kiefe CI, Sidney S, Carr JJ, Lewis CE, Hulley SB. Cocaine and coronary calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am Heart J.* 2005;150:921–926.
59. Kontos MC, Schmidt KL, Nicholson CS, Ornato JP, Jesse RL, Tatum JL. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med.* 1999;33:639–645.
60. Walsh K, Chang AM, Perrone J, McCusker C, Shofer F, Collin M, Litt H, Hollander J. Coronary computerized tomography angiography for rapid discharge of low-risk patients with cocaine-associated chest pain. *J Med Toxicol.* 2009;5:111–119.
61. Tomaszewski C. Coronary CTA in cocaine chest pain: be careful what you wish. *J Med Toxicol.* 2009;5:109–110.
62. Dribben WH, Kirk MA, Trippi JA, Cordell WH. A pilot study to assess the safety of dobutamine stress echocardiography in the emergency department evaluation of cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med.* 2001;38:42–48.
63. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse: a case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest.* 1994;106:594–600.
64. Catravas JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;217:350–356.
65. 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.
66. Honderick T, Williams D, Wears R, Seaberg D. Lorazepam in the acute management of cocaine associated chest pain. *Acad Emerg Med.* 2000;7:515. Abstract.
67. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. 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.
68. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1267–1272.
69. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P, Whelan C, Schwarzwald E. Nitroglycerin in the treatment of cocaine associated chest pain: clinical safety and efficacy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32:243–256.
70. Brogan WC III, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:581–586.
71. Billman GE, Hoskins RS. Cocaine-induced ventricular fibrillation: protection afforded by the calcium antagonist verapamil. *FASEB J.* 1988;2:2990–2995.
72. Negus BH, Willard JE, Hillis LD, Glamann DB, Landau C, Snyder RW, Lange RA. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol.* 1994;73:510–513.
73. Hollander JE, Carter WA, Hoffman RS. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia [letter]. *N Engl J Med.* 1992;327:361.
74. Guinn MM, Bedford JA, Wilson MC. Antagonism of intravenous cocaine lethality in nonhuman primates. *Clin Toxicol.* 1980;16:499–508.
75. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, Bedotto JB, Danziger RS, Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;112:897–903.
76. Sand IC, Brody SL, Wrenn KD, Slovis CM. Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications. *Am J Emerg Med.* 1991;9:161–163.
77. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med.* 1993;94:608–610.
78. Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. *Lancet.* 1978;1:1045–1046.
79. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Pentel PR, Hatsukami DK. Carvedilol affects the physiological and behavioral response to smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2000;60:69–76.
80. Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol.* 2007;3:169–172.
81. Saland KE, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Influence of morphine sulfate on cocaine-induced coronary vasoconstriction. *Am J Cardiol.* 2002;90:810–811.
82. Menon DV, Wang Z, Fadel PJ, Arbique D, Leonard D, Li JL, Victor RG, Vongpatanasin W. Central sympatholysis as a novel countermeasure for cocaine-induced sympathetic activation and vasoconstriction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:626–633.
83. Wood SK, Narasimhan D, Cooper Z, Sunahara RK, Woods JH. Prevention and reversal by cocaine esterase of cocaine-induced cardiovascular effects in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106:219–229.
84. Hollander JE, Wilson LD, Leo PJ, Shih RD. Complications from the use of thrombolytic agents in patients with cocaine associated chest pain. *J Emerg Med.* 1996;14:731–736.
85. Singh S, Arora R, Khraisat A, Handa K, Bahekar A, Trivedi A, Khosla S. Increased incidence of in-stent thrombosis related to cocaine use: case series and review of literature. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:298–303.
86. 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.

87. 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.
88. Toossi S, Hess CP, Hills NK, Josephson SA. Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center (in press). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:273–278.
89. Martin-Schild S, Albright KC, Halleivi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, Grotta JC, Savitz SI. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke*. 2010;41:680–684.
90. Martin-Schild S, Albright KC, Misra V, Philip M, Barreto AD, Halleivi H, Grotta JC, Savitz SI. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:3635–3637.
91. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla S, Figures G, Kloner RA. Adverse effects of cocaine on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and coronary artery diameter in an experimental model. *Am Heart J*. 1989;118:927–933.
92. Gardin JM, Wong N, Alker K, Hale SL, Paynter J, Knoll M, Jamison B, Patterson M, Kloner RA. Acute cocaine administration induces ventricular regional wall motion and ultrastructural abnormalities in an anesthetized rabbit model. *Am Heart J*. 1994;128:1117–1129.
93. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol*. 1990;13:323–328.
94. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? *Mayo Clin Proc*. 2006;81:829–832.
95. Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Jois-Bilowich P, Hollander JE, Weber JE, Wynne J, Mills RM, Yancy C, Peacock WF. Illicit stimulant use in a United States heart failure population presenting to the emergency department (from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module). *Am J Cardiol*. 2008;102:1216–1219.
96. 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.
97. Hsue PY, McManus D, Selby V, Ren X, Pillutla P, Younes N, Goldschlager N, Waters DD. Cardiac arrest in patients who smoke crack cocaine. *Am J Cardiol*. 2007;99:822–824.
98. Daga B, Minano A, de la Puerta I, Pelegrin J, Rodrigo G, Ferreira I. Electrocardiographic findings typical of Brugada syndrome unmasked by cocaine consumption. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1355–1357.
99. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javaid JI, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine: effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation*. 1991;83:1799–1807.
100. Kerns W, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med*. 1997;15:321–329.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Daniel JC, Huynh TT, Zhou W, Koungias P, El Sayed HF, Huh J, Coselli JS, Lin PH. Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg*. 2007;46:427–433.
105. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation*. 2002;105:1592–1595.
106. Eagle KA, Isselbacher EM, DeSanctis RW. Cocaine-related aortic dissection in perspective. *Circulation*. 2002;105:1529–1530.
107. 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.
108. Cocores JA, Miller NS, Pottash AC, Gold MS. Sexual dysfunction in abusers of cocaine and alcohol. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1988;14:169–173.
109. Kendirci M, Pradhan L, Trost L, Gur S, Chandra S, Agrawal KC, Hellstrom WJ. Peripheral mechanisms of erectile dysfunction in a rat model of chronic cocaine use. *Eur Urol*. 2007;52:555–563.
110. Lee HO, Eisenberg MJ, Drew D, Schiller NB. Intraventricular thrombus after cocaine-induced myocardial infarction. *Am Heart J*. 1995;129:403–405.
111. Marder VJ, Mellinshoff IK. Cocaine and Buerger disease: is there a pathogenetic association? *Arch Intern Med*. 2000;160:2057–2060.
112. Wattoo MA, Osundeko O. Cocaine-induced intestinal ischemia. *West J Med*. 1999;170:47–49.
113. Khellaf M, Fenelon G. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse. *Neurology*. 1998;50:1519–1520.
114. Orr D, Jones I. Anaesthesia for laryngoscopy: a comparison of the cardiovascular effects of cocaine and lignocaine. *Anaesthesia*. 1968;23:194–202.
115. Laffey JG, Neligan P, Ormonde G. Prolonged perioperative myocardial ischemia in a young male: due to topical intranasal cocaine? *J Clin Anesth*. 1999;11:419–424.
116. Hill GE, Ogunnaike BO, Johnson ER. General anaesthesia for the cocaine abusing patient: is it safe? *Br J Anaesth*. 2006;97:654–657.
117. Wilson LD, Jeromin J, Garvey L, Dorbandt A. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med*. 2001;8:211–222.
118. Perez-Reyes M, Jeffcoat AR. Ethanol/cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci*. 1992;51:553–563.
119. Foltin RW, Fischman MW. Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31:877–883.

KEY WORDS: angina ■ chest ■ pain ■ cocaine ■ myocardial infarction



Mise au point en médecine cardiovasculaire

Effets cardiovasculaires de la cocaïne

Bryan G. Schwartz, MD ; Shereif Rezkalla, MD ; Robert A. Kloner, MD, PhD

La consommation de cocaïne a évolué de la mastication des feuilles de l'arbuste *Erythroxylon coca*, il y a plusieurs milliers d'années, à la purification du chlorhydrate de cocaïne il y a plus d'un siècle et à son utilisation dans des sodas et des boissons alcoolisées (mais aussi, pendant un temps, dans certaines boissons au cola bien connues), puis à l'inhalation ou à l'injection de cette drogue conditionnée en une fine poudre blanche hydrosoluble, pour finalement aboutir à la présentation sous forme de base libre fumable appelée « crack » qui est devenue populaire dans les années 1980.¹ En 2007, 2,1 millions d'Américains étaient recensés comme étant consommateurs de cocaïne ; 1,6 million d'entre eux satisfaisaient aux critères de dépendance ou d'addiction à cette drogue.¹ Parallèlement, la cocaïne représentait 31 % des consultations en service d'urgences pour mésusage ou abus de drogues.¹ Dans le comté de Dade (Floride), le taux des décès en rapport avec une overdose de cocaïne a été multiplié par 20 entre 1971 et 1987.² Dans une série consécutive de 233 consultations effectuées par des patients cocaïnomanes en service d'urgences, 56 % étaient liées à des symptômes cardiovasculaires, dont 40 % à des précordialgies.³ Seule une minorité de ces patients (6 %) a été victime d'un infarctus du myocarde (IDM) aigu,⁴⁻⁷ et la mortalité globale a été faible (inférieure à 1 %).^{3-5,8-10} La consommation de cocaïne peut toutefois être à l'origine de diverses pathologies cardiovasculaires telles que l'IDM, l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies, les troubles du rythme cardiaque, la dissection aortique et l'endocardite. Porter le bon diagnostic en phase aiguë s'avère très difficile. Dans cet article de synthèse, nous examinons les liens unissant la consommation de cocaïne à différentes affections cardiovasculaires et nous indiquons quelles sont les approches diagnostiques et thérapeutiques qu'il convient d'adopter.

Physiopathologie

Mécanismes moléculaires

La cocaïne stimule le système nerveux sympathique en inhibant la recapture des catécholamines au niveau des terminaisons nerveuses,^{11,12} en renforçant les décharges sympathiques d'origine centrale¹¹ et en augmentant la sensibilité des terminaisons nerveuses adrénergiques à la noradrénaline (Figure 1).¹² La drogue agit également comme

un antiarythmique de classe I (anesthésique local) en bloquant les canaux sodiques et potassiques, ce qui déprime les paramètres cardiovasculaires.¹³ La cocaïne exerce donc deux actions principales qui s'opposent, mais, lorsqu'elle est prise à faible dose, c'est le renforcement de l'activité sympathique qui prédomine, alors que, à doses plus élevées, c'est l'effet anesthésique local qui est le plus marqué.¹²

En outre, la cocaïne induit la libération d'endothéline 1, un puissant vasoconstricteur, à partir des cellules endothéliales et inhibe la synthèse du monoxyde d'azote, le principal vasodilatateur produit par ces mêmes cellules.¹⁵ La drogue favorise également les thromboses en activant les plaquettes, dont elle accroît l'agrégation^{16,17} et leur teneur en granules α ,^{16,18} en stimulant l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène^{16,19,20} et en augmentant les taux de fibrinogène et de facteur von Willebrand.²¹ Les artères coronaires des sujets cocaïnomanes sont fréquemment le siège de calcifications²² et d'anévrismes.²³ Chez les patients présentant des facteurs de risque classiques mais qui ne consomment pas de cocaïne, la survenue d'un IDM résulte habituellement de la fissuration ou de la rupture hémorragique d'une plaque d'athérosclérose, ce qui provoque une thrombose. En revanche, chez les individus cocaïnomanes, l'IDM est la conséquence d'une thrombose intracoronaire venant se surajouter à une plaque fibreuse riche en cellules musculaires lisses, sans rupture ni hémorragie de cette dernière.²⁴ De plus, chez ces sujets, les plaques s'accompagnent d'une inflammation de la média ou de l'intima (essentiellement marquée par la présence de lymphocytes et de plasmocytes) et d'un infiltrat mastocytaire adventitial, alors que les patients ne consommant pas de cocaïne ne présentent pas ces types de lésions inflammatoires des parois artérielles.²⁴

Effets cliniques

La cocaïne accroît les besoins myocardiques en oxygène, car elle augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle (Tableau 1).^{25,26} L'effet qu'elle exerce sur ces deux paramètres est dose-dépendant et médié par la stimulation des récepteurs α -adrénergiques.^{25,26} Parallèlement, la drogue diminue l'apport en oxygène en induisant une vasoconstriction coronaire.²⁵ Celle-ci affecte aussi bien les rameaux coronaires sains que ceux porteurs de lésions d'athérosclérose, mais elle

Heart Institute, Good Samaritan Hospital, Los Angeles, Californie, Etats-Unis (B.G.S., R.A.K.) ; Service de Cardiologie, Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin, Etats-Unis (S.R.) ; et Service de Médecine Interne, Unité de Médecine Cardiovasculaire, Faculté de Médecine Keck de l'Université de Californie du Sud, Los Angeles, Etats-Unis (R.A.K.).

Correspondance : Robert A. Kloner, MD, PhD, Heart Institute, Good Samaritan Hospital, 1225 Wilshire Blvd, Los Angeles, CA 90017-2395, Etats-Unis. E-mail : rkloner@goodsam.org

(Traduit de l'anglais : Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation*. 2010;122:2558-2569.)

© 2011 Lippincott, Williams & Wilkins

Circulation est disponible sur <http://circ.ahajournals.org>



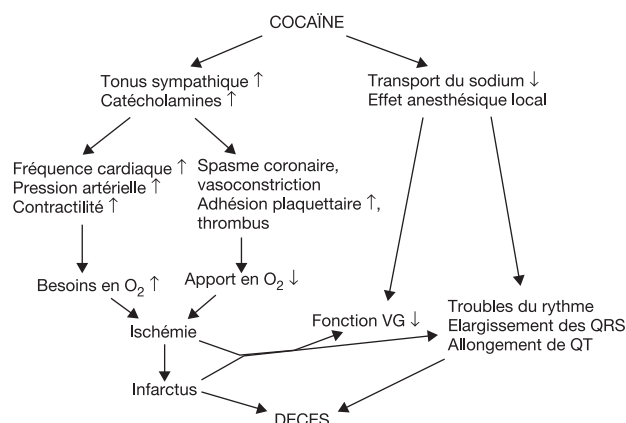


Figure 1. Effets aigus de la cocaïne. Cette substance agit sur l'appareil cardiovasculaire par deux mécanismes principaux : elle augmente les décharges sympathiques et exerce un effet anesthésique local. Par l'élévation du tonus sympathique et des taux de catécholamines, la cocaïne augmente la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité myocardique, ce qui a pour effet combiné d'accroître les besoins myocardiques en oxygène. L'apport d'oxygène au niveau du myocarde est toutefois diminué du fait de la vasoconstriction coronaire et du risque accru de thrombose. Les besoins myocardiques en oxygène peuvent être supérieurs aux apports, cela entraînant alors une ischémie ou un infarctus. La cocaïne exerce une action néfaste directe sur les cardiomyocytes cardiaques en bloquant les canaux sodiques, ce qui diminue la contractilité du ventricule gauche (VG) et favorise les troubles du rythme cardiaque.

Tableau 1. Effets cardiovasculaires de la cocaïne

Provoque une inadéquation entre l'apport en oxygène et les besoins myocardiques	Altère le rendement myocardique	Provoque des troubles cardiovasculaires	Provoque des événements cardiovasculaires cliniques
Augmente la fréquence cardiaque	Diminue la fraction d'éjection	Troubles du rythme cardiaque	Infarctus du myocarde
Augmente la pression artérielle	Augmente le volume télédiastolique	Allongement de QT	Troubles du rythme cardiaque
Provoque une vasoconstriction coronaire	Augmente la pression télédiastolique	Thrombose	Insuffisance cardiaque congestive
Diminue le flux sanguin coronaire	Allonge le temps de décélération	Athérosclérose	Cardiomyopathie
	Augmente l'hypertrophie ventriculaire gauche	Dysfonction endothéliale	Dissection aortique
		Anomalies microvasculaires	Endocardite
			Mort subite

est plus marquée au niveau de ces derniers.²⁷ La consommation conjointe de cocaïne et de cigarettes a un effet additif sur la vasoconstriction coronaire tout en augmentant fortement le produit de la fréquence cardiaque par la pression artérielle.²⁸ Les cocaïnomanes au long cours finissent par développer une dysfonction endothéliale coronaire.²⁹ Etant donné que cette dernière augmente la sensibilité des vaisseaux coronaires aux effets constricteurs des catécholamines,³⁰ elle peut avoir des conséquences particulièrement préjudiciables chez ces sujets. Même en l'absence de lésion des vaisseaux épicaudiques, la cocaïne provoque des anomalies microvasculaires^{31,32} et favorise les thromboses.^{24,33,34}

La cocaïne provoque une dysfonction systolo-diastolique, des troubles du rythme cardiaque et une athérosclérose. Elle déprime la contractilité myocardique et la fraction d'éjection en inhibant les canaux sodiques et potassiques myocardiques.³⁵ La perfusion intracoronaire de cocaïne agit sur le ventricule gauche en diminuant la fraction d'éjection et en augmentant la pression télédiastolique et le volume télédiastolique (Tableau 1).³⁶ La consommation de cocaïne au long cours induit une hypertrophie ventriculaire gauche³⁷ et un allongement du temps de décélération.³⁸ Cette drogue a également pour effet d'allonger les espaces PR et QT et d'élargir les complexes QRS.^{39,40} Elle favorise l'athérosclérose coronaire, y compris chez le sujet jeune ne présentant que relativement peu de facteurs de risque cardiaque.^{41,42}

Douleur thoracique

L'incidence globale des IDM est plus élevée chez les sujets qui consomment de la cocaïne que chez ceux qui n'en prennent pas (odds ratio [OR] : 3,8 à 6,9),^{43,44} le risque d'IDM étant augmenté d'un facteur 24 dans l'heure qui suit la prise de cette drogue.⁴⁵ Celle-ci est à l'origine d'environ un quart des IDM survenant chez les individus âgés de 18 à 45 ans.⁴⁴ Un IDM est en cause chez quelque 6 % des patients qui se présentent dans un service d'urgences pour une douleur thoracique liée à la prise de cocaïne (DTPC).⁴⁻⁷

Tableau clinique et caractéristiques des patients

Les patients qui développent une DTPC sont généralement des hommes jeunes qui fument mais qui n'ont que peu d'autres facteurs de risque cardiaque (Tableau 2). La douleur, volontiers rétrosternale et à type d'oppression, peut s'accompagner de dyspnée et d'hypersudation (Tableau 3). Il peut également exister des symptômes atypiques tels qu'une douleur pleurale, des nausées, des palpitations, une syncope ou des vomissements. Chez les patients présentant une douleur thoracique liée à la prise de cocaïne, aucun élément de l'histoire médicale ou du tableau clinique ne permet de les distinguer par rapport aux patients présentant ou non un IDM.^{4,6,10,40,47} Dans une cohorte prospective de 261 patients présentant une DTPC, il n'a pas été possible de stratifier ces



**Tableau 2. Caractéristiques démographiques, antécédents médicaux et voies d'administration de la cocaïne dans des cohortes de patients ayant présenté des douleurs thoraciques liées à la consommation de cette drogue**

Cohorte ; nombre de patients cocaïnomanes et contexte clinique	IDM, %*	Age moyen, années	Hommes, %	Fumeurs, %	Hypertendus, %	Hyperlipidémiques, %	Diabétiques, %	Antécédents familiaux, %	Antécédents de DT, %	Antécédents d'IDM, %	Voie d'administration de la cocaïne, %		
											voie nasale	fumée (crack)	Intraveineuse
246 reçus en SU pour une DT ⁴	6	33	72	84	19	5	4	15	51	4	27	73	11
250 reçus en SU pour une DT ⁵	6	34	77	77	26	8	6	34	40	6	6	85	2
364 reçus en SU pour une DT ⁶	7	47	73	90	54	15	22				10	78	12
302 reçus en SU pour une DT ⁸ †	0	38	66	84	17	4	3	31	45	2	19	77	4
101 hospitalisés pour une DT ⁹	0	32	77							3	10	60	30
49 hospitalisés pour une DT ⁷	6	29	69		8		0	0	47	0	0	65	38
70 hospitalisés pour une DT ¹⁰	31	34	80	69	14	0	3	1			42	44	14
90 ayant fait l'objet d'une coronarographie pour une DT ⁴⁶	30	42	69	78	54	36	54	39		32			
33 ayant fait l'objet d'une coronarographie pour une suspicion d'IDM ⁴⁷	36	37	79	73	15		3	27			20	30	50
91 présentant un IDM ⁴⁶	100	33	88	87	15	10	3	17	36		49	30	21
136 présentant un IDM ⁴⁹	100	38	80	91	33	15	7	38	35	13	30	55	15
97 présentant un IDM ⁵⁰	100	47	73	86	61	19	24						

IDM : infarctus du myocarde ; DT : douleur thoracique ; SU : service d'urgences. Les blancs correspondent à des données non communiquées.

*Défini en fonction du taux de créatine kinase-MB dans toutes les études hormis celles référencées sous les numéros 6, 8 et 50, dans lesquelles le critère a été le taux de troponine.

†Ont été exclus 42 patients à haut risque hospitalisés pour des suspicions d'IDM (dont 10 ont été confirmées).

Tableau 3. Symptômes cliniques et signes électrocardiographiques observés chez des patients ayant consulté pour une douleur thoracique liée à la prise de cocaïne

Cohorte ; nombre de patients cocaïnomanes et contexte clinique	IDM, %*	Douleur rétrosternale, %	Oppression/en étou, %	Douleur pleurale, %	Dyspnée, %	Hypersudation, %	Nausées, %	Palpitations, %	ECG, %		
									Anormal	Repolarisation précoce	Ischémie, infarctus
246 reçus en SU pour une DT ⁴	6	71	47	36	59	39	27	33	72	31	12
250 reçus en SU pour une DT ⁵	6	76	55	11	62	48	28	13	73	34	10
364 reçus en SU pour une DT ⁶	7	44	32		49	16	22	12	77	7	2
302 reçus en SU pour une DT ⁸ †	0	75	58	23	63	34	30	14	60		
101 hospitalisés pour une DT ⁹	0		46	18	56	32	28	14	68	32	8
49 hospitalisés pour une DT ⁷	6	100	100	33					84	33	
136 présentant un IDM ⁴⁹	100	91	68	11	59	56	48	18	85		62

SU : service d'urgences ; DT : douleur thoracique. Les blancs correspondent à des données non communiquées.

*Défini en fonction du taux de créatine kinase-MB dans toutes les études hormis celles référencées sous les numéros 6 et 8, dans lesquelles le critère a été le taux de troponine.

†Ont été exclus 42 patients à haut risque hospitalisés pour des suspicions d'IDM (dont 10 ont été confirmées).

derniers par catégories de risque en se fondant sur le score de risque TIMI (pour *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) ; de plus, près de la moitié des événements morbides sont survenus chez des patients dont le score était égal ou inférieur à 1.⁵¹ Comparativement aux patients présentant une DTPC

sans IDM, ceux chez lesquels un tel événement a été diagnostiqué étaient légèrement plus âgés,^{4,6} avaient moins souvent des antécédents de douleur thoracique (21 % versus 53 %),⁴ mais étaient plus fréquemment porteurs de lésions coronaires connues.⁵² La cocaïne peut provoquer la survenue d'un IDM



**Tableau 4. Complication aiguës rapportées chez des patients ayant consulté pour DTPC**

Cohorte ; nombre de patients cocaïnomanes et contexte clinique	IDM, %*	Onde Q, %	Siège antérieur, %	Siège inférieur, %	Décès, %	ICC, %	TASV, %	TV soutenues, %	Bradyarythmies, %	Nombre total d'épreuves d'effort/Nombre d'épreuves d'effort chez des patients ayant présenté un IDM/ Nombre d'épreuves d'effort positives
246 reçus en SU pour une DT ⁴	6	36	21	50	1	1,6	1,6	1,2	1,6	16/6/0
250 reçus en SU pour une DT ⁵	6	60	53	40	0	0,4	1,2	0,8	0,4	
302 reçus en SU pour une DT ^{8†}	0				0	0	0	0	0	158/0/4
101 hospitalisés pour une DT ⁹	0				0	0	0	0	0	
70 hospitalisés pour une DT ¹⁰	31	50	45	32	0	1,4		0		4/3/0
91 présentant un IDM ⁴⁶	100		55	41	3	7		10		11/11/0
136 présentant un IDM ⁴⁹	100	36	45	44	0	7	4	4	19	

ICC : insuffisance cardiaque congestive ; TASV : tachyarythmies supraventriculaires ; TV : tachycardies ventriculaires ; SU : service d'urgences ; DT : douleur thoracique. Les blancs correspondent à des données non communiquées.

*Défini en fonction du taux de créatine kinase-MB dans toutes les études hormis celle référencée sous le numéro 8, dans laquelle le critère a été le taux de troponine.

†Ont été exclus 42 patients à haut risque hospitalisés pour des suspicions d'IDM (10 de ces sujets étaient effectivement atteints d'un IDM et 3 autres présentaient une ICC).

quelle que soit la manière dont elle est consommée, aucune voie d'administration n'étant plus favorisante que les autres (Tableau 2).^{4,10,47}

L'IDM survient généralement dans les heures qui suivent la consommation de cocaïne, mais peut être plus tardif. Dans une étude croisée de cas, le risque d'IDM a été multiplié par 24 dans l'heure ayant suivi la prise de la drogue puis a fortement diminué pour n'être plus majoré que d'un facteur 4 au cours des deuxième et troisième heures.⁴⁵ Dans une étude,⁴ le temps médian écoulé entre la prise de cocaïne et l'apparition de la douleur thoracique n'a pas dépassé 60 minutes ; dans une autre,⁹ la douleur s'est manifestée dans l'heure qui a suivi la prise chez 58 % des patients et, dans une troisième,¹⁰ le délai médian a atteint jusqu'à 18 heures.

Complications et pronostic

Les IDM induits par la prise de cocaïne donnent lieu à l'apparition d'ondes Q dans près de la moitié des cas, ces anomalies étant, par ailleurs, également réparties entre les territoires antérieurs et inférieurs (Tableau 4).^{4,5,7,10,47-49} Chez les patients ayant développé un IDM causé par la prise de cocaïne, la coronarographie objective une coronaropathie uni- ou bitronculaire dans 31 à 66 % des cas, une atteinte tritronculaire dans 13 à 15 % des cas, des artères coronaires normales dans 18 à 45 % des cas et la présence d'un thrombus non occlusif dans jusqu'à 24 % des cas (Tableau 5).⁴⁸⁻⁵⁰ Chez les patients présentant une DTPC sans IDM, l'examen met davantage en évidence d'artères coronaires normales et de lésions non occlusives.^{6,10,46,47}

Le décès (<1 %), l'insuffisance cardiaque congestive (<2 %) et les troubles du rythme cardiaque (<3 %) sont rares chez les patients présentant des DTPC (Tableau 4).^{4,5,8-10} Les complications surviennent rarement plus de 12 heures après l'arrivée des patients en service d'urgences, y compris chez ceux atteints d'un IDM.^{5,49} Parmi 136 patients victimes d'un IDM induit par la prise de cocaïne, 7 % ont développé une insuffisance cardiaque congestive et 4 % une tachycardie ventriculaire soutenue ; 48 % des complications se sont produites avant l'arrivée en service d'urgences.⁴⁹ Les complications ont eu tendance à être plus fréquentes dans les cas où l'ECG pratiqué à l'admission avait objectivé une ischémie ou un infarctus (42 % versus 26 % ; p = 0,06) ; leur incidence

a également été plus élevée chez les patients qui présentaient des ondes Q (57 % versus 24 % ; p = 0,0006).⁴⁹

Chez 261 patients ayant consulté pour une DTPC et qui ont fait l'objet d'un suivi prospectif d'une durée de 30 jours, seule l'élévation des taux de marqueurs cardiaques a été un facteur d'augmentation du risque de survenue de l'événement cible composite qui regroupait le décès lié à une quelconque cause, l'IDM et la réalisation d'une revascularisation (OR : 8,8) et, sur l'ensemble des événements enregistrés, près de la moitié se sont produits chez des patients dont le score de risque TIMI était égal ou inférieur à 1.⁵¹ Sur 300 patients à faible risque pris en charge pour une DTPC et qui avaient été suivis de façon prospective pendant 30 jours, 25 % ont été sujets à des précordialgies récidivantes, aucun n'a développé de trouble du rythme ventriculaire ni n'est décédé d'une cause cardiovasculaire (2 décès d'origine non cardiaque) et 4 (1,3 %) ont présenté un IDM non fatal (ces 4 sujets avaient continué à consommer de la cocaïne et cumulaient au moins deux facteurs de risque cardiaque).⁸

Parmi 203 patients ayant consulté pour DTPC (5 % d'entre eux ayant développé un IDM lors du premier épisode) et qui ont été suivis sur un mode prospectif pendant une durée moyenne de 408 jours, 2 (1 %) ont présenté un IDM non fatal et 6 autres (3 %) sont décédés (5 de causes non cardiovasculaires et le 6^{ème} d'un arrêt cardiaque).⁵³ Sur 130 patients, 78 (60 %) ont continué à prendre de la cocaïne (poursuite de la consommation non précisée pour 73 d'entre eux). Des IDM non fatals et 4 décès sont survenus chez les patients ayant reconnu qu'ils continuaient à prendre de la cocaïne. Aucun événement cardiovasculaire ne s'est produit chez ceux ayant cessé d'en consommer. Les précordialgies récurrentes ont été plus fréquentes en cas de poursuite de la consommation (75 % versus 31 % ; OR : 6,5). En revanche, aucune différence n'a été relevée entre les taux de complications survenues chez les patients ayant développé un IDM lors de l'épisode initial et chez ceux demeurés indemnes d'un tel événement.

Signes électrocardiographiques

Chez les patients qui développent une DTPC, l'interprétation des données électrocardiographiques est extrêmement difficile dans la mesure où le tracé initial est « anormal » dans 56 à 84 % des cas (Tableau 3).⁴⁻¹⁰ Parmi 101 patients



**Tableau 5. Données coronarographiques rapportées chez des patients cocaïnomanes ayant consulté pour une douleur thoracique**

Cohorte ; nombre de patients cocaïnomanes et contexte clinique	IDM, %*	Coronarographie, n patients	Données coronarographiques, %					
			Absence d'anomalie	Lésions non occlusives	Lésions unitrunculaires	Lésions bitrunculaires	Lésions tritrunculaires	Thromboses
364 reçus en SU pour une DT ⁶	7	40	62		18	16	4	
70 hospitalisés pour une DT ¹⁰	31	8	38		38	12		12
90 ayant fait l'objet d'une coronarographie pour une DT ⁴⁶	30	90	50†		32	10	6	
33 ayant fait l'objet d'une coronarographie pour une suspicion d'IDM ⁴⁷	36	33	40	21	21	12	6	
91 présentant un IDM ⁴⁸	100	54	45		31‡			24
136 présentant un IDM ⁴⁹	100	52	33†		25	29	13	
97 présentant un IDM ⁵⁰	100	66	18		46	20	15	6

IDM : infarctus du myocarde ; SU : service d'urgences ; DT : douleur thoracique. Les blancs correspondent à des données non communiquées.

*Défini en fonction du taux de créatine kinase-MB dans toutes les études hormis celle référencée sous le numéro 8, dans laquelle le critère a été le taux de troponine.

†L'étude n'a pas fait de distinction entre l'absence d'anomalie et la présence de lésions non occlusives.

‡L'étude n'a pas fait de distinction entre lésions uni-, bi- et tritrunculaires.

précordialgiques, 43 % satisfaisaient aux critères électrocardiographiques de mise en œuvre d'un traitement thrombolytique bien que le taux de créatine kinase (CK)-MB n'ait été augmenté chez aucun d'eux.⁹ Chez 246 patients précordialgiques (dont 6 % ont présenté un IDM aigu), l'ECG a été prédictif de la survenue d'un IDM aigu avec une sensibilité de seulement 36 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 18 % et une valeur prédictive négative de 96 %.⁴ Dix-huit (19 %) des 97 patients dont les taux de troponine cardiaque étaient augmentés avaient des tracés électrocardiographiques normaux.⁵⁰ Parmi les patients âgés de moins de 35 ans, nombre de tracés « anormaux » se résument à des variations « normales » (sus-décalages du segment ST et du point J).⁵⁴ Il n'existait pas de différence significative entre les tracés enregistrés chez 56 patients ayant développé des DTPC et chez 56 témoins sains appariés pour l'âge et le sexe ; les repolarisations précoces ont été aussi fréquentes dans l'un et l'autre groupes.⁵⁴ Les données électrocardiographiques n'ont donc qu'une médiocre valeur pour le diagnostic d'un IDM aigu chez les patients présentant une DTPC.

Marqueurs cardiaques

Sur 49 patients cocaïnomanes hospitalisés pour des troubles psychiatriques ou pour une suspicion d'affection cardiaque, aucun n'avait d'IDM (élévations du taux de CK-MB : 0 %) bien que 39 % aient présenté des taux de CK augmentés, le plus souvent en rapport avec une rhabdomyolyse, un traumatisme musculaire ou une injection intramusculaire.⁵⁵ Les taux de CK étaient augmentés chez 47 à 65 % des patients ayant développé des DTPC sans IDM (taux de CK-MB non augmentés).^{9,10} La spécificité des marqueurs cardiaques en matière de diagnostic de l'IDM (critères de l'Organisation Mondiale de la Santé) a été variable selon la consommation de cocaïne. Chez les patients non consommateurs, elle a été estimée à 94 % pour le taux de troponine cardiaque de type I, à 88 % pour le taux de CK-MB et à 82 % pour celui de CK ; chez les patients cocaïnomanes, les valeurs ont été de,

respectivement, 94, 75 et 50 %.⁵⁶ Les troponines apparaissent donc comme les meilleurs marqueurs cardiaques chez les patients qui consomment de la cocaïne. La CK-MB est supérieure à la CK, laquelle est dépourvue de spécificité.

Evaluation des patients ayant présenté des DTPC

Le diagnostic d'IDM chez un sujet cocaïnomanes est très délicat et diffère par plusieurs aspects de l'approche qui est de mise chez un patient non consommateur de cocaïne. Face à un sujet jeune consultant pour une douleur thoracique, le médecin doit d'emblée suspecter la prise de cocaïne et s'efforcer de la rechercher en questionnant directement l'intéressé et, le cas échéant, en faisant procéder à l'analyse toxicologique d'un échantillon urinaire. Chez les patients cocaïnomanes, il n'est pas possible de conclure à la présence ou à l'absence d'un IDM aigu en s'appuyant sur les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, le tableau clinique, la voie et l'horaire de prise de cocaïne, l'ECG ou le taux de CK. Le doute diagnostique conduit, de ce fait, à de nombreuses hospitalisations inutiles chez les patients cocaïnomanes.^{5,9}

Période d'observation de 12 heures

Etant donné que les complications surviennent rarement plus de 12 heures après l'arrivée des patients en service d'urgences,^{5,49} Weber et al⁸ ont proposé d'instaurer une période d'observation de 12 heures chez les sujets qui consultent pour une DTPC. Ces auteurs ont classé de façon prospective 344 de ces patients précordialgiques en un groupe à haut risque et un groupe « non à haut risque ». Quarante-deux patients ont été directement hospitalisés mais exclus de l'étude parce qu'ils étaient considérés à haut risque, celui-ci étant défini par « un tracé électrocardiographique d'admission montrant des signes d'ischémie ou d'IDM aigu, un sus-décalage du segment ST ou un sous-décalage de 1 mm ou plus d'une durée d'au moins une minute ; des taux sériques





de marqueurs cardiaques augmentés ; des précordialgies ischémiques récidivantes ; ou une instabilité hémodynamique».⁸ Sur ces 42 patients à haut risque, 10 présentaient un IDM aigu et 10 autres un angor instable. Les patients qui n'avaient pas été jugés à haut risque (n = 302) ont été inclus dans un protocole d'observation d'une durée de 12 heures fondé sur la mesure des taux de troponine cardiaque I à l'admission et après 3, 6 et 9 heures et sur la surveillance continue des segments ST dans les douze dérivations d'un ECG. Aucun de ces 302 patients non exposés à un risque élevé n'a développé d'IDM, d'insuffisance cardiaque congestive ni de trouble du rythme au cours de la période d'observation et tous ont quitté l'unité au terme de cette dernière. Dans les 30 jours ayant suivi l'événement initial, aucun des 302 patients n'a présenté de trouble du rythme ventriculaire ni n'est décédé d'une cause cardiovasculaire (sur les deux décès enregistrés, l'un était en relation avec un homicide et l'autre avec une overdose d'héroïne). Vingt-cinq pour cent de ces patients ont présenté des précordialgies récurrentes et 4 d'entre eux (1,3 %) ont développé un IDM non fatal (ces 4 patients avaient continué à consommer de la cocaïne et cumulaient au moins deux facteurs de risque cardiaque).⁸ Hollander et al⁴⁹ ont également publié un travail portant sur 130 patients ayant développé un IDM lié à leur consommation de cocaïne : chez 90 % de ceux ayant présenté des complications, la première est survenue dans les 12 heures ; les 10 % restants ont présenté une élévation de leur taux de CK-MB dans les 12 heures ou un tracé électrocardiographique d'admission témoignant de l'existence d'une ischémie ou d'un infarctus.

Explorations diagnostiques

Certains ont proposé de réaliser une épreuve d'effort et une imagerie myocardique chez les patients venus consulter pour une DTPC afin de pouvoir juger rapidement s'ils peuvent rentrer chez eux sans risque. L'épreuve d'effort n'objective que rarement l'existence d'une ischémie (seulement 4 épreuves positives sur 189), y compris chez les sujets qui présentent un IDM (aucun épreuve positive sur 20 pratiquées ; Tableau 4).^{4,8,10,48} Le Holter a mis en évidence de fréquents épisodes de sus-décalage du segment ST chez 8 patients cocaïnomanes sur 21, alors que l'épreuve d'effort sur tapis roulant n'avait objectivé une ischémie que chez un seul de ces 21 patients.⁵⁷ La tomodynamométrie n'a révélé la présence de calcifications coronaires que chez 9,6 % des individus âgés de 33 à 45 ans ; de plus, ces calcifications étaient sans lien avec la consommation de cocaïne.⁵⁸ L'imagerie de perfusion myocardique de repos n'a décelé d'ischémie que chez 5 patients cocaïnomanes précordialgiques sur 216 et seulement 2 de ces 5 sujets pour lequel la recherche avait été positive ont présenté un IDM.⁵⁹ Les coronarographies tomodynamométriques pratiquées chez 59 patients ayant consulté pour DTPC ont révélé la présence de lésions coronaires significatives chez 6 d'entre eux (10 %), mais cette découverte n'a modifié la prise en charge d'aucun de ces derniers individus.⁶⁰

Dans la mesure où les patients qui développent des DTPC n'encourent qu'un faible risque d'événement cardiovasculaire,^{8,53} la mise en œuvre d'explorations diagnostiques

poussées ne se justifie peut-être pas en termes de rapport coût/efficacité. Dans une étude, le nombre de patients chez lesquels il avait été nécessaire de pratiquer une coronarographie tomodynamométrique pour mettre en évidence un cas de coronaropathie cliniquement significative a été de 59.⁶¹ Comparativement à une courte période d'observation, la durée d'hospitalisation n'a été raccourcie que de façon minime par la réalisation d'examen diagnostiques.^{61,62} Ces derniers influent peu sur le traitement, car, d'une part, l'impact bénéfique d'une angioplastie coronaire percutanée n'est nullement prouvé chez les patients consommateurs de cocaïne et, d'autre part, il y a lieu d'agir sur les facteurs de risque chez tout sujet cocaïnomanes ayant présenté des précordialgies ou un IDM. L'arrêt de la cocaïne est la mesure thérapeutique essentielle.^{8,53,63}

Traitement des DTPC et de l'IDM

La prise en charge des précordialgies et des syndromes coronaires aigus est globalement la même chez les patients cocaïnomanes que chez les individus présentant des facteurs de risque classiques, si ce n'est qu'elle fait, en outre, appel aux benzodiazépines et à la phentolamine et que les bêtabloquants sont proscrits (Figure 2).

Benzodiazépines

Dans un modèle canin d'intoxication cocaïnique aiguë, l'administration préalable de diazépam a prévenu les augmentations de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'acidose sanguine et de la température corporelle normalement induites par la drogue.⁶⁴ Dans un essai mené chez 40 patients présentant une DTPC et qui avaient été randomisés en trois groupes respectivement traités par le diazépam, par la trinitrine et par ces deux médicaments associés, la sévérité des précordialgies a été atténuée de façon comparable dans chacun des trois groupes⁶⁵ ; toutefois, dans une étude randomisée ayant porté sur 27 patients, la douleur a été mieux soulagée par l'administration conjointe de lorazépam et de trinitrine que par cette dernière administrée seule.⁶⁶ Il semblerait que les benzodiazépines calment les DTPC du fait de leur effet anxiolytique. Chez les patients qui développent des précordialgies liées à la prise de cocaïne, ces médicaments doivent être administrés par voie intraveineuse afin de soulager les précordialgies et d'atténuer les troubles hémodynamiques induits par la drogue.^{67,68} En cas de persistance de l'hypertension artérielle ou de la tachycardie malgré l'administration d'une benzodiazépine ou si le patient présente des signes de lésions myocardiques, d'autres thérapeutiques doivent être envisagées.

Trinitrine

La trinitrine soulage les précordialgies chez environ la moitié des patients cocaïnomanes.^{65,69} Ce médicament lève la vasoconstriction coronaire induite par la drogue.⁷⁰ Dans une étude ayant porté sur 8 cocaïnomanes au long cours, l'administration de trinitrine a aboli la vasoconstriction coronaire engendrée par l'acétylcholine chez la totalité des sujets et a augmenté le diamètre des artères coronaires de 7 d'entre eux au-delà de sa valeur originelle.²⁹ Si



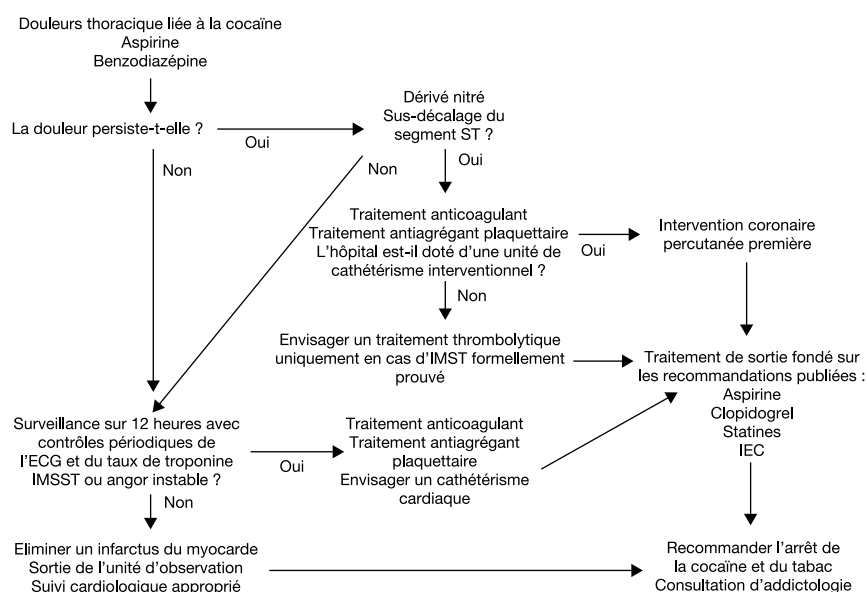


Figure 2. Algorithme de prise en charge des patients consultant pour une douleur thoracique liée à la consommation de cocaïne. Les bêtabloquants (non mentionnés dans la Figure) sont à proscrire à la phase aiguë et ne doivent être prescrits qu'à la sortie d'hôpital, chez certains patients sélectionnés. Si l'hypertension artérielle persiste après l'administration de benzodiazépine, le traitement de première ligne doit reposer sur les dérivés nitrés ; en seconde intention, on pourra utiliser la phentolamine ou un inhibiteur calcique. IMST : infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST ; IMSST : infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

l'administration d'une benzodiazépine ne suffit pas à normaliser la douleur thoracique ou l'hypertension artérielle, il y a lieu d'administrer de la trinitrine.

Inhibiteurs calciques

Chez le chien de race commune, le vérapamil a prévenu la survenue d'une fibrillation ventriculaire provoquée par la cocaïne et a atténué les effets exercés par cette drogue sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité myocardique.⁷¹ Le vérapamil a également aboli l'élévation de la pression artérielle et la vasoconstriction coronaire induites par la cocaïne chez l'Homme.⁷² Toutefois, dans la mesure où l'influence des inhibiteurs calciques sur les événements cliniques majeurs n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais randomisés menés chez des patients ordinaires atteints d'un IDM, la place de ces médicaments dans la prise en charge des individus cocaïnomanes précordialgiques pourrait se limiter au traitement de seconde intention de l'hypertension artérielle ou du vasospasme coronaire.⁶⁷ Comme chez les patients non consommateurs de cocaïne, la nifédipine de courte durée d'action est à éviter. Par ailleurs, le vérapamil et le diltiazem sont à proscrire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une dysfonction systolique, une bradycardie ou un bloc de la conduction intracardiaque.

Phentolamine

La phentolamine, un antagoniste des récepteurs α -adrénergiques principalement utilisé dans le traitement d'urgence de l'hypertension artérielle, semble être bénéfique chez les patients cocaïnomanes qui présentent une ischémie myocardique. Dans une cohorte de 45 patients chez lesquels un cathétérisme cardiaque avait été pratiqué pour explorer des précordialgies, la phentolamine a aboli les effets néfastes exercés par la cocaïne sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, le diamètre des vaisseaux coronaires et le débit sanguin au niveau du sinus coronaire.²⁵ Une observation fait état de l'utilisation avec succès de phentolamine en vue d'atténuer les précordialgies et le sus-décalage du segment ST

chez des patients cocaïnomanes dont les artères coronaires étaient normales.⁷³ Ce médicament connaît une utilisation clinique limitée dans la population générale en raison de sa demi-vie courte et de ses effets indésirables non négligeables, mais, de par son mécanisme d'action, il est idéal pour traiter la vasoconstriction induite par la cocaïne.

Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants

La cocaïne favorisant les thromboses, les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants sont probablement bénéfiques, bien qu'ils n'aient pas été bien étudiés chez les patients cocaïnomanes. De l'aspirine doit être administrée de façon systématique et sans délai aux patients consultant pour une DTPC, le traitement étant poursuivi indéfiniment chez les patients ayant développé un IDM ou qui présentent une maladie coronaire. Les médicaments tels que le clopidogrel, l'héparine et les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa seront prescrits comme le stipulent les recommandations publiées.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants sont les médicaments ayant fait l'objet des études les plus approfondies, mais aussi ceux dont l'usage est le plus controversé chez les patients cocaïnomanes. En dehors de ce contexte, ils influent favorablement sur de nombreux événements cibles, dont la mortalité, pendant et après un IDM aigu ainsi que chez les patients atteints d'une cardiomyopathie. Toutefois, chez les patients cocaïnomanes, l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques peut laisser libre cours aux stimuli α -adrénergiques, provoquant par là-même une puissante vasoconstriction systémique et coronaire. Dans des études d'intoxication cocaïnique aiguë chez l'animal, l'administration de propranolol a abaissé le seuil épileptogène et provoqué le décès des animaux.^{64,74} Chez l'Homme, ce même médicament a majoré la vasoconstriction coronaire induite par la cocaïne.⁷⁵ L'esmolol a provoqué une élévation de la pression artérielle chez deux patients cocaïnomanes sur sept.⁷⁶ Dans un cas, après l'administration





d'esmolol, les chiffres tensionnels ont augmenté de 200/120 à 230/180 mmHg.⁷⁶ Le labétalol et le carvédilol offrent l'avantage théorique d'inhiber à la fois les récepteurs alpha et bêta. Dans une étude, le labétalol n'a toutefois pas aboli la vasoconstriction coronaire induite par la cocaïne.⁷⁷ Chez des patients atteints d'un phéochromocytome, affection qui réalise un état d'hyperactivité sympathique similaire à celui induit par une intoxication cocaïnique, le labétalol a provoqué une hypertension artérielle sévère.⁷⁸ Administré à raison de 25 mg conjointement à de la cocaïne, le carvédilol a eu tendance à augmenter la pression artérielle (ce qui est en accord avec la levée de toute opposition à l'activité des récepteurs α -adrénergiques), alors que, à la dose de 50 mg, il a diminué la pression artérielle et la fréquence cardiaque, ce qui suggère que tant les récepteurs alpha que bêta ont été ainsi bloqués.⁷⁹ Des études non contrôlées menées pour évaluer l'apport des bêtabloquants chez les patients cocaïnomanes précordialgiques ont abouti à des résultats contradictoires. Les IDM liés à la prise de cocaïne ne se soldent que rarement par le décès du patient, ce qui limite l'intérêt des bêtabloquants, d'autant plus qu'ils augmentent le risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction coronaire. Une observation anecdotique de douleur thoracique constrictive suivie d'un arrêt cardiaque et du décès du sujet dans les minutes ayant suivi l'administration de métoprolol illustre le risque pouvant découler de l'administration d'un bêtabloquant dans un contexte de consommation de cocaïne.⁸⁰ Tous les bêtabloquants sont donc à proscrire à la phase aiguë de la prise en charge d'un patient cocaïnomanes. Etant donné que la plupart des patients continuent à prendre de la cocaïne après leur sortie d'hôpital,⁵³ la prescription d'un bêtabloquant ne doit alors être envisagée qu'après avoir soigneusement pesé le rapport bénéfice/risque en la différant éventuellement jusqu'à l'arrêt effectif de la cocaïne. Il y a lieu d'informer les patients des risques auxquels l'expose la consommation de cette drogue concurrentement à un traitement bêtabloquant.

Autres agents pharmacologiques

Bien que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les statines et les diurétiques n'aient pas fait l'objet d'études approfondies chez les patients cocaïnomanes, il ne semble pas qu'ils interagissent de manière défavorable avec la cocaïne. La morphine lève la vasoconstriction coronaire induite par cette substance.⁸¹ La dexmédétomidine, qui est un puissant sympatholytique central, abolit les augmentations de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'activité nerveuse sympathique provoquées par la cocaïne.⁸² Un antidote de cette drogue a été découvert dans les sols où croissent les plantes de coca : il s'agit d'une estérase bactérienne qui hydrolyse la cocaïne plus efficacement que les estérases endogènes.⁸³ Administrée à des rats avant ou après leur avoir fait prendre de la cocaïne, cette estérase prévient ou abolit l'élargissement des complexes QRS, l'allongement des espaces QT, le sus-décalage des segments ST, la bradycardie, l'hypertension artérielle et la libération de troponine provoqués par la drogue.⁸³

Angioplastie coronaire percutanée et thrombolyse

La réalisation d'une angioplastie coronaire percutanée après un IDM s'impose plus encore chez les patients cocaïnomanes que chez les individus non consommateurs de cocaïne. Deux observations portant sur des sujets cocaïnomanes ayant présenté une élévation du segment ST non liée à un IDM et chez lesquels la mise en œuvre d'une fibrinolyse a été à l'origine de complications montrent que les fibrinolytiques doivent être employés avec prudence en raison des problèmes de tolérance qu'ils suscitent, de l'absence de preuve de leur efficacité et de la faible corrélation existant entre les signes électrocardiographiques et l'existence d'un IDM.⁸⁴ La coronarographie peut objectiver la présence d'un thrombus ou d'un processus occlusif, ce qui permet d'adapter le traitement en conséquence. La réalisation d'une thrombectomie coronaire et l'administration d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa sont vivement recommandées au cours des angioplasties coronaires percutanées pratiquées chez les patients ayant développé un IDM avec sus-décalage du segment ST secondaire à la prise de cocaïne. Les patients cocaïnomanes sont exposés à un risque accru de thrombose sur stent (incidence comprise entre 5 et 7,6 %) et ce, qu'ils adhèrent ou non à leur traitement antiagrégant plaquettaire, qu'ils continuent ou non à consommer de la cocaïne et qu'ils aient reçu un stent en métal nu ou à libération de principe actif ; de plus, la thrombose peut se produire du 1^{er} au 247^{ème} jour qui suivent la pose du stent.^{85,86} Il convient donc de peser soigneusement le rapport bénéfice/risque avant de procéder à l'implantation d'un stent et, sachant que le risque de thrombose sur stent est plus important chez les patients cocaïnomanes, il semble préférable d'employer plutôt des stents en métal nu.

Traitement de sortie d'hôpital

Dans le cas d'un patient cocaïnomanes ayant présenté des précordialgies ou un IDM, l'arrêt de la cocaïne est la mesure thérapeutique la plus importante. Chez les sujets qui arrêtent la drogue, l'incidence des récurrences de douleur thoracique est faible et l'IDM et le décès sont des éventualités rares.^{8,53} Il importe d'agir sur les facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier sur la consommation de cigarettes. Les thérapeutiques médicamenteuses doivent être prescrites conformément aux recommandations publiées, hormis les bêtabloquants qui doivent être réservés à certains patients particuliers.

Résumé des mesures thérapeutiques à mettre en œuvre chez les patients ayant présenté des précordialgies ou un IDM en rapport avec la consommation de cocaïne

Comme indiqué ici et dans un rapport de l'American Heart Association,⁶⁷ à quelques exceptions près, les patients cocaïnomanes précordialgiques doivent être traités de la même façon que les individus présentant des facteurs de risque classiques (Figure 2). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs





à l'angiotensine II, les statines, les diurétiques, les anti-agrégants plaquettaires et les anticoagulants doivent être administrés conformément aux recommandations officielles. Les bêtabloquants sont tous à proscrire à la phase aiguë de la prise en charge et doivent être uniquement prescrits à la sortie d'hôpital chez certains patients bien précis. Une benzodiazépine doit être administrée par voie intraveineuse aux patients présentant une DTPC, cela afin de soulager la douleur thoracique et d'abaisser la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Chez les sujets cocaïnomanes, les dérivés nitrés peuvent avoir des effets bénéfiques supérieurs à ceux observés chez les patients habituels par la vasodilatation coronaire qu'ils induisent. De par son mécanisme d'action, la phentolamine constitue une bonne option pour contrecarrer les effets hémodynamiques de l'intoxication cocaïnique ; elle peut donc être intéressante en cas d'hypertension artérielle persistante. En l'absence de contre-indication, les inhibiteurs calciques peuvent être employés comme traitement de seconde intention de l'hypertension artérielle ou du vasospasme coronaire ; ils sont également susceptibles d'atténuer les effets hémodynamiques de la cocaïne. Face à un possible IDM avec sus-décalage du segment ST, l'angioplastie coronaire percutanée est préférable au traitement thrombolytique ; elle est encore plus fortement recommandée en cas de consommation de cocaïne. A la sortie d'hôpital, l'arrêt de cette dernière constitue la mesure thérapeutique la plus importante.

Accident vasculaire cérébral

Une analyse ayant porté sur l'ensemble des patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral (AVC) au Texas en 2003 (937 accidents hémorragiques, 998 de type ischémique) a montré que la consommation de cocaïne avait été un facteur indépendant d'augmentation du risque d'AVC tant hémorragique (OR : 2,33) qu'ischémique (OR : 2,03).⁸⁷ Une étude menée sur 96 patients cocaïnomanes hospitalisés pour un AVC a, par ailleurs, révélé que les événements avaient différé quant à leur type selon qu'ils s'étaient produits chez des individus qui étaient consommateurs de cocaïne à l'époque de l'accident, chez d'anciens cocaïnomanes ou chez des sujets appartenant à la population générale, le taux d'AVC hémorragiques ayant été plus élevé chez les patients cocaïnomanes (Tableau 6).⁸⁸ Parmi les AVC ischémiques survenus chez des sujets consommateurs de cocaïne, 44 % étaient dus à une athérosclérose des gros troncs artériels, 11 % à des embolies en provenance du cœur et 22 % à l'occlusion d'un vaisseau de faible calibre.⁸⁸ Les élévations aiguës de la pression artérielle semblent favoriser les AVC hémorragiques, en particulier chez les cocaïnomanes réguliers. Sur 25 cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne survenus chez des

individus consommant de la cocaïne, 22 (88 %) étaient associés à la présence d'anévrismes artériels,⁸⁸ les artères coronaires des sujets cocaïnomanes s'étant, par ailleurs, révélées être plus fréquemment le siège de telles ectasies.²³ Dans une étude, les individus cocaïnomanes ayant présenté une hémorragie cérébrale ont moins bien récupéré sur le plan fonctionnel que les patients non consommateurs de cocaïne et leur taux de décès intrahospitalier a été plus élevé (OR : 2,7)⁸⁹ ; en revanche, une autre étude plus vaste n'a objectivé aucune différence en termes de mortalité.⁸⁷ A la phase aiguë, il convient d'éviter les bêtabloquants. On ne possède que peu de données sur l'emploi de l'activateur du plasminogène tissulaire dans les AVC ischémiques induits par la cocaïne ; néanmoins, chez 29 patients ayant présenté un tel événement, l'administration de cette thérapeutique n'a donné lieu à aucune complication et, bien que les AVC des patients ainsi traités aient été initialement d'une plus grande sévérité, l'évolution pendant et après l'hospitalisation a été la même que chez les sujets cocaïnomanes qui n'avaient pas reçu d'activateur du plasminogène tissulaire.⁹⁹

Insuffisance cardiaque congestive et cardiomyopathie

La cocaïne provoque une dysfonction systolique aussi bien dans un contexte de consommation que lors d'une intoxication aiguë. Dans un modèle canin, l'intoxication cocaïnique aiguë a induit une dilatation ventriculaire gauche, une diminution de la contractilité et une élévation de la pression télédiastolique.⁹¹ Chez le lapin, elle a entraîné des anomalies régionales de la cinétique pariétale (le plus souvent antéroseptales) s'accompagnant d'une diminution du raccourcissement segmentaire du ventricule gauche et d'une augmentation de son diamètre systolique.⁹² Dans une étude, après deux semaines d'interruption de la prise de cocaïne, 6 (7 %) des 84 toxicomanes asymptomatiques (âge moyen : 36 ans) présentaient une fraction d'éjection inférieure à 55 %.⁹³ Parmi 33 patients cocaïnomanes ayant fait l'objet d'une coronarographie (motivée par une douleurs thoracique dans 28 cas et par une insuffisance cardiaque congestive dans 4 cas), 18 (55 %) avaient une fraction d'éjection anormale, laquelle était égale ou inférieure à 30 % chez 6 (18 %) des patients de la cohorte.⁴⁷ De plus, 4 patients avaient une fraction d'éjection inférieure à 30 % s'accompagnant d'une hypokinésie globale. Bien que, chez les individus cocaïnomanes, les cardiomyopathies soient plus souvent de type dilaté,⁶³ une observation de ballonnisation apicale du ventricule gauche (cardiomyopathie tako-tsubo) a été rapportée.⁹⁴ Un registre alimenté par les informations fournies par 83 hôpitaux des Etats-Unis fait apparaître que, sur 11 258 patients qui s'étaient présentés dans un service d'urgences pour une décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque, 594 (5,3 %) ont reconnu prendre des substances psychoactives (96 % consommaient de la cocaïne, 5 % de la méthamphétamine).⁹⁵ Ces individus se sont montrés davantage exposés à devoir être hospitalisés trois fois ou plus au cours d'une période de 6 mois (28 % versus 11 %) et présentaient également de plus faibles fractions d'éjection (médiane : 23 % versus 40 %).

Tableau 6. Types d'accidents vasculaires cérébraux en rapport avec la consommation de cocaïne

	AVC ischémiques, %	Hémorragies cérébrales, %	Hémorragies sous-arachnoïdiennes, %
Population générale	87	10	3
Anciens cocaïnomanes	66	9	26
Cocaïnomanes avérés	36	38	26

Les données sont tirées de la référence 88.





L'intoxication cocaïnique aiguë diminue la contractilité myocardique et la fraction d'éjection^{35,36} et augmente la pression télédiastolique et le volume télésystolique au niveau du ventricule gauche.³⁶ La consommation de cocaïne à long terme provoque une hypertrophie ventriculaire gauche³⁷ et un allongement du temps de décélération.³⁸ Toutefois, on connaît mal le fondement physiopathologique de la cardiomyopathie induite par la cocaïne. Sur 18 cocaïnomanes ayant fait l'objet d'une coronarographie et dont la fraction d'éjection était inférieure à 55 %, 12 présentaient une maladie coronaire ainsi que des anomalies régionales de la mobilité pariétale en faveur de la survenue récente ou ancienne d'un IDM ; les 6 autres patients étaient indemnes de coronaropathie, mais présentaient une hypokinésie pariétale globale (4 d'entre eux avaient une fraction d'éjection inférieure à 30 %).⁴⁷ Chez certains patients, la dysfonction ventriculaire engendrée par la cocaïne peut donc être en rapport avec l'existence d'une maladie coronaire ; néanmoins, la cocaïne exerce également un effet toxique direct sur les myocytes cardiaques. Les mécanismes par lesquels cette drogue peut induire une cardiomyopathie comprennent l'inhibition des canaux sodiques et potassiques myocardiques,³⁵ la perturbation de la circulation des ions calciques,³⁶ l'inflammation myocardique génératrice de nécrose et de fibrose,^{38,93} l'hypertrophie ventriculaire gauche,^{37,38} l'altération de l'expression des gènes⁹⁵ et la consommation concomitante d'alcool.⁴⁷

L'arrêt de la cocaïne constitue la première mesure thérapeutique chez les patients présentant une cardiomyopathie liée à la consommation de cocaïne. L'insuffisance cardiaque induite par cette drogue est fortement améliorée par l'arrêt de sa consommation et réapparaît à la reprise de cette dernière.⁶³ Comme pour la DTPC, le traitement médical de l'insuffisance cardiaque et de la cardiomyopathie imputables à l'intoxication cocaïnique doit être celui formulé dans les recommandations officielles, tout en sachant que les bêta-bloquants doivent être évités à la phase aiguë. Par la suite, l'emploi de ces médicaments sera décidé au cas par cas après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque chez le patient considéré et, éventuellement, après s'être assuré que celui-ci a réellement cessé de prendre de la cocaïne. La poursuite de la consommation ôte au patient toute possibilité d'être éligible à une transplantation cardiaque.

Troubles du rythme cardiaque

Bauman et al⁹⁶ ont formulé l'hypothèse selon laquelle, l'IDM s'accompagnant de fibrillation ventriculaire étant la cause de mort subite la plus fréquente dans la population générale, le décès répondrait à ce même mécanisme chez les sujets cocaïnomanes. Pour 84 (81 %) des 107 décès imputés à la prise de cocaïne, l'autopsie n'a permis d'objectiver aucune cause précise, ce qui a conduit les auteurs de l'étude à supposer que la mort avait été secondaire à un trouble du rythme cardiaque.⁹⁶ Des modèles expérimentaux ont montré que la cocaïne favorise ce type d'événement, en particulier lorsqu'il existe un contexte ischémique.^{39,40,71} Les patients cocaïnomanes victimes d'un IDM sont enclins à développer des troubles du rythme cardiaque, notamment des tachycardies ventriculaires soutenues, dont l'incidence apparaît comprise entre 8 et 13 % (Tableau 4).^{48,49} La cocaïne est également susceptible d'induire

des troubles du rythme en l'absence d'ischémie, ces derniers pouvant consister en une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un rythme idioventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire, une asystolie ou un arrêt sinusal.^{96,97} Chez certains patients consommateurs de cocaïne, les tracés électrocardiographiques ont objectivé des anomalies caractéristiques d'un syndrome de Brugada ; toutefois, les épreuves de provocation pharmacologique pratiquées secondairement ont fourni des résultats aussi bien positifs que négatifs.⁹⁸

Les troubles du rythme ventriculaire qui apparaissent dans les heures qui suivent la prise de cocaïne découlent des effets exercés par cette drogue sur les canaux sodiques et relèvent préférentiellement d'un traitement par le bicarbonate de sodium.^{67,99,100} Lorsqu'ils surviennent plus tardivement, les troubles du rythme ventriculaire sont généralement d'origine ischémique. Le traitement réside donc dans la prise en charge de cette ischémie.⁶⁷ En cas de persistance ou de récurrence du trouble du rythme ventriculaire, il convient de recourir au traitement conventionnel, fondé notamment sur l'administration de lidocaïne.^{67,101} Toutefois, dans certaines études animales (mais pas toutes), ce médicament a majoré les effets toxiques exercés par la cocaïne sur le cœur et sur le système nerveux central.^{67,101} Cela étant, aucun effet délétère n'a été observé chez 29 patients ayant reçu de la lidocaïne en service d'urgences pour un IDM d'origine cocaïnique.¹⁰¹ Etant donné que la cocaïne allonge les espaces QT, l'emploi des anti-arythmiques de classe III ne doit être envisagé qu'avec prudence.¹⁰² La durée des espaces QT se normalise après plusieurs jours d'arrêt de la drogue.¹⁰³ Selon une étude,⁹⁷ le taux de survie après arrêt cardiaque serait plus élevé chez les individus cocaïnomanes que chez des témoins sains d'âge comparable (54 % contre 22 %).⁹⁷

Dissection aortique

Les analyses rétrospectives réalisées dans deux centres urbains ont permis d'imputer les dissections aortiques recensées à la consommation de cocaïne dans, respectivement, 16 cas sur 146 (10 %)¹⁰⁴ et 14 sur 38 (37 %).¹⁰⁵ En revanche, le registre international des dissections aortiques, qui est alimenté par 17 centres à travers le monde, n'a rattaché que 5 cas (0,5 %) sur 921 à l'utilisation de cocaïne.¹⁰⁶ L'incidence des dissections aortiques imputables à la cocaïne varie donc très fortement selon les populations étudiées. Les patients cocaïnomanes sont généralement plus jeunes et plus volontiers fumeurs.^{104,105} Toutefois, ils ne présentent pas de différence avec les patients ne consommant pas de cocaïne en termes de symptômes d'appel et de type de dissection aortique.¹⁰⁵ Par ailleurs, ils sont davantage susceptibles de bénéficier d'une réparation chirurgicale dans la mesure où celle-ci est moins souvent pratiquée chez les sujets non consommateurs de cocaïne en raison de leur âge avancé, de l'existence d'importantes pathologies associées et des réticences des intéressés ou de leur famille.¹⁰⁵ Les patients cocaïnomanes sont davantage exposés aux complications pulmonaires postopératoires.¹⁰⁴ La mortalité à 30 jours n'est pas différente, mais celle à un an est plus élevée chez ces patients (31 % contre 22 %) en raison des décès liés à des overdoses, à des IDM et à des AVC.¹⁰⁴





Endocardite

Les facteurs de risque de l'endocardite ont fait l'objet d'une analyse rétrospective chez 115 toxicomanes par voie intraveineuse hospitalisés pour un syndrome fébrile.¹⁰⁷ Une endocardite bactérienne a été diagnostiquée chez 23 (20 %) d'entre eux, la lésion siégeant au niveau de la valvule tricuspide chez 15 (75 %) de ces sujets. Quarante-quatre patients consommaient de la cocaïne et 73 de l'héroïne. En analyse univariée, la cocaïne s'est révélée être la seule substance corrélée avec la survenue d'une endocardite ($p < 0,001$ pour la cocaïne ; $p = 0,051$ pour l'héroïne). Le lien objectivé entre la consommation de cocaïne et le risque d'endocardite est apparu encore plus marqué lorsqu'il a été évalué en procédant à une analyse par régression logistique (OR : 138). Cette puissante relation entre cocaïnomanie et endocardite chez les individus qui s'administrent la drogue par voie intraveineuse pourrait tenir au caractère globalement plus sévère de leur addiction, à la fréquence accrue des injections, à une hygiène plus médiocre et à l'emploi d'aiguilles davantage souillées ; elle pourrait tout aussi bien découler des effets physiologiques exercés par la cocaïne, notamment des lésions endothéliales et des thrombi qu'elle engendre.¹⁰⁷

Dysfonction endothéliale et troubles de l'érection

La cocaïne agit défavorablement sur les vaisseaux au moins en partie en altérant la fonction endothéliale.¹⁵ Par une série d'expériences *in vivo* et *in vitro*, Mo et al¹⁵ ont démontré que la cocaïne diminue la production de monoxyde d'azote de 20 % et que l'administration préalable de *N*^G-monométhyl-L-arginine (un inhibiteur du monoxyde d'azote) réduit de 80 % l'élévation de la pression artérielle induite par la cocaïne et bloque l'effet vasoconstricteur de cette dernière. Ces auteurs ont également établi que, privées de leur endothélium, les artères ne réagissent plus à la cocaïne.¹⁵ Le taux d'endothéline-1, qui est un puissant vasoconstricteur d'origine endothéliale, s'est révélé nettement plus élevé chez les patients cocaïnomanes que chez des sujets témoins.¹⁴ Chez les consommateurs de cocaïne au long cours, l'injection intra-artérielle d'acétylcholine induit une dysfonction endothéliale qu'elle soit pratiquée aussi bien dans une artère humérale que dans une coronaire.²⁹ L'existence d'une dysfonction endothéliale pourrait avoir des conséquences particulièrement importantes dans un contexte d'intoxication cocaïnique dans la mesure où les segments artériels affectés d'une telle dysfonction développent une vasoconstriction plus marquée en réponse aux catécholamines.³⁰ Cliniquement, cet effet de la cocaïne se traduit par une vasoconstriction coronaire,²⁵ plus prononcée au niveau des segments artériels atteints d'athérosclérose²⁷ et qui est également majorée par la consommation de tabac.²⁸ De plus, de par son influence néfaste sur la fonction endothéliale, la cocaïne est également responsable de dysfonction érectile. Une impuissance a été rapportée chez 36 à 52 % des individus cocaïnomanes.¹⁰⁸ Chez le rat, l'intoxication cocaïnique aiguë altère fortement la réponse érectile, augmente le taux d'endothéline-1 et diminue la production de monoxyde d'azote.¹⁰⁹

Autres complications vasculaires

Le développement de thrombi intraventriculaires a été décrit après IDM d'origine cocaïnique.¹⁰ Les thrombi ventriculaires gauches sont fréquents en cas d'IDM de siège antérieur et pourraient l'être encore plus lorsque l'infarctus est secondaire à la prise de cocaïne, car cette dernière augmente le risque de thrombose.¹¹⁰ Des infarctus rénaux, des occlusions aiguës d'artères périphériques¹¹¹ et au moins 18 cas d'ischémie intestinale¹¹² ont été rapportés comme étant liés à la consommation de cocaïne. Une observation insolite d'hémorragie intracrânienne a été décrite chez une femme qui avait mélangé la cocaïne à de l'énoxaparine qui lui avait été prescrite, car elle estimait que cela facilitait l'injection intraveineuse.¹¹³

Chez un homme, l'exposition au froid a provoqué un érythème des orteils et une gangrène sèche ayant imposé l'amputation du quatrième orteil.¹¹¹ Le diagnostic initialement porté avait été celui de thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger), mais l'angiographie des membres inférieurs n'était pas en faveur de cette affection et le patient a reconnu consommer régulièrement de la cocaïne. Cette observation a conduit les auteurs à considérer que la consommation de cette drogue pouvait donner lieu à des manifestations très comparables à celles engendrées par une thromboangéite oblitérante et qu'elle avait pu contribuer au tableau originellement décrit par Leo Buerger en 1908 chez 30 sujets jeunes fumeurs de cigarettes.¹¹¹

Cocaïne et anesthésie

La cocaïne était autrefois couramment utilisée comme anesthésique local lors des laryngoscopies en raison de l'intense vasoconstriction qu'elle induit.¹¹⁴ Toutefois, utilisée dans cette indication, elle augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle systémique, diminue le débit sanguin coronaire et provoque des troubles du rythme cardiaque.^{25,114} Un jeune homme de 18 ans qui faisait l'objet d'une amygdalectomie avec ablation de polypes nasaux a développé un IDM aigu dans les minutes qui ont suivi l'instillation nasale de cocaïne et d'adrénaline en préalable à l'anesthésie générale, à l'intubation et à l'exérèse chirurgicale.¹¹⁵ La combinaison des facteurs de stress a vraisemblablement provoqué une rupture de l'équilibre entre l'apport en oxygène et la demande myocardique. La cocaïne n'est certainement pas le meilleur choix en matière d'anesthésique local au regard des autres options envisageables.¹¹⁵

Une étude a comparé 40 patients cocaïnomanes (dont la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la température corporelle étaient normales), devant faire l'objet d'une anesthésie générale dans le cadre d'une intervention chirurgicale réglée, à 40 témoins non toxicomanes.¹¹⁶ Aucun des patients n'a reçu de bêtabloquant. Chez aucun d'eux il n'a été observé d'ischémie myocardique, de trouble du rythme cardiaque, d'accélération de la fréquence cardiaque excédant 30 % de son niveau initial ni d'élévation de la pression artérielle supérieure à 40 %. Les chiffres tensionnels ont, en revanche, diminué de 40 % par rapport à leur valeur initiale chez trois cocaïnomanes et quatre témoins.¹¹⁶ Les patients qui étaient des consommateurs de cocaïne ont présenté davantage





de complications pulmonaires postopératoires à type de pneumopathie ou de maintien prolongé sous ventilation assistée (63 % versus 21 %).¹⁰⁴

Association cocaïne-alcool

Sur 233 patients cocaïnomanes qui s'étaient présentés dans un service d'urgences, 36 % avaient également absorbé de l'alcool.³ Parmi une série de patients décédés d'une overdose de cocaïne, les analyses pratiquées post-mortem ont révélé que ceux qui avaient également ingéré de l'alcool avaient de plus faibles taux sanguins de cocaïne que les individus qui s'étaient uniquement drogués (0,9 mg/l contre 2,8 mg/l ; $p = 0,06$), ce qui porte à penser que la toxicité de la cocaïne est majorée lorsque celle-ci est présente à faible concentration dans le sang concurremment à de l'éthanol ; les taux de cocaéthylène n'ont pas été mesurés.² Lorsque la cocaïne est consommée conjointement à de l'alcool, sa concentration augmente, il se forme du cocaéthylène (le métabolite actif issu de la combinaison des deux substances) et les effets hémodynamiques sont plus durables.^{117,118} Dans une étude, il a été demandé à 11 hommes volontaires d'ingérer de l'alcool puis un placebo ou de la cocaïne (à deux doses différentes) sur un mode croisé.¹¹⁸ En l'absence d'alcool, seule la plus forte dose de cocaïne a significativement augmenté la fréquence cardiaque et la pression artérielle diastolique. Associées à l'alcool, les deux doses de cocaïne ont induit des augmentations significatives de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques. Les effets respectifs de la cocaïne, de l'alcool et de l'accomplissement de certaines tâches ont été évalués chez 9 volontaires.¹¹⁹ La fréquence cardiaque a augmenté de 6 battements/min après ingestion isolée de cocaïne ou d'alcool, de 20 battements/min après la prise combinée de ces deux substances, de 5 battements/min lors de l'accomplissement d'activité physiques isolées et de 40 battements/min lorsque ces dernières ont été pratiquées après avoir ingéré de la cocaïne et de l'alcool. Celui-ci contribue donc à majorer et à prolonger les effets cardiovasculaires de la cocaïne.

Conclusions

Par divers mécanismes, la consommation de cocaïne augmente les risques d'IDM, d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie, de trouble du rythme cardiaque, de dissection aortique, d'endocardite et d'autres affections cardiovasculaires. Il est très difficile de dépister les 6 % de patients qui, consultant pour des précordialgies liées à une intoxication cocaïnique, ont, en fait, développé un IDM aigu, car les caractéristiques démographiques, le tableau clinique, les signes électrocardiographiques et le taux de CK ne sont d'aucune aide diagnostique. Une période d'observation de 12 heures au cours de laquelle le taux de troponine et l'aspect du segment ST sont régulièrement contrôlés permet, en revanche, de porter le diagnostic d'IDM aigu avec un degré de certitude élevé. Les benzodiazépines, la phentolamine, les inhibiteurs calciques, les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et le cathétérisme cardiaque ont tous leur place dans la prise en charge aiguë des précordialgies et de l'IDM chez les patients cocaïnomanes. Administrés dans un contexte

de consommation de cocaïne, les bêtabloquants peuvent provoquer une hypertension artérielle et une vasoconstriction coronaire toutes deux sévères ; leur emploi doit donc être évité en phase aiguë. Après la sortie d'hôpital, la prise en charge des patients cocaïnomanes atteints d'un IDM ou d'une cardiomyopathie doit être conforme à celle décrite dans les recommandations officielles, la prescription d'un bêtabloquant étant toutefois réservée à certains patients particuliers. L'arrêt de la cocaïne est la première mesure thérapeutique à mettre en œuvre après la sortie d'hôpital. La consommation de cocaïne doit être recherchée chez tout patient consultant pour un trouble cardiovasculaire, surtout s'il s'agit d'un sujet jeune, car elle peut influencer sur le diagnostic, la prise en charge et le traitement de l'affection considérée.

Déclarations

Néant.

Références

1. Volkow ND; National Institute on Drug Abuse. *Cocaine: Abuse and Addiction*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2009.
2. Escobedo LG, Rutenber AJ, Agocs MM, Anda RF, Wetli CV. Emerging patterns of cocaine use and the epidemic of cocaine overdose deaths in Dade County, Florida. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:900-905.
3. Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990;88:325-331.
4. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P. Prospective multi-center evaluation of cocaine-associated chest pain: Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*. 1994;1:330-339.
5. 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.
6. Mohamad T, Kondur A, Vaitkevicius P, Bachour K, Thatai D, Afonso L. Cocaine-induced chest pain and beta-blockade: an inner city experience. *Am J Ther*. 2008;15:531-535.
7. Zimmerman JL, Dellinger RP, Majid PA. Cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med*. 1991;20:611-615.
8. 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.
9. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1991;115:277-282.
10. Amin M, Gabelman G, Karpel J, Buttrick P. Acute myocardial infarction and chest pain syndromes after cocaine use. *Am J Cardiol*. 1990;66:1434-1437.
11. Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbique D, Victor RG. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. *Circulation*. 1999;100:497-502.
12. Egashira K, Morgan KG, Morgan JP. Effects of cocaine on excitation-contraction coupling of aortic smooth muscle from the ferret. *J Clin Invest*. 1991;87:1322-1328.
13. Przywara DA, Dambach GE. Direct actions of cocaine on cardiac cellular electrical activity. *Circ Res*. 1989;65:185-192.
14. Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by incubation with sigma-receptor antagonists. *Circulation*. 1998;98:385-390.
15. Mo W, Singh AK, Arruda JA, Dunea G. Role of nitric oxide in cocaine induced acute hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:708-714.
16. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart*. 2000;83: 688-695.





17. Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA. Activation of human platelets by cocaine. *Circulation*. 1993;88:876–883.
18. Rezkalla SH, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1993;72:243–246.
19. Rinder HM, Ault KA, Jatlow PI, Kosten TR, Smith BR. Platelet alphagranule release in cocaine users. *Circulation*. 1994;90:1162–1167.
20. Moliterno DJ, Lange RA, Gerard RD, Willard JE, Lackner C, Hillis LD. Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Am J Med*. 1994;96:492–496.
21. Siegel AJ, Mendelson JH, Sholar MB, McDonald JC, Lewandrowski KB, Lewandrowski EL, Lipinska I, Ridker PM, Tofler GH. Effect of cocaine usage on C-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol*. 2002;89:1133–1135.
22. Lai S, Lima JA, Lai H, Vlahov D, Celentano D, Tong W, Bartlett JG, Margolick J, Fishman EK. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. *Arch Intern Med*. 2005;165:690–695.
23. Satran A, Bart BA, Henry CR, Murad MB, Talukdar S, Satran D, Henry TD. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. *Circulation*. 2005;111:2424–2429.
24. Kolodgie FD, Virmani R, Cornhill JF, Herderick EE, Smialek J. Increase in atherosclerosis and adventitial mast cells in cocaine abusers: an alternative mechanism of cocaine-associated coronary vasospasm and thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1553–1560.
25. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, McBride W, Kim AS, Hillis LD. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med*. 1989;321:1557–1562.
26. Fischman MW, Schuster CR, Resnekov L, Shick JF, Krasnegor NA, Fennell W, Freedman DX. Cardiovascular and subjective effects of intravenous cocaine administration in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:983–989.
27. Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:74–79.
28. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med*. 1994;330:454–459.
29. Havranek EP, Nademanee K, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Endothelium-dependent vasorelaxation is impaired in cocaine arteriopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1168–1174.
30. Vita JA, Treasure CB, Fish D, Yeung AC, Vekshtein VI, Ganz P, Selwyn AP. Endothelial dysfunction leads to increased coronary constriction to catecholamines in patients with early atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:158A. Abstract.
31. Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol*. 2003;26:319–22.
32. Weber JE, Hollander JE, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. 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*. 2002;14:239–245.
33. Tazelaar HD, Karch SB, Stephens BG, Billingham ME. Cocaine and the heart. *Hum Pathol*. 1987;18:195–199.
34. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J*. 1988;115:1068–1076.
35. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla SH, Eisenhauer AC, Kloner RA. Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation*. 1991;83:1437–1443.
36. 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.
37. Brickner ME, Willard JE, Eichhorn EJ, Black J, Grayburn PA. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation*. 1991;84:1130–1135.
38. Tong W, Lima JA, Meng Q, Flynn E, Lai S. Long-term cocaine use is related to cardiac diastolic dysfunction in an African-American population in Baltimore, Maryland. *Int J Cardiol*. 2004;97:25–28.
39. Hale SL, Lehmann MH, Kloner RA. Electrocardiographic abnormalities after acute administration of cocaine in the rat. *Am J Cardiol*. 1989;63:1529–1530.
40. Schwartz AB, Janzen D, Jones RT, Boyle W. Electrocardiographic and hemodynamic effects of intravenous cocaine in awake and anesthetized dogs. *J Electrocardiol*. 1989;22:159–166.
41. Patrizi R, Pasceri V, Sciahbasi A, Summaria F, Rosano GM, Lioy E. Evidence of cocaine-related coronary atherosclerosis in young patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2120–2122.
42. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. *Am J Cardiol*. 1990;65:303–308.
43. Aslibekyan S, Levitan EB, Mittleman MA. Prevalent cocaine use and myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;102:966–969.
44. 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.
45. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999;99:2737–2741.
46. Kontos MC, Jesse RL, Tatum JL, Ornato JP. Coronary angiographic findings in patients with cocaine-associated chest pain. *J Emerg Med*. 2003;24:9–13.
47. Om A, Warner M, Sabri N, Cecich L, Vetrovec G. Frequency of coronary artery disease and left ventricle dysfunction in cocaine users. *Am J Cardiol*. 1992;69:1549–1552.
48. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med*. 1992;10:169–177.
49. 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.
50. Mohamad T, Niraj A, Farah J, Obideen M, Badheka A, Kondur A, Thatai D, Afonso L. Spectrum of electrocardiographic and angiographic coronary artery disease findings in patients with cocaine-associated myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:332–336.
51. Chase M, Brown AM, Robey JL, Zogby KE, Shofer FS, Chmielewski L, Hollander JE. Application of the TIMI risk score in ED patients with cocaine-associated chest pain. *Am J Emerg Med*. 2007;25:1015–1018.
52. Bansal D, Eigenbrodt M, Gupta E, Mehta JL. Traditional risk factors and acute myocardial infarction in patients hospitalized with cocaine-associated chest pain. *Clin Cardiol*. 2007;30:290–294.
53. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, Feldman JA, Fish SS, DiSano MJ, Schumb DA, Dyer S. Cocaine-associated chest pain: one-year follow-up. *Acad Emerg Med*. 1995;2:179–184.
54. Hollander JE, Lozano M, Fairweather P, Goldstein E, Gennis P, Brogan GX, Cooling D, Thode HC, Gallagher EJ. “Abnormal” electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to “normal” variants. *J Emerg Med*. 1994;12:199–205.
55. Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-induced rhabdomyolysis masquerading as myocardial ischemia. *Am J Med*. 1989;86:551–553.
56. Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;135:245–252.
57. Nademanee K, Gorelick DA, Josephson MA, Ryan MA, Wilkins JN, Robertson HA, Mody FV, Intarachot V. Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. *Ann Intern Med*. 1989;111:876–880.
58. Pletcher MJ, Kiefe CI, Sidney S, Carr JJ, Lewis CE, Hulley SB. Cocaine and coronary calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am Heart J*. 2005;150:921–926.
59. Kontos MC, Schmidt KL, Nicholson CS, Ornato JP, Jesse RL, Tatum JL. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in patients with cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med*. 1999;33:639–645.
60. Walsh K, Chang AM, Perrone J, McCusker C, Shofer F, Collin M, Litt H, Hollander J. Coronary computerized tomography angiography for rapid discharge of low-risk patients with cocaine-associated chest pain. *J Med Toxicol*. 2009;5:111–119.
61. Tomaszewski C. Coronary CTA in cocaine chest pain: be careful what you wish. *J Med Toxicol*. 2009;5:109–110.





62. Dribben WH, Kirk MA, Trippi JA, Cordell WH. A pilot study to assess the safety of dobutamine stress echocardiography in the emergency department evaluation of cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med.* 2001;38:42–48.
63. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse: a case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest.* 1994;106:594–600.
64. Catravas JD, Waters IW. Acute cocaine intoxication in the conscious dog: studies on the mechanism of lethality. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;217:350–356.
65. 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.
66. Honderick T, Williams D, Wears R, Seaberg D. Lorazepam in the acute management of cocaine associated chest pain. *Acad Emerg Med.* 2000;7:515. Abstract.
67. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P, Gibler WB, Ohman EM, Drew B, Philippides G, Newby LK. 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.
68. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1267–1272.
69. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, Feldman JA, Fish SS, Dyer S, Wax P, Whelan C, Schwarzwald E. Nitroglycerin in the treatment of cocaine associated chest pain: clinical safety and efficacy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32:243–256.
70. Brogan WC III, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:581–586.
71. Billman GE, Hoskins RS. Cocaine-induced ventricular fibrillation: protection afforded by the calcium antagonist verapamil. *FASEB J.* 1988;2:2990–2995.
72. Negus BH, Willard JE, Hillis LD, Glamann DB, Landau C, Snyder RW, Lange RA. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction with intravenous verapamil. *Am J Cardiol.* 1994;73:510–513.
73. Hollander JE, Carter WA, Hoffman RS. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia [letter]. *N Engl J Med.* 1992;327:361.
74. Guinn MM, Bedford JA, Wilson MC. Antagonism of intravenous cocaine lethality in nonhuman primates. *Clin Toxicol.* 1980;16:499–508.
75. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, Bedotto JB, Danziger RS, Hillis LD. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;112:897–903.
76. Sand IC, Brody SL, Wrenn KD, Slovis CM. Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications. *Am J Emerg Med.* 1991;9:161–163.
77. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med.* 1993;94:608–610.
78. Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. *Lancet.* 1978;1:1045–1046.
79. Sofuoglu M, Brown S, Babb DA, Pentel PR, Hatsukami DK. Carvedilol affects the physiological and behavioral response to smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2000;60:69–76.
80. Fareed FN, Chan G, Hoffman RS. Death temporally related to the use of a beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. *J Med Toxicol.* 2007;3:169–172.
81. Saland KE, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Influence of morphine sulfate on cocaine-induced coronary vasoconstriction. *Am J Cardiol.* 2002;90:810–811.
82. Menon DV, Wang Z, Fadel PJ, Arbiq D, Leonard D, Li JL, Victor RG, Vongpatanasin W. Central sympatholysis as a novel countermeasure for cocaine-induced sympathetic activation and vasoconstriction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:626–633.
83. Wood SK, Narasimhan D, Cooper Z, Sunahara RK, Woods JH. Prevention and reversal by cocaine esterase of cocaine-induced cardiovascular effects in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106:219–229.
84. Hollander JE, Wilson LD, Leo PJ, Shih RD. Complications from the use of thrombolytic agents in patients with cocaine associated chest pain. *J Emerg Med.* 1996;14:731–736.
85. Singh S, Arora R, Khraisat A, Handa K, Bahekar A, Trivedi A, Khosla S. Increased incidence of in-stent thrombosis related to cocaine use: case series and review of literature. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:298–303.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Martin-Schild S, Albright KC, Hallevi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, Grotta JC, Savitz SI. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke.* 2010;41:680–684.
90. Martin-Schild S, Albright KC, Misra V, Philip M, Barreto AD, Hallevi H, Grotta JC, Savitz SI. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:3635–3637.
91. Hale SL, Alker KJ, Rezkalla S, Figures G, Kloner RA. Adverse effects of cocaine on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and coronary artery diameter in an experimental model. *Am Heart J.* 1989;118:927–933.
92. Gardin JM, Wong N, Alker K, Hale SL, Paynter J, Knoll M, Jamison B, Patterson M, Kloner RA. Acute cocaine administration induces ventricular regional wall motion and ultrastructural abnormalities in an anesthetized rabbit model. *Am Heart J.* 1994;128:1117–1129.
93. Bertolet BD, Freund G, Martin CA, Perchalski DL, Williams CM, Pepine CJ. Unrecognized left ventricular dysfunction in an apparently healthy cocaine abuse population. *Clin Cardiol.* 1990;13:323–328.
94. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? *Mayo Clin Proc.* 2006;81:829–832.
95. Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Jois-Bilowich P, Hollander JE, Weber JE, Wynne J, Mills RM, Yancy C, Peacock WF. Illicit stimulant use in a United States heart failure population presenting to the emergency department (from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module). *Am J Cardiol.* 2008;102:1216–1219.
96. Bauman JL, Grawe JJ, Winecuff AP, Hariman RJ. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:902–911.
97. Hsue PY, McManus D, Selby V, Ren X, Pillutla P, Younes N, Goldschlager N, Waters DD. Cardiac arrest in patients who smoke crack cocaine. *Am J Cardiol.* 2007;99:822–824.
98. Daga B, Minano A, de la Puerta I, Pelegrin J, Rodrigo G, Ferreira I. Electrocardiographic findings typical of Brugada syndrome unmasked by cocaine consumption. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1355–1357.
99. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javadi JJ, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine: effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation.* 1991;83:1799–1807.
100. Kerns W, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med.* 1997;15:321–329.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Daniel JC, Huynh TT, Zhou W, Kougiass P, El Sayed HF, Huh J, Coselli JS, Lin PH. Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg.* 2007;46:427–433.





352 *Circulation* Septembre 2011

105. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation*. 2002;105:1592-1595.
106. Eagle KA, Isselbacher EM, DeSanctis RW. Cocaine-related aortic dissection in perspective. *Circulation*. 2002;105:1529-1530.
107. 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.
108. Cocores JA, Miller NS, Pottash AC, Gold MS. Sexual dysfunction in abusers of cocaine and alcohol. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1988;14:169-173.
109. Kendirci M, Pradhan L, Trost L, Gur S, Chandra S, Agrawal KC, Hellstrom WJ. Peripheral mechanisms of erectile dysfunction in a rat model of chronic cocaine use. *Eur Urol*. 2007;52:555-563.
110. Lee HO, Eisenberg MJ, Drew D, Schiller NB. Intraventricular thrombus after cocaine-induced myocardial infarction. *Am Heart J*. 1995;129:403-405.
111. Marder VJ, Mellinshoff IK. Cocaine and Buerger disease: is there a pathogenetic association? *Arch Intern Med*. 2000;160:2057-2060.
112. Wattoo MA, Osundeko O. Cocaine-induced intestinal ischemia. *West J Med*. 1999;170:47-49.
113. Khellaf M, Fenelon G. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse. *Neurology*. 1998;50:1519-1520.
114. Orr D, Jones I. Anaesthesia for laryngoscopy: a comparison of the cardiovascular effects of cocaine and lignocaine. *Anaesthesia*. 1968;23:194-202.
115. Laffey JG, Neligan P, Ormonde G. Prolonged perioperative myocardial ischemia in a young male: due to topical intranasal cocaine? *J Clin Anesth*. 1999;11:419-424.
116. Hill GE, Ogunnaike BO, Johnson ER. General anaesthesia for the cocaine abusing patient: is it safe? *Br J Anaesth*. 2006;97:654-657.
117. Wilson LD, Jeromin J, Garvey L, Dorbandt A. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med*. 2001;8:211-222.
118. Perez-Reyes M, Jeffcoat AR. Ethanol/cocaine interaction: cocaine and cocaethylene plasma concentrations and their relationship to subjective and cardiovascular effects. *Life Sci*. 1992;51:553-563.
119. Foltin RW, Fischman MW. Ethanol and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;31:877-883.

MOTS CLÉS : angor ■ thorax ■ douleur ■ cocaïne ■ infarctus du myocarde



Cardiovascular Effects of Cocaine

Bryan G. Schwartz, Shereif Rezkalla and Robert A. Kloner

Circulation. 2010;122:2558-2569

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/122/24/2558>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/17/122.24.2558.DC1.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>