

AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU NAVOZENÝ POŽITÍM DROGY EXTÁZE

Robert Holaj, Tomáš Janota, Jaromír Hradec

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Úvod: Extáze (metylen-3,4-dioxymetamfetamin, MDMA), si v posledních několika dekádách získala popularitu jako rekreační droga na celém světě. Ačkoliv se myslelo, že je bezpečnější než její mateřská substance amfetamin, bylo popsáno již mnoho život ohrožujících vedlejších reakcí. Nicméně akutní infarkt myokardu způsobený požitím MDMA je publikovaný zřídka.

Popis případu: Popisujeme případ 22letého muže přijatého na naši kliniku pro trvalou bolest na hrudi vzniklou krátce po požití dvou tablet extáze (přibližně 120–160 mg MDMA) v průběhu dvoudenní domácí párty. EKG ukázalo elevace úseku ST inferolaterálně. Biochemické známky myokardiální nekrózy byly zvýšené: troponin T – 1,9 µg/l; myoglobin – 137 µg/l; kreatinín – 14,56 µkat/l a její myokardiální frakce 1,53 µkat/l. Při emergentní angiografii nebyly nalezeny žádné významné změny na epikardiálních koronárních cévách. Echografické vyšetření odhalilo středně závažnou systolickou dysfunkci (ejekční frakce 0,37). Nemocný byl léčen aspirinem, beta-blokátory a intravenózními nitráty. Před propuštěním domů o 10 dnů později se ejekční frakce zvýšila na 0,53.

Závěr: Užívání MDMA se stává vážným problémem drogové závislosti. Tento případ ukazuje, že u mladých nemocných s příznaky akutního koronárního syndromu bez zjevných rizikových faktorů by mělo být zváženo podezření na drogovou závislost.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, extáze, metylen-3,4-dioxymetamfetamin, MDMA.

ECSTASY INDUCED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Introduction: Ecstasy (methylen-3,4-dioxymetamphetamine MDMA) has been gaining popularity as a recreational drug over the past few decades around the globe. Although once thought to be safer than its mother compound, amphetamine, several life-threatening adverse reactions have been reported. However, MDMA-induced acute myocardial infarction is rarely reported.

Case report: We report a case of a 22 year old man, who was admitted to our department for a continual chest pressure shortly after taking two tablets of ecstasy (approximately 120–160 mg of MDMA) within two days of the house party. His ECG showed ST elevation in inferolateral leads. Markers of myocardial necrosis were significantly elevated: Troponin T – 1.9 µg/L; myoglobin – 137 µg/L; creatine kinase – 14.56 U/L and myocardial fraction – 1.53 U/L. Emergency angiography did not find any changes in epicardial coronary arteries. Echocardiography discovered moderate systolic dysfunction (ejection fraction was 0.37). The patient was treated with aspirin, beta-blockers and infusions of nitrates. Before discharging 10 days later, ejection fraction had improved (0.53).

In conclusion: MDMA use is emerging as an important drug abuse problem. This case demonstrates that, in young patients without apparent risk factors who present with acute coronary syndromes, drug abuse should be also considered.

Key words: acute myocardial infarction, ecstasy, methylen-3,4-dioxymetamphetamine, MDMA.

Interv Akut Kardiol 2004;3:45–48

Úvod

„Extáze“, chemicky metylen-3,4-dioxymetamfetamin (MDMA), je syntetický derivát amfetaminu s potencujícími účinky neurotransmiterů serotoninových receptorů. Tato látka byla původně vyrobena jako blokátor chuti k jídlu v roce 1912, ale nebyla nikdy uvedena na trh. Popularitu si získala v 70. a 80. letech díky navození pocitu euforie, přátelskosti, empatie a blízkosti k druhým po jejím užití. Pro tyto vlastnosti byla používána v psychiatrii ještě v 80. letech, než byla zařazena do seznamu zakázaných látek (v USA, Kanadě a Velké Británii již v roce 1985)⁽¹⁾.

Obliba MDMA se zvyšuje v Evropě a Severní Americe v posledních 15 letech. Dostupná a široce užívaná je tato ilegálně vyráběná droga také v České republice. Je konzumo-

vána především mladými lidmi při tanečních a hudebních zábavách⁽²⁾. Nežádoucí účinky spojené s rekreačním požitím se mohou objevit již po požití relativně nízké dávky MDMA (1–2 tablety extáze) a zahrnují ztrátu chuti k jídlu, trizmus, bolesti hlavy, nauzeu, pocení, bolesti svalů, nevolnost a nespavost. MDMA může také způsobit akutní toxickou reakci s tachykardií, hypertenzí, arytmiemi, panickou atakou či akutní psychózou⁽³⁾. Po požití většího množství MDMA byla také popsána řada těžkých intoxikací končících smrtí⁽⁴⁾ nebo závažnými zdravotními komplikacemi, jako je maligní hypertermie, mozkové krvácení, rabdomyolýza, disseminovaná intravaskulární koagulace, jaterní nebo renální selhání⁽⁵⁾. Užití MDMA společně s jinými serotoninergními substancemi může spustit příznaky serotoninového syndromu,

který je charakterizován zmateností, horečkou, třesem, ataxií, hyperreflexií, svalovými křečemi a průjemem⁽⁶⁾. Na druhou stranu díky včas poskytnuté a správně vedené intenzivní péči lze přežít bez vážných následků i intoxikaci 50 tabletami extáze⁽⁷⁾.

Ačkoliv se ještě donedávna mělo za to, že užívání MDMA s sebou nepřináší závislost a nemá vedlejší nežádoucí účinky, přináší nám nedávno publikované články v odborné literatuře mnoho důkazů, které tuto domněnku jasně vyvracejí. Do dnešních dnů byly však publikovány jen ojedinělé případy popisující jako následek požití této látky rozvoj akutního infarktu myokardu^(8, 9, 10). Na tomto místě podáváme zprávu o rozvoji inferolaterálního akutního infarktu myokardu několik hodin po požití dvou tablet drogy extáze.

Popis případu

Dvaadvacetiletý muž byl přijat na III. interní kliniku Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pro protrahovanou krutou pálivou bolest na hrudi. Od dětství byl sledován pro subaortální defekt komorového septa s nevýznamným levo-pravým zkratem. Ten byl také důvodem odkladu nástupu vojenské základní služby. Rodinná anamnéza stran kardiovaskulárních onemocnění byla negativní. Kauzální rizikové faktory akcelerované aterosklerózy nebyly nalezeny. Nemocný měsíc před přijetím na kliniku přechodil virózu se subfebriliemi a dva dny před přijetím se potíže vrátily. Přesto se účastnil ve dvou dnech za sebou dvou večírků, kde kromě většího množství alkoholu a cigaret, jak později přiznal, požil první den jednu a půl tablety a druhý den půl tablety extáze. Množství účinné látky – MDMA v jedné tabletě extáze se pohybuje mezi 60 a 80 mg, užil tedy celkem 120 až 160 mg MDMA. První zkušenost s drogami, tehdy s kokainem, učinil v 18 letech. Extázi rekreačně užívá již několik měsíců a nikdy žádné nežádané účinky po jejím požití nepozoroval. Tentokrát po probuzení po prvním večírku pocítil bolest na hrudi, která trvala nepřetržitě celý den. Bolest si přestal uvědomovat až s přibývajícím množstvím alkoholu, které požil na večírku následujícího večera. Ráno byl probuzen protrahovanou bolestí na hrudi intenzivnější než minulý den, pro kterou navštívil v doprovodu rodičů lékaře první pomoci. Po vyšetření pohotovostním lékařem byl nemocný převezen s trvalou bolestí na hrudi na ambulanci naší kliniky. Dušnost ani palpitace bolest neprovázely.

V objektivním nálezu při přijetí dominovala úzkost a holosystolický hlučný šelest v celém prekordiu. Krevní tlak byl 140/100 mmHg, srdeční frekvence byla 101 min⁻¹ a tělesná teplota měřená v axile byla 37,0 stupňů Celsia. Na vstupním EKG kromě známého bloku pravého Tawarova raménka s modifikací úseku ST ve svodech V_{1,2} byly překvapujícím nálezem hraničně patologické kmity Q ve svodech II., III., aVF a elevace úseků ST tamtéž a v hrudních svodech V₃ až V₆. V dalších dnech byl patrný pokles elevací úseků ST k izoelektrické linii a vývoj negativních vln T v těchto svodech (obrázek 1). Nemocnému byla emergentně provedena koronarografie v katetizační laboratoři II. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bez nálezu uzávěru či stenózy věnčitě tepny nebo průkazu trombů ve věnčitých tepnách (obrázek 2). Ve výsledcích biochemických vyšetření provedených během hospitalizace bylo patrné zvýšení ukazatelů zánětu a nekrózy myokardu. Maximální rychlost sedimentace erytrocytů činila 22 za hodinu; leukocytóza

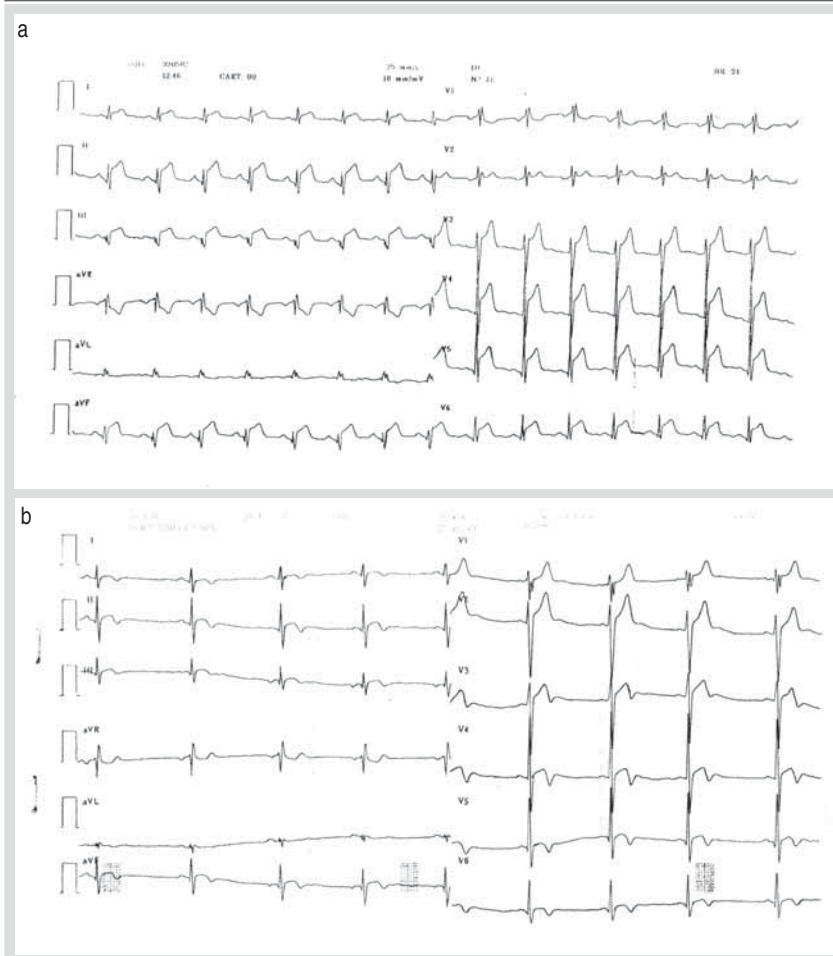
dosáhla nejvyšší hodnoty 11,1 × 10⁹/l a C-reaktivní protein hodnoty 34 mg/l. Vstupní hodnota troponinu T byla 1,9 µg/l, myoglobinu 137 µg/l; vrcholová hodnota kreatinkinázy byla 14,56 µkat/l a její myokardiální frakce 1,53 µkat/l. Echografické vyšetření provedené při přijetí na kliniku potvrdilo subaortální defekt komorového septa s nevýznamným levo-pravým zkratovým proudem a nově odhalilo hypokinezu nejdříve spodní a zadní stěny, která se později rozšířila prakticky na celý myokard. Nejnižší hodnota ejekční frakce během prvních dnů hospitalizace činila 0,37. Dopplerovsky byla nově detekována nejprve lehká mitrální a později také lehká pulmonální a trikuspidální regurgitace. Nemocný byl ihned po přijetí na kliniku léčen intravenózně nitráty podávanými kontinuálně perfuzorem, preparáty kyseliny acetylsalicylové a později malou dávkou beta-blokátoru. Do deseti dnů došlo ke zlepšení kinetiky stěn levé komory, zvýšení hodnoty ejekční frakce na 0,53 a nemocný byl propuštěn domů.

Diskuze

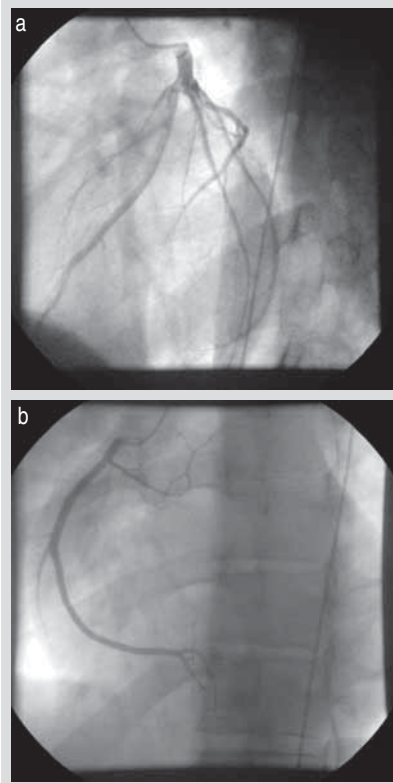
Nejožehavějším problémem tohoto případu bylo určit možnou příčinu vzniku a roz-

voje akutní koronární příhody spojené s nepochybnou nekrózou jisté části myokardu. Nejpravděpodobnější příčinou se nám zprvu zdála být akutní perimyokarditida. Postižený muž měsíc před přijetím k hospitalizaci prodělal virózu se subfebriliemi a také změny na EKG a porucha kinetiky levé komory registrované v průběhu popisované události měly přechodně vyjádřený difúzní charakter typický pro akutní perimyokarditidu. Na druhou stranu bylo nutno si povšimnout, že zachycené pouze lehké zvýšení tělesné teploty a laboratorních známek zánětu v případě akutní perimyokarditidy by nebylo úměrné poměrně velkému rozsahu poškození srdeční svaloviny postižené pouze zánětem. Dále při žádném ze tří prováděných echografických vyšetření nebyl prokázán ani stopový perikardiální výpotek a přechodně snížená systolická funkce omráčené levé komory se znormalizovala v čase nezvykle krátkém pro případ zánětlivého poškození myokardu. V neposlední řadě je nutno poznamenat, že nemocný opakovaně pociťoval během celé příhody bolest na hrudi, jejíž charakter dosti přesvědčivě lícil jako typicky anginózní. Bolest s počátkem podávání nitrátů sice nezmizela, ale přeci jen

Obrázek 1. EKG se známkami akutního infarktu myokardu inferolaterálně ve stadiu Pardeeho vln při přijetí nemocného k hospitalizaci (a) a s inverzí vln T před propuštěním z nemocnice (b). Chronický blok pravého Tawarova raménka



Obrázek 1. Koronarogram levé věnčité tepny v poloaxiální projekci (a) a pravé věnčité tepny v pravé šikmé projekci (b) bez nálezu uzávěrů, hemodynamicky významných stenóz věnčitých tepen nebo průkazu trombů v jejich luminech



významně zeslábla. Bylo nutné uznat, že závažné onemocnění srdce samo o sobě takovýto klinický obraz nemoci způsobit nemohlo a jako skutečná příčina popisované příhody nám připadal pravděpodobnější akutní infarkt myokardu. Další osud nemocného koronární etiologii potvrdil. O 19 měsíců později pro prakticky stejné bolesti na hrudi vzniklé z plného zdraví byl tento mladý muž opět hospitalizovaný na naší klinice, tentokrát po požití pervitinu v kombinaci s alkoholem. Jak potvrdily výsledky laboratorních testů a EKG, k rozvoji nekrózy myokardu při této intoxikaci nedošlo. Echograficky nebylo registrováno ani přechodné snížení systolické funkce levé komory. Koronarografie během této hospitalizace provedena nebyla a nemocný byl po dvou dnech pobytu na klinice propuštěn domů. Od té doby již pomoc na naší klinice nevyhledal.

Účinek MDMA na koronární řečiště nebyl dosud detailně prozkoumán. Obvyklým mechanismem spuštění infarktu myokardu ve většině případů je ruptura hemodynamicky významného či nevýznamného vulnerabilního plátu s nárůstem trombu. Velikost hemodynamické zátěže, dále hemostatické a vazokonstrikční síly rozhodnou, zdali výsledný trombus uzavře postiženou cévu či nikoliv^(11, 12). Bylo popsáno několik způsobů,

kterými může kokain či amfetamin a jeho deriváty vyvolat nástup akutního infarktu myokardu. Za prvé všechny tyto látky blokují presynapticky zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu vedoucí k vysoké koncentraci těchto neurotransmiterů na postsynaptické straně receptoru⁽¹³⁾. Tato adrenergní stimulace vede ke zvýšení srdeční frekvence, krevního tlaku⁽¹⁴⁾, ale v případě MDMA na rozdíl od dobutaminu nemá vliv na současné zvýšení kontraktility svaloviny levé komory⁽¹⁵⁾. Toxicita amfetaminu na srdeční sval je navíc potencována současným požíváním alkoholu⁽¹⁶⁾ a expozicí hluku⁽¹⁷⁾. Za druhé bylo popsáno, že již v průběhu několika minut po intranazální aplikaci kokainu⁽¹⁸⁾ i metamfetaminu⁽¹⁹⁾ či intravenózní aplikaci amfetaminu⁽²⁰⁾ dochází v důsledku stimulace receptorů α k vazokonstrikci stenotických i nestenotických segmentů koronárních cév. Na zvířecích modelech se zjistilo, že podání kokainu vede k strmějšímu růstu intracelulárního kalcia⁽²¹⁾ a současné ztrátě intracelulárního magnezia v buňkách hladké svaloviny cév⁽²²⁾. Tyto rychlé toky bivalentních kationtů mohou přímo přispívat k vazokonstrikci⁽²³⁾. Za třetí pokusy in vitro zjistily, že kokain zvyšuje agregabilitu destiček⁽²⁴⁾. Angiografické práce u některých nemocných, u nichž se rozvinul akutní infarkt myokardu po podání kokainu^(25, 26) a amfetaminu^(19, 27), prokázaly v nestenotických úsecích koronárních cév tromby uzavírající lumen. Konečně u mladých osob závislých na kokainu byly nezávisle na ostatních rizikových faktorech zjištěny známky akcelerované aterosklerózy⁽²⁸⁾.

První případy nemocných s bolestí na hrudi ischemického původu a vývojovými elektrocardiografickými změnami probíhajícího akutního infarktu myokardu po požití MDMA byly publikovány italskými autory⁽⁶⁾. V pozdějším sdělení popisují angličtí autoři případ 23letého muže s bolestmi na hrudi a EKG známkami akutního infarktu myokardu

po požití jediné tablety extáze s normálním koronarografickým nálezem⁽⁹⁾. Teprve v nejnovější kazuistice akutního inferolaterálního infarktu myokardu u 27letého muže indukovaného požitím stejného množství MDMA publikované čínskými autory se podařilo zobrazit během koronarografie provedené 8 hodin po vzniku bolesti na hrudi tromby v pravé věnčité tepně⁽¹⁰⁾. Nemocný byl léčený tirofibanem, heparinem, aspirinem. Při rekonarografii provedené 5. den byl ještě patrný trombus v proximálním úseku pravé věnčité tepny. Nemocný dostal bolus urokinázy následovaný kontinuální heparinizací. Při další rekonarografii provedené 10. den od vzniku potíží nebyl již žádný trombus ve věnčitých tepnách zastižen. V případě našeho postiženého ve věnčitých tepnách žádné tromby nalezeny nebyly. Lumina magistrálních cév v povodí levé věnčité tepny však zcela hladká nebyla. Při detailnějším studiu záznamu především pak v průběhu celého ramus interventricularis anterior (obrázek 2a) jsou místy patrná nekonstantní táhlá segmentární zúžení hemodynamicky jistě nevýznamná, které by mohla odpovídat doznívajícím spazmům cévy. V době koronarografie byl nemocný již přes hodinu léčen kontinuálně podávaným roztokem izosorbiddinitrátu a nepociťoval žádnou bolest. Můžeme se zpětně jen domnívat, že příčinou akutního kkoronárního syndromu u našeho nemocného při obou hospitalizacích mohly být protahované koronární spazmy.

Závěr

Popsaný případ upozorňuje na mnohdy podceňované nebezpečí život ohrožujících vedlejších účinků omamných a návykových látek na lidský organismus. Při vyšetření především mladých nemocných s bolestí na hrudi bychom neměli nikdy zapomenout na možnost rozvoje akutního koronárního syndromu v důsledku požití zatajované drogy.

Literatura

- Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165: 917–928.
- Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA („ecstasy“) and other „club drugs“: the new epidemic. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 415–433.
- Henry JA. Ecstasy and the dance of death. *BMJ* 1992; 305: 5–6.
- Dowling GP, McDrough ET, Bost RO. „Eve“ and „Ecstasy“. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; 257: 1615–1617.
- McCann U, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reaction with 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA; Ecstasy). *Drug Safety* 1996; 15: 107–115.
- Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: An overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 157–164.
- Ramcharan S, Meenhorst PL, Otten JM, et al. Survival after massive ecstasy overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 727–731.
- Massari FM, Comerio G, Perlini S, Boccione M, Lotto A. Acute myocardial infarction in young age and drug dependence. Review of the literature and personal experience. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1273–1283.
- Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 85: e10.
- Lai TI, Hwang JJ, Fang CC, Chen WJ. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine-induced acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 759–762.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–743.

12. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 809–813.
13. Ritchie JM, Greene NM. Local anesthetics. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. New York, NY: Pergamon Press; 1990: 311–331.
14. Mas M, Ferre M, de la Torre R et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *JPET* 1999; 290: 136–145.
15. Lester SJ, Baggott M, Welms S et al. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 969–973.
16. Mendelson J, Jones RT, Upton R et al. Metamphetamine and ethanol interaction in man. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 559–568.
17. Gesi M, Soldami P, Lenzi P, et al. Ecstasy during loud noise exposure induced dramatic ultrastructural changes in the heart. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91: 29–33.
18. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 1994; 330: 454–459.
19. Furst S. Myocardial infarction after inhalation of methamphetamine. *N Engl Med J* 1990; 323: 1147–1148.
20. Packe GE, Garton J, Jennings K. Acute myocardial infarction caused by intravenous amphetamine abuse. *Br Heart J* 1990; 1990: 23–24.
21. Zhang A, Cheng TP, Altura BT, Altura BM. Acute cocaine results in rapid rises in intracellular free calcium concentration in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relation to etiology of stroke. *Neurosci Lett* 1996; 215: 57–59.
22. Altura BM, Zhang A, Cheng TP, Altura BT. Cocaine induces rapid loss of intracellular free Mg^{2+} in cerebral vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1993; 246: 299–301.
23. He CQ, Zhang A, Altura BT, Altura BM. Cocaine-induced cerebrovasospasm and its possible mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1532–1539.
24. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000; 83: 627–633.
25. Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991; 115: 797–806.
26. Smith HW III, Liberman HA, Brody SL, Battey LL, Donohue BC, Morris DC. Acute myocardial infarction temporally related to cocaine use. Clinical, angiographic, and pathophysiologic observations. *Ann Intern Med* 1987; 107: 13–18.
27. Bashour T. Acute myocardial infarction resulting from amphetamine abuse: a spasm-thrombus interplay? *Am Heart J* 1994; 128: 1237–1239.
28. Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine-induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992; 10: 169–177.