

Ostre rozwarstwienie aorty w przebiegu zatrucia mefedronem – opis przypadku

Acute aortic dissection due to intoxication with mephedrone – a case report

Małgorzata Barwina^{1,2}, Maciej Zając², Romuald Lango³, Piotr Betlejewski⁴, Wojciech Waldman^{1,2}, Jacek Sein Anand^{1,2}

¹Zakład Toksykologii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Pomorskie Centrum Toksykologii w Gdańsku

³Zakład Kardioanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Katedra i Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 3: 378–382

Streszczenie

Kokaina i pochodne amfetamin są zdaniem większości autorów najczęstszymi środkami psychoaktywnymi, których stosowanie wiąże się z rozwojem rozwarstwienia aorty (*acute aortic dissection* – AAD). W przedstawionym przypadku AAD mogło mieć związek z rekreacyjnym używaniem mefedronu. Choć środek ten uważany był do niedawna za stosunkowo bezpieczny, w ostatnich latach doniesiono o kilku przypadkach śmiertelnych spowodowanych jego stosowaniem. W pracy przedstawiono przypadek 29-letniego mężczyzny, który został przyjęty do ośrodka toksykologii z powodu przedawkowania mefedronu. W badaniu przedmiotowym dominowały silne bóle kończyn dolnych oraz okolicy moszny. W badaniach dodatkowych stwierdzono rozwarstwienie aorty wstępującej, tęki oraz części zstępującej, a także liczne skrzepliny w tętnicach jamy brzusznej i obu kończyn dolnych. Pomimo podjęcia natychmiastowego leczenia operacyjnego doszło do rozwinięcia się uszkodzeń wielonarządowych, które doprowadziły w rezultacie do zgonu chorego.

Słowa kluczowe: mefedron, ostre zatrucie, rozwarstwienie aorty, zatorowość.

Abstract

Acute aortic dissection (AAD) is mainly connected with the use of cocaine and amphetamines. We describe the AAD which can be related to the recreational use of mephedrone. Mephedrone was regarded as a relatively safe psychoactive substance; however, there were some medical papers recently about death caused by the use of this substance. We describe a 29-year-old man who was admitted to the toxicology center after overdose of mephedrone. He complained of scrotal and lower limb pain. Dissection of ascending arch, descending aorta and emboli of abdominal and lower limb arteries was found in imaging studies. Even though the surgical procedures were performed immediately the patient died in the course of multiorgan failure.

Key words: mephedrone, acute intoxication, aortic dissection, embolism.

Wstęp

Mefedron (4-metyloamfetamin) jest syntetyczną pochodną katinonu, alkaloidu obecnego w liściach i łodydze krzewu *Catha edulis*. Roślina występuje naturalnie w Afryce i na Bliskim Wschodzie. W ostatnich latach mefedron stał się popularnym narkotykiem oraz składnikiem wielu różnych „dopalaczy” stosowanych przez młodzież w celach

rekreacyjnych [1–3]. Na rynku europejskim środek ten obecny jest w postaci proszku, rzadziej tabletek czy kapsułek. Zażywany jest donosowo lub doustnie, bywa także podawany doodbytniczo oraz w postaci wstrzyknięć dożylnych i domięśniowych. Dawka preparatu, w zależności od drogi podania, waha się od 25 mg do 250 mg [4]. Mefedron wywołuje uczucie euforii oraz intensyfikuje wrażenia zmysło-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Jacek Sein Anand, Pomorskie Centrum Toksykologii, ul. Kartuska 4/6, 80-104 Gdańsk, tel./faks +48 58 682 04 04, e-mail: jacek.anand@gumed.edu.pl

we. Do działań niepożądanych należą: bóle i zawroty głowy, oczopląs, drgawki, rozszerzenie źrenic, potliwość, agresja, dysforia, dezorientacja, urojenia, bezsenność, tachykardia, hipertensja, bóle w klatce piersiowej, wymioty oraz krwawienia z nosa (głównie przy stosowaniu donosowym) [5–7].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 29, dotychczas zdrowy, został przyjęty do Pomorskiego Centrum Toksykologii z powodu krótkotrwałej utraty przytomności, do której doszło w przebiegu spożycia większej niż zwykle dawki mefedronu.

Z wywiadu wynikało, że chory był od ponad 2 lat uzależniony od tego środka, a w chwili przyjęcia do szpitala znajdował się w trakcie kilkudniowego ciągu narkotykowego.

Pacjent przyjmował zazwyczaj 50 mg mefedronu, a w ostatnim okresie (kilka tygodni) zwiększył dawkę do 75–100 mg. W dniu hospitalizacji spożył więcej substancji niż zazwyczaj – ok. 250 mg.

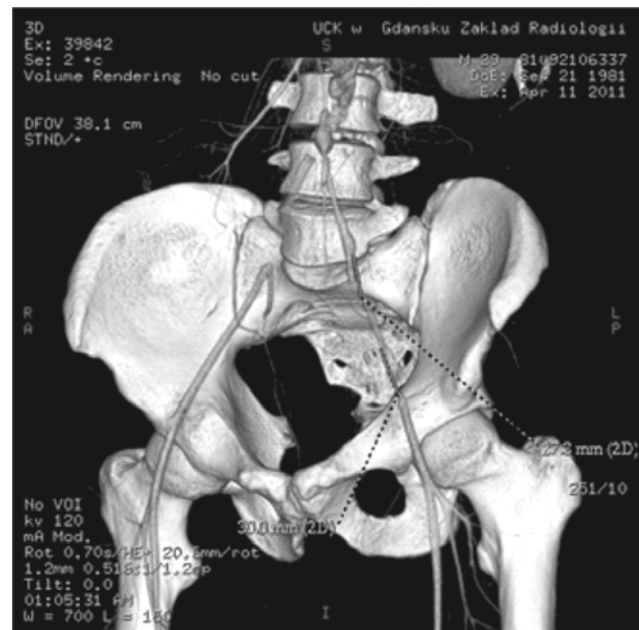
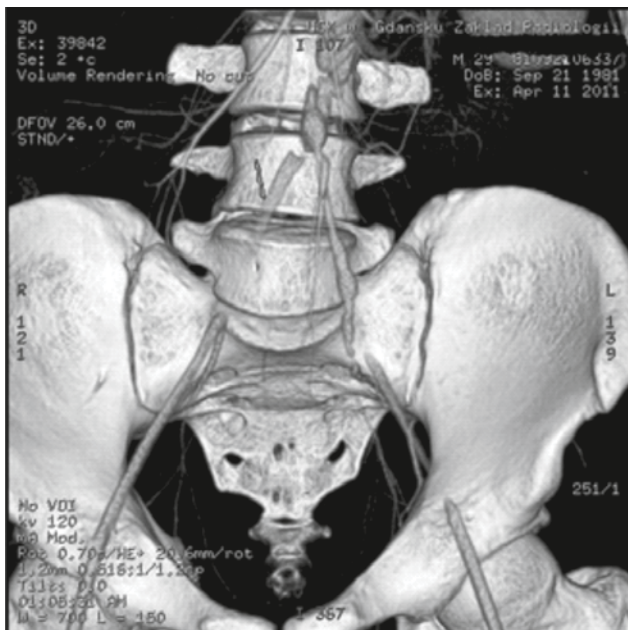
Podczas badania podmiotowego chory skarżył się na silne bóle kończyn dolnych oraz okolicy moszny. Ciśnienie tętnicze wynosiło 140/80 mm Hg, akcja serca 120 uderzeń/min, liczba oddechów 20/min, saturacja O₂ 99%, temperatura ciała 36,7°C, *Glasgow Coma Scale* (GCS) 15 pkt. Kończyny dolne miały obniżoną temperaturę, a tętno na tętnicach udowych, podkolanowych, piszczelowych i grzbietowych stopy było niewyczuwalne.

W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) i badaniach biochemicznych, poza zwiększonym stężeniem glukozy 139 mg/dl i leukocytozą 14 100/ μ l, nie odnotowano większych odchyłań od normy. W badaniu jakościowym moczu potwier-

dono obecność mefedronu, nie stwierdzono zaś obecności amfetaminy, ecstasy, marihuany, opioidów oraz kokainy.

W związku z całokształtem obrazu klinicznego chorego przekazano do Kliniki Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, gdzie w wykonanym badaniu angio-TK jamy brzusznej i kończyn dolnych na poziomie L3 uwidoczniło się skrzepliny ograniczające światło aorty do 65–85%, obecność skrzeplin zamykających światło tętnicy nerkowej prawej, tętnicy kręzkowej dolnej oraz tętnicy biodrowej wspólnej prawej, a po stronie lewej krytycznie zwężone odejście tętnicy biodrowej w odcinku dalszym z przepływem ograniczonym skrzeplinami (ryc. 1.). Ponieważ chory nie zgłaszał bólu zamostkowego, wstępnym badaniem tomograficznym (TK) nie objęto klatki piersiowej. W trybie natychmiastowym wykonano embolektomię tętnic biodrowych z dojścia przez laparotomię. Ze względu na wątpliwości diagnostyczne w trakcie embolektomii u pacjenta wykonano badanie angio-TK tułowia, w którym uwidoczniło się tętniak rozwarstwiający aortę wstępującą z prawidłowym kontrastowaniem tętnic wieńcowych, łuku oraz części zstępującej do końcowego odcinka aorty brzusznej (ryc. 2.).

U chorego wykonano operację nadwieńcowego wszczepienia protezy aorty wstępującej Vascutec 24 z wymianą połowy łuku aorty oraz, ze względu na utrzymujące się niedokrwienie kończyn dolnych, by-pass pachowo-dwuudowy. Po otwarciu aorty wstępującej nie znaleziono miejsca pęknięcia błony wewnętrznej (entry) w aorcie wstępującej i łuku, zlokalizowano je w aorcie zstępującej, ok. 2–3 cm distalnie od odejścia tętnicy podobojczykowej. Ze względu



Ryc. 1. Pierwsze badanie angio-TK uwidoczniło skrzepliny ograniczające światło aorty do 65–85% na poziomie L3, odejście tętnicy kręzkowej dolnej zamknięte skrzepliną (naczynie wypetnia się z krążenia obocznego), praktycznie niedrożne z powodu skrzeplin odejście tętnicy biodrowej wspólnej prawej z odtworzeniem jej podziału z krążenia obocznego i krytycznie zwężone odejście tętnicy biodrowej wspólnej lewej z odtworzeniem tętnicy biodrowej zewnętrznej, która ponownie zamyka się w dalszym przebiegu z odtworzeniem przepływu w tętnicy udowej wspólnej



Ryc. 2. W badaniu angio-TK aorty piersiowo-brzuszej widoczne cechy rozwarstwienia aorty piersiowej rozpoczynające się w poziomie zastawki aortalnej z zachowanym prawidłowym wypełnieniem kontrastem tętnic wieńcowych. Rozwarstwienie obejmujące część wstępującą, łuk, nie przechodzi na odchodzące wspólnie pień ramiennie-głowy i tętnicę szyjną wspólną lewą, które odchodzi od rzeczywistego kanału. Tętnica podobojczykowa lewa odchodzi od światła rzekomego naczynia. Wąski kanał rzeczywistego przepływu układu się wzdłuż przedniej ściany naczynia w część zstępującej aorty piersiowej i brzusznej. Rozwarstwienie obserwowane jest do końcowego fragmentu aorty brzusznej, gdzie widoczne są masywne skrzepiny przyścienne. Kontrast widoczny jest w lewej tętnicy biodrowej wspólnej. Prawa tętnica biodrowa niedrożna z pojawieniem się kontrastu w dystalnej części naczynia przed podziałem

na małą średnicę aorty (2,5–2,7 cm) i brak odpowiedniego rozmiaru protezy Evita Open nie implantowano stentgraftu do aorty zstępującej. Krążenie pozaustrojowe, podczas którego stosowano hipotermię 25°C, trwało 300 min. Na czas całkowitego zatrzymania krążenia, wynoszący 63 min, temperaturę głęboką obniżono do 21°C. Przez 53 min prowadzono perfuzję mózgową przez odchodzące od światła prawdziwego pień ramiennie-głowy i tętnicę szyjną lewą. Niestety, wskutek braku możliwości technicznych nie monitorowano saturacji mózgowej podczas zabiegu. Czas założenia zacisku poprzecznego aorty wynosił 79 min.

Zastawka aortalna oceniana za pomocą echokardiografii przezprzełykowej (*transesophageal echocardiography* – TEE) nie wykazywała cech niedomykalności.

Podczas zabiegu obserwowano głęboką kwasicę metaboliczną ze stężeniem mleczanów sięgającym 8,7 mmol/l. W przebiegu leczenia pooperacyjnego konieczne było stosowanie amin presyjnych oraz wazopresyny. Ze względu na utrzymującą się kwasicę metaboliczną, ciężką hiperkaliemię i oligurię rozpoczęto ciągłą żylną hemofiltrację, z objętością ultrafiltratu 30 ml/kg m.c./godz. Wobec objawów ciasnoty podpowięziowej u pacjenta wykonano

fasciotomię obu podudzi. Ze względu na znaczną śródooperacyjną i pooperacyjną utratę krwi choremu przetoczono łącznie 32 jednostki masy erytrocytarnej, 43 jednostki świeżo mrożonego osocza oraz 14 jednostek koncentratu krwinek płytkowych. Pomimo intensywnego leczenia doszło do zgonu chorego.

Dyskusja

Mefedron jest powszechnie uznawany za bezpieczny środek psychoaktywny. W ostatnim okresie pojawiły się jednak doniesienia na temat śmiertelnych przypadków związanych ze stosowaniem tego środka. Ich przyczyną były przede wszystkim obrzęk mózgu oraz zaburzenia rytmu serca [8–10].

Dotychczas nie opisano przypadku rozwarstwienia aorty, który mógł mieć związek z przewlekłym używaniem mefedronu. Powikłanie to natomiast odnotowano u pacjentów nadużywających innych substancji psychoaktywnych, takich jak: kokaina czy amfetamina i jej pochodne [11–15].

Mechanizm działania mefedronu polega na zwiększonym uwalnianiu i jednoczesnym hamowaniu synaptycznego wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenaliny oraz serotoniny [4, 16, 17]. Środek ten przyspiesza także powstawanie zmian miażdżycowych, zwiększa migrację leukocytów do ściany tętnic, a także nasila apoptozę komórek endotelium i mięśni gładkich naczyń, co sprzyja osłabieniu ich ściany [11, 12].

W przedstawionym przypadku doszło do AAD oraz licznych skrzeplin w naczyniach tętniczych. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem AAD wydaje się osłabienie ściany aorty na drodze apoptozy wskutek przewlekłego stosowania mefedronu, a następnie jej uszkodzenia spowodowanego nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego, do którego doszło po przedawkowaniu narkotyku [12].

Nie można także wykluczyć, że rozwarstwienie mogło mieć charakter przewlekły, a zastosowanie większej niż zwykle dawki mefedronu spowodowało jego gwałtowną progresję.

Brak rozpoznania histopatologicznego aorty nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że przyczyną AAD było wyłącznie przewlekłe stosowanie mefedronu. Z drugiej jednak strony wiek chorego, jego ryzykowne zachowania związane z przewlekłym nadużywaniem praktycznie jednego rodzaju narkotyku, a także badanie podmiotowe chorego oraz jego rodziny w znacznym stopniu wykluczają obecność innych patologii, które mogłyby się przyczynić do wystąpienia opisanych powyżej zmian.

Należy podkreślić, że prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego odnotowane przy przyjęciu do szpitala nie oznaczają braku jego znacznych wzrostów podczas odurzenia się.

W populacji ludzi młodych AAD zdarza się rzadko. Występuje głównie u osób z wrodzonymi chorobami tkanki łącznej (np. w zespołach Marfana i Ehlersa-Danlosa), a także w przebiegu zapalenia aorty czy po urazie w mechanizmie gwałtownej deceleracji. Do jeszcze rzadszych przyczyn AAD należy wycynowe podnoszenie ciężarów [7, 15].

Innym objawem niepożądanym obserwowanym u opisywanego pacjenta była zakrzepica naczyń tętniczych. Choć środki psychostymulujące wykazują działanie prozakrzepowe w co najmniej kilku różnych mechanizmach, wydaje się, że w opisanym przypadku główną przyczyną jej powstania były zaburzenia przepływu w naczyniach związane z AAD [18, 19].

Nowoczesna diagnostyka AAD opiera się na badaniu angio-TK i/lub TEE. Badanie angio-MR powinno być wykonywane jedynie u pacjentów stabilnych lub wykorzystywane do oceny dynamiki procesu. Niewątpliwie w opisanym przypadku wykonanie badania TK klatki piersiowej przed wykonaniem embolizacji zwiększyłoby szanse przeżycia chorego, poprzez umożliwienie wcześniejszego przywrócenia przepływu w naczyniach. Jednak objawy kliniczne przed badaniem angio-TK jamy brzusznej nie sugerowały obecności rozwarstwienia aorty wstępującej. Z drugiej strony ostre niedokrwienie kończyn dolnych, które może być pierwszym objawem rozwarstwienia aorty, powinno sugerować potrzebę objęcia pierwszym badaniem angio-TK także klatki piersiowej.

Diagnostyka AAD u pacjentów po zażyciu legalnych, jak również nielegalnych środków psychoaktywnych nie jest łatwa, ponieważ bóle w klatce piersiowej, tachykardia, hipertensja czy niecharakterystyczne zmiany w zapisie EKG mogą być objawami zarówno rekreacyjnego stosowania środka, jak i jego nagłego odstawienia (zespół odstawienny) czy też zagrażających życiu powikłań związanych z jego przewlekłym używaniem [5, 7]. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować przede wszystkim niedokrwienie mięśnia sercowego i zagrażającą życiu arytmie, nie można jednak zapominać o rzadszych powikłaniach, w tym AAD [11]. Leczenie w zależności od typu rozwarstwienia może być zachowawcze i/lub operacyjne. Alternatywną dla leczenia operacyjnego jest zastosowanie stentgraftu aortalnego.

Wnioski

W przypadku chorych przyjmujących rekreacyjnie mefedron należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia tak poważnych powikłań, jak ostre rozwarstwienie aorty i/lub zakrzepica naczyń tętniczych. Jeśli obecne są objawy niedokrwienia kończyn dolnych, diagnostyka powinna obejmować angio-TK klatki piersiowej, pomimo braku dolegliwości bólowych w klatce piersiowej.

Ograniczenia pracy

Autorom pracy nie udało się ustalić, dlaczego nie wykonano badań histopatologicznych usuniętej części aorty celem wykluczenia innych niż mefedron przyczyn jej rozwarstwienia (np. zespołu Marfana, Ehlersa-Danlosa). Oznaczenie ksenobiotyku w moczu chorego miało jedynie charakter jakościowy.

Piśmiennictwo

1. Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* 2010; 106: 154-161.
2. Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, Dargan PI. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 924-927.

3. Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H, Ramsey J, Lee T, Holt DW, Dargan PI. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol* 2010; 6: 327-330.
4. Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, Davey Z, Corkery J, Siemann H, Scherbaum N, Farre' M, Torrens M, Demetrovics Z, Ghodse AH; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; „meow meow”): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 593-602.
5. James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SH; National Poisons Information Service. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg Med J* 2011; 28: 686-689.
6. Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J* 2011; 28: 280-282.
7. Meng H, Cao J, Kang J, Ying X, Ji J, Reynolds W, Rampe D. Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat. *Toxicol Lett* 2012; 208: 62-68.
8. Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol* 2010; 34: 162-168.
9. Gustaffsson D, Escher C. Mefedron. Internetdrog som tycks ha kommit för att stanna. [Mefedron – Internet drug that seems to have come to stay.] *Lakartidningen* 2009; 106: 2769-2771.
10. Lusthof KJ, Oosting R, Maes A, Verschraagen M, Dijkhuizen A, Sprong AG. A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci Int* 2011; 206: e93-e95.
11. Hsue PY, Salinas CL, Bolger AF, Benowitz NL, Waters DD. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation* 2002; 105: 1592-1595.
12. Dabbouseh NM, Ardelt A. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. *Med Hypotheses* 2011; 77: 201-203.
13. Duflo J, Mark A. Aortic dissection after ingestion of “ecstasy” (MDMA). *Am J Forensic Med Pathol* 2000; 21: 261-263.
14. Daniel JC, Huynh TT, Zhou W, Kougiyas P, El Sayed HF, Huh J, Coselli JS, Lin PH, LeMaire SA. Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J Vasc Surg* 2007; 46: 427-433.
15. Swallow CI, Davis GG. Methamphetamine as a risk factor for acute aortic dissection. *J Forensic Sci* 1999; 44: 23-26.
16. Martínez-Clemente J, Escubedo E, Pubill D, Camarasa J. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 231-236.
17. Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Gojny M, Sievertsson T, Nyberg F, Yoshitake T. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 1949-1958.
18. Edgecombe A, Milroy C. Sudden death from superior mesenteric artery thrombosis in cocaine user. *Forensic Sci Med Pathol* 2012; 8: 48-51.
19. Gebhard C, Breitenstein A, Akhmedov A, Gebhard CE, Camici GG, Lüscher TF, Tanner FC. Amphetamines induce tissue factor and impair tissue factor pathway inhibitor: role of dopamine receptor type 4. *Eur Heart J* 2010; 31: 1780-1791.