

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicosciences.com</p>	
---	--	---

Intranasal cocaine use and its complications associated with nasal damage and visual disturbances

Ieva Klinavičiūtė¹, Rūta Pangonytė-Kiuberienė¹, Miglė Puodžiūnaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Cocaine is the most common intranasally used psychoactive substance. Due to its high affinity to the receptors of central and peripheral nervous system and having an effect on both the dopaminergic and opioid pathways it causes psychomotor agitation, euphoria, and increased concentration to specific tasks during acute use. Cocaine is also able to induce local anesthesia by inhibiting the activity of potassium-sodium channels, thus inhibiting the initiation of normal nerve impulses. In the nasal mucosa cocaine acts as a vasoconstrictor. Over a long period of time, cocaine abuse results in constant vasoconstriction causing nasal ischemia, often resulting in perforation of the septum or the appearance of necrotic ulcers. Inhibiting osteoclasts can also lead to destruction of the middle and upper nasal shells. Long-term cocaine use is also associated with visual disturbances due to ciliary artery occlusion, optic nerve compression, or infiltration.

Keywords: cocaine, nasal damage, visual disturbances.

Intranazalinio kokaino vartojimo sąsaja su nosies pažaida ir regėjimo sutrikimais

Ieva Klinavičiūtė¹, Rūta Pangonytė-Kiuberienė¹, Miglė Puodžiūnaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Santrauka

Kokainas- dažniausiai į nosį vartojama stimuliuojanti psichoaktyvi medžiaga(PAM). Dėl didelio afiniteto centrinės ir periferinės nervų sistemos receptoriams, veikdama tiek dopamino, tiek opioidų mediatorines sistemas- ūmiu PAM vartojimo laikotarpiu, sukelia psichomotorinį sujaudinimą, euforiją, pagerėjusį dėmesingumą. Kokainas taip pat geba sukelti vietinę anesteziją stabdydamas kalio-natrio kanalų veiklą, slopindamas normalių nervinių impulsų sklaidimą. Nosies gleivinėje kokainas veikia kaip vazokonstriktorius. Piktnaudžiaujant kokainu, per ilgą laiko tarpą, dėl vazokonstrikcijos, vystosi nosies gleivinės išemija. Dėl šios priežasties neretai perforuoja nosies pertvara ar atsiranda išplitę nekrozuojančių opų ploteliai. Dėl osteoklastų veiklos slopinimo gali atsirasti ir vidurinės bei viršutinės nosies kriauklių destrukcija. Ilgalaikis kokaino vartojimas yra susijęs ir su regėjimo sutrikimais- dėl cilioretinalinės arterijos okliuzijos, regos nervo suspaudimo ar infiltracijos.

Raktiniai žodžiai: kokainas, nosies pažeidimas, regos sutrikimas.

Įvadas

Kokainas yra dažniausiai į nosį vartojama stimuliuojanti psichoaktyvi medžiaga (PAM). [1] Ši PAM sukelia gausybę fiziologinių efektų, kadangi turi didelį afinitetą centrinės ir periferinės nervų sistemos receptoriams. Kokainas veikia tiek dopamino, tiek opioidų mediatorines sistemas, dėl to, ūmiu PAM suvartojimo laikotarpiu pagerėja dėmesingumas, pasireiškia psichomotorinis sujaudinimas, euforija. Vėliau šie poveikiai išsekina sinapsės funkcijas, tai lemia nerimo, paranojos, miego bei dėmesio sutrikimų atsiradimą.

Piktnaudžiavimas kokainu yra siejamas su kognityvinių funkcijų, tokių kaip atmintis ir dėmesys, suprastėjimu, miego sutrikimais ir motyvacijos stoka. [2] Be lėtinio poveikio centrinei nervų sistemai dažnai pasireiškia ir su kokaino vartojimo būdu susijusios komplikacijos- nosies gleivinės ir kaulinių struktūrų pažaida, infekcijos, regėjimo sutrikimas.

Kokaino farmakodinamika ir farmakokinetika

Stimuliuojantis kokaino poveikis geriausiai yra aiškinamas remiantis PAM veikimo mechanizmu,

kurio pagrindinė esmė- monoaminų rezorbcijos sustabdymas. Kaip maža ksenobiotinė molekulė, kokainas pasižymi tiek lipofilinėmis, tiek hidrofilinėmis savybėmis. Nepriklausomai nuo to, koku būdu buvo suvartotas, pereina kraujo-smegenų barjerą, kur jungiasi ir slopina katecholaminų transporterius, grąžinančius neuromediatorius į presinapsinę membraną pasivirojo branduolio (lot. *nucleus acumbens*), ventralinio smegenų dangčio, migdolinio kūno (lot. *corpus amygdaloideum*) srityse. Dėl to sinapsės tarpe daugėja stimuliuojančiųjų neurotransmiterių- dopamino, serotonino, noradrenalino. Daugiau stimuliuojančių neuromediatorių jungiasi prie didesnio skaičiaus postsinapsinėse membranose esančių receptorių, aktyvuoja G baltymą ir sukelia stipresnę neuronų sužadimą bei nervinių impulsų perdavimą. Tuo tarpu jungimasis prie presinapsinėje membranoje esančių receptorių slopina tolimesnį neurotransmiterių išsiskyrimą į sinapsinį tarpą. Dėl šios priežasties kokainas greitai išsekina sinapsės tarpe esančių stimuliuojančių neuromediatorių rezervus. [3] Lėtinis kokaino vartojimas gali lemti receptorių skaičiaus sumažėjimą postsinapsinėje membranoje ir tolerancijos išsivystimą. [3]

Be CNS stimuliacijos, Kokainas gali sukelti vietinę anesteziją ir vazokonstrikciją. Tai yra vienintelė medžiaga turinti tokią dvigubą poveikį. [4] Anestetinis kokaino poveikis, sukliamas dėl kalio ir natrio kanalų blokados, kas sutrikdo normalų nervinio impulso sklaidimą. Dėl tokio poveikio, daugelis lėtinių kokaino vartotojų praranda galimybę jausti skausmą, atsiradusį, dėl nosies gleivinės pažeidimo. [4]

Kokainas gali būti vartojamas peroraliai, intranazaliai ir intraveniškai. Turi pakankamai trumpą pusėjimo laiką, trunkantį apie 1,5h. PAM metabolizuojama kepenyse bei inkstuose esančių cholinesterazių iki pagrindinių metabolitų- benzoilekgonino (BE), ekgonino-metil-esterio (EME), ekgonino. Metabolitai

randami šlapime praėjus keturioms valandoms po suvartojimo ir gali išlikti net iki aštuonių parų. [5]

Su kokaino vartojimu susiję nosies ertmės pažeidimai

Vartojant kokainą intranazaliai, sukeliama nemažai vietinių komplikacijų. Visų pirma, kokaino kristalai, turėdami mikroskopiškai matomus aštusius, spygliuotus kraštus, įbrėžia ir įplėšia nosies gleivinę. [4] Antra, nosies ir aplinkinių struktūrų pažeidimai vystosi ir dėl kokaino sukeltos nosies gleivinėje esančių kraujagyslių vazokonstrikcijos. [6] Tai yra grindžiama tuo, jog kokainas stimuliuodamas alfa-adrenoreceptrius, blokuoja noradrenalino pasisavinimą lygiųjų raumenų, neuroraumeninėje jungtyje. Taip didina endotelino, mažina azoto oksido (NO) išsiskyrimą, dėl to blogėja endotelio ląstelių atsipalaidavimas ir kraujagyslė susitraukia. [7] Vazospazmas lemia prastesnį audinių aprūpinimą krauju ir deguonimi. Esant lėtiniam, pastoviam piktnaudžiavimui kokainu, vystosi išeminė nosies gleivinės pažeidimas, uždegimas, vėliau nekrozė. [6] Yra atlikta nemažai klinikinių tyrimų, rodančių glaudų ryšį tarp intranazalinio kokaino vartojimo, nosies pertvaros, sinusų bei gomurio nekrozės. [1,8] Be to, anot mokslininkės K.Rubin, dėl sumažėjusio aprūpinimo deguonimi, uždegiminių veiksnių išsiskyrimo ir nuolatinio dirginimo, atsivėrusiose nosies gleivinės žaizdose, atsiranda gera terpė bakterijų dauginimuisi. [4] Sunkesnė pažeidimo forma- vidurinės ir viršutinės nosies kriauklių bei šoninės nosies sienos destrukcija, dėl osteoklastų inaktyvinimo. [9,4] S.Bondi et al. atliktame tyrime dalyvavo kokainą inhaliacijos būdu vartojantys pacientai. Iš visų dalyvavusių, aštuoniems pacientams pasireiškė apatinės, septyniems vidurinės ir 1 pacientui dešinės viršutinės kriauklės destrukcija. [10] Kiti, mažiau pavojingi klinikiniai simptomai- uoslės praradimas, kraujavimas iš nosies, rinitas,

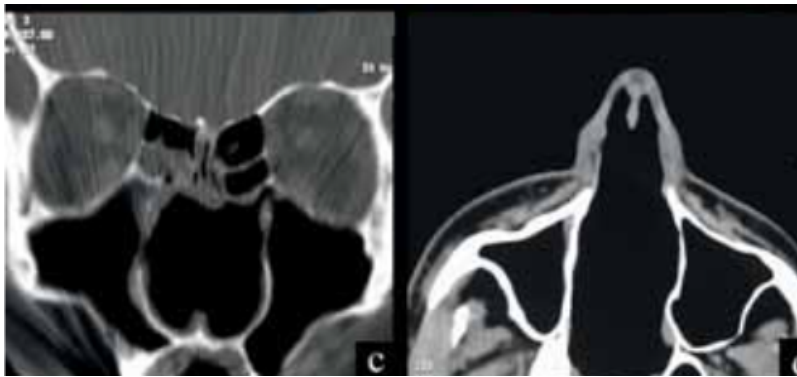
veido skausmas ir lėtinis sinusitas. [11]

Nosies pertvaros pažeidimų diagnostika

Pirminės pacientų apžiūros metu atliekamas endoskopinis tyrimas, lankstaus endoskopo pagalba. Literatūroje aprašomi dažniausi endoskopijos radiniai- uždegiminis gleivinės vaizdas, kaulas ir kremzlė nepadengti gleivinės sluoksniu, žaizdos nosies ertmėje, padengtos pūlingu sekretu ar granuliacine plokštele. [12] Endoskopinio tyrimo metu paimama audinių biopsija. Mokslininkų atliktuose tyrimuose dažniausiai aprašomas

histologinis nekrozės, lėtinio uždegimo, granuliacinio audinio, išopėjimų bei fibrozės vaizdas. [4]

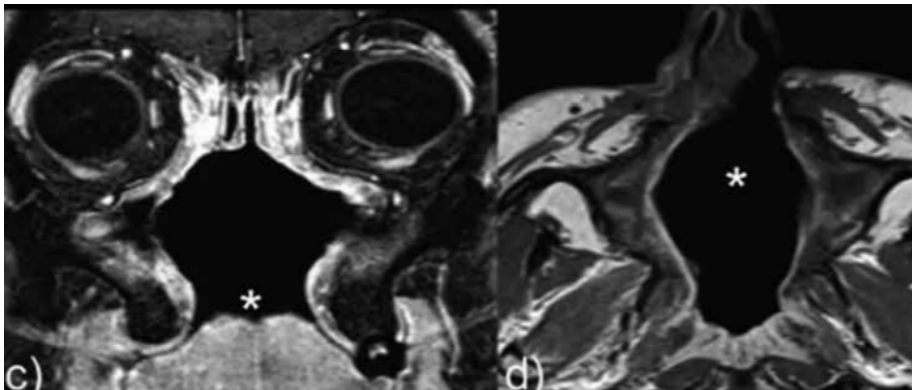
Laboratoriniuose tyrimuose būdingas uždegiminių rodiklių padidėjimas, dominuoja eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) prailgėjimas, taip pat eozinofilų pagausėjimas. [4] Jau minėtame S.Bondi et al. tyrime 7 iš 10 tyrime dalyvavusių pacientų buvo atlikta kompiuterinė tomografija (KT), 3- magnetinis rezonansas (MRT). KT tiksliausiai patvirtino endoskopinius duomenis- nosies pertvaros perforaciją ir apatinės bei vidurinės nosies kriauklės destruktiją. [10]



1 pav.: KT vaizdas. Nosies pertvaros ir nosies kriauklių destruktija. (c) vainikinė plokštuma, (d) ašinė plokštuma [8]

MRT- pirmo pasirinkimo radiologinis tyrimas, siekiant nustatyti kokaino sąlygotą nosies ertmės pažeidimą. MRT pagalba yra nustatomi pažeisti

nosies gleivinės plotai, siunčiami pakitę signalai iš perforuotų nosies pertvartos vietų. Šios pažeidos geriausiai matomos, kaip hipodensinės zonos, T2 režimu. [9,10]



2 pav.: MRT vaizdas. (c) visų nosies kriauklių destruktija (d) nosies pertvaros ir šoninių nosies struktūrų destruktija. [10]

Diferencinė diagnostika

Kokaino sukeltas nosies pertvaros pažeidimas laboratoriniuose tyrimuose turi tokius pat žymenis kaip ir sisteminės ligos. Kokainą į nosį vartojančių pacientų kraujyje nustatomas antikūnų prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA) padidėjimas. Toks kraujo tyrimų pokytis būdingas smulkiųjų kraujagyslių vaskulitui bei granulomatozei su daugybiniu kraujagyslių uždegimu. [11,13] Trimarchi et al. savo studijoje ištyrė 25 pacientus, kurie turėjo nosies pertvaros nekrozę, atsiradusią dėl kokaino vartojimo įkvėpiant. 56 proc. tirtų pacientų turėjo teigiamą ANCA. [12] Tačiau atliekant histologinius nosies audinių tyrimus, nerandama granulomatozėms būdingų daugiabranduolių gigantinių ląstelių ar mikroabscesų susiformavimo, todėl sisteminių ligų diagnozė atmetama. [4,7]

Gydymas

Asmenys, piktnaudžiaujantys kokainu, dažniausiai gydytis nenori. Neretai išsivysčiusias komplikacijas pacientai yra linkę gydytis patys, pavyzdžiui, nosyje atsiradusias destruktijas bei perforacijas užpildo popierinėmis servetėlėmis, kramtomąja guma ar duonos gabalėliais. [4] Klinikinėje praktikoje, dėl gleivinę dirginančių ir uždegimą skatinančių savybių, svetimkūniai, uždengiantys destruktijas, taip pat nėra naudojami. Stacionarizuotiems pacientams taikomas konservatyvus gydymas. Konservatyvaus gydymo metu atliekamas destruktinių vietų plovimas izotoniniu tirpalu, susidariusių nekrotinių masių pašalinimas ir antibiotikų terapija. [8] Nuo kokaino priklausomiems žmonėms yra svarbus psichiatrinis gydymas. Gydymo metu yra siekiama, jog pacientas savanoriškai palaipsniui nutrauktų psichotropinės

medžiagos vartojimą. Pacientui nutrauktus kokaino vartojimą per nosį, galima taikyti rekonstrukcinę chirurginę gydymą. [8] Paprastai operacijos atliekamos po mažiausiai 6-12 mėnesių trukusios abstinencijos. [8,14]

Rekonstrukcinės chirurgijos gydymo metu atliekamas prostetinis nosies pertvaros atkūrimas, gomurio-nosies ertmės fistulės uždarymas. [8] Viename iš klinikinių atvejų rekonstrukcinė atkuriamoji operacija buvo atlikta 46 metų moteriai. Operacijos indikacija buvo nosies piramidės sugriuvimas, dėl devynerius metus vartojamo inhaliuojamo kokaino. Rekonstrukcijai naudotas šonkaulių kremzlės transplantatas siekiant atkurti nosies galiuką bei nugarėlę. Transplantuota dalis prilaikyta vietoje, naudojant Kiršnerio vielą. Praėjus penkiolikai mėnesių po operacijos, gydymo rezultatas buvo geras- atsinaujinusių fistulių nestebėta. [15] Taigi, pacientams laikantis abstinencijos bei derinant ją su kitais gydymo būdais galima pasiekti gerų rezultatų.

Su kokaino vartojimu susiję regėjimo sutrikimai

Atsižvelgiant į tam tikrus klinikinius atvejus pastebėta, jog kokainas gali sukelti ir vienpusių bei abipusių regėjimo sutrikimų. [16,17] Manoma, kad pagrindinis regėjimo sutrikimų mechanizmas-cilioretinalinės arterijos okliuzija, regos nervo suspaudimas ar infiltracija. [16, 18,19] Neretai regėjimo sutrikimas, vartojant kokainą, pasireiškia kartu su nosies gleivinės pažeidimu. [16,17] Vieniems pacientams simptomai gali pasireikšti po kelių savaičių ar mėnesių, o kitiems ūmiu PAM vartojimo laikotarpiu. [16,18,19]

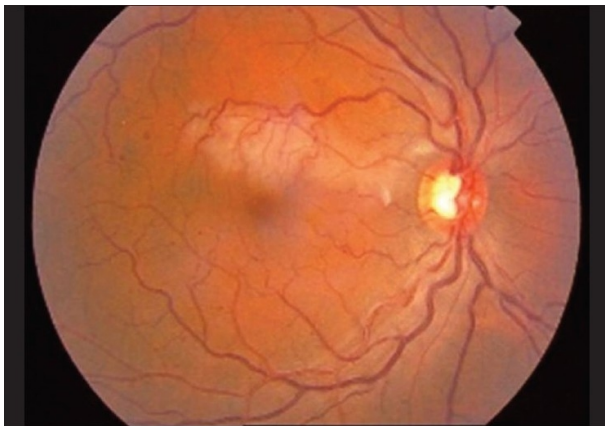
Intranazalinis kokaino vartojimas gali turėti įtakos ūminės geltonosios dėmės neuroretinopatijos

(ŪGDN) pasireiškimui. ŪGDN būdingos paracentrinės skotomos (vietinis akipločio sutrikimas), išsidėstančios apie fiksacijos tašką. Neretai- tai savaime išnykstantis sutrikimas. Viena iš klinikinių atvejų optinės koherenčios tomografijos (OKT) metu pastebėta, kad po 40 dienų išoriniai tinklainės sluoksniai iš dalies atsistato. [19]

Taip pat pastebėta, jog kokaino vartojimas yra susijęs su ragenos jautrumu ir pažeidžia, neurotropiniu keratitu, sumažėjusiu ašarų sekreto išsiskyrimu, prailgėjusiu mirksėjimo laiku. [20] Retesniais atvejais gali pasireikšti antrinė optinė neuropatija, esant vidurinės akiduobės sienos erozijai, dėl kurios formuojasi atviras kelias iš prienosinių sinusų į akiduobę. [16]

Akių pažeidimų diagnostika

Pirmiausia pasireiškus regos sutrikimams tikslinga atlikti akių dugno tyrimą, kuriame bus galima stebėti tinklainės edemą (išilgai cilioretinalinės arterijos ir tinklainės duobutės su keliomis taškinėmis kraujosrūvomis užpakaliniame polyje)- kaip parodyta paveiksliuke 3. Atliekant akių dugno fluoresceino angiogramą galima pamatyti sutrikusią kraujotaką cilioretinainėje arterijoje- kaip parodyta paveiksliuke 4. [17]



3 pav. [17]



4 pav. [17]

Regos lauko automatinė analizė gali parodyti centrinio matymo defektą ir sumažėjusį tinklainės jautrumą vaizdiniam dirgikliui. [17] Diferencinei diagnostikai ir kokaino sukeltos pažaidos patikslinimui yra rekomenduojama atlikti MRT ar KT. [16-18] MRT yra tinkamas minkštųjų audinių ir nervinių struktūrų pažaidai vertinti. Viename iš klinikinių atvejų MRT parodė regos nervo uždegimą, kuris apima aplinkinius audinius (perineuritas) bei esančias minkštųjų audinių mases, kurios tęsiasi nuo nosies ertmės. [16-18] KT – kokaino pažaidą patvirtinantis tyrimas, galintis parodyti vidurinės akiduobės destruktiją. Tam tikrais atvejais, kuomet nustatomos minkštųjų audinių masės, yra tikslinga atlikti biopsiją, parodančią granuliacinį audinį ir uždegiminius požymius. Mikrobiologiniuose tyrimuose stebimas ir mikroorganizmų, ypač *Staphylococcus aureus* augimas, dėl išnykusios pertvaros tarp nosies ertmės ir akiduobės. [16,18]

Literatūros sąrašas

1. Peyrière H, Léglise Y, Rousseau A, Cartier C, Gibaja V, Galland P. Necrosis of the intranasal structures and soft palate as a result of heroin snorting: A case series. *Subst Abus.* 2013;34(4):409–14.
2. Spronk DB, van Wel JHP, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013;37(8):1838–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.003>
3. Frazer KM, Richards Q, Keith DR. The long-term effects of cocaine use on cognitive functioning: A systematic critical review. *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;348(2010):241–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.005>
4. Rubin K. The manifestation of cocaine-induced midline destructive lesion in bone tissue and its identification in human skeletal remains. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2013 Sep 10 [cited 2020 Nov 17];231(1–3):408.e1-408.e11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073813002570>
5. Zimmerman JL. Cocaine Intoxication. *Crit Care Clin* [Internet]. 2012;28(4):517–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.003>
6. Alexander D, Alexander K, Valentino J. Intranasal hydrocodone-acetaminophen abuse induced necrosis of the nasal cavity and pharynx. *Laryngoscope.* 2012;122(11):2378–81.
7. Moreno-Artero E, Querol-Cisneros E, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Antoñanzas J, Secundino F, et al. Mucocutaneous manifestations of cocaine abuse: a review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(9):1420–6.
8. Nord GA, Rock A, Murphy FJ, Miloslavskiy I, Miller DJ, Wasserman BS. Prosthetic and surgical management of oronasal communications secondary to cocaine abuse. *N Y State Dent J.* 2012 Jan;78(1):22-5
9. Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U. Cocaine-induced midline destructive lesions - An autoimmune disease? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013;12(4):496–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.009>
10. Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, Terreni MR, Bussi M. La perforazione del palato

- differenzia le lesioni destruenti della linea mediana indotte da cocaina dalla granulomatosi con poliangioite. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(4):281–5.
11. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Haqiqi A. Differentiation of cocaine-induced midline destructive lesions from ANCA-associated vasculitis. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2018;30(5):309–13.
12. Molteni M, Saibene AM, Luciano K, MacCari A. Snorting the clivus away: An extreme case of cocaine-induced midline destructive lesion. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
13. Berman M, Paran D, Elkayam O. Cocaine-induced Vasculitis. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4):e0036.
14. Zwang, Nicholas A. MD; Van Wagner, Lisa B. MD; Rose, Shawn MD, PhD A Case of Levamisole-Induced Systemic Vasculitis and Cocaine-Induced Midline Destructive Lesion: A Case Report, *Journal of Clinical Rheumatology*: June 2011 - Volume 17 - Issue 4 - p 197-200. doi: 10.1097/RHU.0b013e31821cb9d5
15. Colletti G, Autelitano L, Chiapasco M, Biglioli F, Giovanditto F, Mandalà M, et al. Comprehensive surgical management of cocaine-induced midline destructive lesions. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(7):1395.e1-1395.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.03.013>
16. Coppens S, Petzold A, De Graaf P, De Vries-Knoppert WAEJ. Recurrent Optic Perineuritis after Intranasal Cocaine Abuse. *Neuro-Ophthalmology.* 2014;38(2):91–5.
17. Kannan B, Balaji V, Kummararaj S, Govindarajan K. Cilioretinal artery occlusion following intranasal cocaine insufflations. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Sep; 59(5):388–9. Available from: [/pmc/articles/PMC3159324/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3159324/?report=abstract)
18. Siemerink MJ, Freling NJM, Saeed P. Chronic orbital inflammatory disease and optic neuropathy associated with long-term intranasal cocaine abuse: 2 cases and literature review. *Orbit (London)* [Internet]. 2017;36(5):350–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1337178>
19. Introini U, Casalino G, Querques G, Bagini M, Bandello F. Acute macular neuroretinopathy following intranasal use of cocaine. *Acta Ophthalmologica.* 2015 May 1;93(3):e239-e240. <https://doi.org/10.1111/aos.12585>
20. Mantelli F, Lambiase A, Sacchetti M, Orlandi V, Rosa A, Casella P, et al. Cocaine snorting may induce ocular surface damage through corneal sensitivity impairment. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(5):765–72.