

Prace poglądowe

Bogdan Szukalski

Zakład Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

KOKAINA

Wstęp

Podczas podboju Peru Hiszpanie odkryli roślinę o nazwie koka (*Erythroxylon coca* – krasnodrzew peruwiański), której liście zmieszane ze środkiem alkalizującym (np. wapnem gaszonym) Indianie peruwiańscy żuli od stuleci jako środek pobudzający podczas uroczystości religijno-obrzędowych oraz w celu zwiększenia odporności na wysokogórskie niedotlenienie i wysiłek. Żucie liści koki zmniejsza lub usuwa uczucie zmęczenia i głodu, umożliwiając wykonywanie ciężkiej pracy przez długi okres czasu. Obecnie najczęściej stosują oni pastę kokainową (półprodukt przy produkcji kokainy), którą palą po zmieszananiu z tytoniem lub marihuaną. Jest to sposób bardziej niebezpieczny niż żucie liści, gdyż szybciej prowadzi do uzależnienia.

Poza Peru koka rośnie również w Boliwii, Kolumbii (tzw. Srebrny Trójkąt) oraz w dorzeczu Amazonki, a poza Ameryką Południową rozpowszechniona jest także w Indiach Zachodnich, Madagaskarze i w Indonezji. W 1749 r. kokę przewieziono do Europy. Początkowo nie wzbudziła specjalnego zainteresowania i dopiero izolowanie z niej w 1859 r. przez niemieckiego chemika Alberta Niemanna alkaloidu kokainy, rozpoczęło prawdziwą „karierę” rośliny.

Po otrzymaniu czystego proszku kokainy Niemann zanotował, że „ma on gorzki smak i powoduje drętwienie języka”. Jemu również zawdzięczamy nazwę alkaloidu. W 1923 r. inny wybitny chemik niemiecki, laureat nagrody Nobla, Richard Willstätter, określił strukturę kokainy i wykonał jej syntezę.

W 1884 r. Zygmunt Freud przeprowadził z kokainą szereg eksperymentów stosując ją w leczeniu depresji, uzależnienia od opiatów i stanów wyczerpania.

Próbowano również leczyć nią wiele innych dolegliwości, jak bóle głowy, neuralgie, wyczerpanie nerwowe, histerię, hipochondrię, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, alkoholizm i impotencję, a także kiłę, astmę i katar sienny.

Reklamowano ją jako „lek, który dzięki swoim właściwościom stymulującym może zastępować pożywienie, z tchórza uczynić bohatera, a z milczka – wspaniałego mówcę”.

Kokainę stosowano także do produkcji napojów orzeźwiających i pobudzających. I tak w drugiej połowie XIX wieku bardzo popularne było we Francji, a później również w innych częściach Europy, wino Mariani zawierające w litrze około 40 mg kokainy. W tym samym mniej więcej czasie produkowano odświeżający i stymulujący napój coca-cola, którego szklanka zawierała kilka miligramów kokainy. Dopiero w pierwszych latach XX wieku zastąpiono w coca-coli kokainę – kofeiną. Tzw. Health Inca Tea, produkowana z liści koki i do niedawna sprzedawana w USA, zawierała w 200 ml 1,8 mg kokainy. W moczu osób używających tego napoju stężenie benzoilokogoniny przekraczało 300 ng/ml, a więc było wyższe od tzw. progu czułości (ang. cutoff level). Jest to przykład bezmyślnej ekspozycji na narkotyk dodawany do artykułów konsumpcyjnych.

Z czasem poważnym problemem stało się nadużywanie kokainy i w 1914 r. zabroniono jej sprzedaży z wyjątkiem niewielkich ilości zapisywanych przez lekarzy w celach leczniczych w związku z jej działaniem miejscowo znieczulającym, zdolnością obkurczania naczyń krwionośnych i pobudzania ośrodkowego układu nerwowego. W okresie międzywojennym przyjmowanie kokainy stało się modne w kręgach artystów, intelektualistów i pisarzy. Sięgano po nią w poszukiwaniu inspiracji artystycznych, malarskich i filmowych.

W końcu lat 60. i na początku 70., narkotyk stał się modny wśród młodych Amerykanów. Na początku konsumentami kokainy byli głównie ludzie zamożni (pracujący w przemyśle rozrywkowym, biznesmeni), którzy uważali ją za środek zupełnie bezpieczny, coś w rodzaju nielegalnego szampana. Stosowali dla poprawienia samopoczucia i stworzenia warunków dobrej zabawy. Najczęstszym sposobem przyjmowania kokainy było wtedy wdychanie przez nos jej chlorowodoru, czyli soli z kwasem solnym. Ponieważ ilości stosowanej donosowo kokainy są zwykle niewielkie a przechodzenie ze śluzówki nosa do krwi przebiega powoli – poważne zatrucia w zasadzie się nie zdarzały.

Crack

Obecnie kokaina jest nadal dostępna na czarnym rynku i stosowana w postaci chlorowodoru („koka”, „śnieg”, „charlie”), ale od połowy lat 80. również, i to w głównej mierze, jako tzw. crack, będący wolną zasadą kokainy (free base, base), otrzymaną z chlorowodoru przez dodanie roztworu zasady (np. zbuforowanego roztworu amoniaku) oraz rozpuszczalnika organicznego (np. eteru lub acetonu). Tworzą się wówczas dwie warstwy, z których górna zawiera rozpuszczoną kokainę. Po odparowaniu rozpuszczalnika zostaje wolna zasada kokainy w postaci bezbarwnych, bezwonnych, przezroczystych kryształów, które podczas ogrzewania (np. przy paleniu w fajce) pękają z trzaskiem (stąd nazwa crack – ang. huknąć, popękać). Ta postać kokainy odznacza się bardzo wysokim potencjałem uzależniającym.

Kokaina-zasada nadaje się do palenia, gdyż jest dość lotna i przy ogrzewaniu przechodzi częściowo w stan pary, podczas gdy chlorowodorek kokainy ulega w tych warunkach częściowemu rozkładowi. Właściwości obu postaci kokainy zestawiono w tabeli 1.

TABELA 1
Niektóre cechy dwóch najczęściej używanych postaci kokainy.

	Temperatura topnienia	Rozpuszczalność w wodzie	Drogi przyjmowania
Chlorowodorek kokainy	195°C	wysoka	wdychanie, iniekcje dożyłne, iniekcje podskórne
Wolna kokaina (crack, free base)	98°C	bardzo słaba	donosowo, palenie

Crack miesza się z tytoniem, pali w fajce i wdycha dym, w którym 6,5% narkotyku występuje w postaci pary a 93,5% w postaci cząstek o średnicy około 2,µm. Dym dociera do wszystkich odcinków układu oddechowego, co sprzyja szybkiemu wchłanianiu kokainy do krwi i uzyskaniu oczekiwanego efektu, ale również wystąpieniu zmian patologicznych w układzie oddechowym (25, 32).

Crack używają w równej mierze mężczyźni i kobiety, natomiast chlorowodorek kokainy stosują głównie mężczyźni. Chociaż crack nie jest stosowany w postaci iniekcji, przyczynia się do rozprzestrzenienia wirusa HIV, gdyż wspólnemu paleniu narkotyku towarzyszą zwykle kontakty seksualne.

Wprowadzenie kokainy w postaci wolnej zasady spowodowało obniżenie ceny narkotyku z 80-100 dolarów do około 10 dolarów za porcję i wzrost jego dostępności dla ludzi mniej zamożnych, o niższym statusie socjo-ekonomicznym, w tym najuboższej ludności kolorowej. Doprowadziło to do szybkiego rozprzestrzenienia się narkomanii kokainowej, degradacji ubogich środowisk miejskich i olbrzymiego wzrostu przestępczości.

Preparaty kokainy sprzedawane na ulicach są zwykle zafałszowane różnymi substancjami o charakterze kwaśnym, zasadowym lub obojętnym. Handlowy produkt może ponadto zawierać zanieczyszczenia pochodzące z surowca roślinnego, lub powstałe w toku nielegalnej produkcji.

Wzrost rozpowszechnienia kokainy w postaci wolnej zasady powoduje stałe powiększanie powierzchni upraw koki. Np. w Peru, w latach 1959-1985, produkcja liści wzrosła 25-krotnie (z 11 tys. ton do 250 tys. ton) i obecnie roczna produkcja kokainy w tym kraju stanowi około 70% światowego rynku.

Nieprawdopodobnie wysokie zyski, jakie przynosi narkobiznes producentom, przemysłnikom, hurtownikom i detalistom (w USA rocznie około 50 miliardów dolarów) sprawiają, że walka z narkomanią, mimo zaangażowania dużych środków i sił, nie daje oczekiwanych wyników (48). Skalę tych zysków pozwala ocenić następujące zestawienie.

W trudnodostępnych górzystych regionach Boliwii, gdzie istnieją nielegalne uprawy Erythroxyllon coca, ładunek liści tej rośliny o wadze 100 funtów (ok. 45 kg) kosztuje 38-51 dolarów. Zawartość kokainy w tym materiale wynosi około 2%, a więc w 45 kg liści jest jej około 1 kg. Liście te zostają poddane przeróbce w celu otrzymania proszku kokainowego, którego kilogram (2,2 funta) kosztuje 950-1200 dolarów. Transport morski 1 kilograma kokainy z Ameryki Południowej do Stanów Zjednoczonych przynosi przemysłnikom zysk w wysokości 12-14 tysięcy dolarów i w Los Angeles

ilość ta w porcjach jednofuntowych kosztuje 25-35 tysięcy dolarów. W detalu „działka” o wadze 0,2 g kosztuje 20 dolarów, a więc za 1 kg można uzyskać około 100 tysięcy dolarów. Sprzedawany przez dilerów towar jest jednak najczęściej w 50% zafalszowany lidokainą, prokainą, mannitolem lub laktozą, a więc cena 1 kg czystej kokainy wzrasta do 200 tysięcy dolarów, czyli 4000 razy więcej niż u producenta.

Efekty stosowania kokainy

W umiarkowanych dawkach (8-32 mg) kokaina wywołuje wyraźną poprawę samopoczucia przechodzącą w stan euforii, nadmierną pewność siebie, zawyżoną samoocenę, poczucie siły, przypływ energii, łatwość nawiązywania kontaktów interpersonalnych, nasilenie popędu seksualnego, silniejsze odczuwanie przyjemności.

Po krótkim okresie korzystnych efektów trującym zaledwie 5-7 minut następuje szybkie pogorszenie nastroju i pojawia się szereg nieprzyjemnych, a nawet groźnych objawów: nadmierne pocenie się, gadatliwość, mowa inkoherentna, suchość w ustach, wzrost temperatury ciała, pobudzenie psychoruchowe, drżenie rąk, zwiększona nerwowość, niepokój, stany lękowe, niemiarywość serca, wzrost ciśnienia krwi (czasem z krwawieniem podpajęczynówkowym lub podtwardówkowym), zmiany w EEG polegające na wzmocnieniu fal b i osłabieniu fal d. Wyższe dawki kokainy mogą wywoływać halucynacje.

Profil przyjmowania kokainy różni się od profilu używania nikotyny, alkoholu i opiatów. Palacze palą na ogół wiele papierosów dziennie i robią to każdego dnia, a więc odczuwają pożądane (przez siebie) skutki nikotyny każdego dnia, co zmniejsza objawy odstawiennicze. Również alkoholicy i narkomani opiatowi przyjmują zwykle środek psychoaktywny codziennie. Natomiast kokainę narkomani stosują najczęściej w sposób niezwykle intensywny nazywany „biegiem” albo „ciągiem” (binge), który polega na wielokrotnym przyjmowaniu narkotyku w krótkich, 15-30-minutowych, odstępach czasu. Trwa to szereg godzin lub dni i kończy tzw. „kraksą” najczęściej wskutek wyczerpania się zapasów narkotyku. Po takim „ciągu” występuje zwykle okres krańcowego wyczerpania i anhedonii.

W tak zwanym kokainowym zespole abstynencyjnym, występującym po odstawieniu kokainy, można wyróżnić trzy fazy:

1) fazę gwałtownych objawów, w której występuje dysforia, depresja, bezsenność przechodząca w trudną do opanowania senność, drażliwość, niepokój, uczucie krańcowego zmęczenia, usilne pragnienie przyjęcia kokainy,

2) fazę odstawienniczą, którą charakteryzuje anhedonia, apatia, anergia, niepokój i pragnienie przyjęcia kokainy,

3) fazę wygasania, o nieokreślonym czasie trwania, w której występuje prawidłowa zdolność odczuwania przyjemności z epizodycznym pragnieniem przyjęcia kokainy wywołanym przez sygnały z otoczenia.

Nie zawsze jednak przyjmowanie kokainy, nawet wielokrotne, wywołuje uzależnienie. Znane są przypadki stosowania kokainy z przerwami w sposób kontrolowany, bez wywołania uzależnienia. W innych przypadkach podobny profil

TABELA 2
Cechy odróżniające dwa typy uzależnienia od kokainy.

		Typ A	Typ B
Powody nadużywania		raczej środowiskowe	raczej genetyczne
Płeć	kobiety	79%	21%
	mężczyźni	61%	39%
Osobowość		niska pobudliwość i słabe dążenie do intensywnych przeżyć	wysoka pobudliwość i silne dążenie do intensywnych przeżyć
Początek przyjmowania narkotyków		późny	wczesny
Przebieg nadużywania		lżejszy, epizodyczny	przewlekły, bardzo ciężki, z reguły powikłany użyciem innych narkotyków
Uboczne skutki przyjmowania kokainy		słabo wyrażone	bóle w klatce piersiowej, gwałtowne zachowania
Stosowane dawki		stosunkowo niskie	z reguły wysokie

TABELA 3
Porównanie własności kokainy i metamfetaminy.

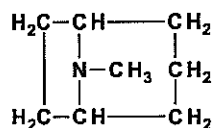
	Metamfetamina	Kokaina
Źródło	Związek otrzymany syntetycznie	Związek izolowany z rośliny Erythroxylon coca
Geograficzne strefy rozpowszechnienia	Hawaje (Honolulu) oraz ośrodki miejskie stanów: Kalifornia, Waszyngton, Arizona, Oregon, Kolorado. Ostatnio również regiony miejskie Południa i Środkowego Zachodu USA.	Rozpowszechnienie ma charakter globalny a regiony szczególnego zapotrzebowania zmieniają się okresowo. Głównie jednak wielkie aglomeracje miejskie.
Czas trwania efektów	8-24 godzin	20-30 minut
Szybkość eliminacji	50% dawki w ciągu 12 godzin	50% dawki w ciągu 1 godziny
Efekty neurotoksyczne	Wysoka neurotoksyczność u wielu gatunków zwierząt – od myszy do małp. Uszkodzenie neuronów dopaminergicznych i serotonergicznych.	Nie wywołuje.
Efekty euforyczne	Pałenie oraz iniekcje dożylnie obu narkotyków wywołują stan euforii o niezwyklej sile, (tzw. „rush”) przechodzący w euforię o słabszym nasileniu (tzw. „high”). Wdychanie obu narkotyków przez nos wywołuje „high”.	
Skutki krótkotrwałego przyjmowania	Bezpośrednimi efektami przyjęcia obu narkotyków są: wzrost aktywności, drażliwość, wzrost temperatury ciała, przyspieszenie akcji serca (zdarzają się przypadki śmiertelne) a ponadto przyspieszenie oddychania, bezsenność i brak apetytu.	
Skutki chronicznego przyjmowania	Oba narkotyki mogą wywołać objawy psychotyczne, zaburzenia nastroju i gwałtowne zachowania a także udar mózgu. Może również dochodzić do uzależnienia.	
Objawy odstawienne	W obu przypadkach trudne do opanowania pragnienie przyjęcia narkotyku i depresja.	
Przenoszenie wirusa HIV	Dożylnie iniekcje obu narkotyków mogą być przyczyną transmisji wirusa.	

przyjmowania narkotyku prowadzi do uzależnienia. Częściowe wytłumaczenie tych różnic zawierają, być może, wyniki pracy Balla i wsp. (2) z Yale University School of Medicine, którzy badali grupę 399 narkomanów kokainowych, przeważnie młodych (średni wiek 28 lat), ze średnim wykształceniem, ale o dość niskim statusie socjoekonomicznym. W oparciu o wyniki obserwacji wyróżnili oni 2 typy uzależnienia o wyrażnie różnych cechach (Tabela 2). Cechy uzależnienia typu A (łagodniejszego) wykazało około 70% badanych, a typu B (ostrego) – 30%. Jeśli wyniki te zostaną potwierdzone przez innych badaczy, mogą pomóc w opracowaniu bardziej specyficznych metod zapobiegania i leczenia uzależnień.

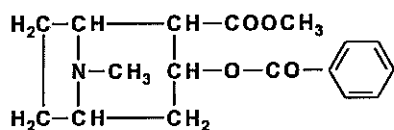
Oprócz kokainy do grupy psychostymulantów należy między innymi: metylofenidat, amfetamina i metamfetamina. Na uwagę zasługuje zwłaszcza ten ostatni związek ze względu na daleko idące analogie z kokainą. Własności obu narkotyków przedstawiono w tabeli 3.

Metabolizm kokainy

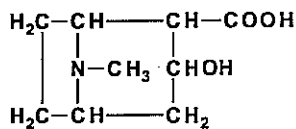
Pod względem budowy chemicznej kokaina i ekgonina należą do alkaloidów tropanowych, podobnie jak skopolamina (hioscyna) i atropina (hioscyjamina). Alkaloidy tropanowe wywodzą się z tropanu – produktu kondensacji pierścieni piperydyny i pirolidyny, mających wspólne dwa atomy węgla i atom azotu.



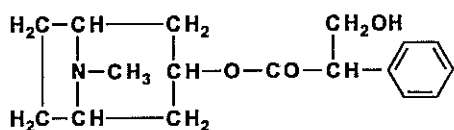
Tropan



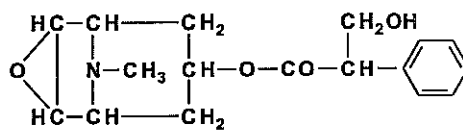
Kokaina



Ekgonina



Hioscyjamina



Skopolamina

Ryc. 1. Budowa tropanu i alkaloidów tropanowych.

Na ryc. 1. przedstawiono budowę ważniejszych alkaloidów tropanowych w postaci wzorów płaskich, które lepiej niż wzory przestrzenne oddają podstawowe podobieństwa i różnice struktury związków.

Kokaina (ester benzoilometylowy ekgoniny) ulega w ustroju intensywnemu metabolizmowi (Ryc. 2). Tylko 1-5% dawki narkotyku wydalą się w moczu w postaci nie zmienionej. Wielkość tej frakcji wzrasta, gdy odczyn moczu jest kwaśny. 25-45% podanej kokainy ulega hydrolizie do benzoilokgoniny, a 18-22% – do estru metylowego ekgoniny. W ciągu 3 dni około 70% przyjętej dawki wydalą się z moczem a tylko 4-6% – z kałem.

Benzoilokgonina tworzy się w wyniku hydrolizy ugrupowania estrowego i reakcję tę katalizuje karboksyloesteraza – enzym występujący w wątrobie (7). Przemiana ta może zachodzić również w środowisku alkalicznym bez udziału enzymu (9, 28). Biologiczny okres półtrwania benzoilokgoniny wynosi 7,4 godziny. Ester metylowy ekgoniny powstaje w wyniku hydrolizy ugrupowania benzoilowego kokainy katalizowanej przez cholinesterazę występującą w wątrobie i osoczu. Biologiczny okres półtrwania metabolitu wynosi 3,6 godziny. W wyniku N-demetylacji kokainy tworzy się norkokaina, która wykazuje aktywność farmakologiczną podobną do kokainy. Tę reakcję katalizuje cytochrom P-450. Norkokaina ulega N-hydroksylacji przekształcając się w N-hydroksynorkokainę, związek o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym, który może ulegać dalszej przemianie w N-tlenek (33) (Ryc. 2).

U narkomanów kokainowych, którzy piją alkohol, dochodzi do transestryfikacji kokainy z utworzeniem etylokokainy* (etylobenzoilokgoniny), którą w 1991 r. zidentyfikowano w moczu narkomanów (23). Jest to etylowy homolog kokainy otrzymany syntetycznie przed wielu laty, którego własności farmakologiczne zbadano jednak dopiero niedawno.

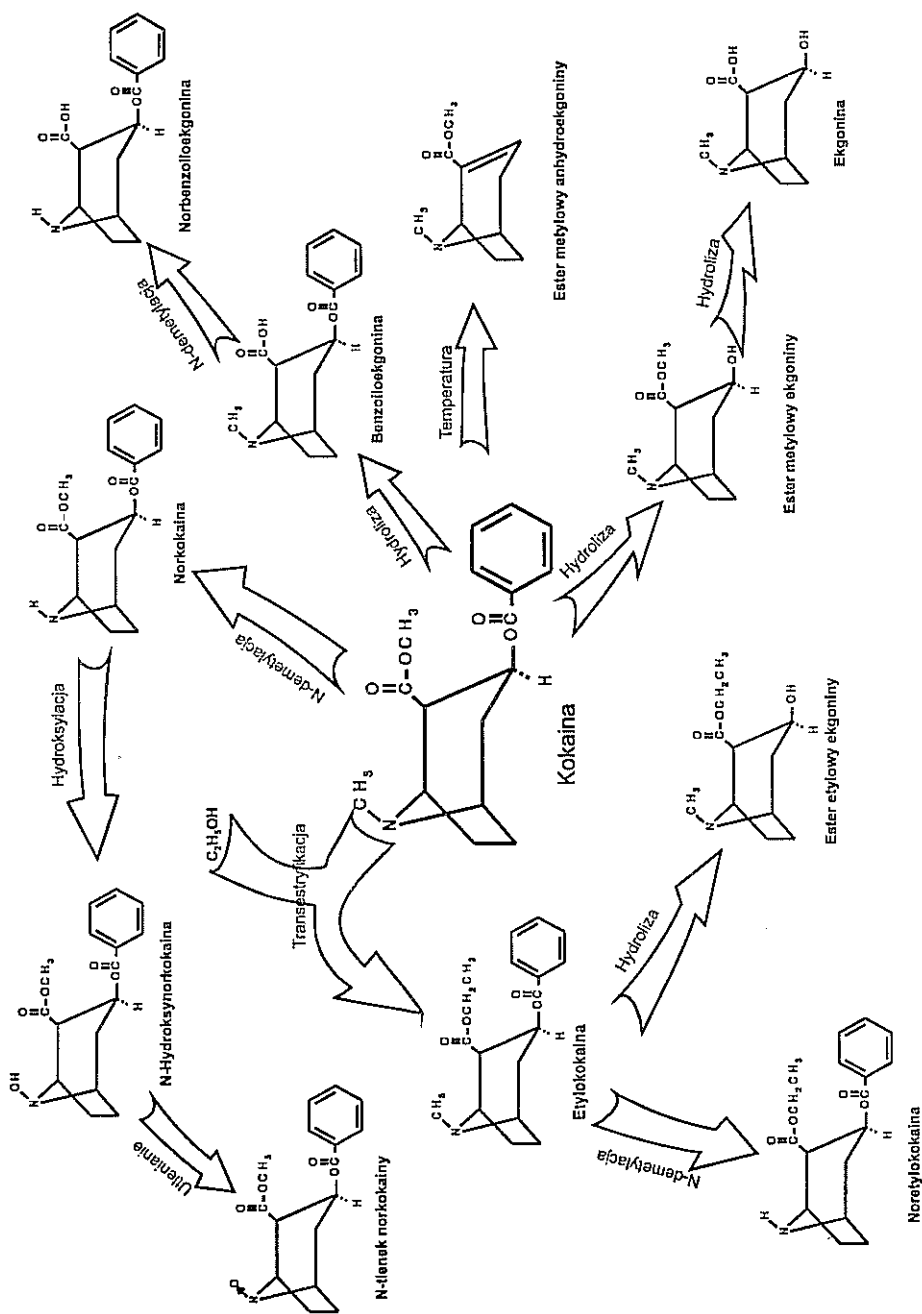
Etylokokaina, podobnie jak kokaina, jest pośrednim agonistą dopaminy, wykazuje jednak większą selektywność oraz słabszy wpływ na transport serotoniny (24). Przenika ona łatwo przez barierę krew-mózg i nasila oraz wydłuża stan euforii, (tłumaczy to równoczesne przyjmowanie przez narkomanów kokainy i alkoholu) (12), jest jednak bardziej toksyczna niż kokaina, wywołuje silniejsze objawy uboczne i większą umieralność (36).

Stężenie etylokokainy we krwi może być wyższe od stężenia kokainy. Dłuższy biologiczny okres półtrwania (2 godz.) w porównaniu z kokainą (0,7-1,5 godz.) może tłumaczyć, dlaczego osoby o stosunkowo niskim poziomie kokainy we krwi doznają typowych dla nadużywania kokainy udarów mózgowych i zawałów serca (1).

Etylokokaina ulega w ustroju hydrolizie do estru etylowego ekgoniny, analogicznie do przemiany kokainy w ester metylowy ekgoniny, a także N-demetylacji do noretylekokainy (Ryc.2).

Podczas palenia kokainy powstają z niej liczne produkty pirolizy: kwas benzoesowy, benzoesan metylu, N-metylobenzimid i występujący w największych ilościach ester metylowy anhydroekgoniny (metyloekgonidyna) (13, 14). Można go wykryć

* Stosowana powszechnie w piśmiennictwie angielskojęzycznym nazwa tego związku - *cocaethylene* - jest pod względem chemicznym bardzo niefortunna, myląca i nieprzetłumaczalna na język polski.



Rycina 2. Przemiany kokainy w organizmie ludzkim.

wraz z metabolitami kokainy w moczu osób palących crack, nie ma go natomiast u przyjmujących kokainę dożylnie lub donosowo (27). Jego toksykologiczna rola nie została dotychczas wyjaśniona, jednak z uwagi na strukturalne podobieństwo do arekoliny i anabazyny może mieć działanie cholinergiczne (26).

Objętość dystrybucji kokainy wynosi 1-3 l, co wskazuje, że nie przenika ona do obszarów pozanaczyniowych. Jej klirens wynosi 0,6-1,8 l/godz/kg, a biologiczny okres półtrwania 0,7-1,5 godz. Okres ten może być znacznie dłuższy po podaniu donosowym wskutek przedłużonej absorpcji ze śluzówki nosa (6). Warto dodać, że parametry kinetyczne kokainy ulegają zmianie ze zmianą przyjętej dawki. Np. zwiększenie dawki z 1 mg/kg do 3 mg/kg powoduje wzrost biologicznego okresu półtrwania z 40 do 80 minut oraz obniżenie klirensu z 1,95 do 0,6 l/godz/kg. Oznacza to, że przy trzykrotnym wzroście dawki, stężenie kokainy i związane z nim objawy toksyczne mogą wzrosnąć więcej niż trzykrotnie. Po doustnym przyjęciu kokainy osiągnięcie jej maksymalnego stężenia w osoczu trwa 50-60 minut, po donosowym – 30-40 minut, po paleniu – 5 minut, a po iniekcji dożylniej – 2-3 minuty (42).

Metody kontroli przyjmowania kokainy opierają się na ogół na analizie jej głównego metabolitu – benzoiloeogoniny, którą można wykryć w moczu przez 30-40 godzin po przyjęciu narkotyku (przy zastosowaniu czulszych testów – nieco dłużej), a więc kontrola abstynencji od kokainy, jeśli ma być skuteczna, powinna odbywać się wystarczająco często (nie rzadziej niż co dwa dni).

Po zastosowaniu miejscowego anestetyku – TAC (mieszanina tetrakainy, adrenaliny i kokainy) w 83% próbek moczu wykryto benzoiloeogoninę. W części z nich wynik dodatni uzyskano nawet po 36-48 godzinach. Ewentualna kontrola abstynencji od kokainy dałaby u tych pacjentów wynik dodatni. To samo odnosi się do osób stosujących miejscowo kokainę przy krwawieniach z nosa.

Mechanizm euforyzującego i uzależniającego działania kokainy

Uważa się, że u podstaw stanów euforii i uzależnienia wywołanych przez kokainę leży oddziaływanie wzmacniające mające subiektywny charakter bodźca odczuwanego jako przyjemność (tzw. wzmocnienie pozytywne). Wiąże się ono z działaniem narkotyku na neurony dopaminergiczne, tj. wytwarzające dopaminę, która jest neuroprzekaznikiem przenoszącym sygnały między komórkami nerwowymi za pośrednictwem synapsy, czyli szczeliny międzyneuronalnej o szerokości 5-20 nm.

Neurony produkujące dopaminę nie są zbyt liczne, ich liczbę ocenia się na kilkadziesiąt tysięcy przy ogólnej liczbie neuronów rzędu wielu miliardów. Są one zlokalizowane w kilku strukturach rozrzuconych w różnych regionach mózgu, m.in. w tzw. obszarze nakrywki brzusznej (ventral tegmentum area) oraz jądrze połączeniowym (nucleus accumbens), uważanym za główny ośrodek odczuwania przyjemności. Również kora przedczołowa jest miejscem bogatym w dopaminę.

W warunkach prawidłowych cząsteczki dopaminy, które dostały się do synapsy, wiążą się z receptorami drugiego neuronu (receptory postsynaptyczne) powodując zmiany przepuszczalności błony komórkowej, a następnie ulegają w

większości wychwytwi zwrotnemu do neuronu, w którym powstały oraz – w nieznacznym stopniu – metabolizmowi katalizowanemu przez enzym monoaminoooksydazę (MAO).

Stężenie dopaminy, podobnie jak wielu innych substancji biologicznie aktywnych, utrzymywane jest w określonych granicach, których przekroczenie powoduje skutki patologiczne: np. deficyt dopaminy w niektórych ośrodkach mózgu może wywoływać drżenie i objawy choroby Parkinsona a jej nadmiar – halucynacje i zaburzenia myślenia typowe dla schizofrenii.

Dopamina uczestniczy w odczuwaniu satysfakcji, przyjemności i euforii. Jej stężenie wzrasta przy pocałunku, pod wpływem pochwały i odniesionego sukcesu, szybko jednak wraca do normy.

Kontroluje ona bodźce wywołujące i utrzymujące czynności ważne dla życia człowieka, jak jedzenie, picie, seks. Zaspokojenie tych popędów wywołuje uczucie przyjemności i spełnienia będące naturalnym czynnikiem wzmacniającym, który sprawia, że doznająca go osoba angażuje się w wykonywanie tych czynności i pragnie je powtarzać. Kokaina również wywołuje krótkotrwały okres dobrego samopoczucia, ale po nim pojawiają się nieprzyjemne, często groźne, objawy uboczne oraz bardzo silne pragnienie natychmiastowego przyjmowania kolejnych dawek narkotyku.

Ostatnio Volkow i wsp. (44, 45) z Brookhaven National Laboratory w Upton, posługując się nowoczesną techniką obrazowania mózgu, tzw. emisyjną tomografią pozytronową (positron emission tomography – PET), potwierdzili, że kokainową euforię oraz prawdopodobnie uzależnienie od narkotyku wywołuje gwałtowny wzrost stężenia („falę”) dopaminy.

Autorzy badali metodą PET 17 osób narkomanów kokainowych stwierdzając, że intensywność wywoływanej przez kokainę euforii (relacjonowanej przez badanych) zależy od stopnia zablokowania zwrotnego wychwytu dopaminy. Wychwył ten, czyli powrót z synapsy do neuronu presynaptycznego, odbywa się z udziałem cząsteczek transportujących. Kokaina wiąże się z tymi cząsteczkami, wskutek czego dopamina nie może wrócić do neuronu presynaptycznego i jej stężenie w synapsie gwałtownie wzrasta, intensyfikując uczucie przyjemności do stanu określanego jako euforia.

Badacze stwierdzili, że dawki kokainy przyjmowane zwykle przez narkomanów blokują 60-77% miejsc wiążących w cząsteczkach transportujących dopaminę. Wystąpienie dostrzegalnego efektu narkotyku wymaga zablokowania przez kokainę przynajmniej 47% cząsteczek transportujących, a dawka kokainy wywołująca silne uczucie euforii blokuje proces transportu w 80-90%.

Działanie kokainy na układ nerwowy, sercowo-naczyniowy i oddechowy

W 1977 r. do szpitala w Nowym Jorku przywieziono 43-letniego mężczyznę, u którego 2 godziny po iniekcji kokainy wystąpiły zaburzenia mowy i niedowład pra-

wej ręki i nogi. Badanie wykazało udar w lewej półkuli mózgu i chociaż chory przyjmował w przeszłości inne narkotyki związek przyczynowy między udarem i przyjęciem kokainy wydawał się prawdopodobny. Był to jeden z pierwszych dobrze udokumentowanych przypadków udaru mózgowego wywołanego przez kokainę. Od połowy lat 80., gdy na czarnym rynku zapanował crack, udary mózgu u stosujących go narkomanów występują bardzo często (8).

Stosując metodę MRA (magnetic resonance angiography) pozwalającą śledzić przepływ krwi przez naczynia mózgowe, Kaufman i wsp. (29) z McLean Hospital w Belmont wykazali, że kokaina okresowo zwęża tętnice mózgowe, powodując zmniejszenie ukrwienia odżywianych przez nie regionów mózgu.

Badacze ci podawali kokainę i placebo 24 mężczyznom w wieku 24-36 lat, którzy nie byli uzależnieni od kokainy. Dawki kokainy były zbliżone do stosowanych przez narkomanów.

Badania mózgu wykonywano przed podaniem kokainy i 20 minut po jej podaniu, co pozwoliło uchwycić skurczowy efekt kokainy w bardzo wczesnym okresie.

Wśród 7 mężczyzn otrzymujących placebo tylko u jednego zaobserwowano skurcz naczyń, natomiast spośród 9 pacjentów przyjmujących niskie dawki kokainy u trzech występowało zwężenie naczyń w różnych regionach mózgu. Różnego stopnia zwężenia naczyń stwierdzono również u 5 pacjentów z grupy ośmiu, którzy otrzymywali wyższe dawki narkotyku, przy czym stopień zwężenia był tym większy, im częściej badani przyjmowali kokainę w przeszłości. Może to wskazywać na kumulatywny charakter działania kokainy na naczynia mózgowe.

Wywołany przez kokainę skurcz naczyń upośledza na dość długi okres zaopatrzenie fragmentów tkanki mózgowej w tlen i substancje odżywcze wywołując uszkodzenie neuronów, a jeśli obszar uszkodzenia jest duży – objawy udaru.

Innym skutkiem działania kokainy może być zmniejszenie przepływu krwi przez duże naczynie, anemizacja fragmentów mózgu, która przejawia się w postaci trudności koncentracji, zaburzeń myślenia i pamięci oraz stanów otepienia (31).

Do badania wpływu kokainy na funkcjonowanie naczyń mózgowych stosowano również emisyjną tomografię pozytronową, która pozwala opisać regiony mózgu aktywne przy wykonywaniu różnych czynności intelektualnych, motorycznych i percepcyjnych, a także badać przepływ krwi w tkance mózgowej (46). Porównanie obrazów PET u młodych osób nadużywających kokainę i wolnych od narkotyku ochotników wykazało u tych pierwszych wyraźnie słabszy przepływ krwi przez naczynia niektórych regionów mózgu. Po upływie 10 dni niedokrwienie utrzymywało się, chociaż badani nie przyjmowali w tym okresie narkotyku. Niektórzy z nich mieli trudności z koncentracją i wykonywaniem prostych obliczeń.

Podobne wnioski wypływają z badań Striclanda i wsp. (41) wykonanych przy użyciu techniki SPECT (single photon emission computed tomography). Nawet 6-miesięczny okres abstynencji nie eliminował stanów niedokrwienia, co wskazuje na przewlekły charakter zmian wywołanych przez kokainę.

Kaufman i wsp. (29) uważają, że czynnikiem przyspieszającym występowanie udarów mózgu jest miażdżycza naczyń mózgowych, która u narkomanów ko-

kainowych rozwija się o wiele szybciej. Wywołany przez kokainę skurcz naczyń sprzyja bowiem rozwojowi miażdżycy, a miażdżycowo zmienione naczynia są z kolei bardziej podatne na długotrwałe skurcze. Wytwarza się swego rodzaju „błędne koło”, które może tłumaczyć szybki rozwój zmian prowadzących do udarów u narkomanów.

Wyniki te potwierdzili Herning i wsp. (19), wykazując przy użyciu techniki TCD (transcranial Doppler sonography) zaawansowaną miażdżycę tętnic mózgowych u młodych osób nadużywających kokainy: naczynia mózgowe u trzydziestoletnich narkomanów przypominają pod względem zaawansowania zmian miażdżycowych naczynia osób sześćdziesięcioletnich.

Około 10-30% udarów mózgu stwierdzanych u ludzi młodych wiąże się ze stosowaniem narkotyków, a u osób w wieku 30-40 lat odsetek ten jest jeszcze wyższy. Dlatego u takich pacjentów wywiad powinien uwzględniać ewentualne używanie narkotyków. Udar może wystąpić zarówno u osoby, która przyjęła kokainę po raz pierwszy, jak i stosującej ją przez czas dłuższy. Nie zależy to jednak od drogi przyjęcia narkotyku.

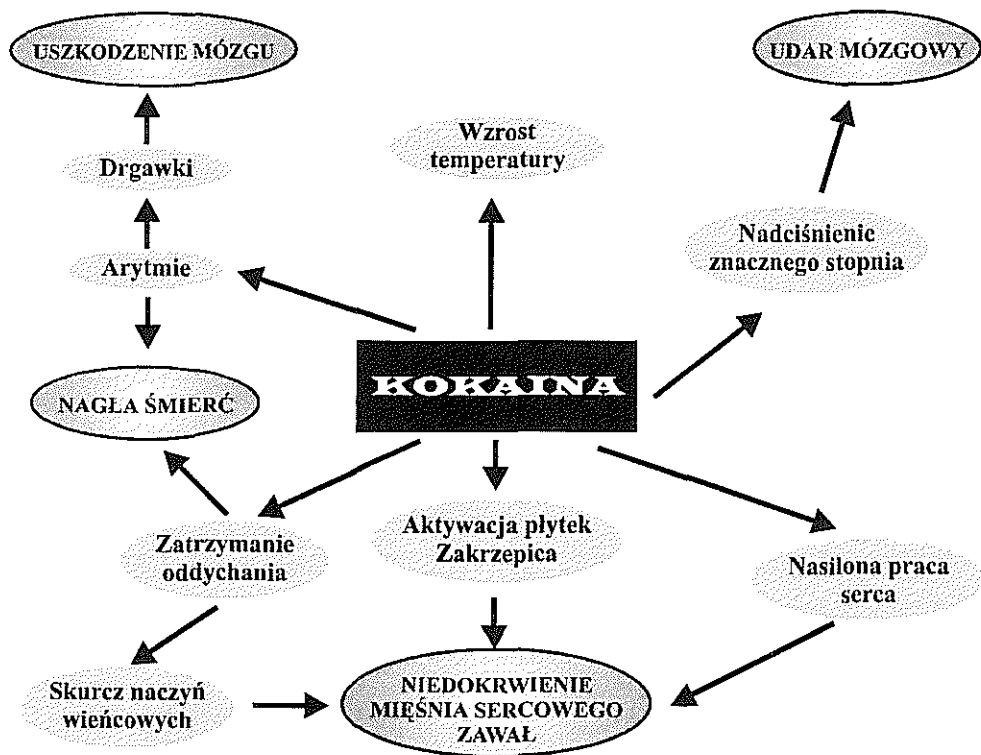
Kokaina wywołuje również bardzo niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy: przyspieszenie akcji serca zwiększające zapotrzebowanie na tlen i substancje odżywcze, które w końcu przekracza ich podaż, a także znaczny wzrost ciśnienia krwi. Np. po dożylnym przyjęciu kokainy w dawce 0,6 mg/kg tętno wzrasta średnio o 46 uderzeń na minutę, a ciśnienie o kilkadziesiąt mm Hg. Wzrost ciśnienia krwi jest wynikiem zarówno zwiększonego oporu naczyniowego, jak i pojemności minutowej serca (11). Umiarkowane dawki kokainy (2mg/kg donosowo) wywołują skurcz naczyń wieńcowych i tym samym zmniejszenie przepływu krwi przez te naczynia nawet w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania na tlen (20).

Często stwierdza się elektrokardiograficzne cechy niedotlenienia mięśnia sercowego, ale bez wzrostu aktywności fosfokinazy kreatyny.

Skurcz naczyń wieńcowych blokuje fentolamina, co przemawia za aktywacją przez kokainę układu α -adrenoreceptorów serca (Ryc. 3).

Wywołany przez kokainę wzrost ciśnienia krwi, przyspieszenie akcji serca oraz skurcz naczyń wieńcowych sprzyja chorobie niedokrwiennej i zawałowi serca, zwłaszcza że narkotyk zwiększa również produkcję tromboksanu i przyspiesza agregację płytek. U wielu pacjentów z wywołanym przez kokainę zawałem serca stwierdzano badaniem angiograficznym objawy zakrzepicy naczyń wieńcowych.

Dlatego uważa się, że u osób nadużywających kokainy ból w klatce piersiowej powinien być rozpatrywany jako wynik wywołanego przez narkotyk niedokrwienia mięśnia. Bólowi, który pojawia się 60 minut po przyjęciu narkotyku, towarzyszy zwykle duszność i poty. Jest to częsta dolegliwość, która występuje u ok. 40% narkomanów kokainowych, głównie młodych mężczyzn. Pacjenci tacy wymagają na ogół hospitalizacji na oddziale kardiologicznym i dlatego osoby zgłaszające się z podobnymi dolegliwościami powinny być badane również pod kątem nadużywania kokainy (22).



Ryc. 3. Wpływ kokainy na układ sercowo-naczyniowy (wg (5) – zmodyfikowany).

Przy dopłucznej drodze przyjmowanie kokainy (crack – palenie) ulega ona szybkiej absorpcji ze śluzówki nosa, ust oraz dróg oddechowych i jej stężenie we krwi szybko osiąga poziom 100-200 ng/ml. Jednocześnie obserwuje się silne podrażnienie dróg oddechowych przejawiające się w postaci zapalenia oskrzeli, a później również poważne zaburzenia czynności układu oddechowego, jak stan zapalny dróg oddechowych, pogorszenie pracy płuc, zaostrzenie objawów astmy, odma opłucnowa, zarostowe zapalenie oskrzelików, obrzęk płuc nie będący wynikiem zaburzeń pracy serca i krwotoki płucne (21). U blisko 1/3 pacjentów, którzy zmarli nagle po inhalacjach kokainowych, autopsja wykazała obecność w tkance płucnej makrofażów wypełnionych hemosyderyną, a u 26% osób palących crack w płwocinie pojawiła się krew (20).

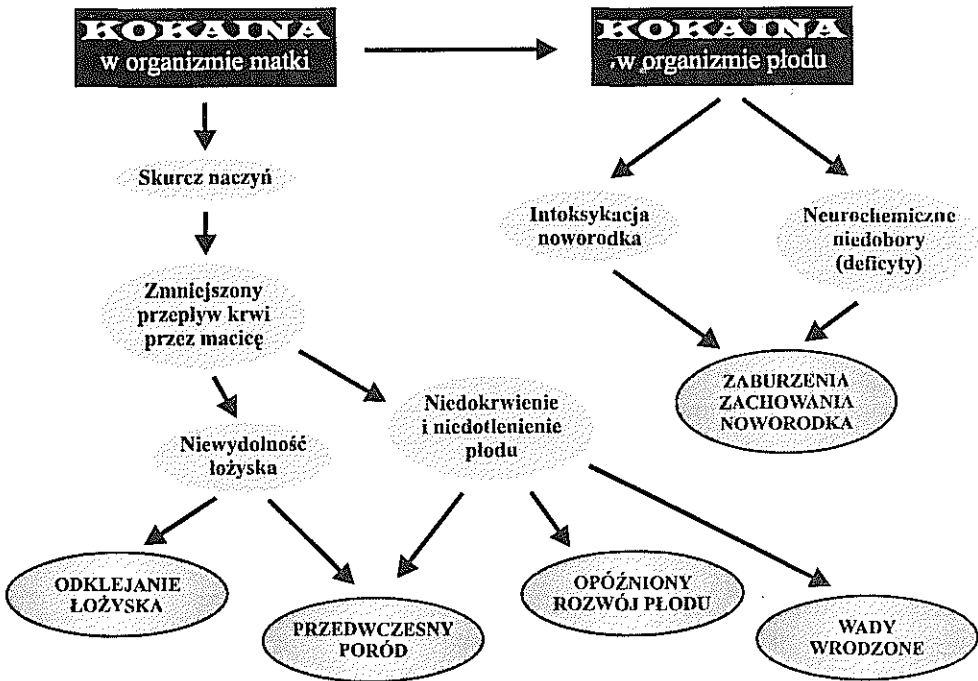
U osób przyjmujących kokainę stwierdzono również zaburzenia czynności wątroby. Kilka godzin po dożylnym przyjęciu kokainy występuje szybki wzrost aktywności transaminaz w surowicy a następnie spadek w ciągu kilku dni. Stwierdzono również wydłużenie czasu protrombinowego, podwyższenie poziomu bilirubiny w osoczu oraz mioglobinurii.

Opisano zagrażające życiu zawały nerek i jelita. Po dożylnych iniekcjach kokainy obserwowano niedokrwienie kończyn przejawiające się obniżeniem ich temperatury, bledzią skóry i bólami.

Wpływ kokainy na przebieg ciąży, płód i noworodka

Według oficjalnych statystyk w USA 20% kobiet w ciąży ma kontakt z kokainą, jednak powszechnie uważa się, że odsetek ten jest w rzeczywistości jeszcze wyższy i wynosi przynajmniej 30%. Dla dzieci matek nadużywających kokainy wprowadzono nawet specjalne określenie – „dzieci kokainowe” („crack babies”). Narkotyk przechodzi przez łożysko zakłócając rozwój płodu lub uszkadzając go, dociera do mleka matki i jego wpływ może się ujawnić po urodzeniu dziecka (38). Noworodki urodzone przez matki przyjmujące kokainę, lub używające jej do znieczulania bolesnych sutków, mają mniejszą wagę i długość, a ponadto wykazują neurobehawioralne nieprawidłowości, jak wzmoczenie odruchów, nadpobudliwość, zaburzenia cyklu sen-czuwanie, drżenie, upośledzone łaknienie, hypotonia lub hipertonia (47).

Zespół tych objawów może się utrzymywać od 8-10 tygodni. EEG noworodków w pierwszym tygodniu życia jest często nieprawidłowe. Nie stwierdzono jednak istnienia specyficznego zespołu zmian teratogennych (37).



Ryc. 4. Patofizjologia pokokainowych zmian w organizmie matki, płodu i noworodka (wg (4)).

Kokaina wywołuje wzrost ciśnienia krwi u matki i płodu. Skurcz naczyń krwionośnych macicy powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez ten narząd, a w konsekwencji niedokrwienie i niedotlenienie płodu w ważnych okresach jego rozwoju (30). Te spostrzeżenia zostały wsparte wynikami badań na ciężarnych owcach, u których dożylnie podawanie kokainy powodowało zmniejszony przepływ krwi przez macicę i obniżenie stężenia tlenu w tętnicach płodu. Zwiększa to częstość samoistnych aborcji, odklejania łożyska, łożyska przodującego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, a także opóźnia wewnątrzmaciczny rozwój płodu (Ryc. 4.).

U dzieci kobiet stosujących kokainę, znacznie częściej niż matek, które nigdy nie stosowały narkotyku, występują wady wrodzone. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki badań na myszach.

Intoksykacji kokainowej mogą towarzyszyć zaburzenia oddychania, widzenia, nieprawidłowy rozwój motoryczny, trudności w czytaniu i liczeniu oraz zaburzony rozwój emocjonalny. Wiele takich dzieci żyje w środowisku, w którym dorośli stale biorą kokainę i ich układ nerwowy może ulec swoistemu uczuleniu na ten narkotyk w wyniku powtarzających się ekspozycji, co sprawia, że nawet bardzo niewielkie dawki kokainy wywołują u nich pobudzenie układu nerwowego.

U młodzieży przyjmującej kokainę obserwuje się próby samobójcze, agresywne i gwałtowne zachowanie oraz inne objawy intoksykacji jak hipertermia i kokainowe zapalenie okrężnicy.

Odstawienie kokainy we wczesnym okresie ciąży zapobiega szkodliwemu wpływowi narkotyku na płód.

U wcześniaków urodzonych przez matki uzależnione od kokainy badano smólkę (meconium), którą wykorzystuje się niekiedy do oceny ekspozycji płodu na narkotyki. Wykryto w niej kokainę, nie stwierdzono natomiast obecności benzoiloeogoniny, co świadczy o ograniczonym metabolizmie narkotyku.

W płynie owodniowym chłopców urodzonych przez matki uzależnione od kokainy stwierdzono obniżony poziom testosteronu i androstendionu oraz podwyższony poziom lutropiny. U obu płci podwyższony jest poziom folitropiny. Widać z tego, że kokaina przechodząca przez barierę łożyskową zakłóca funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej płodu.

Warto sobie uświadomić, że zasięg toksycznych efektów działania kokainy na płód u kobiet przyjmujących ten narkotyk w czasie ciąży znacznie przewyższa zasięg tragicznych skutków stosowania talidomidu. Przyjmowanie tego ostatniego przez kobiety pragnące uniknąć nieprzyjemnych objawów w pierwszym okresie ciąży spowodowało urodzenie w latach 60. ok. 10.000 kalekich dzieci. Natomiast spośród około 4 milionów dzieci przychodzących rocznie na świat w USA 4-20%, a więc 160-800 tysięcy narażonych jest w życiu płodowym na przyjmowaną przez matki kokainę. Wśród nich kilkanaście procent, a więc 20-100 tysięcy dzieci rodzi się z różnymi wadami (15).

Przy omawianiu wywołanych przez kokainę nieprawidłowości związanych z reprodukcją trzeba mieć jednak na uwadze szereg trudnych do wyeliminowania czynników, które zaciemniają uzyskany obraz i dodatkowo „obciążają” kokainę,

np. równoczesne z przyjmowaniem kokainy palenie tytoniu, picie alkoholu, używanie innych narkotyków, niedożywienie, brak dbałości o stan zdrowia przed urodzeniem dziecka itd.

Leczenie stanów uzależnienia od kokainy

W przeszłości stosowano różne metody terapii uzależnień od kokainy, które dziś mogą budzić wesołość lub grozę: gorąca kąpiel, sauna, medytacje i modlitwy, izolacja uzależnionych, wstrząsy elektryczne, doodbytnicze wlewy naparu z kawy itp.

Leczenie osób uzależnionych od kokainy jest trudne. Współczesna terapia opiera się na metodach psychologicznych i farmakologicznych.

Terapia uzależnienia jest w zasadzie podobna do stosowanej wobec uzależnionych od opiatów i alkoholu. Leczenie ambulatoryjne ma na celu przerwanie cyklu powtarzających się „ciągow” i zapobieganie nawrotowi choroby. Taka terapia może być skuteczna w 25-50%, zależnie od rodzaju programu i od społecznego usytuowania pacjentów. Skuteczność ta jest większa u urzędników i wykwalifikowanych robotników, znikoma natomiast u robotników niewykwalifikowanych oraz u osób przez długi okres stosujących „crack” i, dodatkowo, inne narkotyki. Kluczową sprawą w terapii, zwłaszcza w przypadku pacjentów silnie uzależnionych, jest jej ciągłość (34).

Środki farmakologiczne dobierane są pod kątem możliwości minimalizacji dyskomfortu związanego z odstawieniem kokainy i redukcji pragnienia przyjęcia narkotyku. W tym celu wykorzystuje się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TPLD), lit, amantadynę i bromokryptynę.

Użycie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych ma na celu zmniejszenie lub wyeliminowanie objawów występujących w zespole odstawiennym: anhedonii, dysforii, depresji i pragnienia przyjęcia narkotyku. Mogą one także, przez blokowanie wychwytu katecholamin, stabilizować receptory adrenergiczne i dopaminergiczne. W bezpośrednich próbach dezipramina wydaje się być skuteczna w obniżaniu stosowanej dawki kokainy i zmniejszaniu pragnienia jej użycia, ale wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne.

Bromokryptyna – agonista dopaminy – i amantadyna, która uwalnia dopaminę z neuronów, były stosowane jako środki modyfikujące stan wyczerpywania się dopaminy, który ma powodować pragnienie przyjęcia narkotyku oraz objawy jego odstawienia. Leki te rzeczywiście osłabiają objawy odstawienne kokainy, ale ich skuteczność w obniżaniu ilości przyjmowanego narkotyku nie została potwierdzona.

Karbamazepinę uznano za potencjalny środek terapeutyczny, gdyż zmniejsza zapotrzebowanie na kokainę u narkomanów stosujących crack.

Ponieważ kokaina wpływa na czynność układu serotonergicznego, m.in. przez hamowanie wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (serotoniny), jako potencjalny czynnik wspomagający leczenie próbowano stosować również fluoksetynę. Leki neuroleptyczne, które blokują receptory dopaminy, były przedmiotem zainteresowania ze względu na możliwość hamowania wywoływanej przez kokainę euforii, do której dochodzi w wyniku uwalniania dopaminy. I tak, mała dawka flupentyksolu

w postaci depot, podawana domięśniowo, bardzo wyraźnie osłabia pragnienie przyjęcia kokainy.

Buprenorfinę próbowano stosować jako potencjalny środek pomocny przy jednoczesnym uzależnieniu od kokainy i heroiny, gdyż w USA bardzo wielu narkomanów kokainowych przyjmuje również heroinę.

Leki stosowane do terapii uzależnienia od kokainy wywołują jednak szereg niekorzystnych objawów ubocznych. Np. trójcykliczne leki antydepresyjne wywołują efekty antycholinergiczne (suchość w ustach, nadmierna sedacja), a ponadto hypotonię, przyspieszenie tętna, drgawki, ataksję. Zatrucie litem manifestuje się sennością, drgawkami i wzmożonymi odruchami ściągnistymi. Łagodne objawy, jak mdłości, wymioty, biegunka i anoreksja tłumaczy się podrażnieniem układu pokarmowego przez lit. Amantadyna i bromokryptyna mogą wywoływać uczucie suchości w ustach, nadmierną sedację i bóle głowy. Bromokryptyna wywołuje ponadto niewyraźne widzenie i zawroty głowy.

Rekapitułując, chociaż wspomniane leki są pomocne w przypadkach intoksykacji kokainą, dotychczas nie opracowano skutecznej metody terapii uzależnienia od tego narkotyku, gdyż musi ona uwzględniać takie czynniki, jak stan socjoekonomiczny pacjenta, poziom wykształcenia, współistnienie zaburzeń psychicznych i ewentualnie równoczesne nadużywanie innych związków psychoaktywnych.

Gorelick (18) z NIH/NIDA Division of Intramural Research w Baltimore badał parametry kinetyczne butyrylocholinerazy (E.C.3.1.1.8) – enzymu katalizującego hydrolizę kokainy do estru metylowego ekgoniny i kwasu benzoowego (Ryc. 2), które nie wykazują wyraźnej aktywności biologicznej i są dobrze rozpuszczalne w wodzie (łatwa eliminacja z moczem).

Badania na gryzoniach wykazały, że wcześniejsze podanie enzymu wyraźnie zmniejsza fizjologiczne, behawioralne i toksyczne efekty kokainy. Pojedyncza dawka butyrylocholinerazy wywołuje wzrost aktywności enzymu we krwi utrzymujący się przez szereg dni. Zdaniem autora publikacji iniekcje oczyszczonej butyrylocholinerazy mogą skutecznie eliminować lub zmniejszać szkodliwe efekty kokainy u narkomanów.

Ostatnio do przeciwdziałania skutkom nadużywania kokainy wykorzystano przeciwciała kokainowe.

Janda i wsp. (10) z Instytutu Scripps w San Diego zmodyfikowali chemicznie cząsteczkę kokainy, tworząc jej bardziej stabilny analog strukturalny, który sprzężony z nośnikiem białkowym stymuluje wytwarzanie przez organizm swoistych dla kokainy przeciwciał. Konieczność modyfikacji cząsteczki narkotyku wynika stąd, że kokaina ulega w ustroju szybkiemu metabolizmowi, nie jest więc w stanie wywołać wystarczająco silnej stymulacji układu immunologicznego i wytworzenia specyficznych przeciwciał.

Badacze podawali szczurom szczepionkę z analogiem kokainy trzykrotnie w ciągu 35 dni, aby uzyskać odpowiednio wysokie miano przeciwciał, a następnie kokainę w dawce, która u szczurów nieszczepionych wywoływała wyraźne zmiany behawioralne (węszenie, stawanie sępka, wzmożoną ruchliwość). U szczurów szczepionych

zmiany te były bardzo słabo wyrażone, a stężenie kokainy w mózdku i prążkowie o 77% niższe niż u zwierząt otrzymujących kokainę bez uprzedniego wprowadzenia przeciwciał. Przeciwciała działają jak gąbka, która wiąże obecne we krwi cząsteczki kokainy, ograniczając znacznie liczbę cząsteczek docierających do mózgu. W ten sposób układ odpornościowy zostaje wykorzystany do przeciwdziałania skutkom kokainy i leczenia uzależnienia.

Taka forma immunoterapii nosi nazwę immunizacji czynnej, ponieważ przeciwciała wytwarzane są w organizmie immunizowanego zwierzęcia. Immunizacja ta wydaje się swoista, bo nie ma wpływu na behawioralne działanie amfetaminy. Stosowano również immunizację bierną polegającą na wstrzykiwaniu zwierzętom gotowych przeciwciał otrzymanych w laboratorium metodą klonowania (39). Immunoterapia przeciwkokainowa wyróżnia się tym, że działa na układ immunologiczny a nie nerwowy. Cząsteczki kokainy związane z przeciwciałami, w przeciwieństwie do wolnych cząsteczek kokainy, nie mogą przejść przez barierę krew-mózg.

Zaletą metody immunizacji jest również brak objawów ubocznych, które towarzyszą zwykle podawaniu środków stosowanych dotychczas do leczenia osób uzależnionych.

Nasuwają się jednak następujące pytania: przez jak długi okres immunizacja może być skuteczna, czy jej efekty u ludzi będą podobne jak u zwierząt i czy osłaniające układ nerwowy działanie kokainowych przeciwciał będzie się utrzymywać również przy wyższych dawkach kokainy. W przypadku potwierdzenia skuteczności tej metody pozostałby tylko problem motywacji narkomanów do okresowych szczepień w celu utrzymania stanu odporności.

Wykorzystanie przeciwciał wytycza nowy kierunek bezpiecznego blokowania szkodliwych efektów kokainy, stwarzając potencjalne możliwości terapii uzależnienia od tego narkotyku, a może nawet uzależnień w ogóle.

Pewne nadzieje można również wiązać z opisanymi ostatnio związkami blokującymi działanie kokainy. Są to: 1 (2-[bis-(4-fluorofenylo)-(metoksy)-etylo]-4-(3-fenylopropylo)-piperazyna o roboczej nazwie GBR 12909 i analog kokainy – 2-propa-noilo-3-(4-tolilo)-tropan o kryptonimie PTT.

GBR 12909 został zsyntetyzowany w 1970 r. w ramach poszukiwań leków o działaniu przeciwdepresyjnym, jednak nie znalazł zastosowania w terapii.

W 1995 r. Glowa i wsp. (16,17) zbadali jego wpływ na zachowanie małych poddanych eksperymentowi z samodozowaniem kokainy za pomocą specjalnej dźwigni. W takich warunkach zwierzęta naciskają dźwignię bez przerwy rezygnując z jedzenia, picia, seksu aż do całkowitego wyczerpania. Natomiast po otrzymaniu preparatu GBR 12909 zwierzęta w ciągu kilku godzin naciskały dźwignię znacznie rzadziej i wykazywały zainteresowanie jedzeniem. Podobny efekt, ale silniejszy i trwający dużo dłużej, wywołuje forma preparatu GBR 12909 o przedłużonym działaniu – kaprynian 1 (2-[bis(4-fluorofenylo)-metoksyetylo]-4-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-piperazynyliu.

Przypuszcza się, że preparat ten, podobnie jak kokaina, blokuje wychwyt neuronalny dopaminy, co prowadzi do wzrostu jej stężenia w synapsie. O ile jednak wzrost

wywołany przez kokainę jest gwałtowny i wysoki, a towarzysząca mu euforia bardzo silna, to po podaniu GBR 12909 stężenie dopaminy w synapsie wzrasta powoli i nie osiąga wysokich wartości.

Kokaina w dawce 1 mg/kg powoduje wzrost poziomu pozakomórkowej dopaminy o 250%, a w dawce 3 mg/kg – o 600%. Wcześniejsze podanie zwierzętom GBR 12909 w dawce 0,3 mg/kg zmniejsza ten wzrost w pierwszym przypadku do 175% a w drugim do 450% (3).

Preparat podawany w dawkach 50, 100 i 150 mg ochotnikom, którzy nie mieli kontaktu z narkotykami, nie wywoływał zmian w zachowaniu ani innych objawów ubocznych, a w dawkach 200 i 300 mg – jedynie nieznaczną trudność koncentracji i uczucie osłabienia (40). Niewielka toksyczność stwarza szansę wykorzystania preparatu GBR 12909 jako leku w stanach intoksykacji kokainowej i uzależnienia od narkotyku.

Analog kokainy 2-propanoilo-3-(4-toilo)-tropan o kryptonimie PTT wywołuje znaczne zmniejszenie częstości naciskania przez zwierzęta dźwigni wprowadzającej kokainę. Jeśli w urządzeniu samodozującym zastąpić kokainę PTT, zwierzęta naciśkają dźwignię bardzo rzadko, co wskazuje, że ryzyko nadużywania związku jest niewielkie lub żadne (43). Zdaniem Nadera całokształt własności PTT czyni go „doskonałym kandydatem” do terapii uzależnienia od kokainy (35).

Wykrywanie kokainy i jej metabolitów

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, przy wyborze metody badania kokainy trzeba uwzględnić cel, jakiemu metoda ma służyć. Jeśli zachodzi potrzeba kontroli obecności narkotyków w dużej liczbie próbek w stosunkowo krótkim czasie, metodami z wyboru są testy immunologiczne. Należą do nich metody immunoenzymatyczne (EIA), immunofluorescencyjne (FPIA) oraz oparte na hamowaniu aglutynacji lateksu (LA).

Ostatnio na rynku pojawiło się kilka szybkich testów do wykrywania kokainy opartych na reakcji antygen-przeciwciała. Są to: płytkowy test immunologiczny Ontrak (Hoffmann-La Roche), paskowy test Frontline (Boehringer Mannheim) oraz immunochemiczny zestaw Triage (Merck) pozwalający na jednoczesne (tzn. za pomocą jednego zestawu) wykrywanie kokainy, opiatów, amfetaminy, benzodiazepin, barbituranów, kannabinoli i metadonu. Dodatni wynik tych testów świadczy o obecności w moczu kokainy lub jej metabolitów, nie określa jednak rodzaju wykrytego związku. Na to pytanie można odpowiedzieć stosując chromatografię cienkowarstwową (TLC), która pozwala wykryć jednocześnie kokainę i jej metabolity po uprzedniej ekstrakcji tych związków z materiału biologicznego (najczęściej moczu).

Ekstrakcję można prowadzić za pomocą mieszaniny dichlorometanu i izopropanolu w stosunku 85:15 (tzw. ekstrakcja ciecz-ciecz) jednak z uwagi na częste powstawanie emulsji utrudniającej rozdzielenie warstwy wodnej (mocz) i warstwy rozpuszczalnika użytego do ekstrakcji, wygodniej jest stosować tzw. eks-

trację ciecz-ciało stałe. Polega ona na przepuszczeniu moczu przez kolumnkę wypełnioną np. ziemią okrzemkową, która zatrzymuje kokainę i jej metabolity. Po ich elucji z kolumny eluat odparowuje się do sucha i nanosi na płytkę chromatograficzną.

Płytkę rozwija się dwukrotnie: najpierw układem o charakterze hydrofobowym, który oddziela kokainę od metabolitów, a następnie w układzie polarnym, który „rusza” z linii startu benzoiliekgoninę i ester metylowy ekgoniny. Do wywołania chromatogramu najlepiej nadaje się odczynnik Dragendorffa, który z rozdzielanymi związkami daje zabarwienie pomarańczowe. Jednakże czułość metod immunologicznych i TLC jest dość niska.

Jeśli oznaczenie ma służyć ustaleniu korelacji między stężeniem narkotyku we krwi (osoczu lub surowicy) a wywołanymi efektami klinicznymi i toksykologicznymi, metoda musi dawać możliwość pomiaru stężeń rzędu 50 ng/ml. Przy badaniach farmakokinetycznych trzeba się posłużyć metodą pozwalającą mierzyć stężenia poniżej 10 ng/ml. Warunki te spełnia chromatografia gazowa oraz chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią masową (GC\MS).

Streszczenie

W artykule wymieniono ważniejsze etapy historii kokainy: poznanie właściwości liści koki, izolowanie alkaloidu – kokainy, ustalenie jej struktury, wykonanie pierwszej syntezy laboratoryjnej, powstanie nielegalnego rynku kokainowego oraz jego gwałtowny rozwój po wprowadzeniu wolnej zasady kokainy (tzw. crack). Omówiono przemiany kokainy w organizmie ludzkim, prowadzące do powstania kilkunastu metabolitów, w tym benzoiliekgoniny i estru metylowego ekgoniny, a także etylokokainy (ang. cocaethylene) – produktu transestryfikacji kokainy i etanolu u narkomanów kokainowych pijących alkohol. Przedstawiono krótko metody analizy narkotyku i jego metabolitów w materiale biologicznym oraz aktualne poglądy na temat mechanizmu euforyzującego i uzależniającego działania kokainy, w którym istotną rolę odgrywa blokowanie zwrotnego wychwytu dopaminy.

Oddzielny rozdział opracowania dotyczy szkodliwego wpływu kokainy na organizm ludzki, zwłaszcza na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, a także nerwowy z uwzględnieniem przypuszczalnych mechanizmów powstawania udarów mózgu u młodych narkomanów kokainowych. Przedstawiono również wpływ kokainy na przebieg ciąży oraz stan zdrowia noworodków urodzonych przez kobiety nadużywające kokainy.

I wreszcie trudny i kontrowersyjny problem terapii narkomanów kokainowych. W ostatnich latach do klasycznych metod farmakologicznych i psychologicznych doszły próby leczenia przy użyciu przeciwciał przeciwkokainowych (tzw. immunizacja czynna i bierna). W przypadku powodzenia tych prób metoda mogłaby znaleźć zastosowanie nie tylko do terapii uzależnienia od kokainy, ale także od innych narkotyków.

Pewne nadzieje można również wiązać ze związkami blokującymi działanie kokainy na neuronalny wychwyt dopaminy.

Słowa kluczowe: kokaina, crack

Bogdan Szukalski
Cocaine

Summary

The main stages of the cocaine story are reviewed here: discovery of the coca leaves' properties, isolation of the alkaloid, determination of its structure, first laboratory synthesis, development of the illicit cocaine market and its rapid development following the introduction of cocaine free base (i.e. crack). Metabolic transformations of cocaine, as well as interactions of cocaine and ethanol metabolism in humans are discussed. Short review of analytical methods for the determination of the drug and its metabolites in biological material is presented. Current views on the mechanisms by which cocaine causes euphoria and leads to dependence, with particular attention given to dopamine reuptake inhibition, are also discussed.

A separate chapter is devoted to the detrimental effects of cocaine upon human body, particularly the cardiovascular, respiratory, and nervous systems and the proposed mechanisms of cerebral strokes among young cocaine abusers. The effects of cocaine on gestation and the health of newborns of cocaine abusing mothers is also discussed.

And finally, the difficult and controversial problem of therapy for cocaine addicts. In recent years, classical pharmacological and psychological methods were augmented by trials of anti-cocaine antibodies (i.e. active and passive immunization). Should these trials succeed, such methods could be applied to other kinds of drug dependence. Some hopes are also linked with the substances which block cocaine action upon dopamine reuptake by neurons.

Key words: cocaine, crack

Piśmiennictwo

1. Andrews P., *Cocaehtylene toxicity*, J. Addict Dis., 1997, 16, 75-84.
2. Ball S.A., Carroll K.M., Babor T.F., Rounsaville B.J., *Subtypes of cocaine abusers: Support for type A-type B distinction*. J. Consulting and Clin. Psych., 1995, 63, 115-24.
3. Baumann M.H., Char G.U., De Costa B.R., Rice K.C., Rothman R.B., *GBR 12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat*. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1994, 271, 1216-22.
4. Benowitz N.L., *How toxic is cocaine?* In: Cocaine: Scientific and social dimensions. Wiley, Chichester, Ciba Foundation Symposium, 1992, 166, 125-48.

5. Benowitz N.L., *Clinical Pharmacology and Toxicology of Cocaine*, Pharmacol. and Toxicol., 1993, 72, 3-12.
6. Bonate P.L., Swann A., Silverman P.B., *Preliminary Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Cocaine in the Rat: Model Development and Scale Up to Humans*, J. Pharmac. Sci., 1996, 85, 878-83.
7. Bosron W.F., Dean R.A., Brzeziński M.R., Pindel E.V., *Human liver cocaine carboxylesterases*, NIDA – Res. Monogr., 1997, 173, 27-34.
8. Brust J.C., Richter R.W., *Stroke associated with cocaine abuse?* N.Y. State J. Med., 1977, 77, 1473-75.
9. Brzeziński M.R., Spink B.J., Dean R.A., Berkman C.E., Cashman J.R., Bosron W.F., *Human liver carboxylesterase hCE-1: binding specificity for cocaine, heroin and their metabolites and analogs*, Drug Metab. Dispos., 1997, 25, 1089-96.
10. Carrera M.R., Ashley J.A., Persons L.H., Wirsching P., Koob G.F., Janda K.D., *Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunisation*, Nature, 1995, 378, 724-30.
11. Chakko S., Sepulveda S., Kessler K., Sotomayor M.C., Mash D.C., Prineas R.J., Myerburg R.J., *Frequency and type of electrocardiographic abnormalities in cocaine abusers (electrocardiogram in cocaine abuse)*, Am. J. Cardiol., 1994, 74, 710-13.
12. Cone E.J., Hillsgrove M., Darwin W.D., *Simultaneous measurement of cocaine, cocaethylene, their metabolites and „crack” pyrolysis products by gas chromatography-mass spectrometry*, Clin. Chem., 1994, 40, 1299-1305.
13. Cone E.J., Yousefnejad D., Hillsgrove M.J., Holicky B., Darwin W.D., *Passive inhalation of cocaine*, J. Anal. Toxicol., 1995, 19, 399-411.
14. Cone E.J., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine*, J. Anal. Toxicol., 1995, 19, 459-78.
15. Fantel A.G., Shepard T.H., *Prenatal cocaine exposure*, Reprod. Toxicol., 1990, 4, 83.
16. Glowa J.R., Wojnicki F.H.E., Matecka D., Bacher J.D., Mansbach R.S., Balster R.L., Rice K.C., *Effects of dopamine reuptake inhibitors on food- and cocaine-maintained responding: I. Dependence on unit dose of cocaine*. Exp. Clin. Psychopharmacol., 1995, 3, 219-31.
17. Glowa J.R., Fantagrossi W.E., Lewis D.B., Matecka D., Rice K.C., Rothman R.B., *Substituted decrease in cocaine-maintained responding in rhesus monkeys with 1-(2-[bis(4-fluorophenyl) methoxy]ethyl)-4-(3-hydroxy-3-phenylpropyl) piperazinyl decanoate, a long-acting ester derivative of GBR 12909*. J. Med. Chem., 1996, 39, 4689-91.
18. Gorelick D.A., *Enhancing cocaine metabolism with butyrylcholinesterase as a treatment strategy*, Drug Alcohol Depend., 1997, 48, 159-65.
19. Herning R.J., King D.E., Better W., Cadet J.L., *Cocaine dependence: A clinical syndrome requiring neuroprotection*. Ann. N.Y. Acad.Sci., 1997, 825, 323-27.
20. Hockstra J.W., *Diagnosis of myocardial ischemia and infarction*, Acad. Emerg. Med., 1994, 1, 143-46.
21. Hollander J.E., Hoffman R.S., Gennis P., Fairweather P., Feldman J.A., Fish S.S., DiSano M.J., Schumb D.A., Dyer S., *Cocaine associated chest pain: one year follow up*. Acad. Emerg. Med., 1995, 2, 179-84.

22. Hollander J.E., Thone H.C., Hoffman R.S., *Chest discomfort, cocaine and tobacco*, Acad. Emerg. Med., 1995, 2, 238.
23. Jatlow P., Elsworth J.D., Bradberry C.W., Winger G., Taylor J.R., Russell R., Roth R.H., *Cocaoethylene: A neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion*. Life Sci., 1991, 48, 1787-94.
24. Jatlow P., McCance E.F., Bradberry C.W., Elsworth J.D., Taylor J.R., Roth R.H., *Alcohol plus cocaine: the whole is more than sum of its parts*, Ther. Drug Monit., 1996, 18, 460-64.
25. Jenkins A.J., *An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of smoked heroin and cocaine in humans*, Dissertation, Baltimore, Univ. of Maryland School of Medicine, 1995.
26. Jenkins A.J., Goldberger B.A., *Identification of Unique Cocaine Metabolites and Smoking By-Products in Postmortem Blood and Urine Specimens*, J. Forensic Sci., 1997, 42, 824-27.
27. Jufer R.A., Oyler J.M., Cone E.J., *Urinary excretion profile of cocaine, metabolites and pyrolysis product after smoked cocaine*, Society of Forensic Toxicologists, Baltimore, MD, 1995 October [Abstract].
28. Kamendulis L.M., Brzeziński M.R., Pindel E.V., Bosron W.F., Dean R.A., *Metabolism of cocaine and heroin is catalyzed by the same human liver carboxylesterases*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 279, 713-17.
29. Kaufman M.J., Levin J.M., Rose M.H., Lange N., Rose S.L., Kukes T.J., Mendelson J.H., Lukas S.E., Cohen B.B., Renshaw P.F., *Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography*, J. Am. Med. Assoc., 1998, 279, 376-80.
30. Kliegman R.M., Madura D., Kiwi R., Eisenberg I., Yamashita T., *Relation of maternal cocaine use to the risks of prematurity and low birth weight*, J. Pediatr., 1994, 124, 751-56.
31. Kosten T.R., Malison R., Wallace E., *Neuropsychological abnormalities in cocaine abusers: Possible correlates in SPECT neuroimaging*. W: Neurotoxicity and Neuropathology Associated with Cocaine Abuse. Ed. M.D., Majewska, NIDA Research Monograph Series, Nr 163 Pittsburg, 1996.
32. Laposata E.A., Mayo G.L. *A review of pulmonary pathology and mechanisms associated with inhalation of freebase cocaine („crack“)*. Am. J. Forens. Med. Pathol., 1993, 14, 1-9.
33. Le Duc B.W., Sinclair P.R., Shuster L., Sinclair J.F., Evans J.E., Greenblatt D.J., *Norcocaine and N-hydroxynorcocaine formation in human liver microsomes: role of cytochrome P-450 3A4*. Pharmacology, 1993, 46, 294-300.
34. Manschreck T.C., *The treatment of cocaine abuse*, Psych. Quart, 1993, 64, 183-197.
35. Nader M.A., Grant K.A., Davies H.M.L., Mach R.H., Childers S.R., *The reinforcing and discriminative effects of the novel cocaine analog 2-propanoyl-3-(4-tyl)-tropane in rhesus monkeys*. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1997, 280, 541-50.
36. Pirwitz M.J., Willard J.E., Landau C., Lange R.A., Glamann D.B., Kessler D.J., Foerster E.H., Todd E., Hillis L.D., *Influence of cocaine, ethanol or their combination on epicardial coronary arterial dimensions in humans*, Arch. Intern. Med., 1995, 55, 1186-91.
37. Rizk B., Atterbury J.L., Groome L.J., *Reproductive risks of cocaine*, Hum. Reprod. Update, 1996, 2, 43-55.
38. Schenker S., Yang Y., Johnson R.F., Downing J.W., Schenken R.S., Henderson G.I., King T.S., *The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta*, Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 53, 329-39.

39. Self D.W., *Cocaine abuse takes a shot*, Nature, 1995, 378, 666-67.
40. Sgaard U., Michalow J., Butler B., Lund L.A., Ingersen S.H., Skrumrager B.K., Rafaelsen O.J., *A tolerance study of single and multiple dosing of the selective dopamine uptake inhibitor GBR 12909 in healthy subjects*. Internat. Clin. Psychopharmacol., 1990, 5, 237-51.
41. Strickland T.L., Stein R.A., Khalsa Denison M.E., Andre K., *Neuropsychological effects of chronic cocaine use following sustained abstinence*, Arch. Clin. Neuropsychol., 1996, 11, 456-57.
42. Sukbuntheng J., Martin D.K., Pak Y., Mayersohn M., *Characterization of the Properties of Cocaine in Blood: Blood Clearance, Blood to Plasma Ratio, and Plasma Protein Binding*. J. Pharmac. Sci., 1996, 85, 567-71.
43. Tella S.R., Ladenheim B., Andrews A.M., Goldberg S.R., Cadet J.L., *Differential reinforcing effects of cocaine and GBR 12909. Biochemical evidence for divergent neuroadaptive changes in the mesolimbic dopaminergic system*. J. Neurosci., 1996, 16, 7416-27.
44. Volkow N.D., Wang G.J., Fischman M.W., Foltin R.W., Fowler J.S., Abumrad N.N., Vitkun S., Logan J., Gatley S.J., Pappas N., Hitzemann R., Shea C.E., *Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy*, Nature, 1997, 386, 827-30.
45. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Hiltzeman R., Chen A.D., Dewey S.L., Pappas N., *Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects*, Nature, 1997, 386, 830-33.
46. Volkow N.D., Mullani N., Gould K.L., Adler S., Krajewski K., *Cerebral blood flow in chronic cocaine users: A study with positron emission tomography*, Brit. J. Psych., 1998, 152, 641-48.
47. Young S.L., Vosper H.J., Phillips S.A., *Cocaine: Its effects on maternal and child health*, Pharmacotherapy, 1992, 12, 2-17.
48. „Życie” Nr 496 z dn. 20.05.1998.