

Kokain

Zorc, Branka; Grga, Divna

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1998, 54, 429 - 435**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:431718>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Kokain

BRANKA ZORC i DIVNA GRGA

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, A, Kovačića 1, 10000 Zagreb

Uvod

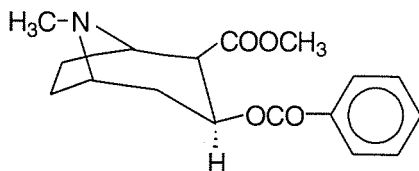
Kokain je alkaloid biljke *Erythroxylon coca* Lam. i drugih vrsta roda *Erythroxylon*, autohtonih biljaka Perua i Bolivije. Južnoamerički Indijanci oduvijek su upotrebljavali lišće koke u vjerskim obredima i medicini, za povećanje izdržljivosti i borbenosti, umanjivanje osjeta gladi, te kao sredstvo za uživanje.

Aktivni alkaloid koke, kokain, izoliran je 1859. godine (1). Nešto kasnije (1884. godine) uveden je u medicinu kao sredstvo za liječenje depresije i otklanjanje kroničnog umora te kao lokalni anestetik u oftalmologiji. Jedno vrijeme je kokain bio sastojak Coca-Cole (od 1885. do 1914. godine), ali je zbog masovne intoksikacije i nekoliko smrtnih slučajeva zakonom zabranjena njegova uporaba u osvježavajućim pićima.

Kemijska svojstva

Kokain je alkaloid tropanske strukture, ester pseudotropina, odnosno ekgonina (Slika 1.). Hlapljiva je, kristalinična tvar, niskog tališta (t_t 98 °C), teško topljiva u vodi, a lako u organskim otapalima. Hidroklorid kokaina kristalinična je ili praškasta krutina, slanog do gorkog okusa, dobro topljiva u vodi (t_t oko 195 °C). Čini jezik i usne neosjetljivim (2).

Kokain se dobiva ekstrakcijom iz lišća koke. Osušeni ekstrakt se naziva



Slika 1: Kokain

pasta koke, a sadrži 60–80% kokaina. Zbog visokog sadržaja kokaina ta pasta ima izrazito toksičan učinak pa se gotovo redovito prije uporabe prevodi

u hidroklorid. Kokain hidroklorid se ilegalno prodaje kao razrjeđeni prašak (crystal ili snow) koji se uživa užmrkavanjem.

Farmakokinetika

Kokain se apsorbira iz svih mjesta primjene (žvakanje, intranazalna i intravenska primjena, pušenje) (1). Peroralno se apsorbira polagano i nepotpuno. Oko 75% kokaina se brzo metabolizira u jetri, a samo 25% doze stiže do mozga. Intranazalnom primjenom djelomično se apsorbira (20–30%), jer hidroklorid slabo prelazi mukoznu membranu. Apsorpcija je još manja zbog vazokonstriktorskog djelovanja kokaina. Maksimalna koncentracija u krvi postiže se nakon 30–60 minuta. Pušenjem kokain baze djelovanje započinje nakon nekoliko sekundi i traje 5–10 minuta. Samo 6–32% početne količine dopijeva u plazmu, jer se veliki dio pirolizira prije inhalacije. Intravenskom primjenom zaobilazi se apsorpcija te djelovanje počinje nakon 30–60 sekundi, koliko je potrebno da droga dopijeva do mozga.

Kokain lako prelazi krvno-moždanu barijeru pa njegova koncentracija brzo postane veća od koncentracije u plazmi. Nakon što uđe u mozak, brzo se preraspodjeljuje po ostalim tkivima. Slobodno prelazi u placentu pri čemu se izjednačava koncentracija kokaina u fetusu s koncentracijom prisutnom u majčinoj krvi.

Vrijeme polueliminacije kokaina iznosi 30–90 minuta. Biotransformira se u plazmi i jetri. Najvažniji metabolit je inaktivni benzoilekgonin. Male količine biotransformiraju se u aktivni intermedijer norkokain ili se izlučuju nepromijenjene. Testiranje na uporabu kokaina temelji se na dokazivanju benzoilekgonina u urinu (reakcija je pozitivna do 3 dana, a kod kroničnih ovisnika i do 3 tjedna nakon zadnje primjene). Zadržavanje produkta biotransformacije upućuje na to da se droga može akumulirati u pojedinim organima i poslije se ponovno apsorbirati u plazmu, biotransformirati i izlučiti. Djelovanje se može produžiti zbog genetičkog manjka enzima koji biotransformiraju kokain.

Farmakološki učinci i mehanizam djelovanja

Kokain ima tri značajna farmakološka djelovanja: lokalno anestetsko, vazokonstriktorsko i psihostimulativno djelovanje (1, 3). Kao lokalni anestetik više se ne rabi – zamjenjen je boljim ljekovitim tvarima čiji se nazivi redovito tvore s nastavkom *kain* (po uzoru na riječ kokain). Zbog stimulativnog i euforičkog djelovanja na SŽS uživa se kao toksikomanogeno sredstvo (psihooaktivna droga) te kao doping u nekim športskim disciplinama.

Kokain pojačava sinaptičko djelovanje dopamina, noradrenalina i serotonina blokiranjem ponovnog unosa neurotransmitera u presinaptičke završetke. Za psihostimulativno djelovanje i osjećaj ugone odgovorno je djelovanje kokaina na dopaminergički sustav. Mehanizam djelovanja vrlo je složen i nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da kokain blokira presinaptički

transportni protein za dopamin koji je nedavno karakteriziran (4, 5) te da barem dva od pet ili više dopaminskih receptora sudjeluju u tome. Npr. dopamin₂ receptori povezani su s osjećajem ugođe, lokomotornim učincima i tipičnim ponašanjem.

Učinci kokaina variraju ovisno o dozi, stupnju tolerancije i načinu primjene. Niske i srednje doze kokaina (25–150 mg) mogu izazvati povećanu budnost, motoričku aktivnost, tahikardiju, vazokonstrikciju, hipertenziju, bronhodilataciju, povećanje tjelesne temperature, širenje zjenica, povećanje glukoze u krvi i povećanu prokrvljenost mišića. Psihološke funkcije koje se mijenjaju pod utjecajem kokaina su raspoloženje, osjećaj gladi i žeđi, spoznaja i seksualna želja. Jaka euforija, analogna orgazmu, traje nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Blaga euforija pomiješana s anksioznošću može trajati 60–90 minuta. Osoba postaje nepromišljena, previše samopouzdana i umišljena. Stanje anksioznosti produžava se na više sati. Za vrijeme akutne i subakutne intoksikacije misli su ubrzane, razgovorljivost povećana, govor nepovezan, apetit i osjećaj umora umanjeni. Stanje svijesti i oštromnost se pojačavaju, a zatim još više smanjuju. Nakon što vrhunac djelovanja prođe javljaju se depresija, disforija i strah. Ta brza promjena razlog je povećane želje za novom dozom kokaina kako bi se ponovila euforija. Dok niske doze dovode do euforije, visoke doze uzrokuju anksioznost, nesanicu, sumnjičavost, strah i paranoju. Osobe imaju smanjeni osjećaj za stvarnost, umišljaju da ih netko progoni, postaju agresivne i sposobne za ubojstvo. Takvo ponašanje naziva se toksična paranoična psihoza. Naknadna depresija nakon visokih doza također je jače izražena. Dugotrajna uporaba ima za posljedicu seksualnu disfunkciju, psihičke poremećaje i sukobe s okolinom. Može se razviti psihoza koju karakteriziraju paranoja, smanjeni osjećaj za stvarnost, anksioznost, tipični pokreti i halucinacije.

Toksičnost

Toksična doza kokaina iznosi 1–2 mg po kilogramu tjelesne mase. Pri akutnoj intoksikaciji pogođen je kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav. Može doći do smanjenog snabdjevanja srca kisikom, tahikardije, aritmija i moždanog udara. Kronična uporaba dovodi do psihičkih bolesti. Značajke kronične intoksikacije opisane su u prethodnom poglavlju. Dodatni zdravstveni problemi kod ovisnika ovisе o dozama i načinu uzimanja droge. Pri intranazalnoj primjeni često se javlja rinitis, perforacija septuma i gubitak osjeta njuha. Uz intravensku primjenu povezan je povećan rizik oboljevanja od AIDS-a, hepatitisa i endokarditisa. Pušenje uzrokuje oboljenja dišnih putova i tamni sputum.

Posljedice uživanja kokaina u trudnoći vrlo su ozbiljne (16). Neizravni negativni učinci nastaju zbog vazokonstrikcije u majčinom tijelu što ima za posljedicu smanjenu prokrvljenost maternice i oksigenaciju fetusa. Najčešće su posljedice hipoksije oštećenja placente, preuranjeni ili zakašnjeli trudovi,

spontani pobačaj, mrtvorodena djeca, mala porođajna masa, intrauterina retardacija, smanjeni obujam lubanje i poremećaj razvoja mozga. Kokain ima i izravno teratogeno djelovanje. Statistički podaci pokazuju da se godišnje rađa 50.000–100.000 djece čija je majka uzimala kokain tijekom trudnoće (crack babies). Fetalni kokainski sindrom, ne obuhvaća samo posljedice djelovanja kokaina, već i posljedice roditeljskog zanemarivanja i zlostavljanja jer djeca odrastaju u neprikladnoj okolini. Daljnje posljedice osjete se u školskom razdoblju (smanjena sposobnost i interes za učenje), neuklapanje u igru sa vršnjacima, povučенost, agresivnost. Ta su djeca zbog psihičkih oštećenja i lošeg socijalnog i ekonomskog položaja unaprijed osuđena na »društveni život na nižoj razini«.

Zloupорaba kokaina

Domoroci u Južnoj Americi rabili su lišće koke kao psihostimulativno sredstvo. Uživanje kokaina proširilo se na ostatak svijeta krajem prošlog i početkom ovog stoljeća.

Uporaba kokaina kao psihostimulansa smanjila se nakon otkrića amfetamina 30-tih godina. Zatišje u zloupорabi trajalo je do kasnih 60-tih. Devedesetih započela je nova era zloupорabe kokaina kada se pojavila slobodna baza (free base) ili krek (crack).

Računa se da u SAD postoje dva milijuna teških ovisnika o kokainu, četiri milijuna redovnih, od kojih nekoliko stotina tisuća rabi kokain svaki dan. Između 20 i 30 milijuna stanovnika SAD povremeno rabi kokain. Ovisnici o kokainu uglavnom su mladi ljudi od 12 do 40 godina, najčešće muškarci (75%), koji uzimaju i druge droge. Neminovne su posljedice različiti psihopatološki poremećaji: strahovanje (30%), depresija (67%) i paranoja (25%). Mnogi su ovisnici (85–90%) ujedno i alkoholičari. Uporaba kokaina povezana je s neprirodnim i preuranjenom smrću kao što su ubojstva, samoubojstva i nesreće.

Kokain hidroklorid se uglavnom uživa ušmrkavanjem. Jednokratnom primjenom osigurava se doza od 10–20 mg u jednoj nosnici, odnosno 20–50 mg u objema. Kako kokain u obliku soli nije prikladan za pušenje (razgrađuje se pri višim temperaturama) prevodi se u slobodnu bazu. Baza se priređuje zaluzivanjem hidroklorida i ekstrakcijom eterom (free base) ili kuhanjem s natrij-hidrogenkarbonatom dok sva voda ne ispari (crack). Kako kokain baza isparava na niskim temperaturama, može se uživati pušenjem u lulama. Danas većina ovisnika o kokainu rabi krek, koji omogućava visoke doze kokaina (250 mg do 1 g).

Želja za drogom je velika i osnovna je značajka kokainskoga apstinencijskog sindroma. Mnogi ovisnici o kokainu istodobno su i ovisnici o alkoholu ili heroinu. Te dodatne droge uzimaju da bi pojačali učinke kokaina ili ublažili njegove nuspojave. Česta je kombinacija kokaina i heroina za *i.v.* primjenu (speed ball).

Razvoj tolerancije povezan je sa smanjenjem postsinaptičkih receptora za dopamin i povećanjem količine transportnog proteina za dopamin do kojih dolazi zbog kronične uporabe (7).

Ovisnici o drogi vrlo nepovoljno utječu na svoju okolinu i u sukobu su s članovima obitelji, društvom i zakonom. Kao i drugi ovisnici, često imaju novčane probleme koji ih vode u kriminal (krađu, prostituciju, preprodaju droge).

Terapija ovisnosti o kokainu

Predloženi su različiti psihološki i farmakološki programi za odvikavanje od kokaina. Liječenje je povezano s brojnim problemima, uz neizvjesne rezultate, zbog psihičkih premećaja u ovisnika i snažne želje za ponovnim uzimanjem droge. Početak svake terapije je apstinencija. Simptomi apstinencije mogu se podijeliti u tri faze. Početna faza traje od 9 sati do 4 dana. Tijekom tog razdoblja osoba je depresivna pospana i nezainteresirana i za kokain i za apstinenciju. Slijedi tzv. faza povlačenja. Ta faza traje od jedan do deset tjedana i najteža je za ovisnika jer ju karakterizira velika želja za kokainom. Završna faza traje neograničeno. Pacijent mora biti pod stalnim nadzorom jer uvijek postoji mogućnost recidiva. Naime, pamćenje euforije je tako snažno da želja za kokainom može prevladati i nakon višegodišnje apstinencije.

Do danas nisu pronađeni specifični antagonisti kokaina ili lijekovi koji izazivaju averziju na njega. Trenutno se u terapiji najviše primjenjuju desipramin (antidepresiv), bromokriptin (antiparkinsonik, blokator receptora za dopamin), tirozin (aminokiselina koja povećava količinu serotonina u mozgu), fenotiazini i litij (neuroleptici i stabilizatori raspoloženja) i karbamazepin (antikonvulziv).

Sažetak

Kokain je alkaloid tropanske strukture. Dobiva se ekstrakcijom lišća koke (*Erythroxylon coca* Lam. i drugih vrsta roda *Erythroxylon*). Južnoamerički Indijanci oduvijek su upotrebljavali lišće koke u vjerskim obredima i medicini, za povećanje izdržljivosti i borbenosti, umanjivanje osjeta gladi, te kao sredstvo za uživanje.

Kokain ima tri značajna farmakološka djelovanja: lokalno anestetski, vazokonstriksijski i psihostimulativno. Danas se u medicini praktički ne rabi, ali se zlorabi kao toksikomanogeno sredstvo (psihoaktivna droga) i kao doping u nekim športskim disciplinama. Učinci kokaina variraju ovisno o dozi, stupnju tolerancije i načinu primjene, a posljedica su pojačanog sinaptičkog djelovanja dopamina, noradrenalina i serotonina. Niske i srednje doze kokaina uzrokuju psihičke promjene (bolje raspoloženje, povećanu budnost, euforiju, ubrzane misli, povećanu razgovorljivost, nepovezan govor, umanjeni apetit i osjećaj umora) te pojačanu motoričku aktivnost, povećanu prokrvljenost mišića, tahikardiju, vazokonstrikciju, hipertenziju, bronhodilataciju

ju, povećanje tjelesne temperature, širenje zjenica i povećanje glukoze u krvi. Nakon što vrhunac djelovanja prođe javlja se depresija, disforija i strah. Visoke doze uzrokuju anksioznost, nesanicu, sumnjičavost, paranoju, agresivnost i smanjeni osjećaj za stvarnost. Dugotrajna uporaba ima za posljedicu psihozu i seksualnu disfunkciju.

Najčešće se primjenjuje žvakanjem, intranazalno i intravenski i pušenjem. Apsorpcija je nepotpuna i ovisi o načinu primjene. Vrijeme polueliminacije kokaina iznosi 30–90 minuta. Biotransformira se u plazmi i jetri. Najvažniji produkt biotransformacije inaktivni je benzoilekgonin. Male količine biotransformiraju se u aktivni intermedijer norkokain ili se izlučuju nepromijenjene.

Predloženi su različiti psihološki i farmakološki programi za odvikavanje od kokaina. Liječenje je povezano s mnogobrojnim problemima, uz neizvjesne rezultate jer su mnogi ovisnici o kokainu istodobno i ovisnici o alkoholu ili heroinu. Trenutno se u terapiji najviše rabe ove ljekovite tvari: desipramin (antidepresiv), bromokriptin (antiparkinsonik, blokator receptora za dopamin), tirozin (aminokiselina koja povećava količinu serotonina u mozgu), fenotiazini i litij (neuroleptici i stabilizatori raspoloženja) i karbamazepin (antikonvulziv).

Cocaine

by **B. Zorc and D. Grga**

S u m m a r y – Cocaine is the active alkaloid in the leaves of *Erythroxylon coca* Lam. and other species of *Erythroxylon* genus. The drug was used for centuries by the natives in South America for religious, mystical, social, stimulant, and medicinal purposes.

Cocaine has three prominent actions. It is a potent local anesthetic, constrictor of blood vessels and powerful psychostimulant. It is the psychostimulant property that contributes to the compulsive abuse of the drug.

Cocaine potentiates the synaptic actions of dopamine, noadrenaline, and serotonin. Low doses of the drug cause CNS stimulation that is mostly pleasurable or euphoric. Appetite is suppressed, sleep is delayed, fatigue is postponed but later rebonds. Cocaine is a potent behavioral reinforcer. A person on cocaine wants to take more cocaine. As a part of cocaine-induced fight/flight/fright syndrome, the physiological responses include increased alertness, motor hyperactivity, tachycardia, vasoconstriction, hypertension, bronchodilatation, increased body temperature, pupillary dilatation, increased glucose availability, and shifts in blood flow from the internal organs to the muscles. High doses produce toxic symptoms, including anxiety, sleep deprivation, hypervigilance, and paranoia. The prolonged use of high doses causes psychosis, sexual dysfunction, and interpersonal conflicts.

The principal routes through which cocaine is taken are oral (chewing), intranasal (snorting), intravenous (mainlining), and by inhalation (smoking). Cocaine has a bio-

logical half-life of 30 to 90 minutes, and it is almost completely metabolized by enzymes located both in plasma and in the liver. The major metabolite is the inactive compound benzoylecgonine. A small amount of cocaine is metabolized to an active intermediate norcocaine or stays unchanged.

Cocaine addicts are typically young, dependent on at least three drugs, and male (75%). They tend to have coexisting psychopathology. About 85 to 90 percent are alcohol dependent as well. A variety of psychological, behavioral, and pharmacological approaches have been suggested for treating cocaine abuse but the intensity of the drug effect, its behavior-reinforcing action, and the pronounced tendency toward relapse complicate any attempt at therapy. The drugs used in cocaine abuse treatment are: desipramine (antidepressant), bromocriptine (antiparkinsonian dopamine receptor blocker), tyrosine (amino acid which may increase serotonin levels), phenothiazines and lithium (antipsychotics and mood stabilizers), and carbamazepine (anticonvulsant).

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

Literatura - References

1. *R. M. Julien*, A Primer of Drug Action, 7th ed., W. H. Freeman and Company, New York, 1996.
2. The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
3. *E. Mutschler, H. Derendorf*, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
4. *S. Shimada, S. Kitayama, C. L. Lin, A. Patel, E. Nanthakumar, P. Gregor, M. Kuhar, G. Uhl*, Science **254** (1991) 576.
5. *J. E. Kilty, D. Lorang, S. G. Amara*, Science **254** (1991) 578.
6. *I. J. Chasnoff, W. J. Burns, S. H. Schnoll, K. A. Burns*, New Engl. J. Med. **313** (1985) 666.
7. *S. L. Peterson, S. A. Olsta, R. T. Matthews*, Brain Res. Bull. **24** (1990) 267.

Primljeno 3. VIII. 1998.