

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії

Хіміко-токсикологічний аналіз похідних екгоніну. Кокаїн

Навчально-методичний посібник

Запоріжжя

2015

Авторський колектив

Проф. Панасенко О. І., проф. Буряк В. П., доц. Кремзер О. А., доц. Мельник І. В., доц. Парченко В. В., ст. викл. Гоцуля А. С., ст. викл. Постол Н. А., ст. викл. Куліш С. М., ст. викл. Щербина Р. О., ас. Сафонов А. А., ас. Саліонов В. О.

Навчально-методичний посібник обговорено на засіданні кафедри від «__» _____ 2015 року (протокол № ____), розглянуті та рекомендовані цикловою методичною комісією з фізико-хімічних дисциплін для затвердження від «__» _____ 2015 року (протокол № ____). Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ, протокол № 6 від 20.05.2015 року.

Навчально-методичний посібник складено відповідно до програми з токсикологічної для вищого фармацевтичного навчального закладу та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації для спеціальності 7.110201 «Фармація». Навчально-методичний посібник побудовано за першою темою дисципліни та відображає різні аспекти хіміко-токсикологічного аналізу алкалоїдів – похідних екгоніну (кокаїну).

Рекомендовано для використання при вивченні дисципліни, підготовці студентів денної та заочної форм навчання до практичного заняття з токсикологічної хмії.

Студент повинен засвоїти

- теоретичні основи методів виділення кокаїну з біологічного матеріалу, його виявлення, ідентифікацію та кількісне визначення за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів;
- шляхи потрапляння кокаїну в організм та виведення з організму, токсикокінетику, розподіл в організмі, зберігання в трупному матеріалі та вплив зазначених процесів на результати хіміко-токсикологічного аналізу;
- токсикодинаміку кокаїну в організмі, механізми токсичної дії кокаїну;
- методи активної та штучної детоксикації, специфічну (антидотну) терапію.

Студент повинен вміти

- проаналізувати дані з навчальної і спеціальної літератури при вирішенні професійних завдань, пов'язаних з судово-токсикологічним аналізом та експрес-діагностикою гострих отруєнь;
- запропонувати методи виділення і аналізу кокаїну, виходячи з його природи, характеру і стану об'єкта дослідження;
- скласти план та вибирати оптимальний хід хіміко-токсикологічного дослідження;
- проводити виділення кокаїну та його метаболітів з об'єктів біологічного походження (ізолювання, очищення, концентрування);
- проводити виявлення і кількісне визначення кокаїну за допомогою хімічних, біохімічних і фізико-хімічних методів дослідження;
- оцінювати одержані результати з урахуванням обставин справи: токсикокінетика, зберігання в трупі, проведення медичних заходів при детоксикації, вікові, статеві та інші фактори;
- аналізувати та інтерпретувати отримані при дослідженні результати;
- робити правильні висновки при комбінованих отруєннях;
- проводити експрес-аналіз гострих інтоксикацій з метою надання кваліфікованої медичної допомоги;
- проводити диференціальну діагностику гострих отруєнь;
- визначати тактику профілактичних заходів та невідкладної допомоги.
- задокументовувати проведення судово-токсикологічних досліджень (ведення робочого журналу, написання акту судово-токсикологічного дослідження).

Студент повинен оволодіти навичками

- проведення дослідження кокаїну за допомогою попередніх проб (скринінг-тести).
- виділення кокаїну із внутрішніх органів трупів, крові та сечі.
- виявлення та ідентифікації отруту, виділених із об'єктів дослідження за допомогою хімічних реакцій (барвні, осадові, мікрокристалоскопічні), фізико-хімічних методів (спектрофотометричні, хроматографічні, електрофоретичні, флуоресцентні), фізіологічних проб та імуноферментних методів аналізу.
- кількісне визначення отруту, виділених із об'єктів дослідження.

Тематичний план проведення практичного заняття

- Дослідження модельних «лужних» хлороформних витяжок (хлороформних витяжок із лужного середовища) на наявність похідних тропану (алкалоїди беладони і дурману, атропін, скополамін, кокаїн) за допомогою барвних, осадкових та мікрокристалоскопічних реакцій.

МЕДИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ НАРКОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

1. Група **Опіати** діляться на натуральні (морфін (10-11% опіатів), кодеїн (1% опіатів), омнопон), синтетичні, період напіврозпаду 13-55 годин (промедол, медінтіл), напівсинтетичні, піврозпад 2-3 хвилини (героїн).

2. Група. **Препарати конопель** – період напіврозпаду 20-30 годин. Період напіврозпаду – час за який з організму виводиться 50% прийнятого лікарського засобу – канабіс: а) гашиш, марихуана; б) гашишное масло.

3. Група. **Кокаїн**.

- листя коки (легка стимулююча дія)
- кокаїнова паста
- кокаїн-крек (при обробці листя коки): при прийомі всередину ефект незначний
- кокаїн плюс героїн, настає ейфорія

4. Група. **Амфетаміни та неамфетаміни** період напіврозпаду 4-9 годин.

- ефедрон (ефедрин, оброблений марганцівкою)

5. Група. **Галюциногени** діляться на синтетичні і натуральні. Синтетичні: ЛСД Натуральні: гриби:

- псилобіцин плюс мухомори
- мескалін
- бутони квітки кактуса
- ранковий березка (в Америці)

6. Група. **Седативно-гіпнотичні засоби**

а) снодійне засоби - барбітурати:

- дуже коротко живуть, 3-8 годин (теопетал, гексенал)

- коротко живуть, барбаміл - 8-48 годин, неомбутал 15-48 годин, гексенал - 19-34 години;
- тривало живуть фенобарбітал (люмінал) 50-150 годин

б) седативні

- бензодіазідини: седуксен, еленіум - 20-100 годин, рудотель - 40-100 годин, тазепам, нозепам - 4-15 годин
- інші седативно-гіпнотичні засоби: мепробамат 11:00, метоаквалон 20-60 годин, ноксерон - 5-22 години.

7. Група. **Інші препарати** (центральної дії)

- циклодол, натріюоксібутірат, димедрол, піпольфен, теофедрин, клофелін.

8. Група. **Летючі органічні розчинники.**

- Засоби побутової та промислової хімії: лаки, бензин, розчинники, викликають важкі некрози печінки і нирок.

Кокаїн

«... якщо у вас є ця внутрішня якість - душевна рівновага, то навіть за відсутності різних зовнішніх умов, які більшість вважає необхідними для щастя, ви зможете вести життя, повне щастя і радості ...»

Далай Лама

Кокаїн і лист коки – найпотужніші стимулятори рослинного походження, відомі людям. Південноамериканські індіанці використовують наркотики кокаїнового куща більше 5000 років для входження в транс у релігійних ритуалах, для поліпшення самопочуття, зняття втоми і зменшення відчуття голоду, а також для того, щоб визначити міру часу і відстані. У деяких

історичних документах епохи майя відстані наводяться в кількості ротів, заповнених листям коки, спожитих за час поїздки. Така одиниця виміру називалася «cocađa». Кокаїн, виділений А. Ніеманом (A. Niemann) з листя коки у 1859 р. в Гогпінгемському університеті, його структуру розшифровано у 1898 р., а синтез здійснений у 1902 р.

Історія

В якості психостимулятора кокаїн застосовувався індіанцями Південної Америки з III століття до нашої ери. Корінні жителі північних Анд, де лист коки природньо зростає, не вимагаючи догляду, і давав по кілька врожаїв на рік, шанували «Маму коку» як добру богиню, котра була прихильною до людини і освячувала її своєю могутністю.

В імперії інків жування листя коки було поширене серед жерців і знаті, а також активно використовувалося у низці державних структур. Оскільки у інків не було коней або інших верхових тварин, усі термінові повідомлення доставлялися гінцями. Для подолання втоми і підвищення витривалості вони брали з собою сушене листя коки. Порції листя коки видавалися воїнам перед марш-кидком, що прискорювало марш і дозволяло долати значні відстані. Процес жування листя коки так міцно увійшов у життя індіанців, що став свого роду мірою довжини і часу.

Листя коки використовувалося інками у медичних та релігійних цілях, а також як засіб для зняття втоми і зменшення почуття голоду. Вважалося, що контакт зі світом духів, який відбувається під дією рослини, зміцнює тіло і душу. Перед початком збору врожаю коки індіанець проводив ніч із жінкою, щоб привести «Маму коку» в гарний настрій. При цьому саморобний «розчин» соку рослини втирався в чоловічий статевий орган, щоб підсилити ерекцію і продовжити насолоду.

Вперше, розроблений в 1860 році, кокаїн отримав величезне поширення на території США в кінці 1880-х років, коли він стабільно увійшов у клас доступних і безпечних стимуляторів. Кокаїн використовували в медицині для

місцевого знеболювання, він був присутній у складі багатьох лікарських препаратів, напоїв і тоніків, його навіть додавали до Кока-коли. Але протягом декількох років наростаючого розповсюдження кокаїну збиралися відомості про його шкідливий вплив на здоров'я людей та ставала все більш ясною небезпечна дія кокаїну на організм і психіку: викликані кокаїном розлади психіки, випадки смертей від передозування і формування сильної наркотичної залежності. З початку 1914 року, Конгрес США затвердив серію постанов, що забороняють продаж кокаїну і ставлять його поза законом.

На початку XX століття в Європі кокаїн активно застосовували як місцевий знеболюючий препарат, в основному він був відомий як засіб від зубного болю; у Москві німецький кокаїн розповсюджували в аптеках по рублю за упаковку. У ті часи була звичка класти кокаїн у страви як приправу і насипати в вина. Величезну популярність як наркотик кокаїн отримав в 1910-і роки, а також після введення у США сухого закону 1914 року; про застосування кокаїну під час Першої світової війни і у часи революції, розповідали у своїх романах Олександр Вертинський та інші тодішні діячі суспільства. Визнання здатності формувати стійку наркотичну залежність стало причиною заборони кокаїну у медицині. Відкриття його хімічної будови стало основним поштовхом до розробки таких популярних місцевих анестетиків, як анестезин, новокаїн та інші.

Друга половина XX – початок XXI століття

У 1963 році кока і кокаїн рішенням ООН були внесені до списку заборонених речовин. Проте вживання наркотику в його різних модифікаціях лише зростало. У 1970-х роках преса заговорила про «кокаїнову епідемію» у Південній Америці. Широкого поширення тоді набув новий, курильний різновид наркотику, «базуко». Першими про його небезпеку заговорили перуанські фармакологи; з'явилися повідомлення (котрі у США спочатку пройшли непоміченими) про наркоманів (ісп. *basuco pastaleros*), які безперервним курінням доводили себе до божевілля і нерідко до смерті.

У 1976 - 1980 роках кількість кокаїну, що ввозився до США, зросла вдвічі. Ціна на кокаїн різко впала – частково завдяки (як багато хто вважав, інспірованому ЦРУ) перевороту в Болівії. У жовтні 1982 року президент Рональд Рейган офіційно оголосив кокаїну війну, заявивши про рішучість «зробити усе необхідне, щоб усунути цю наркотичну загрозу». Видимих результатів це не принесло. Лише в одному 1988 році у США 300 тис. немовлят народилися з кокаїновою залежністю.

До 2000 року країни Південної Америки експортували близько 1000 тон очищеного кокаїну. У США (за даними на 2005 рік) кокаїновий ринок складав 50 млрд. доларів. За даними на 2009 рік 34 млн. американців, старше 12 років, хоча б одного разу пробували кокаїн. Щорічно у США більше 15 тисяч осіб помирають від причин, безпосередньо пов'язаних з вживанням кокаїну.

Близько двох відсотків американців вживають кокаїн регулярно; такої ж пропорції досягла Великобританія, де кокаїн залишається найбільш «фешенебельним» наркотиком. Протягом 2008 року його популярність зросла на 25%: загальне число британців, які регулярно вживають кокаїн, до початку 2009 року досягло одного мільйона. Встановлено, що 6,8% дорослого населення країни коли-небудь пробувало кокаїн; це найвищий показник в Європі (на другому місці йде Іспанія: 4,9%), причому за останні 15 років у Великобританії показник зріс утричі.

Ботанічний опис кокаїнового куща

Кокаїновий кущ, або Кока (лат. *Erythroxylum coca*, від кечуа – kuka) – вид чагарникових рослин з роду Еритроксилум сімейства Еритроксилові (*Erythroxylaceae*). Батьківщина – північний захід Південної Америки, проте рослину зараз штучно культивують також в Африці, Індії та на острові Ява. Кока відіграє істотну роль в культурних традиціях населення Анд. В останнє сторіччя кока набула широку популярність як сировина для виготовлення кокаїну – наркотику з класу стимуляторів.

Кущ коки схожий на терен. Висота рослини 2 - 3 м.

Гілки прямі, листя тонке, зеленого кольору, за формою овальне, що звужується коло апексу.

Квітки дрібні, зібрані у невеликі суцвіття на вкорочених стеблах.

Віночок складається з п'яти жовто-білих пелюсток, пильовики серцеподібні, гiнецей складається з трьох плодолистків.

Плід – червона ягода.

Різновиди і класифікація

Відомо кілька різновидів коки:

Erythroxylum coca var. *ipadu* Plowman, 1979

Erythroxylum coca var. *novo-granatense* D.Morris, 1889

Erythroxylum coca var. *spruceanum* Burck, 1890

Варіант *Erythroxylum coca* Lam. var. *ipadu* Plowman майже не відрізняється від звичайної коки (*Erythroxylum coca* Lam. var. *coca*), два інших різновиди зазвичай вважаються синонімами *Erythroxylum novogranatense* (D. Morris) Hieron.

Кущ коки вимагає багатих гумусом ґрунтів, вологий клімат (80 - 90% вологості) і зазвичай росте на висоті 500 - 2000 м. над рівнем моря у місцях, де температура постійно тримається між 15 - 20 °С. У цих умовах можна збирати до чотирьох врожаїв на рік. Кущі коки дають перший врожай листя через 18 місяців після висадки і можуть плодоносити протягом 40 - 50 років. Листя збирають 3 - 4 рази на рік, сушать і упаковують.

Історія коки

Археологічні залишки використання коки відносяться до періоду 3000 років до н. е. на перуанському тихоокеанському узбережжі. Згодом зустрічалися у різних андських культурах повсюдно.

Перше знайомство європейців з кокою

Вперше європейці, ймовірно, зіткнулися з ним при відкритті Нового світу – 12 жовтня 1492 року. Христофору Колумбу було подаровано «сухе, дуже цінне листя», що було або тютюном, або кокою.

Існувало декілька способів застосування коки індіанцями Анд:

- під час торгівлі;
- у ритуальних церемоніях (розпорошення, спалювання тощо. п.);
- у медичних цілях;
- для жування і, ймовірно, у складі напоїв.

Перші два способи були основними. Відповідно, головними споживачами коки були правитель Сапай-інка і його оточення, а також храми і святилища, у зв'язку з чим основна маса населення не вживала коку.

Виявлення коки європейцями в Перу

«Хроніка Перу» – перша книга, що описує коку (1553).

Коли іспанці потрапили до столиці Імперії Інків – Куско, то виявили два різновиди коки: *tamox coca* (*Erythroxylum coca* Ламарка), що росте на східних схилах Анд, і *tupa coca* (*Erythroxylum novograntense*, ідентифікована пізніше Д. Морісом), більш дрібна і призначена для правителя інків, яка доставлялася в Куско з тихоокеанського узбережжя півночі Перу, також ці види використовувалися гінцями і мандрівниками для підбадьорення. Другим Лімським Собором у 1567 році, жування коки було визнано язичницьким обрядом і було заборонено. На що відомий юрист Хуан де Матьенсо (прихильник жорсткої експлуатації індіанців і лобіст вирощування коки) у тому ж році заявив: «Не буде коки – не буде Перу», оскільки кока була одним з найважливіших джерел доходу віце-королівства Перу і, відповідно, іспанської імперії. Як повідомляв у своїй доповіді про Перу Дієго де Роблес (1570): «кока Анд дуже шкідлива для індіанців... Від неї загинуло дуже багато людей», маючи на увазі вкрай високу смертність при зборі коки, що виростала в несприятливих для життя людини умовах, які, у свою чергу, були викликані масовим ураженням індіанців інфекційними захворюваннями. Про це також говорить у своїй доповіді королю Іспанії чиновник Фернандо Сантільян. Він наводить відомості про те, що при інках вирощування коки не було поширене повсюдно, її лише заготовляли для самих інків та ряду вищих урядовців, і

тільки іспанці-енкомендеро почали зганяти індіанців в місця зростання коки для її збору та заготівлі. Про коку як про предмет культу і жертвоприношень згадує ряд іспанських хроністів:

Хуан де Бетансос (1551) – один з перших істориків, що докладно повідав про коку: «А потім він наказав, щоб усі мешканці міста, і чоловіки, і жінки, збирали коріння на зразок гілочок або трави. Так у районі міста Антіюча деякі вживали дрібну коку, а в провінціях Арма – інші трави. В Кімбайя і Ансерме – відрізають кілька жилок, які розжовують зубами, щоб не втомлюватися. У більшості селищ, підпорядкованих місту Калі і Попайян, в роті носять вже названу дрібну коку і з маленьких гарбузиків добувають особливу суміш, ними приготовану, яку кладуть до рота і носять там, роблячи те ж саме з особливою землею, схожою на вапно. У всьому Перу у старі часи, та й зараз теж було популярним носити в роті коку з ранку до ночі, не викидаючи її. Запитуючи індіанців, з якої причини у них завжди зайнятий рот травою (яку вони не їдять, а тільки жують), вони говорять, що менше відчують голод і що виявляють у собі багато сил і бадьорості».

Сьєса де Леон Педро, який у «Хроніці Перу» (1553) залишив чисельні відомості про рослину і її висушені листки, стверджував: «Всюди, де я проходив, я помічав, що для місцевих індіанців великим задоволенням було носити в роті гілочки коки, іноді листя і плоди».

Монах Хуан де Сан, Педро (1560) повідомляє про природу наркотичної дії коки: «Також вони поклонялися Атагуху іншим чином, а саме: спалюючи коку (це трава, яку індіанці дуже цінують і кажуть, що потримавши її в роті, не ковтаючи, вони набираються великої сили і стають Сінчен (вождями; хоробрими). За допомогою цієї трави вони творять великі гріхи і жертвопринесення.

Поло де Ондегардо, Хуан (1572): «Така подать чи данина стягувалася Інкою як Королем і правителем, а не як приватною особою. Звідси походить велика помилка. Виявилося, що всі поля коки належали Інці, що було правдою, і з цієї причини вони належать Його Величності».

Моліна, Крістобаль де (1575): «Були й інші, так звані Вірайпірікук [Virapiricus], які спалювали на вогні грудинку вівці і коку, і пророкували, що трапиться з певним знаком, у той час як предмети згорали...»; «Вони також підносили тим же Вакаме певні великі кошики коки, звані павкар-Рунко [paucar-runcu], та інші, звані павкар-Кінто [paucar-quintu], подібно коку, і трохи смаженого маїсу, і червоні і жовті морські раковини, звані мультю [mullu], у формі маїсу...» ; «Потім вони виходили співати і танцювати на площу, нині звану іспанцями Лімапампа [Limapampa], яка знаходиться за площею Сан-Домінго. Тут вранці Жерці Творця приносили в жертву білу вівцю, маїс, коку, різнокольорове пір'я, морські мушлі, звані мультю [mullu]; благали Творця дарувати благополучний рік і щоб, Він створив усі речі з нічого і дав їм буття, тому він суезволил би задовольнив їх прохання».

Авіла, Франсиско де (1608): «І коли вони повинні були почати якусь важку роботу, то молилися йому, кидаючи листя коки на землю, вимовляючи: «Зроби так, щоб я згадав, що передбачав Кунірайя Віракоча», і так, вони не могли бачити Віракочу. Прадавні жителі говорили з ним, йому і молилися»; «Але в той самий момент жінка перетворилася на камінь. І до цієї пори вона знаходиться там, зі своїми людськими ногами і помітною статтю; вона стоїть над дорогою, там, де її поставив Ватіакурі. Та, і сьогодні їй поклоняються і жертвують коку з будь-якого приводу».

Перші наукові відомості про коку в Європі

Перші наукові відомості були опубліковані в Європі Севільським лікарем Ніколасом Монардеса в 1565 році, імовірно з матеріалу, привезеного Сьеса де Леоном. Переклад латинською здійснений Карлом Клузіусом – ботаніком і директором Імператорського ботанічного саду в Відні (Австрія), – і ця його робота є найбільш цитованою з питань коки.

Другим ученим, який детально описав коку, був натураліст, єзуїт Хосе де Акоста (1590).

Історія поширення відомостей про коку в Європі:

- 1821 – медик, а також президент Перу Іполіто Унануе читає доповідь в Нью-Йорку про властивості коки;
- 1850 – Доктор Ведделл припустив, що тонізуюча дія коки викликана присутністю теїна (активного компонента чаю), незадовго до того відкритого, але довести це не вдалося;
- 1852 – з концентрату – ефірних масел – були отримані маленькі голчасті кристали, названі «Erythroxyline»;
- 1857 – створено концентрат на основі окисленого алкоголю (спирт потім випаровувався), і на основі розчину лугу з карбонатом натрію. Але експеримент не вдавсь, і незвичайні властивості коки були оголошені як легендарні;
- 1859 – кока стає відома в Європі завдяки нарису Паоло Мантегацца;
- Тоді ж, отримавши від доктора Шерцера, який подорожував в Перу, в Геттінгені, Альберт Німан (нім. Albert Niemann) виділяє з неї особливий компонент – алкалоїд $C_{32}H_{20}NO_8$, і називає його кокаїн. Був отриманий також кокаїновий віск – $C_{66}H_{66}O_4$ і ряд інших продуктів. Дослідження Майш та Вільяма Лессі (Maisch, William Lessen) довели формулу до нинішньої $C_{17}H_{21}NO_4$;
- 1863 – починається виробництво винного напою з кокаїном «Вино Маріані»;
- 1884 – Зигмунд Фрейд підтримує вживання кокаїну;
- 1884 – Колер, медик з Відня, виявив корисні властивості кокаїну при використанні під час хірургічних операцій;
- 1885 – Еміль Ерленмайер вважає кокаїн «третім бичем»;
- 1886 – як лікарський напій з'являється Кока-Кола;
- 1889 – У Королівських ботанічних садах лондонського передмістя Кью (Великобританія) Д. Морріс ідентифікував як *Erythroxylum novogranatense*, так звану Колумбійську коку або Трухільську коку;

- 1901 – американська медицина дізнається про властивості коки в фундаментальній роботі Мортімера «Історія Коки»;
- 1912 – Кокаїн потрапляє в опіумну Конвенцію;
- 1913 – у Перу підписується Гаазька конвенція, з якої починається відмова від використання коки, підтримана перуанськими психіатрами.
- 1953 – Комітет ВООЗ приймає рішення, що тисячолітнє жування коки слід вважати токсикоманією;
- 1961 – Загальна Конвенція про наркотичні засоби постановляє викорінювати коку.

Назви

Жування коки називають *tambear*, *chacchar* (кечуа *chaqchay*) або *acullicar* (кечуа *akulliy*) – жувати нетривалий час; жувати постійно – *Castuni*, або в Болівії, *picchar*. Іспанське дієслово *masticar* також використовується часто поряд з жаргонним «*bolear*» – слово, отримане з слова «*bola*», що означає «жування кулі коки за щогою». У наш час жування листя коки – звичайне явище у населення Анд. Особливо воно поширене в горах Болівії, де культивування і споживання коки є частиною національної культури. Кока служить потужним символом місцевої культурної та релігійної ідентичності родин Південної Америки. Листя коки продаються мішками на місцевих ринках та вуличних лавках.

Більшість назв коки залишив упорядник кечуа-іспанського словника Дієго Гонсалес Ольгін (1608). Так, «насіння коки» на кечуа споконвічно називалися *Mucllu*, «корзина коки» – *Runcu*. «Їсти коку» – *Accullini acullicuni acuni*.

Інші початкові історичні назви XVI-XVII століть:

Tura cusa або *Ttura cusa* – найбільш смачна королівська кока з дрібним листям.

Mamas cusa – кока з великим листям, найбільш цінна.

Nachhu – інша назва коки.

Nachhusimi – їдець коки.

Відомо, що слово «чоловік» звучало як «кока», але, можливо, трохи інакше, враховуючи, що іспанські католицькі місіонери не завжди чітко розрізняли приголосні з придихом і без нього. Також існувало особисте ім'я у індійських принцес і дружин правителів – «Кока», наприклад в імені Чуки Віпа Кока, дружини правителя імперії Васкара Інки («Повідомлення кіпукамайоків» 1542 рік).

У першому словнику мови аймара у Людовико Бертоніо (1612) слово quqa означало «яке б то не було дерево».

Культивування та використання

Лист коки традиційно вирощується біля підніжжя Анд або гірської місцевості залежно від вирощуваних різновидів. З давніх часів він використовувався як стимулятор у аборигенів Венесуели, Колумбії, Еквадору, Перу, Болівії. В горах, за низького вмісту кисню, вживання коки допомагає зберігати активність. Кока також має релігійне і символічне значення. У США, незважаючи на законне виготовлення і використання кокаїну, необхідного в медичних цілях, в 1980-х роках, через масовий збут на нелегальному ринку, необмежене культивування коки було заборонено.

Хороші свіжі зразки висушеного листа розпрямляються, мають сильний, подібний чаю аромат, при жуванні рот поступово німіє, смак гострий і приємний. Старі листки мають специфічний запах, коричневий колір і недостатньо гострі на смак.

Насіння висаджується з грудня по січень окремо від молодих пагонів у захищеному від сонця місці. За висоти 40 - 60 см. сажанці пересаджують і ретельно прополують ґрунт. Цвіте кока краще у жаркій, вологій місцевості, на відкритих ділянках; в тропічних лісах. Найкраще листя вирощують у горських, сухих місцевостях. Збирають тільки свіжі пагони. Дозріле для збирання листя при згинанні переламується. Перший, найрясніший врожай, збирають у березні, після сезону дощів; другий – наприкінці червня, третій у жовтні або листопаді.

Листя (matu) розкладають тонким шаром на грубому вовняному полотні для сушіння під сонцем. Висушене листя зберігається у мішках, в захищених від вологи місцях.

Повсякденне використання

В Андах місцеві народи використовують листя коки тисячоліттями. Вони традиційно носять мішечок, званий chuspa або huallqui, в якому міститься денна порція листя коки, поряд з невеликою кількістю порошку ilusta або lipta (кечуа llipt'a), негашене вапно або попіл від лободи. Невелику кількість порошку жують разом з листям коки; це пом'якшує їх терпкий аромат і сприяє екстракції алкалоїду. Назви порошку в різних країнах різні. В Перу він, як правило, називається lipta (кечуа llipt'a) і lejía (ісп. Lejía). Багато з цих речовин мають солоний присмак, але є винятки. В області Ла-Паса, Болівія – використовують речовину, відому як lejía dulce (солодке клацання), яку роблять з попелу лободи, змішаного з анісом і цукровою тростиною, формуючи м'яку чорну масу з солодким смаком і приємним ароматом лакричника. У деяких місцях використовується харчова сода під назвою bico.

Практика жування листя коки була необхідна для виживання у важких гірських умовах. Листя коки містить багато поживних речовин, на додаток до алкалоїдів, що змінюють настрій. Багатий білком і вітамінами, лист коки росте у місцях, де інші джерела їжі відсутні. Кока також використовувалася, щоб придушити відчуття сонливості і головного болю, які пов'язані з низьким тиском у горах. Кока була настільки повсякденною і зосередженою у центрі світогляду народів Анд, що відстань часто вимірювалося в одиницях, званих Кокада (ісп. Cocada) або акули (кечуа akulli), що означали кількість повних ротів листя коки, які можна було пережувати, йдучи з одного пункту в інший. Кокада також використовувалася для виміру часу, визначала час, який потрібен для пережовування повного рота листя коки, за період до втрати його аромату і дії.

Сакральне використання

Кока вважалася священною рослиною і застосовувалася у релігійних церемоніях народів Анд, як у доінкську епоху, так і за Імперії Інків. Протягом усього часу релігійної церемонії індіанці використовували дим коки як жертву Сонцю. Кока все ще використовується у релігійних цілях, як уака (кечуа wak'a, «об'єкт шанування») серед народів Перу, Болівії, Еквадору, Колумбії, північної Аргентини і Чилі. Листя коки використовується і для ворожіння.

В Санта-Марті, на карибському узбережжі Колумбії, кока вживається за допомогою спеціального пристрою, званого як попоро. Попоро – символ мужності, але в той же час сексуальний символ жінки. Пристрій має форму матки, а палиця всередині – фалоса. Рухи палиці в попоро символізують статевий акт. Для людини попоро – талісман, що означає «їжа», «жінка», «пам'ять» і «міркування». Важливо підкреслити, що попоро – символ мужності. Але це – жінка, яка дає чоловікам їх мужність. Жінкам забороняють вживати коку, поки їх син не буде готовий до одруження.

Чай з коки

Чай з коки (ісп. Mate de coca) виробляється з листя коки. Комерційне виготовлення чаю з листя коки набуло широкого поширення, такі чаї вільно продаються у всіх торгівельних центрах і у магазинах андських країн. Споживання чаю з коки є прийнятним у південноамериканських країнах. Чай з коки застосовують і у лікарських цілях, а також у релігійних ритуалах народами Анд. На «стежці інків» (туристична дорога на Мачу-Пікчу) гіді й туристи п'ють чай з коки для полегшення висотної хвороби. Під час візитів офіційних осіб до Ла-Пас, гостей прийнято пригощати чаєм з коки.

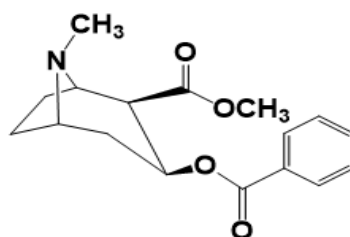
Міжнародне використання

Кока довгий час була предметом контрабанди. Легальний експорт обробленої коки добре налагоджений, листя коки експортується як чай, добавка для кока-коли і для медичного використання.

Вживання "крека" аборигенами

Поширеність зловживання психостимуляторами коливається, на відміну від відносно постійного рівня зловживання опіатами. У минулому столітті у США зазначалося два періоди високої популярності кокаїну. Останній пік його популярності припав на 1985, коли число осіб, що епізодично приймали кокаїн, досягло 8 600 000 осіб, а число осіб, які регулярно приймають цю речовину, склало 5 800 000 одиниць. Понад 23 мільйони американців будь-коли у своєму житті вживали кокаїн, але чисельність осіб, які продовжували приймати кокаїн, поступово знижувалася до 2 900 000 у 1988 році і до 1 300 000 мільйона у 1992 році. Середину 90-х років можна розглядати як пізню фазу епідемії. З 1991 року чисельність осіб, які часто вживають кокаїн (щонайменше щотижня), залишається стабільною і становить 640 000 осіб. Приблизно у 16% осіб, що пробували кокаїн, в певний момент втрачався контроль і виникала залежність.

Формула



Кокаїн є місцевим анестезуючим засобом, естером і належить до сімейства природних алкалоїдів.

Технологія отримання

Збирають лист коки жінки і діти у звичайні мішки. Сім'я, пропрацювавши зі світанку до заходу, збирає 25 кг. сирого листа. Після просушування на сонці ця вага скорочується до 10 кг.

Сушене листя обробляють лужним розчином вапна або поташу, в результаті чого з листа виділяються 14 алкалоїдів. Один з них кокаїн. Наступної доби лист вимочують у чанах з гасом.

Коли алколоїди розчиняються у гасі, мертвий вже лист виймають, а в чани додають розчин сульфатної кислоти. Кислота, з'єднавшись з алкалоїдами, утворює кілька солей, одна з яких сульфат кокаїну. Потім гас відкачують і знову додають лужний розчин, щоб нейтралізувати кислоту.

На дні чану осідає в'язка сірувата речовина – це паста коки. Тисяча кілограмів свіжого листа дає усього десять кілограмів пасти.

Виробники пасти зазвичай посилають її колумбійцям, які проводять подальшу очистку і перетворюють пасту на чисту кокаїнову основу. Причому, з двох з половиною кілограмів пасти виходить один кілограм основи. Кокаїнову основу можна курити, але вдихати її не можна. Щоб отримати придатний для вдихання кокаїновий порошок, основу розчиняють у ефірі з додаванням хлоридної кислоти і ацетону, потім фільтрують, просушують і отримують гідрохлорид кокаїну, який регулярно споживається трьома мільйонами громадян СНД. Для отримання одного кілограма кокаїну потрібно 17 літрів ефіру.

Більшої шкоди організму завдає не власне чистий кокаїн, а саме ті речовини, за допомогою яких його добувають з листя коки.

Листя коки містить у середньому близько 1% кокаїну, кожен акр займають 7000 рослин з масою листя близько 800 кг. Для отримання 1 кг. пасти кокаїну необхідно близько 100 - 200 кг. листя. Близько 2,5 кг. пасти кокаїну потрібно для отримання 1 кг. основи кокаїну, а 1 кг. основи перетворюється на 1 кг. порошку кокаїну, головним чином у вигляді кокаїну гідрохлориду з чистотою 80 - 90%.

Кокаїну гідрохлорид – білий кристалічний порошок, $T_{пл}$ 98 °C (основа), $T_{пл}$ 157 - 202 °C (гідрохлорид), має слабкі основні властивості (рК 8,6). Кокаїну гідрохлорид добре розчиняється у воді.

Так 1 г кокаїну гідрохлориду розчиняється у 0,5 мл. води та у 3,5 - 4,5 г. етанолу. Цими властивостями часто користуються контрабандисти для нелегального перевезення наркотику у вигляді розчинів, маскуючи кокаїн під лікерогорілчані або парфюмерно-косметичні вироби.

Літровий бутель може містити розчин, в якому міститься до 70% кокаїну гідрохлориду.

До кокаїну часто підмішують інші інгредієнти: лактозу, інозитол, манітол або місцеві анестетики – лідокаїн, бензокаїн, прокаїн.

Листя коки (<2% кокаїну)

Гас, сірчана кислота, луг

Кокаїнова паста (куріння) (20-85% сульфату кокаїну)

Соляна кислота

Гідрохлорид кокаїну (вживається через ніс і парентерально)
(90% кокаїну)

Двовуглекислий натрій

Летючий органічний розчинник

"Крек" (куріння) (95% кокаїну)

Чистий кокаїн (куріння) (95% кокаїну)

Рис. 1. Переробка кокаїну починається з листя коки, які можна жувати, і закінчується отриманням майже чистого кокаїну.

Біосинтез

Біохімічний попередник кокаїну та інших тропанових алкалоїдів – амінокислота орнітин.

Перша стадія біосинтезу, утворення N-метил-Δ1-піролінового катіону, є спільною для всіх тропанових і піролідінових алкалоїдів. У процесі декарбоксилювання орнітину за участі піридоксальфосфату, утворюється путресцин, який потім метилюється до N-метилпутресцину за участі S-аденозилметионіну (SAM). Результатом окисного дезамінування N-метилпутресцину за участі діаміноксидази є альдегід, який потім зазнає циклізації у процесі утворення основи Шиффа.

N-метилпіроліновий катіон бере участь в реакції Манніха з молекулою ацетилкоферменту А (ацетил-КоА). У процесі реакції утворюються R- і S-енантіомери, в утворенні кокаїну бере участь тільки S-енантіомер, який зазнає конденсації Кляйзена з ще однією молекулою ацетил-КоА. Отримана сполука окислюється з утворенням нового N-метилпіролінового катіона, який знову бере участь у реакції Манніха (цього разу вже внутрішньомолекулярній), завдяки чому утворюється тропановий скелет. Метилекгонін утворюється за участі SAM і відновника нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADH), після чого відбувається утворення естеру з бензоїл-КоА.

Фізико-хімічні властивості

Білий кристалічний порошок, з вигляду подібний на харчову соду.

Потрапивши на язик, викликає відчуття оніміння. Кокаїн переважно вдихають («нюхають»), деколи вводять внутрішньовенно, попередньо розвівши водою. Деякі похідні кокаїну нагрівають на фользі і вдихають дим, який утворився.

Головними ефектами від прийому кокаїну як наркотику є відчуття ейфорії, покращення настрою, підвищення працездатності, самовпевненість. Тривале вживання кокаїну викликає параною, глухоту, марення, порушення травлення. Можуть виявитися проблеми зі слизовою носа або затвердіння вен (залежить від способу прийому); порушення сну. Негативно впливає на потенцію.

Кокаїн є другим після опіатів «проблемним наркотиком» (наркотичною речовиною, зловживання якою є значною соціально-економічною проблемою). Через географічну близькість районів культивування коки і виробництва хімічно чистого кокаїну, вживання цієї речовини здебільшого поширене в Північній і Південній Америці, на долю яких припадає 70% світового вживання кокаїну, на долю Західної Європи – 22%. В Україні за даними МОЗ за 2012 рік

зростає споживання наркотиків-стимуляторів, зокрема кокаїну, які заміщають споживання опіатів.

Кокаїн: $C_{17}H_{21}NO_4$; Молекулярна маса – 303,4 а. о. м. Відганяють за температури близько 90 °С. Один грам розчиняється в 600 мл. води за н.у., 270 мл. води за 80 °С, 0,7 мл. хлороформу, 6,5 мл. етанолу, 3,5 мл. діетилового етеру, а також розчинний в етилацетаті, сірковуглеці, ацетоні.

Кокаїну гідрохлорид: $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$; Молекулярна маса – 339,8 а. о. м.;

безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркого смаку, викликає на язика відчуття оніміння. Один грам розчиняється в 0,4 мл. води, 3,2 мл. холодного та 2 мл. гарячого етанолу, 12,5 мл. хлороформу, розчинний також в гліцерині, ацетоні; розчиняється у діетиловому етері і оліях; при приготуванні розчинів слід уникати нагрівання через розкладання. Форма випуску фармакопейного препарату – порошок.

Структура

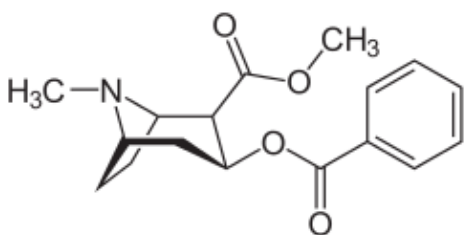


Рис. 2.1. Кокаїн

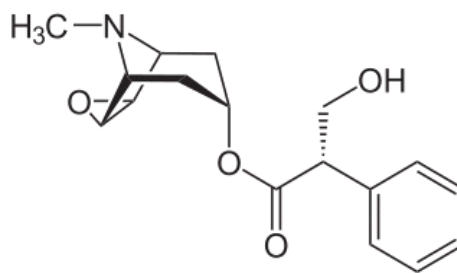


Рис. 2.2. Скополамін

Фармакологія кокаїну

Тонізуючий ефект кокаїну і його аналогів найкраще корегується зі здатністю препарату блокувати транспортер дофаміну, що забезпечує його пресинаптичне зворотнє захоплення. Транспортер – спеціалізований

мембранний білок, який повторно захоплює дофамін, виділений пресинаптичним нейроном, і поповнює таким чином внутрішньоклітинні запаси нейромедіатора. Вважають, що блокада транспортера посилює дофамінергічну активність у критичних зонах мозку, подовжуючи перебування медіатора у синаптичній щілині. Кокаїн блокує також транспортери, що забезпечують зворотнє захоплення норадреналіну (НА) і серотоніну (5-НТ), тому при тривалому прийомі кокаїну виникають зміни і у цих системах. Таким чином, фізіологічні та психічні зміни, викликані прийомом кокаїну, можуть залежати не тільки від дофамінергічної, але і від інших нейромедіаторних систем.

Фармакологічна дія кокаїну у людини добре вивчена лабораторно. Кокаїн викликає дозозалежне почастішання серцевих скорочень і підвищення артеріального тиску, що супроводжується посиленням активності, поліпшенням виконання тестів на увагу і появою почуття самозадоволення і блага. Більш високі дози викликають ейфорію, яка буває короткочасною і народжує бажання знову прийняти препарат. Може спостерігатися мимовільна рухова активність, стереотипії, параноїдні прояви. У осіб, які тривалий час приймають великі дози кокаїну, відзначаються дратівливість і можливі спалахи агресії. Дослідження стану дофамінових D2-рецепторів у госпіталізованих осіб, які тривалий час вживали кокаїн, виявило зниження чутливості цих рецепторів, яке зберігалось протягом багатьох місяців після останнього прийому кокаїну. Механізм і наслідки зниження чутливості рецепторів залишаються недослідженими, але вважають, що вони можуть бути пов'язаними з симптомами депресії, які спостерігаються в осіб, що раніше вживали кокаїн, і це нерідко є причиною рецидиву.

Період напівелімінації кокаїну становить приблизно 50 хв., але бажання взяти додаткову дозу кокаїну в осіб, які викурюють «крек», зазвичай виникає через 10 - 30 хв. При інтраназальному та внутрішньовенному введенні також виникає короткочасна ейфорія, яка корелює з рівнем кокаїну у крові і свідчить про те, що, зниження концентрації супроводжується припиненням ейфорії і

появою бажання отримати нову дозу. Ця теорія підкріплюється даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням радіоактивного препарату кокаїну, що містить ізотоп ^{11}C . Дослідження доводять, що під час відчуття ейфорії відзначається захоплення і переміщення препарату в стріатум.

Фармакологічні аспекти вживання кокаїну

Повторне вживання препарату зазвичай викликає адаптаційні процеси у нервовій системі, і подальший прийом тієї ж дози викликає менш значний ефект. Цей феномен називається толерантністю. Гострою толерантністю, або тахіфілаксією називаються послаблення ефекту при швидкому повторному введенні препарату. Гостра толерантність розвивається в експерименті як у людини, так і у тварин. При проміжному застосуванні препарату, наприклад, при введенні однієї дози один раз на кілька днів можуть спостерігатися протилежні зміни. При дослідженні психостимуляторів (таких як кокаїн або амфетамін) на експериментальних тваринах (наприклад, щурах, у яких оцінювалася поведінкова активація) при повторному введенні препарату його ефект посилювався, а не послаблювався. Це називається сенситизацією – термін означає посилення ефекту при повторному введенні тієї ж дози психостимулятора. Особи, що вживають кокаїн і які звертаються за лікуванням, не повідомляли про можливості сенситизації стосовно ейфорогенної дії препарату. Сенситизація не спостерігалася у людини і у лабораторних дослідженнях, хоча спеціальні експерименти по виявленню цього ефекту не проводились. Навпаки, деякі досвідчені кокаїністи повідомляли, що з часом для досягнення ейфорії їм були потрібні все більш високі дози препарату. Це вказує на розвиток толерантності. У лабораторії тахіфілаксія з ослабленням ефекту спостерігалася, коли та ж доза вводилася протягом одного експерименту.

Сенситизація може мати умовно-рефлекторний характер. У зв'язку з цим викликає інтерес той факт, що особи, що вживають кокаїн, часто повідомляють про сильний ефект, пов'язаний з візуальним сприйняттям дози, який виникає перш, ніж препарат потрапить в організм. Ця реакція досліджена в лабораторії: особам, що вживали кокаїн і які у стані абстиненції показували відеоролики зі

сценами, пов'язаними з прийомом кокаїну. Умовно-рефлекторна реакція полягає в фізіологічній активації і посиленні тяги до препарату.

Сенситизація у людини може також лежати в основі параноїдних психотичних проявів, що виникають при вживанні кокаїну. Це припущення підтверджується тим, що параноїдні прояви, пов'язані з «запоєм», виникають тільки після тривалого вживання кокаїну (в середньому 35 місяців) і лише у схильних осіб. Таким чином, для розвитку сенситизації і появи параноїдних симптомів може вимагатися повторне введення кокаїну. Феномен Кіндлінга також залучається для пояснення кокаїнової сенситизації. Повторне введення субконвульсивних доз кокаїну зрештою призводить до появи епілептичних випадків у щурів. Це спостереження можна зіставити з процесом Кіндлінга, що призводить до розвитку епілептичних випадків при субпороговій електричній стимуляції мозку. Можливо, що аналогічний процес пояснює поступовий розвиток параноїдальних симптомів.

Оскільки кокаїн, зазвичай, вживається епізодично, навіть у осіб, що часто вживають кокаїн, спостерігаються часті епізоди абстиненції, або «ломки». Ретельне дослідження кокаїнового абстинентного синдрому показало поступове ослаблення симптомів протягом 1 - 3 тижнів. Після завершення періоду абстиненції може спостерігатися резидуальна депресія, при тривалому збереженні якої потрібне лікування антидепресантами.

Фармакологічно активні речовини: Лідкаїн, Ципрогептадин, Метафедрин, Дифенгідрамін, Бензокаїн, Меривакаїн, Амінопірин, Метапірилен, Тетракаїн, Никотинамід, Ефедрин, Фенилпропаноламін, Ацетамінофен, Прокаїнова основа, Кофеїн, Метаквалон, Диклонін, Піридоксин, Кодеїн, Пірацетам, Розін Фенканфамін, Бензойна кислота, Фенотіазал, Героїн, Борна кислота, Аспірін, Дибукаїн, Пропоксифен, Амфетамін, Метамфетамін.

Інертні: Інозитол, Меннітол, Лактоза, Декстроза, Крахмал, Сахароза, Натрія бикарбонат, Барія карбонат, Маноза.

Леткі компоненти: Бензин, Метилетиловий кетон, Ефір, Ацетон.

Токсикокінетика

Пероральне застосування

Кокаїн швидко і добре абсорбується при попаданні у порожнину носа, рота і легені.

Пероральне вживання кокаїну призводить до адренергічного кризу, який супроводжується гіпертензією, тахікардією, гіпертермією, загальною судомною активністю.

У пацієнтів відзначаються ознаки серцевої ішемії без підвищення фракції креатинфосфокінази МВ в сироватці. Лікування включає введення лоразепаму та есмололу. Одужання настає через 48 - 72 год.

Внутрішньовенне введення

Піковий рівень в плазмі після внутрішньовенної ін'єкції або куріння звичної дози становить 500 - 1000 мкг/мл.

Місцеве застосування

Місцеве застосування 3 мл. розчину 0,5% тетракаїну, 0,05% адреналіну і 11,8% кокаїну (ТАС) у дітей зумовило піковий рівень концентрації кокаїну в плазмі в межах 0 - 274 нг/мл, причому у більшості рівень був менше 50 нг/мл. При цьому будь-яких змін серцевої діяльності і тиску крові не спостерігалось.

Слина

Концентрації кокаїну і бензоілекгоніну відповідно у 5 і 2,5 рази вище в слині, ніж у сироватці у осіб, що вживали кокаїн у попередні 24 год. Синхронні виміри кокаїну і бензоілекгоніну в слині є корисним методом скринінгу осіб, які нещодавно вживали кокаїн.

Волосся

Кокаїн, бензоілекгонін і екгонінметиловий естер можуть бути виявлені у волоссі людини за допомогою газової хроматографії та мас-спектрометрії, а також радіо-імуно-аналізу. Ці методи доповнювали звичайні аналізи, що

проводяться для документування вживання наркотиків у випадках, коли традиційні проби, наприклад кров або сеча, не були вчасно взяті.

Аналіз змісту кокаїну у волоссі голови може бути корисним для підтвердження наявності кокаїну в організмі дорослого або дитини, чия мати, можливо, вживала кокаїн. Koren і співавтори встановили, що піроліз "крека" призводить до накопичення кокаїну, а не його метаболіту – бензоілектгоніну. При підтвердженні факту вживання кокаїну обидві речовини можуть бути виявлені в волоссі. Просочування волосся кокаїном, що міститься у навколишньому середовищі, важко відрізнити від наслідків активного вживання наркотику. Хоча аналіз на кокаїн, що міститься в волоссі людини, може дати позитивний результат, а аналіз сечі негативний, при вживанні кокаїну тільки декілька днів до аналізу він не піддається виявленню у волоссі. Подальші дослідження можуть становити інтерес, особливо у хронічних наркоманів.

Сеча

Виявлення кокаїну і його метаболітів у осіб, що зловживають кокаїном, ефективно приблизно в 95% випадків при точці відсікання 300 мг/л при подальшому застосуванні будь-якого з наступних тестів: аналізу інгібування аглютинації латексу (Abuscreen On Trak); мас-спектрометрії; автоматизованого методу гомогенного імуноаналіза (ETC system); ручного методу імуноаналіза в ензимному середовищі (EMIT-st) й імуноаналіза з флюоресцентною поляризацією (TDx).

Вуличні проби

Майже у 5% дітей (віком 1 місяць – 5 років), що надходили до міських відділень «швидкої допомоги» з ознаками або симптомами, що нагадували кокаїнову інтоксикацію, відзначався рівень бензоілектгоніну в сечі, що піддається вимірюванню за допомогою імуноаналізу в ензимному середовищі і радіо-імуно-аналізу.

Людина-контейнер

Висока концентрація кокаїну в плазмі (> 1 мкг./мл.) зазвичай асоціюється з токсичністю, хоча подібні дози у летальних випадках можуть варіювати від 0,1 до 20,9 мкг./мл. Час, що минув з моменту останнього вживання наркотику, може бути приблизно встановлено по співвідношенню бензоілекгоніну з кокаїном у сечі. Коефіцієнт нижче 100 вказує на те, що кокаїн вживали менш ніж за 10 годин до забору проби.

Взаємодія з маріхуаною

Комбінація кокаїну з маріхуаною збільшує (на 50 уд./хв.) частоту пульсу вище спостережуваної при вживанні кожного наркотику окремо. Підвищення середнього артеріального тиску в результаті комбінації наркотиків аналогічно ефекту від одного кокаїну.

Дефіцит псевдохолінестерази плазми

Попередні спостереження показують, що у пацієнтів з низьким рівнем холінестерази плазми вище ймовірність судом, розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті. В деяких випадках смерть, викликана кокаїном, може бути результатом генетичної спадкової атипової псевдохолінестерази. Аналіз плазми батьків може виявити таку схильність

у дітей. Пацієнти з документованою сукцинілхоліновою чутливістю (продовжена задуха) внаслідок атипової холіноестерази сироватки схильні до кокаїнової токсичності. Дослідження *in vitro* також показують, що кокаїн може бути конкурентом інгібітора холінестерази плазми.

Знижений середній рівень псевдохолінестерази спостерігався у пацієнтів з такими ускладненнями, як ішемічні болі в грудях, конвульсії і зупинка серця, викликані вживанням кокаїну. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи можна даний ензим використовувати для прогнозу, а також чи є він причинним фактором важких ускладнень і раптової смерті в групах ризику.

Наркотики і хімічні речовини, інгібуючі холіноестеразу плазми, включають фосфорорганічні і карбаматні інсектициди, фосфорорганічні очні

краплі (наприклад, екотіопат) і антимиастенічні агенти (неостигмін, піридостигмін).

Пацієнти можуть вживати фосфорорганічні інсектициди в процесі куріння "крека" (кристалічного), намагаючись запобігти швидкому розпаду кокаїну шляхом інгібування холінестерази плазми, що призводить до пролонгованої або інтенсивної ейфорії. В однієї вагітної жінки, яка це зробила, через 1 годину спостерігалися нудота і слабкість, потім почалися блювання, фасцикуляція і загальні тоніко-клонічні судоми. Жінка народила нормальну дитину, після чого їй була проведена трахейна інтубація з введенням 4мг атропіну, 10мг діазепаму, 900мг фенobarбіталу та 2г пралідоксима хлориду з наступним введенням 1г кожні 8 годин протягом 24г. Відсутні вагомі клінічні докази того, що введення псевдохолінестерази знижує токсичний ефект кокаїну. Захворювання печінки також можуть впливати на синтез псевдохолінестерази.

Антагоністи кальцієвих каналів

Попереднє лікування ніфедипіном підвищує ймовірність випадків і смерті в результаті вживання кокаїну. Антагоніст кальцієвих каналів (дилтіазем), введений здоровим дорослим перед вживанням кокаїну, не змінює підвищення кров'яного тиску, пульсу, збільшення зіниць або суб'єктивного почуття ейфорії під впливом кокаїну.

Механізм дії

Кокаїн діє на 3 нейромедіаторні системи, принципово значущих для нервової діяльності: дофамінову, норадреналінову, серотонінову. Зв'язуючи транспортери моноамінів, кокаїн порушує зворотне нейрональне захоплення нейромедіаторів пресинаптичною мембраною. В результаті нейромедіатор залишається в синаптичній щілині і з кожним проходженням нервового імпульсу його концентрація зростає, що призводить до посилення впливу на відповідні рецептори постсинаптичної мембрани. Одночасно з цим виснажується запас нейромедіатора в депо пресинаптичної мембрани, цей ефект особливо яскраво спостерігається при неодноразовому вживанні кокаїну.

З кожним нервовим імпульсом виділяється все менше нейромедіаторів і компенсаторно зростає щільність рецепторів до даного катехоламіну на постсинаптичній мембрані, дане явище особливо характерне для дофамінових рецепторів.

Ейфорія і психічна залежність, що викликаються кокаїном, пов'язані головним чином з блокуванням дофамінового транспортера у центральній нервовій системі. Порушення обміну норадреналіну проявляється переважно в симпатичній нервовій системі, впливаючи на органи, де кількість норадреналінових рецепторів найбільша. Вплив кокаїну на систему серотонінового обміну при одноразовому введенні призводить до підвищення концентрації серотоніну в синаптичній щілині і, як наслідок, - до розвитку центральних ефектів, характерних для кокаїну.

У лабораторних тварин після одноразового введення кокаїну щільність дофамінових рецепторів на постсинаптичній мембрані зростала в середньому на 37%, при повторному введенні щільність рецепторів продовжувала збільшуватися. У зв'язку з поступовим наростанням важкості порушення обміну дофаміну при вживанні кокаїну можуть розвиватися специфічні психози, котрі за клінічним перебігом нагадують шизофренію.

Місцевоанестезуюча дія кокаїну пов'язана з блокуванням потенціал-залежних натрієвих каналів периферичної нервової системи. Для проявів цього ефекту в центральній нервовій системі потрібна велика доза препарату, близька до летальної.

Шляхи метаболізму

Кокаїн після попадання в організм швидко розподіляється в об'ємі циркулюючої крові і швидко метаболізується в бензоілекгонін і екгонін печінковими естеразами, основна роль у цьому процесі належить псевдохолінестеразі. На швидкість метаболізму кокаїну в печінці впливають різні зовнішні фактори. Так, наприклад, при пригніченні печінкового кровотоку відбувається підвищення концентрації кокаїну в крові в кілька разів. При

поєднанні вживання кокаїну і фосфорорганічних сполук за рахунок часткової або повної деактивації псевдохолінестерази відбувається значне збільшення концентрації кокаїну.

Кокаїн після попадання в організм людини проходить наступні метаболічні перетворення:

Під дією ферментативного гідролізу за допомогою холінестерази кокаїн втрачає бензоїльну групу і формується метилекгонін. Бензоїлекгонін хімічних перетворень під дією холінестерази не зазнає;

В процесі гідролізу при фізіологічних значеннях рН кокаїн і метил кокаїн втрачають складну метильную групу з утворенням відповідно бензоїлекгоніна і екгоніна.

Таким чином, при фізіологічних значеннях рН метилекгонін не акумулюється в крові, на відміну від бензоїлекгоніна.

Виділення кокаїну з організму на 80% виконується нирками у вигляді його метаболітів: бензоїлекгоніна і екгоніна.

Слід зазначити, що при спільному вживанні етанолу та кокаїну формується кокаетанол, що призводить до значного збільшення часу напіввиведення метаболітів препарату з організму.

Протягом 2-3 днів з організму виводиться 90-95% введеної дози кокаїну у вигляді чистої речовини і її метаболітів в наступному співвідношенні:

- Незмінений кокаїн 1 - 9 %;
- Бензоїлекгонін 35 - 60%;
- Метилекгонін 32 - 49%;
- Екгонін 1 - 8%;
- Норкокаїн і гідроксилиновані метаболіти 10%.

Спостерігається виражена залежність співвідношення метаболітів від способу введення препарату.

Всього виявлено 11 метаболітів кокаїну.

Чотири з них: екгонідин, норекгонідина метиловий ефір, норекгоніна метиловий ефір і ω -гідроксибензоїлекгонін - були недавно виявлені в сечі

пацієнтів методом хроматографії та мас-спектрометрії. При змішуванні кокаїну з етанолом утворюється кокаетилен.

$T_{1/2}$ кокаїну 38 - 67 хв, бензоілекгоніну 4 - 6 год, метилекгоніну 2 - 7 год.

Кокаетилен

Кокаетилен, етиловий гомолог кокаїну (етилбензоілекгонін), хімічно синтезований більш 100 років тому, клінічне значення якого було встановлено недавно, є фармакологічно активним метаболітом кокаїну. Він міститься в організмі пацієнтів, які одночасно вживали кокаїн і етанол. Він виявляється в крові та сечі здорових пацієнтів. Кокаетилен утворюється в печінці з кокаїну і етанолу шляхом трансестерифікації. Його концентрація в крові може прийматися до концентрації кокаїну або перевищувати останню (найбільша концентрація, виявлена в одному дослідженні, склала 1600 мкг/мл). Більш тривалий період на півжиття (2 роки) порівняно з кокаїном (38 хв), можливо, пояснює, чому у деяких пацієнтів з низьким рівнем кокаїну трапляються інсульти та серцеві напади, викликані кокаїном.

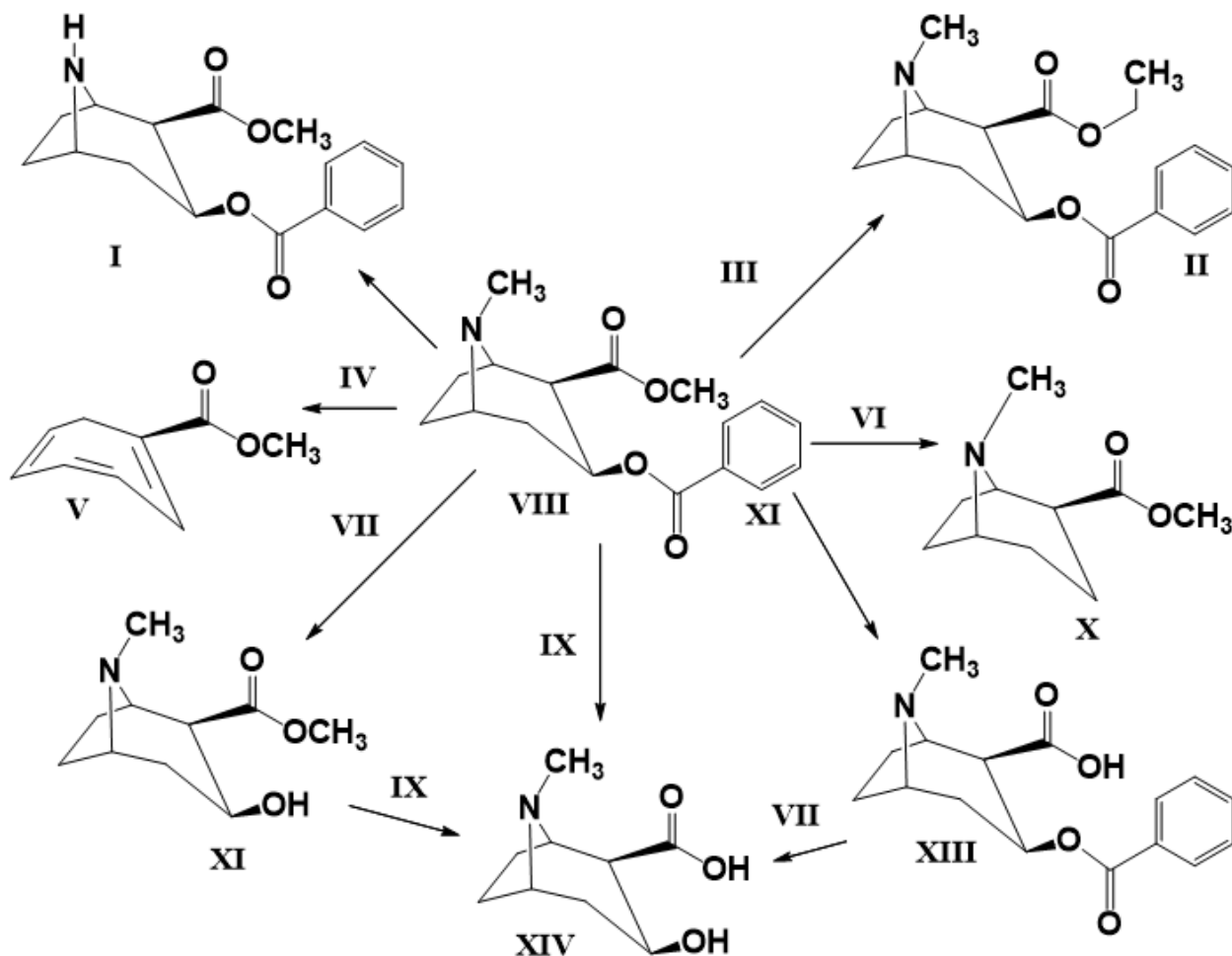


Рис. 3. Схема біотрансформації кокаїну. Де: I – норкокаїн; II – кокаетилен; III – алкоголь; IV – гідроліз кокаїну; V – карбометоксициклогептарієн (ізомери); VI – піроліз кокаїну; VII – ензимний гідроліз; VIII – кокаїн; IX – гідроліз; X – ангідроегконінметиловий ефір; XI – метилекгонін; гідроліз pH $\square$ 8; XIII – бензоілекгонін; XIV – екгонін.

Кокаетилен може мати більш високу кардіотоксичність порівняно з кокаїном або етанолом окремо, проте Pirwitz і співавт. встановили, що етанол, введений внутрішньовенно відразу ж після введення кокаїну через ніс, перешкоджає ранньому та повторному звуженню коронарних судин. Підвищена захворюваність і смертність, пов'язана з одночасним вживанням кокаїну і етанолу, мабуть, не є наслідком звуження коронарних судин під впливом кокаїну. Кокаетилен проникає через бар'єр крові - мозок. Це пояснює,

чому таке велике число кокаїнових наркоманів одночасно вживають алкоголь. Мабуть, вони досягають більш сильної і тривалої ейфорії.

У присутності кокаїну і етанолу печінка метаболізує кокаїн в його гомолог - кокаетилен. Він викликає той же сильний вплив, що й кокаїн, проте має більш високий ризик летального результату, ніж вихідний наркотик.

Кокаетилен виявляють у крові і мозку пацієнтів при наявності кокаїну і етанолу в їх організмі. Кокаетилен може бути активним на ділянках центральної нервової системи, відповідальних за зв'язування кокаїну (дофамін, норадреналін, серотонін, опіоїдна сигма і мускаринові холінергічні рецептори), а також в натрієвому каналі.

Кокаетилен, мабуть, гідролізується в екгонінетиловий ефір (EEE) способом, аналогічним гідролізу кокаїну в екгонінметиловий ефір. Виявлення EEE в крові може вказувати на наявність кокаетилена. При аналізі сечі кокаетилен і EEE виявляють у всіх пацієнтів з позитивним тестом на кокаїн і етанол. Кількісне визначення кокаетилена та кокаїну в крові та сечі можна проводити за допомогою газової хроматографії - іонної пастки мас-спектрометрії, а також газової хроматографії з визначенням утриманих електронів. Альтернативним методом є вискоефективна рідинна хроматографія з ультрафіолетовою детекцією (235 нм). Кокаетилен також присутній в меконії. Наявність і концентрацію кокаетилена не вдається точно визначити при одночасному виявленні кокаїну або етанолу в сироватці, кокаетилен міститься в меконії в більш високих концентраціях, ніж у сечі, що може служити індикатором внутрішньоутробного впливу алкоголю.

Виведення з сечею

Бензоілекгонін може бути виявлений у сечі при рівні 300 нг/мл або через 22 діб після останнього вживання кокаїну. Дані перспективного дослідження сечі курців кокаїну показують, що значна кількість АСМЕ - основного продукту піролізу кокаїну виводиться з організму з сечею. Токсикологічну значущість цього явища не вивчали.

Позитивний тест на бензоілекгонін в сечі є загальноприйнятим доказом нелегального вживання кокаїну. Чайне листя коки, імпортоване в США і легально продаються в продуктових магазинах під назвою "Health Inca Tea" "чай здоров'я інків" або "Mate de Coca" із середнім вмістом кокаїну 1,8 мг на 180 мл чаю, можуть викликати виведення до 2400 нг/мг бензоілекгоніна з сечею. На наступний ранок після вживання ТАС (тетракаїн, адреналін і кокаїн) як місцевого анестезуючого засобу аналіз 83% проб сечі методом газової хроматографії - мас-спектрометрії дав позитивні результати на бензоілекгонін. Деякі проби мали позитивну реакцію 36 год. по тому. Лікарі, які використовують розчин ТАС для місцевої анестезії, зобов'язані попереджати пацієнтів про те, що вони можуть не пройти тест на вміст кокаїну, в крові через 36 - 48 год. після застосування ТАС. Це також може відноситися до пацієнтів, у яких для лікування епістаксису застосовували кокаїн місцево.

Клінічні ефекти

Ефекти кокаїну можна умовно поділити на дві групи: центральні і периферичні. Також окремо виділяють ускладнення від вживання кокаїну.

Центральні ефекти

Обумовлені впливом на обмін нейромедіаторів в головному мозку. До них належать:

- емоційний підйом, ейфорія;
- відчуття припливу енергії;
- посилення розумової активності;
- зниження потреби у сні (подовження періоду безсоння);
- зниження апетиту;
- збільшення фізичної витривалості.

Периферичні ефекти

Обумовлені впливом на обмін нейромедіаторів в периферичній нервовій системі. До них належать:

- тахікардія;
- задишка;
- підвищення артеріального тиску;
- підвищення температури тіла;
- пітливість;
- розширення зіниць.
- при тривалому вживанні

Дані побічні ефекти розвиваються після неодноразового вживання кокаїну, коли відбувається декомпенсація обміну нейромедіаторів і організм не здатний адекватно працювати за відсутності наркотику:

- порушення сну, безсоння;
- головний біль;
- нудота;
- швидка втомлюваність, зниження пам'яті, уваги;
- нежить, часті носові кровотечі, можливий некроз носової перегородки;
- нав'язливі рухи (конвульсивні рухи пальцями рук);
- дратівливість, агресивна поведінка;
- тремор, підвищена судомна готовність, можливі судомні напади;
- депресія;
- психози, параноїдальні чи безглузді вигадки;
- галюцинації: тактильні, зорові, звукові.
- найбільш характерно при галюцинаціях відчуття дрібних комах під шкірою. У зв'язку з цим на шкірі можуть бути порізи, зроблені в спробі витягти їх;
- порушення функції зовнішнього дихання;
- церебральний інсульт;
- аритмія, стенокардія, інфаркт міокарда;
- схильність до суїциду.

Зниження маси тіла при тривалому зловживанні не пов'язане з втратою апетиту, який при ньому, навпаки, підвищується. Воно викликане глибокими метаболічними змінами в процесах відкладення жирів. При відмові від кокаїну підвищений апетит призводить до різкого набору маси тіла.

Таблиця 3

Зовнішні ознаки приймання кокаїну

Ознака	Коментарі
Перфорована носова перегородка	Вперше описана в 1900-х роках, коли вдихання кокаїну стало популярним. Закапування в ніс крапель що містять судинозвужувальні речовини, може призвести до схожих результатів.
Кокаїнові «сліди»	В місці останньої ін'єкції з'являються оранжево-рожеві синці, іноді з позначеною центральною зоною навколо уколу. З часом ці ушкодження стають жовтими та блакитними, іноді загоюються без рубця. Шкірні виразки повільно загоюються, мають червоне або сіре дно та бліді краї.
«Крековий кератит»	Куріння крека анестезує рогівку у курців. Знижена чутливість може привести до дуже сильного тиску на очі при розтиранні, що в свою чергу викликає пошкодження рогівки або кератит з виразками та інфекцією.
«Крековий палець»	Мозоль може виникнути через багаторазовий контакт великого пальця з коліщатком запальнички.
«Крекова рука»	Почорнілі гіперкератозні та опікові ушкодження на внутрішній стороні долоні утворюються через постійне поводження з гарячими крековими трубками.
Ерозії зубів	Пероральне або інтраназальне застосування

	кокаїну призводить до вплив на зуби, кислота, пошкоджує зубну емаль. Виразки на яснах також з'являються в місцях аплікацій речовини.
--	--

Вплив на серцево-судинну систему

Передозування кокаїном обумовлює інотропні і хронотропні зміни, здатні викликати пригнічення серцево-судинної діяльності та аритмію.

Серцево-судинна токсичність кокаїну:

- гіпертензія, тахікардія;
- вентрикулярна аритмія;
- суправентрикулярна аритмія;
- застійна серцева недостатність;
- міокардит;
- ішемія міокарда;
- інфаркт міокарда;
- розшарування коронарної артерії.

Особи, що вводять кокаїн внутрішньовенно, піддаються підвищеному ризику ендокардиту. Поки невідомо, чи є це результатом впливу кокаїну на імунітет або пов'язано зі способом ін'єкції кокаїну.

Вдихання кокаїну через ніс обумовлює звуження коронарних артерій з ослабленням коронарного кровотоку на тлі підвищеної потреби міокарда в кисні. Екстремальні підйоми пульсу і тиску крові можуть викликати субендокардіальну ішемію навіть без блокади серця, а лише у зв'язку з підвищеною потребою міокарда в кисні. Ці ефекти, очевидно, викликані альфа-адренергічною стимуляцією. Проводились дослідження по усуненню цих ефектів за допомогою фентоламіну. Викликана кокаїном активізація тромбоцитів може викликати ішемію міокарда внаслідок закупорки і спазму уражених малих коронарних судин.

Інфаркт міокарда

Незважаючи на те, що 5 млн жителів США, як вважають, регулярно вживають кокаїн, у всій північноамериканській літературі є лише 155 повідомлень про гострий інфаркт міокарда через кокаїн. Тому багато пацієнтів з болем у грудях, викликаним вживанням кокаїну, надходять до лікарні з діагнозом можливого інфаркту міокарда.

Викликаний вживанням кокаїну інфаркт пов'язаний зі значним переважанням коронарних тромбів і впливом на передню стінку в усіх відношеннях нормальних коронарних артерій. Це захворювання може бути викликане вживанням кокаїну через ніс, внутрішньовенно або шляхом інгаляції. Майже половина пацієнтів з інфарктом міокарда мали в анамнезі біль в грудях; 9 з 10 пацієнтів були курцями, а у 2/3 пацієнтів інфаркт міокарда відзначався через 3 години після вживання кокаїну (в межах від 1 хв до 4 діб). У більшості пацієнтів при вступі до відділення "швидкої допомоги" з болем в грудях, в результаті вживання кокаїну, відзначався інфаркт міокарда.

Передбачувані механізми інфаркту міокарда, викликаного вживанням кокаїну, включають артеріокоронарний спазм, утворення тромбів на місці і агрегацію тромбоцитів, пряму травму міокарда, прискорений атеросклероз, неатеросклеротичну проліферацію інтими, а також підвищену потребу міокарда в кисні. Інфаркт міокарда, викликаний вживанням кокаїну, у пацієнтів з нормальною коронарною артерією, можливо, викликає адренергічно опосередковане збільшення споживання кисню міокардом, вазоконструкцію великих артерій епікарда чи малих коронарних судин і коронарний тромбоз. Хронічне вживання кокаїну загрожує прискореним атеросклерозом і порушенням вазодилататорної функції ендотелію.

Звуження коронарних судин. Інтраназальне введення кокаїну викликає повторюване звуження коронарних судин. Первісна вазоконстрикція спостерігається через 30 хв після вживання наркотику і за часом збігається з піковою концентрацією кокаїну в крові. У міру зниження концентрації кокаїну в крові звуження судин зменшується. Через 90 хв після вживання наркотику

коронарні судини знову звужуються, що пов'язано з підвищенням концентрації головних метаболітів кокаїну - бензоілеконіна і етил-метилового еконіну. Стенокардія та інфаркт міокарда, настає через кілька годин після інгаляції кокаїну, це обумовлено звуженням коронарних судин під впливом цих метаболітів.

Тромбоцити

Відомо, що такі біогенні аміни, як серотонін і адреналін, стимулюють агрегацію тромбоцитів. Кокаїн підсилює вироблення тромбоксану та агрегацію тромбоцитів, які можуть викликати загострення ішемії шляхом підвищення судинозвужувальної активності. Аномальний опір коронарних судин (судини малого епікарду при біопсії ендоміокарда) свідчить про те, що на критичній стадії змін коронарних судин болі в грудях можуть бути викликані закупоркою малих судин тромбами, що утворилися в результаті вживання кокаїну. Виділення тромбоксану A₂ з стимульованих тромбоцитів також може викликати загострення ішемії шляхом збільшення судинозвужувальної активності.

Фактори ризику

Фактори ризику, пов'язані з інфарктом міокарда на тлі вживання кокаїну, включають такі відомі фактори ризику серцевої ішемії, як тютюнопаління, спадкові серцеві захворювання, гіпертензія, гіперхолестеринемія і діабет.

Аритмія

Більшість випадків аритмії, викликаних кокаїном, є суправентрикулярними. Специфічного лікування не потрібно, за винятком випадків, коли пацієнт гемодинамічно нестабільний.

Лабораторні дані. Для прийняття клінічних рішень при лікуванні пацієнтів з болями в грудях без оцінки ST- сегмента ЕКГ корисними можуть бути серійні величини креатинінкінази сироватки в смузі MB (СК- MB). Нещодавно з'явилися маркери, сироватки, поки ще не набули широкого поширення, - кардіальний тропонін-Т, кардіальний тропонін-І, ізоформи СК-

МВ, а також легкі ланцюжки кардіального тропозіна. Поки не встановлена роль цих, маркерів в ішемії / інфаркті, викликаних кокаїном. Одиначні і серійні, нормальні або недіагностичний ЕКГ не виключають ішемії або травми у даної групи пацієнтів.

Оцінка постміокардного інфаркту. Повторювані ішемічні болі в грудях відзначалися у пацієнтів, які продовжують зловживати кокаїном, а також, у інших пацієнтів. Навантажувальна проба, підвищена ST- крива при моніторингу Хольтер, катетеризація серця, а також провокаційна проба ергоновін не завжди ефективні для діагностики пацієнтів з групи ризику

Біль у грудях

Біль у грудях, імовірно серцевої етіології у пацієнтів, зловживаючих кокаїном, слід вважати ішемічним явищем. Імовірна необхідність госпіталізації пацієнтів в кардіологічне відділення. Скарги на біль у грудях найбільш типові для осіб, що вживають кокаїн, причому число останніх становить до 40% пацієнтів відділень "швидкої допомоги". Біль у грудях часто з'являється після інсуфляції, інгаляції і внутрішньовенного введення кокаїну. У наркоманів ця біль може бути викликана пневмомедиастином і пневмотораксом (при інгаляційному вживанні кокаїну), попаданням чужорідного тіла або септичною емболією (при внутрішньовенному введенні кокаїну), супутніми травмами, ішемією та інфарктом міокарда (при попаданні кокаїну в організм будь-яким шляхом). Усіх пацієнтів, що надходять до відділення "швидкої допомоги" з гострим болем у грудях, необхідно опитувати на предмет вживання кокаїну.

Hollander і співавт. встановили, що болі в грудях, пов'язані з вживанням кокаїну, починаються приблизно через 60 хв після застосування наркотику і тривають близько 120 хв. Біль у грудях у більшості випадків є за груди́нним і давлячим, часто відзначається і потовиділення. Відсутні клінічні відмінності між пацієнтами, у яких згодом розвивається інфаркт міокарда, і іншими. Зазвичай з таким болем надходять молоді чоловіки; курці сигарет з неодноразовим зловживанням кокаїну в анамнезі. У даної групи пацієнтів рідко відзначаються традиційні фактори ризику серцевих захворювань. ЕКГ менш

чутлива в плані виявлення інфаркту міокарда у пацієнтів з болем у грудях, викликаного вживанням кокаїну, ніж у решти пацієнтів. Повторний інфаркт міокарда може трапитися у пацієнтів з нормальною коронарною ангіограмою, які вживають кокаїн. Підвищений рівень СК-МВ через 3 години після госпіталізації у відділення "швидкої допомоги" часто супроводжується подальшими ішемічними явищами у пацієнтів з клінічно стабільним болем у грудях без зростання ST-сегмента.

Одне з перспективних досліджень, проведене в кількох медичних центрах, показало, що повторна біль у грудях внаслідок вживання кокаїну відзначалася майже у половини пацієнтів. Однак, у них рідко трапляється інфаркт міокарда. Смертність у цій групі пацієнтів часто викликана ВІЛ-інфекцією. Оскільки кокаїн прискорює розвиток атеросклерозу, пацієнти з болем у грудях, викликаним вживанням кокаїну, піддаються підвищеному ризику ускладнень ішемічної хвороби серця.

Зміни ST-сегмента і Т-хвилі можуть імітувати гостру травму міокарда. У якісному відношенні гострий біль у грудях, викликаний вживанням кокаїну, важко відрізнити від болю при гострій ішемії міокарда (див. Далі "Лікування болю в грудях").

Ускладнення з боку нервової системи

Близько 10-30% інсультів у молодих пацієнтів викликано вживанням наркотиків, причому, у 30- і 40-річних пацієнтів ця цифра зростає до 90%. З цієї причини діагностика молодих пацієнтів з інсультом включає аналіз на вміст наркотиків в організмі. Наркотики, найбільш часто викликають інсульт, є симпатоміметичними агентами. Це амфетаміни, фенілпропаноламин, фенциклідін, метилфенідат, кокаїн і опіати, наприклад героїн. За минулі 10 років кокаїн став найбільш поширеною речовиною, що викликає інсульт. Неврологічні симптоми розвиваються через 3-6 год після вживання кокаїну в більшості випадків інсульту, обумовленого даними наркотиком. Інсульти вражають як осіб, що вживають кокаїн вперше, так і тих, хто зловживає

наркотиком тривалий час, незалежно від шляху потрапляння останнього в організм.

Алкалоїдна форма кокаїну здатна викликати як оклюзивний, так і геморагічний інсульт. Гідрохлоридна форма найчастіше обумовлює геморагічний інсульт. Вживання кокаїну загрожує як субарахноїдальними, так і внутрішньочерепними крововиливами. Майже в 80% випадків спостерігаються аневризми або артеріовенозні злоякісні утворення. Ангіографічне дослідження черепа рекомендується у випадках внутрішньочерепного крововиливу, викликаного вживанням кокаїну, особливо при пайовому або внутрішньочерепному крововиливі.

В даний час кокаїн є найбільш поширеним нелегальним наркотиком, що викликає черепно-мозкові захворювання у дорослих. У наркоманів, нюхають "крек", з однаковою частотою відзначаються ішемічні і геморагічні черепно-мозкові захворювання. Гідрохлорид кокаїну (при інтраназальному та внутрішньовенному введенні), як правило, викликає геморагічний інсульт.

Субарахноїдальний крововилив

Пацієнти з раптовими нападами сильного головного болю, що виникають через кілька хвилин або годин після вживання кокаїну, особливо в поєднанні з нудотою, блювотою, онімінням в шиї і втратою свідомості, повинні бути обстежені на предмет можливого субарахноїдального крововиливу. Причиною ускладнень є патологічні зміни (черепна аневризма або артеріовенозні злоякісні утворення) в анамнезі. Пацієнти можуть перебувати в гіпертензивному або нормотензивному стані.

Внутрішньочерепна кровотеча

Внутрішньочерепні кровотечі, викликані вживанням кокаїну, можуть супроводжуватися головним болем, скороминущою або постійною втратою свідомості, зміною свідомості або неврологічними аномаліями з латеральними ознаками. В окремих пацієнтів відзначаються фонові порушення (аневризма, артеріовенозні злоякісні утворення, пухлини). Крововилив зазвичай діагностується за допомогою комп'ютерної томографії.

Скорочувальний пучок

Некроз скорочувального пучка, мабуть, є характерною гістологічною рисою катехоламінової токсичності і може спостерігатися в гострий період інфаркту міокарда, при важких стресових реакціях, а також після введення катехоламінів або симпатоміметичних агентів, включаючи кокаїн.

Кардіоміопатія

Тривале вживання кокаїну може викликати кардіоміопатію. Після загоєння некрозу скорочувального пучка утворюються рубці і фіброз, які можуть призвести до бівентрікулярної розширеної кардіоміопатії, аналогічної феохромоцитомі. При гострій розширеній кардіоміопатії, викликаній курінням "крека", припинення дії наркотика протягом декількох тижнів може викликати зворотний розвиток кардіоміопатії та поліпшення систолічної функції лівого шлуночка.

Вплив на гемодинаміку

Більшість "соціальних" або "рекреаційних" споживачів кокаїну вживають менш ніж 250 мг (2-4 мг/кг) кокаїну за один прийом. Ця доза може викликати звуження коронарної артерії і незначне ослаблення коронарного кровотоку. Гемодинамічні дослідження пацієнтів, які вдихали кокаїн (2 - 3 мг/кг), показали, що ця доза викликає незначне підвищення частоти пульсу (17%), середнього артеріального тиску (8%), серцевого індексу (18%) і перше відхилення тиску лівого шлуночка (DP/dt) (18% позитивного і 15% негативного). При цьому не відзначалося змін легеневого капілярного клина, легеневої артерії і лівого судинного кінцевого діастолічного тиску, рівно як опора системних і легневих капілярів. Бензоілеконін, а не еконіновий метиловий ефір є потужним судинозвужувальним засобом тривалої дії.

Вплив на дихальну систему

Куріння кокаїну, мабуть, обумовлює гострі дихальні симптоми, загострення астми, термічне ураження дихальних шляхів, порушення функції легенів, пневмоторакс, пневмомедіастинум, облітеруючий бронхіоліт, некардіогенний набряк легенів, легеневий інфільтрат (інтерстиціальний

пневмоніт), захворювання судин легенів і легеневий крововилив. Майже у 1/3 пацієнтів, раптово померлих після інгаляції кокаїну, під час розтину виявлено гемосідеріннагружені макрофаги в легеневій тканині. У 26% осіб, які використовують очищений кокаїн, відзначаються епізоди виділення кривавого мокротиння після куріння наркотику. Сильне звуження судин внаслідок вживання кокаїну пошкоджує механізм легеневого крововиливу і рабдоміолізу.

Tashkin і співавтори відзначають, що вживання «крека» часто пов'язано з високою частотою як мінімум випадкових гострих серцево-дихальних симптомів в межах від 1 до 12 годин після куріння кокаїну (утворення чорного мокротиння при кашлі, кровохарканні; біль у грудях, особливо підсилюється при глибокому диханні, серцебитті і слабке, але помітне, порушення дифузійної ємності легень). Чорна бронхоальвеолярна рідина при бронхоскопії свідчить про можливе палінні «крека» і пов'язаних з цим ускладнень.

Респіраторні ускладнення в результаті паління кокаїну:

- легеня курця «крека» (легеневий інфільтрат, лихоманка, бронхоспазм, еозинофілія, підвищений рівень IgE; кровохаркання у курців сигарет);
 - пневмоторакс;
 - пневмоперикард внаслідок баротравми;
 - захворювання реактивних дихальних шляхів (трахеобронхіальний стиск, закупорка малих дихальних шляхів слизом);
 - аномальні результати тесту легеневої функції, оборотні;
 - бронхіт;
 - фатальний бронхоспазм у астматиків;
 - облітеруючий бронхіолі;
 - пневмомедіастинум;
 - набряк легенів;
 - підшкірна аспірація через голку (в дихальні шляхи під анестезією);

- некротизуюче термальне ураження основи язика, надгортанника і грушоподібної пазухи;
- емфізема задньої частини глотки;
- інгаляційна травма (внутрішньотрахіальне загоряння наповнювача при палінні чистого кокаїну);
- підвищена частота дихальних пауз;
- знижена вентиляція.

Таблиця 4

Поширені ускладнення, викликані кокаїном

Центральна нервова система	Припадок в результаті гіпоксії плода
Симпатоміметичний приступ	Припадки в результаті пасивної інгаляції
Тремор	Припадки в результаті випадкового прийому перорально кристалічного кокаїну
Припадки	Неувага до дітей
Мігрень	Шлунково-кишковий тракт
Церебральний васкуліт	Мезентеріальна ішемія
Інфаркт мозку	Прийом кристалічного кокаїну в контрабандних цілях («людина - контейнер»)
Субарахноїдальний крововилив	Прийом кристалічного кокаїну з метою уникнення арешту («заглотник»)
Серцево-судинна система	Недостатність харчування
Гіпертензія	Нирки
Серцева аритмія в результаті симпатетичного приступу	Ниркова недостатність, викликана рабдоміолізом

Серцева аритмія в результаті блокади каналів натрію	Вуха, горло, ніс
Глобальна ішемія міокарда	Некроз носової перегородки
Регіональна ішемія міокарда	Риніт
інфаркт міокарда	Синусит
Регіональний трансмуральний інфаркт міокарда	Ларингіт
Кардіоміопатії	Психіатрія
Міокардит	Тяжка депресія
Ендокардит	Тяжка параноз
Розрив аорти	Бурхлива поведінка
Розсіяні мікроаневризми (по всьому тілі)	Травми
Легені	Порушене сприйняття
Альвеолярний крововилив	Нещасні випадки
Синдром пригнічення дихання дорослих	Бурхлива поведінка
Пневмомедіастинум	Обмін речовин
Пневмоторакс	Гіпоксія
Легеневий тромбоз	Гіпертермія
Гіперчутлива реакція легень	Гіпоглікемія
Акушерство	Молочний ацидоз
Відслойка плаценти	Гіпокаліємія
Спонтанний аборт	Гіперкаліємія
Педіатрія	Інфекції в результаті внутрішньовенного введення наркотиків
Передчасні роди	Гепатит В
Тривала гіпоксія плода	ВІЛ

Уповільнення внутрішньоутробного росту	Ендокардит
Дисфункція поведінки	неонатальної
Уроджені потворності	

Вплив на печінку

У осіб, що вживають кокаїн, порушується функція печінки. У пацієнтів спостерігалися клінічні ознаки некрозу печінки внаслідок вживання кокаїну. Важкий наркоз зони 3 не відрізняється від токсичного некрозу, зазвичай спостерігається при вживанні ацетамінофену. Швидке підвищення рівня трансамінази в сироватці відзначається протягом декількох годин після внутрішньовенного введення кокаїну, за яким слід швидке його зниження протягом декількох діб. Також подовжується протромбіновий час, підвищується рівень білірубіну сироватки, а також підвищується концентрація фосфокінази креатину з міоглобінурією. Особи, що вживають "крек", схильні до підвищеного ризику зараження інфекційним гепатитом В і D, можливо, статевим шляхом.

Таблиця 5

Дія кокаїну на різні системи організму

	гостра дія	хронічна дія
ЦНС	ейфорія, рідко - дисфорія; відчуття припливу енергії; посилення розумової активності; підвищення чуттєвого сприйняття; знижений апетит; підвищене	головні болі, судоми, церебральні крововиливи, мозкові інсульти, церебральна атрофія, церебральний васкуліт,

	занепокоєння; зниження потреби у сні; підвищена самовпевненість; маячня.	депресія, параноя, психоз, самогубство, галюцінаторні розлади.
Респіраторна система	пневмоторакс пневмомедіастенізм пневмоперикардіт набряк легенів легенева кровотеча	«крекова легеня» облітеруючий бронхіоліт загострення астми
Шлунково-кишковий тракт	гастродуаденальна перфорація коліт	
Голова та шия	виразковий гінгівіт кератит перфорована носова перегородка зміни нюху оклюзія ретинальної артерії носова кровотеча	ерозія зубної емалі епітеліальні дефекти рогівки хронічний риніт злаякісна гранулема зорова нейропатія остеолітичний синусит
Нирки	рабдоміоліз гострий тубулярний некроз	
Ендокринна система		гіперпролактинемія

Вплив на центральну нервову систему

Кокаїн на ранній стадії викликає ейфорію, гіперактивність, тривогу і балакучість. Потім починається тремор, гіпорефлексія і конвульсії. На останній стадії можливі кома, гіпорефлексія і пригнічення дихання та/або діяльності

серцево-судинної системи. Смерть настає в результаті пригнічення дихання або зупинки серця.

НАПАДИ

1. Для зняття короточасних нападів введіть бензодіазепіни внутрішньовенно.
2. При повторних нападах введіть фенітоїн та/або барбітурати внутрішньовенно.
3. Виміряйте рівень глюкози в крові. При зниженому рівні нормалізуйте його.
4. Виміряйте ректальну температуру. Виключіть можливість злоякісної гіпертермії.
5. Проведіть комп'ютерну томографію мозку для виключення внутрішньочерепної кровотечі.
6. При стійких нападах, що супроводжуються гіпертермією, ініціюйте нейром'язовий пар, за допомогою речовини, що не викликає деполяризації, а також проведіть інтубацію і механічну вентиляцію легенів.

Хронічна залежність

Фенфлурамін, тразодон, місцеві анестезуючі препарати і нейролептичні речовини або виявилися неефективними для пом'якшення ознак і симптомів кокаїнової абстиненції, або викликали неприйнятну побічну дію. При використанні інгібіторів моноамінової оксидази в поєднанні з такими стимулюючими речовинами, як кокаїн, може розвинути гіпертензивна криза. Попередні дослідження вказують на можливу роль карбамазепіну в ослабленні потягу до кокаїну, а також у скороченні вживання кокаїну пацієнтами, що проходять курс лікування метадоном. Необхідна обережність при використанні карбамазепіну, так як він може підвищити частоту пульсу і кров'яний тиск у осіб, що палять кокаїн. Попередні, але поки не підтверджені контрольовані

дослідження дозволяють припустити, що фенітоїн індукує тривалу абстиненцію наркоманів, що вживають кокаїн. Вивчення експериментальних ліків ібогаїна потребує подальших досліджень.

Внутрішньовенне введення кокаїну і ВІЛ. Наркомани, що вводять кокаїн внутрішньовенно, мають тенденцію підвищувати частоту ін'єкцій (до 5 протягом годин) порівняно з наркоманами, які вживають героїн внутрішньовенно, які роблять перерву на 1 рік між "сеансами" ("hits"). Тривалість ейфорії, спричиненої кокаїном, набагато коротша, ніж при споживанні героїну. Тяга до кокаїну виникає у наркоманів набагато раніше («загул»). Через частіші ін'єкції наркомани, що вживають кокаїн, нехтують дезінфекцією голок і шприців спиртом, тому ризик зараження ВІЛ серед кокаїнових наркоманів набагато вище. Крім того, такі наркомани частіше обмінюються голками один з одним, так як потреба в голках у них вище, ніж у інших наркоманів. Полегшення доступу наркоманів до стерильних голок і шприців знизить необхідність використання одних і тих же голок і шприців серед наркоманів. Очевидно, що ризик захворювання на СНІД серед наркоманів, що вживають кокаїн внутрішньовенно, знижується при переході від ін'єкцій кокаїну гідрохлориду до куріння «крека» або чистого кокаїну. При цьому, однак, не знижуються інші види ризику, пов'язані з вживанням наркотика.

Причини випадків, викликаних кокаїном:

- адренергічна тяга до наркотику;
- гострі гіпертензивні епізоди;
- церебральний вазоспазм;
- гіпертермія;
- внутрішньочерепний крововилив, аневризма, артеріовенозні порушення;
- васкуліт;

- "ріжучі агенти" (епілептогенні агенти: лідокаїн, прокаїн, фенциклідин, амфетаміни, хінідин);
- метаболічний ацидоз в результаті інтенсивної м'язової активності, гілоксемія, рабдоміоліз або лактат-ацидоз, який підвищує чутливість і підсилює ефект катехоламінів, що може призвести до аритмії, гіпотензії церебральної гіперперфузії, аноксії і припадків;
- гіпертермія в результаті периферійної вазоконстрикції, підвищеної активності скелетних м'язів, підвищеного хвилинного об'єму серця і дисфункції центральної терморегуляції. Фармакологічний ефект "займання", коли вводяться повторні дози кокаїну.

Припадок може мати місце при внутрішньовенному, інтраназальному, пероральному, місцевому, ректальному або внутрішньовагінальному введенні кокаїну або чистого кокаїну.

Форми випуску

Паста коки

Дешевий продукт, що отримується екстракцією кокаїну з листя коки. Білуватий, кремовий чи тілесний, зазвичай вологий, містить м'які агрегати, котрі легко руйнуються натисканням пальця. Окрім кокаїну, містить речовини, що додаються для екстракції, наприклад, карбонат марганцю. Вміст кокаїну коливається від 40 до 90%.

Гідрохлорид кокаїну

Сіль кокаїну - класична форма випуску. Медичні препарати кокаїну також являють собою водні розчини кокаїну гідрохлориду. Білий, трохи жовтуватий або кремовий порошок, допускається вміст твердих прозорих кристалів.

Речовина, отримана безпосередньо від виробника або оптових торговців, являє собою добре очищений продукт, що містить 80-95% кокаїну і мінімум міnorних алкалоїдів і баластних речовин. У роздрібному продажі вихідний

склад в більшості випадків розбавляється у 2-3 рази різними домішками. В якості баластних речовин можуть застосовуватися схожі за зовнішніми ефектами з кокаїном дешеві стимулятори, наприклад, амфетамін, кофеїн тощо, котрі не виявляються органолептично.

Подібна операція дозволяє майже непомітно для клієнта розбавити дозу у 2 - 3 рази. Також застосовуються ще більш дешеві баластні речовини - цукрова пудра, сухе молоко - які значно знижують ефективність дози, але дозволяють отримати з вихідної дози 5 - 6 вторинних.

Крек

Крек (англ. Crack) - дешевша версія кокаїну, призначена для куріння. Являє собою вільну основу (англ. free base, має непротоновану аміногрупу), що отримується шляхом лужної екстракції розчинниками (ефіром). Оскільки гідрохлорид кокаїну відносно дорогий і розпадається за високої температури, в кінці 70-х років XX століття в продаж надійшла його вільна основа. У зв'язку з вищою температурою розпаду ця речовина може вводитися в організм шляхом куріння. В кінці XX століття даний вид кокаїну поширився в США і країнах Латинської Америки. Свою назву крек отримав завдяки характерному виляскуванню, котре супроводжує його куріння, цей звук виникає при термічному руйнуванні кристалів вільної основи кокаїну. Температура плавлення креку становить 98°C, у зв'язку з чим він легко випаровується при курінні без втрати наркотичного ефекту. Також крек вживають у вигляді розігрітої речовини, використовуючи героїноподібний метод, котрий полягає у введенні кокаїну всередину на підігрітій чайній ложці. Це так званий коксер.

Для маскування наркотику під розчинну каву або чай солі кокаїну змішують з хлоридами кобальту або заліза до отримання складу, що містить приблизно 40% кокаїну, і транспортують під назвою «коричневий кокаїн». Після доставки наркотику на місце його споживання кокаїн виділяють екстракцією органічними розчинниками. «Чорний» кокаїн отримують змішуванням солей кокаїну з полімерним матеріалом, з якого потім

виготовляють статуетки, портфелі-дипломати, підставки та інші предмети. У подальшому кокаїн виділяють екстракцією органічними розчинниками.

ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА ТА СПОЖИВАННЯ «КРЕКА»

- Збір: в Болівії вартість однієї упаковки листя масою близько 100 фунтів коливається в межах 38 - 51 дол. США.
- Переробка: перед відправкою за межі Латинської Америки вартість 1 кг порошку (або 2,2 фунта) становить 950 -1200 дол. США.
- Транспортування: вартість доставки кокаїну в Лос-Анджелес коливається в межах 12 000 - 14 000 дол. США.
- Оптовий продаж: при продажу кокаїну в пакетиках по унції 1 кг може принести прибуток 25 000 - 35 000 дол. США.
- Роздрібний продаж: стандартна ціна однієї дози кокаїну масою 0,2 г становить 20 дол. США. Продаж 1 кг у зазначеному дозуванні з додаванням лідокаїну або прокаїну може принести прибуток 100 000 - 200 000 дол. США.

Т а б л и ц я 6.

Залежність різних ефектів від шляху введення кокаїну в організм

Введення наркотику		Початок дії (с)	Тривалість ейфорії (хвил)	Середня гостра доза (мг)	Пік рівня в плазмі (нг/мл)	Чистота (%)	Біодоступність (% абсорбції)
Шлях	Спосіб						
Пероральний	Жування листя коки	300-600	45-90	20-50	150	0.5-1	-
Пероральний	Кокаїн HCl	600-1800		100-200	150-200	20-80	20-30
Через ніс	Нюхання кокаїну HCl	120-180	30-45	5x30	150	20-80	20-30
Внутрішньовенний	Кокаїн HCl	30-45	10-20	25-50 >200	300-400 1000-1500	7-100	100

Куріння, вдихання, внутрішньолеге невий	Кокаїнова паста	8-10	5-10	60-250	300- 800	40-85	6-32
	Чистий кокаїн			250- 1000	800- 900	90-100	
	«Крек»				?	50-95	

Спідбол

Спідбол (англ. Speedball) - суміш крека і героїну, найбільш небезпечна форма поширюваного кокаїну. Значна небезпека для здоров'я обумовлена перехресною взаємодією опіумного наркотику героїну і психостимулятора кокаїну. Подібне поєднання може викликати серйозні ускладнення у функціонуванні серцево-судинної системи, в перспективі - перехресна фізична залежність з важким абстинентним синдромом.

Домішки фенітоїну

У «крек» часто додають фенітоїн. Визначення рівня фенітоїну у пацієнтів з кокаїновою інтоксикацією з симптомами летаргії, ністагму або задухи доцільно при їх лікуванні.

Механізм дії

β_1 -адренергічна стимуляція викликає тахікардію, гіпертензію і аритмію, а β_2 -адренергічна стимуляція може призвести до гіпотензії після вазодилатації.

α -адренергічна стимуляція викликає гіпертензію з рефлексною брадикардією. Стимуляція центральної нервової системи призводить до неспокійного психозу і судом. Підвищена швидкість обміну речовин і гіперактивність здатні спричинити гіпертермію та рабдоміоліз.

Вагітність

Метод аналізу з використанням твердої фази екстракту і високоефективної рідинної хроматографії є чутливим для виявлення кокаїну та бензоілеконіна в навколоплідній рідині. Мінімальний рівень виявлення

становить 30 нг/мл. Концентрація бензоілеконіна, потужного судинозвужувальної рідини, в навколоплідній рідини в кілька разів вище, ніж у сечі новонародженого. Навколоплідна рідина може виступати в якості резервуара для бензоілеконіна. Радіоіммуноаналіз волосся новонароджених і газова хроматографія, мас-спектрометрія меконія більш чутливі, ніж імуноаналіз сечі новонароджених для визначення новонароджених, що знаходяться під впливом кокаїну. Ці методи дозволяють визначити лише вплив кокаїна на новонароджених, що мало місце протягом останніх 12 тижнів.

Кокаїн може бути виявлений у сечі новонароджених протягом 12-24 год. після народження, якщо мати споживала наркотик за 2 доби до пологів. Бензоілеконін може бути виявлений в період до 5 діб. Аналіз сечі на кокаїн буде негативним, якщо вживання кокаїну було припинено за кілька днів до пологів. Аналіз меконію на кокаїн може бути позитивним у період до 3 діб після пологів. Аналіз волосся новонароджених може дати інформацію швидше про вживання матір'ю кокаїну більше в тривалій, ніж в короткостроковій ретроспективі. Позитивними результати аналізів залишаються протягом 5-6 міс аж до зміни волосся у новонароджених.

Ураження плода та новонародженого бувають обумовлені вживанням кокаїну матір'ю під час вагітності, пологів і годуванні, а також пасивним впливом кокаїнового диму в ранньому дитячому віці. Фактори ризику, пов'язані з впливом кокаїну на плід і протягом неонатального періоду, наведені в табл. Наслідки для життя новонародженої дитини можуть бути руйнівними. Тератогенні ефекти обумовлені вживанням кокаїну матір'ю в період вагітності, специфічний тератогенний синдром поки не встановлений. Також відбувається порушення розвитку мозку. Кардіологічні аномалії часто пов'язані з внутрішньоутробним впливом кокаїну. Наркотик також викликає інтоксикацію грудних дітей.

Таблиця. 7.

Розлади розвитку мозку, викликані вживанням кокаїну

Аспект розвитку мозку	Пік періоду вагітності	Аномалія в результаті вживання кокаїну
Освіта нервових трубок	3-4 тиждень	Міеломенінгоцеле, енцефалоцеле
Розвиток переднього мозку	2-3 місяць	Агензія мозолистого тіла; агнезі прозорої перегородки; септооптична дисплазія
Проліферація нейронів	3-4 місяць	Мікроцефалія
Міграція нейронів	3-15 місяць	Шізенцефалія, гетеротопія нейронів
Диференціація нейронів	5 місяць	Аномалія цитодиференціації кіркових нейронів (попередня)
Мієлінізація	Після народження	Відсутня

Фетальний вплив

Кокаїн проникає через плацентарний бар'єр. Через це холінестераза плазми і нирок має знижений рівень. Звідси звуження судин матки і плоду.

Неонатальний вплив

Передчасні пологи: інтенсивні скорочення матки, зниження оксигенації плода, звуження судин матки, недостатнє харчування матері, ВІЛ або інші інфекції, зловживання іншими наркотиками з боку матері.

Пренатальний вплив кокаїну

Пренатальний вплив кокаїну збільшує ризик для здоров'я новонароджених в результаті скорочення періоду вагітності або уповільнення внутрішньоматкового росту, або і того й іншого.

Здорові діти, які зазнали впливу кокаїну та народжені в строк, схильні до ризику незначних відхилень в наступні роки.

Значна кількість вжитого матір'ю кокаїну і бензоілектгоніна затримується в плаценті з наступним потраплянням в систему кровообігу плода і матері.

Ріст плоду

Кокаїн, норкокаїн і кокаетилен швидко проникають через плаценту. Характеристики залежних від кокаїну і соціальних користувачів кокаїну в період вагітності були запропоновані Koren.

Важко оцінити ефект кокаїну, уживаного матір'ю, на ріст плоду через вплив комбінованих факторів куріння тютюну і маріхуани, вживання алкоголю та інших нелегальних речовин, а також внаслідок відмінностей харчування та догляду за дитиною. Незважаючи на ці труднощі, можна стверджувати, що ріст плоду, мабуть, повільніший у жінок, що вживають кокаїн протягом усього періоду вагітності. Ці ефекти не проявляються у новонароджених, матері яких вживали кокаїн тільки в першому триместрі вагітності.

Дослідження, проведене центрами по боротьбі з хворобами та їх профілактиці, показує, що вживання кокаїну в період вагітності підвищує ризик відшарування плаценти, уповільнення росту плоду і передчасних пологів і, мабуть, появи вроджених аномалій, сечостатевої системи та неонатальних нейроповедінкових дефектів. На сьогоднішній день немає доказів зв'язку пренатального вживання кокаїну з ростом числа випадків перинатального інфаркту мозку або синдрому раптової смерті.

Внутрішньоутробний кокаїновий синдром

Не існує чіткого визначення "внутрішньоутробного кокаїнового синдрому". Перспективне дослідження, проведене в рамках програми "Ризик матері" в Торонто, показує, що вживання кокаїну в першому триместрі вагітності особами без кокаїнової залежності не пов'язано зі значним збільшенням тератогенного ризику, проте за даними інших досліджень, вживання кокаїну в зазначений термін вагітності може викликати зміни обличчя у дітей (збільшена відстань між кутами очної щілини і ретрузія середньої частини обличчя у хлопчиків). Для підтвердження цих спостережень необхідні перспективні дослідження. Навіть разове вживання кокаїну під час вагітності може визвати інфаркт, набряк і некроз тканини. Втрата судинного постачання може мати незворотні наслідки для плода.

Лактація

Кокаїн потрапляє в грудне молоко і може викликати кокаїнову інтоксикацію у новонародженого, що перебуває на грудному вигодовуванні. Задуха і судоми спостерігалися у новонародженого при прямому попаданні в його організм кокаїну, використаного матір'ю в якості місцевого анестезуючого засобу при хворобливому відчутті в соску. Відмова від кокаїну на ранній стадії соціальними споживачами не має жодних негативних наслідків для результату вагітності.

Меконій

Меконій недоношених дітей у матерів, залежних від кокаїну, містить кокаїн і не містить бензоілекгонін, екгонін і екгонінметилові ефіри. Це дозволяє припустити обмежений характер метаболізму кокаїну у недоношених дітей. Радіоімунний аналіз волосся новонароджених і газова хроматографія - мас-спектрометрія меконію більш чутливі, ніж імунний аналіз сечі, яким не вдалося виявити 60% дітей з кокаїнової інтоксикацією в одній серії. Іммуноаналіз з флюоресцентною поляризацією (ФПА) дозволяє визначити бензоілекгонін в екстракті меконія. Поріг чутливості ФПА становить 0,6мкг бензоілекгоніна на 1г меконія. Чутливість газовій хроматографії і мас-спектрометрії менш 0,25мг кокаїну або 0,15 мг бензоілекгоніна на 1г меконію. Аналіз меконію не має переваг порівняно з еквівалентним аналізом сечі при дослідженні пренатального впливу кокаїну, при цьому ніякий метод не дозволяє надійно визначити наявність кокаїну, якщо останній раз його вживали за 3 тижні і більше до пологів.

Скринінг-тест сечі

Скринінг-тест з використанням латексного аглютинуючого інгібітору (Abuscreen On Trak) корисний для виявлення кокаїну в першій пробі сечі

новонародженого, результати готові через 3-5хв. Чутливість і специфічність методу складає 96 і 100% відповідно, але на відміну від метода імуноаналіза з ензимним середовищем (ЕМІТ) він не дозволяє виявити метаболіти (наприклад, бензоілектгонін). Газова хроматографія - мас-спектрометрія можуть бути використані для підтвердження позитивного результату. Необхідні подальші дослідження клінічної ефективності даного методу.

Амніотичні води

Вміст у амніотичних водах андростенедіону і тестостерону знижений у хлопчиків, матері яких вживали кокаїн.

У дівчаток це може не спостерігатися. Зміст фолікулостимулюючого гормону буває підвищений як у хлопчиків, так і у дівчаток.

Рівень лютеїнізуючого гормону збільшений тільки у хлопчиків. Таким чином, кокаїн проникає через плаценту і впливає на її меногіпофізну ендокринну систему.

Таблиця 8

Характеристика вагітних, які вживають кокаїн

Пацієнтки з наркотичною залежністю	Соціальні споживачі наркотиків
Вживають кокаїн під час вагітності	Припиняють вживання кокаїну з настанням вагітності
Вживають інші сильнодіючі наркотики	Рідко вживають інші сильнодіючі наркотики
Вводять наркотик внутрішньовенно	Рідко вводять наркотик внутрішньовенно
Мають низький соціально-економічний статус	Мають більш високий соціально-економічний статус
Мають погане медичне обслуговування і спостереження за перебігом вагітності	Мають в цілому гарне медичне обслуговування та спостереження за перебігом вагітності

Мають негативний результат вагітності	Мають нормальну вагітність і новонародженого
---------------------------------------	--

Дані неврологічних спостережень за дітьми, які перебувають під впливом кокаїну (включаючи дані спостережень абстиненції):

- Тремор;
- Аномальні показники ЕЕГ;
- Підвищений рефлекс переляку;
- Інфаркт мозку;
- Дефіцит інтерактивної поведінки;
- Аномальні показники ехоенцефалограми;
- Дратівливість;
- порушення зору;
- Нейроповедінкового порушення;
- Поганий апетит;
- Атетозні рухи;
- Гіперактивність;
- Відставання в рості;
- Короткий період уваги;
- Мікроцефалія;
- Порушення сну;
- Припадки;
- Крик на високій ноті;
- Гіпотонія;
- Підвищений м'язовий тонус;
- Аномально розширені або скорочені судини зіниці;
- Смертність.

Немовлята

Кокаїнова інтоксикація можлива у немовлят тих матерів, які недавно вживали кокаїн, або матерів, які втирали кокаїн в соски для зняття болю. У дитини починається блювота, пронос, розширюються зіниці, відзначаються дратівливість, гіперактивність, виражена гіпервентиляція і безперервні рухи кінцівок. Кокаїнову інтоксикацію слід підозрювати у будь-якого немовляти з гострими ознаками судинної аритмії, гіпер- і гіпотензії, випадками або пригніченням дихання.

Причини смерті немовлят, пов'язані з вживанням кокаїну:

- Гостре зловживання кокаїном матір'ю (внутрішньоутробна смерть) ;
- Гостра енцефалопатія при народженні (знижена виживаність);
- Травматична компресійна асфіксія;
- Інфекційна кардіоміопатія на ранній стадії життя (зловживання кокаїном матір'ю при народженні дитини);
- Недостатність харчування, дегідратація (при зловживанні кокаїном з боку батьків);
- Нанесення кокаїну на соску пляшечки з молоком.

Розвиток дитини

Дані про новонародженого недостатні і суперечливі для прогнозування ефектів пренатального впливу кокаїну на розвиток і поведінку дитини. Багато з початкових спостережень про високу частоту синдрому раптової смерті, вроджених аномалій та неонатальних нейроповедінкових дисфункцій не були підтверджені подальшими дослідженнями. Ghasnoff і співавт., використовуючи відповідну контрольну групу і стандартизовані методи оцінки, в "сліпих" дослідках показали відсутність відмінностей в шкалі розвитку новонароджених. Бейлі у віці 2 років при порівнянні контролів з дітьми, яких піддали впливу кокаїну, аналогічного соціального рівня. Віддалені наслідки для неврологічної і

розумової діяльності поки не відомі. Неврологічні функції, які, найімовірніше, піддаються внутрішньоутробному впливові кокаїну, важко кількісно оцінити за допомогою традиційних тестів.

Припадки

Для дітей, народжених у матерів, які вживають кокаїн і які страждають нападами, також характерні післяпологове тремтіння дратівливість і надмірні рефлекс переляку. Після першого року життя у деяких дітей можуть мати місце припадки. Необхідні подальші дослідження для визначення можливої, обумовленої кокаїном, епілепсії. Новонароджені, виписані з лікарні, піддаються ризику припадків, викликаних кокаїном, якщо мати продовжує вживати наркотик. Подальший вплив диму при палінні "крека" або кокаїну, що міститься в грудному молоці, також підвищує ймовірність нападів.

Смертність

Смертність в результаті вживання кокаїну може статися в різні періоди розвитку немовляти. Синдроми, викликані кокаїновою інтоксикацією у новонароджених, включають некротизований ентероколіт і прорив кишечника, дитячі кольки (синдром абстиненції), а також дихальні аномалії. Смерть плоду або новонародженого через вживання кокаїну матір'ю можлива на 30-му тижні вагітності. Вміст кокаїну в крові плоду, а також бензоілекгоніна, в одному випадку становило 0,26 і 1,73 мкг/мл відповідно. Середній вміст кокаїну і бензоілекгоніну в крові матері складав 0,14 і 1,80 мкг/мл відповідно.

Діти

Діти піддаються впливу кокаїну в результаті годування грудним молоком, випадкового прийому всередину, навмисного вживання, а також пасивної інгаляції парів "крека". У дітей можуть бути відсутні симптоми при наявності позитивних результатів тестів на кокаїн або можливі ознаки ненормального дихання, синдром раптової смерті новонародженого, порушення зору, аномалії рухового розвитку, інтелектуальна недорозвиненість, відхилення в соціальному і емоційному розвитку. Багато хто з таких дітей живе поруч з дорослими, які

регулярно вживають кокаїн. Центральна нервова система таких дітей буває вражена в результаті неодноразового впливу кокаїну. У підсумку стимуляція ЦНС виникає під впливом відносно низького рівня наркотику.

Синдром раптової смерті новонародженого (SIDS)

Ризик виникнення синдрому раптової смерті новонародженого у дітей під вплив кокаїну може бути підвищений і пов'язаний з аномаліями дихання. Необхідні подальші дослідження для з'ясування методичних проблем, що виникають на стадії раннього спостереження. Ефективність спостереження в домашніх умовах залишається неясною.

Дослідження рівня в сечі

Кокаїн може бути виявлений у сечі новонароджених протягом 3-5 діб після народження у разі внутрішньоутробного впливу наркотику. Rozenberg та співавтори відзначали наявність метаболіту кокаїну бензоілекгоніна - в сечі у 5% новонароджених і дітей, батьки яких зверталися до лікарів зі звичайними скаргами на нездужання дітей. Найбільш вірогідним шляхом попадання кокаїну в організм дітей є вторинне вдихання диму при палінні чистого кокаїну або "крека" дорослими. У жодного з дітей не відзначалося будь-яких ознак або симптомів, що свідчать про вживання наркотику. Аналіз сечі дає позитивний результат при пороговій концентрації 50 нг / мл. Національний інститут з вивчення наркоманії (ІГОА) вважає аналіз сечі на вміст кокаїну позитивним при рівні метаболітів кокаїну вище 300 нг /мл.

При відборі проб сечі випадковим методом без урахування тимчасового чинника неможливо точно передбачити дозу, концентрацію в сироватці, а також ефекти або порушення на основі підрахунку концентрації наркотику в сечі. Це викликано переважно відсутністю науково встановленого взаємозв'язку між зазначеними параметрами. Відмінності можуть бути обумовлені тимчасовим фактором (облік попередніх проб), характером введення наркотику (тривалий або короткостроковий, внутрішньовенний, легеневий і т.д), психологічною мінливістю, патологічними взаємодіями та іншою інформацією про наркотики. Крім того, необхідно врахувати такі фактори, як спосіб

абсорбції, активність холінестерази, шляхи метаболізму, забруднювачі і продукти гідролізу, а також утворення кокаетілену. Пікові концентрації бензоілекгоніну досягаються в період від 3 до 24 годин.

Підлітки

Зловживання кокаїном відзначається як серед здорових, так і серед хронічно хворих підлітків. В обох групах спостерігаються акти саморуйнування, включаючи спроби самогубства, прояви синдрому кокаїнової абстиненції, а також акти агресії та насильства, ознаки кокаїнової інтоксикації. Синдроми кокаїнової інтоксикації, спостережувані серед дітей старшого віку і підлітків, включають злаякісну гіпертермію або гіперметаболічний синдром і кокаїновий коліт. Синдром кокаїнової абстиненції може включати гіперпролактинемію. Кокаїнову інтоксикацію необхідно враховувати при диференціальній діагностиці болю в грудях у підлітків. Ці болі можуть бути викликані спонтанним пневмомедіастинум, пневмотораксом, ішемією або інфарктом міокарда, міокардитом, а також важкою аритмією. Також спостерігаються великі і парціальні епілептичні припадки, черепно-мозкові інфаркти і крововиливи.

Надання першої допомоги та першої долікарської допомоги

1. Введіть 2 мг налоксону внутрішньовенно. Титруйте налоксон в 0,4 мг-збільшенні, одночасно проводячи моніторинг частоти, глибини і характеру дихання. Показання до застосування налоксону включають зловживання кокаїном і героїном, зміна рівня свідомості, звуження зіниць і неглибоке дихання. Будьте уважні при збудженні пацієнта, гострої абстиненції, випадках і гіпертензивному кризі з гострим набряком легень, аритмією і зупинкою серця.

Відділення "Швидкої допомоги"

У зв'язку з епідемією зловживання "креком" в відділення "швидкої допомоги" з'явилися супутні проблеми, включаючи вплив наркотику на

новонароджених, біль у грудях та інфаркт міокрда у молоді, зростання випадків ВІЛ-інфекції через вживання "крека" і проституції, неувага і жорстоке поводження з дітьми, зростання числа проникаючих травм, підвищення рівня смертності плоду і новонароджених, а також прямий вплив на новонароджених і дітей в результаті інгаляції кокаїну.

Наркотична тяга

В даний час відсутні рекомендації щодо використання конкретних лікарських препаратів як для протидії ейфоричним властивостям кокаїну, так і для зниження ефекту абстиненції або ослаблення потягу, тяги до наркотику. Можливість застосування бромокриптину, амантадину, леводофи, метилфенідату та убокаїну слід розглядати в якості експериментальній.

Посилення виведення

Попередні дані дозволяють зробити висновок, що для лікування пацієнтів без симптомів, які є "людиною-контейнером", з пізньою госпіталізацією застосовують промивання кишечника розчином поліетиленгліколевого електроліту з наступною контрастною радіографією для підтвердження повного видалення наркотику. Описана методика повинна бути підтверджена подальшими дослідженнями; попередні повідомлення поки не містять доказів безпеки та ефективності її застосування для лікування "людини-контейнера", при ковтанні погано упакованих контейнерів, а також для симптоматичних пацієнтів. Швидкий гідроліз кокаїну в неактивний метаболіт у лужному шлунково-кишкової середовищі *in vitro* може свідчити про певну роль залуження шлунково-кишкового середовища при лікуванні гострих симптомів розгерметизації упаковки з наркотиком в організмі пацієнта, однак прискорене утворення бензоілекгоніна (звужує судини) під дією лужних рідин може привести до розвитку. Загостренню ішемічних і поведінкових проблем. Необхідні подальші контрольовані дослідження для оцінки ролі олужнення середовища.

Антидоти

Бутилхолінестераза присутня в крові в малій кількості і метаболізує кокаїн в неактивні сполуки. Розроблено методику вилучення бутилхолінестерази з плазми крові людини. Збільшення кількості бутилхолінестерази в крові може позитивно вплинути на прискорення інактивації кокаїну.

Підтримуюча терапія

Припадки

Для зняття нападів застосовують діазепам. У разі, якщо діазепам неефективний, слід випробувати навантаження фенітоїном. Якщо останній неефективний, можна випробувати навантаження фенобарбіталом, загальну анестезію фенобарбіталом. Після зняття нападу необхідно обстежити пацієнта для виключення інших причин припадку інсульту, субарахноїдального крововиливу та інфекції. Комп'ютерна томографія, поперекова пункція і ЕЕГ можуть бути корисні, якщо вони показані. Обумовлений кокаїном епілептичний статус є відносно рідкісним ускладненням зловживання кокаїном. Він міг бути викликаний будь-яким способом вживання кокаїну. Часто він є наслідком застосування незвично великих доз кокаїну і нерідко спостерігається при таємному вживанні різних наркотиків (наприклад героїну, амфетамінів або маріхуани). Викликаний кокаїном епілептичний статус часто не піддається медикаментозному лікуванню.

Припадки відзначаються у 2 - 10% пацієнтів, що надходять у відділення "швидкої допомоги" з приводу кокаїнової інтоксикації. За словами очевидця, припадки, викликані кокаїном, спостерігалися через приблизно 90 хвилин після вживання наркотику. Великий епілептичний припадок відзначався потому 12 годин після вживання кокаїну. У пацієнтів без припадків в анамнезі, зазвичай, спостерігається великий епілептичний припадок в результаті внутрішньовенного введення кокаїну або вживання "крека". Результати сканування за допомогою краніальної комп'ютерної томографії та ЕЕГ, як

правило, в нормі. У даної групи пацієнтів одужання, зазвичай, відбувається без неврологічних порушень. У разі вогнищевих нападів у пацієнтів, як правило, спостерігаються інфаркт мозку, субарахноїдальний або внутрішньопаренхіматозний крововилив. Епілептичний статус типовий для кокаїнових наркоманів, без випадків в анамнезі та який вжив кокаїн у великій кількості (2 - 8 г). У пацієнтів з нападами в анамнезі, не пов'язаними з вживанням кокаїну, після прийому наркотику відзначаються осередкові багаторазові випадки. У пацієнтів з великим епілептичним випадком результати краніального КТ-сканування, ЕЕГ і неврологічний результат нормальні.

У пацієнта з випадками, викликаними вживанням кокаїну, можуть бути випадки в анамнезі та нормальні результати обстеження або післявипадковий стан. Напади, зазвичай, мають форму генералізованої тоніко-клонічної епілепсії.

Діти, які поступають у міські відділення "швидкої допомоги" з незрозумілими випадками, можуть відноситися до групи ризику по кокаїновій інтоксикації. Цей стан може служити показанням токсикологічного скринінгу. У багатьох випадках випадок буває першим у житті пацієнта. Випадки також можуть бути пов'язані з гіперадренергічним станом (гіпертензія, гіпертермія та ацидоз) і привести до зупинки дихання. Гіперадренергічний стан проявляється гіпертензією і внутрішньочерепною кровотечею, серцевою аритмією, ішемією міокарда та/або тяжкою гіпертермією.

Фактори ризику

До групи ризику в плані розвитку судом, пов'язаних з вживанням кокаїну, відносяться:

- особи, у яких спостерігаються прямі судомні ефекти, зазвичай, в результаті вживання великих доз (2 - 8 г);
- жінки з підвищеним порівняно з чоловіками ризиком випадків у зв'язку з вживанням кокаїну (однак пов'язана з кокаїном біль у грудях відзначається переважно у чоловіків);

- особи з епілепсією в анамнезі, у яких можливі місцеві судоми, викликані кокаїном (навіть при інтраназальному вживанні через зниження порога припадку);
- особи, які хронічно зловживають кокаїном, що може привести до хімічної стимуляції епілепсії.

Синдром відміни

Виразність пристрасті до кокаїну багато в чому визначається способом його вживання, найбільш швидке звикання виникає при палінні та внутрішньовенному введенні препарату. При введенні препарату через слизові поверхні залежність розвивається повільніше. До кокаїну розвивається сильна психічна залежність, але щодо наявності фізичної залежності в даний час немає єдиної думки. У багатьох випадках після припинення вживання кокаїну спостерігається характерна негативна симптоматика. Провідним клінічним симптомом є дисфорія, проявами якої є:

- тривожність, занепокоєння, дратівливість;
- втома, знесилання;
- депресія;
- безсоння.

Деякі автори вважають наявність цих симптомів доказом наявності фізичної залежності, на думку їхніх опонентів дана симптоматика є наслідком психологічної залежності. В даний час наркологи не виділяють будь-яких специфічних для кокаїну клінічних симптомів, що супроводжують синдром відміни.

Медичні ускладнення при зловживанні наркотиком

Инсуфляція

Реактивна гіперемія слизової носа викликає стійкий риніт. Ускладненнями при хронічному зловживанні наркотиком є ерозії і в окремих випадках перфорація носа. Спроби проведення ринопластики у таких осіб

можуть призвести до хірургічних ускладнень, включаючи септальний колапс, пізніше загоєння слизової і неадекватну корекцію дефекту перегородки. Вдихання через ніс великих доз кокаїну (приблизно до 1500 мг) може викликати або посилити важку псевдопаралітичну міастенію. Через кілька годин після вдихання кокаїну, може виникнути біль, світлобоязнь і зниження візуальної активності, пов'язане з іритом. Глибоке вдихання здатне призвести до ускладнення домішок поблизу пазух решітчастої кістки з подальшим синуситом. Двостороння оптична невропатія зі зниженням візуальної активності і набухання оптичного нерва можуть виникнути внаслідок остеолітичного синуситу. Набрякання оптичного диска, оптична атрофія, явний синдром Фостера-Кеннеді і порушення візуального поля обумовлені вдиханням кокаїну через ніс. Для осіб, які тривалий час вдихають кокаїн, характерна закладеність носа, яку наркомани самостійно лікують за допомогою інгаляторів, аерозолів і крапель, що містять фенілефрин, оксиметазолін, беклометазон і флунісолід - вазоконстриктори, які здатні посилити некроз надхрящової слизової і септальну перфорацію. В одному випадку при вдиханні кокаїну розвинувся синусит, обумовлений *Clostridium botulinum*, перейшов в ботулізм. Після вдихання наркотика відзначалися легеневі гранульоми, абдомінальні кольки, задишка при фізичному напруженні, кашель, затемнення легенів і цереброспинальна ринорея. При носовій інсуфляції кокаїну матеріал може потрапити в носоглотку і потім в рот, утворюючи суміш кокаїну зі слиною. Кінцевим продуктом являється кислота, здатна розчиняти переважаючий зубний мінерал, гідроксиапатит фосфату кальція, що міститься в емалі і дентині. Інгаляція кокаїну може викликати напад гострої порфірії.

Внутрішньовенна ін'єкція

Незважаючи на те, що таке вживання загрожує життю, кровотеча зустрічається досить рідко, гостра тромбоцитопенія з пурпуроподібним синдромом може відзначатися через 21 добу після останньої внутрішньовенної ін'єкції кокаїну. Формула крові нормалізується після терапії кортикостероїдами

або, видалення селезінки. Відомий випадок, коли внутрішньовенна ін'єкція 4-5 г / добу кокаїну викликала окклюзію сітчастої артерії.

Кокаїн та ВІЛ-інфекція

Все більше людей, що роблять внутрішньовенні ін'єкції кокаїну, схильні до ризику ВІЛ-інфекції через спільні голки, в результаті частих ін'єкцій під час кокаїнових експесів, коли робляться 15-25 ін'єкцій на добу. Деякі наркомани, що роблять ін'єкції кожні 10-15 хвилин, залишають голку в вені для нового введення наркотику. Незважаючи на те, що за наявними оцінками, в Нью-Йорку налічується близько 60 000 ВІЛ-інфікованих наркоманів, поширення стерильних голок і шприців все ще заборонено законом у ряді штатів. У Південній Америці число ВІЛ-інфікованих складає 36-57% наркоманів, що вводять кокаїн внутрішньовенно. Наркомани, курці кокаїну у вигляді "крека", схильні до ризику ВІЛ-інфекції (та інших захворювань, що передаються статевим шляхом) в результаті статевих відносин в обмін на наркотики. Серед цієї групи наркоманів відзначається підвищена частота захворювань сифілісом і вродженим сифілісом.

Серед інших зв'язків між вживанням кокаїну та ВІЛ-інфекцією (крім спільного користування пристосуваннями для ін'єкцій та приготування наркотику можна відзначити залежність між одночасною ін'єкцією героїну і кокаїну та ВІЛ-інфекцією, зростання захворюваності саркомою Калощі серед кокаїнових наркоманів, а також зв'язок між частотою вживанням кокаїну та речовиною, яка пригнічує рівень Т-лімфоцитів.

Таблиця 9

Ліки, які не слід застосовувати для лікування кокаїнової токсичності

Лікарський засіб	Можливі негативні реакції
Бета-блокатори (лабеталол)	Звуження коронарних артерій
Галоперидол	Гіперпірексія

Лідокаїн, прокаїнамід, хінідин	Напади і аритмія
Ніфедипін (при лікуванні «людини-контейнера»)	Підвищена абсорбція в ШКТ
Мінеральне масло ("людина-контейнер")	Розчинення проковтнутих гумових упаковок.
Велика доза налоксону, флумазенілу	Напади
Температура >180 °F	
Дантролен	Серцева недостатність
Бромокриптин	Звуження коронарних судин
Тахікардія	
Аспірин	Підвищений рівень тироксину, напад дисфункції щитоподібної залози

Таблиця 10

Лікування ускладнень при отруєнні кокаїном

Набряк легенів	Проведіть інтубацію і ШВЛ. Проводьте моніторинг рідини за допомогою катетера легеневої артерії. У разі інотропії проводьте моніторинг за допомогою ЕКГ.
Гіпертензія	Введіть бензодіазепіни (велику дозу). Поставте крапельницю з нітропрусидом. Введіть фентоламін (нітрогліцерин через крапельницю при болю в грудях). При відсутності поліпшення і тяжкої тахікардії введіть малу дозу бета-блокаторів.
Шлуночкова аритмія	У перші години використовуйте блокатори каналів на безнатревій основі. При великій аритмії QRS введіть діазепам, сульфат магнію, бікарбонат натрію, бретиліум, аміодарон. Через перші 2 год. введіть лідокаїн, прокаїнамід (ішемія міокарда?).
Напади	Введіть бензодіазепіни, барбітурати внутрішньовенно, фенітоїн. При нервово-м'язовому паралічі проведіть інтубацію і ШВЛ. Проведіть осьове сканування комп'ютерною томографією.

Гіпертермія (ускладнення, що представляє найбільшу загрозу для життя)	Використовуйте вологі і випарювальні вентилятори. Введіть бензодіазепіни. Накладіть на тіло контейнери з льодом, знизьте температуру до 102 °P і нижче. Введіть 2000 мг ацетамінофену ректально. При температурі >108 °P введіть дантролен (під питанням), бромокриптин (слідкуйте за можливим розвитком гострої серцево-судинної недостатності та спазму коронарної артерії). Не вводьте аспірин (зв'язується з протейнозв'язаним тироксином, може посилити неправильно діагностований напад дисфункції щитоподібної залози).
Біль у грудях	Уникайте бета-блокаторів та лідокаїну. Знижуйте постнавантаження. Введіть бензодіазепіни. Поставте крапельницю з нітрогліцерином. Вводьте ніфедипін (?). Вводьте тромболітичні агенти (?). Кисень/нітрогліцерин у вигляді пігулок, аерозолу або пластиру (?). За необхідності введіть морфін і одну пігулку аспірину (виключаючи випадки гіпертермії).
Метаболічний ацидоз	Використання бікарбонату внутрішньовенно під питанням, оскільки це може викликати подальше пригнічення міокарда і парадоксально знизити артеріальний і внутрішньоклітинний рН.
"Людина-контейнер"	Уникайте бета-блокаторів. Введіть велику дозу бензодіазепінів. Прийміть заходи по охолодженню тіла. Проведіть гідратацію. Уникайте використання мінеральних масел. Введіть Colytely(?). Уникайте ендоскопії. Хірургічне видалення упаковок необхідне при збереженні симптомів після введення бензодіазепінів.
Буйні пацієнти	Введіть бензодіазепіни (для зниження катехоламінів ?) - лоразепам. Перевірте рівень цукру в крові, за необхідності введіть 50 % декстрозу внутрішньовенно. Дайте кисень. Не застосовуйте галоперидол або фенотіазіни (через небезпеку злоякісної гіпертермії і припадків).
Змінений рівень свідомості	Введіть налоксон невеликими дозами. Проводьте моніторинг дихання. Введіть глюкозу внутрішньовенно по мірі необхідності. При відсутності реакції на налоксон і глюкозу розгляньте можливість передозування поєднання декількох наркотиків.

«Спідбол»	Виключіть можливість внутрішньочерепного ураження.
Синусова тахікардія	Не застосовуйте бета-блокатори. Введіть діазепам (безперервно внутрішньовенно).

Таблиця 11

Критерії ймовірності тромболіза при гострому інфаркті міокарда

Біль у грудях, що відповідає гострому інфаркту міокарда	
Зміни ЕКГ	ST-сегмент підвищений $>0,1$ м/ мінімум на двох суміжних відведеннях. Нова або імовірно нова міжшлуночкова блокада ST-сегмент знижений з видатною R-хвилею у відведеннях V2 і V3 у разі, якщо це свідчить про інфаркті задньої стінки (перевага сумнівна, якщо це свідчить про нестабільну стенокардію)
Час з моменту появи симптомів	< 6 год., найбільш сприятливий 6-12 год., менш сприятливий, але дає важливу перевагу >12 год., найменш сприятливий, проте достатньо часу для лікування болю в грудях та "нескладного" болю
Вік	Фізіологічний вік важливіше хронологічного <75 років, явні переваги >75 років, менш вигідне

При гострому стані, викликаному передозуванням кокаїну, рекомендується введення кисню (якщо потрібно, під тиском), причому голова хворого опускається в положення Тренделен-Бурга, для чого необхідно досягти м'язової релаксації, а якщо мають місце судоми, вводяться внутрішньовенно барбітурати короткострокової дії (від 25 до 50 мг пентотал натрію) або сибазон (діазепам) в дозах від 5 до 10 мг. При наявності тривожності з гіпертензією і тахікардією призначається 10 - 30 мг сибазона внутрішньовенно або

внутрішньом'язово. Можна також замість сибазона використовувати для цієї мети специфічний антагоніст симпатоміметичної дії кокаїну - адреноблокатор анаприлін (Propranolol, Індерал) по 1 мг, який зводиться через кожну хвилину, протягом 8 хв. Однак, анаприлін не слід розглядати як засіб захисту від летальних доз кокаїну або як лікувальний засіб при важкому передозуванні кокаїну. Щоб позбавити кокаїнового наркомана можливості користуватися препаратом і забезпечити колективне обговорення його стану, а також надати необхідну лікувальну допомогу антипсихотичними і противотривожними засобами, які треба застосовувати з обережністю, хворого потрібно госпіталізувати. При амбулаторному лікуванні намагаються застосувати замісну терапію амфетаминами і мерідилом в поєднанні з індивідуальною або груповою терапією, але це лікування не настільки ефективне, як госпіталізація. Недавно розроблений метод лікування сном за допомогою лоразепаму, логічно обґрунтований для запобігання розвитку у хворого ознак абстиненції. В деяких випадках успішно застосовуються імизин або дезіміприм для підтримки хворого, що знаходиться в абстиненції. Іншими ліками, які застосовуються з цією метою, є літій, бромокриптин і інгібітори моноамінооксидази.

Оскільки кокаїнова абстиненція зазвичай легка, вона часто не вимагає спеціального лікування. Основне завдання при лікуванні кокаїнової залежності полягає не стільки в тому, щоб припинити вживання препарату, скільки в тому, щоб допомогти пацієнтові протистояти прагненню повернутися до компульсивному вживання кокаїну. За деякими даними, програми реабілітації, що включають індивідуальну і групову психотерапію і засновані на принципах товариства «Анонімні алкоголіки» і методах поведінкової терапії (з використанням дослідження метаболітів кокаїну в сечі як підкріплювального тесту), можуть значно підвищувати ефективність лікування. Проте, є великий інтерес до пошуків препарату, який міг би допомогти в реабілітації осіб з кокаїнової залежністю.

Дезипрамін - трициклічний антидепресант, який випробовувався в декількох подвійних сліпих дослідженнях при кокаїновій залежності. Як і

кокаїн, дезипрамін гальмує зворотнє захоплення моноамінів, але в основному діє на норадренергічну передачу. Згідно з деякими припущеннями, дезипрамін може полегшувати деякі симптоми кокаїнового абстинентного синдрому і потяг до кокаїну протягом першого місяця після припинення його вживання - в період, коли особливо часто виникають рецидиви. Дезипрамін надав клінічно значимий ефект в ранній період епідемії при використанні у групи, переважно включала «білі комірці» і вживали кокаїн інтраназально. Результати наступних досліджень ефективності дезипраміну в осіб, що вводили кокаїн внутрішньовенно або викурювали «крек», були неоднозначними. За деякими даними, бета-адреноблокатор пропранолол може послаблювати симптоми абстиненції при кокаїновій залежності.

З числа інших препаратів, ефективність яких була показана, слід згадати амантадин - дофамінергічний засіб, який може надати короточасний ефект при детоксикації.

Симптоми кокаїнового абстинентного синдрому:

- дисфорія, депресія;
- сонливість;
- стомлюваність;
- підвищена тяга до кокаїну;
- брадикардія.

Антиконвульсант карбамазепін запропонований для лікування, виходячи з його здатності блокувати процес кіндлінга - гіпотетичний механізм розвитку кокаїнової залежності. Однак в декількох контрольованих випробуваннях ефект карбамазепіну так і не вдалося довести. Недавні дослідження показали, що дисульфірам (ймовірно, завдяки здатності пригнічувати дофамін-бета-гідроксилази) може бути корисний у лікуванні кокаїнової залежності у хворих з коморбідним алкоголізмом і зловживанням опіоїдами. Є повідомлення про здатність флуоксетину - селективного інгібітора зворотнього захоплення серотоніну - викликати статистично значуще зниження вживання кокаїну, що оцінюється за допомогою вимірювання рівня в сечі метаболіту кокаїну

бензоілектгоніна - порівняно з плацебо. Відзначено, що бупренорфін - парціальний агоніст опіїдних рецепторів, гальмує спонтанне вживання кокаїну приматами, проте в контрольованому дослідженні у пацієнтів, одночасно залежних від опіїдів і кокаїну, зменшення вживання кокаїну відзначено не було. Таким чином, всі вивчені препарати, що допомагають попередити рецидив кокаїнової залежності, в кращому випадку надають помірний ефект. Навіть невелике поліпшення виявляється важко відтворити, і в даний час загальновизнано, що немає препарату, який би ефективно допомагав у лікуванні кокаїнової залежності.

Тест-смужки на кокаїн

Тест на кокаїн

Аналізований зразок: по сечі

Час проведення аналізу: 5 хвилин

Термін придатності полоси: 18 міс.

Кокаїн - алкалоїд, один з найсильніших і небезпечних наркотичних стимуляторів ЦНС природного походження. Його отримують із сухого листя коки - кокаїнового куща *Erythroxylon coca*. Місцевий анестетическій ефект кокаїну використовується в медичних цілях: новокаїн і прокаїн - його похідні.

1. Призначення

Смужка ІХА КОКАЇН ФАКТОР призначена для *in vitro* одноетапного швидкого якісного виявлення кокаїну (і його метаболітів) в сечі людини методом імунохроматографічного аналізу.

2. Принцип роботи смужки

Визначення ґрунтується на принципі імунохроматографічного аналізу, при якому аналізований зразок абсорбується поглинаючими ділянками Смужки; при наявності в зразку кокаїну (або його метаболітів) він вступає в реакцію зі специфічними моноклональними антитілами до амфетаміну, пов'язаними з

частинками колоїдного золота, утворюючи комплекс антиген-антитіло. Цей комплекс вступає в реакцію конкурентного зв'язування з кон'югатом кокаїну, іммобілізованим в тестовій зоні Смужки, утворюючи в тестовій зоні лінії рожевого кольору.

3. Склад

Один комплект ІХА-КОКАЇН-ФАКТОР включає 25 Смужок або одну Смужку, упакованих в індивідуальну вакуумну упаковку з фольги алюмінієвої.

4. Аналітичні характеристики

Чутливість визначення (мінімально визначувана концентрація) становить 300 нг / мл кокаїну (або його метаболітів).

Час проведення аналізу - 5 хв.

Наявність у сечі в концентрації 100 мкг / мл інших сполук (атропін, кофеїн, адреналін, амітриптилін, фуросемід, лідокаїн, прокаїн, вітамін С, налтрексон, налоксон, 3-гідроксітірамін та ін.) Не заважає визначенню кокаїну (або його метаболітів).

У той же час деякі структурно споріднені кокаїну з'єднання (бензоілектгонін в концентрації 300 нг / мл) дають позитивну реакцію під час визначення.

5. Запобіжні заходи

Потенційний ризик застосування Смужки - клас 2а.

Смужка ІХА-КОКАЇН-ФАКТОР призначена тільки для *in vitro* діагностики.

Всі компоненти Смужки у використовуваних концентраціях є нетоксичними.

При проведенні визначення слід надягати одноразові гумові або пластикові рукавички, так як досліджувані зразки сечі людини слід розглядати як потенційно інфіковані, здатні містити збудники будь-яких інфекцій.

6. Обладнання та матеріали необхідні для проведення аналізу секундомір;
ємності для аналізованих зразків сечі.

7. Аналізовані зразки

Свіжа сеча людини. Оптимальним є тестування першої ранкової сечі.

8. Проведення аналізу

Аналізовані зразки сечі і Смужки ІХА-КОКАЇН-ФАКТОР перед проведенням аналізу мають бути доведені до кімнатної температури (+ 18-25 ° С).

У чисту суху ємність внести аналізований зразок сечі людини (1,5-2,0 мл).

Розкрити упаковку Смужки, розриваючи її вздовж прорізи, витягти Смужку і занурити її строго вертикально кінцем зі стрілками в сечу до рівня обмежувальної лінії на 20-30 сек.

Витягти Смужку з сечі, покласти її на рівну чисту суху поверхню тестової зоною вгору і через 5 хв візуально оцінити результат реакції.



9. Інтерпретація результатів

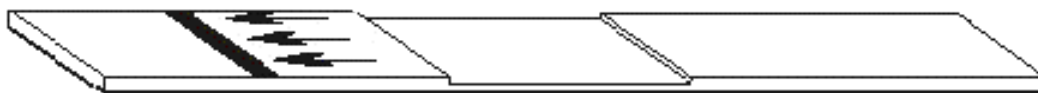
Виявлення в тестовій зоні двох паралельних ліній рожевого кольору свідчить про негативний результат аналізу, тобто вказує на те, що в аналізованому зразку сечі кокаїну (або його метаболітів) немає або ж їх концентрація нижче порогового значення (300 нг / мл).



Виявлення в тестовій зоні однієї лінії рожевого кольору свідчить про позитивний результат аналізу, тобто вказує на те, що в аналізованому зразку сечі концентрація кокаїну (або його метаболітів) дорівнює або вище 300 нг / мл.



У тому випадку, якщо протягом 5 хв в тестовій зоні лінії рожевого кольору не виявляються, результат аналізу визнається недійсним; при цьому аналіз слід повторити з використанням іншої Смужки.



10. Умови зберігання і експлуатації

Смужка **ІХА-КОКАЇН-ФАКТОР** повинна зберігатися при температурі + 2-30 ° С в упаковці підприємства-виробника в сухому місці протягом усього терміну придатності. Заморожування не допускається.

Термін придатності смужки - 18 міс.

Одна Смужка призначена для проведення одного визначення наявності амфетаміну (або його метаболітів) в сечі людини.

Після розкриття упаковки смужка повинна бути використана протягом 2 год при зберіганні в сухому місці при кімнатній температурі.

До проведення аналізу можливе зберігання зразків сечі при температурі + 2-8 ° С не більше 2 діб; при необхідності більш тривалого зберігання (до 3 міс) - при температурі -20 ° С і нижче.

Для отримання надійних результатів необхідно суворе дотримання інструкції із застосування смужки.

Орієнтовний період можливого виявлення кокаїну та його метаболітів у сечі

Кокаїн	6–8 годин
Бензоілекгонін - метаболіт кокаїну	2-3 діб

Деякі структурно споріднені сполуки, зазначені нижче, дають позитивну реакцію при наявності їх в аналізованому об'єкті на рівні, що дорівнює або перевищує концентрацію (нг / мл):

Бензоілекгонін	300
Кокаїну гідрохлорид	780

Кокаетілен	12500
Екгонін гідрохлорид	32000

SNIPER™ 10 – швидкий тест на наркотики

Для якісної in-vitro діагностики

ЗАСТОСУВАННЯ

Sniper- являє собою якісний імунохроматографічний тест для виявлення наркотичних речовин та/або їх метаболітів у сечі людини. Імунохроматографічний тест для виявлення наркотичних речовин у сечі є найбільш прийнятним методом для їх попереднього виявлення. Даний аналіз дає змогу лабораторіям відсіяти більшість негативних результатів та сконцентрувати свої зусилля на меншій кількості попередніх позитивних результатах. Тест призначений для професійного використання.

<i>Вид наркотику</i>	<i>Пороговий рівень(нг/мл)</i>
Амфетамін (AMP)	1000
Кокаїн (COC)	300
Метамфетамін (METH)	1000
Морфін (MOR)	300
Маріхуана (THC)	50
Барбітурати (BAR)	200
Бензодіазепіни (BZD)	300
Фенциклідин (PCP)	25
Метадон (MTD)	300
Екстазі (XTC)	500

Sniper - багатoproфiльний тест на визначення наркотичних речовин у сечі надає лише попередній результат. Більш альтернативний хімічний метод повинен бути проведений для отримання заключного аналітичного результату. Газова хроматографія/ Масс спектрофотометрія є переважним методом підтвердження. Необхідно керуватись клінічними міркуваннями, професійним судженням при розгляді результатів тестування сечі на вміст будь-яких наркотичних речовин, особливо у разі отримання попередніх позитивних результатів.

ПРИНЦИП ТЕСТУ

Sniper - однокроковий, горизонтально-поточний імунохроматографічний аналіз. Тест-набір містить тест-смужки для визначення вище згаданих наркотичних речовин, які складаються з:

1) прокладки червоного кольору, в яку входить колоїдне золото у сполученні з антинаркотичними антитілами.

2) нітроцелюлозної мембрани, яка включає тест-лінію (**T-line**) та контрольну лінію (**C-line**). Лінія в зоні **T** покрита антигеном наркотичної речовини; а лінія в зоні **C** покрита козячими антимишачими антитілами **IgG**.

В основу роботи даного тесту закладено імунологічний механізм конкурентного зв'язку. Процес конкурентного зв'язку з обмеженою кількістю вільних антитіл на прокладці в місці внесення зразку відбувається між наркотичною речовиною або його метаболітом, з однієї сторони, та антигенами, які покривають нітроцелюлозну мембрану, з іншої.

При достатній кількості сеча починає підніматися по капілярам мембрани по принципу хроматографії. Якщо рівень наркотичної речовини в сечі нижче порогового рівня, кон'югат колоїдного золота із антитілами буде взаємодіяти із антигенами, нанесеними на нітроцелюлозну мембрану в зоні **T** лінії в результаті чого утворюється червона лінія в зоні **T**, яка вказує на негативний результат тестування.

Наркотична речовина зв'язується із антитілами, фіксованими на прокладці в місці внесення зразку, коли концентрація наркотичної речовини в

сечі дорівнює пороговому рівню або вище, при цьому червона лінія не проявляється в зоні Т (**T-line**), що вказує на позитивний результат.

Незалежно від наявності наркотичної речовини в сечі, кон'югат золото-антитіло зв'язується із реагентами в зоні С (**C-line**) та утворює лінію червоного кольору.

КОМПЛЕКТУЮЧІ ТА РЕАГЕНТИ

Ø Тест-набір в індивідуальній запаяній упаковці з вологопоглиначем.

Ø Піпетка

Ø Інструкція

НЕОБХІДНІ, АЛЕ НЕ НАДАНІ МАТЕРІАЛИ

Ø контейнер для забору зразків сечі

Ø годинник

ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Зберігати тест-набір при кімнатній температурі від 15° до 30°C. Тест зберігає стабільність до моменту закінчення терміну придатності, який зазначений на запаяному пакеті. Не використовувати, якщо пошкоджена герметична упаковка або відсутній вологопоглинач.

Не заморожувати, не піддавати нагріванню вище 30°C.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

1. Тест призначений лише для професійної in-vitro діагностики.
2. Для отримання точних результатів завжди дотримуйтеся інструкції.
3. Відкривайте запаяні пакети з тест-набором безпосередньо перед аналізом.
4. Не використовуйте тест після закінчення терміну придатності.
5. Знищуйте зразки та використані матеріали згідно діючих санітарних норм та правил.

ЗАБІР ТА ЗБЕРІГАННЯ ЗРАЗКІВ

1. Зразок сечі необхідно збирати в чистий контейнер. Зразки не змішувати!

2. Зразки зберігати при кімнатній температурі (15-30°C) протягом 8 годин, при температурі від 2-8°C протягом 3-х днів та довготривалий час при -20°C.

3. Зразки сечі, які вміщують явний осад необхідно профільтрувати або відцентрифужити, а потім дати відстоятись. Використовувати лише чисті зразки!

ПРОЦЕДУРА ТЕСТУВАННЯ

Охолоджені зразки та інші матеріали **повинні бути доведені до кімнатної температури перед тестуванням.**

1. Дістаньте тест-набір із запаяного пакету та покладіть на рівну поверхню. Нанесіть номер зразка сечі на тест-набір.

2. Зніміть ковпачок із тест-набору і проведіть тестування методом занурення чи крапельним методом.

I. Метод занурення

А) Опустіть кінець тест-набору в зразок сечі на 10 секунд. Занурте тест у сечу таким чином, щоб вона залила віконце, що помічене “sample well”, але не піднімалась вище вертикальних стрілочок, що нанесені на тест-смугах.

Б) Зазначте час.

В) Дістаньте тест із сечі через 10 секунд.

Г) Одягніть ковпачок на тест-набір та покладіть на рівну, суху поверхню.

Д) Облік результатів тестування проведіть між 4 та 7 хвилинами.

II, Крапельний метод (рекомендується при незначній кількості зразка сечі)

А) Покладіть тест-набір на чисту та рівну поверхню.

Б) Дістаньте піпетку із пакету та наберіть в неї зразок. Тримавши піпетку вертикально, внесіть 10-12 крапель сечі у лунку на пристрої з одного боку, що помічена “sample well”. Уникайте попадання бульбашок повітря у лунку.

В) Переверніть тест на інший бік і внесіть 10-12 крапель зразку в лунку, набравши сечу в піпетку до вказаної мітки.

Г) Зазначте час.

Д) Облік результатів тестування проведіть між 4 та 7 хвилинами.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУВАННЯ

УВАГА: Не брати до уваги результати, отримані після 7 хвилини з початку тестування. Не порівнювати інтенсивність забарвлення ліній одного тесту з іншими.

ПОЗИТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ:

Відсутність лінії в зоні Т при наявності її в зоні С є позитивним результатом на даний наркотик.

Зразки сечі із позитивним результатом повинні бути перевірені більш досконалим методом до винесення кінцевого висновку.

НЕГАТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ:

В разі появи ліній в зонах С і Т, тест показує, що наркотиків немає в зразку або вміст відповідних наркотиків та/або їх метаболітів в сечі людини нижче порогового рівня.

Дуже тонка лінія в зоні Т повинна трактуватись як негативний результат

НЕДІЙСНИЙ РЕЗУЛЬТАТ:

Якщо лінія в зоні С не проявляється протягом 4 хвилин на будь-якій смужці, результат вважається недійсним. Повторіть тестування, використовуючи новий тест-набір.

ОТЖЕ:

Дві лінії (С і Т)– наркотику немає;

Одна лінія (С) – наркотик є;



Лінії відсутні або одна лінія Т– аналіз необхідно повторити.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Ø Вбудований контроль

Цей тест має вбудований контроль якості – лінія в зоні С. Наявність лінії в зоні С показує, що необхідна кількість зразку сечі була використана та що реагенти були розподілені вірно. Якщо лінія в зоні С не проявляється, то тестування вважається недійсним. В цьому випадку повторіть всю процедуру, використовуючи новий тест-набір.

Ø Зовнішній контроль

Користувачам завжди необхідно керуватись відповідними документами по використанню зовнішніх контролів. В якості зовнішніх контролів SAMHSA рекомендує використовувати зразки сечі із вмістом наркотиків в позитивному та негативному контролях на рівні 25% вище та нижче встановленого порогового рівня.

ОБМЕЖЕННЯ

1. Дані, отримані шляхом цього тестування, надають лише попередній якісно-аналітичний результат. Більш детальний, альтернативний хімічний метод повинен бути застосований для отримання підтверджуючого аналітичного результату.
2. Пристрій призначено виключно для тестування сечі людини.
3. Речовини, такі як відбілювачі або інші сильні окислювачі, у випадку додавання у зразок сечі, можуть привести до появи невірних результатів аналізу. У випадку підозри, необхідно зібрати свіжий зразок та повторити тестування, використовуючи новий пристрій.
4. Зразки, які підлягають ймовірному бактеріальному забрудненню, не використовувати! Подібне забруднення може спричинити появу невірного результату тестування.

ВИРОБНИК

Alfa Scientific Designs, Inc, USA

Аналітичні методи

Метод ТШХ дозволяє ідентифікувати кокаїн у присутності споріднених сполук.

Таблиця

Хроматографічна рухливість кокаїну

Речовина	Значення $R_f \times 100$		
	№1	№2	№3
Кокаїн	81	59	56
Екгонін	0	84	0
Метилекгонін	61	65	44
Бензоілекгонін	0	25	0
Циннамоїлкаїн	83	59	51
Бензокаїн	77	80	11
Метадон	75	41	74
Прокаїн	61	55	10

Система розчинників:

№1: хлороформ – етилацетат – 25% амоніак (60 : 10 : 5);

№2: метанол концентрований – амоніак (100 : 1,5);

№3: циклогексан – толуол – диетиламін (75 : 15 : 10).

Водні розчини кокаїну мають характерний максимальний пік поглинання в УФ-області при 233 та 275 нм.

Етерний екстракт зразка кокаїну переносять в агатову ступку на порошок броміду калію, випаровують у сушильній шафі за 50 - 60 °С досуха і знімають ІЧ-спектр. Зони поглинання – 1275, 1700, 1106, 1728, 710, 1040, 1280 см^{-1} та ІЧ-спектр кокаїну гідрохлориду – 1712, 1730, 1276, 1230, 732, 1106, 1075, 1025 см^{-1} легко помітні.

Дослідження біологічних об'єктів проводиться відповідно до загальної схеми визначення наркотиків (див. вище) з використанням методів ТШХ та/або ІХМ та ВЕРХ (або газової хроматографії або ГХ-МС). Мас-спектр кокаїну і основні фрагменти (іони) кокаїну, що визначаються методом мас-спектрометрії.

Дослідження волосся та нігтів

Для вирішення ряду експертних задач виникає необхідність аналізу таких біооб'єктів, як волосся та нігті. Вміст кокаїну в волоссі не залежить від способу введення. Тривалість визначення в волоссі разової дози від 2 до 6 міс. Вміст кокаїну, який визначається в волоссі, лежить в межах 0,1 - 16 нг/мг (якщо отриманий вміст вище 20 нг/мг, то результат слід розглядати як помилковий). Вміст бензоілектгоніна в волоссі менше 1 нг/мг. Зміст метілектгоніна – на рівні межі виявлення методу або нижче. Максимальний вміст кокаїну у волоссі визначається протягом на 1-2 місяців після прийому разової дози.

Таблиця

Співвідношення вмісту основних метаболітів кокаїну в різних біооб'єктах

Сеча	Піт	Волосся
Бензоілектгонін > метиловий ефір екгоніна > кокаїн	Кокаїн > метиловий ефір екгоніну > бензоілектгонін	Кокаїн > бензоілектгонін > метиловий ефір екгоніна

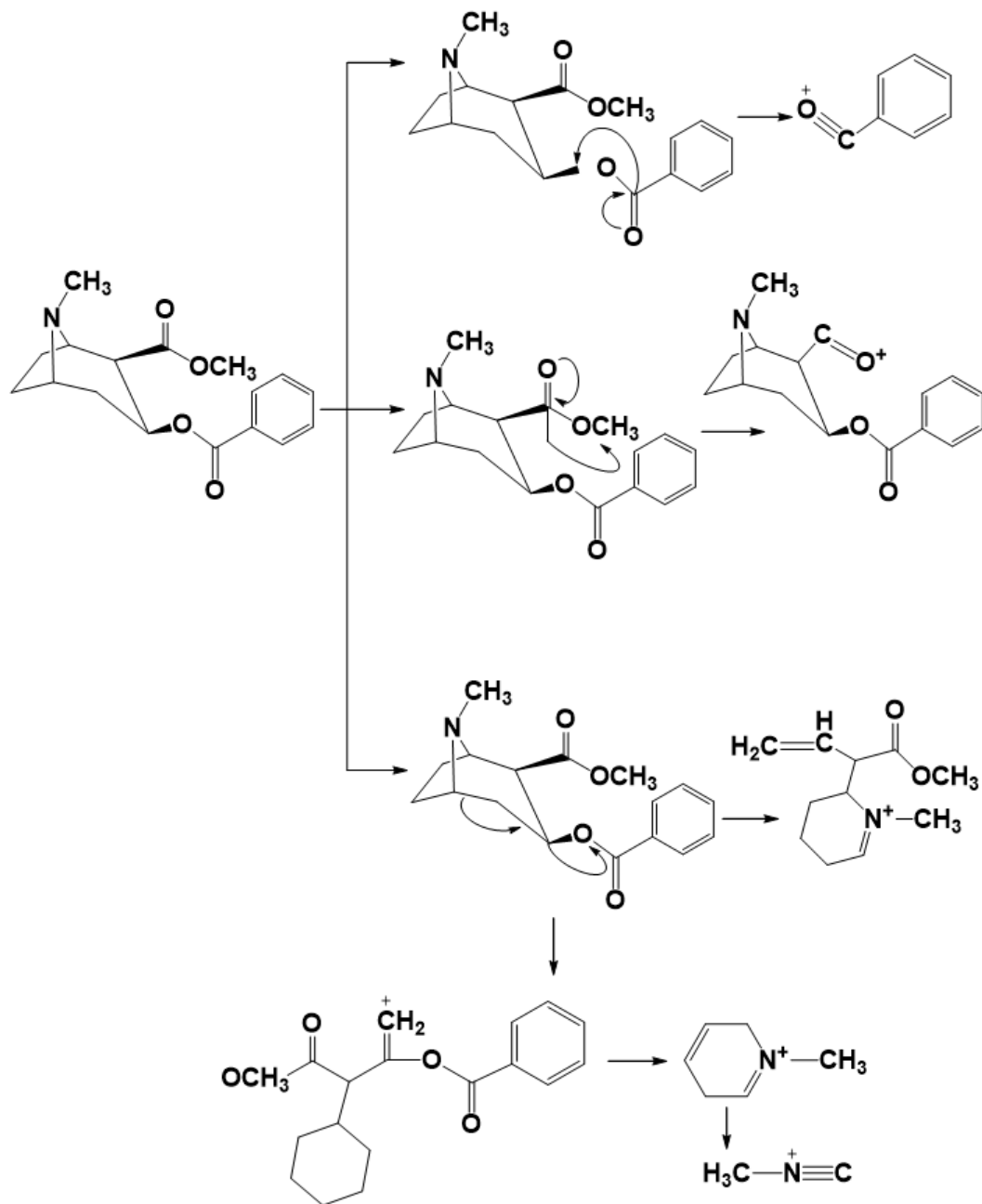


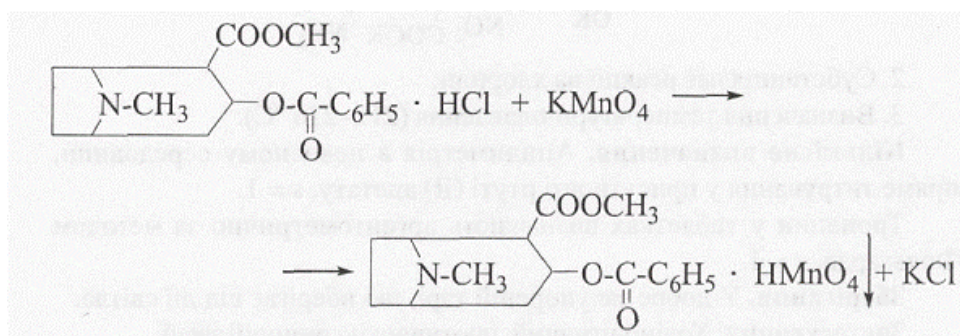
Рис. 4. Фрагментація кокаїну при мас-спектрометрії електричним ударом за 70В.

Різний якісний та кількісний склад метаболітів наркотиків (зокрема, кокаїну) у сечі, поті та волоссі свідчить про різні механізми виділення наркотиків в біологічні рідини та волосся. Ризик хибно позитивних результатів

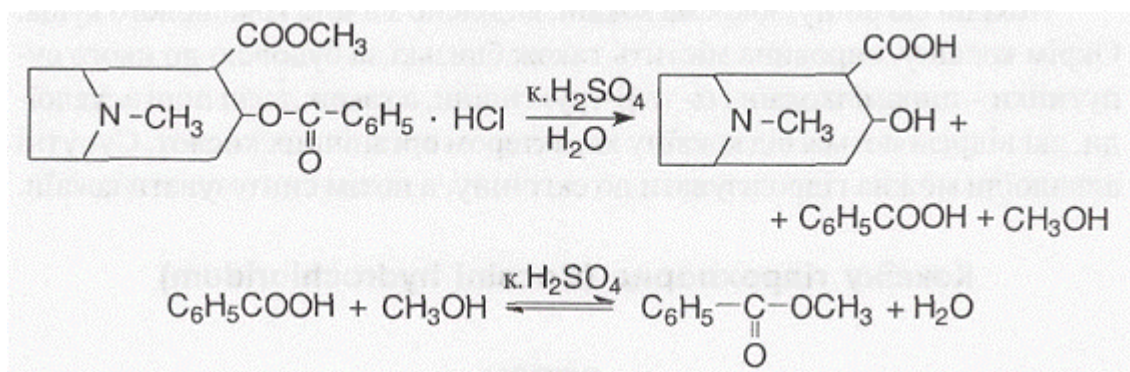
значно знижується при дослідженні волосся (нігтів), що пов'язано з наявністю стадії відмивання поверхні цих об'єктів від зовнішніх забруднень.

Ідентифікація

1. Сустанція дає характерні реакції на хлориди.
2. З розчином калію перманганату утворюється кристалічний осад фіолетового кольору — перманганат кокаїну (відмінність від новокаїну):



3. При нагріванні кокаїну гідрохлориду з кислотою сульфатною концентрованою відбувається кислотний гідроліз, продуктами якого є, зокрема, метиловий спирт і кислота бензойна, які, взаємодіючи між собою, утворюють метилбензоат, що має характерний запах:



При тривалому стоянні з реакційної маси випадають кристали бензойної кислоти.

4. Визначають температуру плавлення (не нижче 195 °С); питома обертання - від -71° до -73° (2,5 %-ний водний розчин); питома показник поглинання.

Кількісне визначення

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування у присутності ртуті (II) ацетату, індикатор - кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в присутності спирту і хлороформу, $s=1$.

3. Йодометрія, зворотне титрування, $s = 1$.

Тестові завдання

1. Які кристали утворюються при реакції з перманганатом калію на виявлення кокаїну:

- A. *червоно-фіолетові, які мають форму прямокутних пластинок;
- B. жовті;
- C. зелені;
- D. сині, які мають форму прямокутних пластинок;
- E. червоно-фіолетові, які мають форму дендритів.

2. Які кристали утворюються при реакції з платинохлористоводневою кислотою на виявлення кокаїну:

- A. зелені, які мають форму дендритів;
- B. червоні;
- C. *світло-жовті, які мають форму дендритів;
- D. світло-жовті, які мають форму прямокутних пластинок;
- E. червоно-фіолетові.

3. Які з алкалоїдів, що містяться у листках коки, застосовувався у медицині у вигляді гідрохлориду?

- A. тропакосаїн;
- B. гігрин;
- C. *косаїн;
- D. циннамількосаїн.

4. Косаїн діє на:

- A. *центральної нервової системи;
- B. серцево-судинної системи;
- C. печінку;
- D. периферичної нервової системи.

5. Гідрохлорид кокаїну майже не розчиняється у:

- A. *діетиловому ефірі;
- B. хлороформі;
- C. етиловому спирті;
- D. воді.

6. Що свідчить про наявність кокаїну у реакції утворення бензойно-етилового ефіру:

- A. *поява характерного запаху;
- B. зміна забарвлення ;
- C. поява осаду.

7. Що свідчить про наявність кокаїну у реакції з нітратом калію і концентрованою сірчаною кислотою:

- A. поява характерного запаху;
- B. поява фіолетового забарвлення;
- C. *поява пурпурового забарвлення;
- D. поява пурпурового осаду.

8. Для збільшення анестезуючої дії кокаїну його призначають у суміші з:

- A. норадреналіном;
- B. *адреналіном;
- C. інсуліном.

9. Розчин кокаїну в 0,1 н. розчині сірчаної кислоти має максимум поглинання при:

- A. 230 нм;
- B. 281 нм;
- C. *233 нм;
- D. 274 нм.

10. З яких розчинів кокаїн екстрагується органічними розчинниками?

- A. *з лужних водних розчинів;
- B. з слабо кислих розчинів;
- C. з кислих розчинів;
- D. всі відповіді правильні.

Література

1. Elsohly M. A., Brenneisen R., Jones A. B. Coca paste: Chemical analysis and smoking experiments. *J Forens Sei* 1991;36:93-103.
2. Cravey R. H. Cocaine deaths in infants. *J Anal Toxicol* 1988;12:354-355.
3. Garland J. S., Smith D. S., Rice T. B., Siker D. Accidental cocaine intoxication in a nine-month-old infant: Presentation and treatment. *Pediatr Emerg Care* 1989;5:245- 247.
4. Edlin B. R., Irwin K. L., Faruque S., et al. Intersecting epidemics: Crack cocaine use and HIV infection among inner-city young adults. *N Engl J Med* 1994.
5. Lovejoy F. H. Jr., Shannon M., Woolf A. D. Recent advances in clinical toxicology. *Curr Prob Pediatr* 1992;22:119-129.
6. Stumer W. Q., Sweeney K. G., Gallery R. T., Haley N. R. Cocaine babies: The scourge of the 90s. *J Forens Sei* 1991;36:34-39.
7. Meeker J. E., Reynolds P. C. Fetal and newborn death as sociated with maternal cocaine use. *J Anal Toxicol* 1990;14:379-382.
8. Chasnoff I. J., Burns K. A., Burns W. J. Cocaine use in pregnancy: Perinatal morbidity and mortality. *Neurotoxicol Teratol* 1987;9:291-293.
9. Durand D. J., Espinoza A. M., Nickerson B. G. Association between prenatal cocaine exposure and sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1990;117:909-911.
10. Chasnoff I. J., Hunt C. E., Kletter R., Kaplan D. Prenatal cocaine exposure is associated with respiratory pattern abnormalities. *Am J Dis Child* 1989;143:583-587.
11. Bauchner H., Zuckerman B. Cocaine, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *J Pediatr* 1990;117:904-906.
12. Bauchner H., Zuckerman B., McCaig M, et al. Risk of sudden infant death syndrome among infants with in utero exposure to cocaine. *J Pediatr* 1988; 113:831 - 834.
13. Rosenberg N. M., Meert K. L., Knazik S. R., et al. Occult cocaine exposure in children. *Am J Dis Child* 1991;145:1430-1432.

14. Kharasch S. J., Glotzer D., Vinci R., et al. Unexplained cocaine exposure in young children. *Am J Dis Child* 1991;145:204-206.
15. Dinnies J. D., Darr C. D., Saulys A. J. Cocaine toxicity in toddlers. *Am J Dis Child* 1990;144:743-744.
16. Heagarty M. C. Crack cocaine: A new danger for children. *Am J Dis Child* 1990;144:756-757.
17. Conway E. E., Mezey A. P., Powers K. Status epilepticus following the oral ingestion of cocaine in an infant. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:189-190.
18. Riggs D., Weibley R. E. Acute hemorrhagic diarrhea and cardiovascular collapse in a young child owing to environmental iv acquired cocaine. *Pediatr Emerg Care* 1991;7:154-155.
19. Shannon M., Lacouture P. G., Roa J., Woolf A. Cocaine exposure among children seen at a pediatric hospital. *Pediatrics* 1989;83:337-342.
20. Bateman D. A., Heagarty M. C. Passive freebase cocaine ("crack"): Inhalation by infants and toddlers. *Am J Dis Child* 1989;143:25-27.
21. Bouknight L. G., Bouknight R. R. Cocaine: A particularly addictive drug. *Postgrad Med* 1988;83:122.
22. Brewer L. M., Allen A. 7V-Formylcocaine: A study of cocaine comparison parameters. *J Forens Sci* 1991;36:697-707.
23. Janzen K. E. Ethylbenzoylecgonine: A novel component in illicit cocaine. *J Forens Sci* 1991 ;36:1224 - 1228.
24. Ensing J. G., Hummelen J. C. Isolation, identification and origin of three previously unknown congeners in illicit cocaine. *J Forens Sci* 1991;36:1666-41687.
25. Ensing J. G., de Zeeuw R. A. Detection, isolation and identification of truxilles in illicit cocaine by means of thin layer chromatography and mass spectrometry. *J Forens Sci* 1991;36:1299 -1311.
26. Casale J. F. Detection of pseudoecgonine and differentiation from ecgovnne In illicit cocaine. *Forens Sci Int* 1990;47:277-287.
27. Le Belle M., Callahan S., Latham D., et al. Comparison of illicit cocaine by determination of minor components. *J Forens Sci* 1991;36:1102-1120.

28. Casale J. F., Waggoner R. W. Jr. A chromatographic impurity signature profile analysis for cocaine using capillary gas chromatography. *J Forens Sci* 1991; 36: 1312— 1330.
29. U. S. Drug Enforcement Administration. Los Angeles Times, December 20, 1994, p. A21.
30. Miller N. S., Klahr A. L., Gold M. S., et al. The prevalence of marijuana (cannabis) use and dependence in cocaine dependence. *NY State J Med* 1990;90:491-492.
31. Rich J. A., Singer D. E., Cocaine-related symptoms in patients presenting to an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1991/20:616-621.
32. Laposata E. A., Mayo G. L. A review of pulmonary pathology and mechanisms associated with inhalation of free-base cocaine ("crack"). *Am J Forens Med Pathol* 1993;14:1-9.
33. Jacob P., Jones R. T., Benowitz N. L., et al. Cocaine smokers excrete a pyrolysis product, anhydroecgonine methyl ester. *Clin Toxicol* 1990;28:121r-125.
34. Jacob P., Lewis E. R., Elias-Baker B. A., Jones R. T. A pyrolysis product, anhydroecgonine methyl ester (methyl-ecgonidine), is in the urine of cocaine smokers. *J Anal Toxicol* 1990;14:353-357.
35. Merigian K. S., Park L. J., Leeper K. W., et al. Adrenergic crisis from crack cocaine ingestion: Report of five cases. *J Emerg Med* 1994;12:485-490.
36. Paly D., Jatlow P., Van Dyke C., et al. Plasma cocaine concentrations during cocaine pack smoking. *Life Sei* 1982;30:731-738.
37. Tendrup T. E., Walls H. C., Mariaiti P. J., et al. Plasma cocaine and tetracaine levels following application of topical anesthesia in children. *Ann Emerg Med* 1992;21:162-166.
38. Zhang J. Y., Foltz R. L. Cocaine metabolism in man: Identification of four previously unreported cocaine metabolites in human urine. *J Anal Toxicol* 1990;14:201-205.
39. Burke W. M., Ravi N. V. Urinary excretion of cocaine. *Ann Intern Med* 1990; U 2:548-549.

40. Martin B. R., Lue L. P., -Boni J. P. Pyrolysis and utilization of cocaine. *J Anal Toxicol* 1989;13:158-162.
41. Jackson GF, Snady JJ, Poklis A. Urinary excretion of benzoylecgonine following ingestion of Health Inca Tea. *Forens Sei Int* 1991 ;49:57—64.
42. Altieri M., Bogema S., Schwartz R. H. TAC topical anesthetic produces positive urine tests for cocaine. *Ann Emerg Med* 1990;19:577-579.
43. Handler A., Kiston N., Davis F., Ferri C. Cocaine use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Am J Epidemiol* 1991;133:818-825.
44. Collins E., Hardwich R. J., Jeffrey H. Perinatal cocaine intoxication. *Med J Aust* 1989;150:331-334.
45. Chasnoff I., Griffith D. R., MacGregor S., et al. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: Perinatal outcome. *JAMA* 1989;261:1741-1744.
46. Hadeed A. J., Siegel S. R. Maternal cocaine use during pregnancy: Effect on the newborn infant. *Pediatrics* 1989;84:205-210.
47. Rosenak D., Diamont Y. Z., Haffe H., Hornstein E. Cocaine: maternal use during pregnancy and its effect on the mother, the fetus, and the infant. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:348-359.
48. Telsey A. M., Merrit A., Dixon S. D. Cocaine experience in a term neonate: Necrotizing enterocolitis as a complication. *Clin Pediatr* 1988;27:547-550.
49. Spinazzola R., Kunigsberg K., Usmani S. S., Harper R. G. Neonatal gastrointestinal complications of maternal cocaine abuse. *NY State J Med* 1992;92:22-23.
50. Van den Anker N., Cohen-Overbeek T. E., Wadmiroft J. W., Sauer P. J. Prenatal diagnosis of limb reduction defects due to maternal cocaine use. *Lancet* 1991 ;338: 1332.
51. Hoyme HE, Lyons Jones K, Dixon SD, et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990;85:743-747.
52. Associated with prenatal cocaine exposure: Fetal vascular disruption. *Clin Perinatal* 1991; 18:139-146.

53. Hannig V. L., Phillips J. A. III. Maternal cocaine abuse and fetal anomalies: Evidence for teratogenic effects of cocaine. *South Med J* 1991;84:498-499.
54. Spires M. C., Gordon E. F., Choudhuri M., et al. Intracranial hemorrhage in a neonate following prenatal cocaine exposure. *Pediatr Neurol* 1989;5:324-326.
55. Maynard E. C., Dreyer S. A., Oh W. Prenatal cocaine exposure and hyaline membrane disease (HMD). *Pediatr Res* 1989;24:223A.
56. Zuckerman B., Maynard E. C., Cabrai H. A preliminary report of prenatal cocaine exposure and respiratory distress syndrome in premature infants. *Am J Dis Child* 1991;145:695-698.
57. Kain Z. N., Kain T. S., Scarpell E. M. Cocaine exposure in utero: Perinatal development and neonatal manifestations - review. *Clin Toxicol* 1992;30:607-636.
58. Young S. L., Vosper H. J., Phillips S. A. Cocaine: Its effects on maternal and child health. *Pharmacotherapy* 1993;12:2-17.
59. Zuckerman B., Frank D. A. Prenatal cocaine exposure: Nine years later. *J Pediatr* 1994;124:731-733.
60. Griffith D. R., Azuma S. D., Chasnoff I. J. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1994;33:20-27.
61. Kliegman R. M., Madura D., Kiwi R., et al. Relation of maternal cocaine use to the risks of prematurity and low birth weight. *J Pediatr* 1994;124:751-756.
62. Singer L. T., Yamashita T. S., Hawkins S., et al. Increased incidence of intraventricular hemorrhage and developmental delay in cocaine-exposed, very low birthweight infants. *J Pediatr* 1994;124:756-771.
63. Chasnoff I. J., Griffith D. R., Frier C., Murray J. Cocaine/ polydrug use in pregnancy: Two year follow-up. *Pediatrics* 1992;89:284-289.
64. Simone C., Derewlany L. O., Oskamp M., et al. Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1404-1410.
65. Schenker S., Yang Y., Johanson R. F., et al. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:329-339.

66. Koren G. Personal communication.
67. Plessinger M. A., Woods J. R Jr. The cardiovascular effects of cocaine use in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991 ;5:99 - 113.
68. Slutsker L. Risks associated with cocaine use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:778-779.
69. Graham K. A., Dimitrakoudis D., Pellegrini E., Koren G. Outcome of pregnancy after first trimester exposure to cocaine. *Vet Hum Toxicol* 1988;30:376.
70. Koren G., Graham K. Cocaine in pregnancy. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:263-265.
71. Astley S. J., Clarren S. K., Little R. E., et al. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol and/or cocaine. *Pediatrics* 1992;89:67-77.
72. Plessinger M. A., Woods J. R Jr. Maternal placental and fetal pathophysiology of cocaine exposure during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:267-278.
73. Chasnoff I. J., Lewis D. E., Squires L. Cocaine intoxication in a breast fed infant. *Pediatrics* 1987;80:836-838.
74. Giacoia G. P. Cocaine in the cradle: A hidden epidemic. *South Med J* 1990;83:947-951.
75. Chaney N. E., Franke J., WadVmngton W. B. Cocaine convulsions in a breast-feeding baby. *J Pediatr* 1988;112:134-135.
76. Graham K., Dimitrakoudis D., Pellegrini E., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to cocaine in social users in Toronto, Canada. *Vet Hum Toxicol* 1989;31:143-148.
77. Meconium for cocaine in neonates. *J Chromatogr Biomed Appl* 1992;575:158-161.
78. Callahan C. M., Grant T. M. Phipps P., et al. Measurement of gestational cocaine exposure: Sensitivity of infants' hair, meconium and urine. *J Pediatr* 1992;120:763-768.

79. Clark G. D., Rosenzweig I. B., Raisys V. A., et al. The analysis of cocaine and benzoylecgonine in meconium. *J Anal Toxicol* 1992;16:261-263.
80. Casanova O. Q., Lombardero N., Behnke M., et al. Detection of cocaine exposure in the neonate: Analyses of urine, meconium and amniotic fluid from mothers and infants exposed to cocaine. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:988-993.
81. Welch E., Fleming L. E., Peyser 1, et al. Rapid cocaine screening of urine in a newborn nursery. *J Pediatr* 1993;123:468-470.
82. Ahluwalia S. S., Clark J. F, Westney SL, et al. Amniotic fluid and umbilical artery levels of hormone and prostaglandins in human users. *Reprod Toxicol* 1992;6:57-62.
83. Zuckerman B., Bresnahan K. Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:1387-1406.
84. Zuckerman B., Frank D. A. "Crack kids" not broken. *Pediatrics* 1992;89:337-339.
85. Chasnoff IJ, Burns WJ, Schnoll SH, et al. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:666-669.
86. Volpe J. J. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med* 1992;327:399-407.
87. Kramer L. D., Locke G. E., Ogunyemi A., Nelson L. Neonatal cocaine-related seizures. *J Child Neurol* 1990;5:60-64.
88. Foltin R. W., Fischman M. W., Pedroso J. J., Pearlson G. D. Marijuana and cocaine interactions in humans: Cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav* 1987;28:459-464.
89. Anton A. H. Unexpected cocaine-induced fatalities: A possible cause. *Drug Intel! Clin Pharm* 1988;22:914.
90. Hoftman R. S., Henry G. C., Howland M. A., et ai. Association between life-threatening cocaine toxicity and plasma Cholinesterase activity. *Ann Emerg Med* 1992; 21:247 — 253.
91. Jatlow P., Barash P. G., Van Dyke C., et al. Cocaine and succinylcholine sensitivity: A new caution. *Anesth Analg* 1978;58:235-238.

92. Delaney K., Hoffman R. S. Effects of cocaine on the in vitro determination of plasma Cholinesterase activity: Analysis of kinetics of inhibition. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:385.
93. Devenyi P. Cocaine complications and pseudo-cholinesterase. *Ann Intern Med* 1989;110:167-168.
94. Henry G. C., Hoffman R. S., Thompson T., et al. Effects of low dose short-term cocaine use on human plasma Cholinesterase activity. In: *Proceedings, International Congress on Clinical Toxicology, New York, September 8—13, 1993: Abstract 132.*
95. Hershman Z., Aaron C. Prolongation of cocaine effect. *Anesthesiology* 1991;74:631-632.
96. Rowbotham M. C., Hooker W. D., Mendelson J., Jones R. T. Cocaine-calcium channel antagonist interactions. *Psy-chopharmacology* 1987;93:152-154.
97. Derlet R. W., Albertson T. E. Potentiation of cocaine toxicity with calcium channel blockers. *Am J Emerg Med* 1989;7:464-468.
98. Dean R. A., Harper E. T., Dumaual N., et al. Effects of eth-anol on cocaine metabolism: Formation of cocaethylene and norcocaethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;117:1-8.
99. Lewis D., Muldoon K., Leikin J. B. Cocaethylene in meconium specimens. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:351.
100. Hirne G. W., Hearn W. L., Rose S., Cofino J. Analysis of cocaine and cocaethylene in blood and tissues of GC-NPD and GC-ion trap mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1991;15:241-245.
101. Hearn W. L., Hirne G. W., Cofino J., Rose S. Detection of cocaethylene as a major metabolite. In: *Proceedings, American Academy of Forensic Sciences, February 18—23, 1991:174.*
102. De la Torre R., Farre M., Ortuno J., et al. The relevance of urinary cocaethylene following the simultaneous administration of alcohol and cocaine. *J Anal Toxicol* 1991;15:223.

103. Rose S., Cofino J., Hearn W.L., Hime G. W. Investigation of the metabolite formation of cocaethylene. In: Proceedings, American Academy of Forensic Sciences, February 18-23, 1991:174 (Abstract K19).
104. Uszenski R. T., Grillis R. A., Schaer G. L., et al. Additive myocardial depressant effects of cocaine and ethanol. *Am Heart J* 1992; 124:1276-1283.
105. Randall T. Cocaine, alcohol mix in body to form even longer lasting, more lethal drug. *JAMA* 1992;267:1043— 1044.
106. Pirwitz M. J., Willard J. E., uLandau C, et al, influence of cocaine, ethanol or their combination on epicardial coronary arterial dimensions in humans. *Arch Intern Med* 1995;155:1186-1191. *
107. Hearn W. L., Rose S. Wagner J., et al. Cocaethylene is more potent than cocaine in mediating lethality. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:531-533.
108. Mash D. C., Flynn D. D., Wetli C. V., Hearn W. L. Potency of cocaethylene at monoamine neurotransmitter uptake sites and neuroreceptors in the human brain. In: Proceedings, American Academy of Forensic Sciences, February 18-23, 1991:174 (Abstract K20).
109. Woodward J. J., Mansbach R., Carroll F. I., Balster R. L. Co-caethyiene inhibits dopamine uptake and produces cocaine-like actions in drug discrimination studies. *Eur J Pharmacol* 1991;197:235-236.
110. Wu AHB, Onigbirde T. A., Johnson K. G., WinbishGH. Alcohol specific cocaine metabolites in serum and-urine of hospitalized patients. *J Anal Toxicol* 1992; 16:132—136.
111. Brookoff D., Shaw L., Campbell E., Fields L. Cocaethylene, cocaine and ethanol levels in trauma patients; *Ann Emerg Med* 1993;22:989.
112. Lewis D. E. Cocaethylene in meconium specimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:697-703.
113. Kissner D. G., Lawrence W. D., Selis J. E., Flint A., Crack lung: Pulmonary disease caused by cocaine abuse. *Am. Rev Respir Dis* 1987;136:1250-1252.

114. Samuels J., Schwalbe S. S., Marx G. F., Speedballs: A new cause for intraoperative tachycardia and hypertension. *Anesth Analg* 1991;72: 397-398.
115. Merigian K. S. Cocaine-induced ventricular arrhythmias and rapid atrial fibrillation temporally related to naloxone administration. *Am J Emerg Med* 1993,
116. Shesser R., Jotte P., Olshaker J. The contribution of impurities in the acute morbidity of illegal drug use. *Am J Emerg Med* 1991;9:336-342.
117. Katz A., Hoffman R. S., Silverman R. Phenytoin toxicity from smoking "crack" cocaine adulterated with ditantin. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:347.
118. Pascual-Leone A., Dhuna A., Anderson D. C. Long term neurological complications of chronic habitual cocaine abuse. *Neurotoxicology* 1991; 12:393—402.
119. Chambers H. F., Morris L., Tauber M. G., Modin G. Cocaine use. and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987;106:833-836.
120. Rezkalla S. H., Hale S., Kloiier R. A. Cocaine-induced;heart disease. *Am Heart J* 1990;120:1403-1408.
121. Heuter D. C. Cardiovascular effects of cocaine. *JAMA* 1987;257:979-980.
122. Lange R. A., Cigarroa RG, Yancy CW Jr, et al. Cocaine-induced coronary artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-1562.
123. Majid P., Cheirif J. B., Rolley R., et al. Does cocaine cause coronary vasospasm in chronic cocaine abuser? A study of coronary and systemic hemodynamics. *Clin Cardiol* 1992;15:253-258.
124. Chitwood D. D., Patterns and consequences of cocaine use. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser* 1985;61:111-129.
125. Boehrer J. D., Moliterno D. J., Willard J. E., et al. Hemodynamic effects of intranasal cocaine in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:90-93.
126. Konkol R. J., Oisen G. D., Aks S., et al. Gastric alkaliniza-tion in the treatment of cocaine toxicity. *Ann Emerg Med* 1993;22:1238-1239.
127. Godwin J. E., Harley R. A., Miller K. S., Hefner J. E. Cocaine, pulmonary hemorrhage, and hemoptysis. *Ann Intern Med* 1989; 110:843.

128. Murray R., Smiaiek J., Golle M., et al. Pulmonary vascular abnormalities in cocaine users. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:459.
129. Suhl J., Gorelick A. Pulmonary function in male freebase cocaine users. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:488.
130. Tashkin D. P., Khalsa M. E., Gorelick D., et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:92-100.
131. Greenebaum E., Copeland A., Grewal R. Blackened bronchoalveolar lavage fluid in crack smokers: A preliminary study. *Am J Clin Pathol* 1993;100:481-487.
132. Marks V., Chappie PAL. Hepatic dysfunction in heroin and cocaine users. *Br J Addict* 1967;62:189-195.
133. Wanless I. R., Dore S., Gopinath N., et al. Histopathology of cocaine hepatotoxicity: Report of four patients. *Gastroenterology* 1990;98:497-501.
134. Comer G. M., Mittal M. K., Donelson SS, Lee T-P. Cluster of fatal hepatitis B in crack users. *Am J Gastroenterol* 1991;86:331-334.
135. Wasserberger J., Euenhorn M. J., Landers S., et al. The emergency management of acute cocaine toxicity. *Top, Emerg Med* 1993;15:27-40.
136. Hanzlick R., Gowitt G. T. Cocaine metabolite detection in homicide victims. *JAMA* 1991;265:760-761.
137. Klostent T. R., Kleber H. D. Rapid death during cocaine abuse: A variant of the neuroleptic malignant syndrome? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988;14:335-346.
138. Benowitz N. L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:3-12.
139. Prahlow J. A., Davis G. J. Death due to cocaine intoxication initially thought to be a homicide. *South Med J* 1994;87:295-298.
140. Burkett G., Bandstra E. S., Cohen J., et al.: Cocaine-related maternal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:40-41.
141. Chiasson M. S., Stoneburner R. L., Hidebrand D. S., et al. Heterosexual transmission of HIV-I associated with the use of smokable freebase cocaine (crack). *AIDS* 1991;5:1-121.

142. Goldfrank L. Consultations. *Ann Emerg Med* 1987;16:240.
143. Lange R. E., Flores E. P., Cigarroa R. G., Hillis L. D. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction. *Cardiology* 1990;8:74-79.
144. Gitter M. J., Goldsmith S. R., Dunbar D. N., Sharkey S. W. Cocaine and chest pain: Clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991 ; 115:277-282.
145. Hollander J. E., Hoffman R. S. Cocaine-induced myocardial infarction: An analysis and review of the literature. *J Emerg Med* 1992;10:169-177.
146. Hollander J. E., Carter W. A., Hoffman R. S. Use of phen-tolamine for cocaine-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1992;327:361.
147. Minor R. L Jr, Winniford M. D. Cocaine and coronary artery thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 116:776— 777.
148. Minor R. L Jr, Scott B. D., Brown D. D., Winniford M. D. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991;115:797-806.
149. Brogan W. C. III, Lange R. A., Glamann B., Hillis L. D. Recurrent coronary vasoconstriction caused by intranasal cocaine: Possible role for metabolites. *Ann Intern Med* 1992;116:556-561.
150. Flores E. D., Lange R. A., Cigarroa R. G., et al. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: Enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:74-79.
151. Hockstra J. W. Diagnosis of myocardial ischemia and infarction. *Acad Emerg Med* 1994;1:143-146.
152. Tokarski G. F., Paganussi P., Urbanski R., et al. An evaluation of cocaine-induced chest pain. *Ann Emerg Med* 1990;19:1088-1092.
153. Brody S. L., Slovis C. M., Wrenn K. D. Cocaine-related medical problems: Consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990;88:325-331.
154. Hollander J. E., Hoffman R. S, Gennis P., et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-339.

155. Hedges J. R., Young G. P., Henkel G. K., et al. Early CK-MB elevations predict ischemic events in stable chest pain patients. *Acad Emerg Med* 1994;1:9-16.
156. Hollander J. E., Hoffman R. S., Fairweather P, et al. Cocaine associated chest pain: Long term follow-up. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:350.
157. Southern J. F. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 15-1988. *N Engl J Med* 1988;318:970— 981.
158. Hogg P. T., Wolfson A. B. Chronic cocaine abuse associated with dilated cardiomyopathy. *Am J Emerg Med* 1990;8:203-204.
159. Karch S. B., Billingham M. E. The pathology and etiology of cocaine-induced heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:225-230.
160. Chokshi S. K., Moore R., Pandian N. G., Isner JM. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med* 1989;111:1039-1040.
161. Tapia J. F. Weekly clinicopathological exercises: Case 27—1993. *N Engl J Med* 1993;329:117-124.
162. Sloan M. A., Kittner J. K., Rigamonti D., Puce T. R. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. *Neurology* 1991;41:1358-1364.
163. Kaku D. A, Lowenstein D. H. Emergence of recreational drug abuse as major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 1990;113:821-827.
164. Levine S. R., Brust JCM, Futrell N., et al. Cerebrovascular complication of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 1990;323:699-704.
165. Levine S. R., Brust JCM, Futrell N., Brass L. M., et al. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: Alkaloidal versus hydrochloride — a review. *Neurology* 1991;41:1173-1177.
166. Peterson P. L., Roszler M., Jacobs I., Wilner H. I. Neurovascular complications of cocaine abuse. *J Neuropsychiatry* 1991;3:143-149.
167. Krendel D. A., Ditter S. M., Frankel M. R., Ross W. K. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990;40:1092-1094.
168. Mody C. K., Miller B. L, McIntyre H. B., et al. Neurological complications of cocaine abuse. *Neurology* 1988;38:1189-1193.

169. Spivey W. H., Euerle B. Neurologic complications of cocaine abuse. *Ann Emerg Med* 1990;19:1422-1428.
170. Petty G. W., Brust JCM, Tatemichi T. K., Barr M. C. Embolic stroke after smoking "crack" cocaine. *Stroke* 1990;21:1632-1635.
171. Chasnoff I. J., Bussey M. E., Savich R., Stack C. M. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. *J Pediatr* 1986;108:456-459.
172. Chasnoff I. J., MacGregor S. Maternal cocaine use and neonatal morbidity. *Pediatr Res* 1987;21:356A.
173. Lowenstein D. H., Massa S. M., Rowbotham M. C., et al. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. *Am J Med* 1987;83:841-846.
174. Dhuna A., Pascual-Leone A., Langendorf F., Anderson D. C. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 1991;12:621-626.
175. Emst A. A., Sanders W. M. Unexpected cocaine intoxication presenting as seizures in children. *Ann Emerg Med* 1989;18:774-777.
176. Krug S. E., Marble R. D., Lubitz D. L., Long T. J. Screening for cocaine intoxication in children with unexplained seizures in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1991;20:448.
177. Jonsson S, O'Meara M, Young J. B. Acute cocaine poisoning. *Am J Med* 1983;75:1061-1064.
- ZU. Cooper U., Bloom F. E., Roth R. H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. New York: Oxford University Press, 1986.
119. Roberts J. R. Discussion. In: *Year Book of Emergency Medicine*. Chicago: Year Book, 1991:182.
180. Pearigen P. D. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1495-1500.
181. Pascual-Leone A., Dhuna A. Cocaine-associated multifocal tics. *Neurology* 1990;40:999-1000.
182. Hegarty A. M., Lipton R. B., Meriam A. E., Freeman K. Cocaine as a risk factor for acute dystonic reactions. *Neurology* 1991;41:1670-1672.

183. Habal R., Sauter D., Olowe O., Duras M. Cocaine and chorea. *Am J Emerg Med* 1991;9:618-620.
184. Rao A. N. Brain abscess: A complication of cocaine inhalation. *NY State J Med* 1988;88:548-550.
185. Pascual-Leone A., Dhuma A., Anderson D. C. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: A planimetric CT study. *Neurology* 1991;41:34-38.
186. Sporer K. A., Lesser S. H. Cocaine washed-out syndrome. *Ann Emerg Med* 1992;21:112.
187. Pollack C. Y., Biggers D. W., Carlton F. B. Jr., et al. Two crack cocaine body staffers.'*Ann Emerg Med* 1992;21:1370— 1380.
188. Roberts J. R., Wason S., Merigian K. S. Crackpacking: A new radiographic diagnosis. *Ann Emerg Med* 1989;18:800-801.
189. Riggs D., Weibley R. E. Acute toxicity from oral ingestion of crack cocaine: A report of four cases. *Pediatr Emerg Care* 1990;6:24-26.
190. Makosiej F. J., Hoffman R. S., Howland M. A., Goldfrank L. R. An in vitro evaluation of cocaine hydrochloride absorption by activated charcoal and desorption upon addition of polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Clin Toxicol* 1993;31:381-395.
191. Introna F. Jr, Smialek J. E. The "mini-packer" syndrome: Fatal ingestion of drug containers in Baltimore, Maryland. *Am J Forens Med Pathol* 1989;10:21-24.
192. Vilensky W. Illicit and licit drugs causing perforation of the nasal septum. *J Forens Sei* 1982;27:958-962.
193. Slavin S. A. The cocaine user: The potential problem patient for rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:436- 442.
194. Berciano J., Oterino A., Rebollo M., Pascual J. Myasthenia gravis unmasked by cocaine abuse. *N Engl J Med* 1991;326:892.
195. Wang S. J. Cocaine-induced iritis. *Ann Emerg Med* 1991;20:192-193.
196. Cohen S. Cocaine: Acute medical and psychiatric complications. *Psychiatr Ann* 1984;14:747-749.

197. Newman N. M., DiLoreto D. A., Ho JT, et al. Bilateral optic neuropathy and osteolytic sinusitis: Complications of cocaine abuse. JAMA 1988;259:72-74.
198. Schweitzer V. G. Osteolytic sinusitis and pneumomediastinum: Deceptive otolaryngological complications of cocaine abuse. Laryngoscope 1985;96:206-210.
199. Kudrow D. B., Henry D. A., Haake D. A., et al. Botulism associated with Clostridium botulinum sinusitis after intranasal cocaine abuse. Ann Intern Med 1988; 109:984— 985.
200. Cooper C. B., Bai T. R., Heyderman E, et al. Cellulose granulomas in the lung of a cocaine sniffer. Br Med J 1983;286:2021-2022.
201. Sawicka E. H., Trosser A. Cerebrospinal fluid rhinorrhea after cocaine sniffing. Br Med J 1983;286:1476-1477.
202. Krutchkoff D. J., Eisenberg E., O'Brien J. E., Ponzillo J. J. Cocaine induced dental erosion. N Engl J Med 1990;322:408.
203. Dick AD, Prentice MG. Cocaine and acute porphyria. Lancet 1987;2:1150.
204. Leissinger C. A. Severe thrombocytopenia associated with cocaine use. Ann Intern Med 1990; 112:708—709.
205. Devenyi P., Schneiderman J. F., Devenyi R. G., Lawby L. Cocaine induced central retinal artery occlusion. Can Med Assoc J 1988;138:129-130.
206. Joseph S. C. A methadone clone for cocaine. New York Times, January 11, 1989.
207. Farrell M. Cocaine and HIV. Br Med J 1991;303:330.
208. Nanda D., Feldman J., Deike I., et al. Syphilis among parturients at an inner city hospital: Association with cocaine use and implications for congenital syphilis rates. NY State J Med 1990;90:448-490.
209. Minkoff H. L., McCalla S., Delke I., et al. The relationship of cocaine use to syphilis and human immunodeficiency virus infections among inner city parturient women. Obstet Gynecol 1990;163:521-526.
210. Marmor M., Des Jarlais D. C., Cohen H., et al. Risk factors for infection with human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers in New York City. AIDS 1987; 1:39-44.

211. Weiss S. H. Links between cocaine and retroviral infection. JAMA 1989;261:607-608.
212. Marmor M., Friedman-Kiens E. Laubenstein L., et al. Risk factors to Kaposi's sarcoma in homosexual men. Lancet 1982;1:1083-1086.
213. Biggar R. J., Melbye M., Elbesen P., et al. Low T-lym-phocyte ratios in homosexual men. JAMA 1984;251:1441-1446.
214. Welch R. D., Todd K., Krause G. S. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. Ann Emerg . Med 1991;20:154-157.
215. Merigian K., Roberts J. R. Cocaine intoxication: Hyperpyrexia, rhabdomyolysis and acute renal failure. Clin Toxicol 1987;25:135-148.
216. Shessor R., Davis C., Edelstein S. Pneumomediastinum and pneumothorax after inhaling alkaloidal cocaine. Ann Emerg Med 1981;10:213-215.
217. Ettinger N. A., Albin R. J. A review of the respiratory effects of smoking cocaine. Am J Med 1989;87:655.
218. Tashkin D. P., Khalsa M. E., Gorelick D, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. Am Rev Respir Dis 1992;145:92-100.
219. Larkin R. F. The callus of crack cocaine. N Engl J Med 1990;323:685.
220. Burton K. R., Marin C. A., Murray F. T., Muniz C. E. Hyperthyroidism in a cocaine-dependent patient. J Clin Psychiatry 1989;50:305-306.
221. Goetz C., Harchelroud F. Severe hypocalcemia associated with cocaine-induced rhabdomyolysis. Vet Hum Toxicol 1991;33:387.
222. Lombard J., Levin I. H., Weiner W. J. Arsenic intoxication in a cocaine abuser. N Engl J Med 1989;320:869.
223. Mahler J. C., Perry S., Sutton B. Intraurethral cocaine administration JAMA 1988;259:3126.
224. Del Aguila C., Rosman H. Myocardial infarction during cocaine withdrawal. Ann Intern Med 1990; 112:712.
225. Levine MAH, Nishikawa J. Acute myocardial infarction associated with cocaine withdrawal Caft Med Assoc J 1991;144:1139-1140.

226. Nademanee K., Gorelick D. A., Josephson M. A., et al. Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. *Ann Intern Med* 1989;111:876-880.
227. Choy-Kwong M., Lipton R. B. Dystonia related to cocaine withdrawal: A case report and pathogenic hypothesis. *Neurology* 1989;39:996-997.
228. Miller N. S., Summers G. L., Gold M. S. Cocaine dependence: Alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics. *J Addict Dis* 1993;12:25-35.
229. Stine S. M., Burns B., Kosten T. Methadone dose for cocaine abuse. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1268.
230. Wallace J. E., Hamilton HE, Christenson JG, et al. An evaluation of selected methods for determining cocaine and* benzoylecgonine in urine. *J Anal Toxicol* 1977;1:20-25. < *
231. Budd R. D., Mathis D. F., Yang F. C. TLC analysis of urine for benzoylecgonine and norpropoxyphene. *Clin Toxicol* 1980;16:1-5.
232. Rafia F. K. Epstein R. L. Identification of cocaine and its metabolites in human urine in the presence of ethyl alcohol. *J Anal Toxicol* 1979;3:59-63.
233. Kogan M. J., Verebey K. G., De Pace A. C., et al. Quantitative determination of benzoylecgonine and cocaine in human biofluids by gas-liquid chromatography. *Anal Chem* 1977;49:1965-1969.
234. Wallace J. E., Hamilton H. E., King D. E., et al. Gas-liquid chromatographic; determination of cocaine and benzoylecgonine in urine. *Anal Chem* 1976;48:34-48.
235. Masoud A. N., Knipski D. M. High performance liquid chromatographic analysis of cocaine in human plasma. *J Anal Toxicol* 1980;4:305-310.
236. Jatlow P. Cocaine: Analysis, pharmacokinetics and metabolic disposition. *Yale J Biol Med* 1988;61:105-113.
237. Schramm W., Craig P. A., Smith R. H., Berger GE. Cocaine and benzoylecgonine in saliva, serum and urine. *Clin Chem* 1993;39:481--487...

238. Harkey M. R., Henderson G. L., Zhou C. Simultaneous quantitation of cocaine and its major metabolites in human hair by gas chromatography/chemical ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1991;15:260-265.
239. Cone E. J., Youselnejad D., Darwin W. D., Maguire T. Testing human hair for drugs of abuse: II. Identification of unique cocaine metabolites in-hair of drug abusers and evaluation of decontamination procedures. *J Anal Toxicol* 1991;15:250-255.
240. Reuschel S. A., Smith F. P. Benzoylcegonine (cocaine metabolite) detection in hair sample of jail detainees using radioimmunoassay (RIA) and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). *J Forens Sci* 1991 ;36:1179— 1185.
241. Martz Rj. Donnelly B., Fettferolf D., et al. The use of hair analysis to document a cocaine overdose following sustained 'survival period before death. *J Anal Toxicol* 1991;15:279-r-281. ,
242. Koren G. B., Klein J., Forman R., Graham K. Hair analysis of cocaine;; Differentiation between systemic exposure and external contamination. *J Clin Pharmacol* 1992;32:671-675.
243. Graham K., Koren G., Klein J., et al. Determination of gestational cocaine exposure by hair analysis. *JAMA* 1989;262:3328-3330.
244. Trinler W. A. Reuiand D. J. Unequivocal determination of cocaine in simulated street drugs by a combination of high performance' liquid chromatography and infrared spectrophotometry. *J Forens Sci* 1978;23:37-43.
245. Rosenberg N. M., Meert K. L., Knazik S. et al. Occult cocaine exposure. *Pediatr Emerg Care* 199i;7:393.
246. Isner J. M., Estes NAM, Thompson P. D., et al. Acute cardiac event temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1438-1443.
247. Malbrain MLMG, De Medts P., Wanters A., et al. Drug smuggler's delirium. *Br Med J.* 1993;306:102.
248. Madder J. A., Powers R. H. Effect of cocaine and cocaine metabolites on cerebral arteries in vitro. *Life Sci* 1990;44:1109-1114.

249. Jain L., Meyer W., Moore C., et al. Detection of fetal cocaine exposure by analysis of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1993;81 (p 1):787—790.
250. Szeti H. H. Kinetics of drug transfer to the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:246-254.
251. Kossowsky W. A., Lyon A. F, Chou S. Y. Acute non-Q wave cocaine-related myocardial infarction. *Chest* 1989;96:617-621.
252. Chakko S., Sepulveda S., Kessler K. M., et al. Frequency and type of electrocardiographic abnormalities in cocaine abusers (electrocardiogram in cocaine abuse). *Am J Cardiol* 1994;74:710-713.
253. Watson W. A., Stevens D. K., Campbell J. P., Carter J. E. Acid-base effects associated with cocaine use in emergency department (ED) patients. Personal communication at Scientific Meeting of European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists, Birmingham, UK, May 26-28, 1993.
254. Stevens D. C., Campbell J. P., Carter J. E., Watson W. A. Acid-base abnormalities associated with cocaine toxicity in emergency department patients. *Clin Toxicol* 1994;32:31-39.
255. Foltin R. W., Fischman M. W. Smoked and intravenous cocaine in humans: Acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1991 ;257:247— 261.
256. Hamilton H. E., Wallace J. E., Shimak E. L., et al. Cocaine and benzoylecgonine excretion in humans, *J Forens Sci* 1977;22:697-707.
257. Osterloh J. Testing for drugs of abuse: Pharmacokinetic considerations for cocaine in urine. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:355-361.
258. Baselt R. C., Chang J. Y., Yoshikawa D. M. On the dermal absorption of cocaine. *J Anal Toxicol* 1990;14:383-384.
259. Doberczak T. M., Shanzer S., Senie R. T., Kandall S. R. Neonatal neurologic and electroencephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *J Pediatr* 1988;113:354— 358.

260. Dixon S. D., Bejar R. Echoencephalographic findings in neonates associated with maternal cocaine and amphetamine use: Incidence and clinical correlates. *J Pediatr* 1989;115:770-778.
261. Rais-Bahrami K., Nagvi M. Hydroencephaly and maternal cocaine use: A case report. *Clin Pediatr* 1990;29:729-730.
262. McCarron M. M., Wood J. D. The cocaine 'body-packer' syndrome. *JAMA* 1983;250:1417-1420.
263. Gherardi R., Marc B., Alberti X., et al. A cocaine body packer with normal abdominal plain radiograms: Value of drug detection in urine and contrast study of the bowel. *Am J Forens Med Pathol* 1990;11:154-157.
264. Marc B., Baud F. J., Aelion M. J., et al. The cocaine body-packer syndrome: Evaluation of a method of contrast study of the bowel. *J Forens Sci* 1990;35:345-355.
265. Gay G. R., Loper K. A. The use of labetalol in the management of cocaine crisis. *Ann Emerg Med* 1988.
266. Polan S., Tadjiechy M. Esmolol in the management of epinephrine- and cocaine-induced cardiovascular toxicity. *Anesth Analg* 1989;69:663-664.
267. Sand I. C., Brody S. L., Wrenn K. D., Slovis C. M. Experience with esmolol for the treatment of cocaine-associated cardiovascular complications. *Am J Emerg Med* 1991;9:161-163.
268. Abol FI. The effects of nifedipine in cocaine toxicity. *Am J Med Sci* 1992;303:372-378.
269. Ramoska E., Sacchetti A. D. Propranolol-induced hypertension in treatment of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med* 1985;14:112-113.
270. Patel R., Harder B., Ahmed S., Regan TJ. Cocaine related myocardial infarction: High prevalence of occlusive coronary thrombi without significant obstructive atherosclerosis. *Circulation* 1988;78.
271. Kossowsky W. A., Lyon A. F. Cocaine and acute myocardial infarction: A probable connection. *Chest* 1984;86: 729-731.

272. Smith HWB III, Liberman H. A., Brody S. L., et al. Acute myocardial infarction temporally related to cocaine use: Clinical, angiographic and pathophysiologic observations. *Ann Intern Med* 1987;107:13-18.

273. Hadjimitiades S., Covalsky V., Manno B. V., et al. Coronary arteriographic findings in cocaine abuse-induced myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 14:33-36.

274. Hadjimellicides S., Covalsky V., Manno B. V. Coronary arteriographic findings in cocaine abuse induced myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 14: 33-36.

275. Anderson H. V., Willerson J. T. Thrombolysis in myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:703-709.

276. Wasserberger J. The ten commandments of treating cocaine chest pain. King/Drew Medical Center, 1995.

277. Om A., Ellahhan S., Di Sciascio G. Management of cocaine-induced cardiovascular complications. *Am Heart J* 1993;125:469-475.

278. Boehrer J. D., Moliterno D. J., Willard J. E., et al. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med* 1993;94:608-618.

279. Hoffman B., Derlet R. Cocaine intoxication considerations, complications and strategies: Point and counterpoint. *Emerg Med* 1992;1:1-6.

280. Bechman K. J., Parker R. B., Hariman R. J., et al. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine: Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation* 1991;83:1799-1807.

281. Kaukonen L., Hoffman R. S. Cocaine. *NY State J Med* 1990;90:39.

282. Derlet R. W., Albertson T. E., Tharratt R. S. Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. *Ann Emerg Med* 1991;20:135-138.

283. Hale S. L., Alker K. J., Rezkalla S. H., et al. Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation* 1991;83:1437-1443.

284. Lucatello A., Sturani A., Cocchi R., Fusaroli M. Dopamine plus furosemide in cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Nephron* 1991;60:242-243.

285. Zimmerman J. L., Dellinger R. P., Majid P. A. Cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med* 1991 ;20:611—615.
286. Hollander J. E., Hoffman R. D. Letter to editor. *Acad Emerg Med* 1995;2:232.
287. Hollander J. E., Hoffman R. S., Gennis P., et al. Cocaine associated chest pain: One year follow-up. *Acad Emerg Med* 1995;2:179-184.
288. Hollander J. E., Thone H. C. Jr., Hoffman RS. Chest discomfort, cocaine and tobacco. *Acad Emerg Med* 1995;2:238.
289. Hollander J. E., Hoffman R. S., Shiti D. R. Cocaine-associated MI (CAMI) study group. *Acad Emerg Med* 1995;2:456.
290. Pitts S. ST-segment elevation as a discrimination in cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1995;2:331-332.
291. Michels R., Narzuk P. M. Progress in psychiatry. *N Engl J Med* 1993;329:634.
292. Hoffman R. S., Smilkstein M. J., Goidfrank L. R. Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer: A new approach to a common problem. *Am J Emerg Med* 1990;8:523-527.
293. Aks S., Vanden Hoek T., Tebbett I., et al. Cocaine liberation from body packets in an in vitro model. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:354.
294. Dretcher K. Butyrylcholinesterase in cocaine overdose. In: *Proceedings, FASEB Meeting, Anaheim, California, April 5-9, 1992.*
295. Bouskey H. A., Warnock D. C., Smith L. H. Neurologic aspects of cocaine abuse. *West J Med* 1988;149:442-448.
296. Dhuna A. , Pascual-Leone A. Cocaine-associated status epilepticus. *J Epilepsy* 1990;3:165-169.
297. Garvin F. H., Ellinwood E. H Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse and treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1173-1182.
298. Weiss R. D. Relapse to cocaine abuse after initiating desipramine treatment. *JAMA* 1988;260:2545-2546.

299. Halikas J. A., Crosby R. D., Carlson G A., et al. Cocaine reduction in unmotivated crack users using carbamazepine versus placebo in a short-term, double-blind crossover design. Clin Pharmacol Ther 1991;50:81-95.

300. Halikas J. A., Kuhn K. L., Maddux T. L. Reduction of cocaine use among methadone maintenance patients using concurrent carbamazepine maintenance. Ann Clin Psychiatry 1990;2:3-6.

301. Hatsukami D., Keenan R., Halikas J., et al. Effects of carbamazepine on acute responses to smoked cocaine-base in human cocaine users. Psychopharmacology 1991;104:120-124.

302. Crosby R. D., Pearson M. T., Eller C. A double-blind study of phenytoin in the treatment of cocaine abuse. Clin Pharmacol Ther 1995;57:160 (Abstract PI-102).

303. Friedman S. R., Stark C., Suifian M., DesJarlais D. C. Will bleach decontaminate needles during cocaine binges in shooting galleries? JAMA 1989;262:1467.

304. DesJarlais D. C. Intravenous cocaine, crack and HIV infection. JAMA 1988;259:1945-1956.

Зміст

Кокаїн	5
Історія	6
Друга половина XX – початок XXI століття	7
Ботанічний опис кокаїнового куща	8
Різновиди і класифікація	9
Історія коки	9
Перше знайомство європейців з кокою.....	9
Виявлення коки європейцями в Перу.....	10
Перші наукові відомості про коку в Європі.....	12
Назви.....	14
Інші початкові історичні назви XVI-XVII століть:	14
Культивування та використання	15
Повсякденне використання	16
Сакральне використання.....	17
Чай з коки.....	17
Міжнародне використання	17
Вживання "крека" аборигенами	18
Технологія отримання.....	18
Біосинтез	20
Фізико-хімічні властивості	21

Фармакологія кокаїну	22
Фармакологічні аспекти вживання кокаїну	24
Токсикокінетика	26
Пероральне застосування	26
Внутрішньовенне введення	26
Місцеве застосування.....	26
Слина	26
Волосся	26
Сеча.....	27
Вуличні проби.....	27
Людина-контейнер	28
Взаємодія з маріхуаною.....	28
Дефіцит псевдохолінестерази плазми	28
Антагоністи кальцієвих каналів.....	29
Механізм дії	29
Шляхи метаболізму.....	30
Кокаетилен	32
Виведення з сечею.....	34
Клінічні ефекти.....	35
Вплив на серцево-судинну систему.....	38
Інфаркт міокарда.....	39
Тромбоцити	40
Фактори ризику.....	40
Аритмія	40
Біль у грудях	41
Ускладнення з боку нервової системи	42
Субарахноїдальний крововилив	43
Внутрішньочерепна кровотеча	43
Скорочувальний пучок	44
Кардіоміопатія.....	44
Вплив на гемодинаміку.....	44
Вплив на дихальну систему.....	44
Вплив на печінку	48
Вплив на центральну нервову систему	49
НАПАДИ.....	50

<i>Хронічна залежність</i>	50
Причини випадків, викликаних кокаїном:	51
Форми випуску	52
<i>Паста коки</i>	52
<i>Гідрохлорид кокаїну</i>	52
Спідбол	55
Домішки фенітоїну	55
Вагітність	55
<i>Фетальний вплив</i>	57
<i>Неонатальний вплив</i>	57
<i>Пренатальний вплив кокаїну</i>	57
<i>Ріст плоду</i>	58
<i>Внутрішньоутробний кокаїновий синдром</i>	58
Лактація	59
<i>Меконій</i>	59
<i>Скринінг-тест сечі</i>	59
<i>Амніотичні води</i>	60
Застосування в педіатрії	62
<i>Немовлята</i>	62
<i>Розвиток дитини</i>	62
<i>Припадки</i>	63
<i>Смертність</i>	63
<i>Синдром раптової смерті новонародженого (SIDS)</i>	64
<i>Дослідження рівня в сечі</i>	64
<i>Підлітки</i>	65
Надання першої допомоги та першої долікарської допомоги	65
<i>Відділення "Швидкої допомоги"</i>	65
<i>Наркотична тяга</i>	66
<i>Посилення виведення</i>	66
<i>Антидоти</i>	67
Підтримуюча терапія	67
<i>Припадки</i>	67
<i>Фактори ризику</i>	68
<i>Синдром відміни</i>	69
Медичні ускладнення при зловживанні наркотиком	69

<i>Инсуффляція</i>	69
<i>Внутрішньовенна ін'єкція</i>	70
<i>Кокаїн та ВІЛ-інфекція</i>	71
Тест-смужки на кокаїн.....	77
Ідентифікація	90
Кількісне визначення	91
Тестові завдання	91
Література	93