



COCAINE USE AMONG THE POPULATION IN BULGARIA AND ANALYTICAL METHODS FOR THE DETERMINATION

Abstract: Cocaine remains the second most widely used illicit drug in Europe (after cannabis) and consumer demand makes it a profitable part of the drug trade. In many countries, cocaine is a popular drug for entertainment purposes. Cocaine use is widespread among people of different ages, with different demographics, economic, social, political and religious affiliations. The mental effects it leads to are associated with a strong sense of happiness, increased sexuality, arousal, loss of contact with reality. Excessive cocaine use could be highly addictive. Cocaine exposure has a harmful effect on the cardiovascular and nervous systems.

The aim of the present work is to interpret the current data for Bulgaria for the period 2016 – 2020 on cocaine use among the population and to consider the analytical methods used for analysis of cocaine in body fluids. Cocaine and its major metabolites can be quantified in biological media by chromatographic methods.

Author information:

Svetla Petrova

PhD, Chief Assistant

National Center of Public Health and Analyses, Sofia

✉ s.chavdarova@ncpha.government.bg

🌐 Bulgaria

Keywords:

Cocaine, Highly addictive,

Chromatographic methods

Alexandar Panayotov

PhD, Chief Expert

National Center of Public Health and Analyses, Sofia

✉ a.panayotov@ncpha.government.bg

🌐 Bulgaria

Въведение

Кокаинът става популярен през 70-те години на миналия век по време на ерата на дискотеките, а след това през 1980-те се появява крeкът (обработен алкално кокаин). Кокаинът е един от най-силните природни симуланти и съответно има потенциал за създаване на силна зависимост. Най-често се използва с развлекателна цел и постигане на еуфория, но има и приложение в медицината като локално обезболяващо средство.

В Европа кокаинът е вторият най-популярен нелегален наркотик за развлечение (след канабиса). Световното годишно потребление на кокаин към 2000 г. възлиза на около 600 тона, като САЩ консумират около 300 тона (50% от общото количество), а Европа около 150 тона (25%).

Употребата на кокаин оказва вредно въздействие върху сърдечно-съдовата и нервната система. Психичните ефекти могат да включват силно чувство на щастие, сексуална възбуда, загуба на контакт с реалността или емоционална възбуда. Физическите симптоми могат да включват ускорен сърдечен ритъм, изпотяване и разширени зеници. Ефектите започват от секунди и минути и продължават до 1 час след употреба [20].

Кокаин – обща характеристика

Кокаинът (от Френски: *cocaïne*, от Испански: *coca*) е тропанов алкалоид, получен предимно от листата на два вида кока, произхождащи от Южна Америка - *Erythroxylum coca* и *Erythroxylum novogranatense* (фиг. 1) [13]. Растението кока прилича на храст и расте на височина от 2 до 3 метра. Листата са тънки, непрозрачни, овални и заострени в краищата.

Кокаинът е изолиран за първи път от листата в средата на 19-ти век. Кокаиновият алкалоид е фармакологично активната съставка на растението кока и се намира в пресните му листа в количество от 0,3% до 1,5%. Съдържанието му в сухи листа от кока е в диапазона от 0,23% до 0,96%.



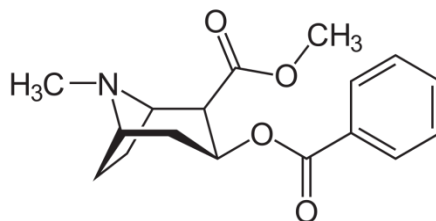
Фигура 1. Листа и плодове от *Erythroxylum novogranatense* кока

Единната конвенция за наркотичните вещества от 1961 г. (Single Convention on Narcotic Drugs, 1961) превръща употребата на кокаин за развлечение в международно престъпление.

Цел на настоящата работа е да интерпретира актуалните данни за България за периода 2016 – 2020 г. относно потреблението на кокаин сред населението и разгледа аналитичните методи, използвани за анализ на кокаин в биологични среди.

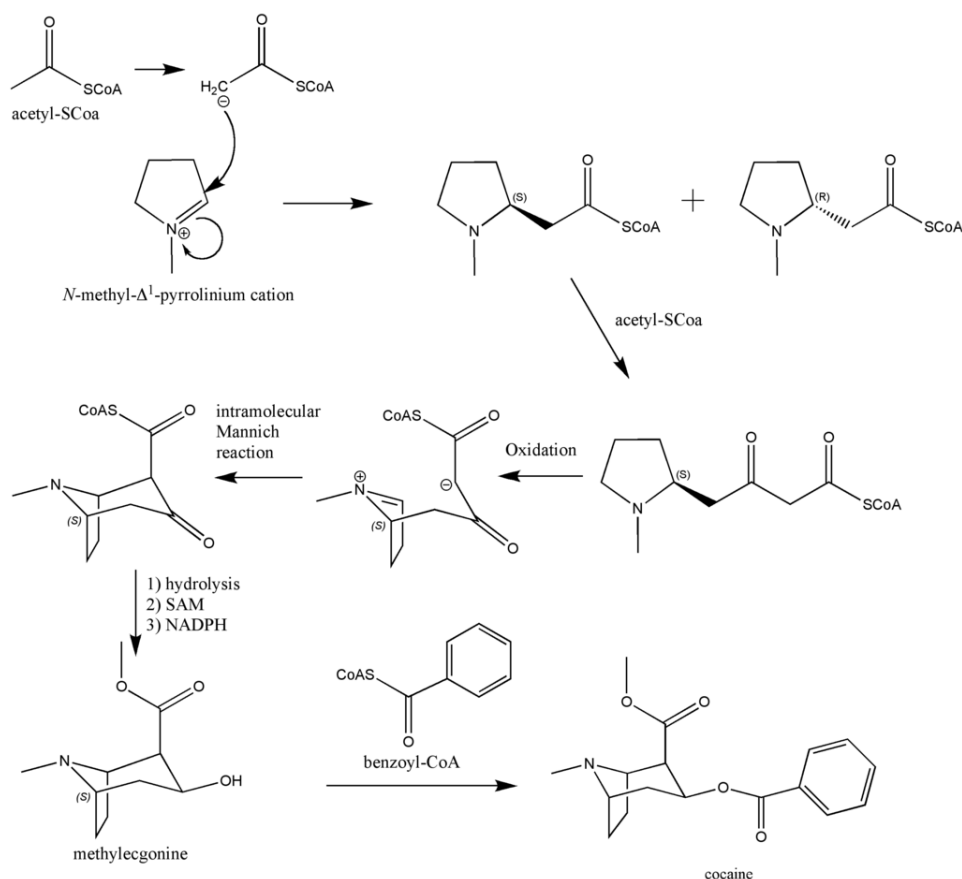
Кокаин – физико-химични свойства и приложение

Кокаинът (CAS № 50-36-2) е с химическа формула $C_{17}H_{21}NO_4$ (фиг. 2) като в най-чистата си форма е бял, перлен прах. Той е тропанов алкалоид (азотно бициклично органично съединение), който е слабо алкален и следователно с киселинни съединения образува соли.



Фигура 2. Химическа структура на кокаин

За първи път кокаинът е синтезиран през 1898 г. [15]. По синтетичен път кокаинът се получава при реакция между ацетил – SCoA и N-метил- Δ^1 -пиролиниев катион (фиг. 3) като се синтезира 2-заместен пиролидин. Следва реакция на оксидиране, последвана реакция на Маних. Следват стъпки на хидролиза, S-аденозил-L-метионин зависимо метилиране (SAM) и никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) до синтеза на метилекгонин. При последната стъпка под влияние на бензоил-CoA се получава крайния продукт (кокаин).



Фигура 3. Биосинтез на кокаин

Кокаинът е стимулант на нервната система [18]. Продължителността на действието на кокаина зависи от приетото количество и начина на приложение [19]. Употребата на му води до повишаване на бдителността, чувство на благополучие и еуфория, повишена енергия и двигателна активност и повишено чувство за компетентност и сексуалност [6].

Освен за развлекателна цел, кокаинът намира приложение и в медицината като обезболяващо средство при болезнени процедури в носа и устата. Поради потенциалът на кокаина да натоварва сърдечно-съдова система (ускоряване на пулса и повишаване на артериалното налягане), да води до глаукома и разширяване на зениците, употребата му за медицински цели е намалела [3, 7].

Здравни последици от експозиция с кокаин

При прекомерна употреба на кокаин здравните рискове биха могли да бъдат животозастрашаващи, в това число тахидиаритмия, тежка хипертония, остър коронарен синдром, инсулт, остра миокардна и бъбречна недостатъчност, гърчове, хипертермия, индуцирана от кокаин рабдомиолиза и фетална/майчина смъртност.

Кокаинът може да се приема по различни начини – смъркане, поглъщане, инжектиране или чрез пушене. Сложните механизми на неговата фармакодинамика включват блокиране на допамина, норепинефрина и серотонина.

Основните действия на кокаина върху сърдечно-съдовата система водят до повишен сърдечен ритъм, системно артериално налягане и контрактилитет на миокарда. Кокаинът и неговите метаболити могат да причинят венозно стесняване часове след употреба. Особено уязвими на тези ефекти са епикардните коронарни артерии, което води до намалено снабдяване на миокарда с кислород. Индуцираното от кокаин активиране на тромбоцитите води до

образуването на тромби. Дългосрочната употреба на кокаин може също да промени сърдечната хистология, което води до фиброза и миокардит. При хора с коронарна болест, тези хемодинамични промени в комбинация с неговата вазоконстрикционна способност (венозно стесняване) могат да предизвикат остър коронарен синдром. Освен инфаркт на миокарда, кокаинът също може да увеличи риска от исхемичен инсулт. Кокаинът може също да причини гърчове. Хроничната употреба на кокаин може да намали плътността на допаминовите рецептори, което води до екстрапирамидни симптоми, дистония, брадиканезия, акинезия и акатизия. Способността на кокаина да предизвиква делириум е свързана с висока смъртност [14].

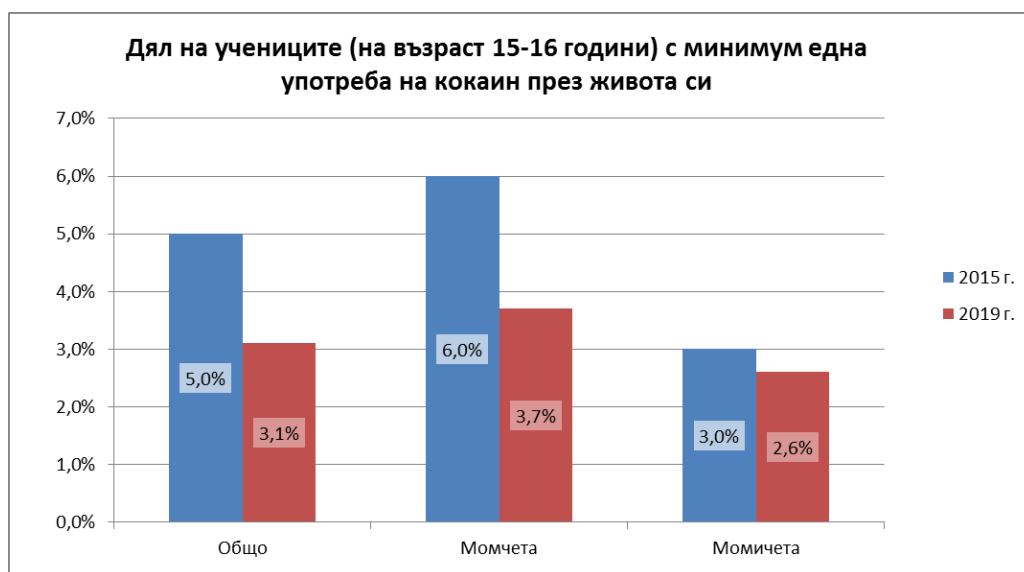
Инжектирането на кокаин може да бъде свързано с пневмоторакс, тромбоза, ендокардит, псевдоаневризма на централните съдове и артериовенозни фистули. Други последствия включват целулит, HIV инфекция, тромбофлебит, абсцес, тетанус и некроза [14].

Кокаинът има кратък елиминационен полуживот от 0,7-1,5 часа и се метаболизира екстензивно от плазмените естерази, но също и от чернодробните холинестерази, като само около 1% се екскретира непроменен в урината [20].

Разпространение на употребата на кокаин в България

Цената на улично ниво от 120 лв. за 1 грам кокаин е най-високата в сравнение с останалите наркотични вещества. Въпреки това кокаинът е сред най-употребяваните стимуланти в България. Лицата, които го употребяват го правят предимно с развлекателна цел, тъй като обикновено ефектите му са усещане за комфорт, енергичност и увереност (чувство за „повдигане“) [3].

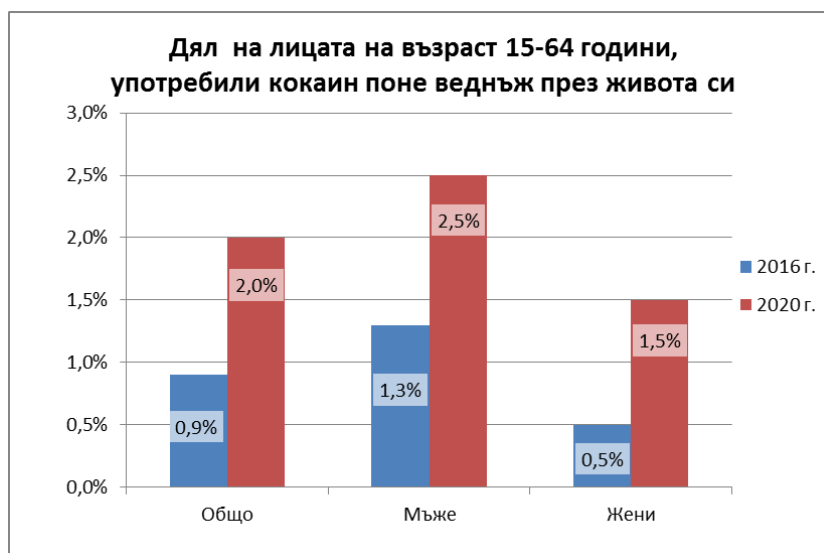
Средната възраст при първата употреба на кокаин сред населението е 21 години (към 2020 г.) и е сред най-високите в сравнение с възрастта на първата употреба на останалите наркотични вещества [1]. Въпреки това се наблюдава употреба на кокаин и сред по-младите. По данни от Европейски училищен изследователски проект за алкохол и други наркотици (ESPAD), реализиран през 2019 г. сред ученици на възраст 15-16 години, делът на тези с поне една употреба на кокаин някога в живота е 3,1%, като тя е по-разпространена при момчетата (3,7%), отколкото при момичетата (2,6%) (фиг. 4).



Фигура 4. Употреба на кокаин сред учениците на възраст 15-16 години

Източник: ESPAD, Национален фокусен център за наркотици и наркомании, НЦОЗА

Според данни от Национално представително проучване относно нагласи и употреба на психоактивни вещества сред общото население в България, проведено в края на 2020 г., 2,0% от българите на възраст 15-64 г. посочват, че са употребявали някога в живота си кокаин. И тук по-висока е употребата при мъжете (2,5%), отколкото при жените (1,5%). В сравнение с предходното проучване от 2016 г. се отчита близо 2 пъти по-висока употреба на кокаин (фиг. 5) [1].



Фигура 5. Употреба на кокаин поне един път през живота при лица на възраст 15-64 години

Източник: Национален фокусен център за наркотици и наркомании

При младите хора (на възраст 15-34 години) употребата на кокаин (3,7%) е по-разпространена, отколкото при общото население (на възраст 15-64 години), като при тях почти не съществува разлика в употребата по полов признак.

В Европейския съюз проучванията показват, че 2,1% от лицата на възраст 15-34 години (или близо 2,2 милиона от европейското население) са употребили кокаин през последната година, като националните оценки варират от 0,2% до 4,6% [8].

Чистота на кокаина

В Европа през 2019 г. средната чистота на кокаина на равнище на разпространение на дребно в отделните европейски държави варира от 31% до 91%, като половината от държавите отчитат средна чистота между 53% и 68%. Чистотата на кокаина се е увеличила през последното десетилетие и през 2019 г. е достигнала ниво с 57% по-високо от индексната 2009 г., докато цената на дребно на кокаин остава стабилна [8].

Данните за България, предоставени от Националния институт по криминалистика – МВР [2] за чистотата на проби от иззети вещества за периода 2005 – 2020 г. (фиг. 6) показват нарастване на процентното съдържание на активното вещество в пробите кокаин през последните 10 години, като през 2019 г. то достига най-високото си равнище (57%).



Фигура 6. Средно процентно съдържание на активното вещество в кокаин за периода 2005 – 2020 г.

Източник: Национален институт по криминалистика – МВР, НФЦ

Национално законодателство

Съгласно Глава IV от Закона за контрол върху наркотичните вещества и прекурсорите (изм. и доп. ДВ. бр. 105 от 11 Декември 2020 г.) на територията на Република България се забранява засяването и отглеждането на растенията опиев мак, кокаинов храст и растенията от рода на конопа (канабис), като незаконно засетите опиев мак, кокаинов храст и растенията от рода на конопа (канабис) се изземват и унищожават.

В Наредба № 1 от 19 юли 2017 г. за Реда за установяване концентрацията на алкохол в кръвта и/или употребата на наркотични вещества или техни аналози (посл. изм. и доп. ДВ. бр. 99 от 20 ноември 2020 г.), в чл. 23. е посочено че при химико-токсикологичното лабораторно изследване за установяване употребата на наркотични вещества или техни аналози се анализират предоставените проби урина и кръв. Изследването на пробите за наличие на наркотични вещества или техни аналози в кръвна проба, включително за техни метаболити, доказващи употребата им, се извършва чрез газова хроматография с масспектрална детекция (GC-MS) и/или високоефективна течна хроматография-масспектрометрия (LC-MS).

Аналитични методи за анализ на кокаин

С цел да се да се подпомогне криминалистичното разследване на трафик или друго престъпно нарушение или внезапна смърт, кокаинът и неговите основни метаболити могат да бъдат определени количествено в различни биологични матрици – коса, кръв, плазма или урина. Повечето скринингови тестове за имуноанализ на кокаин реагират с основните му метаболити, но чрез прилагане на хроматографски анализ те могат лесно да се идентифицират по отделно. Хроматографските методи притежават достатъчна чувствителност, необходима за измерване на ниски нива на наркотичните препарати и техните метаболити. Чрез прилагане на газова и течна хроматография и достигне на максимално ниски граници на откриване и на количествено определяне се установяват кокаинът и неговите метаболити в биологични матрици.

За рутинно количествено определяне на опиати (морфин, кодеин, 6-моноацетилморфин (6-МAM), фолкодин, оксикодон, етилморфин), кокаин и бензоилекгонин в урина е разработен и валидиран UPLC-MS/MS метод. Получените стойности за границата на откриване (LOD) и границата на количествено определяне (LOQ) са в диапазона 0,001 – 0,02 µg/ml и съответно 0,003 – 0,06 µg/ml [5].

В Бразилия са иззети 115 проби на кокаин, бензоилекгонин, бензоена киселина, кофеин, лидокаин, фенацетин, бензокаин и дилтиазем, състоящи се от кокаинова паста, кокаинова основа и сол от кокаин. За анализ и едновременно определяне на кокаина и продуктите на базата на кокаин е приложен HPLC-DAD метод. Проучването от анализа на пробите показва съдържание на кокаин до 97,2% [10]. Друг научен колектив е разработил и приложил отново HPLC-DAD метод за определяне на кокаин и други вещества в 21 проби кръвна плазма, които са показали положителни резултати за две или повече от анализирани субстанции [9].

За селективно определяне на кокаин и негови метаболити (кокаетилен и бензоилекгонин) в проби от коса, Alves et al. са разработили и валидирали LC-MS/MS метод. Достигнатата долна граница на количествено определяне (LLOQ) за кокаин и кокаетилен е 0,05 ng/mg, а за бензоилекгонин 0,012 ng/mg. Научният колектив провежда сравняване на техен референтен GC-MS метод с разработения от тях LC-MS/MS метод, анализирайки 18 проби коса и 5 проби от програма за тестване за наличие на кокаин и метаболитите му [4].

В Сао Пауло (Бразилия) са подложени на течно-хроматографски анализ 22 кръвни проби от жертви на внезапна, неочаквана или насилствена смърт. Разработеният за целта UHPLC-MS/MS метод е послужил за едновременно определяне на кокаин, бензоилекгонин, кокаетилен и анхидроекгонин метилов естер (АЕМЕ). Достигнатите граници на количествено определяне (LOQ) са в диапазона от 0,7 до 1,5 ng/ml [17].

За определяне на кокаин и негови метаболити, съдържащи се в косите на кокаин-зависими, е приложена течно-течна екстракция, последвана от GC/MS метод. Кокаинът е едно от основните съединения, открито в анализирани проби в концентрации, които са в диапазона: 0,4–78,4 ng/mg [11].

Saito et al. са разработили GS-MS метод за едновременно количествено определяне на ефедрини, амфетамини, кокаин и метаболити на кокаина в урина. Границите на откриване на метода са в диапазона от 5 до 50 ng/ml. Прилагането на методът е успешно за анализ на проби от урина, за които се предполага, че съдържат интоксиканти като метамфетамин и хероин [16]. Авторският колектив на Moeller et al., също е разработил GS-MS метод за едновременно откриване и количествено определяне на 6-ацетилморфин (МАМ), амфетамин, бензоилекгонин (BZE), кокаин, кодеин, дихидрокодеин, EDDP (метадонов метаболит), метадон и морфин в коса. Пробите са сегментирани и подготвени за анализ. Границата на откриване на метода е под 0,1 ng/mg коса. От анализирани 96 сегменти коса 43% са положителни за наличие на кокаин [12].

Заклучение

Употребата на кокаин за развлекателни цели го прави популярен предимно сред младите хора на възраст 15-34 години. През последните години се наблюдава повишаване на относителният дял на употребата на кокаин за тази възрастова група и причина за това може да бъде търсенето на постигане на ефекти, като силно чувство за щастие, повишена сексуалност, възбуда, загуба на контакт с реалността и подсилване на възприятията за забавление.

След 2011 г. се наблюдава нарастване на средната чистота на активното вещество в кокаина до 57% (за 2019 г.). Хроматографските методи са достатъчно чувствителни и точни, поради което успешно се прилагат за идентифициране и за едновременен анализ на кокаин и неговите метаболити в биологични матрици, като получените резултати са в широки граници.

References:

1. Godishen informatsionen byuletin, 2020, Natsionalen fokusen tsentar za narkotitsi i narkomanii; http://anketi.info/images/folder/info_buletin_2020_bg.pdf
2. Natsionalen institut po kriminalistika – MVR, 2020

3. Tankovski, Y. i saav. 2004, Razgovor za drogi, Rakovodstvo za obuchavashti po preventsia na narkomanii i narkomanno riskovo povedenie, 45-46
4. Alves, M.N.R., Zanchetti, G., Piccinotti, A., Tameni, S., De Martinis, B.S, Poletini, A., 2013, Determination of cocaine and metabolites in hair by column-switching LC-MS-MS analysis, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, 6299–6306.
5. Berg, T., Lundanes, E., Christophersen, A.S., Strand, D.H., 2009, Determination of opiates and cocaine in urine by high pH mobile phase reversed phase UPLC–MS/MS, *Journal of Chromatography B*, 877 (4): 421-432. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.12.052>Get rights and content
6. Donroe, J.H., Tetrault, J.M., 2017, Substance Use, Intoxication, and Withdrawal in the Critical Care Setting, *Critical Care Clinics (Review)*, 33 (3): 543–558. DOI:10.1016/j.ccc.2017.03.003
7. Dwyer, C., Sowerby, L., Rotenberg, B.W., 2016, Is cocaine a safe topical agent for use during endoscopic sinus surgery?, *The Laryngoscope (Review)*, 126 (8): 1721–3. DOI:10.1002/lary.25836
8. EMCDDA, 2021, European Drug Report: Trends and Developments, https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/20212256_TDAT21001BGN_PDF.pdf
9. Fernández, P., Morales, L., Vázquez, C., Bermejo, A.M., Tabernero, M.J., 2006, HPLC–DAD determination of opioids, cocaine and their metabolites in plasma, *Forensic Science International*, 161(1): 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.10.016>Get rights and content
10. Floriani, G., Gasparetto, J.C., Pontarolo, R., Gonçalves, A.G., 2014, Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine, *Forensic Science International*, 235, 32-39
11. Kintz, P., Mangin, P., 1995, Simultaneous determination of opiates, cocaine and major metabolites of cocaine in human hair by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), *Forensic Science International*, 73 (2): 93-100. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(95\)01725-X](https://doi.org/10.1016/0379-0738(95)01725-X)Get rights and content
12. Moeller, M.R., Fey, P., Wennig, R., 1993, Simultaneous determination of drugs of abuse (opiates, cocaine and amphetamine) in human hair by GS-MS and its application to a methadone treatment program, *Forensic Science International*, 63 (1–3): 185-206. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(93\)90273-D](https://doi.org/10.1016/0379-0738(93)90273-D)
13. Plowman, T., 1982, The identification of coca (*Erythroxylum* species): 1860-1910, *Botanical Journal of the Linnean Society*, 84 (4): 329–353. DOI:10.1111/j.1095-8339.1982.tb00368.x.
14. Richards, J. R., Le, J. K., 2021, Cocaine Toxicity, StatPearls [Internet].
15. Robins, R.J., Abraham, T.E., Parr, A.J., Eagles, J., Walton, N.J., 1997, The Biosynthesis of Tropane Alkaloids in *Datura stramonium*: The Identity of the Intermediates between N-Methylpyrrolinium Salt and Tropinone, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (45): 10929–10934. DOI:10.1021/ja9644461p.
16. Saito, T., Mase, H., Takeichi, S., Inokuchi, S., 2007, Rapid simultaneous determination of ephedrine, amphetamines, cocaine, cocaine metabolites, and opiates in human urine by GC–MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43(1): 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.06.031>Get rights and content
17. Takitane, J., Leyton, V., Andreuccetti, G., Gjerde, H., Vindenes, V., Berg, T., 2018, Determination of cocaine, metabolites and a crack cocaine biomarker in whole blood by liquid–liquid extraction and UHPLC–MS/MS, *Forensic Science International*, 289, 165-174. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.030>

18. WHO, 2004, Neuroscience of psychoactive substance use and dependence, p. 89. ISBN 9789241562355, Archived from the original on 30 April 2016.
19. WHO, 2007, International medical guide for ships, p. 242, ISBN 9789241547208, Archived from the original on 30 April 2016.
20. Zimmerman, J.L., 2012, Cocaine intoxication, *Critical Care Clinics.*, 28 (4): 517–26. DOI:10.1016/j.ccc.2012.07.003.