كلية: الصيدلة	مقرر: سموم تطبيقية وجنائية
الرمز: PHPP839	مدرس المقرر: د. رزان زهيري

المحاضرتان الرابعة والخامسة

Drugs of Abuse

Stimulants

Amphetamines and Derivatives

- Cocaine

-Khat

- Fenethylline

-Mephedrone

Drugs of Abuse

Drugs of Abuse العقاقير التي يساء استخدامها

هي زمرة من المركبات الكيميائية قد تكون ذات فعالية دوائية أو غير دوائية, تستخدم بشكل مسيء ولغير الهدف الذي صنعت من أجله وتكسب الشخص نشاطا بدنيا وهي إما

- أن يستخدمها الشخص لنفسه.
- أو يستخدمها على الآخرين لأغراض وغايات غير مشروعة. من هذه المركبات:

- **Cannabinoids**
- **Opioids**
- **Cocaine**
- **Methamphetamine**
- **Ethanol**

أنواع العقاقير التي يساء استخدامها

- ***Ecstatic Drugs العقاقير المحدثة للنشوة***

تعريف: هي عقاقير تستخدم ترفيهياً من قبل شخص لإحداث النشوة أي تعطي شعور بالنشوة **Ecstasy** (شعور بالسعادة غير اعتيادي) أو يطلق عليها **Euphoria** شعور `` بالزهزهة `` ويطلق على استخدامها **Recreational Use** الاستخدام الترفيهي و هي تقتصر على الشخص **المتعاطي**.

• العقاقير المسهلة للاعتداء الجنسي (عقاقير المغافلة) DFSA

Drugs Facilitated Sexual Assault

هي مركبات فعالة نفسياً تعطى للضحية لأغراض جنائية أو قضائية, يستخدمها الجاني على الأشخاص (تسهيل السرقة ، الاعتداء الجنسي، اختطاف، عنف, الحصول على إمضاء) أو أي غاية أخرى تهدف إلى إضعاف الضحية وهي تسبب تشويش وفقدان ذاكرة بعد الاستيقاظ الناجم عن تخديرهم وتنويمهم.

تصنيف العقاقير المخدرة وفق USA

I. **الفئة الأولى:** عقاقير لها قدرة **إدمانية هائلة جداً**, ليس لها استخدام طبي غالباً وهي الأشد خطورة كالهيروئين والكوكائين, فمثلاً لدى حقن الهيروئين مرة واحدة قادرة على إحداث الإدمان.

II. **الفئة الثانية:** عقاقير لها قدرة **إدمانية عالية** ولها استخدام طبي كالأمفيتامين والمورفين.

III. **الفئة الثالثة:** عقاقير لها قدرة **إدمانية أخف** ولها استخدام طبي.

IV. **الفئة الرابعة:** وهي **أقل تأثير** في الإدمان كالبنزوديازيبينات.

V. **الفئة الخامسة:** وهي الأقل في تأثير الإدمان كـ Narcotics.

Examples of Drugs within the Various Schedules of the Controlled Substances Act

Schedule	Examples
I	Heroin
	Lysergic acid diethylamide (LSD)
	Marijuana
II	Amobarbital
	Methamphetamine
	Cocaine
	Morphine
III	Anabolic steroids
IV	Phenobarbital
	Diazepam
V	Preparations with low concentration of codeine

تصنيف العقاقير المخدرة وفق UK

تُصنّف وفق القوة الإدمانية في ثلاث زمر **(C , B , A)** وزمرة رابعة هي مركبات قيد الدراسة ليتّم تصنيفها وفق أحد الزمر الثلاث السابقة.

أنواع العقاقير المسببة للنشوة وهي Stimultants , Hallucinogens, Narcotics ,Sedative –hypnotics.

أولاً: المنشطات Stimultants

- Amphetamine
- Cocaine
- Fenethylline الكبتاغون
- Mephedrone
- Khat

Sympathomimetics

Amphetamines and Derivatives

العقاقير المنشطة تعريفاً هي عقاقير تعمل على تنبيه الجهاز الودي وتعمل هذه العقاقير وفق مبدأ Fight or Flight Resposne وينجم عن هذا التحفيز:

١_ رفع مستويات الأدرينالين و النورأدرينالين.

تسرع في ضربات القلب, ارتفاع الضغط, ارتفاع في درجة الحرارة, ارتفاع معدل التنفس, الشد العضلي, و توسع الحدقة و التوتر.

٢_ زيادة هرمونات الإجهاد و التوتر (كورتيزول, إيبينفرين و نوراإيبينفرين).

يوجد ناقلين عصبين أساسيين هما السيروتونين و الدوبامين .

السيروتونين: له مسار واحد ولكن له تفرعات كثيرة في الدماغ لذلك يصل لأغلب مناطق الدماغ وهذا الهرمون مسؤول عن السعادة والشهية للأكل وله علاقة بالنوم والمزاج و الذاكرة (مسؤول عن الهلوسة).

و الدوبامين: الناقل العصبي الذي يؤثر على الحركة والمشاعر والذاكرة **و له عدة مسارات:**
المسار الأول: يكون مسؤول عن تنظيم الحركة فنقصه يسبب مرض باركنسون.

المسار الثاني: يكون مسؤولا عن تنظيم الحالة النفسية فزيادته تسبب الذهان.

المسار الثالث: وهو أطول مسار يكون الدوبامين مسؤولا عن الشعور بالرضا والسعادة والنشوة ويحرض ما يعرف بمسار **`المكافأة` الجائزة Reward** ويكون السبب بالإدمان وله دور في الوسواس القهري.

المسار الرابع: له علاقة بالغدة النخامية `بعيد عن التأثيرات السمية`.

وجد أن الأدوية المسببة للإدمان تؤثر على المسار الثالث بما يعرف **Reward** لأن هذه المركبات تزيد من تحرير الدوبامين في هذا المسار بطريقة غير طبيعية وتحريض قوي وبالتالي فهي تعطي شعور بالنشوة الإدماني.

وعند نفاد المركب ينخفض تحرير الدوبامين بقوة ليدخل المريض في حالة اكتئاب, ثمّ يعود و يأخذ المركب للحصول على **شعور النشوة** مجدداً وهكذا **يحدث الإدمان.**

فالمسار الجائزي لم يعد يتحرّض إلا بالكميات الكبيرة من الدوبامين وهذا الأثر غير عكوس حتى لو تعالج المدمن فمسار الجائزة اعتاد على التحرّض بالكميات الكبيرة من الدوبامين, كذلك يصبح المدمن عاجزاً عن اتخاذ القرارات الحياتية بسبب مشاكل في منطقة القشرة الأمامية للدماغ prefrontal cortex وأيضا هذا التأثير غير عكوس. وتوجد ضمن هذه المنطقة منطقة صغيرة مسؤولة عن **الوسواس القهري** ولذلك يصبح **سلوك المدمن قهرياً**.

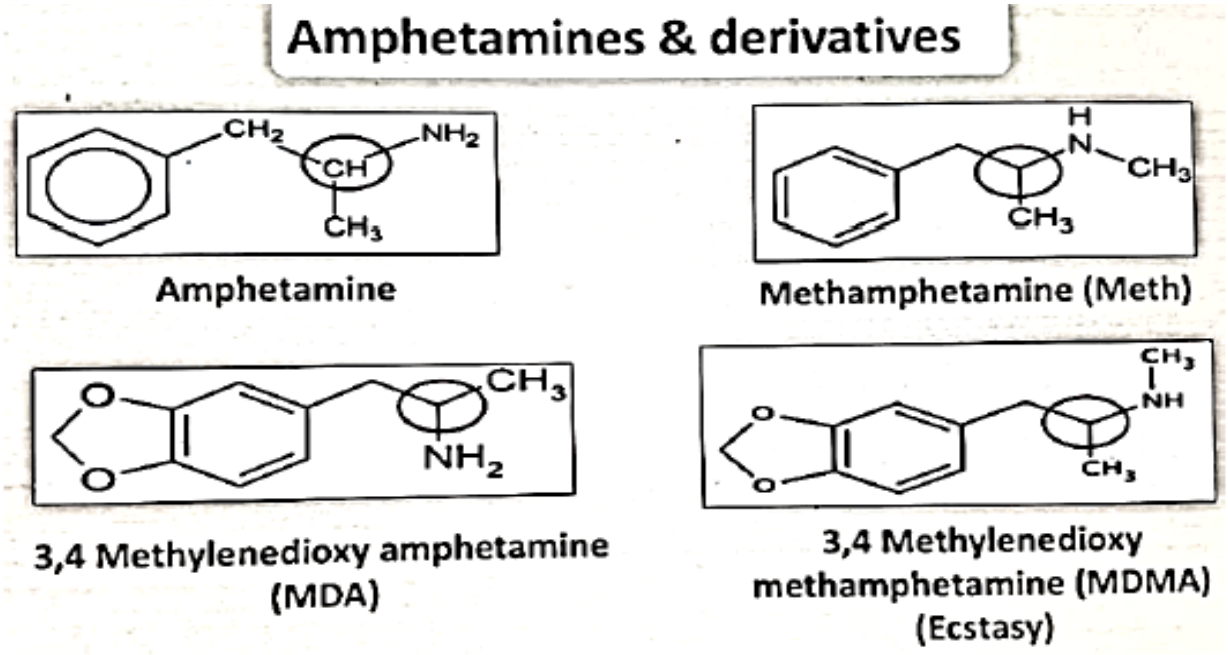
Amphetamines and Derivatives

Incidence and Classification:

- The amphetamines made their appearance for use in weight reduction and control of obesity.
- Today: Amphetamine uses in the treatment of attention deficit hyperactivity disorders (ADHD).
- Amphetamines are approved for the treatment of short-term depression.
- Narcolepsy.
- Short term management of obesity.

الأمفيتامين ومشتقاته:

يحوي الأمفيتامين حلقة عطرية وسلسلة جانبية تحوي زمرة أمينية.



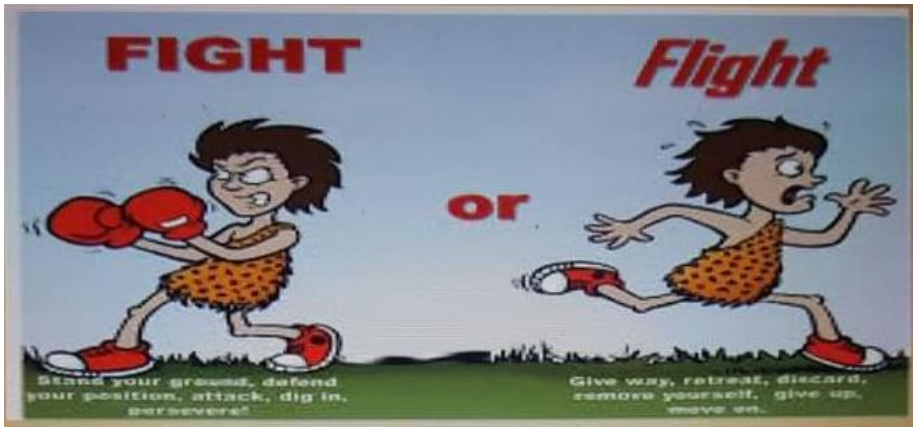
- تم إصطناع **Methamphetamine** عن طريق إدخال مجموعة ميتيل على NH2 ويرمز له **Meth** وهو من أسوأ العقاقير الإدمانية في USA
- وتم اصطناع **MDA** ميتلين ديوكسي أمفيتامين بعد إدخال مجموعة الميتلين ديوكسي على الأمفيتامين.
- و **MDMA** ميتيلين ديوكسي ميتامفيتامين هو نفس صيغة الأمفيتامين بعد إضافة مجموعة ميتلين ديوكسي على الميتافيتامين.

إن إضافة مجموعة الميتلين ديوكسي أعطى المركب خواص مهلوسة وبالتالي أمكن تصنيفها **كمهلوسات** أيضاً.

يحدث تنشيط للجهاز العصبي الودي لدى الاستجابة:

Physical activity نشاط فيزيائي, Psychological stress ضغط نفسي, Generelized allergic حساسية عامة, و heightened response الحالات التي تتطلب استجابة عالية.

يستجيب الجهاز العصبي الودي **SNS** **Sympatic Nervous System** لـ **Stressores** وفق مبدأ استجابة **Fight or Flight**



ينجم عن الاستجابات الفيزيولوجية زيادة فعاليات ونشاطات:

- Cardiac contraction.
- Vasomotor tone.
- Blood pressure.
- Bronchial airway tone.
- Carbohydrate and fatty acid metabolism.
- Psychomotor activity.
- Mood and behavior.

هذه المركبات التي تحاكي الجهاز العصبي الودي بمكن تصنيفها بشكل مشابه للكاتيكول أمينات Catecholamines وعلى الرغم من أن معظمها مفيد في العلاج السريري لكن سميتها ناجمة عن **side effects** وحالات **overdose**.

Most sympathetic postganglionic neurons and adrenergic, active in synthesizing, storing, and releasing norepinephrine. Upon release, norepinephrine diffuses and binds to adrenergic receptors ,alpha and beta on the postsynaptic membrane, resulting in chemical activation of the effector organs mentioned above.

In general, stimulation α1 and 1β receptors results in excitation, while activation 2α and β 2 causes inhibition.

Pharmacologically, amphetamine and their derivatives and indirect

Agonists that mimic the actions of epinephrine and norepinephrine.

The agents either stimulate release of, or block the reuptake of, naturally occurring sympathomimetics.

بشكل عام: يؤدي تنبيه المستقبلات α1 و β1 إلى الإثارة، بينما يؤدي تنبيه مستقبلات α2 و β2 إلى التثبيط.

صيدلانياً: الأمفيتامين ومشتقاته هي منبهات تحاكي عمل الإبينفرين والنورإبينفرين. تعمل هذه العوامل إما على تحفيز إطلاق أو منع إعادة امتصاص مقلدات الودي التي تحدث بشكل طبيعي.

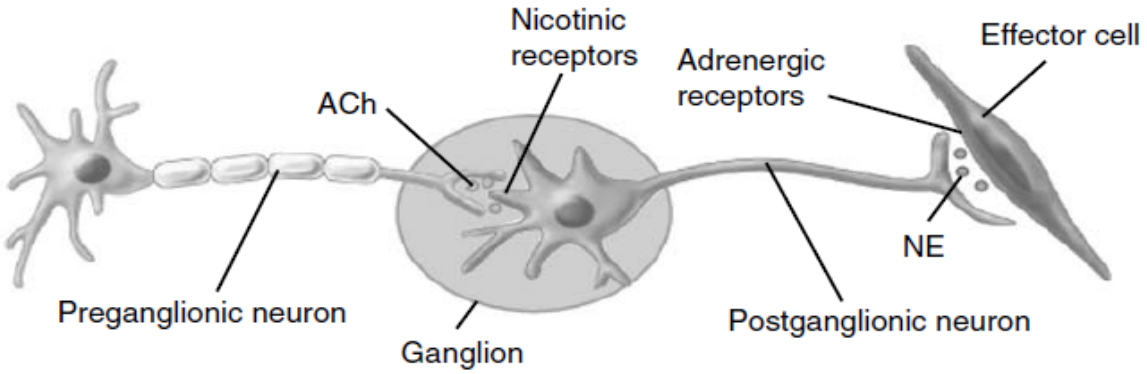


FIGURE 13.1 Sympathetic neurons and their receptors in the SNS. (From Tortora G.J. and Grabowski S.R., *Principles of Anatomy and Physiology*, 9th ed. ©2001 by John Wiley & Sons. This material is used by permission of John Wiley & Sons, Inc.)

يدخل الأمفيتامين إلى داخل العصبون الدوبامينرجي ويتغلل داخل حويصلات الدوبامين ويحل محل الدوبامين داخل الحويصلات أي يطرد الدوبامين خارج حويصلاته, فيرتبط الدوبامين بالمستقبلات بعد المشبك ويصبح لدينا تفعيل مستمر للدوبامين بعد المشبك, وبما أن الأمفيتامين ضمن الحويصلات فلا مجال لعودة الدوبامين إلى الحويصلات ونتيجة التفعيل المستمر للمستقبلات بعد المشبك ستؤدي **إلى النشوة.**

TOXICOKINETICS

The catecholamine sympathomimetics, epinephrine, norepinephrine, and dopamine, are rapidly conjugated and oxidized in the gastrointestinal lumen and liver, rendering them ineffective when taken orally. A variety of parenteral, solubilized, and aerosolized preparations, however, are available for inhalation, intravenous, intramuscular, and intranasal administration.

Unlike the naturally occurring sympathomimetics, the amphetamine compounds are weak bases that are well absorbed orally (pKa), predominantly throughout the length of the basic environment of the small intestine.

Toxicokinetics الحرائك السمية

الإستقلاب و يتم بعدة طرق:

1- نزع الأمين Deamination :

ينتج عن نزع الأمين مركب الفينيل أسيتون وهو مستقلب غير فعال.

يتحول الفينيل أسيتون بالأكسدة إلى حمض البنزوئيك والذي يتحول بدوره إلى حمض الهيبوريك بعد اقترانه بالغليسين أو إلى البنزويل غلوكورونيد بعد اقترانه بحمض الغلوكورونيد.

2 -الأكسدة Oxidation

حيث يتحول إلى النور افيدرين وهو مستقلب فعال يمكن أن يتحول إما إلى حمض البنزوئيك والذي يسلك أحد الطريقين السابقين أو إلى بارا هيدروكسي نور إفيدرين أي تم إدخال زمرة OH- في الموقع بارا وهو أيضا مستقلب فعال

3 -إضافة زمرة هيدروكسيل Hydroxylation

يضاف مباشرة للأمفيتامين فيتحول إلى بارا هيدروكسي أمفيتامين وهي مادة فعالة أيضاً.

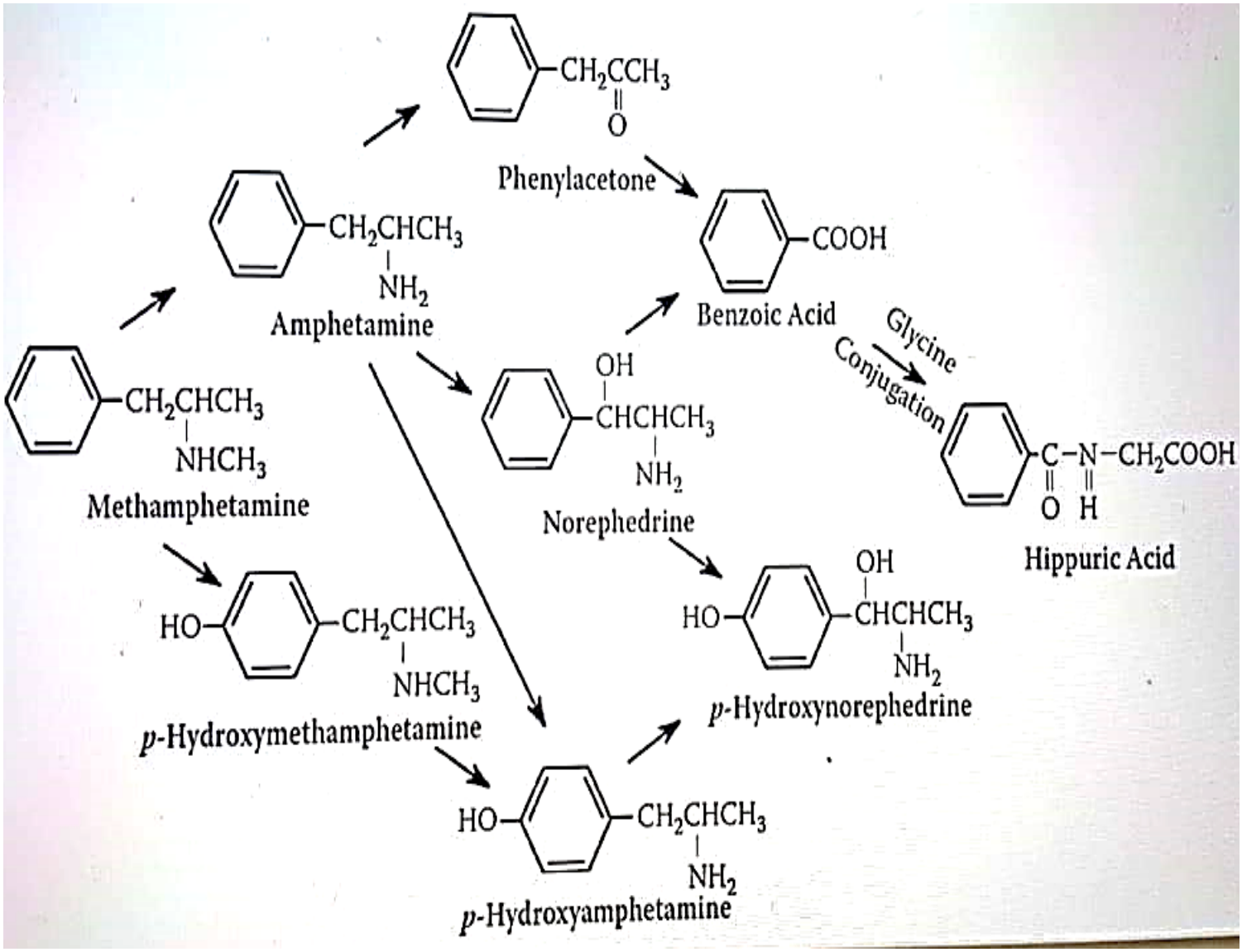
الإطراح: يتمتع الأمفيتامين بخصائص قلوية وبالتالي سيتشرد في الوسط الحامضي ليتم إطراحه في البول بنسبة 74%, وقسم يبقى غير متشرد في الوسط القلوي ليعاد امتصاصه أغلبه ويطرح ببطء شديد 1%.

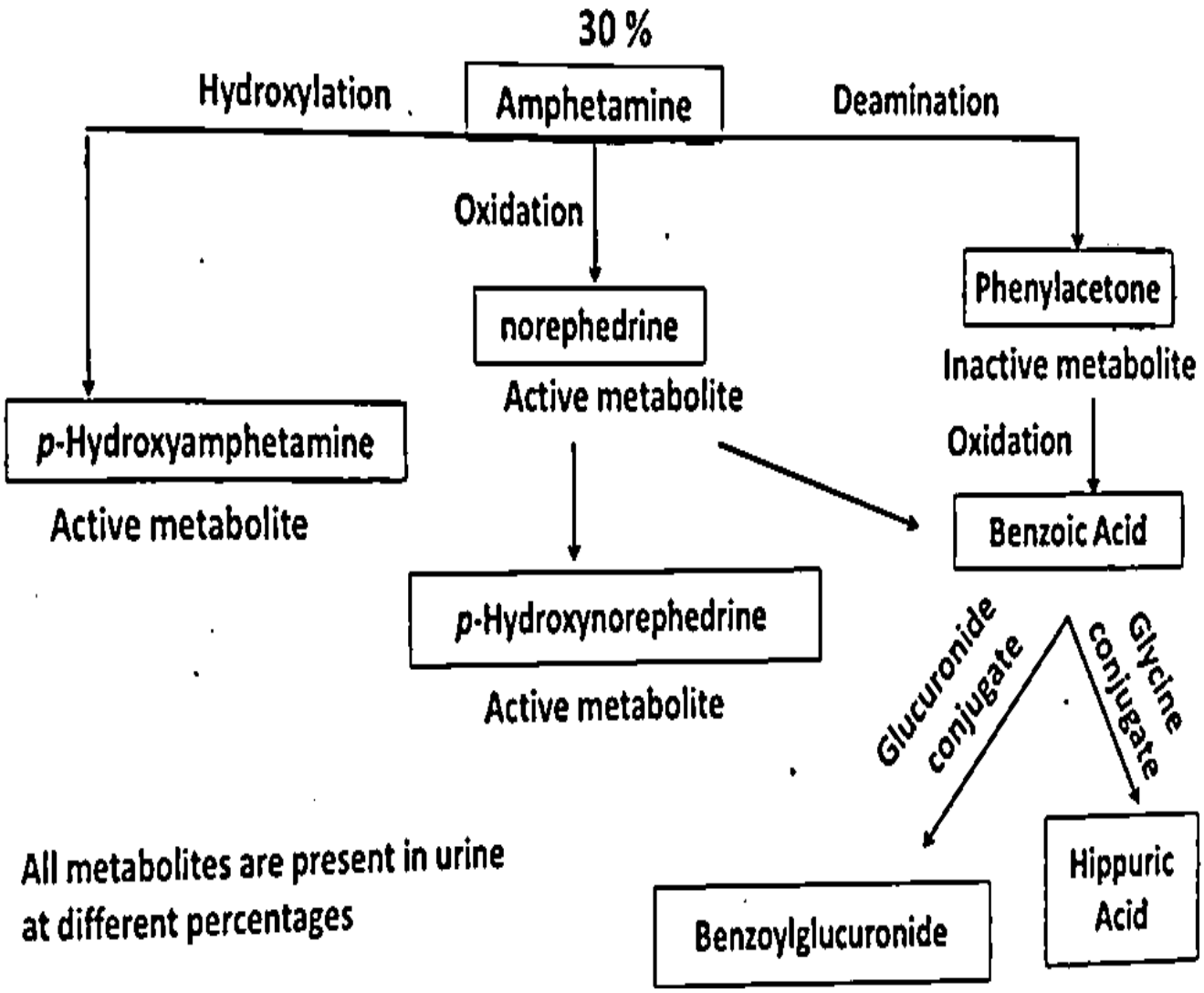
وبذلك: في حالات التسمم بالأمفيتامينات يمكن أن نعدل من الـ PH البول كي نزيد من إطراحها.

إذاً المستقلبات الفعالة هي

- ✓ **Norephedrine**
- ✓ **P-Hydroxy norephdrine**
- ✓ **P-Hydroxy amphetamine**

وهذه المستقبلات تطرح بنسب مختلفة في البول.





EFFECTS AND MECHANISM OF TOXICITY

Amphetamine and its derivatives have powerful CNS stimulant actions in addition to sympathetic stimulation. Thus, the toxicity is an (analeptic) pharmacological properties. Table 13.2 summarizes the extension of the effects of the sympathomimetics, as well as the desirable and undesirable treatment associated with the toxicity.

The therapeutic uses follow the indications outlined above, while the are the major reasons for psychological and euphoric effects

properties vary according to the physiological dependence. The psychic dose of 5 mg of mental state of the individual and the dose. An oral alertness, **dextroamphetamine** sulfate results in the desirable feeling of wakefulness, mood elevation, and improved self-confidence that induces a sense of well-being and euphoria. Prolonged use or overdose is by depression and fatigue (the crash). Treatment followed invariably of signs and symptoms, modalities include clinical management therapeutic intervention especially regulating cardiovascular effects, and of urine for the toxic psychosis syndrome. Although acidification enhances renal elimination of amphetamines, it may worsen renal failure by exacerbating the effects of profound hyperthermia.

TABLE 13.2
Characterization of the Therapeutic, Euphoric, and Toxic Syndromes Associated with Acute Amphetamine Use or Overdose

Effects	Signs and Symptoms	Clinical Management of Acute Toxicity
Euphoric	Wakefulness, alertness, mood elevation, increased initiative and self-confidence, elation, improved motor and speech activities	Euphoric effects are overcome with S/H (benzodiazepines) or diminish with chronic use
Therapeutic	Anorexia, bronchodilation, improved cerebral circulation, improved attention span (in children with ADHD), alertness and wakefulness (for narcolepsy)	—
Neurologic	Tremors, hyperactive reflexes, seizures, convulsions, coma	Withdrawal of agent, S/H (diazepam), phenobarbital
Cardiovascular and circulatory	Headache, chilliness, palpitations; increased oxygen consumption, blood pressure, peripheral vasoconstriction; anginal pain, tachypnea, tachycardia, circulatory collapse	Withdrawal of agent or Na nitroprusside or Ca^{+2} channel blockers; digoxin, diuretics; □-blockers not recommended
Gastrointestinal	Dry mouth, metallic taste, anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps	Withdrawal of agent, S/H, or symptomatic
Renal and electrolyte disturbances	Increased blood sugar, excessive sweating, hyerkalemia, hypernatremia; renal failure	Withdrawal of agent, S/H, diuretic or symptomatic
CNS	Restlessness, dizziness, tremor, irritability, insomnia, anxiety, hyperpyrexia, mydriasis	Withdrawal of agent, S/H, or symptomatic
Toxic psychosis syndrome	Paranoid syndrome characterized by hallucinations, schizophrenic episodes, delirium, panic state, suicidal or homicidal tendencies, *parasitosis*	Self-limiting in absence of agent or phenothiazine (chlorpromazine, haloperidol), barbiturate

Note: Parasitosis refers to the irrational feeling or hallucination of worms or insects crawling on the skin; S/H = sedative/hypnotic.

Metamphetamine

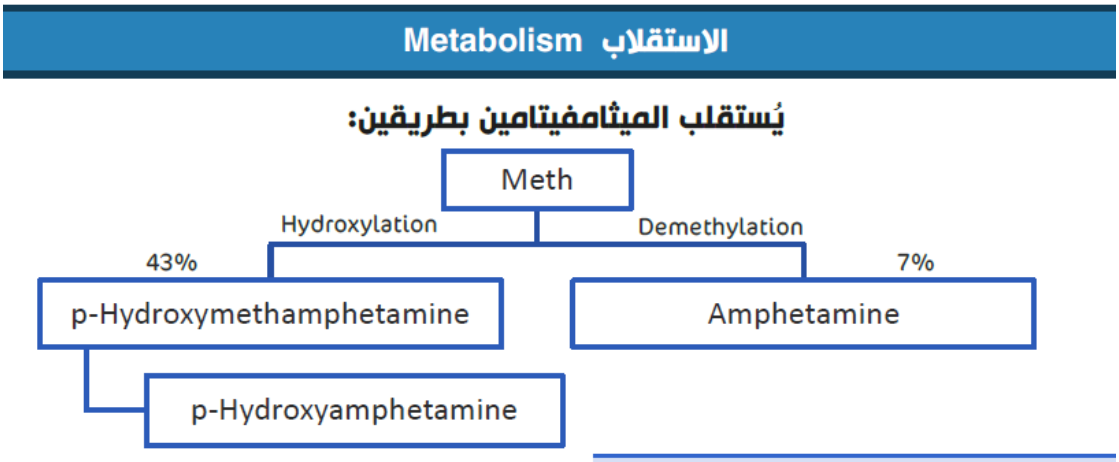
الميتامفيتامين هو أمفيتامين مضاف له زمرة ميتيل, وهو من أسوأ العقاقير في إحداث الإدمان ويحتل المراتب الأولى مع الكوكائين والهيروئين. ويمكن تصنيعه ابتداء من **الفينيل** أسيتون أو **الإفيدرين** أو **البسودوإفدرين** بطريقة غير شرعية.

يمكن اصطناع البسودو افدرين ابتداء من Metamphetamine , الاسم الشائع **Crystal Meth**

يستخدم الميتامفيتامين عن طريق **التدخين** ليصل إلى الدماغ بسرعة عبر الأسناخ الرئوية, ويوجد طريق سريع آخر **بالحقن الوريدي**.

يستقلب الميتافيتامين إلى

- **أمفيتامين بعد نزع الميتيل Demethylation**
- **P-Hydroxyamphetamine بعد إضافة زمرة –OH**



التأثيرات الضارة للميتافيتامين :

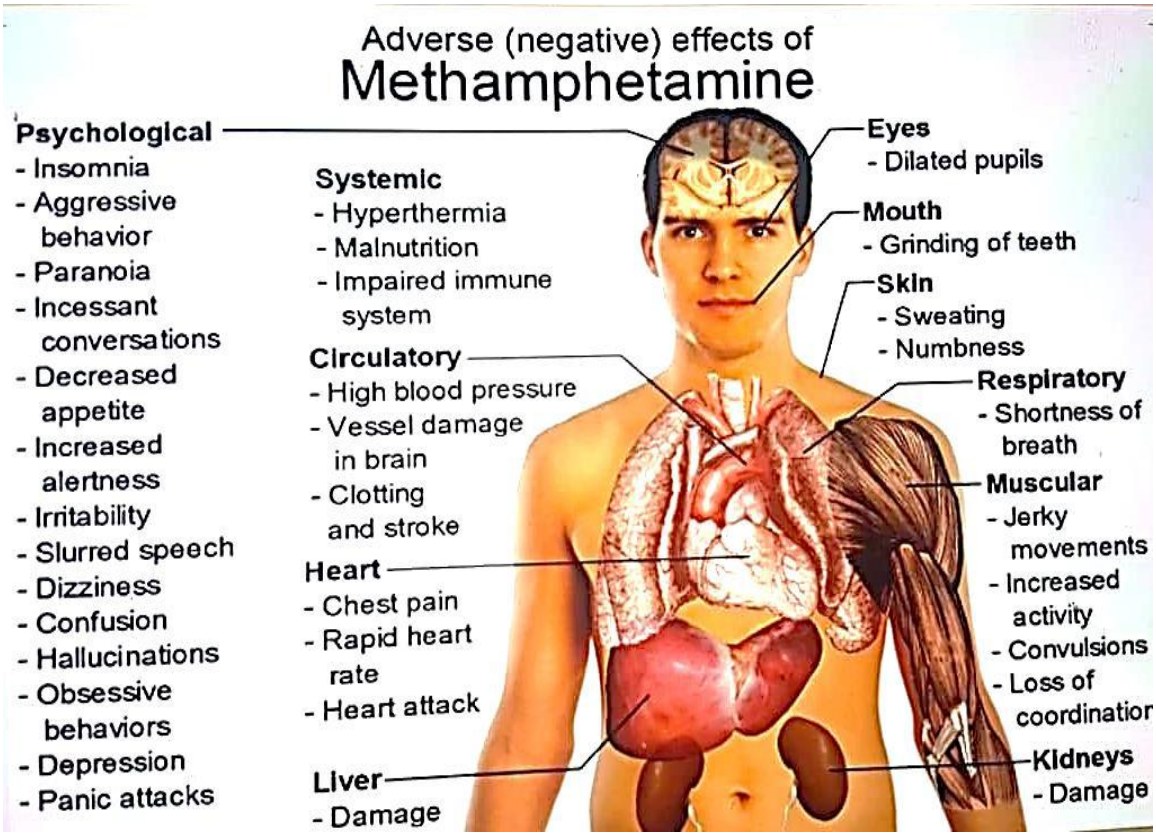
- **يسبب تأثيرات نفسية:** أرق, وسلوك عدواني Aggressive Behavior وصولاً إلى **هلوسة** Hallucination, **وسواس قهري** Obsessive Behavior واكتئاب Depression
- آثار جهازية: ارتفاع حرارة, ارتفاع ضغط الدم بسبب تقلص الأوعية الدموية, وتؤثر على أعضاء الجسم تزيد من جهد القلب خطر نوبات قلبية وخطر سكتة دماغية Stroke رعشات واختلاجات
- يكز على أسنانه صداع التكزز.
- يصاب بدوخة Dizziness ونوبات هلع Pain Atack

التسممات المزمنة

- جفاف البشرة بسبب تقبض الأوعية الدموية وانقطاع الدم عن الجلد.
- **حالة تدعى Parasitosis أو Formication** وهي حالة يشعر بها المدمن وأن الحشرات تمشي على جسمه ليحك جسمه.
- تكسر الأسنان بسبب الكز الشدي وانقطاع الدورة الدموية عن الأسنان واللثة وانكماش اللثة وتموت أنسجة الفم.

- تتسبب الجرعة المفرطة للميتامفيتامين العمى لأنها تقطع جريان الدم عن العصب البصري.

وتنجم الوفاة عن ارتفاع الضغط وارتفاع الحرارة كثيراً.



التحري

تفاعلات لونية ماركي Marquis (حمض الكبريت +الفورم الدهيد)

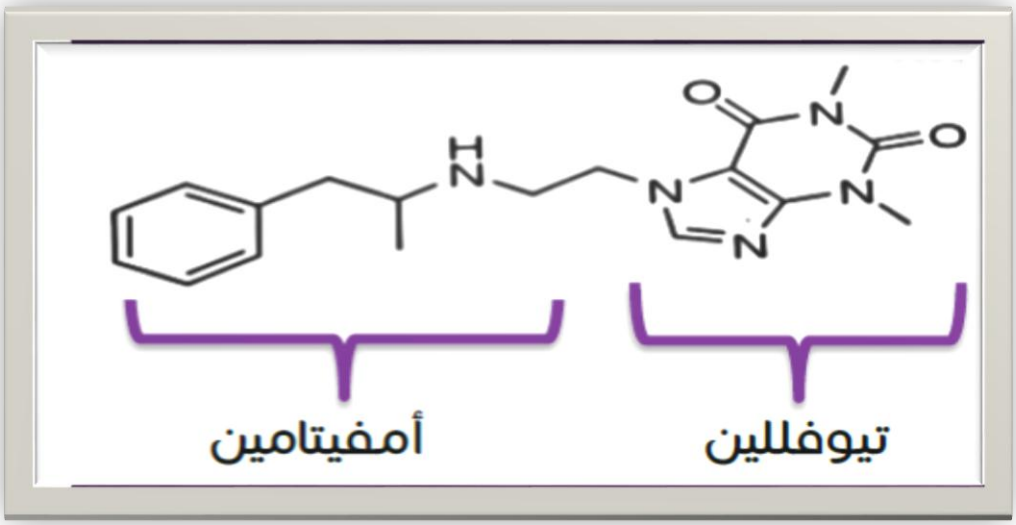
- **لون برتقالي مع الأمفيتامين والميتامفيتامين.**
- **لون زهري مع الهيروئين.**
- **لون أزرق مسود مع MDMA ميتيلين ديوكسي ميتامفيتامين.**

الكبتاغون Fenethylline

يطلق على الكبتاغون بمخدر الحروب وذلك بعدما استخدمه الجيش الأمريكي لتمكين جنوده من البقاء مستيقظين في الحروب, و تمّ تصنيعه لأول مرة في ألمانيا عام 1961 م, وانتشر بعد ذلك ليكون من أكثر العقاقير المستخدمة بين الشباب الأثرياء في الشرق الأوسط بحسب التقارير.

الكبتاغون هو أمفيتامين مع تيوفللين, والتيوفللين هو موسع قصبي له خواص منشطة مشابهة للكافئين. يُستقلب الكبتاغون في الجسم إلى الأمفيتامين والتيوفللين و يعود التأثير في الجسم إلى الفعل التآزري بين المركبين.

صنّف في الجدول الأول I في USA بينما في UK في الجدول B.



تأثيراته

يزيد معدل التنفس ويرفع درجة حرارة الجسم

يزيد معدل ضربات القلب

يرفع الضغط ولكن بشكل أقل من باقي الأمفيتامينات بسبب تواجد التيوفللين والذي يلعب دور موسع وعائي

الاستخدام الطويل للمنشطات والجرعات العالية تسبب هلوسات

الطرائق التحليلية:

يمكن تحليل الحبوب إضافة إلى العينات البيولوجية كالبول والشعر وتركيز الكبتاغون في الشعر أعلى من تركيز الأمفيتامين في الشعر و تحلل بجهاز GC/MS - TLC

ويوجد تحليل سريع للكبتاغون في البول.

يتم تحليل العينات غير البيولوجية

- IR Infra Red Spectroscopy
- UV

لكن **TLC - IR** هي طريقة أساسية لتحليل البودرة.

NPS
New Psychoactive Substances

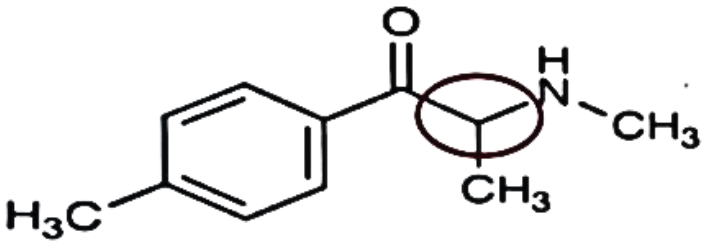
قام المدمنون بالبحث عن مركبات تعطي النشاط و الشعور بالنشوة وغير خاضعة للرقابة والتي سُميّت بالمركبات الفعالة نفسيا **Legal High** التي تعني **الزهزهة الشرعية**, وهي مجموعة تحوي الكثير من المركبات المهلوسة والمخدرة والمنشطة.

من هذه المركبات **المفيدرون** **Mephedrone** وهو من مجموعة المنشطات والكاتينونات. ومشتق من الكاتينون ويُسمى:

4- ميتيل ميثكاتينون **4-methylmethcathinon** واختصاراً **(4MMC).**

يوجد مجموعة كيتون و زمرة ميتيل على الحلقة العطرية (تولوين).

يُصنّف في USA في الجدول الأول **I** بينما في بريطانيا في الجدول **B**.



Mephedrone

تم اكتشاف **Mephedrone** بالصدفة في أحد النوادي الليلية حيث كان التجار يخفون هذه المادة ضمن علب أطعمة القطط و مواد تعقيم حمامات السباحة. يوجد منه على شكل **كبسولات و حقن**, كما يمكن استخدام البودرة منه **استنشاقاً** أو **تدخيناً**.

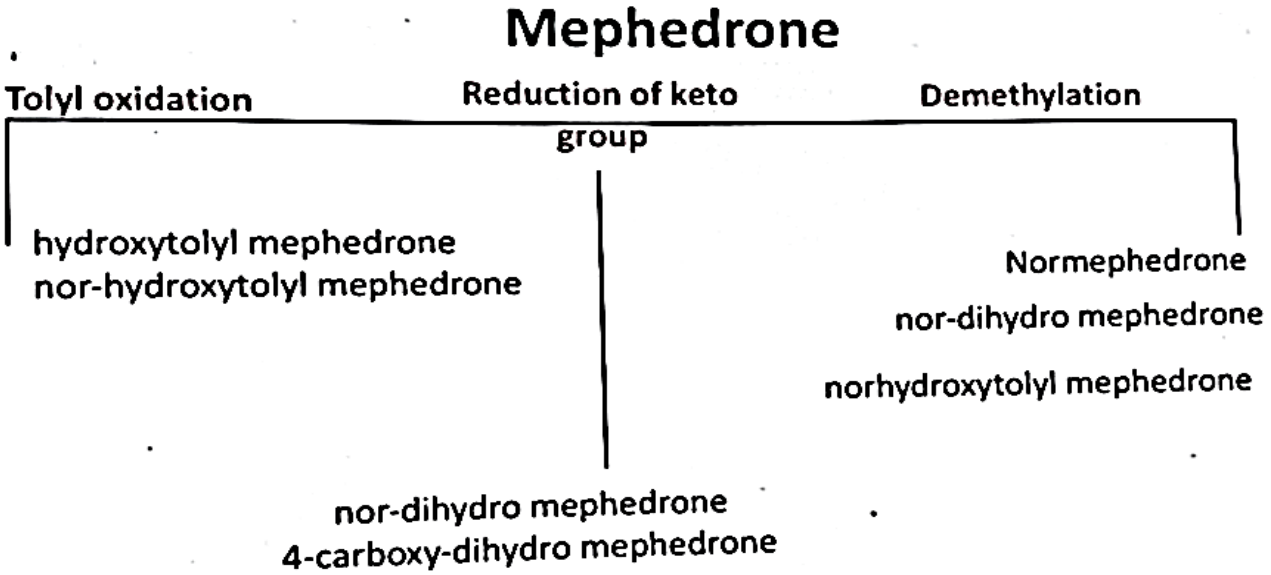
تأثيراته الجانبية:

يسبب ارتفاع في **درجة الحرارة وتعرق** شديد لذلك يُطلق عليه **Mephedrone sweet** وهو من أحد أسباب **الوفاة**.

Toxicokienetics

ليس لهذا المركب تأثيرات علاجية, يتم استقلابه بـثلاث طرائق:

I. أكسدة الوظيفة التيلولية (حلقة عطرية + CH3 وهي وظيفة التولوين)
II. إرجاع وظيفة الكيتون .
III. نزع الميتيل.

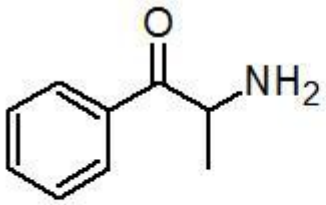


KHAT

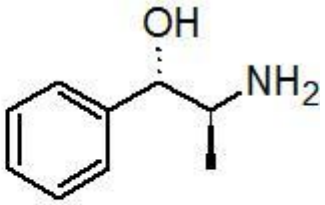
القات أو شاي العرب هو نبات يزرع بكثرة في اليمن وفي شرق أفريقيا, يستخدمها أهل اليمن كعلكة يتم مضغها ساعات لأن تحرر المادة الفعالة بطيء.

يحوي القات على **مادتين فعالتين:**

- **الكاثين** Cathine وهو النوربسودو افدرين .
- **والكاثينون** Cathinone وهو **أشد** تأثيراً لكنه يتخرب بسرعة, يتأكسد بوجود الأكسجين ليعطي **الكاثين** الذي يمتلك تأثيراً **أخف** من الكاتيون لكن تأثيره مديد.



Cathinone



Cathine

تأثيراته: نشوة وتنشيط ولكن بصورة أخف من المنشطات, تحريض وزيادة الثقة بالنفس.

حالات **الوفاة نادرة** وقد يكون سببها **تلوث** أوراق القات بالمبيدات الزراعية.

Cocaine

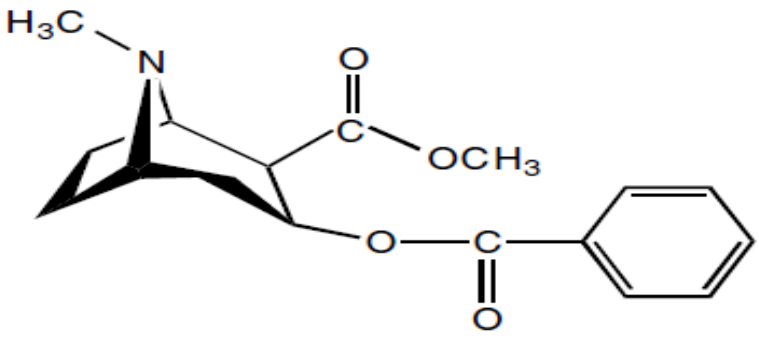
يُستخلص الكوكائين من أوراق نبات **Coca** Erythroxylon , والذي انتشر بكثرة في جنوب أمريكا واستخدم بداية عن طريق مضغ ورق الشجر لتقليل التعب fatigue و تقليل الشهية appetite.

تمّ استخلاصه فيما بعد من ورق الكوكا على شكل معجون **coca past** وأجري عليه عملية استخلاص أخرى ثم تنقية متكررة بإضافة حمض كلور الماء للحصول على ملح, حيث يتفاعل أساس الكوكائين الحر مع HCL فينتج ملح الكوكائين النقي. الكوكائين مركب **نصف صنعي** semi-synthetics وتمّت تسميته نصف صنعي لأنه يتم تصنيعه من خلاصة الكوكائين الطبيعية.

استخدم بدايةً كمخدر موضعي في الجراحات الصغيرة كجراحة العيون, و استخدم فموياً كمسكن لألم الأسنان, وعندما استخدم استنشاقاً ظهرت آثاره المرغوبة فانتشر بصورة واسعة.

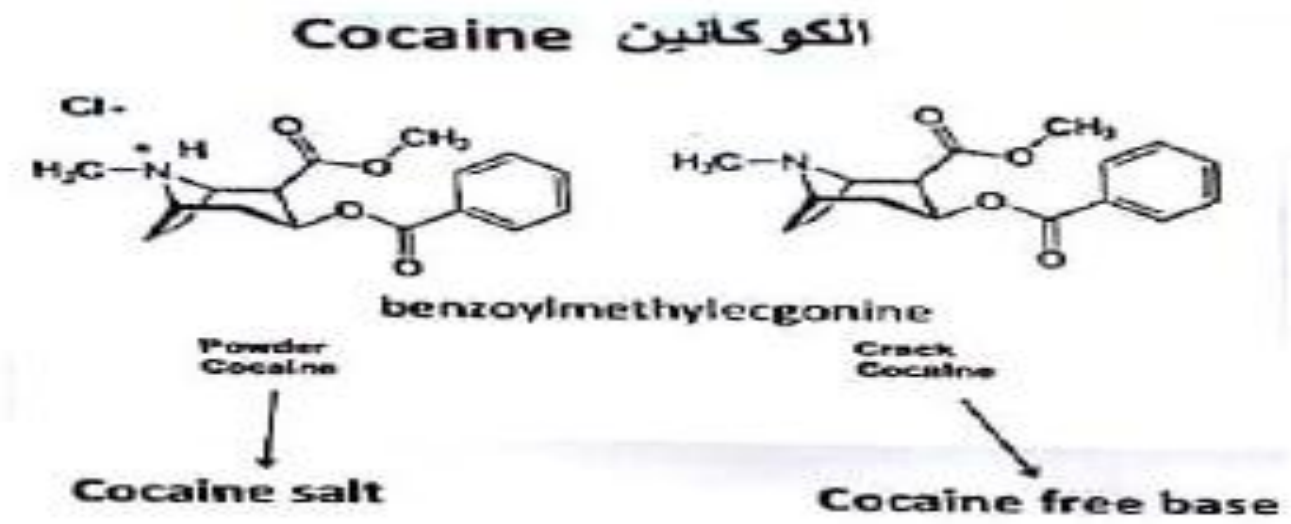
تمّت إضافة **الكحول** إلى الكوكائين لكن هذا المزيج سبب الكثير **الوفيات.**

الاسم العلمي: **Benzoyl methyl ecgonine**

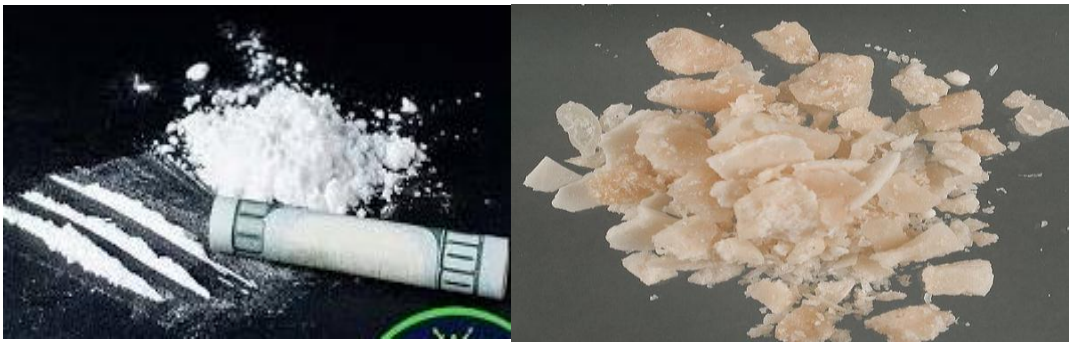


Cocaine

يحوي الكوكائين على حلقة عطرية و مجموعتي استر و وظيفة أمينية مرتبطة مع ميتيل.



نُميّز بين بودرة الكوكائين باهظة الثمن التي كانت حكراً على طبقة الأغنياء ورجال الأعمال وهذه البودرة هي ملح الكوكائين, وبين Crack Cocaine (Cocaine free base) أيّ أساس الكوكائين الحر الرخيص الثمن للفقراء.



كوكائين الفقراء **كوكائين الأغنياء**

يُستخدم الملح المُنقى للكوكائين كونه منحل بالماء بطريقة **الاستنشاق Snorting** وذلك بلف ورقة منه أو يستخدم بطريق **الحقن الوريدي**, على عكس الأساس الحر وهو غير منحل لا يمكن أخذه استنشاقاً لذلك استخدم **بالتدخين**.

بقيت طريقة الاستنشاق هي الطريقة الأكثر شيوعاً, وامتصاصه بطيء عبر الشعيرات الدموية الأنفية وتحتاج لـ 15- 10 دقيقة لإعطاء التأثير المرغوب و الكمية المستنشقة حوالي 20-30 مغ. ويسبب الاستنشاق قرحات أو ثقوب أنفية و سيلان أنف مستمر.

TOXICOKINETICS

يستخدم:

- **I.V**
- **intranasal administration**
- **inhalation**

يتحدد توزعه بحسب وصوله إلى الدورة الدموية ونسبة ارتباطه مع البروتينات ودرجة تقبضه للأوعية الدموية. يتضائل توزع المركب بعد التطبيق الموضعي الناجم عن نشاطه المضيق للأوعية الدموية.

تناوله فموياً: نادر ولا يسبب إدمان يعطي تأثير بعد (20-30) دقيقة.

عن طريق الأنف: فكونه مقبض وعائي ينخفض عبوره عبر الأوعية الشعرية ويتأخر الامتصاص نوعاً ما.

عمره النصفي ساعة حيث يختفي تأثيره بسرعة وهذا يحرّض على تكرار استخدامه وحدوث الإدمان.

التوزع والاستقلاب:

- يرتبط الكوكائين بقوة إلى بروتينات البلاسما 90% .
- يستقلب بالحلمهة ونزع الميتيل.
- يتأثر استقلابه بطريقة الإعطاء وبتناوله مع الكحول فهو ينتج مع الكحول كوكا ايتيلين وهو مستقلب فعال يعبر الـ BBB.

استقلاب الكوكائين:

تختلف نواتج استقلاب الكوكائين بحسب طريقة أخذ الكوكائين.

الطريق الأول وهو الحلمهة: وهو الطريق الأساسي لاستقلاب الكوكائين, وحيث يوجد رابطين استرين في الكوكائين فيمكن أن تتم الحلمهة للرابط الاستري أو للرابط الكربوكسيلي ونحصل على **المستقلبين:**

- **بنزويل إيغونين Benzyl Ecgonine (BE)** وهو المستقلب الرئيسي للكوكائين بالرغم من كونه غير فعّال لكن يستخدم بالضرورة للكشف والتحرّي عن استخدام الكوكائين.
- **إيغونين ميتيل استر Egonine Methyl Ester (EME)**

إنّ تفاعل الحلمهة سريع جداً ويمكن أن يحدث بعد الوفاة, فالباكتريا يمكن أن تلحمه الكوكائين بسرعة في حال لم تُحفظ العينات ضمن الشروط المطلوبة.

الطريق الثاني: هو نزع الميتيل

عند نزع الميتيل من الكوكائين يعطي نور كوكائين Nor Cocaine

في التحرّي عن الكوكائين يلاحظ تواجد ثلاثة مركبات ومهما اختلفت طريقة الاستخدام هي:

EME - BE - Nor Cocaine

لكن عند استخدام الكوكائين مع **الكحول** سيعطي مستقلبات أخرى إضافةً للمركبات الثلاث السابقة.

فعند تناول الكوكائين مع الكحول ولو بفارق زمني قصير سينتج:

- مركب كوكا ايتيلين **Coca Ethylene (CE)** وهو مركب فعال أقوى من الكوكائين وأطول تأثيراً منه ويعبر الـ **BBB** ويعطي تأثيرات خطيرة.
- يتحول **CE** إلى **Ecgonine Ethyle Ester (EEE)** أو إلى **Nor Cocaine Ethylene** بعملية نزع الميتيل.

  وسيتواجد معنا أيضاً **BE- EME- Nor Cocaine**

وبالتالي تواجد كوكا ايتيلين **CE** دليل على تناول الشخص الكحول إضافةً للكوكائين, وهذا المركب خطير يمكن أن يسبب الوفاة.

استقلاب الكوكائين بعد تدخينه

إذا أخذ **Crack Cocaine بالتدخين** ينتج مركب أنهيدرو إيغونين ميتيل استر **Anhydro Ecgonin Methyl Ester AEME** إضافة إلى المركبات الثلاث **BE- EME- Nor Cocaine**.

تأثيرات الكوكائين

يتمتع الكوكائين بخواص **منشطة**, وخواص **مخدرة** anesthetic properties فهو يمنع التوصيل العصبي من خلال خواصه المخدرة الموضعية عن طريق تثبيط نفاذية الصوديوم العصبية. وهو يتمتع بخواص **مقبضة** للأوعية الدموية.

من مضاعفات التسمم بالكوكائين **ارتفاع الحرارة** العميق، قرحات أنفية وألم بالصدر سميّة كلوية وتنتهي **بالفشل كلوي.**

التأثيرات المرغوبة:

- ✓ **الشعور بالنشوة euphoria.**
- ✓ **يزيد الانتباه والقدرة على التركيز ويقلل الشهية.**
- ✓ **يحسن المزاج وتزداد الثقة بالنفس والفعاليات الحركية والكلام.**

تأثيراته القلبية الوعائية:

- ✓ ارتفاع الضغط وزيادة معدل ضربات القلب ناجم عن زيادة الفعالية القلبية وطلب الأكسجين.
- ✓ نقص تروية قلبية myocardial ischemia
- ✓ احتشاء قلب (heart attack)
- ✓ **السكتة الدماغية** الإقفارية والنزفية Ischemic and hemorrhagic stroke

تدخين *crack cocaine*

يسبب تدخين الكوكائين تسريع نوبات الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن asthma or chronic obstructive pulmonary disease **(COPD)**, يصاحب المرض ألم في الفم والبلعوم، وسيلان اللعاب، وبحة في الصوت وإصابة شديدة بحروق مجرى الهواء العلوي نتيجة استنشاق الحرارة الناتجة عن تدخين الغليون.

ومن أهم سمات السمية الحادة بالكوكائين **خلل الحركة الحاد dyskinesia** بما يسمى برقص الكراك تتجلى بحركات رقص في الأطراف وضرب الشفاه ورمش العين, وتحدث بعد وقت قصير من تعاطي الكوكائين وتستمر أيام.

CLINICAL MANAGEMENT OF ACUTE OVERDOSE

Maintenance of **airway**, **breathing**, and **circulation** (**ABC**s) is the priority in managing patients with cocaine toxicity.

Cardiovascular, **neurologic**, and **psychiatric** complications are effectively controlled with **benzodiazepine** administration, particularly **diazepam** or **lorazepam**.

Intravenous **phenobarbital** is used to control cocaineinduced **seizures.**

انتهت المحاضرتان الرابعة والخامسة