

## "ABUSE OF DRUGS" ، إسرأف العقاقير "ADDICTION" ، الإدمان "PHARMACO-DEPENDENCE" الإعتدأء الدوائى

### تعاريف Definitions، الية عمل Mechanism of action:

فى عام ١٩٦٥، استبدلت منظمة الصحة العالمية تعبير إدمان "Addiction" بتعبير إعتدأء "Dependence" على العقاقير المأذرة. يعرف الإعتدأء (أو الإدمان) على أنه حالة من التسمم المؤقت أو المزمن الناتجة عن تناول مادة ما "Psychoactive substance".

قد يكون الإعتدأء نفسياً "Psychological" أو جسدياً "Physical" أو كلاهما معا فى الوقت نفسه وهذا ما يحدث غالباً ويطرافق عادة بظاهرة التحمل "Tolerance".

- يتسم الإعتدأء النفسى برغبة (وليس إصرار) لشأص ما بإعادة تعاطى مادة ما طلباً للشعور بالراحة Satisfication، والحرمان من هذه المادة لا يسبب اضطرابات فىزيولوجية كماهى الحال عند تعاطى التبغ و الحشيش.
- يعرف الإعتدأء الجسدى على أنه حاجة الجسم لمادة ما وعند عدم تمكنه من الحصول عليها يدخل بحالة تسمى حالة الحرمان "state of deprivation" والتي تتظاهر بأعراض سريرية خطيرة كما هو الحال عند حرمان متعاطى الأفيونات التي تولد إعتدأء نفسى و جسدى.
- لدى التعاطى المزمن لمادة ما تتولد حالة التحمل "Tolerance" وهى الحاجة لتناول كمية أكبر من المادة للحصول على التأثير الذى كان يحصل عليها الشأص بجرعات أقل.

يعتقد فى الوقت الحاضر أن كل المركبات التي لديها استعمال سرفى "Drugs of abuse" تؤثر على العصبونات الدوبامينية الموجودة فى قشرة الدماغ. يكون هذا التأثير من خلال تثبيط إعادة النقاط الدوبامين من قبل مستقبلاته ما قبل المشبك مسببة ارتفاع فى كمية هذا الناقل العصبى فى الحيز بين المشابك و بالتالى تولد الإحساس بالسعادة والغبطة. لدى عودة الدوبامين الى مستوياته الطبيعية تتولد الحاجة من جديد لتعاطى نفس المادة و هكذا وهذا ما يسمى بدورة المعاوضة "Rewarding circle". تتظاهر دورة المعاوضة لدى جميع الثدييات المتطورة وهى تفسر حالة الجوع و العطش والتكاثر حيث تعمل بنفس الآلية التي تعمل بها المواد المأذرة.

**المواد المراقبة Controlled substances:**

لقد تم اختيار تعبير المواد المراقبة من بين تعابير كثيرة كالمواد المخدرة، مركبات الادمان و المواد المؤثرة على الحالة النفسية وذلك لوصف مجموعة المواد التي لها استعمال سرفي والتي يؤدي استخدامها الى أذية على الصحة العامة وبشكل خاص النفسية. تتضمن الادوية السرفية "drug of abuse" ويقصد بها استخدام الدواء لغير الغاية المخصص من اجلها كاستخدام جرعات زائدة من بعض المسكنات للحصول على تثبيط للجملعة العصبية. و تشمل ايضا العقاقير التي يتم استخدامها بشكل غير شرعي كالكوكائين "substance of abuse".

✓ تعرف المواد المراقبة على انها مجموعة من المركبات الخاصة التي يكون تداولها (شراء، بيع، توزيع، استعمال) خاضع لقوانين و تشريعات حكومية.

✓ وفقا للقوانين الناظمة لتداول المواد المراقبة تم تصنيف تلك المواد في ٥ جداول "schedules of controlled substances" تبعا لدرجة استخدامها في المجال السرفي، استعمالها الدوائي ومدى خطورتها على الصحة وقدرتها على احداث إدمان نفسي و جسدي.

	Schedule I	Schedule II	Schedule III	Schedule IV	Schedule V
<b>Potential for abuse</b>	The drug or other substance has a high potential for abuse	The drug or other substance has a high potential for abuse	The drug or other substance has a potential for abuse less than the drugs or other substances in schedules I and II	The drug or other substance has a low potential for abuse relative to the drugs or other substances in schedule III	The drug or other substance has a low potential for abuse relative to the drugs or other substances in schedule IV
<b>Medical use</b>	The drug or other substance has no currently accepted medical use in treatment in the United States	The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States or a currently accepted medical use with severe restrictions	The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States	The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States	The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States
<b>Consequences of abuse</b>	There is a lack of accepted safety for use of the drug or other substance under medical supervision	Abuse of the drug or other substance may lead to severe psychological or physical dependence	Abuse of the drug or other substance may lead to moderate or low physical dependence or high psychological dependence	Abuse of the drug or other substance may lead to limited physical dependence or psychological dependence relative to the drugs or other substances in schedule III	Abuse of the drug or other substance may lead to limited physical dependence or psychological dependence relative to the drugs or other substances in schedule IV

يحتوي الجدول الاول على المركبات التي ليس لها استخدام دوائي ويقتصر استخدامها على الناحية السرفية وتسبب درجة عالية من الادمان النفسي و الجسدي و تضم اكثر المواد خطورة كالهيروين. وكلما زاد رقم الجدول يتناقص الاستخدام السرفي والتأثير الادماني، وعليه نجد في الجداول من ٣ الى ٥ الادوية المشروعة والتي لاتصرف الا بموجب وصفة طبية ولفترة محددة. يتواجد اكثر من ٣٠٠ مركب مصنّف ضمن الجداول الخمسة. يمكن لهذا العدد ان يزداد مع التزايد في اصطناع مركبات جديدة.

لا تعتبر المشروبات الروحية والتبغ وأدوية ال OTC "Over The Counter" كالساليبيلات والباراسيتامول من ضمن المواد الخاضعة للمراقبة.

### أسباب الاستخدام السرفي للعقاقير:

#### Psychological and individual factors ✓

ان سهولة الحصول على العقار، الفضول والصدفة تلعب دورا في دفع الشخص الى تجريب تأثير مركب ما ولكن هذه العوامل لا تبرر إعادة إقبال بعض الأشخاص لتناول نفس المادة في حين لا يعاود أشخاص اخرين تلك التجربة. ان المتعاطين يبررون دوما تعاطيهم بالقول بأنهم أقدموا على العقار من باب الفضول و كانوا مضطرين على الاستمرار عليه لتجنب حالة الحرمان. الا انه أصبح من المؤكد ان الاشخاص الذين يقبلون على استخدام مركب ما بشكل سرفي يكون لديهم اضطرابا كبيرا وعميقا في الشخصية والحالة النفسية.

#### Collective factors ✓

- التنوع في مركبات الاسراف واسع و كبير مما يجعل مجال الاختيار للمتعاطي كبيرا وسهل حيث يمكن ان يتعاطى مادة واحدة او عدة مواد في ان واحد " poly addiction".
- سياسة العولمة ووسائل الاتصال الحديثة ساهمت في التطور الحالي للادمان حيث تحولت المعرفة الخيرة والشريعة الى بضاعة سهلة الحصول عليها عبر شبكات الانترنت.

#### Pharmacological factors and physical dependence ✓

يعتمد الوقت اللازم لحدوث اعتماد جسدي بشكل رئيسي على مدى درجة تثبيط الجملة العصبية المركزية الناجمة عن تأثير العقار. على سبيل المثال ان الاعتماد الناتج عن الميتادون يتولد بسرعة أقل من ذلك الناتج عن المورفين و الباربيتورات ذات التأثير البطيء أقل من

الباربيتورات ذات التأثير السريع. من العوامل الاخرى التي تتدخل بدرجة تأثير العقار:  
الجرعة، طريقة الاعطاء (فمويًا، حقنا او اسنشاقا).

### تصنيف العقاقير السرفية:

من التصنيفات الاكثر شيوعا للعقاقير السرفية تلك التي تتناول التأثيرات على الجملة العصبية المركزية  
CNS. نميز بشكل رئيسي:

#### ✓ المثبطات او المهدات "Depressing agents"

وهي مواد تثبط فعالية ال CNS وتساعد بالشعور بالهدوء و تحمل الألم. تسمى هذه المركبات  
أحياناً بال downers ونذكر منها:

- المركبات الأفيونية، المورفين والهيروئين.
- بعض الأدوية كالبنزوديازيبينات والباربيتورات.

#### ✓ المنشطات "Stimulants":

وهي مواد تزيد من فعالية ال CNS وتولد إحساس بالقوة والقدرة على مقاومة الجوع والتعب  
حيث يكون الجسم في حالة عالية من النشاط والاثارة.

- مركبات كيميائية الاصطناع: الامفيتامينات و مشتقاتها، مفقدات الشهية.
- مركبات طبيعية: كوكائين، القات.

#### ✓ المهلوسات "Hallucinogenics"

وهي مواد تسبب اضطرابات في الادراك البصري و الوقتي والمكاني:

- الحشيش (القنب الهندي).

• LSD 25

• Phencyclidine

### المثبطات او المهدات "Depressing agents"

#### ١. الأفيونات Opiates:

إن الأفيونات Opiates تضم كل المركبات المشتقة من الأفيون وهي إما طبيعية المنشأ (المورفين، الكودئين) أو نصف صناعية (الهيروئين، الكوداتيلين، فولكودين).

تسبب هذه المركبات اعتيادا نفسيا و جسديا وتدخل في قائمة المواد المشددة Stupefiants.

### ❖ الزراعة و الاصطناع

Alkaloides of opium		Percentage
Phenanthrene:	Morphine	10.0
	Codeine	0.5
	Thebaine	0.2
Benzylisoquinoline:	Papaverine	1.0
	Noscapine	6.0

تبدأ عملية اصطناع الأفيونات اعتبارا من مرحلة استخراج الأفيون وهو عصارة سمكية ذات قوام حليبي أبيض يخرج من محافظ الخشخاش الابيض *papaver somniferum album* لدى تجريحها بواسطة سكين. يتم تجفيف العصارة بتعريضها للهواء حتى تصبح ذات قوام قاسي ويتحول لونها الى البني و تكون ذات رائحة مميزة. يمزج الأفيون الخام مع الماء الساخن ثم يتم تصفيته وتجفيفه و تسمى الخلاصة المجففة بال *chandoo* (يتم تدخينه باستخدام غليون مخصص لهذا الاستعمال).

يكون عزل المورفين morphine واستخلاصه بمعالجة الأفيون كيميائياً وتختلف درجة نقائه (٣٠-٧٠%) بحسب كفاءة الأشخاص. لدى أستلة المورفين، يتم الحصول على دي أستيل المورفين والاسم الشائع له هو الهيروئين heroine. إن الهيروئين الابيض ذو درجة النقاء العالية (٩٥-٩٨%) المتواجد في السوق السرفي هو عبارة عن كلور هيدرات الهيروئين الناتج عن معالجة الهيروئين بكلور الكالسيوم أو حمض كلور الماء.

ان تصنيع هذين العقارين يتطلب معرفة كبيرة في المجال الكيميائي فيما يتعلق بالمواد الكيميائية المستخدمة وشروط التفاعل (درجة حرارة، وقت). الأمر الذي يستوجب وجود كيميائيين ذو خبرات و مهارات عالية لضمان جودة التصنيع.

### ❖ الية التأثير "mechanism of action":

قادت دراسة تأثيرات تلك المركبات في العضوية والبحث عن الية عملها إلى الكشف عن وجود مستقبلات خاصة أطلق عليها المستقبلات المورفينية وقد تم تصنيفها الى ٤ أنواع من المستقبلات

(*mu, kappa, sigma, delta*). يتم إثارة تلك المستقبلات بواسطة أفيونات داخلية ينتجها الدماغ (endogenous ligands: enkephalins,  $\beta$  –endorphins). تعمل الأفيونات الخارجية كشادات (agonist) حيث تتنافس للارتباط بالمستقبلات المورفينية (بشكل خاص مستقبلات ( $\mu$ ) *mu*) المتواجدة في ال CNS.

ينتج عن ارتباط الأفيونات مع هذه المستقبلات مجموعة من الأعراض السريرية:

١. تسكين الألم
٢. الشعور بالسعادة
٣. تضيق الحدقة
٤. تثبيط التنفس
٥. بطء القلب
٦. انخفاض درجة حرارة الجسم

Natural opiates	morphine codeine	Agonists for receptors <i>mu</i>	Analgesia Euphoria Respiratory depression Miosis Physical dependence Hypothermia bradycardia
Semi-synthetic opiats	heroin codethyline pholcodine		

#### ❖ السمات الشائعة للانسام الحاد بالأفيونات

### "Characteristics of acute opiate poisoning"

تبدأ العلامات والأعراض الناجمة عن فرط الجرعة عادة بالظهور خلال ٢٠-٣٠ دقيقة بعد إعطائها بالطريق الفموي و خلال دقائق في حال أعطيت حقناً. وهي:

- ✓ الغثيان و الاقياء: تعتبر من الأعراض الأولى للتسمم.
- ✓ التثبيط المركزي:
- إن شدة التثبيط ومدته تتوقف على نوع العقار الأفيوني، كميته و طريقة إعطائه.
- أعراض التثبيط: النوم، الإصابة بحالة من الذهول، وفي حال فرط كبير في الجرعة: السبات وعدم الاستجابة للمؤثرات الكلامية والألم.
- ✓ تثبيط حاد في التنفس:
- يترافق مع زرقة ووذمة في الرئة

- الموت بالأفيونات الناجم عن فرط الجرعة يعود على توقف التنفس.
- ✓ تقبض الحدقة (رأس الدبوس).
- ✓ بطء القلب
- ✓ انخفاض الضغط: يظهر في مراحل التسمم الأخيرة وينتج عن نقص الأكسجة.
- ✓ انخفاض درجة حرارة الجسم: ناجم عن تثبيط مركز تنظيم الحرارة في الهيبوثلاموس.
- ✓ ترهل العضلات وارتخاء الفك مع احتمال عودة اللسان الى الخلف و إغلاق السبل التنفسية.
- ✓ احتباس البول: تحرر هرمون ADH المضاد للادرار.
- ✓ الإمساك المزمن.

### ❖ العلاج "Management of toxicity"

تعالج فرط الجرعة للأفيونات باستخدام شال مباشر للمستقبلات المورفينية (antagoniste) الذي يعمل على معاكسة تأثيرات الأفيونات المثبطة للتنفس والجهاز العصبي المركزي خلال دقائق. الخيار العلاجي الأول لدى فرط الجرعة مع حدوث تثبيط تنفسي هو ال naloxone (Nalone®) ويعطى بجرعة ٠,٤ مغ بالوريد. إن نصف العمر الحيوي لهذا الترياق قصير (٦٠-٩٠ دقيقة) مما يتطلب إعطاؤه بشكل متكرر (قد تصل الجرعة الكلية الى ٢٤ مغ) لمنع عودة حدوث تثبيط في التنفس في حالات التسمم الحادة. في حال كانت الضحية تنفس بشكل طبيعي لا يوجد حاجة لإعطاء ال naloxone (يعطى فقط في حالات تثبيط التنفس).

### ❖ متلازمة الانسحاب "Opiate withdrawal"

بشكل عام، إن علامات وأعراض الانسحاب هي ذاتها في جميع الأفيونات و لكن تختلف فيما بينها من حيث وقت البدء، المدة و الشدة. يمكن تقسيمها إلى ثلاثة أطوار للتمكن من ملاحظة تطور الأعراض في حال لم يعالج المريض.

- ✓ الطور المبكر "early": دمعان العيون، سيلان الأنف، تعرق، شعور بالخمول و التثاؤب.
- ✓ الطور المتوسط "middle phase": النوم الغير الهادئ، اتساع الحدقة، فقدان الشهية، جلد الإوز، التهيج و الارتعاش.
- ✓ الطور المتأخر "late phase": تصل الأعراض إلى ذروتها بعد حوالي ٣ أيام حيث تزداد جميع العلامات السابقة إضافة إلى:
  - \*زيادة معدل ضربات القلب
  - \*زيادة ضغط الدم
  - \*الاسهال و المغص
  - \*الغثيان و الإقياء

\*تشنج العضلات وآلام في العظام و المفاصل \* اضطراب مزاج و كآبة

في حالات الادمان البسيطة قد يتحمل المدمن الاعراض الانسحابية التي تتراجع و تختفي خلال ١٠ أيام. أما في حالات الادمان الشديدة لابد من العلاج النفسي و الدوائي حيث ينتاب المريض حالات من الهياج و الارق مع محاولة الانتحار.

## "Morphine" المورفين

يسبب المورفين ظاهرة الاعتماد الجسدي و النفسي حيث لا يستطيع المدمن على عدم تعاطيه للعقار فيمر بحالات هياج جديدة قد يرتكب خلالها أبشع الجرائم من أجل الحصول على العقار أو المال اللازم لشراؤه. في حال مرور ساعات دون الحصول على جرعة المخدر تبدأ أعراض الامتناع. يطلق على المورفين الذي يتم تعاطيه في الشارع أسماء عديدة : God's drug, Big M, Dreamer, First live.....

إن الاستخدام السرفي للمورفين كمركب للادمان تراجع لصالح الهيروئين الذي يعطي تأثيراً أقوى. لدى استخدام المورفين بالمشاركة مع الهيروئين يعرف المزيج باسم New Jack, Sweet Jesus.

### ❖ الحركية السمية "toxicokinetic":

لدى إعطاء المورفين بالطريق الحقني يكون تأثيره اعظماً خلال ساعة عند الحقن تحت الجلد، ٣٠ دقيقة عند الحقن العضلي، ١٥ دقيقة عند الحقن الوريدي. ولدى إعطاء سلفات المورفين فموياً فإنه يحتاج إلى ساعة حتى يصل إلى أعلى مستوى له في البلازما ; إن الشكل المديد منه (Moscontin®) يستلزم وقتاً أطول (٢-٥ ساعات).

عندما يصل المورفين الدم يخترق كل الأعضاء (كلية، كبد، رئة) دون أن يتراكم فيها و نظراً لانحلاليته الضعيفة بالدم فإنه يجتاز بصعوبة الحاجز الدماغي.



مدة نصف الحياة للمورفين في الدم ٢-٣ ساعات و من ثم يستقلب كبدياً تبعاً لنوعين من التفاعلات:

- تفاعلات الاكسدة : نواتجها (نورمورفين واكسيد المورفين).والتي تخضع بدورها لتفاعلات الاقتران.
  - تفاعلات الاقتران مع حمض الغلوكورونيك وحمض الكبريت :
- Morphine-3-glucuronide (54%-74%)  
 -Morphine-6-glucuronide (<1%).actif, puissant agonist *mu*  
 - Morphine-3-sulfat (7,5%-12,5%)
- يتم الاطراح بشكل رئيسي عبر البول (٧٠%-٩٠%) خلال ٢٤ ساعة حيث تتألف الجرعة المطروحة من ١٠% مورفين حر + ٧٠% مورفين مقترن. يمكن الكشف عن اثار من المشتق الغلوكوروني للمورفين خلال مدة تصل الى ٧٢ ساعة.

## الهيروئين (Heroin)

تم اصطناعه بدءاً من المورفين عام ١٨٧٤م قدم كدواء فعال للسعال من قبل شركة Bayer ولكن تم سحبه بسرعة كمستحضر دوائي. يسمى كيميائياً دي أستيل المورفين diacetylmorphine ويتم تعاطيه بشكله الملحي (كلور هيدرات الهيروئين ) وهو مركب الإدمان الأكثر شهرة و مازال في رأس قائمة هذه المركبات.

أملاحه مع حمض كلور الماء:

- منحلة بالماء.
- ذو ألوان مختلفة تتراوح بين الابيض أو البني مرورا بالرمادي و حتى الأصفر و الزهري تبعاً لبلد الانتاج و طريقة التحضير.
- تتواجد بشكل مساحيق أو حثيرات ناعمة أو متطولة.

### ❖ الاستعمال الغير الشرعي و طرق الاعطاء:

على خلاف المورفين، يمكن أخذ الهيروئين عن طريق الشم Sniff أو التدخين inhalation مما يسهل تعاطيه من قبل الأشخاص الذين يخشون تجربته حقناً في المرة الأولى. ولكن سرعان ما يحصل التحمل وينتقل المبتدئ إلى الحقن تحت الجلد ومن ثم الوريد لينضم إلى مجموعة المدمنين (مجموعة الجانكيز junkies). يتم تعاطي الهيروئين في أغلب الأحيان بالحقن الوريدي (اكثر فعالية و اقل كلفة).

يوجد نوعان من الهيروئين الذي يتم تسويقه عالمياً:

✓ الهيروئين النقي (٨٠-٩٩%) ويعرف بالأبيض (white) والذي يكون بشكل بودرة بيضاء من كلور هيدرات الهيروئين منحلة بالماء و سهلة الحقن وريدياً. إن اللون الابيض يدل على بلد المنشأ (الصين، الهند).

✓ الهيروئين الغير نقي ويسمى بالسكر البني (brown sugar) و هو الأكثر استهلاكاً في أوروبا و يكون بشكل ملح غير نقي وبالتالي هو قليل الانحلال بالماء. لذلك يقوم المدمن بتحضير محلوله الحقتي حيث يحل قليل من مسحوق الهيروئين في ملعقة من عصير الليمون ويسخنها بولاعة السجائر لتأمين انحلالها وجعل المحلول قريب من درجة حرارة الجسم و من ثم يرشح المحلول بواسطة ورق السجائر للتخلص من الشوائب و الحصول على محلول رائق.

تقوم المخابر الغير شرعية بغش الهيروئين و ذلك بمزجه مع مواد غير فعالة لزيادة حجمه ووزنه: كتمديد المحاليل الحقتية بالمانيتول و الغلوكوز اما المحضرات المخصصة للاستنشاق الانفي غالباً ماتخاط مع الطحين او التالك.

تشارك المحضرات الغير مشروعة للهيروئين بمواد فعالة لدعم تأثيره المخدر على الجملة العصبية كالباربيتورات، البنزوديازيبينات، المنشطات (الكافئين، الأمفيتامين)، مواد مخدرة (كوكائين). وهي الاكثر خطورة و يسمى عندها بال dynamite, smack, speed ball...

#### ❖ تأثير الاستخدام الإسرافي للعقار .

بعد الحقن الوريدي بل أثناء الحقن لمادة الهيروئين ينتاب المدمن حالة تسمى بالوميض "Flash" و هو إحساس صاعق ومؤقت، جسدي و نفسي، يشعر المدمن خلالها بسعادة مترافقة مع خدر و انشدها و حرارة تسري في كافة الجسد من الرأس حتى أخمص القدمين (نشوة جسدية و نفسية). هذا ال "Flash" هو ما يبحث عنه الجانكيز مما جعلهم يفضلون الطريق الوريدي (اكثر فعالية و أقل كلفة). لا يستمر ال "Flash" إلا عدة ثواني و من ثم ينتاب المدمن حالة من الهمود و الخمول فيعود إلى موضع الحقن و يسحب من دمه الحاوي على اثار العقار بالمحقن و يعاود حقن نفسه بسرعة. إن هذه الطريقة تسمح بالحصول على ما يسمى ب "Double flash" و هو إحساس أكثر شدة أو مكرر من بعدها يعاود المدمن السقوط في حالة من الاحباط و التسطح "Crash" والتي تتظاهر بالنعاس و من ثم السبات تتراوح درجة عمقه حسب الجرعة المتناولة.

إن التأثير الناجم عن الهيروئين (Flash, Crash) يفوق المورفين ب ٣ أضعاف في حال تم إعطائهما بنفس الكمية. يجمع المدمنين على أن ال "Flash" الذي يعطيه الهيروئين أكثر شدة من ذلك المتولد عن المورفين و الافيون ولكن الاعتماد أسرع و أقوى. ويمكن تفسير ذلك بأن انحلالية

الهيروئين في الدم أعلى بكثير من المورفين و بالتالي تراكمه في النسيج العصبي يكون كبيراً، و تثبيطه لل CNS شديداً.

مع استمرار التعاطي يدخل المتعاطي حالة الاستبعاد و تظهر عليه شخصية المدمن المميزة القلقة أو المتهيجة غير الفعالة و يصعب عليه النوم و تظهر عليه أعراض ضعف الذاكرة و الارادة و قد تسيطر عليه حالة من الاحباط و الاكتئاب تقوده للانتحار و عليه يكون عرضة للوقوع في كثير من الحوادث و ترتفع لديه عتبة الشعور بالألم مسببة حالة من الخدر.

الاعتماد النفسي و الجسدي يكون كبيراً ففي حال عدم توفر الجرعة يدخل المتعاطي فوراً في حالة الحرمان التي تكون مشابهة لتلك التي يولدها المورفين ولكن أكثر شدة حيث تكون الرغبة في العقار تكون حاجة جسدية مطلقة و تتظاهر بصعوبة شديدة في التنفس تصل لحد الاختناق و حالة من القلق و الهياج التي لا يمكن التكم عليها. في هذه المرحلة يعتمد المتعاطي على الحصول على جرعة إضافية بكافة السبل حتى العدوانية منها.

### الحركية السمية "toxicocinetic":

مهما كان طريق الاعطاء فإن الهيروئين (sniff, injection) يصل إلى أعلى معدل بلاسمي له بعد ٥ دقائق من الاعطاء. لا يمكن التحري عن الهيروئين في الاوساط الحيوية: نصف عمره الحيوي قصير جداً (٣-٩ دقائق)، و يُستقلب بسرعة (خلال دقائق) بعملية desacetylation ليتحول من دي استيل مورفين إلى ٦- مونو استيل مورفين (MAM-6) الذي يصل إلى أعلى مستوى له في البلازما في نفس الوقت تقريباً مع الهيروئين. ينتشر هذان المركبان (الهيروئين، 6MAM) في كافة الأنسجة و يصلان بسرعة إلى الحاجز الدموي الدماغي حيث يكون تراكيزهم في النسيج العصبي أعلى من الدم (انحلالية عالية في الدم). يتم تحول الهيروئين إلى ال 6MAM (المستقلب الاول) بواسطة أنزيمات الاستراز المتواجدة في البلازما و مدة نصف العمر الحيوي لهذا الأخير تتراوح بين ٢٤-٤٥ دقيقة. و يطرح عن طريق البول خلال ٧ ساعات بعد اخر إعطاء. إن الكشف عن وجود ال 6MAM في الدم او البول يدل بصورة قاطعة على استهلاك الهيروئين فهو واسم لهذا العقار. يخضع ال 6MAM لتفاعل نزع الاستيل في الكبد ليعطي المورفين (المستقلب الثاني) و نصف عمره الحيوي ٢-٣ ساعات حيث يمكن أن يطرح في البول بشكله الحر خلال ١٢ ساعة أو يتابع مسار الاستقلاب الخاص به والذي يتم بشكل رئيسي من خلال ارتباطه مع حمض الغلوكورونيك و تكوين مشتقات غلوكورونية تطرح عن طريق البول و يمكن الكشف عنها خلال يومين من آخر تعاطي.

باختصار:

- ✓ إن العينة المثلى لإجراء التحليل السمي هي البول:
- طريق الإطراح الرئيسي للهيروثين: ٨٠% من الجرعة المأخوذة تطرح عن طريق البول.
- الإطراح يكون سريعاً: حيث يكون أعظماً من ٨ الى ١٠ ساعات.
- التشخيص التحليلي أكر سهولة من باقي الأوساط البيولوجية.
- يمكن الكشف عن آثار مستقبلات الهيروثين خلال يومين من آخر إعطاء.
- ✓ في حال تواجد 6MAM فإن عملية الحلمة لا تتوقف بعد الموت أو أثناء حفظ عينة الدم المأخوذة من متعاطي الهيروثين (عدم انقضاء مدة طويلة على الموت أو التعاطي) حيث يستمر بالحلمة ليعطي المورفين.
- ✓ لدى أخذ العينات للاستقصاء التحليلي فإن الهيروثين لا يتواجد إلا بشكل مستقبله المورفيني بشكله الحر أو المقترن على سبيل المثال يمكن الكشف عن المورفين في شعر مدمني الهيروثين.

## الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي CNS- depressant drugs

### ❖ مقدمة:

يجب أن نتذكر عند الحديث عن الأدوية في مجال السموم المخدرة ما مر معنا من بعض تعاريف علم الأدوية مثل الأدوية السرفية "drugs of abuse" والمقصود به تحويل الاستخدام العلاجي للمادة الدوائية إلى استخدام غير علاجي.

تعتبر المنومات والمهدئات "sedative-hypnotic drugs" من المجموعات الدوائية الرئيسية المثبطة للجهاز العصبي المركزي التي شاع استخدامها السرفي حيث يمكن أن تعطى بالطريق الفموي مع المشروبات الكحولية التي تزيد من تأثيرها المخدر. يؤدي التعاطي السرفي لها إلى فقدان مؤقت للذاكرة وغياب ردود الفعل وتطغى على المتعاطي حالة من السلبية وخضوع مطلق للعقار يفضي إلى اعمال إجرامية أو جنائية. إن فرط الجرعة من هذه المركبات قد تكون مميتة أو تولد اعتماد جسدي مع اضطرابات الحرمان.

يجب التمييز بين ثلاث زمر دوائية تقع ضمن ال sedative-hypnotic drugs وهي:

المهدئات "sedatives" و هي مركبات تهدأ القلق والأشخاص الذين يعانون من الهياج و التوتر.

المنومات "hypnotics" وهي مركبات تسبب النعاس وتساعد على النوم الذي يكون قريباً من النمط الطبيعي.

المخدر "anesthetic" ينتج عنه نوم عميق لا يشبه النوم الطبيعي.

من الممكن إيقاظ الشخص الذي ينام بعد تناول جرعة من دواء مهدئ أو منوم ولكن ذلك غير ممكن في حال النوم الناتج عن التخدير.

تختلف هذه الزمر الثلاثة بدرجة تثبيط ال CNS الذي تسببه والتي تكون متعلقة بالجرعة حيث أن الجرعات العالية من الأدوية المضادة للقلق يمكن أن تسبب تخديراً في حين أنه إعطاء جرعات صغيرة من مخدر عام يكون لها تأثيراً مهدئاً. تعطي جميع هذه المركبات الآثار نفسها على المزاج و الوعي.

إن التسمم الحاصل بمثبطات ال CNS متنوع ويعتمد ليس فقط على الجرعة ومدة التأثير ولكن أيضاً على الحالة العقلية و الجسدية للشخص المتسمم.

التسمم بالأدوية المهدئة و المنومة شائع و هو مسؤول عن عدد هائل من الوفيات سنوياً. في الوقت الراهن معظم التسممات الناجمة عن الأدوية المهدئة و المنومة تعود إلى الباربيتورات و البنزوديازيبينات. يتطلب التسمم بالباربيتورات رعاية طبية مكثفة على خلاف البنزوديازيبينات التي لديها هامش أمان كبير و لا تحتاج إلى الكثير من التدابير العلاجية للنجاة مما جعلها تحل محل الباربيتورات في الخيارات العلاجية. تم التسويق حديثاً لمجموعة جديدة من المنومات تسمى z-drugs (zolpidem, zopiclone, ..) و هو أدوية آمنة حيث أن احتمال التسمم بها ضئيل حتى بالجرعات العالية.

#### Representative CNS depressants

##### Barbiturates

Amobarbital

Butobarbital

Pentobarbital

Phenobarbital

Secobarbital

##### Benzodiazepines

Alprazolam

Clorazepam

Cloradiazepoxide

Clorazepate

Diazepam

Flurazepam

Halazepam

Lorazepam

Oxazepam

Parazepam

Temazepam

Triazolam

Midzolam

## "Barbiturates" الباربيتورات

في بداية القرن العشرين كانت البروميدات الاكثر شيوعاً و استخداماً لعلاج القلق والنعاس.ولكن لدى البدء باصطناع حمض الباربيتوريك تم استبدال هذه المركبات بالباربيتورات BB.

في الوقت الحالي، إن التسممات الشائعة بالباربيتورات هي تسممات انتحارية "suicidal" (أكثر من ٧٠% من حالات الانتحار تعود إلى تناول جرعة مفرطة من الباربيتورات لوحدها أو بالمشاركة مع الكحول).

تعتبر آلية العقار المخدر "drug automatism" من العوامل التي تلعب دوراً في حدوث التسمم بالباربيتورات. إن هذه المركبات تسبب فقدان مؤقت بالذاكرة حيث عندما يقدم المريض على تناول جرعة موصوفة من ال BB ويصاب بالنعاس، ينسى لاحقاً و يقوم بابتلاع جرعة أخرى ظناً منه أنه لم يأخذ الدواء. يمكن أن يكرر هذا الفعل مراراً حتى الوصول إلى الكمية التي قد تسبب التسمم و الموت. إن ما سبق يمكن أن يفسر موت الضحية بال BB أو أي تسمم بالأدوية المهدئة و المنومة الأخرى أكثر من فكرة أنه مات منتحراً.

تسبب الباربيتورات تأثيرات غير نوعية "unselective effects" على ال CNS (تهدئة، نوم، تخدير). وإن هذه التأثيرات تعبر عن درجة تثبيط الجملة العصبية المركزية التي تتعلق ب:

- ✓ الجرعة: تكون لل BB تأثيراً مركناً و مهدئاً في الجرعات الصغيرة و تأثيراً منوماً في الجرعات الأكبر (٣ أمثال الجرعة المهدئة). في حين التسمم بها يتم في حال تناول ١٠ أمثال الجرعة المنومة و يتظاهر سريرياً بالتخدير الذي ينتهي بالغيوبة و الموت.
- ✓ فترة تأثير العقار و درجة انحلاليته في الدم: حيث تعتبر ال BB short- acting أكثر الباربيتورات سمية لانحلاليتها العالية بالدم حيث سرعان ما تظهر علامات التسمم على الضحية و تسبب الموت في وقت قصير.

تختلف الباربيتورات فيما بينها من حيث التوزع وفترة تأثيرها ونوع هذا التأثير بحسب قابلية انحلالها في الدم وتصنف في ٤ مجموعات:

- ١- BB قصيرة جداً في الأمد "Very short- acting" (فائقة السرعة في التأثير حيث يبدأ في دقائق ولايدوم أكثر من ساعتين)
- تعطى هذه المركبات بالحقن الوريدي حصراً ونظراً لانحلاليتها العالية في الدم فإنها تتوضع في الدماغ في غضون دقائق و تستخدم في التخدير. مثال: thiopental

٢- BB قصيرة الأمد "short- acting" (سريعة التأثير (٣٠ دقيقة-ساعة) ويدوم ٤-٦ ساعات)

وتستخدم كمومات ومهدئات. مثال pentobarbital, secobarbital.

٣- BB متوسطة الأمد "intermediate- acting" (يبدأ التأثير خلال ١-٢ ساعة ويستمر ٨-١٠ ساعات)

(ساعات)

وتستخدم كمومات و مهدئات. مثال: amobarbital

٤- BB طويلة الأمد "long- acting" (يبدأ التأثير في ٢-٣ ساعات ويستمر ١٢-٢٤ ساعة)

تستخدم كمضاد للصرع. مثال: phenobarbital.

تراجع استخدام هذه المركبات في المجال الطبي نظراً لتزايد استخدامها السرفي و الغير الصحيح الذي أدى إلى الارتفاع في نسبة حدوث التسمم الحاد بها.

في الوقت الحالي يتم وصف الباربيتورات السريعة جداً و البطيئة في التأثير لاستطبابات محددة كالتخدير و لمعالجة الصرع ولم يعد لها استخداماً في العلاج النفسي كمومات و مهدئات. لقد شكلت الباربيتورات في السابق خط العلاج الاوول لتهدئة المريض وحثه على النوم إلا أنه تم استبداله اليوم بالبنزوديازيبينات BZD للأسباب التالية:

- ✓ قد يحدث سوء استخدامها تحملاً (تراجع في تأثير الجرعة مع استمرار الاستخدام).
- ✓ يحث أنزيمات استقلاب الأدوية في الكبد (أنزيمات السيتوكروم P450) مما يؤدي إلى التقليل من تأثير العديد من الأدوية.
- ✓ تمتلك الباربيتورات هامش أمان ضيق (آثار جانبية خطيرة) و آثار شديدة السمية لدى فرط الجرعة كالغيبوبة و الوفاة.

### ❖ آلية تثبيط ال CNS بالباربيتورات :

يعتبر التثبيط التدريجي لل CNS الأثر السمي الأبرز للباربيتورات حيث تعمل كشادات مباشرة لمستقبلات ال GABA (gamma amino butyric acide) مما يزيد في تحرر هذا الناقل العصبي الذي يعمل كمثبط عصبي و يحرض على فتح قنوات الكلور إما من خلال التأثير المباشر عليها أو من خلال تأثير الGABA المتحرض من قبله مؤدياً إلى فرط استقطاب الخلية العصبية و تثبيط النقل الكهربائي فيها. من جهة أخرى تقوم هذه المركبات بتثبيط مستقبلات النواقل العصبية المنشطة كالاستيل كولين والغلوتامات.

## ❖ الباربيتورات في علم السموم الطبي الشرعي:

## ✓ الاعتماد و الادمان "dependence and addiction"

تولد ال BB درجة عالية من التحمل واعتماد كبير جسدي و نفسي. يلاحظ ذلك بشكل خاص في ال BB السريعة التأثير. ومن أهم أعراض الإدمان:

✓ تضيق الحدقة (في حالات التسمم الشديدة تتوسع الحدقة).

✓ الشعور بالسكر (آثار الخمار drug hangover): تسبب ال BB لدى تناولها

بجرعات منومة شعوراً بالتعب بعد الاستيقاظ، تلثم في الكلام، فقدان في التوازن وثقل بالرأس (الرأس المعلق hangover). خلال الوقت الفاصل ما بين الاستيقاظ و النوم يكون المتعاطي أشبه بالسكران عاجز عن العمل بشكل طبيعي.

في حال التوقف الفجائي لتعاطي ال BB بعد الاعتماد تظهر أعراض وعلامات الانسحاب و التي تكون شديدة (الغطام الباربيتوري) و من أهمها: أرق وقلق، غثيان و إقياء، تسرع قلب و اضطرابات اختلاجية و تشنجات خطيرة. نظراً لخطورة الأعراض الناجمة عن الحرمان تم إدراج مركبات ال BB في لائحة المخدرات في العديد من دول العالم.

لقد تم استخدام ال BB من الناحية السرفية بشكل شائع في الاعوام ما بين ١٩٦٠-١٩٨٠ حيث احتل المرتبة الثالثة في الاستهلاك السرفي بعد الحشيش و المركبات الأفيونية. له أسماء عديدة في المجال السرفي (street names): barbs, downers, reds, blue heavens. بعد ذلك التاريخ تم الاستعاضة عنه تدريجياً بالبنزوديازيبينات و في الوقت الراهن باتت هذه المركبات قليلة الاستخدام من الناحية السرفية.

## ✓ التسمم الحاد "acute poisoning"

ارتفعت نسبة حدوث التسممات الحادة بال BB في الاعوام ١٩٦٠-١٩٧٠. في سلسلة مؤلفة من ٧٦ حالة تسمم دوائي مميتة حاصلة في عام ١٩٧٠، تم توثيقها، تبين أن: - ٣٣ حالة تسمم (٤٣%) كانت ناجمة عن تناول ال BB بمفردها (secobarbital (١٤ حالة)، pentobarbital (١١ حالة)، secobarbital+amobarbital (٦ حالات)، phenobarbital (٢ حالة). - ٧ حالات (٩%) ناجمة عن مشاركة ال BB مع الكحول. - ٨ حالات (١١%) ناجمة عن فرط الجرعة بمشاركات دوائية يتضمنها ال BB.



من أهم الأعراض المترافقة مع التسمم الحاد بالBB تثبيط حاد في التنفس واضطراب في الوعي الذي يبدأ بالسكر الباربيتوري وينتهي بالغيوبة الباربيتورية. تتميز الغيوبة الباربيتورية ب: زرقة الجلد، انخفاض درجة حرارة الجسم، هبوط ضغط الدم مترافق مع تسرع قلب انعكاسي ويصبح النبض ضعيفاً، التنفس البطيء و الشخيري الذي يكون مصحوباً بمضاعفات رئوية و النهائية، التوسع في حدقة العين، قلة البول و ظهور الالبومين في البول (بييلة البومينية) و قد يظهر طفح جلدي.

الغيوبة الناجمة عن ال BB السريعة تتصف بأنها سريعة الحصول ولكنها لا تدوم طويلاً تترافق مع اضطرابات تنفسية عالية الشدة و توتر عالي في العضلات (غيوبة عالية التوتر hypertonique). أما الغيوبة التي تسببها ال BB البطيئة تحدث بشكل تدريجي ولكن تستمر لفترة طويلة (٢٤-٧٢ ساعة) و تمتاز بأنها غيوبة هادئة منخفضة التوتر (hypotonique). مهما كان نوع المركب الباربيتوري المستخدم يوجد علاقة بين المعدلات البلاسمية و عمق الغيوبة.

## "Benzodiazepines" البنزوديازيبينات

تعتبر البنزوديازيبينات من أكثر الأدوية المهدئة و المنومة شيوعاً في الوصفات الطبية منذ السبعينات و حتى الآن و هي مركبات آمنة حيث أن المجال بين الجرعة العلاجية و السامة أو المميته كبير جداً. إن السمية الناجمة عن هذه المركبات قليلة الحصول وأعراضها ليست خطيرة وتكون ناجمة بشكل رئيسي عن تثبيط ال CNS من خلال زيادة تحرر الناقل العصبي المثبط GABA وعل خلاف الباربيتورات فإن التنفس لا يتأثر بشكل كبير حتى بالجرعات المنومة.

### ❖ البنزوديازيبينات في علم السموم الطبي الشرعي:

ال BZD من أكثر الأدوية النفسية التي يمكن مصادفتها في الحالات الطبية الشرعية. وقد تم تداول ال BZD من عدة نواحي: التسمم الحاد، الاعتماد و الادمان، اضطرابات الذاكرة وتأثيراتها المعاكسة.

### ✓ التسمم الحاد "acute poisoning"

إن التسمم بال BZD لوحدها دون المشاركة مع عقاقير أخرى نادراً ما يكون مميتاً ويتظاهر باضطرابات في الوعي تتراوح شدتها ما بين النعاس و الغيوبة التي تكون نادرة الحدوث و تتصف بأنها هادئة منخفضة التوتر و التثبيط التنفسي لا يكون شديداً. قد تظهر في المراحل المتأخرة من التسمم اضطرابات تنفسية وقلبية.

## Characteristics of benzodiazepines toxicity

Mild	Moderate	Severe
Ataxia	Responds to verbal stimuli	Responds only to deep pain
drowsiness	Coma 0-1	Respiratory depression (rare)
		Hypotension (rare)
		Coma stage 1-2

تتعلق سرعة ظهور الأعراض و نوعها بعدة عوامل:

- طبيعة المركب : إن تدهور الحالة العصبية و النفسية يكون سريع الحصول مع ال BZD ذات التأثير القصير الأمد مثل triazolam, flunitrazepam.
- الجرعة
- العمر: يزداد احتمال حدوث تثبيط تنفسي و ظهور أعراض قلبية و دورانية لدى تناول ال BZD القصيرة الأمد من قبل الأطفال و المسنين.

. أكثر حالات التسمم شيوعاً هو تعاطي ال BZD مع الكحول أو مع العقاقير المثبطة لل CNS (المركبات الأفيونية، الباربيتورات، مضادات الاكتئاب،....) حيث يلعب دوراً كبيراً في زيادة سميته.

### ✓ الاعتماد و الإدمان "dependence and addiction":

تولد ال BZD اعتماداً نفسياً و جسدياً مما يجعل منه دواءً سرفياً ذو مكانة عالية في الأهمية لدى المدمنين لسهولة الحصول عليه و لانخفاض تكلفته. عادة ما يلجأ إليه المدمنين لتعويض حالات الحرمان التي يصابون بها في حال عدم حصولهم على المركبات الأفيونية. أكثر هذه المركبات تعاطياً للحصول على ذات التأثير المتولد من قبل المورفين و مركباته هي flunitrazepam, dipotassic clorazepat.

تتظاهر على المتعاطي أعراض الحرمان خلال ٣-١٠ أيام في حال التوقف الفجائي عن تناول العقار، تناقص الجرعة أو تغير نوع العقار المستخدم من ال BZD بعد استعمال مديد له. أهم أعراض الحرمان: غثيان و إقياء، نقص شهية، ارتعاشات تطال كامل الأوصال، تشنجات عضلية، اضطرابات اختلاجية.

تتعلق شدة أعراض الحرمان بالجرعة التي كانت متناولة، الفترة التي تم أخذ العقار (٤-٦ أسابيع) و طريقة الانقطاع عن تعاطي العقار (تدريجي، مفاجئ).

### ✓ اضطرابات الذاكرة و تأثيرات معاكسة:

في بعض الحالات تعطي ال BZD تأثيراً مختلفاً عن تأثيرها الشائع المهدئ و المرخي (paradoxal effect) حيث تظهر لدى بعض المتعاطين أعراض الهياج و العدوانية و قد تقودهم إلى أعمال عدوانية يضرون بها أنفسهم أو غيرهم.

يمكن أن يسبب تعاطي ال BZD اضطراباً في الذاكرة تتظاهر بفقدان مؤقت للذاكرة يدوم من دقائق إلى عدة ساعات و إن هذه الأعراض تزداد شدتها لدى المشاركة مع الكحول.

إن هذه الآثار النفسية و الفيزيولوجية لل BZD يمكنها أن تكون السبب في نشوء حالات طبية شرعية (اعتداء جنسي بعد إعطاء ال flunitrazepam في كأس من الكحول، حوادث، أعمال العنف) حيث ينتاب الشخص الذي تناول ال BZD (معتدي أو معتدى عليه) حالة من النسيان و عدم القدرة على تذكر ما حدث. لذلك لدى التحقيق الجنائي إن تحديد مدى مسؤولية الشخص عن الفعل الإجرامي يكون متأثراً إلى حد كبير فيما إذا كان ذلك الشخص متعاطياً لل BZD في الساعات التي سبقت الفعل. إن في مثل هذه الحالات من الضروري إجراء تحليل سمي للدم و البول في أسرع وقت ممكن للبحث عن ال

BZD