

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز بازآموزی به داروسازان، پزشکان عمومی، متخصصین داخلی و بیماریهای اعصاب و روان تعلق می‌گیرد.

وابستگی و سوء استفاده دارویی

نویسندگان: دکتر محمد عبدالهی^۱، دکتر حمیده سیدعلی الهی^۲،
دکتر پریسا عبدالعلی زاده^۲، دکتر حورناز کریم پور^۲، دکتر شادی
معماریان^۲، دکتر لیلا هاشمی رهنی^۲

خلاصه:

داروهایی که مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند از جهت ساختمان مولکولی و مکانیسم عمل سلولی شباهت بسیار کمی با هم دارند. آنچه که مرفین، کوکائین و باربیتوراتها را در یک دسته قرار می‌دهد؛ احساس سرخوشی است که پس از مصرف این ترکیبات فرد را متمایل به مصرف مجددشان می‌سازد. این داروها دارای اثرات تولرانس؛ وابستگی جسمی؛ وابستگی روانی و شرطی شدن هستند که بازتاب آن در اعمال فرد مشاهده می‌شود. مهمترین مسیر عصبی که در ایجاد وابستگی دارویی دخالت دارد نورونهای دوپامینرژیک مغز می‌باشد. این راه عصبی از حفره مغز میانی شروع شده و به منطقه لیمبیک ختم می‌شود. کلیه ترکیباتی که ایجاد وابستگی دارویی می‌نمایند آزادسازی دوپامین را در این مسیر افزایش می‌دهند. در ایجاد وابستگی دارویی عوامل روانی-اجتماعی و بعضی فاکتورهای ژنتیکی به اندازه مکانیسمهای نوروفارماکولوژیکی مؤثر هستند. بنابراین دارودرمانی تنها یک جزء از روشهای درمانی است که می‌توان با استفاده از آن به درمان اعتیاد نایل شد.

کلیدواژه: اعتیاد، حشیش، نیکوتین، اتانول، وابستگی دارویی

ماهیت وابستگی دارویی:

وابستگی دارویی (drug dependence) زمانی رخ می‌دهد که مصرف دارو برای فرد کاملاً ضروری بوده و در برابر برآورده ساختن نیازهای دیگرش از اولویت برخوردار باشد. عبارت «اعتیاد دارویی» (drug addiction) بطور کلی نشان دهنده حالت وابستگی فیزیکی می‌باشد. «سوء استفاده دارویی» (drug abuse) و «سوء استفاده از مواد» (Substance abuse) عبارات کلی تری

هستند که استفاده از هر ماده غیرقانونی را نشان می‌دهند. ایجاد تولرانس (Tolerance) یا کاهش اثرات فارماکولوژیکی که با تکرار مصرف دارو رخ می‌دهد اغلب همراه با حالت وابستگی است و احتمالاً مکانیسمهای مشمول در ایجاد هر دو پدیده (تولرانس و وابستگی) با هم ارتباط دارند. از خصوصیات مشترک انواع مختلف داروهای روان گردان (Psychoactive) که قادر به

ایجاد وابستگی هستند، بوجود آوردن اثر reward می باشد. این اثر بشکل تکرار عمل برای گرفتن نتیجه مثبت تظاهر می یابد (یعنی احتمال وقوع هرگونه رفتاری که منجر به تجویز مجدد دارو شود، افزایش می یابد). حال اگر دارو بطور مکرر و مداوم مصرف شود، بطوریکه قطع مصرف آن اثر نامطلوب، ناخواسته و ناخوشایندی برجای بگذارد و فرد بخواهد با مصرف دوباره و خودسرانه دارو از این حالت رهایی یابد، می توان گفت که حالت اعتیاد یا سازگاری در فرد ایجاد شده است. شرطی شدن (conditioning) نیز نقش مهمی را در پایداری وابستگی دارویی بازی می کند. زمانی که یک محیط و مکان خاص یادیدن یک سرنگ و یا سیگار باعث بوجود آمدن همان تجربه سرخوشی اولیه که هنگام مصرف دارو رخ داده بود می شود، در حقیقت آنچه که چنین پاسخی را ایجاد می کند، مطابق با قانون Pavlov's dogs همان تحریک اولیه می باشد. بنابراین شرطی شدن حالت پایداری است که از نظر روانی فرد را درگیر می کند و احتمال رهایی از آن برای وی نسبت به حالتی که برای مصرف دارو از نظر روانی شرطی نشده است، بسیار کمتر است. این مسئله احتمالاً دلیلی است برای سرعت بالای بازگشت بسوی مواد مخدر که بعد از ترک اعتیاد رخ می دهد.

مسیرهای عصبی موثر در Reward:

مهمترین مسیر عصبی که در ایجاد وابستگی دارویی، دخالت دارد، نورون های دوپامینرژیک مزولیمبیک مغزی باشند. این راه عصبی از حفره مغز میانی (ventral midbrain) (مجموعه سلول های A10) شروع شده، به nucleus accumbens و منطقه لیمبیک ختم می شود. مسیر عصبی فوق الذکر، از میان شبکه مغز جلویی (forebrain bundle) می گذرد. کلیه داروهایی که از نظر ایجاد وابستگی دارویی مورد بررسی قرار گرفته اند، از قبیل اپیونیدها، نیکوتین، آمفتامین، اتانول و کوکائین، آزادسازی دوپامین را از nucleus accumbens افزایش می دهند. بعضی از این داروها، سلول های A10 را تحریک می کنند و بعضی دیگر مثل آمفتامین و کوکائین، باعث ریلیز دوپامین می شوند و یا اینکه از بازجذب آن

جلوگیری می کنند. در بسیاری از آزمایش ها با قطع مسیر دوپامینرژیک به وسیله مواد شیمیایی و یا جراحی، از شدت رفتار جستجوی دارو کاسته می شود. حذف رسپتورهای D₁ در موش های transgenic باعث از بین رفتن اثر reward ناشی از مصرف مرفین می شود، بدون اینکه اثرات دیگر اپیونیدها را از بین ببرد. البته این موضوع مانع از رخ دادن علائم قطع فیزیکی دارو در حیوانات وابسته به مرفین نمی شود. بنابراین می توان نتیجه گرفت که مسیر دوپامینرژیک در ایجاد اثر reward دخالت دارد، ولی در ایجاد علائم قطع هیچ نقشی را ایفا نمی کند. مدارکی وجود دارد مبنی بر اینکه مدیاتورهای دیگری از جمله سروتونین، گلوتامات و GABA نیز در مسیر دوپامین مزولیمبیک و احتمالاً دیگر مسیرهای عصبی reward موثر هستند. معمولاً عواملی که فعالیت سروتونین را افزایش می دهند، رفتار جستجوی دارو را کاهش می دهند. مهار کننده های بازجذب سروتونین یا آگونیست های سروتونین تمایل به مصرف الکل را در بیماران الکلی اندکی تقلیل می دهند. این اثر مشابه Acamprosate، یک مهارکننده انتقال گلوتامات، می باشد، که اخیراً برای درمان الکلیسم معرفی شده است.

مکانیسم اعتیاد: در صورتیکه داروهای متعلق به دسته اپیونیدها و کوکائین به صورت مزمن مصرف شوند، فعالیت آدنیلات سیکلاز را در مناطقی از مغز از قبیل nucleus accumbens افزایش می دهند. این پاسخ ثانویه، عکس العملی است در برابر اثرات مهاری دارو بر آدنیلات سیکلاز، در مراحل ابتدایی، که باعث کاهش تولید CAMP شده بود. مصرف مزمن اپیونیدها در درمان، نه تنها مقدار آدنیلات سیکلاز را افزایش می دهد، بلکه سایر اجزای مسیرهای سیگنالی از قبیل G-protein و انواع مختلف پروتئین کینازها را نیز، افزایش خواهد داد. افزایش میزان CAMP بر روی عملکردهای دیگر سلول نیز موثر خواهد بود. کوکائین با مکانیسمی مشابه فوق عمل می کند ولی این اثر در مورد دیگر داروهای ایجاد کننده وابستگی بسیار ضعیف می باشد.

فاکتورهای ژنتیکی: مطالعات اپیدمیولوژی بخصوص در افراد الکلی نشان داد که در پاتوزنز سوء استفاده دارویی،

هنگام هوشیاری و یا توسط EEG نمایان می شود، بسته به دوز و کیفیت مصرف می تواند تحت تاثیر نیکوتین قرار گیرد.

اثرات محیطی:

اثرات محیطی دوزهای پایین نیکوتین، تحریک عقده های عصبی اتونومیک و ریسپتورهای حسی محیطی مخصوصاً در قلب و شش هامی باشد. تحریک این ریسپتورها منجر به پاسخهای رفلکسی خودکار متفاوت می گردد از قبیل تکیکاردی، افزایش برون ده قلبی، افزایش فشار شریانی، کاهش تحرک معدی - روده ای و تعریق. هنگامیکه افراد برای اولین بار سیگار می کشند معمولاً احساس تهوع و گاهی استفراغ را تجربه می کنند که احتمالاً ناشی از تحریک ریسپتورهای حسی در معده می باشد. تمام این اثرات با دوزهای مکرر کاهش می یابد ولی اثرات مرکزی باقی می ماند. وزن سیگارها به طور میانگین ۴kg کمتر از غیر سیگارها می باشد که علت اصلی آن کاهش جذب غذایی باشد.

چشم انداز فارماکوکیتیک: به طور متوسط سیگار شامل ۰/۸g تنباکو و ۱۷-۹mg نیکوتین می باشد که به طور نرمال حدود ۱۰٪ از آن توسط سیگارها جذب میشود. این میزان بسته به عادات سیگارها و نوع سیگار به میزان زیادی تغییر می کند. نیکوتین موجود در دود سیگار از ریه ها سریعتر جذب میشود ولی به میزان ناچیزی از دهان، حلق و بینی هم جذب میشود. مصرف یک سیگار معمولی به مدت ۱۰ دقیقه منجر به افزایش غلظت پلاسمایی نیکوتین به میزان ۳۰-۲۰ng/ml می گردد. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه میزان نیکوتین جذب شده به نصف تقلیل می یابد ولی روند کاهش غلظت در خون بعد از گذشت ۱-۲ ساعت کند خواهد شد. کاهش سریع به علت انتشار مجدد بین خون و سایر بافت ها می باشد. کاهش آرامتر به علت متابولیسم کبدی است که به وسیله واکنش اکسیداسیون به یک متابولیت غیرفعال به نام کوتینین (Cotinine) صورت می گیرد. این متابولیت نیمه عمر پلاسمایی طولانی دارد، اندازه گیری غلظت پلاسمایی Cotinine یک ملاک ارزیابی مناسب جهت بررسی رفتار سیگار کشیدن می باشد. استفاده

عوامل ژنتیکی نیز دخیل هستند. مطالعات انجام شده تاثیر این فاکتورها را تا میزان ۶۰٪ در استعداد فردی سوء استفاده از الکل نشان می دهد. آنالیز ژنتیکی انجام شده بر روی الکلی ها و افرادی که داروهای مختلف را مورد سوء استفاده قرار می دهند، موتاسیون خاصی را در ژن تولیدکننده ریسپتورهای D₂ گروه تست نسبت به گروه کنترل نشان داد که این موتاسیون بصورت متناوب تکرار شده بود. این موضوع تا حدودی می تواند نشان دهنده نقش مسیر دوپامینرژیک در القاء اثر reward بوسیله دارو باشد.

یافته های فارماکولوژیکی به منظور درمان وابستگی

دارویی

اثرات نیکوتین بر سیستم اعصاب مرکزی: اثرات مرکزی نیکوتین پیچیده است و تنها در عبارات تحریک یا مهار خلاصه نمی شود. نیکوتین بر ریسپتورهای نیکوتینی استیل کولینی اثر کرده؛ (ریسپتورهای نیکوتینی استیل کولینی در مغز که از لحاظ مولکولی مغایر با ریسپتورهای محیطی هستند) کانالهای کاتیونی را باز می کند و منجر به تحریک عصبی می شود. (همانطور که در گانگلیونهای اتونومیک خودکار و سیناپسهای نوروماسکولار عمل می کند). نیکوتین علاوه بر فعال کردن ریسپتورها، موجب غیر حساس شدن آنها هم میشود. مصرف مزمن نیکوتین بعد از غیر حساس شدن، منجر به افزایش قابل توجه تعداد ریسپتورهای نیکوتینی استیل کولینی میشود (عکس اثر مشاهده شده با اکثر آگونیستها). این افزایش احتمالاً پاسخی است در برابر غیر حساس شدن ریسپتورها که در تجویز مداوم نیکوتین رخ داده بود. بنابراین اثر کلی نیکوتین ایجاد تعادلی بین فعال شدن ریسپتورها که موجب تحریک عصبی می شود و غیر حساس شدن آنها که موجب بلوک سیناپسی میشود؛ می باشد. در سطح نخاعی، نیکوتین رفلکسهای نخاعی را مهار می کند و موجب شل شدن عضلات اسکلتی میشود. این موضوع احتمالاً به دلیل تحریک سلولهای مهاری Renshaw در شاخ شکمی طناب نخاعی می باشد. بالاترین عملکرد مغزی که در

از patch نیکوتین به مدت ۲۴ ساعت منجر به افزایش غلظت آن به میزان ۷۵-۱۵۰ nm/L می‌گردد. در طی ۶ ساعت این افزایش صورت می‌گیرد و بمدت ۲۰ ساعت در این غلظت ثابت باقی می‌ماند.

تولرانس و وابستگی: در تمام داروهایی که مورد مصرف نابجا قرار می‌گیرند سه مرحله مجزا ولی وابسته شامل تولرانس، وابستگی فیزیکی و وابستگی روانی مشاهده می‌شود که در مجموع، مراحل ذکر شده منجر به وابستگی می‌گردند تا جایی که مصرف دارو اجباری میشود. نسبت به اثرات محیطی نیکوتین؛ حالت تولرانس سریع تر ایجاد می‌شود که شاید به علت غیر حساس شدن رسپتورهای نیکوتینی استیل کولینی نسبت به نیکوتین باشد و تولرانس نسبت به اثرات مرکزی نیکوتین بسیار کمتر از اثرات محیطی می‌باشد. افزایش در تعداد رسپتورهای نیکوتینی در مغز به واسطه مصرف مزمن نیکوتین در سیگارهای حرفه‌ای رخ می‌دهد. نیکوتین موجب تحریک مسیر مزولیمبیک می‌شود و آزادسازی دوپامین را از accumbens nucleus افزایش می‌دهد. رسپتورهای استیل کولینی در مغز پتاهایی از زیر واحدهای α و β را دارا می‌باشند و هر کدام از آنها در فرمهای مشابه متعددی وجود دارند (α_{2-7} , β_{1-4}). حذف زیر واحد β_3 در موش‌های transgenic هم اثر reward را حذف می‌کند و هم آزادسازی دوپامین را از مزولیمبیک در پاسخ به نیکوتین افزایش می‌دهد. شواهد بیشتر در مورد رسپتورهای استیل کولینی نیکوتینی در مغز و اثرات اعتیادآوری نیکوتین با استفاده از مکامیل آمین بدست می‌آید. مکامیل آمین یک آنتاگونیست رسپتورهای استیل کولینی نیکوتینی می‌باشد. میمونهایی که به کشیدن تنباکو عادت داده شدند یک زدن به سیگار و استنشاق دود آن را در مقایسه با هوای ترجیح می‌دهند به کاربردن مکامیل آمین این تمایل را برعکس می‌کند. سندرم قطع مصرف فیزیکی هم در مورد انسان و هم در مورد حیوانات آزمایشی معتاد منجر به مصرف مداوم نیکوتین می‌شود که تظاهرات مهم آن افزایش تحریک پذیری، آسیب زدن به عملکرد سایکوموتور، پرخاشگری و مشکلات خواب می‌باشد. سندرم قطع مصرف نیکوتین در مقایسه با اپیونیدها از شدت

کمتری برخوردار است. این علائم هم با نیکوتین و هم با آفتامین کاهش می‌یابد. این یافته‌ها با نقش فرضی دوپامین در مسیر reward سازگار می‌باشد. سندرم قطع مصرف نیکوتین ۲ الی ۳ هفته طول می‌کشد. اگر چه اشتیاق به سیگار برای مدت طولانی تر از آن وجود دارد و همین امر عامل اصلی بازگشت مجدد فرد به سوی سیگار می‌باشد.

مضرات سیگار کشیدن: طول عمر افراد سیگاری کمتر از افراد غیر سیگاری است. نسبت مرگ و میر افراد سیگاری حرفه‌ای بین سنین ۳۵ و ۶۵ سال حدود ۴۰ درصد (در مقایسه با ۱۵٪ در افراد غیر سیگاری) تخمین زده شده است. خطرات مهم سیگار برای سلامتی شامل:

سرطان: بویژه سرطان ریه و قسمت فوقانی دستگاه تنفسی و همچنین سرطان مری و پانکراس و مثانه است.

بیماریهای عروق کرونر و سایر بیماریهای عروق محیطی: مرگ و میر بعلت ترومبوز عروق کرونر در میان مردان بین سنین ۵۵ تا ۶۴ سال که روزانه ۲۰ عدد سیگار می‌کشند حدود ۶۰ درصد بیشتر از غیر سیگاریهاست. دیگر بیماریهای عروق محیطی نیز مثل سکنه و قانقاریای دیابتی قویاً با سیگار کشیدن در ارتباطند.

پروناشیت مزمن: شیوع پروناشیت مزمن در افراد سیگاری نسبت به غیر سیگاریها بیشتر است. این اثر احتمالاً نسبت به نیکوتین، بیشتر مربوط به قطران و سایر محرکهاست. **اثرات زیان آور در حاملگی:** سیگار کشیدن بخصوص طی نیمه دوم حاملگی بطور قابل توجهی وزن نوزاد را کاهش و مرگ و میر جنین را تا ۲۸ درصد افزایش می‌دهد. مستند است که بچه‌های متولد شده از مادران سیگاری در رشد فکری و فیزیکی برای حداقل ۷ سال عقب می‌مانند. همچنین سقط خودبخودی به میزان ۳۰ تا ۷۰ درصد، زایمان زودرس حدود ۴۰ درصد و placenta praevia حدود ۹۰-۲۵ درصد با سیگار کشیدن افزایش می‌یابد. نیکوتین در شیر مادر به میزانی که باعث تاکیکاردی در نوزاد شود، ترشح می‌شود.

اثرات سودمند سیگار کشیدن! شامل کاهش قابل توجهی در میزان شیوع بیماری پارکینسون (تقریباً ۲ برابر) و کاهش در شیوع آلزایمر است. بدیهی است که این اثرات در

استروژن است را کاهش می دهد). کلونیدین ممکن است که بصورت خوراکی یا پیچ پوستی داده شود و حدوداً به اندازه جانشین نیکو تین در کمک به ترک سیگار مؤثر است. البته اثرات جانبی کلونیدین (کاهش فشارخون، خشکی دهان، خواب آلودگی) مشکل ساز است و از آن بصورت گسترده استفاده نمی شود. استفاده از مکامل آمین که اثرات نیکو تین را آنتاگونیزه می کند زیاد امیدوار کننده نیست. دوزهای کم واقعاً سیگار کشیدن را افزایش می دهند، به این علت که با بالاتر بودن میزان نیکو تین، می توان داروی آنتاگونیزه کننده را مغلوب کرد. دوزهای بالاتر مکامل آمین که اثرات نیکو تین را بصورت مؤثرتری از بین می برد، اثرات جانبی اتونومیک زیادی دارد بطوریکه تمایل بیمار به مصرف آن کم است.

اتانول:

مصرف اتانول از هر داروی دیگری فراتر رفته است. مصرف ۱-۲mol ۱-۲ اتانول که معادل با ۵/۰ kg اکثر داروهاست، پدیده ای غیر معمول در کشور های غربی نیست. اثرات فارماکولوژیکی حداقل از اتانول در غلظت حدود (۴۶mg/۱۰۰ml) (۱۰mmol/lit) رخ می دهد و غلظت ۱۰ برابر این میزان ممکن است کشنده باشد. در محاسبه مصرف اتانول در جوامع غربی جذب اتانول اغلب با واژه Unit بیان می شود، و یک (unit) معادل با ۸g اتانول است.

اثرات فارماکولوژیکی اتانول: مهمترین اثرات اتانول روی CNS است، و اثر دپرس کننده آن مشابه بیهوش کننده های فرار است. اتانول در غلظتهای فارماکولوژیکی مؤثر، افزایش قابل ملاحظه ای را در اختلالات ساختمانی غشاهای لیپیدی (مثل افزایش سیالیت) باعث می شود (همانند بیهوش کننده های فرار). عملکرد آن هم احتمالاً وابسته به اثرات آن روی کانالهای یونی غشا و رسپتورهاست. در سطوح سلولی اثر اتانول صرفاً مهار است، اگرچه فعالیت ایمپالسرها (احتمالاً با جلوگیری از مهار) در برخی از قسمتهای CNS مثلاً در نرونهای دوپامینرژیک مزولیمبیک افزایش می دهد. تئوریهای اصلی در مورد عملکرد

نتیجه فعال شدن رسپتورهای نیکو تینی بوده و باریلیزدوپامین در بیماری پارکینسون و با جلوگیری از کاهش کولینرژیکی در بیمار آلزایمر مفید است. کاهش علائم در بیماری کولیت اولسراتیو هم با سیگار کشیدن دیده می شود.

عواملی که احتمالاً مسئول اثرات زیان آورند شامل: توتون و محرکها مثل NO_p، فرمالدئید، هیدروکربنهای کارسینوژن. نیکو تین احتمالاً باعث عقب افتادگی رشد نوزادان (بعثت اثر انقباض دهندگی عروق) می شود. میزان متوسط کربن مونوکساید در دود سیگار حدود ۳ درصد است. کربن مونوکساید تمایل زیادی به هموگلوبین دارد. در افراد سیگاری حرفه ای؛ هموگلوبین تا ۱۵٪ ممکن است با کربن مونوکساید تشکیل کمپلکس دهد. ممکن است این فاکتور همچنین در شیوع افزایش یابنده بیماری قلبی - عروقی مشارکت داشته باشد. البته هموگلوبین نوزاد نسبت به هموگلوبین بزرگسالان تمایل بیشتری به CO دارد و میزان کربوکسی هموگلوبین در خون نوزاد نسبت به خون مادر بیشتر است.

روشهای فارماکولوژیکی برای درمان وابستگی

به نیکو تین: کلینیکهای درمانی افراد سیگاری با ادغام درمانهای فارماکولوژیکی و سایکولوژیکی موفق تر بوده اند. متد فارماکولوژیکی مورد استفاده در مان، جایگزینی نیکو تین است. اگرچه کلونیدین و آنتاگونیستهای رسپتور نیکو تینی (مکامل آمین) هم مصرف شده اند. نیکو تین اگرچه نسبتاً کوتاه اثر است و از دستگاه گوارش خوب جذب نمی شود ولی به فرم آدامس داده شده و چندین مرتبه در روز جویده می شود. به فرم پیچ پوستی نیز استفاده می شود. این محصولات باعث اثرات ناخواسته متفاوتی از قبیل تهوع و کرامپهای دستگاه گوارش، سرفه، فراموشی و دردهای عضلانی می شوند. بدلیل خطر ایجاد اسپاسم کرونر نیکو تین در بیماران قلبی، نباید استفاده شود. پیچهای پوستی اغلب باعث خارش و تحریک موضعی می شوند. کلونیدین α_2 (آگونیست) اثرات سندرم قطع خیلی از داروهای ایجاد کننده وابستگی را کاهش می دهد (همچنین برافروختگی دوران یانسگی را که یک پاسخ فیزیولوژی در قطع

بعلت نقص سیستم تنفسی احتمالاً در غلظت‌های $400-500\text{mg}/100\text{ml}$ رخ می‌دهد. علاوه بر اثرات حاد اتانول روی سیستم عصبی، مصرف مزمن آن هم باعث سندرم غیر قابل برگشت نرولوژیک می‌شود. این اثرات ممکن است بدلیل خود اتانول یا بعلت متابولیت‌هایی مثل استال‌دئید و استراسیدهای چرب باشد. اکثر افراد الکلی سابقه دار، درجه‌ای از فراموشی همراه با بزرگی آشکار بطن مغزی (مشخص شده بوسیله تکنیک‌های تصویربرداری مغزی) را نشان می‌دهند. آسیب مخچه و سایر نواحی اختصاصی مغز و نورویاتی محیطی می‌تواند اتفاق بیفتد. برخی از این تغییرات ممکن است که بخودی خود مربوط به اتانول نباشد زیرا این تغییرات در افراد الکلی با کمبود تیامین شایع است.

اثر بر سایر سیستم‌ها: مهمترین اثر قلبی عروقی اتانول ایجاد گشادی دز عروق پوستی است که منشاء مرکزی دارد و باعث احساس گرما می‌شود ولی در واقع موجب افزایش از دست دادن گرما می‌گردد. اتانول ترشح معده و بزاق افزایش می‌دهد که تا حدی واکنشی است به مزه و عمل محرک اتانول. باین حال مصرف زیاد الکل باعث صدمه مستقیم به مخاط معده و گاستریت مزمن می‌گردد که همراه با افزایش ترشح اسید عوامل دخیل در بالا بودن میزان خونریزی‌های معده در افراد الکلی می‌باشند. اتانول اثرات اندوکراین زیادی ایجاد می‌کند بویژه با تحریک هیپوفیز قدامی به ترشح ACTH، ترشح هورمون‌های استروئیدی آدرنال را افزایش می‌دهد. افزایش میزان هیدروکورتیزون پلازما که معمولاً در افراد الکلی دیده می‌شود (سندرم شبه کوشینگ) ممکن است تا حدی مربوط به مهار متابولیسم هیدروکورتیزون در کبد توسط اتانول باشد. دیورز از اثرات آشنای اتانول است. این اثر بامهار ترشح ADH ایجاد می‌شود و تحمل به آن به سرعت بوجود می‌آید بنابراین این اثر طولانی مدت نمی‌باشد. بطور مشابهی مهار ترشح اکسی‌توسین توسط اتانول می‌تواند باعث تأخیر زایمان در مراحل آخر بارداری شود. ولی دوز لازم برای این اثر آنقدر زیاد است که بطور مشهودی در مادر مستی ایجاد می‌کند. اگر علیرغم بکارگیری اتانول، نوزاد، نارس متولد شود، ممکن

اتانول عبارتند از: تقویت مهار با واسطه GABA (مشابه عملکرد بنزودیازپینها) - مهار ورود کلسیم از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ - مهار عملکرد رسپتور NMDA اتانول عملکرد GABA را در رسپتورهای GABA_A به روش مشابه بنزودیازپینها تقویت می‌کند. البته اثر اتانول نسبت به بنزودیازپینها کمتر و کوتاه‌تر است و نیز اثرات واضحی در مهار انتقال سیناپسی در CNS نشان نداده است. آنتاگونیست‌های بنزودیازپین (فلومازینیل) عملکرد مهاری مرکزی اتانول را برمی‌گرداند که این از اثر آنتاگونیستی فیزیولوژیکی آن نتیجه می‌شود نه از تداخل فارماکولوژیکی مستقیم. استفاده از فلومازینیل ریسک ابتلا به تشنج را بدنبال دارد. اتانول همچنین ریلیز ترانس‌سمیتر را با جلوگیری از باز شدن کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ در نرون در پاسخ به دیپولاریزاسیون انتهایی نرون مهار می‌کند. اثرات تحریک‌کنندگی گلوتامات با الکل (در غلظت‌هایی که اثرات دپرس‌کنندگی در CNS ایجاد می‌کند) مهار می‌شود. اثر مهارکنندگی بر رسپتورهای NMDA در مقایسه با رسپتورهای AMPA در غلظت‌های پائین اتانول صورت می‌گیرد. سایر اثرات ایجاد شده با اتانول شامل افزایش تحریک‌پذیری ناشی از فعال کردن رسپتورهای نیکوتینی استیل‌کولین و 5HT است. اثرات مستی اتانول در انسان بخوبی شناخته شده و شامل صحبت‌های نامفهوم، ناهماهنگی‌های حرکتی، افزایش اعتماد بنفس و افوریمی باشد. اثر روی خلق و خود در میان افراد متفاوت است. اکثر آنها شلوغ و خوش برخورد، اما تعدادی هم عبوس و منزوی می‌شوند. در مستی‌های شدید، متعاقباً افوریا و حالت مالیخولیایی، پرخاشگری و سلطه‌پذیری دیده می‌شود. ارتباط بین الکل و خشنونت بخوبی مستند است. در آزمایشاتی که روی رانندگان اتوبوس انجام شد نشان داد که آنها توانایی تنظیم مناسب در عبور از کنار موانع یا ترمز بموقع را تا حدی از دست می‌دهند. اما تغییرات رفتاری مهمی تا غلظت خونی $50\text{mg}/100\text{ml}$ ($10/9\text{mol/l}$) اتفاق نمی‌افتد. عموماً رانندگی با غلظت خونی اتانول بیشتر از $80\text{mg}/100\text{ml}$ جرم قانونی بحساب می‌آید. البته ارتباط بین غلظت پلاسمایی اتانول و اثرات آن به میزان قابل توجهی متغیر است. در یک مطالعه مشخص شد که سمیت آشکار در 90 درصد افراد با غلظت بیش از $150\text{mg}/100\text{ml}$ اتفاق می‌افتد. مرگ

است مسموم شود که این مسمومیت برای ایجاد دپرسیون تنفسی در وی کافی خواهد بود. مردان (با مصرف مزمن الکل) اغلب از نظر جنسی ناتوانند و علائم زنانگی (feminisation) را نشان می دهند. این مسأله همراه است با نقص سنتز استروئیدهای بیضه ای. ولی القاء آنزیمهای میکروزومال کبدی و بنابراین افزایش سرعت غیرفعال سازی تستوسترون هم یک عامل کمکی است.

اثرات اتانول بر کبد: همراه با صدمات مغزی، آسیب به کبد شدیدترین نتیجه مصرف طولانی مدت مقادیر زیاد اتانول می باشد. افزایش تجمع چربی (کبد چرب) به سمت هیپاتیت پیشرفت می کند و نهایتاً منجر به نکروز و فیبروز غیر قابل برگشت کبدی می شود. انحراف جریان خون کبدی در اطراف کبد فیروزه شده اغلب باعث پیشرفت واریس مری می شود که می تواند بطور ناگهانی خونریزی کند. افزایش تجمع چربی در کبد rat یا انسان پس از مصرف یک دوز بالای اتانول رخ می دهد. مکانیسم آن پیچیده است و عوامل اصلی عبارتند از: افزایش آزادسازی اسیدهای چرب از بافت چربی که نتیجه افزایش استرسی است که باعث تخلیه سمپاتیک می گردد و نقص اکسیداسیون اسید چرب بخاطر بار متابولیک تحمیل شده از سوی خود اتانول. در مصرف مزمن اتانول عوامل بسیار دیگری در تخریب کبد مشارکت دارند. یکی از آنها سوء تغذیه است، زیرا یک فرد الکلی می تواند میزان زیاد از نیاز به کالری را از خود اتانول تأمین کند. (۳۰۰ گرم اتانول ۲۰۰۰ کیلوکالری فراهم می کند). کمبود تیامین عامل مهمی در ایجاد صدمات عصبی مزمن است. تغییرات کبدی در افراد الکلی تا حدی مربوط به سوء تغذیه است ولی در اصل مربوط به سمیت سلولی اتانول می باشد که باعث تحریک تغییرات التهابی در کبد می شود. کلاً وقوع بیماریهای مزمن کبدی نتیجه مصرف زیاد اتانول طی سالهای متمادی است. بنابراین مصرف کلی الکل که بصورت g/kg وزن بدن در هر روز بیان می شود، ضرب در سالهای نوشیدن الکل پیشگویی دقیقی از وقوع سیروز ارانه می دهد. افزایش غلظت پلاسمائی آنزیم کبدی (گلو تامیل ترانسفراز (GGT) شاخصی از صدمه کبدی به دست می دهد

هر چند برای اتانول، اختصاصی نمی باشد.

اثر بر متابولیسم چربی، عملکرد پلاکتی و آترواسکلروزیس (تصلب شرایین): نوشیدن متوسط الکل مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر قلب را کاهش می دهد و حداکثر این اثر که حدود ۳۰٪ کاهش مرگ و میر است، با میزان ۲-۳ واحد در روز بدست می آید. مطالعات اپیدمیولوژیک در افراد داوطلب نشان داده اند که در مصرف روزانه، بسیار کمتر از آن مقدار که اثرات CNS مشهود ایجاد کند، اتانول می تواند پس از چند هفته غلظت HDL پلاسما را افزایش بدهد و بنابراین اثر محافظتی در برابر تشکیل آتروما از خود نشان دهد. بامهار تجمع پلاکتی، اتانول می تواند محافظتی در برابر بیماری ایسکمیک قلب نیز باشد. این اثر با غلظتهای اتانول در محدوده ۱۰-۲۰ mmol/l ایجاد می شود و احتمالاً نتیجه مهار تشکیل اسید آراشیدونیک از فسفولیپید است. در انسان، بزرگی این اثر وابسته به چربی دریافت شده در رژیم است و معلوم نیست که از لحاظ بالینی تا چه حد اهمیت دارد.

اثر اتانول بر تکامل جنینی: عوارض جانبی مصرف الکل در دوران بارداری در اوائل دهه ۱۹۷۰ وقتی که سندرم الکلی جنین در انتهای بارداری (FAS) شناخته شد، نشان داده شد. مشخصات ویژه FAS عبارتند از: ناهنجاریهای صورت شامل، فاصله زیاد چشمها؛ (wide set eyes) شکاف کوتاه میان لبه پلکها (short palpebral fissures) و استخوانهای کوچک گونه (small cheek bones)، کاهش اندازه دور سر؛ (reduced cranial circumference) رشد عقب افتاده، عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاریهای رفتاری که اغلب به شکل افزایش فعالیت و مشکل در روابط اجتماعی می باشد و سایر ناهنجاریهای آناتومیک که می توانند جزئی یا با اهمیت باشند (مانند ناهنجاریهای قلبی مادرزادی، یا (malformation چشمها و گوشها) FAS. ۳۰٪ نوزادان مادران الکلی را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات نشان می دهند که وقوع FAS بیشترین ارتباط را با مصرف اتانول در مراحل اولیه بارداری و حتی قبل از بارداری دارد. این مسأله روشن می کند که نه تنها خانمهای باردار بلکه آنها که احتمال باردار شدن در آینده برای ایشان وجود

دارد نباید زیاد الکل بنوشند. آزمایشها بر روی rat و mice نشان می دهد که اثر بر رشد و تکامل صورت در اوایل بارداری (در انسان تا ۴ هفته) و اثر بر تکامل مغزی کمی دیرتر (تا ۱۰ هفته) بوجود می آید. سایر اثرات جانبی مصرف مزمن اتانول شامل، گاستریت همراه با افزایش ترشح اسید و اثر تحرکی مستقیم اتانول، سرکوب سیستم ایمنی منجر به افزایش وقوع عفونتهائی مانند نمونیا (ذات الریه) و افزایش خطر سرطان بخصوص سرطان دهان، حنجره و مری می باشد.

ملاحظات فارماکوکینتیک

متابولیسم اتانول: اتانول که بدون بار و بسیار محلول در چربی است به سرعت جذب می شود و مقدار قابل ملاحظه ای از آن از معده جذب می شود. کسر زیادی از آن با متابولیسم عبور اول کبدی از خون ورید پورت برداشت می شود. در غلظتهای بسیار کم اتانول، متابولیسم کبدی آن کینتیک اشباع پذیر را نشان می دهد. بنابراین با افزایش غلظتی که به کبد می رسد نسبت اتانول برداشت شده کاهش می یابد. بنابراین اگر جذب اتانول سریع و غلظت ورید پورت بالا باشد، بیشتر اتانول وارد گردش خون سیستمیک می شود. در حالیکه اگر جذب آن آهسته باشد بیشتر آن در عبور اول کبدی از گردش خون خارج می شود. این یکی از دلایلی است که نوشیدن اتانول با معده خالی اثرات فارماکولوژیک بسیار بیشتری ایجاد می کند. اتانول به سرعت در آب بدن توزیع پیدا می کند و سرعت توزیع آن همانند بیهوش کننده های فرار بستگی به جریان خون بافتهای خاص دارد. حدود ۹۰٪ اتانول متابولیزه شده و ۱۰-۵٪ آن به شکل تغییر نیافته (دست نخورده) در ادرار و هوای بازدمی دفع می شود. این کسراز نظر فارماکولوژیکی قابل ملاحظه نمی باشد ولی می تواند پایه ای برای تخمین غلظت خونی اتانول از طریق اندازه گیری در هوای تنفسی و ادرار باشد. نسبت غلظتهای اتانول در خون و هوای آلوئولی که در پایان یک بازدم عمیق اندازه گیری می شود نسبتاً ثابت است، و این اساس آزمایش breath-analyser است که نسبت به غلظت ادراری تغییرات بیشتری دارد و معیار غیر دقیقتری

از غلظت خونی به دست می دهد. تقریباً همه متابولیسم اتانول در کبد انجام می گیرد و بطور عمده از طریق مسیری که شامل اکسیداسیونهای پی در پی است انجام می شود، ابتدا در اثر اکسیداسیون به استالدهید و سپس به اسیداستیک تبدیل می شود. این امر با توجه به میزان مصرف روزانه اتانول، بر سیستمهای اکسیداتیو کبدی کار زیادی تحمیل می کند. اکسیداسیون ۲ مول اتانول حدود ۷۵ کیلوگرم از کوفاکتور NAD+ را مصرف می کند. میزان فراهمی NAD+ سرعت اکسیداسیون اتانول را به حدود ۱۰ mVh در یک فرد بزرگسال عادی محدود می کند که به غلظت اتانول ارتباطی ندارد. این مسأله باعث می شود که این روند کینتیک اشباع پذیر، عمل کند و همچنین منجر به رقابت میان اتانول و سایر سوبستراهای متابولیک برای ذخایر قابل دسترس NAD+ می شود که می تواند عاملی در تخریب کبدی ناشی از اتانول باشد. متابولیت حد واسط یعنی استالدهید یک ترکیب فعال و سمی است که می تواند به سمیت کبدی کمک کند. استری شدن اتانول با اسیدهای چرب مختلف در بافتهای کمی رخ می دهد. این استرها می توانند در سمیت طولانی مدت مشارکت داشته باشند.

الکل دهیدروژناز یک آنزیم محلول سیتوپلاسمی است که بطور عمده منحصر به سلولهای کبدی می باشد و همزمان با احیاء NAD+ به NADH اتانول را اکسید می کند. متابولیسم اتانول باعث کاهش نسبت NAD+ به NADH می شود و این موضوع نتایج متابولیک دیگری (مانند افزایش لاکتات، و کاهش سرعت چرخه کریس بکدنبال دارد. محدودیت متابولیسم اتانول ناشی از سرعت محدود دوباره فعال سازی NAD+ باعث انجام کوششهایی برای یافتن یک عامل sobering-up که باتولید مجدد NAD+ از NADH کار می کند گشته است. فروکتوز یک چنین عاملی است که با آنزیمی که به NADH نیاز دارد احیا می شود. در دوزهای بالا، فروکتوز افزایش قابل ملاحظه ای در سرعت متابولیسم اتانول ایجاد می کند. ولی به اندازه ای که اثر مفیدی بر سرعت بازگشت به sobriety داشته باشد، کافی نیست. بطور طبیعی مقدار ناچیزی از اتانول توسط سیستم (MFO mixed function oxidase) میکروزومی متابولیزه می شود، اما

بسیار پائین است.

متابولیسم و سمیت متانول: متانول به همان طریق

اتانول متابولیزه می شود ولی بجای استالدهید در مرحله اول اکسیداسیون، فرمالدهید ایجاد می کند که فعالتر از استالدهید است و به سرعت با پروتئینها واکنش می دهد و موجب غیر فعال شدن آنزیمهای درگیر در چرخه تری کربوکسیلیک اسید می شود. فرمالدهید به یک متابولیت سمی دیگر یعنی اسید فرمیک تبدیل می شود. این ماده برخلاف اسید استیک نمی تواند در چرخه تری کربوکسیلیک اسید مورد استفاده قرار گیرد و مسؤول ایجاد تخریب بافتی است. تبدیل الکلهابه آلدئیدها نه تنها در کبد بلکه در شبکه هم رخ می دهد و توسط دهیدروژناز مسؤول تبدیل ریتنول به ریتنال کاتالیز می گردد. تشکیل فرمالدهید در شبکه مسوول یکی از مهمترین اثرات سمی متانول یعنی کوری است که می تواند پس از خوردن ۱۰g متانول رخ بدهد. تولید فرمیک اسید و مختل شدن چرخه تری کربوکسیلیک اسید، همچنین اسیدوزیس شدید ایجاد می کند. متانول به عنوان یک حلال صنعتی بکار می رود و همچنین برای تقلیب (adultrate) اتانول صنعتی که آنرا برای نوشیدن نامناسب کند مصرف می شود. مسمومیت با متانول بسیار شایع است و با تجویز دوزهای بالای اتانول درمان می شود که از طریق تأخیر در متابولیسم متانول از راه رقابت بر سر الکل دهیدروژناز عمل می کند. این عمل اغلب همراه باهمودیالیز برای خارج ساختن متانول دست نخورده که حجم توزیع کوچکی دارد انجام می شود.

متابولیسم اتانول: اتانول بطور عمده توسط کبد متابولیزه

می شود ابتدا توسط الکل دهیدروژناز به استالدهید و سپس توسط آلدئید دهیدروژناز به استات تبدیل می شود. حدود ۲۵٪ استالدهید خارج از کبد متابولیزه می شود مقادیر کمی از اتانول در ارار و هوای بازدمی دفع می شود. متابولیسم کبدی عمدتاً به خاطر فراهمی زیستی محدود NAD+ کینتیک اشباع پذیر نشان می دهد. حداکثر سرعت متابولیسم اتانول در حدود $10\text{m}^3/\text{h}$ است. بنابراین غلظت پلاسمائی به جای نمائی به صورت خطی پائین می آید. استالدهید می تواند اثرات سمی ایجاد کند. مهار

در افراد الکلی القاء این سیستم دیده می شود. اتانول می تواند با یک اثر اولیه مهاری از طریق رقابت که با افزایش مربوط به القاء آنزیمی دنبال می شود، متابولیسم سایر داروهائی که توسط سیستم MFO متابولیزه می شوند را تحت تأثیر قرار دهد (مانند فنوباریتال، وارفارین و استروئیدها).

تقریباً همه استالدهید تولید شده توسط آلدئید دهیدروژناز در کبد به استات تبدیل می شود. بطور طبیعی فقط مقدار کمی استالدهید از متابولیسم کبدی فرار کرده و غلظت خونی $50-200\mu\text{mol/l}$ را پس از یک دوز مسموم کننده اتانول در انسان ایجاد می کند. معمولاً استالدهید موجود در گردش خون یا اثری ندارد یا اثر کمی دارد ولی غلظت آن تحت شرایط خاصی می تواند بسیار بیشتر شده و اثرات سمی ایجاد کند. این مسأله زمانی اتفاق می افتد که آلدئید دهیدروژناز توسط داروهائی شبیه دی سولفیرام مهار شود. در حضور دی سولفیرام، که به تنهایی اثر قابل توجهی ایجاد نمی کند، مصرف اتانول منجر به واکنشهای شدید می شود که شامل فلاشینگ (برافروختگی)، تاکی کاردی، افزایش سرعت تنفس و ترس و بیقراری قابل ملاحظه و مربوط به تجمع بیش از حد استالدهید در جریان خون، است. این واکنش به شدت ناخوشایند است ولی ابداً مضر نیست و دی سولفیرام می تواند بعنوان یک درمان بیزار کننده در جهت باز داشتن افراد از مصرف اتانول بکار رود. برخی داروهای دیگر بویژه داروهای پائین آورنده قند خون خوراکی از دسته سولفونیل اوره ها (مانند کلرپروپامید) و داروهای آنتی باکتریال خاص (مانند نیتروفورانتوئین) گاهی واکنشهای مشابهی به اتانول ایجاد می کنند. جالب است که یک داروی گیاهی چینی که بطور سنتی برای معالجه افراد الکلی بکار می رفته است حاوی daidzin است که اخیراً مشخص شده که مهار کننده آلدئید دهیدروژناز می باشد.

فاکتورهای ژنتیکی: در ۵۰٪ آسیایی ها که یک تغییر ژنتیکی

غیر فعال در یکی از ایزومرهای آلدئید دهیدروژناز (ALD-1) ایجاد می شود، این افراد پس از مصرف الکل، یک واکنش شبه دی سولفیرام را تجربه می کنند و وقوع اعتیاد به الکل در این دسته

آلدئید دهیدروژناز توسط دی سولفیرام تهوع و سایر حالات ایجاد شده توسط استالندئید را تشدید می کند و می تواند در درمان بیزار کننده بکار روند. متانول بطور مشابهی به فرمیک اسید متابولیزه می شود. که بخصوص برای شبکه، سمیت دارد. نژادهای آسیائی پلی مورفیسم ژنتیکی بالائی در الکل و آلدئید دهیدروژناز نشان می دهند که به ترتیب همراه با الکلیم و عدم تحمل به الکل می باشند.

سازگاری و وابستگی: در آزمایشات بر انسان و حیوان، سازگاری به اثرات اتانل به اثبات رسیده است. طی یک الی سه هفته تجویز مستمر اتانل، کاهش ۲الی ۳ برابر در potency رخ داده است. آزمایشاتی مانند، اندازه گیری اثر ممانعت کننده اتانل در ترشح ناقل عصبی از سیناپتوزوم ها، نیز، این امر را در vitro ثابت می کند. مکانیزم این سازگاری به طور قطع شناخته نشده است، اما سازگاری اتانل به سازگاری بسیاری از ترکیبات بی حس کننده بزرگ و کوچک دیگر وابسته است و افراد الکلی معمولاً با داروهایی مانند هالوتان به سختی بیهوش می شوند. تجویز مزمن اتانل ایجاد تغییراتی نیز در CNS می کند. کاهش جزئی در چگالی رسپتور گابا و افزایش در کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ و رسپتور NMDA است. اثرات حاد اتانل، کاهش ورود کلسیم از کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ و بنابراین کاهش ترشح ناقل شیمیایی است. طی تماس مزمن با اتانل، ورود کلسیم، نشان دهنده افزایش کانالهای کلسیمی است. هنگام دوری از اتانل، دپلاریزاسیون تحریکی کلسیم و ترشح ناقل شیمیایی به بالاتر از سطح نرمال افزایش می یابند که احتمالاً به نشانه های فیزیکی قطع مصرف مربوط است. البته، داروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی از نوع دی هیدروپیریدین، اثرات قطع مصرف اتانل را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش می دهند. یک سندرم فیزیکی، پاسخ به رویگردانی از اتانل است. سندرم جسمانی قطع مصرف، عموماً ظرف چند روز فروکش می کند. اما ولع شدید به اتانل و تمایل به عود مجدد سندرم مدت طولانی تری باقی است. در انسان سندرم قطع، به شکل شدید، پس از ۸ ساعت ظاهر می شود. در مرحله اول، علائم اصلی،

لرزش، تهوع، تعریق، تب و گاهی ایجاد توهمات است. این اثرات ۲۴ ساعت طول می کشد. متعاقب این فاز ممکن است تشنجات تونیک کلونیک غیر قابل تشخیص از صرع گراند مال دیده شود. ظرف چند روز آینده، حالات هذیان گویی پیشرفت کرده و باعث گیجی، اضطراب، پرخاشگری و اغلب توهم زایی می شود. در حیوانات آزمایشگاهی در نتیجه رویگردانی از اتانل، سندرمی مشابه با پرکاری اتونوم و مرکز ایجاد می گردد. الکلیم رایج بوده و همانند استعمال دخانیات، درمان موثر برای آن مشکل است. اما به منظور تسکین در سندرم حاد قطع مصرف؛ بنزودیازپین ها موثر هستند. کلونیدین و پروپرانولول هم مصرف می شوند. اعتقاد بر این است که کلونیدین به عنوان یک α_2 آگونیست از طریق مهار ترشح شدید ناقل شیمیایی زمان پرهیز از الکل عمل می کند. در عین حال پروپرانولول

(β آنتاگونیست) اثرات فعالیت سمپاتیکی شدید را بلوک می کند. به منظور ایجاد اثرات نامطبوع از مصرف الکل: دی سولفیرام، به منظور کاهش اثر reward استنباط شده از الکل: نالترکسون (آنتاگونیست اپیوئید)، به منظور رفع عطش شدید به الکل: آکامپروزات که اخیراً به عنوان آنالوگ تورین معرفی شده و اثرات پیچیده ای بر انتقال اسیدهای آمینه و مکانیسم تداخل آنها با الکل دارد.

CANNABIS

عصاره گیاه شاهدانه یا Cannabis sativa که به طور گسترده ای در مناطق حاره رویش دارد، حاوی ماده فعال دلتا-تتراهیدروکانابینول است. ماری جوانا نامی است که به برگها و سرشاخه های گل دار آن اطلاق شده است. حشیش رزین استخراج شده است. از جنبه شیمیایی عصاره حشیش حاوی ترکیبات مشابه و متعددی است که مجموعاً کانابینوئید نامیده می شود، اکثر آنها نامحلول در آب هستند. فراوانترین جزء کانابینوئید، تتراهیدروکانابینول و پیش ساز آن، کانابیدیول و کانابینول (از تغییر سریع THC تشکیل می شوند) هستند. متابولیت، ۱۱- هیدروکسی تتراهیدروکانابینول از خود ملکول THC فعال تر است و هم چنان اثرات فارماکولوژیک به

کننده های موضعی عمل می کنند. اما تشخیص رسپتورهای اختصاصی کانابینوئید در مغز و محیط این ایده را نفی کرد. تحقیقات بعدی روشن کردند که رسپتورهای کانابینوئید از خانواده G-protein ها بوده و باعث مهار آدنیلات سیکلاز می شوند رسپتورها هم چنین به کانال تحریکی پتاسیم و کانال مهاری کلسیم متصل بوده و از این طریق اثر مهاری بر ترشح ناقل شیمیایی اعمال می کنند. این اثرات سلولی بسیار شبیه اثرات اپونئیدها است. پراکندگی رسپتورهای کانابینوئیدی در مغز (CB₁ subtype) به اثرات اصلی فارماکولوژیک آنها مربوط است. آنها به نسبت در Cerebellum، substantia nigra (اختلال حرکتی)، هیپوکامپ (اختلال حافظه)، راه مزولیمبیک دوپامین و نهایتاً کورتکس دیده می شوند. رسپتورهای محیطی کانابینوئیدها CB₁ subtype با رسپتور CB₁، تنها ۴۵٪ از لحاظ اسیدهای آمینه شباهت دارد و عمدتاً در سیستم لنفوی تجمع می یابد. این یک کشف غیر منتظره بود اما اثرات مهاری بر عملکرد سیستم را توجیه می کند. کشف رسپتورهای اختصاصی کانابینوئیدها در مغز شروعی برای جستجو به دنبال مدیاتور شیمیایی درون زانو نهایتاً آناندامید شد. یک مشتق آمیدی از اسید آراشیدونیک، که با تزریق به مغز، اثرات کوتاه مدتی شبیه کانابینوئیدها به جای می گذارد. نقش فیزیولوژیک این سیستم و مکانیسم سنتز و ترشح آناندامین توجهات فراوانی را به خود جلب کرده است. رسپتور محیطی CB₁ خصیصه فارماکولوژیک متفاوتی نسبت به CB₂ دارد. اما راجع به عملکرد آن اطلاعات ما بسیار جزئی است. آگونیست ها و آنتاگونیستهای خاص برای هر رسپتور کشف شده است. آنتاگونیست قوی برای رسپتور CB₁، SR141716A است و اثراتی متضاد کانابینوئیدها و آگونیست هایش ایجاد می کند. بدین صورت که فعالیت مراکز حرکتی افزایش یافت، حافظه کوتاه مدت تقویت شد و ترشح ناقل در بافتهای محیطی زیاد شد. این ها دلالت بر درجه ای از فعالیت تونیک رسپتور CB₁ تحت شرایط فیزیولوژیک دارد که می توانست ناشی از وجود کانابینوئید درون زانو ناشی از فعالیت انتخابی رسپتور در فقدان هر نوع لیگاندی باشد. بنابراین فرض می شود که SR141716A مانند یک اینورس آگونیست عمل می کند. اثرات حشیش بر فشار داخل

جامی گذارد. آزمایشات رادیوایمونواسی زوی کانابینوئیدها انجام می گیرد اما به دلیل نداشتن اختصاصات شیمیایی کافی، قادر به تشخیص THC از سایر کانابینوئیدهای موجود در عصاره اولیه و متابولیتهای متعددی که در vivo یافت می شوند، نیستند بنابراین جستجوی فارماکولوژیک THC فعال در معایعات بیولوژیک هم چنان مشکل است.

اثرات فارماکولوژیک THC : عمدتاً بر CNS

اثر کرده و مجموعه ای از حالات افسردگی و روان گردانی با مکانیسم های مختلف مرکزی ایجاد می کند و عملکرد مرکزی THC می تواند منجر به اثرات اتونوم محیطی شود. اثرات عمده بر انسان شامل احساس آسودگی و خوشی کاذب (شبیه به اتانل) اما بدون حالت پرخاشگری، احساس شدید بی خبری برای اصوات و اینکه نماها خیلی رویایی و ژرف به نظر می رسند. این اثرات به هم شبیه هستند اما معمولاً اثرات داروهای روان گردان مانند LSD چشمگیرترند. گذر زمان هم بسیار آهسته است اما احساس دلهره و هذیان پارانوئید که معمولاً با LSD به چشم می خورند، در مصرف حشیش به ندرت دیده شده اند. اثرات مرکزی که مستقیماً در انسان و حیوان قابل قیاس و مطالعه است شامل موارد زیر می شود:

تخریب حافظه کوتاه مدت و مهارتهای ساده یادگیری (احساس اطمینان و خلاقیت بالا که به شکل واقعی خود منعکس نمی شوند)، تخریب مرکز هماهنگی حرکات مانند رانندگی، کاتالپسی (انقباض غیر طبیعی متوالی)، بی دردی، اثر ضد تهوع و افزایش اشتها

اثرات عمده محیطی حشیش: این اثرات

شامل تکیکاردی (که توسط داروهای بلوک کننده انتقال سمپاتیک از آن جلوگیری می شود)، انبساط عروق (خصوصاً در عروق مخاطی و صلبیه و ایجاد یک ظاهر قرمز در شخص استعمال کننده)، کاهش فشار داخل چشم و برونکودیلاتاسیون.

رسپتورها و لیگاندهای اندوژن: کانابینوئیدها که

کاملاً محلول در چربی هستند، به روشی مشابه بی حس

و متابولیت هایش در چربیهای بدن تجمع یافته و پس از یک تک دوز، دفع تا چند روز ادامه دارد.

اثرات جانبی: دوز بالای THC، نسبتاً بی خطر است و ایجاد خواب آلودگی و گیجی می کند. اما اثرات قلبی عروقی یا تنفسی که تهدیدکننده حیات باشد، نمی گذارد. از این نظر، از الکل و اپیوئیدها مطمئن تر است. حتی در دوزهای پائین، THC و مشتقات صنعتی آن مثل ناپیلون، ایجاد سرخوشی، خواب آلودگی و گاهی اوقات، توام با احساس از ریخت افتادگی و هالوسیناسیون می کنند. این اثرات به همراه محدودیت های قانونی مصرف THC، مانع از استفاده گسترده درمانی کانابینوئیدها شد. THC ایجاد عوارض تراژونی و موتاژنی بر جواندگان کرده و در صدد بالایی از شکست کروموزوم ها در سلولهای سفید گردش خون هم در انسان گزارش شده است. با این وجود این عوارض منحصر به حشیش نبوده و مطالعات اپیدمیولوژیک هیچ افزایش ریسکی در بدشکلی جنین یا سرطان در استفاده کنندگان، گزارش نکرده است. در انسان بعضی اثرات اندوکراین نیز رخ می دهد بویژه، کاهش تستوسترون پلازما و کاهش اسپرم. تحقیقی در این زمینه، کاهش ۵۰٪ را در اسپرم و سطح تستوسترون افرادی که ۱۰ سیگار حشیش در هفته مصرف می کردند، نشان داد. به سختی می توان تغییرات روانی طولانی مدت را در حشیش ارزیابی کرد. عنوان شده که حشیش می تواند باعث شیزوفرینیا شده و منجر به پیشرفت تدریجی حالت فقدان احساسات و کم آموزشی می شود. با این وجود مشکل است بتوان این نتیجه را اثبات کرد. بطور کلی حشیش بدون شک ایمن تر از الکل یا تنباکو است.

چشمی، عضلات صاف برونش، احساس درد و رفلکس استفراغ، پتانسیل درمانی با ارزشی دارد و برخی مشتقات کانابینوئیدها مانند ناپیلون به عنوان عامل درمانی، شناخته شده اند و اثرات مشخص مرکزی توسط این ترکیبات ایجاد می شود. به دلیل فراگیر بودن خواص اعتیادآور احتمالی در آنها، استفاده شان محدود شده است. از آنجا که شواهد مختصری برای CBI- که امکان بوجود آوردن لیگاندهایی با اثرات اختصاصی تری روی مغز برای آن رسپتور بود- وجود دارد، تلاش برای پیشرفت های درمانی در این زمینه متوقف شده است.

سازگاری و وابستگی: سازگاری به حشیش و وابستگی جسمانی، تنها در درجاتی خفیف و خصوصاً در مصرف کنندگان حرفه ای، ایجاد می شود. علائم فقدان شبیه علائم فقدان اتانل یا قطع مصرف اپیوئیدها، به صورت: تهوع، اضطراب، تحریک پذیری، گیجی، تاکی کاردی، تعریق و ... اما نسبتاً ملایم هستند و منجر به اشتیاق بی اختیار به دارو نمی شوند. ظاهراً وابستگی روانی به حشیش دیده نمی شود و در کل، جزء داروهای اعتیادآور قرار نمی گیرد.

فارماکوکیستیک: اثرات حشیش چه از راه دود کردن یا تزریق IV، ظرف ۱ ساعت به بیشترین حد رسیده و به مدت ۲-۳ ساعت طول می کشد. بخش کوچکی از آن، به ۱۱- هیدروکسی تراهایدروکانابینول که از خود THC فعال تر است، تبدیل و قسمت اعظم آن به ترکیب بی اثر تبدیل می شود. تقریباً کونژوگه بوده و دارای سیکل انتروهپاتیک است. شدیداً لیپوفیل است THC.

References:

- 1- Jalali N, Abdollahi M, Sharifzadeh M, et al., Mortality and morbidity of poisoning due to opium and its derivatives. *Pejouhandeh* 1997; 2: 9-18.
- 2- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Drug dependence and drug abuse. New York Churchill-Livingstone, 1999; 614-630.
- 3- Abood ME, Martin BR. Molecular neurobiology of the cannabinoid receptor. *Int Rev Neurobiol* 1996; 39: 197-221.
- 4- Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Ann Rev Pharmacol* 1996; 36: 597-613

Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333: 1058-1065.

5- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.

6- O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997; 278: 66-70.

7- Zernig G, Fabisch K, Fabisch H. Pharmacotherapy of alcohol dependence. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 229-231.

نمونه سئوالات مقاله وابستگی دارویی:

۱- کدام یک از گزینه های زیر درست است؟
الف) داروهایی که ایجاد وابستگی می کنند، دارای اثر مشترکی هستند و آن تحریک کنندگی نرونهاي دوپامینرژیک مزولیمبیک است.
ب) Drug addiction یا اعتیاد دارویی نشان دهنده حالت وابستگی فیزیکی است.
ج) بازگشت سریع به موادمخدر پس از ترک آنها را می توان با قانون تحریک اولیه یا dogs "Pavlov" توجه کرد.
د) همه موارد

۲- کدامیک از گزینه های زیر نادرست است؟
الف) مسیر دوپامینرژیک در ایجاد اثر Reward دخالت دارد اما در ایجاد علائم قطع هیچ نقشی را ایفاء نمی کند.
ب) حذف رسپتور D2 در موش باعث حذف اثر Reward ناشی از مصرف اپیوئیدها می شود.
ج) داروهای کاهنده فعالیت سروتونین باعث کاهش رفتار جستجو برای دارو می شوند.
د) سروتونین، گلو تامات و گابا نیز در مسیر دوپامینرژیک Reward مؤثر هستند.

۳- کدامیک از گزینه های زیر درست است؟
الف) اپیوئیدها، در مراحل ابتدایی مصرف: اثر مهاری بر آدنیلات سیکلاز داشته و باعث کاهش تولید CAMP می شوند.
ب) اپیوئیدها، در مصرف مزمن شان، فعالیت آدنیلات سیکلاز را افزایش می دهند.
ج) مصرف مزمن اپیوئیدها، برای درمان، protein G و انواع پروتئین کینازها را افزایش می دهد.
د) همه موارد

۴- کدامیک از گزینه های زیر نادرست است؟
الف) نیکوتین، ایجاد تعادل بین فعال شدن رسپتورها (تحریک عصبی) و غیر حساس شدن آنها (بلوک سیناپسی) می کند.
ب) نیکوتین رفلکسهای نخاعی را مهار کرده و با تحریک سلولهای مهاری Renshaw موجب شل شدن عضلات اسکلتی می شود.
ج) نیکوتین با تحریک رسپتورهای حسی معده، باعث احساس تهوع و استفراغ می شود.
د) حذف زیر واحد B2 رسپتورهای استیل کولینی در مغز، اثر Reward را حذف و آزادسازی دوپامین از مزولیمبیک را کاهش می دهد.

۵- کدام یک از گزینه های زیر نادرست است؟
الف) کوتینین، متابولیت غیر فعال نیکوتین است.
ب) مکامیل آمین آنتاگونیست رسپتورهای استیل کولینی نیکوتینی است.
ج) آفتامین علائم سندرم قطع مصرف نیکوتین را کاهش میدهد.
د) نیکوتین بیش از قطران، ریسک ایجاد سرطان و برونشیت مزمن را افزایش میدهد.

۶- در کدام یک از موارد زیر، از اثرات سودمند سیگار و نیکوتین نمی توان سود برد؟
الف) درمان پارکینسون
ب) کاهش علائم کولیت اولسراتیو
ج) درمان آلزایمر
د) عقب انداختن زایمان طبیعی

۷- کدام یک از گزینه های زیر درباره حشیش نادرست است؟
الف) دلتا تتراهیدروکانابینول، ماده فعال عصاره شاهدانه است.

ب) دلتا تتراهیدروکانابینول، فراوانترین جزء کانابینوئیدهاست.
 ج) دلتا تتراهیدروکانابینول، دارای متابولیتی فعال تر بنام ۱۱-هیدروکسی تتراهیدروکانابینول است.
 د) دلتا تتراهیدروکانابینول، پیش ساز کانابیدیول و کانابینول است.

۸- کدام یک از گزینه های زیر، نادرست است؟

الف) برخلاف حشیش، در مصرف LSD، احساس دلهره و هذیان پارانوئید دیده نمی شود.
 ب) از اثرات مرکزی حشیش، تخریب حافظه کوتاه مدت، کاتالپسی و بی دردی است.
 ج) از اثرات محیطی حشیش، تخریب انبساط عروق، برونگودیلاتاسیون و افزایش فشار داخل چشم است.
 د) نایلون، (مشتق کانابینوئیدها) اثر درمانی می دهد.

۹- کدامیک از گزینه های زیر نادرست است؟

الف) رسپتورهای کانابینوئیدی از جنس pro-G بوده و آدنیلات سیکلاز را تحریک می کنند.
 ب) رسپتورهای کانابینوئیدی با اتصال به کانال تحریکی پتاسیم و کانال مهارى کلسیم، اثر مهارى بر ترشح ناقل شیمیائی می گذارد.
 ج) CB1 Subtype در مغز و CB2 Subtype در سیستم لنفاوی پراکنده اند.
 د) آناندامید، مشتق از اسید آراشیدونیک و یک کانابینوئید درون زاست.

۱۰- کدام یک از گزینه های زیر نادرست است؟

الف) وابستگی جسمانی به حشیش بسیار خفیف بوده اما، وابستگی روانی به آن شایع است.
 ب) THC، باعث درصد بالایی از شکست کروموزوم ها دز سلولهای سفید خونی می شود.
 ج) THC، باعث کاهش تستوسترون پلازما و اسپرم می شود.
 د) THC، می تواند باعث شیزوفرنیا شود.

۱۱- کدام یک از گزینه های زیر نادرست است؟

الف) واحد جذب اتانول unit است و معادل ۸g میباشد.
 ب) اثر اتانول در سطح سلولی صرفاً مهار است.
 ج) اتانول فعالیت ایمپالسها را در نرونهای دوپامینرژیک مزولیمبیک کاهش می دهد.
 د) آزمایش analyser-breath نشان می دهد که نسبت غلظت اتانول در خون و هوای آلوئولی در پایان بازدم عمیق نسبتاً ثابت است.

۱۲- کدام یک از گزینه های زیر نادرست است؟

الف) اتانول عمل مهار را با واسطه GABA تقویت می کند.
 ب) اتانول ورود Ca از کانالهای Ca وابسته به ولتاژ را مهار می کند.
 ج) اتانول عملکرد رسپتور NMDA را مهار می کند.
 د) اتانول تحریک پذیری ناشی از فعال کردن رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین و 5HT₂ را کاهش می دهد.

۱۳- کدام یک از اثرات اتانول نادرست است؟

الف) آسیب منخچه بزرگی بطن و نورویاتی محیطی در افراد الکلی با کمبود ویتامین شایع است.
 ب) سندرم شبه کوشینگ ناشی از مهار متابولیسم هیدروکورتیزون در کبد، توسط اتانول است.
 ج) مهمترین اثر قلبی عروقی اتانول، گشادکنندگی عروق پوستی است که منشأ محیطی دارد.

دردان به واسطه نقص سنتز استروئیدهای بیضه ای علائم زنانگی از خود نشان می دهند.

۱۴- کدام یک از گزینه های زیر نادرست است؟

- الف) تجمع چربی در کبد، منجر به نکروز و فیروز کبد، واریس مری و هپاتیت می گردد.
- ب) افزایش آزادسازی اسید چرب از بافت چربی و نقص اکسیداسیون اسید چرب، عوامل ایجاد کبد چرب هستند.
- ج) افزایش غلظت پلاسمایی آنزیم کبدی - گلو تامیل ترانسفراز، شاخص اختصاصی آسیبهای کبدی ناشی از اتانول هستند.
- د) مصرف متوسط الکل پس از چند هفته، غلظت HDL پلاسما را افزوده و اثر محافظتی در برابر تشکیل آتروما ایجاد می کند.

۱۵- کدام گزینه در باره متابولیسم اتانول نادرست است؟

- الف) قسمت اعظم اتانول در ورید پورت تحت F.P.M قرار می گیرد.
- ب) در غلظتهای بسیار کم اتانول، متابولیسم کبدی، کینتیک اشباع پذیر نشان می دهد.
- ج) اگر جذب اتانول سریع و غلظت در ورید پورت بالا باشد، بیشتر اتانول وارد گردش سیستمیک می شود.
- د) متابولیسم اتانول باعث افزایش نسبت NAD^+ به $NADH$ می شود.

۱۶- کدام گزینه نادرست است؟

- الف) در دوزهای بالای اتانول، فروکتوز عامل سرعت دهنده خوبی به متابولیسم است.
- ب) در افراد الکلی، القاء سیستم MFO در متابولیسم اتانول دیده می شود.
- ج) عوارض ناشی از دی سولفیرام به علت تجمع بالای استالدهید در جریان خون است.
- د) daidzin بعنوان مهارکننده الکل دهیدروژناز معالج افراد الکلی است.

۱۷- کدام گزینه نادرست است؟

- الف) عامل تخریب بافتی، ناشی از متابولیسم متانول، اسید فرمیک است.
- ب) تبدیل الکل به آلدئید، علاوه بر کبد، در شبکیه چشم هم صورت می گیرد.
- ج) فرمالدئید، به واسطه اتصال به آنزیمها، چرخه تری کربوکسیلیک اسید را غیرفعال کرده و سبب آلكالوز شدید می شود.
- د) مسمومیت با متانول از راه تجویز دوزهای بالای اتانول و همودیالیز درمان می شود.

۱۸- کدام گزینه نادرست است؟

- الف) نمودار تغییرات غلظت پلاسمایی اتانول پس از متابولیسم، بصورت خطی است.
- ب) افراد الکلی به داروهایی مانند هالوتان، به سختی بیهوش می شوند.
- ج) در مراحل ابتدایی سندرم قطع اتانول، ممکن است تشنجات تونیک کلونیک مشاهده شود.
- د) بمنظور کاهش اثر Reward حاصل از الکل، آکامپروزات تجویز می گردد.