

دراسة مقارنة بين المسكنات المخدرة والمسكنات غير المخدرة * (عمليات أيض بعض المواد الكربوهيدراتية)

نادية جمال ** فهمى على *** إيناس الجعفر اوى ****

يتناول هذا المقال دراسة مقارنة لتأثير العقارين المسكنين : البنيتازوسين (Pentazocine) وهو من المسكنات المخدرة ، والفلوكتافينين (Floctafenine) وهو من المسكنات غير المخدرة ، على عمليات أيض بعض المواد الكربوهيدراتية (الجلوكوز والجليكوجين) ، وذلك فى ذكور فئران التجارب البيضاء . وقد أوضحت النتائج أن تأثير الجرعات الحادة من البنيتازوسين (٣٠ ، ٦٠ مجم/كجم من وزن جسم الفأر) والجرعة المزمنة (٣٠ مجم/كجم من وزن جسم الفأر يوميا ولمدة شهر) تزيد من فاعلية الإنزيم الكبدى الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز (G-6-P) ، وبالتالي تعمل على زيادة محتوى بلازما الدم من الجلوكوز ، كما تعمل على استنفاد محتوى الكبد من الجليكوجين . أما بالنسبة لتأثير البنيتازوسين على المخ ، فنجد أن الجرعات الحادة فقط لها تأثير عكسى ، حيث تؤدي إلى تقليل محتوى المخ من الجلوكوز وتزيد محتواه من الجليكوجين . أما بالنسبة لعقار الفلوكتافينين ، نجد أن الجرعة المزمنة فقط (١٩٢ مجم/كجم من وزن جسم الفأر يوميا ولمدة شهر) هى التى تعمل على زيادة محتوى بلازما الدم من الجلوكوز ، وتزيد من فاعلية الإنزيم الكبدى الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز ، كما تحد من تصنيع جليكوجين الكبد .

مقدمة

يعتبر الإدمان وسوء استعمال العقاقير من أهم المشكلات التى تعاني منها دول العالم ، وبخاصة الدول النامية . ولهذا نجد أنه من الضرورى إلقاء الضوء على تأثير بعض العقاقير الشائعة الاستعمال فى مصر على بعض عمليات التمثيل الغذائى (الأيض) فى الجسم .

- * مقال من بحث تأثير العقاقير شائعة الاستعمال فى مصر على الوظائف الحيوية للجسم ، المدرج بقسم بحوث المخدرات ، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنائية .
- ** أستاذ ورئيس قسم بحوث المخدرات ، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنائية .
- *** أستاذ الكيمياء الحيوية ، كلية العلوم ، جامعة عين شمس .
- **** خبير أول ، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنائية .

المجلة الجنائية القومية ، المجلد السادس والأربعون ، العدد الثالث ، نوفمبر ٢٠٠٣

وتعد هذه الدراسة استكمالاً لدراسة سابقة شملت مقارنة تأثير عقارين مسكنين : أحدهما من المسكنات المخدرة شبيهة المورفين وهو البنزازوسين ، والثانى من المسكنات غير المخدرة شبيهة الأسبرين وهو الفلوكتافينين على بعض عمليات أيض الدهون فى ذكور فئران التجارب البيضاء^(١) .

تشمل هذه الدراسة تأثير هذين العقارين على عمليات أيض بعض المواد الكربوهيدراتية ، وخاصة الجلوكوز والجليكوچين .

حيث ذكر العديد من الباحثين أن استعمال العقاقير المسكنة المخدرة مثل البنزازوسين ، وغير المخدرة مثل الفلوكتافينين يؤدي إلى آثار سلبية عديدة ، سواء على الجهاز العصبى المركزى^(٢) ، أو على أجهزة الجسم الأخرى^(٣) . فقد أعلن بولس ووايت هاوس عام ١٩٧٣^(٤) (Paulus and Whitehouse,1973) أن الكميات الكبيرة من الأسبرين - وهو من المسكنات غير المخدرة - من الممكن أن تؤدي إلى زيادة السكر فى الدم مع نضوب جليكوچين الكبد . كما أعلن وانج وآخرون عامى ١٩٧٤^(٥) ، و١٩٧٧^(٦) (Wong, et al. 1974&1977) أن المورفين - وهو من المسكنات المخدرة - يؤثر على فاعلية إنزيمات الكبد الخاصة بتصنيع الجلوكوز من مصادر أخرى غير المواد الكربوهيدراتية (Gluconeogenesis) .

لذلك تهدف الدراسة الحالية إلى إجراء مقارنة بين تأثير العقارين المسكنين البنزازوسين والفلوكتافينين على عمليات أيض بعض المواد الكربوهيدراتية فى ذكور فئران التجارب البيضاء المحقونة بجرعات حادة ومزمنة من العقارين .

المواد والطرق المستخدمة

أولاً - المواد

- ١ - **البنزازوسين** : أمبولات ١ مللى تحتوى على ٣٠ مجم من لكتات البنزازوسين (Pentazocine Lactate) ، وهو من إنتاج شركة وينثروب ، نيوجيرسى ، الولايات المتحدة الأمريكية.
- ٢ - **الفلوكتافينين** : مسحوق (بودرة) من الفلوكتافينين (Floctafenine) تم الحصول عليه من شركة هوكست للمستحضرات الطبية ، القاهرة .
- ٣ - **حيوانات التجارب** : ١٦٠ فأراً من ذكور فئران التجارب البيضاء (Rattus norvegicus) يتراوح وزنها بين ٩٠ جم و ١٠٠ جم ، قسمت إلى مجموعتين ، كل مجموعة تحتوى على ٨٠ فأراً . تم معالجة ٦٠ فأراً من كل مجموعة بالعقاقير ، مع الاحتفاظ بالعشرين الباقية كمجموعة ضابطة.

ثانياً - الجرعات المستخدمة

١- المجموعة المعالجة بعقار البنزازوسين

أ - المجموعة المعالجة بالجرعات الحادة Acute Treatment

تم حقن ٢٠ فأراً من ذكور الفئران بجرعة من البنزازوسين مقدارها ٣٠مجم/كجم من وزن جسم الفأر ، كما تم حقن ٢٠ فأراً أخرى بجرعة مقدارها ٦٠مجم/كجم من وزن الجسم ، وذلك عن طريق العضلات (im) ولمرة واحدة .

ب - المجموعة المعالجة بالجرعات المزمنة Chronic Treatment

تم حقن ٢٠ فأراً من ذكور الفئران بجرعة مقدارها ٣٠ مجم/كجم من وزن جسم الفأر لمدة ثلاثين يوماً متتالية ، وذلك عن طريق العضلات ، علماً بأن هذه الجرعة تعادل خمس الجرعة القاتلة للنصف^(٧) ($1/5 LD_{50}$) .

ج - المجموعة الضابطة

تم حقنها بمحلول ملح فسيولوجي عن طريق العضلات .

٢- المجموعة المعالجة بعقار الفلوكتافينين

أ - المجموعة المعالجة بالجرعات الحادة Acute Treatment

تم إعطاء ٢٠ فأراً من ذكور الفئران جرعة من الفلوكتافينين مقدارها ٢٠٠ مجم/كجم من وزن جسم الفأر ، كما تم إعطاء ٢٠ فأراً أخرى جرعة مقدارها ٤٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم ، وذلك عن طريق الفم (Oral Dose) ولمرة واحدة .

ب - المجموعة المعالجة بالجرعات المزمنة Chronic Treatment

تم إعطاء ٢٠ فأراً جرعة من الفلوكتافينين مقدارها ١٩٢ مجم/كجم من وزن الجسم عن طريق الفم ولمدة ثلاثين يوماً متتالية ، وهذه الجرعة تعادل خمس الجرعة القاتلة للنصف^(٨) ($1/5 LD_{50}$) .

ج - المجموعة الضابطة

تم إعطاؤها محلول ملح فسيولوجي عن طريق العضلات .

ولقد تم ذبح الفئران المحقونة بالجرعات الحادة والمزمنة من العقارين ، وكذلك المجموعات الضابطة بعد ساعتين من آخر جرعة ، وذلك تبعاً للزمن المحدد للتجربة ، كما تم تجميع بلازما الدم باستخدام EDTA كمانع للتجلط ، وتم استخلاص الكبد والمخ ، وحفظت جميع العينات فى - ٢٠م لحين إجراء التجارب العملية .

ثالثاً- الطرق المستخدمة

- تم قياس الجلوكوز باستخدام طريقة تريندر ^(٩) (Trinder) .
- تم قياس الجليكوجين باستخدام طريقة سيفتر وآخرين ^(١٠) (Seifter, et al.) .
- تم قياس فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز باستخدام طريقة كورى وكورى ^(١١) (Cori and Cori) .
- التحليلات الإحصائية : تم إجراء العمليات الإحصائية باستخدام اختبار "ت" ^(١٢) .

النتائج

١ - النتائج المبينة بالجدول رقم (١) والشكل رقم (١) توضح أن الجرعات الحادة والمزمنة من عقار البنثازوسين تؤدي إلى زيادة محتوى بلازما الدم من الجلوكوز ، كما تزيد من فاعلية إنزيم - ٦ - فوسفاتاز فى الكبد ، وبالتالي تؤدي إلى نقص محتوى الكبد من الجليكوجين .
وفيما يتعلق بدراسة تأثير البنثازوسين على المواد الكربوهيدراتية فى مخ الفئران ، نجد أن الجرعات المزمنة من العقار ليس لها تأثير على

محتوى المخ من الجلوكوز والجليكوچين ، فى حين أن الجرعات الحادة تؤدى إلى نقص محتوى المخ من الجلوكوز ، وتعمل على زيادة محتواه من الجليكوچين .

٢ - من النتائج الموضحة بالجدول رقم (٢) والشكل رقم (١) نجد أن الجرعات الحادة من عقار الفلوكتافينين ليس لها تأثير على محتوى كل من بلازما الدم ، والكبد ، والمخ من الجلوكوز أو الجليكوچين ، فى حين أن الجرعات المزمنة من العقار تؤدى إلى زيادة محتوى بلازما الدم من الجلوكوز ، كما تزيد من فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز فى الكبد، وبالتالي نضوب جليكوچين الكبد ، فى حين أنه لم يحدث أى تأثير على المخ .

جدول رقم (۱)

جدول رقم (٢)

شکل رقم (۱)

مناقشة النتائج

توضح نتائج الدراسة الحالية أن الجرعات الحادة والمزمنة من العقار المسكن البنثازوسين تؤدي إلى استنفاد محتوى الكبد من الجليكوجين ، بينما تعمل على زيادة فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز ، وبالتالي زيادة معدل الجلوكوز في بلازما الدم . وعلى العكس في المخ نجد أن الجرعات الحادة فقط من العقار هي التي لها تأثير على خلايا المخ ، حيث تقلل محتوى المخ من الجلوكوز ، وتزيد محتواه من الجليكوجين . في حين أنه في الجرعات المزمنة من العقار نرى حالة من التكيف الشاذ لخلايا المخ مع العقار ، حيث إن معدل امتصاص البنثازوسين في خلايا المخ واختفائه تعكس قدرة هذا العقار على إحداث اضطراب في عمل خلايا المخ ^(١٣) .

ولقد جاءت هذه النتائج متفقة مع نتائج تاكيمورى عام ١٩٦٤^(١٤) (Takimori, 1964) ، والتي أجراها على المورفين ، حيث أثبت أنه في حالة وجود المورفين فإن أنسجة الكبد فقط هي التي تقوم بتصنيع الجلوكوز ، في حين أن المخ والكلية يقومان باستهلاك الجلوكوز . فنجد أن زيادة استهلاك الجلوكوز في المخ (أى انخفاض معدلاته) تتضح عند وضع شرائح القشرة المخية للفئران مع المورفين (in vitro) ، أو في شرائح القشرة المخية المأخوذة من فئران معطاة "مورفين" .

وقد وجد أن المخ يستخدم في عملياته الحيوية الجلوكوز المصنع عن طريق الأكسدة اللاهوائية (Anaerobic Oxidation) بنسبة أكبر من استخدامه للجلوكوز المصنع عن طريق الأكسدة الهوائية (Aerobic Oxidation) .

وقد أوضحت نفس الدراسة أن الزيادة في استخدام الجلوكوز بواسطة القشرة المخية والتي تحدث أثناء وجود المورفين من الممكن أن تظهر إما في زيادة معدلات اللكتات (Lactate) أو معدلات الجليكوجين (Glycogen) ، ولكن لم يلاحظ أى تغير يذكر في معدلات تكوين اللكتات ، بل وجدت زيادة في معدلات الجليكوجين في مخ الفئران المحقونة بالمورفين^(١٥) . ولقد وجد أن زيادة معدلات تصنيع الجليكوجين اعتمدت على توافر الجلوكوز - ٦ - فوسفات الذى يقوم بدور العامل الحفاز لإنزيم الجليكوجين سنستاز (Glycogen Synthetase) ، مما يؤدي إلى زيادة فاعليته ، وبالتالي زيادة محتوى المخ من الجليكوجين . كما وجد أيضا أن التغيرات الحادثة في استخدام الجلوكوز في مناطق بالقشرة المخية لاتعتمد على كمية الأكسجين الموجودة أو على التغيرات في معدل سريان الدم ، مع استبعاد احتمال أن الاستخدام الزائد للجلوكوز يأتي نتيجة تغيرات موضعية في معدلات تصنيع البروتين في المخ^(١٦) .

وبالإضافة إلى ذلك فإن المورفين يؤثر على فاعلية ونشاط إنزيمات الكبد التي تعمل على تصنيع الجلوكوز من مصادر أخرى غير المواد الكربوهيدراتية مثل : البروتين ، والأحماض الأمينية (Gluconeogenesis) . فنجد أن عملية الحث على تصنيع الجلوكوز داخل الجسم (in vivo) تحدث كنتيجة لتثبيط فاعلية إنزيم البيروقات كيناز (Pyruvate Kinase) المصاحب بزيادة فاعلية إنزيم التيروسين أمينوترانسفيراز (Tyrosine Aminotransferase) ، وبالتالي الحصول على هياكل كربونية من كل من التيروسين والفينيل الأنين (Tyrosine & Phenylalanine) تساهم في تصنيع الجلوكوز^(١٧) .

فى دراستنا الحالية ، نجد أن عملية الحث على تصنيع الجلوكوز فى الكبد ربما تكون السبب فى زيادة معدلات جلوكوز بلازما الدم ، وزيادة فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فرسفاتاز ، وبالتالي نضوب معدلات إنتاج الجليكوجين .
من نتائج دراستنا الحالية أيضا ، نجد أن الجرعات الحادة والمزمنة من العقار المسكن الفلوكتافينين ليس لها تأثير على محتوى المخ من الجلوكوز والجليكوچين . ولكن فى نفس الوقت نجد أن الجرعات المزمنة فقط من العقار تعمل على زيادة معدلات جلوكوز بلازما الدم ، وزيادة فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز ، مما يؤدى إلى نضوب محتوى الكبد من الجليكوجين .

وتأتى النتائج الحالية فى اتفاق مع النتائج التى حصل عليها إنسل عام ٢٠٠١^(١٨) (Insel , 2001)، والتى أوضح فيها أن الكميات الكبيرة من الأسبرين من الممكن أن تؤدى إلى زيادة معدل السكر فى الدم (Hyper-glycemia)، وتقلل من جليكوجين الكبد نتيجة حدوث اضطراب فى عملية الأكسدة الفسفورية (Oxidative Phosphorylation) ، وزيادة فاعلية هرمون الأدرينوكورتيكويدز (Adrenocorticoids) .

يؤدى تقلص عمليات التمثيل الغذائى للجلوكوز عن طريق الأكسدة الهوائية (Aerobic Oxidation) مع زيادة فاعلية إنزيم الجلوكوز - ٦ - فوسفاتاز إلى زيادة فى معدلات جلوكوز الدم ، وتقليص محتوى الجليكوجين فى الكبد ، وذلك عن طريق الحد من تصنيعه .

وهكذا نرى أن الدراسة الحالية توضح أن هذين العقارين - بالرغم من اختلاف آلياتهما فى التأثير على الجسم - فإنهما يشتركان فى تأثيرهما السمي

على الكبد ، حيث يحدثان خلافاً في عمليات أيض الجلوكوز والجليكوجين ، والذي يظهر في صورة ارتفاع معدل الجلوكوز (السكر) في الدم المصاحب بانخفاض محتوى الكبد من الجليكوجين .

كما نجد أنهما يختلفان من حيث التأثير على خلايا المخ ، فالجرعات الحادة والمزمنة من العقار غير المخدر (الفلوكتافينين) لا تؤثر على محتوى خلايا المخ من الجلوكوز والجليكوجين ، في حين أن العقار المخدر (البنيتازوسين) ، وخاصة الجرعات الحادة منه لها تأثير عكسي ، حيث تقلل محتوى المخ من الجلوكوز وتزيد محتواه من الجليكوجين . أما في الجرعات المزمنة فنرى حالة من التكيف الشاذ لخلايا المخ مع العقار .

المراجع

- ١ - زكى ، نادية جمال ؛ على ، فهمى توفيق ؛ الجعفرأوى ، إيناس إبراهيم ، دراسة مقارنة بين المسكنات المخدرة وغير المخدرة على بعض عمليات أيض الدهون فى ذكور فنران التجارب البيضاء ، المجلة الجنائية القومية ، المجلد ٤٥ (٣) ، القاهرة ، المركز القومى للبحوث الاجتماعية والجنائية ، نوفمبر ٢٠٠٢ ، ص ص ٦٩-١٠١ .
- ٢ - Drummer, O. H. and Odell, M., *The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse*. London, New York, Arnold, 2001, pp. 220-260.
And also:
- Baselt, R. C., *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. BioMedical Publications, 2nd ed., 1982, pp. 603-606.
- Poklis, A. and Mackell, M. A., Toxicological Findings in Deaths Due to Pentazocine: A Report of Two Cases, *Forensic Science International*, 20, 1982, pp. 89-95.
- ٣ - Rozman, K.K. and Klaassen, C. D., Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants, in : Klaassen, C. D. (ed.), *Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons*. New York, McGraw Hill, Medical Publishing Division, 6th ed., 2001, pp. 107-132.
- ٤ - Paulus, H. E. and Whitehouse, M. W., Nonsteroidal Antil-inflammatory Agents, *Annual Review of Pharmacology*, 13, 1973, p. 107.
- ٥ - Wong, S. C.; Young, D. and Au, K. S., Effects of Morphine on the Glucuronogenic Enzymes from Rat Liver in vivo, *Biochemical Pharmacology*, 23, 1974, p. 829.
- ٦ - Wong, S. C.; Young, D. and Young, Y. G., Effect of Morphine Administration of Hepatic Pyruvate Kinase in Rat, *Biochemical Pharmacology*, 26, 1977, p. 26.
- ٧ - Chau, T. T.; Dewey, W. L. and Harris, L. S., Mechanism of the Synergistic Lethality Between Pentazocine and Vasopression in the Rat, *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics*, 186 (2), 1973, p. 288.
- ٨ - Glomot, R.; Chevalier, B. and Vannier, B., Toxicological Studies on Flocatafenine, *Toxicological Applied Pharmacology*, 36, 1976, p. 173.
- ٩ - Trinder, P., Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor, *Annals of Clinical Biochemistry*, 6, 1969, pp. 24-28.

Seifter, S.; Dayton, S.; Novic, B. and Muntwyler, E., Estimation of Glycogen with Anthrone Reagent, *Federation Proceedings*, 8, 1949, pp. 249-255.

Cori, G. T. and Cori, C. F., Glucose-6-phosphatase of the Liver in Glycogen Storage Disease, *Journal of Biological Chemistry*, 199, 1952, pp. 661-672.

Campbell, R. C., *Statistics for Biologists*. Cambridge, Cambridge University Press, 8th ed., 1998, p. 172.

Hartvig, P.; Begstrom, K.; Langstorm, S. H. and Rane, A., Kinetics of ¹¹Labeled Opiates in the Brain of Rhesus Monkeys, *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics*, 230 (1), 1984, p. 250.

Takemori, A. E., The Influence of Morphine on Glucose Utilization in Cerebral Preparations of Rats, *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics*, 145, 1964, p. 20.

Ibid., p. 23.

-10

Goldberg, N. D. and O'Toole, A. G., Glycogen and Glycogen Synthetase in the Brain, *Journal of Biological Chemistry*, 244, 1969, pp. 30-35.

And also:

Geary, W. A. and Wooton, G. F., in vivo Tracer Studies of Glucose Metabolism, Cerebral Blood Flow and Protein Synthesis in Naloxone Precipitated Morphine Withdrawal, *Neurochemical Researches*, 12 (7), 1987, p. 573.

Drummer, et al., 2001. op. cit., p. 246.

Wong, S. C.; Young, Y. G. and Young, D., Effects of Morphine on Isoenzymes of Pyruvate Kinase and Tyrosine Aminotransferase in Rat, *Biochemical Pharmacology*, 27, 1978, p. 1347.

Insel, P. A., Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in : *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. Lee, E. (ed.), New York, McGraw Hill, 10th ed., 2001, pp. 617-627.

Abstract

COMPARATIVE STUDY
BETWEEN NARCOTIC AND NON-NARCOTIC ANALGESICS ON:
SOME PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Nadia Gamal

Fahmy Ali

Inass El-Gaafarawi

This study deals with the effects of acute and chronic administration of the narcotic analgesic "Pentazocine" and non-narcotic analgesic "Floctafenine" on carbohydrate metabolism. Plasma, liver and brain parameters of male albino rats show that acute and chronic pentazocine doses significantly stimulate liver glucose-6-phosphatase activity, increase plasma glucose levels and reduce liver glycogen. Conversely acute pentazocine doses reduce brain glucose and increase glycogen, while chronic doses have no effects.

At the same time floctafenine acute doses have no effect on either glucose or glycogen. While only chronic doses significantly increase plasma glucose level, stimulate liver glucose-6-phosphatase activity and induce hepatic glycogen depletion.