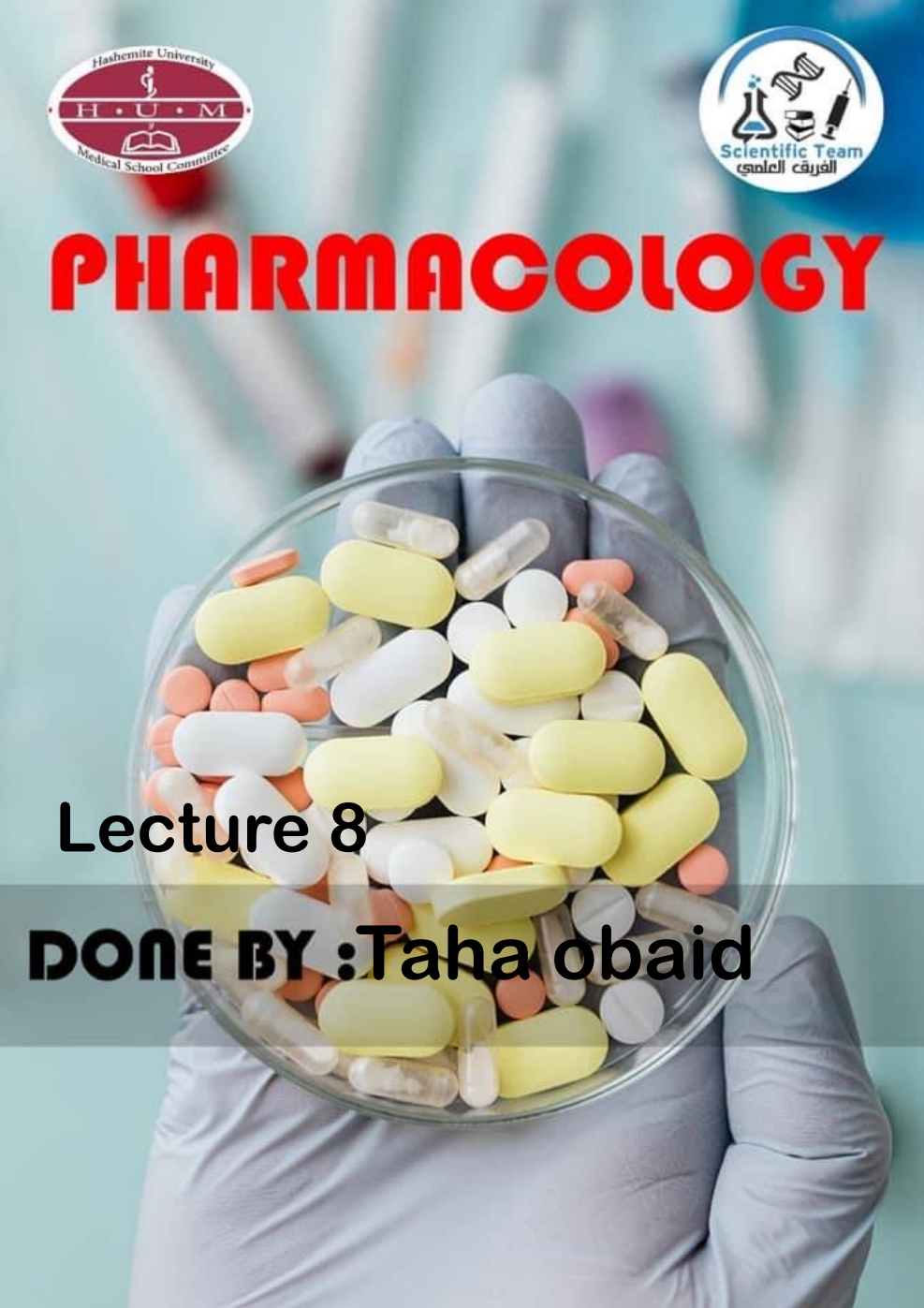

Hashemite University
H U M
Medical School Committee
Scientific Team
الفريق العلمي
PHARMACOLOGY
Lecture 8
DONE BY :Taha obaid

# CNS stimulant & drug of abuse

لو قلنا stimulant لحالها كان حكينا عن ادوية ال abuse االلي بتسبب ال stimulation only لانه في عنا بعض الادوية اللي تصنف من ال drug of abuse but they are depressant

Stimulants vs. Depressants

- Alertness
- Wakefulness
- Locomotion
- Examples
  - Amphetamine هاد الدوا يعتبر Stimulant
  - Barbiturates هاد اللون معناه الدوا هاد يعتبر depressant
  - Opioids
  - Cocaine
  - Benzodiazepine

طيب كيف بدنا نفرق بين ال Stimulant & depressant ؟؟
في عنا 3 اختلافات رئيسية و اللي هي
الادوية اللي بتزيد ال alertness & wakefulness & locomotion هذول الادوية تعتبر Stimulant
اما الادوية اللي بتقلل هذول ال3 شغلات هم يصنفوا ك depressant

اخذنا نوعين من الادوية لكن عنا دوا ثالث او نوع ثالث و اللي هو psychomimetic drug و اللي هم فعليا بسببوا psychosis مثل ال marijuana

الماريجوانا يصنف بتصنيفين ك depressant & as psychomimetic

Action of CNS stimulant:

بكون عنا excitatory neuron هاد الدوا بجي و بحفز هاي الفعالية و ذلك عن طريق:

1) Enhance Neurotransmitter release: as Amphetamine
2) Inhibit Neurotransmitter Uptake: as cocaine

3) Activate postsynaptic receptors: as nicotine

4) Interfere with 2nd messenger: as caffeine or the methylxanthine class
بشكل عام

اما لو كان في عنا Inhibitory neuron ادوية ال stimulant بشتغلوا عن طريق:

1) Inhibit postsynaptic receptors: as Strychnine structure ( inhibit glycine receptor )

هاد المركب ما اله استخدام ك ادوية انما يستخدم بالمزارع او ضد الحشرات

Common effect in CNS: euphoria ( decrease felling of sleepiness )

حنحكي هلا عن بعض المصطلحات و تعريفها:

Drug abuse:

- A pattern of drug intake in which the user consumes the drug against its medical indication

يعني بناخذ دوا لسبب احنا مش بحاجة اله و من اشهر الامثلة على هاد الموضوع هو ال Antibiotic كثير يتم وصفه و اخذه و ما بكون اله اي فائدة

Withdrawal symptoms:

- The emergence of unwanted signs and symptoms after cessation of drug intake

عادة هاي الاعراض الناتجد عن ترك الدوا بتكون معاكسة لشغل الدوا اللي احنا ماخذينه عشانه ف لو الدوا بعمل امساك لما اتركه رح يصير عنا اسهال

Dependence:

- Compulsive drug using behavior in which the individual uses the drug to avoid unwanted side effects

يعني المريض هون بضل ياخذ الدوا حتى ما يجيه الاعراض الناتجة عن تركه مش لانه هو مريض و بده يخفف اعراض مثل لما واحد ياخذ مورفين بعد عملية حتى يخفف الالم و بعد فترة لما اجينا بدنا نوقف

الدوا هاد اجانا diarrhea لانه هو من ال Action تبعه كان يقلل ال motility of intestine ف الطبيعي انه كان لازم يعمل constipation و لما تركناه عمللنا diarrhea

Dependence are divided into 2 type:

1- Physiological dependence:
- Diarrhea
- Sweating
- Nausea
- Headache
- Hypertension

كل هاي الشغلات هي physiological بتصير بالجسم لما يترك الدوا لهيك هو بضل ياخذ الدوا

2- Psychological Dependence:
- Continuous drug intake for personal satisfaction.
- Emotional connection to the abused substance

بتحس هون انه صار في ترابط بين الدوا و المريض و ف هو بضل ياخذ الدوا بس حتى يرتاح هو و مافي سبب ثاني او انه بكون في زي اتصال عاطفي مع الدوا مثل اللي بدخنوا في جزء منهم بكون nicotine dependence في منهم بتلاقيه صحبة مع السيجارة لانه اللي بترك الدخان اول فترة بصير عنده physiological dependence بس بعد اكم يوم بتروح لكن بعد هيك بشتغل عنا ال psychological dependence مثل انه يرجع بعد 10 اشهر يدخن لانه خلص بحس انه الدخان صار جزء من شخصيته و لما تركه صار ناقصه اشي اساسي منه

Addiction

- Continuous repetition of a behavior despite adverse consequences.

هون بالتعريف هاد المريض عنا بياخذ الدوا و هو عارف انه في عواقب وخيمه ورا اخذ الدوا مش شرط انه يضره ك اعراض بجسمه مثل انه الدوا هاد لازم يسرق حتى يقدر يحصل الدوا لانه مافي مصاري او يتطر يترك شغله حتى ياخذ الدوا

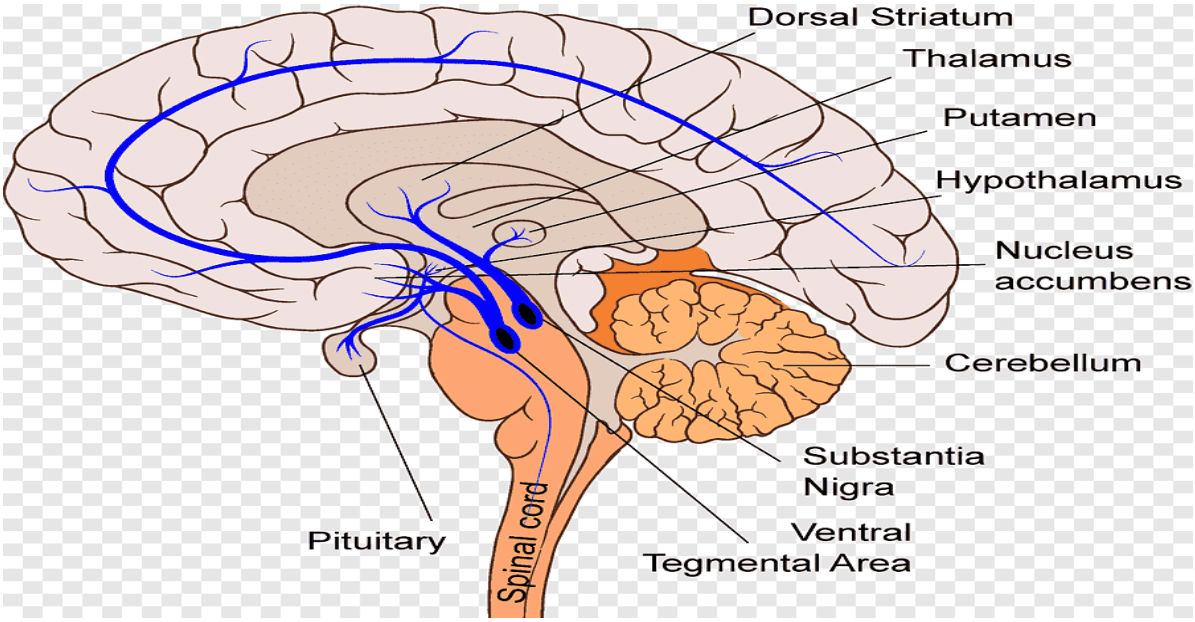
من اسهل الامثلة انه اللي بدخنوا هو عارف و متاكد انه الدخان بزيد احتمالية الاصابة بالسرطان لكن مع هيك بضل ياخذ الجوا

مثال ثاني ممكن يكون ال addiction على الالعاب مش بس ادوية يعني واحد عنده امتحان بكرا و قاعد بالعب على البلايستيشن ف هاد نوع من انوع ال Addiction او ممكن يكون على الاكل

هاد ال Addiction و خصوصا بال tobacco اله علاقة بال Desensitization to the receptor لكن في امثلة ثانية بصير فيها down regulation to receptor ف لما المريض وقف من اخذ الدوا صفى في عنا receptor قليلة و برضوا مافي عنا Agonist

Tolerance

- Decrease the response in our body to the same dose of the drug within the time so we need higher dose to produce the same effect




فكرة ال Addiction & reward اجت من الترابط اللي ما بين ال ventral tegmental area اللي هي بكون عندها cell body of dopaminergic neuron و اللي بترسل Axon و بتنتهي بمنطقة تسمى nucleus accumbens و اللي فرز عنندها dopamine و هاد ال dopamine هو اللي بخلينا نشعر بالسعادة هاد الاتصال يسمى mesolimbic pathway

ف external stimuli لهاي ال pathway من ال nicotine او حتى الاكل بزود ال dopamine in the nucleus accumbens و هاد يؤدي انه يصير في down regulation لانه في عنا too much activation

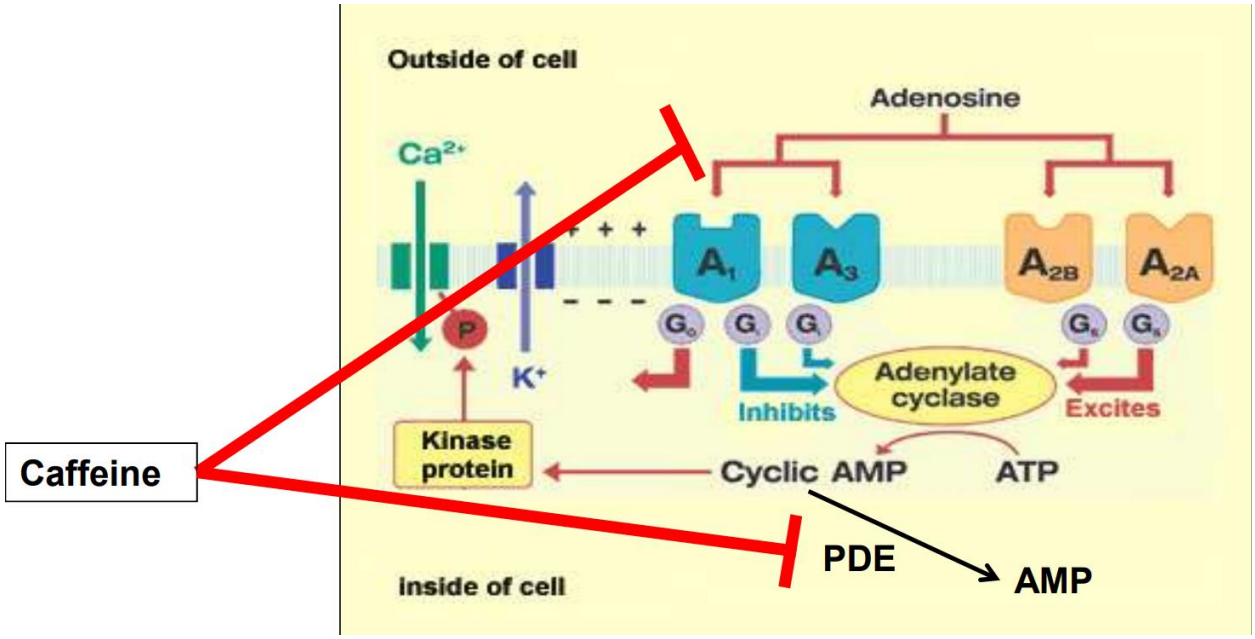
حنبدا باول مثال عن ال CNS stimulant:

## Methylxanthines

- Improve alertness and enhance wakefulness and mental performance
- No stereotyped behavior or psychosis even in large doses
- Act by inhibition of adenosine receptors and PDE.

و اللي هو مثال عليها و مشهور جدا و اللي هو ال caffeine او حتى ال theophylline اللي هو بالشاي و اللي هو موجود بال Asthma drug

من الاشياء اللي تعتبر منيها بال methyl xanthine انه ما بتعمل stereotyped behavior و تعريف ال stereotyped behavior انه الواحد بضل يعمل شغلة و يضل يكررها بدون سبب مثل واحد بروح على الزاوية و بضل يخبط على الطاولة هاي العمل يسمى هيك..




طريقة عمله بتكون عن طريق تثبيط مستقبلات ال adenosine و تثبيط عن الانزايم phosphodiesterase

في عنا adenosine 1 &3 type of receptor و اللي بعتبروا inhibitory بكونوا متصلين بال Gi و بعدين بثبطوا ال Adenylate cyclase

وفي عنا adenosine type 2 receptor و اللي هم بكونوا Stimulatory و بعملوا increase synthesis of formation of cAMP

هلا وظيفة ال Methylxanthine بشكل عام بتسكر الinhibitory receptor و هاد يؤدي الى increase the level of cAMP

في وظيفه ثانية اله انه ال cAMP بنفسه بصيرله deactivation عن طريق انه بتحول الى AMP عن طريق انزايم يسمى PDE ف بهاد الدوا بنقلل شغل هاد الانزايم ف انا برضوا هيك زودت الشغل و عملت Excitation of action

CNS:

- Low dose:
    - increase alertness , wakefulness
- High dose:
    - Tremor, anxiety insomnia, nervousness, cardiac stimulation and arrhythmia.
- Withdrawal:
    - Lethargy, fatigue, and headache , sleepiness

## Nicotine

- Is the active ingredient of tobacco.
- Second only to caffeine as the most widely used CNS stimulant.
- Second only to alcohol as the most abused substance. (in US)
- Low doses stimulate and high doses block the ganglia. – Why

Tobacco: it's a plant that have a lot of ingredient , nicotine is one of them that responsible for addiction

في عنا شغلة مهمة انه لما نعطي nicotine بكمية قليلة رح يؤدي الى Stimulate لكن لما نعطيه بكمية كبيرة بتعمل blocking (ال ganglia فيها nicotinic receptor)

وهاد بصير بسبب انه لما نعطيه ب high doses بصير عنا desensitization to the receptor ف لما يزيد عنا ببطلوا يستجيبوا لل nicotine يعني مثلا المدخين احسن سيجارة بالنسبة اله اللي على الريق بعد مده طويلة من عدم التدخين لانه ال receptor بكونوا فاضيين ف كل ال nicotine اللي بتاخذه كله بلاقي اله مكان بال Receptor الفاضيين هذول ف مشان هيك يا عمي بدك تدخن دخن بس باعد بين السجاير حتى انك على الاقل تحس انك بتدخن

Nicotinic receptor is ionotropic receptor (channel) that allow to pass of Ca+ & Na+ and once nicotine or endogenous Ach bind to it , it open and produce depolarization to the postsynaptic neuron , and excitation to the nervous system .

Desensitization: nicotine it bind to its receptor but the channel keep closed.

Effects of nicotine

- Low dose:
    - Euphoria, arousal, relaxation, and improvement of attention, learning, problem solving and reaction time, anxiolytic.
- High doses:
    - Respiratory depression and severe hypotension (or mix hyper & hypo tension) and lead to toxicity and this lead to blocked the ganglia

Nicotine

- Nicotine is an appetite suppressant .
- Physical and psychological dependence.
- Withdrawal:
    - Irritability, anxiety, restlessness.
    - Headache and difficulty in concentration
    - Insomnia, weight gain (?).
- Withdrawal symptoms could be relieved by:
    - Transdermal patches
    - Chewing gum
    - Verenicline: Partial agonis ??
    - Bupropion:?

النيكوتين بخلي الشخص يفقد الشهية لهيك غالب الناس اللي بدخنوا نسبيا يعتبروا انحف من غيرهم من نفس العمر

شو الفرق بشكل عام بين ال transdermal patches & chewing gum و بين ال oral nicotine و كيف بنستخدمهم حتى نخفف الاعراض اللي بعض ترك التدخين؟

هلا اللي بدخن مش بس ال nicotine اللي جواه اللي بدنا نبطله انما في مواد كثير برضوا مسؤولة عن ال Addiction و صعب جدا انه يبطل كل هاي المواد مع بعض لكن احنا بنعطيه transdermal nicotine حتى نستبدل ال nicotine لحاله حتى ما يضل المريض بده ياخذ او يطلب دخان لانه في استبدال للنيكوتين اللي بده اياه ف احنا قللنا فكرة ناخذ نيكوتين مع مواد كثير مضرة جنبه و خليناه ياخذ بس نيكوتين

## Cocaine

- Chewing, intranasal, snorting, smoking and IV.
- Acts by inhibition of catecholamine uptake, especially dopa mine

الكوكايين هو يعتبر a huge stimulant

- Produces euphoria, self-confidence, mental alertness for short period.
- Produces tolerance, physical and psychological dependence.
- Overdose:
    - death from arrhythmia, seizures, respiratory depression
    - severe hypertensive episodes which can lead to MI and strokes, and hyperthermia.
- Therapeutic use:
    - Local anesthesia (esp. ENT and eye)
        - Vasoconstrictive effect → by increase NE level → and this will decrease bleeding produced by this organ
- Pharmacokinetics:
    - Fast onset of action (susceptibility of overdose)
- Withdrawal:
    - Depression of mood (anhedonia)
    - Apathy, irritability

تقسم ادوية الادمان الى 5 انواع (بامريكا)

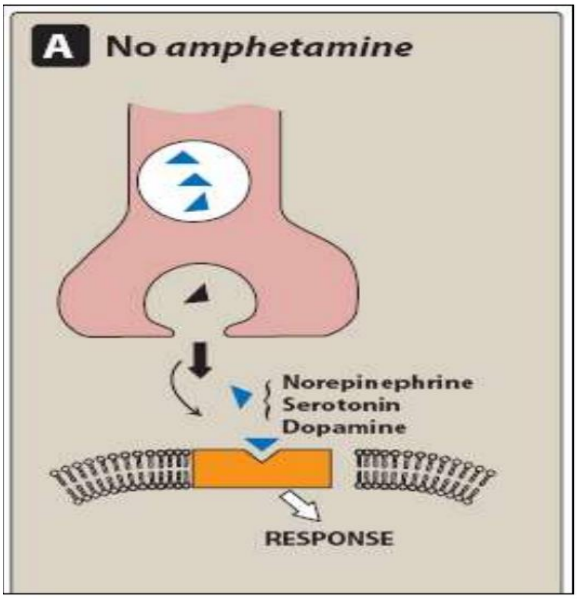
النوع الاول بكون Very addictive و ماله استخدامات clinically مثل الهيروين

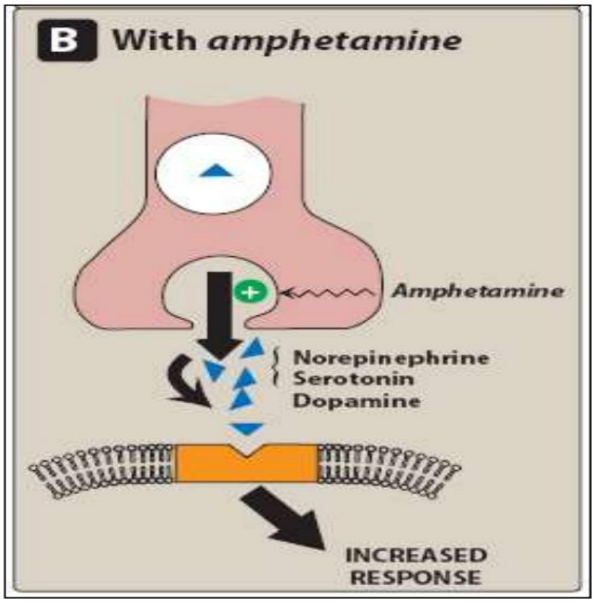
لكن النوع الثاني و اللي بنتمي اله ال Cocaine الهم Some therapeutic effect

# Amphetamines

- D-amphetamine, methamphetamine and methylphenidate.
- Main effects:
  - Similar to cocaine
  - Increase motor activity
  - Euphoria and excitement
  - Anorexia
  - Stereotyped and psychotic behavior –after prolonged use.

    يعني بعمل حركات متكرره غريبة مثل كانوا لما يحطوه للفئران بروح على زاوية معينه و يضل يخدش فيها و مش مركز باي اشي ثاني ( الفئران عادة بتضل تطلع حواليها حتى تشوف اي مخاطر) لكن هون مش فارقة معه
- The effects are mainly due to release of NE & Dopamine & serotonin




- Therapeutic uses:
  - ADHD

    هو مرض بكون غالبا بالاطفال و بكون عندهم مافي تركيز ابدا على اشي (ممكن تضل لحتى وهو كبير)
  - Narcolepsy (Sudden fall to sleep)
- Longer effect than Cocaine
- Tolerance to the stimulant effect develops rapidly

لما يجينا على الطوارئ و بدنا نعطيه اياه antagonist او Antidote اللي هو haloperidol

# CNS Hallucinogens

- Psychotomimetic Drugs
- Produce profound changes in thought patterns and mood
  - Delusion; illusion; hallucination
- Examples:
  - LSD
  - MDMA (Ecstasy)
- Affect thoughts, perceptions and mood with no marked psychomotor stimulation or depression.
- Mood change is very complex "not euphoria nor depression".
- They do not produce dependence.
- Mechanism of actions:

1- Interfere with 5–HT (serotonin):
   a) 5–HT2 agonists as LSD
   b) 5–HT uptake inhibitors as: Methylene DioxyMethAmphetamine(MDMA).

2- Antagonist at NMDA receptors
   a) Glutamate receptors
   b) Phencyclidine

3- Activate cannabinoid receptors
   a) Marijuana

## A. LSD Lysergic acid diethylamide

- 5–HT2 Receptor agonist.
- Potent and long duration of action (5-12 hrs)
- Effects:
  - Hallucination with brilliant color
  - Alteration of mood
  - Sympathomimetic:
- High doses may produce psychotic

B. MDMA (ecstacy)
- Methylenedioxymathamphetamine
- Widely used as “party drug”.
- Has severe long term psychotic effect.
- Effects:
  - Sympathomimetic
  - Sense of well-being, euphoria, empathy.
  - Serotonin syndrome
  - Teeth and jaw grinding

C. Marijuana
- Hashish or Canabis sativa.
- The active ingredient is THC (Tetrahydrocannabinol)
- Its bind to cannabinoid receptor (presynaptic receptor)
- It’s a depressant not stimulant
- Effects:
  - Produce euphoria? الدراسات اختلفت حوله
  - Disinhibition
  - Uncontrollable laughing
  - Enhance appetite
  - Change in time perception مش حاس بالوقت يعني ممكن يكون مفكر حاله صرله دقيقتين لكن هو صرله قاعد 5 ساعات
- Alcohol potentiates these effects and produce sever depression
- Uses:
  - Agonist: Antiemetic; appetite enhancer.
  - Antagonist: Obesity

عنده اشي مميز عن الباقي انه كلهم بشتغلوا على Receptor موجودات على ال postsynaptic الا هاد موجود ال receptor تبعه presynaptic ال endogenous compound بطلعوا من ال postsynaptic neuron و بعدين بروحوا presynaptic receptor و بعملوا decrease of release of NT.

ف لو احنا عطينا Cannabinoid او حشيش رح يرتبط على طول بال receptor و بعمل inhibition

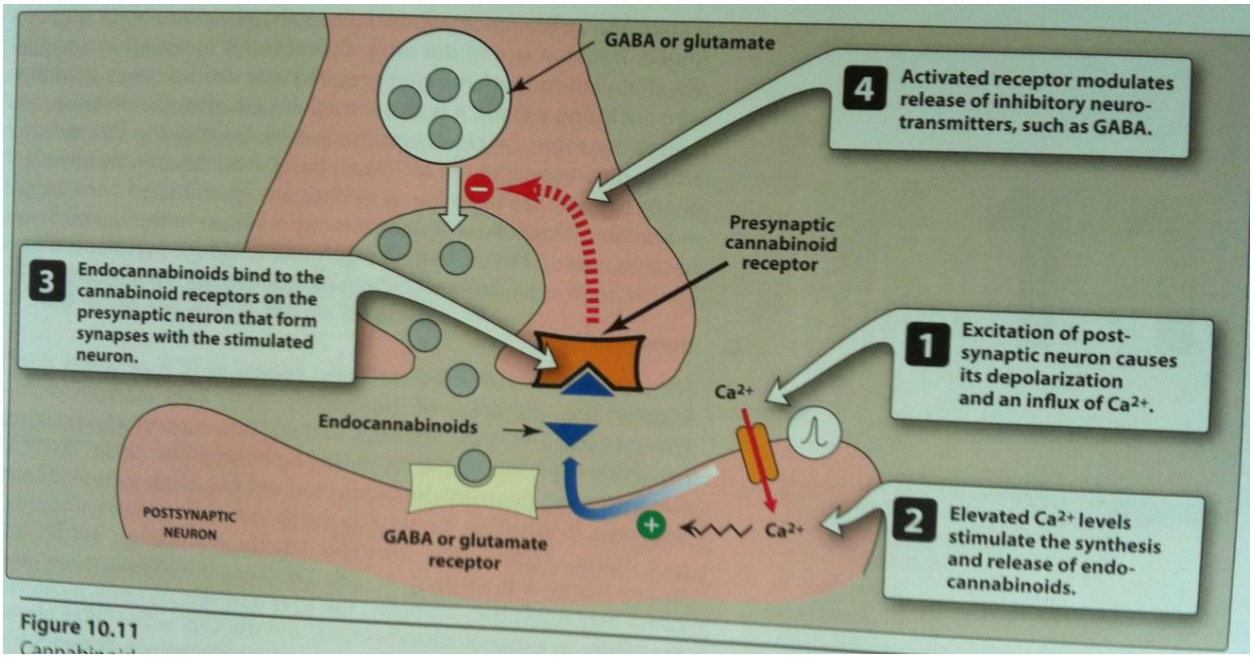


Figure 10.11

اخر دوبين حنحكي عنهم و هم منتشرين عنا كثير بالاردن:

- Captagon?

اله اسم معروف فيه اسمه الكبت للي سمع فيه بيجي على شكل حبوب

هاد الدوا عبارة عن amphetamine مربوط بال theophylline

- Joker?

**كل التوفيق لكم جميعا و اعذرونا على اي نقص ف جل من لا يسهوا**