جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر ك ..ص .دوائية متقدمة

المحاضرة الأولى

أدوية مسكنات الألم المركزية
CENTRAL ANALGESICS

٢٠٢٣-٢٠٢٤

أ . د عادل نوفل

© حقوق الطبع محفوظة

الفصل الأول
أدوية مسكنات الألم المركزية
CENTRAL ANALGESICS

المصطلحان analgetic، analgesic يعنيان" مُسَكِّن للألم" **يستعملان بالتبادل** لوصف مجموعة متنوعة من الأدوية المسكنة للألم م ثل أَفْيُونِيَّاتُ المِفْعُول opioids والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) والتريبتانات Triptans ، ولكل منها آلية تأثير مختلفة لتفريج الألم ذي الأسباب المتنوعة على نحو واسع .

يمكن أن تصنف المسكنات analgesics وفقا لاستعمالها العلاجي حسب عدة فئات:

أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول opioids(أو مسكنات مخدرة: المخَدِّرات narcotic analgesics

أدوية مُضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugsوالأسيتامينوفين (الباراسيتامول).

التريبتانات Triptans،أدوية مضادات للشَّقيقَة (الصُّداعُ النِّصْفِيّ) Antimigraineالمخصصة نوعيا لمعالجة الشقيقة الحادة والصُداعُ العُنْقودِيّ Cluster headaches.

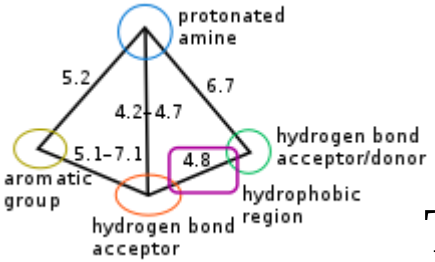
صنف جديد من المسكنات يُعرف بمسكنات ألم مساعدة يتضمن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic antidepressants مثل الأميتريبتيلين، ومضادات الاختلاج Anticonvulsants مثل الغابابانتين والبريغابالين، والمسكنات الموضعية Analgesic.

أدوية مسكنات الألم المركزية
CENTRAL ANALGESICS
أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid
أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

- يُعدّ الأفيون Opium من أقدم مسكنات الألم التي استُعملت في المداوة، والمورفين هو أحد قلويداته الرئيسة التي عزلت في أوائل القرن التاسع عشر.

- بعد معرفة الخواص الفارماكولوجية المتعددة للمورفين اتجهت البحوث نحو تخليق مركبات تتغلب فيها إحدى هذه الخواص أو بعضها على الخواص الفارماكولوجية الأخرى. وقد تحقق ذلك في مركبات تحوي في بنيتها على النواة الرئيسة في المورفين أو قسم من هذه النواة.

- إن أول مركّب تخليقي من سلسلة مخلفات المورفين في عام 1939 هو البيثيدين وهو من مشتقات γ فينيل بيبيريدين التي تشكل قسماً من بنية المورفين، ثم ظهر الميثادون ومشتقات المورفينان، والعديد من المركبات االتخليقية الأخرى.



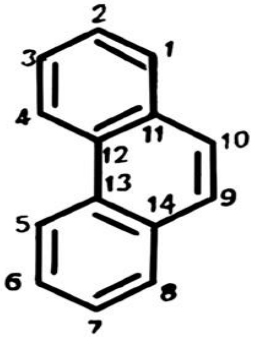
Triptans

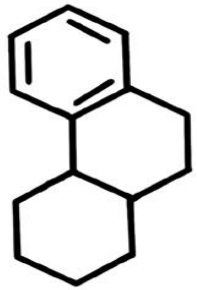
أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

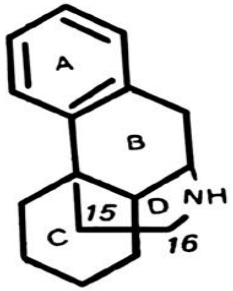
أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

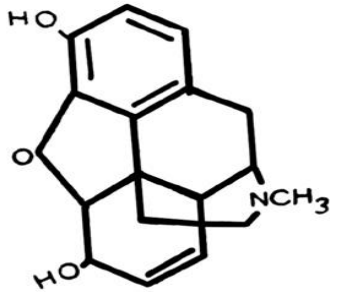
i. المورفين Morphine

يمكن أن يعدُ المورفين من مشتقات الفينانثرين أو الدي بنزوفوران أو البنزو دي هيدرو فوران أو الإيزوكينولين أو البيبيريدن أو حلقات أخرى. يملك المورفين في بنيته ٥ مَرْاكَزُ لاتَناظُرية (في الجُزَيء) chiral center, فله ١٦ مُصاوغ بصري (optical isomers)ليس٣٢ بسبب ترابط C-9مع C-13بجسر إيثان أمينو: حلقة البيبيريدين) ، من بينها C-13 S الأكثر فاعلية :



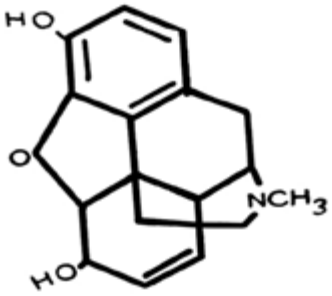






البنية العامة

- وظيفة هيدروكسيلية فينولية phenolic hydroxyl على الكربون (٣) في الحلقة .(A).
- وظيفة هيدروكسيلية كحولية alcohol hydroxyl على الكربون (٦) في الحلقة .(C).
- وظيفة ايتيرية مكونة جسراً أوكسيجنياً Epoxide بين الكربونين (4–٥).
- رابطة مضاعفة double bond بين الكربونين (٧ –٨) في الحلقة.(C).
- وظيفة أمينية ثالثية Tertiary amine تحمل جذر ميثيل في الحلقة (D).



أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته orphine and Derivatives

i. المورفين Morphine

علاقة البنية– التأثير Structure – Activity Relationship:

إن علاقة بنية اللَجين (جزيء يلتحم بجزيء آخر) الكيميائية مع الفعالية الفيزيولوجية التي يُحرضها يمكن فقط فهمها عند النظر إلى كل مُستقبلة receptorونمطها إفراديا.

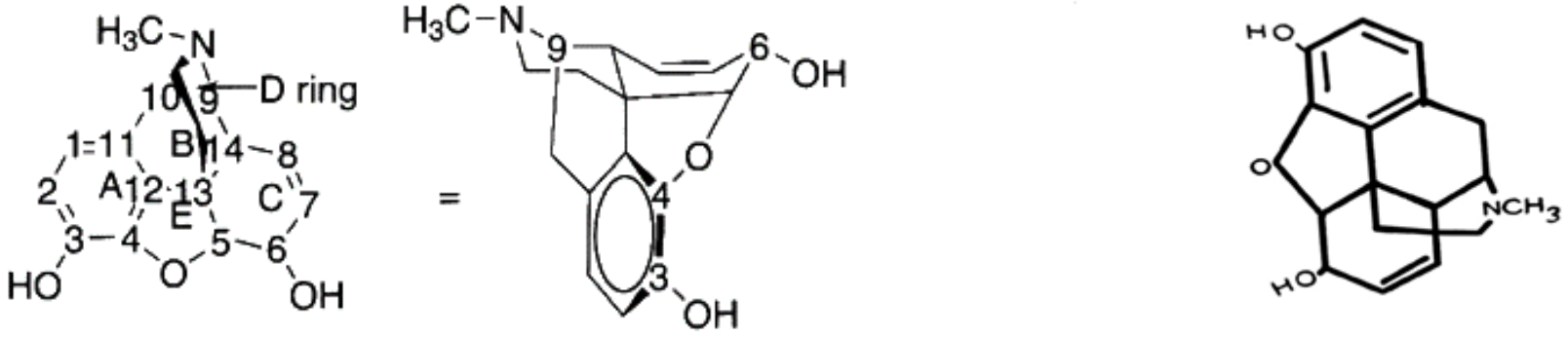
الطبيعة الكيميائية المتنوعة للناهضات agonists والمُناهضات antagonists المكتشفة للمستقبلات μ receptors و δ و κ هي برهان على تلاؤمية المستقبلات مع الهياكل الكيميائية المتعددة والتفاوت تجاه المجموعات الوظيفية المتباعدة .

يلخص الجدول (١–٢) علاقة البنية– التأثير الناجمة عن التعديلات الكيميائية لبنية التي تزيد الفعالية المسكنة للألم والتي تناهض (تعاكس) الفعالية

Drugs Opioid أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول

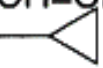
Morphine and Derivatives أولا– المورفين ومشتقاته

i. Morphine المورفين

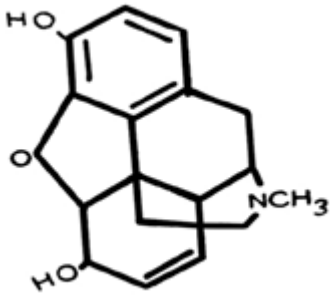


Morphine

Changes on Morphine that increase analgesic activity
C6 - OH to OAc
C3 and C6 - OH to OAc
C6 - OH to O-Sulfate or O-glucuronide
C6 - OH to =O and C7-C8 single bond
C6 - OH to H and C7-C8 single bond
C14 - H to βOH
N - CH_3 to CH_2CH_2Ph
N - CH_3 to CH_2CH_2furan
N - CH_3 to $CH_2C{=}OPh$
Removal of C4-C5 ether link

Changes on Morphine that produce antagonists
N - CH_3 to $CH_2CH{=}CH_2$
N - CH_3 to CH_2— 

الجدول (١-٢): ملخص للتبدلات الوظيفية على بنية المورفين والفعالية الناجمة عنها



أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

i. المورفين Morphine

الصفات العامة للمورفين:

الفيزيائية: يتبلور المورفين الطبي مع جزيء ماء واحد، ويوجد بشكل بلورات لماعة عديمه اللون، مره الطعم، تفقد ماءها البلوري بالدرجة 110م°. قليلة الانحلال جداً في الماء والأثير، تنحل في الكحول، لا تنحل في الأسيتون، تنحل في المحاليل القلوية. محاليل المورفين الكحولية (1%) تحرف الضوء المستقطب نحو الأيسر.

الكيميائية: يُعطي المورفين تفاعلات الوظائف الكيميائية الموجودة في بنيته:

١. تفاعلات الوظيفة الأمينية الثالثية (آزوت عضوي) .

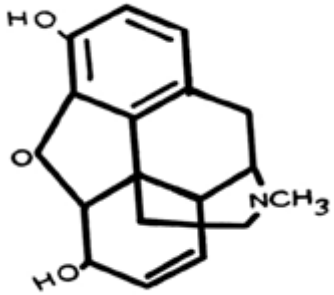
٢. تفاعلات الوظيفة الفينولية.

٣. تفاعلات الوظيفة الغولية الثانوية.

٤ تفاعلات الرابطة المضاعفة: يعطي المورفين بالهدرجة مركب الدي هيدرو مورفين Dihydromorphine.

٥. يتحول المورفين بتأثير الحموض أو القلويات المركزة بالحرارة إلى الأبومورفين Apomorphine الذي ليس له أي تأثير مسكن إنما يستعمل مقيئاً Vomitif

- Apomorphine belongs to a class of drugs called dopamine agonists. It is used to treat a progressive nervous system disorder that affects movement called Parkinson's disease.



أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

هيدرو كلوريد المورفين Morphine hydrochloride

- **الصفات:**

بلورات ابرية طويلة عديمة اللون ذات طعم مر شديد، تنحل في الماء والكحول، تحرف محاليلها المائية (2%) الضوء المستقطب نحو الأيسر Levorotatory.

إذا عولجت المحاليل المائية بالبوتاس أو الصود يترسب المورفين، ولكنه ينحل بزيادة القلوي،

أما إذا عولجت بالنشادر فيترسب المورفين ولا ينحل بزيادة النشادر.

- **الاستعمال والتأثير الفارماكولوجي للمورفين وأملاحه:**

يؤثر المورفين على الجملة العصبية المركزية

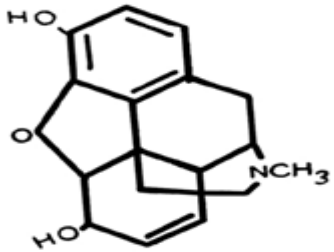
١. فهو مسكن للألم،
٢. مثبط لمركز التنفس،
٣. منوم،
٤. ومضاد للسعال Antitussif

- **المُقايسة Assay:**

يسلك هيدروكلوريد المورفين سلوك الأُسس أحادية المكافئ monovalente base.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives



هيدرو كلوريد المورفين Morphine hydrochloride

الاستعمال والتأثير الفارماكولوجي للمورفين وأملاحه:

يُستقلب المورفين إلى المورفين–٣ –غلوكورونيد (الفعالية تصبح قرابة ٦٠%) والى المورفين–٦–غلوكورونيد (الفعالية تصبح قرابة ٩%) وإلى، بنسبة اقل ، المستقلب بنزع الميثيل من الآزوت (الفعالية تصبح قرابة ٣%) . يُعد المورفين الأنموذج النمطي prototype لناهضات agonists المستقبلة μ(أي تنشيطها): هو الدواء الذي تقارن به الفعالية الناهضة (المنشطة) للمستقبلات مو μ.

- يستعمل المورفين في تسكين الالآم الناتجة عن التشنجات الحشوية Spasmedic
- وفي حالة الأرق ahypnia المؤلم قبل العمليات الجراحية وبعدها.
- يبدأ تأثير المورفين بعد (20) دقيقة من تناوله ويستمر مدة (4 – 6) ساعات.
- يستعمل المورفين أو هيدروكلوريده بمقدار (10) ملغ حقناً تحت الجلد من محلول (1%) أو بشكل شراب (0.5%).

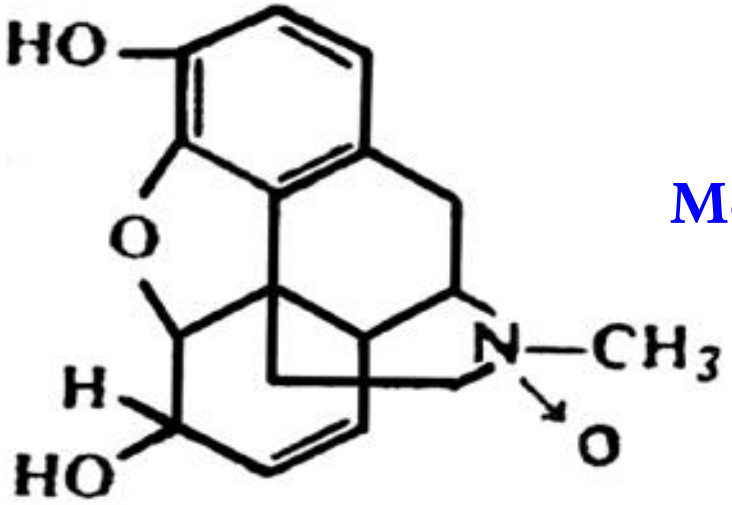
- تأثيرات جانبية للمورفين:

١) – تأثير منبه في بداية العلاج ويسبب القيء.

٢) – يسبب الإمساك Constipation، إذا أخذ عن طريق الفم، وذلك نتيجة تأثيره المباشر على عضلات الأمعاء.

٣) – يطور بسرعة عند المعالجين به نوع من الاعتياد والإدمان على طلب المزيد منه فيسبب التسمم بإدمان المورفين Morphonisme.

١٠–٢٠ ملغ اربع مرات يوميا حسب الحاجة ، ويعطى عادة بشكل صيدلاني مديد التاثير



ii. مشتقات المورفين Morphine derivatives

(١) جينو مورفين Genomorphine

يتمتع الجينومورفين بالخواص الفارماكولوجية للمورفين نفسها، ولكن **بشكل أضعف**، فهو **قليل السمية ولا يسبب الاعتياد**.

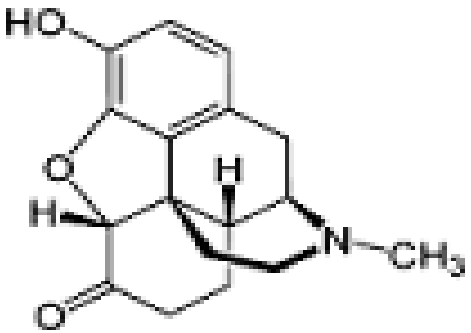
يستعمل مهدئاً.

ويستعمل **في معالجة المتسممين باعتياد المورفين** حيث يعطى بدلاً منه **بمقدار (40) ملغ حقناً بالعضل وهذا ما يعادل (10) ملغ من المورفين**.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

ii. مشتقات المورفين Morphine derivatives



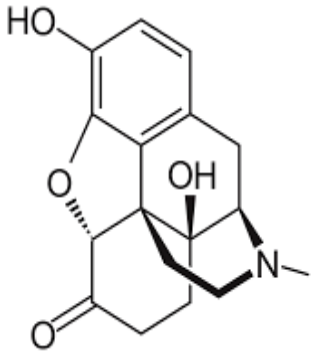
Hydromorphone

(٢) الهيدرومورفون Hydromorphone (Dilaudid)

أُدخل الهيدرومورفون إلى المداواة عام ١٩٢٦ ويتوافر بشكل أقراص ذات تحرر مباشر أو بشكل سوائل أو تحاميل.

يتوافر أيضا على شكل صيدلاني مديد التحرر sustained release في بعض البلدان ، لكنه سُحب من السوق الأمريكية عام ٢٠٠٥ عندما أظهرت الدراسات أن تناول الكحول بالتزامن معه يسبب تحرر الدواء بسرعة ويصبح تركيزه بالدم اعلى ب ٥,٥ مرة من التركيز العلاجي عند غير المتعاطين للكحول .

ونظرا لهذا الاحتمال فقد سُحب من السوق التجارية من قبل ادارة الادوية والاغذية الأمريكية (FDA).



أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

ii. مشتقات المورفين Morphine derivatives

(٣) الأوكسي مورفون Oxymorphone

- الأوكسي مورفون هو المشتق ١٤–بيتا هيدروكسيل للهيدرومورفون، مُضاهئ analogousللهيدروكودون Hydrocodoneوالأوكسي كودون Oxycodoneالمناقشين لاحقا .

- يتوافر الأوكسي مورفون بشكل تحاميل (٥ ملغ)، وحقن (١ ملغ/مل)، وأقراص ذات تحرير مباشر (٥ ملغ ، ١٠ ملغ)،
- وفي عام ٢٠٠٣ صادقت ال FDAعلى التركيبة مديدة التأثير(Opana ER 5 mg , 10 (mg , 20 mg, 40 mg).إن الأقراص مديدة التأثير (١٢ ساعة) توفر اختيار آخر للمرضى الذين يُعانون الألم المُزمن.

- التأثيرات الجانبية للمستحضرات مديدة التأثير كالمورفين والأوكسي كودون والأوكسي مورفون متشابهة، ويبدو انه لا يوجد أفضلية لأي منهم على الآخرين.

iii. مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists

تملك هذه المركبات جذر آلليل Ally (أو سلسلة جانبية مكونة من ثلاث ذرات كربون) على الآزوت.

وكما هو وارد في التعديلات الكيميائية على بنية المورفين التي تناهض (تعاكس) فعاليته الفارماكولوجية(الجدول (١–٢)،

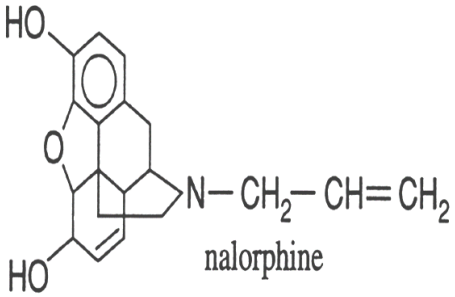
فان تبادل الآزوت مع جذر الليل allyl يؤدي إلى معاكسة تأثيرات المورفين في مركز التنفس، فتستعمل هذه المشتقات عند المتسممين بالمورفين.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iii. . مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists



(١) هيدروكلوريد النالورفين Nalorphine hydrochloride

البنية: N–آلليل نورمورفين N.allyl Nor Morphine حيث يحل الجذر آلليل بدلاً من جذر ميثيل على الآزوت في بنية المورفين. يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد.

الاستعمال: يُعدّ هيدروكلوريد النالورفين من المناهضات antagonist المباشرة للفعل المخدِّر للمورفين.

يختلف تأثير هيدروكلوريد النالورفين باختلاف حالة المريض، فعند المرضى غير الخاضعين للمعالجة بالمورفين فأن تأثيره الفارماكولوجي يكون خفيفاً جداً إذا ما قورن بتأثير المورفين.

أما عند المرضى الخاضعين للمعالجة بالمورفين أو أحد مضاهئاته (ميثادون) فإن تأثيره يكون عكسياً تماماً وبخاصة تأثيره المضاد لتأثير المورفين على مركز التنفس.

- ولهذا فإن هيدروكلوريد النالورفين يستعمل عند المتسممين بالمورفين بمقدار (٥–١٠) ملغ كل (١٠–١٥) دقيقة حقناً بالوريد، حيث ينشط مركز التنفس . وبكل الأحوال يجب أن لا يزيد المقدار على ٤٠ ملغ في اليوم.

- ونظراً لتأثيراته الثانوية الذُّهانية psychotic غير المرغوبة فقد جرى سحبه من السوق التجارية ولم يعد يُستعمل.

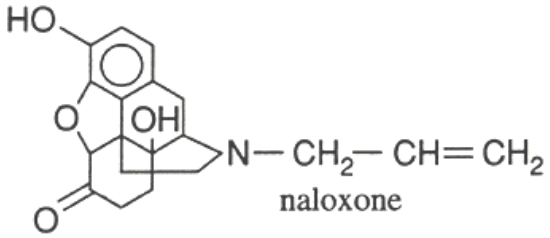
أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iii. . مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists

(٢) هيدروكلوريد النالوكسون Naloxone hydrochloride (Narcan)



البنية: N–آلليل نورمورفينون N-allyl Nor Morphinone كما هو في بنية النالورفين، إنما يحمل مجموعة هيدروكسيل على الكربون 14 وكربونيل على الكربون 6. ويشابه الاوكسي مورفون باستثناء حذف جذر الميثيل ووضع جذر آلليل على الآزوت

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يعد النالوكسون **من المناهضات النوعية specific antagonist للمورفين ومشابهاته الأكثر فعالية وخاصة في مركز التنفس**، إذ أنه يؤثر في مُناهَضَة كل مستقبلات الأفيونيات، **وهو أقوى بـ (10 – 30) مرة من النالورفين وليس له أي تأثير مشابه للمورفين.**

يستعمل في معالجة المتسممين بالمورفين (فرط الجرعة) والمدمنين على الهيروئين بعد مدة زمنية من عملية نزع السمية، فإذا أعطي حقناً يبدأ تأثيره بعد 2 – 3 دقائق، أما عن طريق الفم فيلزم مقدار أكبر. ويمكن أن يعطى وريديا للولدان born neonates من أم تعرضت للأفيونيات عند الولادة بغية معاكسة تأثيرات هذه الأفيونيات .

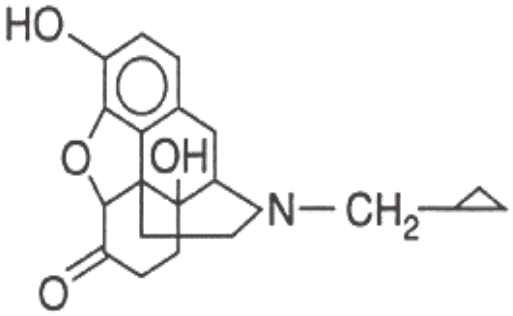
يستعمل هيدروكلوريد النالوكسون بمقدار 400 ميكروغرام حقناً تحت الجلد، أو في العضل أو في الوريد، يمكن أن تكرر بعد عدة دقائق إذا لزم الأمر.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iii. . مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists



naltrexone

(٣) نالتريكسون Naltrexone

البنية : N– سيكلوبروبيل ميثيل نورمورفينون

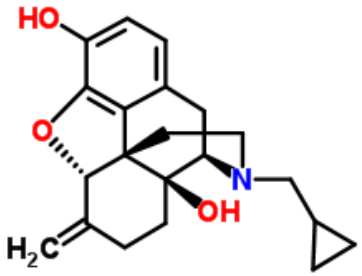
ويحمل مجموعة هيدروكسيل على الكربون 14 كما في النالوكسون.

- من المناهضات النقية pure antagonist لكل أنماط مُستقبلات الأفيونيات مع ألفة أعلى للمُستقبلة μ.
يعد النالتريكسون مضاهئاً analogللنالوكسون وقد تم تسويقه دواءً مُفضَّلاً لمعالجة المدمنين السابقين على الأفيونيات.
- فهو يُحصر blocks تأثيرات ناهضات الأفيونيات opiate agonists لمدة ٢٤ ساعة بعد الإعطاء الفموي لجرعة واحدة بمقدار ٥٠ ملغ.
- ليس له تأثيرات الأفيونيات المسكنة وليس له أي تأثيرات داخلية غير إحصار مستقبلات الأفيونيات.
- يعطى فموياً بمقدار٢٥ – ٥٠ ملغ يومياً أو ١٠٠ ملغ ثلاث مرات أسبوعياً وهذا يكفي لحماية المريض من إعادة الإدمان على الهيروئين.
- يمكن أن يستعمل النالتريكسون حقنا بجرعة واحدة حسب توليفة بشكل صيدلاني (vivitrol)لمعالجة المدمنين على الكحول.

iii. Nitrogen Morphine Derivatives مشتقات المورفين على الآزوت

Opioid Antagonists مناهضات الأفيونيات

(٤) Nalmefen hydrochloride(Revex) هيدروكلوريد النالميفين

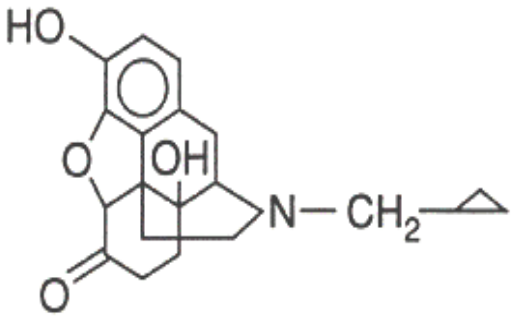


Nalmefen

البنية: (5a) -17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol.

الاستعمال:

يعد النالميفين (revex) من مضاهئات analog النالتريكسون وهو آخر الأدوية المناهضة الانتقائية التي أُدخلت للاستعمال في المداواة لأجل معاكسة تأثيرات المركبات أفيونية المفعول opioid agonists بعد التخدير العام أو في معالجة فرط الجرعة.



naltrexone

يستعمل كما في استعمال النالتريكسون، إنما مدة تأثيره أطول. يعطى حقناً بمقدار 0.1 أو 1ملغ حسب الحاجة.

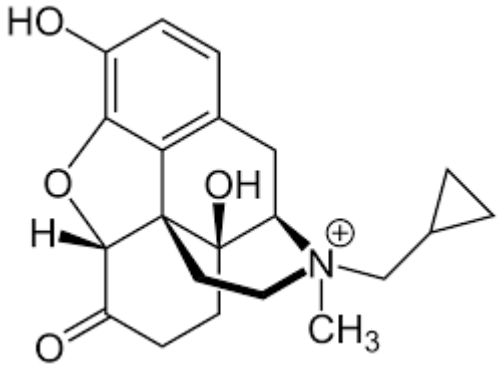
أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iii. مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists

(٥) ميثيل نالتريكسون Methyl naltrexone (Relistor)

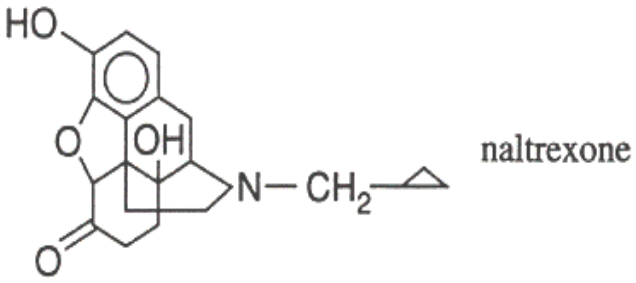


Methyl naltrexone

الميثيل نالتريكسون (Relistor) هو ملح رباعي (إدخال جذر ميثيل على نتروجين النالتريكسون) للنالتريكسون.

إن النتروجين المشحون إيجابيا يمنع الدواء من عبور الحائل الدموي الدماغي (BBB).

ولهذا فهو يعمل كمناهض في المستقبلات الأفيونية المحيطية.



جرى إدخال الميثيل نالتريكسون (Relistor) في المداواة عام ٢٠٠٨ لمعالجة الإمساك المحرض بالأفيونيات للمرضى الذين يتلقون معالجة مُلَطِّفة palliative.

يُعطى بمقدار ١٥٠ ملغ مرة واحدة كل يومين او حقنا حسب إرشادات الطبيب.

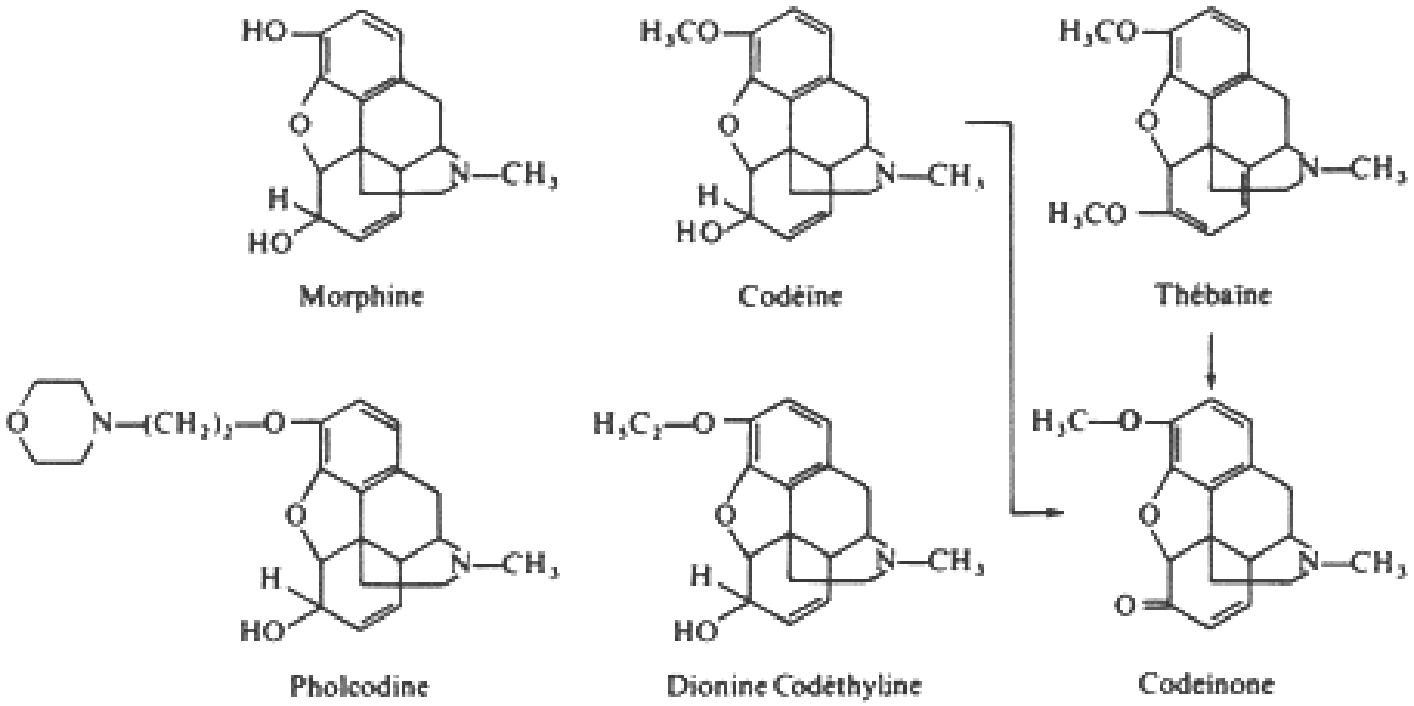
أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives

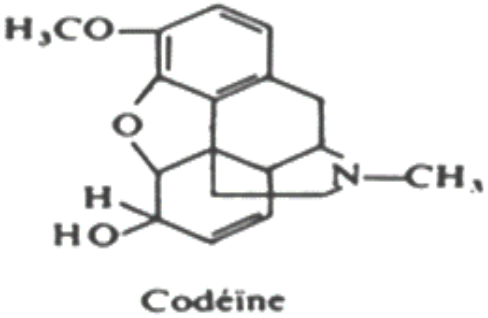
هي عبارة عن المشتقات الإيثرية للوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية للمورفين أو للمورفينون، وبعضها، مثل الثيبائين Thebaine، عبارة عن مشتقات ايثرية للوظيفتين الهيدروكسيلية الفينولية والكحولية معاً.

- إن تحويل الوظيفة الفينولية إلى وظيفة ايثرية يؤدي إلى إنقاص الفعالية عامّةً مع الاحتفاظ بالتأثير المضاد للسعال كما هي الحال في المورفين ولهذا تستعمل هذه الإيثرات مضادة للسعال Antitussives.



اللوحة (١–٢) أهم مشتقات المورفين والمورفينون الإيثرية.

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives



Codéine

(١) الكودئين Codeine

البنية: الكودئين يملك بنية الإيثر الميثيلي للمورفين، يوجد على نحو طبيعي في الأفيون opium لكن بكميات صغيرة لا تسمح باستحصاله تجارياً. ويستحصل عليه بعملية مَثْيَلَة methylation المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية للمورفين.

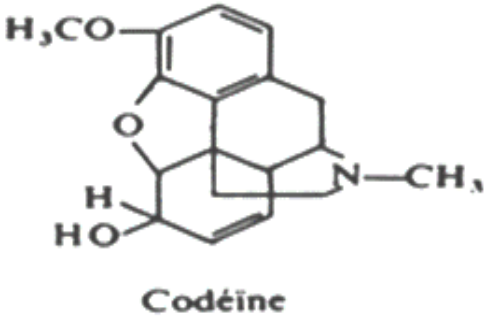
الصفات:

يوجد بشكل بلورات مُتَزَهِّرة efflorescent crystals، عديمة اللون، تحرف الضوء المستقطب نحو الأيسر، أو بشكل مسحوق بلوري ابيض اللون ويتحسس على الضوء.

يُعد الكودئين أساساً أحادي الحموضة monoacidic base .

يستعمل بشكله الأساس الذي يتبلور مع جزئي ماء أو بشكل أملاح: فوسفات الكودئين أو هيدروكلوريد الكودئين أو سلفات الكودئين.

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives



Codéine

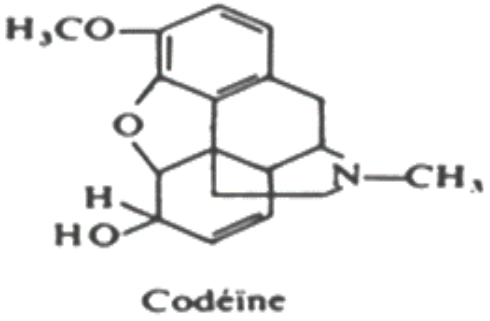
(١) الكودئين Codeine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يُعدّ التأثير الفارماكولوجي للكودئين عامَّةً مشابهاً للمورفين، لكنه لا يملك الفعالية المسكنة للألم نفسها. الجرعة المسكنة المعادلة equianalgesic dose بمقدار ٣–٥ ملغ حقنا كل ٤ ساعات من المورفين تعادل ٣٠ – ٦٠ ملغ كل ٤ ساعات من الكودئين .

- الجرعة المسكنة المعادلة equianalgesic dose بمقدار ١٠ ملغ فمويا من المورفين كل ٤ ساعات تعادل ٦٠ ملغ كل ٤ ساعات من الكودئين.
- أن تأثير جرعة بمقدار ٣٢ ملغ من الكودئين يعادل تأثير جرعة من الأسبيرين بمقدار ٦٥٠ ملغ في تخفيف الألم الناجم عن السرطان في مرحلته النهائية.
- يُستقلب قرابة ٥% من الكودئين إلى المورفين عن طريق نزع جذر الميثيل الايثري والإنزيم المسؤول هو السيتوكروم P450 2D6 (cyp)

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives



Codeine

(١) الكودئين Codeine

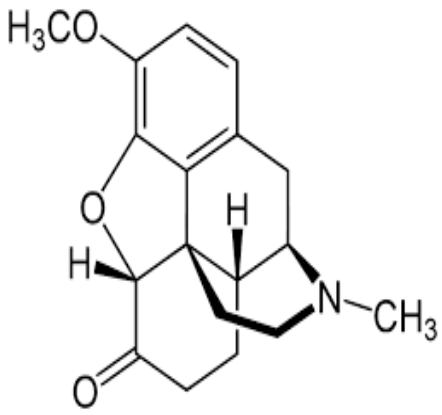
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- لقد أُفترض أن الفعالية المسكنة للكودئين هي للمستقلب منزوع الميثيل من ميتوكسي، ألا وهو المورفين. لكن بالمقابل، اذا لم يكن للكودئين أي فاعلية مسكنة، عندئذ المرض الذين يفتقرون لهذا الإنزيم سوف لا يشعرون باي تأثير مسكن عندما يأخذون الكودئين. لكن هذا ليس صحيحا، ولهذا فان الكودئين نفسه يملك خواصا مسكنة، أو على الأقل مُستقلب الكودئين الغلوكوروني glugoronic على الأوكسيجين ٦

- يتوافر الكودئين حسب توليفات عديدة مع الأسبيرين أو الايبوبروفين أو الأسيتامينوفين(الباراسيتامول) لمعالجة الألم متوسط الشدة.
- يعطى مسكنا للألم بمفرده بمقدار ١٥–٦٠ ملغ كل ٤ ساعات حسب الحاجة، ويجب ألا تزيد الجرعة اليومية عن ٣٦٠ ملغ.

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives

(٢) الهيدروكودون (Codone، Dicodid) (Hydrocodone



Hydrocodone

البنية: الإيثر الميثيلي للهيدروكسيل على الموقع ٣ للهيدرومورفون (ميثوكسي هيدرو مورفينون). يستعمل بشكل ملح : ثنائي طرطرات الهيدروكودون
Hydrocodone bitartrate (Dicodid, Codone).

علاقة البنية – التأثير :

إن فَقد مجموعة الهيدروكسيل على الموقع ٣ للهيدرومورفون يعطي مركبا (الهيدروكودون)تكون قوته اقل ب ٤–٥ مرات من الهيدرومورفون ، ولهذا تكون قوته تعادل ١,٥ من تلك التي للمورفين .

وبعكس الكودئين ، إن الفعالية الناهضة agonistللهيدروكودون لا تتطلب نزع الميثيل من جذر الميثوكسي في الموقع ٣ الهيدروكودون، رغم أنها تتم عن طريق إنزيم CYP2D6بنسبة ٤,٦ %من التصفية الاستقلابية .

وان حماية الهيدروكسيل في الموقع ٣ (بشكل إيثر) تجعله يعبر بشكل أفضل الحائل الدوي الدماغي (BBB)،

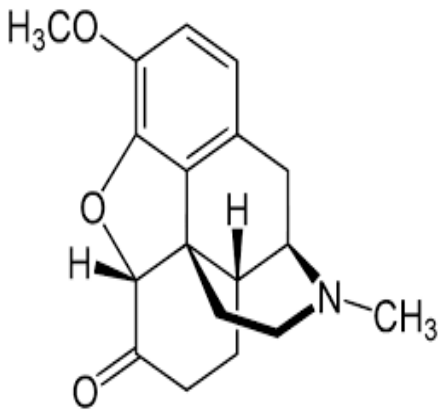
وان إرجاع الرابط ٧–٨ وأكسدة الهيدروكسيل في ٦ يسهم بتقوية الارتباط مع المستقبلة μ.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives

(٢) الهيدروكودون (Codone، Dicodid) (Hydrocodone

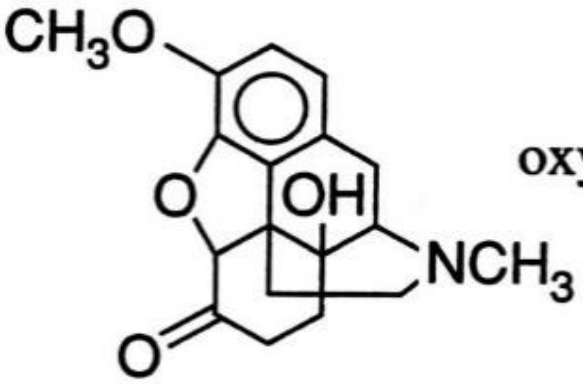


Hydrocodone

الاستعمال :

- يملك الهيدروكودون تأثيرات فارماكولوجية متوسطة بين تلك التي للمورفين والكودئين،
- لا يسبب الإدمان.
- وله فعالية مضادة للسعال أقوى من الكودئين ،ويستعمل لهذه الغاية على نحو رئيس ويعطى حقناً أو عن طريق الفم بمقدار ١٠–٢٠ ملغ يوميا او حسب ارشادات الطبيب.
- لا توجد أشكال صيدلانية جرعية تحوي الهيدروكودون منفردا في الولايات المتحدة الأمريكية إنما يتوافر حسب توليفات مع مركبات أخرى.
- يُسوق الهيدروكودون تجاريا بوصفه مضادا للسعال كالكودئين ويتوافر بتوليفات مع الهوماتروبين (من مضادات الفعل الكوليني anticholinergic)بشكل شراب وأقراص. وان إضافة المركب المضاد للفعل الكوليني هو لتخفيف سوء الاستعمال.
- ويتوافر أيضا بالمشاركة مع الكلورفينيرامين (مضاد هيستامين) أو مع الأسيتامينوفين Vicodin، Lortab)[٢][٤])أو الأسبيرين لمعالجة الألم.

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives



oxycodone

(٣) أوكسي كودون Oxycodone
Percocet, Percodan, OxyContin

البتية : الأوكسي كودون هو المشتق ١٤–بيتا هيدروكسي للهيدروكودون،

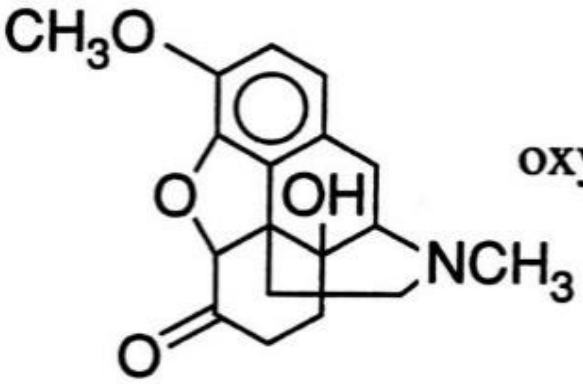
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- تضفي مجموعة الهيدروكسيل الإضافية في بنية الأوكسي كودون قوة إضافية أكبر (١,٥ مرة فمويا) من القوة التي تُعزى للهيدروكودون، وقد يعود ذلك إلى زيادة الألفة تجاه المستقبلة Receptor .
- يُستقلب الأوكسي كودون بالطراز نفسه للأفيونيات بنزع الميثيل عن النتروجين ونزع الميثيل عن أوكسيجين الإيثر، وينطرح بشكل مشتق غلوكوروني.
- يُسوق الأوكسي كودون حسب توليفات مع الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) ((Percocetأو مع الأسبيرين ((Percodanأو مع الايبوبروفين (Combunox .

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives

iv . مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives



oxycodone

(٣) أوكسي كودون Oxycodone

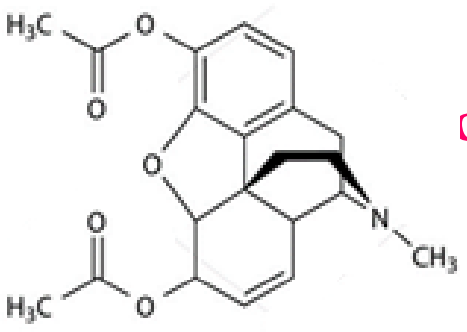
Percocet, Percodan, OxyContin

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يتوافر منذ أكثر من ٥٠ عاما بشكل أقراص ذات تحرر مباشر، وبشكل أقراص ذات تحرر مديد منذ عام ١٩٩٥ بعد مصادقة FDAتحت اسم (OxyContin)ويوجد بشكل أقراص ذات عيارات من ٥ إلى ١٦٠ ملغ، ولا يصرف إلا بوصفة طبية حتما.
- يستعمل الأوكسي كودون مسكناً للألم المتوسط والشديد عن طريق الفم بمقدار ٢٠ ١٠ ملغ أو تحت الجلد ومضاداً للسعال بمقدار ٥ ٣ ملغ.
- يستعمل أيضاً بالمشاركة مع الأسبيرين والأسيتامينوفين (الباراسيتامول). وهو أقل سمية من المورفين بأربع مرات.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

أولا– المورفين ومشتقاته Morphine and Derivatives



Heroin

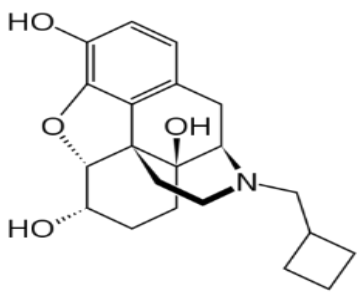
V . مشتقات المورفين الايسترية orphine Esters

الهيروئين Heroin

البنية: ثنائي الإيسْتِر esterالأسيتيلي للمورفين
diacetylmorphine 3,6

- بوجود مجموعتي الهيدروكسل المحميتين بجذري الأسيتيل (أكثر ألفة للشحوم)، يمكّن الهيروئين من عبور الحائل الدموي الدماغي (BBB) بسرعة أكثر من المورفين ويسبب الشعور بالشمق euphoric(الابتهاج أو النشوة) والتي تولد إدمانا addiction عند متعاطي الهيروئين، خاصة بعد الإعطاء الحقني.
- وحالما يصبح الهيروئين في الدماغ، يُستقلب بسرعة إلى 3–acetylmorphine، الذي لا يملك أي تأثير أو قليل من التأثير على المستقبلة μوالى 6–acetylmorphine الذي يؤثر بقوة أكثر من ٢ – ٣ مرة على المستقبلة μ من المورفين.
- الهيروئين أقوى من المورفين ب ٢ – ٣ مرة كمسكن، وقد مُنع بيعه في الولايات المتحدة الأمريكية لأنه يسبب الإدمان الشديد intense addiction liability.
- لا يتوافر الهيروئين للاستعمال الطبي إلا في بعض البلدان لتسكين الألم المترافق مع السرطانات والاحتشاءات infarctionالقلبية .
- لايزال الهيروئين أحد أكثر المخدرات narcoticsاستهلاكا على نحو غير مشروع ويحمّل المجتمعات التي تستهلكه أعباء مالية باهظة. وقد حضّرت استعماله منظمة الصحة العالمية .WHO

vi. مركبات أَفْيُونِيَّةُ المَفْعُول ناهضة ومناهضة معاً Opioids Mixed Agonist/Antagonist

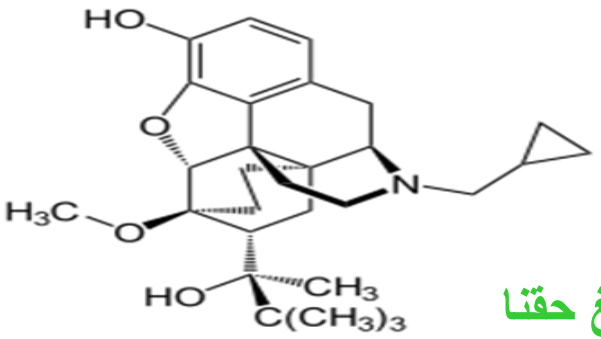


Nalbuphine

(١) النالبوفين Nalbuphine (Nubain)

- يستعمل النالبوفين بنجاح في معالجة ألم الولادة القيصرية، وقلع الأسنان ، وتبديل مفاصل الورك ، واستئصال الرحم ،
- ويمكن أن يستعمل لمعالجة الشرىurticaria المحرض بالأفيونيات لأنه يستطيع معاكسة ألم الشرى دون معاكسة التأثير المسكن عندما يستعمل بمقدار منخفض .
- يوجد بشكل امبولات حقن بتركيز ١٠ و ٢٠ ملغ / لتر .
- المقدار ا الاعتيادي ١٠ ملغ حقنا تحت الجلد أو في العضل أو الوريد كل ٣ – ٦ ساعة ويجب أن لا يزيد المقدار اليومي عن ١٦٠ ملغ.

vi. مركبات أَفْيُونِيَّةُ المَفْعُول ناهضة ومناهضة معاً Opioids Mixed Agonist/Antagonist



Buprenorphine

(٢) بوبرينورفين Buprenorphine (subutex)، (Suboxone)

في المقدار المنصوح به ، يعمل كناهض للمستقبلة μ مع ما يعادل ٠,٣ ملغ حقنا في الوريد إلى ١٠ ملغ حقنا من المورفين كمسكن الم . وقد أشارت احدى الدراسات إلى أن سقف التأثير المثبط للتنفس ، لكن ليس التأثير المسكن، فوق ٠,٠٥ إلى ٠,٦ ملغ وعمليا هذا الأمر يجعل منه أكثر مأمونية (إذا استعمل منفردا).

يستعمل تحت اللسان sublingual (subutex) في معالجة الألم و بالمشاركة مع النالوكسون (Suboxone) أو بشكل لصقات جِلدية .

أما أعراضه الجانبية كمثل الأفيونيات الأخرى: غثيان، قيء، صداع، دوار، تأثر الذاكرة، التعرق، الحكة، هبوط ضغط الدم عند الوقوف، إمساك، نقص الرغبة الجنسية، كما قد تحدث أضرار بالكبد خصوصا عند حقن الدواء في الأوردة، وهناك احتمال لحدوث تعود بدني و/أو نفسي على البوبرينورفين.

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

أمام الحاجة الطبية الملحة للحصول على أدوية جديدة تملك بعض أو كل تأثيرا ت المورفين دون التأثيرات الجانبية ، أو تخفيفها على الأقل ، فقد توجه الباحثون تاريخيا إلى "تقطيع " بنيته الكيميائية إلى أجزاء أصغر وأبسط وتحري فعالية كل جزء فارماكولوجياً .

علماً بأنه يمكن النظر إلى بنية المورفين على أنها تنتسب إلى الفينانثرين phenanthreneأو الدي بنزوفوران dibenzofuranأو البنزين دي هيدروفوران benzodihydrofuranأو الإيزوكينولين isoquinolineأو الغاما فينيل بيبيريدين gamma phenylpireridineإضافة إلى أنها تحتوي على بنية كل من المورفينان morphenane المورفان morphanالبنزومورفان benzomorphanوغيرها من الحلقات .

وجدنا انه من الأفضل سرد مسكنات الألم المركزية التخليقية انطلاقا من علاقة البنية – التأثير نسبة إلى بنية المورفين لمحاولة إبراز أجزاءه البنيوية الحاملة لما أصبح معروفا بالخاصة الدوائية pharmacophorمع ذكر أهداف الباحثون عند كل اكتشاف أي دواء مسكن جديد.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

التصنيف

i. المورفينان ومشتقاته Morphinanes

ii. البنزومورفان و مشتقاته Benzomorphan

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

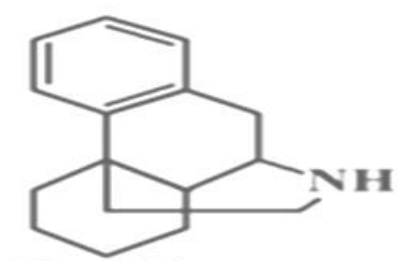
iv . دي فينيل هيبتان ومشتقاته Diphenylheptanes

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

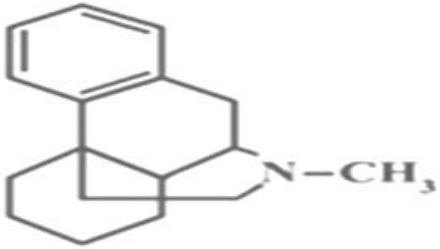
I . المورفينان ومشتقاته Morphinanes

المورفينان هي النواة الموافقة للمورفين ولكنها لا تحوي أية وظيفة كيميائية متبادلة أو الجسر الإيثري (الايبوكسيد) بين ذرتي الكربون ٤ و٥.

وكان أول مركب تخليقي من هذه المشتقات هو ميثيل مورفينان، ومع أن هذا المركب يتمتع بخواص مسكنة للألم، إلا أنه لم يستعمل في المداواة:



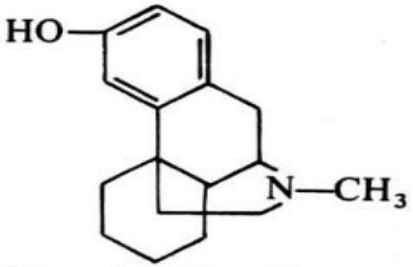
Morphinane
مورفينان
(= 2-Azabicyclo [3.3.1] nonan)



Methylmorphinane
ميثيل مورفينان

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

I . المورفينان ومشتقاته Morphinanes



hydroxy-3-N-methyl Morphinane

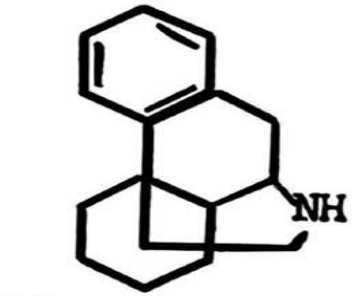
Levorphanol

(١) ليفورفانول Levorphanol

البنية: هيدروكسي –3–N– ميثيل مورفينان. يستعمل بشكل ملح طرطرات.

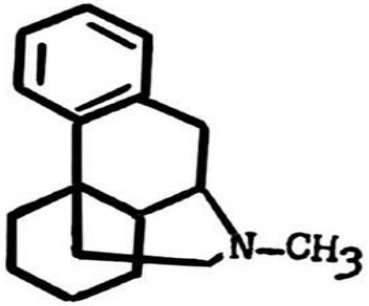
يستعمل في مواضع استعمال المورفين

ويعطي بمقدار 1.5 – 4.5 ملغ عن طريق الفم أو الحقن، وتأثيره المسكن يبدأ بعد 10 – 30 دقيقة من تناول الجرعة. ويستمر التأثير مدة 6 – 8 ساعات.



Morphinane

مورفينان



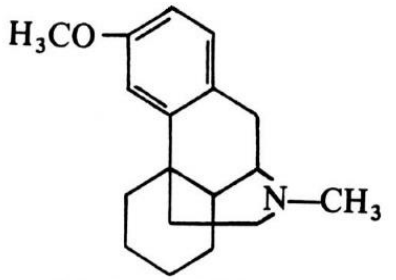
Methylmorphinane

ميتيل مورفينان

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

I . المورفينان ومشتقاته Morphinanes

(٢) ديكستروميتورفان Dextromethorphan



Methoxy-3-N-methyl Morphinane

Dextromethorphan

البنية: ميثوكسي – 3 – N– ميثيل مورفينان.
ويستعمل بشكل ملح هيدروبروميد.

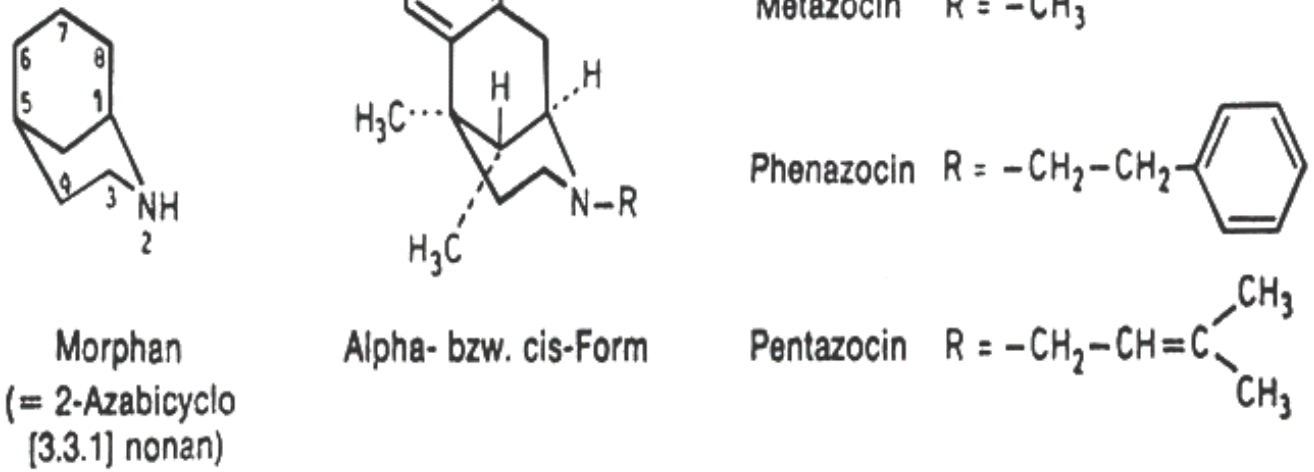
تم تخليق هذا المركب تقليداً لبنية ايترات المورفين التي تتمتع بتأثير مضاد للسعال. حيث تم تحويل المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية في الموضع ٣ إلى مجموعة ايثرية.

الاستعمال: يستعمل الديكستروميثورفان في مواضع استعمال الكودئين أو الفولكودين مسكناً للسعال. وليس له أي تأثير مسكن أو مهدئ. يعطى بمقدار 15 – 30 ميلي غراماً في اليوم للبالغين، و 3 – 7مليغرامات للأطفال

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

ii . البنزومورفان و مشتقاته Benzomorphan

تُعد بنية البنزومورفان جُزءا من بنية المورفين بعد أن جرى تبسيطها بحذف الحلقة C، ويطلق على مشتقاتها أحيانا البنزازوسينات penzazocines . وعمليا تتألف نواة البنزومورفان من اتحاد نواتين: الأولى هي نواة بنزين متبادلة، والثانية هي نواة المورفان Morphanالمكونة من اتحاد حلقة سيكلوهكزان مع حلقة بيبيريدين. إن أهم مشتقات البنزومورفان هي: الميتازوسين والفينازوسين والبنتازوسين.تظهر اللوحة(١–٥) بنية هذه المركبات.

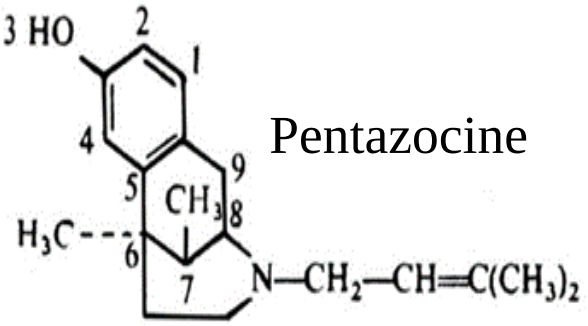


اللوحة(١–٥): بنية بعض مشتقات البنزومورفان المسكنة للألم مركزياً

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

ii . البنزومورفان و مشتقاته Benzomorphan

(١) البنتازوسين Pentazocine



Pentazocine

علاقة البنية – التأثير

بغية الحصول على مركبات ذات تأثير انتقائي أو نوعي لأحد تأثيرات المورفين وبشكل خاص الحصول على مركبات مسكنة للألم أو مضادة للسعال لا تسبب الإدمان أو ليس لها التأثيرات الجانبية التي يسببها المورفين،

فنجد في بنية البنتازوسين من جهة أولى أنه قد تمت المحافظة على قسم كبير من بنية المورفين فيها أي بنية الغاما γ فينيل بيبيريدين، ومن جهة ثانية فإن هذه البنية تحوي جذر آلليل المتبادل على ذرة الآزوت،

وذلك بالمشابهة مع بنية النالورفين، حيث يشير ذلك إلى أن هذا المركب يعاكس أحد تأثيرات المورفين المثبطة للتنفس كما هي الحال في تأثيرات النالوكسون بالنسبة للمورفين.

الاستعمال

يستعمل البنتازوسين في معالجة الألم بكل أنواعه ويعطى بمقدار ٢٠–١٥٠ ملغراماً في اليوم على عدة دفعات. لا ينصح بإعطائه لفترة طويلة لأنه يسبب أعراضاً ثانوية كالغثيان والقيء ويمكن أن يسبب الإدمان.

إن ٥٠ملغ من البنتازوسين تعادل ٦٠ ملغ كودئين من حيث التأثير المسكن للألم،

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines

ثمة تبسيط بنيوي أكثر لبنية البنزومورفان، من خلال حذف الحلقة **B** في البنزومورفان فتتشكل مشتقات البيبيريدين المتبادلة في الموقع ٤،

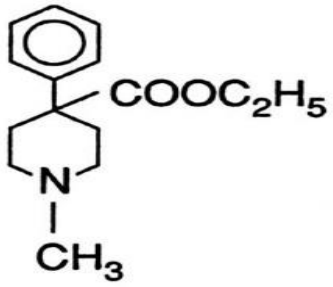
يطلق عليها أيضا مشتقات الغاما فينيل بيبيريدين.

تُعد هذه البنية مرنة **flexible** فراغيا حيث يمكن أن تكون الحلقة **A** العطرية في المحور **axial** نفسه للحلقة **D** (البيبيريدين) أو استوائية معها.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines



Pethidine

(١) هيدروكلوريد البيثيدين Pethidine hydrochloride
هيدروكلوريد الميبيريدين (Meperidine

البنية : هيدروكلوريد ميثيل –1 فينيل –4 بيبيريدين – كربوكسيلات –4 الإيثيل.

أُكتشف واستُعمل البيثيدين (الميبيريدين) عام ١٩٣٩ في بداية الأمر لأجل تأثيره المضاد للتشنج Antispasmodic) بالمشابهة مع الأتروبين، (راجع التعديلات البنيوية على المورفين: البيثيدين (الميبيريدين) و الميثادون مثالا، أعلاه) تحت اسم دولانيتين Dolantine الشكل (١–٦): ثم اعتُرف به مسكناً مركزياً للألم واستعمل تحت اسم دولوزال Dolosal.

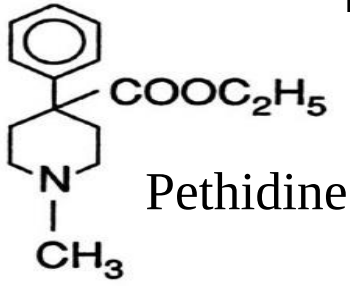
المقايسة:

يذاب حوالي ٢٥٠ ملغ موزونة بمضبوطية Non aqueous هي معايرة **ملح أساس ضعيف** في **وسط لا مائي** في ٤٠ مل من الأسيتون ثم يضاف ٥ مل محلول أسيتات الزئبق (٥% في حمض الأسيتيك) وعدة قطرات من الهيليانتين. يعاير بحمض البيركلوريك عشر النظامي. **يسلك هيدروكلوريد البيثيدين سلوك الأسس أُحادية المكافئ monovalente base.**

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines



Pethidine

(١) هيدروكلوريد البيثيدين Pethidine hydrochloride
هيدروكلوريد الميبيريدين (Meperidine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يملك البيثيدين بعض خواص المورفين الفارماكولوجية، فهو مسكن مركزي للألم (١/٥ فعالية المورفين) ولكنه أقل سمية وأقل تأثيراً على مركز النوم والتنفس من المورفين، وليس له أي تأثير مقيئ، ويمكن أن يولد الإدمان.
- يتمتع أيضاً ببعض خواص الأتروبين فهو حال للتشنج (قصبات، أمعاء، أوعية) فيستعمل مسكناً للألم الناتج عن التشنج العصبي والعضلي،
- ويعطى بمقدار ٥٠– ١٠٠ – ملغ بشكل مضغوطات، أو تحاميل أو حقناً بالعضل.
- يجب أن لا يعطى للمرضى الذين يخضعون للمعالجة بمثبطات إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين MAOIs.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines

(٢) مشتقات البيثيدين(الميبيريدين)

علاقة البنية – التأثير Structure – activity relationship :

نظراً للخواص الفارماكولوجية التي يتمتع بها البيثيدين كأول مركب مسكن للألم مركزي تخليقي، فقد تمت دراسة هذا المركب بعناية من حيث علاقة البنية – التأثير وذلك بغية

الحصول على مركبات ذات فعالية فارماكولوجية انتقائية أكثر أو الحصول على مركبات ذات فعالية قوية مسكنة مركزية للألم.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

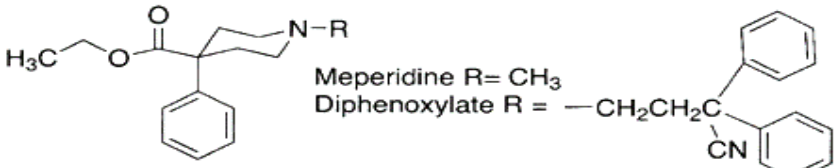
iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

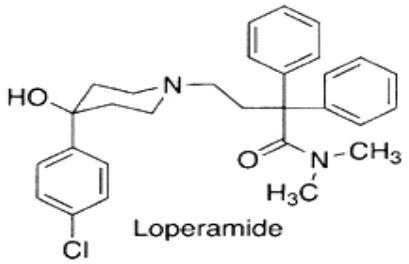
4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines

(٢) مشتقات البيثيدين(الميبيريدين)

تشير اللوحة(١–٦) إلى التعديلات الرئيسية التي تمت على هذه البنية والمركبات المستعملة .

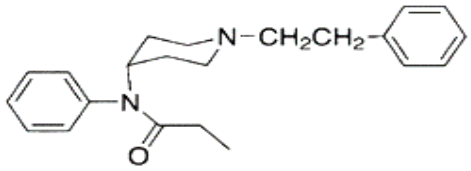
4-Phenylpiperidines



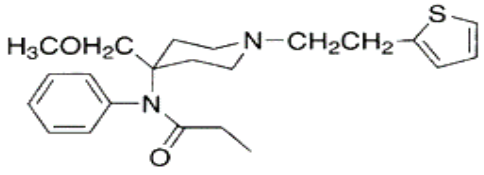


Loperamide

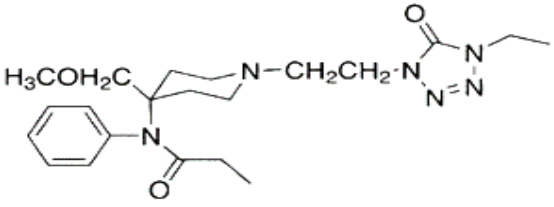
4-Anilidopiperidines



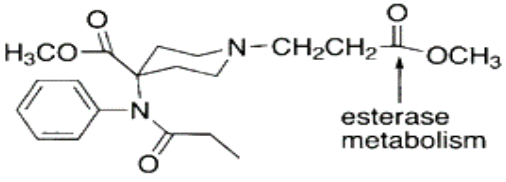
Fentanyl



Sufentanil



Alfentanil



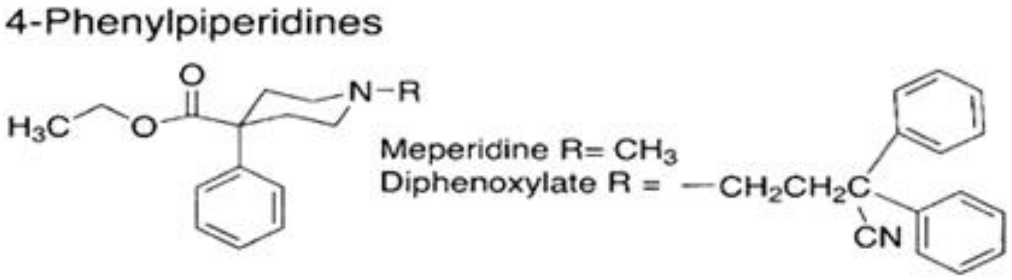
Remifentanil

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines

(٢–١) ديفينوكسيلات Diphenoxylate (Lomotil)



يُعد الديفينوكسيلات ناهضا للأفيونيات opioid agonist ويتوافر بالمشاركة مع الأتروبين (Lomotil)للاستعمال كدواء مضاد للإسهال antidiarrheal .

فبالجرعات المنخفضة يكون التأثير الأفيوني خفيف ، وان إضافة الأتروبين هي لتخفيف المعاقرة abuse .ويجب أن يعطى بحذر شديد للأطفال خوفا من التسمم.

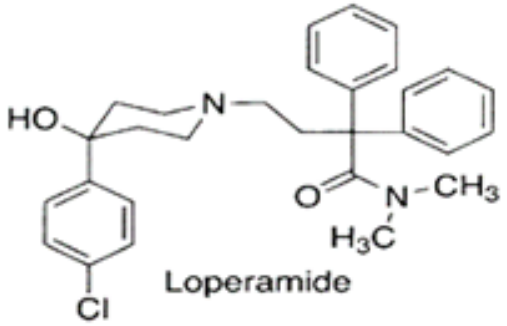
يستعمل بمقدار يومي ١٠ –٤٠ ملغ.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines

(٢–٢) لوبيراميد (Imodium) loperamide



اللوبيراميد (Imodium) هو من مشتقات ٤ – فينيل بيبيريدين وله بنية تشبه الميثادون لجهة الجذر المرتبط مع نتروجين البيبيريدن.

يؤثر مضادا للإسهال على نحو مباشر بالارتباط مع المستقبلات الأفيونية في جدار الأمعاء.

يثبط اللوبيراميد تحرر الأسيتيل كولين و البروستاغلاندين ، مما ينقص إفراز السوائل و الموجَةُ التمعُّجِيَّة peristaltic.

ومع أن اللوبيراميد يعبر الحائل الدموي الدماغي (BBB) لكنه لا يبدي تأثيرات الأفيونيات في CNS.

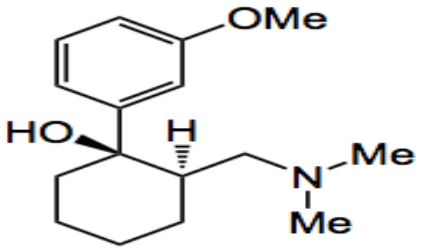
يتوافر اللوبيراميد في كبسولات عيار ٢ ملغ لمعالجة الإسهال الحاد والمزمن. والمقدار المنصوح به ٤ ملغ في البداية ، ثم ٢ ملغ .

أدوية أَفْيُونِيَّاتُ المَفْعُول Drugs Opioid

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

ylpiperdines and 4-anilidopiperidines



Tramadol

(٢–٣) هيدروكلوريد الترامادول Tramadol hydrochloride

البنية: هيدروكلوريد ±2– [(دي ميثيل أمينو) ميثيل]–1– (ميتاميثوكسي فينيل) سيكلوهكزانول. نتجت هذه البنية من استبدال حلقة سيكلوهِكزان بحلقة البيبيريدين في بنية البيثيدين (الميبيريدين).

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يملك المُصاوِغ الميسر (–) 1/20 من الفعالية الأفيونية للمصاوغ الميمّن، ولكن يستعمل الترامادول بشكله الراسّمي racemic وله فعالية تعادل 1/35 من فعالية المورفين. فالشكل الراسمي هو مزيج من اثنين من المُصاوِغَين المِرْآتيين enantiomer: (–) 2S ,3S و (+) 3 R , 2R.
- يستعمل الترامادول في معالجة الألم متوسط إلى شديد الشدة ويعطى بمقدار 50 – 100 ملغ كل 4–6 ساعات، ويعطى أيضاً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين (الباراسيتامول).
- يجب ألا يعطى الترامادول لمرضى الصرع ذوي العتبة المنخفضة للنوبات low seizure threshold.
- أما تأثيراته الثانوية فهي أخف من تلك التي للمورفين فلا يسبب تثبيطاً لمركز التنفس ولا إمساكاً، ولا يولّد الإدمان.
- وقد ذكر مصنعو الترامادول أن الأشخاص المتحسسين على الكودئين يجب أن لا يأخذوا الترامادول ، ربما بسبب أنه يحدث لديهم تفاعلات تَأَقِيّة (تحسسية) anaphylactic

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

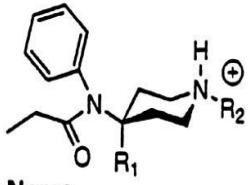
4– phenylpiperdines and 4–anilidopiperidines

(٣) الفينتانيل ومشتقاته Fentanyl and derivatives

علاقة البنية – التأثير Structure – activity relationship :

عندما جري استبدال الجذر ٤–أنيلين بالجذر ٤–فينيل في بنية البيثيدين(الميبيريدين) عبر اتصال بالنتروجين، ازدادت الفاعلية. وهذا الأمر قاد إلى تطوير سلسلة ٤–انيليدوبيبيريدين كما هو ملاحظ في اللوحة (١–٦) .

وكان الفينتانيل أول هذه المشتقات التي جرى تسويقها حيث كانت فاعليته ٥٠٠ مرة اقوى من البيثيدين(الميبيريدين) .

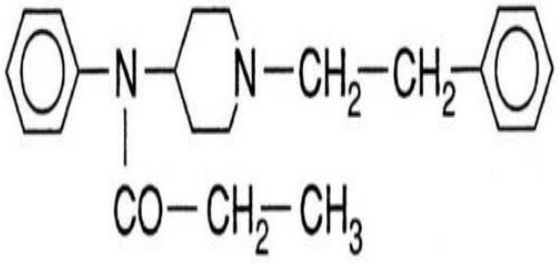


Generic Name	R_1	R_2
Fentanyl	H	$-CH_2\cdot CH_2-C_6H_5$
Sufentanil	$-CH_2-OCH_3$	$-CH_2\cdot CH_2-C_4H_3S$
Alfentanil	$-CH_2-OCH_3$	$-CH_2\cdot CH_2-N(C=O)N(Et)N=N$
Remifentanil	$-C(=O)OCH_3$	$-CH_2\cdot CH_2-C(=O)-OCH_3$

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines



(٣–١) سيترات الفينتانيل Fentanyl citrate (Duragesic

البنية :سيترات N–(1– فينيثيل – 4 – بيبيريديل) بروبيون أنيليد ،

يستعمل الفينتانيل بشكل ملح سيترات.

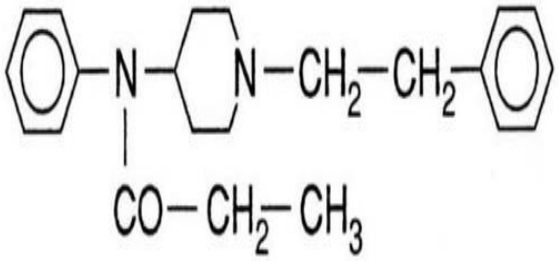
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يتمتع الفينتانيل بتأثير مسكن مركزي للألم أقوى بـ 50 مرة من المورفين عند البشر.
- وله مدة بدء تأثير سريعة جداً (قرابة 4 دقائق بعد الإعطاء) ومدة تأثير قصيرة (قرابة 1 – 2 ساعة).
- إن أُلفة الفينتانيل العالية للشحوم lipophilicتجعل مدة بدأ التأثير سريعة بعد الإعطاء، وان استقلابه السريع يؤدي إلى مدة تأثير قصيرة.
- قادت هاتان الصفتان (القوة ومدة بدأ التأثير السريعة والقصيرة) إلى استعمال الفينتانيل كمخدر مساعد.
- إضافة إلى ذلك يوجد بشكل لصقة (رُقْعَة) patch بطريق الجلد (Duragesic) . هذه التركيبة مفيدة لتفريج الألم المزمن عند المرضى غير القادرين على أخذ أدويتهم فمويا، تبدل اللصقة كل ٧٢ ساعة.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines



(٣–١) سيترات الفينتانيل Fentanyl citrate (Duragesic

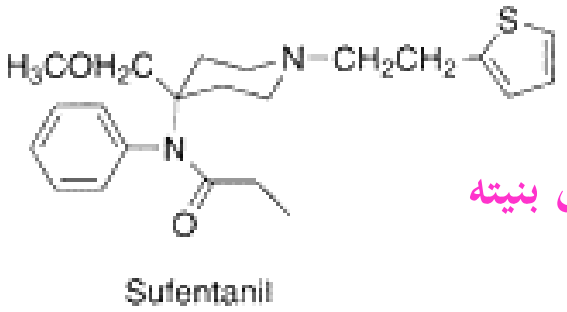
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- إن إدخال ايزوستيرات isosteres جذر N–phenethyl في بنية الفينتانيل أدى إلى الحصول على ألفينانتيل alfenantil وسوفينتانيل وريميفينتانيل اللوحة (١–٦).
- أما تأثيراته الجانبية فهي مشابهة لتلك التي للمسكنات المركزية القوية، خاصة تثبيط التنفس وخفقان القلب، ويسبب الاعتماد dependence.
- تستعمل سيترات الفينتانيل في تسكين الألم المزمن بشكل لصقات بتراكيز مختلفة: 200 mcg ; 400 mcg ; 600; 800 mcg ; 100 mcg ; 300 mcg ; 1600 mcg ; 25 mcg/hr ; 50 mcg/hr ; mcg/hr.
- ويمكن أن تعطى حقناً تحت الجلد.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iii. مشتقات ٤– فينيل بيبيريدين ومشتقات ٤– أنيليدوبيبيريدن

4- phenylpiperdines and 4-anilidopiperidines



Sufentanil

(٣–٢) سيترات السوفينتانيل(Sufenta) Sufentanil citrate

إن إضافة مجموعة 4–ميثوكسي ميثيل واستبدال حلقة الثيوفين بحلقة البنزين في بنيته الفينتانيل قاد إلى المركب سوفينتانيل اللوحة (١–٦) الذي يُعدّ إيزوستيراً حيوياً Bioisoster لهذا الأخير مع زيادة في الفعالية الأفيونية بمقدار ١٠ مرات.

وبالرغم من أن تأثيراته المسكنة والمركِّنة قوية إلا أن تأثيراته الجانبية، تثبيط مركز التنفس، أقل من المورفين عند إعطاءه بالجرعة المُبنِّجة.

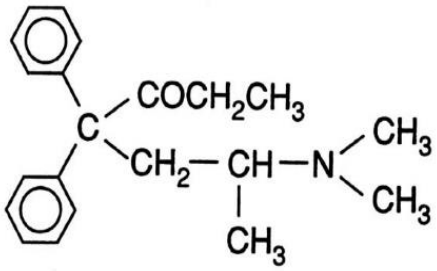
يتميز السوفينتانيل عن الفينتانيل أيضاً بكون مدة بدء تأثيره أسرع بعد الإعطاء وتأثير أقصر مدة. ي

يستعمل في التبنيج anesthetic ويتوافر بشكل أمبولات ampoules حقن بتركيز ٠,٠٥ ملغ / مل.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iv. دي فينيل هيبتان ومشتقاته Diphenylheptanes

(١) الميثادون Methadone



Methadone

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يتمتع الميثادون بتأثير مسكن للألم وبتأثير مضاد لتشنج العضلات، وتأثيره المسكن أقوى من تأثير المورفين، ولكنه أكثر سمية ويسبب الأعراض الثانوية نفسها (غثياناً – قيئاً – اعتياداً).

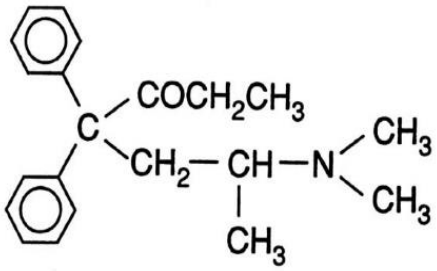
يُعطى بمقدار 2.5 – 10 ملغ باليوم عن طريق الفم أو حقناً بالعضل أو بشكل تحاميل.

يمكن استبدال الميثادون بالمورفين بغية تلطيف الأعراض الانسحابية withdrawal symptoms عند معالجة المدمنين على الأفيونيات (الهيروئين). إذ يقوم الميثادون بإحصار blockade مستقبلات الأفيونيات opioid receptors في الدماغ التي ترتبط مع هذه الأفيونيات مثل الهيروئين. ينجم عن ذلك تأثيران:

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iv. دي فينيل هيبتان ومشتقاته Diphenylheptanes

(١) الميثادون Methadone



Methadone

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

الأول ، بسبب إن هذا الإحصار يستمر مدة ٢٤ ساعة ،حتى لو أخذ المدمن الهيروئين بعد إعطاء الميثادون فان هذا الشخص لن يعد يشعر بنفس الشعور السابق.

الثاني ،بسبب إن تأثير الميثادون يترافق مع أعراض انسحابيه بطيئة واقل شدة من تلك المترافقة مع الهيروئين ، ، فيمكن للمريض أن يعاني هذه الأعراض إنما بشكل أقل طالما يعالج بالميثادون .

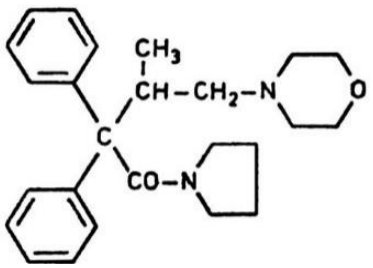
يستعمل الميثادون على نحو واسع في معالجة الإدمان على الأفيونيات ويعطى بمقدار 10 – 40 ملغ فموياً كل 24 ساعة ولتثبيط أعراض الانسحاب withdrawal.

الأعراض الثانوية للميثادون هي نفسها التي للأفيونيات وتتضمن تقبض الحدقتين، تثبيط تنفس، اعتماد جسدي physical dependence.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics

iv. دي فينيل هيبتان ومشتقاته Diphenylheptanes

(٢) ديكسترو موراميد Dextromoramide



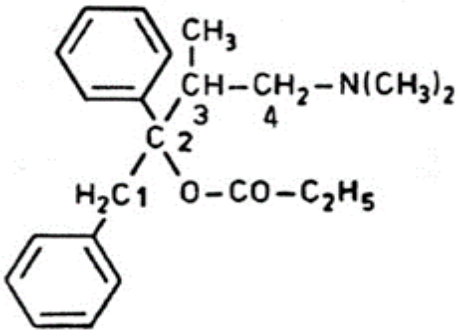
Dextromoramide

البنية: يعد الديكستروموراميد من مشتقات الميثادون مع استبدال وظيفة أميدية بالوظيفة الكربونيلية. يحتوي على كربون غير متناظر فيوجد له مُصاوغان، المركب الفعال هو المصاوغ الميمن Dextrorotatory والذي له فعالية دوائية أقوى من المصاوغ الآخر. يستعمل بشكل ملح طرطرات حامضة.

الاستعمال: الديكستروموراميد هو مسكِّن مركزي للألم أقوى من المورفين بخمس مرات وسميته معادلة لهذا الأخير، يبدأ التأثير بعد 10–15 دقيقة من تناوله ويدوم 4–6 ساعات.

يعطي بمقدار 5 – 20 ملغ عن طريق الفم. يسبب التأثيرات الجانبية نفسها ويعالج المتسممون به بالنالوكسون. وبسبب تأثيراته الثانوية فقد تراجع استعماله طبياً حالياً.

ثانياً–الأدوية المسكنة للألم المركزية التخليقية Synthetic Central Analgesics



iv. دي فينيل هيبتان ومشتقاته Diphenylheptanes

(٣) ديكستروبروكسيفين Dextropropoxyphene

الاستعمال: يتمتع الديكستروبروبوكسيفين بتأثير مسكن للألم مشابه للميثادون ولكنه أضعف من الألم متوسط الشدة وله تأثير خفيف كمسكن للسعال.

بين الأعوام ١٩٨١ و ١٩٩٩ حدث ٢١٠٠ إصابة وفاة بسبب استعمال البروبوكسيفين.

يسهم استقلاب البروبوكسيفين بمخاطرة الكامنة كدواء، فهو يستقلب بطريق نزع الميثيل ليتشكل نوربروبوكسيفين norpropoxyphen. وهذا يمكن أن يسبب سمية قلبية.

إن التأثير المسكن الضعيف وإمكانية التسمم به جعل بعض الأطباء الممارسين ينصحون بسحب كل الأشكال الصيدلانية الحاوية على البروبوكسيفين من السوق التجارية، وقد سحب من الأسواق التجارية عام ٢٠٠٧ في معظم الدول.

يستعمل الديكستروبروبوكسيفين بالمشاركة مع مسكنات الألم خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب مثل الأسبرين والباراسيتامول، ويعطى بمقدار 65 ميلي غراماً من ملح الهيدروكلوريد أو 100 ملغ من ملح النابسيلات تكرر على ثلاث مرات أو أربع مرات يومياً.

وأن استعماله المتكرر ولمدة طويلة يمكن أن يسبب الإدمان من النموذج الذي يسببه استعمال المورفين.

يسبب استعماله بالمقدار العلاجي بعض الأعراض الثانوية الخفيفة مثل الاضطرابات المعدية المعوية والكبدية.