كلية: الصيدلة	مقرر: الكيمياء الدوائية الصيدلانية 1
الرمز:PHCC629	مدرس المقرر: باسمة عروس

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية المتقدمة

الجزء النظري

المحاضرة الأولى

مسكنات الألم المركزية

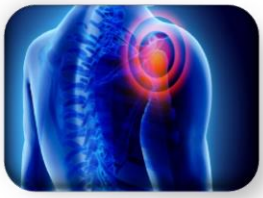
Central Analgesics

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

أدوية مسكنات الألم المركزية

Central Analgesics



مسكنات الألم Analgesics

Analgetic وAnalgesic مصطلحان يعنيان "مسكّن للألم".

يستعملان لوصف مجموعة متنوعة من الأدوية المسكنة للألم مثل أفيونيات المفعول Opioids، والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)، والتريبتانات Triptans، ولكل منها آلية تأثير مختلفة لتفريج الألم ذي الأسباب المتنوعة على نحو واسع.

تصنيف المسكنات Analgesics وفقاً لاستعمالها العلاجي:

- **أفيونيّات المفعول Opioids (وتسمى المسكنات المخدرة أو المخدرات Narcotic analgesics):**

والتي تلعب دوراً رئيساً في تفريج الألم الحاد وفي تدبير الألم المزمن المتوسط والوخيم Severe.

- **أدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs والأسيتامينوفين (الباراسيتامول):**

التي هي الأدوية المسكنة للألم الأوسع استعمالاً لتفريج الألم الخفيف والمتوسط وتخفيض الحرارة.

- **التريبتانات Triptans:**

أدوية مضادة للشقيقة (الصداع النصفي) Antimigraine المخصصة نوعياً لمعالجة الشقيقة الحادة والصداع العنقودي Cluster headaches.

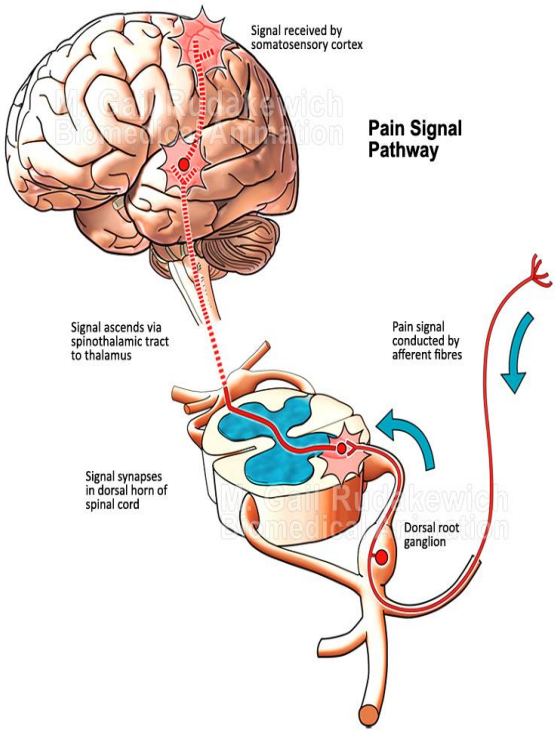
- **مسكنات ألم مساعدة Analgesic adjuvants:**

صنف جديد من المسكنات يتضمن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic antidepressants مثل الأميتريبتيلين، ومضادات الاختلاج Anticonvulsants مثل الغابابانتين والبريغابالين.

- **المسكنات الموضعية:**

مثل رقعات الليدوكائين Lidocaine patches التي يمكن أن تستعمل لمعالجة الألم المتعلق بالاعتلال العصبي.

لمحة عن الألم:

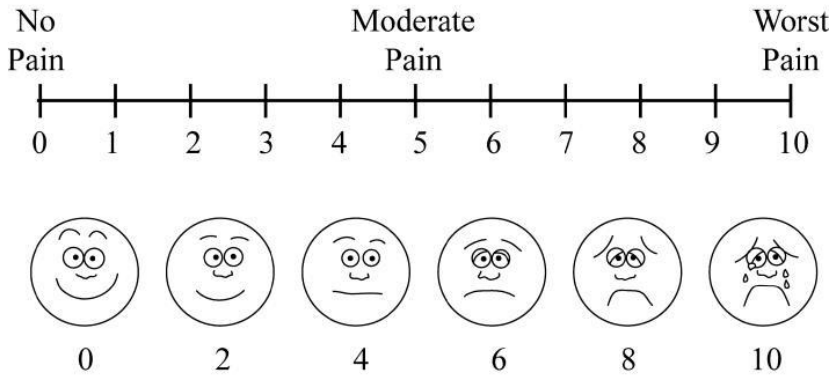


يعدّ الألم جهاز إنذار في الجسم البشري، يحميه من المحيط، من خلال المنعكس الذي يبعده عن مصدر الأذية المسببة للألم مثل المدفأة أو أداة حادة وغيرها، ويحميه من أي إصابة أو ضرر داخلي، فالشعور بالألم يدل عن وجود مرض أو أذية أو خلل بأحد الأنسجة مما يوجه إلى الطبيب الذي يستطيع من خلال وصف الألم ومكانه من تشخيص المرض وبالتالي إعطاء العلاج المناسب الذي من شأنه أن يعافي العضو والنسيج المتضرر وبالتالي إيقاف الألم.

يكوّن الدماغ شعور الألم نتيجة التنبيهات التي تصله من مستقبلات الألم الموجودة في جميع أنحاء الجسم، كما أن الألم ليس مرضاً بحد ذاته إنما هو عرضٌ يصاحب الكثير من الأمراض، وقد اعتبره أبقراط إشارةً مفيدةً تدل على وجود اعتلالٍ أو خللٍ ما يقود لتشخيص المرض. يبدأ الشعور بالألم عندما يتجاوز المنبه عتبة الألم التي لا تكون ثابتة دائماً وتختلف من شخصٍ لآخر وبين الذكور والإناث، وهنا يأتي دور مسكنات الألم التي تقوم بتخفيف الألم بشكلٍ محددٍ وانتقائي دون عرقلة وصول النبضات العصبية أو التأثير على الوعي والإدراك الحسي، هذه الانتقائية التي تميز بين المسكن **Analgesic** والمخدّر**Anesthetic** .

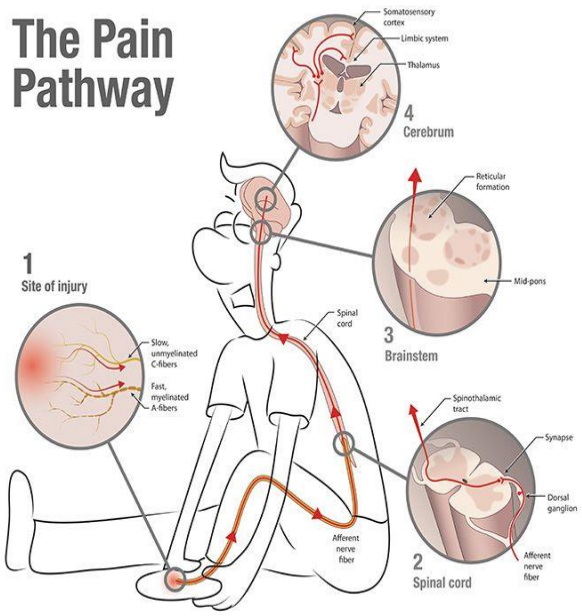
يزول الألم غالباً حالما يزول منبه الألم ويتعافى الجسم، لكن أحياناً يستمر الألم على الرغم من زوال المنبهات والشفاء الواضح، كما قد ينشأ الألم في بعض الأحيان دون أن يُلاحظ وجود أي منبه أوأذية أو مرض.

بسبب اختلاف عتبة الألم من شخص لآخر تم استخدام مقاييس معيارية للألم في العيادات والتجارب السريرية لمعرفة شدة ألم المريض، من أجل المساعدة في حل هذه المشكلة يعرض أحد مقاييس الألم **Wong-Baker** سلسلة من الوجوه التعبيرية التي تكون مرقمة من الوجه رقم " صفر "مبتسم و لا يعاني من ألم إلى الوجه ذو الرقم " عشرة " يبكي من شدة الألم، وعندها يُسأل المريض الذي يعاني من الألم عن الوجه الذي يتطابق مع شدة الألم التي يختبرها.



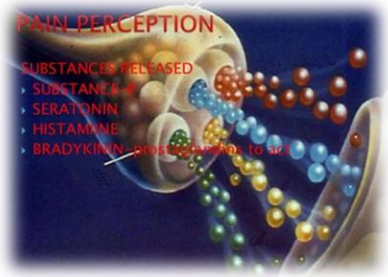
يوجد نوعان من الألم:

- **الألم الحاد Acute Pain :**



يعرّف بأنه استجابة فيزيولوجية متوقعة لمنبهات ضارة (كيميائية، حرارية، ميكانيكية) مرتبطة إما بجراحة أو رض أو مرض حاد. وينتج عن تنبيه مستقبلات الألم في موقع الأذية في الجسم، ويترافق هذا النوع من الألم عادةً مع جراحة أو إصابة مؤلمة أو أذية بالنسيج وممكن أن يترافق مع العمليات الالتهابية، ومن المعهود عن الألم الحاد أنه يصل لحد معين و يزول خلال أيام أو أسابيع و قد يستمر لأشهر أو أكثر من ذلك حتى تمام الشفاء.

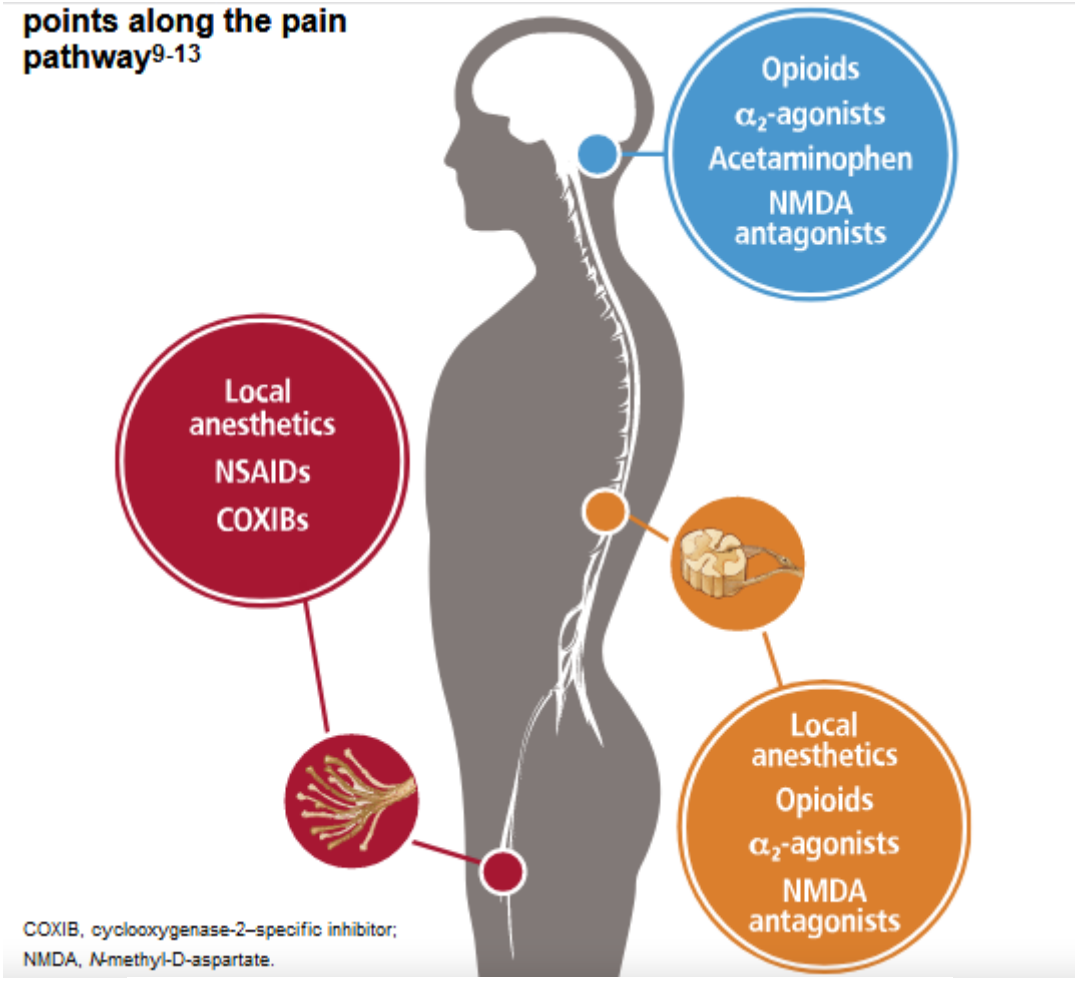
ينشّط الألم الحاد الفرع الودي للجهاز العصبي اللاإرادي من أجل توليد استجابات مثل: (ارتفاع ضغط الدم، تسرّع القلب، التعرّق، ضيق تنفس، أرق، شحوب الوجه، توسع حدقة).

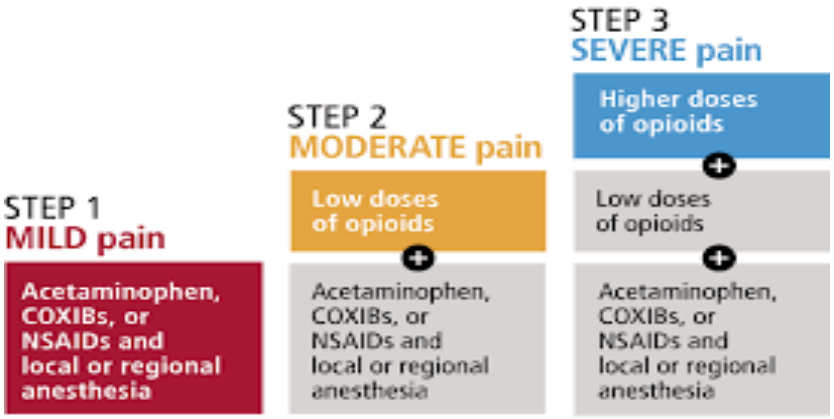


تعتبر آلية الألم الناتج عن أذية جسدية (الألم الموضعي) معقدة للغاية. ففي البداية تتحرر المواد الكيميائية التي تلعب دور وسيط نتيجة تلف الأنسجة، وهذه المواد هي: البروستاغلاندين والبراديكينين، والسيروتونين، و Substance P، والهيستامين، التي تحفز مستقبلات الألم مولدة نبضة كهربائية تنتقل من موقع الإصابة المحيطية على طول الخلايا والألياف العصبية وبالتحديد ألياف C وألياف دلتا A إلى المستقبلات في القرن الخلفي للنخاع الشوكي ثم تصعد تلك النبضة إلى جذع الدماغ ثم المهاد فالدماغ المتوسط . تنقل ألياف Aδ المغمدة بطبقة رقيقة من النخاعين بسرعة أكبر مقارنة مع ألياف C الغير مغمدة .كما ترتبط إكسونات Aδ مع الألم الحاد وبالتالي تتشكل عملية منعكسة تؤدي إلى الابتعاد عن منبهات الألم مثال على ذلك إبعاد اليدين عن الموقد الساخن. وترتبط هذه الألياف بالأحاسيس الحرارية والميكانيكية. على النقيض من ذلك، فإن ألياف C غير المغمدة بالنخاعين والموصلة ببطء مسؤولة عن الألم الثانوي الخفيف وطويل الأمد. أي يعد النقص في مادة النخاعين السبب في النقل البطيء بألياف C بينما تعد الخلايا العصبية Aδ مسؤولة عن الحس بالألم الحاد الأولي حيث أنها تستجيب لعتبات تنبيه منخفضة وذلك يعود إلى قدرتها الموصلة الكبيرة. من جهة أخرى، تستجيب ألياف C لعتبات تنبيه شديدة القوة وعادةً قد لا تكون فعالة إلا خلال الالتهاب أو عند التنبيه الميكانيكي أو الكيميائي أو الحراري الشديد. أخيراً، من المهاد تنتقل الرسالة الناجمة عن مستقبلات الأذية إلى القشرة الحسية الجسدية ثم الفص الجداري ثم إلى الفص الجبهي ومنها إلى الجهاز الحوفي حيث تتم معالجة المنبه مسببةً إدراك الألم.

- **الألم المزمن Chronic Pain :**

في حين أن الألم الحاد هو استجابة مؤقتة لمحفز مؤلم لمستقبلات الألم الذي يستمر حتى تزول المحفزات المؤلمة، يمكن أن يستمر الألم المزمن من أشهر إلى سنوات بعد شفاء الإصابات الأولية، يمكن أن يكون الألم معنداً خفيفا أو مبرحاً، عرضياً أو مستمراً، هو في الغالب ألم الاعتلال العصبي، و ينطوي على ضرر (تلف) في الجهاز العصبي المحيطي أو المركزي . المصادر الأكثر شيوعاً للألم المزمن ناتجة عن ألم الرأس، آلام المفاصل، الألم الناتج عن إصابة، آلام الظهر .تشمل أعراض الألم المزمن ألم خفيف إلى شديد لا يزول، ويمكن وصف الألم بأنه إطلاق نار، أو احتراق، أو شعور بعدم الراحة أو وجع أو ضيق أو تصلب. كما قد يعاني الشخص من حالتين أو أكثر من حالات الألم المزمن مثل :متلازمة التعب المزمن، انتباذ بطانة الرحم، الاعتلال العضلي الليفي، مرض التهاب الأمعاء، التهاب مثانة خلالي.





الأفيون Opium والمورفين Morphine

- هو لاتكس (عصير لبني تفرزه بعض النباتات) مجفف بأشعة الشمس لكبسولات البذور غير الناضجة لنبات الخشخاش Papaver somniferum.

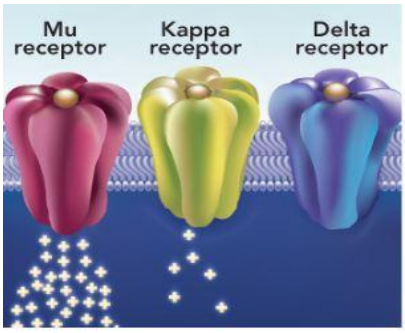
- استعمل الأفيون على مدار التاريخ وذكر في كتابات قدماء المصريين واليونانيين والرومان والعرب والهنود والصينيين.
- يحتوي الأفيون على أكثر من 40 قلويد مختلف تتمثل في 5 بنى كيميائية وهي : المورفين، الكودئين، ثيبائين، بابافيرين، نوسكابين.
- أدخل الأفيون في أوروبا بالقرن السادس عشر وكان مستحضر اللودانوم Laudanum المكون من مسحوق الأفيون في الكحول أو الخمر.
- يعد الأفيون من أقدم مسكنات الألم التي استعملت في المداواة، والمورفين هو أحد قلويداته الرئيسة التي عزلت في أوائل القرن التاسع عشر.
- بعد معرفة الخواص الفارماكولوجية المتعددة للمورفين اتجهت البحوث نحو اصطناع مركبات تتفوق 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.

❑ لمحة تاريخية:

- ➢ ونظراً للفاعلية القوية للمورفين، فقد استمر استعمال المورفين والكودئين بوصفهما مسكنين للألم بارزين من مصدر نباتي ضروريين طبياً حتى الآن.
- ➢ قاد اكتشاف المورفين في أوائل القرن التاسع عشر وإيضاح خواصه المسكنة القوية مباشرة إلى البحث عن أدوية مماثلة من مصدر نباتي.
- ➢ ومنذ عام 1939 بدأ ظهور المركبات الصنعية التي لها التأثير الفارماكولوجي نفسه، وكان أول هذه المركبات الذي حضر انطلاقاً من دراسة العلاقة البنية – التأثير هو البيثيدين (الميبيريدين) وهو من مشتقات غاما فينيل بيبيريدين γ-phenylpiperidine التي تشكل قسماً من بنية المورفين.
- ➢ ثم ظهر الميتادون ومشتقات المورفينان، والعديد من المركبات الصنعية الأخرى.

❑ آلية تأثير المورفين Mechanism of Action:

- ➢ عندما يرتبط المورفين في مستقبلاته فإنه ينشط هذه المستقبلات فتظهر تأثيراته الفارماكولوجية.
- ➢ هناك ثلاثة أنماط من المستقبلات وهي:



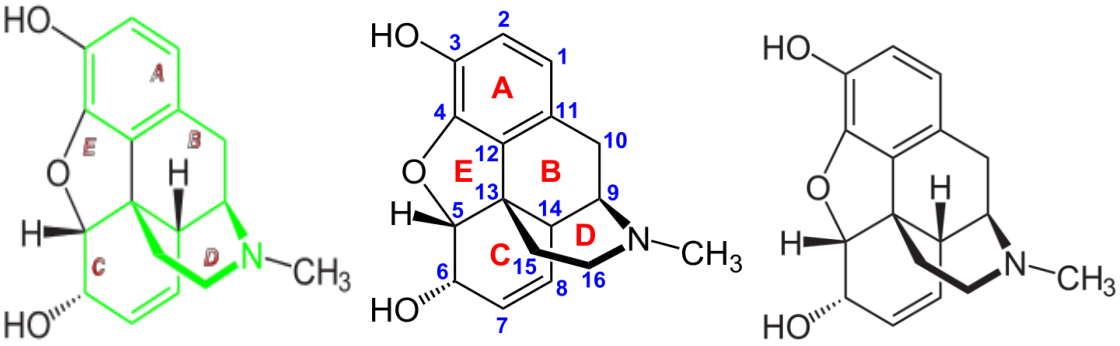
المستقبلة مو μ receptor

المستقبلة دلتا δ receptor

المستقبلة كابا κ receptor

❑ البنية العامة:

➢ يحوي المورفين في بنيته المشتقة من الأوكتاهيدروفينانترين Octahydrophenanthren على الوظائف الكيميائية التالية:



- وظيفة هيدروكسيلية فينولية Phenolic hydroxyl على الكربون (3) في الحلقة (A).
- وظيفة هيدروكسيلية كحولية Alcohol hydroxyl على الكربون (6) في الحلقة (C).
- وظيفة ايترية مكونة جسراً أوكسيجينياً Epoxideبين الكربونين (4-5).
- رابطة مضاعفة Double bond بين الكربونين (7-8) في الحلقة (C).
- وظيفة أمينية ثالثية Tertiary amine تحمل جذر ميتيل.

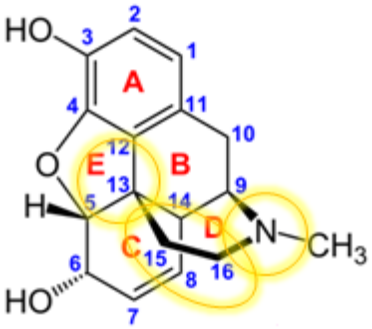
❑ الاستحصال:

➢ عُزل المورفين من الأفيون عام 1806 من قبل صيدلي ألماني Serturner، وقد أطلق عليه الاسم "مورفين" نسبة إلى إله الأحلام اليوناني "مورفيوس Morpheus".

➢ وقد وجد أول ذكر لخشخاش الأفيون في العراق على لوحة حجرية عام 300 قبل الميلاد.

➢ ورغم إنه قد جرى تخليق المورفين بعمليات كيماوية بطرائق متعددة، إلا أنه لم يزل يستحصل عليه من لاتكس الخشخاش بطريقة الاستخلاص.

❑ علاقة البنية ـ التأثير:



➢ يمكن تلخيص علاقة البنية – التأثير في المركبات الأفيونية المفعول (المورفين ومشتقاته) التي تملك خواص مسكنة – مخدرة على النحو التالي:

- ذرة كربون رباعي التبادل مرتبط مع حلقة عطرية متغايرة أو حلقة عطرية كربونية مع أن يكون الكربون C-13 في المورفين موجود بتهايؤ S.
- وظيفة أمينية ثالثية (ذرة نتروجين ثالثي) مع أن تكون متبادلات النتروجين صغيرة نسبياً (ميتيل، إيتيل).
- سلسلة من ذرتي كربون اثنتين تربط الكربون الرباعي والنتروجين الثالثي.

❑ الصفات العامة للمورفين:

➢ الصفات الفيزيائية:

بلورات لماعة عديمة اللون، مُرّة الطعم، يتبلور المورفين الطبي مع جزيء ماء واحد، تفقد البلورات ماءها البلوري بالدرجة 110°م.

قليلة الانحلال بالماء والايثر، تنحل في الكحول، لا تنحل في الاسيتون، تنحل في المحاليل القلوية. محاليل المورفين الكحولية 1% تحرف الضوء المستقطب نحو الأيسر.

➢ الصفات الكيميائية:

يعطي المورفين تفاعلات الوظائف الكيميائية الموجودة في بنيته:

1- تفاعلات الوظيفة الأمينية الثالثية (آزوت عضوي):

- **يعدّ المورفين أساساً أحادي المكافئ فيعطي أملاحاً مع الحموض المعدنية، ويرسب بكواشف القلويدات.**
- **تعطي الوظيفة الأمينية الثالثية بالأكسدة بوساطة الماء الأوكسيجيني وظيفة أمينوأوكسيد، ويسمى المورفين عندئذ جينومورفين.**

2- تفاعلات الوظيفة الفينولية:

- **ينحل المورفين في المحاليل القلوية ويعطي مركبات تدعى مورفينات (الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم). ولكنه لا ينحل في النشادر ولهذا يترسب المورفين من محاليله القلوية عند إضافة محلول كلوريد الأمونيوم.**
- **يعطي المورفين مشتقات ايترية وايستيرية.**
- **يعطي المورفين مع بيركلوريد الحديد لوناً بنفسجياً ويحول وجود الحموض والكحولات والحرارة دون ظهور اللون.**

3- تفاعلات الوظيفة الغولية الثانوية:

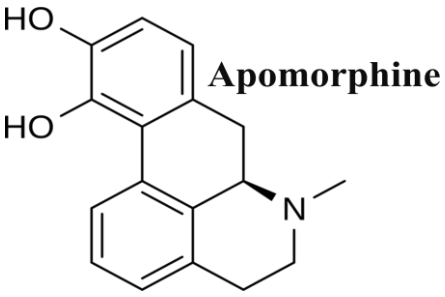
- **يكّون المورفين إيسترات مع الحموض العضوية. ويتأكسد المورفين ويتحول إلى مورفينون.**

4- تفاعلات الرابطة المضاعفة:

- **يعطي المورفين بالهدرجة مركب الدي هيدرو مورفين Dihydromorphine.**

5- تأثير الحموض أو القلويات بالحرارة:

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



هيدرو كلوريد المورفين
Morphine Hydrochloride
Mor, HCl, $3H_2O$

يتبلور هيدروكلوريد المورفين مع ثلاثة جزيئات ماء يفقدها بالدرجة 100°م.

➢ **الصفات :**

- **بلورات إبرية طويلة عديمة اللون ذات طعم مر شديد، تنحل في الماء والكحول، تحرف محاليلها المائية 2% الضوء المستقطب نحو الأيسر.**
- **إذا عولجت المحاليل المائية بهيدروكسيد الصوديوم أو البوتاسيوم يترسب المورفين، ولكنه ينحل بزيادة القلوي (بسبب تشكيل الفينات)، أما إذا عولجت بالنشادر فيترسب المورفين (عدم تشكل الفينات).**

➢ **المقايسة:**

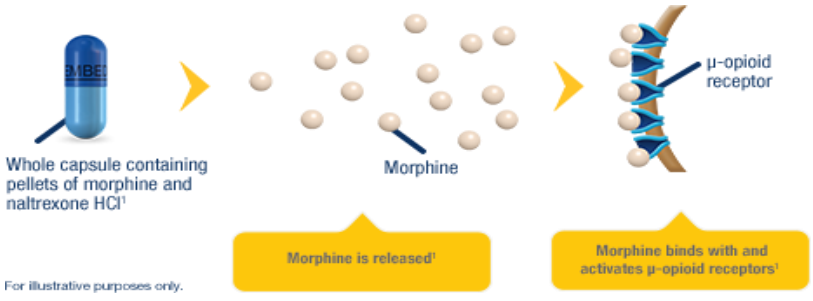
- **معايرة بوسط لامائي.**

➢ **الاستعمال والتأثير الفارماكولوجي للمورفين وأملاحه :**

- **يعد المورفين النموذج النمطي لناهضات Agonists المستقبلة μ (أي تنشيطها): هو الدواء الذي تقارن به الفعالية الناهضة (المنشطة) للمستقبلات μ.**
- **أدخل المورفين، أو أي دواء أفيوني المفعول يكون تأثيره قوياً، في سلم منظمة الصحة العالمية WHO المنصوح به لاستعماله عندما يكون الألم وخيماً ولم يستجب للأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs أو أي توليفة بين أحد أدوية NSAIDs مع أي دواء أفيوني المفعول أقل قوة من المورفين.**

➢ **الاستعمال والتأثير الفارماكولوجي للمورفين وأملاحه :**

- **يؤثر المورفين في الجملة العصبية المركزية CNS فهو:**
  - **مسكن للألم**
  - **مثبط لمركز التنفس**
  - **منوّم**
  - **مضاد للسعال**
- **يؤثر المورفين أيضاً مثبطاً في بقية المراكز العصبية الأخرى ولكن بصورة أخف.**

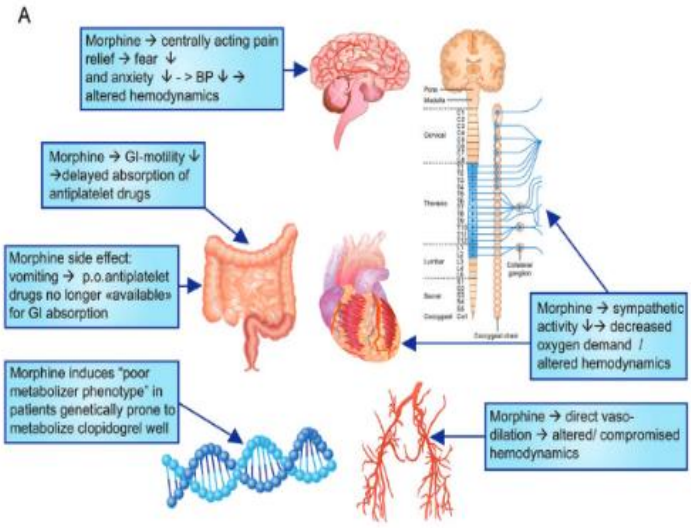


- **يؤدي تناوله إلى الشعور بالنشوة (الشمق) Euphoria والابتعاد عن العالم الخارجي ويحرض على التخيلات اللاواقعية ويضعف القدرة الإرادية للإنسان.**
- **وهو من مسببات التسمم بالإدمان Drug Addiction**

- **ملاحظة:**

عند تناول المورفين بمقادير خفيفة وبخاصة في بداية المعالجة فإن الكمية الممتصة منه تكون قليلة نسبياً فيؤثر بهذه الحالة تأثيراً منبهاً Stimulant للجملة العصبية المركزية ويسبب الهيجان Excitation والغثيان حتى الإقياء.

➢ الاستعمال والتأثير الفارماكولوجي للمورفين وأملاحه :



- **يستعمل المورفين في تسكين الآلام الناتجة عن التشنجات الحشوية.**
- **وفي حالة الأرق المؤلم قبل العمليات الجراحية وبعدها.**

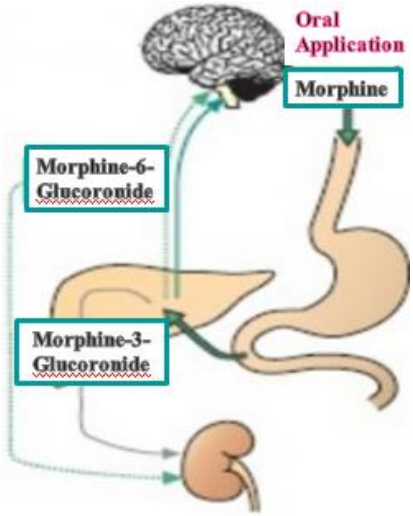
➢ الإعطاء :

- **يبدأ تأثير المورفين بعد 20 دقيقة من تناوله ويستمر مدة 4-6 ساعات.**
- **يستعمل المورفين أو ملحه بمقدار 10ملغ حقناً تحت الجلد من محلول 1% أو بشكل شراب 0.5%.**
- **يمكن إعطاء المورفين وريدياً ومقدار الجرعة في هذه الحالة يجب أن يكون ثلث الجرعة الفموية.**

➢ الحرائك الدوائية

:Pharmacokinetics

- **يستقلب المورفين إلى:**
- **المورفين-3-غلوكورونيد (الفعالية تصبح قرابة 60%).**
- **المورفين -6-غلوكورونيد (الفعالية تصبح قرابة 9%).**
- **وبنسبة أقل يستقلب بنزع الميتيل من الآزوت (الفعالية تصبح قرابة 3%).**



➢ **التأثيرات الثانوية للمورفين:**

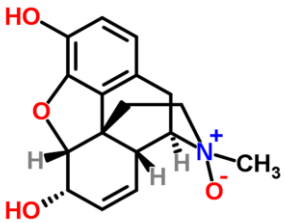
يعد المورفين نموذج المركبات المنومة والمسكنة المركزية، ولكنه يبدي بعض العقبات التي تحول دون استعماله المتكرر, فله تأثيرات عديدة جانبية:

- **تأثير منبه في بداية المعالجة ويسبب القيء Vomiting.**
- **يسبب الإمساك Constipation, إذا أخذ عن طريق الفم, وذلك نتيجة تأثيره المباشر على عضلات الأمعاء.**
- **يطور بسرعة عند المعالجين به نوع من الاعتياد والإدمان على طلب المزيد منه فيسبب التسمم بإدمان المورفين Morphonisme.**
- **يمكن أن يسبب تثبيط تنفسي فيبطئ التنفس وقد يؤدي للموت.**
- **التناول المستمر للمورفين وبدون استشارات طبية يمكن أن يسبب اضطراب النوم، نوبات الاكتئاب الشديدة.**

مشتقات المورفين Morphine Derivatives

تتمتع المشتقات الناتجة عن إجراء بعض التعديلات الكيميائية في مستوى المجموعات الوظيفية في بنية المورفين بخواص فارماكولوجية مختلفة قليلاً أو كثيراً عن خواص المورفين. وأهم هذه المشتقات ذات التأثير المسكن هي:

I. **جينومورفين Genomorphine**
II. **هيدرومورفون Hydromorphone**
III. **أوكسي مورفون Oxymorphone**
IV. **مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives**
V. **مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives**
VI. **مشتقات المورفين الإيسترية Morphine Esters**
VII. **مركبات أفيونية المفعول ناهضة ومناهضة معاً Mixed Opioids Agonist/Antagonist**



Morphine-N-oxide = Genomorphine

البنية:

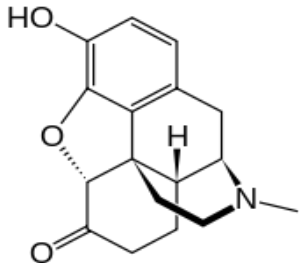
➢ **أمينو أوكسيد المورفين.**

➢ **يستحصل عليه من تأثير بيروكسيد الهيدروجين (الماء الأوكسيجيني) على المورفين.**

التأثير الدوائي والاستعمال:

➢ **يتمتع الجينومورفين بالخواص الفارماكولوجية للمورفين نفسها، ولكن بشكل أضعف.**

- هو قليل السمية ولا يسبب الاعتياد إلا بعد مدة طويلة من الاستعمال.
- يستعمل مهدئاً.
- ويستعمل في معالجة المتسممين باعتياد المورفين حيث يعطى بدلاً منه بمقدار 40 ملغ حقناً بالعضل وهذا يعادل 10ملغ من المورفين.

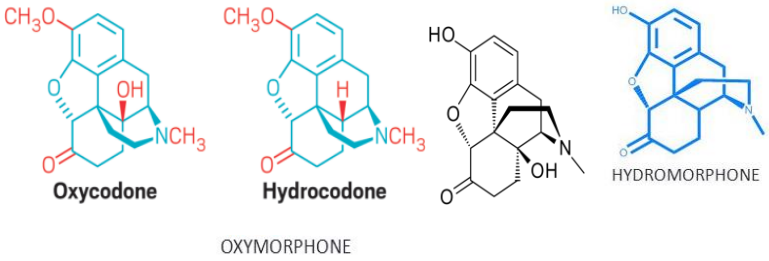


البنية:

- يحضر من المورفين بهدرجة الرابط المضاعف 7-8 وأكسدة المجموعة الهيدروكسيلية في الموضع 6 إلى مجموعة كيتون مما يعطي الهيدرومورفون الذي يملك فاعلية أقوى بـ 5 مرات من المورفين.

الاستعمال:

- أدخل في المداواة عام 1926 بشكل أقراص ذات تحرر مباشر أو بشكل سوائل أو تحاميل أو بشكل صيدلاني مديد التحرر.
- سُحب من السوق الأمريكية عام 2005 من قبل FDA عندما أظهرت الدراسات أن تناول الكحول بالتزامن معه يسبب تحرر الدواء بسرعة ويصبح تركيزه بالدم أعلى بـ 5.5 مرة من التركيز العلاجي عند غير المتعاطين للكحول.



البنية الكيميائية:

- هو المشتق 14-بيتاهيدروكسيل للهيدرومورفون، وهو مضاهئ أي مشابه Analogous للهيدروكودون والأوكسي كودون سيتم ذكرهما لاحقاً.
- إضافة مجموعة 14-بيتاهيدروكسيل للهيدروكودون أعطت الأوكسي كودون وهو دواء أقوى.
- إلا أنه عند تحويل الهيدرومورفون إلى الأوكسي مورفون تبين أن التوافر الحيوي للأوكسي مورفون أقل من ذلك الذي للهيدرومورفون، بسبب الامتصاص الناقص واستقلاب العبور الأول الزائد.

- فإضافة مجموعة 14-بيتاهيدروكسيل لم تزد ألفته للارتباط مع المستقبلة، في حين يعتبر الشكل الصيدلاني الحقني للأوكسي مورفون أكثر قوة من الشكل الصيدلاني الحقني للهيدرومورفون.

الاستعمال:

- يتوافر الأوكسي مورفون بشكل تحاميل، وحقن، وأقراص ذات تحرر مباشر وهناك الأقراص مديدة التأثير 12 ساعة توفر اختيار آخر للمرضى الذين يعانون الألم المزمن.
- التأثيرات الجانبية للمورفين والأوكسي كودون والأوكسي مورفون متشابهة ولا يوجد أفضلية لأي منها على الآخرين.

IV. مشتقات المورفين على الآزوت Nitrogen Morphine Derivatives

مناهضات الأفيونيات Opioid Antagonists:

- تملك هذه المركبات جذر أليل **Allyl** على الآزوت.
- هذه المركبات تناهض أي تعاكس الفعالية الفارماكولوجية للمورفين.
- حيث أن تبادل الآزوت مع جذر أليل يؤدي إلى معاكسة تأثيرات المورفين في مركز التنفس لذلك تستعمل هذه المركبات عند المتسممين بالمورفين.

هيدروكلوريد النالورفين
Nalorphine Hydrochloride

البنية الكيميائية:

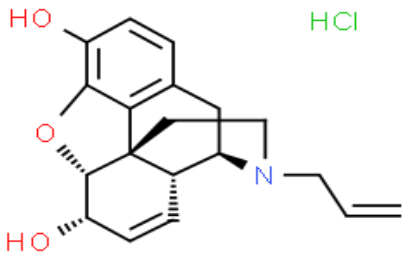
N- أليل نورمورفين N-allyl Nor Morphine

الاستعمال:

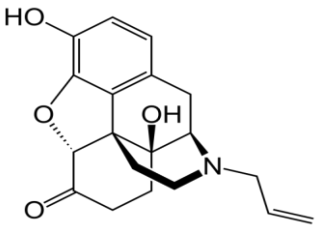
- يعد هيدروكلوريد النالورفين من المناهضات المباشرة للفعل المخدر للمورفين. تأثيره مضاد لتأثير المورفين على مركز التنفس.
- يختلف تأثيره الفارماكولوجي باختلاف حالة المريض:

- المرضى غير الخاضعين للمعالجة بالمورفين ===> تأثيره خفيف جداً مقارنة بالمورفين.
- المرضى الخاضعين للمعالجة بالمورفين أو أحد مضاهئاته (مشابهاته) مثل ميثادون ===> تأثيره يكون عكسياً تماماً خاصة تأثيره المضاد لتأثير المورفين على مركز التنفس.

- يستعمل عند المتسممين بالمورفين بمقدار 5-10 ملغ كل 10-15 دقيقة حقناً بالوريد، حيث ينشط مركز التنفس، ويجب ألا يزيد المقدار على 40 ملغ/اليوم.
- ونظراً لتأثيراته الذهانية غير المرغوبة جرى سحبه من السوق ولم يعد يستعمل.



هيدروكلوريد النالوكسون
Naloxone Hydrochloride



البنية الكيميائية:

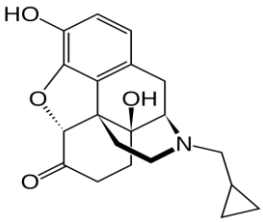
N- أللیل نورمورفینون N-allyl Nor Morphinone

يحمل مجموعة هيدروكسيل على الكربون 14 وكربونيل على الكربون 6. ويشابه الأوكسي مورفون باستثناء حذف جذر الميتيل ووضع جذر أللیل على الآزوت.

الاستعمال:

- **يعد النالكسون من المناهضات النوعية للمورفين ومشابهاته الأكثر فعالية وخاصة في مركز التنفس.**
- **هو أقوى بـ (10-30) مرة من النالورفين وليس له أي تأثير مشابه للمورفين.**
- **يستعمل في معالجة المتسممين بالمورفين (فرط الجرعة) والمدمنين على الهروئين بعد مدة زمنية من عملية نزع السمية.**
- **يبدأ تأثيره بعد 2-3 دقائق إذا أعطي حقناً، أما عن طريق الفم فيلزم وقت أطول.**
- **يمكن أن يعطى للولدان من أم تعرضت للأفيونيات عند الولادة بغية معاكسة تأثيرات هذه الأفيونيات.**
- **يستعمل بمقدار 400 ميكروغرام حقناً تحت الجلد أو IVأو IM، ويمكن أن تكرر بعد عدة دقائق إذا لزم الأمر.**

نالتريكسون
Naltrexone



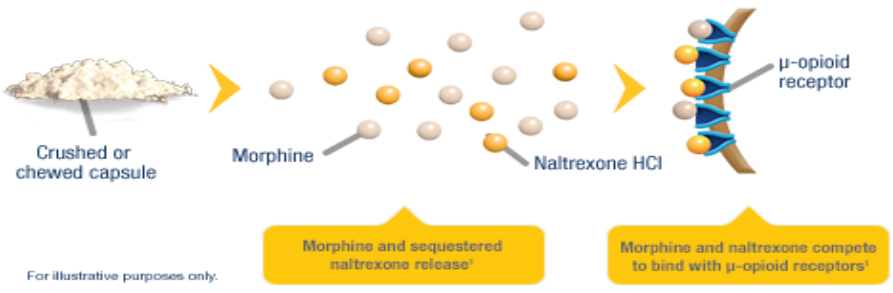
البنية الكيميائية:

N- سيكلو بروبيل ميتيل نورمورفينون

ويحمل مجموعة هيدروكسيل على الكربون 14 كما في النالوكسون.

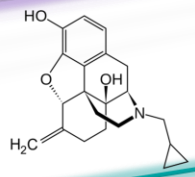
الاستعمال:

- **يعد النالتريكسون من المناهضات النقية Pure Antagonist لكل أنماط مستقبلات الأفيونيات مع ألفة أعلى للمستقبلة μ.**
- **يعد النالتريكسون مضاهئاً Analog أي مشابه للنالوكسون.**



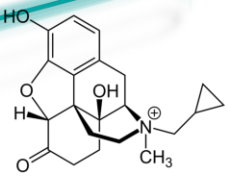
- سوّق كدواء مفضّل لمعالجة المدمنين السابقين على الأفيونيات.
- فهو يُحصر Blocks تأثيرات ناهضات الأفيونيات Agonists لمدة 24 ساعة بعد الإعطاء الفموي لجرعة واحدة بمقدار 50 ملغ.
- ليس له تأثيرات الأفيونيات المسكنة وليس له أي تأثيرات داخلية غير إحصار مستقبلات الأفيونيات.
- يعطى فموياً بمقدار 25-50 ملغ يومياً أو 100 ملغ ثلاث مرات أسبوعياً وهذا يكفي لحماية المريض من إعادة الإدمان على الهيروئين.
- يمكن أن يستعمل النالتريكسون حقناً بجرعة واحدة لمعالجة المدمنين على الكحول.

هيدروكلوريد النالميفين
Nalmefen Hydrochloride



الاستعمال:
- يعد النالميفين من مضاهئات النالوكسون.
- هو آخر الأدوية المناهضة الانتقائية التي أُدخلت للاستعمال لأجل معاكسة تأثيرات المركبات أفيونية المفعول بعد التخدير العام أو في معالجة فرط الجرعة.
- يستعمل كما في استعمال النالتريكسون إنما مدة تأثيره أطول.

ميتيل نالتريكسون
Methyl Naltrexone



الاستعمال:
- هو ملح رباعي (إدخال جذر ميتيل على النتروجين) للنالتريكسون.
- إن النتروجين المشحون إيجابياً يمنع الدواء من عبور BBB.
- لهذا فهو يعمل كمناهض في المستقبلات الأفيونية المحيطية.
- أدخل في المداواة عام 2008 لمعالجة الإمساك المحرض بالأفيونيات للمرضى الذين يتلقون معالجة ملطفة .
- يعطى مرة واحدة كل يومين.

V. مشتقات المورفين الإيثرية Morphine ether derivatives

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

❑ الصفات الكيميائية العامة لإيترات المورفين:

- لا تعطي تفاعلات الوظيفة الفنولية للمورفين، فالأسس لا تنحل في المحاليل القلوية، أما الأملاح المنحلة فإنها تترسب بمعالجتها بهيدروكسيد الصوديوم، ولكنهالا تترسب بإضافة الأمونيوم (اختلاف مع المورفين).
- عندما تعالج مع حمض السلفوريك وبالحرارة فإنها تعطي التفاعلات الملونة للمورفين.

❑ علاقة البنية – التأثير:

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

أهم مشتقات المورفين الإيترية:

الكودئين
Codeine

البنية:

- الكودئين يملك بنية الإيتر الميتيلي للمورفين.
- يوجد على نحو طبيعي في الأفيون Opium لكن بكميات صغيرة لا تسمح باستحصاله تجارياً.
- يستحصل عليه بعملية متيلة المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية للمورفين.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- **يعد التأثير الفارماكولوجي للكودئين عامة مشابهاً للمورفين، لكنه لا يملك الفعالية المسكنة للألم نفسها. حيث أن الفاعلية المسكنة للألم منخفضة للكودئين نسبة للمورفين وهذا يؤدي إلى تأثيرات إدمان منخفضة أيضاً.**
- **يستعمل الكودئين على نحو واسع لتخفيف شدة السعال، رغم صدور دراسات لا تقر ذلك، إذ نشر شرويدر وفاهي في دراسة عام 2004 أنه ليس للكودئين فعالية مضادة للسعال أكثر من الـ Placebo في معالجة السعال لدى الأطفال أو البالغين.**
- **يتوافر الكودئين حسب توليفات عديدة، مع الأسبيرين أو الايبوبروفين او الأسيتامينوفين لمعالجة الألم متوسط الشدة.**
- **يعطى مسكناً للألم بمفرده بمقدار 15-60 ملغ كل أربع ساعات حسب الحاجة، ويجب ألا تزيد الجرعة اليومية عن 360 ملغ.**

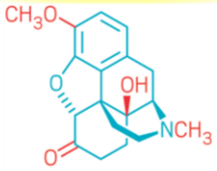
الهيدروكودون
Hydrocodone

Hydrocodone

❑ **التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

- يملك الهيدروكودون تأثيرات فارماكولوجية متوسطة بين تلك التي للمورفين والكودئين.
- **الفعالية المسكنة للألم لمقدار 15 ملغ منه تعادل فعالية 10 ملغ من المورفين.**
- لا يسبب الإدمان.
- له فعالية مضادة للسعال أقوى من الكودئين ويستعمل لهذه الغاية. ويعطى حقناً أو عن طريق الفم.
- يستعمل بالمشاركة مع الأسيتامينوفين.

أوكسي كودون
Oxycodone

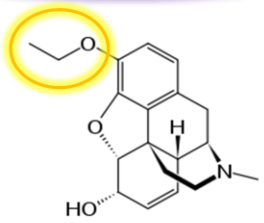


Oxycodone

❑ **التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

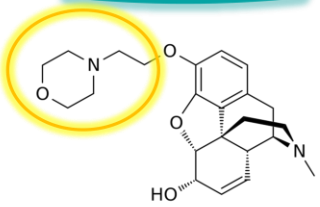
- يتميز الأوكسي كودون عن الهيدروكودون بوجود مجموعة هيدروكسيل على ذرة الكربون 14.
- يستعمل مسكناً للألم متوسط الشدة والشديد.
- يعطى عن طريق الفم بمقدار 10-20 ملغ كمسكن.
- ويعطى بمقدار 3-5 ملغ كمضاد للسعال.
- يستعمل بالمشاركة مع الأسبيرين والأسيتامينوفين.
- هو أقل سمية من المورفين بأربع مرات.

الديونين
Dionine



- هو الإيثر الإيثيلي للمورفين.
- يعطى بمقدار 20-100 ملغ في اليوم عن طريق الفم مضاداً للسعال.

الفولكودين
Pholcodine

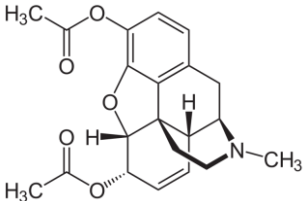


- هو إيثر مورفولين إيثيل مورفين.
- يستعمل مضاداً للسعال بمقدار يومي 20-100 ملغ.

VI. مشتقات المورفين الإيسترية Morphine Esters

الهيروئين
Heroin

❑ **البنية:**

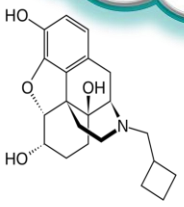


- ثنائي الاسيتر الأسيتيلي للمورفين 3,6-diacetylmorphine
- كان الهيروئين أول مركب تجاري نصف صنعي بعملية أستلة المورفين وقد جرى تسويقه من قبل شركة باير Bayer في ألمانيا عام 1898 كمركب مسكن بديلاً عن المورفين.
- الهيروئين أقوى من المورفين بـ 2-3 مرة كمسكن.

- منع بيعه في الولايات المتحدة الأمريكية لأنه يسبب الإدمان الشديد.
- لا يتوافر الهيروئين للاستعمال الطبي فهو من أكثر المخدرات استهلاكاً على نحو غير مشروع وقد حظر استعماله من قبل WHO.

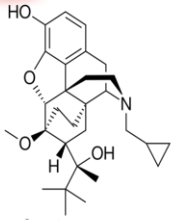
VII. مركبات أفيونية المفعول ناهضة ومناهضة معاً
Opioids Mixed Agonist/Antagonist

النالبوفين
Nalbuphine



- يعد النالبوفين من مشتقات الفينانترين.
- أدخل في المداواة عام 1979 كمناهض وناهض للمورفين على أمل أن يصبح فعالاً في تسكين الألم وتكون تأثيراته المسببة للإدمان قليلة.
- يستعمل النالبوفين بنجاح في معالجة ألم الولادة القيصرية، وقلع الأسنان، وتبديل مفاصل الورك، واستئصال الرحم.

بوبرينورفين
Buprenorphine



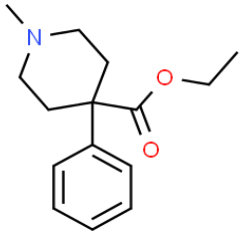
- هو مركب نصف صنعي أفيوني المفعول ناهض ومناهض معاً للمستقبلة μ.
- يستعمل تحت اللسان في معالجة الألم وبالمشاركة مع النالوكسون أو بشكل لصقات جلدية.
- هناك احتمال لحدوث تعود بدني و/أو نفسي على البوبرينورفين.

أدوية مسكنات الألم المركزية الاصطناعية (التخليقية)
Synthetic Central Analgesics

- أمام الحاجة الطبية الملحة للحصول على أدوية جديدة تملك بعض أو كل تأثيرات المورفين دون التأثيرات الجانبية أو تخفيفها على الأقل، توجه الباحثون تاريخياً إلى دراسة بنيته الكيميائية وتحري فعالية كل جزء فارماكولوجياً ثم محاولة تصنيع مركبات جديدة تملك فعالية المورفين المسكنة للألم.
- إلا أنه لم يكن هناك أية إمكانية للحصول على أي دواء بجودة المورفين المسكنة للألم التي يحدثها عند البشر إضافة لكون جميع هذه المركبات كان لها فعالية مشابهة لتوليد الإدمان.
- ستجري دراسة الأدوية المسكنة للألم المركزية الاصطناعية حسب التصنيف التالي:
  - هيدروكلوريد البيثيدين Pethidine hydrochloride (الميبيريدين Mepiridine).
  - مشتقات البيثيدين Pethidine Derivatives
  - الميثادون Methadone
  - ديكستروموراميد Dextromoramide
  - ديكستروبروبوكسيفين Dextropropoxyphene
  - الفينتانيل ومشتقاته Fentanyl and its Derivatives
  - مشتقات المورفينان Morphinane
  - مشتقات البنزومورفان Benzomorphanes

❑ هيدروكلوريد البيثيدين Pethidine hydrochloride (الميبيريدين Mepiridine)

- استعمل البيثيدين (الميبيريدين) في بداية الأمر لأجل تأثيره المضاد للتشنج Antispasmodic تحت اسم دولانتين Dolantine®، ثم اعترف به مسكناً مركزياً للألم واستعمل تحت اسم دولوزال Dolosal®.



- يملك البيثيدين بعض خواص المورفين الفارماكولوجية، فهو مسكن للألم (1/5 فعالية المورفين).
- أقل سمية وأقل تأثيراً على مركز النوم والتنفس من المورفين.
- ليس له أي تأثير مقيء.
- يمكن أن يولد الإدمان.
- يتمتع ببعض خواص الأتروبين فهو حال للتشنج Spasmolytic (قصبات، أمعاء، أوعية) فيستعمل مسكناً للألم الناتج عن التشنج العصبي والعضلي، يعطى 50-100ملغ بشكل مضغوطات أو تحاميل أو IM.

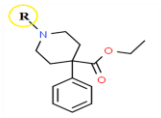
مشتقات البيثيدين
Pethidine Derivatives

علاقة البنية – التأثير:

- **نظراً للخواص الفارماكولوجية التي يتمتع بها البيثيدين كأول مركب مسكن للألم مركزي اصطناعي، 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.**
- **فيما يلي التعديلات الرئيسية التي تمت على هذه البنية والمركبات المستعملة:**

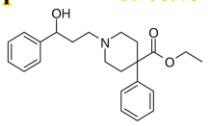
1- استبدال مجموعات ألكيلية مختلفة بمجموعة الميتيل المحمولة على الآزوت:

❖مشتقات البيثيدين



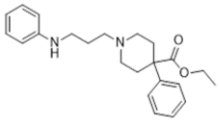
R

❖ الفينوبيريدين Phenoperidine



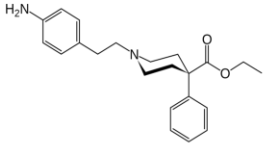
يستعمل في مواضع استعمال البيثيدين وفي التخدير

❖البيمينودين Piminodine



يستعمل مسكناً مركزياً للألم كما هو حال المورفين

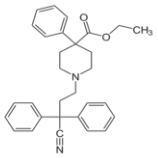
❖الأنيليريدين Anileridine



يستعمل مسكناً مركزياً للألم كما هو حال المورفين

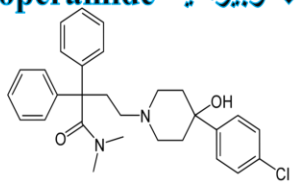
❖ديفينوكسيلات Diphenoxylate

Lomotil®



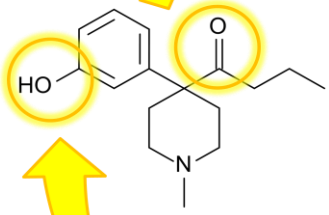
يستعمل
بالمشاركة مع الأتروبين
كدواء مضاد للاسهال
بالجرعة المنخفضة يكون التأثير
الأفيوني خفيفاً

❖لوبيراميد Loperamide



يؤثر مضاداً للإسهال
بشكل مباشر بالارتباط
مع المستقبلات الأفيونية
في جدار الأمعاء
لا يبدي تأثيرات الأفيونيات

2- استبدال مجموعة كيتونية بمجموعة الايستر:

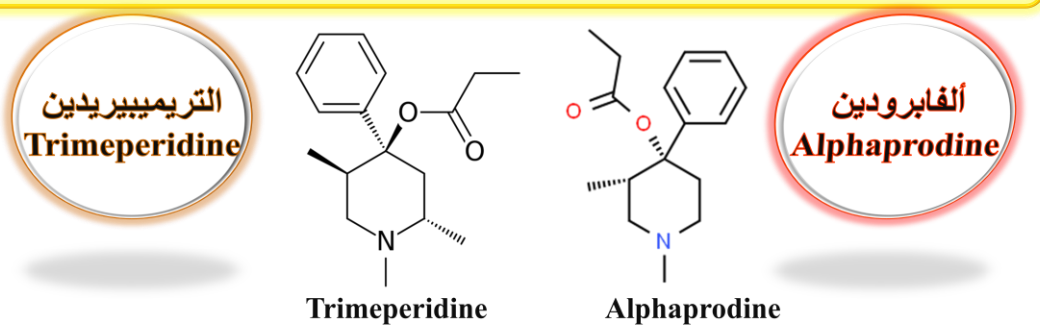


السيتوبيميدون
Cetobimidone

يستعمل
في مواضع استعمال
المورفين

3- إدخال مجموعات مختلفة على النواة العطرية:

4- ألكلة البيبيريدين Piperidine في البيثيدين Pethidine:

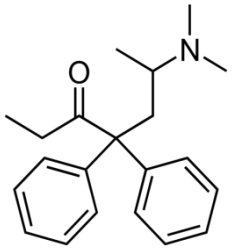


- يستعمل الألفابرودين كمسكن مركزي للألم كما هي حال البيثيدين ولكنه أكثر سرعة في التأثير وأقل مدة.
- يستعمل قبل العمليات الجراحية قصيرة المدة وبعدها ويعطى حقناً تحت الجلد حيث يستمر التأثير لمدة ساعتين.

5- استبدال حلقة سيكلو هكزان بحلقة البيبيريدين:

- في الحقيقة يملك المصاوغ الميسر 1/20 من الفعالية الأفيونية للمصاوغ الميمن. ولكن يستعمل الترامادول بشكله الراسيمي وله فعالية تعادل 1/35 من فعالية المورفين.
- يستعمل الترامادول في معالجة الألم متوسط إلى شديد الشدة ويعطى بمقدار 50-100 ملغ كل 4-6 ساعات، ويعطى بالمشاركة مع الاسيتامينوفين.

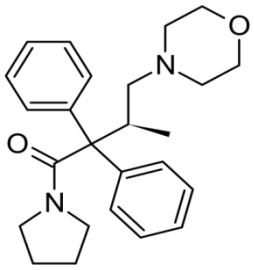
- استعمل الترامادول منذ نحو 20 سنة في أوروبا ولكنه أدخل إلى المداواة في أمريكا عام 1995.
- لقد جرى تسويقه في البداية بوصفه لا يولد الإدمان، ولكن بعد 3 سنوات أظهرت دراسة أنه يمكن أن يسبب المعاقرة Abuse لكن على نحو خفيف جداً وليس صفراً.
- تأثيراته الثانوية أخف من تلك التي للمورفين فلا يسبب تثبيطاً لمركز التنفس ولا إمساكاً، وتجاوزاً يمكن القول لا يولّد الإدمان.



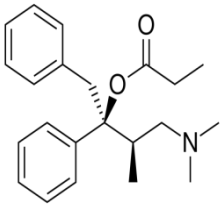
❑ الميثادون Methadone

- يتمتع الميتادون بتأثير مسكن للألم وبتأثير مضاد لتشنج العضلات.
- تأثيره المسكن أقوى من تأثير المورفين، ولكنه أكثر سمية، ويسبب الأعراض الثانوية نفسها (غثيان، اقياء، اعتياد).
- يعطى بمقدار 2.5-10 ملغ /اليوم عن طريق الفم أو حقناً بالعضل أو بشكل تحاميل.
- يستعمل الميثادون على نحو واسع في معالجة الإدمان على الأفيونيات. ويعطى بمقدار 10-40 ملغ فموياً كل 24 ساعة ولتثبيط أعراض الانسحاب Withdrawal.

❑ ديكستروموراميد Dextromoramide



- يعد الديكستروموراميد من مشتقات الميثادون مع استبدال وظيفة أميدية بالوظيفة الكربونيلية.
- ديكستروموراميد مسكن مركزي للألم أقوى من المورفين بخمس مرات وسميته معادلة للمورفين.
- يبدأ التأثير بعد 10-15 دقيقة من تناوله ويدوم 4-6 ساعات.
- يعطى بمقدار 5-20 ملغ عن طريق الفم.
- يسبب التأثيرات الجانبية نفسها لذلك تراجع استعماله طبياً.
- يعالج المتسممون به بالنالوكسون.

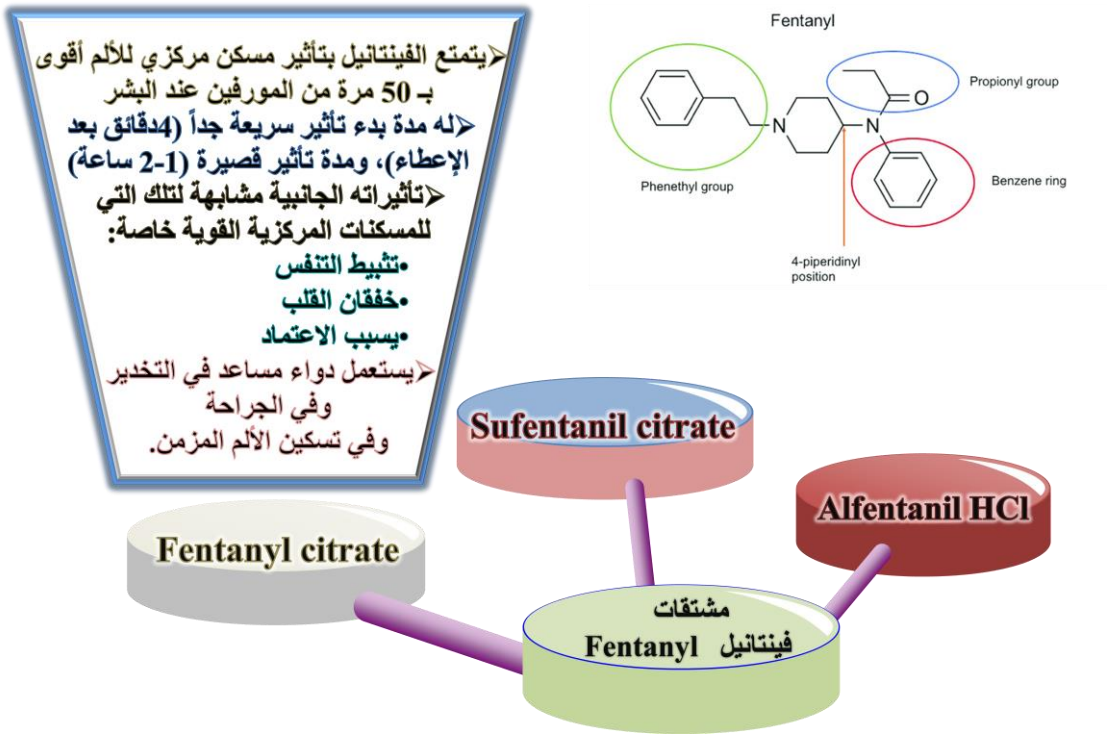


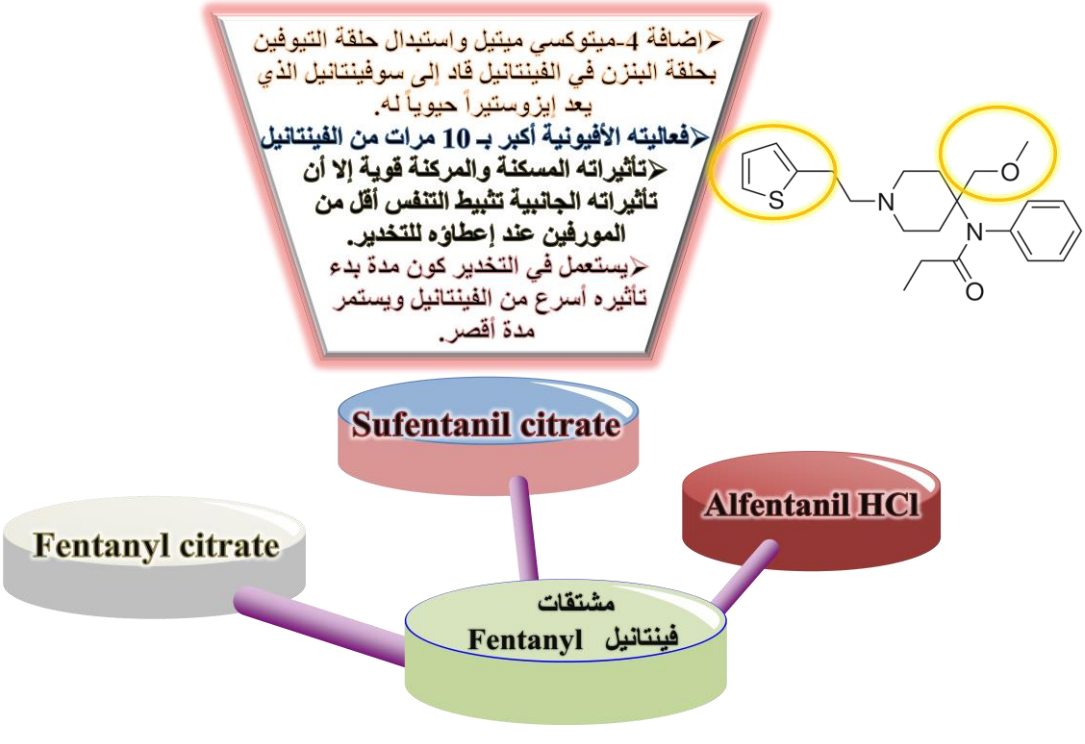
❑ ديكستروبروبوكسيفين Dextropropoxyphene

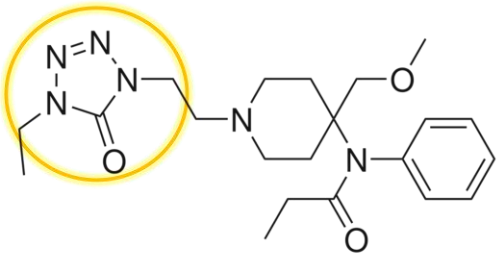
- يعد الديكستروبروبوكسيفين من مشتقات الديكستروموراميد مع استبدال مجموعة بنزيل بمجموعة الفينيل واستبدال مجموعة إيستيرية بمجموعة الأميد .
- تحتوي بنية الديكستروبروبوكسيفين من جهة أولى على قسم من بنية مضادات الهيستامين من نموذج الدي فينيل هيدرامين، ومن جهة ثانية على قسم من بنية المسكنات المركزية للألم من نموذج الميتادون.
- يتمتع بتأثير مسكن للألم أضعف من المورفين ولكنه لا يسبب التسمم بالاعتياد، ولهذا فإنه يصنف مع المركبات المسكنة غير المخدرة.
- يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد أو نابسيلات الديكستروبروبوكسيفين.
- يعطى في معالجة الألم متوسط الشدة وله تأثير خفيف كمسكن للسعال.
- يتمتع بتأثير مسكن للألم مشابه للميثادون ولكنه أضعف منه بـ 5 مرات.
- يستعمل بالمشاركة مع مسكنات الألم خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب مثل الأسبيرين والباراسيتامول.
- وإن استعماله لمدة طويلة يمكن أن يسبب الإدمان من النموذج الذي يسببه المورفين.

- يؤدي استقلابه بطريق نزع الميتيل ليتشكل نوربروبوكسيفين الذي يمكن أن يسبب سمية قلبية، وهذا ما أدى لحدوث عدد من الوفيات، مما جعل الأطباء ينصحون بسحبه من الأسواق التجارية في معظم الدول عام 2007.

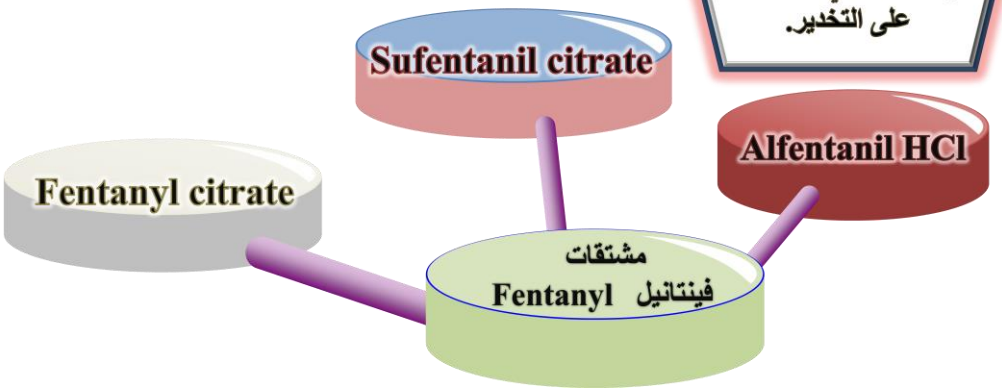
❑ الفينتانيل ومشتقاته Fentanyl and its Derivatives







➢استبدال حلقة تترازول متبادلة بحلقة التيوفين في بنية سوفينتانيل قاد إلى ألفينتانيل وإلى تناقص في الفعالية.
➢يعد مسكناً للألم .
➢يستعمل في التخدير الأولي أو كمساعد في المحافظة على التخدير.



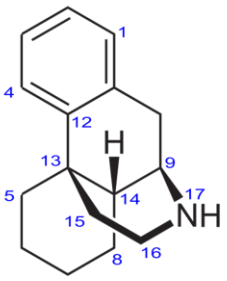
❑مشتقات المورفينان Morphinane

المورفينان هي النواة الموافقة للمورفين ولكنها لا تحوي أية وظيفة كيميائية متبادلة.

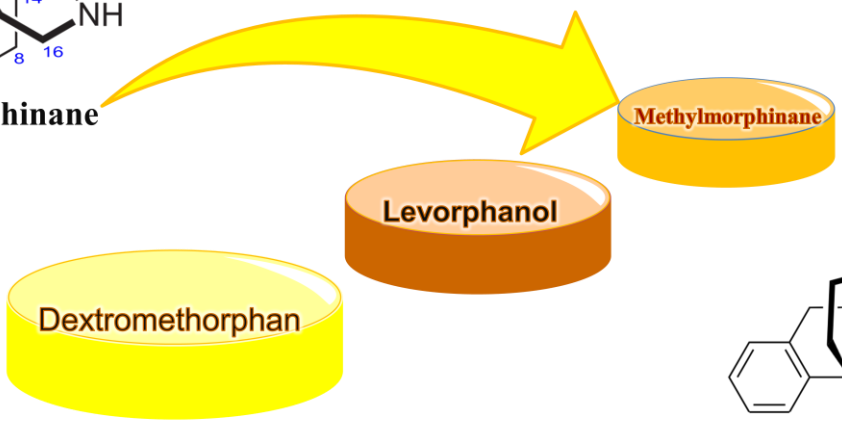
➢ أول مركب اصطناعي من هذه المشتقات هو:

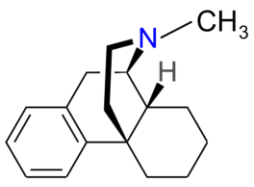
❖ ميتيل مورفينان Methylmorphinan:

ومع كونه يتمتع بخواص مسكنة للألم، إلا أنه لم يستعمل في المداواة.

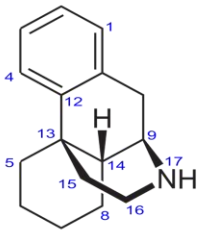


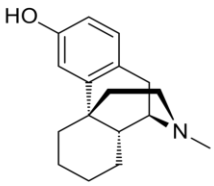
Morphinane





Methylmorphinane





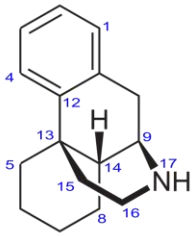
Methylmorphinane

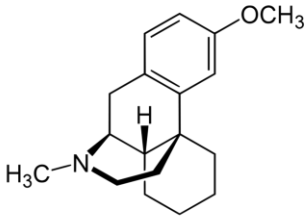
Levorphanol

Dextromethorphan

❖**Levorphanol ليفورفانول**

يتمتع بتأثير مركزي مسكن للألم مشابه للمورفين إنما بشكل أقوى.
يستعمل في مواضع استعمال المورفين.
يعطى بمقدار 1.5-4.5 ملغ فموياً أو حقناً.





Morphinane

Methylmorphinan

Levorphan

Dextromethorphan

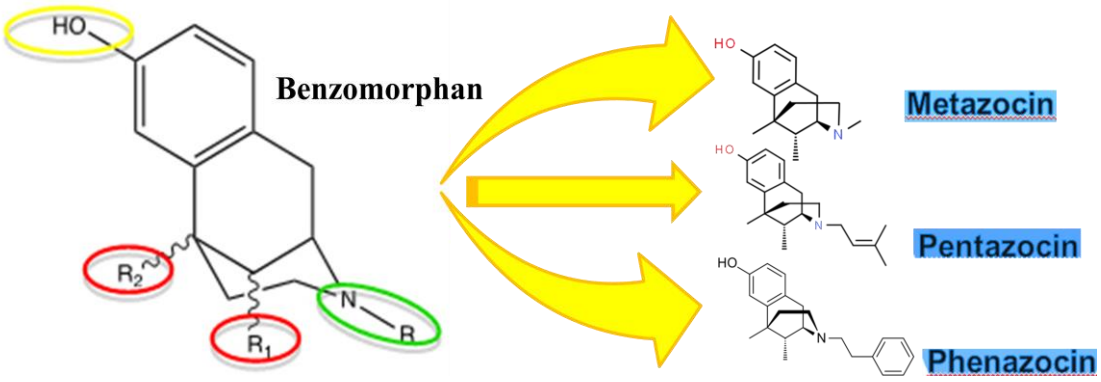
❖ ديكستروميتورفان

Dextromethorphan

تم اصطناع هذا المركب تقليداً لبنية إيترات المورفين التي تتمتع بتأثير مضاد للسعال.
يستعمل في مواضع استعمال الكودئين أو الفولكودين مسكناً للسعال.
وليس له أي تأثير مسكن أو مهدئ
يعطى بمقدار 15-30 ملغ/اليوم للبالغين و 3-7 ملغ للأطفال

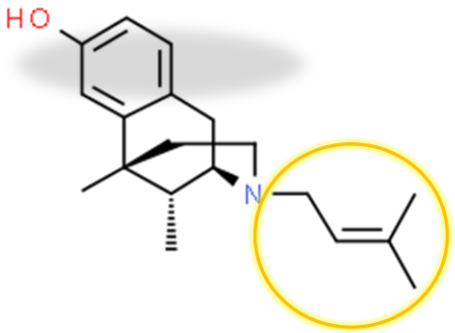
❑مشتقات البنزومورفان Benzomorphanes

- تتألف نواة البنزومورفان من اتحاد نواتين:
  - الأولى هي نواة بنزين متبادلة.
  - الثانية هي نواة المورفان Morphan المكونة من اتحاد سيكلوهكزان مع حلقة بيبيريدين.
- أهم مشتقات البنزومورفان هي:



علاقة البنية – التأثير:

- كان اكتشاف البنتازوسين حصيلة البحوث التي تمت من أجل الحصول على مركبات مسكنة للألم أو مضادة للسعال لا تسبب الإدمان وليس لها التأثيرات الجانبية التي يسببها المورفين.
- ففي بنية البنتازوسين تمت المحافظة على قسم كبير من بنية المورفين أي بنية الغاما γ فينيل بيبيريدين، ومن جهة ثانية فإن هذه البنية تحوي جذر الأليل المتبادل على ذرة الآزوت وهذا مشابه للنالورفين، ويشير ذلك إلى أن هذا المركب يعاكس أحد تأثيرات المورفين كما هو حال النالوكسون.



- الاستعمال:
  - يتمتع البنتازوسين بفعالية مسكنة للألم مركزية أقل بـ 3-4 مرات من المورفين.
  - يتمتع أيضاً ببعض الفعالية المضادة للمورفين في مركز التنفس وذلك لوجود جذر الأليل كما هو الحال في النالوكسون.
  - يستعمل البنتازوسين في معالجة الألم بكل أنواعه.

- لا ينصح بإعطائه مدة طويلة لأنه يسبب أعراضاً ثانوية كالغثيان والقيء ويمكن أن يسبب الإدمان.

- لا تختلف بنية الفينازوسين عن بنية البنتازوسين إلا بطبيعة الجذر المتبادل على الآزوت فهو في هذا المركب عبارة عن جذر فينيل إيثيل.
- هو مسكن مركزي للألم كما هو الحال في البنتازوسين.
- يعطى في مواضع استعمال المورفين قبل العمليات الجراحية.
- إن الاستعمال الطويل لهذا المركب يسبب الإدمان من نموذج إدمان المورفين.