

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 / 2018

المحاضرة السادسة

مسكنات الألم المركزية

الأفيونات Opioids

إن تدبير الألم هو واحد من أكبر التحديات في المعالجة الطبية.

يمكن تعريف الألم بأنه شعور غير مستحب والذي من الممكن أن يكون حاداً أو مزمناً وهو نتيجة عمليات عصبية كيميائية معقدة في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي.

يعتمد تخفيف الألم على نمطه.

لمعالجة الألم الحاد أو المزمن، فإن الأفيونات opioids هي الدواء المختار. والأفيونات هي عبارة عن مواد طبيعية أو تصنيعية تنتج فعلاً مشابهاً للمورفين.

وجميع هذه الأدوية تعمل من خلال الارتباط بمستقبلات الأفيون النوعية الموجودة في الجهاز العصبي المركزي لإنتاج أفعال شبيهة ببعض الببتيدات الناقلة العصبية الداخلية.

مستقبلات الأفيون Opioid Receptors

تتداخل الأفيونات بشكل نوعي مع مستقبلات موجودة على غشاء خلايا محددة في الجهاز العصبي المركزي، وعلى النهايات العصبية للأعصاب المحيطية، وخلايا الجهاز الهضمي وفي أماكن تشريحية أخرى.

ويتم توسط ظهور التأثيرات الأساسية للأفيونات عبر ثلاث أنماط من المستقبلات الأفيونية والتي يتم ترميزها بالأحرف اليونانية:

μ (mu), κ (kappa), and δ (delta).

وكل نمط من هذه المستقبلات يبدي نوعية مختلفة تجاه الدواء أو الأدوية التي ترتبط به. أن الفعل المسكن للألم *analgesic properties* للأفيونات يتم التوصل له رئيسياً بواسطة مستقبلات μ ، وعلى أية حال فإن مستقبلات κ تسهم في ذلك.

المنبهات القوية Strong Agonists

المورفين هو الدواء المسكن الرئيسي الموجود في خلاصة الأفيون الخام **crude opium**، وهو المنبه القوي (للمستقبلات الأفيونية).

يتواجد الكودئين **Codeine** أيضاً في نفس الخلاصة السابقة ولكن بتركيز أقل وهو أقل قوة من المورفين.

هذان الدواءان يبديان ألفة عالية تجاه مستقبلات μ وألفة مختلفة تجاه مستقبلات δ و κ .

A. Morphine المورفين

آلية التأثير:

تبذل الأفيونات تأثيراتها الرئيسية بالتداخل مع مستقبلات الأفيون في الجهاز العصبي المركزي وفي أماكن تشريحية أخرى مثل الجهاز الهضمي والمثانة.
لذا تسبب الأفيونات:

- فرط استقطاب للأعصاب

- تثبيط التنبيه العصبي

- تثبيط إطلاق الناقل العصبي ما قبل المشبك.

الأفعال الدوائية Actions

A- Analgesia المسكن للألم:

المورفين يسبب تسكين الألم (تفريج أو تخفيف الألم بدون فقدان الوعي). تحقق الأفيونات تخفيف الألم عبر رفع عتبة الألم على مستوى الحبل الشوكي، وأيضاً والأكثر أهمية، عبر تعديل وتغيير إدراك الدماغ للألم.

يستمر إدراك المريض المعالج بالمورفين بوجود الألم ولكن الإحساس لن يكون مزعجاً.

Actions

B- Euphoria أو المرح الشفق:

المورفين يحدث شعوراً قوياً بالرضا عن النفس والسعادة Euphoria.

C-Respiration على الجهاز التنفسي:

المورفين يسبب تثبيطاً تنفسياً بإنقاص حساسية أعصاب مركز التنفس لغاز ثاني أكسيد الكربون. وهذا ما يحدث بالجرعات العادية من المورفين ويزداد مع زيادة الجرعة حتى يتم توقف التنفس. وهذا التثبيط التنفسي هو السبب الأكثر شيوعاً لحالات الوفاة عند التسمم بفرط جرعة الأفيونات.

الأفعال الدوائية Actions

D- Depression of cough reflex تثبيط منعكس السعال

إن كلاً من المورفين والكودئين لهما خواص مسكنة للسعال antitussive. وعموماً، فإن تثبيط السعال لا يرتبط بشكل وثيق مع الخواص المسكنة للألم والخواص المثبطة للتنفس للأدوية الأفيونية.

E- Gastrointestinal tract على القناة الهضمية

يخفف المورفين الإسهال وذلك عن طريق تخفيف حركية الأمعاء الحوية.

لذا من الممكن أن يسبب المورفين الإمساك.

G- Histamine release تحرر الهيستامين

إن المورفين يحرر الهيستامين من خلايا ماست mast cells، مسبباً التعرق والتوسع الوعائي. ولأن الهيستامين سيسبب عملية التضيق القصبي، فإن مرضى الربو يجب ان لا يتلقوا المورفين.

الاستعمالات العلاجية

A- Analgesia تسكين الألم :

هناك قلة من الأدوية فعالة مثل المورفين في تسكين الألم. وتدعم الأفيونات الفعل المنوم للبنزوديازيبينات عندما يكون هناك حاجة للنوم يمنعها الألم الموجود.

B- Treatment of diarrhea معالجة الاسهال:

ينقص المورفين حركية القناة الهضمية ويزيد مقوية العضلات الدائرية الملساء في الأمعاء (من الممكن لهذا التأثير أن يسبب الإمساك).

C- Relief of cough تفريج السعال :

المورفين يثبط منعكس السعال، لكن الكودئين codeine والديكستروميتورفان dextromethorphan هما الأكثر استعمالاً لهذه الغاية. والكودئين له الخاصية الأكبر كمضاد للسعال antitussive من المورفين.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

الإعطاء:

إن امتصاص المورفين من القناة الهضمية بطيء. وعلى النقيض من ذلك، فإن الكودئين يتم امتصاصه بشكل جيد عندما يعطى فمويًا. يخضع المورفين إلى مرور كبدي عالٍ، لذلك فإن إعطائه يكون بالحقن عبر العضل، تحت الجلد أو عبر الوريد وبذلك ينتج استجابة موثوقة.

التوزيع Distribution

يدخل المورفين جميع أنسجة الجسم بما فيها أنسجة الجنين في فترة الحمل، لذلك لا يستعمل لتدبير آلام عملية الولادة labor. وفترة تأثير المورفين 4-6 ساعات عندما يعطى جهازياً.

التأثيرات الجانبية

من الممكن حدوث تثبيط تنفسي شديد ينتج عنه الوفاة (تسمم حاد بالأفيونات).

وتشمل التأثيرات الأخرى: الأقياء وهبوط ضغط محدث بالتحسس (تحرر الهيستامين).

في حالة تضخم البروستات الحميد **benign prostatic hyperplasia** عند الرجال، من الممكن أن يسبب المورفين احتباس بولي حاد. يجب أن يستعمل المورفين بحذر لدى المرضى المصابين بالربو أو قصور الكبد.

Tolerance and physical dependence

التحمل والاعتماد الجسدي

إن الاستعمال المتكرر ينتج التحمل tolerance (نقص الاستجابة مع مرور الوقت) لتأثيرات المورفين المتعددة: التثبيط التنفسي، تسكين الألم، التأثير المشمق والتأثيرات المهدئة.

يحدث الاعتماد الجسدي والنفسي للمورفين وغيره من منبهات المستقبلات الأفيونية المختلفة.

وينتج سحب المورفين سلسلة من الاستجابات التلقائية (من الجهاز العصبي التلقائي)، والحركي (العضلات الإرادية) واستجابات نفسية ينتج عنها عطالة للشخص وإحداث أعراض خطيرة غير مضمونة العواقب، لكنها نادراً ما تسبب الوفاة.

الميبيريدين Meperidine

الميبيريدين أفيون تصنيعي يستخدم لتدبير الألم الحاد.

آلية التأثير: يرتبط الميبيريدين بمستقبلات الأفيون، خاصة μ بالإضافة للمستقبلات الأخرى.

يسبب الميبيريدين تثبيطاً تنفسياً شبيهاً بالمورفين.

يعطي الميبيريدين تأثيراً مسكناً للألم لأي نمط من الآلام الشديدة.
وبخلاف المورفين، فإنه غير فعال لمعالجة الاسهال والسعال.

المنبهات المتوسطة Moderate Agonists

الكودئين Codeine

إن الفعل المسكن للألم للكودئين يعود إلى تحوله إلى مورفين، بينما الفعل المضاد للسعال antitussive يعود إلى الكودئين نفسه. وهكذا فإن الكودئين أقل فعالية مسكنة للألم من المورفين، ولكن له فعالية فموية أكبر. يبدي الكودئين فعالية مضادة للسعال جيدة وجرعات لا تسبب أي فعل مسكن للألم.

بالجرعات الشائعة الاستخدام، فإن هذا الدواء له قابلية أقل لاساءة الاستخدام مقارنة مع المورفين، وهو نادراً ما يسبب الاعتماد dependence. ينتج الكودئين تأثيراً مشمقاً أقل من المورفين.

يستعمل الكودئين عادة مع الأسبيرين أو مع السيتامول.

B. Propoxyphene البروبوكسيفين

من المشتقات الأفيونية التصنيعية.

للبروبوكسيفين تأثير مسكن للألم أقل من الكودئين، مما يتطلب تقريباً ضعف الجرعة للوصول إلى تأثير مكافئ للكودئين (كمسكن ألم).

يستعمل البروبوكسيفين بالمشاركة مع السيتامول للحصول على تسكين ألم جيد.

عندما يتم امتصاصه فموياً فإن ذروة تراكيزه البلاسمية تحصل خلال ساعة واحدة، ويتم استقلابه في الكبد.

يسبب هذا الدواء غثيان، فقدان شهية وإمساك.

بالجرعات الكبيرة السمية: يسبب تثبيطاً تنفسياً، اختلاجات، هلوسات وارتباك. ومن الممكن أن يسبب سمية قلبية ووذمة رئوية.

Mixed Agonist-Antagonists and Partial Agonists

المنبهات المختلطة ذات الفعل المنبه والمعاكس

إن الأدوية التي تنبه نمطاً من المستقبلات الأفيونية وتحجب نمطاً آخر تدعى بالمنبهة-الحاجبة المختلطة. ويعتمد تأثير هذه الأدوية على التعرض السابق للأفيونات.

عند الأشخاص اللين لم يتلقوا حديثاً أفيونات، فإن هذه المنبهات-الحاجبات المختلطة تسبب الفعالية المنبهة عند بعض المستقبلات وتسبب تفريجاً للألم.

أما لدى الأشخاص اللين لديهم اعتماد على الأفيونات، فإن هذه الأدوية يمكن أن تبدي تأثيراً يشمل بشكل مبدئي حجب بعض المستقبلات وينتج عنها أعراضاً انسحابية.

البنزازوسين Pentazocine A.

يعمل البنزازوسين كمنبه لمستقبلات κ وكمعاكس ضعيف للمستقبلات μ و δ .

يحدث البنزازوسين التأثير المسكن للألم بتثبيته للمستقبلات في الحبل الشوكي، وهو يستخدم لتسكين الآلام متوسطة الشدة. يمكن تقديمه إما فموياً أو لا حشويماً.

ينتج البنزازوسين تأثيراً مشمقاً أقل من المورفين، وجرعات كبيرة يحدث تثبيطاً تنفسياً كما ينقص فعالية القناة الهضمية.

ورغم تأثيره الحاجب لبعض المستقبلات، إلا أن البنزازوسين لا يحجب التأثير المثبط للتنفس للمورفين، ولكنه يمكن أن ينشئ تأثيرات انسحابية لدى استخدامه عند متعاطي المورفين. التحمل والاعتیاد يمكن أن تحدث لدى تكرار استخدامه.

مسكنات اخرى

الترامادول Tramadol

الترامادول هو مسكن ألم مركزي يرتبط بمستقبلات μ الأفيونية. ويستخدم لتدبير الألم المتوسط إلى متوسط الشدة. وتأثيراته المثبطة للتنفس أقل من تلك المشاهدة مع المورفين.