



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

المسكنات أفيونية المفعول
The Opioid Analgesics

كيمياء صيدلانية (2) - محاضرة (2)



الْمَنَارَة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

مقدمة:

يعد البحث عن مسكن ألم مأمون وفعال فمويًا وغير مسبب للإدمان والمعتمد على بنية الأفيون واحداً من أقدم مجالات الكيمياء الدوائية.

يشير مصطلح الأفيونيات opiates إلى المخدرات narcotic analgesics التي تعود بنيويًا إلى المورفين.

بينما يستعمل مصطلح opioids ليشمل جميع المركبات التخليقية ونصف التخليقية وطبيعية المنشأ التي تتأثر مع المستقبلات الأفيونية في الجسم.

تم استخلاص أول أفيونيات المفعول من خشخاش الأفيون opium poppy، الخشخاش المنوم papaver somniferum. تستخدم أفيونيات المفعول لتدبير الآلام الشديدة والمزمنة.

الجوهر الفعال: المورفين morphine

عزل المورفين: يحتوي الأفيون على مزيج معقد من أكثر من 20 قلوانيد وقلواني الرئيس ضمن هذا المزيج والمسؤول عن الفعالية المسكنة والمهدئة للأفيون هو المورفين. تم عزل المورفين النقي عام 1803 لكن لم يتم عزله وتنقيته على النطاق التجاري حتى عام 1933. كان استخدامه في الطب قليل بسبب امتصاصه الفموي الضعيف ثم تم اختراع المحاقن الطبية وتم حقن الدواء وظهرت فعاليته المسكنة والمهدئة الكبيرة ولكن كان هناك ثمن يجب دفعه حيث تفاقم بشكل كبير خطر الإدمان والتحمل والخمود التنفسي.

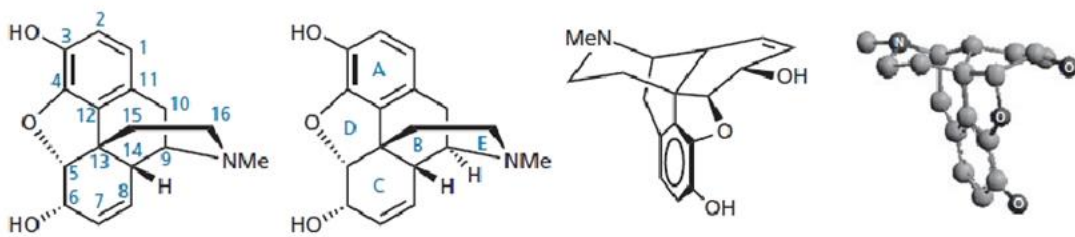


FIGURE 24.1 Structure of morphine showing different representations.

يملك المورفين خمس حلقات موسومة بأحرف من A حتى E وبنية تشبه وبشكل واضح حرف T. ذو طبيعة قاعدية لوجود مجموعة أمين ثالثة، يحوي أيضا مجموعة فينول وكحول وحلقة عطرية وجسر إيتري ورابطة مضاعفة ألكينية.

اعتبارات سريرية للمورفين

يعتبر الدواء المختار في معالجة الآلام المبرحة، يعمل المورفين بشكل رئيس في الدماغ، له العديد من الآثار الجانبية: إخماد المركز التنفسي والإمساك والنشوة والشمق والغثيان والقيء والحكة وتضيق الحدقة والتحمل والاعتماد.

يمكن الاستفادة من بعض الآثار الجانبية بشكل إيجابي: يحدث المورفين الإمساك فتمت الاستفادة من ذلك في تصميم أفيونيات المفعول لمعالجة الاسهال.

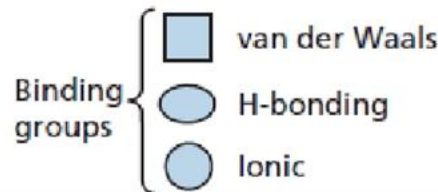
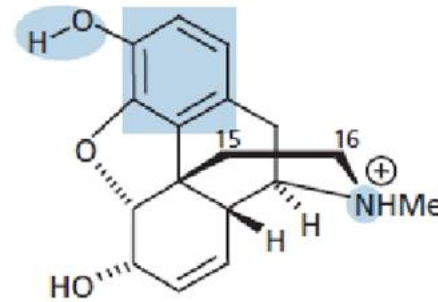
يمكن أن يكون الشمق أثرًا جانبيًا مفيدًا عند معالجة الألم لدى المرضى في مراحل حياتهم الأخيرة.

علاقة البنية بالتأثير

تتطلب الفعالية الشادة للمسكنات الأفيونية عبور الحاجز الدموي الدماغي -BBB- blood-brain barrier للوصول إلى المستقبلات في الدماغ والحبل الشوكي. بالإضافة إلى أهمية التوضع الفراغي للمجموعات الوظيفية. المسكنات الأفيونية الأكثر فعالية يجب أن تتمتع بخصائص كارمة للماء عالية، كما يجب أن تحتوي على أمين مشحون إيجابيًا للارتباط مع ثمالة الAsp في المستقبلات الأفيونية.

المجموعات الوظيفية المهمة للفعالية المسكنة هي:

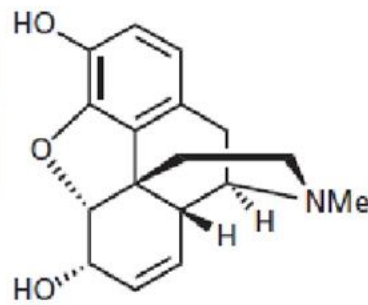
- ✓ مجموعة الOH الفينولية
- ✓ الحلقة العطرية
- ✓ الأمين الثالثي الذي يتبرتن ويتأين عندما يتأثر الدواء مع مقر الارتباط في الهدف



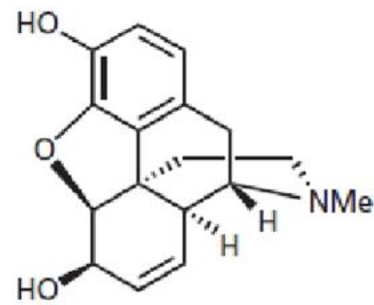
الكيمياء الفراغية للمورفين

يحتوي المورفين على 5 مراكز عدم تناظر ويوجد طبيعياً على شكل مصاوغ فراغي وحيد. عند تصنيع المورفين لأول مرة تم الحصول عليه على شكل مزيج راسيمي للمصاوغ المرآتية الطبيعي إضافة إلى صورته المرآتية (مصاوغه المرآتي enantiomer). فعالية المورفين التخليقي تعادل نصف فعالية المورفين الطبيعي وذلك لأن المصاوغ المرآتي غير الطبيعي لا يتمتع بأي فعالية مسكنة.

كما أن تشكيل المصاوغات المرآتية الصنوية epimerization لمركز عدم تناظر وحيد غير مفيد أيضاً بالنسبة للفعالية حيث أن تغيير الكيمياء الفراغية حول مركز عدم تناظر واحد فقط قد يؤدي إلى تبدل شديد في الشكل مما يؤثر على مقدرة الجزيء على الارتباط مع الهدف. على سبيل المثال إن تشكيل المصاوغ المرآتي الصنوي عند مركز عدم تناظر في الموضع 14 يؤدي إلى الحصول على مصاوغ فراغي يتمتع بـ 10% فقط من فعالية المورفين.



Natural morphine



Mirror image of morphine

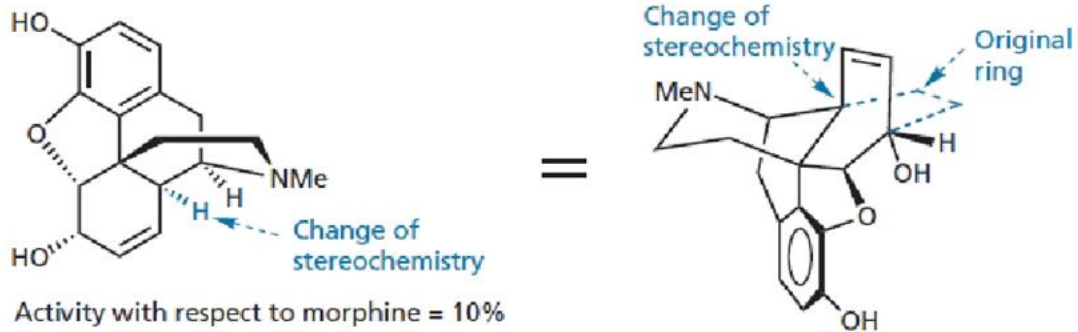


FIGURE 24.5 Epimerization of a single asymmetric centre.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

باختصار: لاتتعلق الفعالية المسكنة فقط بوجود المجموعات الوظيفية المهمة التي تمت الإشارة إليها سابقاً وإنما تتعلق بمواقعها النسبية بالنسبة لبعضها البعض أي حامل الخاصية الدوائية pharmacophore

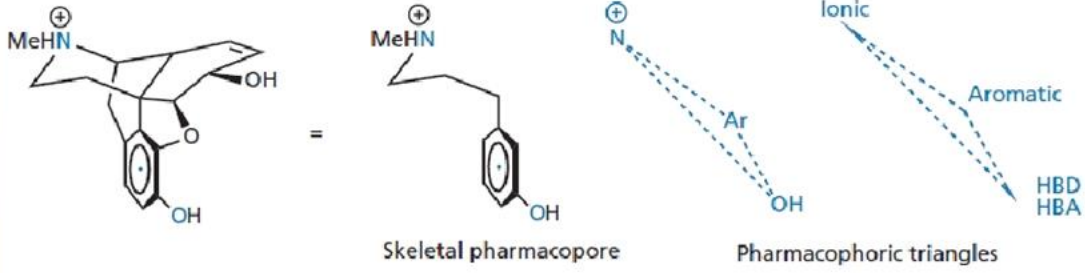


FIGURE 24.6 Opioid pharmacophores for morphine and related opioids.

- ✓ تخضع ذرة الأزوت الامينية لعملية برتنة وتصبح مشحونة مما يسمح لها بتشكيل رابطة أيونية مع منطقة مشحونة سلباً ضمن مقر الارتباط.
- ✓ يعمل الفينول كمانح للرابطة الهيدروجينية.
- ✓ يملك الموفين بنية صلبة بالتالي للحلقة العطرية توجه محدد بالنسبة لبقية الجزيء مما يسمح بنشوء تأثيرات فاندرفالس مع مواضع مناسبة كارهة للماء ضمن مقر الارتباط.

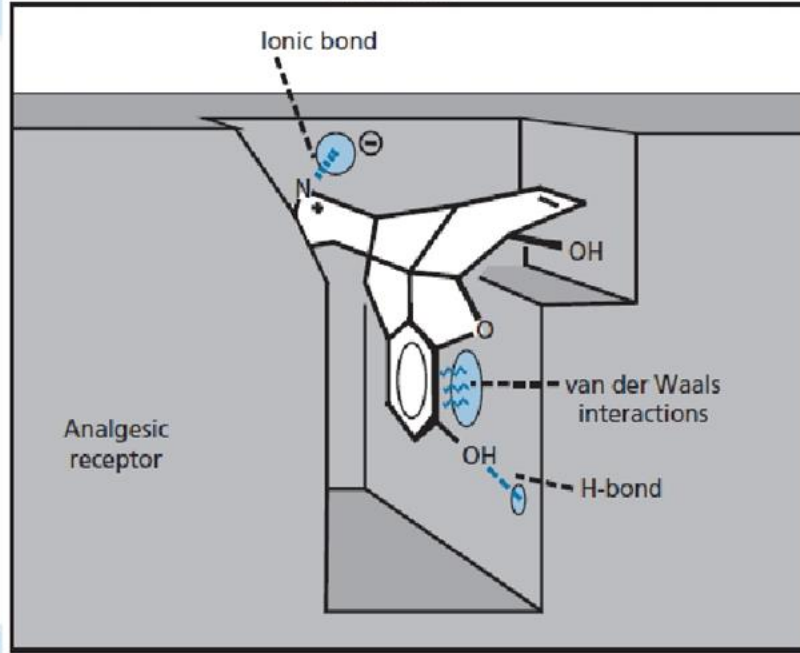
هناك أفيونات مفعول تم فيها تقنيع أو حذف مجموعة الفينول ويعود السبب إلى جعل المركب أقل حساسية تجاه الاستقلاب عبر تفاعلات الاقتران في الطور الثاني كما أن غياب المجموعة الفينولية يزيد من الخصائص الكارهة للماء مما يسهل امتصاص الجزيء عبر جهاز الهضم وأو تزداد كفاءة عبوره للحاجز الدموي الدماغي. بالتالي تعوض المستويات المرتفعة من المركب أفيوني المفعول التي تصل إلى مستقبلاتها الهدف بالتعويض عن تأثيرات الارتباط الأضعف (تأثير غيابها على الحرائك الدوائية).

يعد المورفين مركباً قطيبياً إلى حد ما ويمتص بشكل ضعيف في الأمعاء فيعطى حقنًا وريدياً ولكن لا يصل منه إلا نسبة ضئيلة إلى المستقبلات في الجهاز العصبي المركزي بسبب وجود BBB. يوجد المورفين على شكل أساس حر (يعبر BBB) وبشكل متأين (يتأثر مع المستقبلات). يجب أن تتراوح قيم pKa المسكنات المفيدة علاجياً بين 7.8 و 8.9 حيث تحصل المجموعة الأمينية على فرصة متساوية تقريباً كي تكون متأينة أو غير متأينة عند ال PH الفيزيولوجي.

المنارة

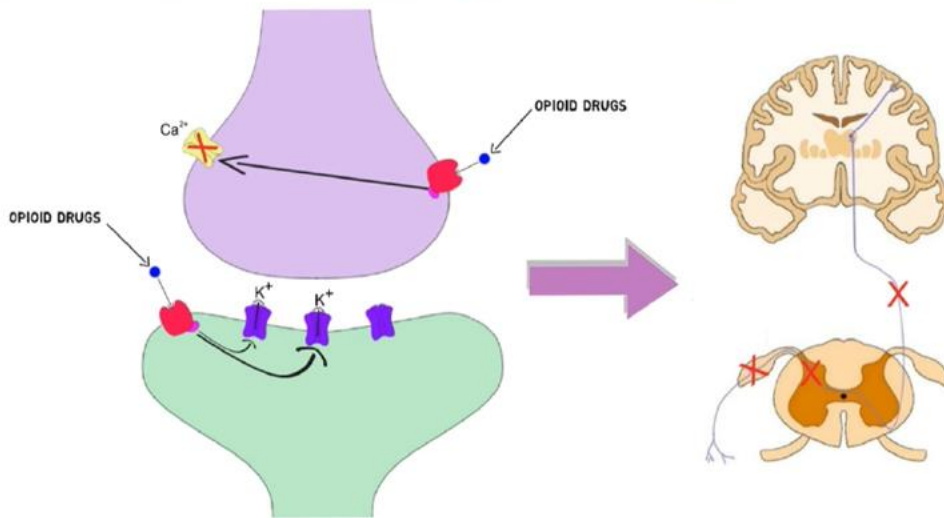


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



المستقبلات الأفيونية opioid receptors

يقوم المورفين بتنشيط المستقبلات المسكنة في الجهاز العصبي المركزي CNS مما يؤدي إلى تقليل نقل إشارات الألم إلى الدماغ. توجد ثلاثة أنماط رئيسية من المستقبلات الأفيونية أو المسكنة التي ينشطها المورفين: مستقبلات ميو (μ) MU (Mop)، ومستقبلات كابا (κ) Kappa (Kop) ومستقبلات دلتا (δ) delta (Dop). جميعها مستقبلات مرتبطة بالبروتين G ويعمل المورفين كناحض لها ثلاثتها حيث تنشط وينتج عن ذلك تأثيرات خلوية متعددة (فتح قنوات البوتاسيوم واغلاق قنوات الكالسيوم) تسبب فرط استقطاب الخلايا وبالنتيجة تثبيط لتحرير النواقل العصبية وبالتالي إيقاف الشعور بالألم.

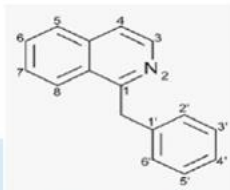
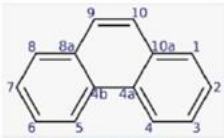
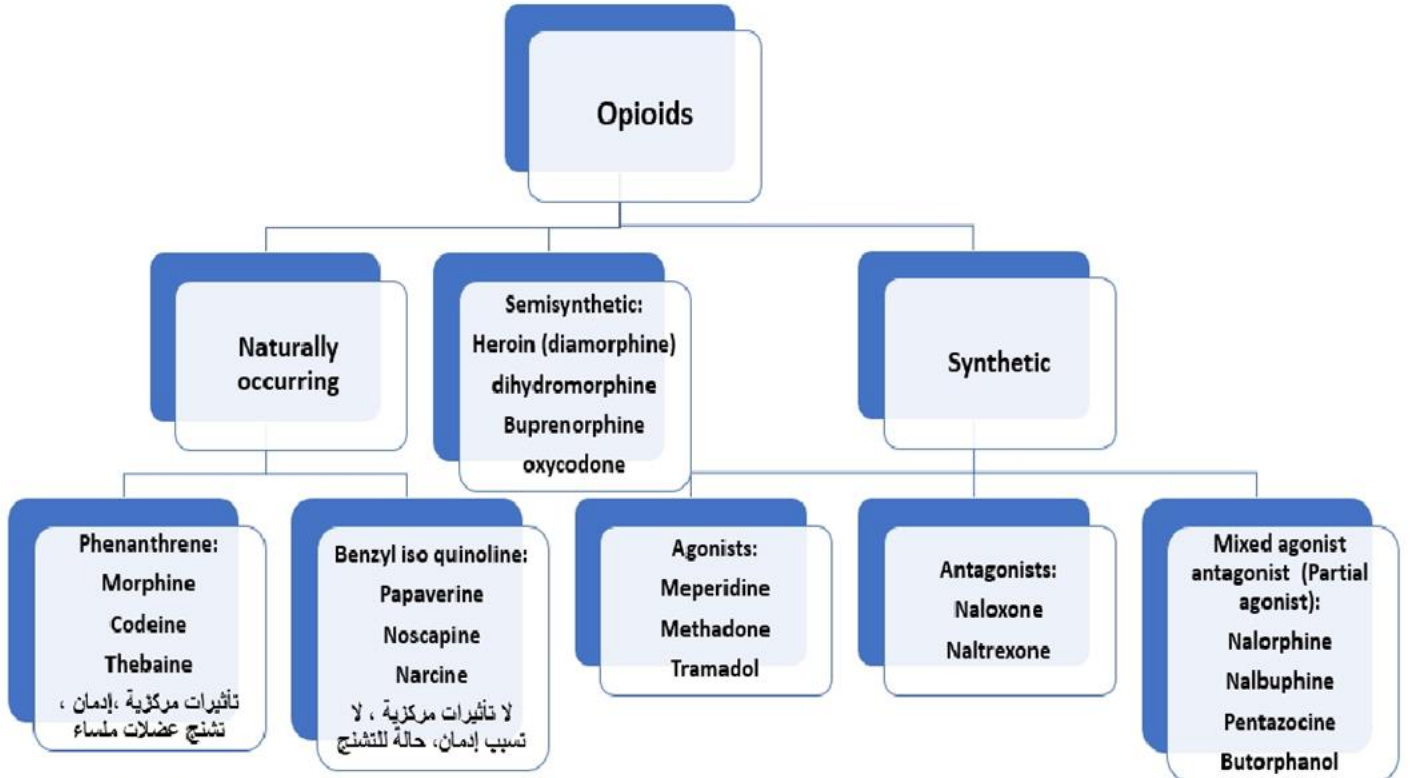




جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

يؤدي تنشيط المستقبلات μ إلى التهدئة والتأثير المسكن الأقوى وإلى التأثيرات الجانبية الأقوى والأكثر خطورة وهي الخمود التنفسي والشمق والإدمان. لا يؤدي تنشيط المستقبلتين κ و δ إلى نفس المستوى من التسكين إلا أنها ذات تأثيرات جانبية أقل خطورة. لا تملك المستقبلات δ أي تأثير مهدئ أو مسبب للشمق أو اعتماد بدني بينما لا تملك κ أي تأثير على التنفس ولا تسبب شمق وذات اختطار ضعيف لإحداث الاعتماد البدني إذ أن κ هي الأكثر مأمونية ولكن تفعيلها الانتقائي يسبب أعراض جانبية نفسية ولم تصل هذه المركبات للسوق.

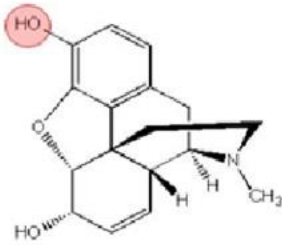
تصنيف الأفيونات حسب المصدر Origin :



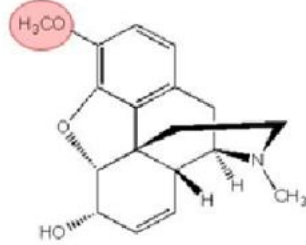
Classification of opioids by synthetic process.

| Naturally occurring compounds | Semi-synthetic compounds | Synthetic compounds |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Morphine | Diamorphine (heroin) | Pethidine |
| Codeine | Dihydromorphone | Fentanyl |
| Thebaine | Buprenorphine | Methadone |
| Papaverine | Oxycodone | Alfentanil |
| | | Remifentanil |
| | | Tapentadol |

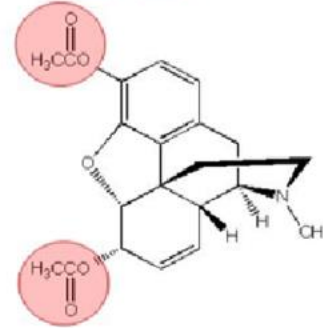
كودئين Codeine: هو 3-methyl ether morphine قلويد طبيعي مقلد ضعيف لمستقبلات ميو بالتالي أقل فعالية من المورفين حيث تبلغ فعاليته المسكنة للألم ثلث فعالية المورفين. تأتي فعاليته من كونه طبيعة دواء يتم استقلابه في الكبد إلى مورفين وعلى الرغم من فقدانه لمجموعة الفينول الهامة للارتباط مع المستقبلة إلا أن خواصه المحبة للدسم زادت وبالتالي اختراقه لـ BBB زادت عن اختراقه المورفين.



morphine



codeine



heroin

هيرين Heroin: هو 3-6- di acetyl morphine كما يسمى diamorphine . مشتق نصف صناعي للمورفين. يعتبر أشد فعالية كمسكن ألم من المورفين (أكثر بمرتين) على الرغم من كونه مقلد ضعيف لمستقبلات ميو إلا أنه أكثر اختراقاً لـ BBB لأنه أكثر حيداً للدسم كما أنه يستقلب إلى 6-acetyl morphine الأشد فعالية من المورفين.

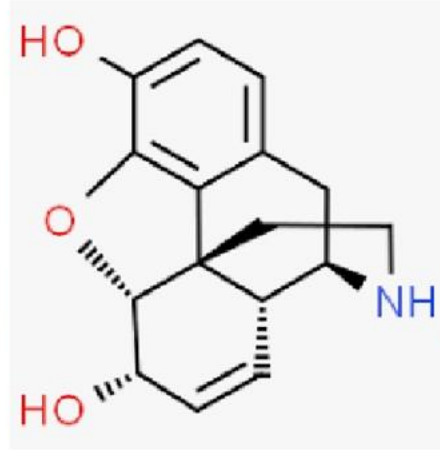
مضاهئات المورفين Morphine analogues

عند اخذ المشكلات المرتبطة مع استعمال المورفين بعين الاعتبار، برزت الحاجة لوجود عوامل مسكنة حديثة تتمتع بفعالية المورفين المسكنة لكن تتمتع لآثار جانبية أقل ويمكن إعطاؤها فمويًا.

1- تنوع المتبادلات Variation of substituents

تم إدخال مجموعة من المتبادلات الألكيلية على مجموعة الفينول لكن المركبات الناتجة غير فعالة أو ضعيفة الفعالية.

تم نزع مجموعة الميثيل عن الأزوت والحصول على normorphine الواضح في الشكل التالي (أقل فعالية من المورفين)، وهذا سمح لاحقًا بإضافة مجموعة من السلاسل الألكيلية.



2- توسيع وإطالة الدواء Drug extension

تم تحضير العديد من مضاهئات المورفين التي تحمل مجموعات وظيفية إضافية إلا أنها نادرة ما أظهرت أي تحسن. لكن هناك استثناءين لهذه القاعدة:

✓ أدى إدخال مجموعة هيدروكسيل عند الموضع 14 إلى زيادة الفعالية مثل oxycodone و oxymorphone مما يوحي بإمكانية نشوء رابطة هيدروجينية في مقر الارتباط.

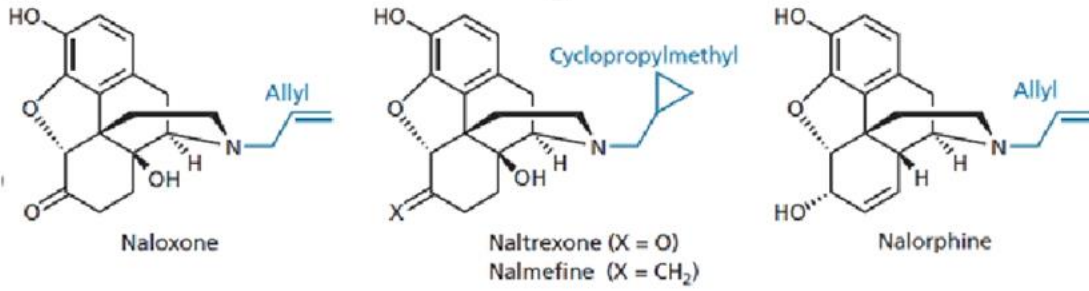
✓ عند تنوع المتبادلات الألكيلية على ذرة الأزوت: إضافة phenethyl ترتفع الفعالية 14 ضعفًا مقارنة مع المورفين وهذا مؤشر قوي على وجود منطقة كارمة للماء تتأثر بشكل مفضل مع الحلقة العطرية الجديدة.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

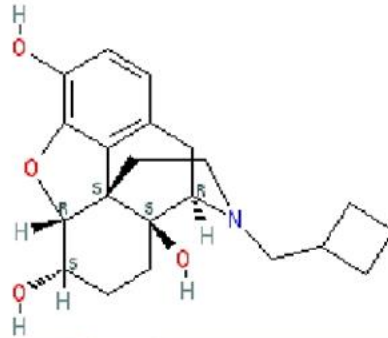
✓ إضافة مجموعة allyl أو cyclopropylmethyl على ذرة الأزوت: لا يتمتع naloxone أو naltrexone بأي فعالية مسكنة على الإطلاق بينما يحافظ nalorphine على فعالية مسكنة ضعيفة.

الأمر المهم هنا هو أن هذه المركبات تعمل كمناهضات antagonists للمورفين أي أنها ترتبط بالمستقبلات ولا تفعّلها بل تحصر ارتباط المورفين. ما الفائدة من هذا؟



Antagonists to morphine.

مناهضات أفيونيات المفعول في نالتريكسون كمناهض مورفيني نالوكسون حيث يعطى لمدمني فطامهم عن المورفين أو لفترة تأثيره طويلة 24 ساعة..



يمكن الاستفادة من معالجة الإدمان. يتمتع بفعالية أكبر ثماني مرات من المخدرات الذين يتم الهيروئين يعطى فمويا.

يقوم نالتريكسون بحصر المستقبلات الأفيونية حيث يقي من التأثيرات التي يسعى إليها المدمنون إذا ما حاولوا معاودة التعاطي بالتالي سيصبحون أشد ميلا، للامتناع عن التعاطي. يعد نالوكسون الدواء الخيار لمعالجة الجرعة الزائدة من المقلدات، و يعطى حقن وريدي أو عضلي وفترة تأثيره قصيرة 4 ساعات. (نالتروكسون ونالوكسون حاصرات صرفة للمستقبلات الأفيونية).

يعد nalmefine مناهض للمستقبلات الأفيونية يستخدم بحال فرط جرعة مورفين ولعلاج إدمان الكحول حيث أنه يحصر تأثير أفيونيات المفعول الطبيعية التي تتحرر نتيجة شرب الكحول.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

Nalorphine: مناهض لمستقبلات Mu ونامض ضعيف لمستقبلات kappa لذلك فالتسكين الضعيف المترافق مع استخدامه ناتج عن التنشيط الجزئي لكابا. له آثار جانبية نفسية ومهلوسة تنجم عن تنشيط كابا.

Nalbuphine: يتميز بوجود سيكلو بوتيل ميثيل على مجموعة الأزوت بالإضافة إلى مدرجة الرابطة 7-8 ومجموعة OH في الموقع 14. مسكن للألم من خلال تأثيره على مستقبلات كابا وهو يعطي تقريبا فعالية مسكنة للألم مماثلة للمورفين. فعاليته الحاصرة لمستقبلات ميو مساوية لربع فعالية النالكسون.

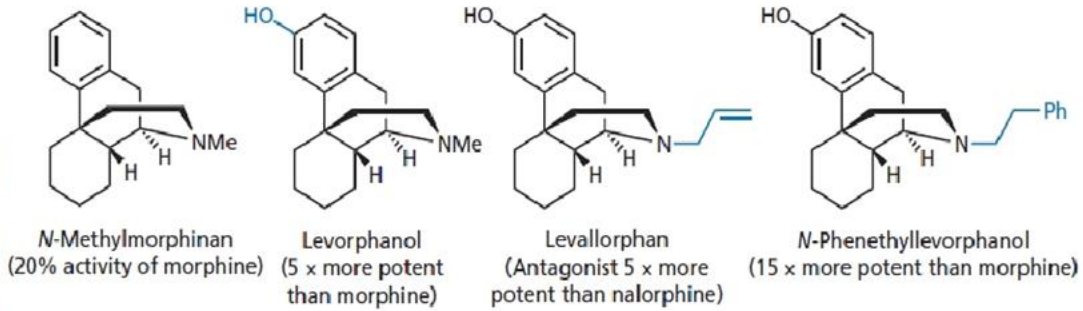
3- تبسيط أو تجريد الدواء Simplification or drug dissection

1-3- نزع الحلقة E

يؤدي نزع الحلقة E لخسارة كامل الفعالية وذلك لأهمية الأزوت بالنسبة للفعالية المسكنة.

2-3- نزع الحلقة D

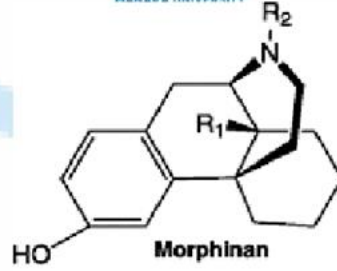
يؤدي نزع الجسر الأوكسجيني والمجموعة الكحولية والرابطة المضاعفة الألكينية إلى الحصول على سلسلة من المركبات تدعى Morphinans والتي تتمتع بفعالية مسكنة جيدة.



المنارة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



| | <u>R₁</u> | <u>R₂</u> |
|--------------|----------------------|----------------------|
| Levorphanol | -H | -CH ₃ |
| Levallorphan | -H | |
| Butorphanol | -OH | |

ليفورفانول : يمكن إعطاؤه فمويا كما أن مدة تأثيره أطول من المورفين لأنه لا يستقلب في الكبد بنفس درجة استقلاب المورفين. كما هو متوقع لا تتمتع الصورة المرآتية للليفورفانول وهي dextrorphan بفعالية مسكنة. شاد لمستقبلات ميو. يمتلك فعالية مسكنة أكبر ب 4-8 مرات من المورفين. تعود زيادة الفعالية إلى زيادة المرونة الناتجة عن غياب الحلقة E وإلى زيادة الخواص المحبة للدسم نتيجة هذا الغياب وغياب OH في الموقع 6.

تتمتع مركبات المورفينان بفعالية أكبر ومدة تأثير أطول من مقابلاتها المورفينية ولكنها تملك أيضا سمية أكبر وخواص اعتماد مشابهة.

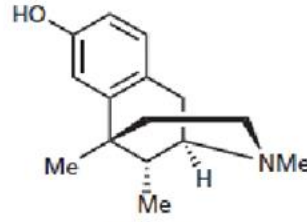
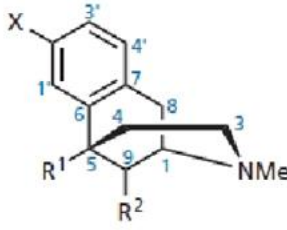
Butorphanol بوترفانول: من مشتقات المورفينان Morphinans وهي رباعية الحلقات tetracyclic والتي لها فعالية مسكنة للألم ناتجة عن تبسيط بنية المركب وذلك بإزالة الجسر الأوكسجيني. بوترفانول مسكن ألم كونه مقلد لمستقبلات كابا ولكنه يملك فعالية حاصرة لمستقبلات ميو. بسبب غياب الأوكسجين الفوران وغياب مجموعة OH في الموقع 6 , يمتلك فعالية مسكنة أكبر ب 5-10 مرات من النالبوفين. تختلف الآثار الجانبية عن تلك المشاهدة عند مقلدات ميو حيث أن التثبيط التنفسي يحدث ولكن بشكل أقل وأخف من الذي تحدثه مقلدات ميو بمعنى أنه ليس مميتا كما في حالة الجرعات العالية من مقلدات ميو .

3-3- نزع الحلقتين D و C

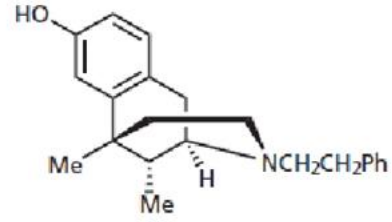
يؤدي نزع هاتين الحلقتين إلى مجموعة مهمة تدعى benzomorphans والتي تحافظ على الفعالية المسكنة. أبسط مركبات المجموعة هو metazocine فعاليته المسكنة مماثلة للمورفين.



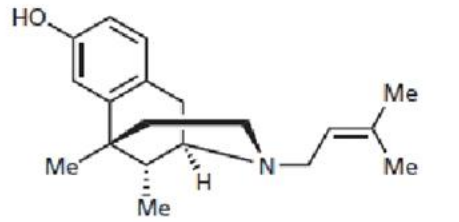
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



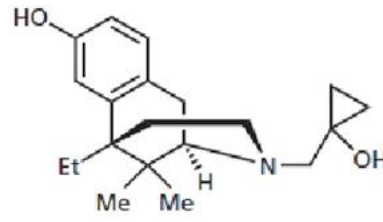
Metazocine
(same potency as morphine)



Phenazocine
(4 x more potent than morphine)



Pentazocine
(33% activity of morphine, short duration,
low addiction liability)



Bremazocine

Pentazocine : من مجموعة benzomorphan مسكن مديد المفعول مع اختطار إدمان ضعيف جدا، وهو مناهض للمستقبلات ميو ولكنه ناهض كامل للمستقبلات كابا كما يعمل ناهض ضعيف للمستقبلات دلتا. لسوء الحظ لديه آثار جانبية محدثة للهلوسة ومحاكية للذهان نتيجة تنشيط كابا.

Bremazocine: لديه مفعول أطول وفعالية أقوى بـ 200 مرة من المورفين. لا يسبب الإدمان ولا يخمد التنفس.

إذا: هل الحلقتان D و C حاسمتين بالنسبة للفعالية المسكنة؟؟

هل التأثيرين المسكن للألم والمسبب للإدمان متلازمين بالضرورة؟؟؟

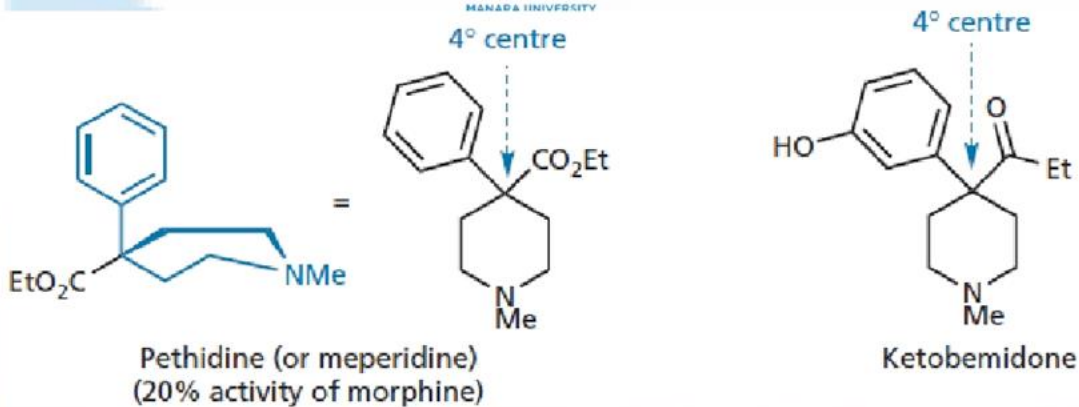
4-3- نزع الحلقات B و C و D

✓ مركبات 4- phenylpiperidines

جامعة
المنارة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

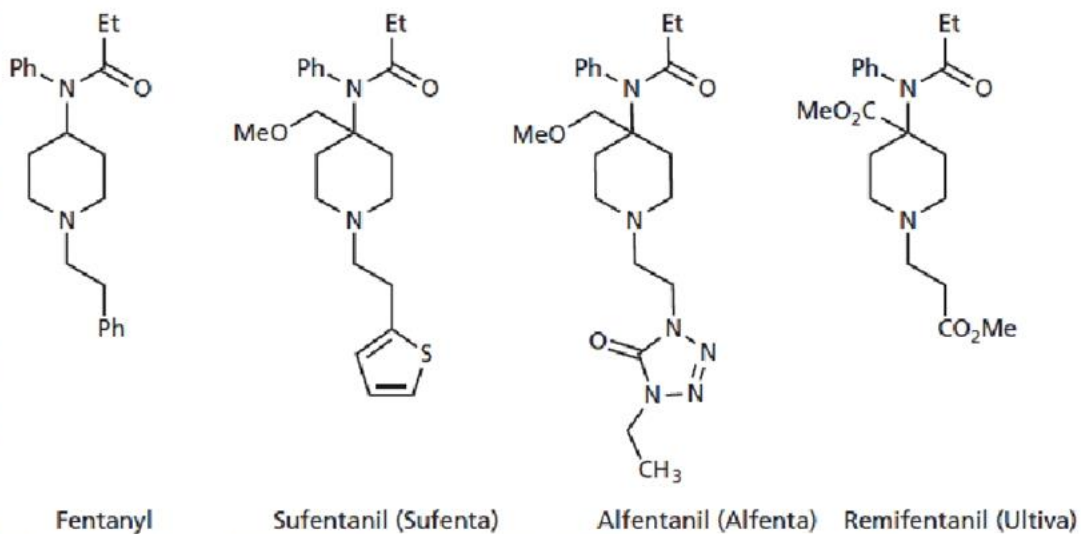


يعد بيتيدين كمسكن أضعف من المورفين لكنه يشترك معه بنفس الآثار الجانبية غير المرغوبة أما من الناحية الإيجابية فإن مفعوله يبدأ بسرعة ولكنه أقصر مدة ولهذا استعمل عند الأطفال حيث أن سرعة المفعول وقصر مدته تعني أن هناك احتمالاً أقل لحصول الخمود التنفسي عند الرضيع فور ولادته.

✓ مركبات 4- anilino piperidines

تضم fentanyl ومضاهماته وهي أقوى المضاهمات فعالية تجاه المستقبلة ميو. مركبات شديدة الألفة للدسم (لأنه ينجو من OH) وتعتبر BBB بشكل أكثر كفاءة. يتمتع فنتانيل بفعالية أكبر ب 100 مرة من المورفين كمهدئ ومسكن.

يستعمل فينتانيل والمركبات ذات المفعول الأقصر alfentanil و remifentanil أثناء الجراحة للتسكين وتعزيز التخدير.



كيف تم تصميم remifentanil كي يتمتع بمفعول قصير جداً؟



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

عبر إضافة مجموعات استيرية يتم استقلالها بسرعة بواسطة إنزيمات الاستراز غير النوعية. يمكن تستيبله وريديله حيث أنه لن يتراكم في الجسم نتيجة استقلابه السريع وهذا يقلل خطورة الآثار الجانبية مثل تخميد مركز التنفس.

إذا:

- لاتعد الحلقات B و C و D ضرورة للفعالية المسكنة.
- تحافظ مركبات البيبيريدين على الآثار الجانبية مثل الإدمان وتخميد مركز التنفس لأنها ناهضات للمستقبلات ميو.
- تتمتع مسكنات البيبيريدين ببدء مفعول أسرع ومدة تأثير أقصر من المورفين.
- إن المركز الرباعي الموجود في مركبات البيبيريدين ضروري عادة (باستثناء فنتانيل ومضامئاته).
- يعد كل من الحلقة العطرية والأزوت الأساسي ضروريين للفعالية في حين أن المجموعة الفينولية غير ضرورية.

5-3- نزع الحلقات B و C و D و E

Methadone مسكن فعال فموي فترة تأثيره طويلة كما أن تأثيراته المسببة للقيء والإسك أقل حدة. كما أن التهديئة والشمق وأعراض الانسحاب أقل حدة. لذلك يعطى المركب إلى مدمني المخدرات كبديل عن المورفين أو الهيروئين بغية فطامهم عنها. لا يوفر ذلك شفاء تام لأن الإدمان يصبح على المتادون ولكنه أقل خطورة على أي حال.

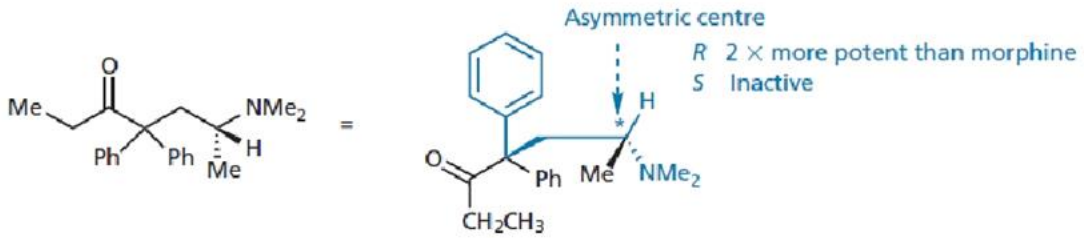


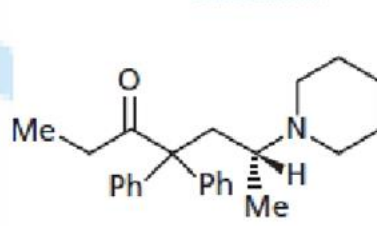
FIGURE 24.18 Methadone.

هو مركب دي فنيل بروبيل أمين يحوي مركز عدم تناظر وحيد . يملك المصاوغ المرآتي R ضعف فعالية المورفين بينما لا يملك S أي فعالية.

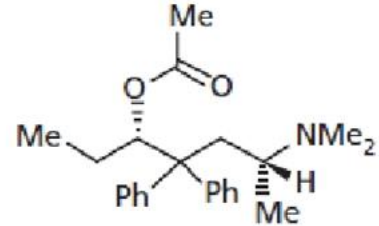
مضامئات المتادون: dipipanone وهو مسكن ألم فموي والمركب L-α-acetylmethadol ذو المفعول الأطول ويستعمل كعلاج صائنة للاعتماد على أفيونيات المفعول.



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY



Dipipanone



L- α -Acetylmethadol

4- تصليب البنية Rigidification

تستعمل استراتيجية التصليب بغية الحد من عدد الهيئات التي يمكن للجزيء أن يتخذها. أي الحفاظ على الهيئة الفعالة تجاه الهدف المرغوب وإزالة الهيئات البديلة التي يمكن أن تنطبق مع أهداف أخرى ويجدر بذلك أن يزيد الفعالية ويحسن الانتقائية ويقلل الآثار الجانبية. مثال مركبات أورفينول (orvinols) (oripavines) ذات الفعالية الواضحة. يعد إتورفين etorphine ذا فعالية أقوى بـ 10000 مرة من المورفين. وذلك لتضافر ألفته للدسم حيث يعبر BBB أسهل من المورفين بـ 300 مرة مصحوبة بألفة أعلى بنحو 20 مرة تجاه المستقبلة المسكنة نتيجة تأثيرات الارتباط الأفضل فيما بينهما.

جَامِعَة
الْمَنَارَة

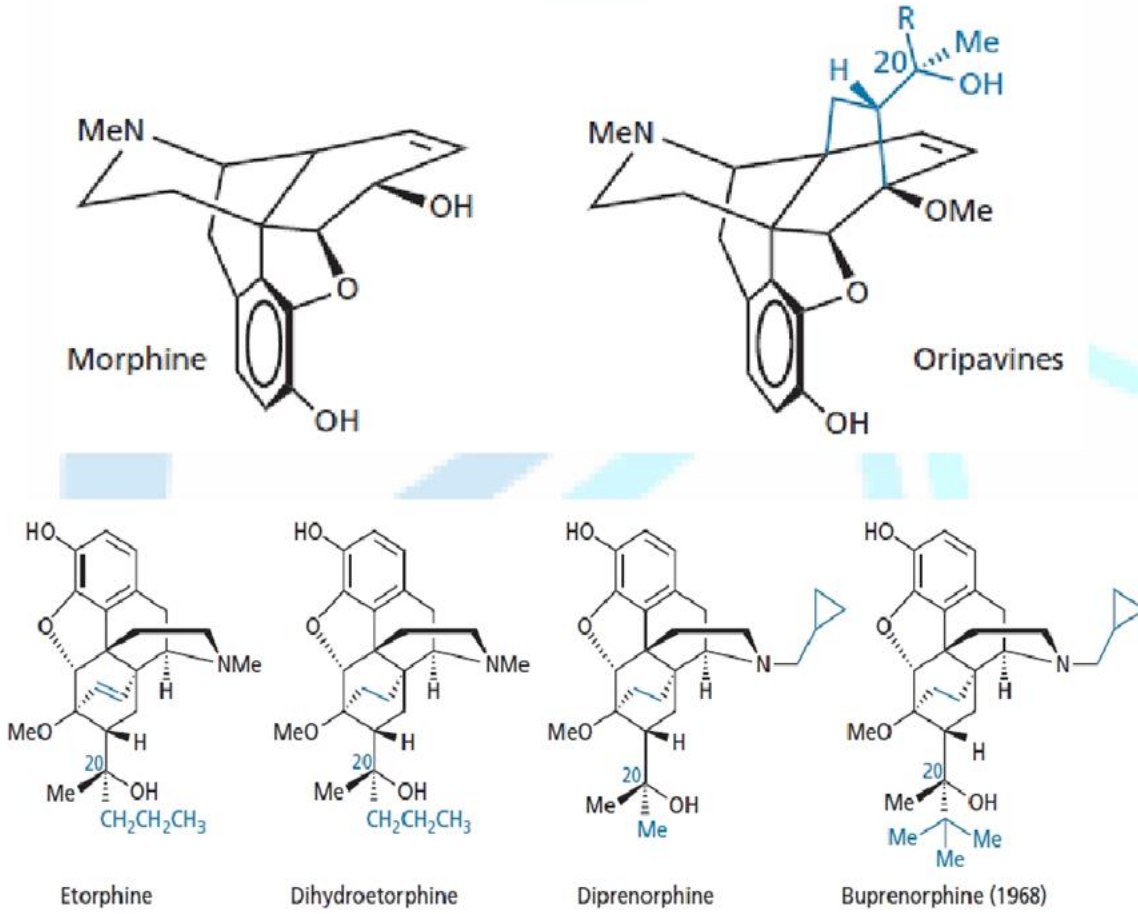


FIGURE 24.21 Etorphine and related structures.

إتورفين بالجرعات الأعلى من المسكنة مفقد للوعي ومهدئ كما له هامش مأمونية جيد فيستخدم لشل حركة الحيوانات الكبيرة.

Dihydroetorphine: من أقوى المسكنات على الإطلاق نتج عن إرجاع الرابطة المضاعفة في بنية إتورفين، يستعمل كمسكن ألم ولمعالجة الاعتماد على أفيونيات المفعول.

Diprenorphine: مناهض شديد القوة أقوى من نالورفين ب100 مرة. لا يتمتع بأي فعالية مسكنة. يمكن استعماله لمعاكسة التأثيرات المسببة للشلل التي يحدثها إتورفين.

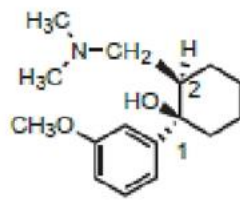
Burpenorphine: نامض جزئي لميو ومناهض ل كابا ودلتا. يرتبط ببطء وبقوة ويغادر ببطء . يملك فعالية مسكنة مع اختطار ضعيف جدا لحصول إدمان. آمن لأنه ذو تأثير محدود جدا على التنفس. يستعمل في المشافي لمعالجة المرضى المتعافين من الجراحة ومرضى السرطان كما يستعمل كبديل عن المتادون لقطاع مدمني الهيروئين. لا يؤخذ فمويا كما يسبب قيء وغثيان.

Dual action analgesic مسكنات الألم ثنائية المفعول

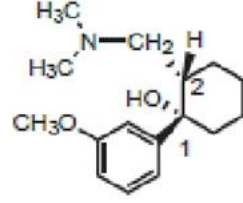
الترامادول Tramadol

من عائلة phenylpropylamine.

تعود الفعالية المسكنة للألم للترامادول إلى التأثير المتأزر الناتج عن الفعالية الأفيونية للشكل الميمن (مقلد لمستقبلات ميو) والتأثير المثبط لعودة التقاط النواقل العصبية للشكل الميسر.



(1R,2R)-(+)-Tramadol



(1S,2S)-(-)-Tramadol

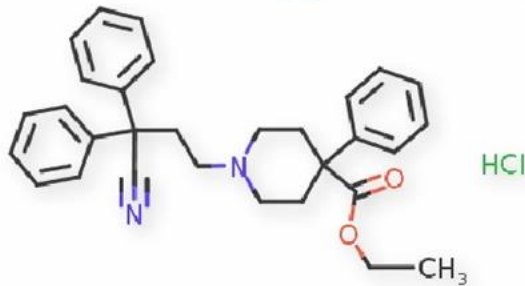
Tapentadol

الأفيونات المستخدمة كمضادات اسهال:

عموماً تسبب كل مقلدات ميو الإمساك إذ أنها تعيق تحرر الأستيل كولين وبالتالي تثبط التقلصات اللاإرادية للأمعاء، ولكنها لا تستخدم كمضادات إسهال كونها تسبب الإدمان. لقد تم تطوير مركبات ذات بنية مشتركة بين الميتادون والميبيريدين وتتمتع بخصائص مضادة للإسهال مع خطر إدمان أقل، أهمها: الديفينوكسييلات واللوبيراميد.

- الديفينوكسييلات Diphenoxylate

يستخدم في المعالجة العرضية للإسهال، يستخدم بالمشاركة مع الأتروبين (مما يحسن من الفعالية ويقلل من خطر الإدمان). فعاليته المقلدة الأفيونية ضعيفة.

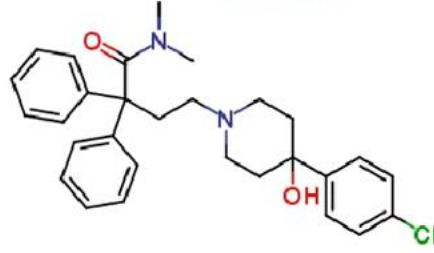


- لوبيراميد Loperamide

آمن لا يسبب تثبيط تنفسي أو فعالية مسكنة للألم. لا يسبب الاعتياد، يستخدم لعلاج إسهال المسافرين بجرعة 4 ملغ بداية ثم 2 ملغ بعد كل إسهال بحيث لا يتجاوز 16 ملغ. محب للدسم قليل الانحلال في الماء وبالتالي فإن توافره الحيوي أقل.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



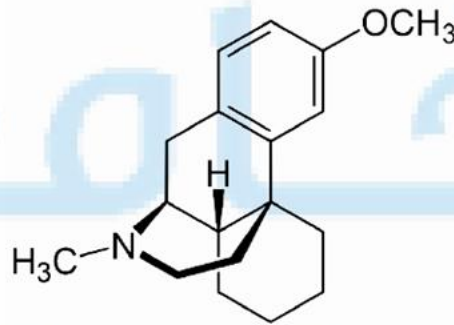
HCl

الأفيونات المستخدمة كمضادات سعال

تمتلك العديد من المركبات الأفيونية فعالية مضادة للسعال ولكنها لا تنتج بالضرورة عن تفعيل المستقبلات الأفيونية لأنها لا تعاكس بمعاكسات الأفيونات. كذلك فإن علاقة البنية بالتأثير لكل من الفعاليتين المسكنة للألم والمضادة للسعال ليستا متوازيتين. ومن أهم المركبات المضادة للسعال نذكر الكودئين والهيدروكودون التي تستخدم بكثرة بسبب فعاليتها الفموية وقدرتها المنخفضة على التسبب بالاعتیاد. الشكل غير المستقلب من الكودئين هو المضاد للسعال وهو يؤثر على مستقبلات غير أفيونية أما فيما يتعلق بالهيدروكودون فهو أكثر فعالية من الكودئين بثلاث مرات، أكثر تسكيناً وتسبباً للاعتیاد.

الديكستروميتورفان: Dextromorphane

المشتق اليميني من 1 ميتوكسي ليفورفانول، لا يمتلك أي فعالية مسكنة أو مثبطة للتنفس كما أنه لا يسبب الاعتیاد ولكنه يحافظ على الفعالية المسكنة المركزية للسعال. فعاليته أقل من الكودئين متوفر في مجموعة من المستحضرات المضادة للسعال والتي تعطى بدون وصفة طبية.



إذا: يمكن تصنيف المسكنات أفيونيات المفعول :

- وفقاً للمصدر كما سبق: طبيعية المنشأ، نصف صناعية، صناعية
- ووفقاً لبنيتها الكيميائية وعدد الحلقات:

- خماسية Pentacyclic :Morphine
- رباعية tetracyclic :morphinan



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

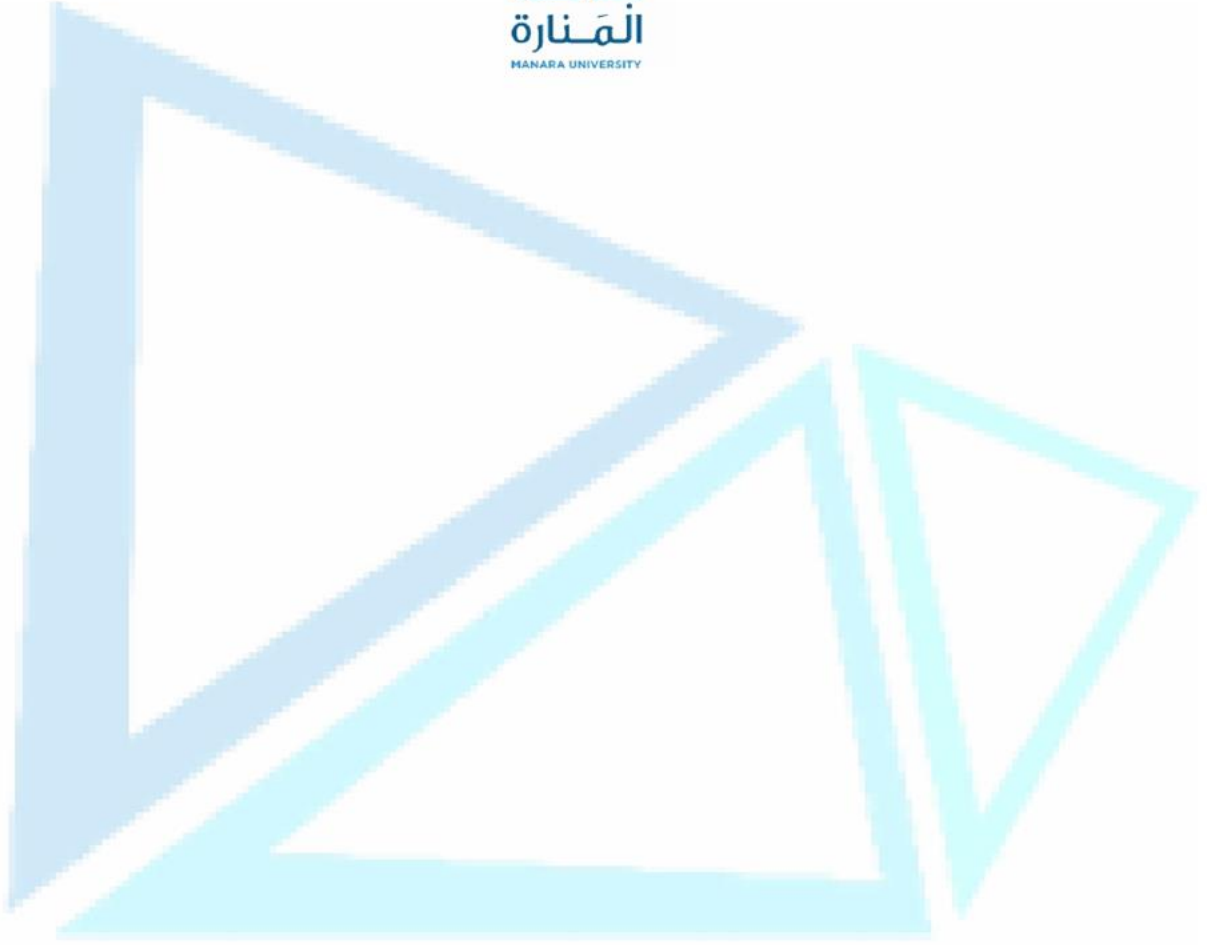
- ثلاثية tricyclic :pentazocine
- ثنائية bicyclic :phenylpiperidine

• ووفقاً لتأثيرها النامض أو المناهض على المستقبلات الأفيونية كما يلي:

| | |
|--|--|
| Multicyclic full μ agonists | <ul style="list-style-type: none">• Morphine• Codeine• Hydrocodone• Hydromorphone• Levorphanol• Oxycodone• Oxymorphone |
| Multicyclic partial μ agonists | <ul style="list-style-type: none">• Buprenorphine |
| Multicyclic κ agonists/μ antagonists | <ul style="list-style-type: none">• ButorphanolNalbuphine• Pentazocine |
| Multicyclic opioid antagonists | <ul style="list-style-type: none">Methylnaltrexone bromide• Nalmefene• Naloxone• Naltrexone |
| Flexible full μ agonists | <ul style="list-style-type: none">Alfentanil• Fentanyl• Meperidine• Methadone• Remifentanil• Sufentanil |
| Dual-action analgesics | <ul style="list-style-type: none">Tapentadol• Tramadol |
| Antidiarrheals | <ul style="list-style-type: none">Difenoxin• Diphenoxylate• Loperamide |



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY



جَامِعَة الْمَنَارَة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy