المحاضرة العاشرة

المسكنات المركزية

CENTRAL ANALGESICS

مقرر علم الأدوية(١)

السنة الثالثة د.مأمون سويدان

المسكنات المركزية
CENTRAL ANALGESICS

تعريفها :

هي أدوية قادرة على أن تخفف أو تعطل الإحساس الألمي وذلك بغض النظر عن السبب المحدث للألم حيث تؤثر في الطريق الألمي في النخاع الشوكي والدماغ .

أنواعها , يمكن أن نميز نوعين من المسكنات المركزية :

١. المسكنات المركزية المورفينية

٢. المسكنات المركزية غير المورفينية

أولاً - المسكنات المركزية المورفينية

- وتدعى أيضاً **المسكنات المنومة** ، تشترك أفراد هذه المجموعة ببنية كيميائية متشابهة ، كما تشترك بين بعضها باشتقاقها من المورفين.
- يؤسس معظم أفرادها **اعتماداً دوائياً** مختلف الشدة لذا تخضع هذه المجموعة لقوانين مشددة وصارمة في صرفها ، وتضم :

١- المورفين

٢- المشابهات المورفينية المعاكسة

٣- المعاكسات المورفينية .

١ـ المورفين

- يعد المورفين القلويد الأساسي في الأفيون والذي يستخلص من عصارة نبات الخشخاش,وهو المستقلب الفعال للعديد من المواد (Pholcodein codethyline ،Heroine ،Codeine).

- يمتلك المورفين نماذج مختلفة من المستقبلات في العضوية تتوضع في المركز والمحيط وبشكل أساسي في المركز وهي:

✓مستقبلات ميو "μ(μ1,μ2, ...) ومستقبلات كابا "K (K1, K2....) وأيضاً مستقبلات دلتا "δ و تتا "θ.

- تعمل هذه المستقبلات على :

١. تثبيط الأدينيل سيكلاز بعد ارتباطها بالبروتيناتG وبالتالي ،
٢. تسهل فتح قناة البوتاسيوم محدثةً فرط استقطاب،
٣. كما أنها تثبط قنوات الكلسيوم وبالتالي
٤. تثبط تحرر الوسائط العصبية.

- يكون تفعيل مستقبلات μ مسؤولاً عن :
  - الفعل المسكن ، التثبيط التنفسي ,الإمساك ،
  - الإعتماد، التقبض الحدقي وإنخفاض درجة الحرارة.
- بينما تفعيل مستقبلات K يؤدي إلى :
  - تسكين وتركين
  - وتقبض حدقي.
- وبشكل عام يكون تأثير المورفين المسكن ناجم عن تفعيل كلاً من المستقبلات μ و K .

- يوجد في العضوية مشابهات داخلية مورفينية ، اكتشفت في الدماغ وسميت (الأفيونات الداخلية) ، وهي تشتق بالإماهة المتتالية لثلاث طلائع هي: الـ Prodynorphene ، الـ Proenkephaline، الـ Pro-opio-elanocortine.
- تدعى الأفيونات الداخلية التي تتركب من [١٥-٣٠] حمض أميني بالإندورفينات (الـ Endorphines) ،
- بينما التي تتركب من أقل من [١٠>] حموض أمينية فتدعى الإنكيفالينات الـ Enkephalines.
- تتعطل الأفيونات الداخلية بوساط الـ Enkephalineses .

تأثيرات المورفين على وظائف أجهزة الجسم المختلفة :

A- التأثير في التنفس :

- يضعف المورفين التنفس حتى لو استعمل بمقادير قليلة ،حيث ينقص من سعة وتواتر التنفس.
- يفسر هذا التأثير بنقص حساسية المراكز التنفسية لغاز CO_2.
- ينقص المورفين من فرط المقوية العضلية للعضلات المخططة الصدرية.
- يحدث المورفين اضطراباً في المراقبة الإرادية للحركات التنفسية وكما يقال (ينسى المريض أن يتنفس)..

B- التأثير المسكن للمورفين

- هو التأثير الرئيس للمورفين فهو يرفع عتبة تحمل الألم لكل أنواع التنبيهات الألمية (ألية ، حرارية، كهربائية ، كيميائية... الخ) عند الإنسان والحيوان على حدٍ سواء دون أن يؤثر على باقي الإحساسات الأخرى (رؤية ، سمع ، لمس).
- يبدل المورفين الشعور الألمي ولكنه لا يزيل الألم بحد ذاته حيث يبقى موجوداً ، لكن لا يشعر به الإنسان.
- يدوم التأثير المسكن للمورفين من ٤ – ٦ ساعات عندما يعطى بالخلال .

- ينتج التأثير المسكن للمورفين من تنبيه مستقبلاته النوعية (μ و K) بكل مستوياتها (دماغية ، نخاعية ومحيطية) .
- وهو ينقص من تحرر الوسائط العصبية الذاتية (الأستيل كولين ، النورأدرينالين ، الدوبامين ، السيروتونين ، الهستامين والمادة p).
- عند المريض المتألم يحدث المورفين أيضاً نعاساً وقليلاً من المرح وشعوراً بالراحة واللامبالاة.
- أما عند الشخص السليم غير المتألم فإن معظم تأثيراته مزعجة وغير مستحبة (غثيانات وإقياءات ، الشعور بالضجر والضيق واضطراب في المزاج).

C- التأثير فى مركز السعال :

يثبط المورفين مراكز السعال لكن هذا الفعل لا يعتمد عليه في العلاج نظراً لما يحدثه من أذيات تنفسية إضافة لتأسيسه حالة من الإعتماد

لذا يفضل استعمال مشتقاته مثل الكودئين لهذا الغرض.

D- التأثير فى القيء:

- ✓بالمقادير القليلة ينبه المورفين المستقبلات الكيميائية في منطقة الزناد فيحدث الإقياء ويمكن معاكسته بالمنعشات العصبية،
- ✓أما بالمقادير الكبيرة فإنه يثبط مركز القيء.

E- التأثير فى العين :

يحدث المورفين تقبض في الحدقة حتى في الظلام (وهي علامة مميزة للتسمم بالمورفين)، وهذا التقبض من منشأ مركزي لأنه لا يحدث عند تطبيقه موضعياً، ولكن يمكن معاكسته بالأتروبين.

F- التأثير فى الجهاز القلبى الوعائى: يحدث المورفين بالمقادير العلاجية :

- ✓عند المريض وهو في وضعية الإستلقاء يحدث تأثيرات طفيفة في الجهاز القلبي الوعائي
- ✓أما بوضعية الوقوف فهو يؤدي إلى توسع وعائي (تحرر الهيستامين) وبالتالي هبوط ضغط انتصابي.

G - التأثير فى الجهاز الهضمى :

✓ينقص المورفين من الإفراز المائي في لمعة الأمعاء مما يفضي إلى حدوث الإمساك.

✓ يؤثر على الحركات الحوية الهضمية حيث :

- ينقص مقوية وحركات الألياف الطولية للعضلات الملساء الهضمية ، بينما
- يزيد من مقوية الألياف الدائرية مؤدياً إلى تشنج المصرات (البواب ، الدقاق، الأعور، مصرة أودي ،المثانة والشرج) ، لذا يجب مشاركته مع مضاد تشنج عندما يستعمل كمسكن للقولنجات.

✓ينقص المورفين من المفرزات : (الصفراوية والمعدية والبنكرياسية والقصبية..).

H- التأثيرات الهرمونية للمورفين :

تتصف هذه التأثيرات بأنها ذات محور نخامي - ما تحت مهادي :

- فهو ينقص كلاً من الـ TSH، والـ FSH و الـ ACTH ،
- بينما يزيد من إفراز البرولاكتين Prolactine (نقص إفرازالدوبامين) ،
- ومن المحتمل أنه يزيد من إفراز الهرمون المضاد للإدرار ADH .

ا- التأثير فى الكيان النفسى :

- يزيد المورفين من التخيلات وينبه الفعالية الحلمية (الأحلام).
- يؤدي إلى اهتزازات حركية نفسية وهلوسة ومرح،
- يختلف تأثير المورفين من فرد لأخر تبعاً للعمر والحالة الصحية.

التحمل والإعتياد :

- يحدث المورفين في جميع حالات استعماله المتكرر **تحملاً** يفسر بتناقص تأثيراته مع الزمن، وأسرع ما يظهر التحمل لتأثيره المسكن للألم بينما يكون بطيئاً لباقي التأثيرات كالتقبض الحدقي والإمساك.
- يؤسس الإستعمال المزمن للمورفين **لاعتماد نفسي وفيزيائي** سريع، وعندها يؤدي الوقف المفاجيء له لحدوث متلازمة الفطام وتظهر علاماتها خلال ٨ -١٢ ساعة .
- **وتتظاهر بـ :**

غثيان، إسهال، إلعاب، دماع، سيلان أنفي، تعرق، سعال، ترفع حروري، قلق، أرق، صداع ، توسع حدقة و ارتفاع في الضغط الشرياني .

- تبين أن الـClonidine يخمد متلازمة الفطام ، نتيجةً لتثبيطه تحرر الكاتيكولامينات والتي تزداد في حالة الاعتماد.

الحرائك الفارماكولوجية للمورفين

- يمتص المورفين بشكل غير كامل من طريق الفم ، ويخضع للعبور الكبدي الأولي بشكل هام .
- وبالتالي فإن جاهزيته الحيوية منخفضة عندما يعطى من طريق الفم (٢٥%) ، لذا يفضل إعطاء المورفين بطريق الخلال ،
- يستقلب المورفين في الكبد بشكل أساسي بالإرتباط بحمض الغلورونيك ويتحول إلى مستقلبات عاطلة،
- يتراوح عمره النصفي بين ٢-٣ ساعات، ويدوم تأثيره ٤-٥ ساعات،
- ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية (مستقلبات عاطلة أو غير متبدل) ، وبشكل ثانوي عن طريق : (الصفراء ، العرق ، اللّعاب ، الشعر والحليب).

الاستعمالات السريرية للمورفين :

يستعمل المورفين في الحالات الآتية :

- الآلام الحادة : يفيد المورفين في مختلف أشكال الألم (الحشوية والسطحية) ، ولكن يبقى تأثيره أقل في الألام القولنجية [بسبب فعله المشنج.]
- الآلام المزمنة : حيث يفيد في تسكين آلام السرطان (عندما لا تفيد المسكنات العادية) بتواتر كافٍ يحول دون الوقوع في ظاهرة التحمل والاعتياد (الإدمان).
- التخدير العام : حيث يفيد في مرحلة ما قبل العمل الجراحي.
- الزلة التنفسية حيث يفيد في معالجة الزلة التنفسية الحادة (والألية مجهولة).

التأثيرات غير المرغوبة للمورفين

يحدث المورفين التأثيرات غير المرغوبة الآتية :

- تثبيط تنفسي (وبخاصةً عند المصابين بقصور تنفسي).
- إعتماد دوائي شديد نفسي وفيزيائي.
- غياب أو إختفاء العلامات التشخيصية في حالات البطن الحادة،
- تأثيرات مولدة للتشنج (يسيطر عليها بمشاركته مع مضادات التشنج).

موانع استعمال المورفين

يمنع استعمال المورفين فى الحالات الآتية :

- جراحات البطن الإسعافية قبل تشخيص الحالة.
- التهاب البنكرياس الحاد،
- المصابون بالقصور التنفسي المزمن أو الحاد (باستثناء وذمة الرئة الحادة).
- عند المرضى المعالجين بمثبطات المونوأمين أوكسيداز (الـ MAOI).
- عند الشيوخ والأطفال دون ٣٠ شهراً.
- عند الحوامل والمرضعات.
- عند الأشخاص الذين لا يتحملون المورفين.
- **يستخدم بحذر مع المراقبة أثناء استعماله** عند مرضى ضخامة البروستات والقصور الكبدي.

التسمم بالمورفين

يتصف التسمم الحاد بالمورفين بتتابع مرحلتين هما :

١. **مرحلة فرط التنبيه** :

(غثيان ، إقياء ، دوار ، جفاف فم ، تسرع قلب ...)

٢. **مرحلة التثبيط** : تتلو المرحلة الأولى، وتتضمن

النوم، تقبض الحدقة، إضطرابات تنفسية، سبات عميق مترافق بعسر تنفس، إزرقاق، إنخفاض الحرارة، بطاءة قلبية، هبوط الضغط الشرياني وأخيراً الموت بتوقف التنفس وتوسع الحدقة) .

- **يعالج التسمم الحاد المورفين :** بإعطاء معاكسات المورفين النوعية **النالوكسون** (Naloxone) حيث تتم السيطرة على التثبيط التنفسي والتقبض الحدقي والنعاس والتأثير المشوش..

٢- المشتقات المورفينية المشابهة Morphine derivative Agonists

هي مشتقات تركيبية للمورفين وخصائصها قريبة جداً من خصائص المورفين وتضم :

A – مشتقات الـ Phenylpiperdine :

١) الميبيريدين Meperidine أو الـPethidine :

- يمتاز بتأثير مسكن أقل بـ ١٠ مرات من المورفين ،لكنه أكثر تركيزاً وأكثر تأثيراً في الكيان النفسي،
- يحدث تثبيطاً تنفسياً معادلاً لتأثير المورفين عندما يستعمل بالمقدار المسكن .
- يختلف عن المورفين بتأثيراته الأتروبينية لذا فهو أقا إحداثاً للتقبض الحدقي وللتشنج (يستعمل في القولنجات الصفراوية).
- يدوم تأثيره من ٢ – ٣ ساعات بعد إدخاله عن طريق العضل.

٢) الـ Fentanyl, Sulfentanyl ، Alfentanyl:

- هي مسكنات قوية جداً وذات فعل آني (دقائق) وفترة تأثير قصيرة (٣٠ دقيقة) ،

- تستعمل فقط في التخدير العام حقناً بالوريد ، أو التخدير الموضعي خارج الجافية.

- وتمتلك هذه الأدوية تأثيرات مشابه للكولين (بطاء قلبية ، هبوط الضغط الشرياني)، ويمكن معاكستها بالأتروبين.

B- مشتقات الـ Diphenylpropylamine

١)الـ Dextromoramide:

يمتلك خصائص مشابهة للمورفين ولا يمتاز عنه بأي تأثير خاص ،

يؤدي إلى تأثيرات غير مرغوبة مورفينية الشكل ، يضاف لها إمكانية حدوث:

- تنبه وإثارة، أو حالات لامبالاة وهذيان،
- ارتفاع ضغط باطن القحف
- وهبوط ضغط انتصابي مهم ومديد ، لذا ينصح عند استعماله أن يكون المريض بوضعية الاستلقاء.

٢) الـ Tramadol: مسكن شبيه بالكودئين والـPropoxyphene ، وهو فعال عن طريق الفم.

٣) الـ Methadone :

استعمل كبديل عن المورفين عند المرضى المدمنين على المورفين، حيث أنه يمتلك تأثيرات مشابهة للمورفين ،

لكنه يمتاز عنه ببعض الحرائك الفارماكولوجية تجعله أقل إحداثاً لمتلازمة الفطام (جاهزية حيوية عالية من طريق الفم ، وذو فترة تأثير طويلة «٧٠ ساعة» بسبب ظاهرة عود التوزع النسيجي واستقلابه إلى مستقلبات فعالة)،

ويتسرع استقلابه بالريفامبيسين (قد يسبب مشاركته معه أعراض فطام الميثادون).

٤) الـ Propoxyphene :

يتشابه مع الكودئين بتأثيره المسكن،ومن تأثيراته غير المرغوبة نذكر:

(غثيان ،ألام معدية ، إمساك، نعاس) ،

وبالمقادير الكبيرة يحدث (هلوسة، تشوش ذهني، إختلاجات، اضطراب في الوعي وتثبيط تنفسي).

٣- المشتقات المورفينية المشابهة المعاكسة
Morphine derivative, Agonists, Antagonists

يمتلك العديد من المستقات المورفينة التركيبية خصائص مسكنة مشابهة للمورفين وخصائص أخرى معاكسة لتأثيرات المورفين أي أنها تنبه بعض مستقبلاته وتعاكس بعضها الأخر وتسمى المشتقات المورفينية المختلطة وتضم :

١. الـ **Pentazocine** ويشتق من الـ Penzomorphanes : له تأثيراً منشط على مستقبلات المجموعة K وتأثيرمثبطاً على مستقبلات μ يمتلك خصائص مسكنة عندما يستعمل عند مريض غير مورفيني (٣٠ ملغ منه تعادل ١٠ ملغ مورفين)، بينما يؤدي لظهور أعراض الفطام عندما يستعمل عند مريض مورفيني.

يفسر هذا التأثير أنه عندما يستعمل قبل المورفين فإنه يمتلك ألفة عالية لكن ضئيلة اتجاه مستقبلات المورفين، بينما عند استعماله بعد المورفين فإنه ينافس المورفين على مستقبلاته دون يقوى على تفعيلها.

يؤسس الـ Pentazocine اعتماداً أقل شدةً من المورفين وهو يصنف من مجموعة المكيفات.

تأثيراته غير المرغوبة:

تهدئة ، دوار، إقياء، تثبيط تنفسي، إرتفاع في الضغط الشرياني الرئوي والضغط البطيني بنهاية الإنبساط (عكس المورفين).

موانع استعماله:

في سياق وذمة الرئة الحادة (عكس المورفين)، وفي احتشاء العضلة القلبية.

- الـ **Nalbuphene :** يمتلك تاثيراً مسكناً مشابهاً للمورفين وهو خالٍ من التأثير المولد للتشنج ، ولا يحرر الهستامين ، وهو يعاكس بعض تأثيرات المورفين ، يؤدي لتثبيط تنفسي يعاكس بالنالوكسون ويتلو وقفه المفاجئ متلازمة الفطام إنما أقل شدةً من وقف المورفين
- **الـ Buprenorphene :** يشتق من الـ Thebaine ،ذو تأثير منشط جزئي على مستقبلات μ وتأثير مثبط جزئي على مستقبلات K يمتلك تأثيراً مسكناً قوياً مشابهاً لتأثير المورفين ، يدوم تأثيره ٨ ساعات ويمكن الحصول على هذا التأثير بثلث المقدار المكافئ من المورفين.

- يتصف أيضاً بتأثيرات معاكسة للمورفين لذا يعد هذا الدواء مشابهاً جزئياً للمورفين.
- يستعمل بمقادير كبيرة كبديل للمورفين عند المدمنين على المورفين ووقفه المفاجئ يؤدي لتظاهرات فطامية إنما أقل شدةً من وقف المورفين نفسه وتظهر متأخرة.
- يمكن أن يحدث تثبيطاً تنفسياً يصحح بشكل كامل بالنالوكسون ،بسبب الألفة العالية بينه وبين المستقبلات الأنكيفالينية .
- يمنع استعماله عند الأطفال تحت ١٥ سنة.

٤ - معاكسات المورفين Morphine Atagonists

- تتصف هذه المجموعة بأنها تعاكس المورفينات على المستقبلات النوعية في العضوية دون أن تمتلك أي تأثير مشابه للمستقبلات ، فهي معاكسة صرفة تضم :

الـ Naloxon ، الـ Nalotrexon، الـ Nalorphine: يملك النالوكسون والنالوتريكسون خصائص مشتركة وأخرى مختلفة وهذا ما دعى لاستعمالها في حالات سريرية مختلفة:

١ .الخصائص المشتركة :

- إنقاص أو إلغاء التثبيط التنفسي والتسكين والتأثير الممرح والنعاس وتقبض الحدقة الناجمة عن استعمال المورفين
- إحداث متلازمة الفطام الحاد لدى استعمالهما عند مريض مورفيني.
- يحدثان تبدل ضئيل في الإحساسلت الألمية عند مريض غير مورفيني.

٢.الخصائص المختلفة :

- يستخدم الـ Naloxone من طريق الخلال ويتصف بفترة تأثير قصيرة حيث يستعمل لعلاج التثبيط التنفسي المحدث بالمورفين فقط وليس الناجم عن غيره.
- يعطى الـ Naltrexone من طريق الفم في علاج الإدمان وذلك لمنع النكس.

ثانياً - المسكنات المركزية غير المورفينية

تضم مجموعات دوائية عديدة ، تمتلك تأثيرات مسكنة بالإضافة إلى تأثيراتها الأساسية وتعمل وفقاً لآليات مركزية دون ان تبدي تأثيرات منومة.

١) الـ Nefopam :

- هو مسكن مركزي غير مورفيني ، ويبدو أنه يثبط عود التقاط الدوبامين والنورأدرينالين والسيروتونين في مستوى المشابك العصبية المركزية ،
- لا يؤدي إلى اعتياد أو اعتماد ولا يحدث ظاهرة الفطام بعد وقفه ، ويخلو من التأثيرات المضادة للإلتهاب والخافضة للحرارة.
- لا يحدث تثبيط تنفسي ولا يبطئ العبور المعوي ،
- يمتلك فعالية مضادة للكولين ضئيلة (تسرع معتدل وعابر في نظم القلب وارتفاع الضغط الشرياني).

من تأثيراته الجانبية حدوث :

تعرق ونعاس وغثيانات وأحياناً إقياءات .

موانع استعماله :يمنع إعطاؤه

- للأطفال دون ١٥ سنة ،
- عند الحوامل والمرضعات (غياب المعطيات السريرية).
- وكذلك لا يعطى للمسنين ،
- أو الذين لديهم احتباس بولي أو زرق أو سوابق احتلاجية.

يوجد منه أشكال صيدلانية خلالية للحقن الوريدي والعضلي.

٢- مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة :

- تبدي هذه الأدوية تأثيراً مسكناً متأخر الظهور وبمقادير أقل من المقادير المنصوح بها في متلازمات الإكتئاب.
- تفيد في تسكين الآلام المزمنة ذات الشكل الحارق أو الممزق أو حتى الشاد.

٣- مضادات الصرع :

- تفيد في تسكين الآلام نوبية الشكل خاصة أدوية (Carbamazepine) أو (Clonazepam).