



الجمهورية اليمنية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ٢١ سبتمبر للعلوم الطبية والتطبيقية

كلية الصيدلة السريرية

فريق قلم صيدلي

CENTRAL NERVOUS SYSTEM SUMMARY



Dr: Abdel-Motal Foda

Done by:

Firas Al-azazi
Amjed Al-sabri

Supervision by:

PHARMACIST PEN TEAM



<https://pharmacistpen.com>



<https://www.facebook.com/PharmacistPen>



<https://www.youtube.com/@pharmacistpen>

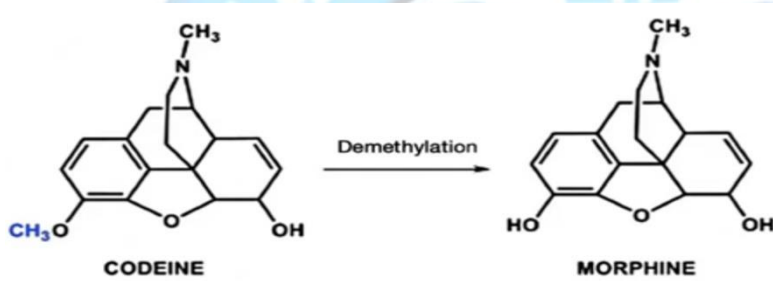


<https://t.me/pharmacistpen1>

2- Codeine

تقدر تعتبره الأخ الأصغر للـ {morphine} اللي خارجين مع بعض من نبتة الـ {opium plant} لو انت فاكر ان الـ {plant} كان بيطلع ثلاث مركبات {morphine, codeine, thebaine} والـ {structure} بتاعهم سميناها {phenanthrene derivatives}

◆ شبه المورفين في حاجات كثير جدا انما يختلف عنه ببعض النقاط ↓



الأول من ناحية الـ chemicals

الـ codeine ← methyl morphine

يعني هو مورفين بس زايد مجموعة CH₃ الفرق ده يهمننا ليه؟

لأن لما قلنا methyl morphine الكبد عندنا لو اخذنا codeine يحول جزء منه الي مورفين يعني هياخذ الـ codeine ويعمل له حاجة اسمها demethylation يشيل الميثيل اللي انت شفتها ويحوله الي morphine

معناه ان الـ codein له طريقتين بشغله في جسمك

▪ الطريقة الأولى هو نفسه الـ codeine بالميثيل اللي فيه يروح ينبه الـ μ, K, δ receptor زي زي المورفين

لأنه هو opioid agonist

▪ الحاجة الثانية انه لما يتحول جزء منه الي مورفين ← المورفين برضه هينبه الـ receptors اللي ذكرناها يعني كأن الـ codeine هيشغل مرتين بنفس الوقت

هل كل الناس الكبد تبعهم عنده القدر على انه يعمل الـ demethylation ويحوله الي morphine ؟
هقول لك الحكاية دي under genetic control في ناس تعمل التحويلة دي بسرعة كبيرة جدا بيسموها rapid metabolizer وفي ناس يعملوا التحويلة دي ببطء بيسموهم poor metabolizer يبقى الموضوع under genetic ومش كل الناس نفس بعض.

الفرق الثاني من ناحية ال

Absorption and bioavailability

- ال **morphine** لوخذناه oral يدخل جسمنا %٢٥ من الكمية لان %٧٥ يفقدوا اثناء ال FBM
- ال **codeine** لوخذناه oral يوصل للدم %٦٠ ده افضل من المورفين عارف ليه افضل ؟
عشان ال methyl group اللي انت شفتها اللي مفرقه عن المورفين لان ال methyl group تخلي ال codeine ← more lipid soluble وانت عارف كلما زادت ال lipid solubility كلما ال absorption يزيد.

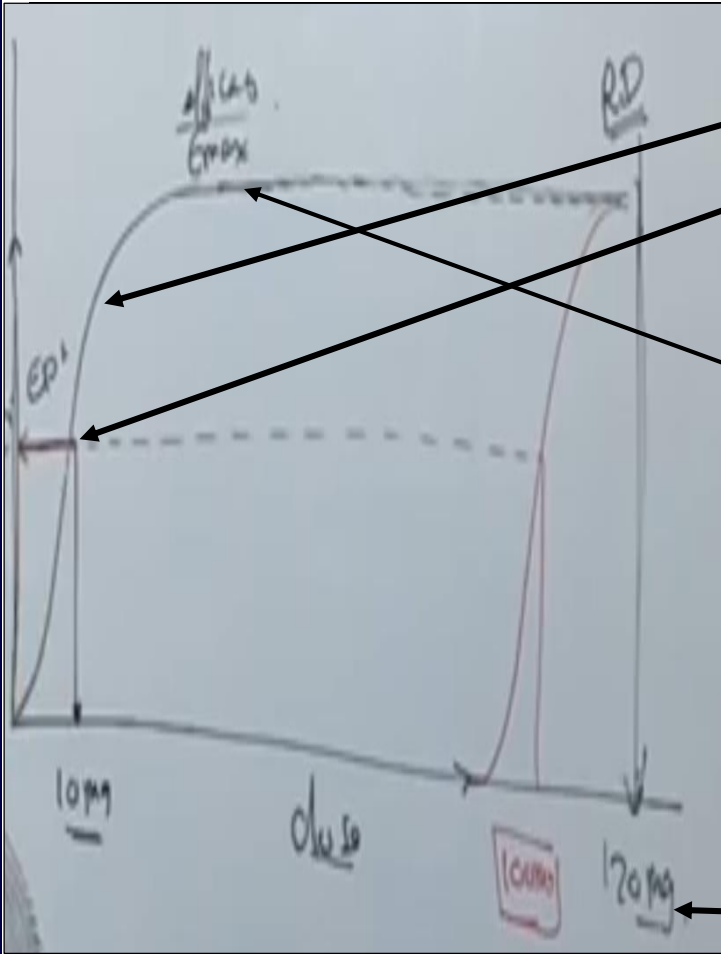
الفرق الثالث من ناحية ال **Potency**

واحنا نقصد ال potency من ناحية ال analgesic

- ال **morphine** ← analgesic potency %١٠٠
- ال **codeine** ← analgesic potency %8-12 واحنا هنعتبرها تقريبا %١٠
وفي كتب تقول %٢٠ والكتب مختلفة في قوة ال codeine ك analgesic لان في جزء من ال codeine يتحول الى مورفين ومش كل الناس يحولوه بنفس القدر ونفس الكفاءة وبالتالي احنا محتارين كم قوة ال codeine وده يعتمد على ال genetic variation بين الناس
عموما اعتبر الرقم المتفق عليه %١٠ من ال analgesic potency of morphine
وده برضه له معنى عندنا معناه ← لو ال stander dose بتاع المورفين كانت ١٠mg لو انت عايز تستخدم ال codeine ← as analgesic بجرعة مساوية للمورفين فانت محتاج 100mg لأنه قوته $\frac{1}{10}$ هتقول لي عادي ايه المشكلة يعني نستخدم ١٠٠mg ... أقول لك لا مش عادي لو كانت ماتديش مشاكل كنا حنستغني عن المورفين وندي للناس codeine انما هفكرك زمان في ال general قلنا لك ان أي دواء في الدنيا يعملوا له
dose response relation

هفتراض ان انا اعمل dose response curve of opioid اقادن ما بين **morphine , codeine** واختبرهم الاثنين as

analgesic

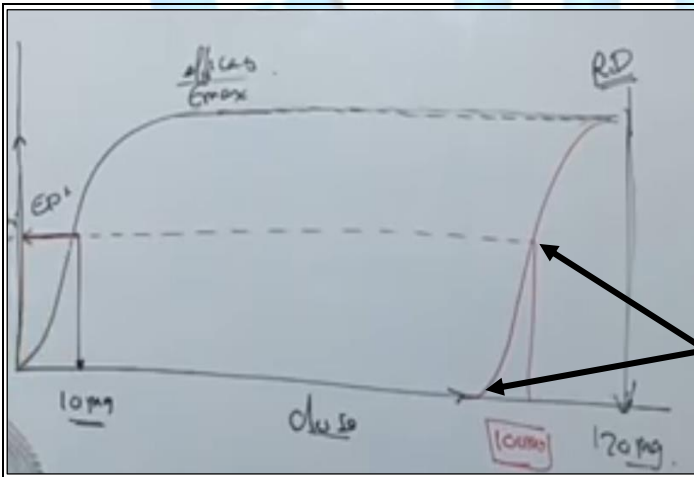


Curve المورفين عمل كده

وهتبقى الجرعة اللي بتجيب ٥٠٪ من ال response يعني ال ED50% ← ١٠mg "slandered dose" يعني لو ادبت ١٠mg من المورفين تقريبا هيضع ٥٠٪ من الألم اللي عند العيان

برضه ان أي دواء في الدنيا لازم يبقى له سقف لا يتخطاه "E max" يعني لو انت زودت ال dose عن ال maximal effect ده مش هتاخذ غير adverse effect هتفضل تزود ال dose لحد ما فجأة تلاقي العيان يحصل له respiratory center depression ويموت منك

هنفرض "طبعا بندي ارقام تقريبية" ← نفرض ان ال respiratory depression كان بيحصل مع المورفين عند ١٢٠ mg



تعال تقارنه بالـ {codeine} انا قلت لك ان ال {potency} بتاعته ١٠٪ لو انت بفرض انك عايز تستخدم الـ {codeine} تعمل راسه براس المورفين وتستخدمه ب dose مكافئة يبقى انت محتاج عشر اضعاف جرعة المورفين ← محتاج ١٠٠mg

يبقى الـ {codeine} بادئ من هنا

يبقى ال 50% effect اللي جابها المورفين بـ {10mg} تعادل الـ {100mg} للـ {codeine}

هنقول برضه انا لسي مش فاهم قصدك أقول لك بص لل curve كويس هتفهم قصدي ايه دلوقتي لما انت حبيت

تعمل ال codeine راسه براس المورفين وتديه بجرعة عالية اللي ١٠٠mg اصبح فعلا بيحجب analgesic وهيجيب لك maximal effect زي المورفين انما هيدخلك في respiratory depression بدري لان انت بادئ بكلمة ١٠٠mg وال respiratory depression وانما مثلت لك انها ممكن تحصل عند ١٢٠mg فانت مش حر انك تستخدم ال codeine بال high dose.

طبيب هتقول لي بما ان ال codeine ضعيف يبقى برضه عشان يعمل respiratory depression محتاج very high dose هقول لك لا ال respiratory depression ما تقدرش تضمنها هتحصل منك مع أي dose احنا بنقول مع ال high dose انما كم؟ ماتقدرش تحكم فاحنا خوفا من انك تستخدم ال codeine ب high dose ويدخلك ب respiratory depression بدري فاحنا مابنقدرش نستخدم ال codeine بالجرعة العالية دي.

هتقول لي على كده الحل ايه؟



أقول لك الشركات بدأت تخلط ال codeine مع حاجة ثانية analgesic يعني مثلا تحط 10mg codeine مع حاجة زي ال paracetamol او ال ibuprofen الخليط ده عشان مش قادر تحط ال codeine بجرعة عالية فبيعوض انه يحط analgesic ثاني القرص ده موجود تحت كلمة co-codamol

احنا تعودنا بال pharmacology نقول ان efficacy more important than potency والحكاية دي صحيحة الا في حالة ال opioid analgesic لأول واخر مرة هنخلف القاعدة دي وهنقول

potency is more important than efficacy

- كل مايكون ال opioid agonist بيعمل analgesia بجرعة صغيرة كل ما يكون ده اكثر امانا
- وكل ما يكون ال opioid analgesic بيعمل analgesia بجرعة كبيرة كل ما يكون خطر

الفرق الرابع ال therapeutic uses

• ال **morphine** ← كان يستخدم Analgesic و Acute pulmonary edema.....

• ال **codeine** ↓

١. **Central anti-tussive**

ده كان الاستخدام الأكثر شيوعا بس حصلت حوادث لاستخدامه في هذا الموضوع لأن في شركات على مستوى العالم كانت مش عارفه ومهتمة بالمعلومة اللي شرحناها فاضطروا يحطوا جرعة عالية عشان يعملوا cough suppression ماخدوش بالهم ان ال dose اللي حطوها حتعمل respiratory depression وده عمل مشاكل خصوصا في الأطفال حصلت حوادث وفيات كثير على مستوى العالم بسبب استخدام ال codeine في cough mixtures ال

☒ بدأت أمريكا تمنعه في موضوع ال cough mixture **للأطفال تحت ست سنين**

☒ والدول الأوروبية منعتة تحت ١٢ سنة زيادة في الاحتياط

☒ دول أخرى زي استراليا قالوا ممنوع ال codeine بالخالص

ايوه صح هو متميز على ال cough center انما كونه يعمل respiratory depression احنا هنخاف منه

ونبدله ب **dextromethorphan**

٢. **as analgesic** وما تستخدم ب high dose خوفا من ال RD و هتضطر تحطه مع ال

paracetamol بالقرص اللي اسمه co-codamol

Semisynthetic

◆ اشهر واحد كان ال **heroin** اكتشف بالصدفة على يد شركة باير في أواخر الثمانينات تقريبا ١٩٨٥
(**كيميائي كان اسمه flexhofman**) وكان يحاول يأخذ المورفين يعمل له modification بحيث انه يخليه selective على ال cough center

flex خذ المورفين وعمل له **acetylation** وطلع المركب الي اسمه **acetyl morphine** والي عرف باسم **heroin** يعني الشركة اللي سميته heroin ونزلته الأسواق على أساس انه اقوى دواء بيعمل **suppression of cough center** و **analgesic** محترم لدرجة انه لما قارنوه بالمورفين طلع انه **more potent** واقوى منه عشرات المرات

انما في ١٩١٠ بدأت تتواتر تقارير من الدنيا كلها انه يعمل **ادمان ومشاكل** واتسحب خلاص والنهار ده ماعدش في حاجة اسمها **heroin** في ال pharmacology ممكن تدرس ال heroin تحت الستة اللي اسمها **drugs of abuse**

اوعى لو حد سالك بامتحان وقال عندنا مثلا عيان عمل حادث ورجله مكسورة وعنده sever pain وعايزين له analgesic ← فانت تقول له morphine ويقول لك برافو صح بس يا دكتور مفيش حاجة اقوى من المورفين؟ ما درست حاجة كانت semisynthetic قالو لك انها اقوى من المورفين؟ قول له اه درست كان اسمه هيروين وكان اقوى منه انما لا يستخدم clinically بسبب الإدمان وما توقعنيش بالغلط 😊

Synthetic opioid



اول واقدم واحد اسمه meperidine وله اسم ثاني pethidine نفس القصة اكتشفوه بالصدفة في 1939م وبرضه شركات المانية.

ومن المفارقات الغربية جدا ان معظم ادوية ال opioid ان لم يكن كلها كل اللي كتشفها كيميائيين المان في ازمان مختلفة

◆ طبعا الكيميائي اللي اكتشفه ما كانش في باله خالص حكاية ال opioid هو كان عايز يعمل دواء شبيه بال atropine قادته الظروف بانه عمل chemical structure واجا يجربه لقاها فعلا بيقلل ال muscarinic receptor انما المفاجأة اللي ما كانت بحساباته انه لقي الدواء ده بيروح كمان ينبه ال $\mu, \delta, \text{ and } k$ receptor فكانت مفاجأة للشركة.

ليه كانت مفاجأة؟

لان كانوا يعتقدوا قبل ال meperidine ان أي opioid عشان ينبه ال opioid receptor لازم يكون جاي من natural source زي المورفين وال codeine والحاجات الطبيعية ديه انما اول مرة نشوف ان في دواء بيقى totally synthetic ويروح ينبه ال opioid receptor وده كان اول synthetic opioid يظهر فير الأسواق.

بدأت الشركات تختار بتصنيفه ياترى احنا هنصنف ال meperidine نصنفه تبع ال muscarinic blocker ولا تبع ال opioid agonist؟

فقالوا بما ان الصفة دي نادرة و اول مرة نشوفها فهنصنفه opioid agonist لكن هنقول في الكتب انه

opioid agonist with antimuscarinic effect.

◆ لما جو يعملوا دراسات على ال meperidine لاحقا ويقارنوه بالمورفين لاقوا انه يشبه المورفين بشغله لأنه بما انه اشتغل على ال receptor اللي اشتغل عليها المورفين فمتوقع يعمل لك كل الحاجات اللي عملها المورفين بما فيها respiratory depression and physical dependence وبالمناسبة أي دواء تسمع انه بيشتغل على opioid receptor لازم هيكون يعمل دي الحاجتين.

○ أيضا دام بيشتغلوا على نفس ال receptors بيقى ال meperidine يعمل addiction نفس المورفين

ويعمل كل الحاجات اللي عملها المورفين مع مجموعة فروقات بسيطة ↓

	Morphine	Meperidine
Source	Natural opioid	Totally synthetic
Bioavailability	25%	50% لأنه شويه more lipid soluble
Potency	100% as analgesic	10% زيه زي ال codeine
Vagal stimulation اهم فرق	+++ يعمل vagal stimulation	ما يعملش دا هو في الأصل كان طالع عشان يقفل شغل ال vagous ويبقى له atropine like action فهو ده الفرق الجوهرى بينهم

◆ طبعا الفرق بين ال morphine وال meperidine من ناحية ال vagal stimulation خلانا نستخدم ال meperidine في بعض الأمور اللي ما كنتنش قادر استخدم فيها مورفين

ادي لك امثلة ↓

١. قلت لك مره العيان لو كان عنده **biliary colic** فإفكر لما قلت لك المورفين ممنوع على الحالة دي لأنه بيعمل

حاجة اسمها **biliary spasm** اهو ال **meperidine** مش هيعمل الحكاية دي ويبقى مريض ال **biliary colic** يقدر يأخذ ال **meperidine**

٢. فإفكر لما قلت لك الست اثناء الولادة لو انت اديتها مورفين هيعمل **spasm** في ال **uterus** ويعمل

prolongation of labor اهو بقه احنا ممكن نستخدم **meperidine** اثناء ال **labor** لأن مالوش

spasmogenic effect ومش بس كده ده المورفين كانت ال **half life** بتاعته ٤h انما ال **meperidine**

له ٢h يعني **short half life** مايقعدش في الدم فترة طويلة وفرصة حدوث ال **respiratory depression**

اقل لو استخدم بال **recommended dose**

٣. فإفكر لما قلت لك ان في بعض الناس يجي لهم **MI** في ال **inferior wall** فقلت لك لما العيان لما تجي له

inferior MI ← **conducting system** انضرب ← وما فيش توصيل ← يبقى العيان ده يجي له

bradycardia فاحنا زمان ربطنا ما بين **inferior MI** وكلمة **bradycardia** ويومها في الكارديو قلت لك

العيان ده ما عرفش اضيق ال **pain** اللي عنده بمورفين لأنه يعمل **vagal stimulation** وده هيزود كمان ال

bradycardia ويبقى ال **meperidine** هو البديل في الحالة دي

صحيح ان ال **meperidine** كفاءته اقل من المورفين انما هو مازال **analgesic** كويس و الأهم من ده انه مش

هيعمل **aggravation** لل **bradycardia** بالعكس ده جازب كمان يصلحها لان له **atropine like action**

آخر معلومة كثير يجيبوها في الامتحانات الأجنبية ← ال meperidine بيتحول في جسمك الى metabolite اسمه nor meperidine وده neurotoxic هيروح للدماغ ويعمل مشاكل من ضمنها انه هيروح ينبه serotonin receptors ولما ينبيهه ← ممكن يدخلني ب serotonin syndrome

serotonin syndrome ← لو أي دواء في الدنيا اشتغل على serotonin receptor والجرعة بتاعته زادت ممكن يدخلك arrhythmia , sweating , hyperthermia , muscle rigidity وممكن يموت فيها فالحكاية دي خطيرة جدا عشان كده ذكرتكم وقلت لك بديه المعلومة.

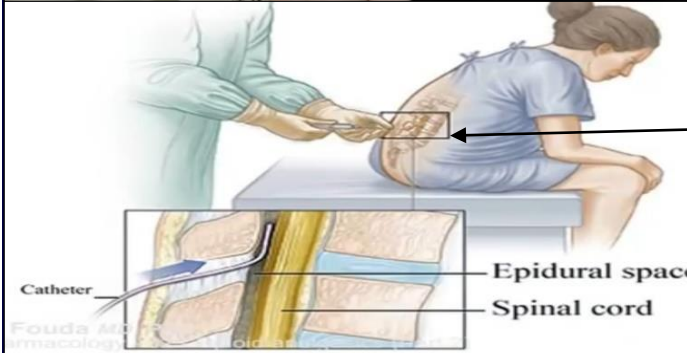
Fentanyl and Alfentanil

- يعتبروا derivatives من ال meperidine
- يعتبروا more potent than morphine as analgesic بس عيبيهم ان لهم shorter duration يعني المورفين كنت تديه يضيع الألم ٤ الى ٥ ساعات انما ال fentanyl and alfentanil يقعدوا ١٥ الى ٣٠ دقيقة.

عشان يغطوا عيب ال duration عملوا حلين؟



١. اضطرروا يعملوهم في حاجة اسمها skin patch (صورة) عشان تلتصقها على المنطقة اللي توجعك هي موجودة في الأسواق تحت اسم skin patch fentanyl فيها ١٢ mcg ودول بيعادلوا ٣٠ mg من المورفين ده بيدي لك انطباع ادايه ال fentanyl اقوى بس مضيعه حكاية ال duration طبعاً انت لما تلتصق ال skin patch (transdermal) هيبقى لها long duration لان انت عارف ان يبقى لها ١٢ ساعة



٢. إخواننا بتوع التخدير ممكن يدي ال fentanyl ← Epidural يدخل ب catheter ويقدر يدي ال fentanyl هنا لو جاب ال fentanyl ← epidural يقعد في جسمك ٤٢ ساعة وهو مسكن رائع وقوي جدا

طبعاً ما فيش منه oral لأنه ال fentanyl يحصل له ← extensive first pass metabolism in GIT and liver
 حتى ان ال liver ما يعديه يعني لو اخذت 100mg من ال fentanyl ما يوصلش لل circulation أي حاجة
 فما ينفعش oral فهو يا اما skin patch او parenteral ← Epidural

- ال fentanyl and alfentanil من الحاجات اللي ممكن يبقى امن للناس اللي عندهم renal failure ←
 they are not nephrotoxic وهم أصلاً ما يعتمدوش على ال kidney في ال elimination ويخرجوا
 من الجسم بطرق أخرى لا تعتمد على ال renal rout
 وفي برضه واحد ثالث من نفس العائلة امن على ال renal failure اسمه buprenorphine

Methadone

طبعاً الدواء synthetic وكل اللي ذكرناهم meperidine , fentanyl , alfentanil ← synthetic
 ال methadone مش جاي من ال meperidine انما فرع لوحده وبرضه اللي اكتشفوه الالمان في نفس فترة
 الثلاثينات

لما قارنوا ال methadone بالمورفين لاقوه بنفس فعاليتيه ك analgesic

10mg of methadone = 10 mg of morphine

ال methadone لحد اليوم ما فيش منه parenteral
 موجود فقط oral ولو دورت عليه مش حتلاقيه لان
 اقتصر استخدامه على حاجة مهمة قوي

مدمنين المخدرات لما يدخلوا المستشفيات الأطباء المتخصصين يعملوا لهم حاجة اسمها substitution يأخذ ال
 opioid اللي كان يشربه المدمن ويدي له بداله ال methadone تقريباً يدوه بمعدل 3mg مرتين في الأسبوع لما
 عملوا الحكاية دي لاقوا ان المدمن يرتاح على حكاية ال methadone ده بيعمل له satisfaction و ماعدش يحتاج انه
 يشرب هيروين ولا مورفين

جايز تقول طب انا عملت ايه اخذت منه مخدرات واديتة مخدرات ← لا ... ال methadone يعتبر less addictive
 يعني المدمن ما يدمن عليه بنفس القوة بتاع ادمان الهيروين والمورفين ومش بس كده لما تيجي تسحب ال
 methadone تدريجياً من المدمن من غير ما يأخذ باله يوم ورا الثاني ورا الثالث تبدي تقلل الجرعة شوية المدمن مش
 هياخذ باله انك سحبت ال methadone وهتقوم تستبدله باي حاجة من عيلة ال benzodiazepine او أي حاجة
 مهدئة والمدمن ما يأخذ باله.

كأنني عايز أقول لك ان ال withdrawal بتاع ال methadone اقل خطورة من المورفين اللي تكلمنا عليها مسبقاً

✚ ممكن تستخدمه as analgesic ؟ ايوه انما مش شائع الحكاية دي

طبعا قالوا بما ان ال methadone هو البديل الامن اللي اعالج بيه الناس المدمنين فبلاش ننزله في الصيدليات وبلاش نحط منه امبولات عشان ما يكثر استخدامه لان انا لو قلنا للناس ان ال methadone البديل الأكثر امانا للمورفين والهروين طيب ما لمدمنين هيروحوا الصيدليات يقولك ما انتم اللي تقولوا انه آمن وبيبتدوا الناس يتعودوا فقالوا خلو ال methadone يبقى فقط يستخدم داخل المستشفيات المتخصصة فاقتصر استخدامه في العالم على ← **treatment of chronic opioid toxicity**



✚ في صفة ثانية حلوة لل methadone ←
هو ان بينما المورفين مدته بجسمك 4h
ال methadone مدته 24 ساعة وده حتى اللي
خلاني أقول لك ان المدمن حياخذ 3mg مرتين في
الأسبوع
(المورفين كان المدمن يخذ أربع حقن في اليوم انما ال
methadone ممكن حبة يوم ويوم او مرتين في
الأسبوع)

اكتشفنا ان كل الناس اللي حصل لهم toxicity بال
methadone بالخطأ يعني لاي سبب لما اخدوا
methadone ب overdose ما ماتوا من ال
respiratory depression

لحد الان ذكرنا فرقين بين
المورفين وال methadone
الفرق الثالث واللي حيفاجأك

مع ان انت هتقول لي المفروض يعمل respiratory depression انا موافكك ومش مختلف معاك هو زي المورفين
وهيعمل respiratory depression بالجرعة العالية بس زي ما قلت لك المفاجأة ان معظم الناس اللي ماتوا ← ماتوا
بسبب ال arrhythmia لأنه بيزود ال QT interval وده حاجة اول مرة نشوفها في ال opioid

Tramadol

◆ ال tramadol هو اسمه العلمي والتجاري بنفس الوقت والناس كلها حافظه ده الاسم التجاري وعامل لنا ازمة
ومشكلة في الدنيا كلها.

◆ برضه اكتشفه عل يد الالمان والشركات الألمانية نزلت الدواء اول مره في 1970م

الميكانيزم

١. ال **tramadol** يشغل على ال **μ receptor** يعمل لها **stimulation** انما مانعرفش اذا كان يلطش ال **δ and k receptore** مافيش أي دراسات قالت لنا انه يروح ناحية الاثنين دول لما يشغل على ال **μ receptor** ← يبقى هيعمل لك حاجات زي المورفين بالضبط ومش معنى انها ما تشغل على ال **δ and k receptore** انها ما تعملش نفس المورفين فهي تعمل نفس المورفين مع مراعاة حاجة واحدة مهمة في الميكانيزم الثاني.

٢. الميكانيزم الثاني هذي المرة يعمل عكس المورفين

افتكر ان المورفين كان يزيد ال **norepinephrine** ويقلل الفلق اللي عند العيان هو ال **tramadol** يعمل العكس فهو يقلل ال **reuptake of noradrenaline and serotonin** ولما تقول يقلل ال **reuptake** يعني بتزود ال **level** بتاعهم ويحصل تراكم في ال **brain tissue** وده هيعمل لنا **neuropsychiatric effect complex** حاجات بقه ملخبطة لأنه في الحقيقة عامل حاجتين تحس انهم ضد بعض من ناحية بنبه ال **μ receptor** وعامل لك مزاج حلو و **euphoria** ومن ناحية مزود ال **noradrenaline and serotonin** اللي هم المفروض يفوقوا العيان.

◆ في دراسات جديدة قالوا ان ال **tramadol** كمان يروح يقلل

- **NMDA receptor**
- **Serotonin 5HT2c**

فيرضه ده يساهم بمزيد من التعقيد ان انا ماقدرش أقول لك ممكن يعمل ايه في ال **brain** انا ممكن احلف لك بحاجات بسيطة

- ✓ انه لما ينبه ال **μ receptor** هيعمل لك حاجات شبيهه بالمورفين
- ✓ ولما هيزود ال **noradrenaline and serotonin** هيعمل لك **neuropsychiatric problem** انما الحاجات الباقية ما نعرفش ممكن يوصل معنا بأيه.



عموما ال **tramadol** ما نستخدموش في الطب غير انه **analgesic** في بعض الأمور يعني مش واحد عنده صداع وينزل الصيدلية يدور **tramadol** لا ...

✓ احنا بنستخدمه غالبا في **post major surgery** وغالبا **orthopedic surgery**

سؤال الناس الشائع هل ال tramadol يعمل addiction ؟

طبعاً يعمل ادمان طالما راح يبنه ال μ receptor

بما انه يزود السيروتونين والحاجات اللي ذكرناها هيعمل ← seizure عند الناس اللي عندهم history of epilepsy

معلومة أخيرة ← ال tramadol يعامل نفس معاملة ال codeine في ال potency ارجع لشرح ال codeine لما قارناه مع المورفين من حيث ال potency as analgesic .

Loperamide – Diphenoxylate

◆ الاثنين دول ياريتك تبقى ذاكرتك قوية وتعرف ان احنا جينا سيرتهم في الفيديو بتاع ال diarrhea فاكر لما قلت لك ان احنا اكتشفنا ان كل عيلة ال opioid بيعملوا constipation ويعملوا spasmogenic effect ويقفلوا ال motility ويزودوا ال water absorption وبالتالي عملوا constipation فاحنا استغلينا دي الحكاية في علاج ال diarrhea



بس بما ان كل ال opioid تعمل ادمان فالعلماء طلخوا لنا دواء ال Loperamide and diphenoxylate هم opioid agonist لكن peripheral only وما يشتغلوش على ال brain " مايعدوش ال blood brain barrier وال diphenoxylate ممكن يعدي بكميات صغيرة قوي

يشتغلوا بس على ال μ, δ اللي في ال intestine ويوقفوا ال diarrhea



الشركات حاظه الدوائيين دول مع atropine في قرص واحد وسموا الحكاية دي Lomotil®

خطوهم مع atropine ليه؟

عشان الناس ماتسرفش في استخدامها لان لما تقول لشخص انا عندي دواء يوقف ال diarrhea ومن عائلة ال opioid طب مالناس حتسيء استخدامه وممكن مع الوقت يعمل addiction وانا قلت لك ان ال diphenoxylate ممكن يعدي ال BBB بكميات صغيرة قوي فممكن تغري بعض الناس انه يشرب ويقول هاخذ منه كميات كبيرة واللي يعدي يعدي ال BBB اهو حطينا ال atropine عشان يمنع دي الحكاية عشان اول ما يأخذ الدواء ب high dose تعمل له anticholinergic effect اللي هي dry mouth , blurred vision, urine retention..... فيز هق من نفسه ويكره استخدام الادوية دي

Mixed agonist antagonist (Partial agonist)

◆ ديه category كثيرة من ال opioids الادوية اللي الشركة تطلعها وتجي تجربها تلاقيه دواء يشتغل على receptor ويقفل الثاني فيتصنف **mixed agonist antagonist** وهم ↓

Butorphanol	Nalorphine	Nalbuphine	Pentazocine	buprenorphine
-------------	------------	------------	-------------	---------------

مش كلهم موجودين باستخدام شائع *clinically*



اشهر واحد اللي تركز عليه وتشوفه كثير في المستشفيات هو ال **Nalbuphin** اسمه التجاري **nubain®** شائع جدا ونديه للمرضى اللي عندهم **cancer , chronic pain and sever pain** وغيره

✚ هنتكلم عن الادوية كلهم كدواء واحد لانهم شبه بعض من حيث الميكانيزم فهم يشتغلوا على ال **k receptor**

ويقفلوا ال **μ receptor** ومن هنا اصبحوا **mixed agonist antagonist**

حكاية ال **μ receptor** تختلف من واحد للثاني

▪ بعضهم فعلا يقفل ال **μ receptor**

▪ بعضهم بيشتغل عليه **partial** يعني حاجة بسيطة قوي

▪ بعضهم بيشتغلوا **inverse agonist** "عكسية"

انا مش مهتم ب قفلهم لل **μ receptor** انا مهتم في انهم بيشتغلوا ال **K receptor**

✚ الادوية دي لما تشتغل ال **K receptor** هتعمل **spinal analgesia** "بس مش **supra spinal analgesia**"

✚ ال **efficacy** ← بتاعهم اقل بكثير من المورفين

استخداماتهم كلهم ← **as analgesic** وال **Nalbuphine** هتلاقيه بالمستشفيات كثير بديلا للمورفين.

هل يعملوا **respiratory depression** ؟

عشان يعملوا **RD** محتاجين **very high dose** لانهم ماراحوش لل **μ receptor** حتي اللي اشتغل عليه اشتغل

partial فيبقى احنا نعتبرهم اكثر امان بكثير من المورفين في حكاية ال **RD** لذلك يستخدموهم اكثر في المستشفيات.

هل ممكن يعملوا ادمان ؟


انا ادمن المخدرات عشان عملت لي ← euphoria وديه جايه من ال ← μ receptor اكثر ← والعيلة دي مارا حوش
او راحوا بكميات بسيطة لل μ ← فهم ما يعملوش ادمان واذا عملوا برضه محتاجة **very high dose / very long duration**

يبقى انت تعتبرهم امنين في موضوع الإدمان بس لما يكون الشخص مدمن هروين او مورفين ودخل
المستشفى لاي غرض ← اياك وممنوع تدي له حقنه ال **Nalbuphine** او من دي العيلة لان معظمهم
يغلقوا ال μ receptor ويبقى انت هتدخل المدمن في **acute withdrawal syndrome**

بعض الادوية دي لما جو يجربوهم على بعض العيانيين لقوا انها تزود ال **peripheral resistance** يعني
بيعملوا **vasoconstriction** ← ويرفعوا الضغط " عكس المورفين بالحكاية دي"
ده بقه يخيليني أقول لك ان بلاش الادوية دي للعيانيين اللي عندهم **MI** ← استخدم لهم **morphine** واذا كانت
meperidine ← **inferior MI**

Opioid blocker / antagonist

◆ هذي العائلة غير لأنها **blocker** وليس **opioid agonist** وعملوها عشان يلحقوا بيها المريض اللي اخذ
overdose "تلحقه من ال **respiratory depression**"
فطلع بالعالم كله دوائيين مشهورين يلقوا ال **k receptor** و δ و μ

Naltrexone	Naloxone
<p>Oral ✓</p> <p>✓ المدة بتاعته لو بلعنا القرص يظل بالجسم ٤٨ ساعة</p>	<p>Parenteral ✓ ومش موجود oral</p> <p>✓ المدة بتاعته لو خذت الحقنة تجلس ساعة واحدة</p>
	

Naloxone

- حنتكلم عليه لأن استخدامه أكثر لأنه بتاع الطوارئ
1. نديه في حالة **Acute opioid toxicity** وانا أقول لك **Acute** انما ال **chronic** لا
 2. **during labor** لو كانت الست اللي بتولد خذت **high dose of opioid** فاحنا خايفين على ال **baby** لو يجي له **respiratory depression**

بعض الستات تكون عارفة او جارتها عارفة ان المخدرات بتضيع الألم فجاء لها ألم الولادة وهي مش مستحمله الألم تقوم جارتها تقول لها خذي المورفين ده انا عندي وجوزي جايب مورفين كثير واحنا مخبيينه وحاطينه في الدولاب 😊 خذي لك حقنة ولا تثنتين تضيع الألم ← هتاخذ هي المورفين

أولا المورفين هيفضرها لأنه هياخر الولادة صح جايض يضيع الألم لكن انت عارف يعمل **labor prolongation**

- مش بس كده ال **baby** جايض يجي له **RD** من المورفين اللي امه خذته

والصح ان انا لو شكيت ان الست ديه اخذه **opioid** سواء من الاعراض او هي قالت ← فيبقى علا طول اول ما ال **baby** يتولد ونلاحظ انه مش قادر يتنفس ندي له **naloxone**



Dr. AM Fouda MD, PhD
CNS Pharmacology - 02 - Opioid analgesics (Part 2)

الفت نظرك لشي انه ممكن تدي ال **naloxone** للست نفسها او تديه لبيبي نفسه لما يتولد مافيش مشكلة انما عايزك تأخذ بالك لو كانت الست ديه **addict** يبقى ممنوع تدي لها هي واستنى لما ال **baby** يتولد وادي له هو لأننا متفق معاك انه ممنوع تدي **blocker ل addict patient**