



دار المنظومة  
DAR ALMANDUMAH  
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان: السوفنتانيل في التخدير العام

المؤلف الرئيسي: رعيدي، رنا ابراهيم

مؤلفين آخرين: الدغلي، هند(مشرف)

التاريخ الميلادي: 2001

موقع: دمشق

الصفحات: 55 - 1

رقم MD: 574089

نوع المحتوى: رسائل جامعية

اللغة: Arabic

الدرجة العلمية: رسالة ماجستير

الجامعة: جامعة دمشق

الكلية: كلية الطب البشري

الدولة: سوريا

قواعد المعلومات: Dissertations

مواضيع: علم الأدوية ، السوفنتانيل، التخدير

رابط: <http://search.mandumah.com/Record/574089>

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.  
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة.  
يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي  
وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

# السوفنتانيل في التخدير العام Sufentanil In General Anesthesia

بحث علمي أعدته طالبة الدراسات العليا  
د. رنا إبراهيم عيدي

لنيل درجة الماجستير في التخدير و الإنعاش

ورئاسة  
الأستاذ الدكتور  
محمد علي أرناؤوط

بإشراف  
الأستاذة الدكتورة  
هند الدغلي

العام الدراسي ٢٠٠١

إهداء...

كانت نقوش على حجر تلك الأيام

رسمت في أعماقي كل الإمتنان لكل اللحظات

ودفعتني لأقدم ثمرة تعب جديدة هدية لكم.....

أمي .. أبي .. أخوأي ..أختي..... والأصدقاء

شكر..

عودنا أساتذتنا الكرام على العطاء الدائم ، فلا يسعنا في نهاية

الطريق سوى أن نتقدم بخالص الشكر لهم جميعاً

الأستاذة العظيمة هند الدغلي التي أشرفت على الرسالة وأغنتها

بإرشاداتها القيمة .

الأستاذ محمد علي أرناؤوط الذي كان لنا القدوة دائماً، والذي ترأس

الإشراف على الرسالة.

والأستاذة سمر قباني عضوة في لجنة التحكيم.. وجميع أساتذة قسم

التخدير و الإنعاش .

كل الشكر لمشرفينا جميعاً، ولجميع الزملاء الذين شاركوني هذه

الطريق..

## مخطط البحث

مقارنة بين السوفنتانيل والفتنانيل في التخدير العام

أولاً – الدراسة النظرية

مقدمة عامة

لمحة فزيولوجية عن فزيولوجيا الأعصاب والألم  
المسكنات المركزية

الحرانك الدوائية و التأثيرات الفارماكولوجية

المورفينات التركيبية

الفتنانيل تأثيراته

الحرانك الدوائية

الجرعة والإستخدام

السوفنتانيل تأثيراته

الحرانك الدوائية

الجرعات والإستخدام

فرط الجرعة

المضادات الأفيونية

ثانياً – الدراسة العملية

الدراسات العالمية

النتائج والتوصيات

# أولا – الدراسة النظرية

## مقدمة عامة :

تستخدم المورفينات الوريدية كمواد متممة في التخدير العام المتوازن بإضافتها للمخدرات الإنشاقية و المرخيات العضلية ، حيث يفضل استخدام المورفينات من عائلة الفنتانيل

( فنتانيل – سوفنتانيل – ألفنتانيل ) في التخدير العام على عكس المورفين الذي يسبب هبوط التوتر الشرياني ، و الميبريدين الذي يسبب تسرع القلب ، في حين أن هذه المورفينات ذات تأثيرات هيموديناميكية صغرى ، و ذات فترة تأثير قصيرة نسبيا .

لقد تطورت المورفينات الحديثة من حيث تحسين التأثيرات الدوائية وإنقاص التأثيرات الجانبية غير المرغوبة ، إضافة إلى تكيف الحرائك الدوائية لتطوير مركبات سريعة التأثير – قابلة للمعايرة وبالتالي سريعة التوازن . إن أغلب حالات الطب السريري لا تتطلب بدء فوري وتوازن سريع للتأثيرات الدوائية على عكس حالة العمل الجراحي ، فاعتماد المخدرين يتركز على الأدوية ذات البدء والتوازن السريع والمتوقع ، وذلك لضمان استمرارية حالة التخدير أثناء العمل الجراحي مع عودة الوعي في الوقت الملائم . إن نمط الحرائك الدوائية لعائلة الفنتانيل المورفينية باستثناء قوة التأثير لا يبدو أنه يتغير بصفة هامة عند الإعتماد على ذات الجزء الرئيسي لنشاط المستقبل المورفيني ، إلا أن له الأهمية الأكبر في تزويد تخدير متوازن ناجح وفي الاختيار المنطقي للمخدر المورفيني في التخدير حيث أن الاختلافات تبرز خاصة عند استخدام التسريب المستمر لفترات طويلة . لا تزال هذه المورفينات بعيدة عن المثالي من حيث التأثيرات الدوائية ، حيث تترافق مع عدد من التأثيرات الجانبية المزعجة وتتضمن التثبط التنفسي - الغثيان - الإقياء - الصملى العضلي - بطء القلب ، وبعيد عن المثالي من حيث الحرائك الدوائية بسبب طول فترة التأثير نسبيا وبالتالي تأخر الصحو من التخدير .

إن تحديد أفضلية أحد هذه المورفينات عن الأخرى يختلف إذا حسب خواص كل منها وهو ما سيتم بحثه بالنسبة للسوفنتانيل كمادة أساسية للبحث ومقارنتها مع الفنتانيل ، ولا بد في البدء من دراسة مجملتها للمسكنات المركزية و الأفيونات وآلية تأثيرها مع نظرة سريعة لفيولوجيا الألم .

## لمحة فيولوجية عن فيولوجيا الأعصاب والألم :

تختلف الإستجابة الألمية بشكل واسع بين الأشخاص وباختلاف الوقت عند ذات الشخص .

ويعرف للألم نمطان، الأول هو الحاد الذي ينشأ بدنياً من المستقبلات الألمية ، والمزمن الذي قد يعود إلى المستقبلات الألمية أيضاً ولكن غالباً ما تتدخل العوامل النفسية والسلوكية .

**الألم الحاد :** يعرف بأنه تالي للتنبيه المؤلم الناجم عن أذية ، مرض أو اضطراب في وظيفة العضلات أو الأحشاء . ويترافق عادة مع شدة هرمونية عصبية تتناسب مع شدة الألم .

يشير الألم الحاد إلى أذية النسيج الموضوعة والمحدودة والتالية لمرض كالعمل الجراحي ، أو مترافق مع سبب طبي كاحتشاء العضلة القلبية أو التهاب البنكرياس ، ويستمر الألم الحاد لعدة أيام أو أسابيع ، يعرف للألم الحاد ٣ أشكال هي :

- **الألم السطحي :** وينشأ من مستقبلات ألمية في الجلد – تحت الجلد – النسيج – والأغشية المخاطية ، وتوصف بأنها إحساسات حادة ثابتة خافقة أو حارقة .
- **الألم الجسمي العميق :** وينشأ من العضلات ، الأوتار ، المفاصل، أو العظام، وهو عادة كليل وأقل توضع من الألم السطحي .
- **الألم الحشوي :** يعود لتقدم المرض أو اضطراب في وظيفة عضو داخلي أو ما يحيط به (كالجنب ) وعرف له أربع أشكال هي :

الألم الحشوي الموضع الحقيقي – الألم الجداري الموضع -  
الألم الحشوي المنعكس – والألم الجزئي المنعكس .

**الألم المزمن :** يستمر هذا النوع من الألم بعد الطور المعتاد للمرض ، أو بعد انتهاء الوقت اللازم للشفاء ليمتد في فترة شهر إلى ستة أشهر .

ينتج الألم المزمن من المستقبلات الألمية المحيطية أو اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي المركزي ، ويتميز بتدخل العوامل النفسية والمحيطية بشكل كبير . الاستجابة الهرمونية العصبية هنا منخفضة أو غائبة إضافة إلى اضطرابات النوم والمزاج .  
تشمل أغلب أشكال المزمّن : الإضطرابات العضلية الهيكلية ، الإضطرابات الحشوية المزمنة ، آفات الأعصاب المحيطية ، الجذور العصبية و العقد الجذرية الظهرية ( ألم الطرف الشبكي ) إضافة إلى آفات الجهاز العصبي المركزي كأذيات الحبل الشوكي ، السكتة ، و الصلابة المتعددة .

### الطرق الناقلة للألم :

ينتقل الألم عبر ثلاث طرق عصبية ، ينتقل التنبيه المؤلم من المحيط إلى قشر الدماغ ، حيث تتوضع العصبونات الواردة البدئية في عقد الجذور الظهرية التي تتوضع في التشكيل الفقري على كل مستوى من الحبل الشوكي . تتشابك العصبونات البدئية مع الثانوية في القرن الخلفي حيث ترسل المحاور العصبية عبر الخط المتوسط صعودا بالطريق الشوكي المهادي المعاكس حتى يصل إلى المهاد ، تتشابك العصبونات الثانوية في النواة المهادية مع العصبونات الثالثية التي ترسل بدورها الأوامر عبر المحفظة الداخلية و الإكليل المتشعب إلى التليف خلف المركزي للقشر الدماغي .

تقسم المادة الرمادية في الحبل الشوكي إلى عشر صفيحات ، وتستقبل السنة الأولى ، التي تشكل القرن الخلفي جميع النشاط العصبي الوارد ، و تمثل الموقع الرئيسي لنقل الطرق العصبية



الصاعدة و النازلة . العصبونات الثانوية إما أن تكون نوعية للمستقبل الألمي ، أو ذات مدى ديناميكي واسع ( WDR ) ، فتستقبل إضافة للمنبهات المؤذية ، الرسائل غير المؤذية عبر الألياف AB, Aδ, C .

- تصنف الألياف العصبية و عصبوناتها الخاصة إلى A, B, C ، اعتمادا على قطر المحور ، تغمده بالنخاعين أم لا ، و سرعة التوصيل . الألياف الحسية أيضا تصنف I – II – III – IV . الليف العصبي C ( أو الحسي IV ) ليف غير مغمد بالنخاعين ، ذو قطر ( ٠,٤ – ١,٢ ) ميكروميلي ، سرعة التوصيل ( ٢-٠,٢ ) م/ثا ، في حين الليف Aa ( حيث أنه الليف A يصنف الى  $\alpha - B - \gamma - \delta$  ) مغمد بالنخاعين ، ذو قطر ( ١٢ – ٢٠ ) ميكروميلي ، وبسرعة توصيل ( ٧٠ – ١٢٠ ) م/ثا .

### المستقبلات الألمية :

تقسم الإحساسات المؤذية إلى مكونين : إحساس سريع حاد ، و موضع بشكل جيد ( الألم الأول ) ، ذو كمون قصير ( ٠,١ ثا ) بواسطة ألياف Aδ ، و إحساس بطيء ، كلييل، ضعيف التوضع ( الألم الثاني ) و يصل بواسطة الألياف C .  
إن أغلب المستقبلات الألمية هي نهايات عصبية حرة . حساسة للأذيات الحرارية ، الميكانيكية و الكيميائية . وقد وضع لها عدة أنماط :

- ١ - المستقبلات الألمية الميكانيكية : التي تستجيب للقرص – الوخز .
- ٢ - المستقبلات الألمية الصامتة : التي تستجيب فقط في حالات الالتهابات .
- ٣ - المستقبلات الألمية الحرارية الميكانيكية المتعددة الأشكال .

كما عرف مستقبلات متخصصة بالحرارة وبالبرودة ، والألمية الميكانيكية ، إلا أنها نادرة .

- **المستقبلات الألمية الجلدية :** توجد في النسيج الجسمية والحشوية ، حيث تصل العصبونات الواردة البدئية النسيج بالسير عبر الأعصاب الجسمية الشوكية ، الودية ، ونظيرة الودية . تتضمن المستقبلات الجسمية تلك الموجودة في الجلد والنسيج العميقة ( العضلات - الأوتار - الصفاق - العظام ) في حين تتضمن الحشوية تلك الموجودة في الأعضاء الداخلية .
- **المستقبلات العميقة :** إنها أقل حساسية للتنبيه المؤلم من المستقبلات الألمية الجلدية ، لكنها أكثر حساسية للإلتهايات ، توجد المستقبلات النوعية في العضلات والمفاصل ، وهي تستجيب للتنبيه الميكانيكي والحراري والكيميائي .
- **المستقبلات الحشوية :** الأعضاء الحشوية عادة نسيج غير حساسة حيث أنها تحوي غالبا مستقبلات صامتة ، كالقلب ، الرنتين ، الخصيتين ، والقناة الصفراوية . أغلب الأعضاء الأخرى كالأمعاء الدقيقة تتعصب بالمستقبلات الألمية متعددة الأشكال التي تستجيب لتنشج العضلات الملساء ، الإحتشاء والإلتهايات . لاتستجيب هذه المستقبلات عادة للقطع ، الحرق أو السحق الذي يحدث أثناء الجراحة . بضعة أعضاء أخرى كالدماع يفتقر للمستقبلات الألمية على الرغم من احتواء السحايا عليها .

### الوسائط الكيميائية للألم :

تعمل عدة ببتيديات عصبية وحموض أمينية منبهة ، كنواتل عصبية للعصبونات الواردة ، بعضها ، بل أغلبها يحوي أكثر من ناقل عصبي واحد تتحرر معا في ذات الوقت .  
الببتيد الأكثر أهمية هو المادة P ، CGRP ( Calcitonin gene-related peptide )

ويعتبر الغلوتامين: الحمض الأميني المنبه الأكثر أهمية .  
المواد المنبهة : المادة P ، CGRP ، الغلوتامين ، الأسبارتات ،  
الأدينوزين تري فوسفات ATP .  
المواد المثبطة : السوماتوستاتين ، الأستيل كولين ، الإنكيفالين ،  
النورإبي نفرين ، الأدينوزين ، السيروتونين ، Amino Butyric ،  
 $\gamma$ -Acid ( GABA ) ، الغليسين .  
المادة P عبارة عن ١١ حمض أميني يصطنع ويحرر من النورونات  
ذات الأمر الأول محيطيا وفي القرن الخلفي ، تسهل المادة P النقل  
في الطرق الألمية عن طريق تفعيل المستقبل NK-1 ، وهي تحسس  
المستقبلات الألمية وتحرر الهيستامين من الخلايا الدسمة  
والسيروتونين من الصفائح .  
المستقبلات المورفينية والادرنرجية  $\alpha 2$  تتوضع على أو قرب  
النهايات العصبية المحيطية غير المغمدة مع أن دورها الفزيولوجي  
غير واضح ، إلا أن توضعها يمكن أن يشرح التسكين الملاحظ عند  
تطبيق المورفينات محيطيا خاصة في حال وجود الالتهاب .

## تعديل الألم :

يحدث تعديل الألم محيطيا على مستوى المستقبلات الألمية في  
الحبل الشوكي ، أو في البنى فوق الشوك ، ويمكن لهذا التعديل أن  
يكون مثبطا أو منبها للألم .  
التعديل المحيطي : تظهر المستقبلات الألمية وعصبوناتها حساسية  
تالية للتنبية المتكرر . قد تتظاهر الحساسية كاستجابة زائدة للتنبية  
الألمي أو استجابة مكتسبة متأخرة لتنبية ذو مدى أوسع يتضمن  
التنبية غير المؤذي .  
التعديل المركزي :

أ – **التنبية** : تتضمن الوسائط الكيميائية العصبية للحساسية المركزية :

المادة P ، CGRP ، VIP ، كوليسيستوكينين ( CCK ) ،  
أنجيوتنسين والغالانين ، الحموض الأمينية المنبهة ل-غلوتامين ، ل-  
أسبارتات ، تحرض هذه المواد التنبية بالتداخل مع مستقبل الغشاء  
المرتبطة بالبروتين G المتوضع على العصبون مفعلا رسائل ثانية  
داخل خلوية ، والطريق الأشيع هو زيادة تراكز الكالسيوم داخل  
الخلوي .

ب – **التثبيط** : يمكن تثبيط نقل نتاج المستقبلات الألمية عبر الحبل  
الشوكي بنشاط شديف بالحبل ذاته، أو بفعالية عصبية نازلة من  
المراكز العصبية العليا . ترسل عدة بنى عليا ألياف إلى الحبل  
الشوكي لتثبيط الألم في القرن الخلفي . المواقع الهامة لنشوء هذه  
الاياف النازلة تتضمن الباحة السنجابية نواة الرفاء هوشكيل  
الشبكي حيث يسبب تنبيه المنطقة الرمادية في الدماغ المتوسط  
تسكيننا واسع عند البشر .

### نظرية بوابة الألم :

عندما تدخل الألياف ( 1 & 2 ) Adelta ، والمسؤولة عن حمل  
الإشارات الخاصة باللمس ، الضغط ، والوخز إلى الحبل الشوكي  
فهي تنتقل عبرة بوابة الألم التي تتوضع في القرن الخلفي عند قاعدة  
الحبل الشوكي . تتحكم بوابة الألم التي تسمح بانتقال التنبهات عبر  
الحبل الشوكي إلى الدماغ فإذا كانت الألياف Adelta 1 الخاصة  
باللمس والضغط تتغلب على التنبهات المؤلمة المنتقلة بالاياف  
Adelta 2 ستمكن بوابة الألم الألياف Adelta 1 من الانتقال إلى  
الدماغ و العكس صحيح حيث يستقبل الدماغ الرسائل المؤلمة فقط  
في حال تغلب الألياف Adelta 2 .

لذا و بسبب وجود بوابة الألم فان الإشارات الألمية الشديدة لن تنتقل  
إلى الدماغ عند تطبيق ضغط قوي على ذات المنطقة و هذا ما يفسر  
آلية الوخز بالابر .

يوجد طرائق عديدة يمكن لها تسكين الألم ومنها الوخز بالابر  
والمسكنات الدوائية والتي على رأسها المورفينات .

## المسكنات المركزية :

تستخدم المورفينات منذ آلاف السنين في معالجة الألم : وهي  
تستخلص من بذور نبات الخشخاش .

وجد المصدر الأول لعصير الخشخاش في القرن الثالث قبل الميلاد  
ثم عزل الصيدلاني الألماني Sertuener عام ١٨٠٦ ما أسماه (   
المخدر الأصل ) من الخشخاش ، وسمي في عام ١٨١٧ المورفين  
ثم ذكره Bally عندما طبقه بالطريق الفموي عند ٨٠٠ مريض عام  
١٨٢٨ ووصف تأثيراته الجانبية ، الجرعة، وكيفية تطور ظاهرة  
التحمل والإدمان . وصف المورفين كعقار من أجل التحضير  
الدوائي عام ١٨٦٩ من قبل Claude Bernard، لكن في غياب  
المركبات العضلية والتهوية الآلية كان استخدام المورفينات يحمل  
الكثير من مخاطر تثبيط التنفس والموت كذلك كان استخدامها في  
التخدير محدودا .

بدأ تطور المورفينات مع حلول جراحة القلب عام ١٩٥٠ ثم استخدم  
Lowen Stein بعد مرور عقد من الزمن جرعات أعلى من  
المورفين ( ٠,٥ - ٣مغ/كغ ) دون تأثيرات دوارنية غير ملائمة،  
لكن حدد استخدام هذه التقنية بعد سنتين لإحداثها التثبيط غير التام  
لهرمون الشدة - هبوط الضغط - والوعي أثناء التخدير .  
في عام ١٩٥٧ تم اصطناع Phenoperidine وهو مشتق من

Inormeperidine واصطنع الفنتانيل من مشتق

4- anilinopiperidine عام ١٩٦٠ .

ان هذه المورفينات الاصطناعية أكثر فعالية وأفضل من حيث حدود  
السلامة من الميبيريدين .

خلق تقدم تقنيات الجراحة الحاجة الى مورفينات فعالة ذات بدء  
أسرع وفترة تأثير أقصر بالإضافة إلى حدود السلامة فتطور نشوء  
السوفنتانيل، الألفنتانيل و مشتقات مورفينية أخرى بين عامي

١٩٧٤ و ١٩٧٦ ثم ظهر الريمي فنتانيل، المورفين الأكثر حداثة وهو ذو زمن تأثير قصير جدا يعود لاستقلابه السريع بالحلمة الإسترية .

لقد قاد البحث عن مورفينات لا تسبب ظاهرة الإعتاد لتعريف أنماط متعددة للمستقبلات المورفينية حيث عرف في منتصف الستينات النالورفين كعكاس لتأثيرات المورفين ووجد بأن له خواص مسكنة أيضا كما عرف مركبين آخرين هما البنزازوسين و السكلازوسين ، يسبب البنزازوسين التسكين ويسبب كلاهما تأثيرات معاكسة للمورفين إضافة لبعض التأثيرات النفسية التي لا يسببها المورفين . هذه الملاحظات و غيرها قادت Martin لافتراض نظرية المستقبلات المضادة حيث يمكن للمستقبل أن يكون شاد قوي، شاد جزئي، و مضاد تنافسي .

### المورفينات الداخلية و المستقبلات المورفينية :

اكتشفت المستقبلات المورفينية داخل النسيج الدماغي قبل عزل المورفينات الداخلية حيث عرف اثنان من البنتابيتيد لهما فعالية مورفينية و عرف خلال عشر سنوات اكثر من عشرين ببتييد ، لقد اشقت جميع المورفينات الداخلية من ثلاث ما قبل هرمونية هي :

Proenkephalin , Prodynorphin , pro-opioimelanocortin

إن عبارة الاندورفين مخصصة للبيبتيدات من عائلة

Pro-opioimelanocortin

الموقع الأعظم لصطناعها في الغدة النخامية لكنها توجد أيضا في البنكرياس و المشيمة .

يبدأ ببتييد الدينورفين كسلسلة [Leu]-enkephalin وهو كالانكفالين يتوزع بشكل واسع عبر الدماغ و الحبل الشوكي و المواقع المحيطة . ترتبط البيبتيدات المورفينية الداخلية الى عدد من المستقبلات المورفينية لإحداث تأثيراتها ، يعدل تصنيف المستقبلات و يتوسع بشكل دائم .

كان تصنيف Martin البدني في ثلاثة أصناف اعتماداً على الارتباط بالمورفينات الخارجية ، الكيتوسكلاروسين وال SKF 10,047 هي المستقبلات: Mu ( $\mu$ ) , Kappa( $\kappa$ ) , Sigma ( $\sigma$ ) ، ثم عرف المستقبل ( $\delta$ ) المرتبط بالانكفالين و epsilon ( $\epsilon$ ) المرتبط بالإندورفين . حالياً يعتمد على المستقبلات  $\mu, \kappa, \delta$

عرف للمستقبل  $\mu$  و  $\delta$  نوعان وثلاثة أنواع للمستقبل  $\kappa$  تتضمن تأثيرات المورفينات تداخلات معقدة بين المستقبلات المختلفة في مناطق الدماغ ، الحبل الشوكي ، والمواقع المحيطة .

#### PHARMACOLOGY OF OPIOID RECEPTORS

	Mu ( $\mu$ )		Delta ( $\delta$ )	Kappa ( $\kappa$ )	Sigma ( $\sigma$ )			
	$\mu_1$	$\mu_2$			Affinity	Activity		
<b>EFFECT</b>								
Analgesia	Supraspinal		Spinal	Spinal				
Affect	Euphoria	Sedation		Sedation				
Pupil	Miosis			Miosis		Dysphoria/hallucinations		
Respiratory		Depression	Depression			Mydriasis		
Gastrointestinal	Nausea/vomiting	Constipation	Nausea/vomiting			Tachypnea		
Genitourinary	Urinary retention		Urinary retention					
Temperature	Increase			Diuresis				
Other	Pruritus		Pruritus					
Physical Dependence/ Tolerance	Yes		Yes	Little				
Cross-tolerance	$\delta$		$\mu$	No				
<b>BINDING PROPERTIES</b>	Affinity	Activity	Affinity	Activity	Affinity	Activity	Affinity	Activity
<b>Agonists</b>								
Morphine	+++	+++	++	++	+	+		
Meperidine	++	++	++	++	+	+		
Fentanyl	++++	++++	+	+				
<b>Agonist-antagonists</b>								
Pentazocine	++	0			+++	+++	+++	---
Nalbupine	++	0			+++	+++	++	+
Butorphanol	++	0			+++	+++	++	++
Buprenorphine	+++	+			++	++		++
Dezocine	+++	+	++	+	+	+		

Affinity: ++++ = very high; +++ = high; ++ = moderate; + = low.

Activity: 0 = no activity; + = low activity; ++ = moderate activity; +++ = high activity; ++++ = very high activity.

Adapted from Benedetti C, Butler SH: Systemic analgesics. In Bouca J (ed): The Management of Pain, vol II, 2nd ed, pp 1640-1675. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

## الحرانك الدوائية والتأثيرات الفارماكولوجية :

تبدأ تأثيرات المورفينات باتحاد المورفين مع واحد أو أكثر من المستقبلات في مواقع نسيجية نوعية ، حيث تعتمد العلاقة بين جرعة المورفين وتأثيراته على تغيرات الحرانك الدوائية والتأثيرات الفارماكولوجية .

تحدد الحرانك الدوائية العلاقة بين الجرعة الدوائية وتركيزها عند مواقع التأثير التي هي هنا المستقبلات المورفينية الموجودة في الدماغ والنسج الأخرى عادة لا يتم قياس تراكيز المادة الدوائية في النسج بشكل مباشر وإنما لوجود علاقة بين التراكيز الدموية أو البلازمية والتراكيز في النسج لذلك يتم دراسة التراكيز الدوائية وعلاقتها مع الزمن في الدم ، فتوزع المادة الدوائية الى الجسم يتم عن طريق الدم .

إن تغيرات تراكيز الدواء في الدم بتغير الزمن ، و بتغير موقع التأثير تعتمد على خواص فيزيوكيميائية للدواء اضافة الى عدد من الوظائف البيولوجية التي تتضمن عملية الامتصاص - التوزع - الاستقلاب و الاطراح .

في ممارسة التخدير السريري تعطى المورفينات عادة بالطريق الوريدي دفعة واحدة أو بالتسريب المستمر تحدث التراكيز الذروية البلازمية للمورفين خلال دقائق ثم تتناقص تراكيز الدواء البلازمية بسرعة عندما يتوزع الدواء الى مواقع خارج وعائية .

متضمنة مواقع التأثير النسج غير الطارحة و أعضاء الاطراح .  
النقص السريع الباكر في التراكيز البلازمية بعد الذروة تدعى طور التوزع و النقص الابطأ التالي يدعى طور الاطراح .

تؤثر الخواص الفيزيوكيميائية للمورفينات على كل من الحرانك الدوائية و التأثيرات الفارماكولوجية . للوصول الى مواقع التأثير في الجهاز العصبي المركزي يجب أن تجتاز المورفينات الحاجز الدماغى الدموي حتى الوصول للمستقبلات على حيث تعتمد قدرة المورفينات على المرور عبر الحاجز الدماغى الدموي على خواص



كما لحجم الجزيئي ، التشرد، قابلية الانحلال بالدم ، والارتباط بالبروتين .

تعتمد درجة التشرد على Pka للمورفين و PH للمحيط ، فالمورفين ذو Pka أقل من ٤,٧ يكون الجزء غير المتشرد منه هو الأكبر في البلازما من الجزء غير المتشرد لمورفين ذو Pka قريب أو أكثر من ال PH الفزيولوجي .

يؤثر الاتحاد مع البروتين أيضا مع اعادة توزع المورفين لأن الجزء غير المرتبط فقط هو الحر للانتشار عبر الغشاء الخلوي . أكثر بروتينات البلازما اتحاداً مع المورفين هو الالبومين ،  $\alpha 1$  حمض غليكوبروتين (AAG) ، تحدث التغييرات في تراكيز (AAG) وفي ظروف مختلفة وحالات مرضية وتؤدي لتغيرات حادة أو مزمنة في المتطلبات من المورفينات .

اليتين مسؤوليتين عن الاطراح هما الاستقلاب والافراز .

تستقلب المورفينات في الكبد بطريقتين للاستقلاب :

يتضمن تفاعل الطور الاول تفاعلات الاكسدة والارجاع كتلك التي تتحفز بنظام السيتوكروم P-450 وكتفاعلات الحلمهة ، وتتضمن تفاعلات الطور الثاني اقتران الدواء او مستقلبه الى مادة طارحة داخلية مثل حمض الغلوكورنيك D يستقلب الريمي فننانيل بالحلمهة الاسترية ، وتستقلب بقية المورفينات الى مستقلبات غير فعالة باستثناء استقلاب الميبيريدين و مركب ٦- غلوكورنيدي وممكن ٣- غلوكورنيدي للمورفين .

ان المستقلبات المورفينية والمورفينات الاصل بشكل أقل، تفرز بشكل بدني عبر الكليتين إضافة للجهاز الصفراوي و الأمعاء .

**PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND PHARMACOKINETICS OF COMMONLY USED OPIOID AGONISTS IN ADULTS**

Parameter	Morphine	Meperidine	Fentanyl	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
pKa	7.9	8.5	8.4	8.0	6.5	7.26*
% nonionized (pH 7.4)	23	7	8.5	21	89	58*
$\lambda_{ow}$	1.4	39	816	1757	128	NA
Protein binding (%)	35	70	84	93	92	66-93*
Clearance (ml·min <sup>-1</sup> )	1050	1020	1530	900	238	4000
Vd <sub>ss</sub> (l)	224	305	335	123	27	30
Rapid distribution half-life (T <sub>1/2α</sub> , min)			1.2-1.9	1.4	1.0-3.5	0.4-0.3
Slow redistribution half-life (T <sub>1/2β</sub> , min)	1.5-4.4	4-16	9.2-19	17.7	9.5-17	2.0-3.7
Elimination half-life (T <sub>1/2γ</sub> , hr)	1.7-3.3	3-5	3.1-6.6	22-4.6	1.4-1.5	0.17-0.33

$\lambda_{ow}$  = octanol:water partition coefficient; Vd<sub>ss</sub> = steady-state volume of distribution. NA = information not available.

Modified from Bovill J.C: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonists. Anaesthetic Pharmacology Review 1:122, 1993.

\*J.G. Bovill, personal communication.

**PLASMA CONCENTRATION RANGES (EXPRESSED AS ng·ml<sup>-1</sup>) FOR VARIOUS THERAPEUTIC AND NONTHERAPEUTIC OPIOID EFFECTS**

Effect	Morphine	Meperidine	Fentanyl	Sufentanil	Alfentanil
MEAC	10-15	200	0.6	0.03	15
Moderate to strong analgesia	20-50	400-600	1.5-5	0.05-0.10	40-80
50% MAC reduction	NA	> 500	0.5-2	0.145	200
Surgical analgesia with ~ 70% N <sub>2</sub> O	NA	NA	15-25	NA	300-500
Respiratory depression threshold	25	200	1	0.02-0.04	50-100
50%+ ventilatory response to CO <sub>2</sub>	50	NA	1.5-3	0.04	120-150
Apnea	NA	NA	7-22	NA	300-600
Unconsciousness (not reliably achieved with opioids alone)	NA	(Seizures)	15-20	NA	500-1500

Effects were usually achieved during continuous infusions or patient-controlled analgesia systems. Note that plasma concentrations associated with measurable depression of ventilatory drive are similar to those associated with analgesia for all opioids.

MEAC = minimum effective analgesic concentration, defined in most studies as the plasma opioid concentration associated with just-perceptible analgesia; MAC = minimum alveolar concentration, NA = information not available.

## المورفين : Morphine

يحدث المورفين أغلب تأثيراته العلاجية و الجانبية في الجهاز العصبي المركزي و الجهاز المعدي المعوي حيث يسبب التسكين ، التركين ، التثبيط التنفسي ، الغثيان و الاقياء ، تبدلات في حجم الحديقة ، حكة و يؤثر على المفرزات المعدية و حركية الأمعاء اضافة الى تأثير بقية الأجهزة ( تأثيرات غدية- بولية و عصبية ذاتية). يفقد المورفين تأثيرات المورفينات الداخلية بعملها على المستقبلات  $\mu 1$  و  $\mu 2$  في الجسم ، و هو يعتبر المققد المعياري للمستقبل  $\mu$  الذي تقارن به بقية مقدرات  $\mu$  .

## الميبيريدين Meperidine :

هو أول مورفين تركيبى بشكل كامل ، اشتق من الفنيل بيبيريدين ، درس بداية كعامل مضاد كولينرجي ، لكن وجد بأن له تأثيرات مسكنة هامة . له عشر قوة المورفين ، و يعتبر فعال في انقاص الرجفان التالي لأسباب متعددة أهمها التخدير العام و الناحي ، الحمى ، و تفاعلات النقل ---- و ذلك عن طريق المستقبل K . يعطي الميبيريدين مستقلب فعال هو النورميبيريدين ، و له تأثيرات مثيرة للجهاز العصبي المركزي كاضطرابات المزاج و القلق اضافة لتأثيرات سمية عصبية كالرعاش ، الرمع العضلي ، الاختلاج .

## الميثادون Methadon :

مورفين تركيبى ، مقلد بشكل بدني للمستقبل  $\mu$  ، ذو خواص فارماكولوجية مماثلة للمورفين . غالباً ما يستخدم في معالجة الألم طويل الأمد و متلازمات السحب بسبب طول فترة نصف عمره الاطراحي . يسبب الغثيان و الاقياء في ٥٠% من المرضى .

## الالفنتانيل ALfantanil :

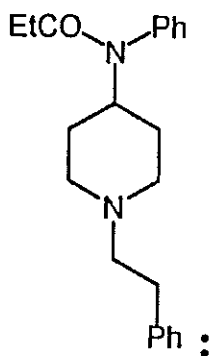
مشتق من الفنتانيل اصطنع بعد سنتين من ظهور السوفنتانيل و قدم للممارسة السريرية في أوائل الثمانينات ، يعادل في قوته ١٠ أضعاف المورفين و ربع الى عشر قوة الفنتانيل عندما يعطى بجرعة وحيدة .

يختلف الالفنتانيل في الحرائك الدوائية مثل سرعة التوازن بين البلازما ومواقع التأثير في الدماغ .

يعتبر الألفنتانيل مقلد للمستقبل المورفيني  $\mu$  وهو ينتج تسكين يعاكس بالنالكسون بشكل نموذجي إضافة الى تأثيرات جانبية كالتركين ، الغثيان والإقياء والتثبيط التنفسي .  
لوحظ بأن الالفنتانيل يسبب زيادة ضغط السائل الدماغي الشوكي في أورام الدماغ على عكس الفنتانيل ورجح أن السبب يعود احداثه لتوسيع وعائي دماغي .  
التأثيرات القلبية الوعائية تتأثر بالتحضير الدوائي قبل العمل الجراحي ، المرخيات العضلية المستخدمة ، طريقة الاعطاء ودرجة التنبية الجراحي فقد يسبب الألفنتانيل بطء قلب يمكن انقاصه بالتحضير بالاتروبين والتأثيرات الحالة للودي للبانكرونيوم وقد يسبب هبوط الضغط بعد التثبيط ، يلجم بإعطاء الغليكوبيرولات .

## ريمي فنتانيل Remifentanil :

يتميز بسرعة بدء تأثيره وبسرعة زوال هذا التأثير والذي يعود لاستقلابه السريع وليس لإعادة التوزيع لذلك فهو اقل تكديسا بالجرعات المتكررة والتسريب طويل الأمد .  
بيدي الريمي فنتانيل تأثير مقلد للمستقبل المورفيني  $\mu$  وهو يحدث تسكين معتمد على الجرعة .  
أشيع تأثيراته الجانبية هي هبوط الضغط الصلابة العضلية وهبوط القلب يعتبر الريمي فنتانيل آمنا عند مرضى القصور الكبدي والكلوي نظرا لخواصه الفارماكولوجية الا أن أهم سلبياته هو عدم تسكين الألم بعد العمل الجراحي مبتشرة لذي من الضروري تسكين المرضى قبل الصحو بطرق أخرى كمضادات الالتهاب غير الستيرونيديّة أو التسكين فوق الجافية أو مورفينات أخرى ..



## الفنتانيل Fentanyl

اصطنع في البدء عام ١٩٦٠ ببنية تشبه ال Phenylpiperidine ، وهو أقوى من المورفين ب ٥٠ - ١٠٠ مرة .

### التسكين :

الفنتانيل مقلد للمستقبل  $\mu$  يسبب تسكين معتمد على الجرعة ، تثبيط تهوية ، تركين ، وفقدان الوعي عند استخدامه بتركيز عالية .

ينقص الفنتانيل MAC المخدر الانشاقى بطريقة معتمدة على تركيز أو جرعة المخدر فمثلا جرعة وحيدة ٣مكغ/كغ تعطى دفعة واحدة قبل ٢٥ - ٣٠ دقيقة من الجراحة ، تنقص ال MAC لكلا الايزوفلوران و الديسفلوران تقريبا ٥٠% .

يحدث غياب الوعي بتركيز بلازمية بين ١٥ - ٢٥ نانو

غرام / مل ، ويغيب الارتكاس للشق الجراحي بتركيز بلازمية

٣،٧ نانو غرام / مل . يعود التنفس العفوي عندما تهبط تركيز

الفنتانيل ل ١،٥ - ٢ نانو غرام / مل .

على الرغم من إحداث التراكيز العالية للفنتانيل ثباتية قلبية وعائية

فإنه لم يثبت أن أي جرعة له تحقق غياب الاستجابات

الهيموديناميكية والهرمونية بشكل تام وعند جميع المرضى ، كما

ذكر عدد من حالات التذكر أثناء العمل الجراحي .

## التأثيرات الجهازية العصبية المركزية :

يسبب الفنتانيل بجرعة مباشرة ١٦ مكغ / كغ زيادة جريان الشريان  
الدماغي المتوسط في ٢٥% من الاشخاص وجرعة ٣ مكغ /كغ  
عند مرضى رضوض الرأس سبب الفنتانيل ارتفاع الضغط ضمن  
القحف في حين أن استخدام جرعة تصل لـ ٥ مكغ /كغ مع O2  
N2O لم تسبب ارتفاع الضغط ضمن القحف عند مرضى أورام  
الدماغ .

٥٥٤٦٦٢

يسبب الفنتانيل الصمل العضلي بشكل متناسب مع الجرعة وهو  
يزداد مع تقدم العمر ويترافق مع غياب الوعي وتوقف التنفس  
بالجرعات العالية ولا يترافق معها بالجرعات دون ٨ مكغ /كغ عادة .  
ترافق استخدام الفنتانيل مع حركات شبه اختلاجية اثناء مباشرة  
التخدير وتظاهرت على الـ EEG ، وهو يعود لحصار متواسط  
بالمورفين لتثبيط الطرق الحركية من منشأ قشري .  
إن الحكة المحدثة بالفنتانيل تتظاهر بحكة في الوجه وقد تكون  
معمة .

يسبب الفنتانيل السعال في ٢٨% من المرضى خلال ١د من تطبيق  
الفنتانيل بجرعة ١,٥ مكغ /كغ والآلية غير واضحة .  
التثبيط التنفسي : يحدث بدرجة مماثلة لحدوثه في جرعة مكافئة من  
المورفين ، يتطور بسرعة ويصل الذروة بعد حوالي ٥ د ، ويمكن  
أن يحدث حتى بالجرعات الخفيفة .

يتفقم التثبيط التنفسي عند اعطاء مواد مثبطة أخرى كالميدازولام  
، حيث يمكن لجرعة ٢ مكغ /كغ من الفنتانيل وحده أن تنقص  
انحدار منحنى استجابة Co2 و VEO2 الى ٥٠% .  
(حيث VEO2 هو التهوية بالدقيقة مع EtCO2 = ٥٠ ملمتر زئبقي) .

## التأثيرات القلبية الوعائية و الغذائية :

له تأثيرات مثبطة للعضلة القلبية و يلاحظ بطء القلب أكثر عند المرضى المخدرين . يسبب الفنتانيل أحيانا فرط توتر شرياني يلاحظ أثناء شق القص عند استخدامه بجرعات عالية . استخدام جرعات عالية تصل لـ ٥٠ مكغ /كغ لا يترافق مع تحرير هام للهيستامين قد تسبب مشاركة الفينتانييل مع مواد أخرى عدم ثباتية هيמודيناميكية ، كما في استخدام الميذازولام ، و الديازپام الذي قد يسبب اضافة ١٠ مغ منه لتركيز عالية من الفينتانييل ( ٢٠ - ٥٠ مكغ/كغ) صدمة بنقص الحجم و تأثيرات سلبية على النتاج القلبي ، المقاومة الوعائية الجهازية و الضغط الشرياني الوسطي .

كما يسبب استخدام ٦٠% N2o مع O2 اضافة للجرعات العالية من الفينتانييل نقصاً واضحاً في النتاج القلبي وزيادة المقاومة الوعائية الجهازية و الرئوية . إن الجرعات العالية من الفنتانيل التي تصل لـ ١٠٠ مكغ /كغ تمنع زيادة الإبي نفرين في البلازما - الكورتيزول -السكر - الحموض الدسمة الحرة . وهرمون النمو أثناء الجراحة .

## التأثيرات على السبيل الهضمي و العضلات الملساء :

يسبب الفينتانييل زيادة ضغط القناة الصفراوية ، غثيان و اقياء و خاصة في المرضى الإسعافيين . كما يمكن ان يسبب بطء إفراغ معدي وعبور هضمي .

## الحرانك الدوائية :

تسمح القابلية الشديدة للفنتانيل لانحلال الدسم بعبور الغشاء الحيوي بسرعة ووصوله للنسج ذات التروية الجيدة كالدماع ، القلب ، الرنتين ، حيث يبدأ التأثير خلال ١٠ ثوان ، و تتعادل التراكيذ الدماغية مع البلازمية خلال ١,٥ دقيقة .  
كما ان زوال تأثيره يبدأ خلال ٥ د ويتم خلال ٦٠ د وذلك بسبب التوزع الى النسج الأخرى و خاصة العضلات و الشحم الذي يعمل كمستودع للفنتانيل عند اعطائه المديد .  
تتم تصفية الفنتانيل بشكل بدني عن طريق الإستقلاب الذي يحدث بسرعة و بشكل واسع في الكبد ويعتمد الإستقلاب الكبدي على الجريان الدموي الكبدي .  
يطرح حوالي ٦% من جرعة الفنتانيل بشكل غير متغير في البول .

## الجرعة و استخدام الفنتانيل :

- يستخدم عادة بجرعة وحيدة دفعة واحدة ، تسبب الجرعات الكبيرة جدا إطالة فترة التثبيط التنفسي و تأخر الصحو بسبب تكدس المادة الدوائية .
- يمكن ان يستخدم كمركن و مسكن قبل العمل الجراحي بجرعة ( ٢٥ - ٥٠ ملغ ) .
- يطبق الفنتانيل عبر المخاطية خاصة عند الأطفال كتحضير قبل العمل الجراحي بجرعة (من ١٠-٢٠ مكغ/كغ) عند الأطفال و ( ٤٠٠-٨٠٠ مكغ ) للبالغين تعطى قبل ٣٠ د من مباشرة الاجراء المؤلم و ذلك أثناء مراقبة جيدة لامكانية حدوث التثبيط التنفسي .
- الاستخدام الأكثر شيوعا للفنتانيل هو التخدير المتوازن الذي يشير الى استخدام المورفين مع ٥٠-٧٠% N2O مع أو بدون مخدر انشاقى بالاضافة الى مرخي عضلي ، حيث تعطى جرعات الفنتانيل



(٠,٥ - ٢,٥) مكغ /كغ بشكل متقطع حسب شدة التنبيه الجراحي ،  
ويمكن تكرار الجرعة كل ٣٠ د .

- يستخدم الفنتانيل أيضاً في تقنية التخدير الحال العصبي حيث  
يشارك مع الدروبيريديول أو البوترفينون و N2O ،تستلزم هذه  
التقنية اعطاء تحضير دوائي مثل: دي فن هيدرامين ٥٠-١٠٠مغ  
سكوبولامين ٣,٠-٤,٠ مكغ عضلي ، و مورفين كالمبيريدين  
٢٥-٧٥ مغ ، لإنقاص التأثيرات الجانبية للدروبيريديول التي تتضمن  
عدم الإرتياح، القلق و تأثيرات حركية خارج هرمية .

يستخدم الدروبيريديول بجرعة ١٥,٠ مغ- /كغ ، الفنتانيل ٢٠-٦٠  
مكغ ، N2O ٦٠-٧٠% يضاف الفنتانيل حسب الحاجة الى  
جرعة كلية أقصاها ٢-٢,٥ مكغ/كغ .

- يستخدم الفنتانيل بجرعات عالية (٥٠- ١٥٠ مكغ /كغ ) في  
جراحة القلب و تتطلب هذه التقنية استخدام المرخيات العضلية و  
التهوية الآلية .

- أخيراً يستخدم الفنتانيل كمسكن في تدبير الآلام بعد العمل الجراحي  
وآلام السرطان ، بالتسريب المستمر أو عن طريق مضخة ال-PCA  
( أو التسكين المسيطر من قبل المريض )، معدل التسريب المستمر  
يمتد بين ٥٠-١٠٠ مكغ /سا أما الفنتانيل عبر الأدمة فقد استخدم  
أيضاً للتسكين بعد العمل الجراحي بمعدل ١٠٠مكغ /سا و بتركيز  
٢ نانوغرام/مل .