الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

المسكنات الأفيونية بين ضرورة تثبيط الألم ومخاطر الإدمان

Opioid analgesics between the necessity of pain relief and the risks of addiction

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات:

رزان هلال الجاسم

أية إبراهيم الدج

إشراف الدكتور:

د.أنس رجب

2026م

الفهرس:

المحتويات	رقم الصفحة
I.قائمة الجداول :	5
II.قائمة الأشكال:	6
1.المقدمة:	12
2.تعريف الإدمان:	12
2.1.تعريف المسكنات الأفيونية:	14
3.تصنيف المسكنات الأفيونية:	14
3.1. الأفيونات الطبيعية (Natural Opiates)	14
3.2. الأفيونات نصف الصناعية (Semi-synthetic Opioids)	15
3.3. الأفيونات الصناعية (Synthetic Opioids)	15
3.4. مضادات الأفيونات (Opioid Antagonists)	16
3.5. أفيونات جزئية/مختلطة (Partial agonists / Mixed)	16
4.الآثار الجانبية والأضرار:	16
4.1. الآثار الجسدية:	16
4.2.التأثيرات العصبية والنفسية:	16
4.3.الجرعة الزائدة (Overdose):	17
5.الأفيونات الدماغية (Endogenous Opioids):	17
5.1.المستقبلات الأفيونية	18
5.2.آلية عمل المستقبلات	19
6.المورفين:	20
6.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	20
6.2. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)	20
6.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	21
6.4. التأثيرات الفسيولوجية:	22
6.5. الاستعمالات العلاجية (Therapeutic Uses)	22
6.6. التأثيرات الجانبية (Adverse Effects)	23
6.7. الجرعة الزائدة والتسمم (Overdose and Toxicity)	23
6.8 . الاعتماد والتحمل (Dependence and Tolerance)	23
6.9. الأحداث السريرية المهمة:	23
6.10. التطبيقات المخبرية والتحليلية	24
6.11. التطويرات الدوائية الحديثة	24
7. الكودائين:	24
7.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	25
7.2. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)	25
7.3. الديناميكية الدوائية وآلية التأثير	26
7.4. الاستعمالات العلاجية (Therapeutic Uses)	26
7.5. التأثيرات الجانبية (Adverse Effects)	27
7.6. الأحداث السريرية المهمة المرتبطة بالكودائين:	27

7.7. التطبيقات المخبرية والتحليلية	28
7.8. الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة	28
8.الهيدروكودون	29
8.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	29
8.2. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)	30
8.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	30
8.4. الاستعمالات العلاجية (Therapeutic Uses)	31
8.5. التأثيرات الجانبية (Adverse Effects)	31
8.6. الاعتماد والإدمان (Dependence and Addiction)	31
8.7. الجرعة الزائدة والتسمم (Overdose and Toxicity)	32
8.8. التداخلات الدوائية (Drug Interactions)	32
8.9. الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة	32
9.الأوكسيكودون:	32
9.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	33
9.2. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)	33
9.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	34
9.4. الاستعمالات العلاجية	34
9.5. التأثيرات الجانبية	34
9.6. سوء الاستخدام والإدمان (Abuse and Addiction)	34
9.7. الجرعة الزائدة والتسمم	35
9.8. التداخلات الدوائية	35
9.9. التطويرات الصيدلانية الحديثة	35
10. الفينتانيل	35
10.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	36
10.2. الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)	36
10.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	37
10.4. الاستعمالات العلاجية (Therapeutic Uses)	37
10.5. التأثيرات الجانبية (Adverse Effects)	38
10.6. الجرعة الزائدة والأزمة العالمية (Overdose and Opioid Epidemic)	38
10.7. خلط الفينتانيل بمواد أخرى	39
10.8. التسمم العرضي (Accidental Exposure)	39
10.9. الاعتماد والإدمان (Dependence and Addiction)	39
10.10. التداخلات الدوائية (Drug Interactions)	39
10.11 التطبيقات المخبرية والتحليلية	40
10.12 التطويرات الصيدلانية الحديثة	40
11. الترامادول:	41
11.1 :التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	41

11.2. : الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)	41
11.3.الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	42
11.4. :الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)	42
11.5. :التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)	42
11.6.الأحداث السريرية المهمة المرتبطة بالترامادول	43
11.7 :التداخلات الدوائية(Drug Interactions)	44
11.8 :الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)	44
11.9 :التطبيقات المخبرية والتحليلية	44
11.10:التطويرات الحديثة	44
12 :البوبرينورفين:	45
12.1 :التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	45
12.2 :الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)	46
12.3 :الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	47
12.4 :الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)	47
12.5 :التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)	48
12.6 :الحالات السريرية المهمة	48
12.7 :التداخلات الدوائية(Drug Interactions)	49
12.8 :الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity))	49
12.9 :التطبيقات المخبرية والتحليلية	49
12.10 :التطويرات الحديثة	49
13 :النالبوفين:	50
13.1 :التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	50
13.2 :الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)	50
13.3 :الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	51
13.4 :الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)	51
13.5 :التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)	51
13.6 :الحالات السريرية المهمة	52
13.7 :التداخلات الدوائية(Drug Interactions)	52
13.8. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)	52
13.9 :التطبيقات المخبرية والتحليلية	52
13.10 :التطويرات الحديثة	53
14 :النالوكسون:	53
14.1 :التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	53
14.2 :الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)	54
14.3 :الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	54
14.4 :الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)	55
14.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)	55
14.6 :الأحداث السريرية والواقعية المهمة	56
14.7 :التداخلات الدوائية والاحتياطات	56

14.8 :التطبيقات المخبرية والتحليلية	56
14.9 :التطويرات الحديثة	57
15 :النالتروكسون:	57
15.1 :التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية (Chemical Structure and SAR)	57
15.2 :الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)	58
15.3 :الديناميكا الدوائية وآلية التأثير	59
15.4 :الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)	60
15.5 :التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)	61
15.6 :السمية والتحذيرات(Toxicity and Warnings)	61
15.7 :الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة	61
15.8 :التداخلات الدوائية(Drug Interactions)	62
16 :تشخيص اضطراب استخدام المواد الأفيونية (Opioid Use Disorder)	63
16.1 :الأعراض التشخيصية:	63
16.2 :الأدوات المساعدة في التشخيص السريري	64
17.العلاج:	65
17.1 . العلاج الدوائي(Pharmacological Management)	65
17.1.1 :.العلاج بالناهضات الكاملة(Full Agonist Therapy)	65
17.1.2 .العلاج بالناهضات الجزئية(Partial Agonist Therapy)	66
17.1.3 . العلاج بالمناهضات(Antagonist Therapy)	66
17.2 . التدخلات النفسية والسلوكية(Psychosocial Interventions)	66
17.2.1 . العلاج المعرفي السلوكي(CBT)	66
17.2.2 . المقابلات التحفيزية(Motivational Interviewing)	67
17.2.3 .الوقاية من الانتكاس(Relapse Prevention)	67
17.2.4 .الدعم الاجتماعي والعلاج الجماعي	67
17.3 . مراحل التدخل العلاجي:	67
17.3.1 .مرحلة إزالة السموم(Detoxification)	67
17.3.2. مرحلة الاستقرار أو الحفاظ(Maintenance Phase)	67
17.3.3. إعادة التأهيل وإعادة الدمج الاجتماعي	68
18.البدائل المسكنة للألم :	68
18.1 :العلاج متعدد الوسائط(Multimodal Analgesia)	68
18.2 :البدائل الدوائية الآمنة نسبياً	68
18.3 :التقنيات الحديثة غير الدوائية	70
18.4 :تدبير الألم السرطاني الحديث	70
18.5 :تدبير الألم بعد العمليات الجراحية	70
19 :دور الصيدلي في توعية المجتمع حول مخاطر الأفيونات:	71
19.1 :التوعية بمخاطر الإدمان	71
19.2 :شرح الاستخدام الصحيح	71
19.3:التوعية بعلامات الجرعة الزائدة	71
19.4 :تشجيع البدائل الآمنة	71
19.5 :مراقبة التداخلات الدوائية	71

19.6 :المساهمة في برامج الحد من الضرر(Harm Reduction)	71
19.7 :الدعم النفسي والتثقيف المجتمعي	72
20.القسم العملي	73
20.1. الحالات السريرية	73
20.2. الاستبيان	77
20.3. استنتاج الاستبيان	83
المراجع	85

I.قائمة الجداول :

الجدول	رقم الصفحة
I.جدول المصطلحات :	6
II.جدول الاختصارات :	10
الجدول (3) : مقارنة بين النالوكسون والنالتروكسون	63

II.قائمة الأشكال:

الشكل	رقم الصفحة
الشكل (1): صورة توضح اصطناع الفينتانيل	40
الشكل(2): صورة توضح اصطناع الترامادول	45

جدول المصطلحات :

المصطلح باللغة العربية	المصطلح باللغة الإنكليزية
الامتصاص	Absorption
تركيبات مقاومة لإساءة الاستخدام	Abuse-deterrent formulations
الإدمان	Addiction
التأثيرات الجانبية	Adverse Effects
تدبير مجرى الهواء	Airway management

Antagonist Therapy	العلاج بالمناهضات
Blood Brain Barrier	الحاجز الدموي الدماغي
Brain stem	جذع الدماغ
Ceiling Effect	التأثير السقفي
Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
Cognitive Behavioral Therapy	العلاج المعرفي السلوكي
Craving	الرغبة الشديدة
Dependence	الاعتمادية
Detoxification	إزالة السموم
Distribution	التوزع
Drug Interactions	التداخلات الدوائية
Emergency care	الإسعاف الفوري
Endogenous Opioids	الأفيونات الدماغية
Excretion	الإطراح
First-pass metabolism	المرور الكبدي الأول
Full Agonist Therapy	العلاج بالناهضات الكاملة
Gold Standard	المعيار المرجعي
Hyperpolarization	فرط الاستقطاب
Hypothalamus	تحت المهاد

Immune cells	الخلايا المناعية
Intensive are Unit	وحدة العناية المركزة
Limbic system	الجهاز اللمبي
Mechanism of Action	آلية التأثير
Medication-Assisted Treatment	العلاج بمساعدة الأدوية
Metabolism	الاستقلاب
Mixed agonists	نواهض مختلطة
Natural Opiates	الأفيونات الطبيعية
Nucleus Accumbens	النواة المتكئة
Opioid Analgesics	المسكنات الأفيونية
Opioid Antagonists	مضادات الأفيونات
Opioid Epidemic	وذمة الأفيونات
Overdose	الجرعة الزائدة
Partial agonists	نواهض جزئية
Partial Agonist Therapy	العلاج بالناهضات الجزئية
Pharmacodynamics	الديناميكا الدوائية
Pharmacokinetics	الحركية الدوائية
Precipitated Withdrawal	الانسحاب المحرَّض

Psychosocial Interventions	التدخلات النفسية والسلوكية
Relapse Prevention	الوقاية من الانتكاس
Respiratory Rate	معدل التنفس
Reward System	نظام المكافأة
Semi-synthetic Opioids	الأفيونات نصف الصناعية
Spinal cord	الحبل الشوكي
Substitution Therapy	العلاج البديل
Synthetic Opioids	الأفيونات الصناعية
Therapeutic Uses	الاستعمالات العلاجية
Tolerance	التحمل
Toxicity	السمية
Ventilation support	دعم التهوية
Volume of Distribution	حجم التوزع
Withdrawal	الأعراض الانسحابية

جدول الاختصارات :

الاختصار	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
ABG	Arterial Blood Gas	غازات الدم الشريانية
ALT	Alanine Aminotransferase	ناقلة أمين الألانين
AST	Aspartate Aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
BBB	Blood Brain Barrier	الحاجز الدموي الدماغي
CBT	Cognitive Behavioral Therapy	العلاج المعرفي السلوكي
CNS	Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
COWS	Clinical Opiate Withdrawal Scale	مقياس الأعراض الانسحابية للأفيونات
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6	إنزيم السيتوكروم P450 2D6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	إنزيم السيتوكروم P450 3A4
DSM-5 Fifth Edition	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية الإصدار الخامس
ECG	Electrocardiogram	تخطيط كهربائية القلب
GC-MS	Gas Chromatography–Mass Spectrometry	كروماتوغرافيا الغاز – مطيافية الكتلة
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء
ICU	Intensive Care Unit	وحدة العناية المركزة
IM	Intramuscular	عضلي
IR	Immediate Release	تحير فوري

IV	Intravenous	وريدي
LC-MS/MS	Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	كروماتوغرافيا السائل المقترنة بمطيافية الكتلة الترادفية
LDN	Low Dose Naltrexone	النالتروكسون بجرعات منخفضة
M3G	Morphine-3-glucuronide	مورفين-3-غلوكورونيد
M6G	Morphine-6-glucuronide	مورفين-6-غلوكورونيد
MAT	Medication-Assisted Treatment	العلاج بمساعدة الأدوية
NE	Norepinephrine	النورأدرينالين
NS	Normal Saline	المحلول الملحي الطبيعي
RR	Respiratory Rate	معدل التنفس
SC	Subcutaneous	تحت الجلد
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
TLR4	Toll Like Receptor 4	المستقبل الشبيه بالتول 4
Vd	Volume of Distribution	حجم التوزع
5-HT	5-Hydroxytryptamine	السيروتونين

1.المقدمة:

تُعدّ المسكنات الأفيونية إحدى أهم الأدوات العلاجية المستخدمة في الطب الحديث لإدارة الألم الحاد والمزمن، لما تمتلكه من فعالية عالية في تثبيط الإشارات الألمية وتحسين الحالة العامة للمريض. ولا يقتصر دور هذه الأدوية على التخفيف من المعاناة الجسدية فحسب، بل يمتد ليشمل تحسين جودة الحياة، ودعم نجاح العديد من الإجراءات الجراحية والتداخلات العلاجية. إلا أن هذا الدور الحيوي يترافق مع تحديات متزايدة، خاصة مع الارتفاع الملحوظ في معدلات وصف هذه العقاقير، مما أدى إلى بروز مشكلة الاعتماد عليها وتحولها إلى أحد أبرز مصادر الإدمان الدوائي على مستوى العالم. {1}

2.تعريف الإدمان:

يُعرَّف الإدمان علمياً بأنه اضطراب مزمن ومعاود في الدماغ، يتميز بالسعي القهري لتعاطي المادة رغم إدراك عواقبها الضارة، وينجم عن تغيرات بنيوية ووظيفية في دوائر الدماغ المسؤولة عن المكافأة والتحفيز وضبط السلوك. وفي سياق المسكنات الأفيونية، يرتبط الإدمان بقدرتها على الارتباط بالمستقبلات الأفيونية (\mu-opioid receptors) في الجهاز العصبي المركزي، مما يؤدي إلى تحفيز إفراز الدوبامين في مراكز المكافأة، خاصة في النواة المتكئة .(Nucleus Accumbens) هذا الارتفاع في الدوبامين يُحدث شعوراً بالنشوة، ويعزز السلوك المرتبط بتكرار التعاطي.

ومع الاستعمال المتكرر، تحدث ظاهرتا "التحمل (Tolerance) "و"الاعتمادية " (Dependence)، حيث يحتاج المريض إلى جرعات متزايدة للحصول على نفس التأثير، نتيجة تكيف الخلايا العصبية وانخفاض حساسيتها. كما يؤدي التوقف المفاجئ عن التعاطي إلى ظهور أعراض انسحابية نتيجة اعتماد الجسم الفيزيولوجي على وجود المادة. وتُسهم هذه التغيرات في إعادة برمجة دوائر المكافأة العصبية، مما يحول الاستخدام الطبي المشروع إلى سلوك قهري يصعب التحكم به. {2}

ينطلق هذا البحث من تسليط الضوء على إدمان المسكنات الأفيونية باعتباره أزمة صحية عالمية متنامية، حيث يتناول الآليات العصبية والكيميائية الحيوية الكامنة وراء تطور الإدمان، مع التركيز على تأثير هذه المواد في التوازن العصبي للدماغ. كما يستعرض البحث العوامل المؤهبة التي تزيد من خطر الإصابة بالإدمان، بما في ذلك الاستعداد الوراثي، والاضطرابات النفسية المرافقة، والضغوط البيئية والاجتماعية، إضافةً إلى العوامل النمائية

التي تؤثر في كفاءة أنظمة ضبط السلوك واتخاذ القرار

تتعدد العوامل التي تسهم في تطور الإدمان على المسكنات الأفيونية، حيث تنشأ هذه الحالة نتيجة تفاعل معقد بين عوامل بيولوجية ونفسية واجتماعية. فمن الناحية البيولوجية، يلعب الاستعداد الوراثي دوراً مهماً في تحديد حساسية الفرد لتأثيرات المواد الأفيونية، من خلال اختلافات في بنية المستقبلات العصبية أو في استقلاب الأدوية. أما من الناحية النفسية، فإن وجود اضطرابات مثل القلق أو الاكتئاب، أو التعرض لصدمات نفسية، قد يدفع الفرد إلى استخدام هذه الأدوية كوسيلة للهروب أو التكيف.

إضافةً إلى ذلك، تسهم العوامل البيئية، مثل سهولة الحصول على الأدوية، والضغوط الحياتية، والتأثيرات الاجتماعية، في زيادة خطر سوء الاستخدام. كما أن الاستخدام طويل الأمد أو غير المنضبط لهذه المسكنات يؤدي إلى إضعاف آليات التحكم الذاتي، مما يحوّل الاستخدام العلاجي إلى نمط قهري متكرر. {3}

لا تقتصر آثار الإدمان على التغيرات العصبية فحسب، بل تمتد لتشمل جوانب متعددة من صحة الفرد. فعلى الصعيد الجسدي، قد يؤدي التعاطي المزمن للمسكنات الأفيونية إلى تثبيط الجهاز التنفسي، واضطرابات في نظم القلب، إضافةً إلى تطور التحمل وزيادة خطر الجرعات الزائدة التي قد تكون مميتة. كما يؤثر الإدمان سلباً على الوظائف الإدراكية، مثل الذاكرة والتركيز، ويؤدي إلى ضعف القدرة على اتخاذ القرار.

وفي سياق عملي، يناقش البحث الاستراتيجيات العلاجية والبدائل الآمنة لإدارة الألم، مع إبراز دور المختصين في مراقبة صرف هذه الأدوية وتعزيز الوعي المجتمعي حول مخاطرها. ويختتم البحث بعرض رؤى وتجارب عملية حول برامج التدخل العلاجي والتعافي، وصولاً إلى الخلاصة والمراجع التي تدعم النتائج المطروحة.

بهذا التسلسل، يسعى البحث إلى تقديم رؤية شاملة حول إدمان المسكنات الأفيونية باعتباره تحدياً طبياً يتطلب مقاربة متكاملة؛ لضمان التوازن بين الحاجة العلاجية الضرورية وحماية المجتمع من مخاطر الاعتمادية، وركيزة أساسية لبناء استراتيجيات أمان دوائي أكثر فاعلية واستقراراً. {4-5}

2.1.تعريف المسكنات الأفيونية:

تُعرف المسكنات الأفيونية (Opioid Analgesics) بأنها مجموعة واسعة ومتنوعة من المركبات الكيميائية، سواء كانت طبيعية المصدر كالمستخلصة من نبات خشخاش الأفيون، أو نصف مصنعة، أو مصنعة كيميائياً بالكامل، وتُصنف طبياً كواحدة من أقوى الفئات الدوائية المستخدمة في السيطرة على الآلام الحادة والمزمنة التي تتجاوز قدرة المسكنات التقليدية على التخفيف. {6}
ولكنها تعتبر سلاحًا علاجيًا ذا حدّين، إذ توفر تسكينًا فعالًا للألم، لكنها في الوقت ذاته تحمل مخاطر كبيرة تتعلق بالإدمان والآثار الجانبية الخطيرة. لذلك، يتطلب استخدامها إشرافًا طبيًا دقيقًا، مع الالتزام بإرشادات وصف صارمة لضمان تحقيق الفائدة العلاجية وتقليل المخاطر المحتمل
وتمتاز هذه الفئة بقدرتها العالية على إحداث تغيير جذري في إدراك الجسم للألم والاستجابة الحسية له، مما يجعلها الركيزة الأساسية في بروتوكولات علاج الآلام الجراحية الشديدة، آلام الإصابات الرضية، والآلام المرتبطة بالأمراض العضال. وبالإضافة إلى دورها العلاجي، تُعرف الأفيونيات بكونها مواد خاضعة للرقابة القانونية والطبية الصارمة، وذلك بسبب خصائصها الدوائية التي قد تؤدي إلى حدوث حالة من التحمل (Tolerance) أو الاعتماد الجسدي والنفسي (Dependence) في حال استخدامها لفترات طويلة أو بجرعات غير مدروسة، مما يضعها في سياق طبي حساس يوازن دائماً بين الفائدة العلاجية القصوى ومخاطر إساءة الاستخدام . {7}

3.تصنيف المسكنات الأفيونية:

أنواع المسكنات الأفيونية:
يمكن تصنيف المسكنات الأفيونية بعدة طرق، أهمها:

3.1. الأفيونات الطبيعية(Natural Opiates)

مشتقة مباشرة من نبات Papaver somniferum (الخشخاش):

- **Morphine**
- **Codeine**
- **Thebaine**

هذه هي الأساس، وباقي الأنواع مشتقة منهم بطريقة او أخرى

3.2. الأفيونات نصف الصناعية(Semi-synthetic Opioids)

مشتقة كيميائيًا من الطبيعية:

- Heroin (Diacetylmorphine)
- Oxycodone
- Hydrocodone
- Oxymorphone
- Hydromorphone
- Buprenorphine
- Nalbuphine

3.3. الأفيونات الصناعية(Synthetic Opioids)

مصنعة بالكامل مخبرياً:

- Fentanyl ومشتقاته مثل(Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil)
- Methadone
- Tramadol
- Tapentadol
- Meperidine (Pethidine)
- Loperamide) وهو مهم: يستخدم للإسهال ولا يعبر الدماغ بجرعات عادية)

3.4. مضادات الأفيونات(Opioid Antagonists)

تعكس التأثير (مهمة جدًا في التسمم):

- **Naloxone**
- **Naltrexone**
- **Nalmefene**

3.5. أفيونات جزئية/مختلطة(Partial agonists / Mixed)

تنشط المستقبلات جزئيًا:

- **Buprenorphine**
- **Pentazocine**
- **Butorphanol**

4.الآثار الجانبية والأضرار:

رغم فعاليتها العالية، فإن المسكنات الأفيونية ترتبط بمجموعة من الآثار الجانبية الخطيرة، منها:

4.1. الآثار الجسدية:

تثبيط الجهاز التنفسي (أخطر تأثير وقد يؤدي للوفاة) - النعاس والدوخة - الغثيان والإقياء - الإمساك المزمن - تضيق الحدقة(Miosis) - انخفاض ضغط الدم

4.2.التأثيرات العصبية والنفسية:

النشوة أو الشعور بالراحة المفرطة - تطور التحمل(Tolerance) - الاعتمادية الجسدية والنفسية - الإدمان(Addiction) - اضطرابات المزاج والاكتئاب

التحمل والاعتمادية:

التحمل :(Tolerance) هو انخفاض استجابة الجسم للدواء مع مرور الوقت، مما يستدعي زيادة الجرعة للحصول على نفس التأثير. {8}

الاعتمادية :(Dependence) هي تكيف الجسم مع وجود الدواء، بحيث يؤدي التوقف المفاجئ إلى ظهور أعراض انسحابية مثل القلق، التعرق، الألم، والإسهال. {10}

4.3.الجرعة الزائدة:(Overdose)

تُعد الجرعة الزائدة من أخطر مضاعفات استخدام الأفيونات، وتتميز بـ:

تثبيط شديد في التنفس - فقدان الوعي - تضيق الحدقة وقد تنتهي بالوفاة. {9}

5.الأفيونات الدماغية:(Endogenous Opioids)

تُعد الأفيونات الدماغية مجموعة من الببتيدات العصبية الداخلية التي يُنتجها الجهاز العصبي المركزي، وتلعب دورًا محوريًا في تنظيم الألم والاستجابة للضغوط والانفعالات. تعمل هذه المركبات من خلال الارتباط بالمستقبلات الأفيونية النوعية (μ، κ، δ) المنتشرة في الدماغ والنخاع الشوكي، مما يؤدي إلى تعديل نقل الإشارات العصبية، لا سيما تلك المرتبطة بالألم.

تشمل الأفيونات الدماغية ثلاثة أنواع رئيسية، هي: الإندورفينات(Endorphins) ، والإنكفالينات(Enkephalins) ، والدينورفينات .(Dynorphins) وتختلف هذه الببتيدات في توزيعها ووظيفتها، إلا أنها تشترك في قدرتها على إحداث تأثيرات مسكنة للألم (Analgesic effects)من خلال تثبيط إطلاق النواقل العصبية المحفزة للألم، مثل الغلوتامات والمادةP ، إضافة إلى تعزيز نشاط المسارات التثبيطية النازلة في الجهاز العصبي. {11}

من الناحية الفسيولوجية، تسهم الأفيونات الدماغية في تحقيق التوازن العصبي من خلال تقليل الإحساس بالألم، وتنظيم الحالة المزاجية، والمشاركة في نظام المكافأة المرتبط بإفراز الدوبامين. كما تلعب دورًا مهمًا في الاستجابة للإجهاد البدني والنفسي، حيث يزداد إفرازها في حالات التوتر أو أثناء ممارسة النشاط البدني، مما يؤدي إلى تحسين القدرة على التحمّل وتقليل الإحساس بالإجهاد.

وتكتسب دراسة الأفيونات الدماغية أهمية خاصة في المجال السريري، نظرًا لارتباطها الوثيق بآلية عمل المسكنات الأفيونية الخارجية، إذ تحاكي هذه الأدوية تأثيرات الأفيونات الداخلية عبر نفس المستقبلات. غير أن الاستخدام المطوّل للأفيونات الدوائية قد يؤدي إلى تثبيط إنتاج هذه الببتيدات الطبيعية، مما يسهم في تطور ظاهرتي التحمل الدوائي (Tolerance)والاعتماد(Dependence) .{12}

5.1.المستقبلات الأفيونية:

5.1.1. مستقبلات(Mu) μ

يعتقد بأنها المسؤولة عن أغلب التأثيرات المسكنة للألم للأفيونيات وعن بعض التأثيرات غير المرغوب بها مثل: النشوة – التركين – الاعتماد – التثبيط التنفسي. {13}

5.1.2. مستقبلات(Delta) δ

أكثر أهمية في المحيط ولكنها تساهم أيضاً في تسكين الألم. {14}

5.1.3. مستقبلات(Kappa) κ

- تساهم في تسكين الألم على المستوى الشوكي
- لا تساهم في الاعتماد
- تلعب دوراً في التأثيرات المركنة. {15}

5.1.4.مستقبلات(Sigma) σ

- تتركز بشكل أساسي في النواة اللوزية amygdala ومنطقة الحصينhippocampus
- تلعب دوراً في حدوث: الهلاوس – القلق – التهدئة – التثبيط التنفسي – توسع الحدقة. {16}

5.1.5. مستقبلات(Epsilon) ε

- تتوزع بشكل أساسي في منطقة المهادhypothalamus
- ترتبط معbeta-endorphin
- دورها غير معروف بشكل دقيق {17}

تقع المستقبلات في:

1-خلايا معينة في الجهاز العصبي المركزيCNS

2-نهايات الأعصاب في المحيط
3- خلايا في السبيل المعدي المعوي

تتواجد المستقبلات بكثافات عالية في الدماغ في:
1- جذع الدماغBrain stem
2- الحبل الشوكيspinal cord
3- تحت المهادHypothalamus
4- المهاد المتوسطmedial thalamus
5- الجهاز اللمبيLimbic system
6- المحيطPeriphery
7- الخلايا المناعيةImmune cells

ترتبط المستقبلات الأفيونية مع البروتين G المثبط وتثبط الأدينيل سيكلاز، مما يؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم وخروج +K وحدوث فرط استقطاب، كما تنقص دخول الكالسيوم فيمنع تحرر الناقل العصبي. {18}
تتوضع المستقبلات الثلاث قبل المشبك على النهايات العصبية للألياف الواردة الحاملة لهذه الخلايا العصبية كما يتوضع المستقبل ميو بعد المشبك.

5.2.آلية عمل المستقبلات:

- تفعيل المستقبلات بعد المشبك يثبط الأدينيل سيكلاز، مما يؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم وخروج +K وحدوث فرط استقطاب وبالتالي تثبيط العصبونات (أي التسكين أو التهدئة)
- تفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبك يؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم ← فرط استقطاب ← إغلاق قنوات الكالسيوم ← نقص دخول +Ca2 ← تثبيط تحرر النواقل العصبية المحرضة مثل الجلوتامات. {19-20}

6.المورفين:

يُعتبر المورفين المعيار المرجعي (Gold Standard) للمسكنات الأفيونية، وهو من أقوى القلويدات الطبيعية المستخلصة من نبات الخشخاش. يُستخدم على نطاق واسع لعلاج الألم الشديد والحالات الحرجة، وخاصة الألم السرطاني وآلام الاحتشاء القلبي والرعاية التلطيفية. ورغم فعاليته العالية، فإن استعماله يرتبط بخطر واضح لحدوث التثبيط التنفسي، التحمل، الاعتماد، والإدمان{21}.

6.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

6.1.1الاسم الكيميائي

7,8-Didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol

المورفين قلويد طبيعي يُستخلص من Papaver somniferum

وينتمي إلى: مشتقات الفينانثرين الأفيونية.

6.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعة الهيدروكسيل عندC-3

ضرورية للارتباط بمستقبلات.μ-opioid

تعديلها إلى مجموعة ميثوكسي كما في الكودائين مما يؤدي إلى انخفاض الفعالية المسكنة.

2. مجموعة الهيدروكسيل عندC-6

تؤثر على الفعالية والالفة للدسم وسرعة عبور الBBB

3. ذرة النيتروجين

وجود مجموعة ميثيل على ذرة النيتروجين يمنح المركب

خواص ناهضة (Agonist activity)

أما تعديلها بمجموعات أخرى فقد يحول المركب إلى مضاد أفيوني كما في النالتروكسون.{21}

6.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

6.2.1.الامتصاص

يمتص فموياً بشكل جيد، لكن:

التوافر الحيوي منخفض (~25%) بسبب المرور الكبدي الأول لذلك يُستخدم كثيراً: وريدياً او تحت الجلد او فوق الجافية(Epidural) .

6.2.2.التوزع

يتوزع في معظم الأنسجة و يعبر BBB ببطء نسبي بسبب قطبيته العالية كما انه يعبر المشيمة.

6.2.3.الاستقلاب الكبدي

يخضع بشكل رئيسي للاقتران بالغلوكورونيد:
Morphine-6-glucuronide (M6G) مستقلب فعال يمتلك تأثيراً مسكناً قوياً.{23}

Morphine-3-glucuronide (M3G) غير مسكن قد يسبب تأثيرات عصبية مثل: الهياج والاختلاجات.

6.2.4.الإطراح

كلوي بشكل أساسي ونصف العمر: 2–4 ساعات.
لذلك قد تتراكم مستقلباته في القصور الكلوي.

6.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

(Pharmacodynamics and Mechanism of Action)

يعمل المورفين كناهض قوي لمستقبلات: μ-opioid receptors وبدرجة أقل κ و δ receptors

الآلية الخلوية:
عند ارتباطه بالمستقبلات الأفيونية قبل المشبك: يثبط قنوات الكالسيوم و يقلل تحرير النواقل العصبية.

عند ارتباطه بالمستقبلات الأفيونية بعد المشبك: يفتح قنوات البوتاسيوم و يسبب فرط استقطاب الخلايا العصبية
ومنه سيؤدي الى تثبيط انتقال الإشارات الألمية و تقليل إدراك الألم والشعور بالراحة والنشوة.

6.4. التأثيرات الفسيولوجية:

1. تسكين الألم
يُعد من أقوى المسكنات المستخدمة سريرياً. {24}
2. التأثير التنفسي
يثبط مركز التنفس في البصلة السيسائية ويُعد هذا التأثير السبب الرئيسي للوفاة في الجرعات الزائدة.
3. التأثير الهضمي
يسبب نقص الحركة المعوية والإمساك المزمن.
4. التأثير الحدقي
يسبب تضيق الحدقة (Miosis).

6.5. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. الألم الشديد كما في حالات:
الألم السرطاني والرضوض الشديدة والألم بعد العمليات الكبرى{28}.

2. احتشاء العضلة القلبية يساعد في:
تخفيف الألم وتقليل القلق وتقليل الاستهلاك القلبي للأوكسجين.

3. وذمة الرئة الحادة يساهم في
تقليل القلق وضيق النفس وتخفيض العود الوريدي.

4. الرعاية التلطيفية خصوصاً لدى مرضى السرطان والحالات النهائية{25-26}.

6.6. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة**

الإمساك - الغثيان والإقياء - النعاس - الحكة - احتباس البول.

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط التنفس - انخفاض ضغط الدم - الاعتماد والإدمان - الغيبوبة في الجرعات العالية {27}.

6.7. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)

الأعراض تشمل - تثبيط تنفسي شديد - غيبوبة - تضيق الحدقة وهي تُعرف بـ: Opioid Triad. {27}

6.8. الاعتماد والتحمل(Dependence and Tolerance)

- **يؤدي الاستخدام المزمن إلى:**

التحمل الدوائي - الاعتماد الجسدي والنفسي.

- **أعراض الانسحاب**

القلق - التعرق - آلام عضلية - إسهال - توسع الحدقة.

- **ظاهرة التحمل**

يتطور التحمل لمعظم التأثيرات ما عدا:
الإمساك - تضيق الحدقة غالباً.

6.9. الأحداث السريرية المهمة:

1. التسمم في القصور الكلوي
تراكم Morphine-6-glucuronide قد يؤدي إلى زيادة التثبيط التنفسي والسمية العصبية{22}.

2. التداخلات الدوائية الخطيرة
مثال المورفينDiazepam + قد يؤدي إلى:تثبيط شديد للجهاز العصبي المركزي و فشل تنفسي مهدد للحياة.

3. ظاهرة "مرض الجندي"بعد American Civil War انتشر إدمان المورفين بسبب استخدامه الواسع لتسكين الألم لدى الجنود.

6.10. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُحلل المورفين باستخدام: HPLC و GC-MS و التحاليل المناعية(Immunoassays) وذلك بهدف:الكشف عن التسمم ومراقبة العلاج كما تفيد في التحليل الجنائي والسمّي.

6.11. التطويرات الدوائية الحديثة

تشمل المستحضرات ممتدة التحرر وأنظمة الإعطاء فوق الجافية والمضخات المزروعة لتسكين الألم المزمن.{29-30}
كما تُجرى أبحاث لتطوير مشتقات أقل إحداثاً للإدمان و نواهض منحازة تقلل تثبيط التنفس.

7. الكودائين:

الكودائين هو مسكن أفيوني طبيعي ضعيف الفعالية يُستخدم لعلاج الألم الخفيف إلى المتوسط، كما يُستخدم كمضاد للسعال. يُعد من القلويدات الطبيعية المستخلصة من نبات الخشخاش، ويتميّز بأنه دواء أولي(Prodrug) ، إذ يعتمد تأثيره المسكن بشكل رئيسي على تحوله داخل الجسم إلى مورفين.

يُعتبر الكودايين أقل قوة وإحداثاً للإدمان مقارنة بالمورفين، لكنه لا يخلو من مخاطر التسمم والاعتماد، خاصة لدى الأطفال أو الأشخاص ذوي الاختلافات الوراثية في استقلاب الدواء.

7.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

7.1.1.الاسم الكيميائي:

3-Methoxy-17-methylmorphinan-6,7-diol

ينتمي الكودائين إلى مشتقات الفينانثرين الأفيونية(Phenanthrene Opioids)

ويُستخلص طبيعياً من نباتPapaver somniferum كما يمكن تحضيره نصف اصطناعياً من المورفين

7.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعة الميثوكسي عندC-3

يُعد الفرق الأساسي بين الكودائين والمورفين هو وجود مجموعة ميثوكسي ($-OCH_3$) بدلاً من مجموعة الهيدروكسيل(–OH) ويؤدي هذا التعديل إلى انخفاض الألفة لمستقبلات-μ opioid وضعف التأثير المسكن المباشر وزيادة التوافر الحيوي الفموي مقارنة بالمورفين.

2. أهمية التحول إلى مورفين

يُعتبر الكودائين ضعيف النشاط بحد ذاته، إذ يعتمد جزء كبير من تأثيره على إزالة مجموعة الميثيل(O-demethylation) والتحول إلى مورفين عبرCYP2D6 .{31}

7.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

7.2.1.الامتصاص(Absorption)

يمتص الكودائين جيداً بعد الإعطاء الفموي، ويتميز بـ توافر حيوي أعلى من المورفين وبدء تأثير خلال 30–60 دقيقة.

7.2.2.التوزع(Distribution)

ينتشر جيداً في معظم أنسجة الجسم ويعبر الحاجز الدموي الدماغي ويعبر المشيمة ويُفرز في حليب الأم

7.2.3.الاستقلاب الكبدي(Metabolism)

يُستقلب الكودائين في الكبد عبر عدة مسارات

1. CYP2D6 يحوله إلى Morphine (المستقلب الفعال الرئيسي) ويمثل هذا المسار حوالي: (5–10)% من الجرعة.

2. CYP3A4 يحوله إلىNorcodeine وهو مستقلب ضعيف الفعالية.
3. الاقتران بالغلوكورونيد لتكوين مستقلبات قابلة للإطراح الكلوي

التباين الوراثي في الاستقلاب(Pharmacogenetics) :

تختلف فعالية الكودائين وسميته بين الأفراد تبعاً للنمط الوراثي لإنزيم :CYP2D6.

Poor Metabolizers إنتاج قليل للمورفين اي ضعف أو غياب التأثير المسكن

Ultra-rapid Metabolizers إنتاج مفرط للمورفين مما يؤدي لارتفاع خطر التسمم والتثبيط التنفسي

وتُعد هذه النقطة من أهم الجوانب السريرية المرتبطة بالكودائين{32} .

7.2.4.الإطراح(Excretion)

يُطرح بشكل رئيسي عبر الكلية و نصف العمر حوالي 3 ساعات

7.3. الديناميكية الدوائية وآلية التأثير

يعمل الكودائين كناهض ضعيف لمستقبلات μ-opioid receptors لكن التأثير الحقيقي يعتمد على تحوله الحيوي إلى مورفين

التأثيرات الدوائية

1. تسكين الألم : بعد تحول جزء من الجرعة إلى مورفين يحدث تثبيط انتقال الإشارات الألمية وتقليل إدراك الألم في الدماغ.

2. تثبيط السعال
يثبط مركز السعال في البصلة السيسائية ولذلك يُستخدم في السعال الجاف غير المنتج.
3. التأثيرات المهدئ قد يسبب النعاس والشعور بالاسترخاء.

7.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1.علاج الألم الخفيف الى المتوسط غالباً بالمشاركة مع ال Paracetamolأو Ibuprofen
2. علاج السعال يُستخدم كمضاد للسعال في السعال الجاف المزمن لكن استعماله أصبح أكثر تقييداً بسبب خطر التسمم واحتمال الإدمان{33}

7.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة:**

النعاس – الدوار - الغثيان والإقياء - الإمساك - جفاف الفم

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط التنفس - انخفاض ضغط الدم - التحسس الدوائي - التسمم بالمورفين عند بعض المرضى

7.6. الأحداث السريرية المهمة المرتبطة بالكودائين:

1. تسمم الأطفال(Codeine Toxicity in Children) تُعد من أخطر مضاعفات الكودائين، خاصة بعد استئصال اللوزتين وجراحات الطرق التنفسية.
بسبب وجود نمط: Ultra-rapid CYP2D6 metabolism مما يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من المورفين بسرعة مما يؤدي لتثبيط تنفسي حاد وغيبوبة وفيات موثقة سريرياً.
ولذلك قُيد استخدام الكودائين عند الأطفال في العديد من الدول.

2.الجرعة الزائدة(Overdose) تسبب الأعراض التالية:
نعاس شدي - تثبيط تنفس - تضيق الحدقة - زرقة وغيبوبة

3.الاختلافات الوراثية في الاستجابة
تُعد من أهم خصائص الكودائين مقارنة ببقية الأفيونات، إذ تعتمد فعاليته بشكل كبير على:
CYP2D6 polymorphism

4. التداخلات الدوائية
مثال مهم :الكودائين+Fluoxetine حيث يؤدي الفلوكسيتين إلى تثبيطCYP2D6 ومنه تقليل تشكل المورفين وانخفاض التأثير المسكن.

5. الاعتماد والإدمان
رغم أن قدرته الإدمانية أقل من المورفين والأوكسيكودون إلا أن الاستخدام المزمن قد يؤدي إلى التحمل والاعتماد الجسدي والنفسي{34} .

6. الإمساك الأفيوني
ينتج عن تثبيط الحركة المعوية وزيادة امتصاص السوائل من القولون ويُعد من أكثر الآثار الجانبية استمراراً{34}

7.7. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُحلل الكودائين باستخدام تقنيات مثل:
High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)
Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS)
وذلك بهدف قياس التركيز الدوائي والكشف عن سوء الاستخدام ويستخدم في التحليل الجنائي والسمّي.

7.8. الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة

يتوفر على شكل أقراص أو شرابات للسعال أومستحضرات مركبة

ومن أشهر التركيبات: Codeine/Paracetamol combinations

8.الهيدروكودون

هو مسكن أفيوني نصف اصطناعي (Semi-synthetic Opioid) يُستخدم لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد، كما استُخدم سابقاً كمثبط للسعال. يُعد من أكثر الأدوية الأفيونية وصفاً في بعض الدول، خاصة ضمن المستحضرات المركبة مع الباراسيتامول أو الإيبوبروفين. يمتلك فعالية أعلى من الكودائين وأقل نسبياً من المورفين والأوكسيكودون، ويتميّز بتوافر حيوي فموي جيد يجعله مناسباً للعلاج طويل الأمد في بعض حالات الألم المزمن.

8.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

8.1.1.الاسم الكيميائي

4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one

ينتمي الهيدروكودون إلى مشتقات الفينانثرين(Phenanthrene Derivatives) ،

ويُشتق نصف اصطناعياً من Codeineويُعد قريباً بنيوياً من المورفين والاوكسيكودون

8.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعة الميثوكسي عندC-3

وجود مجموعة Methoxy بدلاً من Hydroxyl كما في المورفين يؤدي إلى زيادة الفعالية الفموية وتقليل الفعالية المسكنة مقارنة بالمورفين وزيادة الالفة للدسم نسبياً.

2. مجموعة الكيتون عندC-6

تُعد مجموعة الكيتون في الموقع C-6 عاملاً مهماً في زيادة قوة التأثير المسكن مقارنة بالكودائين وتعزيز الارتباط بمستقبلات.μ-opioid

3. الرابطة المضاعفة بينC7-C8
يؤدي اختزال هذه الرابطة مقارنة بالكودائين إلى زيادة الفعالية المسكنة وتحسين الخصائص الدوائية للمركب.

8.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

8.2.1.الامتصاص(Absorption)

يمتلك الهيدروكودون امتصاصاً جيداً بعد الإعطاء الفموي، مع توافر حيوي متوسط إلى جيد بدء تأثير خلال 20–30 دقيقة تقريباً ويصل التركيز الأعظمي خلال: (1.3–1.8)ساعة حسب الشكل الدوائي.

8.2.2.التوزع(Distribution)

ينتشر جيداً في الأنسجة ويعبر الحاجز الدموي الدماغي(BBB) ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة متوسطة

8.2.3.الاستقلاب الكبدي(Metabolism)

يُستقلب بشكل رئيسي في الكبد عبر إنزيمات السيتوكروم CYP2D6 يحوله إلى Hydromorphone وهو مستقلب أكثر فعالية مسكنة.
بينما CYP3A4 يحوله إلى Norhydrocodone وهو أقل فعالية دوائياً.

8.2.4.الإطراح(Excretion)

يُطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية نصف العمر حوالي 4 ساعات.
لذلك يحتاج إلى جرعات متكررة أو استخدام مستحضرات ممتدة التحرر .

8.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يعمل الهيدروكودون كناهض (Agonist) لمستقبلات μ-opioid في الجهاز العصبي المركزي.

آلية تسكين الألم

عند ارتباطه بالمستقبلات الأفيونية يُثبط تحرير النواقل العصبية مثل Substance P و Glutamate كما يؤدي إلى: فرط استقطاب الخلايا العصبية وتثبيط انتقال الإشارات الألمية في النخاع الشوكي والدماغ

التأثير على الجهاز العصبي المركزي يسبب تسكين الألم والنعاس والتهدئة والشعور بالراحة أو النشوة عند الجرعات المرتفعة.

كما يثبط مركز السعال في البصلة السيسائية{36} .

8.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. علاج الألم المتوسط إلى الشديد

يُستخدم في الألم الحاد بعد العمليات الألم العضلي الهيكلي وبعض حالات الألم المزمن وغالباً يُعطى بالمشاركة مع Paracetamolأو Ibuprofen

2. تثبيط السعال

استُخدم سابقاً كمضاد للسعال في السعال الجاف المزمن لكن استخدامه أصبح أقل شيوعاً بسبب خطر الإدمان وتوفر بدائل أكثر أماناً{35} .

8.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة**

النعاس – الدوار - الغثيان والإقياء – الإمساك - جفاف الفم.

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط التنفس - انخفاض ضغط الدم - بطء القلب - الاعتماد الدوائي والإدمان.

8.6. الاعتماد والإدمان(Dependence and Addiction)

يمتلك الهيدروكودون قدرة متوسطة إلى مرتفعة على إحداث التحمل الدوائي (Tolerance) والاعتماد الجسدي والإدمان النفسي.

آلية الإدمان: يزيد تنشيط مستقبلات μ من إفراز الدوبامين ضمن Mesolimbic Reward Pathway مما يؤدي إلى الشعور بالنشوة وتعزيز السلوك الإدماني{37} .

- أعراض الانسحاب

القلق - التعرق - آلام عضلية – أرق – إسهال - توسع الحدقة.

8.7. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)

أعراض الجرعة الزائدة

تتظاهر بما يُعرف بـ Opioid Triad وتمميز ب تثبيط التنفس و فقدان الوعي وتضيق الحدقة(Miosis) وقد تظهر أيضاً زرقة وهبوط ضغط وغيبوبة{37} .

8.8. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

تزداد خطورة الهيدروكودون عند مشاركته مع البنزوديازيبينات والكحول اومضادات الهيستامين المهدئة ومثبطات الجهاز العصبي المركزي.

مما قد يؤدي إلى تثبيط تنفسي قاتل.

التداخلات الاستقلابية

مثبطاتCYP3A4 مثل: Ketoconazole-Clarithromycin قد تزيد تراكيز الهيدروكودون وتسبب سمية.

محفزاتCYP3A4 مثل: Rifampin قد تُضعف فعاليته المسكنة

8.9. الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة

يتوفر على شكل أقراص فموية - كبسولات ممتدة التحرر - شرابات للسعال.

ومن المستحضرات المعروفة: Vicodin

9.الأوكسيكودون:

هو مسكن أفيوني نصف اصطناعي قوي يُستخدم لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد، خاصة الألم السرطاني والألم المزمن. يتميز بتوافر حيوي فموي مرتفع مقارنة بالمورفين، مما يجعله من أكثر الأفيونات استخداماً في العلاج طويل الأمد.

يُعرف بفعاليته العالية، لكنه يرتبط أيضاً بخطر مرتفع لسوء الاستخدام والإدمان.

9.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

9.1.1.الاسم الكيميائي

14-Hydroxy-7,8-dihydrocodeinone

يُشتق الأوكسيكودون نصف اصطناعياً من الثيبائين(Thebaine) وينتمي إلى عائلة الفينانثرينات الأفيونية.

9.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي

1. مجموعة الهيدروكسيل عندC-14

تؤدي إلى زيادة الفعالية المسكنة وتعزيز الارتباط بمستقبلات μ.

2. مجموعة الكيتون عندC-6

تعزز القوة المسكنة والألفة للمستقبلات الأفيونية.

3. اختزال الرابطة المزدوجة

يزيد النشاط الأفيوني والثبات الدوائي.

9.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

9.2.1.الامتصاص

يمتلك الأوكسيكودون توافراً حيوياً فموياً مرتفعاً.(60–87%) وهو أعلى بكثير من المورفين

9.2.2.التوزع

ينتشر جيداً في الأنسجة فيعبر BBB بسهولة وارتباطه ببروتينات البلازما متوسط.

9.2.3.الاستقلاب الكبدي

يتم عبر: CYP3A إلىNoroxycodone

وعبر CYP2D6إلىOxymorphone وهو مستقلب أكثر فعالية.

9.2.4.الإطراح

يُطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية نصف العمر: 5–3ساعات.

أما الأشكال ممتدة التحرر فقد يستمر تأثيرها 12 ساعة أو أكثر{38} .

9.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يعمل كناهض قوي لمستقبلات μ-opioid receptors مما يؤدي إلى :تثبيط انتقال الألم وتقليل الاستجابة العاطفية للألم والتهدئة والنشوة.

التأثير على الجهاز التنفسي:

يثبط مركز التنفس في البصلة السيسائية ويُعد هذا التأثير السبب الرئيسي للوفاة في حالات الجرعة الزائدة.

9.4. الاستعمالات العلاجية

1. الألم السرطاني

يُستخدم بشكل واسع في الألم السرطاني المتوسط والشديد.

2. الألم بعد العمليات الجراحية

خاصة العمليات الكبرى والإصابات الرضحية الشديدة.

3. الألم المزمن

ضمن برامج علاجية مضبوطة وتحت مراقبة دقيقة.

9.5. التأثيرات الجانبية

- **التأثيرات الشائعة**

الإمساك - الغثيان - النعاس - الدوار.

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط التنفس - الإدمان - التحمل الدوائي - انخفاض ضغط الدم.

9.6. سوء الاستخدام والإدمان(Abuse and Addiction)

ارتبط الأوكسيكودون بشكل كبير بما يُعرف بـ: Opioid Epidemic
خصوصاً بسبب فعاليته المرتفعة وسهولة إساءة استخدام الأشكال ممتدة التحرر حيث يعطي شعور بالنشوة السريعة عند إساءة الاستعمال.
الأشكال ممتدة التحرر من أشهرها OxyContin
وكان تحطيم الأقراص أو سحقها يؤدي إلى:
تحرير كامل الجرعة دفعة واحدة وامتصاص سريع جداً مما يرفع خطر التسمم والوفاة{39} .

9.7. الجرعة الزائدة والتسمم

الأعراض
تثبيط تنفسي شديد - تضيق الحدقة – غيبوبة - زرقة{39} .

9.8. التداخلات الدوائية

يزداد خطر السمية عند مشاركته مع الكحول والبنزوديازيبينات والمهدئات المركزية.
تداخلاتCYP3A4 المثبطات قد تسبب:
ارتفاع تراكيز الأوكسيكودون - زيادة خطر التسمم.
المحرضات قد تؤدي إلى:
ضعف التأثير المسكن - ظهور أعراض انسحاب.

9.9. التطويرات الصيدلانية الحديثة

أنظمة التحرر المضبوط.

التركيبات المقاومة للعبث(Abuse-deterrent formulations) .
أنظمة إيصال دوائي طويلة التأثير.
وذلك بهدف تقليل خطر سوء الاستخدام وتحسين الالتزام العلاجي{40} .

10. الفينتانيل

يُعد من أقوى المسكنات الأفيونية الاصطناعية، إذ تفوق قوته المسكنة Morphine بحوالي 50–100 مرة. يتميز بسرعة بدء تأثيره وارتفاع ذوبانيته في الدهون، مما يسمح له بالوصول السريع إلى الجهاز العصبي المركزي.
يُستخدم بشكل واسع في التخدير وعلاج الألم السرطاني الشديد، إلا أنه أصبح في السنوات الأخيرة أحد أبرز أسباب الوفيات المرتبطة بالأفيونات ضمن ما يُعرف بـ Opioid Epidemicبسبب سوء الاستخدام والانتشار غير الشرعي{41} .

10.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

10.1.1.الاسم الكيميائي

N-Phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide
ينتمي الفينتانيل إلى: مشتقات الفينيل بيبيريدين(Phenylpiperidine Derivatives)
ويختلف بنيوياً عن: المورفين والكودائين والأوكسيكودون
مما يمنحه خصائص دوائية مختلفة، أهمها:
الالفة العالية للدسم - سرعة اختراق الحاجز الدموي الدماغي{42} .

10.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. الالفة العالية للدسم (High Lipophilicity)

تُعد من أهم خصائص الفينتانيل، إذ تؤدي إلى:عبور سريع جداً للـBBB (بداية تأثير خلال دقائق - زيادة خطر التسمم الحاد.

2. حلقة البيبيريدين

تساهم في زيادة الألفة لمستقبلات.μ-opioid وتعزيز الفعالية المسكنة مقارنة بالمورفين.

3. السلسلة الفينيثيلية

تزيد قوة الارتباط بالمستقبلات فتزيد الفعالية الأفيونية بشكل كبير{43} .

10.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

10.2.1.الامتصاص(Absorption)

يمكن إعطاء الفينتانيل بعدة طرق بسبب فعاليته العالية و ذوبانيته المرتفعة في الدهون.

طرق الإعطاء

الحقن الوريدي - اللصقات الجلدية (Transdermal patches) - الأقراص أو الأغشية الفموية - الرذاذ الأنفي.

10.2.2.التوزع(Distribution)

يصل بسرعة كبيرة إلى الدماغ يتراكم في الأنسجة الدهنية مع الاستخدام المتكرر - يمتلك حجم توزيع مرتفعاً.

وقد يؤدي تراكمه الدهني إلى إطالة التأثير واستمرار التثبيط التنفسي.

10.2.3.الاستقلاب الكبدي(Metabolism)

يُستقلب بشكل رئيسي في الكبد عبر: CYP3A4 لينتج: Norfentanyl وهو مستقلب ضعيف الفعالية.

10.2.4.الإطراح(Excretion)

يُطرح عبر الكلية بشكل رئيسي نصف العمر يختلف حسب طريقة الإعطاء.

أما اللصقات الجلدية فقد تستمر بإطلاق الدواء حتى بعد إزالة اللصقة لعدة ساعات{44} .

10.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يعمل الفينتانيل كناهض قوي جداً لمستقبلات μ-opioid receptors

الآلية الخلوية

عند ارتباطه بالمستقبلات يثبط قنوات الكالسيوم قبل المشبكية ويفتح قنوات البوتاسيوم بعد المشبكية ويقلل تحرير النواقل العصبية الألمية{45} .

- **التأثيرات الفسيولوجية**

1. تسكين الألم

يمتلك تأثيراً مسكناً شديد القوة حتى بجرعات صغيرة جداً.(Microgram doses)

2. تثبيط التنفس

يثبط مركز التنفس في جذع الدماغ ويُعد أخطر تأثير جانبي وهو السبب الرئيسي للوفاة في الجرعات الزائدة.

3. التأثير القلبي الوعائي

قد يسبب بطء القلب وانخفاض الضغط الشرياني.

4. التصلب العضلي(Chest Wall Rigidity)

قد تظهر هذه الظاهرة خاصة مع الجرعات الوريدية العالية والسريعة وتؤدي إلى صعوبة التهوية مما يؤدي لفشل تنفسي حاد{46} .

10.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. التخدير العام

يُستخدم على نطاق واسع ضمن بروتوكولات التخدير الوريدي والعمليات الجراحية الكبرى.

2. الألم السرطاني الشديد

خصوصاً لدى المرضى غير المستجيبين للأفيونات الأضعف.

3. الألم المزمن

عبر اللصقات الجلدية ممتدة التحرر ومن أشهر المستحضرات Duragesic

4. الألم الاختراقي(Breakthrough Cancer Pain)

باستخدام أشكال فموية أو أنفية سريعة التأثير{47} .

10.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة**

النعاس – الغثيان – الإمساك - الدوار.

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط تنفسي شديد - غيبوبة - بطء قلب - توقف تنفس - تصلب عضلي

10.6. الجرعة الزائدة والأزمة العالمية(Overdose and Opioid Epidemic)

الجرعة الزائدة بسبب فعاليته الشديد (قد تكون كميات صغيرة جداً قاتلة)

الأعراض

تثبيط تنفسي حاد - فقدان الوعي - تضيق الحدقة – زرقة

العلاج الأساسي: Naloxone
لكن قد يحتاج المريض إلى جرعات متكررة من النالوكسون بسبب قوة الفينتانيل العالية.
دوره فيOpioid Epidemic
يُعد الفينتانيل حالياً السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالأفيونات في عدة دول.
ويرجع ذلك إلى فعاليته الهائلة وتصنيعه غير الشرعي وخلطه بمواد أخرى دون علم المستخدم{48} .

10.7. خلط الفينتانيل بمواد أخرى

الفينتانيل وXylazine

يُخلط أحياناً معXylazine :وهو مهدئ بيطري غير أفيوني.
التأثيرات الناتجة
خمول شديد - بطء شديد بالحركة - فقدان الوعي - تقرحات جلدية شديدة.
وتُعرف هذه الصورة إعلامياً باسم: "Zombie Drug"
لكن هذه الأعراض تنتج عن الخليط غير الشرعي وليس الفينتانيل وحده{49} .

10.8. التسمم العرضي(Accidental Exposure)

سُجلت حالات نادرة بين العاملين في الطوارئ - فرق الشرطة.
الأعراض
دوار – نعاس - تثبيط تنفسي.
وقد أدى ذلك إلى:
اعتماد بروتوكولات وقاية صارمة واستخدام معدات الحماية الشخصية.

10.9. الاعتماد والإدمان(Dependence and Addiction)

يمتلك الفينتانيل قدرة مرتفعة جداً على:

إحداث التحمل - الاعتماد الجسدي - الإدمان.

أعراض الانسحاب

قلق شديد - تعرق - آلام عضلية - ارق - إسهال - رغبة شديدة بالمخدر.

10.10. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

مثبطات CYP3A4 مثل: Ketoconazole - Clarithromycin

قد تؤدي إلى ارتفاع تراكيز الفينتانيل و زيادة خطر التسمم.

مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل البنزوديازيبينات - الكحول.

قد تسبب تثبيطاً تنفسياً قاتلاً{50} .

10.11 التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُكشف عن الفينتانيل باستخدام: HPLC - GC-MS - التحاليل المناعية

وذلك بهدف:

الكشف الجنائي - تشخيص الجرعات الزائدة - مراقبة سوء الاستخدام.

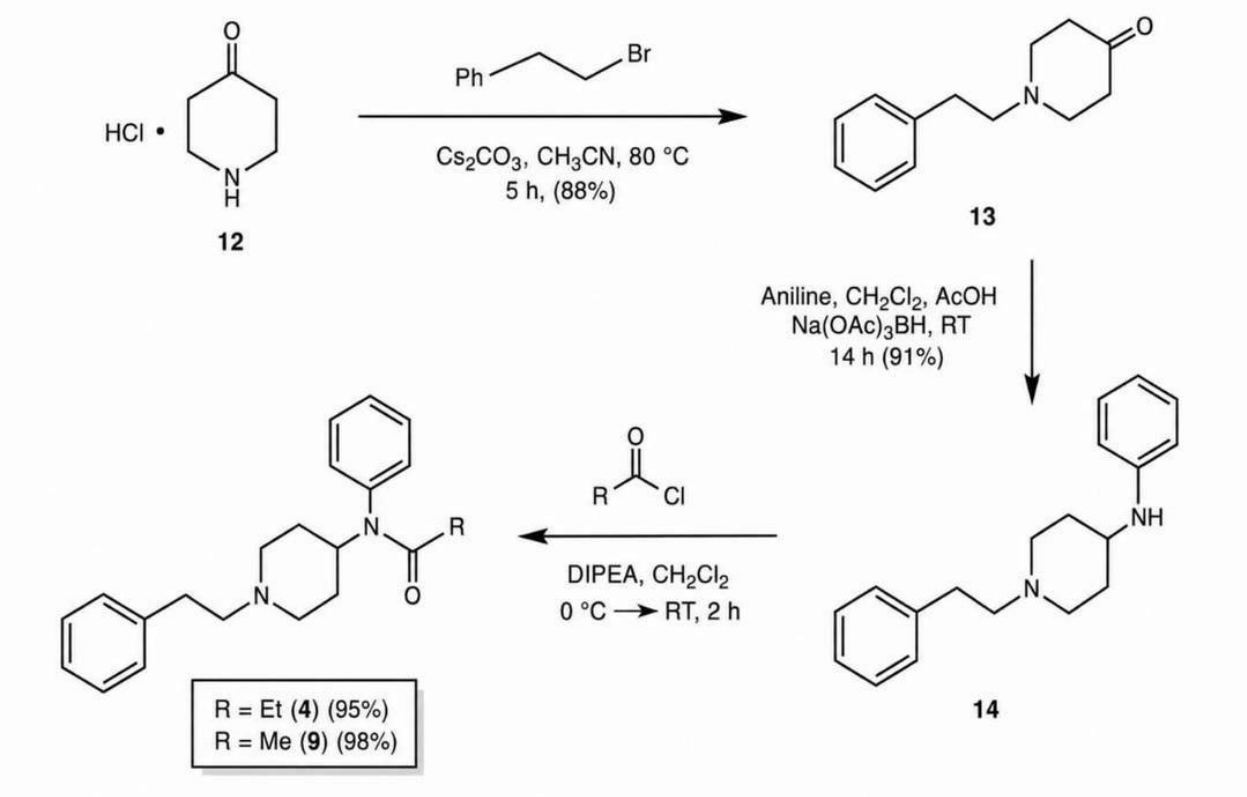
10.12 التطويرات الصيدلانية الحديثة

تشمل:

اللصقات الجلدية طويلة التأثير - أنظمة الإطلاق المضبوط - أشكال سريعة الامتصاص للألم السرطاني.

كما تُجرى أبحاث لتطوير:

مشتقات أقل سمية - تراكيب مقاومة لإساءة الاستخدام.



الشكل (1): صورة توضح اصطناع الفينتانيل

11. الترامادول:

هو مسكن أفيوني صناعي يُستخدم بشكل واسع في تدبير الألم المتوسط، ويتميّز بآلية تأثير مزدوجة تجمع بين النشاط الأفيوني والتأثير على النواقل العصبية المركزية.
وقد اعتُبر سابقاً أكثر أماناً من الأفيونات القوية، إلا أن الدراسات الحديثة أظهرت ارتباطه بمضاعفات مهمة مثل الاختلاجات ومتلازمة السيروتونين وسوء الاستخدام{50} .

11.1 التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

11.1.1.الاسم الكيميائي

(±)-cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3- methoxyphenyl)

cyclohexanol

الترامادول: أفيون صناعي بالكامل يختلف بنيوياً عن المورفين التقليدي ويمتلك فعالية أفيونية أضعف من المورفين

11.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي

يمتلك الترامادول مزيجاً من التأثيرات الأفيونية وغير الأفيونية.

ويعود ذلك إلى:

وجود زمرة أمينية تؤثر على إعادة قبط النواقل العصبية وضعف الألفة المباشرة لمستقبلات μمقارنة بالأفيونات القوية.

11.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

11.2.1.الامتصاص

يُمتص جيداً بعد الإعطاء الفموي - يمتلك توافراً حيوياً جيداً ويبدأ تأثيره خلال ساعة.

11.2.2.التوزع

ينتشر جيداً في الجسم ويعبرBBB ويرتبط ببروتينات البلازما بدرجة متوسطة.

11.2.3.الاستقلاب الكبدي

يُستقلب عبر: CYP2D6 و CYP3A4

المستقلب الفعال(M1 Metabolite) يتحول إلى: O-desmethyltramadol (M1)

وهو أكثر فعالية على مستقبلات μ-opioid من الترامادول نفسه.

11.2.4.الإطراح

يُطرح بشكل رئيسي عبر الكلية ونصف العمر حوالي 6 ساعات{51} .

11.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يمتلك الترامادول آلية تأثير مزدوجة:

1. التأثير الأفيوني

يعمل كناهض ضعيف لمستقبلات μ-opioid receptors مما يؤدي إلى تثبيط نقل الإشارات الألمية.

2. تثبيط إعادة امتصاص النواقل العصبية

يثبط إعادة قبط السيروتونين(5-HT) والنورأدرينالين(NE)

مما يؤدي إلى تعزيز المسارات النازلة المثبطة للألم {52}

11.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. الألم المتوسط

مثل الألم العضلي الهيكلي والألم التالي للجراحة.

2. الألم العصبي

بسبب تأثيره على السيروتونين والنورأدرينالين.

3. بعض حالات الألم المزمن

ضمن خطط علاجية مراقبة{53} .

11.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة**

الغثيان – الدوار – النعاس - التعرق - جفاف الفم.

- **التأثيرات الخطيرة**

الاختلاجات - متلازمة السيروتونين - تثبيط تنفسي - الاعتماد الدوائي{54} .

11.6. الأحداث السريرية المهمة المرتبطة بالترامادول

1. الاختلاجات(Seizures)

تُعد من أشهر مضاعفات الترامادول.

عوامل الخطورة:

الجرعات العالية والصرع والمشاركة مع أدوية تخفض عتبة الاختلاج.

وقد تحدث الاختلاجات حتى ضمن الجرعات العلاجية أحياناً{58} .

2.متلازمة السيروتونين(Serotonin Syndrome)

قد تحدث عند دمجه مع Fluoxetineأو غيره منSSRIs .{55}

الأعراض

رجفان - ارتفاع الحرارة - اضطراب الوعي - فرط المنعكسات - تسرع القلب.

وتُعد حالة إسعافية خطيرة.

3. الاعتماد وسوء الاستخدام

رغم أن خطر الإدمان أقل من المورفين والفينتانيل

إلا أنه قد يسبب اعتماداً نفسياً وجسدياً وسوء استخدام واسع النطاق{60} .

4. إساءة الاستخدام في بعض البلدان

أدى توفره الواسع وسهولة الحصول عليه إلى:

زيادة سوء الاستخدام - ارتفاع حالات التسمم والاعتماد{56} .

11.7. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

مضادات الاكتئاب

قد تزيد خطر متلازمة السيروتونين وخطر الاختلاجات.

الكحول والمهدئات

قد تؤدي إلى تثبيط شديد للجهاز العصبي المركزي وفشل تنفسي.

مثبطاتCYP2D6

قد تغير فعالية الدواء وتغير تراكيز المستقلب الفعال{57-59} .

11.8. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)

الأعراض

نعاس شديد – اختلاجات- تثبيط تنفسي -اضطراب وعي{58} .

العلاج

دعم التنفس - معالجة الاختلاجات.

واستخدام Naloxone بحذر، لأن عكس التأثير الأفيوني قد يزيد الاختلاجات أحياناً.

11.9. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُكشف عن الترامادول باستخدام: GC-MS - HPLC

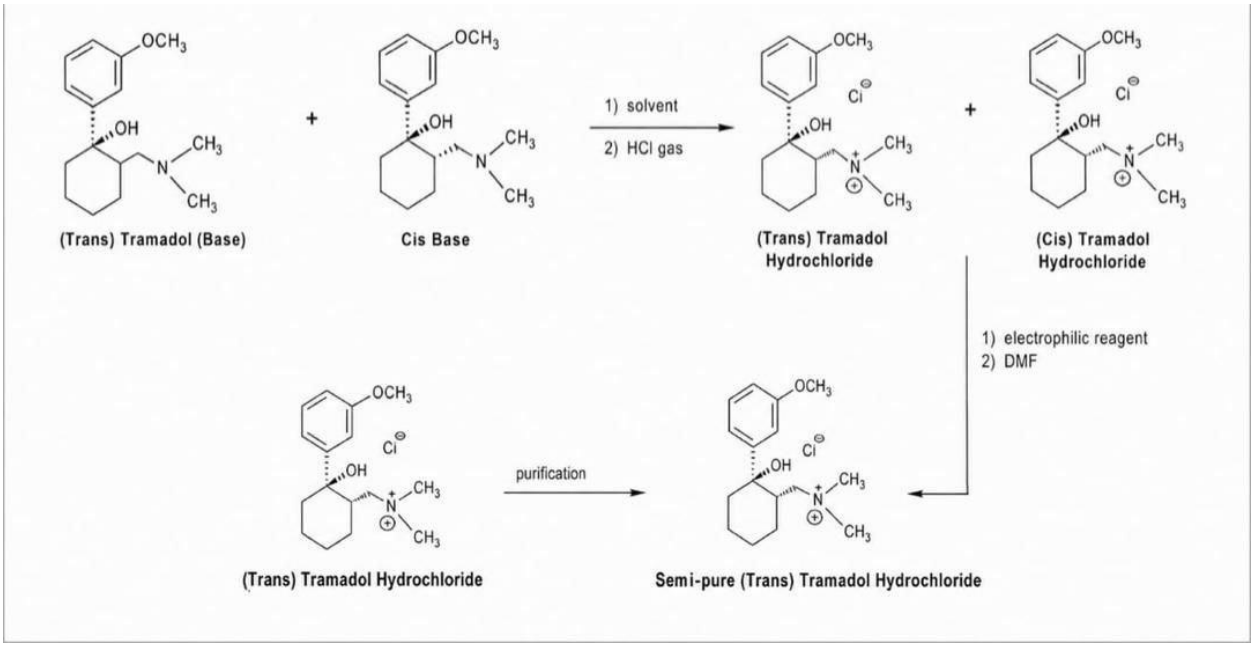
وذلك بهدف:

الكشف عن سوء الاستخدام - مراقبة العلاج - التحليل الجنائي.

11.10 التطويرات الحديثة

تشمل:

المستحضرات ممتدة التحرر - التركيبات المشاركة مع مضادات الالتهاب - تطوير مشتقات ذات خطر أقل للاختلاجات.



الشكل(2): صورة توضح اصطناع الترامادول

12.البوبرينورفين:

يُعد من أهم الأدوية الحديثة المستخدمة في علاج اضطراب استخدام الأفيونات (Opioid Use Disorder)، ويتميّز بخصائص دوائية فريدة تجمع بين الفعالية والأمان.

ويُعرف بأنه "العلاج الذكي للإدمان" لأنه يقلل أعراض الانسحاب والرغبة بالمخدر مع خطر أقل للتثبيط التنفسي مقارنة بالأفيونات الكاملة.

يمتلك البوبرينورفين:

فعالية أفيونية جزئية - تأثيراً سقفياً(Ceiling Effect) - مدة تأثير طويلة وقدرة منخفضة نسبياً على إحداث الجرعات القاتلة مقارنة بالأفيونات القوية.

12.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

12.1.1.الاسم الكيميائي

17-Cyclopropylmethyl-7α-[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethanotetrahydrooripavine

ينتمي البوبرينورفين إلى:

مشتقات الثيبايين(Thebaine derivatives) وهو أفيون نصف اصطناعي.

12.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعةCyclopropylmethyl تمنحه خواص ناهضة جزئية لمستقبلاتμ ونشاطاً مضاداً لبعض المستقبلات الأفيونية.

2. الالفة العالية للدسم تؤدي إلى عبور جيد للحاجز الدموي الدماغي ومدة تأثير طويلة.

3. الارتباط القوي بالمستقبلات

يمتلك ألفة عالية جداً لمستقبلاتμ-opioid لذلك يرتبط بقوة بالمستقبلات ويصعب إزاحته بواسطة الأفيونات الأخرى.

12.2.الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

12.2.1الامتصاص(Absorption)

بسبب المرور الكبدي الأول المرتفع فإنه يُعطى غالباً تحت اللسان(Sublingual) وعبر اللصقات الجلدية اوحقناً ممتدة التحرر.

12.2.2.التوزع(Distribution)

عالي الارتباط بالبروتينات البلازمية - يتوزع جيداً في الأنسجة - يعبر BBB بفعالية.

12.2.3.الاستقلاب الكبدي(Metabolism)

يُستقلب في الكبد عبرCYP3A4 إلى Norbuprenorphine وهو مستقلب فعال جزئياً{61}.

12.2.4.الإطراح(Excretion)

يُطرح عبر الصفراء والبراز بشكل رئيسي -نصف العمر طويل حوالي 24–60 ساعة.
وهذا يسمح بإعطاء جرعات متباعدة.

12.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يمتلك البوبرينورفين آلية تأثير معقدة ومميزة:
1. ناهض جزئي لمستقبلاتμ-opioid ينشط المستقبلات بشكل جزئي فقط.

فيؤدي ل:
تخفيف أعراض الانسحاب - تقليل الرغبة بالمخدر - تسكين الألم لكن دون الوصول الكامل إلى النشوة الشديدة ولا التثبيط التنفسي الكامل{62} .

2.مضاد لمستقبلاتκ-opioid
قد يساهم ذلك في تحسين المزاج وتقليل عسر المزاج المرتبط بالإدمان.

3. التأثير السقفي(Ceiling Effect)
يُعد من أهم خصائصه فبعد جرعة معينة لا يزداد تثبيط التنفس بشكل كبير مما يجعله أكثر أماناً من الأفيونات الكاملة مثل: الMethadone والFentanyl

12.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. علاج اضطراب استخدام الأفيونات يُستخدم ضمن:العلاج البديل حيث يقلل الرغبة بالمخدر و أعراض الانسحاب وخطر الانتكاس.
2. تسكين الألم
خصوصاً الألم المزمن والألم السرطاني.

3. البرامج العلاجية طويلة الأمد
بسبب مدة تأثيره الطويلة وأمانه النسبي{63} .

12.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة**

الصداع - الغثيان - الإمساك - النعاس - التعرق.

- **التأثيرات الخطيرة**

تثبيط تنفسي (أقل من الأفيونات الكاملة) - انخفاض ضغط الدم - الاعتماد الدوائي{64} .

12.6. الحالات السريرية المهمة

1. العلاج البديل(Substitution Therapy)
يُستخدم كبديل عن الهيروين والأفيونات غير الشرعية مما يساعد على استقرار المريض و تقليل الجرعات غير النظامية وتقليل خطر الوفاة{65} .

2. استخدامه مع النالوكسون (يتوفر بمشاركة معNaloxone)
ومن أشهر التركيبات+Suboxone الهدف من إضافة النالوكسون منع الحقن الوريدي وسوء الاستخدام.
حيث إن النالوكسون لا يُمتص جيداً تحت اللسان، لكن عند الحقن يسبب انسحاباً أفيونياً.

3.الانسحاب المحرَّض(Precipitated Withdrawal)
بسبب ألفته العالية للمستقبلات قد يزيح الأفيونات الكاملة من المستقبلات.
لذلك إذا أُعطي مبكراً بعد تعاطي الأفيونات قد يسبب انسحاباً حاداً ومفاجئاً.
4. الأمان النسبي
بفضل التأثير السقفي فخطر الجرعة القاتلة أقل مقارنة بالأفيونات القوية لكن الخطر يزداد عند مشاركته مع البنزوديازيبينات او الكحول{66} .

12.7. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الديازيبام والكحول قد تسبب تثبيطاً تنفسياً خطيراً.

مثبطاتCYP3A4 مثل: Ketoconazole قد تزيد تراكيز البوبرينورفين وخطر السمية .{67}

12.8. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)

تُعد الجرعة الزائدة أقل شيوعاً مقارنة بالأفيونات الكاملة بسبب التأثير السقفي{68} .

الأعراض

نعاس شديد - تثبيط تنفس - انخفاض وعي.

العلاج

قد يُستخدم Naloxone لكن قد يحتاج لجرعات مرتفعة ومتكررة بسبب ارتباط البوبرينورفين القوي بالمستقبلات{69} .

12.9. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُكشف عنه باستخدام: HPLC - LC-MS/MS وذلك بهدف مراقبة الالتزام العلاجي - الكشف عن سوء الاستخدام - الدراسات السمية{70} .

12.10. التطويرات الحديثة

تشمل حقن طويلة الأمد شهرية - زرعات تحت الجلد - مستحضرات ممتدة التحرر.

ومن أشهر الأشكال الحديثة Sublocade

13. النالبوفين:

هو مسكن أفيوني نصف اصطناعي يتميز بآلية تأثير مزدوجة تجمع بين تنشيط مستقبلات-κ opioid وتثبيط مستقبلاتμ-opioid

وقد طُور بهدف تحقيق تسكين جيد للألم وتقليل خطر الإدمان والتثبيط التنفسي مقارنة بالأفيونات التقليدية ويُعتبر مثالاً على محاولات تطوير أفيونات أكثر أماناً دون فقدان التأثير المسكن{71} .

13.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

13.1.1.الاسم الكيميائي

17-(Cyclobutylmethyl)-4,5α-epoxy-3,6,14-trihydroxymorphinan
ينتمي النالبوفين إلى مشتقات المورفينان وهو قريب بنيوياً من ال Oxymorphone وال Naloxone

13.1.2العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي

1.مجموعةCyclobutylmethyl

تمنحه نشاطاً مضاداً لمستقبلاتμ ونشاطاً ناهضاً لمستقبلاتκ

2. التوازن بين المستقبلات
يؤدي إلى تسكين جيد - تقليل النشوة - تقليل خطر الإدمان.

13.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

13.2.1.الامتصاص وطرق الإعطاء

يُعطى غالباً حقناً وريدياً اوعضلياً اوتحت الجلد وذلك لأن التوافر الحيوي الفموي منخفض.
بداية التأثير خلال دقائق وريدياً.
مدة التأثير متوسطة حوالي 3–6 ساعات.

13.2.2.الاستقلاب

يُستقلب في الكبد.

13.2.3.الإطراح

كلوي بشكل رئيسي.

13.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يمتلك النالبوفين نشاطاً ناهضاً لمستقبلاتκ ونشاطاً مضاداً لمستقبلاتμ {72}

النتيجة السريرية

1. التسكين

ينتج بشكل رئيسي عن تنشيط مستقبلاتκ

2. انخفاض النشوة

بسبب تثبيط مستقبلاتμ

3. التأثير السقفي يقلل تثبيط التنفس مما يجعله أكثر أماناً من الأفيونات الكاملة{73} .

13.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. الألم المتوسط إلى الشديد

خصوصاً الألم بعد العمليات والألم الحاد.

2. الاستخدام أثناء العمليات الجراحية

ضمن بروتوكولات التخدير.

3. بديل لدى المرضى المعرضين للإدمان

بسبب انخفاض النشوة مقارنة بالمورفين{74} .

13.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

➢ التأثيرات الشائعة

النعاس - الدوار - الغثيان - التعرق - جفاف الفم.

➢ التأثيرات الخطيرة

تثبيط تنفسي (أقل شدة) - اضطرابات نفسية أحياناً - ارتفاع ضغط الدم أو تسرع القلب نادراً{75} .

13.6. الحالات السريرية المهمة

1. التأثير السقفي على التنفس

بعد جرعات معينة لا يزداد تثبيط التنفس بشكل واضح لذلك يُعد أكثر أماناً نسبياً{76} .

2. الانسحاب المفاجئ

إذا أُعطي لمريض يستخدم مورفين او هيروين او ميثادون فقد يسبب انسحاباً أفيونياً حاداً وذلك بسبب تأثيره المضاد لمستقبلات.μ {77}

3. استخدامه كبديل أقل خطراً

قد يُفضَّل لدى المرضى ذوي الخطورة العالية للإدمان وبعض المرضى كبار السن.

13.7. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول والبنزوديازيبينات قد تزيد:

النعاس - التثبيط التنفسي.

الأفيونات الكاملة قد يقلل النالبوفين تأثيرها المسكن والنشوة الناتجة عنها{78} .

13.8. الجرعة الزائدة والتسمم(Overdose and Toxicity)

الأعراض:

نعاس - بطء تنفس - دوار شديد.

لكنها غالباً أقل شدة من المورفين والفينتانيل.

العلاج

يمكن استخدام Naloxon لعكس التأثيرات الأفيونية{79} .

13.9. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُكشف عن النالبوفين باستخدام LC-MS/MS - HPLC وذلك بهدف:

مراقبة العلاج - الدراسات السمية - التحليل الجنائي{80} .

13.10. التطويرات الحديثة

تُجرى أبحاث لتطوير مشتقات ذات فعالية أعلى - مركبات تقلل التأثيرات النفسية المرتبطة بمستقبلاتκ

14. النالوكسون:

يُعد مضاداً أفيونياً نقياً وسريع التأثير، ويُستخدم بشكل أساسي لعكس التأثيرات الخطيرة الناتجة عن الجرعات الزائدة من الأفيونات، خاصة تثبيط التنفس وفقدان الوعي.

و يُعتبر حجر الأساس في تدبير التسمم الأفيوني الحاد، وقد لعب دوراً محورياً في الحد من الوفيات المرتبطة بـ Opioid Epidemic في العديد من الدول.
يمتاز النالوكسون بأنه سريع التأثير وعالي الألفة لمستقبلات الأفيونات كما انه لا يمتلك نشاطاً أفيونياً ذاتياً وهو قادر على إنقاذ الحياة خلال دقائق{81} .

14.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

14.1.1.الاسم الكيميائي

17-Allyl-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one
ينتمي النالوكسون إلى مشتقات المورفينان(Morphinan derivatives)
وهو مشتق نصف اصطناعي من: Oxymorphone

14.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعة Allyl على ذرة النيتروجين
وجود مجموعة الاللیل بدلاً من مجموعة الميتيل الموجودة في المورفين هو السبب الرئيسي لتحول المركب من ناهض أفيوني (Agonist) إلى مضاد أفيوني (Antagonist)

2.مجموعة الهيدروكسيل عندC-14
تزيد الألفة لمستقبلاتμ-opioid والفعالية المضادة للأفيونات.

3. التشابه البنيوي مع المورفين

يسمح للنالوكسون بمنافسة الأفيونات على المستقبلات وإزاحتها بسرعة من مواقع الارتباط{81} .

14.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

14.2.1.الامتصاص وطرق الإعطاء

بسبب المرور الكبدي الأول الشديد فإن التوافر الحيوي الفموي منخفض جداً، لذلك لا يُستخدم فموياً لعلاج الجرعات الزائدة

طرق الإعطاء الشائعة : الوريدي(IV) - العضلي(IM) - تحت الجلد(SC) - الرذاذ الأنفي (Intranasal spray) ومن أشهر المستحضرات الأنفية Narcan

بداية التأثير خلال 1–2 دقيقة وريدياً خلال دقائق قليلة أنفياً أو عضلياً{82} .

14.2.2.التوزع(Distribution)

يتوزع سريعاً في الجسم ويعبر الحاجز الدموي الدماغي بسرعة نسبية.

14.2.3.الاستقلاب(Metabolism)

يُستقلب بشكل رئيسي في الكبد عبر الاقتران بالغلوكورونيد(Glucuronidation) لينتج: Naloxone-3-glucuronide وهو مستقلب غير فعال.

14.2.4.الإطراح(Excretion)

كلوي بشكل رئيسي - نصف العمر حوالي 30–90 دقيقة.

المفارقة السريرية المهمة مدة تأثير النالوكسون أقصر من مدة تأثير العديد من الأفيونات طويلة الأمد مثل: الMethadone وال Fentanyl ولذلك قد يحدث عودة التسمم بعد زوال تأثير النالوكسون فنحتاج لتكرار الجرعات أو التسريب الوريدي المستمر.

14.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يعمل النالوكسون كمضاد تنافسي نقي لمستقبلات μ-opioid receptors و κ-opioid receptors و δ-opioid receptors
لكن ألفته الأعلى تكون تجاه مستقبلاتμ
الآلية الجزيئية:
يرتبط النالوكسون بالمستقبلات الأفيونية دون تفعيلها، مما يؤدي إلى إزاحة الأفيونات المرتبطة ومنع استمرار تأثيرها.
النتيجة السريرية:
يعكس بسرعة تثبيط التنفس - فقدان الوعي - النعاس الشديد -انخفاض ضغط الدم الناتج عن الأفيونات.
تأثيره على المدمنين:
عند إعطائه لشخص معتمد على الأفيونات يسبب انسحاباً حاداً ومفاجئاً{83-84} .

14.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1. علاج الجرعات الزائدة من الأفيونات
وهو الاستخدام الأهم والأكثر شيوعاً يُستخدم في حالات:
تثبيط التنفس - الغيبوبة الأفيونية - التسمم الحاد.
2. تشخيص التسمم الأفيوني
قد يُستخدم كاختبار تشخيصي فإذا تحسن التنفس والوعي سريعاً بعد إعطائه، يُرجح السبب الأفيوني.
3. عكس التأثيرات الأفيونية بعد الجراحة
خصوصاً التثبيط التنفسي التالي للتخدير.
4. الاستخدامات الإسعافية المجتمعية
أصبح يُوزع على الشرطة - فرق الإسعاف - أفراد العائلة - مراكز الحد من الضرر.
بسبب دوره في إنقاذ الحياة قبل الوصول للمستشفى{85-86} .

14.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

➢ التأثيرات الشائعة

الغثيان – التعرق – الرجفان- ارتفاع الضغط - تسرع القلب.

➢ أخطر التأثيرات:

متلازمة الانسحاب الأفيوني الحادة

خصوصاً لدى:

المدمنين - المعتمدين على الأفيونات.

➢ أعراض الانسحاب

قلق شديد – هياج - ألم عضلي- تعرق - إقياء وإسهال - تسرع قلب وارتفاع ضغط.

ورغم شدتها، فإنها نادراً ما تكون مهددة للحياة مقارنة بخطر الجرعة الزائدة نفسها .

{87}

14.6. الأحداث السريرية والواقعية المهمة

1. دوره فيOpioid Epidemic

أصبح النالوكسون أحد أهم أدوات الصحة العامة في مواجهة أزمة الأفيونات وقد ساهم في إنقاذ آلاف الأرواح عالمياً.

2. برامج"Take-Home Naloxone"

تعتمد العديد من الدول برامج "احمل نالوكسون" والتي تهدف إلى توفيره للمجتمع - تدريب غير المختصين على استخدامه.

3. مشكلة إعادة التسمم(Renarcotization)

قد يعود تثبيط التنفس بعد زوال تأثير النالوكسون خصوصاً مع الميثادون والفينتانيل و المستحضرات ممتدة التحرر ولذلك يحتاج المريض إلى مراقبة مستمرة{88} .

14.7. التداخلات الدوائية والاحتياطات

1. الحذر لدى المعتمدين على الأفيونات

لأن إعطاء جرعات كبيرة بسرعة قد يؤدي إلى انسحاب شديد - هياج وعنف أحياناً.

2. الحمل

يمكن استخدامه عند الضرورة لإنقاذ الحياة، لكن قد يسبب انسحاباً جنينياً إذا كانت الأم معتمدة على الأفيونات.{89}

3. المرضى القلبيون

الانسحاب الحاد قد يسبب اضطرابات نظم - ارتفاع ضغط - وذمة رئة نادرة.

14.8. التطبيقات المخبرية والتحليلية

يُحلل النالوكسون باستخدام HPLC - LC-MS/MS وذلك بهدف مراقبة العلاج - الدراسات السمية والدوائية - التحليل الجنائي{90} .

14.9. التطويرات الحديثة

تشمل:

بخاخات أنفية سهلة الاستخدام - الحقن الذاتية الجاهزة(Auto-injectors) - برامج التوزيع المجتمعي.

ومن أشهر المنتجات: Evzio - Narcan

15.النالتروكسون:

هو مضاد أفيوني (Opioid Antagonist) طويل التأثير يُستخدم بشكل رئيسي في علاج الاعتماد على المواد الأفيونية واضطراب استخدام الكحول. يتميز بقدرته العالية على الارتباط بالمستقبلات الأفيونية، وخاصة مستقبلاتμ-opioid receptors ، دون إحداث أي تأثير تحفيزي يُذكر، لذلك يُصنف كمضاد نقي.(Pure Antagonist)

يُعطى فموياً أو حقناً عضلياً ممتد المفعول، ويُستخدم أيضاً في تطبيقات علاجية حديثة مثل الجرعات المنخفضة من النالتروكسون (LDN) وعلاج السمنة ضمن المستحضرات الدوائية المركبة.{91}

15.1. التركيب الكيميائي والعلاقات البنيوية(Chemical Structure and SAR)

15.1.1.الاسم الكيميائي

17-(Cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

ينتمي النالتروكسون إلى مشتقات المورفينان(Morphinan Derivatives) ، ويُعد نظيراً

بنيوياً لكل من ال Naloxone وال Oxymorphone

15.1.2.العلاقة بين البنية والتأثير الدوائي(Structure–Activity Relationship)

1. مجموعةCyclopropylmethyl

يُعد الاختلاف الأساسي بين النالتروكسون والنالوكسون هو وجود مجموعة Cyclopropylmethylمرتبطة بذرة النيتروجين بدلاً من مجموعة Allyl الموجودة في النالوكسون.

هذا التعديل البنيوي يؤدي إلى:

زيادة الألفة الارتباطية (Affinity) لمستقبلات μ الأفيونية - إطالة مدة التأثير الدوائي مقارنة بالنالوكسون - زيادة الفعالية الفموية وإمكانية استخدامه علاجياً لفترات طويلة.

2.مجموعة الهيدروكسيل عندC-14

تلعب مجموعة الهيدروكسيل في الموقع C-14 دوراً مهماً في تعزيز الخصائص التضادية (Antagonistic Properties)، حيث:

تقلل النشاط التحفيزي للمركب - تمنع ظهور أي تأثير أفيوني مشابه للمورفين - تجعل النالتروكسون مضاداً أفيونياً نقياً تقريباً.{92}

3. مجموعة الكيتون عندC-6

وجود مجموعة الكيتون في الموقع C-6 ضروري للنشاط الدوائي، إذ تشارك في الارتباط بالمستقبلات الأفيونية، كما تُعد موقعاً رئيسياً للاستقلاب الكبدي.

15.2. الحركية الدوائية(Pharmacokinetics)

15.2.1.الامتصاص(Absorption)

يمتلك النالتروكسون امتصاصاً فموياً جيداً، إلا أن التوافر الحيوي الحيوي (Bioavailability)منخفض نسبياً بسبب المرور الكبدي الأول (First-pass metabolism)، ويتراوح بين 5–40% - يصل تركيزه الأعظمي في البلازما خلال: حوالي ساعة واحدة بعد الإعطاء الفموي.

15.2.2.التوزع(Distribution)

يمتلك حجم توزيع كبير(Vd ≈ 1350 L) ، مما يدل على انتشاره الواسع ضمن الأنسجة. يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة منخفضة نسبياً (حوالي 21%)، وبالتالي فإن احتمال

التداخلات الدوائية الناتجة عن الإزاحة البروتينية منخفض.
كما يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي(BBB) والمشيمة. {93}

15.2.3.الاستقلاب الكبدي(Metabolism)

يخضع النالتروكسون بشكل رئيسي لاستقلاب كبدي عبر:
الاختزال غير الميكروسومي(Non-microsomal Reduction) حيث يتم اختزال مجموعة الكيتون عند C-6 بواسطة إنزيم Dihydrodiol dehydrogenase لينتج المستقلب الفعال الرئيسي: 6-β-Naltrexol الذي يتميز ب:
عمر نصف أطول من النالتروكسون الأم - وجوده بتراكيز بلازمية أعلى بـ 10–30 مرة - مساهمته الأساسية في استمرار التأثير العلاجي طويل الأمد. {94}

15.2.4.الإطراح(Excretion)

يُطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية - يُطرح جزء صغير عبر الصفراء والبراز - نصف عمر النالتروكسون: حوالي 4 ساعات بينما نصف عمر 6-β-Naltrexol-: حوالي 13 ساعة.

15.3. الديناميكا الدوائية وآلية التأثير

يعمل النالتروكسون كمضاد تنافسي عالي الألفة للمستقبلات الأفيونية، وخاصة:
μ-opioid receptor وبدرجة أقل κ وδ receptors .

- التأثير على نظام المكافأة الدماغي(Reward System) :المسار الميزوليمبي (Mesolimbic Pathway) عند تناول الكحول أو المواد الأفيونية يتم تحفيز إفراز الإندورفينات الداخلية فترتبط الإندورفينات بمستقبلات μ على عصبونات GABAفينخفض تثبيط GABA للدوبامين ومنه يزداد إفراز الدوبامين في nucleus accumbens مما يؤدي للشعور بالمكافأة والنشوة. {95}
- أما بوجود النالتروكسون يتم حجب مستقبلاتμ تبقى عصبونات GABA فعالة ينخفض إفراز الدوبامين يتراجع الشعور باللذة والرغبة بالإدمان لذلك يُستخدم لتقليل الرغبة بالكحول
  ومنه تقليل الانتكاس في الإدمان الأفيون.
- التغيرات المزمنة في المستقبلات:
  قد يؤدي الاستخدام طويل الأمد للمضادات الأفيونية إلى زيادة عدد المستقبلات وزيادة

حساسيتها وهذه الظاهرة تُعد مهمة عند دراسة التوقف المفاجئ عن العلاج وخطر فرط الحساسية للمواد الأفيونية بعد إيقاف النالتروكسون

15.4. الاستعمالات العلاجية(Therapeutic Uses)

1.علاج الاعتماد على المواد الأفيونية
يُستخدم لمنع الانتكاس بعد إزالة السموم(Detoxification) ، إذ يمنع التأثيرات النشوية للمواد الأفيونية.
ملاحظة مهمة:
لا يُعطى للمريض الذي لا يزال يتناول أفيونات، لأنه قد يسبب متلازمة انسحاب حادة وشديدة.
2. علاج اضطراب استخدام الكحول
يساعد في تقليل الرغبة بالكحول وتقليل عدد نوبات الشرب الشديد وزيادة فرص الامتناع طويل الأمد. {96}

3. الجرعات المنخفضة من النالتروكسون(Low Dose Naltrexone – LDN)
تتراوح الجرعات عادة بين: 1–5 mg يومياً.

آلية العمل:
حجب مؤقت للمستقبلات الأفيونية يحفز زيادة إفراز الإندورفينات الداخلية - تثبيط مستقبلات TLR4في الخلايا الدبقيةMicroglia - تقليل الالتهاب العصبي (Neuroinflammation).

التطبيقات البحثية:
التصلب المتعدد - داء كرون - بعض حالات الألم المزمن
ورغم النتائج المشجعة، لا تزال بعض هذه الاستخدامات بحاجة إلى دراسات سريرية أوسع.

4. علاج السمنة

يدخل النالتروكسون ضمن المستحضر الدوائي المركب Contrave والذي يحتوي على:

Bupropion- Naltrexone

آلية العمل

يساهم النالتروكسون في تثبيط آليات التغذية الراجعة المثبطة في الوطاء (Hypothalamus) وتعزيز تأثير البوبروبيون على مراكز الشهية ومنه تقليل الرغبة بالطعام. {97}

15.5. التأثيرات الجانبية(Adverse Effects)

- **التأثيرات الشائعة:**

الغثيان - الصداع - الدوار - القلق - الأرق - ألم بطني - تعب عام

- **التأثيرات الخطيرة**

السمية الكبدية - الاكتئاب أو تغيرات المزاج - أعراض انسحاب أفيوني حاد

15.6. السمية والتحذيرات(Toxicity and Warnings)

السمية الكبدية(Hepatotoxicity)

تظهر بشكل رئيسي عند الجرعات المرتفعة جداً(>300 mg/day) .

أما في الجرعات العلاجية المعتادة(50 mg/day) فيُعد الدواء آمناً نسبياً مع ضرورة مراقبة وظائف الكبد(ALT/AST) . {98}

ويُمنع استخدامه في:

التهاب الكبد الحاد والقصور الكبدي الشديد

اختبار التحدي بالنالوكسون(Naloxone Challenge Test)

قد يُستخدم قبل بدء العلاج عند الشك بوجود أفيونات في الجسم.

المبدأ يُعطى النالوكسون سريع التأثير إذا لم تظهر أعراض انسحاب خلال فترة المراقبة، يمكن بدء النالتروكسون بأمان.

15.7. الأشكال الصيدلانية والتطويرات الحديثة

يتوفر النالتروكسون على شكل أقراص فموية - حقن عضلية ممتدة التحرر ومن أشهر المستحضرات ممتدة التأثير Vivitrol والذي يُعطى مرة شهرياً.

الزرعات تحت الجلد(Implantable Naltrexone)

تم تطوير زرعات دوائية تحت الجلد تطلق النالتروكسون تدريجياً لمدة: 3–6 أشهر.

ميزاتها

تحسين الالتزام العلاجي - تقليل خطر الانتكاس - الحفاظ على تراكيز ثابتة للدواء.

تقنيات تحسين التوافر الحيوي

تتجه الأبحاث الحديثة نحو أنظمة النانو الدوائية(Nanoparticles) - الحوامل الشحمية Liposomes - أنظمة التحرر المضبوط - وذلك بهدف

تحسين الامتصاص الفموي - تقليل الجرعات - إطالة مدة التأثير. {99}

15.8. التداخلات الدوائية(Drug Interactions)

أهم التداخلات:

يمنع تأثير المسكنات الأفيونية - قد يزيد خطر السمية الكبدية عند مشاركته مع أدوية مؤذية للكبد. {100}

يجب الحذر عند استخدامه مع:

المورفين - الكودئين - الفنتانيل – الترامادول

الخاصية	النالوكسون (Naloxone)	النالتريكسون (Naltrexone)
التصنيف	مضاد أفيوني نقي	مضاد أفيوني طويل المفعول
آلية التأثير	يرتبط تنافسياً ومستقليات μ (مو) ويمنع الأفيونات من الارتباط بها، فيعكس تأثيرها بسرعة	يرتبط تنافسياً ومستقليات μ و κ (كابا) ويمنع الأفيونات من إظهار أي تأثير لفترة طويلة
الهدف الرئيسي	عكس تثبيط التنفس وفقدان الوعي في حالات الجرعات الزائدة	منع الانتكاس في علاج الإدمان (الأفيونات والكحول)
سرعة بداية التأثير	سريعة جداً (خلال 1–1 دقيقة وريدياً)	أبطأ (يصل إلى التأثير الكامل خلال عدة ساعات)
مدة التأثير	قصيرة: من 30 إلى 90 دقيقة	طويلة: 24 ساعة مع الأقراص، وقد تمتد لأسابيع مع الحقن طويلة المفعول
طرق الإعطاء	• وريدي (IV) • عضلي (IM) • تحت الجلد (SC) • أنفي (بخاخ) • فموي (أقل شيوعا)	• فموي (أقراص يومية) • حقن عضلي طويلة المفعول (كل 4 أسابيع) • زرعة تحت الجلد (تحت الدراسة)
الاستخدامات السريرية	• علاج الجرعات الزائدة من الأفيونات • تشخيص التسمم الأفيوني	• علاج إدمان الأفيونات • علاج إدمان الكحول (يقلل الرغبة في الشرب) • يستخدم أحيانًا في اضطرابات سلوكية أخرى
التأثير على المدمن	إذا كان الشخص تحت تأثير الأفيون → يعكس التأثير فوراً وقد يسبب أعراض انسحاب حادة	إذا تناول المدمن أفيون أ: أثناء العلاج → لا يشعر بأي تأثير (لا نشوة ولا تسكين)
الآثار الجانبية الشائعة	• أعراض انسحاب حادة (قلق، تعرق، ألم، غثيان) • زيادة معدل ضربات القلب ارتفاع ضغط الدم	• غثيان • صداع • تعب وارهاق • ألم بطني
الآثار الجانبية الخطيرة	• اضطراب نظم القلب (نادر) وذمة رئوية (نادر)	• سمية كبدية خاصة بجرعات عالية • تفاعلات تحسسية (نادرة)
نصف العمر (t½)	من 30 إلى 80 دقيقة تقريبًا	حوالي 4 ساعات (للأقراص). لكن تأثيره السريري يستمر 24 ساعة أو أكثر
الاستقلاب	يستقلب في الكبد عبر الاقتران (Glucuronidation)	يستقلب في الكبد (نزع الألكلة ثم الاقتران)
الإطراح	يطرح أساساً عبر الكلى	يطرح عبر الكلى والبراز
خطر التسمم	منخفض جداً عند الاستخدام الصحيح	منخفض، لكن خطر السمية الكبدية بجرعات عالية
الاعتماد والإدمان	لا يسبب اعتماداً أو إدماناً	لا يسبب اعتماداً أو إدماناً
ملاحظات مهمة	• يجب تكرار الجرعة إذا استمر التثبيط التنفسي • لا يغطي تأثير الأفيونات طويلة المفعول	• يجب أن يكون المريض خالياً من الأفيونات قبل البدء (7–10 أيام) لتجنب انسحاب مفاجئ • لا يعمل إذا كان هناك أفيون نشط في الدم
النالوكسون: دواء إسعافي ينقذ الحياة فوراً		النالتريكسون: دواء علاجي يمنع الانتكاس ويحافظ علي التعافي

الجدول (3) : مقارنة بين النالوكسون والنالتروكسون

16.تشخيص اضطراب استخدام المواد الأفيونية(Opioid Use Disorder)

لا يعتمد تشخيص الإدمان على الأفيونات على مقدار الجرعة المستخدمة فقط، بل يرتكز بشكل أساسي على مجموعة من السلوكيات والآثار النفسية والجسدية المرتبطة بالاستخدام المزمن.

ويُعرّف اضطراب استخدام المواد الأفيونية (Opioid Use Disorder) وفقاً للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية.(DSM-5) بأنه حالة مرضية مزمنة تتميز بنمط غير منضبط من استخدام الأفيونات، يؤدي إلى تأثيرات ضارة سريرية ونفسية واجتماعية، ويشمل فقدان السيطرة على الاستخدام، والاستمرار به رغم العواقب السلبية، وظهور الاعتماد الجسدي والنفسي. {101}

16.1.الأعراض التشخيصية :

يُشخّص الاضطراب عند توفر اثنين أو أكثر من الأعراض التالية خلال فترة 12 شهراً:

16.1.1. فقدان السيطرة(Loss of Control)

- **استخدام الأفيونات بجرعات أكبر أو لفترات أطول مما كان مقصوداً.**

- وجود رغبة مستمرة أو محاولات غير ناجحة لتقليل الاستخدام أو التوقف عنه.
- قضاء وقت كبير في الحصول على المادة، استخدامها، أو التعافي من آثارها.

16.1.2. التدهور الاجتماعي والوظيفي(Social and Functional Impairment)

- الإخفاق في أداء الالتزامات الأساسية في العمل أو الدراسة أو الحياة اليومية.
- الاستمرار في الاستخدام رغم وجود مشاكل اجتماعية أو أسرية ناجمة عنه أو متفاقمة بسببه.
- الانسحاب من الأنشطة الاجتماعية أو الترفيهية المهمة. {102}

16.1.3. الاستخدام الخطِر(Risky Use)

- استخدام المادة في مواقف تشكل خطراً جسدياً (مثل القيادة تحت تأثير الأفيونات).
- الاستمرار في التعاطي رغم إدراك وجود مشاكل صحية أو نفسية مستمرة أو متفاقمة بسبب الاستخدام. {103}

16.1.4. التكيف الفسيولوجي(Physiological Criteria)

التحمّل(Tolerance) :

الحاجة إلى زيادة الجرعة لتحقيق نفس التأثير، أو انخفاض التأثير مع استمرار استخدام الجرعة نفسها.

الأعراض الانسحابية:(Withdrawal)

ظهور أعراض جسدية ونفسية عند التوقف المفاجئ، مثل:

- آلام عضلية وعظمية
- الإسهال
- التعرق
- الأرق

أو استخدام المادة لتخفيف هذه الأعراض أو تجنبها. {104}

16.2.الأدوات المساعدة في التشخيص السريري

16.2.1. الفحص السريري

يشمل ملاحظة علامات قد تدل على الاستخدام، مثل:

- **تضيق حدقة العين**
- **بطء أو ثقل في الكلام**
- **آثار حقن في الجلد**

16.2.2. الفحوصات المخبرية

- **تحليل البول للكشف عن نواتج استقلاب الأفيونات.(Urine Toxicology Screen)**

16.2.3.المقاييس السريرية

- **مقياس(COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale**

يُستخدم لتقييم شدة الأعراض الانسحابية بشكل موضوعي ومساعد في توجيه التدخل العلاجي. {105}

17.العلاج :

يعتمد النهج الحديث على ما يُعرف بـ العلاج بمساعدة الأدوية (Medication-Assisted Treatment - MAT)، والذي يُعتبر المعيار الذهبي عالمياً في علاج هذا الاضطراب نظراً لفعاليته في تقليل معدلات الوفاة والانتكاس.

17.1. العلاج الدوائي(Pharmacological Management)

يرتكز العلاج الدوائي على التعديل المباشر لنشاط مستقبلات الأفيونات، خاصة مستقبلات-μ opioid receptors، ويمكن تقسيمه إلى ثلاث استراتيجيات رئيسية:

17.1.1. العلاج بالناهضات الكاملة(Full Agonist Therapy)

الميثادون(Methadone)

ناهض كامل لمستقبلات الأفيونات يتميز بعمر نصفي طويل وثبات في التأثير.

يعمل على تقليل أعراض الانسحاب و خفض الرغبة الشديدة (Craving) ويمنع الشعور بالنشوة الناتجة عن الأفيونات قصيرة المفعول.

الأهمية السريرية:
يساعد على استقرار الحالة العصبية للمريض ويمنع التقلبات الحادة في مستويات الأفيون في الدماغ. {106}

17.1.2.العلاج بالناهضات الجزئية(Partial Agonist Therapy) :

البوبرينورفين(Buprenorphine)
ناهض جزئي لمستقبلاتμ .
يمتلك خاصية السقف العلاجي(Ceiling Effect) ، أي أن تأثيره يصل إلى حد أقصى يمنع زيادة التثبيط التنفسي حتى عند الجرعات العالية.

البوبرينورفين/نالكسون(Buprenorphine/Naloxone)
تركيبة دوائية تقلل إساءة الاستخدام.
النالكسون يعمل كمضاد في حال الحقن، مما يمنع التأثير الأفيوني. {107}

الأهمية السريرية:
يُعتبر خياراً آمناً وفعالاً في العلاج طويل الأمد خاصة في المرضى ذوي خطر الإدمان المتكرر.

17.1.3. العلاج بالمناهضات(Antagonist Therapy)

النالتريكسون(Naltrexone)
مضاد تنافسي لمستقبلات الأفيونات.
يمنع تأثير الأفيونات تماماً في حال استخدامها.
لا يُستخدم إلا بعد إزالة السموم بالكامل.
الأهمية السريرية:
مفيد في المرضى ذوي الدافعية العالية والملتزمين بالعلاج، خاصة بعد مرحلة السحب. {108}

17.2. التدخلات النفسية والسلوكية(Psychosocial Interventions)
العلاج الدوائي وحده غير كافٍ، لذلك تُعد التدخلات النفسية جزءاً أساسياً من الخطة العلاجية:

17.2.1. العلاج المعرفي السلوكي(CBT)
يساعد المريض على:
تحديد الأفكار السلبية والمحفزات(Triggers) و تغيير السلوكيات المرتبطة بالتعاطي

وتطوير مهارات مواجهة الضغوط(Coping Skills)

17.2.2. المقابلات التحفيزية(Motivational Interviewing)

أسلوب علاجي يهدف إلى:
تعزيز الدافعية الداخلية للتغيير و تقليل التردد تجاه العلاج كما ويدعم قرار الإقلاع عن التعاطي بطريقة غير تصادمية.

17.2.3.الوقاية من الانتكاس(Relapse Prevention)

تدريب المريض على:
التعرف على المواقف عالية الخطورة و إدارة الرغبة المفاجئة في التعاطي وبناء استراتيجيات بديلة للسلوك الإدماني. {109}

17.2.4.الدعم الاجتماعي والعلاج الجماعي

مثل مجموعات الدعم (NA) التي توفر:
بيئة داعمة وتقلل الشعور بالعزلة وتعزز الالتزام بالعلاج.

17.3. مراحل التدخل العلاجي:

17.3.1.مرحلة إزالة السموم(Detoxification)

الهدف: التخلص الآمن من المادة الأفيونية.

الأعراض:
قلق، أرق، آلام عضلية، اضطرابات هضمية.

العلاج المساعد:
الكلونيدين(Clonidine) او مسكنات غير أفيونية.

ملاحظة مهمة: هذه المرحلة لا تُعتبر علاجاً كاملاً بل خطوة أولية.

17.3.2.مرحلة الاستقرار أو الحفاظ(Maintenance Phase)

تستمر من أشهر إلى سنوات.
تشمل:
استمرار العلاج الدوائي(MAT) - جلسات نفسية منتظمة - مراقبة الالتزام ومنع الانتكاس.
الهدف: تثبيت التوازن العصبي والسلوكي للمريض.

17.3.3.إعادة التأهيل وإعادة الدمج الاجتماعي

تشمل:

معالجة الاضطرابات النفسية المصاحبة(Dual Diagnosis) - تحسين الصحة الجسدية - إعادة دمج المريض في المجتمع والعمل - بناء نمط حياة صحي ومستقر. {110}

18. البدائل المسكنة للألم

18.1. العلاج متعدد الوسائط(Multimodal Analgesia)

يُعد من أهم الأساليب الحديثة لتقليل استخدام الأفيونات من خلال استخدام عدة أدوية بآليات مختلفة معاً مثل: مسكنات غير أفيونية - مخدرات موضعية - أدوية الألم العصبي - تقنيات تخدير إقليمية

مما يؤدي إلى:

تسكين أفضل وجرعات أفيونية أقل وآثار جانبية أقل. {119}

18.2. البدائل الدوائية الآمنة نسبياً

Paracetamol.18.2.1

يُستخدم بشكل واسع في الألم بعد العمليات والألم السرطاني الخفيف إلى المتوسط.

الميزات : آمن نسبياً - يقلل الحاجة للأفيونات - يمكن إعطاؤه وريدياً بعد الجراحة.

المحددات :خطر سمية كبدية بجرعات عالية.

18.2.2.مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية(NSAIDs)

مثل:

- **Ibuprofen**
- **Ketorolac**
- **Diclofenac**

وهي فعالة خصوصاً في الألم الالتهابي وألم العمليات الجراحية وألم العظام السرطاني.

الميزات: تقلل الحاجة للمورفين - فعالة في الألم الحاد.

المخاطر: نزف هضمي - سمية كلوية - اضطرابات التخثر.

لذلك يجب الحذر عند مرضى الكلى وكبار السن بعد بعض العمليات الجراحية. {120}

18.2.3. المخدرات الموضعية والتخدير الإقليمي

مثل:

- **Lidocaine**
- **Bupivacaine**

التقنيات المستخدمة Spinal - Nerve blocks - Epidural analgesia anesthesia

الميزات: تسكين قوي جداً تقليل كبير لاستخدام الأفيونات - تثبيط تنفسي أقل.
وتُستخدم بكثرة بعد العمليات الكبرى - في جراحات الصدر والبطن -في بعض حالات الألم السرطاني. {121}

18.2.4. الكيتامين:

آلية التأثير

مضاد لمستقبلات NMDA receptors

الاستخدامات

الألم الشديد المقاوم - الألم السرطاني - العمليات الجراحية الكبرى.

الميزات

يقلل الحاجة للأفيونات - لا يسبب تثبيطاً تنفسياً شديداً بجرعات منخفضة - مفيد في المرضى المتحملين للأفيونات.

التأثيرات الجانبية

هلوسات - اضطرابات نفسية - ارتفاع ضغط الدم. {122}

18.2.5. أدوية الألم العصبي

مثل: غابابينتين وبريغابالين

الاستخدامات

الألم العصبي السرطاني - الألم التالي للجراحة.

الفائدة

تقليل الألم المزمن التالي للجراحة - تقليل جرعات الأفيونات.

18.2.6. مضادات الاكتئاب

مثل: Duloxetine

الاستخدامات

الألم العصبي والألم المزمن السرطاني.

18.3. التقنيات الحديثة غير الدوائية

18.3.1. العلاج الفيزيائي

يساعد على تحسين الوظيفة الحركية وتقليل الألم المزمن. {123}

18.3.2. التحفيز العصبي الكهربائي(TENS)

يُستخدم في الألم العضلي والألم المزمن.

18.3.3. العلاج النفسي والدعم السلوكي

خصوصاً في الألم المزمن ومرضى السرطان.

إذ يساهم في تحسين تحمل الألم وتقليل القلق والاكتئاب.

18.4. تدبير الألم السرطاني الحديث

في السرطان يُفضل حالياً العلاج المتدرج - الدمج بين عدة وسائل علاجية.

أمثلة NSAIDs + Paracetamol - تخدير إقليمي - Ketamineبجرعات منخفضة - علاج عصبي مساعد.

عند الحاجة للأفيونات تُستخدم بأقل جرعة فعالة مع مراقبة صارمة ضمن خطط متعددة الوسائط. {112}

18.5. تدبير الألم بعد العمليات الجراحية

أصبحت الجراحة الحديثة تعتمد على: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

وهي بروتوكولات تهدف إلى تسريع التعافي - تقليل استخدام الأفيونات - تقليل الاختلاطات.
تشمل: Paracetamolوريدي – NSAIDs - تخدير موضعي وإقليمي - Ketamine منخفض الجرعة - تحريك مبكر للمريض. {124}

19. دور الصيدلي في توعية المجتمع حول مخاطر الأفيونات:

يُعتبر الصيدلي من أهم عناصر الرعاية الصحية في مواجهة إساءة استخدام الأفيونات، نظراً لقربه المباشر من المرضى وقدرته على التثقيف والمتابعة الدوائية.

19.1. التوعية بمخاطر الإدمان

يقوم الصيدلي بشرح خطر الاعتماد الدوائي واحتمال تطور التحمل والإدمان وخطورة الاستخدام العشوائي خصوصاً مع: الOxycodone وال Fentanyl {114}

19.2. شرح الاستخدام الصحيح

يتضمن الالتزام بالجرعات عدم زيادة الجرعة ذاتياً -عدم مشاركة الدواء مع الآخرين -تجنب خلطه بالكحول أو المهدئات . {115}

19.3. التوعية بعلامات الجرعة الزائدة

مثل بطء التنفس وفقدان الوعي وازرقاق الشفاه وتضيق الحدقة وتوجيه المرضى إلىطلب الإسعاف فوراً واستخدام Naloxone عند توفره.

19.4. تشجيع البدائل الآمنة

يقترح الصيدلي مسكنات غير أفيونية وعلاجاً فيزيائياً واستراتيجيات متعددة الوسائط لتقليل التعرض طويل الأمد للأفيونات. {116}

19.5. مراقبة التداخلات الدوائية

خصوصاً مع البنزوديازيبينات والكحول ومضادات الاكتئاب لأنها قد تزيد خطر التثبيط التنفسي والجرعات الزائدة.

19.6. المساهمة في برامج الحد من الضرر(Harm Reduction)

يشمل ذلك :التوعية باستخدام النالوكسون ودعم برامج علاج الإدمان تشجيع التخلص الآمن من الأدوية غير المستخدمة. {117}

19.7. الدعم النفسي والتثقيف المجتمعي

يؤدي الصيدلي دوراً مهماً في إزالة الوصمة المرتبطة بالإدمان وتشجيع المرضى على طلب العلاج ونشر الوعي عبر الحملات الصحية والمحاضرات. {118}

20.القسم العملي:

20.1. الحالات السريرية :

الحالة السريرية الأولى: إساءة استخدام المورفين → (Morphine Misuse Overdose)

البيانات السريرية:

رجل 29 سنة، لديه ألم قطني مزمن، تم وصف Morphine IR tablets له.

تطور الحالة:

بدأ باستخدام الدواء حسب الوصفة

خلال أسابيع تطور إلى زيادة الجرعة ذاتياً

طلب إعادة صرف مبكر(early refill)

لاحقاً أصبح يستخدمه بهدف التأثير المهدئ وليس الألم

الحدث الحاد:

تم العثور على:

- **نعاس شديد(Stupor)**
- **حدقات ضيقة(Miosis)**
- **بطء تنفسRR: 8/min**

التشخيص:

Acute Morphine intoxication (Opioid overdose)

التدبير العلاجي(Management) :

1.إسعاف فوري:(Emergency care)

تأمين مجرى الهواء(Airway)

إعطاء أكسجين 2–6 L/min

مراقبةECG + SpO_2

2. الترياق:
Naloxone IV بجرعة: 0.4 mg IV مبدئياً ويمكن تكرار الجرعة كل 2–3 دقائق حتى الاستجابة أو تسريب مستمر: 0.4–2 mg/hour إذا تكرر التثبيط

3.دعم إضافي:
سوائل IV (Normal saline)
مراقبة 12–24 ساعة لاحتمال re-sedation (لانه المورفين طويل نسبياً)

النتيجة:
استعادة الوعي خلال دقائق بعدNaloxone ، مع استقرار الحالة.

الحالة الثانية: تسمم الفنتانيل الرقعي(Transdermal Fentanyl Overdose)

البيانات السريرية:
امرأة 38 سنة، ألم مزمن في الظهر، تستخدم Fentanyl patch 50 mcg/hr
تطور الحالة:
قامت بوضع 2 patches بدل 1 (لم تلتزم بالتعليمات) فحصل امتصاص زائد عبر الجلد

الحدث الحاد:
- **فقدان وعي**
- **RR: 6/min**
- **تشبع أكسجين منخفض**
- **برودة جلد**

التشخيص:
Fentanyl toxicity → severe respiratory depression

التدبير العلاجي:
1.إيقاف المصدر:
إزالة جميع اللصقات فوراً ـ تنظيف الجلد بالماء الوفير فقط (يمنع استخدام الكحول تماماً لانه يسرع امتصاص الدواء عبر الجلد)

2. دعم تنفسي:
Ventilation support (Bag-valve mask) Oxygen high flow

3.الترياق:
Naloxone IV بجرعة 0.4 mg - تكرار حسب الاستجابة - أو infusion: 0.5–1 mcg/kg/hr

4.المراقبة:
48-24 ساعة مراقبة ICUلأن الفنتانيل طويل الامتصاص من الجلد

النتيجة:
تحسن تدريجي واستقرار بعد 24 ساعة

الحالة السريرية الثالثة: جرعة زائدة مختلطة(Oxycodone + Alcohol)
البيانات السريرية :
رجل 35 سنة .لديه تاريخ تعاطي سابق

تطور الحالة:
تناولOxycodone مع كحول بكميات كبيرة

الحدث الحاد:

- **غيبوبة**
- **RR: 4/min**
- **ضغط منخفض**

التشخيص:
Polysubstance overdose (Opioid + Alcohol)

التدبير العلاجي:

1.إسعاف فوري:

Airway protection (intubation إذا لزم)

Oxygen 100%

IV access

2.العلاج الدوائي:

Naloxone IV 0.4–2 mg تكرار عند اللزوم أو infusion حسب الحاجة

3. دعم إضافي:

IV fluids (NS)

مراقبة الكبد(LFTs)

مراقبة وعيGlasgow Coma Scale

النتيجة:

تحسن بعد 24 ساعة في العناية المركزة.

تُظهر هذه الحالات أن التسمم بالأفيونات غالباً ما يرتبط بـ:

زيادة الجرعة

سوء الاستخدام

أو الجمع مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول

ويُعد Naloxone العلاج الإسعافي الأساسي في جميع حالات التثبيط التنفسي الناتج عن الأفيونات، بينما يعتمد التدبير النهائي على:

دعم التنفس

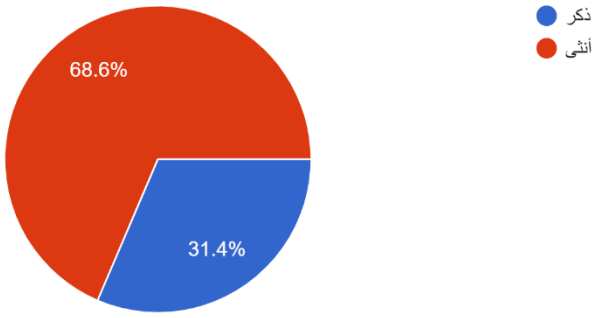
المراقبة في العناية المركزة

ومنع الانتكاس الدوائي

20.2.الاستبيان:

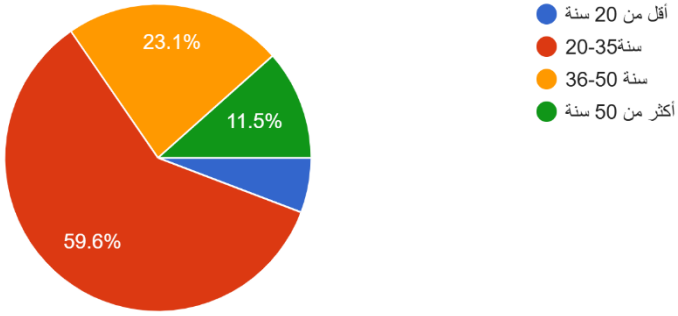
الجنس

105 responses



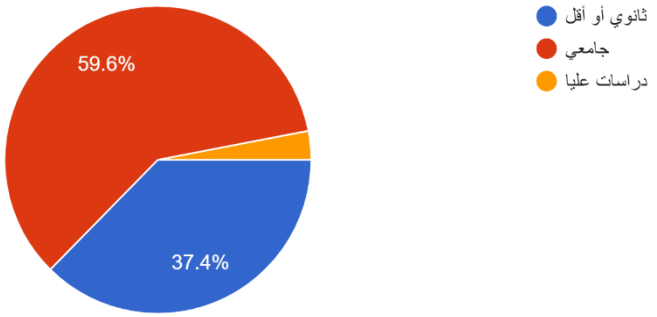
الفئة العمرية

104 responses



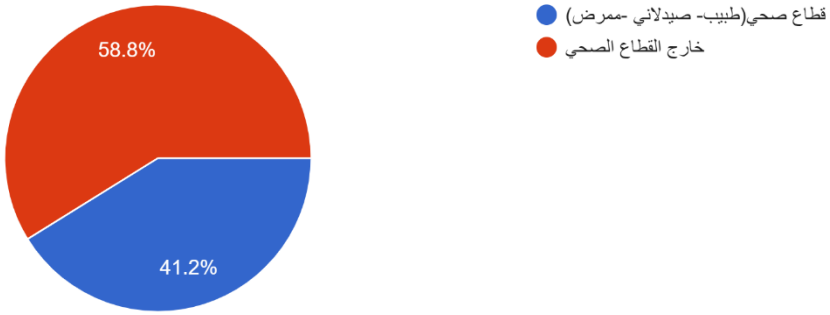
المستوى التعليمي

99 responses



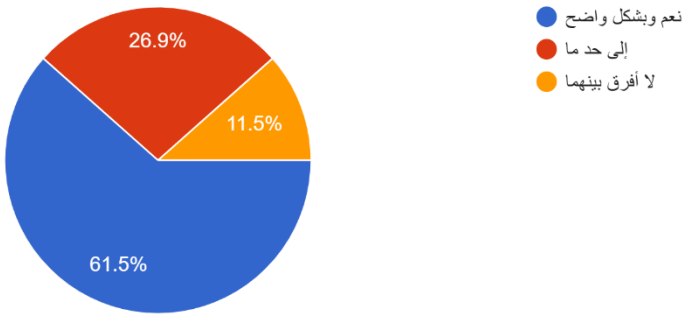
المجال المهني

102 responses



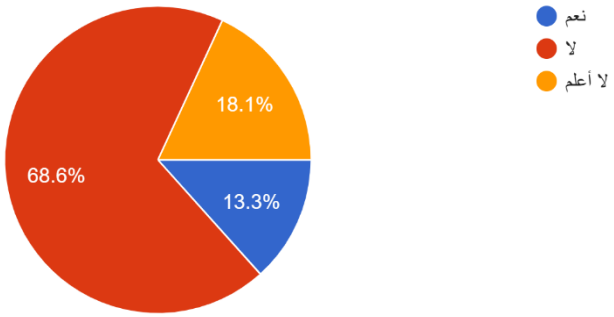
هل تفرق بين المسكنات العادية (كالبانادول والبروفين) والمسكنات الأفيونية القوية (مثل الترامادول، الفنتانيل، المورفين)؟

104 responses



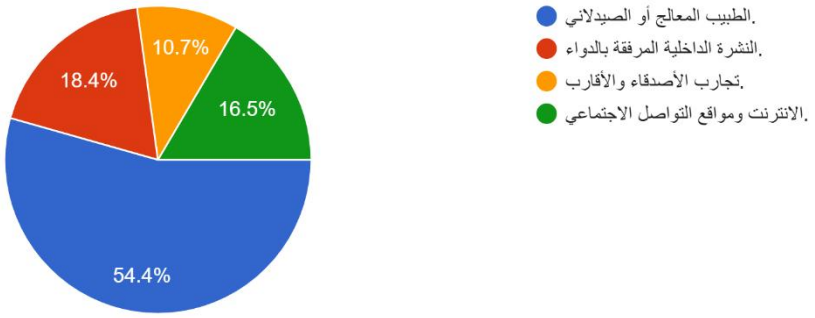
هل تعتقد أن المسكنات الأفيونية يمكن صرفها من الصيدلية دون وصفة طبية؟

105 responses



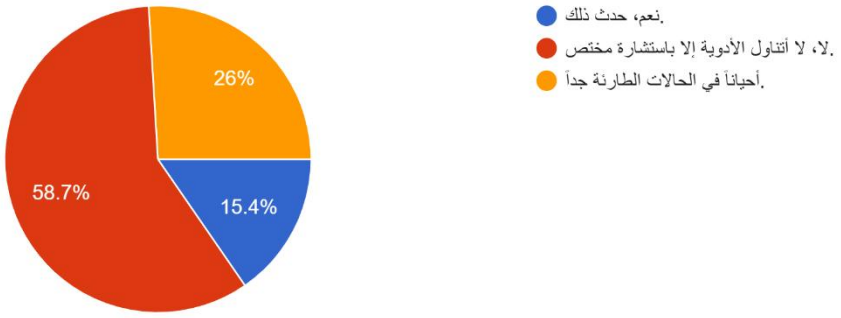
ما هو المصدر الرئيسي لمعلوماتك الدوائية؟

103 responses



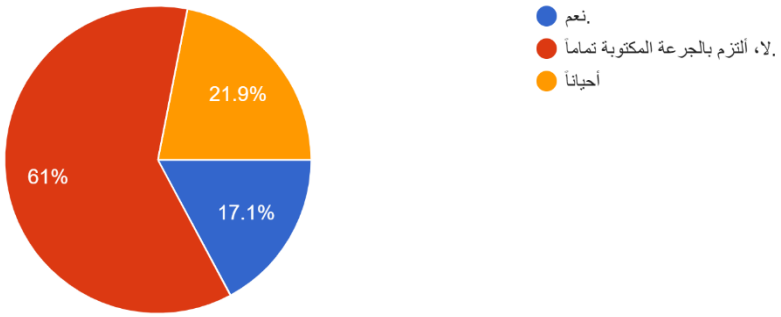
هل سبق لك تناول مسكن ألم (قوي) بناءً على نصيحة شخص غير مختص (صديق أو قريب)؟

104 responses



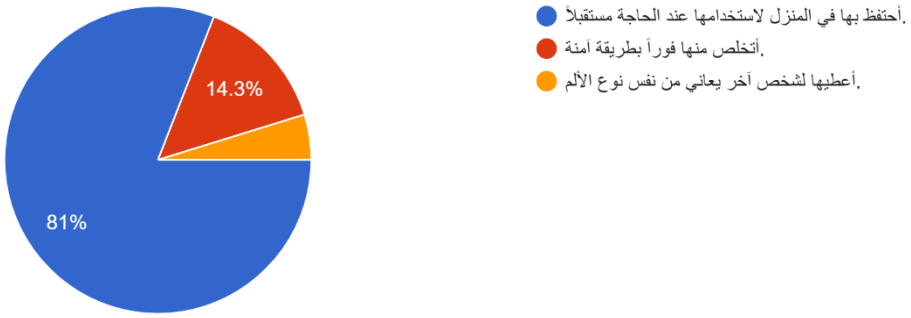
عند شعورك بأن الألم لم يتحسن، هل تقوم بزيادة الجرعة من تلقاء نفسك دون الرجوع للطبيب؟

105 responses



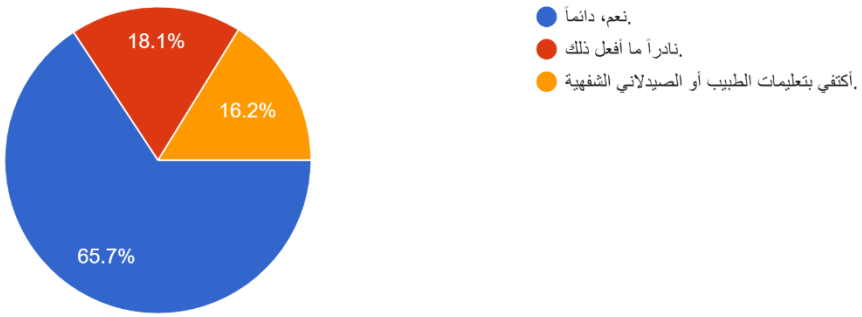
كيف تتعامل مع الأدوية المسكنة المتبقية لديك بعد انتهاء الحالة المرضية؟

105 responses



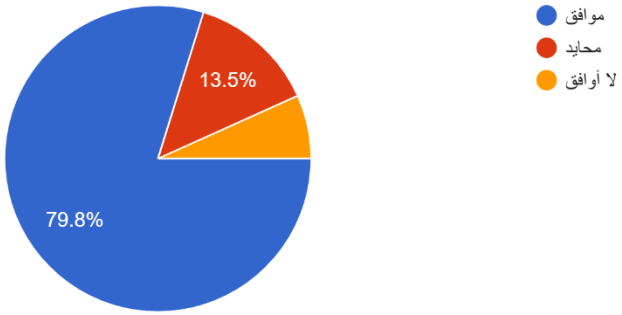
هل تحرص على قراءة النشرة الداخلية للمسكن قبل تناوله لمعرفة التداخلات الدوائية والتحذيرات؟ .

105 responses



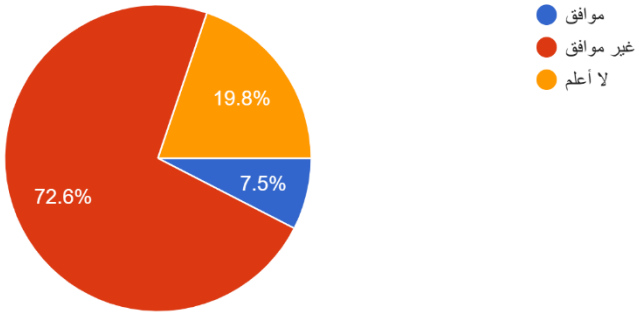
الاستخدام المطول للمسكنات الأفيونية قد يؤدي إلى الاعتياد أو الإدمان حتى لو كان بوصفة يرجى تحديد مدى موافقتك على العبارات التالية : طبية

104 responses



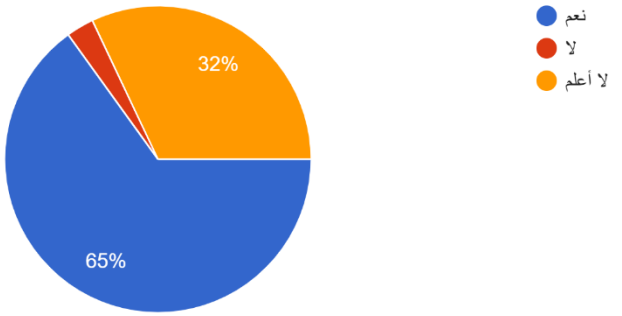
زيادة الجرعة بشكل تلقائي عند عدم الشعور بالتحسن هو تصرف آمن

106 responses



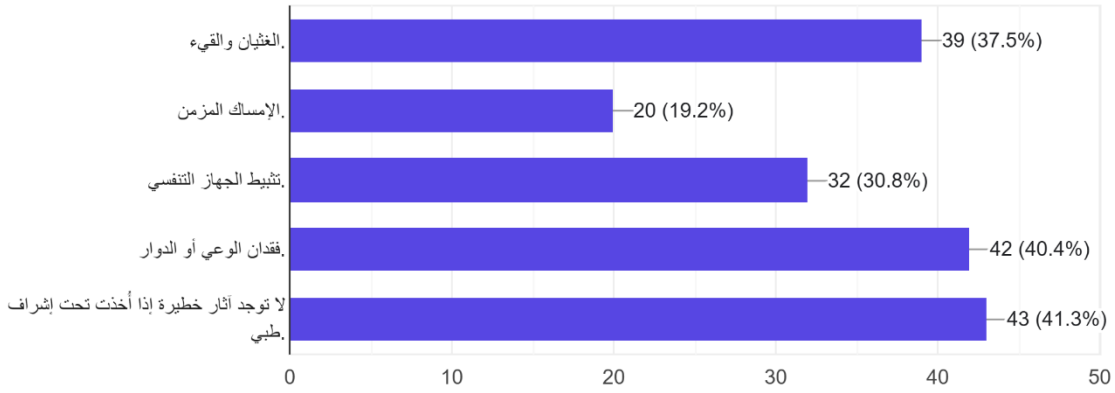
التوقف المفاجئ عن تناول هذه المسكنات بعد فترة طويلة قد يسبب أعراضاً (جسدية أو نفسية) مزعجة

103 responses



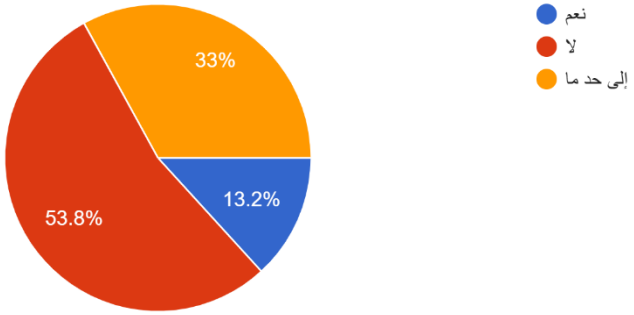
برأيك، ما هي أخطر الآثار الجانبية للمسكنات الأفيونية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)

104 responses



هل ترى أن المجتمع لديه وعي كافٍ بمخاطر سوء استخدام المسكنات الأفيونية

106 responses



ما هي الوسيلة الأفضل بنظرك لرفع مستوى الوعي حول هذا الموضوع؟

105 responses



20.3. استنتاج الاستبيان:

شملت الدراسة 105 مشاركًا، وأظهرت النتائج أن غالبية أفراد العينة كانوا من الإناث بنسبة 68.6%، ومن الفئة العمرية 20–35 سنة بنسبة 59.6%، كما أن 59.6% من المشاركين كانوا من حملة الشهادات الجامعية، بينما كان 58.8% من خارج القطاع الصحي.
فيما يتعلق بالمعرفة بالمسكنات الأفيونية، أظهرت النتائج أن 61.5% من المشاركين يستطيعون التمييز بشكل واضح بين المسكنات العادية والمسكنات الأفيونية، مما يعكس مستوى جيدًا من الوعي الدوائي. كما أشار 68.6% إلى أن المسكنات الأفيونية لا يمكن صرفها دون وصفة طبية، وهو ما يدل على إدراك جيد للضوابط القانونية المرتبطة باستخدام هذه الأدوية.
أما بالنسبة لمصادر المعلومات الدوائية، فقد كان الطبيب أو الصيدلاني المصدر الرئيسي للمعلومات لدى 54.4% من المشاركين، مما يؤكد أهمية دور الكوادر الصحية في نشر الوعي الدوائي الصحيح. كما بينت النتائج أن 58.7% من المشاركين لم يسبق لهم تناول مسكن قوي بناءً على نصيحة شخص غير مختص، وأن 61% يلتزمون بالجرعة الموصوفة ولا يقومون بزيادتها من تلقاء أنفسهم عند عدم تحسن الألم.
وأظهرت الدراسة أن 81% من المشاركين يحتفظون بالمسكنات المتبقية في المنزل لاستخدامها مستقبلًا، وهي نتيجة تستدعي الانتباه لما قد يترتب عليها من مخاطر سوء الاستخدام أو الاستخدام دون استشارة طبية. كما تبين أن 65.7% يحرصون دائمًا على قراءة النشرة الداخلية للدواء قبل استخدامه.
وفيما يتعلق بالمواقف تجاه المسكنات الأفيونية، وافق 79.8% من المشاركين على أن الاستخدام المطول لهذه الأدوية قد يؤدي إلى الاعتياد أو الإدمان حتى عند استخدامها بوصفة طبية، بينما رفض 72.6% فكرة أن زيادة الجرعة تلقائيًا عند عدم الشعور بالتحسن تُعد تصرفًا آمنًا. كذلك اعتقد 65% أن التوقف المفاجئ عن تناول المسكنات الأفيونية بعد استخدامها لفترة طويلة قد يؤدي إلى أعراض انسحابية مزعجة.
وعند سؤال المشاركين عن أخطر الآثار الجانبية للمسكنات الأفيونية، كانت أكثر الإجابات اختيارًا هي عدم وجود آثار خطيرة إذا استُخدمت تحت إشراف طبي بنسبة 41.3%، تليها فقدان الوعي أو الدوار بنسبة 40.4%، ثم الغثيان والقيء بنسبة 37.5%، وتثبيط الجهاز التنفسي بنسبة 30.8%.
كما أظهرت النتائج أن 53.8% من المشاركين يرون أن المجتمع لا يمتلك وعيًا كافيًا بمخاطر سوء استخدام المسكنات الأفيونية، في حين رأى 58.1% أن تشديد الرقابة الصيدلانية على صرف هذه الأدوية هو أفضل وسيلة لرفع مستوى الوعي والحد من سوء استخدامها.
وبشكل عام، تشير نتائج الدراسة إلى وجود مستوى جيد من المعرفة والوعي لدى المشاركين فيما يتعلق بالمسكنات الأفيونية ومخاطرها، إلا أن بعض النتائج تكشف الحاجة إلى تعزيز التثقيف الصحي حول الآثار الجانبية، ومخاطر الاحتفاظ بالأدوية المتبقية، وأهمية الالتزام

بالتعليمات الطبية. لذلك توصي الدراسة بتكثيف البرامج التوعوية ودعم دور الصيادلة والأطباء في نشر المعلومات الصحيحة لضمان الاستخدام الآمن والرشيد للمسكنات الأفيونية.

المراجع:

Brunton, Laurence L., Randa Hilal-Dandan, and Björn C. Knollmann. *Goodman & Gilman's* 1. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2023.

2.Katzung, Bertram G., Susan B. Masters, and Anthony J. Trevor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2021.

3.Rang, H. P., J. M. Ritter, R. J. Flower, and G. Henderson. *Rang & Dale's Pharmacology*. 10th ed. Elsevier, 2021.

4.Rosenblum, Andrew, Lisa A. Marsch, Herman Joseph, and Robert K. Portenoy. "Opioids and the Treatment of Chronic Pain: Controversies, Current Status, and Future Directions." *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 16, no. 5 (2008): 405–416.

5.Volkow, Nora D., and Thomas A. McLellan. "Opioid Abuse in Chronic Pain—Misconceptions and Mitigation Strategies." *New England Journal of Medicine* 374, no. 13 (2016): 1253–1263.

6.Koob, George F., and Nora D. Volkow. "Neurobiology of Addiction: A Neurocircuitry Analysis." *The Lancet Psychiatry* 3, no. 8 (2016): 760–773.

7.Nestler, Eric J. "Cellular Basis of Memory for Addiction." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 15, no. 4 (2013): 431–443.

8.American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. 5th ed. Washington, DC: APA Publishing, 2022.

9.National Institute on Drug Abuse. *Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2020.

10.World Health Organization. *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. Geneva: WHO Press, 2009.

11.Waldhoer, Maria, Helen Bartlett, and Jennifer L. Whistler. "Opioid Receptors." *Annual Review of Biochemistry* 73 (2004): 953–990.

12.Pasternak, Gavril W. "Opioids and Their Receptors: Are We There Yet?" *Neuropharmacology* 76 (2014): 198–203.

13.Trescot, Andrea M., et al. "Opioid Pharmacology." *Pain Physician* 11, no. 2 (2008): S133–S153.

14.Pathan, Hasnain, and Jeremy Williams. "Basic Opioid Pharmacology: An Update." *British Journal of Pain* 6, no. 1 (2012): 11–16.

15.Fields, Howard L. *Pain*. New York: McGraw-Hill, 1987.

16.Guyton, Arthur C., and John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.

17.Kandel, Eric R., et al. *Principles of Neural Science*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2021.

18.Purves, Dale, et al. *Neuroscience*. 6th ed. Oxford University Press, 2018.

19.Al-Hasani, Ream, and Michael R. Bruchas. "Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior." *Anesthesiology* 115, no. 6 (2011): 1363–1381.

20.Snyder, Solomon H. *Drugs and the Brain*. New York: Scientific American Library, 1986.

21.Yaksh, Tony L., et al. "Morphine Pharmacology." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 54 (2014): 511–538.

22.Osborne, Richard, et al. "Morphine and Metabolites in Renal Failure." *Journal of Pain and Symptom Management* 7, no. 5 (1992): 263–268.

23.Smith, Howard S. "Opioid Metabolism." *Mayo Clinic Proceedings* 84, no. 7 (2009): 613–624.

24.Inturrisi, Charles E. "Clinical Pharmacology of Opioids for Pain." *The Clinical Journal of Pain* 18, no. 4 (2002): S3–S13.

25.Mercadante, Sebastiano. "Opioid Metabolism and Clinical Aspects." *European Journal of Pharmacology* 769 (2015): 71–78.

26.Laurence, David R., et al. *Clinical Pharmacology*. 9th ed. Churchill Livingstone, 2000.

27.Katz, Nathan. "Morphine Safety and Toxicity." *Pain Management* 5, no. 2 (2015): 79–89.

28.Gutstein, Howard B., and Huda Akil. "Opioid Analgesics." In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 2023.

29.Foley, Kathleen M. "The Treatment of Cancer Pain." *New England Journal of Medicine* 313, no. 2 (1985): 84–95.

30.Kalso, Eija. "Morphine in Cancer Pain." *Pain* 112, no. 3 (2004): 372–380.

31.Crews, Kristine R., et al. "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2D6 Genotype and Codeine Therapy." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 95, no. 4 (2014): 376–382.

32.Gasche, Yvan, et al. “Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism.” *New England Journal of Medicine* 351, no. 27 (2004): 2827–2831.

33.Madadi, Parvaz, et al. “Safety of Codeine during Breastfeeding.” *Canadian Family Physician* 53, no. 1 (2007): 33–35.

34.FDA. *Codeine Information and Drug Safety Communication*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2023.

35.Trescot, Andrea M. *Opioid Pharmacology and Clinical Applications*. Elsevier, 2010.

36.Pergolizzi, Joseph, et al. “The Role of Hydrocodone in Pain Management.” *Journal of Opioid Management* 11, no. 1 (2015): 21–34.

37.Zacny, James P., et al. “Subjective, Psychomotor, and Physiological Effects of Hydrocodone.” *Psychopharmacology* 172 (2003): 329–336.

38.Leow, Keng, et al. “Oxycodone Pharmacokinetics.” *Clinical Pharmacokinetics* 31, no. 2 (1996): 101–119.

39.Cicero, Theodore J., et al. “Abuse of OxyContin.” *New England Journal of Medicine* 349, no. 5 (2003): 437–438.

40.Webster, Lynn R. “Risk Factors for Opioid Abuse and Misuse.” *Pain Medicine* 18, no. 8 (2017): 1509–1518.

41.Stanley, Theodore H. “The Fentanyl Story.” *Journal of Pain* 15, no. 12 (2014): 1215–1226.

42.Armenian, Patrick, et al. “Fentanyl, Fentanyl Analogs and Novel Synthetic Opioids.” *Neuropharmacology* 134 (2018): 121–132.

43.Suzuki, Jody, and Theodore J. Cicero. “Fentanyl and the Opioid Epidemic.” *Current Opinion in Psychiatry* 32, no. 4 (2019): 282–287.

44.CDC. *Synthetic Opioid Overdose Data*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2024.

45.NIDA. *Fentanyl DrugFacts*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2024.

46.Scholl, Lawrence, et al. “Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths.” *MMWR* 67, no. 5152 (2019): 1419–1427.

47.O’Donnell, Julie, et al. “Deaths Involving Fentanyl.” *Morbidity and Mortality Weekly Report* 66, no. 43 (2017): 1197–1202.

48.Moss, Richard B., et al. “Anesthetics and Fentanyl Toxicity.” *Critical Care Clinics* 28, no. 4 (2012): 611–622.

49.Kuczynska, Kamila, et al. “Abuse of Fentanyl.” *Forensic Science International* 289 (2018): 207–214.

50.Comer, Sandra D., et al. “Abuse Liability of Fentanyl.” *Addiction Biology* 23, no. 1 (2018): 5–17.

51.Dayer, Philippe, Marc Desmeules, and Denis Collart. “Pharmacology of Tramadol.” *Drugs* 53, suppl. 2 (1997): 18–24.

52.Bamigbade, Thomas A., et al. “Tramadol: Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome.” *Pain Physician* 10, no. 2 (2007): 399–400.

53.Gillman, P. Ken. “Tramadol and Serotonin Toxicity.” *British Journal of Anaesthesia* 95, no. 4 (2005): 434–441.

54.Labate, Angelo, et al. “Tramadol and Seizures.” *Epilepsia* 46, no. 12 (2005): 1994–1996.

55.Sansone, Randy A., and Lori A. Sansone. “Tramadol: Seizures, Serotonin Syndrome, and Coadministered Antidepressants.” *Psychiatry* 7, no. 4 (2010): 17–21.

56.Talaie, Hassan, et al. “Dose-Independent Occurrence of Seizure with Tramadol.” *Journal of Medical Toxicology* 5, no. 2 (2009): 63–67.

57.Shadnia, Shahin, et al. “Tramadol Intoxication.” *Clinical Toxicology* 46, no. 7 (2008): 667–670.

58.Ryan, Niamh M., and Geoffrey K. Isbister. “Tramadol Overdose Causes Seizures and Respiratory Depression.” *Clinical Toxicology* 53, no. 6 (2015): 545–550.

59.FDA. *Tramadol Safety Labeling Changes*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2022.

60.World Health Organization. *Critical Review Report: Tramadol*. Geneva: WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2018.

61.Johnson, Rolley E., Paul J. Fudala, and Robert B. Payne. “Buprenorphine: Considerations for Pain Management.” Journal of Pain and Symptom Management 29, no. 3 (2005): 297–326.

62.Walsh, Sharon L., Gary E. Preston, Mary L. Stitzer, Maxine L. Cone, and George E. Bigelow. “Clinical Pharmacology of Buprenorphine: Ceiling Effects at High Doses.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 55, no. 5 (1994): 569–580.

63.Cowan, Alan, and Kabir Lutfy. “Buprenorphine: The Basic Pharmacology Revisited.” *Journal of Addiction Medicine* 1, no. 2 (2007): 68–72.

64.Lutfy, Kabir, and Annette Cowan. “Buprenorphine: A Unique Drug with Complex Pharmacology.” *Current Neuropharmacology* 2, no. 4 (2004): 395–402.

65.Mattick, Richard P., Courtney Breen, Jo Kimber, and Marina Davoli. “Buprenorphine Maintenance versus Placebo or Methadone Maintenance for Opioid Dependence.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2014): CD002207.

66.Fudala, Paul J., Thomas P. Bridge, Herbert Herbert, et al. “Office-Based Treatment of Opiate Addiction with Buprenorphine.” *New England Journal of Medicine* 349, no. 10 (2003): 949–958.

67.Ling, Walter, et al. “Buprenorphine Tapering Schedule and Illicit Opioid Use.” *Addiction* 104, no. 2 (2009): 256–265.

68.Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). *Buprenorphine Quick Start Guide*. Rockville, MD: SAMHSA, 2023.

69.National Institute on Drug Abuse. *Medications to Treat Opioid Use Disorder*. Bethesda, MD: NIH, 2022.

70.FDA. *Buprenorphine Drug Safety Communication*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2023.

71.Errick, John K., and Robert E. Heel. “Nalbuphine: A Preliminary Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy.” *Drugs* 26, no. 3 (1983): 191–211.

72.Beaver, William T., and Sidney Wallenstein. “A Clinical Evaluation of Nalbuphine.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 18, no. 5 (1975): 562–570.

73.Lake, Cynthia L., et al. “Nalbuphine: Pharmacology and Clinical Applications.” *Anesthesia & Analgesia* 67, no. 7 (1988): 638–645.

74.Romagnoli, Agostino, and Robert Keats. “Nalbuphine and Respiratory Depression.” *Anesthesiology* 63, no. 2 (1985): 198–203.

75.Schmidt, Werner K., et al. “Nalbuphine: Pharmacological Profile.” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223, no. 1 (1982): 157–166.

76.Jacox, Ann K., et al. *Management of Cancer Pain*. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1994.

77.Heel, R. C., et al. “Nalbuphine: A Review.” *Drugs* 30, no. 6 (1985): 567–595.

78.Hoskin, Peter J., and Michael Hanks. “Nalbuphine in Cancer Pain.” *Palliative Medicine* 5, no. 2 (1991): 111–117.

79.Gutstein, Howard B., and Huda Akil. “Opioid Analgesics.” In *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2023.

80.Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2021.

81.Boyer, Edward W. “Management of Opioid Analgesic Overdose.” *New England Journal of Medicine* 367, no. 2 (2012): 146–155.

82.Wermeling, Daniel P. “A Response to the Opioid Overdose Epidemic: Naloxone Nasal Spray.” *Drug Delivery and Translational Research* 3, no. 1 (2013): 63–74.

83.Kim, Hong K., et al. “Naloxone Use in Opioid Overdose.” *Clinical and Experimental Emergency Medicine* 4, no. 4 (2017): 199–206.

84.Lynn, Richard R., and Jennifer L. Galinkin. “Naloxone Dosage for Opioid Reversal.” *Therapeutic Advances in Drug Safety* 9, no. 1 (2018): 63–88.

85.Clarke, Susan F. J., et al. “Naloxone in Opioid Poisoning.” *British Medical Journal* 346 (2013): f174.

86.World Health Organization. *Community Management of Opioid Overdose*. Geneva: WHO Press, 2014.

87.Centers for Disease Control and Prevention. *Lifesaving Naloxone*. Atlanta: CDC, 2023.

88.National Institute on Drug Abuse. *Naloxone DrugFacts*. Bethesda, MD: NIH, 2024.

89.FDA. *Naloxone Drug Safety Information*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2023.

90.Olson, Kent R. *Poisoning and Drug Overdose*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2022.

91.Krupitsky, Evgeny, et al. “Injectable Extended-Release Naltrexone for Opioid Dependence.” *The Lancet* 377, no. 9776 (2011): 1506–1513.

92.Sullivan, Maria A., and Herbert D. Kleber. “Naltrexone Treatment for Opioid Dependence.” *Harvard Review of Psychiatry* 14, no. 5 (2006): 228–238.

93.Comer, Sandra D., et al. “Injectable, Sustained-Release Naltrexone for the Treatment of Opioid Dependence.” *Archives of General Psychiatry* 63, no. 2 (2006): 210–218.

94.Lee, Joshua D., et al. “Comparative Effectiveness of Extended-Release Naltrexone versus Buprenorphine.” *The Lancet* 391, no. 10118 (2018): 309–318.

95.Minozzi, Silvia, et al. “Oral Naltrexone Maintenance Treatment for Opioid Dependence.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2011): CD001333.

96.National Institute on Drug Abuse. *Principles of Drug Addiction Treatment*. 3rd ed. Bethesda, MD: NIH, 2020.

97.SAMHSA. *TIP 63: Medications for Opioid Use Disorder*. Rockville, MD: SAMHSA, 2021.

98.FDA. *Vivitrol (Naltrexone) Prescribing Information*. Silver Spring, MD: FDA, 2023.

99.O’Brien, Charles P. “Anticraving Medications for Relapse Prevention.” *American Journal of Psychiatry* 162, no. 8 (2005): 1423–1431.

100.Kosten, Thomas R., and Tony P. George. “The Neurobiology of Opioid Dependence.” *Science & Practice Perspectives* 1, no. 1 (2002): 13–20.

101.American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. 5th ed. Washington, DC: APA Publishing, 2022.

102.World Health Organization. *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)*. Geneva: WHO, 2022.

103.National Institute on Drug Abuse. *Screening and Assessment Tools Chart*. Bethesda, MD: NIH, 2021.

104.Moeller, Karen E., Christopher Lee, and Robert Kissack. “Urine Drug Screening: Practical Guide for Clinicians.” *Mayo Clinic Proceedings* 83, no. 1 (2008): 66–76.

105.Kosten, Thomas R., and Thomas George. “The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment.” *Science & Practice Perspectives* 1, no. 1 (2002): 13–20.

106.DiPiro, Joseph T., et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2023.

107.Brunton, Laurence L., Randa Hilal-Dandan, and Björn C. Knollmann. *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2023.
108.SAMHSA. *TIP 63: Medications for Opioid Use Disorder*. Rockville, MD: SAMHSA, 2021.

109.World Health Organization. *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. Geneva: WHO Press, 2009.

110.National Institute on Drug Abuse. *Medications to Treat Opioid Use Disorder*. Bethesda, MD: NIH, 2022.

111.Volkow, Nora D., et al. "Medication-Assisted Therapies—Tackling the Opioid-Overdose Epidemic." *New England Journal of Medicine* 370, no. 22 (2014): 2063–2066.

112.Connery, Hilary S. "Medication-Assisted Treatment of Opioid Use Disorder." *Harvard Review of Psychiatry* 23, no. 2 (2015): 63–75.

113.Kleber, Herbert D. "Pharmacologic Treatments for Opioid Dependence." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 9, no. 4 (2007): 455–470.

114.Hepler, Charles D., and Linda M. Strand. "Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care." *American Journal of Hospital Pharmacy* 47, no. 3 (1990): 533–543.

115.American Society of Health-System Pharmacists. "ASHP Statement on the Pharmacist's Role in Substance Abuse Prevention, Education, and Assistance." *American Journal of Health-System Pharmacy* 77, no. 5 (2020): 354–365.

116.International Pharmaceutical Federation. *Pharmacists Supporting Public Health*. The Hague: FIP, 2021.

117.Centers for Disease Control and Prevention. *Pharmacists: On the Front Lines of the Opioid Overdose Epidemic*. Atlanta: CDC, 2022.

118.Puspitasari, Henny P., et al. "Pharmacists' Roles in Health Promotion and Prevention." *Integrated Pharmacy Research and Practice* 9 (2020): 1–10.

119.Chou, Roger, et al. "Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain." *Annals of Internal Medicine* 166, no. 7 (2017): 493–505.

120.Dowell, Deborah, Tamara M. Haegerich, and Roger Chou. "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain." *Journal of the American Medical Association* 315, no. 15 (2016): 1624–1645.

121.Tick, Heather, et al. "Evidence-Based Nonpharmacologic Strategies for Comprehensive Pain Care." *Explore* 14, no. 3 (2018): 177–211.

122.National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*. Washington, DC: National Academies Press, 2017.

123.World Health Organization. *WHO Guidelines on the Management of Chronic Pain in Adults*. Geneva: World Health Organization, 2023.

124.Katzung, Bertram G., Susan B. Masters, and Anthony J. Trevor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2021.