

* ال effect له Herbal أو الأفيون كانه معروف من آلاف السنين ، كما مكوناته عرفوها من 50 سنة تقريباً ، كانوا يستخدموا ال opium ككل ، ياخذوا عصاره هادي النبتة ويستخدموه لـ analgesia وال euphoria بتعطي المزاج ، والو sedating بتخليهم sleepy صنفوها انها نبتة الآلهة (واهم الاله بتعهم Morpheus) آله الاحلام ، وهذا ال effect كانوا يستخدموه الملوك لانه قوي ، النبتة لها (Papaver somiferum) هي زهرة لو فتحت هادي الزهرة قبل مرحلة ال ripening (يعني قبل متحول الى بنور) صيطلع منها juice لونه ابيض (extract) ، هادا هو ال juice بي يعطيك ال effect لـ opium
 [زراعة بتكون in legal ، وتحت الاشراف]

عصاره يحصلوا على اكبر تركيز من ال extract ليختاروا وقت القجر ، وقبل شهر ripening للزهرة ، لما كتبت المختبرات صبا ال extract هادا وفصلنا المواد عنه بعف وطلعنا اول مادة وكانت هي ال Morphine ، لما دررناها وعرفنا بركله وبيده يبروح وبيده ال receptor تبعه في الصبغ ← عرفنا وقتها انو زينا خالف مورفين في جسمنا ← (endogenous peptide) وهما ثلاثة : endorphins ، enkephalins ، dynorphins
 فوقفنا عرفنا اتوحي الجسم pain pathway

← والجسم هيتكلم عن ال severe pain ، وال pain هو unpleasant sensation يعني
 من ال peripheral الى ال central ، وسبب اتوحي عن tissue damage ، MI ، ... ، intestinal obstruction ، قطع في كبد ، حرقه
 مريض ال MI اول ميوزل على الاستقبال ← بتعطي مورفين

← في ال assessment of severity

7 فما فوق ← severe pain ، تحت ال 7 ← moderate
 في اكثرهم scale وكك الاسمير ليشاء وايي لاني تسال المريض قدسيت في [10]
 ال pain منزه ، يعني تعتمد على وصف المريض للالم ← Visual Analogue scale
 (قاعدة وتحتا 100 خط ← الي بيحدد درجة ال pain هو المريض ، غير مسهوح بالاك كطبيب
 انك تغل underestimation لآيا pain)

* طبيب مريض ال ICU ياتي عليه ventilation وما بيتركهم ، ال طفل ، على ابي هتعتقد
 في severity assessment ؟ Face pain scale

لانه illegal المريض يكون مشا قادر يتكلم وتسيب في ال pain
 المرضي ياتي بيكونوا تحت ال amesthesia ، اول حاجج بتفكر فيها لتواضع عنهم الالم
 من قواعد ال amesthesia ← amnesia ، analgesia ، CNS depression
 اصبح ال stimulus ← وبخفة ذلك لما تعطي analgesic مع ال amesthesia

Pain Physiology

* تنتقل ال stimulus من PNS إلى CNS بواسطة afferent ، وتصل إلى spinal cord .

← ال input ال sensory حي ال PNS في + لها transduction

← توصيل ال stimulus من ال PNS إلى ال spinal cord ← transmission

← توصيل ال signal ال spinal cord إلى ال brain ← perception

* ال brain يصدر ، والرد الفوري من طريق ال efferent ، ما يلي ال perception من توصيل ال spinal cord ، هذا مستوى من ال Modulation

(ال brain يبرر على الرسالة بأنه يخفف الألم) ← فينبط ال neurotransmitters to inhibit & modulate the signals .

↳ endorphins , enkephalins , or dynorphins

← عتاه كده لست لما تفقره بعد فترة يخفف الألم بعد من ينطق تص فيه .

← إلى طلع من العلية بكده بصرخ ، بعد كم ساعة هتدق فيه بدأيته في وقت سوي .

هذا هست عتاه لحننا اتخلط ، هادا من غير ربنا ، لغو اتخلط ال modulation وال perception و طلع المحور فيه الداخلي يلي ربنا خلطه جوا ال brain .

* ال types ال pain ← neuropathic pain

← nociceptive pain (بني الوعية)

:: مراكز الإحساس (مستقبلات الألم في الجسم) → حرقه / وقع وانكر / غز / ...

بنسجها ← nociceptors

* أنواع ال nerves ال حاملة ال stimulus وطبقة في ال spinal cord (afferent):

$A\alpha$, AB , $A\delta$ (دلتا) , C

ال diameter تبين مختلف ، السرعة ال transduction مختلفة ← الفرق ال (A)

← الله ترتيب الخطوط ال

[1] Periphery (transduction)

ال ال nociceptors حس ال stimulus (mechanical, thermal, chemical)

وتنقل ال signal بال neurons ← $A\delta$ (نوع واحد) ، أو C (نوعين)

ال ال spinal cord

[2] Transmission (spinal cord)

قبل منخل ال spinal cord في ال dorsal horn ganglia ، في ال synapse

وعلى طرف حاملة ال (Rt) يخرج تدخل ال spinal cord (Lt)

:: ينزل ال opposite side ال spinal cord

(يعني إلى يمينك يليه اليسار الجزء ال spinal)

Brain [3] ← وظيفته لا Thalamus + limbic system و cortex و brain stem
 perception و feeling for the state of the body
Modulation [4] ← فيزياء الراد و هيكلة الذاكرة و descending pathway (efferent)
 و inhibition لا pain signals و تنظيم نقل الألم (تخفيف الألم)

كيفية (4) : ينتقل كل الحواس بالألم ال purple ، إلى بلدي هو ال prefrontal cortex ، locus ، Periaqueductal Gray ، Amygdala ، hypothalamus ، Thalamus
 كل هادول ألكو ينال فيهم receptors لا neurotransmitters (ال enkephalin و others ...)
 هادي ال عاكس هي هتستغل فيها و تحمل tolerance أو تخفيف للألم ← لغاها ال
 dorsal horn و هي بتستغل عات تعطي ال effect لا analgesia .
 ← ال موجود ال medulla oblongata ياي فيها ANS ← يعني هسوك suppression لا sympathetic
 و هادا معاك لئو هسوك ال hypotension
 هسوك ال bradycardia ال heart

* مكان موجود ال medulla ال respiratory center ← يعني ال عاكس ال inhibition
 و بكه من هتخلع ياد activation لا CO_2 ← unresponsive for hypercapnia .
 فهاد ال CO_2 بدو sensing لها .
 ال ياي بياضوا جرعة زيادة و بيوقوا بيكوه السبب ال respiratory depression .
 * بالنسبة ال hypothalamus لها pathway ال pituitary ← هيب لينا هتلال suppression
 و بكه اثرنا على ال pituitary ← هسوك endocrine disturbance
 decrease GH , prolactin , & testosterone .

Opioid receptors

[1] mu receptors [2] Kappa receptors [3] delta receptors

↳ analgesic (لكن أنواع ال pain) عات

* ال Kappa لها عاتة ال chemical & thermal nociception ، ال mechanical ال
 يعني واد انكسر ← ال عات هادا هسوك عاتة ال (mu) ، ال mechanical transmission
 ال اكمل stimulation هادي ال receptors واد بالمروفيه ال ال endogenous

هسوك ← inhibition of adenylyl cyclase ← نقل cAMP

presynaptic receptor

postsynaptic receptor

↓
intracellular Ca^{+2} هسوك

↓
inhibition of action potential

↓
هتطلع البوتاتير (K⁺ efflux)

hyperpolarization

more inhibition

في الاكس انما كده قلت ان neurotransmitters ← وينبغي اننا نستهدف حاجه بتعمل excitation
 لا pain وبجملها inhibition (زي ال NMDA receptor) تبع ال glutamate هاد ابيزيد
 ال pain) ← لا تسخت ال receptors تعوي (المورفين وغيره...) علات inhibition
 لا pain وخلينا ال pain more tolerated.

الايبلا (11) ← ميزت فيه الالكورة بينه natural وفي semi-synthetic & synth.
 الالك هذرك كل واحد فيهم

Morphine

* less lipophilic than others * less BBB penetration than others

← هاد ايت معناها انو قليل ، هو very potent (حاجه زي الحمر)

اعطيه باي طريقه كانت ال absorption تبعه ممتاز ، صه المعجزات اللى حاربنا خلقها

← استجوبى في (Morphine) (آله الحلام) ، وكنيا ليطلمه وقت العجز عنه ال concent.
 اخلت ما يحكمه

← ال sedative effect ← كل المواد اللى بتطي الولد بصله بنسبها في (narcotics)

وهو منها المورفين والكافيين وسبب في غيرها مخدرات كثير

← ضلت مشكلتها مع هادي الامويه ال abuse وال addiction (الدمانه)

← ال receptors تبعها الموجود في ال pain pathway برفو لقيناها موجود في ال
 GIT وال bladder

لم وبكه انت لبتك ال motility لا GI ، وبتزود ال tone لا anal sphincter

يعني constipation ، حتى اننا هتزد ال tone كل ال biliary tract وهنيز

ال tone لا sphincter of oddi وهنيز constriction ← معي الكلام ما بعطيه

لواحد عنده cholecystitis لانت هيزود ال pain تبعه

∴ المورفين بعطيه لاني pain في الدنيا ما عدا ال cholecystitis

← ال actions

* analgesia ← فكنا ال pain تبعه ✓

* euphoria ← هادي stimulatory effect هيزود ال powerful وال well-being

هيجت حاله في عالم تاني مبيوط والدنيا جميله

* respiration ← هتقل respiratory depression ، وكل زياده في الجرعة مقابلها

depression زياده لفتح ما كد ال shut down ووقف ال respiration وسبوت

هنا كل واحد بيدخل فيه ؟ هوا ال risk بيكون ال naive يلي عمره هاتخذ منها

فانتبه مع هاد الناس بيطيم low dose و slowly

كل مكان في recurrent انو اخذها ال risk بيدل ← بيمر tolerance

* depression of cough reflex ← antitussive كالم يعملوا بحدود أكثر
لأنه الموانع على Codeine و dextromethorphan

* miosis ← تضيق الحد على الاستقبال في coma و scale (3) و
و هتفكره brain death ← اتطلع على عينه متقلبتا (full dilated not reactive)
يعني brain death ولكن لو اتطلعت على عينه ولقيتها miosis (constricted)
اعرف وقتها لثوماض حادة.

نحكي قصة // لما واحد على الاستقبال coma ولا حركة وال scale (3) ، يعني ميت
والسكراتة من عارضيه أو يخلولوا حكا خلعت دولوه على الباطنة على صيغوت ، اظه
لما لقوا السكراتة من عارضيه يعملوا على راحوا حكا لثوماض inhalation box
(منه من كوناها الى larynx) ، الكهم أعطوه في أنبوبه من ال antidote و هتفكر
عنه ، ويجرها صعي وربطوه ، ويجريه دولوه على النفس لانه addicted .

* emesis ← بيجل stimulation ل Chemoreceptor trigger zone و هتفكر
emesis و nausea و vomiting .

لم علاجها لثوماض من بازبط ال عله emesis وانحر النوع ، يعني يياض
morphine كوله على hydromorphone ← ثم oxycodone ، بحد اكله واحد
لكن ال اكل واحد ما يجال ال emesis ، اكل كالم نفس المجموعة .
هتقل ال equivalent dose .

طب طالما نفس المجموعة ليست واحد بيجل emesis والتي لا ؟ من عارضيه (٢)
* GI ← كوناها

* Cardiovascular ← bradycardia & hypotension

* histamine release ← كالم يعملوا هذا ال effect ، زي شكل ال urticaria
بيجل علامات حمراء على الجسم و (هنا) حكة ، على عرق لثوماض ، بسطع
هذا متعلقة لوجع ال asthma ← بيجل bronchoconstriction .

* hormonal action ← GH ، testosterone ، prolactine ↓

* Labor ← كل المجموعات بيحبها بال labor ، بسبب أكثر واه ال Meperidine

هذا هو اللد في عالم ال gynecology و هو انهم side effects
← لما بيظهره ان نرج الال خلال ال labor ، لو اخطت //

① هتفكره delay و prolongation في ال 2nd stage من ال labor .

② بيخل على ال placenta (نفس lipophilic) ← بيجل bradycardia ال fetus
و هتفكره respiratory depression و بيجل respiratory distress syndrome .
يعني الطفل هينول نفسو تعب و هتطلع من عنده على الحمار ، و هتفكره
ال apgar score هتقله decreased .

∴ لو negative على الطفل ← هذا لو أعطيه IM خلال ال labor .

طبيب كيف لو انخبطت لوصف C-section والتخدير تبعها spinal or epidural (يعني الـ Fontanyle) ، تاك تخلص الطفل هياطلهم عنده على الحضانة عاكة بتظنه عليه ويعالوله stabilization بغيره يطلعوه للنوم .

[illegible]

hyperthermia, withdrawal, immunosuppression ← immune system

weak infection $\rightarrow$ reg infection

* **Tolerance** ← أيا إلى و يجوز حصة لكل و قد قد في effect
كنت قد على و العينة التامة لك و tolerance

cell physiology function || homeostasis || cell balance ← dependence *

withdrawal syndrome || physiological function disturbance || hemodynamic instability || dependence ← addiction

addiction ← الإدمان (عقود نفسية يتخللها الجبري يرونها يرونها) حالة الإدمان
كل من هذا الإدمان فهو addiction ، يعني وأن هذا الإدمان علاج وبيع وكان
بإدمانها هذا هو addicted .

serere parib $\leftrightarrow$ analgesia il lozimi, narcotics il gel cap il alio $\leftrightarrow$
antitussive o diarthen il lozimi.

pulmonary edema due to increased hydrostatic pressure, local vasodilation of interstitial vessels, increased pressure, increased venous capacity, increased fluid shifting from intravascular to interstitial space.

Furosemide 1g qd ← pulmonary edema & symptoms & relieving dyspnoea

وحيثما كان هناك pulmonary edema، يكون effect على القلب

capacitly (PG) stimulation (CNS) vasodilation ← dilates the blood vessels
analgesia & amnesia ← (CNS) → anesthesia

analgesia suppression of stimulant
Fentanyl & Enalapril narcotics

Fentanyl, Nitroglycerin $\leftarrow$ narcotics

Pharmacokinetics * immediate release ال الفوريفيه من كبر خبز و بخر (س)

absorption ال فوريفيه ليله فوج و يكون more consistent (دقة)

sustained release ال فوريفيه

* sustained release ال فوريفيه

Distribution * highly distributed (بموجب و من و) less

lipophilic ال فوريفيه و من و من و من و cross ال BBB

more lipid soluble ال فوريفيه و ال methadone و ال fentanyl و يكون

Metabolism * ال فوريفيه ال (M6G) و يكون active metabolite و ال

hepatic & renal problems ال فوريفيه ال accumulation ال فوريفيه

toxicity ال فوريفيه

* duration (4-5) ال فوريفيه و ال فوريفيه ال 24

metabolite ال accumulation ال فوريفيه

* و ال فوريفيه ال (M3G) و ال inactive و ال فوريفيه ال

neurotoxicity ال فوريفيه ال (M3G) و ال inactive

urine ال فوريفيه ال excretion ال فوريفيه ال urine

al (M6G) ال فوريفيه ال (M3G) ال فوريفيه ال (M6G)

* **constipation** ال فوريفيه ال opioids induced

al فوريفيه ال senna و ال cellulose fiber و ال loperamide

methylnaltrexone ال فوريفيه ال antagonist ال فوريفيه

peripherally acting و ال فوريفيه ال reverse

effect ال فوريفيه ال (centrally) و ال فوريفيه ال

withdrawal ال فوريفيه ال reversal ال فوريفيه ال chronic ال cancer

"**هبط السجائر و أكونه انسان جديد**" ال فوريفيه ال withdrawal symptoms

al فوريفيه ال (48-72 ساعة) ال فوريفيه ال tremors

restlessness ال فوريفيه ال convulsion ال فوريفيه ال symptoms

addiction ال فوريفيه ال dependence ال فوريفيه ال addiction ال فوريفيه ال

NV depression ال فوريفيه ال NV depression ال فوريفيه ال NV depression

respiratory depression ال فوريفيه ال NV depression ال فوريفيه ال NV depression

naive ال فوريفيه ال NV depression ال فوريفيه ال NV depression

benzodiazepines ال فوريفيه ال (هناها)

← هادي (black box warning) لانه ممكنه قتاله لو اطيبت مع بعض

← الجدول 8 (21) مهم وحفظ ويتجنب الكحول والكلية

مريض في ICU طب وجع (20 كيلو) بياض يومياً Morphine 20mg IV
مطلوب من النرجس اكله Fentanyl patch بدي ال dose equivalent

50 mcg → 5mg IV morphine

? → 20 → 200 mcg

وكان بديانتيه كيتحول من IV ← oral

5mg IV morphine → 15mg oral morphine

Codeine

* less potent than morphine (فرقة بمرحلة كبيرة كان)

والا مقدر انو 1/3 الجرعة ياتي بالمفعول ال codeine تقول داخل الجسم بانيتم الى morphine

→ (CYP2D6)

• لو واحد بياض CYP2D6 inhibitor حسه هسيفه هو ال analgesic ال codeine

او لو واحد بياض CYP2D6 inducer حسه هسيفه toxicity و خاصة لو كان naive

* وعنده كثير weak بسمونه ال antitussive effect ولا يتم prescription لانه ما زال هو addiction (abused)

Dextromethorphan

* antitussive و قتل واحد فيهم ممكنه يعجل addiction و ممكنه انو بياض

norespinephrine - serotonin reuptake inhibition (SNRI) و بياض ال serotonin و لو اكلتو
كانه دوا بياض ال serotonin ← serotonin syndrome (هسيفه ال serotonin ممكنه بكون)

Noscepine

↳ naturally (واكه لا يصنع) → مسكوقود

Oxycodone & oxymorphone

* ال انتيم semi-synthetic هو ال مورفين وال codeine

* ال oxymorphone ← more potent من ال oxycodone هو ال مورفين

أقل جرعة هو هادا ال respiratory depression

* ال oxycodone ← more potent من ال مورفين (هانا كلام الكحول) لكنه في الملايه
مكوب ليو two times more potent من ال مورفين

Tramadol * synthetic

* less potent than morphine * SNRI → Serotonin Syndrome

* metabolism via CYP2D6

↓
inhibition of CYP2D6
toxicity ↓

Diphenoxylate & Loperamide

↳ treatment of diarrhea

* (mu) receptors → GI → constipation ↓ diarrhea

* Loperamide → sedation ↓

(non-infective diarrhea) → Infection → anti-diarrhea

Propoxyphene

→ dextro. → analgesic
→ levo. → antitussive

mixed full synthetic forms like pure agonists
partial agonist like (agonist & antagonist)

Mixed → Pentazocine, Nalbuphine, butorphanol

* agonist in (mu) receptors & antagonist in (kappa) receptors

narcotics → respiratory depression

respiratory depression → chronic use → withdrawal

antagonist → withdrawal

Partial agonist → Buprenorphine

period of addiction ↓ Methadone ↓ detoxification

affinity ↓ receptor ↓ full effect ↓ morphine

يعني كده ان خلصت من ال effect مع ال morphine لو سالت كل ال receptors
والارتين نوع علاج ال addiction لازم داخل المستشفى او Clinic
ما يرفع في البيت .
* ويعتبر antagonist كده ال (happy)

ال withdrawal كذا ال 72 ساعة

ال 8 ساعات في drug craving & anxiety

8 - 24 ساعة في ال 3 ايام

يعني هم كلام من ال الية

* كلام من fatal ، بقدر القتل مع الية ، من اوصار seizure
ال (convulsion) (يعني)

ال Antidote ← Naloxone
حاجة ال antagonist كده ال (mu) receptors

* بيتر نفهم كويس لو ال half-life بقى كتر قصير

* من موجود (oral) ، بيت (IV)

ال (oral) ويزيد ليدل ، ال drug abuse مازال موجود لانه sustained release
ولو كان morphine بدو 8 ساعات اقل زمني .

وال antidote ال half life (1-2 ساعات) ، يعني كده ما يمشي بده تعطى اكلولة
يعني محتاج اكبر جرعات ال naloxone كل مدخل المرفعة ال toxicity .

Naltrexone ← (oral) ، وال half-life بقت طويلة كتر

من كتر مستعمل ← لانه لما بدي antidote بكون في emergency ويورعال IV

* emergency من ال narcotics كذا ال respiratory depression ← كتر بيترقها

ملامحات

← ليه ال placenta و morphine و هو ال lipophilic ؛ لانه في كل الاحوال داخل على

ال placenta والورفيم بيترق ال 8 ساعات ، في حالي حاجة نفس راحة وتخلص

من ال الجنين ما يحد كده (يعني) اكثر من 8 ساعات .

← المرأة ال addicted وحال ، هتجيب الطفل ال addicted وهتغير بخلافه من ال

addiction وبتب narcotics وبتغير بحاجة .

موفقية

دعواتكم...