



(قسمت اول)

## مروری بر داروهای ضد درد

دکتر مرتضی ریخته‌گر

کارشناس معاونت غذا و داروی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

### ■ تعریف درد

درد، احساس عاطفی نامطلوبی است که توام با آسیب بافتی بوده و یا بر مبنای آن تعریف می‌شود در شرایط عادی، احساس درد نتیجه تحریک گیرنده‌های درد می‌باشد که از مسیرهای شناخته شده درد رد شده و به مغز می‌رسند و دارای دو دسته گیرنده به شرح زیر می‌باشند.

۱- گیرنده‌های «مکانیکی - گرمایی» که دارای آستانه تحریک زیاد بوده و به عوامل تحریکی شدید و یا آسیب‌رسان به گیرنده‌ها پاسخ می‌دهند.

۲- نوسی‌سپتورها - این گیرنده‌ها از طرق مختلف قابلیت تحریک داشته و به تحریک‌های مکانیکی، حرارتی یا شیمیایی پاسخ می‌دهند. مواد داخل سلولی آزاد شده بعد از آسیب وارده به سلول

نیز توانایی تحریک این گیرنده‌ها را دارند.

دردهای ناشی از تحریک گیرنده‌های دسته اول فیبرهای هدایت‌کننده سریع و کم میلین (A) به مغز می‌رسند و تولید دردهای سریع، دقیق و متمرکز در منطقه‌ای خاص نموده و بازتاب‌های قطع درد را فعال می‌نمایند، در حالی که دردهای ناشی از تحریک گیرنده‌های دسته دوم از طریق فیبرهای عصبی بدون میلین نوع C به مغز منتقل شده و تولید دردی گنگ، کشدار و نامتمرکز یا منتشر در ناحیه‌ای قابل توجه می‌نمایند. دردها، از نظر ماهیتی به دو نوع مزمن و حاد تقسیم می‌شوند:

### □ درد حاد

این نوع درد، توام با ضربه یا بیماری بوده و دارای ماهیت، زمان و ناحیه قابل توصیف دقیق

می‌باشد و توام با بروز آن، تحت تاثیر سیستم عصبی خودمختار تغییرات علایم حیاتی از قبیل تاکی‌کاردی، افزایش فشارخون، عرق کردن و گشادی مردمک چشم مشاهده می‌گردد.

#### □ درد مزمن

این نوع درد شامل دردهایی است که به مدت چندین ماه ادامه داشته و به صورت الزامی با بروز ضربه و یا بیماری همراه نمی‌باشد و حتی ممکن است پس از بهبودی بیماری نیز وجود داشته باشند. علاوه بر این تمرکز، ماهیت و زمان بروز آن‌ها نیز در مقایسه با درد حاد، خفیف‌تر و گنگ‌تر می‌باشند. در مورد درد حاد، علایم حیاتی ناشی از درد یاد شده، به تناسب تطابق CNS با درد، ناپدید می‌شوند. بعضی از اشکال درد مزمن (که در مورد آن‌ها تصور درد مزمن وجود دارد) ممکن است ناشی از حملات درد توام با دوره‌های زمانی بی‌دردی باشند. در بیمارانی مبتلا به درد مزمن، توام با تشدید عوامل زمینه‌ای فیزیکی، روانی، تاثیر عوامل اجتماعی و عملکردی می‌باشد که در نتیجه، موجب تشدید درد می‌گردند.

درد، از دیدگاه فیزیولوژیک به دو دسته دردهای نوسی‌سپتو و نوروپاتی تقسیم می‌شود:

**الف - دردهای نوسی‌سپتو** که در اثر عوامل تحریکی آسیب‌رسان تولید شده ولی به صورت الزامی توام با آسیب به رشته‌های عصبی محیطی و یا CNS نمی‌باشند. بسته به رستورها یا اعصاب تحریک شده، این دردها ممکن است بدنی و یا احشایی باشند. درد بدنی (سوماتیک)، معمولا در ناحیه خاصی متمرکز بوده و تمرکز آن در ناحیه خاصی می‌تواند عمیق، دقیق، تیز و یا گنگ،

آزاردهنده، برنده (مثل فرو رفتن چاقوی تیز) و کوبنده یا فشاری توام با تهوع یا استفراغ باشد. این نوع دردها معمولا با ضددردهای معمولی قابل تسکین هستند.

**ب - دردهای نوروپاتیک** ممکن است ناشی از آسیب وارده به اعصاب (و گیرنده‌های محیطی آن‌ها) و یا عملکرد نامتناسب و نمایانگر دیستروفی (تحلیل) سیمپاتیک، بیماری‌های دردآور از قبیل نورالژی پس از بیماری‌های زونا و یا تب‌خال نورالژی عصب سه شاخه صورت و نوروپاتی دیابتی نیز می‌باشند و بیماری‌هایی نظیر موارد یاد شده را به ذهن متبادر می‌نمایند. درد نوروپاتیک توام با درگیری بافت‌های اعصاب مرکزی مثل درد مرکزی پس از حمله یا ضربه (محیطی یا مغزی) به نام درد سانتال نامیده می‌شود که علایم بالینی آن بسیار متنوع می‌باشند.

دردهای نوروپاتیک به داروهای ضد درد معمولی ضعیف‌ترین پاسخ را داده و درمان آن‌ها ممکن است سخت باشد.

درمان اولیه درد مهم بوده و درد درمان نشده یا بهبودی نیافته بیمار می‌تواند دارای عوارض روانی چشم‌گیری بوده و درد حاد درمان نشده (که درمان آن به موقع برایمان مقدور بود) به مرور زمان به درد مزمنی تبدیل می‌شود که درمان آن بسیار مشکل می‌باشد. شناسایی و درمان جنبه‌های روانی عاطفی و جسمی درد مهم است. هرچند که دارو درمانی، پایه اساسی درمان درد را تشکیل می‌دهد ولی روش‌های درمان فیزیکی درد، از قبیل استفاده از ماساژ، گرما، سرما، تکنیک‌های تحریک سیستم اعصاب مرکزی مثل طب سوزنی، تحریک طناب

بهتر و بیشتری می‌انجامد. برای درمان درد متوسط یا متوسط تا شدید که به داروهای تریاکی پاسخ خوبی می‌دهند، کدیین داروی انتخابی سنتی است که جانشین‌های آن نیز دی‌هیدروکدیین و ترامادول بوده و معمولاً همراه با داروهای ضد درد غیر تریاکی تجویز می‌شوند. تجویز دوزهای حداکثری آن‌ها با پاراستامول (در مقایسه با پاراستامول تنها) موجب افزایش جزئی و در عین حال قابل توجه اثر می‌گردد و در مورد درد حاد یکی از موثرترین گزینه‌ها است ولی عوارض آن‌ها در صورت تکرار دوز، افزایش می‌یابد.

تجویز ترکیب‌های دکستروپروپوکسیفن با پاراستامول یا با آسپیرین برای درد حاد موثرتر از داروی غیراوپیوئیدی تنها نیستند؛ کارایی آن‌ها در درمان درد مزمن روشن نیست و عوارض جانبی ناشی از مصرف آن‌ها ممکن است موجب تولید درد سر برای پزشک و بیمار (هر دو) گردد.

EMA توصیه نموده که استفاده از کلیه ترکیبات حاوی دکستروپروپوکسیفن به دلیل عوارض خطرناک مربوط دوزهای زیاد آن، در منطقه EU (کل منطقه اتحادیه اروپا) ممنوع شود و در عین حال این دارو، ممکن است در بازارهای سایر کشورها موجود باشد. اوپیوئیدهای بسیار قوی مثل مرفین در درمان دردهای شدید و درد سرطان، قابل مصرف هستند. مصرف آن‌ها در درمان دردهای مزمن به دلیل ترس از وابستگی روانی و ضعف تنفسی محتمل، مورد بحث و گفتگو می‌باشد. با وجود این، چنین مسایلی در عمل به ندرت پیش آمده و این ترس نباید موجب تجویز دوزهای ناکافی دارو به بیماران گردند.

نخاعی و تحریک الکتریکی اعصاب از روی پوست (TENS = Transcutaneous - Electrical nerve Stimulation) نیز قابل استفاده می‌باشند.

## ■ انتخاب ضد دردها

پاراستامول و ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی اولین ضددردهای انتخابی برای درمان دردهای خفیف تا متوسط و عامل تشدید اثر اوپیوئیدها بوده و موجب تسکین دردهای حاد و مزمن می‌شوند. تسکین درد با استفاده از داروهای NSAID خوراکی و پاراستامول (به ویژه در صورت همراه شدن با یک اوپیوئید) بهتر حاصل می‌شود. در مورد استفاده از داروهای مسکن غیراوپیوئید ایجاد وابستگی و تحمل، مسایل حادی نیستند ولی پس از یک حد افزایش دوز، اثر آن‌ها با افزایش دوز دارو افزایش نیافته و تقریباً ثابت می‌ماند. آسپیرین و سایر داروهای NSAID غیرانتخابی (غیراختصاصی)، عملکرد پلاکت‌ها را مهار نموده ضمن تاثیر بر کارکرد لوله گوارشی (معدی - روده‌ای)، واکنش‌های حساسیتی مثل آسم را تشدید می‌نمایند. خطر اثرات ناخواسته دارویی با مصرف داروهای مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (مثل کوکسیب‌ها) کمتر خواهد بود ولی مصرف آن‌ها به خاطر نگرانی‌های موجود از اثرات قلبی - عروقی خطرناک آن‌ها، تا حد زیادی محدود شده است. پاراستامول دارای عوارض ناخواسته خونی و گوارشی آسپیرین نیست ولی مصرف دوزهای زیاد آن، گاهی سمیت شدید و خطرناک (و در مواردی حتی کشنده) کبدی دربر دارد. تجویز توام استامینوفن با داروهای NSAID به برقراری بی‌دردی

متادون نباید بیشتر از دو بار در روز تجویز شود. با استفاده از آلفانتانیل یا فنتانیل، شروع اثر سریع دارو حاصل می‌شود ولی پتیدین به این منظور نباید استفاده شود.

در موقعیتی که تجویز دارو بالاجبار باید از راه تزریقی انجام گیرد، مرفین یا هیدرومرفون به دلیل حلالیت زیاد و امکان استفاده با حجم‌های کمتر به مرفین ارجحیت دارند. ترامادول، آسیب تنفسی کمتری داشته و در درمان درد نوروپاتیک مفیدتر است. عوارض داروهای شبه‌تریپتیک (اوپیوئیدها) عبارتند از: تسکین، تهوع، استفراغ، یبوست و خطرناک‌تر و جدی‌تر از آن‌ها، ضعف تنفسی که به مرور زمان نسبت به همه آن‌ها به استثنا یبوست تحمل به‌وجود می‌آید و در این صورت مصرف دایمی ملین‌ها، توسط بیمار الزامی است. تعدادی از گروه‌های دارویی در زمینه کنترل و درمان درد (چه به صورت انفرادی و چه به شکل داروی کمکی) نقش قابل توجهی بر عهده دارند: آمی‌تریپتیلین با دوزهای کمتر از دوز ضدافسردگی در تخفیف دردهای نوروپاتیک مثل سوزش، گزگز، نورالژی بعد از زونا و تب‌خال و نوروپاتی دیابتی. برابر گزارش‌های موجود، دردهای شبیه درد فرورفتن سوزن (تیر کشیدن) نیز به درمان پاسخ مثبت نشان می‌دهند. غیر از داروهای مرسوم و معمول ضد درد از این داروها نیز (به‌ویژه در مورد انواع سرطان‌ها با علل و منشاهای متفاوت) به‌عنوان داروهای کمکی سود برد. این داروها (برابر مدارک اندک موجود) در درمان درد حاد نقش قابل توجهی ندارند، هرچند که درد اسکلتی - عضلانی گاهی به این داروها پاسخ خوبی می‌دهد. نشان داده شده که آمی‌تریپتیلین

در تعدادی از بیماران، تجویز اوپیوئیدها ممکن است در تسکین دردهای نوروپاتیک مفید واقع شود. تجویز مرفین در تسکین درد حاد انتخابی است. در صورت تجویز خوراکی، مرفین جذب شده و دارای نیمه عمر کوتاهی است به‌طوری که مصرف فرآورده‌های آزادکننده فوری دارو (مثلاً در مراقبت تسکینی بیمار)، روش تجویزی از دارو در اختیار قرار می‌دهند که اندازه‌گیری دوز از دارو با آن راحت‌تر و دارای قابلیت بهتری است. پس از حصول تسکین درد، استفاده از شکل دارویی یا فرآورده مناسب دارویی و با آزادسازی کنترل شده به‌طوری که دارو به تدریج و در مدت ۲۴-۱۲ ساعت در اختیار بیمار مبتلا به درد مزمن قرار گیرد برای ابقای بی‌دردی در بیماران دردمند (حاد و مزمن) بسیار راحت‌تر خواهد بود. به‌عنوان مثال، در مورد کنترل درد حاد در دیپارتمان‌های اورژانس و یا در مراکز کنترل درد حاد، با بهره‌گیری از روش خود کنترلی (PCA)، استفاده از دارو به روش تزریقی نیز مقدور است و علاوه بر آن، در صورتی که مصرف خوراکی دارو با مسایل و مشکلاتی مواجه باشد استفاده از اشکال شیاف و چسب پوستی (ترانس درمال) دارو نیز به‌عنوان سایر گزینه‌های مقبول و جایگزین به شمار می‌روند. انتخاب سایر اوپیوئیدها به‌ویژه در مواردی که تسکین درد ناکافی بوده و یا با عوارض غیرقابل تحمل مرفین مواجه می‌شوند کارساز می‌باشد. متادون (که به‌عنوان آنتاگونیست NMDA عمل می‌کند) و یا اکسی‌کدون در مقایسه با مرفین دارای دوره اثر طولانی‌تری هستند ولی باید خاطر نشان کرد که به‌دلیل امکان تضعیف پیش‌رونده CNS و مسمومیت ناشی از افزایش دوز،

و کورتیکوتروپین می‌باشد و پرودینورفین نیز پیش ساز دینورفین‌ها و نتو - اندورفین‌ها می‌باشد. از نظر فارماکولوژیک مسکن‌های شبه تریاکی با همدیگر تشابه زیادی داشته و تفاوت‌های کمی و کیفی موجود، مربوط به تاثیر متقابل آن‌ها با گیرنده‌های ذیربط می‌باشد. انواع بسیاری از گیرنده‌های تریاکی موجود بوده و انتشار آن‌ها در سیستم‌های عصبی مرکزی CNS و محیطی طبق الگوهایی جداگانه و شناخته شده صورت گرفته است. دسته‌های سه‌گانه گیرنده‌های تریاکی عبارتند از:

گیرنده‌های مو ( $\mu$ )، کاپا ( $\kappa$ ) و دلتا اثرات و فعالیت‌های نسبت داده شده به این گیرنده‌ها، به شرح زیر است:

■ **گیرنده مو ( $\mu$ )** - این گیرنده دارای دو گیرنده فرعی  $\mu_1$  و  $\mu_2$  می‌باشد که با تحریک گیرنده  $\mu_1$  اثرات بی‌دردی (آنالژزی) که به‌طور عمده در جایگاه‌های فوق نخاعی مشاهده می‌شود، تنگی مردمک چشم، دپرسیون تنفسی، کاهش حرکات گوارشی و نشنگی مشاهده شده و اثرات تضعیف تنفس و تنظیم حرکات دستگاه گوارش ناشی از عملکرد گیرنده فرعی  $\mu_2$  می‌باشد.

■ **گیرنده کاپا ( $\kappa$ )** - بی‌دردی که بیشتر مربوط به ناحیه نخاع می‌باشد، ایجاد تنگی مردمک چشم و تضعیف تنفس (با شدت کمتر از تحریک گیرنده مو ( $\mu$ ))، خماری و اثرات روانی ناشی از مصرف مواد تریاکی.

■ **گیرنده دلتا** - این گیرنده برای آنکفالین‌ها انتخابی بوده و به احتمال، نقش تسکین درد دارد ولی با اطمینان کمتری می‌توان گفت که در انسان چنین عملکردی از خود نشان دهد.

برای سردرد ناشی از تنش عصبی و پیش‌گیری از میگرن مفید بوده است. نقش سایر داروهای ضدافسردگی به‌طور کامل شناخته نشده هر چند که ونلافاکسین نیز ممکن است مفید باشد.

## ■ مسکن‌های شبه تریاکی (اوپیویدی) opioidanalgesics

### □ موارد تجویز و مصرف

این داروها دارای پاره‌ای از خواص اوپیویدهای درون‌ساز (پپتیدهای داخل بدنی) بوده و به‌صورت مسکن عمل می‌نمایند. پپتیدهای شبه تریاکی طبیعی و داخل بدنی انسان به مقدار زیادی در CNS موجود بوده و در سایر قسمت‌های بدن نیز یافت می‌شوند. به‌نظر می‌رسد پپتیدهای داخل بدنی (اوپیویدهای موجود داخل بدن) به‌صورت واسطه‌های شیمیایی، تعدیل‌کنندگان انتقال پیام‌های شیمیایی یا عوامل عصبی - هورمونی عمل می‌نمایند. حضور آن‌ها در هیپوتالاموس حاکی از نقش آن‌ها در عملکرد اندوکرینی عوامل و واسطه‌های شیمیایی داخل بدنی می‌باشد. نشان داده شده که اوپیویدها واسطه ترشح هورمون‌های هیپوفیز نظیر پرولاکتین و هورمون رشد و مانع آزاد شدن تعداد دیگری از مواد داخل بدنی از قبیل کورتیکوتروپین‌ها هستند. پپتیدهای درون‌ساز شامل آنکفالین‌ها، اندورفین‌ها و دینورفین‌ها بوده و پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی آن‌ها هم دارای قابلیت پیش‌ساز بودن برای پپتیدهای غیراوپیویدی می‌باشند. پروآنکفالین ماده پیش‌ساز مت و Ieu - آنکفالین بوده و پرواوپیوملانوکورتین نیز پیش‌ساز بتا - آندورفین، بتا - لیپوتروفین، هورمون محرک تولید ملانوسیت

سایر گیرنده‌های تریاکی موجود عبارتند از: گیرنده‌های سیگما ( $\sigma$ ) و اپسیلون ( $\epsilon$ ) به نظر می‌رسد اثرات روانشناختی داروهای آگونیست - آنتاگونیست نظیر پنتازوسین که به مقدار خیلی جزئی توسط نالوکسون تخفیف می‌یابند تا حدودی مربوط به گیرنده‌های سیگما باشد.

داروهای مسکن اوپیویدی (شبه تریاکی) بر یک و یا تعدادی از این گیرنده‌ها اثر کامل و یا نسبی آگونیستی و یا آنتاگونیستی دارند. مرفین و آگونیست‌های مشابه آن [که گاهی به نام آگونیست‌های گیرنده ( $\mu$ ) خوانده می‌شوند]، بیشتر به‌عنوان داروهای موثر برگیرنده «مو» در نظر گرفته شده و شاید برگیرنده‌های «کاپا» و «دلتا» نیز موثر باشند.

آگونیست آنتاگونیست‌هایی مثل پنتازوسین آگونیست گیرنده کاپا و آنتاگونیست گیرنده مو می‌باشند در حالی که داروی بوپره‌نورفین آگونیست نسبی گیرنده  $\mu$  بوده و برگیرنده‌های کاپا تا اندازه‌ای اثر آنتاگونیستی دارد.

داروی نالوکسون به‌عنوان آنتاگونیست، بر گیرنده‌های کاپا ( $\kappa$ )، مو ( $\mu$ ) و سیگما ( $\sigma$ ) موثر است. اثر حاصل از اتصال دارو به گیرنده، علاوه بر تمایل اتصال به گیرنده خاصی، پس از اتصال نیز متفاوت است. مرفین با اثر آگونیستی کامل بر گیرنده مو ( $\mu$ )، بیشترین مقدار اثر بر آن را در برداشته و با افزایش دوز دارو، اثرش افزوده می‌شود. در حالی که آگونیست‌های نسبی و یا آگونیست - آنتاگونیست‌ها سقف اثر را از خود نشان داده و اثر یاد شده با افزایش دوز دارو اضافه نمی‌شود. سایر اثرات موجود بین این داروها، ممکن است ناشی از تفاوت‌های

حلالیت در چربی و فارماکوکینتیک آن‌ها باشد. سرعت شروع و طول مدت اثر دارو ممکن است در انتخاب دارو به‌عنوان عامل موثر محسوب شود. ضددردهای شبه تریاکی (اوپیویدها)، به‌طور سنتی به دو دسته قوی و ضعیف تقسیم شده‌اند ولی این‌گونه تقسیم‌بندی گمراه‌کننده بوده و ممکن است حداقل به استفاده ناصحیح (و یا ناکافی) از آن‌ها منجر شود. تقسیم‌بندی دیگری نیز وجود دارد که در نردبان سه پله‌ای WHO برای آنالژیک‌ها مورد استفاده واقع می‌شود. در این سیستم اوپیویدهای ضددرد به دو دسته داروهای مصرفی برای دردهای خفیف تا متوسط و دردهای متوسط تا شدید تقسیم می‌شوند که داروهای دسته اول شامل کدین - دکستروپروپوکسیفن و دی‌هیدروکدین هستند که دارای سقف اثر پایین‌تری بوده و توام با ضددردهای غیرتریاکی (استامینوفن - NSAID) مصرف می‌شوند. شاخص‌ترین داروی اوپیویدی مصرفی برای دردهای متوسط تا شدید، مرفین بوده و بقیه شامل دی‌امرفین، فنتانیل، رمی‌فتانیل متادون و پتیدین می‌باشند. ضددردهای تریاکی در زمینه‌های دیگر نیز از قبیل پیش‌داروی بیهوشی داروی نگهدارنده بیهوشی و یا عامل ایجاد بیهوشی ضدسرفه و غیره قابل استفاده هستند که مورد بحث این مقوله نخواهند بود.

### ■ آنالژیک‌های اوپیویدی

این مسکن‌ها (به ویژه مرفین)، اساس تسکین درد متوسط تا شدید بعد از عمل جراحی را تشکیل می‌دهند. دوز داروی اوپیوید باید به‌طور اختصاصی تعیین گردد و این داروها از راه‌های مختلف قابل

ترجیح داده می‌شوند. در بیمارانی که تحت اعمال جراحی سبک و یا متوسط قرار می‌گیرند، مصرف ترامادول مفید است. کنترل درد بعد از اعمال جراحی در بیمارانی که مدت‌ها قبل از آن اویپوئیدها را مورد سو استفاده قرار داده‌اند به‌طور خاصی مشکل است. نیازهای پایه‌ای مصرف دارو برای هر بیمار باید به‌طور اختصاصی محاسبه شود ولی بعد از جراحی مقدار مورد نیاز پایه‌ای دارو ممکن است افزایش یافته و یا کمتر شود و به‌طور کلی ممکن است ۵۰ درصد دوز پایه‌ای دارو بعد از عمل مورد نیاز باشد و مقدار نیاز برآورد شده داروی اویپوئید، شاید به تناسب شدت درد افزایش یابد. چنین بیمارانی ممکن است نیازمند مصرف دارو به مقدار بیشتر از حد طبیعی آن بوده و در این صورت، استفاده از یک روش چندگانه مناسب در جهت تامین بی‌دردی بیمار (استفاده از روش ترکیب بیشتر از دو راه) مهم و کارساز باشد.

#### ■ داروهای ضد صرع

این داروها در مورد درد نوروپاتیکی مخصوصاً در مواقعی که عنصر ضربانی بودن درد مثل درد نورالژی عصب سه شاخه صورت وجود داشته باشد، مفید تشخیص داده شده‌اند. در مورد مفید بودن تجویز این داروها در نوروپاتی دیابتی و پیش‌گیری از میگرن نیز گزارش‌هایی وجود دارد.

#### ■ بنزودیازپین‌ها

در بیماری‌های حاد یا مزمن اسپاسم عضلانی مصرف داروهایی از قبیل بنزودیازپین و یا شل‌کننده‌های عضلانی مثل بکلوفن یا دانترولین مفید بوده‌اند.

استفاده می‌باشند. این داروها با استفاده از راه داخل وریدی بیشتر و بهتر از راه داخل عضلانی یا زیرپوستی مورد اعتماد بوده و نتایج قابل پیش‌بینی بهتری به‌وجود می‌آورند. در حال حاضر استفاده از اویپوئید داخل وریدی به روش PCA برای تسکین درد بعد از عمل، روش استاندارد به شمار می‌رود. در موقعیت غیرقابل استفاده بودن این روش، از روش‌های داخل عضلانی یا زیرپوستی با دوز هر ۲ ساعت یک بار و به مدت ۷۲-۲۴ ساعت می‌توان استفاده نمود و این شیوه مصرف دارو به‌عنوان روش جایگزین تلقی شده و تجویز و مصرف دارو از راه خوراکی ادامه خواهد یافت. در صورت استفاده از داروهای اویپوئیدی، کنترل دقیق عوارض جانبی به ویژه ضعف تنفسی الزامی بوده و تنفس بیمار حتماً باید تحت نظر باشد. اویپوئیدهای تزریقی از راه داخل نخاعی (اپیدورال) و یا داخل عنکبوتیه بی‌دردی موثر ناحیه‌ای ایجاد و قابل ذکر این که از اویپوئیدهای داخل وریدی بسیار موثرتر خواهند بود (هرچند که نتیجه حاصل از این راه در جهت بهبود نتیجه نهایی روشن نیست).

مرفین اویپوئیدی است که بیشتر از طریق مرکزی (central) عمل نموده ولی سایر داروها نیز مثل فنتانیل که بیشتر از مرفین در چربی حلالیت دارند به طریق اپیدورال استفاده می‌شود. در روش‌های اپیدورال و اینترآکتال (داخل عنکبوتیه‌ای) دارو به صورت PCA قابل استفاده است. اویپوئیدهای خوراکی احتمالاً ممکن است در تسکین درد (بلافاصله) بعد از جراحی مناسب نباشند ولی در صورتی که بیمار قادر به بلع باشد و دستگاه گوارش به حال عادی برگردد، رژیم‌های تجویز خوراکی دارو

فوریت‌های اورژانسی، مخلوط گاز اکسیدنیتر و با اکسیژن مورد استفاده واقع می‌شود. ایزوفلوران، انفلوران و در تعدادی از کشورها متوکسی‌فلوران و تری‌کلرواتیلن نیز به همان روال مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

### ■ داروهای متفرقه

پس از کسب اطلاع از مفید بودن تزریق نخاعی (اپیدورال) یا داخل عنکبوتیه‌ای اوپیوئیدها برای تسکین درد، تعدادی از داروها، چه به صورت منفرد و چه به شکل همراه با اوپیوئیدها یا بی‌حس‌کننده‌های موضعی با این روش‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که اثر مفید آن‌ها (اگر اثر مفیدی داشته باشند) در کنترل درد روشن نیست. به‌نظر می‌رسد تعدادی از آن‌ها در صورت استفاده با سایر روش‌ها دارای اثر ضددردی نیز باشند و گتامین می‌تواند مقدار مورد نیاز داروهای اوپیوئید را کاهش دهد. بعضی از داروهای آنتی‌آریتمی مثل لیدوکائین با تجویز سیستمیک، می‌تواند در تسکین درد مزمن نوروپاتیکی مفید باشد ولی تجویز آن باید با احتیاط فوق‌العاده صورت گیرد. استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌ها مثل فنوتیازین‌ها به‌عنوان ضددردهای کمکی مورد بحث و چالش بوده و گاهی داروی لومپرومازین، در مراقبت‌های تسکین درد به‌عنوان داروی ضددرد کمکی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### ■ انتخاب ضددردها در کودکان

به‌دلیل ترس ناشی از امکان بروز ضعف تنفسی کلاپس قلبی - عروقی و اعتیاد، درد نوزادان و

داروهای تغییردهنده وضعیت تراکم استخوان مثل کلسی‌تونین و بیس‌فسفونات ممکن است در تسکین درد ناشی از متاستازهای استخوانی مفید باشند ولی شروع اثر کند داشته و نسبت به داروهای NSAID در درجه دوم اهمیت قرار می‌گیرند (جایگزین داروهای NSAID تلقی می‌شوند). بیس‌فسفونات‌ها ممکن است درد استخوان را به‌صورت مقدماتی و گذرا اندکی افزایش دهند.

### ■ کافئین

با هدف افزایش اثر و کارایی داروهای مسکن (تریپتیک و غیرتریپتیک) مورد استفاده واقع شده است ولی ارزش آن‌ها مورد مجادله می‌باشد. در مورد افزایش اثر ارگوتامین در درمان میگرن نیز چنین شکی در استفاده از کافئین وجود دارد و ممکن است عوارض گوارشی را افزایش داده و یا دوز زیاد آن، موجب تولید سردرد گردد.

### ■ کورتیکواستروئیدها

استفاده از کورتیکواستروئیدها در دردهای نوروپاتیکی، غالباً به‌طور واقعی موجب بهبودی شده است. این داروها سردرد ناشی از افزایش مایع مغزی - نخاعی و دردهای درمان ناپذیر ناشی از متاستازهای استخوانی را درمان نموده و موجب بروز احساس بهبودی و افزایش اشتهای بیمار می‌گردد. مصرف برخی از بیهوش‌کننده‌های استنشاقی با دوزهای کمتر از حد لازم برای ایجاد بیهوشی، موجب بهبودی درد حاد شده‌اند. مخصوصاً در مورد درد زایمان، دندان‌پزشکی و سایر روش‌های عملکردی درمان درد و مدیریت



بوده و قابل پیش‌گویی یا پیش‌بینی سریع و دقیق نیست. پاره‌ای از صاحب‌نظران، طرفدار جایگزینی دیامرفین داخل بینی، به جای روش داخل وریدی مرفین بوده و پشتیبان آن هستند. امروزه تجویز داخل وریدی مداوم مرفین (انفوزیون) توام با دوز زیاد اولیه (initial loading dose) با یا بدون آن، برای تسکین دردهای پس از اعمال جراحی امری متداول شده ولی ارزیابی و برآورد میزان دوز انفوزیون برای حصول تعادل بین تسکین و ضعف تنفسی (به‌ویژه در نوزادان) امری حتمی و ضروری است. انفوزیون‌های زیرجلدی مرفین نیز در کودکان به‌ویژه برای تسکین درد مراحل نهایی سرطان (Terminal cancer pain) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تزریق‌های داخل عضلانی این داروها دردناک هستند و به همین دلیل فقط برای موارد استفاده کوتاه‌مدت مناسب هستند. در روش‌های معمول جراحی برای ایجاد دوره‌های کوتاه‌مدت بی‌دردی از فنتانیل نیز به مقدار وسیعی استفاده شده، علاوه بر آن، سایر داروهای اوپیوئید مثل بوپرنورفین، اکسی‌کدون و ترامادول هم به همین منظور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مرفین با روش (PCA) در کودکان مورد مصرف بوده است. مرفین با روش تزریق داخل نخاعی در کودکان مصرف شده ولی مورد مصرف داخل عنکبوتیه‌ای آن بسیار محدود است. سایر روش‌های (احتمالاً) مفید دارورسانی مرفین برای کودکان عبارتند از: روش ترانس موکوزال (رساندن دارو از راه تماس دارو با مخاط مثلاً مخاط بینی) و دارورسانی از طریق قرار دادن دارو بر روی پوست (چسب‌های پوستی). برای درمان درد سرطان در کودکان می‌توان از طرح

کودکان در صورت لزوم با مقادیر کمتر از حد لازم داروهای اوپیوئید درمان می‌شود و به عبارت دیگر ترس یاد شده باعث برآورد ناصحیح و آرایه مقدار ناکافی دارو به بیمار می‌گردد. برآورد صحیح میزان درد کودکان (در تمام گروه‌های سنی) نیز موضوع قابل توجهی است و از شیوع این اعتقاد عمومی که نوزادان احساس درد نمی‌کنند، مدت زیادی نمی‌گذرد. در درمان درد کودکان و نوزادان چه فقط با هدف تخفیف درد جزیی و چه به‌عنوان داروی کمکی همراه با داروهای ضد درد اوپیوئیدی در تسکین درد شدید، از داروهای غیر اوپیوئید استفاده می‌شود (این داروها نیاز به مصرف داروهای اوپیوئید را احتمالاً تا حد چهل درصد کاهش می‌دهند). در این زمینه، اغلب، پاراستامول مورد مصرف قرار می‌گیرد ولی این دارو فاقد اثر ضدالتهابی است. ایبوپروفن برای تسکین درد خفیف به‌ویژه در صورت همراه بودن با التهاب یا ضربه مفید است. مصرف آسپیرین، به‌دلیل احتمال بروز سندروم ری (Reye syndrome) بسیار محدود است. در طب کودکان اوپیوئیدها هنوز هم سنگ بنای درمان آنالژزی (ضد درد) برای تسکین دردهای متوسط تا شدید به شمار رفته و مرفین استاندارد است که سایر داروهای این گروه بر مبنای آن سنجیده می‌شوند. برای درمان دردهایی از قبیل درد سوختگی شکستگی‌ها و سایر آسیب‌های شدید در این حد به صورت وریدی مورد استفاده قرار گرفته و تا حصول دوز مناسب، از مقدار تجویزی دارو کاسته یا بر آن افزوده می‌شود. وقتی که استفاده وریدی دارو میسر نباشد، راه تجویز خوراکی آن انتخاب می‌شود ولی باید دانست که شروع اثر دارو از این طریق کندتر

نردبانی مصرف داروهای مسکن مطرح شده در بخش «دردسرطان» استفاده نمود. به‌منظور تسکین درد مخلوط‌ها و یا ترکیب‌های گازی گازهای اکسید نیترو و اکسیژن نیز در زمان انجام روش‌های درمانی کوتاه‌مدت مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کنترل و درمان درد حاد در موقعیت‌های کنترل روزانه درد بیمار، بی‌حس‌کننده‌های موضعی هم به شکل ویژه‌ای مناسب و قابل استفاده هستند. تزریق‌های منفرد دارو از راه اپیدورال در حین جراحی غالباً موجب ایجاد بی‌دردی مطلوب شده و انفوزیون‌های اپیدورال دارو به صورت مداوم نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با وجود این، در مورد بعضی از روش‌های جراحی، تکنیک‌های ساده‌ای مثل انفیلتراسیون زخم (تزریق دارو به داخل زخم) یا بلوک محیطی عصب موجب تامین بی‌دردی مطلوب شده و فاقد عوارض و مسایلی از قبیل ضعف اعضا یا احتباس ادراری همراه با بی‌حسی کودال می‌باشند. استفاده از کرم‌های یوتکتیک (با محتوای لیدوکاین و پریلوکاین، ۲/۵ درصد از هر کدام) که بر روی پوست مالیده می‌شوند، ممکن است با ایجاد بی‌حسی برای پاره‌ای از عمل‌های جزیی و سطحی در کودکان مفید واقع شوند.

### ■ کتامین

این دارو در عمل‌های جراحی خفیف و در عین حال دردناک مثل جاندازی شکستگی و تامین بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌تواند استفاده کرد. در صورت عدم برقراری بی‌حسی ناحیه‌ای، اوپیوئیدها باید پایه و اساس درمان بعد از عمل جراحی بوده و استفاده از اوپیوئید سریع‌الاثرا مثل فنتانیل همراه با توسعه اثر بی‌حس‌کننده‌های

بنزودیازپین‌ها نیز قابل برگشت است. تعداد (و درصد) بسیاری از نوزادان که نیازمند بی‌دردی و استفاده‌کننده از حمایت‌های تنفسی هستند. با استفاده از انفوزیون مرفین تحت کنترل قرار می‌گیرند ولی در نوزادانی که با روال طبیعی و فیزیولوژیک تنفس می‌نمایند، خطر بالقوه ضعف تنفسی وجود دارد. مرفین، در چنین نوزادانی قابل استفاده است ولی مصرف این دارو در چنین مواردی باید تحت شرایط لازم و مراقبت‌های شدید انجام شود (مثلاً در جراحی‌های ماژور). فنتانیل سترات و کدیین فسفات نیز در نوزادان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نشان داده شده استفاده از محلول سوکروز و یا سایر محلول‌های شیرین شاخص‌های فیزیولوژیک و رفتاری فشار یا تنش عصبی را در کودکانی که تحت اعمال جراحی یا درمانی دردناک قرار می‌گیرند، کاهش می‌دهند هرچند که موثر بودن چنین مواردی برای تامین بی‌دردی کافی مورد شک و تردید واقع شده است. در چنین مواردی آکادمی آمریکایی کودکان استفاده از سوکروز همراه با سایر روش‌های غیردارویی مثل پوشاندن بیمار را در جریان اعمال روش‌های درمانی با درد خفیف توصیه نموده است. در روش‌های درمانی که نیازمند اعمال و انجام کارهایی مثل شکافتن سیاهرگ و تزریق یا جاگذاری یک وسیله درمانی لازم در داخل ورید هستند (در صورت فرصت زمانی لازم و امکان عمل)، نیز از بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌توان استفاده کرد. در صورت عدم برقراری بی‌حسی ناحیه‌ای، اوپیوئیدها باید پایه و اساس درمان بعد از عمل جراحی بوده و استفاده از اوپیوئید سریع‌الاثرا مثل فنتانیل همراه با توسعه اثر بی‌حس‌کننده‌های

بتواند منجر به برقراری اثر تسکینی کافی گردد ولی نباید در حدی تنظیم شود که به راحتی منجر به بروز عوارض نامطلوب غلظت‌های سمی دارو شود و بدین لحاظ فاصله زمانی بین دو دوز نیز باید در حدی باشد که حداکثر بی‌دردی توسط بیمار احساس شود و بیمار درد نداشته باشد از این رو موضوع، از این دیدگاه با زمان شروع اثر دارو مرتبط خواهد بود. به منظور احتراز از بروز اثرات ناخواسته غلظت‌های قله‌ای دارو، وسایلی وجود دارند که امکان استفاده از انفوزیون‌های کوتاه‌مدت و تجویز حداقل مقدار دارو را فراهم می‌نمایند. روش دیگری از تجویز دارو نیز وجود دارد که در حال حاضر به شکل متداول استفاده می‌شود و طی آن دوزهای bolus دارو به صورت «خود تجویز» مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود این، با استفاده از این روش مقدار زیادی از داروهای اویپوئید بدون افزایش اثر دارو به بیمار داده می‌شود که در نتیجه امکان و احتمال بیشتر بروز عوارض جانبی و ناخواسته دارو از جمله ضعف تنفسی نیز به‌طور هم‌زمان وجود دارد. حال، با توجه به دفعات درخواست دوزهای bolus باید مزیت استفاده از دستگاه‌های پیچیده تنظیم دوز ممتد و زمینه‌ای (پایه‌ای) دارو و میزان مفید بودن آن‌ها ارزیابی گردد. بسیاری از اویپوئیدهای عادی با موفقیت به روش PCA مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این میان، مرفین به‌عنوان استاندارد طلایی خودنمایی کرده و فنتانیل، هیدرومرفون و یا ترامادول به‌عنوان جانشین آن به مقدار زیادی مصرف می‌شوند. مصرف پتیدین به دلیل خطر تجمع متابولیت سمی آن (نورپتیدین) دیگر توصیه نمی‌شود و داروهایی با نیمه عمر خیلی کوتاه مثل

موضعی (در صورت وجود فرصت زمانی مطلوب) نصب یک درن قفسه‌ای (chest drain) توصیه می‌شود. در مورد اعمال روش‌های دردناک مشابه در نوزادان، توصیه‌های مشابه توسط یک گروه مشاوره‌ای دیگری نیز به‌عمل آمده و برای تامین بی‌دردی کافی، استفاده از داروهای کمکی ضد درد هم در کودکان توصیه شده است.

### ■ PCA (Patient - Controlled - Analgesia)

این روش شامل استفاده از سیستم‌هایی است که به‌طور اتوماتیک دارو را در اختیار بیمار قرار می‌دهند تا مقدار مصرفی داروی ضد درد را برحسب نیاز بیمار تنظیم نماید. این تکنیک در تنظیم مقدار مصرف دارو و کنترل درد حاد به‌طور وسیع مورد استقبال واقع شده و به‌نظر می‌رسد بی‌دردی بیمار را تا حدودی بهتر تامین و در مقایسه با روش‌های مرسوم درمان ضد درد، مورد رضایت بیشتر و بهتر بیماران می‌باشد. این روش در کودکان (حتی تا ۳-۴ سال) و در افراد مسن با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته و بیشتر آزمایش‌ها و تجربیات به‌عمل آمده با داروهای ضد درد اویپوئید و به روش داخل وریدی بوده‌اند. بی‌دردی مقدماتی، باید با ارایه دوز اولیه bolus dose داروی مخدر شروع شود تا غلظت‌های موثر خونی حاصل گردد. در ساده‌ترین شکل روشن PCA، بیمار قادر خواهد بود پس از این مرحله دارو را (با دوز ثابت و کم) به دلخواه خود مورد استفاده قرار دهد. دوزهای بیشتر دارو تا سپری شدن مدت زمانی مشخص (برابر جدول زمانی از پیش تعیین شده) قابل استفاده نخواهد بود. دوز درخواست شده باید در حدی باشد که

رمی فنتانیل و یا طولانی مثل متادون تناسب زیادی برای مصرف ندارند. با این که استفاده از این روش در مقایسه با روش‌های معمول و مرسوم مصرف داروها امن‌تر و سالم‌تر به نظر می‌رسد، گاهی خطاهای برنامه‌ریزی یا عدم استفاده صحیح (استفاده نامناسب و دخالت احتمالی افراد دیگری غیر از خود بیمار) موجب بروز عوارض ناخواسته دارویی خطرناک و گاهی موارد مرگ‌ومیر با استفاده از این روش مشاهده می‌شوند. این خطرات را با برنامه‌ریزی در جهت اعمال موارد و جنبه‌های کنترلی و امنیتی بر روی خود دستگاه PCA و فراهم کردن پروتکل‌های استانداردها و ضوابط استفاده از این تکنیک، می‌توان به حداقل رساند. تعداد قابل توجهی از موارد استفاده از این روش، به مصرف داخل وریدی داروهای مخدر مربوط می‌شود. با وجود این، روش PCA با تزریق داخل نخاعی نیز مورد استفاده قرار گرفته و به نظر می‌رسد که به همان اندازه مفید بوده و یا مفیدتر از PCA وریدی باشد، هرچند که در تمام موارد مناسب نخواهد بود و به لحاظ کارگذاری (نصب) کاتتر اپیدورال با خطرات اضافی نیز مواجه خواهیم بود. با PCA اپیدورال و با بهره‌گیری از ترکیب اوپیوئید محلول در چربی مثل فنتانیل یا سوفنتانیل به اضافه یک بی‌حس‌کننده طولانی اثر مثل بوپیواکاین یا روپیواکاین (که تاکنون بهترین ترکیب شناخته

شده است) بی‌دردی مطلوب حاصل می‌شود و همراه با این روش، برخلاف روش PCA وریدی استفاده هم‌زمان از انفوزیون پایه‌ای (پشتیبان - background infusion) نیز توصیه می‌شود. سایر راه‌های استفاده از دارو، از جمله راه داخل بینی و PCA پوستی transdermal نیز مورد تحقیق واقع شده‌اند. به منظور استفاده از فنتانیل ترانس درمال به صورت غیرتهاجمی، یک روش آیوتوفورتیک مورد استفاده قرار گرفت، هرچند که این روش به دلیل نقص و نارسایی مربوط به سیستم دارورسانی کنار گذاشته شد و از بازار جمع‌آوری گردید. استفاده از مخلوط گازی اکسیدنیتر و اکسیژن نیز در بخش زایمان و تولد کودک دارای سابقه طولانی مفید و موثر می‌باشد. هر چند که این مخلوط همیشه به روش PCA قابل استفاده نبوده و نمی‌تواند با این روش انطباق کامل داشته باشد. استفاده از اوپیوئیدها به روش PCA ممکن است برای از بین بردن این درد مناسب نباشد ولی استفاده از بی‌حس‌کننده‌های موضعی با نتایج رضایت‌آمیز و با موفقیت انجام شده است.

منبع

Analgesics Anti-inflammatory drugs and antipyretics. In: Sean S (Ed). Martindale: The complete drug reference; 37th ed. vol A. pharmaceutical press; 2011: 1-108.

