

## مدیریت درد در حیوانات کوچک، مطالعه‌ای مروری

• موسی جاودانی (نویسنده مسئول)

دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، بخش جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، ایران

• ابوالفضل برزگر بفرولی

دانشجوی دکتری عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸-۰۳-۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸-۰۵-۲۰

Email: Javdani59@gmail.com



### چکیده

درد در مراقبت‌های بحرانی یا در مواقع پیش از جراحی، در بسیاری از موارد مؤلفه‌ای از سیمای بالینی بیمار است - که غالباً خاستگاه التهابی دارد - زیرا تمام واسطه‌های شیمیایی از تحریک التهابی یا از حساسیت گیرنده‌های درد آزاد می‌شوند. درد همچنین می‌تواند منشأ مکانیکی نیز داشته باشد (به طور مثال هنگامی که درد مرتبط با اتساع اندام‌های توخالی، فشردگی، پارگی یا تخریب بافتی همراه است). درد در این گونه موارد و بلافاصله پس از جراحی شدید به نظر می‌رسد و با شروع التهاب شدیدتر می‌شود. در نهایت درد می‌تواند از طریق انتقال مستقیم در نورون‌های نخاعی انتقال‌دهنده درد از ساقه مغز نشأت گیرد. مدیریت ضعیف در باب کنترل درد سبب منبعی از عوارض گردیده که یک پیش‌آگهی بی‌ثبات و غیر قابل انکار را باعث می‌شود. بی‌دردی چندگانه بر پایه یک مفهوم کلی در بی‌هوشی عمومی و درمان سرطان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مؤلفه ساده است: هنگامی که بر یک فرآیند پیچیده و چند عاملی غلبه شد، نسبت مزایا به خطرات با به کارگیری ترکیبی از رویکردهای متفاوت، بهتر است. تأثیرات سودمند موارد مذکور، افزایش یافته و هر یک از آن‌ها برای کاهش محدوده اثرات نامطلوب وابسته، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در یک مدت زمان طولانی، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد درد مخدر به تنهایی مورد استفاده قرار گرفته و استفاده از یک یا چند نوع از آن‌ها، وابسته به شدت درد ایجاد شده است. ترکیبی از چندین مولکول در تمام موارد مورد استفاده قرار می‌گیرد و بسته به نوع درد تغییر می‌کند.

کلمات کلیدی: مدیریت درد، هایپرالژزیا، داروی ضد درد مخدر، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی

● Veterinary Researches & Biological Products No 127 pp: 2-12

**Pain management in small animals: A review article**

By: Javdani. M., (Corresponding Author) Associate professor, Department of Clinical Sciences, surgery section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran and Barzegar-Bafrouei. A., DVM student, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Received: 2019-05-24 Accepted: 2019-08-11

Email: Javdani59@gmail.com

In critical care, and/or in the perioperative setting, pain is often a major component of the clinical picture. It is often of inflammatory origin, because all the chemical mediators of inflammation stimulate or sensitize the nociceptors. It can also be of mechanical origin, for example when it is associated with dilatation of a hollow organ or with compression, laceration or destruction of tissue. In such cases, intensive pain appears soon after the injury and is amplified later when inflammation sets in. Finally, pain can arise from the brain stem, through direct excitation of the pain-transmitting spinal neurons. When pain is poorly managed it is a source of complications that make the prognosis more uncertain. Multimodal analgesia is based on a concept that is also used in general anesthesia and in cancer therapy. The principle is simple: when tackling a complex and multifactorial process, the benefit/risk ratio is improved by using a combination of different approaches. Their beneficial effects are additive, and each one is used more sparingly to limit their individual adverse effects. For a long time, non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids were used alone singly, and it was proposed to use one or other type depending on the intensity of the pain. The problem is no longer put in these terms. A combination of several molecules is used in all cases and the analgesic protocol changes depending on the type of pain.

**Key words:** pain management, hyperalgesia, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs

**مقدمه**

هایپرالژیا<sup>۱</sup> حساسیت افزایش یافته بدن به درد است که ممکن است به دلیل آسیب دیدن گیرنده های درد و یا اعصاب محیطی ایجاد شده باشد. به عبارت دیگر، هایپرالژیا عبارت است از: افزایش پاسخ بدن به تحریکات ایجاد شده.

۱. درد یکی از عوامل کلیدی در مدیریت بیماران با وضعیت به شدت بیمار است که مدیریت مناسب در زمینه درد، درصد شیوع و مرگ و میر را کاهش می دهد.

۲. بی دردی چندگانه (به طور مثال ترکیب مولکول های فعال مختلف با مکانیسم های متفاوت در مسیرهای گیرنده های درد)، کنترل فوق العاده درد را در موقعیت های بالینی فراهم می آورد.

۳. معاینه مجدد و دوره ای بیمار، بسیار مهم و ضروری است زیرا شدت و مدت درد ممکن است از یک زمان به زمان دیگر بسیار متفاوت باشد. متأسفانه مدیریت درد وابسته به چندین مسئله است از جمله:

۱. تخمین شدت درد توسط دامپزشکان بین اشخاص و کشورهای مختلف بسیار متفاوت است و همچنین آموزش های ناکافی در باب تخمین و درمان بیماران مبتلا به درد به افراد داده می شود.

۲. تشخیص درد و تخمین شدت آن عملاً در برخی از حیوانات بسیار

سخت است.

۳. منابع درمانی معمولی در دسترس متخصصان، ناکافی است (حداقل در برخی از کشورها همانند فرانسه).

تمام مسائل پیرامون درد در حیوانات در تعریف ارائه شده توسط انجمن بین المللی مطالعه درد (IASP) یافت می شود که طبق این تعریف:

درد تجربه احساسی ناخوشایندی است که موجب واکنش های محافظتی حرکتی و اتونومیک شده که در نتیجه از یادگیری رفتار اجتناب شده و سرانجام می تواند رفتار خاص گونه از جمله رفتار اجتماعی آن ها را تغییر دهد.

این تعریف، سبب ایجاد ۳ دیدگاه می شود:

۱. درد همانند سرفه و استفراغ، اولین واکنش دفاعی بدن است و تعیین مرز بین وضعیت پاتولوژیک و طبیعی طبق این تعریف دشوار است. واکنش های حرکتی و اتونومیک که سبب می شوند تا تنها از نقطه خاصی محافظت شود، مضرتر از تحریکاتی هستند که ابتدا باعث پاسخ می شوند و دربرتر بروز می کنند.

۲. طبقه بندی و تخمین درد امری احساسی و سخت است (با وجود نوسان شرایطی که دیده می شود). درد بر خلاف حواس همانند دیدن و شنیدن که یک تحریک سبب بروز حساسیت خاص و مکرر می شود، بسیاری از

### هایپرالژیای محیطی

گیرنده‌های درد آستانه فعال شدن بالایی دارند. به عبارت دیگر آن‌ها فقط در تحریکاتی با شدت بالا فعال می‌شوند. از ترکیبات شیمیایی که در فعال شدن گیرنده‌های درد مشارکت می‌کنند می‌توان به واسطه‌های التهابی همانند پروستاگلندین‌ها، هیستامین، سروتونین، ماده P و ترکیبات آلگوژنیک (ترکیباتی که سبب ایجاد درد می‌شوند) همانند یون‌های پتاسیم و هیدروژن اشاره کرد. مواد مذکور در حین التهاب با هر منشأ و خاستگاهی (ضربه، تومور) آزاد شده و یک اثر هم‌افزایی دارند که فعال شدن پایدار گیرنده‌های درد را افزایش و آستانه فعال سازی آن‌ها را کاهش می‌دهند.

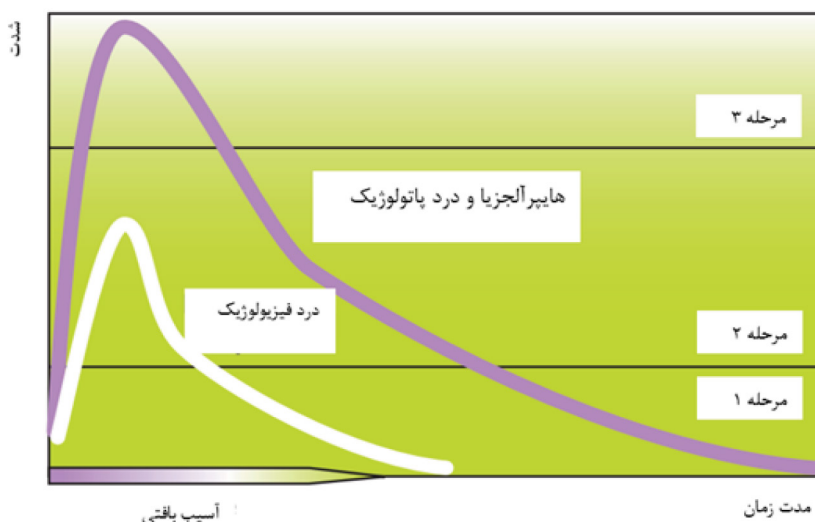
پروستاگلندین‌ها هنگام آسیب بافتی آزاد می‌شوند. این‌ها نشانه یک تحریک شدید هستند که بر بروز التهاب متمرکز می‌کنند. حساسیت گیرنده‌های درد آوران به پروستاگلندین E2 از دیگر واسطه‌های التهابی همانند هیستامین و برادی‌کینین بیشتر است که همچنین دارای پتانسیل فعال‌کننده گیرنده‌های درد چندگانه نیز هستند. سروتونین التهاب را از طریق گیرنده‌های 5- هیدروکسی تریپتامین (5-HT3) تقویت می‌کند. پایانه‌های عصب محیطی همچنین مسبب گسترش این فرآیند به نواحی مجاور از طریق مکانیسم هدایت پاد رسان (برخلاف جهت هدایت طبیعی) هستند. یکی دیگر از واسطه‌هایی که در جریان التهاب آزاد می‌شود ماده P است که حساسیت گیرنده‌های درد اطراف ناحیه آسیب دیده را تعدیل می‌کند. درد حاد ایجاد شده ناشی از تروما، جراحی یا

تحریکات مختلف مسبب درد بوده و حساسیت ناشی از آن می‌تواند بسیار متفاوت باشد. تخمین شدت درد در بین اشخاص و در همان موضوع بسیار وابسته به تجربه احساسی و عاطفی زن و مرد است. ۳. بسیاری از فعالیت‌های حسی همانند ملامسه یا بوایی ناشی از عادت کردن است در حالی که حساسیت باقی مانده ناشی از آن از این قاعده مستثنی است. این مورد برای تشخیص درد در مواردی که حساسیت طبیعی (یا هایپرالژیای) است، ناکارآمد است.

### هایپرالژیای محیطی و مرکزی

پیام‌های ناشی از درد به وسیله شدت و مدت زمان تحریک به کار گرفته شده، مشخص می‌شود. هر دو عامل شدت و مدت زمان، تعیین کننده قطعی تفاوت درد فیزیولوژیک از درد پاتولوژیک است. در هنگام بروز درد پاتولوژیک، شدت و یا مدت زمان یورش آسیب یا تحریک به بافت غیر طبیعی است. نواحی زیر منحنی (شکل ۱) نشان دهنده درد تشدید یافته است.

در این موارد به جز اثرات بالینی زود هنگام تحریک، حساسیت نیز رخ می‌دهد که آستانه تحریک گیرنده‌های درد به طور محسوسی کاهش می‌یابد (حساسیت محیطی) و اگر تحریک تقویت شود و تداوم یابد، استخراج پیام در نخاع تسهیل می‌شود (حساسیت مرکزی). این چرخه خطرناک و مضر به سرعت برقرار شده (از چند دقیقه تا چند ساعت پس از شروع آسیب بافتی متغیر است) که سبب تقویت و تداوم درد می‌شود.



شکل ۱- نمودار، نشان‌دهنده شدت و مدت تغییرات درد همراه با زمان سپری شده متعاقب علائم و تداوم آسیب بافتی است. شدت درد در ۳ سطح تحت عنوان استپ تقسیم بندی می‌شود. اگر هایپرالژیای محیطی و مرکزی توسعه یافته باشند، درد با شدت، مدت و حساسیت بیشتری در مقایسه با شرایط فیزیولوژیک بروز می‌کند. هدف درمان ضد درد (چه در مواقع پیشگیری و چه در مواقع درمان)، جلوگیری از پیشرفت هایپرالژیای و کاهش شدت درد در سطح قابل قبول (غالباً سطح ۱) است.

### عوارض

اعتقاد بر این است؛ که هایپرالژزیا سبب ۳ عارضه عمده می‌شود:

- ۱- در بیماران اورژانسی و با وضعیت وخیم، به خصوص متعاقب جراحی، به احتمال زیاد تحریک گیرنده‌های درد دارای شدت و مدت زمان کافی جهت ایجاد این مکانیسم‌ها است. درد پس از جراحی، به‌خصوص با فعال شدن گیرنده‌های NMDA، تقویت شده و طولانی‌تر نیز هست.
- ۲- آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA، همانند کتامین، سبب ایجاد بی‌دردی کامل نمی‌شوند. با این حال، آنتاگونیست‌های مذکور، یک عملکرد ضد هایپرالژزیا عالی داشته و فعالیت ترکیبات ضد درد مخدر را افزایش می‌دهند. استفاده از کتامین با دوزهای تحت بی‌هوشی سبب شروع گسترش بی‌دردی می‌شود.
- ۳- بی‌دردی پیشگیرانه، بر پایه استفاده از ترکیبات ضد درد قبل از به‌کارگیری تحریک کننده قوی گیرنده‌های درد، دلیلی واضح جهت مهار گسترش هایپرالژزیا است.

### فعالیت بازتاب درد

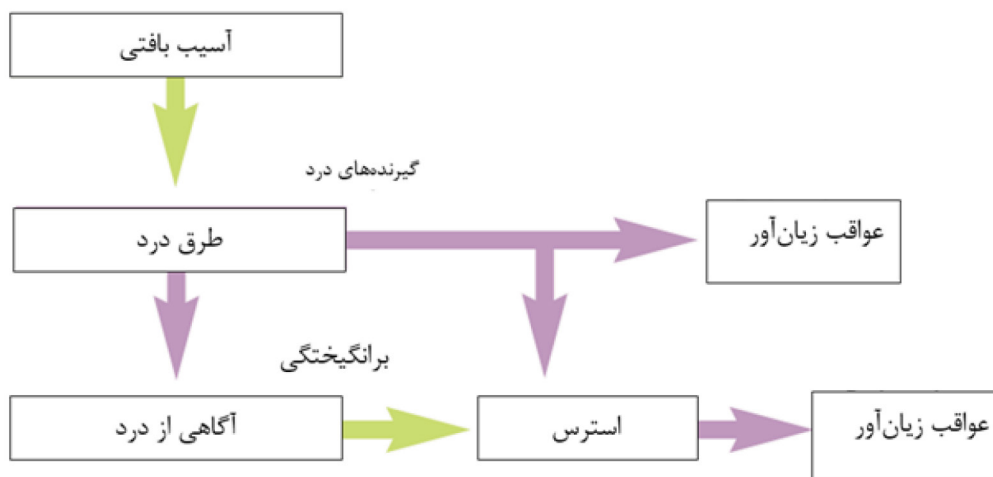
عوارض عدم مدیریت درد در حیوانات، مدت‌ها است که دست کم گرفته شده که آن‌ها رفتاری، خودکار و هورمونی هستند (شکل ۲).

بازتاب رفتاری ناشی از درد، می‌تواند مسبب بدتر شدن برجسته وضعیت حیوان باشد و تحت شرایطی منجر به آسیب به حیوان می‌شود. درد مزمن می‌تواند باعث اختلال در خواب وابسته به اضطراب در حیوانات (همانند گوسفند) شود. یکی از مهم‌ترین تغییرات رفتاری، عدم اشتها است. سرانجام، واکنش‌های تهاجمی در این‌گونه حیوانات که تلاشی برای حمایت

برخی از فرآیندهای تشخیصی همانند آسیب‌کردن مغز اسخوان سبب تحریک گیرنده‌های درد و افزایش آزاد شدن کاتکول آمین‌ها و دیگر هورمون‌ها می‌شود (۱۵). در اثر القای جراحات نخاعی، پاسخ‌های التهابی سیستمیک، سلول‌های التهابی در گردش خون و متعاقب آن در بافت‌ها افزایش یافته و فعال‌شدن سلول‌های ایمنی و ترشح سایتوکاین‌های پیش برنده التهابی نیز می‌شود (۱۴). در پاسخ به آسیب، سلول‌های ایمنی فعال شده و سلول‌های ایمنی با منشأ خونی در ناحیه آسیب وارد عمل می‌شوند (۱). همچنین سلول‌های ایمنی آغازگر حساسیت گیرنده‌های درد محیطی هستند (۱).

### حساسیت مرکزی

پیامد تمام تحریک‌ها (هرچند اندک) در گیرنده‌های درد محیطی، بروز یک پاسخ طولانی مدت در نورون‌های درد نخاعی است. افزایش مدت زمان این پدیده (تقویت و تداوم تحریک) به عنوان تحریک پی در پی شناخته می‌شود که سبب تشدید پاسخ شده که به عنوان مرحله تصاعدی شناخته می‌شود. بنابراین پاسخ می‌تواند تا ۲۰ برابر در این روش تشدید شود و یا حتی پس از تحریک اولیه متوقف شود. واسطه‌های مشارکت کننده در افزایش و تشدید پاسخ به خوبی شناخته شده‌اند. گلوتامین یکی از عوامل اصلی درد است که از طریق گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) و آلفا آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونیک اسید (AMPA) اثرات خویش را اعمال می‌کند. چنین به نظر می‌آید که گیرنده‌های AMPA در انتقال تحریک کوتاه‌مدت مشارکت می‌کنند. فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA به حالت تحریکی به شدت و با مدت بیشتری نیازمند است. پاسخ‌های تقویت شده و مداوم مشاهده شده به عنوان هایپرالژزیا مرکزی در نظر گرفته می‌شوند.



شکل ۲- درد، گیرنده‌ها و عوارض ناشی از آن. فعال‌شدن مستقیم بازتاب‌های نخاعی، سبب اثرات مضر می‌شود که آن‌ها مستقل از یک پارچگی قشر مخ و آگاهی از درد هستند.

- ۱- به جای درمان شدت درد در زمان معین، باید شدت و مدت درد را به صورت توأم درمان کرد.
- ۲- ایجاد راهکار بی‌دردی که هدف از آن مبارزه با تمام جنبه‌های نمود درد است که از این مورد تحت عنوان بی‌دردی چندگانه یاد می‌شود.

### تلفیق شدت و مدت زمان درد

پیشرفت درد فیزیولوژیک به درد پاتولوژیک اتفاقی نیست یا در حقیقت یک فرآیند یک‌طرفه نیست. این درد در زمان طولانی گسترش می‌یابد. بنابراین، این منحنی برای نشان دادن شدت و مدت زمان درد لازم است. اولین مؤلفه مدیریت درد، کاهش منطقه تحت تأثیر منحنی درد در یک سطح قابل قبول است (۱۸). برای دست یافتن به این مهم، تعیین سطح درد و مدیریت آن لازم است که متعاقب آن، وضعیت بیمار به صورت دوره‌ای مجدداً ارزیابی شده و درمان متعاقب آن نیز صورت می‌گیرد.

### بی‌دردی چندگانه

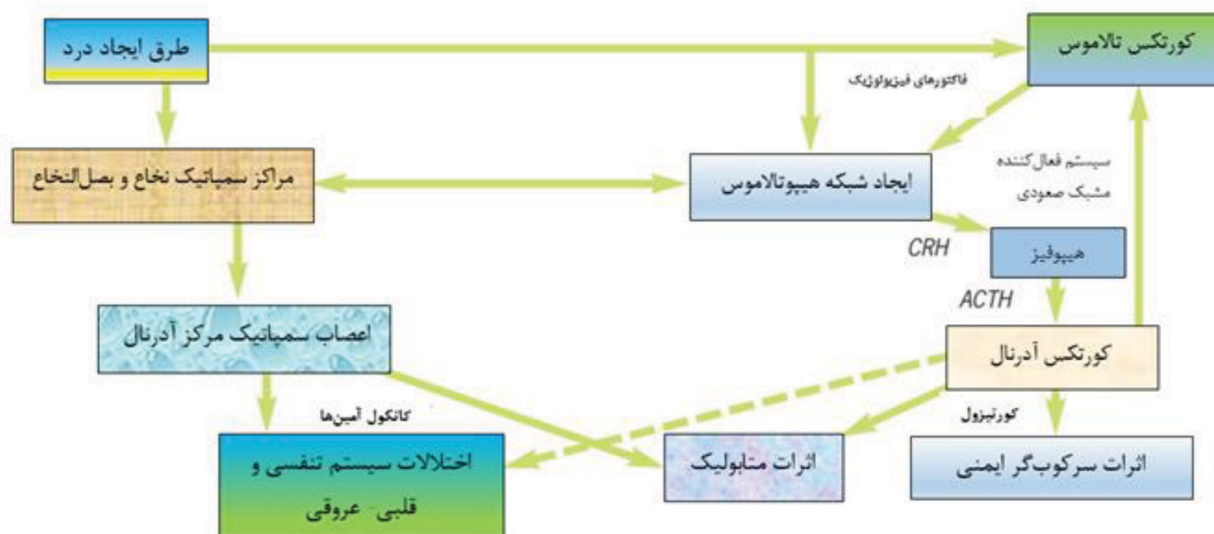
بی‌دردی چندگانه بر پایه یک مفهوم کلی در بی‌هوشی عمومی و درمان سرطان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مؤلفه ساده است: هنگامی که بر یک فرآیند پیچیده و چند عاملی فائق آمدیم، نسبت مزایا به خطرات با استفاده از ترکیبی از رویکردهای متفاوت، بهتر است (۸ و ۴). تأثیرات سودمند موارد مذکور، افزایشنده بوده و هر یک از آنها برای کاهش محدوده اثرات نامطلوب وابسته، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در یک مدت زمان طولانی، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد

از ناحیه دردناک به شمار می‌روند، رایج هستند. با این حال، عواقب مخرب به طور عمده با اختلالات نورواندوکرین ناشی از درد مرتبط هستند. مراکز سمپاتیک قوی‌تر تحریک می‌شوند. اگر درد شدید یا مزمن باشد، تغییرات بسیار محسوسی مشاهده می‌شوند: تغییرات فعالیت تنفسی، برون‌ده قلبی، پاسخ‌های وازوموتور، تعادل مایعات/الکترولیت‌ها، تعدادی فسفر/کلسیم و غیره. درد حاد شدید می‌تواند سبب اختلالات قلبی-عروقی شدید همانند شوک کاردیوژنیک شود. این ارتباطات در ساقه مغز برقرار می‌شود و بنابراین یک وضعیت ناخودآگاه از این نوع حادثه جلوگیری نمی‌کند. افزایش ضربان قلب و متعاقب آن، افزایش اکسیژن مصرفی میوکارد، می‌توانند سبب آریتمی‌ها شوند. هنگامی که تحریک ادامه یابد، محور تالاموس-هیپوفیز-آدرنال وارد عمل می‌شود (شکل ۳).

گلوکوکورتیکوئیدهای مترشحه از غده آدرنال، سریعاً شرایط را وخیم‌تر می‌کنند. مجموعه موارد مذکور، سبب افزایش قند خون، افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها و مهم‌تر از همه سرکوب ایمنی می‌شوند. احتمال عفونت و عوارض پس از جراحی نیز افزایش می‌یابد. عوارض در طول جراحی یا چند روز پس از جراحی بروز می‌کند. بسیاری از مطالعات نشان دادند که مدیریت مناسب درد، منجر به بهبودی سریع و کاهش میزان شیوع و مرگ و میر می‌شود (۲۲-۱۹).

### مؤلفه‌های اصلی مدیریت درد

مدیریت درد را می‌توان متعاقب ۲ جزء اصلی خلاصه نمود که عبارتند از:



شکل ۳- فعال‌شدن مراکز سمپاتیک و محور هیپوفیز-آدرنال به وسیله تحریک گیرنده‌های درد.

همچنین بر سطح نخاعی به وسیله مهار راه‌های نزولی مشارکت‌کننده در کنترل درد اثر گذاشته و پیشرفت پیام‌های درد در شاخ پشتی ماده خاکستری نخاع را تسهیل می‌کنند. نقش‌های متفاوت و متنوع انواع COX در باب انتقال هنوز هم قابل توجه است. نوعی اثر ضد دردی مشاهده شده که صرف نظر از هرگونه آنزیم دارای انسداد انتخابی است. چنین به نظر می‌آید که این مورد با وجود انسداد COX1 و به خصوص COX3 (استامینوفن)، تأثیر نخاعی واضح‌تری را به وجود می‌آورد (۳۰ و ۴، ۳). اثرات مضر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بر معده در ترکیب با تمام مولکول‌ها مشاهده شده است، اگرچه در مهار COX1 واضح‌تر هستند (۲۶ و ۱۷). در مراقب از موارد اورژانسی، این داروها فقط برای دوره کوتاهی استفاده شوند و اثرات مضر آن‌ها از خطر آسیب حاد به کلیه‌ها از طریق کاهش جریان خون، کمتر نگران‌کننده است (۵). چنین به نظر می‌آید که این خطر، ارتباط تنگاتنگ و مهمی با تمام داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی صرف نظر از مکانیسم عملکرد آن‌ها دارد. هنگامی به‌کارگیری این داروها، باید فشار خون کنترل شود و حجم خون نیز ثابت بماند (۲۷ و ۲۴). جدول ۱ مهم‌ترین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مورد استفاده در طب دامپزشکی را نشان می‌دهد (۶).

#### داروهای ضد درد مخدر

استفاده از این داروها در طب دامپزشکی در حال افزایش است. رده فارماکولوژیکی این داروها، ترکیبات زیادی با فهرست عملکردی متفاوتی را شامل می‌شود. به طور خلاصه، این داروها به اپیوم‌های ضعیف (که در مرحله یک و دو استفاده می‌شوند) و اپیوم‌های قوی (که به درد شدید اختصاص دارند و در مرحله ۳ استفاده می‌شوند) طبقه‌بندی می‌شوند.

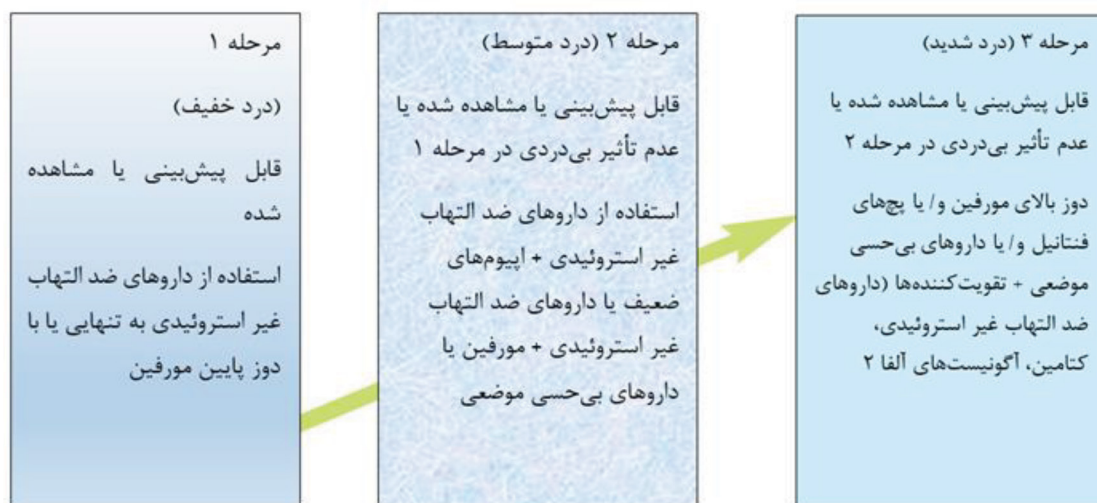
درد مخدر به تنهایی مورد استفاده قرار گرفته و استفاده از یک یا چند نوع از آن‌ها، وابسته به شدت درد ایجاد شده است. ترکیبی از چندین مولکول در تمام موارد مورد استفاده قرار می‌گیرد و بسته به نوع درد تغییر می‌کند.

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، یک پلکان سه مرحله‌ای را برای طبقه‌بندی درد پیشنهاد می‌کند و بنابراین پروتکل‌های بی‌دردی به میزان پتانسیل و نسبت مزایا به خطرات آن‌ها وابسته هستند. این پلکان برای درمان درد سرطان در طب انسانی طراحی شده که در طب دامپزشکی شکل تغییر یافته است و برای سگ‌ها و گربه‌ها تأیید شده است. این طبقه‌بندی در شکل ۴ به تصویر کشیده شده است.

مهم‌ترین رده‌های فارماکولوژیکی استفاده شده در این پروتکل‌ها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد درد مخدر، داروهای بی‌هوشی تفکیکی و آگونیست‌های آلفا ۲ آدرنرژیک هستند (۱۲ و ۹، ۴).

#### داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

این داروها جهت مدیریت درد خفیف تا متوسط (شکل ۵- مرحله ۱) مورد استفاده قرار می‌گیرند. فعالیت ضددردی این داروها با به‌کارگیری سطحی از گیرنده‌های محیطی و تعدادی از فعالیت آن‌ها در سطح نخاعی است. فعالیت عمده این داروها از طریق مهار ساخت پروستاگلاندین‌ها به وسیله انسداد چندین ایزوفرم است (COX2، COX1، حتی COX3). پروستاگلاندین‌ها، هنگامی که بافت آسیب دیده باشد، آزاد می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها، حساسیت گیرنده‌های محیطی را افزایش داده و سبب تقویت پاسخ آن‌ها می‌شوند. این مواد پتانسیل اثرگذاری بر ترکیبات ایجادکننده درد (همانند برادی کینین) را دارند. پروستاگلاندین‌ها



شکل ۴- سه مرحله از درد مطابق طبقه‌بندی سازمان سلامت جهانی و پروتکل‌های بی‌دردی متناظر آن‌ها.

هستند. گیرنده‌های مو و کاپا مشارکت بیشتری در اثرگذاری ضد دردی دارند (۴). غالباً داروهای ضد درد مخدر ضعیف در حیوانات استفاده نمی‌شوند. در طب انسانی چنین داروهایی به تنهایی یا در ترکیب با یک ضد درد مرحله یک (غالباً استامینوفن) به کار می‌روند. این داروها میل کمی به گیرنده‌های اپیومی دارند. اثرات بی‌دردی این داروها بسیار کمتر از مورفین بوده و بالتبع اثرات سوء کمتری نیز نسبت به مورفین دارند.

در برخی از کشورها، متأسفانه فرآورده‌های دامپزشکی برای استفاده در سگ‌ها و گربه‌ها در دسترس نیست و از محصولات انسانی استفاده می‌شود. تمام فعالیت این داروها به وسیله تحریک گیرنده اختصاصی اپیومی در نورون‌های صعودی درد در اجسام سلولی نورون‌های نخاعی شاخ پشتی و در ماده خاکستری اطراف مجرا و سیستم لیمبیک مغز اعمال می‌شود. گیرنده‌های مذکور دارای سه تحت نوع با عناوین مو، کاپا و دلتا

جدول ۱- الف- مهم ترین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مورد استفاده در مرحله ۱ (در سگ).

ترکیب دارویی (مولکول)	مقدار (میلی‌گرم بر کیلوگرم) (mg/kg)	راه تجویز
استیل سالیسیلیک اسید	۵-۲۰	خوراکی- هر ۱۲ ساعت یک بار
تولفنامیک اسید	۴	خوراکی، عضلانی، زیرجلدی
کارپروفن	۴	خوراکی، داخل وریدی، زیرجلدی
فیروکوکسیب	۵	خوراکی
آی‌بروفن	۱۰	خوراکی- هر ۱۲ ساعت یک‌بار
کتوپروفن	۲	داخل وریدی، عضلانی، زیرجلدی
ملوکسیکام	۰/۲	داخل وریدی، زیرجلدی
ملوکسیکام	۰/۱	خوراکی
نیمسولید	۴	عضلانی، زیرجلدی
(پاراستامول (استامینوفن	۱۰-۲۰	خوراکی
تپوکسالین	۱۰	
وداپروفن	۰/۵	

جدول ۱- ب- مهم ترین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مورد استفاده در مرحله ۱ (در گربه).

ترکیب دارویی (مولکول)	مقدار (میلی‌گرم بر کیلوگرم) (mg/kg)	راه تجویز
تولفنامیک اسید	۴	خوراکی، عضلانی، زیرجلدی
کارپروفن	۴	داخل وریدی، زیرجلدی
آی‌بروفن	۱۰	خوراکی- هر ۱۲ ساعت یک‌بار
کتوپروفن	۲	داخل وریدی، عضلانی، زیرجلدی
ملوکسیکام	۰/۳	داخل وریدی، زیرجلدی
ملوکسیکام	۰/۱	خوراکی
نیمسولید	۴	عضلانی، زیرجلدی

(۱۰). استفاده از این ترکیب در مدت زمان کوتاهی آرام‌بخشی بالینی را القا می‌کند (۱۰).  
ترامادول دارای اثرات چندگانه است و دارای گیرنده آگونیست بوده و همچنین سبب مهار بازجذب سروتونین و نورآدرنالین همانند برخی از

از مهم‌ترین اعضا این رده می‌توان به کدئین، دکستروپروپوکسی فن و ترامادول اشاره کرد (جدول ۲ (الف و ب) (۶)). تجویز عضلانی ترکیب دارویی کتامین میدازولام به عنوان یک مهار کننده شیمایی سریع‌العمل استفاده می‌شود که به کارگیری این دارو در گربه‌های خانگی راحت است

جدول ۲- الف- مهم‌ترین داروهای ضد درد مخدر مورد استفاده در مراحل ۲ و ۳ در سگ.

ترکیب دارویی (مولکول)	مقدار (میلی‌گرم بر کیلوگرم) (mg/kg)	مدت زمان اثرگذاری (ساعت)	راه تجویز
کدئین	۰/۵-۲	۶	خوراکی
دکستروپروپوکسی فن	۰/۵-۲	۸	خوراکی
ترامادول	۰/۲-۲	۶	خوراکی
بوپرنورفین	۰/۰۰۵-۰/۰۲	۶	داخل وریدی، زیرجلدی
بوترفانول	۰/۲-۰/۴	۲	داخل وریدی، زیرجلدی
فنتانیل	۲-۵ (میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت) (mcg/kg/h)	۳ روز	ترانس در مال
هیدرومورفین	۰/۱-۰/۳	۸	داخل وریدی، زیرجلدی
(مورفین (هیدروکلراید	۰/۱-۱	۳	داخل وریدی، زیرجلدی
نالبوفن	۰/۰۳-۰/۱	۴	داخل وریدی، زیرجلدی
پنتازوسین	۱-۳	۴	داخل وریدی، زیرجلدی

جدول ۲- ب- مهم‌ترین داروهای ضد درد مخدر مورد استفاده در مراحل ۲ و ۳ در گربه.

ترکیب دارویی (مولکول)	مقدار (میلی‌گرم بر کیلوگرم در ساعت) (mg/kg)	مدت زمان اثرگذاری (ساعت)	راه تجویز
کدئین	۰/۵-۲	۶	خوراکی
دکستروپروپوکسی فن	۰/۵-۲	۸	خوراکی
ترامادول	۰/۲-۲	۶	خوراکی
بوپرنورفین	۰/۰۰۵-۰/۰۲	۶	داخل وریدی، زیرجلدی
بوترفانول	۰/۱-۰/۸	۴	داخل وریدی، زیرجلدی
فنتانیل	۲-۵ (میکروگرم بر کیلوگرم در ساعت) (mcg/kg/h)	۵ روز	ترانس در مال
هیدرومورفین	۰/۰۲-۰/۱	۸	داخل وریدی، زیرجلدی
(مورفین (هیدروکلراید	۰/۰۵-۰/۲	۳	داخل وریدی، زیرجلدی
نالبوفن	۰/۷۵-۳	۴	زیرجلدی
پنتازوسین	۱-۳	۴	داخل وریدی، زیرجلدی



ترکیبات ضد افسردگی می‌شود.

مورفین دارویی مرجع است و به فراوانی به کار گرفته می‌شود. این دارو در بسیاری از گونه‌ها، دارای زمان عملکردی در حدود ۳ ساعت است. شکل هیدروکلرید آن در تمام داروهای تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این شکل از دارو می‌تواند به صورت زیرپوستی، داخل وریدی، اپیدورال و حتی داخل مفصلی استفاده گردد که وجود گیرنده‌های مخدر محیطی را نشان می‌دهد (۳۱ و ۲۲، ۴). شکل سولفات آن در فرم‌های خوراکی سریع یا پایدار استفاده می‌شود. در انسان، فرم‌های پایدار آن ممکن است دوره‌ای دو ساعته را پوشش دهند. اما این مورد در سگ‌ها و گربه‌ها معتبر نیست و جذب این دارو از طریق دستگاه گوارش در این اشکال ممکن است در این گونه‌ها بسیار متفاوت باشد. مورفین دارای اثرات مضر در شرایطی است که استفاده از آن را در شرایط و مراقبت‌های اورژانسی محدود می‌کند. تضعیف سیستم تنفسی وابسته به کاهش حساسیت مراکز تنفسی به گاز کربن دی‌اکسید است که در مقدارهای یاد شده در جدول ۲ در عمل به طور بالینی به ندرت دیده می‌شود. استفراغ، یافته‌ای پایدار نیست و به نظر می‌رسد که به دوز مورد استفاده، راه استفاده و وضعیت درد حیوان بستگی دارد. بحران‌هایی از ناراحتی عمیق گاهی اوقات و به خصوص در گربه‌ها پس از تجویز دوزهای بالا توصیف شده‌اند. مورفین می‌تواند سبب اختلالات دستگاه گوارش (مهاری ترابری دستگاه گوارش، یبوست) یا مشکلات مثانه (احتباس ادرار) شود که شدت و عود هر یک وابسته به طول مدت درمان است. سرانجام، فعالیت آزادسازی با تزریق پر حجم سیاهرگی وریدی، مشاهده شده است. در انسان سبب خارش می‌شود که این مورد به وضوح در حیوانات قابل توصیف نیست. همچنین سبب اتساع عروقی و در نتیجه کاهش فشار خون نیز می‌شود (۷).

اثر ضد دردی فنتانیل ۱۰۰-۵۰ برابر قوی‌تر از مورفین است و بیشتر در پیچ پوستی (ترانس درمانال) استفاده می‌شود. فنتانیل را می‌توان جهت مدیریت درد شدید در حدود سه روز در سگ‌ها و بیش از ۵ روز در گربه‌ها به کار گرفت (۱۳). از دیگر آگونیست‌ها مذکور در جدول ۲ نیز می‌توان بهره جست. اثرات سوء تمام این داروها همانند مورفین است. بوپرنورفین به طور قابل توجهی، دارای پتانسیل بی‌دردی مرکزی نسبت به مورفین است و فعالیت طولانی‌تری به علت تمایل بالای آن به گیرنده‌ها دارد.

### بوترفانول

رایج‌ترین استفاده را در طب دامپزشکی دارد. عملکرد این دارو ملایم‌تر (moderate) از مورفین است و بالتبع اثرات سوء کمتری نیز دارد (۱۶). بوترفانول همانند نالبوفین یا پنتازوسین، گیرنده‌های مو را مسدود و گیرنده‌های کاپا را به صورت خفیف تحریک می‌کنند. بنابراین این دارو می‌تواند به‌تنهایی به‌عنوان ضد درد یا در مبارزه با هرگونه اثرات سوء مورفین (با وجود این‌که اثر بی‌دردی طولانی‌تری دارد) به کار گرفته شود.

### دیگر ترکیبات دارای عملکرد ضد درد

ترکیبات دیگری نیز می‌توانند در پروتکل‌های بی‌دردی گنجانده شوند. استفاده از آگونیست‌های آلفا ۲ یا آرام‌بخش‌ها در طب دامپزشکی بسیار

متداول است در حالی که به‌کارگیری آن‌ها در طب پزشکی محدود شده است. عملکرد ضد دردی این داروها وابسته به کاهش آزادسازی مرکزی کاتکول آمین‌ها از طریق کنترل درد است. این داروها فعالیت کوتاه مدتی (۱۵ دقیقه تا ۱ ساعت) دارند و غالباً در مدیریت درد در حین جراحی و به‌عنوان یک مؤلفه پروتکل بی‌هوشی، به کار گرفته می‌شوند. این داروها همچنین می‌توانند به‌عنوان یک کمک‌کننده در درمان‌های ضد درد دیگر به‌خصوص در برخی گونه‌های درد حاد مفید باشند. این داروها اثرات داروهای ضد درد مخدر را تقویت می‌کنند. با این حال، اثرات آرام‌بخشی وابسته به دوز این داروها و اثرات سوء آن‌ها (تضعیف تضعیف تنفسی و قلبی-عروقی) غالباً از به‌کارگیری این داروها خارج از مجموعه بی‌هوشی، جلوگیری می‌کند.

کتامین نیز به‌طور گسترده در بی‌هوشی دامپزشکی استفاده می‌شود. این دارو یک آگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA است که به‌طور گسترده در تعدیل مرکزی پیام‌های درد مشارکت می‌کند. امروزه کتامین به‌عنوان یک ضد هایپرآلژزیا در برابر یک ضد درد مورد توجه قرار گرفته است. استفاده از کتامین در حین جراحی در دوزهای تحت بی‌هوشی (۰/۵-۰/۱ mg/kg (میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل وریدی)، محدودکننده اختصاصی علایم هایپرآلژزیا پس از جراحی در گوشتخواران اهلی است. کتامین همچنین می‌تواند در دردهای نوروپاتی که پاسخ ضعیفی به درمان با اپیوم‌ها می‌دهند، به کار گرفته شود.

نباید از داروهای بی‌حسی موضعی در مبحث بی‌دردی چشم‌پوشی کرد (۲۳). تجویز این داروها با تمام شیوه‌های معمول، سبب انسداد شرایط و قابلیت تحریک نورون می‌شود و بنابراین گسترش تحریک گیرنده‌های درد را محدود می‌کنند. اغلب این داروها می‌توانند به‌عنوان مواد لازم در بهینه‌کردن پروتکل بی‌هوشی استفاده شوند.

### نتیجه‌گیری

مشخص بودن اساس فیزیولوژیک فرآیندهای درد، سبب می‌شود که به‌تدریج درک ما از عوارض بیماری وابسته به شدت و مدت زمان تحریک دردناک بهبود یابد. توضیح مکانیسم‌های عملکرد ترکیبات ضد درد مهم سبب اعتباربخشی به کار ما در عمل و محدود کردن علایم هایپرآلژزیا می‌شود. در مراقبت از بیماران اورژانسی، مدیریت درد یک مرحله بسیار مهم تلقی شده که به طور قابل ملاحظه‌ای احتمال زنده ماندن و بقای بیمار را افزایش می‌دهد.

### پاورقی‌ها

- 1- International Association for the Study of Pain or IASP
- 2- The specific behavior of the species
- 3- Synergistic
- 4- Antidromic
- 5- Wind- Up
- 6- Autonomic
- 7- Cortical integration
- 8- World Health Organisation (WHO)
- 9- Benefit/risk ratio

- sue Inflammation, Blood Cell Count, and IGF-1 Levels in Spinal Cord Injury-Induced Rats. *Biological Trace Element Research*. 10.100:1-10.
- 15-Javdani, M., Z. Nikousefat., F. Heydarpour. 2018. Analgesic and Sedative Effects of Piroxicam, Ketamine and Lidocaine Combined With Local Anesthesia for Canine Bone Marrow Aspiration. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences (JRPS)*. 7:156-163.
- 16-Lascelles, B.D., S.A. Robertson. 2004. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal Veterinary Research*. 65: 1085-1089.
- 17-Mathews, K.A. 1996. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*. 18, 10: 1117-1123.
- 18-Mathews, K.A., D.H. Dyson. 2005. Analgesia and chemical restraint for the emergent patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice Journal*. 35: 481-515.
- 19-Page, G.G., J.S. McDonald, S. Ben-Eliyahu. 1998. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 81: 216-223.
- 20-Page, G.G., S. Ben-Eliyahu, R. Yirmiya and et al. 1993. Morphine attenuates surgery- induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain Journal*. 54: 21-28.
- 21-Page, G.G., S. Ben-Eliyahu. 2002. Indomethacin attenuates the immunosuppressive and tumor-promoting effects of surgery. *Pain Journal*. 3: 301-308.
- 22-Pascoe, P.J. 2000. Perioperative pain management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice Journal*. 30: 917-932.
- 23-Radlinsky, M.G., D.E. Mason, J.K. Roush and et al. 2005. Use of a continuous, local infusion of bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing total ear canal ablation. *Journal American Veterinary Medicine Association*. 227: 414-419.
- 24-Rubin, S.I. 1986. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins and the kidney. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 188, 9: 1066-1068.
- 25-Scheiman, J.M. 1994. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Digestive Diseases*. 12: 210-222.
- 26-Simmons, D.L., X. Lu, W.S. Bradshaw and et al. 1996. The dilemma of two cyclo- oxygenases: identifying the roles of COX-1 and COX-2 in inflammation and apoptosis. In: Vane JR. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs: COX-2 enzyme inhibitors, William Harvey Press, London, pp. 45-66.
- 27-Toto, R.D. 1991. The role of prostaglandins in NSAID induced
- 10- The transdermal route, in the form of patches

## منابع مورد استفاده

- 1-Barzegar bafrouei A, M. Javdani. 2019. Interplays between Nociceptors and Immune Cells; Mast Cells Neuroscience. *Journal of Shefaye Khatam*. 7:102-102.
- 2-Brideau, C., C. Van Staden, C.C. Chan. 2001. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*. 62: 1755-1760.
- 3-Carroll, G.L., L.B. Howe, K.D. Peterson. 2005. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226: 913-919.
- 4-Flecknell, P., A. Waterman-Pearson. 2000. Pharmacology of analgesic drugs. In: Pain management in animals, Saunders, London. pp. 21-52.
- 5-Frölich, J.C., D.O. Stichtenoth. 1996. NSAID: can renal side effects be avoided? In: Vane JR. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs: COX-2 enzyme inhibitors, William Harvey Press, London, pp. 203-228.
- 6-Gogny, M. 2006. Pain management in the critical care patient. *Waltham Focus*. 16: 2-8.
- 7-Guedes, A.G., E.P. Rude, M.A. Rider. 2006. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*. 33: 28-35.
- 8-Hansen, B.D. 2000. Acute pain management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice Journal*. 30: 899-916.
- 9-Hansen, B.D. 2003. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*. 44: 197 -205.
- 10-Heidari, F, M. Javdani, A. Bigam-Sadegh, Z. Nikousefat. 2017. Does ketamine-midazolam combination act as a routine and safe chemical restraint in cats? Clinical and hemato-biochemical evaluation. *Comparative Clinical Pathology* 4: 793-797.
- 11-Hewson, C.J., I.R. Dohoo, K.A. Lemke. 2006. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal*. 47: 352-359.
- 12-Hoelzler, M.G., R.C. Harvey, D.A. Lidbetter and et al. 2005. Comparison of perioperative analgesic protocols for dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Veterinary Surgery*. 34: 337-344.
- 13-Hofmeister, E.H., C.M. Egger. 2004. Transdermal fentanyl patches in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40: 468-478.
- 14-Javdani M, A. Habibi, S. Shirian, G.A. Kojouri, F. Hosseini. 2018. Effect of Selenium Nanoparticle Supplementation on Tis-

renal dysfunction. *Rheumatol Journal*. 18, 28: 22-25.

28-Vane, J.R. 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature International Journal of science*. 231: 2323-2335.

29-Vane, J.R., R.M. Botting. 1996. Overview - mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. In: Vane JR. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs: COX-2 enzyme inhibitors, William

Harvey Press, London, pp. 1-28.

30-Vanegas, H., V.Tortorici. 2002. Opioidergic effects of nonopioid analgesics on the central nervous system. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 22: 655-661.

31-Wetmore, L.A., M.M. Glowaski. 2000. Epidural analgesia in veterinary critical care. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 15: 177-188.

