

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق - كلية الطب البشري
قسم التخدير و الإنعاش

**دور الكيتورولاك في تسكين الألم بعد العمل الجراحي وتقليل الحاجة
للمسكنات الأفيونية**

The role of ketorolac in analgesia and decreasing the need
for opioid after surgery

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص التخدير والإنعاش

إعداد

د. لجين ديب عبود

رئاسة

الأستاذ الدكتور محمد علي أرناؤوط

إشراف

المدرسة الدكتورة فاتن رستم

الدراسة النظرية:

الفصل الأول:

- الألم
- قياس الألم وتقييم الفعالية التسكينية

الفصل الثاني:

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

الفصل الثالث:

- الكيتورولاك تروميتامين

الفصل الرابع:

- المسكنات المورفينية
- المورفين
- البنتيدين

الدراسة العملية

الفصل الأول:

- الألم

- قياس الألم وتقييم الفعالية التسكينية

الألم (Pain)⁽¹⁾:

يعرف الألم حسب الجمعية العالمية لدراسة الألم بأنه تجربة حسية و شعورية وعاطفية غير مرغوبة أو محبة تنتج من أذية فعلية أو كامنة للأنسجة أو أي مصطلح آخر يمكن أن يستخدمه المريض ليصف مثل تلك الأذية.

أما الإيلام (nociception) فيصف الاستجابة العصبية للمحرض الرضي المؤذي.

يقسم الألم إلى: الألم الحاد (acute pain) والألم المزمن (chronic pain).

يقسم الألم من الناحية الفيزيولوجية المرضية إلى:

-nociceptive pain: ينشأ من تحريض المستقبلات الألمية بمحرضات مؤلمة

-neuropathic pain: ينشأ من أذية أو تشوه مكتسب للبنى العصبية المحيطية أو المركزية.

*- فيزيولوجية الألم⁽¹⁾:

كما في كل الإحساسات الواعية فإن الإدراك الطبيعي للألم يعتمد على عصبونات متخصصة تعمل كمستقبلات تتلقى المنبه و تقوم بتحويله إلى إشارة عصبية و تنقله إلى الجهاز العصبي المركزي.

يعرف الألم الحاد بأنه الألم الذي تسببه المنبهات المؤذية الناجمة عن أذية رضية أو تطور مرض أو فعالية غير طبيعية للعضلات أو الأحشاء، و غالباً ما يكون من نوع الإيلام. إن وظيفة الإيلام هي تقصي موقع و حدود الأذية النسيجية، ويعتمد في ذلك على أربع عمليات فيزيولوجية:

1. تحويل الألم إلى إشارة ألمية عصبية (transduction).
2. نقل الإشارة الألمية (transmission).
3. صياغة الألم (modulation)، وتعبر عن شبكة الاتصالات العصبية المسؤولة عن الشعور بالألم.
4. الإدراك الألمي (perception) في المراكز الدماغية العليا.

يترافق هذا النوع من الألم عادة مع متلازمة شدة عصبية صماوية متناسبة مع شدة الأذية، وتتضمن أنماطه عادة: الألم بعد الرض، والألم بعد العمل الجراحي، وألم الولادة، وأيضاً الآلام المترافقة مع الأمراض الجهازية الحادة كاحتشاء العضلة القلبية و التهاب البنكرياس و الحصيات البولية.

وغالباً ما يكون الألم الحاد محدداً لذاته أو يزول بالعلاج خلال أيام أو أسابيع، أما إن استمر الألم لعدم كفاية العلاج أو استمرار الألم الأساسي فإنه يتحول إلى ألم مزمن.

هناك نوعان للألم الحاد: الهيكلية والحشوية.

❖ الألم الهيكلية (somatic pain) :

و يكون سطحياً أو عميقاً. ينشأ الألم الهيكلية السطحي عن التنبيهات المؤلمة الواردة من الجلد و تحت الجلد و الأغشية المخاطية، و يمتاز بأنه واضح الحدود و يصفه المريض بأنه إحساس حاد واخز أو نابض أو حارق. بينما ينشأ الألم الهيكلية العميق من العضلات و الأربطة و المفاصل و العظام، و بالمقابل فإن له طبيعة إيلام مبهم غير واضح الحدود.

بالإضافة إلى الصفات السابقة فإن شدة و مدة التنبيه تؤثر على توضع و حدود الألم، فالألم التالي لرض بسيط على المرفق مثلاً يكون موضعاً في المرفق فقط، و لكن عندما يستمر المنبه فغالباً ما ينتشر الألم في كامل الذراع.

❖ الألم الحشوي (visceral pain) :

ينشأ الألم الحشوي الحاد من تطور لمرض أو اضطراب وظيفة عضو جهازي داخلي أو أغلفته التشريحية، و يصنف تحته أربعة أنماط فرعية:

-الألم الحشوي الحقيقي الموضع: ويكون عادة على الخط المتوسط كآلم مبهم منتشر وغالباً ما يترافق بفعالية ودية أو نظير ودية مسبباً الغثيان والإقياء والتعرق وتغيرات في الضغط الدموي و النظم القلبي. مثل ألم القرحة المعدية.

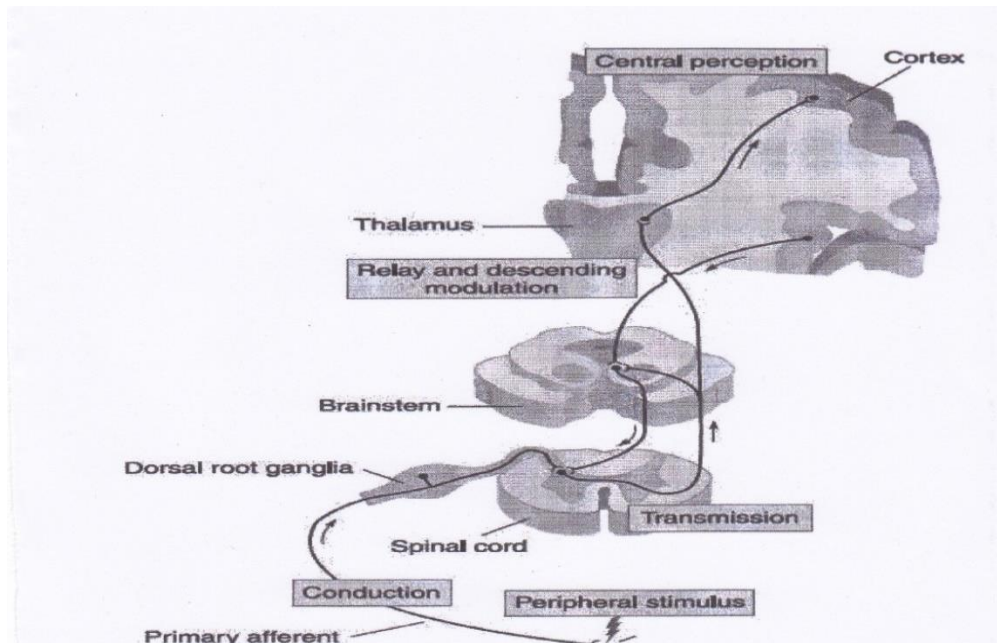
-الألم الجداري الموضع: ويكون عادة كإحساس قاطع طاعن حول العضو المصاب أو منتشراً إلى الأجزاء التشريحية ذات الأصل الجنيني المشترك و عندها يسمى الألم الرجيع الجداري. مثل ألم الرض على جدار الصدر.

-الألم الحشوي الرجيح والألم الجداري الرجيح:كما سبق تشارك الأعضاء المجاورة ذات الأصل الجنيني المشترك في إصدار الإشارات الألمية إلى الجهاز العصبي المركزي.

فمثلاً إن الألم المرافق لسيرورة مرض يتناول البريتوان أو الجنب المجاور لوسط الحجاب الحاجز غالباً ما ينتشر إلى الرقبة و الكتف،في حين ينتشر الألم المرافق لأذية السطح الجداري المجاور لمحيط الحجاب الحاجز إلى الصدر و القسم العلوي من جدار البطن.

❖ السبل الألمية (pain pathways) (1) :

يتم نقل الألم بمسارات عصبية مكونة من ثلاث عصبونات (neurons) يوجد جسم العصبون المستقبل الأولي في عقدة الجذر العصبي الخلفي الموجودة ضمن القناة الفقرية وهي ذات محور وحيد ينشطر إلى فرعين؛ فرع وارد من النسيج المحيطي وفرع يوصل التنبيه إلى القرن الخلفي للنخاع الشوكي حيث يتشابك مع العصبون الثانوي الذي يقطع محوره الخط الناصف نحو الجهة المقابلة ومن ثم عن طريق السبيل الشوكي المهادي (spinothalamic tract) ليصل إلى المهاد (thalamus) حيث يتشابك مع العصبون الثالث الذي يرسل بدوره امتدادات محورية إلى القشر المخي الحسي.



1. العصبون الأولي (first order neuron) :

إن أغلبية العصبونات الأولية ترسل النهاية القريبة لمحاورها إلى النخاع الشوكي عن طريق الجذر الشوكي الخلفي (الحسي) وفي القرن الخلفي من النخاع الشوكي تتشابك محاور العصبون الأولي مع العصبون الثانوي، إضافة إلى أنها يمكن أن تتشابك مع العصبونات البينية (interneurons) والعصبونات الودية وعصبونات القرن الأمامي الحركية.

2. العصبون الثانوي (second order neuron) :

حالما تدخل الألياف الواردة إلى النخاع الشوكي فإنها تتوزع في مجموعتين حسب حجم الليف، فتتوزع الألياف الكبيرة المغمدة أنسياً، والألياف الصغيرة غير المغمدة تتوزع وحشياً. ويمكن للألياف الألمية أن تصعد أو تهبط من شذفة إلى ثلاث شذف نخاعية في سبيل ليشاور (Lessauer's tract) وذلك قبل تشابكها مع العصبونات الثانوية في المادة الرمادية من القرن الخلفي لنفس الجهة، وغالباً ما تتشابك معها عن طريق العصبونات البينية.

تقسم المادة الرمادية للنخاع الشوكي حسب Rexed إلى عشر طبقات، تتلقى الطبقات الست الأولى و التي تشكل القرن الخلفي جميع الفعاليات العصبية الواردة، وتمثل الموقع الرئيس لتعديل أو صياغة الألم و ذلك بواسطة سبل عصبية صاعدة ونازلة. العصبون الثانوي إما أن يكون من نوع العصبون الإيلامي النوعي (nociceptive specific neuron) أو عصبون المجال الحركي العريض.

-العصبونات الإيلامية النوعية مسؤولة فقط عن المنبهات المؤذية، وهي مرتبة في الطبقة النخاعية الأولى، وتكون عادة صامتة وتستجيب فقط للتنبيهات المؤلمة ذات العتبة العالية ولا تعبر بدقة عن شدة المنبه.

-أما عصبونات المجال الحركي العريض (wide dynamic range WDR) التي تستقبل إضافة إلى التنبيهات المؤلمة، الإشارات العصبية الواردة غير المؤلمة أيضاً. وتعتبر العصبونات الأشيع في القرن الخلفي، وعلى الرغم من وجودها في كل أنحاء القرن الخلفي إلا أنها غالباً ما تتركز في الطبقة النخاعية الخامسة.

تتميز عصبونات المجال الحركي العريض أنها تزيد معدل انفراغها بشكل مطرد أثناء التنبيه المتكرر حتى بوجود نفس شدة المنبه، وتملك مجالات استقبال واسعة مقارنة بعصبونات الإيلام النوعية.

تستقبل الصفيحة النخاعية الخامسة كلاً من الإشارات الواردة المؤلمة وغير المؤلمة الحشوية منها أو الهيكلية، وتعرف ظاهرة التداخل بين الوارد الحسي الحشوي والهيكلية بالألم الرجيع. ومقارنة بالألياف الإيلام الهيكلية فإن الألياف الحشوية أقل عدداً وتنتشر في مجال أوسع وتعرض عدداً أكبر نسبياً من العصبونات الشوكية.

➤ السبيل الشوكي المهادي (spinothalamic tract) (3):

تعبّر محاور العصبونات الثانوية الخط الناصف قرب مستوى نشوئها في الملتقى الأمامي إلى الطرف المقابل من النخاع الشوكي قبل أن تشكل السبيل الشوكي المهادي، حيث ترسل أليافها عن طريقه إلى المهاد والتشكيلات الشبكية ونواة رافي الكبرى (great Raphe nucleus) والمادة الرمادية حول المسال المخي. يعتبر السبيل الشوكي المهادي أكبر السبل الناقلة للألم ويقع في القسم الأمامي الوحشي من المادة البيضاء للنخاع الشوكي. ويمكن تقسيم هذا السبيل الصاعد إلى سبيل وحشي وأنسي، ويصل السبيل الشوكي المهادي الوحشي إلى النواة المهادية الخلفية الوحشية البطنية وهو يحمل معلومات المميزات الألمية كالموقع و الشدة و المدة، وأما السبيل الشوكي المهادي الأنسي فيصل إلى القسم الأنسي من المهاد وهو مسؤول عن وساطة الجملة الذاتية و الإدراك العاطفي المزعج للألم.

بعض ألياف السبيل الشوكي المهادي تصل إلى المادة الرمادية حول المسال فيمكن أن تكون صلة مهمة بين السبيلين الصاعد و الهابط، والألياف المرافقة لهذا السبيل تصل إلى الجهاز الشبكي الفعال وإلى الوطاء، ويحتمل أن تكون مسؤولة عن الاستجابة الجهازية المحفزة للألم.

➤ السبل البديلة للألم (aternate pain pathways) (1):

كما في الإحساسات الأخرى، فإن الألياف الألمية تصعد منتشرة بنفس الطرف وبالعكس المقابل، حيث يبقى الإحساس الألمي لدى بعض المرضى بعد فصل الطرف المقابل من السبيل الشوكي المهادي، لذا فإن السبل الألمية الأخرى مهمة أيضاً، حيث يعتقد أن السبيل الشوكي الشبكي (spinoreticular tract) يتوسط الاستجابة الجهازية المحفزة واستجابة الجملة الذاتية للألم، ويمكن أن يكون للسبيل الشوكي الدماغى الأوسطى (spinomesencephalic tract) دوراً مهماً في تحفيز السبل النازلة المضادة للإيلام بسبب بعض الاتصالات بينها و بين المادة الرمادية حول المسال، إضافة إلى أن السبيلين الشوكي المهادي و الشوكي الدماغى النهائي يحفزان الوطاء لإثارة السلوك العاطفي.

وبعد السبيل الشوكي الرقبي أهم بدائل السبيل الألمي وهو يصعد دون أن يتقاطع إلى النواة الرقبية الوحشية التي تشكل محطة للألياف الواصلة إلى المهاد المقابل. وأخيراً تعد بعض ألياف الحبل الخلفي والتي تنقل إحساس اللمس الخفيف وحس الوضعية مسؤولة عن نقل الألم أيضاً وبنفس الجهة.

-التكامل مع الجملة الودية و الجهاز الحركي:

تترابط الألياف الواردة الهيكلية والحشوية بشكل متكامل مع الجهازين الودي والحركي في النخاع الشوكي والدماغ المتوسط والمراكز العليا. حيث تتشابك الألياف الواردة لعصبونات القرن الخلفي بشكل مباشر وغير مباشر مع عصبونات القرن الأمامي المحركة، وهذه التشابكات مسؤولة عن المنعكسات العضلية الطبيعية وغير الطبيعية المرافقة للألم.

وبشكل مشابه فإن التشابكات بين ألياف الإيلام العصبية الواردة والعصبونات الودية في الحبل المتوسط الوحشي من النخاع الشوكي تؤدي إلى مجموعة منعكسات متواسطة قودياً؛ مثل التقبض الوعائي وتشنج العضلات الملساء وتحرير الكاتيكولامينات سواء موضعياً أو من لب الكظر.

3. العصبون الثالثي (third order neuron):

تقع العصبونات الثالثية في المهاد وترسل أليافها إلى الباحات الحسية الهيكلية الأولى في التلفيف خلف المركزي من قشرة المخ الجدارية و الثانية في الجدار العلوي من شق سلفيوس و يتم في هذه المراكز القشرية الدماغية تحديد الموقع الدقيق للألم و إدراك صفاته.

على الرغم من أن أغلب عصبونات النوى المهادية الوحشية تصل إلى القشرة الحسية الهيكلية الأولية، فإن تلك الصادرة عن النوى المهادية الأنسية وبين الصفيحية تصل إلى التلفيف المطوق الأمامي ومن المحتمل أنها تتواسط المعاناة والمركبة العاطفية للألم.

■ أنواع الألياف العصبية الواردة:

تقسم الألياف العصبية الواردة إلى العصبون الأولي حسب تصنيف العالمين (Erlanger & Gasser) إلى ثلاثة أنواع (A, B, C) و ذلك حسب قطرها المسؤول عنه غمد النخاعين و سرعة نقلها للإشارة العصبية، و تقسم (A) بدورها إلى أنواع فرعية ألفا، بيتا، غاما، دلتا، $(\delta, \gamma, \beta, \alpha)$ و تعتبر الألياف (A, C) هي المسؤولة عن نقل الألم.

Functional Classification of Primary Afferent Nociceptors

Type of Fiber	Nociceptor Type	Noxious Stimuli Detected
A-δ (2–30 m/s)	AM	Mechanical
	AMC	Mechanical and cold
	AH	Heat
	AMH type I	Mechanical, heat >53°C
	AMH type II	Mechanical, heat <51°C
	A-Chem	Chemical
C fiber (0.5–2 m/s)	CM	Mechanical
	CH	Heat
	CHM ^a	Mechanical, heat
	CMC	Mechanical, cold
	C-Chem	Chemical (algescic & pruritic)
	CMi ^b	None in resting state, mechanical (after activation)

^aMany CHM nociceptors are also stimulated by algescic chemicals and are denoted “poly-modal” nociceptors.

^bCMi nociceptors are known as either C “mechanoinsensitive” or “silent” nociceptors and are sensitive to mechanical stimuli only in the presence of inflammation or other activating stimuli.

❖ فيزيولوجيا الإيلام (physiology of nociception)⁽¹⁾

1. المستقبلات الألمية (nociceptors) :

وتتميز بعتبات تنبيه عالية نسبياً وتعبر هذه المستقبلات عن شدة التنبيه بدرجة تواتر الانفراغات العصبية الناشئة فيها، ونميز في الاستجابة للمنبه مرحلتين:

-الألم الأول: سريع، حاد، ومميز الحدود وتنقله ألياف (Aδ) المغمدة بغمد النخاعين.

-الألم الثاني: بطيء، ثقيل، ومبهم الحدود وتنقله ألياف (C) العارية.

إن أغلب النهايات الحسية هي نهايات عصبية حرة تتعرض بالأذية الحرارية و الكيماوية و الميكانيكية، و تحوي مستقبلات خلوية تتعرض بالعديد من الوسائط الكيماوية حسب نوع المحرض البدني للأذية، و أهمها: البراديكينين، و الهيستامين، و السيروتونين، و بعض البروستاغلاندينات.

2. الوسائط الكيماوية للألم (chemical mediators of pain): تلعب العديد من الببتيدات العصبية والحموض الأمينية الدور الأساسي كنواقل عصبية للعصبونات الواردة الألمية وأهم هذه النواقل هي المادة P: (و هي عبارة عن ببتيد مكون من (11 حمضاً أمينياً) يتم تركيبه و تحريره من قبل العصبونات الأولية محيطياً و في القرن الظهري، و تسهل هذه المادة النقل ضمن سبل الألم عبر تفعيلها للمستقبلات NK-1 و في المحيط ترسل العصبونات التي تحوي هذه المادة روافد تترافق بشكل وثيق مع الأوعية الدموية و الغدد العرقية و الجريبات الشعرية و الخلايا البدينة في الأدمة)، و الببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين (calcitonin gene-related peptide CGRP)، و الغلوتامات (glutamate)، و سيمر شرح دورها لاحقاً.

3. صياغة الألم (modulation of pain):

وتحدث محيطياً على مستوى المستقبلات ومركزياً على مستوى النخاع الشوكي والمراكز العليا، ويمكن أن تكون محفزة أو مخمدة لشدة ونوعية التنبيه الألمي.

- صياغة الألم المحيطية (peripheral modulation): ونميز فيها طورين

• فرط التألم البدئي (primary hyperalgesia):

حيث ينشأ تنبيه المستقبلات الألمية من انخفاض عتبة تنبيهها أو زيادة في معدل الاستجابة لنفس المنبه أو انخفاض في لجم الاستجابة أو استمرار الانفراغات العفوية بعد توقف التنبيه. ويبدأ هذا التنبيه عن طريق تحرر الوسائط من النسيج المتأذية وهي:

+ الهيستامين من الخلايا البدينة والأسسات والصفائح.

+ السيروتونين من الخلايا البدينة والصفائح.

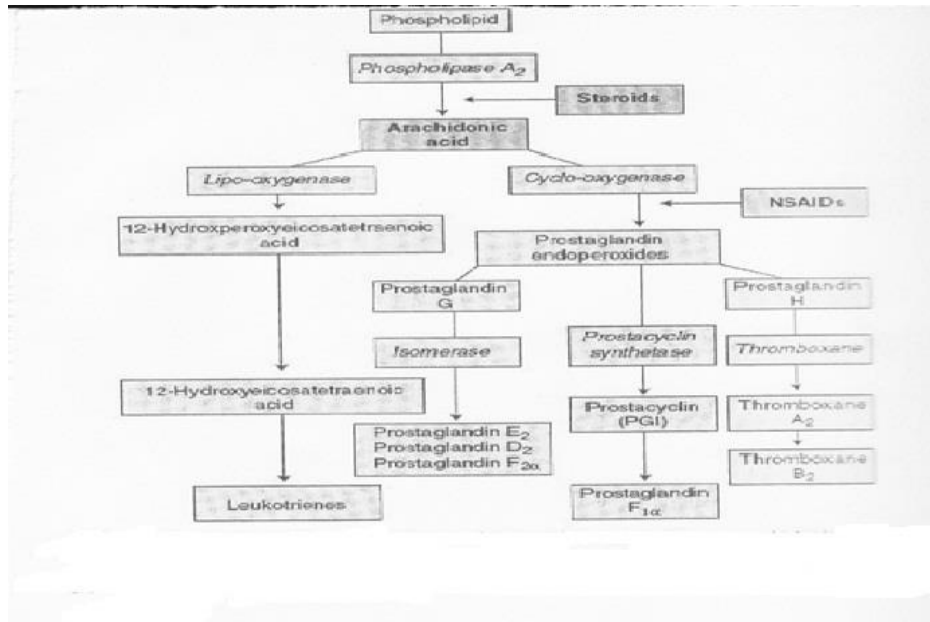
+ البراديكينين من النسيج المتأذية بعد تفعيل العامل 12.

+ البروستاغلاندينات وتنتج بعد أذية النسيج حيث تقوم خميرة الفوسفوليپاز بتحويل الدسم الفوسفورية المتحررة من الأغشية الخلوية إلى حمض الفستق (arachidonic acid) والذي إما أن يمر بسبيل السيكلوأكسجيناز COX والذي تنتج منه مركبات (endopyroxides) والتي تتحول بدورها إلى بروستاغليكين وبروستاغلاندين (E2)

وهو الذي ينبه النهايات العصبية الحرة مباشرة، وأما البروستاسيكلين فيعزز الوزمة التي حرضها البراديكينين.

أو يمر حمض الفستق بسبيل الليوأكسيجيناز حيث يتحول لمركبات هيدروبيروكسية تتحول بدورها إلى لوكوترينات (leukotrienes) والتي يظن أنها تحفز نوعاً ما من الإحساس الألمي.

تبدى بعض المركبات الدوائية كالسالييلات والأسيتامينوفين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) تأثيراً مسكناً عن طريق تثبيط السيكلوأكسيجيناز، وتقوم الستيروئيدات القشرية (corticosteroids) بالتسكين عن طريق حصر فعالية (phospholipase A2).



• فرط التألم الثانوي (secondary hyperalgesia):

وهو التهاب عصبي المنشأ يلعب دوراً هاماً في الارتكاس المحيطي التالي للألم، ويتحدد بثلاثية الارتكاس:

-احمرار حول موقع الإصابة.

-وذمة نسيج موضعية.

-فرط حساسية موضعية للمنبهات المؤلمة.

وينجم فرط التألم الثانوي عن إفراز المادة P من الألياف العصبية المواكبة (collateral axons) للعصبونات الواردة الأولية، حيث تقوم هذه المادة بتحرير الهيستامين والسيروتونين مؤدية إلى توسع موضعي للأوعية يسبب بدوره وذمة ويحفز تشكيل اللوكوترينات.

-صياغة الألم المركزية (central modulation):

1. التحفيز (facilitation): وذلك بثلاثة طرق :

+ تضخيم استثارة العصبون الثانوي؛ حيث أن نمطاً محدداً منه يسمى عصبون المجال الحركي العريض (wide dynamic range WDR) والذي يزيد من تواتر الانفراغات مع بقاء المحرض البدئي بنفس الشدة أو حتى عند توقف الإشارة الواردة بألياف C.

+ توسيع مجال المستقبل؛ حيث تزيد عصبونات القرن الخلفي مجال استقبالها فتصبح حساسة للتنبهات التي لم تكن حساسة لها سابقاً.

+ فرط استثارة المنعكسات الوترية القابضة والتي يمكن أن تكون بطرف الإصابة فقط أو بكلا الطرفين.

تضم الوسائط العصبية الكيماوية في الاستثارة المركزية كلاً من:

المادة p و CGRP والكولسيتوكينين والأنجيوتنسين والغالانين، بالإضافة إلى الحمضين الأمينيين (L-glutamate, L-aspartate) ويلعب الأخيرين دوراً هاماً في تضخيم الإشارة بتفعيل مستقبلات (NMDA) وغيرها، مما يؤدي إلى زيادة شوارد الكالسيوم داخل الخلايا وزيادة اصطناع مستقبلات حمض العنكبوت وتحرير أوكسيد الأزوت (NO) في المستويات العصبية المذكورة.

2. التثبيط (inhibition): ويتم إما في مستوى النخاع ويسمى التثبيط الشدفي (segmental) أو من مراكز عليا عبر سبل نازلة ويسمى التثبيط فوق الشوكي (supraspinal).

تتوسط عملية التثبيط الشدفي وسائط مثل (GABA, glycine, adenosine)، وأما التثبيط فوق الشوكي فتتسبأ أليافه من عدة مراكز مثل المادة الرمادية حول المسال المخي ومن التشكيلات الشبكية ونواة رافي الكبرى.

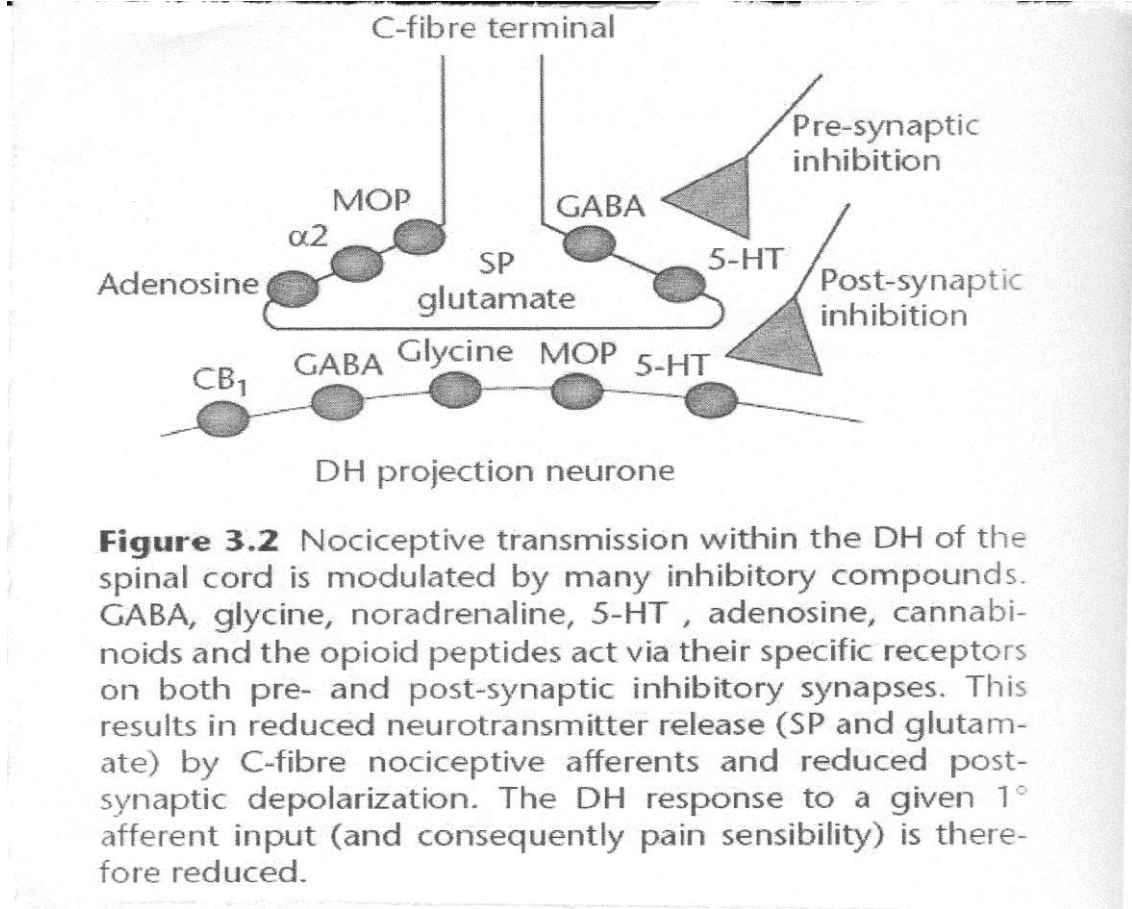


Figure 3.2 Nociceptive transmission within the DH of the spinal cord is modulated by many inhibitory compounds. GABA, glycine, noradrenaline, 5-HT, adenosine, cannabinoids and the opioid peptides act via their specific receptors on both pre- and post-synaptic inhibitory synapses. This results in reduced neurotransmitter release (SP and glutamate) by C-fibre nociceptive afferents and reduced post-synaptic depolarization. The DH response to a given 1° afferent input (and consequently pain sensibility) is therefore reduced.

تؤثر النهايات العصبية لهذه السبل في الطرف قبل المشبكي للعصبونات الواردة الأولية، وفي الطرف بعد المشبكي للعصبونات الناقلة الثانوية، وتتوسط إشارتها مستقبلات ($\alpha 2$) الأدرينرجية و (δ, μ) المورفينية، حيث تحدث هذه المستقبلات تأثيرها بفتح قنوات البوتاسيوم مانعة دفع شوارد الكالسيوم، ومن وسائطها الكيماوية النورأدرينالين و (enkephalin, leucine-enkephalin, beta-endorphin) وتحدث هذه الوسائط فرط استقطاب في العصبونات الواردة.

➤ الاستجابة الجهازية للألم (systemic response to pain)⁽¹⁾:

يترافق الألم الحاد باستجابة شدة من الجهاز الغدي الصماوي والعصبي، وتتوسط هذه الاستجابة الألياف الودية العصبية وجهاز الغدد الصم بإفراز الوسائط الكيماوية والهرمونات كالسيتوكينات والكاتيكولامينات والكورتيزول والأنجيوتنسين والغلوكاغون و(GH, ACTH, ADH) مؤدية إلى مجموعة كبيرة من التأثيرات الجهازية إضافة إلى ارتفاع سكر الدم واحتباس السوائل والحمى، ومن هذه التأثيرات باختصار:

1. الجهاز القلبي الوعائي: تبدو الاستجابة واضحة في ارتفاع التوتر الشرياني و زيادة معدل النبض والمقاومة الوعائية المحيطية مما يزيد من استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين والذي يحفز أو يفاقم نقص التروية القلبية.
2. الجهاز التنفسي: إن ازدياد استهلاك مختلف الأجهزة للأوكسجين وزيادة إنتاج غاز CO₂ يزيد بالضرورة معدل التهوية مما يزيد الجهد التنفسي خاصة عند المرضى ذوي الآفات الصدرية الكامنة أو الفعالة. وفي المقابل إذا كان الألم في البطن العلوي أو الصدر فإنه يثبط الفعالية التنفسية و القدرة على السعال الفعال المنتج للقصع مما ينقص الحجم الجاري والسعة الوظيفية الباقية ويهيئ لـلانخماصات ونقص الأكسجة.
3. الجهازين الهضمي والبولي: يؤدي تفعيل الجهاز الودي إلى احتباس بولي وكسل أمعاء وزيادة الإفراز الحمضي المعدي، ويحفز تفرحات الشدة ويعرض المريض لذوات الرئة الاستنشاقية، إضافة للغثيان والإقياء والإمساك.
4. الجهاز الغدي الصماوي: إن الاستجابة الهرمونية للشدة تزيد الهرمونات الهادمة كالكاتيكولامينات و الكورتيزول و الغلوكاغون، و تنقص الهرمونات البانية كالإنسولين و التستوستيرون. يقوم الكورتيزول مع محور الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون، والهرمون المضاد للإدرار بزيادة احتباس الماء والصوديوم وزيادة حجم الحيز خارج الخلوي.
5. جهاز المناعة والدم: تحدث الشدة (stress) زيادة في الكريات البيض على حساب المحييات و تثبط الجهاز الشبكي البطاني مما يزيد من قابلية الإخماج، وتزيد الشدة من تعداد الصفائح وتثبط فعالية حالات الفيبرين وتزيد من قابلية التخثر وحدوث (DIC).
6. الحالة العامة والنفسية للمريض: يحرض الألم الحاد القلق واضطرابات النوم، ويتطور الاكتئاب والغضب مع الوقت، و تغير عادات الأكل و النوم و التواصل الاجتماعي.

7. الألم الحاد غير المقيّم جيداً أو المعالج بشكل سيء إذا استمر 6 أشهر دون تحسن فإنه يتحول إلى ألم مزمن.

قياس الألم وتقييم الفعالية التسكينية(4)

Pain Measurement&Assessment of Analgesia

أولاً.تعريف الألم حسب الجمعية العالمية لدراسة الألم:

هو تجربة حسية و شعورية و عاطفية غير مرغوبة أو محبة تنتج من أذية فعلية أو كامنة للأنسجة أو أي مصطلح آخر يمكن أن يستخدمه المريض ليصف مثل تلك الأذية.

حسب (Milzac&Keisy) فإن للألم ثلاثة محاور:

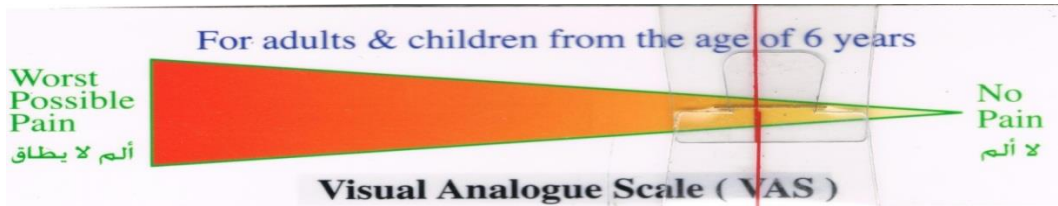
- المحور الحسي:محور الشعور بطبيعة الألم وشدته ومكانه وتوقيته.
- المحور العاطفي:كره الألم والمعاناة منه وتغيرات الشخصية أثناء مكابדתه.
- محور التقدير المعرفي:وهو تقدير المريض لمعنى الألم بالنسبة له،ومدى احتماله لأسباب الألم وتبعاته،وفهمه لمعنى الصبر ودرجة الخوف من الموت.

إن ما سبق يفسح المجال أمام كل مريض لطيف واسع في أسلوب التعبير أو الكبت و التقبل و التحمل و الرضى النفسي و الاستجابة الاجتماعية و البيئية لدى المريض وتغيرات شخصيته أثناء التجربة الألمية و بعدها.و تأتي أهمية معالجة الألم كونه أصبح خامس علامة حياتية.

ثانياً.مقاييس الألم:

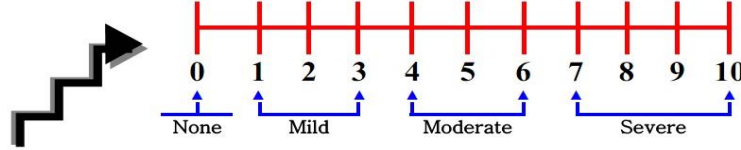
تنوعت خلال السنوات الماضية أساليب مختلفة لتقدير شدة الألم نذكر منها:

1. مقياس المحاكاة البصرية (Visual Analogue Scale VAS):وهي عبارة عن مسطرة لها وجهان،ولها نهايتان (لا ألم-ألم شديد جداً) وهناك مربع متحرك،يطلب من المريض أن يحدد موقعه تبعاًلشدة ألمه وذلك بعرض الوجه غير المدرج عليه ومن الجانب الآخر،يترجم الطبيب موقع المربع رقمياً حيث أن الوجه المقابل للمسطرة والمواجه للطبيب مدرج من 0-10



2. مقياس التدرج الرقمي (Numerical Rating Scale NRS): وهو مسطرة مرقمة من (0-10) حيث الصفر يتوافق مع (لا ألم) و العشرة تتوافق مع (الألم الأعظمي) ويقوم المريض بتحديد الرقم الموافق لتقديره لشدة الألم، حيث يعطي علامة لألمه تتراوح بين (0-10) و بناء عليه تصنف العلامة ضمن أي كادر للألم.

0 – 10 Numeric Rating Scale



يدخل في عملية تقييم الألم مكانه وانتشاره وشدته ونوعيته وتبدله وبدايته ومدته والعوامل التي تنثيره أو تفاقمه أو تخفف منه، واستجابة المريض الجسدية والنفسية له، لذا تلعب شخصية المريض دوراً مهماً في تنوع نتيجة القياس لنفس المسبب الألمي عند مختلف المرضى.

لقد وصفت نماذج استجواب مختلفة لقياس الألم أعقد مما سبق ولكن سنعتمد في دراستنا مقياس التدرج الرقمي.

الفصل الثاني

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

(NSAIDs)⁽⁷⁾

التصنيف:

تتضمن مجموعة NSAIDs تنوعاً من الأدوية ضمن زمر كيمائية مختلفة هي كالتالي:

- الساليسيلات ومنها الإسبيرين.
- مشتقات حمض البروبيونيك ومن أهمها الإيبوبروفين.
- حموض الأندول أسيتيك وأشهرها الإندوميتاسين.
- مشتقات الأوكسيكام ومن أشهرها البروكسيكام.
- مجموعة Fenamates.
- الفينيلبوتازون

أدوية أخرى:

الديكلوفيناك والكيثورولاك.

آلية التأثير:

تتجم التأثيرات الدوائية لهذه الأدوية عن حصرها لتركيب البروستاغلاندينات عن طريق تثبيط أنزيمات السيكلوأوكسيجيناز.

التأثيرات الدوائية:

تملك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ثلاث تأثيرات رئيسة هي:

1. التأثيرات الخافضة للحرارة:

تحدث الحمى عند ارتفاع مستوى البروستاغلاندين E2 (PGE2) في المركز المنظم للحرارة في القسم الأمامي للوطاء.

ويتحرض إفراز PGE2 عند تحرر عامل داخلي المنشأ مولد للحرارة كالسيتوكين من الكريات البيض التي تتفعل بسبب الالتهاب أو الخبثاء أو الخمج أو فرط الحساسية.

2. التأثيرات المضادة للالتهاب:

تعدل هذه الأدوية المظاهر الالتهابية التي تعمل البروستاغلاندينات كوسائط التهابية فيها.

3. التأثيرات المسكنة للألم:

يعتقد أن PGE2 يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهستامين والوسائط الأخرى المتحررة موضعياً بفعل العملية الالتهابية وبالتالي فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بتثبيطها لتركيب البروستاغلاندينات تلعب دور التسكين.

تأثير مسكن ED50 mg/kg	تأثير مضاد للالتهاب ED50 mg/kg	تأثير خافض للحرارة ED50 mg/kg	
0.7	2	0.9	Ketorolac
3	4	2.1	Indomethacine
8	7	0.4	Diclofinac
13	56	0.5	Naproxine
45	10	7	Iboprofen
100	3	1.7	Piroxicam
100	5	1.7	Tonoxicam
228	162	18	Salicylic acid
(11)ED50:effective dose in 50% of patient			

التأثيرات الجانبية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

● التأثيرات المعدية المعوية:

يثبط البروستاسيكلين I2 إفراز الحمض المعدي بشكل طبيعي بينما يحرض البروستاغلاندين E2 تركيب المخاط الواقي في كل من المعدة والأمعاء الدقيقة، وبوجود مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لا تتشكل هذه البروستاغلاندينات، وبالتالي يزداد إفراز الحمض المعدي وينقص الدفاع المخاطي مما قد يسبب آلام شرسوفية أو قرحة هضمية وربما نزفاً هضماً.

- التأثيرات على الصفائح: يتطاول زمن النزف بسبب تثبيط إنتاج الترومبوكسان في الصفائح والذي يدوم طوال فترة حياة الصفائح (3- 7) أيام في حال أعطي الإسبيرين.
- التأثيرات الكلوية: تمنع NSAIDs تركيب البروستاغلاندين E2 والبروستاسيكلين I2 المسؤولين عن الحفاظ على الجريان الدموي الكلوي وخاصة بوجود مقبضات وعائية دورانية مما قد يؤدي إلى احتباس الصوديوم والماء وقد يسبب وذمة مع نقص بوتاسيوم الدم عند بعض الأشخاص وقد يسبب التهاب كلية خلالي.
- التأثيرات التنفسية: إلا أن الكلى ذات الوظيفة الطبيعية لا تتأثر بإعطاء أياً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
- تسبب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تشنج قصبي عند المرضى المؤهين لذلك وخاصة مرضى الربو فقد تثير لديهم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية نوبة ربو حادة.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وتسكين الألم بعد الجراحة:

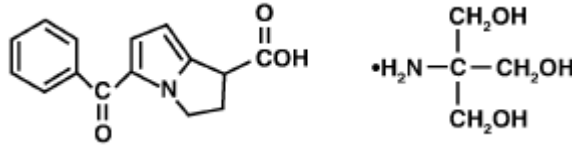
ازداد الاهتمام باستخدام NSAIDs لتسكين الألم بعد العمل الجراحي وذلك بعد توفر مستحضراتها الجديدة التي تستعمل حقناً. إنه وبسبب التأثير السقفي (Ceiling Effect) للقوة المسكنة للألم لهذه الأدوية، فإنها درست كعوامل وحيدة مسكنة للألم بعد عمليات الجراحة الصغرى فقط، وأما بعد عمليات الجراحة الكبرى فدرست كعوامل مخففة للحاجة للأفيونات.

الفصل الثالث

الكيتورولاك تروميثامين (8)

Ketorolac Tromethamine

ينتمي الكيتورولاك تروميثامين إلى مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (زمرة البيرولو بيرول pyrrolo-pyrrole)
الصيغة الكيميائية:



الاسم التجاري: Ketozor, Toradol

ويشتمل محلوله على:

- كحول 10%
- كلور الصوديوم 4.35 مغ
- ماء معقم

الخواص الفيزيائية:

منحل في الماء، قيمة ال pka تساوي 3.5

الوزن الجزيئي: 376.41 دالتون

محلوله المعد للحقن العضلي صافي مائل للصفرة.

الخواص الدوائية:

يثبط الكيتورولاك تروميثامين تركيب البروستاغلاندينات لذلك يقترح على أنه مسكن ألم محيطي. ولا يملك خواص مهدئة أو حالة للقلق.

وإن التوافر الحيوي للكينتورولاك تروميتامين أثناء الإعطاء الفموي والعضلي يكافئ الإعطاء الوريدي منه.

يرتبط الكينتورولاك تروميتامين بالبروتين بنسبة 99% وقد يرتفع تركيز الجزء الحر للدواء عند نقص ألبومين الدم، وإن التركيز البلازمي العلاجي هو 10مكغ/مل، ويصل الدواء إلى تأثيره الأعظمي خلال 2-3 ساعات دون التأثير بقيمة الجرعة التي يكون تأثيرها واضحاً على طول فترة التأثير.

و يبلغ نصف العمر الحيوي 7ساعات عند المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 65سنة، و19ساعة عند مرضى اضطراب الوظيفة الكلوية، وأظهرت الدراسات أن أمراض الكبد لا تؤثر على نصف العمر الحيوي.

إن القوة التسكينية للكينتورولاك تروميتامين تكافئ القوة التسكينية للمورفين والميبيريدين. وتتماثل سرعة بدء التأثير عند الإعطاء العضلي أو الوريدي ولكن فترة تأثير الكينتورولاك تروميتامين تتجاوز فترة تأثير كل من المورفين والميبيريدين إذا أعطيت بنفس الطريق.

الاستقلاب:

يستقلب الكينتورولاك تروميتامين بشكل رئيسي في الكبد، وي طرح جزء صغير منه عن طريق الكلية، وإن تصفيته هي نفسها بغض النظر عن طريقة الإعطاء، وهو لا يتراكم في الجسم عند المرضى الأصحاء.

التداخلات الدوائية:

تنقص شدة تأثير المدرات البولية عند إشراكها مع الكينتورولاك تروميتامين، وتزداد شدة التأثيرات الجانبية للكينتورولاك تروميتامين عند إشراكه مع كل من الميتوتريكسات والبروبنسيد (يزيد مستوى الكينتورولاك في الدم) و الساليسيلات.

بالإضافة إلى مثبطات ACE (حيث يزيد خطر الفشل الكلوي)، و الأمينوغليكوزيدات، و مضادات التخثر (حيث تتم مشاركتها مع الكينتورولاك بحذر ويراقب المريض بشكل جيد)، و مضادات الاختلاج، و مضادات التصاق الصفائح، و حاصرات بيتا، و الستيروئيدات القشرية، و السيكلوسبورين، و المرخيات العضلية غير النازعة

للاستقطاب، و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى، و مضادات الفيتامين K (الوارفارين).

الشكل الصيدلاني:

- محلول للحقن العضلي أو الوريدي بتركيز 3% (30مغ/1مل)، أو 1.5% (15مغ/1مل).
- حبوب فموية.
- قطرة عينية.

الاستطبابات:

يستطب الكيتورولاك تروميتامين لتدبير الآلام الشديدة والحادة والتي ترافق مرحلة ما بعد العمل الجراحي ولفترة زمنية يجب ألا تتجاوز 5 أيام.

وكذلك يستطب في الآلام الحادة المرافقة للرضوض المتوسطة و الشديدة.

كما ويستخدم لتدبير نوبات الشقيقة والصداع التوترى بالمشاركة مع المرخيات العضلية.

مضادات الاستطباب:

- مرضى القرحة الهضمية
- مرضى النزف الهضمي
- مرضى القصور الكلوي
- مرضى النزف الدماغي
- لا يعطى أثناء الجراحة عند الشك بوجود اضطراب تخثري
- لا يعطى في المسافة فوق الجافية أو المسافة الشوكية لوجود الكحول في تركيبه
- أثناء الولادة (يضعف التقلصات الرحمية فيزيد احتمال النزف)
- أثناء الإرضاع: تأثيرات سيئة على الولدان.
- الألم المزمن
- لا يعطى للأطفال

الجرعة و الإعطاء:

يعطى الكيتورولاك عضلياً و وريدياً أو فمويّاً كاستمرار للطريق الخلامي.
ويعطى بجرعة 30مغ كل ست ساعات، و الجرعة القصوى 120مغ باليوم للبالغين و تخفض الجرعة عند:

- الذين تتجاوز أعمارهم 65 سنة
- الذين يزنون أقل من 50 كغ
- مرضى القصور الكلوي تخفض الجرعة للنصف
- يعطى بحذر في الآفات الكبدية حيث قد تعطى جرعة 15مغ /6ساعات بحيث لا تتجاوز 60مغ/اليوم.

التأثيرات الجانبية:

1. التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:

قد يسبب الكيتورولاك صداع بنسبة 17%، و دوار بنسبة 7%.

2. التأثيرات الجلدية:

قد يسبب في بعض الأحيان حكة أو طفح جلدي.

3. التأثيرات الهضمية:

و هي الأكثر شيوعاً و يزداد احتمالها وشدتها مع زيادة الجرعة و زيادة فترة المعالجة و تشمل حدوث الغثيان و عسر الهضم و الإسهال و القرحة الهضمية و النزف الهضمي الذي أكثر ما يشاهد عند من تجاوزت أعمارهم 65 سنة، و الذين تجاوزت جرعة الدواء لديهم 90مغ في اليوم، و الذين في سوابقهم قصة قرحة هضمية.

و قد يسبب ارتفاعاً في الخمائر الكبدية عند بعض المرضى، و لذلك فإنه يعطى بحذر عند المرضى المصابين بآفات كبدية .

4. التأثيرات الكلوية:

إن السمية الكلوية بالكتورولاك تروميتامين ممكنة في حالات نقص الحجم وانخفاض الجريان الدموي الكلوي و هذا ما يحدث عند مرضى اضطراب الوظيفة الكلوية و التجفاف و الذين يتناولون المدرات البولية بشكل مزمن. وتشمل هذه التأثيرات:

- احتباس السوائل
- احتباس كلور الصوديوم
- الشح البولي
- ارتفاع مستوى الكرياتينين و البولة الدموية و هناك حالات قصور كلوي حاد، و التهاب كبب وكلية، و متلازمة نفروزيّة و هي غالباً عكوسة.

5. التأثيرات الدموية:

يزيد الكيتورولاك تروميتامين زمن النزف فهو يؤثر سلباً على تجمع الصفائح بسبب تثبيطه للبروستاغلاندينات. لذلك يجب الحذر عند إعطائه للمرضى الذين يشك بوجود اضطراب تخثر لديهم، و يزول تأثيره خلال 24-48 ساعة من إيقافه. و يزداد خطر حدوث النزف الدموي في حال أعطي بشكل متزامن مع الهيبارين أو مشتقات الكومارين.

6. الارتكاسات التحسسية:

يمكن أن تحدث عند المرضى ذوي السوابق التحسسية للأسبيرين أو مرضى الربو و المؤهين للتنجج القصبي.

7. التأثيرات العينية:

وخز، حرق، تهيج في الملتحمة، ألم عيني، التهاب عيني و بشكل نادر جفاف في العين، ترقق في القرنية و قرحات في القرنية.

تحذيرات:

- الربو: لا يعطى الكيتورولاك في حالة الربو المتعلق بالأسبيرين أو أي نوع من الربو لأنه يحرض نوبة تشنج قصبي.
- جراحة المجازات الإكليلية/الجراحات الكبرى: استعمله قبل العمل الجراحي الكبير وقائياً يعتبر مضاد استطباب، و أيضاً يعتبر مضاد استطباب في تدبير الألم التالي لجراحة المجازات الإكليلية لأنه يزيد احتمال حدوث النشبة أو

- احتشاء العضلة القلبية،بالإضافة إلى ازدياد حدوث النزف من الجروح وتشكل الهيماتوم في الفترة التالية للجراحة.
- سوء وظيفة الكبد:يعطى بحذر مع مراقبة وظائف الكبد وإيقاف الاستعمال في حال حصول طارئ.
 - ارتفاع الضغط:يستعمل بحذر لأنه قد يحرض حدوث ارتفاع ضغط أو زيده سوءاً.
 - التقدم بالعمر:عند المرضى فوق 65 سنة يجب تعديل الجرعات لأنهم أكثر استعداداً لحصول التأثيرات الجانبية (قرحة هضمية،سمية كلوية،تأثيرات عصبية).

الفصل الرابع

المسكنات المورفينية⁽¹⁾

Opioid Analgesics

أولاً- مقدمة:

تنتج الأفيونات وهي مركبات طبيعية أو صناعية تأثيرات مشابهة للمورفين ويحتفظ بمصطلح الأفيونات (Opiates) للأدوية المستحصلة من عصير خشخاش الأفيون (Opium poppy) مثل المورفين و الكودئين، وتؤثر هذه الأدوية بواسطة الارتباط إلى مستقبلات أفيونية نوعية في الجهاز العصبي المركزي محدثة تأثيرات تقلد تأثيرات النواقل العصبية الببتيدية داخلية المنشأ والتي تدعى (Opiopeptids) و على سبيل المثال الإندورفينات (Endorphine) و الإنكيفالينات (Enkephaline).

وعلى الرغم من أن الأفيونات ذات مدى واسع في التأثيرات فإنها استعملت بشكل أولي لإزالة الألم الشديد والقلق الذي يرافقه مهما كان منشؤه سواء من الجراحة أو الرضوض أو أمراض مثل السرطان.

وهكذا و بسبب توافرها واسع الانتشار فإن ذلك قاد إلى سوء استعمال الأفيونات ذات الخصائص المحدثة للنشوة، وكذلك فإن المضادات التي يمكنها معاكسة تأثيرات الأفيونات تكون أيضاً هامة جداً سريرياً في حالات زيادة الجرعة.

ثانياً- المستقبلات الأفيونية (Opioid receptors):

ترتبط الأفيونات مع مستقبلات بروتينية نوعية على أغشية خلايا معينة في الجملة العصبية المركزية وعلى نهايات عصبية في المحيط وعلى خلايا في السبيل المعدي المعوي، ويوجد عدد ضخم من المستقبلات الأفيونية وقد تم تحديد خمسة مستقبلات هامة هي ميو، كابا، سيغما، دلتا، أبسيلون. و مستقبلات ميو قسمت الى ميو1، ميو2. كل من هذه

المستقبلات يبدي نوعية مختلفة للدواء الذي يربطه، و ترتبط عموماً قوة التسكين الناتج مع القوة الرابطة بين الدواء والمستقبل.

المستقبل	التأثيرات السريرية	الشادات
ميو	تسكين فوق شوكي ميو 1 تنشط تنفسي ميو 2 اعتماد فيزيائي صلابة عضلية	مورفين ميت-انكيفالين بيتا-اندروفين فنتانيل
كابا	تهدئة تسكين شوكي	مورفين نالبوفين بوتيرفانول داينورفين أوكسي كودون
دلتا	تسكين اضطرابات سلوكية احداث نوبة صرعية	ليو-انكيفالين بيتا اندروفين
سيغما	قتق أهلاس تنبيه تنفسي	بنتازوسين نالورفين

تتواسط الخصائص المسكنة للأفيونات بشكل أولي المستقبلات بالإضافة إلى مساهمة المستقبلات k الموجودة في القرن الظهري للنخاع الشوكي.

و تبدي الإنكيفالينات انتقائية أكبر مع المستقبلات دلتا في المحيط، بينما تبدي مستقبلات الأفيونات الأخرى مثل المستقبلات سيغما نوعية أقل وقد تكون هذه المستقبلات مسؤولة أيضاً عن الإهلاسات و القلق الذين يترافقان أحياناً مع الأفيونات.

ملاحظة:

لا يعاكس النالوكسون Naloxone الارتباط بالمستقبلات سيغما كما يعاكس المستقبلات الأخرى.

تقترن جميع المستقبلات الأفيونية مع البروتين المثبط G وتنشط الأدينيل سيكلاز وقد تتشارك مع زيادة خروج شوارد البوتاسيوم عبر الأقفية الشاردية (فرط استقطاب) أو نقص دخول شوارد الكالسيوم و بالتالي إعاقه تحرر النواقل العصبية.

توزع المستقبلات Distribution of receptors

توجد المستقبلات الأفيونية بكثافات عالية في خمس مناطق شائعة في الدماغ و من المعروف أنها تتداخل في تكامل المعلومات عن الألم، وتهبط السبل الناقلة من المادة الرمادية حول المسال المخي عبر القرن الظهري للحبل الشوكي، وقد تم تحديد هذه السبل أيضاً في المحيط.

1. جذع الدماغ Brainstem:

تتواسط المستقبلات الأفيونية التنفس والسعال والغثيان والإقياء والمحافظة على الضغط الدموي وقطر الحدة والسيطرة على الإفرازات المعدية.

2. المهاد المتوسط Medial Thalamus:

تتواسط هذه المنطقة الألم العميق الذي يصعب تحديد موقعه ويتأثر بالانفعال.

3. الحبل الشوكي Spinal cord:

تتداخل المستقبلات في المادة الهلامية (substantia gelatinosa) في استقبال وتكامل المعلومات الحسية الداخلية مؤدية إلى تلطيف المنبهات الألمية الواردة وتهديتها.

4. تحت المهاد Hypothalamus:

تؤثر المستقبلات هنا على الإفرازات الصماوية العصبية.

5. الجملة اللمبية Limbic system:

يتوضع التركيز الأعظمي للمستقبلات الأفيونية في الجملة اللمبية في اللوزة Amygdala ومن المحتمل أن هذه المستقبلات لا تبدي تأثيراً مسكناً و لكنها يمكن أن تؤثر في السلوك الانفعالي.

6. المحيط Periphery:

ترتبط الأفيونات أيضاً إلى الألياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها وهي تثبط كما في الجملة العصبية المركزية تحرر وإطلاق (اعتماداً على شوارد الكالسيوم) الإستثارة

والمواد ما قبل الالتهابية مثل المادة p من هذه النهايات العصبية، وإن هذا قد يسهم في التأثيرات المضادة للالتهاب للأفيونات.

7. الخلايا المناعية Immune cells:

لقد تم العثور أيضاً على أماكن لارتباط الأفيونات على الخلايا المناعية ولم يتحدد بعد دور هذه المستقبلات في الاستجابة أو الحساسية للمنبهات الألمية.

ثالثاً- المقلدات القوية Strong agonists:

إن المورفين هو الدواء المسكن الرئيسي الموجود في الأفيون الخام وهو المقلد ذو النموذج البدئي، وأما الكودئين فهو موجود بتراكيز أقل وله قوة تسكين أقل.

وسندرس المورفين كنموذج مثالي عن الأفيونات لتبيان خصائص الأفيونات وآثارها الجانبية.

❖ المورفين Morphine: (2)

آلية التأثير mechanism of action:

تنتج تأثيرات الأفيونات الرئيسية بواسطة التفاعل مع المستقبلات الأفيونية في الجملة العصبية المركزية و السبيل المعدي المعوي.

وتسبب الأفيونات فرط استقطاب في الخلايا العصبية وتنشط إطلاق التنبيهات العصبية والتنشيط قبل المشبكي لتحرر الناقل العصبي.

ويؤثر المورفين في المستقبلات في الصفيحتين الأولى والثانية من المادة الهلامية في النخاع الشوكي وينقص إطلاق المادة p التي تعدل استقبال الألم في النخاع الشوكي، ويبدو أن المورفين يثبط أيضاً تحرر العديد من النواقل العصبية من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات المستقبلية للألم.

التأثيرات actions:

أهم التأثيرات الدوائية للمورفين هي:

- التسكين analgesia:

يحدث المورفين التسكين برفع عتبة الألم في مستوى النخاع الشوكي أو وهو الطريق الأهم بتبديل استقبال الدماغ للألم. ويبقى المعالجون بالمورفين واعين ويقظين لوجود الألم لكن هذا الإحساس لا يكون مزعجاً لهم.

- النشوة euphoria:

يعطي المورفين إحساساً قوياً بالقناعة و الحالة الجيدة، وقد تنجم النشوة عن تنبيه السقيفة البطنية في الدماغ.

- التنفس:

يسبب المورفين تثبيطاً تنفسياً بواسطة إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس لثاني أكسيد الكربون و يحدث هذا في الجرعات العادية من المورفين، و يزداد هذا التثبيط بزيادة الجرعة حتى يقف التنفس في النهاية، و يشكل التثبيط التنفسي السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في الجرعة الأفيونية الحادة الزائدة.

- تثبيط منعكس السعال:

يملك المورفين خواص مضادة للسعال وعموماً لا يرتبط السعال بشكل وثيق بخواص الأفيونات المسكنة والمثبطة للتنفس، و يبدو أن المستقبلات المسؤولة عن التأثير المضاد للسعال تكون مختلفة عن تلك المسؤولة عن التأثير المسكن.

- تقبض الحدقة miosis:

إن الحدقة النقطية مميزة لاستخدام المورفين وتحدث بسبب تنبيه المستقبلات ويحرض المورفين نواة إيدنجر ويستفال Edenger Westval للعصب المحرك للعين مما يعزز التنبيه نظير الودي للعين.

هناك تحمل قليل تجاه هذا التأثير وتظهر عند جميع المدمنين الحدقة النقطية بوضوح وهذا مهم تشخيصياً لأن معظم الأسباب الأخرى للسبات والتثبيط التنفسي تسبب توسعاً في الحدقة.

- التأثير المقيء emesis:

ينبه المورفين مباشرة منطقة إطلاق المستقبل الكيميائي في الباحة الخلفية Area postrema التي تسبب الإقياء.

- السبيل المعدي المعوي:

ينقص المورفين حركية العضلات الملساء ويزيد مقوية المعصرات مسبباً الإمساك كذلك يزيد الضغط في الطرق الصفراوية مسبباً القولنجات المرارية.

- الجهاز القلبي الوعائي:

ليس للمورفين تأثيرات كبيرة على ضغط الدم أو معدل نظم القلب سوى بالجرعات العالية إذ يمكن أن يسبب هبوطاً في الضغط وبطء القلب ويوسع الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي لأنه يسبب تثبيطاً تنفسياً واحتباساً لغاز CO2، ولذلك يكون المورفين مضاد استنطاب في المرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد.

- إطلاق و تحرر الهيستامين:

يحرر المورفين الهيستامين من الخلايا البدينة مسبباً حدوث شري وتغرق وتوسع وعائي ولأنه يمكن أن يسبب تقلصاً في العضلات القصية فإنه يجب ألا يعطى لمرضى الربو.

- التأثيرات الهرمونية:

يثبط المورفين إطلاق الهرمون المطلق لموجهة القند GnRH والهرمون المطلق لموجهة القشر الكظري Acth، وينقص المورفين تركيز الهرمون الملوتن LH وهرمون FSH، وتتنخفض أيضاً مستويات التستوستيرون والكورتيزول، بينما يزيد المورفين تحرر البرولاكتين وهرمون النمو بإنقاص التثبيط الدوباميني، ويزيد إفراز الهرمون المضاد للإدرار ADH مؤدياً بذلك إلى احتباس بولي.

- الاستخدامات العلاجية للمورفين:

- التسكين:

تعرض الجرعات المسكنة النوم، ويمكن استخدام الأفيونات في تسكين الحالات التي يكون فيها الألم موجوداً والنوم ضرورياً.

- معالجة الإسهال:

حيث يستفاد من تأثيره المثبط لحركية الأمعاء.

- معالجة السعال:

يثبط المورفين منعكس السعال، ورغم ذلك فإن استخدام الديكستروميثورفان والكودئين هو الأشيع.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

يكون امتصاص المورفين في السبيل المعدي المعوي بطيئاً وذلك لا يعطى عادة عن طريق الفم، وعلى العكس يكون امتصاصه جيداً بالطريق العضلي والوريدي وتحت الجلد، ويحدث الاستقلاب الأول والأهم للمورفين في الكبد.

التوزيع Distribution:

يدخل المورفين جميع أنسجة الجسم بسرعة بما فيها أجنة النساء الحوامل ويجب عدم استعماله بغرض التسكين أثناء الولادة.

ويظهر الأطفال المولودون من أمهات مدمنات اعتماداً فيزيائياً على الأفيونات وتظهر لديهم أعراض السحب عند عدم إعطائهم هذه المواد.

نسبة قليلة من المورفين تعبر الحاجز الوعائي الدماغي حيث يكون المورفين أقل ولعاً بالدم من الأفيونات الأخرى كالفينتانيل Fentanyl الأكثر انحلالاً بالدم والذي يعبر بسهولة إلى الدماغ و يسبب اندفاعاً شديداً للنشوة.

الاستقلاب Metabolism:

يستقلب المورفين في الكبد إلى غلوكورونيدات ويشكل المورفين-6-غلوكورونيد مسكناً قوياً جداً، بينما يكون الاقتران في الموقع-3- غير فعال، وتطرح المقترنات في البول بشكل أولي مع نسبة أقل تطرح في الصفراء. وتتراوح فترة تأثير المورفين ما بين 4-6 ساعات.

التأثيرات الجانبية Side effects:

1. قد يحدث تثبيط تنفسي شديد.
2. الإقياء و الإمساك.
3. التأثيرات الخافضة للضغط التي تعززها الحساسية.
4. قد يكون ارتفاع التوتر داخل القحف (خصوصاً مرضى رضوض الرأس) خطيراً ويعزز المورفين نقص التروية الدماغية والشوكية.
5. قد يسبب المورفين احتباساً بولياً حاداً عند المصابين بضخامة بروستات.
6. أما التأثير الخطير فيكون توقف المبادلات التنفسية عند المرضى المصابين بالنفخ الرئوي أو بالقلب الرئوي، وإذا استعملت المورفينات عند هؤلاء المرضى فيجب مراقبتهم بشكل وثيق.
7. تحريض نوبة ربوية عند مرضى الربو.
8. تحريض القولنجات المرارية أو الكلوية.

التحمل والاعتماد الفيزيائي Tolerance and physical dependence:

يسبب الاستعمال المتكرر تحملاً للتثبيط التنفسي ولتأثيرات المورفين التي تضم التسكين والنشوة والتركين، ولكن لا يتطور تجاه تأثيرات المورفين على تقبض الحقة والإمساك أي تحمل، ويحدث الاعتماد النفسي والفيزيائي بسهولة تجاه المورفين وبعض المقلدات الأخرى، والمستقبل المسؤول عن ظاهرة التحمل والاعتماد هو M_μ.

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

تتعرض تأثيرات المورفين بوجود الأدوية التالية:

1. الفينوتيازينات.
2. مثبطات MAO ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.
3. تقوي الجرعات المنخفضة من الأمفيتامين التأثير المسكن.

4. الهيدروكسيزين Hydroxyzine.

يمكن مراقبة التسكين بالأفيونات بواسطة سلم التسكين Sedation score:

حيث نعطي المريض رقماً يدل على حالة وعيه، ويمكننا من ضبط جرعة المورفينات⁽¹⁰⁾

0	مريض واعي
1	مريض يغفو بشكل متقطع، يستيقظ بسهولة
2	مريض يغفو معظم الوقت، يستيقظ بتنبيه صوتي (أمر بالاستيقاظ)
3	مريض يغفو معظم الوقت، يستيقظ بتنبيه لمسي (قرص)

❖ البيتيدين pethidine⁽⁵⁾:

يدعى أيضاً الميبيريدين (Meperidine) وهو عبارة عن أفيون صناعي و يستعمل في حالات الألم الحاد.

آلية التأثير:

يرتبط البيتيدين مع مستقبلات أفيونية في الجملة العصبية المركزية يسبب تثبط في الطريق الصاعد للألم، ويغير الإحساس والاستجابة للألم و يسبب تثبط معمم في الجملة العصبية المركزية.

الحرائك و التأثيرات الدوائية :

بداية التأثير التسكيني : - فموي / تحت الجلد (10 – 15) دقيقة.

- وريدي (5) دقائق.

ذروة التأثير:- تحت الجلد (1) ساعة.

- فموي (2) ساعة.

مدة التأثير : فموي / تحت الجلد (2- 4) ساعات.

الامتصاص : عضلي : شاذ ومتغير بشدة.

التوزع : يجتاز المشيمة ويطرح في الحليب.

الارتباط مع البروتين : 65% - 75%

الاستقلاب : كبدي : يحوله إلى حمض الميبيريدين (غير فعّال) أو يزال جذر الميثيل فيتحول إلى نورميبيريدين (فعّال) و هو يملك $\frac{1}{2}$ التأثير التسكينى و(2- 3) التأثير العصبى للميبيريدين.

التوافر الحيوي :

50% - 60% يزداد في أمراض الكبد.

نصف العمر الإطراحي :

عند البالغين : 2.5- 4 ساعات

في مرضى الكبد : 7 - 11 ساعة

نورميبيريدين (مستقلب فعّال) 15- 30 ساعة و يمكن أن يتراكم في الجرعات العالية < 600 ملغ/ اليوم أو مع سوء الوظيفة الكلوية.

الإطراح : يطرح في البول و كذلك مستقلباته.

الجرعات عند البالغين:

-عضلي/تحت الجلد : 50 - 75ملغ كل 3- 4 ساعات حسب الحاجة.

- وريدي : البدء بـ 5-10 ملغ كل خمس دقائق حسب الحاجة .

وسائط المراقبة :

تحسن الألم،و حالة التنفس و الوعي،و ضغط الدم،و التهذئة،و تثبط الجملة العصبية،و الاختلاجات.

التأثيرات الجانبية:

• الجهاز القلبي الوعائي:هبوط ضغط.

- الجهاز العصبي المركزي: تعب، دوّار، تشوش رؤية، إهلاسات، ارتفاع الضغط داخل القحف، اختلاجات.
- الجلد : طفح، شري.
- الجهاز المعدي المعوي: غثيان، إقياء، إمساك، قمه، تشنج معصرة أودي بالجرعات العالية، تشنج صفراوي.
- الجهاز البولي التناسلي : تشنجات حالية، احتباس بولي.
- موضعي: ألم بالحقن.
- الجهاز العصبي العضلي الهيكلي: ضعف.
- الجهاز التنفسي: عسرة تنفس، تثبط تنفس.
- تأثيرات أخرى: تحرر هستامين، اعتماد فيزيائي.

تحذيرات:

❖ الجملة العصبية المركزية: قد يسبب ضعف في فعالية الجملة العصبية المركزية، و قد يؤثر على القدرات الذهنية أو الفيزيائية. مستقبلات الميبيريدين (نورميبيريدين) هو مستقبل فعال ومعرض في الجملة العصبية، قد يتراكم و يسبب قلق، ورعاشات، و اختلاجات و تزيد الخطورة في حال سوء الوظيفة الكلوية.

❖ هبوط الضغط: يستعمل بحذر في حالات نقص الحجم، و أمراض القلب و الأوعية (احتشاء العضلة القلبية الحاد) و عند المشاركة مع أدوية تسبب انخفاض الضغط الشرياني أيضاً مثل (فينوتيازينات، أدوية التخدير العام).

مضادات الإستطباب:

- فرط الحساسية للميبيريدين أو أي مكون للمستحضر.
- الاستعمال مع مثبطات المونو أمينو أوكسيداز أو خلال 14 يوم من استعمالها.
- الحمل (الاستعمال المديد أو الجرعات العالية قرب الوضع).

التداخلات الدوائية:

- الكحول
- كلور الأمونيوم
- الأمفيتامين

- الفينوتيازينات
- الأدوية النفسية
- الباربيتورات
- ديسموبريسين
- مثبطات المونو أمينو أوكسيداز
- الفينتوئين
- السكسونيل كولين
- المدرات التيازيديّة

الدراسة العملية

نوع الدراسة:

دراسة عشوائية مستقبلية للعينة.

أساس البحث:

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (Ketorolac) في التسكين بعد العمل الجراحي بإشرافها مع المورفينات، ودراسة أثرها في التسكين و إنقاص الحاجة من المورفينات وبالتالي الآثار الجانبية لها.

هدف البحث:

1. مقارنة الكفاية التسكينية لكل من البيتين والكييتورولاك المشترك مع البيتين بعد العمل الجراحي.
2. دراسة التخفيف من استخدام المورفينات في التسكين بعد العمل الجراحي و بالتالي من آثارها الجانبية عند إشراك الكييتورولاك معها.
3. دراسة تأثير التسكين بالمورفينات و التسكين المشترك بالكييتورولاك على العلامات الحيوية العامة.
4. تقييم الاختلاطات الناتجة عن طريقتي التسكين.
5. مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية.

تصميم الدراسة:

تمت الدراسة على 100 مريض خضعوا لجراحات مختلفة (عظمية – صدرية – عامة). و تم تقسيمهم إلى مجموعتين حسب طريقة التسكين المتبعة.

واستبعد من الدراسة :

- مرضى القرحة الهضمية النشطة

- مرضى النزف الهضمي

- مرضى القصور الكلوي المتقدم

- مرضى اضطرابات التخثر

- مرضى الربو، المرضى المؤهلين للتشنج القضيبي

مدة الدراسة:

من كانون الثاني عام 2011 وحتى كانون الثاني عام 2012.

مواد الدراسة:

مسكنات:- مورفينية واستخدمنا: البيتين

-الكيتورولاك

المرضى و طرائق الدراسة:

تم تقسيم المرضى حسب طريقة التسكين المتبعة إلى مجموعتين

المجموعة الأولى: تم تسكينها بالبيتدين 50-75 ملغ (عضلي)/4-6 ساعات

المجموعة الثانية: تم تسكينها بالكيتورولاك 30 مغ/6 سا وعند تقييم الألم من قبل المريض حسب مقياس الألم (NRS) وتجاوز الرقم (3) كنا نشارك البيتين 50-75 ملغ (عضلي) أو 5-10 ملغ كل خمس دقائق (وريدي).

و تمت متابعة المرضى بعد الجراحة قبل التسكين و بعد البدء بالتسكين لمدة 48 ساعة، و تمت مراقبة:

- العلامات الحيوية: الضغط والنبض
- تقييم الألم حسب (NRS) Numerical Rating Scale
- تقييم المرضى حسب Sedation Score
- الألم وعلاقته بالحركة والسعال
- سكر الدم
- زمن النزف وخاصة عند المجموعة الثانية
- وظائف الكلية (البولة و الكرياتينين)
- الإحساس بالغثيان والإقياء والإمساك
- الخزل المعوي

- تثبط النفس
- الألم البطني أو القرحة الهضمية أو النزف الهضمي

وتم اعتماد السجل التالي:

استمارة مراقبة وتقييم تسكين المرضى بعد العمل الجراحي

هذه الاستمارة هي جزء من بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التخدير والعناية المشددة:

بيانات المريض:

الاسم: العمر: الوزن: نوع العمل الجراحي:

السوابق المرضية والجراحية والدوائية والتحسسية:

بعض المعطيات قبل العمل الجراحي:

سكر الدم: البولة: الكرياتينين:
زمن النزف: الضغط: النبض:

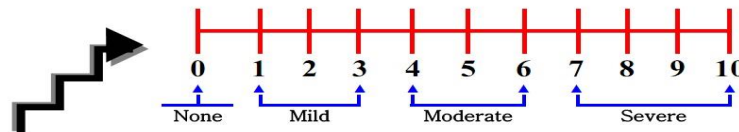
التسكين بعد الجراحة:

نوع التسكين:

الجرعة:

وتم اعتماد مسطرة تقييم الألم

0 – 10 Numeric Rating Scale



المعطيات بعد العمل الجراحي كل ست ساعات لمدة 48 ساعة:

48	42	36	30	24	18	12	6	
								الضغط الوسطي
								النبض
								السكر
								زمن النزف
								NRS
								Sedation score
								الاختلاطات

معايير الدراسة الإحصائية:

سنحدد بعض المعايير في الدراسة والتي يمكن إعطاء الأرقام الإحصائية من خلالها معنى من الناحية السريرية:

1. سنعتمد المقارنة بين أرقام Numerical Rating Scale(NRS) بين المجموعتين في الساعة 1،6،12،18،24،36،48. بعد العمل الجراحي لتقييم الفعالية التسكينية من وجهة نظر المريض و مدى فعالية الجرعة المحقونة.
 2. سنقارن العلامات الحيوية الأساسية بين المجموعتين وهما النبض والضغط الشرياني الوسطي (MAP،HR) كل 6 ساعات بعد العمل الجراحي.
 3. سنقارن أرقام Sedation Score بين مرضى المجموعتين كل 6 ساعات بعد العمل الجراحي.
 4. سنقارن كمية استهلاك المورفينات بين مرضى المجموعتين خلال 48 ساعة بعد العمل الجراحي.
- و لذلك ستحسب المتوسطات الحسابية والانحراف المعياري لكل مجموعة حسب المتغير المراد مقارنته ونطبق اختبار t لبيان المعنى الإحصائي وإصدار النتيجة.

بيان العمليات:

60 عملية جراحة عامة، و20 عملية جراحة صدرية، و20 عملية جراحة عظمية.

تراوحت أعمار المرضى بين 18 و 60 سنة. منهم 40 نساء و 60 ذكور.

الدراسة المقارنة:

مقارنة قيم NRS:

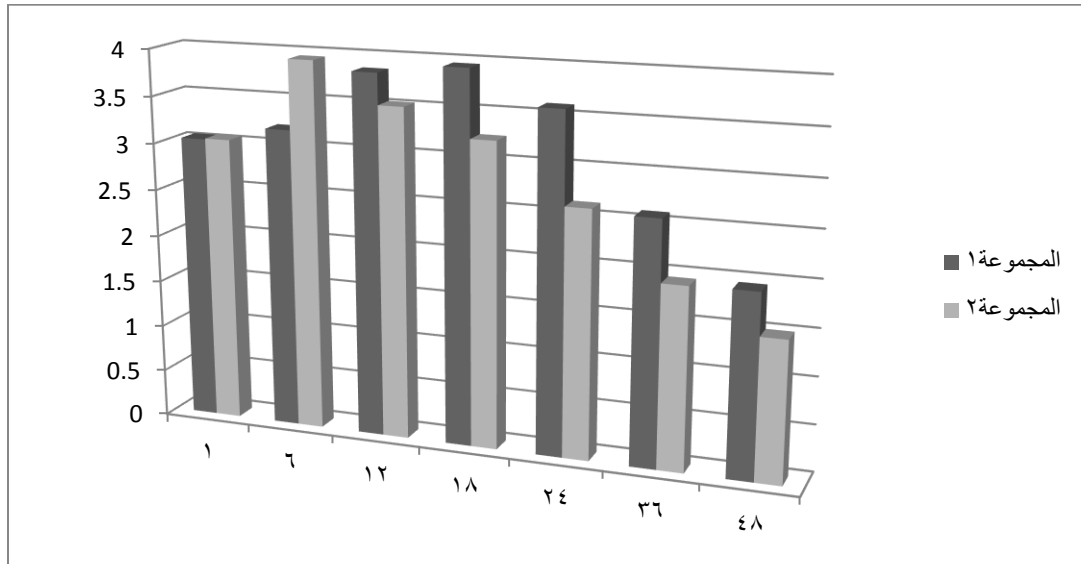
تم تقييم درجة الألم عند المرضى باستخدام مقياس التدرج الرقمي Numirical Rating Scale (NRS) حيث قام الطاقم الطبي (ممرضة أو طبيب) باستخدام مسطرة الألم المرقمة من 0 إلى 10 و الطلب من المريض تحديد رقم يناسب ألمه و تسجيل الأرقام لكل المرضى حيث كلما كان الرقم أصغر كلما كانت طريقة التسكين أفضل، و تم حساب متوسط أرقام (NRS) في المجموعة الأولى (التي تم تسكينها بالبيتيدين فقط) و في المجموعة الثانية (التي تم تسكينها بالكيتورولاك بشكل ثابت والبيتيدين عند تجاوز رقم الألم من قبل المريض 3) حيث تكون أفضلية التسكين للمجموعة ذات المتوسط الأصغر وكانت النتائج:

الساعات	العدد N	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	t المحسوبة	د.ح	P value	القرار
1	المجموعة 1 50	3.0400	.27994	-172-	98	.864	غير دالة
	المجموعة 2 50	3.0520	.40519				
6	المجموعة 1 50	3.2000	.37796	-7.833-	98	.001	دالة
	المجموعة 2 50	3.9420	.55295				
12	المجموعة 1 50	3.8500	.57259	2.701	98	.008	دالة
	المجموعة 2 50	3.5280	.61877				
18	المجموعة 1 50	3.9540	.44180	8.673	98	.001	دالة
	المجموعة 2 50	3.2400	.37904				
24	المجموعة 1 50	3.6080	.52793	9.943	98	.003	دالة
	المجموعة 2 50	2.6360	.44619				
36	المجموعة 1 50	2.5960	.41892	8.495	98	.004	دالة
	المجموعة 2 50	1.9460	.34239				
48	المجموعة 1 50	1.9540	.38130	7.015	98	.002	دالة
	المجموعة 2 50	1.5060	.24194				

في الساعة الأولى بعد العمل الجراحي وعند تطبيق اختبار Tstudent نجد أن $p=0.864$ و $t=0.172$ وهي أكبر من مستوى الدلالة الافتراضي 0.05 وبالتالي هذا يؤكد عدم وجود فروق جوهرية بين المجموعتين في الساعة الأولى.

في الساعة 6 بعد العمل الجراحي نجد أن متوسط قيم NRS في المجموعة الأولى أصغر من متوسط قيم NRS في المجموعة الثانية، وبتطبيق اختبار t نجد $0.05 > p=0.001$ وهذا يدل على وجود فروق جوهرية إحصائياً وسريراً طريقة التسكين في المجموعة الأولى أفضل في أول 6 ساعات.

وبعد الساعة 6 نلاحظ تناقص في قيمة المتوسط الحسابي ل NRS للمجموعة الثانية بشكل ملحوظ حيث أصبحت أصغر من قيمة المتوسط الحسابي ل NRS للمجموعة الأولى في الساعات 12-18-24-30-36-42-48 وبتطبيق اختبار t نجد أن قيم p في الساعة 12=0,008 و في الساعة 18=0,001 و في الساعة 24=0,003 و في الساعة 36=0,004 و في الساعة 48=0,002 وكلها أعطت مستوى دلالة أصغر من 0,05 و هذا يؤكد وجود فروق جوهرية إحصائياً بين المجموعتين، و سريراً أصبحت طريقة التسكين في المجموعة الثانية أفضل بعد الساعات الست الأولى



مخطط بياني يقارن متوسطات قيم (NRS) بين المجموعتين

مقارنة قيم النبض HR:

تمت مراقبة العلامات الحيوية للمرضى بعد الجراحة كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة وتسجيلها في المجموعتين الأولى والثانية وحساب المتوسط الحسابي لقيم النبض HR في كل مجموعة، وبتطبيق اختبار t كل 6 ساعات نجد أن قيم p

في الساعة 1=0,462

6=0,831

12=0,094

18=0,420

24=0,800

30=0,267

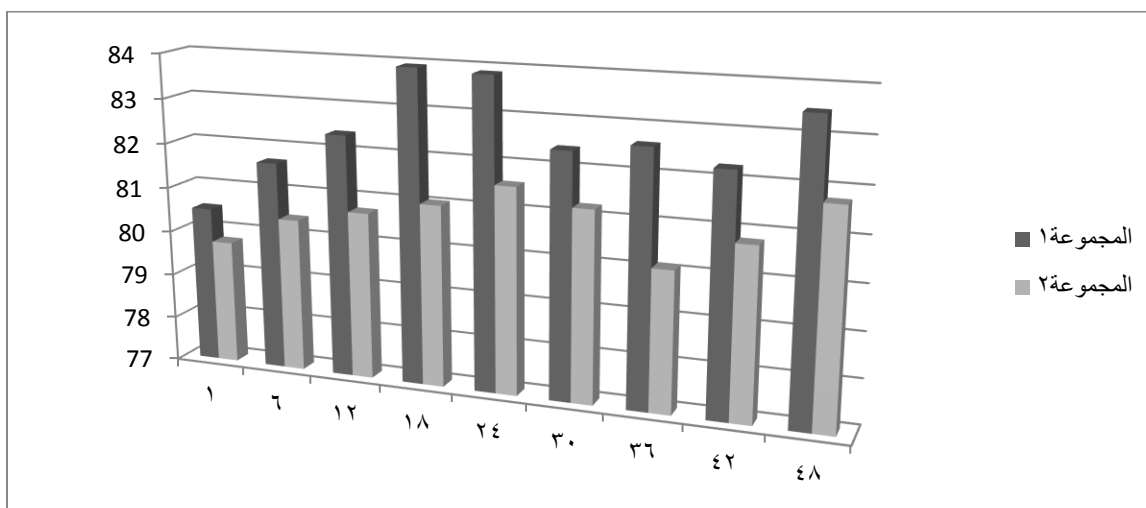
36=0,149

42=0,156

48=0,499

كلها أبدت مستوى دلالة أكبر من 0,05 وبالتالي لا فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين وسريراً لا فرق بين طريقتي التسكين بالنسبة للنبض.

الساعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	t المحسوبة	درجة الحرية	p value	القرار
1	50	80.5000	4.92080	.738	98	.462	غير دالة
	50	79.7600	5.10526				
6	50	81.6600	5.82959	.913	98	.831	غير دالة
	50	80.4200	5.41008				
12	50	82.4000	5.58789	1.689	98	.094	غير دالة
	50	80.7200	4.27160				
18	50	83.9400	6.00819	.810	98	.420	غير دالة
	50	81.0400	5.05868				
24	50	83.8800	5.95438	.254	98	.800	غير دالة
	50	81.5800	5.86616				
30	50	82.4200	5.53685	1.117	98	.267	غير دالة
	50	81.2400	5.01654				
36	50	82.6200	5.79898	1.455	98	.149	غير دالة
	50	80.1200	4.41999				
42	50	82.2800	5.50710	1.429	98	.156	غير دالة
	50	80.8000	4.82764				
48	50	83.5000	6.11872	.678	98	.499	غير دالة
	50	81.7600	4.70588				



مخطط بياني يقارن متوسطات قيم النبض بين المجموعتين

مقارنة قيم الضغط الشرياني الوسطي (MAP) Mean Arterial Pressure

تم حساب المتوسط الحسابي لقيم الضغط الشرياني الوسطي لكل المرضى في المجموعتين الأولى و الثانية كل 6 ساعات لمدة 48 ساعة بعد العمل الجراحي و بالمقارنة بين المجموعتين كانت النتائج:

في الساعة الأولى بتطبيق اختبار t نجد أن قيمة $p = 0,325 > 0,05$ وهذا يدل على عدم وجود فروق بين المجموعتين.

ولكن في الساعة 6-12-18-24-30 بعد العمل الجراحي وبمقارنة متوسطي قيم MAP بين المجموعتين نجد أن متوسط المجموعة الأولى كان أصغر من متوسط المجموعة الثانية وبتطبيق اختبار t نجد قيم p

في الساعة 6=0,003

12=0,043

18=0,041

24=0,010

30=0,028

كانت دائماً أصغر من 0,05 وبالتالي وجود فروق دالة إحصائية بين المجموعتين من حيث التأثير على الضغط الشرياني الوسطي و سريراً يظهر التأثير الخافض للضغط الشرياني الخاص بالبيتيدين في الساعات البكرة بعد العمل الجراحي مشتركاً مع نقص السوائل أو ضياع الحيز الثالث.

بعد ذلك أظهرت القياسات للضغط الشرياني الوسطي تقارباً بين المجموعتين و بتطبيق اختبار t في الساعات 36-42-48 نجد أن قيم p

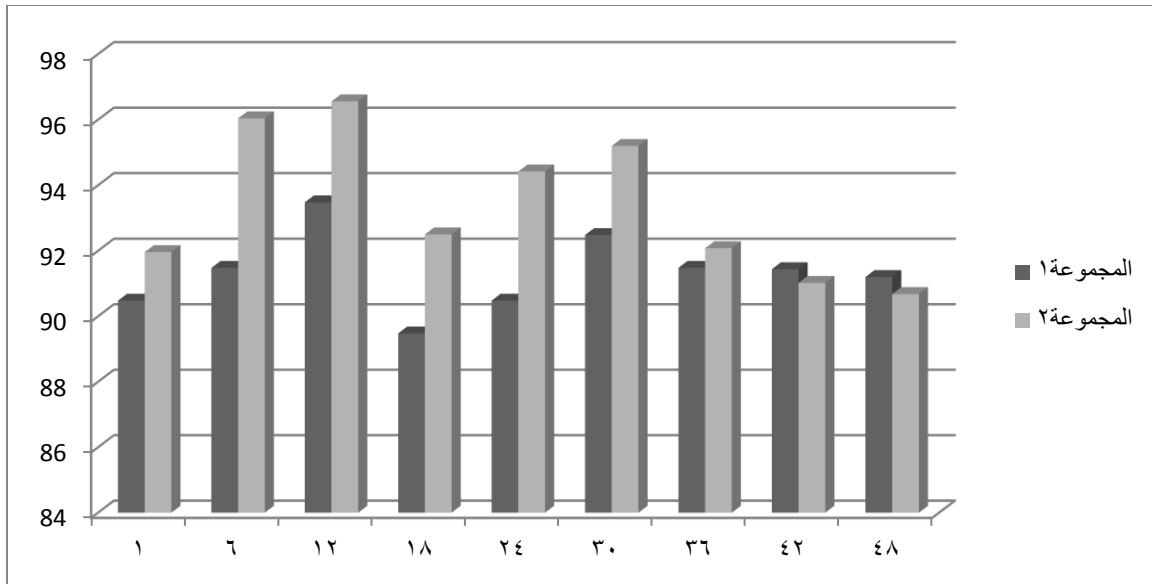
في الساعة 36=0,681

$$0,762=42$$

$$0,697=48$$

كانت أكبر من 0,05 وبالتالي لافروق بين المجموعتين من حيث التأثير على الضغط الشرياني.

الساعات		العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	ت المحسوبة	درجة الحرية	الدلالة	القرار
1	المجموعة 1	50	90.4800	7.36855	.989	98	.325	غير دالة
	المجموعة 2	50	91.9600	7.59420				
6	المجموعة 1	50	91.4800	7.36855	3.057	98	.003	دالة
	المجموعة 2	50	96.0400	7.54837				
12	المجموعة 1	50	93.4800	7.36855	2.028	98	.043	دالة
	المجموعة 2	50	96.5600	7.81197				
18	المجموعة 1	50	89.4800	7.36855	2.152	98	.041	دالة
	المجموعة 2	50	92.5000	8.08438				
24	المجموعة 1	50	90.4800	7.36855	2.645	98	.010	دالة
	المجموعة 2	50	94.4200	7.52707				
30	المجموعة 1	50	92.4800	7.36855	2.142	98	.028	دالة
	المجموعة 2	50	95.2000	7.68779				
36	المجموعة 1	50	91.4800	7.36855	.413	98	.681	غير دالة
	المجموعة 2	50	92.0800	7.16237				
42	المجموعة 1	50	91.4400	7.38493	-.303-	98	.762	غير دالة
	المجموعة 2	50	91.0200	6.42536				
48	المجموعة 1	50	91.2000	6.89276	-.391-	98	.697	غير دالة
	المجموعة 2	50	90.6800	6.40612				



مخطط بياني يقارن متوسطات الضغط الشرياني الوسطي بين المجموعتين

دراسة نتائج تسجيل Sedation score

0	المريض واع
1	المريض يغفو بشكل متقطع، يستيقظ بسهولة
2	المريض يغفو معظم الوقت، يستيقظ بتنبيه صوتي
3	المريض يغفو معظم الوقت، يستيقظ بتنبيه لمسي

تمت مراقبة المرضى وتقييمهم حسب SedationScore من قبل الأطباء والتمريض لإعطائهم أرقام تدل على حالة الوعي عندهم، وتم جمع أرقام كل المرضى في المجموعة الأولى والثانية وحساب المتوسط الحسابي للقيم في المجموعتين حيث كلما كان المتوسط الحسابي أصغر كانت درجة وعي المريض أكبر. وبتطبيق اختبار t للمقارنة بين طريقتي التسكين في التأثير على وعي المريض في الساعة الأولى بعد العمل الجراحي نجد $p=0,140 < 0,05$ وهذا يدل على عدم وجود فروق دالة إحصائية بين المجموعتين.

في الساعات 6-12-18-24-30-36-42-48 نجد أن متوسط قيم SedationScore في المجموعة الأولى أكبر من متوسط قيم SedationScore في المجموعة الثانية وبتطبيق

اختبار t نجد قيم p

في الساعة 6 = 0,001

في الساعة 12 = 0,002

في الساعة 18 = 0,004

في الساعة 24 = 0,003

في الساعة 30 = 0,001

في الساعة 36=0,001

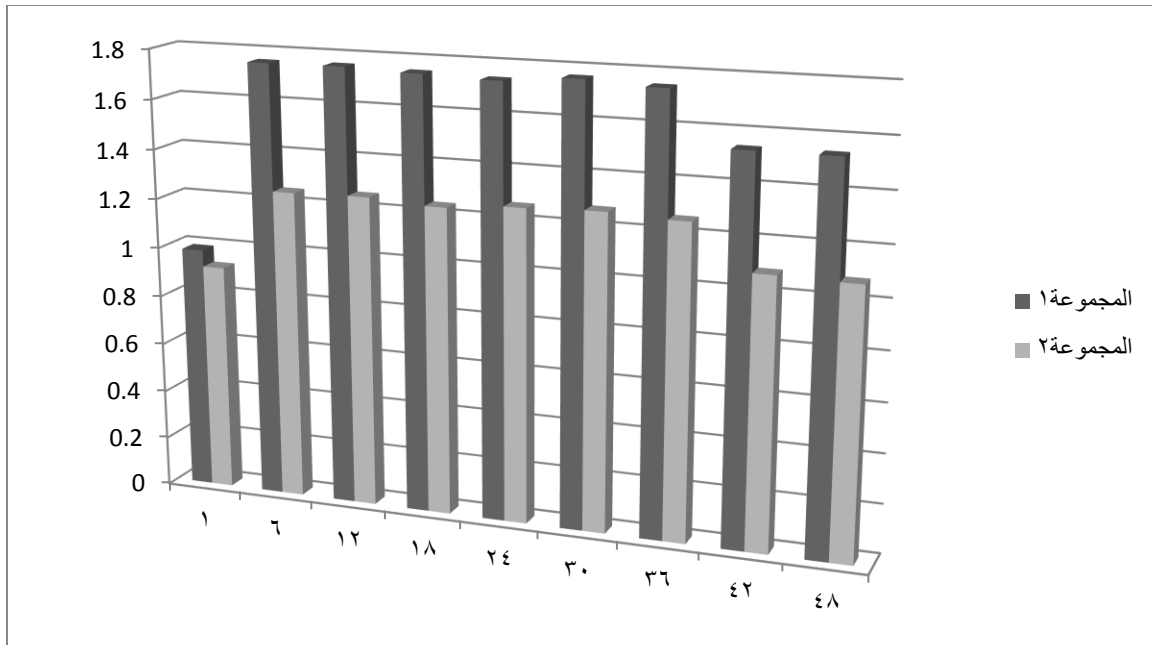
في الساعة 42=0,004

في الساعة 48=0,002

كلها أصغر من 0,05 وهذا يؤكد وجود فروق دالة إحصائية بين طريقتي التسكين بالنسبة لقيم SedationScore.

سريراً هذا يدل على أن التسكين بالبيتدين لوحده يرفع من قيمة SedationScore مقارنة بطريقة التسكين الأخرى، حيث إشراك الكيتورولاك في التسكين يخفض الحاجة للأفيونات وبالتالي من تأثيرها المؤدي لميل المريض للنوم.

الساعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	ت المحسوبة	درجة الحرية	الدالة	القرار
1	المجموعة 1	50	.9880	.19861	1.488	98	غير دالة
	المجموعة 2	50	.9220	.24268			
6	المجموعة 1	50	1.7580	.15530	8.964	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2520	.36770			
12	المجموعة 1	50	1.7600	.15649	8.965	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2580	.36371			
18	المجموعة 1	50	1.7500	.15682	9.239	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2420	.35576			
24	المجموعة 1	50	1.7400	.13702	8.771	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2640	.35843			
30	المجموعة 1	50	1.7640	.15487	9.147	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2740	.34571			
36	المجموعة 1	50	1.7480	.13738	9.117	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.2620	.35103			
42	المجموعة 1	50	1.5400	.13702	8.876	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.0880	.33298			
48	المجموعة 1	50	1.5400	.13702	9.306	98	دالة
	المجموعة 2	50	1.0820	.31988			

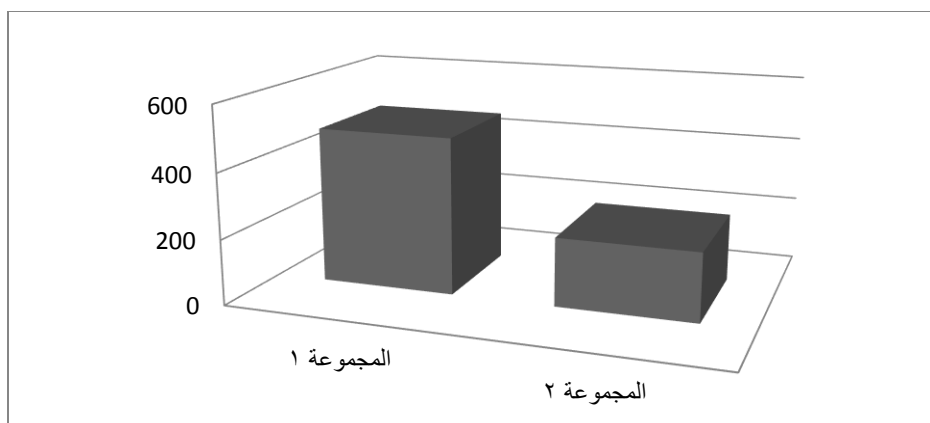


Sedation score مخطط بياني يقارن متوسطات قيم

دراسة التأثير الموفر للأفيون في الجراحات بشكل عام:

تم حساب كمية البيتيدين المستهلكة من قبل كل مريض في المجموعة الأولى و المجموعة الثانية، ومن ثم تم حساب متوسط الاستهلاك في كل مجموعة، وكان متوسط استهلاك المرضى للبيتيدين في المجموعة الثانية أقل بكثير من متوسط الاستهلاك في المجموعة الثانية، حيث أن نسبة التوفير كانت 44% وبتطبيق اختبار t كانت $p=0,002$ وهي أصغر من مستوى الدلالة الافتراضي 0,05 وبالتالي هناك فرق جوهري بين المجموعتين من حيث استهلاك المورفينات، حيث إشراك الكيتورولاك في التسكين أنقص الحاجة للمورفينات بشكل كبير

العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	ت المحسوبة	درجة الحرية	الدلالة	القرار
50	481.18	21.43209	44.858	98	.002	دالة
50	210.46	36.90208				



المجموعات	جرعة البيتين (مغ/48سا)	جرعة الكيتورولاك	النتيجة
المجموعة الاولى	481,18		
المجموعة الثانية	210,46	30مغ/6ساعات	التأثير الموفر للأفيون 44%

الاختلاطات:

الاختلاط	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية		التدبير
	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	
هبوط الضغط	20	40%	10	20%	سوائل ملحية وريدية
غثيان	20	40%	15	30%	مضادات الإقياء
إقياء و غثيان	15	30%	10	20%	
تثبط التنفس	0	0%	0	0%	-
الخزل المعوي	7 حتى اليوم الثاني 5 حتى اليوم الثالث	14% 10%	5 حتى اليوم الثاني 3 حتى اليوم الثالث	6%	-
القرحة الهضمية	0	0%	0	0%	-
النزف ال هضمي	0	0%	0	0%	-

زمن النزف	طبيعي	متطاول قليلاً	-
وظائف الكلية	طبيعية	طبيعية	-

تلخيص النتائج:

1. بالاعتماد على مقياس التدرج الرقمي NRS و تقييم درجة الألم من قبل المرضى في المجموعة الأولى التي تم تسكينها بالبيتيدين فقط، وفي المجموعة الثانية التي تم تسكينها بالكيثورولاك و البيتيدين، وجدنا أن طريقة التسكين في المجموعة الأولى كانت أفضل في الساعات الست الأولى فقط و من ثم ظهرت تأثيرات الكيثورولاك المشترك مع البيتيدين في المجموعة الثانية لتصبح طريقة التسكين أفضل .
2. لا يوجد فرق بين طريقتي التسكين بالنسبة لقياسات النبض HR
3. يظهر التأثير الخافض للضغط الشرياني الخاص بالبيتيدين في الفترة البكرة التالية للعمل الجراحي في المجموعة الأولى بشكل أوضح من المجموعة الثانية.
4. يوجد فرق بين المجموعتين بالنسبة لتقييم Sedation score حيث يبدي المرضى في المجموعة الأولى ميل للنوم أكثر من مرضى المجموعة الثانية دون أن يصلوا للدرجة 2.
5. إشراك الكيثورولاك في التسكين أدى إلى إنقاص الحاجة من البيتيدين في المجموعة الثانية بشكل كبير، حيث كانت نسبة التوفير 44%.
6. هذا التأثير الموفر للأفيون لا يظهر إلا بعد الست ساعات الأولى حيث تتساوى الحاجة للأفيونات في الست ساعات الأولى عند كلا المجموعتين وهذا قد يعني أن الألم الشديد جداً خلال الفترة التالية مباشرة للعمل الجراحي تستجيب بشكل ضعيف على مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حيث يستغرق الأمر بعض الوقت قبل أن تصبح تأثيرات تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات واضحة.
7. في كلا المجموعتين لم ترتفع أرقام السكر لمستويات عالية بسبب المراقبة الحثيثة للألم وتسكينه.
8. نلاحظ أن القدرة على السعال و طرح المفرزات كان جيداً عند مرضى المجموعة الأولى والثانية ولكن الحركة خارج السرير كانت أسرع عند مرضى المجموعة الثانية.

مناقشة الاختلاطات:

1. بالنسبة لهبوط الضغط كان عدد المرضى (20) كانت النسبة 40% عند مرضى المجموعة الأولى مقابل عدد مرضى (10) ونسبة 20% عند مرضى المجموعة الثانية، إلا أنه من الصعب أن نعزي هذا الاختلاف إلى تأثير الأفيونات الخافض للضغط لوحده و بسبب العوامل الكثيرة التي يمكن أن تكون سبباً لانخفاض الضغط في الفترة الباكرا التالية للعمليات الجراحية الكبرى و أهمها ضياع الحيز الثالث و عدم التعويض الكافي للسوائل، و قد تحسن هذا الهبوط على إعطاء السوائل الوريدية دون الحاجة لرافعات الضغط.

2. نلاحظ أن نسبة الغثيان كانت 40% في المجموعة الأولى (عدد المرضى 20) في حين كانت أقل في المجموعة الثانية 30% (عدد المرضى 15) و نسبة الغثيان و الإقياء كانت 30% في المجموعة الأولى (عدد المرضى 15) بينما كانت أقل في المجموعة الثانية 20% (عدد المرضى 10) و ذلك بسبب التأثير المشابه للدوبامين الذي تبديه الأفيونات بشكل عام و ذلك بسبب تنبيهها لمنطقة الزناد في قاع البطن الرابع في الدماغ بالإضافة لما تسببه من بطء في إفراغ المعدة، و هذا ما اضطرنا لاستخدام مضادات الإقياء المتوفرة (ميثوكلوبراميد، أونداسيترون) في المجموعتين، حيث أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تسبب أيضاً غثيان و إقياء و لكن بشكل أقل من المورفينات، و مشاركتها في التسكين أدى إلى تخفيف استهلاك المورفينات و بالتالي تخفيف الآثار الجانبية لها.

3. نلاحظ أن نسبة تطاول الخزل المعوي التالي للجراحة لدى المجموعة الأولى كانت 24% (7 حتى اليوم الثاني و 5 حتى اليوم الثالث) مقارنة بالمجموعة الثانية 16% (5 حتى اليوم الثاني و 3 حتى اليوم الثالث) بسبب تأثير الأفيونات التي تنقص الحركات الحوية للجهاز الهضمي و تسبب بطء الإفراغ المعدي المعوي و الإمساك.

4. لم تشاهد أية حالة قرحة هضمية بسبب الإعطاء الوقائي لمضادات الهيستامين H2 و بشكل منتظم لجميع المرضى طوال فترة التسكين بالكيترولولاك و ذلك خوفاً من قرحة الشدة التي تؤهب لحدوثها العمليات الجراحية الكبرى.

5. كذلك لم تشاهد أية حالة نزف هضمي على الرغم من تطاول زمن النزف مع بقاء عدد الصفائح ضمن الحدود الطبيعية، و رغم تطاول زمن النزف لم

تحدث شكاوى حدوث تأخر التئام الجروح، أو زيادة كمية النزف الدموي من مكان الجرح.
6. لا يؤثر الكيتورولاك على وظائف الكلية السليمة أصلاً.

المقارنة مع الدراسات:

أولاً: في دراسة في بنغلادش

Bangladesh j pharmacol 2007 ; 2:35.42 copyright 2007 by
bangladesh pharmacological society; 2:35.42 copyright 2007 by
bangladesh pharmacological society

قام بها الدكتور برهان اودين وزملاؤه.
الدراسة كانت مصممة لمقارنة القوى التسكينية و الأمان للكيتورولاك و البيتيدين في تدبير الألم بعد الجراحات الكبرى.
1- البيتيدين أظهر تأثير تسكيني أوضح في الساعات الستة الأولى فقط كما في دراستنا و من ثم أصبحت القوة التسكينية للكيتورولاك مقاربة جداً للقوة التسكينية للبيتيدين.

Time	Ketorolac-treated	Pethidine-treated
After 1 hrs	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.2 ^{NS}
After 6 hrs	3.0 ± 0.5	2.1 ± 0.4*
After 12 hrs	2.7 ± 0.7	2.2 ± 0.7*
After 24 hrs	2.7 ± 0.7	1.9 ± 0.8**
After 32 hrs	2.3 ± 0.7	1.9 ± 0.5***
After 48 hrs	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.6

Data are expressed as mean ± SD; *Significance of difference between ketorolac and pethidine group at P<0.01; **Significance of difference between ketorolac and pethidine group at P<0.001; ***Significance of difference between ketorolac and pethidine group at P<0.05; NS = No significance of difference between ketorolac and pethidine treated groups

2- البيتيدين أظهر تأثير تهدئة أكبر بعد الساعات الستة الأولى مقارنة مع الكيتورولاك كما في المجموعة الأولى في دراستنا.

3- الآثار الجانبية الناتجة عن طريقة التسكين كانت أكثر في مجموعة البيتيدين وهذا مانتج في دراستنا أيضاً

Symptoms	Number of patients	
	Ketorolac-treated (n = 36)	Pethidine-treated (n = 35)
Nausea	2 (5.55)	2 (5.71)
Vomiting	0	11 (31.43)
Nausea and vomiting	0	11 (31.43)
Dry mouth	1 (2.77)	11 (31.43)
Heart burn	0	0
Abdominal pain	0	0
Mild edema	6 (16.66)	0
Injection site pain	1 (2.77)	0
Total	10 (27.75)	35 (100)

'0' indicate events not seen; Value in parenthesis shows percentage

النتيجة: الدراسة أظهرت أن استخدام الكيتورولاك العضلي أكثر أماناً من استخدام البيتيدين العضلي في تدبير الألم التالي للعمليات الجراحية، و التأثير التسكيني للكيتورولاك مقارب للبيتيدين.

ثانياً: في دراسة كولومبيا

Department of Anesthesia and clinical Epidermology Unit, San Ignasio Hospital, Javeriana University school of Medicine

مقارنة بين المورفين و الكيتورولاك و المشاركة بينهما في تدبير الألم التالي للعمل الجراحي.

النتيجة :

- كانت الأفيونات (المورفين) أكثر فعالية في التسكين من الكيتورولاك في أول 6 ساعات وهذا مماثل لدراستنا.

- كانت التأثيرات الجانبية المزعجة للمريض أكثر بكثير عند المرضى المسكنين بالمورفين مثل نتائج دراستنا.

- التسكين المشترك بين المورفين والكيورولاك أدى الى إنقاص الحاجة من المورفينات بعد العمل الجراحي و بالتالي من الآثار الجانبية المرتبطة باستعمالها حيث كان التأثير الموفر للأفيون 60% وهذا مقارب لنتائج دراستنا.

الخلاصة:

رغم التقدم الهائل الذي طرأ على طرق التسكين في الآونة الأخيرة فلا يزال استخدام الأفيونات في التسكين بعد العمل الجراحي هو الأكثر شيوعاً و قبولاً من قبل المرضى، و للإقلال من آثارها الجانبية الكثيرة و غير المرغوبة برزت أهمية استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية للإفادة من خاصيتها الموفرة للأفيونات في التسكين بعد العمل الجراحي، و بالتالي الإنقاص قدر الإمكان من الآثار الجانبية لهذه الأخيرة و التي تبرز أهميتها كلما طالت فترة التسكين بها.

هذا التسكين المشترك يحقق الميزات التالية :

- تسكين جيد مع أقل ما يمكن من الشعور بالتهدئة و النعاس، و بالتالي تعاون المريض بشكل أفضل مع الطاقم الطبي و حركة أبكر من السرير.
- تثبيط أقل لمتعكس السعال و طرح أفضل للمفرزات القصصية و بالتالي الوقاية من حدوث انخماص رئوي.
- إنقاص خطر التثبيط التنفسي المحرض بالأفيونات عند اضطرار استخدامها بجرعات عالية بهدف التسكين.
- تأخر ظهور علامات التحمل و الاعتياد على الأفيونات لا سيما عند المرضى الذين يحتاجون تسكيناً لفترة زمنية طويلة.
- عودة الحركات المعوية الفيزيولوجية إلى حالتها الطبيعية بشكل أسرع.
- إنقاص الشعور المزعج بالغثيان و الإقياء و الذي يكون تحمله سيئاً جداً من قبل المرضى بالإضافة للآثار السلبية للإقياء على التئام الجروح.
- بالإضافة إلى توفير الاقتصادي لتكلفة التسكين بالنسبة للمرضى.

التوصيات:

1. ننصح باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية للإفادة من خواصها الموفرة للأفيونات و لتحسين نوعية التسكين من جهة و للإفادة من خواصها المضادة للالتهاب و الخافضة للحرارة من جهة أخرى و ذلك بشكل مشترك مع الأفيونات بعد العمليات الجراحية الكبرى و بشكل مفرد في التسكين بعد العمليات الجراحية الصغرى.
2. ينصح بإعطاء مضادات المستقبلات الهيستامينية H2 بشكل نظامي بهدف الوقاية من القرحة الهضمية المحرصة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مع ضرورة إيقاف هذه الأخيرة في حال ظهور أي علامات لقرحة أو نزف هضمي مع العلم أن فترة معالجة لمدة (3-7) أيام تبدو آمنة من هذه الناحية.
3. ينصح بإعطاء مضادات الإقياء للتخفيف من الشعور المزعج للغثيان و الإقياء التالين للأدوية المخدرة و المسكنة.
4. يجب التشجيع على تعلم وسائل تطبيق مقاييس الألم واستخدامها للحد من الإعطاء العشوائي للمسكنات دون حاجة.
5. تدريب الكادر الطبي والتمريضي على استخدامها وتدوين قيمها في جدول مراقبة المريض.

المراجعReferences

- 1-G.Edward Morgan,Maged S Mikhail,Michael J Murray:Clinical Anesthesiology, 4th Edition. New York,NY,USA:the Mc graw-Hill companies; 2006,p179,p359
- 2-Paul G Barash,Bruce F Cullen Robert K.Stoelting Clinical Anesthesia, 5th Edition.Philadelphia,PA,USA:Lippincott Williams&Wilkins; 2006,p186.
- 3-Ronald D.Miller,Lars I,Ericsson,Lee A.Basics of anesthesia.6th Edition.New York,USA:Elsevier Health sciences,22 May 2000,p507
- 4-Mark S Wallace Peter S Staats: Pain medicine & management, 1st edition 2005,p127
- 5-Miller,RR,Jick,H,Clinical effect of meperidine in hospitalized medical patient.Jclin pharmacol 1978 18:180.

6-James D,Justins D.Acute post operative pain.In:Wyllie and Churchill Davidson,s:Apractice of anesthesia,Healthy TEJ,Knight PR(eds),7th ed India,Arnold,2003,PP 1213-34.

7-Furst D,Munster T.Non-steroidal anti inflammatory drugs,disease modifying antireumatic drugs,non-opioids analgesics.In:Basic and clinical pharmacology,Ketzung BG(eds),9th ed,Singapore,Mc Graw Hill,2004,PP 596-623

8-Micaela M,Buckley T,Rex N,et al.Ketorolac,a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential.Drugs 1990,39:86-109.

9- Drugs for pain. Med let Drugs ther 2000,42;73.

10-Mapar,Protocoles of anesthesia,2010,p308

11-Bernard DALENS,Traite d anestheie generale,2003,p615