

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 6, Number 318 (2016), 224 – 233

G. S. Seitova

Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: seitovagulzada@mail.ru

**EFFICIENCY OF TRAMADOL IN MODERATE
AND SEVERE POSTOPERATIVE PAIN SYNDROME**

Abstract. Pain is a perennial health problem faced by physicians of all specialties. Inadequate treatment of pain syndrome can have a number of side effects in the elderly people: decrease of mobility, slowdown in rehabilitation, lack of socialization, sleep problems, appetite disorders, mood changes. All over the world anesthesia is considered as one of the fundamental human rights. Control of pain is a challenge for many reasons. Proper etiotropic or pathogenetic treatment is able in most cases to eliminate it. However, there are situations in which it is a symptomatic pain therapy: when expressed pain syndrome that requires immediate treatment, or in cases where the cause of the pain can not be eliminated. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or a non-narcotic analgesics play an important role in the treatment of pain. Since the pharmacological properties of these drugs are different, the choice of effective and safe NSAID group of drugs, taking into account the peculiarities of their clinical application is an urgent task for the specialist as therapeutic and surgical.

Keywords: pain syndrome, side effects, success rate, pain rating scale, postoperative period.

УДК 616-009.7;617-089.168.1

Г. С. Сеитова

Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАМАДОЛА ПРИ УМЕРЕННОМ И
ВЫРАЖЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ**

Аннотация. Боль является извечной медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Неадекватная терапия болевого синдрома может иметь ряд неблагоприятных последствий у лиц пожилого возраста: снижение подвижности, замедление темпов реабилитации, недостаточная социализация, проблемы со сном, нарушения аппетита, изменения настроения. Во всем мире обезболивание стало рассматриваться в качестве одного из фундаментальных прав человека. Контроль боли является сложной задачей по многим причинам. Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить ее. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ненаркотические анальгетики играют важную роль в лечении болевого синдрома. Так как фармакологические свойства этих лекарств различны, выбор эффективного и безопасного препарата группы НПВП с учетом особенностей их клинического применения является актуальной задачей для специалиста как терапевтического, так и хирургического профиля.

Ключевые слова: болевой синдром, побочные явления, показатель эффективности, шкала оценки боли, послеоперационный период.

Боль является извечной медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Неадекватная терапия болевого синдрома может иметь ряд неблагоприятных последствий у лиц пожилого возраста: снижение подвижности, замедление темпов реабилитации,

недостаточная социализация, проблемы со сном, нарушения аппетита, изменения настроения. Во всем мире обезболивание стало рассматриваться в качестве одного из фундаментальных прав человека. Контроль боли является сложной задачей по многим причинам. Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить ее. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ненаркотические анальгетики играют важную роль в лечении болевого синдрома. Так как фармакологические свойства этих лекарств различны, выбор эффективного и безопасного препарата группы НПВП с учетом особенностей их клинического применения является актуальной задачей для специалиста как терапевтического, так и хирургического профиля.

Боль является извечной медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Неадекватная терапия болевого синдрома может иметь ряд неблагоприятных последствий у лиц пожилого возраста: снижение подвижности, замедление темпов реабилитации, недостаточная социализация, проблемы со сном, нарушения аппетита, изменения настроения. Во всем мире обезболивание стало рассматриваться в качестве одного из фундаментальных прав человека. Контроль боли является сложной задачей по многим причинам. Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить ее. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ненаркотические анальгетики играют важную роль в лечении болевого синдрома. Так как фармакологические свойства этих лекарств различны, выбор эффективного и безопасного препарата группы НПВП с учетом особенностей их клинического применения является актуальной задачей для специалиста как терапевтического, так и хирургического профиля.

Боль является извечной медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. Неадекватная терапия болевого синдрома может иметь ряд неблагоприятных последствий у лиц пожилого возраста: снижение подвижности, замедление темпов реабилитации, недостаточная социализация, проблемы со сном, нарушения аппетита, изменения настроения. Во всем мире обезболивание стало рассматриваться в качестве одного из фундаментальных прав человека. Контроль боли является сложной задачей по многим причинам. Правильное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить ее. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или ненаркотические анальгетики играют важную роль в лечении болевого синдрома. Так как фармакологические свойства этих лекарств различны, выбор эффективного и безопасного препарата группы НПВП с учетом особенностей их клинического применения является актуальной задачей для специалиста как терапевтического, так и хирургического профиля. [www.apteka.ua/article/1391834].

Введение. Все оперативные вмешательства сопровождаются болевым синдромом, выраженным в той или иной степени. Боль вызывает не только психологические изменения у пациентов, но выраженные нарушения функций различных систем и органов. Эти изменения неблагоприятно влияют на исход заболевания, продлевают пребывание пациента в стационаре и значительно увеличивают материальные затраты на лечение. Поэтому болевой синдром необходимо значительно уменьшить или исключить вовсе в послеоперационном периоде [1;3;5;7]. Трамадол относится к сильнодействующим опиоидным анальгетикам, который одновременно лишен многих побочных действий наркотических анальгетиков (угнетение дыхания, парез желудочно-кишечного тракта), но не уступает им по силе обезболивающего эффекта. Поэтому его применение показано у пациентов в послеоперационном периоде, когда ненаркотические анальгетики в большинстве случаев оказываются неэффективны, а применение полных агонистов опиатных рецепторов оказывается ограниченным из-за развития выраженных побочных действий [2;4;14;6].

Целью данного исследования явилась клиническая оценка эффективности обезболивания трамаолом в послеоперационном периоде у пациентов с умеренным и сильным болевым синдромом [15-18].

Материалы и методы. Препарат трамадол применяли у 32 пациентов в послеоперационном периоде.

Для оценки эффективности обезболивания определялись следующие показатели: артериальное давление (систолическое, диастолическое, среднее), пульс, частота сердечных сокращений, сатурация кислорода в периферической крови, минутный объем кровотока, ударный объем сердца, индекс напряжения миокарда, газовый состав и кислотно-основное состояние крови и визуально-аналоговая шкала оценки боли. По этой шкале уровень боли оценивается по нескольким баллам: 0 баллов – боли нет, 1 балл – слабая боль при движении, 2 балла – слабая боль в покое и умеренная боль при движении, 3 балла – умеренная боль в покое и сильная боль при движении, 4 балла – сильная боль в покое и очень сильная при движении, 5 баллов – очень сильная боль в покое. После обезболивания пациентов трамадолом изучались время наступления эффекта, длительность эффективной анальгезии, количество препарата, которое необходимо было применить для достижения эффективной анальгезии.

Показатели гемодинамики (артериальное давление, пульс, частота сердечных сокращений), определялись с помощью монитора. Определение показателей центральной гемодинамики производилось на аппарате МЭЛТ, работающего по принципу тетраполярной реографии.

Уровень антистрессовой защиты пациента во время анестезии оценивался по динамике показателя реакции вегетативной нервной системы – индексу напряжения (ИН). Дополнительно определяли ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ).

Глюкоза крови будет определялась глюкозооксидазным методом. Билирубин – унифицированным методом диазореакции в присутствии акселератора (метод Эндрассика). Общий белок определялся унифицированным методом по биуретовой реакции. Диастаза сыворотки крови определялась по методике Каравая.

Определение внеклеточных ионов K^+ , Na^+ производилось электролитным анализатором AVL.

Кислотно-основное состояние и газы крови (pH, pO_2 , pCO_2 , BE, sO_2) определялись микроанализатором ABL 5.

К полученным в ходе исследования данным, кроме описательных методик, применены соответствующие статистические методики сравнения. Для количественных данных применялись парный t-критерий и критерий ранговых сумм Вилкоксона. Для категориальных значений применен критерий хи-квадрат. Дополнительно определяли коэффициент корреляции Спирмена.

Выбранные нами показатели эффективности определялись у исследуемых пациентов на нескольких условных этапах послеоперационного периода. За исходные (1 этап) брались показатели, измеренные после пробуждения и экстубации больного в послеоперационном периоде. При первом требовании анальгезии (2 этап), после наступления максимального эффекта (через 10 мин при внутривенном и через 30 мин при внутримышечном применении) трамадола (3 этап). При необходимости в повторном применении трамадола 4 и 5 этапы соответствовали 2 и 3 этапам. Отдаленные эффекты препарата не изучались.

Информация об испытуемых. Исследовано 32 пациента в возрасте от 19 до 73 лет, средний возраст составил $48,3 \pm 14,2$ года. Мужчин – 18, женщин – 14.

5 пациентам выполнена гастрэктомия, 4 пациентам – гемигепатэктомия, 5 пациентам – пластика пищевода, 2 пациентам – гастропанкреатодуоденальная резекция, 6 пациентам – резекция желудка, 10 пациентам холецистэктомия. Характер хирургической патологии представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Характер хирургической патологии у исследованных пациентов

Диагноз	Количество	%
Рак желудка	5	15,63
Рак пищевода	2	6,25
Опухоли печени	4	12,5
Послеожоговая стриктура пищевода	3	9,37
Рак головки поджелудочной железы	2	6,25
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки	6	18,75
Желчекаменная болезнь	10	31,25
Всего	32	100

Физический статус пациентов соответствовал II-IV классу по ASA.

Трамадол применяли внутримышечно.

Изменения исследованных показателей выражены как $M \pm \delta$ и представлены в таблицах и рисунках.

Результаты. При применении трамадола наблюдались следующие побочные явления: в трех случаях (9,4%) выраженная потливость, в 6 случаях (18,8%) тошнота, в 3 случаях (9,4%) головокружение, сонливость наблюдалась в 18 случаях (56,3%). Серьезных побочных явлений не наблюдалось. Подавляющее количество побочных явлений наблюдалось у пациентов при внутривенном введении препарата. При применении препарата внутримышечно обезболивающий эффект наступал через $48,7 \pm 5,4$ минут, при внутривенном – через $16,3 \pm 7,2$ минут ($p < 0,05$). Выявлено также, что при первом введении препарата эффект наступал через $26,3 \pm 13,5$ минут, а при повторном через $13,4 \pm 8,2$ минуты ($p < 0,05$). Длительность эффективной аналгезии увеличивалась при повторном применении трамадола: $272, 8 \pm 65,3$ минут после первой инъекции и $487, 5 \pm 99,6$ минут после второй ($p < 0,05$).

Количество препарата необходимое для эффективной аналгезии уменьшалось при повторной инъекции со $176,6 \pm 44,1$ мг до $122,3 \pm 26,4$ мг соответственно ($p < 0,05$).

Колебания всех исследуемых у пациентов показателей были в пределах нормальных величин на всех этапах исследования, достоверность изменений отмечена значками после значения.

Изменения гемодинамики представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Изменения показателей гемодинамики и уровня болевого синдрома

Показатель / этап	1	2	3	4	5
АДсис (мм рт.ст.)	$125,4 \pm 38,2$	$137, 6 \pm 22,7^*$	$132,2 \pm 36,4^{**}$	$122,3 \pm 35,8^*$	$124,6 \pm 34,6$
АДдиаст (мм рт.ст.)	$66,8 \pm 31,7$	$69,6 \pm 33,2^*$	$71,4 \pm 28,6$	$78,3 \pm 22,2^*$	$69,1 \pm 15,5^*$
АДсер (мм рт.ст.)					
ЧСС (мин ⁻¹)	$88,4 \pm 15,3$	$95,6 \pm 8,8^*$	$83,2 \pm 11,7^{**}$	$76,3 \pm 18,2^{**}$	$71,1 \pm 10,3^{**}$
СВ (л/мин)	$5,3 \pm 1,1$	$4,8 \pm 2,8$	$5,1 \pm 2,2^*$	$4,3 \pm 3,1^{**}$	$4,7 \pm 1,2^*$
УО (мл)	$64,1 \pm 3,8$	$50,2 \pm 8,6^*$	$61,3 \pm 7,7^*$	$56,4 \pm 7,2^{**}$	$66,1 \pm 6,3^*$
ИН (ед)	$119,3 \pm 32,2$	$236,6 \pm 18,6^*$	$127,8 \pm 28,8^*$	$98,6 \pm 22,6^{**}$	$83,2 \pm 19,6^*$
ВАШ (балл)	$1,8 \pm 0,8$	$3,7 \pm 1,2^*$	$2,1 \pm 0,9^*$	$2,3 \pm 1,1^*$	$1,5 \pm 1,3^*$
* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными. ** $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом.					

Уровень болевого синдрома и индекс напряжения миокарда были значительно увеличены на втором этапе, после применения трамадола уменьшались (рисунок 1, 2). При этом выявлена высокая степень корреляции уровня болевого синдрома с индексом напряжения миокарда $r = 0,83$. Исследование гемодинамики пациентов показало повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений на втором этапе исследования, что связано с усилением болевого синдрома. После применения трамадола показатели приближались к исходным (рисунок 3). Кроме того по мере нарастания болевого синдрома у пациентов наблюдалось снижение сердечного выброса и ударного объема, которые увеличивались после обезболивания (рисунок 4, 5).

Изменение частоты дыхания в сторону увеличения происходило при усилении болевого синдрома – на втором этапе, после обезболивания трамаделом происходило уменьшение частоты дыхания (рисунок 6), однако угнетения не происходило, о чем свидетельствуют показатели газообмена. Оксигенация крови на фоне ингаляции кислорода, была удовлетворительной на всех этапах исследования, однако повышалась после обезболивания пациентов (рисунок 7).

Напряжение кислорода в крови уменьшалось к концу исследования, что связано с прекращением ингаляции кислорода. Однако при нарастании болевого синдрома отмечено некоторое уменьшение напряжения кислорода в крови, а после обезболивания (3 этап), его увеличение (рисунок 8). Выявлена также корреляционная зависимость напряжения кислорода в крови с сатурацией крови $r = 0,63$

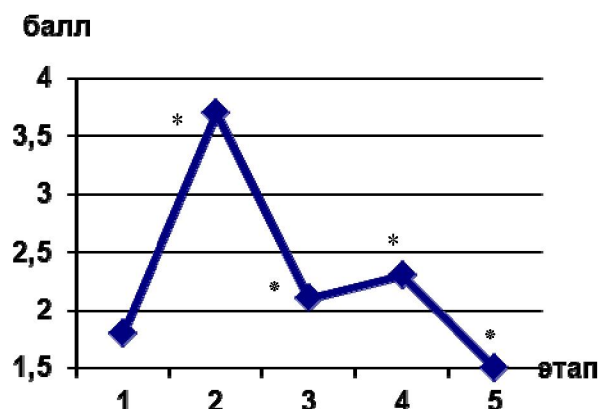


Рисунок 1 – Изменение уровня болевого синдрома по ВАШ

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
* - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

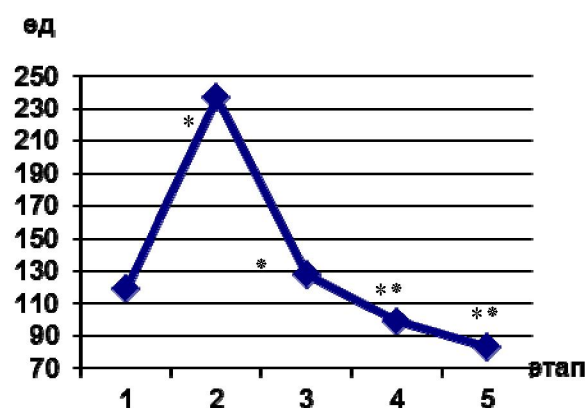


Рисунок 2 – Изменение индекса напряжения миокарда

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
* - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

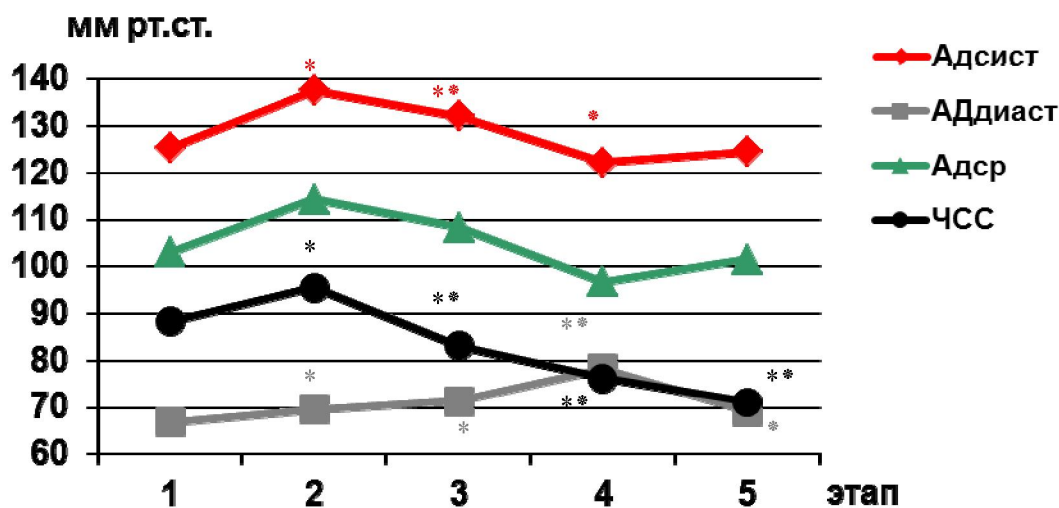


Рисунок 3 – Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными; * - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

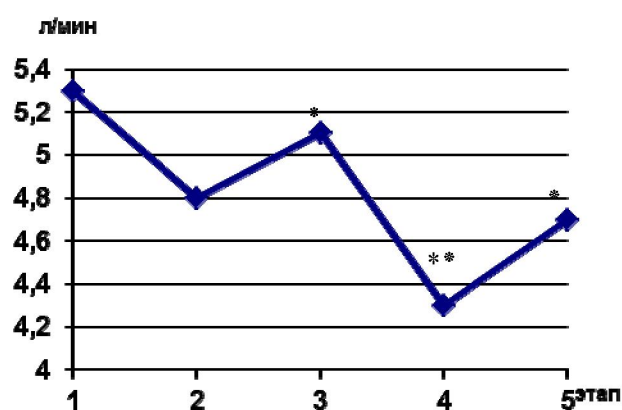


Рисунок 4 – Изменение сердечного выброса

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
* - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

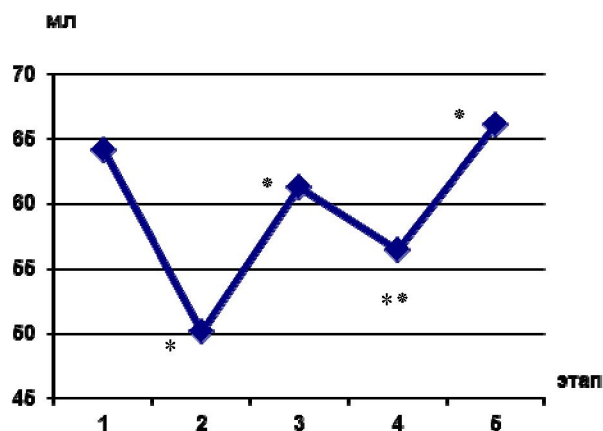


Рисунок 5 – Изменение ударного объема

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
* - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

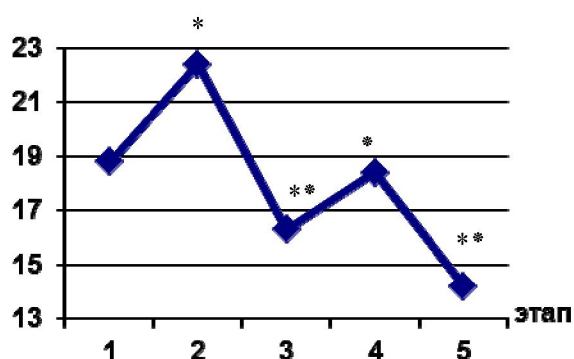


Рисунок 6 – Изменение частоты дыхания

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
 * - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

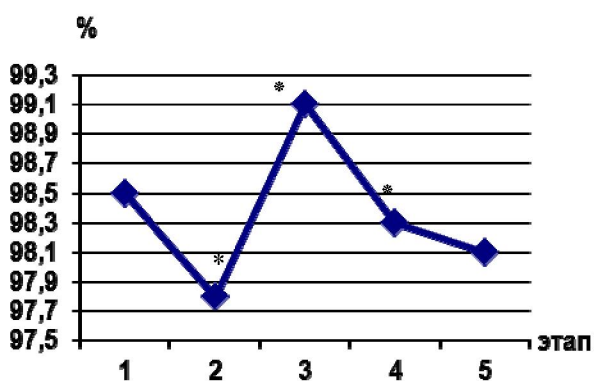


Рисунок 7 – Изменение насыщения крови кислородом

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
 * - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

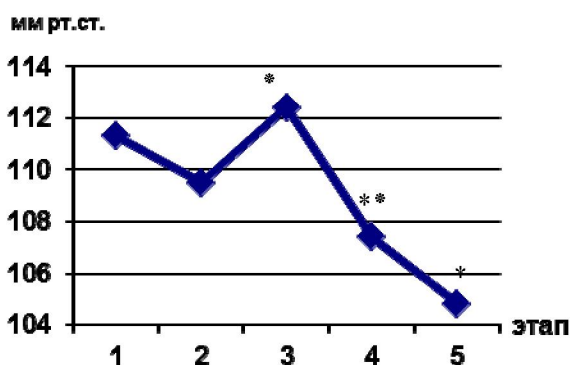


Рисунок 8 – Изменение напряжения кислорода в крови

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
 * - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

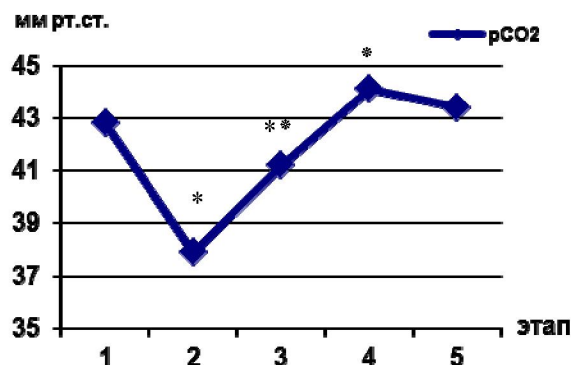


Рисунок 9 – Изменение напряжение углекислого газа в крови

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными
 * - $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом

Напряжение углекислого газа в крови менялось в соответствии с изменением частоты дыхания – при увеличении ЧД происходило уменьшение напряжения CO_2 в крови и наоборот (рисунок 9).

Изменения pH крови и дефицита оснований были в пределах нормы, и не зависело от усиления или уменьшения болевого синдрома. Изменения этих показателей, по-видимому, было вызвано терапией, направленной на коррекцию исходных нарушений кислотно-основного состояния (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели дыхания и газообмена и кислотно-основного состояния на этапах исследования

Показатель / этап	1	2	3	4	5
ЧД (мин^{-1})	$18,8 \pm 3,1$	$22,4 \pm 2,7^*$	$16,3 \pm 2,1^{**}$	$18,4 \pm 1,8^*$	$14,2 \pm 1,6^{**}$
pH	$7,37 \pm 0,07$	$7,41 \pm 0,1^*$	$7,38 \pm 0,09^*$	$7,43 \pm 0,07^{**}$	$7,4 \pm 0,05^*$
BE	$-1,43 \pm 0,22$	$-1,14 \pm 0,62^*$	$-1,24 \pm 0,44^*$	$-1,11 \pm 0,27^{**}$	$-1,54 \pm 0,25^{**}$
pO_2 (мм рт.ст.)	$111,3 \pm 33,6$	$109,5 \pm 23,4$	$112,4 \pm 16,6^*$	$107,4 \pm 18,8^{**}$	$104,8 \pm 8,9^*$
pCO_2 (мм рт.ст.)	$42,8 \pm 2,6$	$37,9 \pm 3,4^*$	$41,2 \pm 2,1^{**}$	$44,1 \pm 3,3^*$	$43,4 \pm 1,9$
sO_2 (%)	$98,5 \pm 3,3$	$97,8 \pm 6,1^*$	$99,1 \pm 4,2^*$	$98,3 \pm 3,7^*$	$98,6 \pm 4,1$
* $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными. ** $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом.					

Метаболизм у пациентов был оценен по изменению показателей биохимического анализа крови, данные приведены в таблице №4. все показатели не претерпевали значительного изменения, оставаясь в пределах нормы. Гипопротеинемия, возникающая на 5 этапе, связана с метаболическими особенностями послеоперационного периода при обширных оперативных вмешательствах и не зависит от метода и препарата обезболивания.

Таблица 4 – Изменение показателей биохимического анализа крови

Показатель / этап	1	5
Глюкоза (моль/л)	6,2±1,1	5,6±1,6
Калий (моль/л)	3,8±0,44	4,1±0,8
Натрий (моль/л)	144,2±38,4	138,7±33,9
Билирубин общий (мкмоль/л)	12,6±4,4	14,3±3,2
Белок общий (г/л)	64,9±5,2	62,8±8,4*
Альфа-амилаза крови (мг/мл в час)	32,8±3,8	29,1±7,4
Креатинин (моль/л)	0,068±0,008	0,072±0,003
* p<0,05 в сравнении с исходными данными.		

Оценка безопасности. При применении трамадола наблюдались следующие побочные явления: в трех случаях (9,4%) выраженная потливость, в 6 случаях (18,8%) тошнота, в 3 случаях (9,4%) головокружение, сонливость наблюдалась в 18 случаях (56,3%). Серьезных побочных явлений не наблюдалось. Подавляющее количество побочных явлений наблюдалось у пациентов при внутривенном введении препарата.

Закключение. Проведенное исследование эффективности обезболивания препаратом трамадол пациентов в послеоперационном периоде, выявило достаточно большую эффективность данного препарата при относительно небольшом количестве побочных эффектов и незначительном влиянии на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Выявлено уменьшение болевого синдрома, индекса напряжения миокарда после применения трамадола с 236,6±18,6 до 127,8±28,8 ед., урежение частоты сердечных сокращений с 95,6±8,8 до 83,2±11,7 в минуту, частоты дыхания с 22,4±2,7 до 16,3±2,1 в минуту, снижение среднего артериального давления пропорционально уменьшению болевого синдрома, увеличение ударного объема с 50,2±8,6 до 61,3±7,7, за счет урежения частоты сердечных сокращений с относительная стабильность сердечного выброса, отсутствие угнетения дыхания, увеличение напряжения кислорода в крови со 109,5±23,4 мм рт.ст. до 112,4±16,6 мм рт.ст., отсутствие изменений биохимических показателей крови при применении трамадола.

Таким образом доказана высокая эффективность при обезболивании пациентов с умеренным и сильным болевым синдромом после обширных оперативных вмешательствах, и улучшение показателей оксигенации крови и ударного объема связанные с устранением болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ананьева Л.П. Анальгетик центрального действия трамадола гидрохлорид. Информационное письмо. – М., 2003.
- [2] Ананьева Л.П. Применение трамадола гидрохлорида при неонкологической боли // РМЖ. – 2003. – Т. 1, № 23.
- [3] Буров Н.Е. Анальгезия послеоперационного периода // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 21.
- [4] Брюзгин В.В. Лечение хронической боли у онкологических больных // Материалы IV Российской онкологической конференции 21–23 ноября 2000 года.
- [5] Бунятян А.А., Трекова Н.А., Осипова Н.А., Манукян Л.М., Фоломеев М. Ю. Анальгетик в лечении острой и хронической боли у 2000 амбулаторных больных // Новые лекарственные препараты. – 1997. – Вып. 7. – С. 3-11.
- [6] Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 17.
- [7] Кукупкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы возникновения острой боли и хронических болевых синдромов // Materia Medica. – 1997. – № 3(15). – С. 5-22.
- [8] Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997. – 345 с.
- [9] Кириенко П.А., Мартынов А.Н., Гельфанд Б.Р. Современная идеология и методология послеоперационной анальгезии // В кн.: «50 лекций по хирургии» под редакцией В. С. Савельева. – М.: «Триада – Х», 2004. – 752 с; С. 722-737.
- [10] Лебедева Р.Н., Бондаренко А.В., Никола В.В. Опыт клинического применения трамадола у больных в раннем послеоперационном периоде. // Мат. симп. «Клинический опыт лечения боли анальгетиком трамалом». – Новосибирск, 1994. – С. 4-5.

- [11] Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. – М.: АИР АРТ, 1998. – С. 7-39.
- [12] Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль. Патфизиологические механизмы и принципы терапии // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 7-8.
- [13] Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М.: «М-Сити», 1996. – С. 60-72.
- [14] Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 102-113.
- [15] Осипова Н.А. Трамадол в лечении острых и хронических болевых синдромов // РМЖ. – 2003. – Т. 1, № 4.
- [16] Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Лечение хронической боли у инкурабельных онкологических больных в домашних условиях // Врач. – 2002. – № 4. – С. 7-9.
- [17] Осипова Н.А., Новикова Г.А., Березнев В.А., Лосева Н.А. Анальгетический эффект трамадола при хронической боли у больных раком // Мат. симп. «Клинический опыт лечения боли анальгетиком ТРАМАДОМ». – Новосибирск, 1994. – С. 8-9.
- [18] Осипова Н.А. Трамадол в лечении острых и хронических болевых синдромов // РМЖ. – 2003. – Т. 1, № 4.
- [19] Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Лосева Н.А., Соколенов А.С., Абузарова Г.Р. Трамадол в амбулаторной терапии хронической боли у онкологических больных // Новые лекарственные препараты. – 1997. – Вып. 7. – С. 3-10.
- [20] Осипова Н.А. Порядок и сроки назначения наркотических анальгетиков // Методические указания. – М., 2001.
- [21] Осипова Н.А., Петрова В.В., Ветшева М.С. и др. Синтетические опиоиды в онкохирургии // Пособие для врачей. – М., 1997.
- [22] Чичасова Н.В., Иголкина Е.Л., Насонов Е.Л., Фоломеев М.Ю. Применение трамадола в ревматологической практике // Клин. фармакология и терапия. – 1999. – № 8(1). – С. 69-72.
- [23] Чичасова Н.В., Иголкина Е.Л., Насонов Е.Л., Фоломеев М.Ю. Применение трамадола в ревматологической практике // Клин. фармакология и терапия. – 1999. – № 8(1). – С. 69-72.
- [24] Чичасова Н.В. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение // РМЖ. – 1998. – Т. 6, № 18.
- [25] Чичасова Н.В., Иголкина Е.В. Особенности лечения хронических болевых синдромов // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 7.
- [26] Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Фоломеев М.Ю., Репаш Ч., Насонов Е.Л. Трамадол в лечении больных с синдромом первичной фибромиалгии // Тер. Архив. – 1994. – № 5. – С. 59-61.
- [27] Christie M.J., Connor M., Vaughan C.W., e.a. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief // Clin and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2000. – Vol. 27. – P. 520-523.
- [28] Cicero T.J., Adams E.H., A.Geller e.a. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram(r) (tramadol hydrochloride) abuse in the Unated States // Drug and Alcohol Dependence. – 1999. – Vol. 52. – P. 7-22.
- [29] Hawkey C.J. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea // Gut 2002 May. – 50 Suppl 3. – III25-30.
- [30] Katz W.A. Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases // Curr Opin Rheumatol. – 2002. – Vol. 14(1). – P. 63-71.
- [31] Keup W. Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen: Frühwarnsystem – daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1990. – Lambertus: Freiberg im Breisgau, 1993.
- [32] Levine J.D., Taiwo Y.O. Involvement of the mu-opiate receptor in peripheral analgesia // Neuroscience. – 1989. – Vol. 32. – P. 571-575.
- [33] Preston K.L., Jasinski D.R., Testa M. Abuse potential and pharmacologic comparasion of tramadol and morphine // Drug. Alcljhol Depend. – 1991/ – Vol. 27. – P. 7-17.
- [34] Raffa R.B., Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride // Pain Reviews. – 1996. – Vol. 3. – P. 249-271.
- [35] Richter W., Barth H., Flohe L., et al. Clinical investigation of the development of dependence during oral therapy with tramadol. Arzneimittelforschung // Drug Res. – 1985. – Vol. 35. – P. 1742-1744.
- [36] Singh G., Terry R., Ramey D.R., et al.. Comparative GI toxicity of NSAIDs // Arth. Rheum. – 1997. – 40 suppl. – 115 p.
- [37] Todd C. Meeting the therapeutic challenge of the patient with osteoarthritis // J Am Pharm Assoc (Wash). – 2002. – Vol. 42(1). – P. 74-82.
- [38] Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain of the pain // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 1765-1768.
- [39] Barth H., Durra S., Giertz H., Goroll D., Flohe L. Long – term administration of the centrally acting analgesic Tramadol did not induce dependence of tolerance // Pain. – 1987 b, suppl. 4, Abstract № 439. – P. 231.
- [40] Breedveld F. Pharmacological approaches to pain management in musculoskeletal diseases: choices and rational combination // In: «Pain in musculo skeletal diseases: New concepts for an age-old question». – Excerpta Medica Asia. – Hong Kong, 1998. – P. 7-9.
- [41] Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R. Individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute post-operative pain // Journal of Pain Symptom Management. – 2002. – 23. – P. 121-130.
- [42] Garcia-Rodriguez L., Hernander-Diaz S. Risk of gastrointestinal toxicity associated with individual anti-inflammatory drugs // Lancet. – 2001. – 355. – P. 769-772.
- [43] Galer B. The Clinical Handbook of Neuropathic Pain. Education Program Syllabus // American Academy of Neurology 52 Annual Meeting. April 29 – May 6, 2000. – USA.
- [44] Liao S., Hill J. F., Nayak R. K. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. Pharmaceutical // Research. – 1992. – 9 Suppl. – P. 308. – Abstract № PPDM 8206;
- [45] Medve R.A., Wang J., Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain // Anesthesia progress. – 2001. – 48. – P. 79-81.

- [46] Mullican W.S., Lacy J.R. Tramadol | acetaminophen combination tablets and codeine capsules for the management of chronic pain: a comparative trial // *Clinical Therapeutics*. – 2001. – 23. – P. 1429-1445.
- [47] Preston K.L., Jasinski D.R., Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of Tramadol, Morphine and Pethidine // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1991. – 27. – P. 7-17.
- [48] Rauck R.L., Ruoff G., McMillen J. Comparison of tramadol and acetaminophen with codein for long-term pain management in elderly patients // *Curr. Ther. Res.* – 1994. – Vol. 55. – P. 1417-1431.
- [49] Richter W., Barth H., Flohe L., Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with Tramadol. *Arzneimittel-Forschung* // *Drug Research*. – 1985. – 35. – P. 1742-1744.
- [50] Sandrini G., Nappi G., Bussone G., Grazzi L., Puca F., Genco S., Stemieri E., Pim A. TRAMADOL IN THE TREATMENT OF TENSION HEADACHE: A CONTROLLED TRIAL VS PLACEBO | *Pain in Europe III. EFIC 2000, Nice, France, September 26–29, 2000.* – Abstracts book, p. 62, 289, 308, 314.
- [51] Schnitzer T.J., Kaniin N., Olson W.H. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double blind, placebo controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 1999. – 42. – P. 1370-77.
- [52] Ultram (tramadol HCl) prescribing information // *Raritan NJ: McNeil Pharmaceutical*, 1995.
- [53] WHO Expert Committee on Drug Dependence // *Twenty fifth Report.* – Series 775. – WHO, Geneva, 1989.
- [54] Wolfe M., Lichtenstein D.R., Sinhg G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 24 1888–1899.
- [55] Alwine L.H. Long-term (2 years) analgesic efficacy of tramadol / acetaminophen tablets. *Annals of the Rheumatic diseases* // *Annual European Congress of Rheumatology.* – 2000. – Vol. 59 [Suppl. 1]. – P. 136 [POS 301].
- [56] Silverfield J.C., Kamin M., Wu S.C., Rosenthal N. // *Clin Ther.* – 2002 Feb. – 24 (2). – P. 282-97.
- [57] *Drugs. Reprint, (Focusion Tramadol).* – Aug. 1993. – Vol. 46, N 2. – P. 313-340.

REFERENCES

- [1] Anan'eva L.P. Anal'getik central'nogo dejstvija tramadola gidrohlid / *Informacionnoe pis'mo*, Moskva 2003;
- [2] Anan'eva L.P. Primenenie tramadola gidrohlida pri neonkologicheskoy boli / *RMZh*, Tom 01, № 23, 2003;
- [3] Burov N.E. Anal'gezija posleoperacionnogo perioda. / *RMZh*, Tom 11, № 21, 2003;
- [4] Brjuzgin V.V. Lechenie hronicheskoy boli u onkologicheskikh bol'nyh / *Materialy IV Rossijskoj onkologicheskoy konferencii 21–23 nojabrja 2000 goda*;
- [5] Bunjatjan A. A., Trekova N. A., Osipova N. A., Manukjan L. M., Folomeev M. Ju. Anal'getik v lechenii ostroj i hronicheskoy boli u 2000 ambulatornyh bol'nyh. *Novyje lekarstvennye preparaty*. 1997, Vyp. 7, s. 3 – 11.;
- [6] Isakova M.E. Problema boli v onkologii. / *RMZh*, Tom 8, № 17, 2000;
- [7] Kukushkin M.L., Reshetnjak V.K. Mehanizmy vozniknovenija ostroj boli i hronicheskikh bolevykh sindromov. *Materia Medica*, 1997, №3 (15), c.5–22
- [8] Kryzhanovskij G.N. Obshhaja patofiziologija nervnoj sistemy. M.: *Medicina*, 1997, 345 str.
- [9] Kirienko P.A., Martynov A.N., Gel'fand B.R. Sovremennaja ideologija i metodologija posleoperacionnoj anal'gezii / V kn. «50 lekcij po hirurgii» pod redakciej V.S. Savel'eva, «Triada – H», Moskva, 2004 – 752 s; S 722 – 737;
- [10] Lebedeva R.N., Bondarenko A.V., Nikoda V.V. «Opyt klinicheskogo primeneniya tramadola u bol'nyh v rannem posleoperacionnom periode.» *Mat. simp. «Klinicheskij opyt lechenija boli anal'getikom tramalom», g. Novosibirsk*, 1994, str.4–5.;
- [11] Lebedeva R. N., Nikoda V. V. Farmakoterapija ostroj boli. M. AIR ART, 1998, s. 7 – 39.;
- [12] Novikov A.V., Jahno N.N. Nevropaticheskaja bol'. Patofiziologicheskie mehanizmy i principy terapii. / *RMZh*, Tom 9, № 7–8, 2001;
- [13] Nasonov E.L., Protivovospalitel'naja terapija revmaticheskikh boleznej. Moskva. «M–Siti», 1996, 60–72 .
- [14] Osipova N.A., Novikov G.A., Prohorov B.M. Hronicheskij bolevoj sindrom v onkologii. Moskva, «Medicina», 1998, s.102–113
- [15] Osipova N.A. Tramadol v lechenii ostryh i hronicheskikh bolevykh sindromov / *RMZh*, Tom 01, № 4, 2003;
- [16] Osipova N. A., Abuzarova G. R. Lechenie hronicheskoy boli u inkurabel'nyh onkologicheskikh bol'nyh v domashnih uslovijah. *Vrach*, 2002, № 4, s. 7 – 9.;
- [17] Osipova N.A., Novikova G.A., Bereznjev V.A., Loseva N.A. «Anal'geticheskij jeffekt tramadola pri hronicheskoy boli u bol'nyh rakom.» *Mat.simp. «Klinicheskij opyt lechenija boli anal'getikom TRAMALOM». g. Novosibirsk*, 1994, str. 8–9.;
- [18] Osipova N.A. Tramadol v lechenii ostryh i hronicheskikh bolevykh sindromov / *RMZh*, Tom 01, № 4, 2003;
- [19] Osipova N. A., Novikov G. A., Prohorov B. M., Loseva N. A., Sokolenov A. S., Abuzarova G. R. Tramadol v ambulatornoj terapii hronicheskoy boli u onkologicheskikh bol'nyh. *Novyje lekarstvennye preparaty*, 1997, Vyp. 7, s. 3 – 01;
- [20] Osipova N.A.. Porjadok i sroki naznachenija narkoticheskikh anal'getikov.// *Metodicheskie ukazaniya*.M.2001;
- [21] Osipova N.A., Petrova V.V., Vetsheva M.S. i dr. Sinteticheskie opioidy v onkohirurgii. // *Posobie dlja vrachej*. M.1997.;
- [22] Chichasova N.V., Igolkina E.L., Nasonov E.L., Folomeev M.Ju. Primenenie tramadola v revmatologicheskoy praktike. *Klin. Farmakologija i terapija*, 1999.–N8 (1).–s.69–72
- [23] Chichasova N.V., Igolkina E.L., Nasonov E.L., Folomeev M.Ju. Primenenie tramadola v revmatologicheskoy praktike. *Klin. Farmakologija i terapija*, 1999.–N8 (1).–s.69–72;
- [24] Chichasova N.V. Sindrom fibromialgii: klinika, diagnostika, lechenie. / *RMZh*, Tom 6, № 18, 1998;
- [25] Chichasova N.V., Igolkina E.V. Osobennosti lechenija hronicheskikh bolevykh sindromov/ *RMZh*, Tom 11, № 7, 2003;
- [26] Chichasova N.V., Igolkina E.V., Folomeev M.Ju., Repash Ch., Nasonov E.L. «Tramadol v lechenii bol'nyh s sindromom pervichnoj fibromialgii» *Ter. Arhiv*, 1994, № 5, str. 59–61;
- [27] Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, e.a. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief // *Clin and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2000.–v.27.–p.520–523

- [28] Cicero TJ, Adams EH, A.Geller e.a. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram(r) (tramadol hydrochloride) abuse in the Unated States // Drug and Alcohol Dependence, 1999.–v.52.–p. 7–22
- [29] Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. Gut 2002 May;50 Suppl 3:III25–30
- [30] Katz WA. Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases // Curr Opin Rheumatol 2002, v.14(1).–p.63–71
- [31] Keup W. Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen: Frühwarnsystem–daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1990. Lambertus, Freiberg im Breisgau, 1993.
- [32] Levine JD, Taiwo YO. Involvement og the mu–opiate receptor in peripheral analgesia // Neuroscience 1989, v.32.–p.571–575
- [33] Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacologic comparasion of tramadol and morphine. Drug. Alcjhoh Depend. 1991, v.27.–p. 7–17
- [34] Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride // Pain Reviews 1996,v.3.–p.249–271
- [35] Richter W, Barth H, Flohe L. et al. Clinical investigation of the development of dependence during oral therapy with tramadol. Arzneimittelforschung/Drug Res 1985, v.35.–v. 1742–1744
- [36] Singh G., Terry R., Ramey D.R. et al.. Comparative GI toxicity of NSAIDs// Arth.Rheum., 1997, 40 suppl., 115.
- [37] Todd C. Meeting the therapeutic challenge of the patient with osteoarthritis.// J Am Pharm Assoc (Wash), 2002,–v.42(1).–p.74–82
- [38] Woolf CJ., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain of the pain // Science, 2000.–v.288.–p.1765–1768
- [39] Barth H., Durra S., Giertz H., Goroll D., Flohe L. Long – term administration of the centrally acting analgesic Tramadol did not induce dependence of tolerance. Pain, 1987 b, suppl. 4, Abstract № 439, p. 231.;
- [40] Breedveld F. «Pharmacological approaches to pain management in musculoskeletal diseases: choices and rational combination.» In: «Pain in musculo skeletal diseases: New concepts for an age–old question», Excerpta Medica Asia, Hong Kong, 1998, P. 7–9;
- [41] Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R. Individual patient data meta–analysis of single–dose oral tramadol plus acetaminophen in acute post–operative pain. / Journal of Pain Symptom Management 2002: 23: 121–130;
- [42] Garcia–Rodriguez L., Hernander–Diaz S., «Risk of gastrointestinal toxicity associated with individual anti–inflammatory drugs» Lancet, 2001, 355: 769–772;
- [43] Galer V. The Clinical Handbook of Neuropathic Pain. Education Program Syllabus. American Academy of Neurology 52 Annual Meeting. April 29–May 6, 2000. USA;
- [44] Liao S., Hill J. F., Nayak R. K. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. Pharmaceutical. Research, 1992, 9 Suppl., p. 308, Abstract № PPDM 8206;
- [45] Medve R.A., Wang J., Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain./ Anesthesia progress 2001; 48: 79 – 81;
- [46] Mullican W.S., Lacy J.R. Tramadol | acetaminophen combination tablets and codeine capsules for the management of chronic pain: a comparative trial / Clinical Therapeutics 2001, 23, 1429–1445;
- [47] Preston K. L., Jasinski D. R., Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of Tramadol,Morphine and Pethidine. Drug and Alcohol Dependence, 1991, 27, p. 7 – 17.;
- [48] Rauck R.L., Ruoff G., McMillen J. «Comparison of tramadol and acetaminophen with codein for long–term pain management in elderly patients.» Curr. Ther. Res., 1994, Vol. 55: 1417–1431;
- [49] Richter W., Barth H., Flohe L., Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with Tramadol. Arzneimittel–Forschung / Drug Research 1985, 35, p. 1742 – 1744;
- [50] Sandrini G. Nappi G., Bussone G., Grazi L., Puca F., Genco S., Stemieri E., Pim A. TRAMADOL IN THE TREATMENT OF TENSION HEADACHE: A CONTROLLED TRIAL VS PLACEBO | Pain in Europe III. EFIC 2000, Nice, France, September 26–29, 2000. Abstracts book, p. 62, 289, 308, 314;
- [51] Schnitzer TJ, Kaniin N, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen–responsive osteoarthritis pain: a randomized, double blind, placebo controlled trial. Arthritis Rheum 1999, 42:1370–77;
- [52] «Ultram (tramadol HCl) prescribing information.» Raritan NJ: McNeil Pharmaceutical, 1995;
- [53] WHO Expert Committee on Drug Dependence: Twenty fifth Report. Series 775. WHO, Geneva, 1989;
- [54] Wolfe M., Lichtenstein D.R., Sinhg G «Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti–inflammatory drugs» N. Engl. J. Med., 1999,24 1888–1899.
- [55] Alwine LH. Long–term (2 years) analgesic efficacy of tramadol / acetaminophen tablets. Annals of the Rheumatic diseases. Annual European Congress of Rheumatology 2000; Vol. 59 [Suppl. 1]: p. 136 [POS 301].
- [56] Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Clin Ther 2002 Feb; 24 (2): 282–97.;
- [57] Drugs. Reprint, (Focusion Tramadol). Aug. 1993, V. 46, № 2, p. 313 – 340.