



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»  
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΡΑΜΑΔΟΛΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

**Σπουδάστρια:**

Δημητροπούλου Ευθυμία, Ιατρός (Α.Μ. 95)

**Επιβλέπων καθηγητής:**

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:**

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2009

Η έγκριση της διπλωματικής διατριβής από την Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

**Νόμος 5343/32, Αρ 2002 παρ**

Με την ευκαιρία της εργασίας αυτής θα ήθελα να ευχαριστήσω τους πολυαγαπημένους μου γονείς που χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη τους δεν θα είχα προχωρήσει στις ιατρικές μου σπουδές.

Τον καθηγητή μου Κύριο Γεώργιο Παπαδόπουλο για τη βοήθεια και το χρόνο που διέθεσε προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτή η εργασία.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού αντιμετώπισης του πόνου για τις γνώσεις που απλόχερα μας έδωσαν .

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Κεφάλαιο 1: **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

**1.1.ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ**

**1.2.ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ**

**1.3.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ**

Κεφάλαιο 2: **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

**2.1.ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ**

2.1.1.ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

2.1.2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

2.1.3.ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

**2.2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΗΧΑΝΕΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ**

2.2.1.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΠΟ PUBMED

2.2.2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΠΟ GOOGLE SCHOLAR

**2.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΝ**

**2.4.ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

**2.5.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

2.5.1.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

2.5.2.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Κεφάλαιο 3: **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

**3.1. ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ**

**3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ**

3.2.1.ΜΕΛΕΤΗ 1

3.2.2. ΜΕΛΕΤΗ 2

3.2.3. ΜΕΛΕΤΗ 3

3.2.4. ΜΕΛΕΤΗ 4

3.2.5.ΜΕΛΕΤΗ 5

**3.3.ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

3.3.1.ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ

3.3.2.ΜΕΘΟΔΟΙ-ΕΡΓΑΛΕΙΑ

3.3.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.3.3.1.Το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης συγκρινόμενο με τα άλλα φάρμακα

3.3.3.2.Παρενέργειες της τραμαδόλης

Κεφάλαιο 4 : **ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην εργασία θα γίνει μια ανασκόπηση του ρόλου της τραμαδόλης στην μετεγχειρητική αναλγησία σε γυναικολογικές επεμβάσεις.

Ως πόνος ορίζεται η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη, ή περιγράφεται σε σχέση με μια τέτοια βλάβη, είναι η αυστηρά επιστημονική έκφραση που χρησιμοποιείται από την Διεθνή Ένωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP). Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος διαφέρει από τον χρόνιο ή τον καρκινικό πόνο γιατί είναι περισσότερο παροδικός και το συναισθηματικό στοιχείο σχετίζεται περισσότερο με την ανησυχία σχετικά με το αποτέλεσμα της επέμβασης και ίσως και την ανησυχία για το βέλτιστο αναλγητικό αποτέλεσμα.

Η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο, μια κατάλληλη επιλογή για τη θεραπεία του πόνου. Ο τρόπος δράσης καθώς και το προφίλ ασφαλείας της την διαφοροποιούν από τα άλλα οπιοειδή. Η τραμαδόλη διαφοροποιείται από τα άλλα οπιοειδή συνδυάζοντας ένα ήπιο οπιοειδή αλλά και ένα μονοαμινεργικό τρόπο δράσης.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει εάν η τραμαδόλη επιφέρει το επιθυμητό αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια γυναικολογικών επεμβάσεων ή και μετεγχειρητικά με τη χρήση της σε αντλία πόνου. Επίσης, η μελέτη των παρενεργειών που έχει η τραμαδόλη και το πόσο καλά ανεκτή είναι από τις ασθενείς.

Διαπιστώσαμε ότι η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο απόλυτα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού άλγους και του μεταναισθητικού ρίγους. Παράλληλα, έχει πολύ λίγες παρενέργειες οι οποίες μπορούν και πολύ εύκολα να αντιμετωπισθούν. Επιπλέον, δεν παρουσιάζει το φαινόμενο της εξάρτησης.

# 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται περιληπτική αναφορά στην τραμαδόλη και στον όρο της μετεγχειρητικής αναλγησίας. Στο τέλος του κεφαλαίου παρουσιάζονται οι υποθέσεις και οι στόχοι της συστηματικής ανασκόπησης.

## 1.1.ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ

Η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο, μια κατάλληλη επιλογή για τη θεραπεία του πόνου. Ο τρόπος δράσης καθώς και το προφίλ ασφαλείας της την διαφοροποιούν από τα άλλα οπιοειδή. Η τραμαδόλη διαφοροποιείται από τα άλλα οπιοειδή συνδυάζοντας ένα ήπιο οπιοειδή αλλά και ένα μονοαμινεργικό τρόπο δράσης.

Η τραμαδόλη αναπτύχθηκε από τη γερμανική φαρμακευτική εταιρεία Grunenthal. περίπου στις αρχές τις δεκαετίας του '60 και πρωτοξεκίνησε στην αγορά της Δυτικής Γερμανίας σε συγκέντρωση 100 mg σε αμπούλα των 2 ml το 1977. Από το 1980 στη Γερμανία είναι διαθέσιμη και σε δισκία για από του στόματος χρήση. Εκτιμάται σήμερα ότι πάνω από 50.000.000 ασθενείς έχουν λάβει τραμαδόλη. Άρα σημαντική εμπειρία έχει κερδισθεί από την κλινική χρήση της σ' ένα αρκετά μεγάλο φάσμα σταδίων του πόνου.

Η τραμαδόλη παρομοιάζει δομικά σε οπιοειδή παράγωγα όπως η κωδεΐνη αλλά διαφέρει από τα ήπια οπιοειδή στους 2 μηχανισμούς που συνεισφέρουν στην αναλγησία από αυτή. Το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης προκύπτει από την εμπλοκή της τόσο στον οπιοειδή όσο και στο μονοαμινεργικό μηχανισμό μετάδοσης του πόνου. Η τραμαδόλη σχηματίζεται σαν ένα ρακεμικό μείγμα και ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται με την ικανότητα της να αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης η οποία συμβάλει σημαντικά στο αναλγητικό αποτέλεσμα μπλοκάροντας τις αλγαισθητικές ώσεις στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Η μονοαμινεργική δράση προκύπτει να σχετίζεται με τα εναντιομερή της λαμβανομένου υπόψη ότι το οπιοειδεργικό αποτέλεσμα σχετίζεται με τον [+]-M1 μεταβολίτη της.

Σε έντονη αντίθεση με τα άλλα οπιοειδή, η αναλγητική δράση της τραμαδόλης αναστέλλεται μόνο μερικώς από τον ανταγωνιστή των οπιοειδών την ναλοξόνη. Για την ολοκληρωτική κατάργηση της αναλγητικής δραστηριότητας της είναι απαραίτητο να ανασταλεί και το μονοαμινεργικό σύστημα.

Η [-]-Τραμαδόλη επιλεκτικά αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης ενώ η επαναπρόσληψη της σεροτονίνης αναστέλλεται επιλεκτικά από την [+]-Τραμαδόλη. Ο M1 μεταβολίτης της τραμαδόλης έχει μεγαλύτερη συγγένεια με υποδοχείς οπιοειδών από το μητρικό φάρμακο παρόλο που συγγένεια του M1 μεταβολίτη παραμένει χαμηλή για τους μ-υποδοχείς του Κ.Ν.Σ, όντας 100 φορές μικρότερη από ότι αυτή της μορφίνης. Αυτοί οι δυο μηχανισμοί δρουν συνεργικά για να παράγουν ανακούφιση από τον πόνο.

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται σε έναν ενεργό μεταβολίτη [+]-M1 με παρόμοιο τρόπο με την κωδεΐνη η οποία μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη την μορφίνη. Και τα δυο φάρμακα μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450, CYP2D6 στο ήπαρ. Παρόλα αυτά υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα 2 φάρμακα. Αυτή είναι μια απαραίτητη βιοενεργοποίηση για την κωδεΐνη της οποίας η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από τη μετατροπή της σε μορφίνη. Συνεπώς η κωδεΐνη δεν έχει αναλγητικό αποτέλεσμα σε περίπου 10% καυκάσιων ατόμων που παρουσιάζουν έλλειψη του ένζυμου CYP2D6. Σε αντίθεση με την κωδεΐνη, το κύριο συστατικό της τραμαδόλης έχει δράση. Επομένως το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης περιορίζεται αλλά δεν εξαφανίζεται σε CYP2D6 ανεπάρκεια άτομα που αδυνατούν να σχηματίσουν M1.

Το πολυδιάστατο και συμπληρωματικό αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης παρέχει μεγάλη αποτελεσματικότητα στο μέτριο έως σοβαρό πόνο το οποίο είναι τουλάχιστον ισάξιο των άλλων ήπιων οπιοειδών και η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί σε διάφορες κλινικές μελέτες (Bamigbade & Langford , 1998).

Ο δεύτερος μηχανισμός δράσης της τραμαδόλης που σχετίζεται με την αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης, συμβάλει σημαντικά στην αναλγητική της δραστηριότητα μπλοκάροντας αλγαισθητικές ώσεις σε κεντρικό επίπεδο. Αυτός ο συμπληρωματικός τρόπος δράσης αναμφίβολα συνεισφέρει στη βελτίωση της αναλγητικής αποτελεσματικότητας της τραμαδόλης στη θεραπεία του

μετρίου έως σοβαρού νευροπαθητικού πόνου.(Gobel & Stadler, 1995, Harati et al., 1998, Sindrup et al.,1999).

Η τραμαδόλη μπορεί να συνδυαστεί με ασφάλεια με τα Μ.Σ.Α.Φ. γιατί οι τρόποι δράσης τους δεν επικαλύπτονται. Μια λογική προσέγγιση είναι ο συνδυασμός δυο διαφορετικής φιλοσοφίας στον τρόπο δράσης φαρμάκων, στα οποία η δοσολογία των μη οπιοειδών (Μ.Σ.Α.Φ) μπορεί να ελλατωθεί προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εξασφαλίζοντας ωστόσο ότι συντηρείται η επαρκής αναλγησία. (Schnitzer et al., 1999). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ηλικιωμένους ανθρώπους στους οποίους η φαρμακοτοξικότητα είναι μείζον πρόβλημα.

Λόγω του διπλού τρόπου δράσης της, η τραμαδολη προκαλεί λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η δυσκοιλιότητα και η αναπνευστική δυσχέρεια απ' ότι οι πραγματικοί αγωνιστές οπιοειδών (Vickers et al.,1992 , Wilder-Smith & Bettiga, 1997).

Παρόλο που η τραμαδολη είναι γενικά καλά ανεκτή, προκαλεί μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι εύκολα αναγνωρίσιμες και προβλέψιμες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται με μια συχνότητα μικρότερη από 5% σε έναν αριθμό 799 ασθενών που έλαβαν πολλαπλές δόσεις από το στόμα, είναι οι εξής: ναυτία (21,4%), ζάλη(18,7%), εμετοί (9,6%), ληθαργικότητα (8,5%), εφίδρωση (7,6%), υπνηλία (5,9%), κόπωση ( 5,9%), και κεφαλαλγία (5,3%). (Cossman & Kohnen, 1995). Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ναυτία και η ζάλη έχουν την ίδια συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με άλλα κεντρικώς δρώντα αναλγητικά.(Schnitzer, 1998). Από την άλλη πλευρά η τραμαδολη δεν προκαλεί αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης και έτσι δεν προκαλεί γαστρεντερικές αιμορραγίες, νεφρικές βλάβες, ή μειωμένη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα.(Cossmann & Kohnen, 1995). Για τον συγκεκριμένο λόγο η τραμαδόλη μπορεί να συνδυαστεί με ασφάλεια με τα Μ.Σ.Α.Φ.

Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της τραμαδόλης συνήθως αφορούν την έναρξη της θεραπείας και με τη συνέχιση της αγωγής μειώνονται σταδιακά. Αυτό έχει αποδειχθεί σε μελέτες ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βραδείας αποδέσμευσης κάψουλες τραμαδόλης, οι οποίοι έπασχαν από χρόνια οσφυαλγία.(Sorge & Stadler,



1997).Βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης της ναυτίας, της ζάλης, του εμετού, της κόπωσης, και της κεφαλαλγίας μειώθηκε δραστικά μετά από τις τρεις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Για να ελαχιστοποιήσουμε περισσότερο τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η πρώτη δόση πρέπει να χορηγηθεί απόγευμα και η χορήγηση πρέπει να ξεκινήσει αργά, και να αυξηθεί η τιτλοποίηση μετά από μερικές μέρες. Η επιτυχία στην τιτλοποίηση της δόσης αποδείχθηκε σε μια μελέτη εξωτερικών ασθενών στην οποία συμμετείχαν 465 ασθενείς με χρόνια αρθρικό πόνο.(Ruoff, 1999). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ένα από τα 4 γκρουπ για 14 ημέρες: placebo και ρύθμιση της τραμαδόλης μετά από 1, 4 και 10 μέρες μέχρι να επιτευχθεί η δόση στόχος των 200 mg/ημέρα. Βρέθηκε ότι όσο η περίοδος ρύθμισης αυξανόταν, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική τάση προς λιγότερες διακοπές. Οι ασθενείς οι οποίοι ρυθμίζονταν στις 10 μέρες είχαν το μικρότερο ποσοστό διακόπτης. Σε ευαίσθητους ασθενείς (π.χ. ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη εμπειρία από ναυτία και ζάλη μετά από χρήση κεντρικώς δρώντων αναλγητικών) ένας αντιεμετικός παράγοντας θα μπορούσε να συγχορηγηθεί.. Σπασμοί έχει παρατηρηθεί να έχουν πολύ σπάνια συχνότητα εμφάνισης (Jick et al 1998). Σύμφωνα με στοιχεία από ανεξάρτητες αναφορές σχετικά με την τραμαδόλη αυτοί εμφανίζονται μετά από υπερδοσολογία σε επιληπτικούς ή σε άτομα τα οποία λαμβάνουν φάρμακα τα οποία μειώνουν τους σπασμούς όπως τα αντικαταθλιπτικά.(Katz, 1996 , Bamigbade & Langford, 1998). Στους συγκεκριμένους ασθενείς η τραμαδόλη θα πρέπει να αποφεύγεται ή να χορηγείται με μεγάλη προσοχή.

Τα φάρμακα που αποβάλλονται από το ήπαρ είναι πολύ πιθανό να συσσωρευτούν εκεί σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας. Το αποτέλεσμα της ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική μπορεί να προβλεφθεί ποσοτικά. Επιπρόσθετα ηπατική νόσος συχνά συνοδεύεται από νεφρική βλάβη η οποία θα διαφοροποιήσει την κινητική των φαρμάκων. Περισσότερο από 80% της τραμαδόλης μεταβολίζεται στο ήπαρ (Insel. 1996 , Katz, 1996). Μια φαρμακοκινητική σύγκριση έγινε, με τη βοήθεια 12 ασθενών με διαφορετικούς βαθμούς κίρρωσης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg τραμαδόλης εκτός από 2 που έλαβαν 100 mg. Τα αποτελέσματα προσαρμοστήκαν ώστε να αντιπροσωπεύουν 100 mg για όλους τους ασθενείς. Το

τελικό αποτέλεσμα ανέδειξε μια αύξηση της ημίσειας ζωής του φαρμάκου από 6 έως 13 ώρες λόγω μείωσης σε πρώτου βαθμού ηπατικό μεταβολισμό (Lee et al 1993).

Στην ηπατική ανεπάρκεια η δόση φόρτισης καθώς και οι επόμενες δόσεις πρέπει να μειώνονται ή να επιμηκύνεται το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων. Επιπλέον η ιστοική ανταπόκριση ενός κίρρωτικού ασθενή μπορεί να διαφοροποιηθεί από την αυξημένη ευαισθησία του εγκεφάλου σε πολλούς ψυχοτρόπους παράγοντες.

Η καθαρή νεφρική απέκκριση ενός φαρμάκου και του ενεργού μεταβολίτη του, είναι η σύνθεση της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής έκκρισης και επαναρρόφησης. Συνήθως μια μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, θα έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της νεφρικής κάθαρσης του φαρμάκου, το ίδιο μπορεί να συμβεί και με την τραμαδόλη και τον μεταβολίτη της.

Μια μελέτη που αφορούσε 21 ασθενείς, στους οποίους μελετάται ο αντίκτυπος της νεφρικής ανεπάρκειας, ορίζεται ως συνάρτηση της κάθαρσης της κρεατινίνης σε σχέση με την κάθαρση της τραμαδόλης. Σε όλους τους ασθενείς η κάθαρση της κρεατινίνης ήταν κάτω από 80 ml/min και σε 5 ασθενείς ήταν κάτω από 5 ml/min. Βρέθηκε ότι 30 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 100mg τραμαδόλης η μέση συγκέντρωση στον ορό ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον η συγκέντρωση στον ορό σε τελικού σταδίου με νεφρική ανεπάρκεια υποχωρούσε πολύ πιο αργά όταν συγκρινόταν με το γκρουπ αναφοράς. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι έχουμε αύξηση της ημίσειας ζωής από 6 έως 11 ώρες (Scott & Perry, 2000).

Από αυτά τα αποτελέσματα συνεπάγεται ότι όταν υπάρχει υποψία νεφρικής ανεπάρκειας ο ιατρός πρέπει να εκτιμά την κάθαρση της κρεατινίνης του εκάστοτε ασθενούς προτού ξεκινήσει τη χορήγηση της τραμαδόλης. Αν η υπολογισμένη κάθαρση της κρεατινίνης είναι χαμηλότερη από 50 ml/min χορηγείται η αρχική δόση φόρτισης αλλά πρέπει να μειωθούν στο μισό οι επόμενες δόσεις ή να επιμηκυνθεί το φυσιολογικό μεσοδιάστημα ανάμεσα στις δόσεις. Αν η νεφρική βλάβη είναι σοβαρή τότε ένα άλλο αποιειδές πρέπει να επιλεγεί..

Τέλος σε ηλικιωμένους ασθενείς η χρήση της τραμαδόλης απαιτεί προσεκτική ιατρική παρακολούθηση εξαιτίας της συνοδού παθολογίας, της συγχορήγησης

φαρμάκων και της αλλοιωμένης φαρμακοκινητικής. Μια φυσιολογική πτώση της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζεται με την ηλικία. Επιπρόσθετα η ευαισθησία των ψυχοτρόπων φαρμάκων αυξάνεται.

Φαρμακοκινητικές διαταραχές στην αποβολή της τραμαδόλης δεν παρατηρείται στον υγιή πληθυσμό πριν την ηλικία των 75 ετών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τραμαδόλης αυξάνονται σε ηλικιωμένα άτομα και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα άνω των 75 ετών χωρίς κλινική ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό το αποτέλεσμα επαληθεύτηκε από το αποτέλεσμα της φαρμακοκινητικής της τραμαδόλης από μελέτη σε μεγαλύτερης ηλικίας γκρουπ ασθενών και νεαρούς και υγιείς ασθενείς. Μια μοναδική δόση τραμαδόλης (100mg με από του στόματος χορήγηση) δόθηκε σε 12 ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών χωρίς κλινικά σημαντική ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Βρέθηκε ότι η καμπύλη μέσης συγκέντρωσης σε όλο το φάσμα ήταν ελαφρώς πιο υψηλή από αυτήν του γκρουπ αναφοράς των νεότερων ατόμων. Δεν υπήρχαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό, και του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου ανάμεσα στα 2 γκρουπ. Γι' αυτό τον λόγο η τραμαδόλη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ηλικιωμένους ασθενείς, άνω της ηλικίας των 75 στους οποίους υπάρχει αυξημένος κίνδυνος από την ανεπιθύμητες ενέργειες στη ταυτόχρονη χορήγηση και Μ.Σ.Α.Φ.

Η ίδια δόση τραμαδόλης χορηγήθηκε σε 8 ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Βρέθηκε ότι η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό, στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν περίπου 40% υψηλότερο από το γκρουπ αναφοράς καθώς επίσης και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι επίσης μεγαλύτερος. Στην πραγματικότητα και οι δυο αυτοί παράγοντες αυξήθηκαν περίπου 1,4-1,6 φορές σε σχέση με το γκρουπ αναφοράς.(Lee et al 1993).

Στην κλινική πράξη συνιστάται για ασθενείς με ηπατική και νεφρική βλάβη, το μεσοδιάστημα ανάμεσα στις δόσεις να προσαρμόζεται ανάλογα με τις αναληπτικές ανάγκες και αντοχή και ανοχή κάθε ασθενή ξεχωριστά. Οι καθημερινές δόσεις μπορεί και να μειώνονται. Σε σοβαρές περιπτώσεις σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης δεν θα πρέπει να συνταγογραφούνται. Οι ίδιες βασικές αρχές θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ασθενείς που είναι άνω των 75 ετών. Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης

της τραμαδόλης σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας οι οποίοι είναι υγιείς. (Scott & Perry, 2000).

Τα οπιοειδή μπορούν να βελτιώσουν θεαματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με πόνο, αλλά η χρήση τους απαιτεί ειδικές προφυλάξεις. Ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη όταν υπάρχει η σκέψη χορήγησης οπιοειδών είναι ο τύπος του πόνου που πρέπει να αντιμετωπιστεί. Μερικοί τύποι πόνου ανταποκρίνονται ελάχιστα στα οπιοειδή όπως π.χ. ο νευροπαθητικός ή ο ψυχογενής πόνος. Η τραμαδόλη παρόλα αυτά φαίνεται να έχει σημαντικά αναλγητικά αποτελέσματα στον νευροπαθητικό πόνο πιθανότατα μέσω της μονοαμινεργικής δράσης της. (Gobel & Stadler 1995, Harati et al 1998, Sindrup et al 1999).

Μια άλλη παράμετρος είναι η πιθανότητα εξάρτησης. Παρόλο που η εξάρτηση περιλαμβάνει αναζήτηση φαρμάκου ανάρμοστη συμπεριφορά, σπάνια βλέπουμε σε ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται για πόνο. Όμως η κατάχρηση οπιοειδών παραμένει μια σημαντική ανησυχία για πολλούς ιατρούς, τις αρχές, τους ίδιους τους ασθενείς, καθώς και τους ανθρώπους που τους φροντίζουν. (Parfitt, 1999). Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί χορηγώντας οπιοειδή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων μόνο με μεγάλη επιφύλαξη και υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Για να μειωθεί ο κίνδυνος ακόμα περισσότερο πρέπει η χορηγούμενη δόση πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή ώστε να έχει το θεμιτό αποτέλεσμα, δεν θα πρέπει να χορηγείται επ' αόριστον, θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, και θα πρέπει να έχει την ελάχιστη εξαρτησιογόνο δυναμική. Η εξαρτησιογόνος δυναμική ενός οπιοειδούς φαρμάκου εξαρτάται από την φαρμακοκινητική του καθώς και την φαρμακοδυναμική του χαρακτηριστικά. Για να μειωθεί επίσης η πιθανότητα εξάρτησης, ο ρυθμός χορήγησης φαρμάκων στο Κ.Ν.Σ. πρέπει να είναι πιο αργός. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με από του στόματος χορήγηση βραδείας αποδέσμευσης σκευασμάτων. Από του στόματος βραδείας αποδέσμευσης σκευάσματα είναι διαθέσιμα για πολλά οπιοειδή συμπεριλαμβανομένου της μορφίνης και της τραμαδόλης.

Η σωματική εξάρτηση πρέπει να διαχωριστεί αυστηρά από τον εθισμό. Η σωματική εξάρτηση μπορεί να εμφανιστεί στις μονάδες υγείας αλλά δεν περιλαμβάνει ανάρμοστες συμπεριφορές τοξικομανή. Η φυσική εξάρτηση στην τραμαδόλη εμφανίζεται αρκετά σπάνια και όταν εμφανιστεί τα συμπτώματα είναι λιγότερο

εμφανή από τα κλασσικά οπιοειδή. Για να μειωθούν αυτά τα συμπτώματα η χορήγηση της τραμαδόλης μπορεί σταδιακά να μειωθεί έως ότου σταματήσει τελείως η χορήγηση της.

Ένα παράδειγμα οπιοειδούς με φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά που μειώνουν τις πιθανότητες σωματικής εξάρτησης και κατάχρησης είναι η τραμαδόλη διαμέσου του διττού της τρόπου δράσης. Κατ' αρχήν η τραμαδόλη έχει μια ήπια έλξη προς τους οπιοειδείς υποδοχείς και προκαλεί έτσι μικρότερη διέγερση των οπιοειδικών υποδοχέων για συγκεκριμένο αναλγητικό αποτέλεσμα. Δευτερευόντως η προσθήκη ενός α2-αγωνιστή στο οπιοειδικό αποτέλεσμα, είναι Ένας μηχανισμός ο οποίος μπορεί να μειώσει την δημιουργία ανοχής και εξάρτησης.(Ahtee et al 1989).

Η τραμαδόλη δεν είναι ένα φάρμακο περιορισμένης συνταγογράφησης και χορήγησης γιατί σπάνια προκαλεί κατάχρηση. Το χαμηλό ποσοστό κατάχρησης της τραμαδόλης αποδείχθηκε από προκλινικές και κλινικές μελέτες και από στοιχεία που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία των σκευασμάτων. (Bamigdade & Langford, 1998). Στην Γερμανία η δυναμική κατάχρησης αναλγητικών παρακολουθούταν από το Substance Abuse Warning System (SAWS). Με αυτόν τον οργανισμό 700-900 ασθενείς με προβλήματα κατάχρησης ελέγχονταν ετησίως σε περίπου 20 διαφορετικά ιδρύματα προκειμένου να διερευνηθούν φαινόμενα νέου εθισμού. Σε αναφορές από το 1976-1990 οι αναφερόμενες περιπτώσεις σχετικά με την κατάχρηση της τραμαδόλης είναι σημαντικά χαμηλότερες από αυτές άλλων οπιοειδών συμπεριλαμβανομένου της πενταζοσίνης, της πεθιδίνης, διυδροκωδεΐνης και της φωσφατικής κωδεΐνης. (Keup 1993)

Ένα εκτεταμένο πρόγραμμα παρακολούθησης ξεκίνησε στις Ηνωμένες Πολιτείες (Cicero et al 1999). Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν από, αναφορές για υποπτευόμενη κατάχρηση σε άτομα αυξημένου κινδύνου, από ειδικούς αναλυτές στην κατάχρηση φαρμάκων καθώς και από τυχαίες αναφορές καταχρήσεων οι οποίες λαμβάνονταν από το FDA. Βρέθηκε ότι η μηνιαία πληθυσμιακή έκθεση στην τραμαδόλη αυξήθηκε περίπου στο ένα εκατομμύριο ασθενείς στα περίπου τρία χρόνια της έρευνας. Οι αναφορές κατάχρησης κατά την ίδια περίοδο δεν αυξήθηκαν περισσότερο από 2/100000 οι οποίες καταγράφηκαν κατά την διάρκεια μιας μικρής περιόδου δοκιμών τους πρώτους 18 μήνες. Από τότε η συχνότητα των αναφορών μειώθηκε σημαντικά

σε επίπεδα λιγότερα από 1 αναφορά ανά 100000 ασθενείς μέχρι την ημέρα ολοκλήρωσης της έρευνας. Επιπλέον το 97% των περιπτώσεων κατάχρησης αφορούσε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης φαρμάκων (Cicero et al 1999).

## **1.2.ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ**

Ως πόνος ορίζεται η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη, ή περιγράφεται σε σχέση με μια τέτοια βλάβη, είναι η αυστηρά επιστημονική έκφραση που χρησιμοποιείται από την Διεθνή Ένωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP). Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος διαφέρει από τον χρόνια ή τον καρκινικό πόνο γιατί είναι περισσότερο παροδικός και το συναισθηματικό στοιχείο σχετίζεται περισσότερο με την ανησυχία σχετικά με το αποτέλεσμα της επέμβασης και ίσως και την ανησυχία για το βέλτιστο αναλγητικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, ο χρόνιος πόνος είναι επίμονος συχνά κυμαινόμενης έντασης και το συναισθηματικό κομμάτι περιλαμβάνει κυρίως στοιχεία κατάθλιψης. Δυστυχώς, ο πτωχά ελεγχόμενος και επίμονος πόνος που εμφανίζεται μετά την επέμβαση μπορεί να είναι σοβαρός και μπορεί να αυξήσει το καθεστώς του χρόνιου πόνου (<http://www.anzca.edu.au/publications/acutepain.html>). Για ασθενείς σε αναμονή επέμβασης η πιθανότητα σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου είναι μια από τις βασικές ανησυχίες (Van de Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ, *Anesthesiology* 2006). Επιπλέον, ο ανεξέλεγκτος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη ανάνηψη από την επέμβαση, αναπνευστική δυσχέρεια και υποξία και περιορισμό της κινητικότητας με αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολισμού (Van de Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ, *Anesthesiology* 2006.; Harmer M, Davies KA, *Anaesthesia* 1998).

Μελέτες σε Ηνωμένες Πολιτείες (Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ, *Anesth Analg* 2003), στην Αγγλία (Harmer M, Davies KA, 1998.; Bruster S, Jasman B, Bosanquet N et al, 1994), καθώς και αλλού ανέδειξαν μια απαράδεκτη επικράτηση του πλημμελούς ελέγχου του μετεγχειρητικού πόνου. Απλά συστηματοποιημένα αναλγητικά σχήματα μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερο έλεγχο του πόνου και μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές (Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ, *Anesth Analg* 2003). Η εισαγωγή των ιατρικών ελέγχου του πόνου στα νοσοκομεία

έχει επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στην διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου (<http://www.anzca.edu.au/publications/acutepain.html>.; Rawal N, Alvin R, 1998, Werner MU, Soholm I, et al 2002).

Οι ασθενείς που αναρρώνουν από επέμβαση ή τραύμα πρέπει να μετρούνται συχνά για την ένταση του πόνου τους προκειμένου να βελτιστοποιείται η θεραπεία τους (<http://www.anzca.edu.au/publications/acutepain.html>.; Bodian CA, Freedman G et al 2001.; Lynch M 2001), (ο πόνος θεωρείται το πέμπτο ζωτικό σημείο), τυπικά από την αναλογική οπτική κλίμακα (VAS) καθώς και από την προφορική κλίμακα διακύμανσης. Η VAS μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να καθοδηγήσει τις επιλογές και τις δόσεις αναλγητικών και να εξασφαλίσει μια επιτυχημένη θεραπεία. Επιπλέον, αυξημένος πόνος ή αυξημένες απαιτήσεις αναλγητικών μπορεί να υποδεικνύει μια μετεγχειρητική επιπλοκή όπως συγκεκαλυμμένη αιμορραγία, μόλυνση, διάτρηση του εντέρου και χειρουργική επανεκτίμηση μπορεί να χρειαστεί. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται συνεχείς δόσεις οπιοειδών, πρέπει να παρακολουθείται το επίπεδο καταστολής και να καταγράφεται σαν ένα πρώιμο σημάδι υπερδοσολογίας από οπιοειδή. Σε τέτοιες καταστάσεις, εναλλακτικές θεραπείες ελεύθερες οπιοειδών μπορεί να εφαρμοστούν.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ελάχιστες επεμβάσεις μπορούν να διαχειριστούν με από του στόματος αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (Μ.Σ.Α.Φ.), τραμαδόλη και η οξυκοδόνη. Στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε πιο εκτεταμένες επεμβάσεις συνήθως χορηγούνται ενδοφλέβια οπιοειδή ή τεχνικές περιοχικής αναισθησίας και μερικές φορές συνδυασμός αυτών. Οι απαιτήσεις για ενδοφλέβια οπιοειδή μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με ταυτόχρονη χορήγηση ενός ή περισσοτέρων βοηθητικών αναλγητικών και ή block προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τα οπιοειδή, όπως η καταστολή, η αναπνευστική δυσχέρεια η ναυτία και ο εμετός. Ωστόσο, με πιθανή εξαίρεση των Μ.Σ.Α.Φ. ελάχιστες είναι απόψεις που υποστηρίζουν ότι οι συνδυασμοί ελευθέρων οπιοειδών φαρμάκων μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τα οπιοειδή.

Η μετεγχειρητική αναλγησία στηρίζεται κυρίως στην ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών αλλά και η από του στόματος χορήγηση μπορεί να είναι αποτελεσματική

σχεδόν σε όλες τις ελάσσονες, μετρίου βαθμού και μερικές φορές σε κάποιες εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Το βασικό στοιχείο είναι αν μπορεί ο ασθενής να καταπιεί ή όχι.

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητική και αντιπυρετική αλλά όχι αντιφλεγμονώδη δράση. Υπάρχει η άποψη ότι είναι ένας κεντρικός δρών αναστολέας της κύκλο-οξυγενάσης με αδύνατη περιφερειακή δράση. Επειδή, το συγκεκριμένο φάρμακο δεν προκαλεί γαστρικό ερεθισμό και είναι σχετικά μη τοξικό σε θεραπευτικές δόσεις θα πρέπει να θεωρείται η βάση πάνω στην οποία μπορεί να στηριχτούν τα περισσότερα αναλγητικά σχήματα. Παρόλα αυτά 5gr μπορεί να είναι αρκετά για να προκαλέσουν κεντρολοβιώδη ηπατική νέκρωση σε έναν ενήλικα και γι' αυτό το λόγο μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγείται για μεγαλύτερο διάστημα. Το ενδοφλέβιο σκεύασμα διευκολύνει την χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς υπό αναισθησία (πριν το τέλος της επέμβασης βοηθώντας να μειωθεί η καταστολή που προέρχεται από τα οπιοειδή καθώς και την αναπνευστική δυσχέρεια στην αίθουσα ανάνηψης) ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν. Η συνιστάμενη δόση της παρακεταμόλης είναι 15 mg/ kg με τη μέγιστη ημερήσια δόση να φτάνει τα 60 mg/kg. Αυτή η δόση παρόλα αυτά παρουσιάζει το ίδιο αποτέλεσμα με αυτό που προκαλείται από την χορήγηση τουλάχιστον 10 mg μορφίνης σε 24ωρη βάση, δεν υπάρχει καμιά απόδειξη ότι με αυτόν τον τρόπο μειώνονται σημαντικά οι παρενέργειες των οπιοειδών (Elia N, Lyasakowski C, Tramer MR, 2005,; Remy C, Marret E, Bonnet F, 2006.) .

Τα Μ.Σ.Α.Φ. καθώς και οι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης είναι πολύ χρήσιμα βοηθητικά αναλγητικά τα οποία μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση του πόνου μειώνοντας ταυτόχρονα και τις ανάγκες σε οπιοειδή μετεγχειρητικά. Δυστυχώς, τα Μ.Σ.Α.Φ. έχουν σαν ανεπιθύμητες ενέργειες θρομβοπενία και αιμορραγία, νεφρική βλάβη και πεπτικά έλκη τα οποία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα στη μετεγχειρητική περίοδο. Γενικότερα, ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα Μ.Σ.Α.Φ. είναι αυξημένος στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης εισήχθησαν στην περιεγχειρητική πρακτική άσκηση, έχουν την ίδια αναλγητική επάρκεια με τα Μ.Σ.Α.Φ. αλλά παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας και υποτίθεται ότι παρουσιάζουν και



μικρότερη γαστρεντερική τοξικότητα. Δυστυχώς, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων μπορεί να περιορίσει τη χρήση του σε πολλούς ασθενείς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι η μακροχρόνια χορήγηση των Μ.Σ.Α.Φ όπως η δικλοφαινάκη ή μπουπροφαίνη φαίνεται να έχουν παρόμοια συχνότητα θρομβωτικών επεισοδίων με αυτή των μερικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης υποδεικνύοντας ότι παρουσιάζουν κυρίως συμπεριφορά αναστολέων της κυκλοξυγενάσης. Ίσως, η ναπροξένη να είναι το καταλληλότερο Μ.Σ.Α.Φ για μετεγχειρητική αναλγησία σε αυτού του είδους ασθενείς.

Η τραμαδόλη όπως και τα ΜΣΑΦ προκαλεί επαρκή αναλγησία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ελάχιστον ή μετρίου βαθμού επεμβάσεις. Η αντιαλγαισθητική της δραστηριότητα οφείλεται κυρίως στην αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης στο Κ.Ν.Σ. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τραμαδόλης περιλαμβάνει την ναυτία, τον εμετό και το delirium. Η τραμαδόλη αντενδεικνύεται σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, επιληψία, καρκινοειδές σύνδρομο καθώς και φαιοχρωμοκύτωμα όπως επίσης και σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς την μονό-αμινικής οξειδάσης, μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά καθώς και εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση της τραμαδόλης σε δοσολογία 1-2 mg/kgf πρέπει να γίνεται αργά σε διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών ή πριν ο ασθενής συνέλθει από την αναισθησία προκειμένου να περιοριστεί το φαινόμενο της ναυτίας και του εμετού.

Τα οπιοειδή είναι δραστικά μετεγχειρητικά αναλγητικά και είναι τα καθ' υπεροχή χορηγούμενα φάρμακα σε μετρίου και σοβαρού βαθμού πόνου. Τα οπιοειδή μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος [η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της μορφίνης απαιτεί στην από του στόματος χορήγηση μεγαλύτερες δόσεις από ότι ενδοφλεβίως], ενδοφλεβίως, υποδόρια, διαδερμικά ενδοαρθρικά. Επίσης, ένας αναισθησιολόγος μπορεί να χορηγήσει οπιοειδή και επισκληριδίως. Η δόση των οπιοειδών πρέπει να διαμορφώνεται ατομικά για κάθε ασθενή λόγω των σημαντικών διαφορών στις ανάγκες κάθε ασθενή, στους ενήλικες η ηλικία αποτελεί σημαντικότερο παράγοντα από το βάρος, ασθενείς μεγαλύτεροι των 60 ετών χρειάζονται μια μείωση της δόσης της τάξεως των 20% ανά δεκαετία. Η ενδοφλέβια από τον ασθενή ελεγχόμενη αναλγησία, στην οποία ο ασθενής έχει τον έλεγχο για κάθε δόση, είναι μια

καθιερωμένη μέθοδο παροχής μετεγχειρητικής αναλγησίας. Αυτή η τεχνική ενισχύει την αναλγησία σε σύγκριση με την διαλείπουσα χορήγηση οπιοειδών. Σε αντίθεση, μετά τα προαναφερθέντα λιγότερο ισχυρά φάρμακα τα οπιοειδή επηρεάζουν και τις συναισθηματικές συνιστώσες του πόνου όπως είναι ο φόβος και η ανησυχία, μεταβάλλοντας την υπάρχουσα ουδό του πόνου καθιστώντας τον πόνο περισσότερο ανεκτό. Τα οπιοειδή δρουν σε συγκεκριμένους οπιοειδικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με την συγγένεια και την δραστηριότητα στον κάθε ενδορφυνικό υποδοχέα; καθαροί αγωνιστές (μορφίνη οξυκοδόνη, κωδεΐνη), μερικοί αγωνιστές, μερικοί ανταγωνιστές, καθαροί ανταγωνιστές (π.χ ναλοξόνη). Μερικοί όπως π.χ η μορφίνη είναι περισσότερο δραστικοί στους εγκεφαλικούς μ υποδοχείς, ενώ άλλοι είναι περισσότερο δραστικοί στους νωτιαίους δ και κ υποδοχείς. Η πεθιδίνη δεν συνιστάται για μετεγχειρητική αναλγησία γιατί οι επαναλαμβανόμενες δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συγκέντρωση ενός μεταβολίτη της, της νορπεθιδίνης και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση και παραλήρημα.

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των οπιοειδών είναι η αναπνευστική δυσχέρεια (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε υποξία), καταστολή, ναυτία και εμετός και αναστολή γαστρεντερικής κινητικότητας. Επαγρύπνηση και παρακολούθηση είναι απαραίτητα για να αποφευχθεί η υπερβολική καταστολή και η σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και η θεραπεία με οξυγόνο θα πρέπει να θεωρείται ρουτίνα στην πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος θεραπεύεται καλύτερα με μια πολυσύνθετη προσέγγιση, με συνδυασμό φαρμάκων προκειμένου να ενισχυθεί η αναλγησία και να μειωθούν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η παρακεταμόλη είναι ο στυλοβάτης των περισσότερων συνδυασμών στα οποία Μ.Σ.Α.Φ (ή αναστολείς της κυκλοξυγενάσης) και τραμαδόλη μπορούν να προστεθούν, με τα οπιοειδή να συμπληρώνουν αυτό το συνδυασμό(Bandolier, <http://www.jr2.ox.ac.uk.bandolier/booth/painpag/index2.html>, 2007,; <http://www.postopain.org/frameset.htm>, 2006,; McQuay H, Edwards J, 2003). Άλλοι βοηθητικοί παράγοντες όπως η κεταμίνη και η κλονιδίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε μέγιστη σύνθετη αγωγή αλλά παράλα αυτά δεν υπάρχει επαρκή αντιμετώπιση του πόνου. Οι συγκεκριμένες

θεραπείες διαχειρίζονται καλύτερα από ειδικούς αναισθησιολόγους ή από ιατρεία πόνου.

Η χρήση τοπικών αναλγητικών τεχνικών οι οποίες κυμαίνονται από απλή υποδόρια διήθηση του τραύματος από τον χειρουργό, έως σύνθετους περιφερικούς και κεντρικούς (νωτιαίους και επισκληρίδιους) αποκλεισμούς από τους αναισθησιολόγους μπορούν να βελτιώσουν την ανακούφιση από τον πόνο σημαντικά. Οι τοπικοί αποκλεισμοί περιορίζουν την ανάγκη για συστηματική χορήγηση οπιοειδών και αυτό μπορεί να συνοδεύεται από περιορισμό των σχετιζόμενων με τα οπιοειδή ανεπιθύμητων ενεργειών. Πολλές μελέτες ανέδειξαν πιθανά επωφελή αποτελέσματα με τους τοπικούς αποκλεισμούς, ιδιαίτερα με την βελτίωση της αναλγησίας αλλά αν αυτό βελτιώνει και το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα δεν είναι ξεκάθαρο.

Η βελτίωση της ανακούφισης από τον πόνο μπορεί να είναι επικουρούμενη από συνηθισμένες μετρήσεις της έντασης του πόνου και με συνηθισμένες σύνθετες αναλγητικές αγωγές. Αυτές οι απλές προσπάθειες που εφαρμόζονται ευρέως μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την μετεγχειρητική επίπονη εμπειρία του χειρουργικού ασθενή.

### **1.3.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ- ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ**

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει εάν η τραμαδόλη επιφέρει το επιθυμητό αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια γυναικολογικών επεμβάσεων ή και μετεγχειρητικά με τη χρήση της σε αντλία πόνου. Επίσης, η μελέτη των παρενεργειών που έχει η τραμαδόλη και το πόσο καλά ανεκτή είναι από τις ασθενείς.

Οι ερευνητικές υποθέσεις που τέθηκαν ήταν:

- Η τραμαδόλη παρέχει επαρκές αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά σε γυναίκες που υποβάλλονται σε γυναικολογικές επεμβάσεις.

- Η αναλγησία είναι εξίσου σημαντική με την αναλγησία που προκαλούν τα άλλα οπιοειδή.
- Η τραμαδόλη δεν έχει σημαντικές παρενέργειες, είναι καλά ανεκτή από τις ασθενείς και δεν εμφανίζουν κατάχρηση.

## **2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Για τη συστηματική ανασκόπηση έγινε αναζήτηση της υπάρχουσας αρθρογραφίας σε δύο βάσεις δεδομένων στο διαδίκτυο (Pubmed, Google Scholar). Ακόμα, μελετήθηκαν οι αναφορές της σχετικής αρθρογραφίας. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον Ιούλιο του 2009. Αρχικά επιλέχθηκαν όλες οι μελέτες με σχετικό τίτλο και θεματολογία, στη συνέχεια ορίστηκαν τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού, βάση των οποίων προέκυψαν οι μελέτες που αποτέλεσαν το δείγμα της συστηματικής ανασκόπησης. Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν τραμαδόλη, μετεγχειρητικός πόνος, μετεγχειρητική αναλγησία, γυναικολογικές επεμβάσεις.

### **2.1.ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ**

#### **2.1.1.ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

*Μηχανές αναζήτησης:*

- Pubmed
- Google Scholar

*Αναφορές σχετικών άρθρων*

#### **2.1.2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ**

- Επιλογή συναφών άρθρων βάση τίτλου και περίληψης.
- Αξιολόγηση των μελετών με βάση τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.

#### **2.1.3.ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**

Τραμαδόλη, μετεγχειρητικός πόνος, μετεγχειρητική αναλγησία, γυναικολογικές επεμβάσεις.

Tramadol, postoperative pain, postoperative analgesia, gynecological surgery

## 2.2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΗΧΑΝΕΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

### 2.2.1.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΠΟ PUBMED

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Για την εύρεση των σχετικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι αλγόριθμοι προκειμένου να βρεθεί ο καταλληλότερος. Η τελευταία αναζήτηση έγινε στις 20/6/2009. Τέθηκαν κάποιοι περιορισμοί, αυτοί ήταν τα άρθρα να είναι στην αγγλική γλώσσα, να είναι RCT, να αφορούν ανθρώπους και να είναι δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία. Συγκεκριμένα η σειρά που ακολουθήθηκε ήταν:

- Ο πρώτος αλγόριθμος tramadol AND postoperative pain AND gynecological surgeries έδωσε 17 αποτελέσματα.
- Στη συνέχεια δοκιμάστηκε ο αλγόριθμος tramadol [tiab] and postoperative pain [Mesh] AND gynecological surgeries [Mesh] ο οποίος έδωσε 16 αποτελέσματα.
- Τέλος, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος στον οποίο διαφοροποιήθηκε ο όρος tramadol σε tramado\* οπότε δοκιμάστηκε ως tramado\*[tiab] AND postoperative pain [tiab] AND gynecological surgeries και ο οποίος έδωσε 10 αποτελέσματα. Αυτή ήταν και τελική επιλογή αλγορίθμου που χρησιμοποιήθηκε για την έρευνα σε συνδυασμό βέβαια με τους αρχικούς περιορισμούς.

### 2.2.2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΠΟ GOOGLE SCHOLAR

(<http://scholar.google.gr/>)

Η μηχανή αναζήτησης του Google Scholar είναι λιγότερο ειδική από ότι η Pubmed.com. Έτσι τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι πολύ περισσότερα αλλά πολλά από αυτά δεν σχετίζονται με το σκοπό της αναζήτησης. Η τελευταία αναζήτηση έγινε στις 20/6/2009. Οι αλγόριθμοι που δοκιμάστηκαν ήταν οι εξής:

- Επιλέχθηκε ο τελευταίος αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε στο Pubmed.com, tramado\* AND postoperative pain AND gynecological surgeries και προέκυψαν 1410 άρθρα. Το μεγάλο πλήθος των αποτελεσμάτων οδήγησε σε μια διαφορετική επιλογή λέξεων, ώστε να περιοριστούν. Είχε τεθεί ήδη ο περιορισμός τα άρθρα να είναι στην αγγλική γλώσσα.
- Έπειτα επιλέχθηκε ο αλγόριθμος tramadol AND postoperative pain AND gynecology οπου έδωσε 1010 αποτελέσματα.
- Στη συνέχεια δοκιμάστηκε ο αλγόριθμος tramadol AND gynecological analgesia AND gynecology με τον οποίο προέκυψαν 857 αποτελέσματα.
- Για να γίνει ακόμα πιο ειδική η αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω σειρά λέξεων: "tramadol" "postoperative analgesia" "gynecology", όπου έδωσε 106 αποτελέσματα. Αυτός ήταν και ο τελικός αλγόριθμος σε αυτή τη μηχανή αναζήτησης.

### 2.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Η αναζήτηση της αρθρογραφίας για τη συστηματική ανασκόπηση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Οι βάσεις δεδομένων ,όπου έγιναν οι αναζητήσεις, έδωσαν κάποια αποτελέσματα από τα οποία μελετώντας τα σχετικά άρθρα και τις αναφορές προκύπτουν και άλλες μελέτες που θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέρος του

δείγματος. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «τεχνική της χιονόμπαλας». Τα αποτελέσματα από αυτή τη διαδικασία ήταν αρκετά για το λόγο αυτό τέθηκαν κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού ώστε να περιορίσουν τον αριθμό των εργασιών.

## **2.4.ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Η πρώτη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων απέβλεπε στην επιλογή των πιο σχετικών άρθρων βάση του τίτλου και της περίληψης.

Pubmed: 5

Google scholar: 10

Τεχνική της χιονόμπαλας: 8

Σύνολο: 23

Τα άρθρα που προέκυψαν από αυτή τη διαδικασία αναζητήθηκαν σε ελληνικές και ξένες βιβλιοθήκες και εξετάστηκαν με βάση τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.

## **2.5.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

Τα κριτήρια που ορίστηκαν για την επιλογή και τον αποκλεισμό των ερευνών ήταν τα εξής:

### **2.5.1.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ**

Επιλέχθηκαν οι μελέτες που:

- Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε γυναικολογικές επεμβάσεις.
- Η τραμαδόλη είχε χρησιμοποιηθεί ως κύριος αναλγητικός παράγοντας είτε διεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά.
- Μελετούσαν το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης μετεγχειρητικά αλλά και τις παρενέργειες που αυτή έχει.
- Ήταν RCT έρευνες.
- Χρησιμοποιούσαν εργαλεία και κλίμακες των οποίων η εγκυρότητα είχε ελεχθεί.



## 2.5.2.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Αποκλείστηκαν οι μελέτες που:

- Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας χωρίς να είναι γυναικολογικές.
- Η τραμαδόλη δεν είχε χρησιμοποιηθεί ως αναλγητικός παράγοντας.
- Μελετούσαν το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης μόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης.
- Δεν μελετούσαν τις παρενέργειες της τραμαδόλης.
- Δεν χρησιμοποιούσαν έγκυρα εργαλεία μέτρησης.
- Ήταν πιλοτικές μελέτες, βιβλία ή εργασίες μη δημοσιευμένες.

Οι έρευνες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και αποτέλεσαν το τελικό δείγμα ήταν 5. Από τις 18 μελέτες που απορρίφθηκαν, οι 5 ήταν κοινές μεταξύ Pubmed και Google scholar, σε 2 οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μη γυναικολογικές επεμβάσεις, σε 2 η τραμαδόλη είχε χορηγηθεί για άλλους λόγους και όχι ως αναλγητικός παράγοντας, δύο ερευνούσε το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης μόνο διεγχειρητικά και όχι μετεγχειρητικά, μία δεν αναφερόταν στις παρενέργειες της τραμαδόλης, οι 4 δεν είχαν σχετικό θέμα με την εργασία, μία δεν βρέθηκε ολόκληρο το άρθρο και μία ήταν μη επίσημα δημοσιευμένη εργασία.

### **3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Τα 5 άρθρα που προέκυψαν από τη διαδικασία της αναζήτησης και της αξιολόγησης παρουσιάζονται και γίνεται ανάλυση τους σε αυτό το κεφάλαιο. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται αρχικά περιληπτικά. Γίνεται έκθεση των δημογραφικών στοιχείων των μελετών στον Πίνακα 1 και έπειτα γίνεται περιγραφή κάθε μίας μελέτης ξεχωριστά. Τέλος γίνεται συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων.

#### **3.1. ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ**

Ο Πίνακας 1 περιέχει τα δημογραφικά στοιχεία των ερευνών της συστηματικής ανασκόπησης. Τα στοιχεία που αναφέρονται είναι το όνομα των συγγραφέων, η ημερομηνία έκδοσης του άρθρου, το περιοδικό έκδοσης, ο τύπος της μελέτης, το δείγμα και ο τόπος προέλευσης.

Όλες οι έρευνες ήταν RCTs. Σε όλες τις μελέτες το δείγμα το αποτελούσαν γυναίκες που υπεβλήθησαν σε κάποιου είδους γυναικολογική επέμβαση. Στις 4 μελέτες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή και στη μία σε διαφόρων ειδών λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις. Όλες οι έρευνες μελετούσαν την αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων φαρμάκων στη μετεγχειρητική αναλγησία καθώς και τις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών.

Οι δύο πρώτες έρευνες του δείγματος είχαν προέλευση τη Νότια Αφρική, η μια το Καράτσι , η επόμενη την Τουρκία και η τελευταία την Ταϊλάνδη.

A/A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ/ ΕΤΟΣ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ
1.	Clive H. Wilder- Smith, MD, Lauren Hill, B. Sc, Justin Wilkins, B. Sc, Lynnete Denny, M.D. (1999).	Anesthesiology,91: 639-47	RCT	N= 50 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή	Νότιος Αφρική
2.	Coetzee.J.F and H. van. Loggerenberg (1998)	British Journal of Anaesthesia, 81: 737-741	RCT	N= 40 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή	Νότιος Αφρική
3.	Fasial Shamin, Muhammad Qamarul Hoda, Khalid Samad, Salman Sabir (2006)	JBMA 56:433-435	RCT	N=60 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή	Καράτσι
4.	Hakki Unlugenc, Mehmet Ali Vardar (2008)	Anesthesia & Analgesia, 106:309-312	RCT	N= 126 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή	Τουρκία
5.	Nimmaanrat.S, Wasinwong W, Uakritdathikarn T, Cheewadhanaraks S (2007)	Minerva Anesthesiologica, 73:623-8	RCT	N= 150 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις	Ταϊλάνδη

## 3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ

Οι έρευνες του δείγματος περιγράφονται περιγραφικά ως προς το στόχο, το δείγμα κάθε μελέτης, τα εργαλεία μέτρησης και τις κλίμακες που χρησιμοποιούνται για τη παρουσίαση γίνεται με αλφαβητική σειρά με βάση το όνομα του πρώτου συγγραφέα.

3.2.1.ΜΕΛΕΤΗ 1: Clive H. Wilder- Smith, MD, Lauren Hill, B. Sc, Justin Wilkins, B. Sc, Lynnete Denny, M.D. (1999). “Effects of morphine and Tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery”.

Στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της παρατεταμένης χορήγησης τραμαδόλης ή μορφίνης στο μετεγχειρητικό πόνο καθώς και στη σωματική και σπλαγχνική αίσθηση και αλγαισθησία στη γαστρεντερική κινητικότητα.

Μελετήθηκαν 50 ασθενείς, ASA I και II. Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Προνάρκωση και αναισθητική τεχνική ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Το σχήμα χορήγησης της τραμαδόλης ήταν το εξής: στη σύγκλειση του τραύματος δόθηκε μια δόση φόρτισης 2 mg/kg bolus. Το πρώτο 24ωρο χορηγήθηκε με αντλία 0.5 mg/kg/h τραμαδόλη ενώ τις επόμενες 24 ώρες 0,25 mg/kg/h. Επιπρόσθετες δόσεις 25 mg δίνονταν ενδομυκικά όταν ζητούνταν από τον ασθενή, χρόνος αποκλεισμού ήταν τα 30 min. Σε περίπτωση περισσότερων των 3 επιπρόσθετων δόσεων ανά 12ώρο ή σε εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών ο ρυθμός έγχυσης αυξανόταν ή μειωνόταν κατά 50%.Μετά 48 ώρες η χορήγηση τραμαδόλης διακοπτόταν και όλες οι ασθενείς λάμβαναν 400mg ιβουπροφαίνης 4 φορές την ημέρα για αναλγησία.

Το σχήμα μορφίνης ήταν ίδιο με της τραμαδόλης αλλά αυτό περιλάμβανε bolus δόση φόρτισης 0,1 mg/kg. Στη συνέχεια συνεχή έγχυση 0,05 mg/kg/h το πρώτο 24ωρο 0,025 mg/kg/h τις επόμενες 24 ώρες. Η επιπρόσθετη ενδομυκική δόση μορφίνης ήταν 2,5mg.

Μετά την επέμβαση η αίσθηση του πόνου καταγραφόταν κάθε 6 ώρες με μία λεκτική κλίμακα από 0 έως 4, όπου 0= κανένας πόνος, 1= ήπιος, 2= μέτριος, 3= σοβαρός και

4= ανυπόφορος πόνος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η εντερική λειτουργία και η απαίτηση επιπρόσθετης αναλγησίας καταγράφονταν από τις ασθενείς σε ένα καθορισμένο ερωτηματολόγιο κάθε απόγευμα.

Φυσιολογικές δοκιμασίες πραγματοποιούνταν από όλες τις ασθενείς 2 εβδομάδες πριν την επέμβαση, στο θάλαμο τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα στη μετεγχειρητική επίσκεψη ένα μήνα μετά. Οι δοκιμασίες περιλάμβαναν έλεγχο της ευαισθησίας του δέρματος, της διάτασης του ορθού, ο χρόνος διέλευσης από το στόμα μέχρι το έντερο, η γαστρική κένωση, ο χρόνος διάβασης του παχέως εντέρου.

Μη κανονικά και μη συνεχή δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση Kruskal- Wallis test, ακολουθούμενα από το Mann- Whitney U test με διορθώσεις Bonferroni. Ενδοομαδικές συγκρίσεις γίνονταν από το Fisher exact test.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της μελέτης ήταν:

- ο πόνος μειωνόταν όμοια με τη χορήγηση είτε μορφίνης είτε τραμαδόλης.
- η ευαισθησία του δέρματος επίσης, παρέμενε η ίδια και με τη μορφίνη και με την τραμαδόλη.
- ο χρόνος διάβασης όλου του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και του παχέως εντέρου αυξανόταν μετά την επέμβαση και με τα δύο φάρμακα ( $p < 0,005$ ).
- η γαστρική κένωση επιμυκηνόταν χρονικά μόνο στην περίπτωση της μορφίνης
- όλη η κινητικότητα και όλες οι φυσιολογικές παράμετροι επέστρεφαν στα προεγχειρητικά επίπεδα ένα μήνα μετά την επέμβαση.

3.2.2. ΜΕΛΕΤΗ 2: Coetzee.J.F and H. van. Loggerenberg (1998). “Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy”

Στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνει την τραμαδόλη με τη μορφίνη όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια της σύγκλεισης του τραύματος. Η υπόθεση ήταν ότι η τραμαδόλη μπορεί να προκαλεί νωρίτερα αφύπνιση, γρηγορότερη ανάνηψη, μικρότερη αναπνευστική καταστολή κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου και ισοδύναμη ανακούφιση του πόνου.

Μελετήθηκαν 40 ασθενείς, ASA I ή II, ηλικίας 23-67 ετών, βάρους 41-100 kgr. Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Προνάρκωση και αναισθητική τεχνική ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Στην αρχή της σύγκλεισης του τραύματος οι ασθενείς λάμβαναν τραμαδόλη 3mg/kg ή μορφίνη 0,2 mg/kg.

Ο χρόνος αφύπνισης τεκμηριωνόταν από την ανταπόκριση του ασθενούς στην εντολή 'άνοιξε τα μάτια σου' και ο χρόνος προσανατολισμού τεκμηριωνόταν από την ικανότητα της ασθενούς να ανταποκριθεί σωστά στην ερώτηση 'πότε έχεις τα γενέθλια σου;'

Η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου και η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) και ένα p-deletion test. Στην κλίμακα αυτή το 0 αντιστοιχούσε στην ανυπαρξία πόνου και το 10 στο χειρότερο δυνατό πόνο. Στο test αυτό η ασθενής είχε ένα χαρτί A4 με 62 γραμμές με 80 πεζά γράμματα, γραμμένα τυχαία και με μικρά διαστήματα, σε κάθε σειρά. Σε κάθε ασθενή απαιτούσαν να σβήσει όσα περισσότερα γράμματα 'p' μπορούσε χωρίς παράλειψη, διαβάζοντας από αριστερά προς τα δεξιά όλη τη σελίδα.

Η αναπνευστική καταστολή εκτιμήθηκε με μετρήσεις αερίων αίματος και με μετρήσεις της αναπνευστικής συχνότητας.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα πακέτο software (sigma stat for DOS version 5, Jandel Scientific Software, USA). Για τις συγκρίσεις των ομάδων χρησιμοποιήθηκαν t tests. Τα αποτελέσματα του πόνου συγκρίθηκαν με το Mann-Whitney non-parametric test.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι

-και τα δύο φάρμακα προκαλούν το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα.

-και τα δυο φάρμακα που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας δεν προκαλούν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα.

-δεν υπήρχε καμία διαφορά στους χρόνους της αφύπνισης και του προσανατολισμού ( $p > 0,05$ ).

-στην άφιξη στην αίθουσα ανάνηψης οι πιέσεις των αερίων αίματος, η συχνότητα αερισμού και τα σκορ πόνου ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες και παρέμειναν παρόμοιες κατά την 90λεπτη παρακολούθηση ( $p>0,05$ ).

-6 ασθενείς στην ομάδα της τραμαδόλης και 8 στις μορφίνης απαίτησαν συμπληρωματική αναλγησία στα 59min και 69min αντιστοίχως.

-4 ασθενείς και 2 από την ομάδα της τραμαδόλης και της μορφίνης αντίστοιχα υπέφεραν από ναυτία.

-καμιά ασθενής δεν ήταν ικανή να πραγματοποιήσει p-deletion test κατά την άφιξη στην αίθουσα ανάνηψης ή 15 min μετά. Και στις δύο ομάδες ο αριθμός των ικανών ασθενών αυξανόταν με την ώρα και τα σκορ τους αυξάνονταν. Στα 45,75 και 90 min τα ποσοστά των p-deletion test και η ταχύτητα ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα της τραμαδόλης ( $p<0,05$ ).

### 3.2.3. ΜΕΛΕΤΗ 3:” Fasial Shamin et al (2006). ‘Comparison between Tramadol and Pethidine in Patient Controlled Intravenous Analgesia’

Στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών που σχετίζονται με την τραμαδόλη και την πεθιδίνη σε ελεγχόμενη από τον ασθενή ενδοφλέβια αναλγησία (PCIA) μετά από ολική κοιλιακή υστερεκτομή.

Η μελέτη περιλάμβανε 60 ασθενείς κατά ASA I και II με ηλικίες 40-60 ετών που υπεβλήθησαν σε ολική κοιλιακή υστερεκτομή. Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν τυχαία σε ένα από τα δυο γκρουπ είτε της τραμαδόλης είτε της πεθιδίνης.

Σε όλες τις ασθενείς ακολουθήθηκε η ίδια προνάρκωση και η ίδια αναισθητική τεχνική. Στην αίθουσα ανάνηψης συνδέθηκε PCIA αντλία. Το διάλυμα της αντλίας περιείχε είτε τραμαδόλη 10mg/ml ή πεθιδίνη 10mg/ml. Η αντλία προγραμματίστηκε να παρέχει με συνεχή έγχυση 10mg/h από το κάθε φάρμακο. Ρυθμίστηκε ως bolus δόση 5mg με περίοδο αποκλεισμού τα 10min.

Η εκτίμηση του πόνου καταγραφόταν 1 ώρα μετά την έναρξη της αντλίας, 6,12 και 24 ώρες μετά. Χρησιμοποιήθηκε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS). Η ναυτία και ο έμετος εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας μια κλίμακα 0-3, όπου 0=καθόλου ναυτία ή έμετος, 1=ήπια συμπτώματα, δεν χρειάστηκε θεραπεία, 2=μέτρια, χρειάστηκε

θεραπεία, 3=σοβαρά, μη ανταποκρινόμενα σε απλά αντιεμετικά. Η καταστολή εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μια κλίμακα από 0-3, όπου 0=ασθενής ξύπνια, 1=ήπια καταστολή, περιστασιακά υπνηλική αλλά εύκολα αφυπνιζόμενη, 2=μέτρη καταστολή, συχνά υπνηλική αλλά εύκολα αφυπνιζόμενη, 3=σοβαρή καταστολή, δύσκολα αφυπνιζόμενη ασθενής. Επίσης, εκτιμήθηκαν οι προσπάθειες που έκαναν οι ασθενείς για επιπλέον αναλγησία μέσω τις αντλίας και η ολική κατανάλωση φαρμάκου. Ολικές προσπάθειες είναι ο αριθμός των πατημάτων στην αντλία από την κάθε ασθενή. Καλές προσπάθειες είναι ο αριθμός των προσπαθειών στις οποίες τελικά έλαβε την bolus δόση η ασθενής.

Η εισαγωγή και η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του SPSS. Η εκτίμηση του επιπέδου του πόνου των δύο ομάδων αναλύθηκε με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA. Η ναυτία, ο έμετος και η καταστολή εκτιμήθηκαν και η ανάλυση τους έγινε με το Mann-Whitney U-test. Ο αριθμός των προσπαθειών και η συνολική κατανάλωση φαρμάκου αναλύθηκαν μέσω t-tests.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

-τα κατά VAS σκορ του πόνου είναι ασήμαντα μεταξύ των ομάδων της τραμαδόλης και της πεθιδίνης. Αυτό αποδεικνύει ότι τα δύο φάρμακα είναι ισοδύναμα στην ανακούφιση του πόνου σε όλες τις χρονικές στιγμές( $p>0,05$ ).

-δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ναυτίας και εμέτου σε όλες τις χρονικές στιγμές στις δύο ομάδες( $p>0,05$ ).

-βρέθηκε ότι στις 12 ώρες η τραμαδόλη προκαλεί σημαντικά λιγότερη καταστολή από την πεθιδίνη( $p<0,05$ ).

-υπήρχε σημαντική διαφορά στη μέση τιμή των συνολικών προσπαθειών, στη μέση τιμή των καλών προσπαθειών και στη μέση τιμή της συνολικής κατανάλωσης φαρμάκου στην ομάδα της τραμαδόλης συγκρινόμενη με την ομάδα της πεθιδίνης ( $p<0,05$ ).



### 3.2.4. ΜΕΛΕΤΗ 4: Hakki Unlugenc et al (2008) "A comparative Study of the Analgesic Effects of Patient-Controlled Morphine, Pethidine and Tramadol for Postoperative Pain Management After Abdominal Hysterectomy"

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκρίνει τα αναλγητικά αποτελέσματα και τις παρενέργειες της μορφίνης, της πεθιδίνης και της τραμαδόλης όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από κοιλιακή υστερεκτομή.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 126 ασθενείς ASA I και II ηλικίας 34-63 ετών που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική κοιλιακή υστερεκτομή. Όλες οι ασθενείς έλαβαν όμοια προνάρκωση και κύρια νάρκωση. Είκοσι λεπτά πριν το τέλος της επέμβασης έλαβαν ένα από τα τρία φάρμακα της μελέτης. Οι ασθενείς της ομάδας της μορφίνης (n=42) έλαβε ενδοφλεβίως 0,1mg/kg μορφίνη, η ομάδα πεθιδίνης (n=42) 1mg/kg πεθιδίνη και η ομάδα της τραμαδόλης (n=42) 1mg/kg τραμαδόλη. Μετά την ανάνηψη από την αναισθησία μόλις οι ασθενείς παραπονέθηκαν ότι πονούν τοποθετήθηκε μια αντλία, PCA. Τα διαλύματα περιείχαν μορφίνη 0,5mg/ml, πεθιδίνη 5mg/ml ή τραμαδόλη 5mg/ml. Η περίοδος αποκλεισμού ήταν τα 10 min. Όταν οι ασθενείς απαιτούσαν αναλγησία λάμβαναν bolus δόση από το μελετώμενο φάρμακο μορφίνη 0,02mg/kg, πεθιδίνη 0,2mg/kg και τραμαδόλη 0,2mg/kg. Η συνολική δόση των φαρμάκων της μελέτης καταγράφηκε 1,2, 6, 12, 24 ώρες μετά την τοποθέτηση της αντλίας. Σε κάθε ομάδα δινόταν επιπλέον αναλγησία με fentanyl i.v 1μg/kg αν ο ασθενής δεν μπορούσε να ανακουφιστεί από τον πόνο (VRS<4).

Το επίπεδο του πόνου αξιολογήθηκε από μια κλίμακα VRS όπου 0= καθόλου πόνος, 10 = ο χειρότερος πόνος που φαντάστηκαν ποτέ. Η καταστολή αξιολογήθηκε με τη χρήση μιας κλίμακας 5 σημείων όπου 0= ξύπνιος ασθενής και 4= βαθύς ύπνος. Τα δημογραφικά στοιχεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μονόδρομο ANOVA. Το test Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των διαφορών των ομάδων. Χρονικά εξαρτώμενα ενδοομαδικά στοιχεία αναλύθηκαν από το test Wilcoxon. Η επίπτωση των δυσμενών μετεγχειρητικών γεγονότων αναλύθηκε χρησιμοποιώντας χ tests. Οι τιμές p<0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της μελέτης ήταν:

-δεν υπήρξε καμία παραλλαγή ή στατιστικά σημαντική διαφορά στις αναπνευστικές ή αιμοδυναμικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων.

-Ο μετεγχειρητικός πόνος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και στις 3 ομάδες.

-οι συγκρίσεις μέσα στην ομάδα κατέδειξαν ότι τα αποτελέσματα VRS και καταστολής μειώθηκαν σημαντικά με το χρόνο σε κάθε ομάδα ( $p < 0,05$ ).

-δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στο μέσο πόνο και στην καταστολή ανάμεσα στις ομάδες σε οποιαδήποτε στιγμή.

-ο αριθμός των ασθενών που απαιτούν συμπληρωματική δόση fentanyl για αναλγησία και η μέση συμπληρωματική δόση ήταν υψηλότερα στην ομάδα της τραμαδόλης ( $p < 0,05$ ). Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων μορφίνης και πεθιδίνης.

-δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην επίπτωση των παρενεργειών μεταξύ των ομάδων.

### 3.2.5. ΜΕΛΕΤΗ 5: Ninmaanrat et al 2007 “The analgesic efficacy of tramadol in ambulatory gynaecological laparoscopic procedures a randomized controlled trial”

Στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσουν τη μετεγχειρητική αναλγητική αποτελεσματικότητα 50 mg τραμαδόλης που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν την εισαγωγή της αναισθησίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις.

Στη μελέτη συμμετείχαν 150 ασθενείς, 18-60 ετών, ASA I και II που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις. Όλες οι ασθενείς έλαβαν την ίδια γενική αναισθησία. Ακριβώς πριν τη εισαγωγή της αναισθησίας έλαβαν ενδοφλεβίως τα 50 mg της τραμαδόλης. Στην αίθουσα ανάνηψης λάμβαναν την ίδια αναλγητική θεραπεία. Έπαιρναν εξιτήριο όταν τα αποτελέσματα της ανάνηψης τους ήταν πλήρη “10 σημεία” για αυτό το λόγο χρησιμοποιούσαν ένα μεταναισθητικό σύστημα απαλλαγής PADSS. Η ένταση του πόνου τεκμηριωνόταν από τη λεκτική αριθμητική κλίμακα VNRS, στην οποία το 0 δεν δείχνει κανένα πόνο και το 10 που δείχνει το χειρότερο πόνο. Η καταγραφή του πόνου γινόταν 1 και 2 ώρες μετεγχειρητικά και

κατά το εξιτήριο. Επίσης καταγραφόταν οποιαδήποτε απαίτηση αναλγητικού ή αντιεμετικού καθώς και η εμφάνιση ρίγους, Ως αναλγητικό για το σπίτι ορίστηκε η παρακεταμόλη 1000 mg. Περίπου 24 ώρες μετά το εξιτήριο οι ασθενείς ήρθαν σε επαφή μέσω τηλεφώνου και τους ζητήθηκε αξιολογήσουν τα αποτελέσματα του πόνου τους 6,12,24 ώρες μετεγχειρητικά και για την ανάγκη τους για παρακεταμόλη καθώς και οποιουδήποτε περιορισμούς δραστηριότητας, διαταραχές ύπνου, σφαιρικό αναλγητικό αποτέλεσμα, ικανοποίηση με την ανακούφιση του πόνου, προτίμηση για ισχυρότερα αναλγητικά και τις παρενέργειες .

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS. Τα δεδομένα συγκρίθηκαν με τη χρήση t- tests ή Mann-Whitney U test ανάλογα με τη κατανομή. Κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher test ή  $\chi^2$  test ανάλογα με την περίπτωση.

Τα κύρια αποτελέσματα ήταν

- δεν υπήρξε καμία στατιστική διαφορά μεταξύ της ομάδας της τραμαδόλης και του ψευδοφαρμάκου από την άποψη της κλινικής έντασης του πόνου σε οποιοδήποτε χρόνο.
- τα στοιχεία της αίθουσας ανάνηψης δεν παρουσίασαν καμία στατιστική διαφορά σχετικά με τον αριθμό των ασθενών που απαιτούν fentanyl, το χρόνο στην πρώτη απαίτηση και το συνολικό που απαιτήθηκε fentanyl, το λεκτικό αριθμητικό αποτέλεσμα πριν τη λήψη του fentanyl και την επίπτωση ναυτίας, εμέτου και ρίγους.
- τα στοιχεία μετά το εξιτήριο έδειξαν ότι οι ασθενείς στην ομάδα της τραμαδόλης απαιτούν στατιστικά λιγότερη παρακεταμόλη ( $p=0,04$  )
- οι ασθενείς και των δύο ομάδων δεν παρουσίασαν καμία διαφορά από την άποψη της βίωσης παρενεργειών συμπεριλαμβανομένου πονοκεφάλου, ιλίγγου, υπνηλίας, ναυτίας, εμέτου και ξηροστομίας.
- δεν υπήρξε κανένα απειλητικό για τη ζωή γεγονός όπως καρδιακή ανακοπή ή σοβαρές καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές.

### 3.3.ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

#### 3.3.1.ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ

Η πλειονότητα των μελετών του δείγματος σύγκρινε το αναλγητικό αποτέλεσμα και τις παρενέργειες της τραμαδόλης με άλλα φάρμακα είτε όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια της επέμβασης είτε με τη μορφή αντλίας.

Συγκεκριμένα, στόχος της πρώτης μελέτης ήταν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της παρατεταμένης χορήγησης τραμαδόλης ή μορφίνης στο μετεγχειρητικό πόνο καθώς και στη σωματική και σπλαγχνική αίσθηση και αλγαισθησία στη γαστρεντερική κινητικότητα.

Στόχος της δεύτερης μελέτης ήταν να συγκρίνει την τραμαδόλη με τη μορφίνη όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια της σύγκλεισης του τραύματος. Η υπόθεση ήταν ότι η τραμαδόλη μπορεί να προκαλεί νωρίτερα αφύπνιση, γρηγορότερη ανάνηψη, μικρότερη αναπνευστική καταστολή κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου και ισοδύναμη ανακούφιση του πόνου (Coetzee J.et al,1998).

Στόχος της τρίτης μελέτης ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών που σχετίζονται με την τραμαδόλη και την πεθιδίνη σε ελεγχόμενη από τον ασθενή ενδοφλέβια αναλγησία (PCIA) μετά από ολική κοιλιακή υστερεκτομή (Faisal Shamin et al,2006).

Σκοπός της τέταρτης μελέτης ήταν να συγκρίνει τα αναλγητικά αποτελέσματα και τις παρενέργειες της μορφίνης, της πεθιδίνης και της τραμαδόλης όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου μετά από κοιλιακή υστερεκτομή (Hakki Unlugenc et al,2008)

Τέλος, μια μελέτη εκτιμούσε το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης χορηγούμενης πριν την εισαγωγή των αναισθητικών φαρμάκων χωρίς να τη συγκρίνει με κάποιο άλλο οπιοειδές (Nimmaanrat S et al,2007).

### 3.3.2.ΜΕΘΟΔΟΙ-ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Για τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια για τη συλλογή των δημογραφικών στοιχείων και κλίμακες για την εκτίμηση του αναλγητικού αποτελέσματος των φαρμάκων και της καταστολής καθώς και για την εκτίμηση της ναυτία και του εμέτου. Άλλα δεδομένα συλλέχθηκαν από το συνηθισμένο monitoring και άλλες ιατρικές τεχνικές. Σε μία μελέτη τα δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης.

### 3.3.3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.3.3.1.Το αναλγητικό αποτέλεσμα της τραμαδόλης συγκρινόμενο με τα άλλα φάρμακα

Η τραμαδόλη προκαλεί την ίδια μετεγχειρητική αναλγησία συγκρινόμενη με τα άλλα οπιοειδή. Σε κοιλιακές ολικές υστερεκτομές που δόθηκε κατά τη διάρκεια σύγκλεισης του τραύματος τραμαδόλη 3 mg/kg ενδοφλεβίως βρέθηκε να έχει το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά με αυτό που είχαν 0,2 mg/kg μορφίνης που χορηγήθηκαν με τον ίδιο τρόπο (Coetzee J.et al,1998).

Επίσης, κατά τη σύγκριση της τραμαδόλης με την πεθιδίνη χορηγούμενα σε αντλία πόνου μετά από κοιλιακές υστερεκτομές βρέθηκε ότι και τα δύο φάρμακα είναι ισοδύναμα στην ανακούφιση του πόνου σε όλες τις χρονικές στιγμές (Faisal Shamin et al,2006).

Όταν συγκρίθηκε η τραμαδόλη, η μορφίνη και η πεθιδίνη βρέθηκε ότι ο μετεγχειρητικός πόνος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και στις 3 ομάδες. Εντούτοις διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των ασθενών που απαίτησαν συμπληρωματική δόση fentanyl για αναλγησία και η μέση συμπληρωματική δόση ήταν υψηλότερα στην ομάδα της τραμαδόλης. Ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων μορφίνης και πεθιδίνης (Hakki Unlugenc et al,2008).

Βέβαια πολύ σημαντικό ρόλο φάνηκε να παίζει η δόση της τραμαδόλης. Καθώς βρέθηκε ότι τα 50 mg τραμαδόλης που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν την εισαγωγή της αναισθησίας δεν μείωσαν την ένταση του πόνου μετεγχειρητικά. Αν και μείωσε

στατιστικά την απαίτηση παρακεταμόλης τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά δεν φάνηκε να παρέχει ένα σημαντικό κλινικό πλεονέκτημα (Nimmaanrat S et al,2007).

### 3.3.3.2.Παρενέργειες της τραμαδόλης

Η τραμαδόλη και η μορφίνη που χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας δεν προκάλεσαν αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα και δεν υπήρχε καμία διαφορά στους χρόνους της αφύπνισης και του προσανατολισμού. Στην άφιξη στην αίθουσα ανάνηψης οι πιέσεις των αερίων αίματος, η συχνότητα αερισμού και τα σκορ πόνου ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες και παρέμειναν παρόμοιες κατά την παρακολούθηση. Κάποιοι ασθενείς στην ομάδα της τραμαδόλης και κάποιοι στις μορφίνης απαίτησαν συμπληρωματική αναλγησία σε πολύ κοντινή χρονική στιγμή. Ελάχιστοι ασθενείς και από την ομάδα της τραμαδόλης και της μορφίνης υπέφεραν από ναυτία. Καμία ασθενής δεν ήταν ικανή να πραγματοποιήσει ιδιαίτερες διαδικασίες κατά την άφιξη στην αίθουσα ανάνηψης ή 15 min μετά. Και στις δύο ομάδες ο αριθμός των ικανών ασθενών αυξανόταν με την ώρα και τα σκορ τους αυξάνονταν. Σε ορισμένες χρονικές στιγμές τα ποσοστά της ικανότητας των ασθενών και η ταχύτητα ήταν μεγαλύτερα στην ομάδα της τραμαδόλης (Coetzee J.et al,1998).

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ναυτίας και εμέτου σε όλες τις χρονικές στιγμές στις ομάδες που χορηγήθηκε τραμαδόλη και πεθιδίνη. Ενώ βρέθηκε ότι στις 12 ώρες η τραμαδόλη προκαλεί σημαντικά λιγότερη καταστολή από την πεθιδίνη (Faisal Shamin et al,2006).

Δεν υπήρξε καμία παραλλαγή ή στατιστικά σημαντική διαφορά στις αναπνευστικές ή αιμοδυναμικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων στις οποίες χορηγήθηκε τραμαδόλη, μορφίνη ή πεθιδίνη. Τα ποσοστά καταστολής μειώθηκαν σημαντικά με το χρόνο σε κάθε ομάδα και γενικά δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στην καταστολή ανάμεσα στις ομάδες σε οποιαδήποτε στιγμή. Συμπεράναμε λοιπόν ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην επίπτωση των παρενεργειών όπως ναυτία, έμετος, ρίγος, κνησμός μεταξύ των ομάδων (Hakki Unlugenc et al,2008).

Γενικά, οι ασθενείς που έλαβαν τραμαδόλη δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στην εμφάνιση παρενεργειών συμπεριλαμβανομένου ίλιγγου, κεφαλαλγίας και ξηροστομίας (Nimmaanrat S et al,2007).

Η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα δεν επηρεάζεται ιδιαίτερος σημαντικά με την τραμαδόλη σε σχέση με τα άλλα οπιοειδή όπως η μορφίνη. Ο χρόνος διάβασης όλου του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και του παχέως εντέρου αυξανόταν μετά την επέμβαση και με τα δύο φάρμακα Η γαστρική κένωση επιμυκηνόταν χρονικά μόνο στην περίπτωση της μορφίνης (Clive H. Wilder- Smith, MD, Lauren Hill, B. Sc, Justin Wilkins, B. Sc, Lynnete Denny, M.D. 1999).

#### 4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο έλεγχος του μετεγχειρητικού πόνου είναι ένα από τα πιο σημαντικά θέματα στη διαχείριση των χειρουργικών ασθενών. Ο πόνος είναι ένα σύνθετο αίσθημα. Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος διαφέρει από τον χρόνια ή τον καρκινικό πόνο γιατί είναι περισσότερο παροδικός και σχετίζεται περισσότερο με την ανησυχία σχετικά με το αποτέλεσμα της επέμβασης και ίσως με την ανησυχία για το βέλτιστο αναλγητικό αποτέλεσμα. Δυστυχώς ο πτωχά ελεγχόμενος και επίμονος πόνος που εμφανίζεται μετά την επέμβαση μπορεί να είναι σοβαρός και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του χρόνιου πόνου. Για ασθενείς σε αναμονή επέμβασης η πιθανότητα σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου είναι μια από τις βασικές ανησυχίες. Επιπλέον ο ανεξέλεγκτος μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη ανάνηψη από την επέμβαση, αναπνευστική δυσχέρεια και υποξία και περιορισμό της κινητικότητας. Μελέτες σε Ηνωμένες Πολιτείες στην Αγγλία καθώς και αλλού ανέδειξαν μια απαράδεκτη επικράτηση του πλημμελούς ελέγχου του μετεγχειρητικού πόνου. Απλά συστηματοποιημένα αναλγητικά σχήματα μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερο έλεγχο του πόνου και μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές (Myles P.2007)

Διάφορες μελέτες έχουν γίνει οι οποίες δείχνουν το αναλγητικό αποτέλεσμα της μορφίνης και της πετιδίνης στο μετεγχειρητικό πόνο αλλά λίγες σχετικά με την τραμαδόλη. Η τραμαδόλη είναι ένα κεντρικώς δρον αναλγητικό το οποίο έδειξε να έχει δοσοεξερτώμενη αποτελεσματικότητα και είναι καλά ανεκτό. Μοιάζει να είναι μια χρήσιμη προσθήκη στο αναλγητικό οπλοστάσιο ως ένας ασφαλής και αποτελεσματικός παράγοντας έναντι ενός μεγάλου φάσματος οξέων και χρονίων επώδυνων καταστάσεων όπως και του μετεγχειρητικού πόνου (Faisal Shamin et al,2006).

Το κίνητρο για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση της αρθρογραφίας ήταν η έντονη ανάγκη για επαρκή μετεγχειρητική αναλγησία και η χρήση της τραμαδόλης για το σκοπό αυτό καθώς είναι ένα φάρμακο ελεύθερα διαθέσιμο. Η αναζήτηση έγινε σε δύο βάσεις δεδομένων (Pubmed, Google Scholar) ενώ εξετάστηκαν και οι αναφορές των σχετικών άρθρων.



Οι έρευνες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες και εξέταζαν την αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης στη μετεγχειρητική αναλγησία χορηγούμενη ενδοφλεβίως είτε με τη μορφή της PCA είτε bolus καθώς και τις παρενέργειες της. Η σύγκριση της γινόταν με τη μορφίνη και την πεθιδίνη.

Η τραμαδόλη έχει μια δοσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα. Η χρήση 50 mg ενδοφλεβίως τραμαδόλης πριν την εισαγωγή της αναισθησίας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις δεν φάνηκε να ευνοεί τη χρήση της. Δεν ελάττωσε την ένταση του πόνου που μετρήθηκε με την κλίμακα VNRS. Αν και οι ασθενείς που λαμβάνουν τραμαδόλη έδειξαν στατιστικά χαμηλότερη απαίτηση παρακεταμόλη στη συνέχεια, αυτό όμως φάνηκε να μην προσφέρει σημαντικό κλινικό όφελος (Nimmaanrat S et al,2007).

Επιπλέον τα 50 mg τραμαδόλης δεν παρέτειναν το χρόνο της πρώτης απαίτησης fentanyl ούτε μειώθηκε ο αριθμός των ασθενών που απαίτησαν fentanyl και παρακεταμόλη. Η ανεπαρκής μετεγχειρητική αναλγησία μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την ανάνηψη. Ο ανεξέλεγκτος πόνος μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά ανεπιθύμητων φυσικών και ψυχολογικών συνεπειών. Η μετεγχειρητική διαχείριση του πόνου είναι ουσιαστική και θεωρείται ως προτεραιότητα στη σύγχρονη ιατρική (Nimmaanrat S et al,2007).

Μεγαλύτερη αναλγησία μπορεί να προκαλείται με υψηλότερες δόσεις τραμαδόλης. Για το λόγο αυτό συστήνεται χορήγηση της τραμαδόλης σε υψηλότερες δόσεις (>50 mg) ώστε να αξιολογηθεί η περαιτέρω αναλγητική αποτελεσματικότητα της (Nimmaanrat S et al,2007).

Επίσης, η τραμαδόλη σε ενδοφλέβια δόση 3 mg/kg είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η μορφίνη για τον έλεγχο του πόνου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομή (Coetzee J. et al,1998).

Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης στην PCA. Οι Vickers et al στη μελέτη τους απέδειξαν τα αποτελέσματα του πόνου στην περίπτωση της πεθιδίνης ήταν υψηλότερα από ότι της τραμαδόλης. Επίσης, οι Silvasti et al βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα σε περιπτώσεις ανασυγκρότησης

μαστού μεταξύ τραμαδόλης και μορφίνης. Σε περιπτώσεις κοιλιακής υστερεκτομής που χρησιμοποιήθηκε τραμαδόλη ή πεθιδίνη στις αντλίες για την ανακούφιση του πόνου αποδείχθηκε ότι τα δύο φάρμακα είναι ισοδύναμα (Faisal Shamin et al,2006). Σε μελέτη που συγκρίθηκαν και τα τρία φάρμακα, τραμαδόλη, μορφίνη, πεθιδίνη, βρέθηκε ότι και τα τρία παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία με ένα αποδεκτό προφίλ παρενεργειών (Hakki Unlugenc et al,2008).

Έχει διαπιστωθεί ότι ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ότι αφορά την ανακούφιση του πόνου με PCA μεταξύ των τριών αυτών φαρμάκων. Ο λόγος για τα ανακόλουθα αποτελέσματα μπορεί να αφορούσε τις μεταβλητές που μελετήθηκαν για να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Τα πιθανά προβλήματα μπορεί να έχουν σχέση με τον αριθμό των ασθενών, το μέγεθος των bolus δόσεων, η έλλειψη μιας ικανοποιητικής δύναμης να ανιχνευθούν οι διαφορές μεταξύ των φαρμάκων (Hakki Unlugenc et al,2008).

Στις περιπτώσεις χορήγησης τραμαδόλης περισσότεροι ασθενείς απαιτούν συμπληρωματική δόση φεντανύλης το πρώτο εικοσιτετράωρο μετεγχειρητικά από ότι στις περιπτώσεις που έχει χορηγηθεί μορφίνη ή πεθιδίνη(Hakki Unlugenc et al,2008).

Η μετεγχειρητική ναυτία και έμετος επιδεινώνουν το μετεγχειρητικό πόνο και παρεμποδίζουν την από του στόματος χορήγηση αναλγητικών και αυτά τα συμπτώματα προκαλούν δυσαρέσκεια και πρέπει να αποφευχθούν (Nimmaanrat S et al,2007).

Υπήρχε μεγαλύτερη συχνότητα ναυτίας και εμετού μετά τη χορήγηση τραμαδόλης σε PCA από ότι όταν χορηγείται πεθιδίνη (Faisal Shamin et al,2006). Pang et al ανέδειξαν επίσης μεγαλύτερο ποσοστό στην περίπτωση τραμαδόλης παρά μορφίνης σε PCA. Η παρατηρούμενη υψηλή συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτων μπορεί να σχετίζεται με τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης δηλαδή όταν μια μεγάλη ποσότητα τραμαδόλης χορηγείται σε μικρή χρονική περίοδο Για να μετριάσουμε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια ένας αριθμός προφυλακτικών μέτρων μπορεί να υιοθετηθούν (Faisal Shamin et al, 2006).

Pang et al. ανέδειξαν μειωμένη συχνότητα και σοβαρότητα της ναυτίας και του εμέτου αν η μετοκλοπραμίδη προστεθεί στην αντλία πόνου της τραμαδόλης. Αν και με αυτό το συνδυασμό φαρμάκων παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καταστολής.

Η χορήγηση της τραμαδόλης στις ασθενείς ενδοφλεβίως πριν την εισαγωγή της αναισθησίας μπορεί σχεδόν απολύτως να αποφύγει τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (Nimmaanrat S et al,2007).

Η οντασεντρόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αναλγητική αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης με αναστολή του νωτιαίου 5-HT υποδοχέα, έτσι δεν συστήνεται ως πρώτη αντιεμετική επιλογή στην περίπτωση της τραμαδόλης (Nimmaanrat S et al,2007).

Η τραμαδόλη σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης καταστολής από την πεθιδίνη. Οι παρενέργειες αυτού του είδους έχουν άμεση σχέση με τη δόση και την ολική κατανάλωση (Faisal Shamin et al,2006).

Επίσης, η τραμαδόλη προκαλεί λιγότερη καταστολή και από τη μορφίνη. Αυτό ενδεχομένως, ερμηνεύει το γεγονός ότι οι ασθενείς που έχουν λάβει διεγχειρητικά τραμαδόλη έχουν πιο γρήγορη ανάνηψη και ψυχοκινητική λειτουργία από τους ασθενείς που έλαβαν μορφίνη (Coetzee J.et al,1998).

Η τραμαδόλη δεν έχει αποδειχθεί να αυξάνει τη δράση των αναισθητικών και έτσι δεν είναι γενικά απαιτούμενη ως ένας επικουρικός αναισθητικός παράγοντας κατά τη διάρκεια της επέμβασης (Coetzee J.et al,1998).

Επίσης, έχει δειχθεί ότι η τραμαδόλη δεν επηρεάζει την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Η γαστρική κένωση καθυστερεί στην περίπτωση μορφίνης όχι όμως στην περίπτωση της τραμαδόλης (Clive H. Wilder- Smith, MD, Lauren Hill, B. Sc, Justin Wilkins, B. Sc, Lynnete Denny, M.D. 1999).

Ακόμη, η τραμαδόλη έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε καταστάσεις μεταναισθητικού ρίγους. 1 mg/kg που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε 110 ενήλικες ήταν

αρκετό να αντιμετωπιστεί το ρίγος μεταξύ 45 sec και 6 min μετά τη χορήγηση, το 74% ήταν μεταξύ 2 min. Σε μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το ρίγος αντιμετωπίζεται εξίσου αποτελεσματικά είτε με την τραμαδόλη είτε με την πεθιδίνη (Bamigbade TA, Langford RM ,1998).

Επειδή η τραμαδόλη δεν παρουσιάζει δυνατότητα εξάρτησης και είναι φάρμακο χωρίς περιορισμό πωλήσεων στις χώρες στις οποίες εμπορεύεται είναι ενθαρρυντικό ότι είναι καλά ανεκτή και ισοδύναμη με την πεθιδίνη στις PCA για τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Η τραμαδόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν κατάλληλο εναλλακτικό της πεθιδίνης σε καταστάσεις όπου τα άλλα οπιοειδή δεν είναι διαθέσιμα (Faisal Shamin et al,2006).

Συμπερασματικά, διαπιστώνουμε ότι η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο απόλυτα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού άλγους και του μεταναισθητικού ρίγους. Παράλληλα, έχει πολύ λίγες παρενέργειες οι οποίες μπορούν και πολύ εύκολα να αντιμετωπισθούν. Επιπλέον, δεν παρουσιάζει το φαινόμενο της εξάρτησης.

Η μοναδική σύνθεση της τραμαδόλης με την διπλή της δράση, συνοδευόμενη με τις ελάχιστες παρενέργειες θα προωθήσει περαιτέρω έρευνα στον τομέα της διαχείρισης του μετεγχειρητικού πόνου. Είναι εξίσου αποτελεσματική με άλλα παγιωμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη μετεγχειρητική αναλγησία. Μπορεί λοιπόν να χρησιμοποιηθεί όπου δεν είναι διαθέσιμα τα άλλα οπιοειδή ή όπου αντενδεικνύονται. Επίσης, λόγω του γεγονότος ότι προκαλείται πιο γρήγορη πορεία στην ανάνηψη της ψυχοκινητικής λειτουργίας, η τραμαδόλη θα έχει χρήσιμο ρόλο στην αναισθητική πρακτική, ειδικά για τις ημερήσιες επεμβάσεις όπου η γρήγορη επιστροφή στις κανονικές δραστηριότητες θεωρείται επιβεβλημένη.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ως πόνος ορίζεται η δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με εγκατεστημένη ή επαπειλούμενη ιστική βλάβη, ή περιγράφεται σε σχέση με μια τέτοια βλάβη, είναι η αυστηρά επιστημονική έκφραση που χρησιμοποιείται από την Διεθνή Ένωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP). Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος διαφέρει από τον χρόνια ή τον καρκινικό πόνο γιατί είναι περισσότερο παροδικός και το συναισθηματικό στοιχείο σχετίζεται περισσότερο με την ανησυχία σχετικά με το αποτέλεσμα της επέμβασης και ίσως και την ανησυχία για το βέλτιστο αναλγητικό αποτέλεσμα.

Η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο, μια κατάλληλη επιλογή για τη θεραπεία του πόνου. Ο τρόπος δράσης καθώς και το προφίλ ασφαλείας της την διαφοροποιούν από τα άλλα οπιοειδή. Η τραμαδόλη διαφοροποιείται από τα άλλα οπιοειδή συνδυάζοντας ένα ήπιο οπιοειδή αλλά και ένα μονοαμινεργικό τρόπο δράσης.

Μεθοδολογία: Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η τραμαδόλη επιφέρει το επιθυμητό αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά, όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια γυναικολογικών επεμβάσεων ή και μετεγχειρητικά με τη χρήση της σε αντλία πόνου. Επίσης, η μελέτη των παρενεργειών που έχει η τραμαδόλη και το πόσο καλά ανεκτή είναι από τις ασθενείς.

Για τη συστηματική ανασκόπηση έγινε αναζήτηση της υπάρχουσας αρθρογραφίας σε δύο βάσεις δεδομένων στο διαδίκτυο (Pubmed, Google Scholar). Ακόμα, μελετήθηκαν οι αναφορές της σχετικής αρθρογραφίας. Οι έρευνες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και αποτέλεσαν το τελικό δείγμα ήταν 5.

Αποτελέσματα: Η τραμαδόλη προκαλεί την ίδια μετεγχειρητική αναλγησία συγκρινόμενη με τα άλλα οπιοειδή. Σε κοιλιακές ολικές υστερεκτομές που δόθηκε κατά τη διάρκεια σύγκλεισης του τραύματος τραμαδόλη 3 mg/kg ενδοφλεβίως βρέθηκε να έχει το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα μετεγχειρητικά με αυτό που είχαν 0,2 mg/kg μορφίνης που χορηγήθηκαν με τον ίδιο τρόπο (Coetzee J.et al,1998).

Επίσης, κατά τη σύγκριση της τραμαδόλης με την πεθιδίνη χορηγούμενα σε αντλία πόνου μετά από κοιλιακές υστερεκτομές βρέθηκε ότι και τα δύο φάρμακα είναι ισοδύναμα στην ανακούφιση του πόνου σε όλες τις χρονικές στιγμές (Faisal Shamin et al,2006).

Όταν συγκρίθηκε η τραμαδόλη, η μορφίνη και η πεθιδίνη βρέθηκε ότι ο μετεγχειρητικός πόνος μετά από κοιλιακή υστερεκτομή αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και στις 3 ομάδες. Εντούτοις διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των ασθενών που απαίτησαν συμπληρωματική δόση fentanyl για αναλγησία και η μέση συμπληρωματική δόση ήταν υψηλότερα στην ομάδα της τραμαδόλης. Ενώ δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων μορφίνης και πεθιδίνης (Hakki Unlugenc et al,2008).

Βέβαια πολύ σημαντικό ρόλο φάνηκε να παίζει η δόση της τραμαδόλης. Καθώς βρέθηκε ότι τα 50 mg τραμαδόλης που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν την εισαγωγή της αναισθησίας δεν μείωσαν την ένταση του πόνου μετεγχειρητικά. Αν και μείωσε στατιστικά την απαίτηση παρακεταμόλης τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά δεν φάνηκε να παρέχει ένα σημαντικό κλινικό πλεονέκτημα (Nimmaanrat S et al,2007).

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ναυτίας και εμέτου σε όλες τις χρονικές στιγμές στις ομάδες που χορηγήθηκε τραμαδόλη και πεθιδίνη. Ενώ βρέθηκε ότι στις 12 ώρες η τραμαδόλη προκαλεί σημαντικά λιγότερη καταστολή από την πεθιδίνη (Faisal Shamin et al,2006).

Δεν υπήρξε καμία παραλλαγή ή στατιστικά σημαντική διαφορά στις αναπνευστικές ή αιμοδυναμικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων στις οποίες χορηγήθηκε τραμαδόλη, μορφίνη ή πεθιδίνη. Τα ποσοστά καταστολής μειώθηκαν σημαντικά με το χρόνο σε κάθε ομάδα και γενικά δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στην καταστολή ανάμεσα στις ομάδες σε οποιαδήποτε στιγμή. Συμπεράναμε λοιπόν ότι δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην επίπτωση των παρενεργειών όπως ναυτία, έμετος, ρίγος, κνησμός μεταξύ των ομάδων (Hakki Unlugenc et al,2008).

Συζήτηση: Συμπερασματικά, διαπιστώνουμε ότι η τραμαδόλη είναι ένα φάρμακο απόλυτα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού άλγους και του

μεταναισθητικού ρίγους. Παράλληλα, έχει πολύ λίγες παρενέργειες οι οποίες μπορούν και πολύ εύκολα να αντιμετωπισθούν. Επιπλέον, δεν παρουσιάζει το φαινόμενο της εξάρτησης.

Η μοναδική σύνθεση της τραμαδόλης με την διπλή της δράση, συνοδευόμενη με τις ελάχιστες παρενέργειες θα προωθήσει περαιτέρω έρευνα στον τομέα της διαχείρισης του μετεγχειρητικού πόνου. Είναι εξίσου αποτελεσματική με άλλα παγιωμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη μετεγχειρητική αναλγησία. Μπορεί λοιπόν να χρησιμοποιηθεί όπου δεν είναι διαθέσιμα τα άλλα οπιοειδή ή όπου αντενδεικνύονται. Επίσης, λόγω του γεγονότος ότι προκαλείται πιο γρήγορη πορεία στην ανάνηψη της ψυχοκινητικής λειτουργίας, η τραμαδόλη θα έχει χρήσιμο ρόλο στην αναισθητική πρακτική, ειδικά για τις ημερήσιες επεμβάσεις όπου η γρήγορη επιστροφή στις κανονικές δραστηριότητες θεωρείται επιβεβλημένη.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003
2. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: scientific evidence*, 2<sup>nd</sup> edn. 2005: <http://www.anzca.edu.au/publications/acutepain.htm>.
3. Bamigbade TA, Langford RM (1998). "The clinical use of Tramadol hydrochloride". *Pain Reviews*, 5:155-182
4. Bandolier: the Oxford pain internet site. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/index2.htm>.
5. Bodian CA, Freedman G, Hossain S et al. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology* 2001.
6. Bruster S, Jarman B, Bosanquet N et al. National survey of hospital patient. *BMJ* 1994.
7. Cicero TJ et al. (1999). "A postmarketing surveillance program to monitor Ultram abuse in the United States". *Drug alcohol depend* 57 :7-22
8. Clive H. Wilder- Smith, MD, Lauren Hill, B. Sc, Justin Wilkins, B. Sc, Lynnete Denny, M.D. (1999). "Effects of morphine and Tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery". *Anesthesiology*,91:639-47
9. Coetzee.J.F and H. van. Loggerenberg (1998). "Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy". *British Journal of Anaesthesia*, 81: 737-741
10. Cossmann M, Kohnen C. (1995). "General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride". *Rev Contemp Pharmacotherapy* 6:513-531
11. Desmeules.J.A. (2000). "The Tramadol option". *European Journal of Pain* 4:15-21
12. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer



- advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005.
13. Fasial Shamin, Muhammad Qamarul Hoda, Khalid Samad, Salman Sabir (2006). "Comparison between Tramadol and Pethidine in Patient Controlled Intravenous Analgesia". *JBMA* 56:433-435
  14. Gobel H, Stadler TH (1995). "Treatment of pain due to post-herpetic neuralgia with tramadol. Results of an open, parallel pilot study versus clomipramine with or without levomeprozamine". *Clin Drug Invest* 10:208-214
  15. Grond Stefan, Meuser Thomas, Uragg Heinz, Stahlberg Hans, Lehmann Klaus (1999). "Serum concentrations of Tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia". Blackwell Science Ltd *Br J. Clin Pharmacol*, 48:254-257
  16. Hakki Unlugenc, Mehmet Ali Vardar (2008)"A comparative Study of the Analgesic Effects of Patient-Controlled Morphine, Pethidine and Tramadol for Postoperative Pain Management After Abdominal Hysterectomy". *Anesthesia & Analgesia*, 106:309-312
  17. Harati et al (1998). "Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy". *Neurology* 50:1842-1846
  18. Harmer M, Davies KA. The effect of education, assessment and a standardized prescription on postoperative pain management. *Anaesthesia* 1998.
  19. Jick H, Derby LE, Vasilakis C, Fife D. (1998). "The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 18:607-611"
  20. Lynch M, Pain: the fifth vital sign. Comprehensive assessment leads to proper treatment. *Adv Nurse Pract* 2001.
  21. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain, *Eur J Anaesthesiol* 2003.
  22. Myles Paul, Ian Power (2007)."Clinical update: postoperative analgesia". [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 369:810-812
  23. Nimmaanrat.S, Wasinwong W, Uakritdathikarn T, Cheewadhanaraks S (2007) "The analgesic efficacy of Tramadol in ambulatory gynecological laparoscopic procedures: a randomized controlled trial". *Minerva Anesthesiologica*, 73:623-8

24. Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH. (1999). "Comparison of patient- controlled analgesia with Tramadol or morphine". *Can J Anesth* 49:1030-1035
25. Pang WW, Wu HS, Lin CH, Chang DP, Huang MH. (2002). "Metoclopramide decreases emesis but increases sedation in Tramadol patient- controlled analgesia". *Can J Anesth* 49:1029-33
26. Parfitt K. (1999). "Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics". The Pharmaceutical Press 1-91
27. Prospect: procedure specific postoperative pain management. <http://www.postoppain.org/frameset.htm>. 2006.
28. Rawal N, Alvin R, Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105 hospitals. *Eur J Anaesthesiol* 1998.
29. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006.
30. Ruoff GE. (1999). "Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability". *Pharmacotherapy* 19:88-93
31. Savoia G, Loreto M, Scibelli G. (2000). "Systematic review of trials on the use of Tramadol in the treatment of acute and chronic pain". *Minerva Anesthesiologica* 66:713-731
32. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. (1998). "Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain". *Arth Rheumatism* 7:1370-1377
33. Schnitzer TJ. (1998). "Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain". *Am J med* 105:45-52
34. Scott LJ, Perry CM (2000). "Tramadol. A review of its use perioperative pain". *Drugs* 60:139-176
35. Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M, Rosenberg PH. (2000). "Comparison of intravenous patient controlled analgesia with Tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction". *Eur J Anaesthesiol* 17:448-55
36. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Broesen K, Jensen TS. (1999). "Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy; a randomized, double-blind, controlled trial". *Pain* 83:85-90
37. Sorge J, Stadler TH. (1997). "Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg

- capsules for the treatment of chronic low back pain". *Clin Drug Invest* 14:157-164
38. Van de Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ. Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2006.
39. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. (1992). "Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration". *Anaesthesia* 47:291-296
40. Wilder-Smith CH, Bettiga A. (1997). "The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function". *Br J Clin Pharmacol* 43:71-75