

ОБЗОР

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИДА И ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ТРАМАДОЛА С АЦЕТАМИНОФЕНОМ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.А. Попов, О.М. Лесняк, А.Г. Солодовников, М.И. Фоминых
ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Трамадола гидрохлорид (далее: трамадол) – анагетик центрального действия средней силы, обусловленной слабыми опиоидными и средней силы неопиоидными эффектами [10]. Одна часть его молекулы активирует противоболевые μ -опиоидные рецепторы, но сродство трамадола к этим рецепторам в 6 тыс. раз слабее, чем у морфина, поэтому наркотический потенциал препарата минимален. Вторая часть молекулы трамадола одновременно активирует неопиоидные противоболевые системы: ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина в нервных синапсах. За счет активации неопиоидных норадренергической и серотонинергической систем трамадол угнетает передачу болевых импульсов на спинальном уровне. Эффект каждого механизма действия достаточно слабый, но их синергизм приводит к многократному усилению общего обезболивающего действия. Низкая аффинность трамадола к опиатным рецепторам обуславливает отсутствие депрессорных влияний на дыхательный и сосудодвигательный центры головного мозга, а также моторную функцию желудочно-кишечного тракта при назначении его в рекомендуемых дозах [4, 10].

В качестве основных вопросов систематического обзора первоначально были сформулированы следующие два:

1. Эффективно ли применение трамадола для лечения болевого синдрома у больных остеоартрозом (ОА) коленных и/или тазобедренных суставов?

2. Безопасно ли применение трамадола для лечения болевого синдрома у больных ОА коленных и/или тазобедренных суставов в отношении развития нежелательных явлений, толерантности и лекарственной зависимости?

В связи с тем, что в использованных клинических

рекомендациях применение трамадола обсуждалось в сочетании с ацетаминофеном [4, 5, 6, 12, 13, 23], был сформулирован дополнительный клинический вопрос: Эффективно и безопасно ли использование фиксированной комбинации трамадола и ацетаминофена у больных ОА?

Материалы и методы

Проведён автоматизированный поиск в базах данных «Pubmed» и «Cochrane Collaboration», а также ручной поиск в российских журналах «Научно-практическая ревматология», «Клиническая медицина», «Терапевтический архив».

Оценку качества статей проводили согласно рекомендациям AGREE [3]. Уровни достоверности доказательств и обоснованности рекомендаций оценивали согласно рекомендациям С.Е. Бацинского (табл. 1) [1].

Оценивали влияние препарата на интенсивность боли, а также наличие нежелательных явлений. Риск возникновения нежелательных явлений считали значимым при относительном риске (ОР) выше 1,0 при условии, что 95% доверительный интервал (95% ДИ) не включал 1. При сравнении эффективности трамадола с другими анагетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) учитывали выраженность эффекта (effect size – ES).

Сначала анализировали сведения об эффективности и безопасности трамадола, приведённые в уже опубликованных клинических рекомендациях. Затем проводили поиск мета-анализов и систематических обзоров, опубликованных после выхода использованных клинических рекомендаций. На следующем этапе изучали результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), не вошедших в систематические обзоры и мета-анализы. При отсутствии РКИ использовали данные исследований с более низким уровнем доказательности [1].

Таблица 1
УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ [1]

Уровень доказательности	Критерии оценки
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических испытаний или крупное рандомизированное клиническое испытание с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или Рандомизированное клиническое испытание с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или Рандомизированное клиническое испытание с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

Результаты

В существовавших на момент поиска клинических рекомендациях отмечены следующие аспекты применения опиоидных анальгетиков при ОА.

В ряде зарубежных рекомендаций по лечению ОА для врачей общей практики и ортопедов трамадол не упоминается [5, 12, 20]. В других (без указания уровня обоснованности) отмечается, что трамадол не должен применяться как рутинное средство, а лишь в тех случаях, когда применение ацетаминофена или НПВП недостаточно эффективно или противопоказано, например, во время применения непрямых антикоагулянтов [4, 16]. Комбинация трамадола и ацетаминофена позволяет уменьшить дозу потребляемых НПВП при интенсивной боли, обусловленной ОА коленных и тазобедренных суставов (уровень доказательств B), но следует учитывать потенциальный риск применения опиоидных анальгетиков у пожилых, а также возможность развития лекарственной зависимости [13, 23].

В то же время подчеркивается, что при однократном назначении сочетания кодеина и ацетаминофена повышается сила анальгезии примерно

на 5%, но имеется значительно больше побочных эффектов, чем при изолированном ацетаминофене [23]. При более чем однократном приёме комбинации ацетаминофена и кодеина уменьшение боли и функциональных ограничений оказалось значимо выше, чем при приёме плацебо (соответственно: ES= 0,78; 95%ДИ от 0,38 до 1,18; и ES= 0,78; 95%ДИ от 0,26 до 1,30), но вызывало больше побочных эффектов (ОР= 1,43; 95%ДИ от 1,09 до 1,86). Противоболовая эффективность комбинации ацетаминофена с опиоидами (отличными от трамадола) оказалась сравнимой с монотерапией ацетаминофеном (ОР наступления умеренного или сильного обезболивающего эффекта составил 1,27; 95%ДИ от 0,82 до 1,98) и слабее, чем терапия диклофенаком (ES= -0,18; 95%ДИ от -0,33 до -0,04). Большое число побочных эффектов при комбинированной терапии ацетаминофеном и опиоидами, отличными от трамадола (ОР=7,25; 95%ДИ от 2,61 до 20,13), обусловило большую частоту прекращения лечения (ОР=3,57; 95%ДИ от 1,92 до 6,62) (уровень доказательств A) [23].

Таким образом, трамадол, в сочетании с ацетаминофеном или без него, в отличие от других опиоидов, может служить альтернативным способом купирования боли, обусловленной ОА, для пациентов, которым приём ненаркотических анальгетиков, НПВП, включая коксибы, противопоказан, или эти средства оказались неэффективными или плохо переносятся (уровень рекомендаций B) [4, 13, 23].

Средние эффективные дозы трамадола составляют от 200 до 300 мг в сутки, разделённые на 3 – 4 приёма [4]. Поскольку программа постмаркетингового наблюдения не смогла продемонстрировать значимого злоупотребления трамадалом, этот препарат разрешён для рецептурного применения в США без ограничений [4]. Только непереносимость или неэффективность трамадола позволяют обсуждать возможность назначения наркотических анальгетиков при ОА, однако другие опиоидные анальгетики могут вызывать толерантность, зависимость и токсические эффекты (уровень рекомендаций D) [4].

Также отмечается, что трамадол может оказаться полезным при обострении симптомов ОА, но не должен применяться как повседневный препарат (уровень рекомендаций D) [6].

Эффективность трамадола гидрохлорида

В ходе дополнительного поиска не было найдено систематических обзоров и мета-анализов, посвящённых данному препарату. Найдено 3 сравнительных РКИ достаточного качества, не включённых в упомянутые выше рекомендации [4, 5, 6, 12, 13, 23].

РКИ [2, 8] были посвящены сравнению фармакокинетики, клинической эффективности и переносимости таблеток трамадола с замедленным высвобождением для однократного приёма в течение

ние суток и обычных таблеток трамадола. В одном приняли участие 134 пациента с ОА, рандомизированно получавшие таблетки суточного действия, содержавшие 150 мг или 200 мг трамадола, или обычные таблетки по 50 мг трамадола каждые 8 часов. Было показано, что все три режима приёма трамадола не имели различий в эффективности снижения боли и хорошо переносились [8]. В другом многоцентровом РКИ у больных ОА с умеренной и сильной болью в суставах после недельного периода подбора дозы и месяца приёма препаратов были оценены их эффективность и переносимость. Оба режима приёма оказались одинаково эффективны в уменьшении боли, нормализации ночного сна. Сохранение эффекта к концу суток при однократном приёме препарата было подтверждено отсутствием пробуждений из-за боли, низкой долей отказавшихся от приёма препарата, отсутствием эффекта «конца дозы». Из 279 начавших исследование 140 отказались от продолжения участия в нём, главным образом, из-за побочных эффектов, типичных для опиоидов и одинаковых в обеих группах. Таким образом, трамадол для однократного применения в течение суток был, как минимум, так же эффективен и переносим, как обычный трамадол, но позволял уменьшить общую эффективную суточную дозу принимаемого препарата, что особенно актуально у пожилых больных (уровень доказательств В) [2].

Эффективность и безопасность трамадола с замедленным высвобождением для однократного приёма в течение суток также изучалась у больных с рентгенологически подтверждённым ОА коленного сустава с хронической болью средней и большой силы в 12-недельном плацебо-контролируемом РКИ с параллельными группами [7]. Больные 50 лет и старше, имевшие боли в коленных суставах, остеофиты, утреннюю скованность продолжительностью до 30 мин и/или крепитацию, проходили 2 – 7 дневный период отмывания, во время которого анальгетики отменялись. В день, когда сила боли после отмены анальгетиков достигала 40 мм по 100 мм ВАШ и выше, пациенты были рандомизированы между группами, получавшими трамадол с замедленным высвобождением или плацебо. Начальная доза трамадола с замедленным высвобождением была 100 мг 1 раз в сутки и к концу первой недели повышалась до 200 мг в сутки. После первой недели разрешалось повышать дозу трамадола до 300 или 400 мг в сутки. Конечные точки: оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы для оценки силы боли при артрите (ВАШ); субшкал боли, скованности и физической функции индекса WOMAC, общей оценки эффективности терапии пациентом и врачом, оценки сна, выхода из исследования из-за недостаточного эффекта или побочных реакций. Из 246 больных рандомизированы к приёму трамадола 124 чел., плацебо

– 122 чел. Исходно между группами не было различий. Средний возраст участников составил 61 год, продолжительность клинических проявлений ОА – 12,9 лет. Средняя доза трамадола с замедленным высвобождением составила 276 мг 1 раз в сутки.

Все параметры оценки результатов лечения показали преимущество трамадола перед плацебо. По первичной конечной точке – среднему изменению интенсивности боли по сравнению с первоначальным по ВАШ через 12 недель – трамадол с замедленным высвобождением был эффективнее плацебо: наименьший квадрат изменения от исходного уровня составил соответственно 30,4 мм против 17,7 мм, $p < 0,001$. Значимые различия с плацебо становились очевидными к концу первой недели, на первом контрольном визите. Аналогичны были оценки результатов лечения по субшкалам боли, скованности и физического функционирования, а также комбинированной шкалы индекса WOMAC. Частота выходов из исследования из-за недостаточного эффекта, влияние на сон, общая оценка эффективности врачом и пациентом были значимо лучше при лечении трамаделом с замедленным высвобождением по сравнению с плацебо (значения p от $< 0,001$ до $< 0,05$).

Таким образом, применение трамадола с замедленным высвобождением для однократного приёма в течение суток приводило к статистически значимому и клинически важному улучшению по снижению интенсивности боли и скованности в суставах, улучшению физической функции, общего самочувствия и сна у больных с хронической болью. Препарат трамадола для однократного приёма в течение суток, как и обычный трамадол, улучшал контроль боли, обуславливал снижение частоты нарушений сна и улучшал приверженность больных выполнению рекомендаций (уровень доказательств В) [7].

Безопасность трамадола гидрохлорида

Противоболевая эффективность и побочные эффекты пролонгированных форм трамадола и дигидрокодеина сравнивались в открытом РКИ, включившем 60 больных ОА с болью в суставах, устойчивой к приёму НПВП [21]. Подбор дозы осуществлялся в течение первых 4 дней одномесячного курса лечения путём добавления короткодействующих форм препаратов к 100 мг трамадола 2 раза в сутки или к 60 мг дигидрокодеина 2 раза в сутки. Учитывали кожную чувствительность к электрическому току и болевой порог в области поражённого сустава и в удалённой интактной зоне, время транзита по желудочно-кишечному тракту. Группу контроля составили 30 больных ОА, у которых приём НПВП эффективно купировал боль. Интенсивность боли в покое и при движении значимо снижалась на фоне приёма и трамадола, и дигидрокодеина. Боль в покое была значимо ниже в группе трамадола (ANOVA, $p=0,04$), а при движе-

нии — одинакова в обеих группах. Средние суточные дозы трамадола составили на первый день 209 (95% ДИ 198-220) мг и 203 (191-206) мг на 28 день, а дигидрокодеина соответственно 129 (122-136) мг и 130 (121-134) мг.

Нетяжёлые побочные эффекты чаще встречались в группе трамадола ($p=0,04$). Изменения функции желудочно-кишечного тракта также были нетяжёлыми, но частота дефекаций и затруднений при дефекации была больше в группе дигидрокодеина. Время пассажа по желудочно-кишечному тракту в обеих группах не отличалось от группы контроля, но в группе дигидрокодеина значимо увеличивалось во время лечения. Чувствительность кожи и болевой порог в обеих основных группах были ниже, чем в контрольной, но увеличивались в ходе лечения. Эти антиноцицептивные эффекты были более выражены в группе трамадола, особенно на участках кожи, удалённых от поражённого ОА сустава.

Быстрое уменьшение интенсивной боли, обусловленной ОА, получено при использовании пролонгированных форм как трамадола, так и дегидрокодеина в сочетании в НПВП, но требовался подбор минимальной дозы. Побочные эффекты были нетяжёлыми. Трамадол в меньшей степени влиял на функцию кишечника и показал больший, чем дегидрокодеин, противоболевой эффект. Таким образом, при недостаточной эффективности НПВП при боли, обусловленной ОА, противоболевая эффективность трамадола была выше, чем дигидрокодеина, а переносимость первого лучше (уровень доказательств В) [21].

При дополнительном поиске в базе данных Pubmed не было найдено ни одного мета-анализа, ни данных РКИ, которые свидетельствовали бы о развитии зависимости при кратковременном или длительном приёме трамадола.

Помимо РКИ данные о безопасности могут быть получены в ходе мониторинга нежелательных явлений лекарственных препаратов, которые фиксируются в национальных регистрах. Однако в Британской базе данных “Periodic Safety Update Reports” сообщений о негативных эффектах трамадола не зафиксировано [17].

В несистематическом обзоре отмечается, что благодаря профилю эффективности и безопасности трамадол выгодно отличается от других опиоидов [10]. Трамадол сочетает слабое опиоидное и моноаминергическое действие. Эффективен при различных видах умеренной и сильной боли, включая нейропатическую. Механизмы противоболевого действия трамадола не перекрещиваются с ними. Трамадол может быть полезен в комбинации с ними. Трамадол вызывает меньше нежелательных явлений, чем истинные опиоиды при том же уровне обезболивания. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота и головокружение — обычно

проявляются только в начале применения трамадола, уменьшаются со временем, и могут быть минимизированы постепенным подбором дозы в течение нескольких дней. Коррекция дозы необходима у лиц старше 75 лет и у больных с почечной или печёночно-клеточной недостаточностью. Трамадол следует осторожно применять у эпилептиков и принимающих препараты, понижающие судорожный порог.

Трамадол имеет низкий риск развития зависимости, так как его опиоидный эффект слаб, а моноаминергическое действие замедляет развитие зависимости. Низкий потенциал злоупотребления трамадолом показан в постмаркетинговых наблюдениях [10].

В обзоре шведских авторов отмечается увеличение частоты применения трамадола в общей врачебной практике [15]. Частота нежелательных явлений — развитие зависимости, синдром отмены, злоупотребление — считается невысокой. Всего в Швеции после регистрации трамадола опубликовано 7 сообщений о развитии зависимости к трамадолу. Из них в трёх случаях у пациентов зависимость от алкоголя и снотворных была выявлена еще до начала использования трамадола. Всего в шведском регистре нежелательных явлений зафиксированы 25 случаев, включая и развитие синдрома отмены. Из них 6 получали трамадол с целью послеоперационного обезболивания, остальные — по поводу хронических болей (этиологическая структура причин боли не указана). Зависимость, побочные эффекты и синдром отмены развивались в период получения препарата в обычных, рекомендуемых производителем, дозах в период от второй недели до второго месяца. Таким образом, в группе риска по развитию нежелательных явлений находятся лица, имевшие ранее зависимость от других психотропных средств, в частности — от алкоголя и снотворных. За 5 лет с (1996 по 2001 г.г.) применения трамадола в Швеции частота сообщений о побочных эффектах и нежелательных явлениях составила 1,8 на 1000 назначенных стандартизированных разовых доз, принимаемых три раза в день. Сообщения о развитии зависимости к трамадолу составили 0,5 на 1000 назначенных стандартизированных разовых доз, принимаемых три раза в день. Частота задержанных рецептов на трамадол была стабильно ниже, чем рецептов на кодеин и профоксифен, хотя и увеличилась с 2 рецептов в 1997 г. до 30 в 2001 г.

Таким образом, для снижения риска развития привыкания или зависимости трамадол следует назначать на максимально короткий срок, а наличие в анамнезе зависимости от алкоголя или наркотиков является противопоказанием для назначения трамадола (уровень доказательств D) [15].

Описан случай смерти от применения трамадола в сочетании с рядом препаратов, действующих на обмен серотонина [18]. Смерть 36-летнего мужчины, страдавшего алкоголизмом, депрессией, хрониче-

ческой болью в спине, артериальной гипертонией и гастритом, наступила в результате судорожного припадка, развившегося после внутримышечного введения трамадола на фоне применения венлафаксина, тразодона и кветиапина, каждый из которых влияет на обмен серотонина. Судороги развились на следующий день после выписки пациента из больницы после 4-дневного курса детоксикации. В моче умершего обнаружены трамадол, венлафаксин, прометазин и ацетаминофен. Трамадол обнаружен также в содержимом желудка и во внутрисердечной крови. Метаболитов, характерных для абстинентного синдрома, выявлено не было. Следовательно, трамадол может снижать судорожный порог, особенно при сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина или нейролептиками, а также при назначении его пациентам с высоким риском судорог, например — при алкогольном абстинентном синдроме (уровень доказательств D) [18].

В обзоре данных по безопасности трамадола гидрохлорида уделено особое внимание депрессии дыхания и возможности развития зависимости [9]. Информация исследований со II по IV фазы клинических испытаний и постмаркетингового наблюдения включает данные о применении трамадола у 21 000 больных из Европы и Северной Америки. Также учитывались данные спонтанных сообщений о нежелательных явлениях за период между 1977 и 1993 гг., когда были использованы более 1000000 доз трамадола. Клинические испытания при проведении II - IV фаз учитывали острые эффекты внутривенного, внутримышечного, перорального применения, а также многократного применения перорального трамадола. В дальнейшем был проведён анализ полового, возрастного, дозозависимого распределения побочных реакций с расчетом сравнения частоты симптомов с числом пациентов. Собранные вместе данные клинических испытаний и постмаркетингового наблюдения показали, что наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, головокружение, сонливость, утомляемость, потливость, рвота, сухость во рту с общей частотой от 1% до 6% (уровень доказательств B). При постмаркетинговом наблюдении длительного и кратковременного приёма профиль побочных явлений качественно был почти идентичен таковому в исследованиях II - IV фаз. Однако значимые количественные различия были в пользу длительных исследований. Так, при постмаркетинговом наблюдении однократного парентерального применения трамадола частота тошноты и рвоты были соответственно только 4,2% и 0,5%, что значительно ниже 20,7% и 11,4%, отмеченных в контролируемых исследованиях анальгезии. Тем не менее важно иметь в виду различные условия проведения этих исследований. Все постмаркетинговые наблюдательные исследования были проведены на амбулаторных пациентах, исследования же II - IV фаз выполнены в стационарах. Внутривенное

и внутримышечное введение проводилось, главным образом, после операций, что объясняет относительно высокую частоту тошноты и рвоты (17,8 и 7,0% соответственно). Частота головокружений при постмаркетинговых наблюдениях была несколько выше, чем в госпитальных исследованиях II - IV фаз, где больные соблюдали постельный режим и были менее чувствительны к головокружению, чем амбулаторные пациенты. Постуральная гипотензия, поносы, зуд, отмечались чаще при многократном приёме препарата.

Побочные реакции, выявленные в ходе специальных исследований, были аналогичны таковым в спонтанных сообщениях. Побочные эффекты, наиболее часто выявляемые в клинических и постмаркетинговых исследованиях, — тошнота, рвота, головокружение, сонливость, утомляемость, потливость и сухость во рту — не часто упоминались в спонтанных сообщениях, т.к. эти эффекты хорошо известны врачам и представлены в информации, прилагаемой к препарату. Почти все сообщения о развитии зависимости или злоупотреблении препаратом связаны с длительной терапией боли [9].

Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации трамадола и ацетаминофена у больных ОА

В плацебо-контролируемом РКИ [19] оценивали эффективность добавления к текущей терапии фиксированной комбинации трамадола (37,5 мг) и ацетаминофена (350 мг) в лечении боли, вызванной обострением ОА у пожилых пациентов. Исследование проводили в 30 центрах амбулаторной помощи: 113 участников исследования были старше 65 лет. Оценивали среднюю интенсивность боли за сутки, качество жизни и потребление медикаментов. Таблетки трамадола/ацетаминофена или плацебо назначали 4 раза в день в течение 10 дней на фоне текущей терапии НПВП. Трамадол/ацетаминофен (n=69) оказался значительно эффективнее плацебо (n=44) по влиянию на среднесуточную боль (p=0,034) и облегчению боли (p=0,010) на пятый и на десятый день лечения. (p=0,012 и p=0,019 соответственно). Общий эффект трамадола/ацетаминофена значительно выше по сравнению с плацебо оценивался врачами (p<0,001) и пациентами (p=0,001), а также давал более выраженное улучшение по трём из четырёх субшкал опросника WOMAC (p<0,027). Наиболее частыми побочными эффектами трамадола/ацетаминофена были тошнота (18,8%), рвота (13,0%), головокружение (11,6%) и запоры (4,3%), т.е. частота нежелательных явлений была аналогична таковой в общей популяции. Средняя суточная доза трамадола/ацетаминофена составила 4,5 таблеток (168 мг/1 458 мг). Таким образом, комбинированная терапия трамаделом и ацетаминофеном позволяла эффективно купировать боль при обострении ОА и, в целом, хорошо переносилась (уровень доказательств B) [19].

Эффективность и безопасность комбинации трамадола 37,5 мг и ацетаминофена 325 мг в качестве дополнительной терапии у больных ОА, получавших коксибы, была изучена в многоцентровом РКИ продолжительностью 91 день [11]. Участники исследования испытывали боль интенсивностью от 50мм до 100 мм ВАШ не менее одного года, несмотря на постоянный приём не менее 200 мг целекоксиба или 25 мг рофекоксиба. Таблетки трамадола/ацетаминофена или плацебо титровались в течение первых 10 дней исследования, а далее по потребности принимались до 8 таблеток в сутки. Из 306 пациентов, принимавших целекоксиб (56,5%) или рофекоксиб (43,5%), 153 человека были рандомизированы к получению трамадола/ацетаминофена и 153 – плацебо. Средние значения ВАШ для группы трамадола/ацетаминофена были значимо ниже, чем у получавших плацебо (41,5 мм против 48,3 мм; $p = 0,025$), а степень итоговой оценки облегчения боли значимо выше, чем в группе плацебо ($p = 0,002$). Получавшие трамадол/ацетаминофен больные и их врачи выше оценивали эффективность комбинации препаратов по сравнению с плацебо. Также в группе активного лечения значимо лучше была динамика показателей шкал физического и ролевого функционирования опросников WOMAC и SF-36. Побочными эффектами трамадола/ацетаминофена были сонливость (6,5%), тошнота (4,6%) и запоры (3,3%). Средняя доза препарата составила 4,1 таблетки в сутки (154 мг трамадола/ 1332 мг ацетаминофена). Таким образом, таблетки, содержащие 37,5 мг трамадола и 325 мг ацетаминофена, были эффективны и безопасны в качестве дополнительной терапии боли у больных ОА, получающих ЦОГ-2 специфичные НПВП без недостаточного эффекта (уровень доказательств В) [11].

В многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ оценивалась эффективность комбинации трамадол/ацетаминофен в качестве дополнительной терапии у больных ОА, получавших максимальные рекомендованные дозы неселективных НПВП или ингибиторов ЦОГ-2 [19]. Пациенты получали по 1-2 таблетки трамадола/ацетаминофена (37,5 мг/325 мг) ($n = 197$) или плацебо ($n = 111$) 4 раза в сутки в течение 10 дней в дополнение к проводимой терапии НПВП или коксибами. Средний возраст участников (71,8% - жен, 87,7% белые) составил 60,1 лет (σ 9,87 лет). Среднесуточная интенсивность боли достоверно уменьшалась и в группе активного лечения на 5 и на 10 день наблюдения ($p < 0,001$), повысилась общая оценка эффективности лечения больным и врачом (оба $p < 0,001$). Трамадол/ацетаминофен был эффективнее плацебо и по 3 и 4 субшкалам опросника WOMAC: боль ($p = 0,004$), физическое функционирование ($p = 0,013$), а также суммарным показателям WOMAC ($p = 0,008$). Основными побочными эффектами трамадола/ацетаминофена были тошнота, рвота и

головокружение. Таким образом, таблетки, содержащие 37,5 мг трамадола и 325 мг ацетаминофена, были эффективны и безопасны в качестве дополнительной терапии боли у больных ОА, получающих традиционные НПВП или ЦОГ-2 специфичные НПВП (уровень доказательств В) [19].

Сравнение эффективности и безопасности комбинации трамадол/ацетаминофен (37,5 мг/325 мг) с комбинацией кодеин/ацетаминофен (30 мг/300 мг) было осуществлено в четырёхнедельном РКИ [14]. Из 462 участников (средний возраст 57,6 лет) из которых 112 (24%) страдали хронической болью в нижней части спины (онкологические заболевания, как возможная причина боли, были исключены); у 162 (35%) -боль связана с ОА, а у 188 (41%) были оба вида боли. 309 больных (67%) получали трамадол/ацетаминофен и 153 (33%) кодеин/ацетаминофен. Скорость наступления эффекта и эффективность обезболивания, а также общая оценка эффективности препаратов больными и врачами были сравнимы в обеих группах в течение всего срока исследования. Равными оказались также средние (3,5 таблетки или капсулы в сутки) и максимальные (5,5 таблеток или 5,7 капсул в сутки) дозы в обеих группах. Общая частота побочных эффектов была сопоставима, но получавшие кодеин значимо чаще жаловались на сонливость (24%: 37 из 153 против 17%: 54 из 309, $p = 0,05$) и запоры (21% или 32 из 153 против 11% или 35 из 309, $p < 0,01$). В то же время в группе трамадола несколько большая часть участников жаловались на головную боль (11% или 34 из 309 против 7% или 11 из 153, $p = 0,08$). Данное исследование продемонстрировало, что комбинация трамадола/ацетаминофена при ОА и боли в нижней части спины обладает такой же эффективностью и безопасностью, как комбинация кодеин/ацетаминофен, но переносится лучше (уровень доказательств В) [14] (табл.2).

Обсуждение

Имеющиеся к настоящему времени доказательства свидетельствуют о том, что трамадол является эффективным анальгетиком для дополнительного лечения боли при обострении ОА у пациентов, которым приём ненаркотических анальгетиков, НПВП, включая коксибы, противопоказан, либо у больных, у которых лечение НПВП, было неэффективным или НПВП плохо переносились (уровень доказательств А).

Принадлежность трамадола к группе анальгетиков центрального действия обусловила более строгое, по сравнению с ненаркотическими анальгетиками, отношение во врачебной практике, поэтому обсуждаемый препарат не следует использовать в качестве рутинного анальгетика. Трамадол обладает более высокой по сравнению с дигидрокодеином противоболевой эффективностью и имеет более выгодный профиль безопасности (уровень дока-

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

Заключение	Уровень доказательности
1. У больных остеоартрозом, получающих НПВП, дополнительное назначение трамадола в суточной дозе от 200 до 300 мг в виде монотерапии или в сочетании с ацетаминофеном эффективно уменьшает боль, не контролируемую изолированным приёмом НПВП.	A
2. Противоболевая эффективность трамадола превышает таковую дигидрокодеина, а переносимость лучше, чем дигидрокодеина.	B
3. Длительность терапии трамадолом в пределах от одной недели до одного месяца является наиболее безопасной с точки зрения развития толерантности и зависимости.	C
4. Наличие в анамнезе судорожных припадков, зависимости от алкоголя, наркотиков, других психотропных препаратов, а также препаратов, влияющих на обмен серотонина, повышает риск развития толерантности, синдрома отмены и зависимости при длительном приёме трамадола.	D
5. Фиксированная комбинация трамадола и ацетаминофена является эффективным и безопасным средством для лечения боли, обусловленной остеоартрозом.	B

зательств В). Вместе с тем кратковременное (в течение от одной недели до одного месяца) применение трамадола у лиц, не имеющих в анамнезе зависимости от алкоголя, наркотиков и других психотропных средств, является безопасным (уровень доказательств В).

Фиксированная комбинация трамадола с ацетаминофеном является также безопасным и эффек-

ЛИТЕРАТУРА

1. Бацинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. Учеб. пособи. для врачей и организаторов здравоохранения. М., Медиасфера, 2004,36.
2. Adler L., McDonald C., O'Brien C., Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(10), 2196-2199.
3. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org
4. Altman R.D., Hochberg M. C., Moskowitz R.W. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1905-1915.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOS clinical practice guideline on osteoarthritis of the knee. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2003. 17.

Таблица 3

ОСНОВАННЫЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТРАМАДОЛА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Рекомендации	Уровень доказательности
Больным остеоартрозом коленных или тазобедренных суставов, у которых НПВП или НПВП в сочетании с ацетаминофеном противопоказаны или недостаточно контролируют боль, при обострении заболевания следует назначать Трамадола гидрохлорид в суточной дозе от 200 до 300 мг.	A
Трамадол, в силу его большей безопасности и лучшей переносимости, следует рассматривать в качестве средства первой линии, когда при неэффективности максимальных разрешённых доз НПВП и ненаркотических анальгетиков обсуждается вопрос об использовании наркотических анальгетиков.	B
Наличие в анамнезе пациента судорожных припадков, зависимости от алкоголя, наркотиков, других психотропных препаратов, а также препаратов, влияющих на обмен серотонина, является противопоказанием к назначению трамадола.	D

тивным средством для длительного лечения хронической боли, обусловленной ОА коленных и тазобедренных суставов (уровень доказательств В) (табл.3)

Таким образом, в арсенале врача, ведущего пациентов с ОА, в настоящее время имеется современный препарат для лечения боли в суставах, резистентной к НПВП. Назначение его по показаниям и строгий учёт противопоказаний позволит избежать нежелательных явлений, с которыми ассоциируется применение других наркотических анальгетиков.

6. Arbor A. Knee pain or swelling: acute or chronic. University of Michigan Health System, 2002, 13.
7. Babul N., Noveck R., Chipman H. et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J. Pain Symptom. Manag.*, 2004, 28(1),59-71.
8. Bodalia B., McDonald C.J., Smith K.J., et.al. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J. Pain Symptom. Manag.*, 2003,25(2),142-149.
9. Cossmann M., Kohnen C., Langford R., McCartney C. Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance. *Drugs*, 1997, 53 (suppl 2), 50-62.
10. Desmeules J.A. The tramadol option. *Eur. J. Pain*, 2000, 4 (suppl A), 15-21.
11. Emkey R., Rosenthal N., Wu S.C., et.al. CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/

- acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(1),150-156.
12. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Adult Degenerative Joint Disease (DJD) of the Knee (Institute for Clinical System Improvement). May 2002. www.icsi.org
 13. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 1145-1155.
 14. Mullican W.S., Lacy J.R., TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin. Ther.*, 2001, 23 (9),1429-1445.
 15. Naslund S., Dahlqvist R. Tramadolanvändning kan skapa beroende och missbruk. *Lakartidningen.*, 2003, 100(9),712-714.
 16. Osteoarthritis. American Board of Family practice reference guide 18. 8th edition. 2002. Major contributors: E.M. Coletta, E.V. Lally.- ABFP, Lexington, KY., 200, 29.
 17. Periodic Safety Update Report, 2006. www.mrha.gov.uk
 18. Ripple M.G., Pestaner J.P., Levine B.S., Smialek J.E. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2000, 21(4),370-374.
 19. Rosenthal N.R., Silverfield J.C., Wu S.C. et.al. CAPSS-105StudyGroup. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2004, 52(3), 374-380.
 20. Scott D., Smith C., Lohmander S., Chard J. Osteoarthritis. Searchdate: November 2002. *Clin. Evid.*, 2004, 12,1700-1708
 21. Silverfield J.C., Kamin M., Wu S.C., Rosenthal N.; CAPSS-105StudyGroup. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin. Ther.*, 2002, 24(2),282-297.
 22. Wilder-Smith C.H., Hill L., Spargo K., Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*, 2001, 91(1-2),23-31.
 23. Zhang W., Doherty M., Arden N., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis – report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (escisit). *Ann. Rheum. Dis.*, 2004. 7, doi: 10.1136/ard.2004.028886

Поступила 15.01.07