

POREĐENJE EFEKTA KONTINUIRANE INTRAVENSKE PRIMENE I BOLUS DOZA TRAMADOL I METAMIZOL KOMBINACIJE U TRETMANU AKUTNOG BOLA – (KONTINUIRANA ILI BOLUS INFUZIJA KOMBINACIJE TRAMADOLA I METAMIZOLA) – pilot studija

Jelena Jovičić¹, Nataša Petrović¹, Branka Gvozdić¹, Jelena Radulović², Nikola Lađević², Ivana Knežević³, Dejan Nešić²

¹Klinika za urologiju, Odeljenje anestezije, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

³Advocate Ill. Masonic Med. Center, Chicago, USA

EFFECT OF INTRAVENOUS CONTINUAL VS. BOLUS DOSES OF TRAMADOL AND METAMIZOL SODIUM COMBINATION IN ACUTE PAIN MANAGEMENT – (CONTINUAL VS. BOLUS DOSES OF TRAMADOL AND METAMIZOL COMBINATION) – pilot study

Jelena Jovičić¹, Nataša Petrović¹, Branka Gvozdić¹, Jelena Radulović², Nikola Lađević², Ivana Knežević³, Dejan Nešić²

¹Urology Clinic, Department of anesthesia, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Advocate Illinois Masonic Medical Center, Chicago, USA

Sažetak

Uvod: Tramadol i metamizol se često primenjuju u terapiji akutnog postoperativnog bola (bolus doze). Kombinovana intravenska primena tramadola/metamizola predstavlja bezbedan i efikasan analgetski metod, a u kliničkoj praksi nisu dokazane farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije. Morfin-sulfat je najčešće korišćen analgetik na zahtev. **Metodologija:** Nakon dobijanja saglasnosti od strane lokalnog etičkog odbora i saglasnosti pacijenata, sprovedena je prospektivna kohortna pilot-studija koja je obuhvatila pacijente podvrgnute radikalnoj nefrektomiji pristupom putem lumbotomije. Pacijenti normalnog Mini-Mental skora i ASA I i II grupe su uključeni u studiju. Iz studije su izuzeti pacijenti oboleli od dijabetes melitusa, depresije, sa bubrežnom slabošću, sa hematološkim poremećajima, peptičkim ulkusom, sa istorijom zloupotrebe medikamentata ili hroničnom upotrebom opioida, sa alergijskim reakcijama na neki od lekova. Svi pacijenti su primili istu premedikaciju i bili su podvrgnuti operativnom zahvatu u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Indukcija anestezije je izvedena propofolom 2 mg/kg i fentanilom (0,005 mg/kg), a održavana sevofluranom (1 MAC) i rokuronijumom. Nisu zabeležene komplikacije hirurške procedure. Postoperativno, pacijenti su bili podeljeni u 2 grupe. Grupa I je primala i.v. infuziju 100 mg tramadola na 6 sati i infuziju metamizola 2500 mg na 12 sati, naizmenično. Analgetska sekvenca je započeta tramadolom, a nastavljena metamizolom kroz 2 sata. Grupa II je primila tramadol 400 mg (0,8 mg/ml) i metamizol 5000 mg (10 mg/ml) rastvorene

Autor za korespondenciju: dr Jelena Jovičić, Klinika za urologiju, Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Resavska 51, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

Summary

Introduction: Tramadol and metamizol are very commonly used postoperatively for acute pain (bolus doses). Combined iv infusion tramadol/metamizol provide safe and effective acute pain relief and there is no evidence for pharmacokinetic and pharmacodynamic side effects in clinical practice. Morphine sulfate seems to be the best rescue analgesic for patients receiving this infusion. **Methods:** After approval of local ethic committee and written ICF, the prospective cohort pilot study included all patients undergoing surgery (radical nephrectomy with lumbotomy approach). ASA physical status I to III and normal minimal score patients were included. Patients suffered from diabetes melitus, depressive disorders, advanced renal failure, hematology disease, peptic ulcer, drug abuse or chronic opioid use, medicament allergic reaction were excluded. All patients who underwent surgery under general anesthesia received the same premedication. Anesthesia induction was made with propofol in dose 2 mg/kg followed by sevoflurane (1MAC), fentanyl (0,005 mg/kg) and rocuronium 0,6 mg/kg for intubation. Complications of surgical procedures have not occurred. Postoperatively, patients were randomized into two groups. Group I received iv infusion of tramadol 100 mg qd and metamizol –Na 2500 mg bid in bolus doses. Analgesia started with tramadol 100 mg followed by metamizol 2500 mg after 120 minutes. Group II received the solution tramadol 400 mg (0,8 mg/ml) and metamizol 5000 mg (10 mg/ml) in 500 ml normal saline. Infusion rate was 200 ml/h first 30 minutes

Corresponding author: dr Jelena Jovičić, Urology Hospital, Centre of Anaesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Resavska 51, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

u 500 ml fiziološkog rastvora. U prvih 30 minuta, brzina infuzije je bila 200 ml/h, potom 17 ml/h, do isteka. Kod obe grupe pacijenata, analgezija je započeta neposredno nakon buđenja iz anestezije. Statistički su obrađene i upoređene među grupama demografske karakteristike pacijenata, jačina bola, potrošnja morfina. Ako je prijavljeni intenzitet bola bio $VAS \geq 7/10$, svim pacijentima je administriran morfin-sulfat i.v. u dozi od 0,025 mg/kg. U ciju prevencije emetičkih epizoda, na 8 sati je ordiniran metoklopramid. Postoperativno su praćeni vitalni parametri, telesna temperatura, stanje svesti, emetičke epizode, neželjeni efekti terapije i gubitak cirkulatornog volumena. **Rezultati:** Grupu I činilo je 11 pacijenata, 6 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti $59 \pm 8,95$. Grupu II činilo je 12 pacijenata, 7 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti $62,2 \pm 9,51$. Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama, trajanju operacije i intraoperativnom gubitku volumena među grupama pacijenata. U grupi II, nađena je statistički značajna razlika u telesnoj masi između osoba ženskog i muškog pola ($p = 3,42$, $p < 0,01$). U grupi I, ta razlika nije nađena. Prosečni VAS 0 je bio sličan u obe grupe. Muškarci iz obe grupe su prijavili veći početni VAS skor, ali i bržu redukciju VAS skora, bez uticaja starosti. U grupi I, dobra kontrola bola ($VAS \leq 3$) je postignuta u 8. satu, dok je u grupi II dobra kontrola bola postignuta u 2. satu. U grupi I, dobra kontrola bola je postignuta administracijom veće doze analgetika (tramadol 2,58 mg/kg, metamizol 32,28 mg/kg), nego u grupi II (tramadol 1,24 mg/kg, metamizol 15,72 mg/kg). U grupi I, 45% pacijenata je tražilo dodatnu analgeziju. Ni jedan pacijent iz grupe II nije tražio dodatnu analgeziju. Kod pacijenata koji su intraoperativno imali značajan gubitak krvi, nije zapažena povećana potrošnja analgetika postoperativno. Nisu zabeležene neželjene reakcije na primenjenu analgetsku terapiju. **Zaključak:** U poređenju sa grupom koja je dobijala bolus doze analgetika, primena kontinuirane infuzije tramadol/metamizol, u manjoj dozi, obezbedila je brži nastanak analgetskog efekta i bolju kontrolu bola, bez administracije morfin-sulfata.

Ključne reči: analgezija; tramadol; metamizol; kontinuirano

Uvod

Tretman akutnog postoperativnog bola je i dalje u mnogim bolnicama nezasluženo zanemaren. Prema literaturnim podacima, multimodalni pristup terapiji postoperativnog bola je opšte prihvaćen način kupiranja, kako akutnog, tako i hroničnog bola^{1,2}. Kombinovana primena analgetika omogućuje njihovu aplikaciju u manjim dozama, uz istovremeno smanjenje rizika od neželjenih dejstava. Tramadol i metamizol se često koriste u terapiji akutnog postoperativnog bola u bolus dozama. Me-

đutim, kontinuirana primena ova dva analgetika je efikasnija³, a farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije nisu utvrđene⁴. Kontinuiranim načinom primene analgetika se najpre, za kratko vreme, postiže peak-plazma koncentracija, koja se u narednim satima održava, prilagođavanjem brzine infuzije.

Metodologija

Nakon dobijanja saglasnosti od strane lokalnog etičkog odbora, sprovedena je prospektivna kohortna pilot-studija koja je obuhvatila sve pacijente

Key words: analgesia; tramadol; metamizol; continual

podvrgnute radikalnoj nefrektomiji, pristupom preko lumbotomije, u periodu od mesec dana, tokom 2015. godine. U studiju su uključena 23 pacijenta, ASA I i II grupe i normalnog Mini-Mental skora ($\geq 25/30$). Iz studije su isključeni pacijenti oboljeli od dijabetesa, depresije, uznapredovale bolesti bubrega, hematoloških poremećaja, ulkusne bolesti, sa istorijom zloupotrebe ili hronične upotrebe opioida, alergijom na primenjene medikamente. Nakon što su svi pacijenti primili premedikaciju midazolamom 0,3 mg/kg i.v. 30 minuta pre indukcije anestezije, podvrgnuti su operativnom zahvatu u uslovima opšte anestezije. Indukcija anestezije je postignuta fentanilom 0,005 mg/kg, propofolom 2 mg/kg i rokuronijumom 0,6 mg/kg, a održavana sevofluranom 0,6–1 Vol% u gasnoj smeši O₂/vazduh. Nisu zabeležene komplikacije hirurške procedure. Postoperativno, svi pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili pacijenti koji su primili tramadol 100 mg u 100 ml fiziološkog rastvora, svakih 6 sati i metamizol 2,5 g u 100 ml fiziološkog rastvora na 12 sati, naizmenično. Analgetska sekvenca je započeta tramadolom, neposredno nakon buđenja. Drugu grupu su činili pacijenti koji su primili kontinuiranu infuziju tramadola 400 mg i metamizola 5 g, rastvorenu u 500 ml fiziološkog rastvora (tramadol 0,8 mg/ml, metamizol 10 mg/ml). Početna brzina infuzije u trajanju od 30 minuta je 200 ml/h (doza za postizanje peak-plazma koncentracije), potom 17 ml/h, do isteka (doza održavanja). Administracija infuzionog rastvora je započeta neposredno nakon buđenja. Obe grupe pacijenta su dobijale bolus doze morfin-sulfata od 0,025 mg/kg i.v., ukoliko bi prijavljeni intenzitet bola bio $\geq 7/10$ VAS. Postoperativno, u 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 16 h i 24 h, svim pacijentima je beležen intenzitet postoperativnog bola u mirovanju i pri uobičajenim aktivnostima (VAS skala), potrošnja morfina, stanje svesti, hemodinamski parametri, krvarenje, a izmereni rezultati statistički su obrađeni i komparirani među grupama. U cilju prevencije postoperativne mučnine i povraćanja, na 8 sati je svaki od pacijena-

ta primio metoklopramid i.v. 10 mg. Svi podaci su upisivani u program SPSS statistics 20 i statistički obrađeni primenom deskriptivnih statističkih parametarskih i neparametarskih metoda.

Cilj

Cilj studije je da se utvrdi da li različit način intravenske primene istih analgetika u istoj dozi utiče na kontrolu postoperativnog bola tokom prvih 24 sata, postoperativno.

Rezultati

U studiju su uključena 23 pacijenta, 13 muškaraca i 10 žena, postoperativno podeljenih u dve grupe. Grupnu 1 je činilo 6 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti $58,91 \pm 7,32$. Grupnu 2 je činilo 7 muškaraca i 5 žena, prosečne starosti $57,62 \pm 7,41$. Primenom statističkog analitičkog metoda, nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata po polu među grupama ($p > 0,05$), niti je nađena statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata po starosti među grupama ($p > 0,05$). Prosečna telesna masa pacijenata grupe 1 je $80,73 \pm 8,51$, bez statistički značajne razlike među polovima ($p > 0,05$), dok je prosečna telesna masa pacijenata grupe 2 $79,69 \pm 12,54$, sa visoko statistički značajnom razlikom među polovima ($p = 3,42$, $p < 0,01$). Takođe, uočena je i visoko statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi između osoba ženskog pola iz grupe 2 i osoba muškog pola iz grupe 1 ($p < 0,01$), ali bez statistički značajne razlike u telesnoj masi među pacijentima ženskog pola obe grupe ($p > 0,05$). Takođe, kako među polovima pacijenata, tako i među grupama pacijenata, nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti komorbiditeta ($p > 0,05$). Demografske karakteristike pacijenata po grupama prikazane su u tabeli 1. Prosečno trajanje operacije je bez statističke značajnosti među grupama ($63,2 \pm 14,7$ /

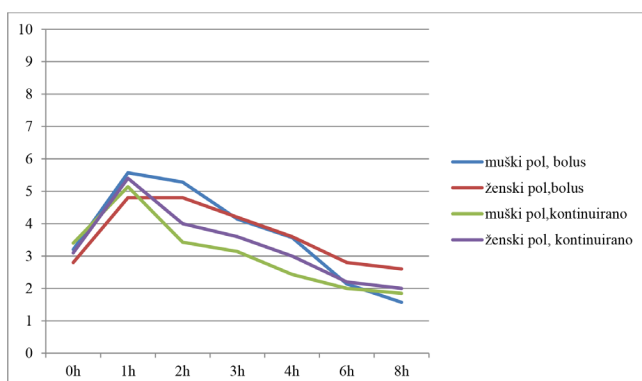
Tabela 1: Demografske karakteristike pacijenata po grupama

Prosečna vrednost	Bolus grupa (N 11)		Kontinuirano grupa (N 12)	
	muški pol (n 6)	ženski pol (n 5)	muški pol (n 7)	ženski pol (n 5)
Pol				
Starost (god)	60,83	47,41	64,86	49,17
TM (kg)	86,17	74,22	87,14	68,24

60,8 ± 17,2 minuta). Prosečna potrošnja fentanila kod obe grupe pacijenata je bila bez značajne razlike (4,64 ± 0,28 mcg/kg i 4,83 ± 0,22 mcg/kg).

Tokom perioda praćenja, samo su pacijenti grupe 1 (bolus grupa) potraživali dodatni analgetik (morfin-sulfat). Ukupno 45,5% pacijenata bolus grupe je potraživalo dodatni analgetik. Svi pacijenti koji su tražili dodatnu analgeziju, dobili su 0,025 mg/kg morfin-sulfata, samo u toku prvog sata. Tokom narednog perioda praćenja, nije bilo ponavljanih doza morfina kod istih pacijenata. Preostali pacijenti nisu ni u narednom periodu praćenja tražili dodatni analgetik. Ni jedan pacijent iz grupe 2 (grupa kontinuirano) nije tražio dodatnu analgeziju tokom celokupnog perioda praćenja. Dinamika VAS skora među grupama pacijenata prema polu, kao prediktivnom faktorom, prikazana je na grafikonu 1. Iz grafikona se vidi da je VAS 0 dobro kontrolisan i sličan kod obe grupe. Pacijenti mu-

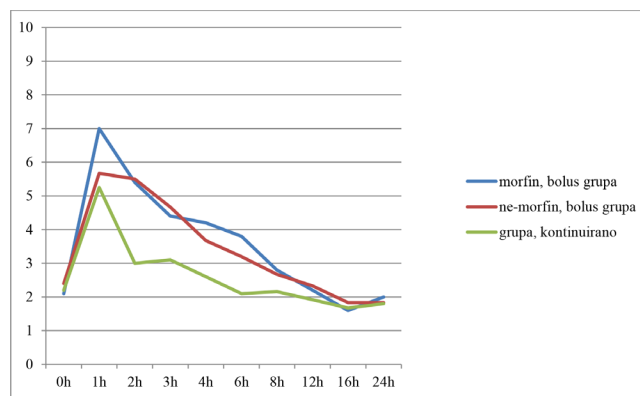
Grafik 1: Dinamika prosečne jačine bola prema grupama i polu pacijenata



škog pola, iz obe grupe, prijavili su prosečno veću početnu jačinu bola nego pacijenti ženskog pola iz iste grupe, ali je dinamika redukcije prosečne jačine bola brža kod pacijenta muškog pola, iz obe grupe. U bolus grupi pacijenata, pol je bio značajan pojedinačni prediktivni faktor dinamike intenziteta bola, dok se starost i telesna masa pacijenta nisu pokazali kao značajni prediktivni faktori. Prosečno je 50% muškaraca i 50% žena dobilo morfin, pa se u potrošnji morfina ni pol nije pokazao kao presudan faktor. Kod grupe 1, prosečna zabeležena jačina bola za ceo period praćenja kod pacijenata koji su primili morfin je 3,69, a 3,52 kod pacijenata koji nisu primili morfin. U grupi 2 (kontinuirano), pol i telesna masa su bili značajni pojedinačni prediktivni faktori kontrole bola, dok se starost pacijenta nije pokazala kao značajan faktor predikcije.

U ovoj grupi, prosečno najveći intenzitet bola su prijavili muškarci veće telesne mase i žene manje telesne mase. Prosečna zabeležena jačina bola kod ovih pacijenata, tokom 24 sata je 2,79. Dinamika jačine bola među pacijentima bolus grupe i kontinuirane grupe prikazana je na grafikonu 2. Iz grafikona se zaključuje da je nakon najveće zabeležene

Grafikon 2: Dinamika prosečne jačine bola kod pacijenata obe grupe sa/bez administracije morfina



jačine bola, u prvom satu, dinamika redukcije jačine bola najbrža kod pacijenata bolus grupe koji su primili bolus morfina. Kod pacijenata iz iste grupe koji nisu tražili bolus morfina, redukcija jačine bola je sporija, dok se prosečno dobra kontrola bola postigla istovremeno. Kod pacijenata koji su primili kontinuiranu analgeziju, dinamika redukcije prosečne jačine bola je bila brza kao i kod pacijenata koji su primili bolus morfina. Dobra kontrola bola (VAS ≤ 3/10) kod pacijenata bolus grupe je postignuta u 8. satu, dok je kod pacijenata koji su primili kontinuiranu analgeziju, dobra kontrola bola postignuta u 2. satu, postoperativno. Kod sve tri prikazane grupe pacijenata, postignuta dobra kontrola bola se održavala tokom celokupnog perioda praćenja. Prema protokolu, kod bolus grupe pacijenata, do 8. sata, kada je postignuta dobra kontrola bola, pacijenti su primili 200 mg tramadola i 2500 mg metamizola (tramadol 2,58 mg/kg, metamizol 32,28 mg/kg, prosečno). Kontinuiranom administracijom analgetika kod druge grupe, dobra kontrola bola se postigla dva puta manjom analgetskom dozom: 98,96 mg tramadola i 1255 mg metamizola (tramadol 1,24 mg/kg, metamizol 15,72 mg/kg, prosečno). Kod pacijenata kod kojih je zabeležen intraoperativni gubitak krvi veći od 10% ukupnog cirkulatornog volumena, nije zabeležena povećana potrošnja analgetika. Ni kod

jednog od dva primenjena analgetska metoda nije zabeležena neželjena reakcija.

Diskusija

Tokom proteklih 20 godina, lečenje akutnog postoperativnog bola je prepoznato kao značajan problem u terapiji bola, s obzirom na pojavu perzistentnog postoperativnog bola kao posledice loše tretiranog akutnog bola. U Sjedinjenim Američkim Državama, prema navodima njihovih istraživača, kod svakog četvrtog operisanog pacijenta, postoperativni bol je nedovoljno dobro tretiran⁵. Kako navode Sommer i saradnici, u istraživanju kod 1490 pacijenata, uprkos postojanju jasnih smernica, protokola i edukativnih programa za tretiranje ove vrste bola, 86% pacijenata podvrgnutih hirurģiji je prijavilo umereno jak postoperativni bol, čak četvrtog postoperativnog dana⁶. Stoga se u novijim istraživanjima teži ka otkrivanju prediktivnih faktora jačine postoperativnog bola^{7,8,9}, a tretman bola je prilagođen njegovoj patofiziologiji¹⁰. Multimodalna analgezija, kao savremeni pristup terapiji bola, definiše se kao kombinovana primena više analgetika ili analgetskih pristupa kojima se postiže poboljšanje kontrole bola, a smanjuje incidenca neželjenih efekata pojedinačnih medikamenata^{1,11,12}. Kombinacija opioidnog i neopiooidnog analgetika predstavlja varijantu multimodalnog pristupa. Bolus doze tramadola i metamizola se niz godina koriste za kupiranje bola, akutnog i hroničnog. Međutim, na osnovu farmakoloških istraživanja koja su dokazala da ne postoji interakcija između ova dva leka ukoliko se oni primene istovremeno, u istom rastvoru¹³, kontinuirani i istovremeni način primene se u mnogim studijama pokazao kao bolji terapijski izbor¹⁴⁻²². Takođe, u istim studijama je vršeno poređenje efekta tramadol/metamizol kombinacije sa drugim analgetskim režimima za različite vrste operacija, u kojima se ispitivana kombinacija pokazala različito efikasnom u poređenju sa drugim analgetskim režimima. U našem istraživanju, kontrola akutnog bola je bila značajno bolja u grupi koja je kontinuirano primala analgetike. Dobra kontrola bola je postignuta brže i to manjim dozama analgetika, bez upotrebe morfin-sulfata. Kontinuirana primena tramadola i metamizola sprovodi se i na osnovu ispitanih farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava analgetika kod pacijenata različite starosti²³⁻². S obzirom na to da se sa starenjem menja fiziološki

odgovor organizma na bol i metabolisanje medikamenata, ovako primenjeni analgetici ostvaruju kontrolu bola na različite načine. U našem pilot-istraživanju, starosna struktura pacijenata je dosta homogena. Po jedan pacijent iz obe grupe je bio mlađe starosne dobi (46 godina nasuprot 45 godina). Ni kod jednog od njih starost nije bila negativan pojedinačni prediktivni faktor jačine bola, niti potrošnje morfina. Tighe i saradnici, u istraživanju efekata istih analgetika, navode da starost pacijenta predstavlja značajan pojedinačni prediktivni faktor intenziteta akutnog postoperativnog bola²⁸. U njihovom istraživanju, mlađi pacijenti su prijavili veću jačinu bola, nego stariji. Ali kod mlađih pacijenata, za razliku od starijih, redukcija jačine bola je brža. Macintyre i saradnici, u svom istraživanju zasnovanom na kontinuiranoj pacijent-kontrolisanoj upotrebi morfin-sulfata postoperativno, navode da mlađi pacijenti troše veću količinu morfina i da potrošena količina morfina nije uslovljena telesnom masom, već samo sa starošću pacijenta²⁹. U njihovom istraživanju, interavalna administracija morfina od strane pacijenta značajno je smanjila dnevnu potrošnju analgetika. U našem istraživanju, pol pacijenta se pokazao kao značajan pojedinačni prediktivni faktor jačine postoperativnog bola. U obe grupe pacijenata, pacijenti muškog pola su prijavili prosečno veću početnu jačinu bola, ali i bržu redukciju tokom vremena. Prema navodima Tighe i saradnika, pol pacijenta je značajan pojedinačni prediktivni faktor jačine akutnog postoperativnog bola. Međutim, za razliku od naših rezultata, oni su u svom istraživanju dokazali da pacijenti ženskog pola prijavljuju prosečno veću jačinu bola. Telesna masa se nije pokazala kao značajan pojedinačni prediktivni faktor kontrole akutnog bola u našoj studiji. Prema istraživanju Lempe i saradnika, kontinuirano primenjena infuzija tramadola i analgina kod ekstremno gojaznih pacijenata podvrgnutih operativnom lečenju kalkulozne holeciste otvorenom metodom i laparoskopijom, praktično je podjednako dobro postigla kontrolu postoperativnog bola kod obe grupe³⁰. Dobra kontrola bola se održavala i četvrtog postoperativnog dana.

Zaključak

Kontinuirana primena tramadola i metamizola u terapiji akutnog postoperativnog bola, kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj nefrektomiji pristu-

pom preko lumbotomije, obezbedila je bržu i bolju kontrolu bola u poređenju sa frakcioniranim načinom primene. Kombinacija ova dva analgetika u maksimalnim dnevnim dozama mogla bi da pruži značajan doprinos multimodalnom terapijskom pristupu tretmana akutnog bola. Kontinuiranim načinom administracije, aplikovani su analgetici u značajno manjim dozama u poređenju sa frakcioniranim načinom administracije, čime je smanjen rizik od nastanka neželjenih efekata terapije.

Literatura

1. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anesthesiol* 2009; 22:588–93.
2. Wu C, Raja S. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377:2215–25.
3. Hartjen K, Fisher MV, Mewer R et al. Preventive pain therapy: preventive tramadol infusion versus bolus application in the early postoperative phase. *Anesthesists* 1996; 45(6):538–44.
4. 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; 97:534–40.
5. Philip DM. JCAHO Pain management standards are unveiled. *JAMA* 2000; 284:428–29.
6. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M et al: The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anesth* 2008; 25:267–74.
7. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain* 2010; 26:87–94.
8. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F: Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111:657–77.
9. Stamenković D, Lađević N: Bol i geni. *SJAIT* 2014; 5/6:311–315.
10. Brennan TJ: Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152:S33–40.
11. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side-effects: meta-analysis of randomised controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102:1249–60.
12. Remy C, Marret E, Bonnet F: Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anesth* 2005; 94:505–13.
13. LA Moreno Rocha, FJ Lopez Munoz, JR Medina Lopez, AM Dominguez Ramirez. Effect of tramadol on metamizol pharmacokinetics and pharmacodynamics after single and repeated administration in arthritic rats. *Saudi Pharmacol J* 2015; 1–11.
14. Keila Ida. Tramadol plus metamizol combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Anesth* 2013; 232–41.
15. Spacek A, Goraj E, Neiger F et al: Superior postoperative analgesic efficacy of a continuous infusion of tramadol and dipyrone versus tramadol alone. *Acute Pain* 2003; 5:3–9.
16. Stamer VM, Hother F, Lehnen K, Stuber F. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continuous infusion versus patient controlled analgesia. *Anesthesist* 2003; 52:33–42.
17. Teixeira R, Monteiro E, Campagnol D et al. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Vet Anesth Analg* 2013; 40:641–49.
18. Blondel L, Richard D, Azadfar D et al. Pharmacologic therapy for acute pain. *American Family Physician* 2013; 87:766–772.
19. Kaufmann J, Yesiloglus S, Patermann B et al. Controlled release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *PubMed* 2009; 271–275.
20. Kemal O, Sahin S, Apan A. Comparison of tramadol, tramadol/metamizol and tramadol/lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain. *J of Turkish Society of Anesth* 2007; 4:24–31.
21. Montes A, Warner W, Puig M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anesth* 2000; 85:217–23.
22. Striebel HW, Hackenberger J. A comparison of tramadol and metamizol infusion with the combination tramadol infusion plus ibuprofen suppositories for postoperative pain management following hysterectomy. *Anesthesist* 1992; 42:354–60.
23. Zylber Katz E, Granit L, Stessman J et al. Effect of age on pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharm* 1989; 36:513–16.
24. Levy M, Zylber Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokin* 1995; 28:216–234.
25. Raffa B, Friderichs E, Reimann W et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol* 1993; 267:331–40.
26. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacol* 2004; 43:879–923.
27. Stamer U, Lehnen K, Hother F et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 231–238.
28. Tighe P, Wendling L, Patel A et al. Clinically derived early postoperative pain trajectories differ by age, sex and type of surgery. *Pain* 2015; 156:609–617.
29. Macintyre P, Jarvis D. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64:357–364.
30. Lempa M, Kohler L. Postoperative pain relief in morbidly obese patient: feasibility study of a combined dipyrone/tramadol infusion. *Pain* 1999; 2:172–175.