پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۴ مهر سال ۱۳۹۰ (۱۱۱-۱۰۶)

اثر ضد سرفه ای ترامادول در بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم

جواد غفاری[۱] محمدجعفر صفار[۱] ابراهیم صالحی فر[۲] رویا قاسمیان[۳] محمد خادملو[۴]

چکیده

سابقه و هدف : سرفه‌های شدید، مزاحم و طولانی مدت در مبتلایان به سیاه سرفه سبب اختلال در فعالیت روزانه آنان و یا والدین مبتلایان می‌گردد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر ترامادول در تسکین سرفه و شدت بیماری در بیماران مبتلا به بیماری سیاه سرفه بود.

مواد و روش ها : ۶۰ نفر از افراد بالغ ۱۵ تا ۳۵ ساله با تشخیص بیماری سیاه سرفه بر اساس راهنمای تشخیصی WHO و CDC مورد مطالعه قرار گرفتند. بر اساس شدت علائم بالینی، بیماران به دو دسته شدید و متوسط تقسیم شدند. بیماران در گروه مورد تحت درمان با آزیترومایسین و ستریزین و ترامادول قرارگرفته ولی گروه شاهد فقط آزیترومایسین و ستریزین دریافت داشته اند.

یافته ها : در گروه مورد ۴۳/۳۳ درصد مرد و ۵۶/۶۶ درصد زن بودند، ۵۳/۳۳ درصد علائم شدید و ۴۶/۶۷ درصد علائم متوسط داشتند. در گروه شاهد ۴۶/۶۶ درصد مرد و ۵۳/۳۳ درصدزن بوده‌اند که ۵۶/۶۶ درصد علائم شدید و ۴۵/۳۴ درصد علائم متوسط داشتند. پس از یک هفته درمان در گروه مورد وضعیت سرفه در ۲۳/۳۳ درصد شدید و ۲۰ درصد متوسط بود($p<۰/۰۵$). اما در گروه شاهد، ۴۳/۳۳ درصد شدید و ۳۳/۳۳ درصد متوسط بود ($p>۰/۰۵$).

استنتاج : کاهش سریعتر و مناسب‌تر در علائم بالینی بویژه سرفه، با داروی ترامادول با دوز مناسب می‌تواند سبب بهبود کیفیت زندگی بیماران فوق گردد.

واژه‌های کلیدی: سیاه سرفه، سرفه، ترامادول

مقدمه

سیاه سرفه، بیماری باکتریایی شدیداً مسری دستگاه تنفسی و تنها بیماری قابل پیشگیری با واکسن بوده که شیوع آن در حال افزایش می‌باشد(۱). پس از به کارگیری همگانی واکسن سیاه سرفه در ایران از سال ۱۳۶۳ تا ۱۳۶۸، موارد بروز بیماری کاهش جدی یافت و علی‌رغم پوشش بالای واکسیناسیون، طی سال‌های اخیر شیوع بیماری افزایش یافت(۲). به همراه افزایش موارد بیماری، تغییراتی در چگونگی شیوع بیماری در سنین مختلف نیز عارض گشته، به طوری که موارد عمده بیماری در گروه سنی نوجوانان و جوانان اتفاق می‌افتد. بیماری در

مولف مسئول: جواد غفاری– ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا
Email: javadneg@yahoo.com
۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۸۹/۹/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۲/۳ تاریخ تصویب : ۹۰/۶/۲۶

www.SID.ir

شکل کلاسیک دارای سه مرحله کاتارال (۱ تا ۲ هفته)، پاروکسیسمال (۴ تا ۶ هفته، با حملات سرفه‌های رگباری شدید، whoop، برافروختگی صورت و بیرون زدگی کره چشم و استفراغ پس از پایان سرفه) و نقاهت (ادامه سرفه‌های مزاحم برای هفته‌ها و ماه‌ها) می‌باشد. تشخیص قطعی بیماری نیازمند امکانات وسیع و با کشت، PCR و DFA و یا سرولوژی می‌باشد که همیشه و در همه جا امکان پذیر نمی‌باشد(۳،۱). برای اصلاح مشکل فوق تشخیص بالینی بیماری توسط World Health Organization (WHO) و Center for Diseases Control and Prevention (CDC) پیشنهاد شد(۴،۳). تظاهرات بالینی عفونت و بیماری سیاه سرفه در دوران نوجوانی، جوانی بسیار متنوع و از موارد عفونت بسیار خفیف کوتاه مدت، مشابه سرماخوردگی تا شکل کلاسیک بیماری با شدت کمتر و یا سرفه‌های طولانی مدت (هفته‌ها و ماه‌ها) متغیر می‌باشند. مشکل اساسی بیماری در نوجوانان و بالغین سرفه‌های مزاحم طولانی مدت و غالباً تشخیص داده نشده‌ای می‌باشد که باعث اختلال در فعالیت روزانه فرد و یا والدین بیماران مبتلا می‌گردد. درمان اختصاصی سیاه سرفه در مرحله کاتارال و یا هفته اول پاروکسیسمال سبب بهبودی از بیماری می‌گردد ولی درمان اختصاصی پس از آن تاثیری بر روند بیماری جز ممانعت از انتقال عفونت به دیگران ندارد. به دلیل سرفه‌های مزاحم بیماری، درمان‌های ضدسرفه‌های مختلف برای تسکین آن در بیماران مبتلا به سیاه سرفه با نتایج متفاوت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. منجمله: بتا-۲-آگونیست‌ها، دکسترومتورفان، آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای مختلف گیاهی و اوپیوئیدها. ترامادول یک داروی شبه مخدری با اثر مرکزی می‌باشد که به عنوان داروی ضد درد در دردهای متوسط تا شدید مصرف می‌گردد ولی مصرف آن به عنوان داروی ضد سرفه بسیار اندک گزارش شده است(۵). در مطالعه‌ای در بیماران با آرتریت روماتوئید و بیماری ریوی انترسیسیل به دنبال مصرف ترامادول علاوه بر درد روماتیسمی، سرفه آن‌ها بهبودی قابل ملاحظه‌ای داشته است(۶).

بر اساس دانسته‌های فوق هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر Tramadol (Ultram) یک اوپیوئید صناعی با عوارض بسیار کمتر از انواع طبیعی آن، در تسکین سرفه‌های مزاحم بیماران مبتلا به سیاه سرفه و یا شبه سیاه سرفه می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی، یک سویه‌کور بوده است که در سال ۱۳۸۷ در کلینیک بیماری‌های تنفسی مجتمع درمانی طوبی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است. افراد بالغ ۱۵ تا ۳۵ ساله که مبتلا به سیاه سرفه بوده‌اند و سابقه اعتیاد، مصرف مواد الکلی، داروهای ضد تشنج، ضد افسردگی و داروهای وقفه دهنده MAO، بیماری‌های کبدی و کلیوی نداشته‌اند و همچنین خانم‌های حامله و شیرده نبودند، با کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. افراد مورد مطالعه به صورت اتفاقی و تصادفی به این صورت که بیماران یکی پس از دیگری در گروه‌های الف یعنی بیماران با دریافت ترامادول (مورد) و گروه ب یعنی بیماران بدون دریافت ترامادول (شاهد) به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. تشخیص بیماری سیاه سرفه با استفاده از راهنمای تشخیصی WHO و CDC برای بیماری سیاه سرفه (۴،۳) انجام شده است (سرفه بیش از ۱۴ روز توام با یکی از نشانه‌های سرفه رگباری، Whoop، استفراغ پس از سرفه و بدون علت دیگر). شدت سرفه افراد با توجه به نشانه‌های بالینی آن‌ها در یک پرسشنامه ساخته شده نمره‌گذاری شد (جدول شماره ۱). به دلیل این‌که کشت بیماران بعد از هفته‌ها آماده می‌شود و اصولا علائم بیماران خود به خود تخفیف می‌یابد به همین خاطر مبنای تشخیصی بیماران ما همان‌طور که در بالا ذکر شده است بر اساس راهنمای بالینی تشخیصی بیماری بر اساس پروتکل‌های WHO و CDC بوده است.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱ : نمره گذاری علائم بالینی بیماران دارای سیاه سرفه

علامت	دارد	ندارد
فلاشینگ صورت آبی	۶	۲
فلاشینگ صورت قرمز	۵	۲
بیرون زدگی کره چشم	۵	۲
استفراغ پس از سرفه	۵	۲
Faint با سرفه	۵	۱
خستگی و بی حالی پس از سرفه	۴	۲
توان دفع خلط خود به خودی	۴	۲
تعداد سرفه هر وعده بیش از ۵ تا	۳	۱
تعداد سرفه وعده ها در هر حمله بیش از ۵ تا	۳	۱
مزاحمت در خواب شب	۳	۱

بیمارانی که نمره ۳۱ تا ۴۳ را کسب کرده باشند به عنوان بیماری شدید و آنان که نمره ۱۶ تا ۳۰ داشتند به عنوان بیماری متوسط لحاظ گردیده و وارد مطالعه شدند. افراد با نمره کمتر از ۱۶ به عنوان بیماری خفیف در نظر گرفته شده و در شروع مطالعه افراد با نمره کمتر از ۱۶ از مطالعه حذف شدند.

هر دو گروه بیماران تحت درمان با آزیترومایسین به میزان ۵۰۰ mg در روز اول و سپس روزانه ۲۵۰ mg برای ۴ روز بعدی و ستریزین ۱۰ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند. در گروه مورد علاوه بر موارد فوق، تحت درمان با قرص ترامادول ۵۰ mg روزانه برای یک هفته قرار گرفتند. بعد از یک هفته درمان بیماران در دو گروه مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند که چگونگی پاسخ هر بیمار به درمان را با توجه به درجه شدت قبل از درمان بیماری به انواع شدید، متوسط و خفیف تقسیم‌بندی شدند.

اطلاعات بدست آمده در هر دو گروه با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون Fisher's exact مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها

در کل ۶۰ نفر وارد مطالعه شده، که در دو گروه ۳۰ نفری مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات فردی و شدت بیماری در دو گروه قبل از درمان در جدول شماره ۲ آورده شده است. نتایج پس از درمان در گروه‌های مورد و شاهد در جدول شماره ۳ آورده شده است. پس از یک هفته درمان در گروه مورد از ۱۶ مورد شدید (۵۳/۳۳ درصد) قبل از درمان به ۷ مورد (۲۳/۳۳ درصد) و موارد متوسط از ۱۴ مورد (۴۶/۶۶ درصد) به ۶ مورد (۲۰ درصد) کاهش یافت. که در مجموع بهبودی ۵۶/۶۶ درصد را در گروه‌های فوق به همراه داشته است که در حد خفیف گزارش شده است. اما در گروه شاهد در موارد شدید از ۱۷ مورد (۵۶/۶۶

جدول شماره ۲ : خصوصیات دموگرافیک بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم با توجه به جنس و شدت بیماری در دو گروه موردو شاهد

گروه ها	گروه مورد				گروه شاهد			
شدت بیماری	شدید		متوسط		شدید		متوسط	
جنس	تعداد	انحراف معیار±میانگین	تعداد	انحراف معیار± میانگین	تعداد	انحراف معیار±میانگین	تعداد	انحراف معیار±میانگین
مرد	۷	۳۹ ± ۶	۶	۲۷ ± ۳	۸	۴۰ ± ۵	۶	۲۶± ۳
زن	۹	۳۸ ± ۶	۸	۲۵ ± ۳	۹	۳۷ ± ۵	۷	۲۴ ± ۳
جمع	۱۶	۳۸/۵ ± ۶	۱۴	۱۴ (۲۶ ± ۳)	۱۷	۳۸/۵ ± ۵	۱۳	۲۵ ± ۳

جدول شماره ۳ : اثر درمانی ترامادول در بیماران مبتلا به سیاه سرفه مزاحم در مقایسه با قبل از درمان

گروه ها	گروه مورد			گروه شاهد		
شدت بیماری	قبل از درمان	بعد از درمان	سطح معنی داری	قبل از درمان	بعد از درمان	سطح معنی داری
جنس	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
شدید	۱۶ (۵۳/۳۳)	۷ (۲۳/۳۳)	۰/۰۱۳	۱۷ (۵۶/۶۷)	۱۳ (۴۳/۳۳)	۰/۶۳۵
متوسط	۱۴ (۴۶/۶۶)	۶ (۲۰)	۰/۰۰۱	۱۳ (۴۳/۳۳)	۱۰ (۳۳/۳۳)	۰/۵۷۶
جمع	۳۰ (۱۰۰)	۱۳ (۴۳/۳۳)	۰/۰۰۱	۳۰ (۱۰۰)	۲۳ (۷۶/۶۶)	۰/۵۹۶

Archive of SID

www.SID.ir

درصد) به ۱۳ مورد (۵۳/۳۳ درصد) و موارد متوسط از ۱۳ مورد (۴۳/۳۳ درصد) به ۱۰ مورد (۳۳/۳۳ درصد) ترامادول فقط در ۲۳/۳۳ درصد در حد خفیف گزارش شده است. حدود ۸۰ درصد خانواده‌های بیماران از وضعیت بهتر شدن بیماران فرد رضایت‌مندی داشتند.

بهبودی در علائم بالینی، خواب و حتی درد قفسه سینه و بدن ناشی از سرفه‌های شدید در این بیماران به خصوص گروه مورد قابل ملاحظه بوده است. یکی دیگر از نتایج این مطالعه کاهش قابل ملا حظه غیبت از کاهش را نشان داد. ولی در مجموع بهبودی بدون کار و مشکلات ناشی ازآن در این بیماران بوده است که در گروه مورد ۸۵ درصد بیماران پس از یک هفته به محل کار خود برگشته ولی این رقم در گروه شاهد ۴۵ درصد بوده است.

در گروه مورد نمره متوسط موارد شدید در هر دوجنس ۶ ± ۳۸/۵ و موارد متوسط ۳ ± ۲۶ بوده است و در گروه شاهد نمره متوسط موارد شدید در هر دو جنس ۵ ± ۳۸/۵ و موارد متوسط ۳ ± ۲۵ بوده است.

بحث

نتیجه مطالعه حاکی از اثر بخشی بسیار مناسب ترامادول در تسکین سرفه بیماران نوجوان و جوان مبتلا به سیاه سرفه و بازگشت به فعالیت عادی روزانه آنان بوده است. سرانجام عفونت سیاه سرفه در نوجوانان و جوانان و بالغین از موارد آلودگی بدون علامت، شباهت‌های بالینی با عفونت‌های ویروسی تنفسی کوتاه مدت یک تا دو هفته، شکل کلاسیک بیماری تا سرفه‌های طولانی مدت، هفته‌ها الی ماه‌ها و توام با اختلال در خواب شبانه و یا در کار روزانه و حتی آپنه طی سرفه متغیر می‌باشد. مهمترین نشانه بالینی بیمار که دلیل مراجعات مکرر به پزشک و همچنین سبب غیبت از کار روزمره می‌شود، سرفه‌های مزاحم می‌باشد. علی‌رغم نقش بارز بیماری سیاه سرفه در ایجاد سرفه‌های طول کشیده در این گروه بیماران، تشخیص بیماری یا داده نشده و یا آن‌که با تاخیر انجام می‌شود لذا درمان مناسب آنتی‌بیوتیک برای کاستن از شدت بیماری و بهبودی زودتر ممکن نیست. به دلیل سرفه‌های مزاحم و آزار دهنده و مزمن به همراه با اختلال خواب شبانه این بیماران تحت درمان با داروهای مختلف ضدسرفه و ضدحساسیت قرار می‌گیرند(۴،۳).

تشخیص بیماری سیاه سرفه در بیماران ما بر اساس علائم بالینی کلاسیک بوده است(۴-۱). در یک بررسی آزمایشگاهی با استفاده از محیط کشت اختصاصی توسط مرکز بهداشت استانی بر روی بیماران ارجاعی با علائم بالینی هماهنگ با بیماری سیاه سرفه انجام گرفت و انتشار پیدا نکرده است، از ۳۰ بیمار مورد مطالعه ۳ مورد مثبت بوده است که دلالیل متعددی برای کاهش موارد مثبت شدن منجمله: درمان قبلی با آنتی‌بیوتیک، نمونه‌گیری نامناسب و نمونه‌گیری تاخیری از اهم آنان می‌باشند. در بهترین شرایط و در مراحل بسیار ابتدائی حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد مثبت می‌گردد(۷).

همان‌طور که گفته شد مطالعات چندانی در این زمینه تاکنون بدست نیامده است اما اخیراً مطالعه‌ای که توسط Louly و همکاران او در بیماران با آرتریت روماتوئید و بیماری ریوی انترسیسیل که دارای سرفه بوده‌اند صورت گرفت که به درمان‌های معمول جواب نداده‌اند داروی ترامادول ۱۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۶ روز استفاده کرده‌اند و پاسخ بسیار خوبی دریافت کرده‌اند(۶). البته مطالعات زیادی راجع به مصرف ترامادول در دردهای ناشی از بیماری‌های مختلف انجام شده است که دوز مصرفی آن بین ۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز متفاوت بوده است(۱۰- ۸).

یک مطالعه دیگر که بر روی ۶ نفر داوطلب سالم صورت گرفته است و دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم ترامادول روزانه مصرف کرده‌اند، نشان داد که واکنش‌پذیری رفلاکس حنجره با ترامادول بسیار بیشتر از کدئین مهار شده است. هیچ ارتباطی بین اثر آن روی حنجره و عوارض جانبی دیده نشده است(۱۱). در مطالعه

Archive of SID

www.SID.ir

دیگری که بر روی سرفه در گربه‌ها انجام شده است. پارامترهای سرفه به دنبال ترکیبات مختلفی از جمله کدئین، پنتازوسین، تیلیدین، بوتورفانول و همچنین ترامادول کاهش یافته بودند(۱۲).

ترامادول یک ماده مخدر نیمه صناعی است که به عنوان مسکن و ضد درد در موارد دردهای متوسط و شدید در بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۳). چون تجربه زیادی از قبل برای دوز دارو بر روی علائم بالینی ریوی از جمله سرفه در انسان وجود نداشته است، با توجه به محدوده مجاز دوز روزانه دارو در بالغین در این مطالعه ۵۰ میلی گرم روزانه از ترامادول را برای بیماران خود انتخاب کرده ایم.

همان‌طور که از نتایج بر می‌آید گر چه درمان کلاسیک همانند یک ماکرولید به همراه سایر داروها مثل آنتی‌هیستامین و بتااگونسیت‌ها می‌توانند در کاهش دادن علائم بالینی بیماران سیاه سرفه اثر مناسبی داشته باشند.

در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در پاسخ به درمان بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشته است. ترامادول سبب کاهش معنی‌داری در شدت علائم بالینی بیماری در گروه مورد شده بود و این کاهش سبب بهبودی و تسریع در بازگشت بیماران به کارها و فعالیت‌های روزانه نسبت به گروه شاهد شده بود. در این گروه بهبودی در حدود ۵۶/۶۶ درصد بود. منظور از بهبودی تبدیل شدن از فرم‌های شدیدتر به فرم‌های خفیفتر بیماری می‌باشد. در این گروه در نهایت درمان ۱۷ نفر به فرم خفیف بیماری تبدیل شده اند که بسیار قابل توجه است. در گروه شاهد که درمان بدون ترامادول بوده است این بهبودی بسیار کمتر بوده است به طوری‌که در نهایت درمان فقط ۷ نفر به فرم خفیف بیماری درآمده بوده‌اند (۲۳/۳۳ درصد) و همچنان حدود ۷۶/۶۷ در صد بیماران به فرم‌های متوسط تا شدید باقی مانده‌اند.

نه تنها بیماران از نظر علائم بالینی در گروه مورد نسبت به شاهد بهبودی بیشتری را نشان داده‌اند، بلکه از نظر کیفیت زندگی مثل خواب، فعالیت و کار نیز در این گروه بسیار بهتر و مناسب‌تر بودند. علی‌رغم این‌که عوارض جانبی گزارش شده برای داروی ترامادول در حدود ۵ درصد می‌باشد(۵،۱۰) ولی در یک مورد از بیماران ما کمی حالت خواب آلودگی وجود داشته است (۳/۳۳) که البته عدم وجود عوارض جانبی بالا احتمالاً به دلیل دوز کم این دارو در بیماران ما بوده است. عوارض دیگری مثل سرگیجه، بیقراری، تهوع و استفراغ، خستگی و یا لرزش دیده نشد.

در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به اثر مثبت ترامادول در تسکین سرفه‌های آزاردهنده غیر قابل کنترل و با رد سایر علل می‌توان از ترامادول در این مورد استفاده کرد. انجام مطالعات تکمیلی با دوزاژ متفاوت و تعداد نمونه‌های بیشتر و مدت طولانی‌تر توصیه می‌شود.

References

1. Cherrry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J 2005; 24(5 Suppl): s25-s34.
2. Center for Diseases Control and Prevention. Guideline for surveillance of pertussis. 2nd ed. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, 2009 (Persian).
3. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed, Philadelphia: Saunders; 2004. P 1588-1608.
4. American Academy of Pediatrics. Pertussis, in: Pickering LK, Baker CG, Long SS, McMillan JA. Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases. 27th ed, Elk

Archive of SID

www.SID.ir

Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. P 498-520.

5. Raffa RB, Friderichs B, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non opiord components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analyesic. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260(1): 275-285.
6. Louly PG, Medeiros-Souza P, Santos-Neto L. N-of-1 double-blind, randomized controlled trial of tramadol to treat chronic cough. Clin Ther 2009; 31(5): 1007-1013.
7. Worid health organization. Pertussis Available at: http://www.who.int/immunization-monitoring/disease/partussis/tn/index.html. Accessed Septembers 2006.
8. Sarbu A, Radulescu F, Robertson S, Bouchard S. Onset of analgesic effect and plasma levels of controlled-release tramadol (Tramadol Contramid once-a-day) 200-mg tablets in patients with acute low back pain. J Opioid Manag 2008; 4(5): 285-292.
9. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. Expert Rev Neurother 2007; 7(12): 1775-1784.
10. Lee Y, Lee B, Park BJ, Lee CK, Yoo B, Lim K, et al. Tramadol 37.5 mg acetaminoplen 325 mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain. A 1 week, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Clin Ther 2006; 28(12): 2052-2060.
11. Szeuely SM. Vickers MD. A comparison of the effects of codeine and Tramadol on laryngeal reactivity, Eur J Anaesthesiol 1992: 4(2): 111-120.
12. Nosalova G. Actions of drugs affecting the cough reflex. Bratisl Lek Listy 1998; 99(10): 531-535.
13. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. 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 Manage 2004; 28(1): 59-71.

Archive of SID

www.SID.ir