

# UTILISATION CLINIQUE DU TRAMADOL

M. E. Gentili\*, J-P. Estèbe\*\*, \*Anesthésie-Réanimation, C.M.C. Saint-Vincent, Volney, 35000 Rennes, \*\*D.A.R. 2, C.H.R.U. Pontchaillou, 35000 Rennes, France.

## INTRODUCTION

Le tramadol est un antalgique d'action centrale utilisé depuis 1977 en Allemagne ; il a été introduit très récemment en France. Son originalité pharmacologique qui le rattache en partie aux opiacés classiques justifie sa place dans l'arsenal thérapeutique, en particulier dans le domaine de la douleur aiguë, dont la douleur postopératoire, mais aussi dans celui des algies chroniques. Enfin, les différentes présentations thérapeutiques de la molécule rendent son utilisation clinique aisée tant par voie entérale que parentérale ainsi que par voie locorégionale.

## 1. PHARMACOLOGIE DU TRAMADOL

### 1.1. STRUCTURE MOLECULAIRE ET MODE D'ACTION DU TRAMADOL

Le tramadol est une molécule de synthèse. Sur le plan de sa structure moléculaire, le tramadol est proche des opiacés et n'a pas d'activité antagoniste [1]. Sa structure moléculaire s'apparente plus particulièrement à la codéine et comprend un cycle benzène et un cycle hexane. Le radical méthyl, commun à la codéine et présent sur le cycle benzène, explique la faible affinité de ce composé pour les récepteurs morphiniques [2]. Il se présente sous la forme d'un mélange racémique de deux énantiomères dotés d'activités pharmacologiques synergiques sur les phénomènes douloureux [1] :

1. l'énantiomère + (T+) agit comme un opioïde avec une affinité faible pour les récepteurs  $\mu$  et quasi négligeable pour les autres récepteurs des opioïdes endogènes ( $\kappa$ ,  $\delta$ ) ; il inhibe aussi le recaptage de la sérotonine.
2. l'énantiomère - (T-) apparaît surtout comme un inhibiteur spécifique de la noradrénaline (5 à 10 fois plus que l'isomère +) [5].

Le métabolite principal de la biotransformation du tramadol est le O-déméthyl-tramadol (M1). Son potentiel analgésique est 2 à 4 fois supérieur à celui du tramadol. L'affinité de ce composé pour les récepteurs  $\mu$  est 4 à 200 fois plus forte que celle du tramadol [2, 3]. Lorsque sa production est réduite (métaboliseurs lents) ou bloquée spécifiquement par la quinidine, on n'observe pas de modification significative de l'intensité de la réponse antalgique [4]. Le M1, par contre, à la différence de la molécule mère, ne semble pas capable d'action inhibitrice sur les voies monoaminergiques et sur la recapture de la

sérotonine en particulier [5]. Les autres métabolites du tramadol seraient sans effets physiologiques [6, 7]. L'action synergique d'un effet opioïde même faible et d'un mécanisme non opioïde (sérotoninergique et noradrénergique) est vraisemblablement responsable de l'effet antalgique du tramadol.

L'affinité du tramadol pour les récepteurs  $\mu$  est 6000 fois plus faible que celle de la morphine pour cette catégorie de récepteurs ; de même elle apparaît 1000 fois plus faible que celle de la méthadone, 100 fois plus faible que celle du dextropropoxyphène, 10 fois plus faible que pour la codéine et équivalente à celle du dextrométorphan. Le corollaire de cette faible affinité pour ces récepteurs opioïdiques est bien entendu une action antalgique faible à modérée par cette voie : l'action antalgique du tramadol ne peut pas uniquement s'expliquer par un effet morphinique. On trouvera cependant deux intérêts non négligeables, en pratique clinique, à cette faible affinité pour les récepteurs à savoir une quasi-absence d'effet dépressur respiratoire [8, 9] et un risque d'accoutumance très faible [10, 11].

L'action sur les sites morphiniques ne peut expliquer à elle seule son efficacité analgésique. L'injection de naloxone antagoniste spécifique des morphiniques bloque partiellement son action antalgique [7]. L'injection intraveineuse d'un antagoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques (yohimbine ou idazoxam) » [7, 12] ou d'un antagoniste de la sérotonine (ritansérine) [13] diminue significativement l'effet antalgique qui alors peut être totalement supprimé par l'injection secondaire de naloxone.

En inhibant au niveau central la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, le tramadol augmente leur concentration au sein du système nerveux central : on sait en effet le rôle joué par ces deux neurotransmetteurs dans le contrôle des informations au niveau des voies inhibitrices descendantes, expliquant en partie l'effet antalgique de cette molécule et son intérêt dans certains modèles de douleurs chroniques répondant habituellement mal aux opiacés .

## 1.2. PHARMACOCINETIQUE DU TRAMADOL

L'absorption orale du tramadol est rapide et quasi-complète : une dose de 100 mg administré à des volontaires sains induit un pic plasmatique de 280 à 308  $\text{ng.mL}^{-1}$  dans les deux heures [14]. Le pic plasmatique à 15 min et 2 heures après l'injection IV de la même dose est respectivement de 613 et 409  $\text{ng.mL}^{-1}$  [15]. L'augmentation des doses accroît bien entendu la biodisponibilité ; un effet de saturation du phénomène de «first hepatic pass» expliquerait ceci. La biodisponibilité est également bonne par voie rectale ou IM [5].

Le volume de distribution du tramadol après administration orale est approximativement de 2,7  $\text{L.kg}^{-1}$  [15]. La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 % [14]. Le tramadol traverse la barrière placentaire : les concentrations dans la veine ombilicale représentent 80 % des concentrations observées chez la mère [15] et 0,1 % de la dose administrée se retrouve dans le lait maternel [14].

Le tramadol administré oralement subit le classique phénomène de premier passage hépatique : environ 30 % est éliminé dans les urines sous forme inchangée et 60 % sous forme de métabolites [15].

Le tramadol est métabolisé dans le foie par deux voies : tout d'abord une déméthylation (cytochrome P450) qui aboutit en particulier au M1 ; une partie des composés subit ensuite une conjugaison. 11 métabolites ont été identifiés : seul le M1 est actif pharmacologiquement. La concentration plasmatique moyenne du M1 est observée 3 heures après

administration orale [14]. Un dysfonctionnement hépatique se traduira par une diminution du métabolisme à la fois de la forme primaire et du M1 et un accroissement de la demi-vie d'élimination [14].

Le tramadol est essentiellement éliminé sous forme urinaire (90 %) et une petite partie par voie biliaire (10 %). Les demi-vies moyennes d'élimination du tramadol et du M1 sont respectivement de  $6,3 \pm 1,4$  et  $7,4 \pm 1,4$  heures selon que la molécule est administrée oralement ou IV [14]. Cette demi-vie d'élimination atteint 7 heures lorsque l'on répète les doses [15]. L'atteinte de la fonction rénale se traduira par un allongement significatif de cette demi-vie par rapport au sujet sain [14].

De même dans les atteintes hépatiques, et la cirrhose en particulier, la demi-vie d'élimination du tramadol est multipliée par 2 ou 3 et celle du M1 atteint 19 heures [14, 15].

### 1.3. PHARMACODYNAMIE

L'effet antalgique du tramadol est lié à la fois au composé racémique initial et au métabolite M1. Le taux plasmatique observé ne semble pas un bon index d'efficacité de l'analgésie [16].

L'analgésie débute moins d'une heure après l'administration orale et atteint son effet maximum en 2 à 3 heures [4, 7, 14].

Dans une étude, utilisant le réflexe polysynaptique R-III chez des volontaires sains après administration orale de 100 mg de tramadol le pic d'effet antalgique était observé entre 3 et 4 heures avec une durée d'analgésie d'environ 6 heures [17].

### 1.4. EFFETS SECONDAIRES

Le tramadol est un médicament peu toxique : la toxicité aiguë estimée par la DL50 en  $\text{mg.kg}^{-1}$  est 35 à 50 fois supérieure à la dose préconisée en clinique [18].

Cossmann et col [19] ont rapporté la fréquence d'effets secondaires liés à la prise de tramadol dans un collectif de 13 802 patients : bien entendu, la dose administrée et le mode d'administration ont une influence sur la survenue de ces effets secondaires. Environ 15,3 % de ces patients rapportèrent des effets secondaires essentiellement à type de nausées, vomissements, céphalées, et de vertiges : la plupart de ces phénomènes sont survenus à des doses de 200 mg plutôt qu'à des doses moindres. De plus, l'administration IV du produit favorise ces problèmes par rapport aux voies orales et IM.

Dans un autre collectif plus faible de patients (550) ayant reçu du tramadol, la fréquence de ces effets secondaires est rapportée respectivement à 7 et 90 jours du traitement soit : vertiges (26 et 33 %), nausées (24 et 40 %), vomissements (9 et 17 %), constipation (24 et 46 %), céphalées (18 et 32 %), somnolence (16 et 25 %), prurit (8 et 11 %), manifestations d'hyperexcitabilité (7 et 14 %), asthénie (6 et 12 %), sécheresse buccale (5 et 10 %), bouffées de chaleur (6 et 9 %) et diarrhée (5 et 10 %) [15].

Dans une méta-analyse regroupant 3 453 patients opérés et recevant soit du tramadol à doses variables, soit un placebo, soit de la codéine ou d'autres antalgiques mineurs, McQuay et col [20] retrouvent une incidence identique des effets secondaires à la fois par rapport aux études antérieures et aux autres antalgiques, en confirmant cependant qu'il y a bien une corrélation directe entre l'augmentation des doses de tramadol et l'incidence des effets secondaires observés.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés concernent la sphère digestive, à savoir nausées, vomissements, sécheresse buccale et constipation [21, 22].

Utilisé en obstétrique pour les douleurs du travail, le tramadol induit plus de nausées que la morphine [23]. L'injection lente IV (sur 1 à 2 min) est préférable pour réduire ces effets secondaires [15] ; de même, il est sans doute raisonnable d'associer lors de perfusions prolongées, dans le mode PCA en particulier, un antiémétique tel que le dropéridol [24]. Le tramadol semble ralentir moins le transit intestinal que d'autres opiacés comme la codéine, l'acétaminophène ou leur association [15]. Le tramadol comme la buprénorphine ont peu d'effets sur le tonus du sphincter d'Oddi à la différence de la pentazocine [25].

#### 1.4.1. EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Ces effets ont pu être comparés avec ceux d'autres opiacés chez des patients opérés. Houmes et col [26] ont mesuré comparativement la saturation en oxygène chez des patients recevant soit 50 mg IV de tramadol ou 5 mg de morphine. Il existait dans les deux groupes de patients des désaturations nettement plus marquées dans le groupe morphine où 13,3 % des patients ont vu leur saturation en oxygène baisser jusqu'à 86 %. De manière générale, on note avec le tramadol qu'il existe une diminution de la fréquence respiratoire mais pas du volume courant, et ce, dans une moindre proportion que pour la morphine [18] ; l'élimination du CO<sub>2</sub> en particulier n'est pas perturbée [27].

Baraka et col [28] ont étudiés dans un petit collectif de patient les effets de 100 mg de tramadol administrés par voie épidurale comparativement à 4 mg de morphine injectés par la même voie : ils concluent en faveur du tramadol au regard de l'absence d'effet dépresseur respiratoire (PaO<sub>2</sub>) dans ce groupe de patients alors que les scores de douleurs sont similaires dans les deux groupes de patients.

Cette très faible incidence des effets du tramadol sur la fonction respiratoire est retrouvée dans d'autres études comparant ce produit à la péthidine soit dans la période postopératoire en chirurgie orthopédique [29] ou même sous anesthésie générale en ventilation spontanée [30] : l'absence de retentissement sur l'élimination du CO<sub>2</sub> est une constante vraisemblablement en rapport avec la conservation du volume courant [30].

Deux cas de surdosage thérapeutique ont été rapportés dans la littérature [31] : ils concernent des enfants ; la symptomatologie associait coma et dépression respiratoire qui ont répondu au traitement habituel des comas aux opiacés à savoir la perfusion de naloxone ; la prudence s'impose cependant en raison du risque inhérent aux deux substances d'abaisser le seuil épileptogène.

#### 1.4.2. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

Il n'a pas été rapporté dans la littérature d'atteinte cardiaque ou de troubles cardio-circulatoires liés à l'utilisation de cette molécule. Onze cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients l'utilisant pour la première fois et ayant par ailleurs des antécédents d'allergie à la codéine [32].

Les autres effets secondaires concernent le système nerveux central : ont été rapportés essentiellement de la somnolence, des vertiges, de l'asthénie et des céphalées [33, 34]. Des crises comitiales ont été observées tant chez l'animal que chez l'homme [15] : en 1996, la Food and Drug Administration avait recensé 83 cas de manifestations comitiales chez des patients ayant reçu ou pris ce médicament en usage extra-hospitalier [15]. Ces troubles se sont manifestés dès la première prise, soit aux posologies recommandées, soit lorsque celles-ci ont été volontairement ou accidentellement dépassées. Dans la plupart des cas des facteurs de risques prédisposants ont été retrouvés : comitialité déclarée, antécédent de convulsion, traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage alcoolique ou d'autres drogues ou encore une infection neuroméningée [15].

La prise de certains médicaments abaissant déjà par eux-même le seuil épileptogène peut faciliter l'émergence de tels troubles ; ce sont les dépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la sérotonine, les anorexigènes, les inhibiteurs de la M.A.O. et les neuroleptiques [15]. La naloxone elle-même, utilisée en cas de surdosage en tramadol, peut faciliter la survenue d'épisodes comitiaux [15].

Il semble que le Tramadol déprime peu, chez l'animal, la réponse immunitaire à l'agression [35] : il pourrait être recommandé chez les patients immunodéprimés et douloureux.

#### 1.4.3. DEPENDANCE ET SEVRAGE

Comme tous les opiacés et malgré une faible affinité pour les récepteurs spécifiques, il existe un risque potentiel de dépendance dans les utilisations prolongées ou détournées : des syndromes de sevrage ont été rapportés dans certaines études ayant comporté l'administration de naloxone [36, 67].

L'utilisation en étude randomisée chez le toxicomane traité par méthadone, et en comparaison avec la morphine ne retrouve pas d'effets dysleptiques majeurs [36]. La Food and Drug Administration a recensé en 1996 115 cas de prises de ce produit à usage toxicomane allant de la simple prise à l'overdose en passant par des syndromes de sevrage [32]. Il est vraisemblable que ces problèmes de détournements toxicomaniaques se sont majoritairement produits, comme cela peut s'observer, lors de l'introduction de ce type de molécule dans la pharmacopée. Le sevrage lors des prises au long cours comme chez le cancéreux pose peu de problèmes [18].

#### 1.4.4. INTERACTIONS AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS

Peu de médicaments inter-agissent avec le tramadol. Dans la mesure où les I.M.A.O. bloquent le métabolisme intracellulaire de la noradrénaline et de la sérotonine, son usage concomittant avec le tramadol pourrait induire des effets secondaires sévères [38].

La carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol : en cas de prise concomittante de ces deux produits, elle peut réduire le bénéfice de l'effet antalgique et nécessiter d'augmenter substantiellement les doses de tramadol [15]. La quinidine inhibiteur sélectif du cytochrome P450 peut bloquer la formation du M1 et diminuer l'effet sur la douleur [15].

La cimétidine peut augmenter les demi-vies d'élimination de ce produit et du métabolite M1 : en réalité la pharmacocinétique est peu modifiée [15].

Enfin, de rares cas d'intoxication à la digoxine ont été rapportés ainsi que des allongement du temps de Quick chez des patients traités par warfarine [15].

## 2. UTILISATION CLINIQUE DU TRAMADOL

### 2.1. TRAMADOL ET ANESTHESIE BALANCEE

Stoffregen [39] a été le premier à utiliser le tramadol en peropératoire à la place du fentanyl dans le but de réduire l'incidence des dépressions respiratoire en postopératoire. Ces premiers résultats positifs ont été confirmés [40]. Cependant, d'autres études ont montré que 60 à 90 % des patients nécessitaient un approfondissement de l'anesthésie en raison d'une analgésie insuffisante [41, 42]. Un éditorial du British Journal of Anaesthesia rappellera le risque de mémorisation en cours d'anesthésie pour le patient [43]. Une étude plus récente dans la même revue [44] étudiant un groupe de patients opérés en chirurgie orthopédique ou gynécologique et recevant 100 mg, 200 mg de tramadol ou du sérum

physiologique avec une anesthésie entretenue avec de l'isoflurane (0,7 %) montrait que le tracé E.E.G. était compatible avec une profondeur d'anesthésie suffisante. Plus récemment Lauretti et col [45] rapportent dans une étude l'intérêt de l'association tramadol-piroxicam pour l'analgésie péri-opératoire : un cas de mémorisation chez un patient est cependant rapporté.

## 2.2. TRAMADOL ET ANALGESIE POSTOPERATOIRE

### 2.2.1. TRAMADOL PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Houmes et col [26] ont comparé l'injection IV de 50 mg de tramadol à 5 mg de morphine pour soulager la douleur en chirurgie gynécologique : sur les douleurs modérées, les deux produits se sont révélés équivalents, cependant la morphine était plus efficace sur les douleurs de forte intensité ; les phénomènes de désaturation étaient nettement plus marqués dans le groupe morphine.

Carilo et col [46] ont rapporté que l'injection IV de 100 mg de tramadol était plus efficace que 50 mg pour traiter des douleurs en chirurgie orthopédique. Le début de l'analgésie était plus court et la durée d'action plus longue dans le groupe 100 mg. Vickers et col dans une étude en double aveugle [47] ne retrouvent pas de différence significative en terme d'analgésie entre le tramadol (100 mg IV puis 100 à 250 mg IV ou IM) et la morphine (5 mg IV puis à 20 mg IV ou IM).

Chrubasik et col ont étudié deux modes de perfusion du tramadol en chirurgie abdominale, chaque groupe recevait initialement 150 mg de tramadol et un des groupes avait une perfusion continue de 15 mg/h de ce produit : une perfusion discontinue supplémentaire de 100 mg était injectée à la demande. Le groupe avec une perfusion continue avait de meilleurs scores de douleur que l'autre groupe ; la dose totale perfusée était cependant plus importante dans ce groupe ainsi que les effets secondaires [48]. Dans une autre étude 150 mg de tramadol IV sont aussi efficaces que 2 mg de morphine par voie péridurale pour soulager les premières douleurs en chirurgie thoracique : le retentissement sur la fonction respiratoire étant plus marqué dans le groupe morphine [49].

### 2.2.2. TRAMADOL EN P.C.A.

Le tramadol a été utilisé en postopératoire sur le mode P.C.A. Lorsqu'il a été comparé à la péthidine, il s'est montré aussi efficace [8, 15]. L'administration par P.C.A. s'est montré plus efficace que les perfusions IV continues (0,35 à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) [15, 50].

### 2.2.3. TRAMADOL PAR VOIE PERIDURALE

Le tramadol a été injecté par voie péridurale pour l'analgésie postopératoire : il apparaît supérieur en efficacité à la bupivacaine [15] avec cependant plus d'effets secondaires. Baraka et col retrouvent des effets antalgiques similaires à ceux de la morphine (100 mg versus 4 mg) [28]. Cependant, en cas de perfusion continue de ces deux produits par voie péridurale, la morphine apparaît plus puissante ce qui va dans le sens d'études chez l'animal suggérant que le tramadol au niveau péridural agirait surtout par diffusion systémique [51].

Administré par voie caudale chez l'enfant comparativement et en association avec la bupivacaine, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les groupes de patients ni de prolongation de l'analgésie induite par la bupivacaine [52].

### 2.2.4. TRAMADOL INTRA-ARTICULAIRE

Une seule étude compare le tramadol (10 mg) à la morphine par cette voie avec des scores de douleurs meilleurs pour la morphine [53].

### 2.2.5. TRAMADOL PER OS

Les quelques études [15, 54] ont montré une équivalence d'analgésie avec le dextropropoxyphène, la pentazocine ou l'association codéine paracétamol. L'efficacité est bien entendu dose-dépendante (de 50 à 200 mg) ainsi que les effets secondaires. Une méta-analyse de différentes études réalisées en chirurgie dentaire confirme l'efficacité dose-dépendante de cette molécule qui semble moins bonne que celle obtenue avec la codéine qui entraîne par contre plus d'effets secondaires [20].

### 2.3. TRAMADOL ET LES AUTRES DOULEURS AIGUES

Du fait de sa bonne tolérance cardiovasculaire, le tramadol a été utilisé dans l'infarctus du myocarde [18]. Il a aussi été utilisé dans le traitement des coliques biliaires et autres algies abdominales [18]. Il apparaît moins efficace que les traitements classiques dans les douleurs de colique néphrétique[15].

En obstétrique, pour les douleurs du travail, le tramadol s'est avéré aussi efficace que la péthidine avec moins de dépression respiratoire du nouveau-né [15, 18].

### 2.4. TRAMADOL ET DOULEUR CHRONIQUE

#### 2.4.1. DOULEUR CANCEREUSE

Du fait de sa structure racémique et des spécificités de son mode d'action, le tramadol apparaît comme une molécule intéressante dans ces indications où s'intriquent souvent douleurs neurogènes et douleurs de nociception. Cependant, Rodrigues et col dans un collectif de 51 patients montrent que le tramadol est plus efficace sur les douleurs osseuses (83 %) et viscérales (61 %) que sur les douleurs neurogènes (33 %).

Globalement, le tramadol apparaît très efficace dans les douleurs peu sévères à moyenne [10] mais reste moins puissant que la morphine à libération prolongée [18]. Il paraît cependant légitime de le recommander au début de la prise en charge des patients en raison de sa souplesse d'utilisation. Le développement d'une forme à libération prolongée est actuellement en cours d'évaluation [55].

#### 2.4.2. DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES

Le tramadol a été proposé dans les douleurs chroniques ostéo-articulaires[21] où son efficacité est équivalente à celle du paracétamol avec cependant plus d'effets secondaires. D'autres études montrent une relative supériorité par rapport au dextropropoxyphène [15]. Les douleurs neurogènes et les douleurs zostériennes en particulier répondent en général aux antidépresseurs ; il était logique de proposer le tramadol dans cette indication [56].

## CONCLUSION

Le tramadol est une molécule originale tant dans sa structure que dans son mécanisme d'action. Son spectre d'action est celui des douleurs d'intensité faible à moyenne ; les effets secondaires intéressent surtout la sphère digestive et le risque de dépression respiratoire aux doses thérapeutiques habituelles est quasiment nul. Ses modalités d'utilisation sont très souples et ce par différentes voies. Le relais par des molécules plus puissantes ne pose pas de problème d'antagonisme donc de délai. Cette molécule a sa place tant en douleur aiguë que pour les pathologies chroniques. Sa conception permet d'espérer d'autres molécules dotées d'effets synergiques et capables d'activer plusieurs types de récepteurs.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Cod EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an «atypical» opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:275-285
- [2] Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 1988;38:877-880
- [3] Friderichs E, Becker R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. *ArchPharmacol* 1991;343(suppl):9,abstract
- [4] Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997;53suppl:18-24
- [5] Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethylation, on serotonin (5-HT) e flux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Brit J Anaesth* 1997;79:352-356
- [6] Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-System Pharm* 1997;54:643-652
- [7] Collart, Luthy C, Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man. *Br J Pharmacol* 1993;35:73P
- [8] Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-296
- [9] Houmes RJM, Voets MA, Verkaaika, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-514
- [10] Osipova NA, Novikov GA, Beresnev VA, Loseva NA. Analgesic effect of tramadol in cancer patient with chronic pain: a comparison with prolonged action morphine sulfate. *Current Therapeutic Research* 1991;50:812-821
- [11] Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1991;27:7-17
- [12] Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharm* 1992;224:83-88
- [13] Raffa RB, Friderichs E, Reimann, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an «atypical» opioid analgesic. *J Pharm Exper Ther* 1992;260:275-285
- [14] Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutics potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:315-340
- [15] Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:643-652
- [16] Hackl W, Fitzals, Lackner F. Fentanyl or tramadol in patient-controlled analgesia for treatment of postoperative pain. *Anaesthesist* 1986;65:665-671
- [17] Lintz W, Barth H, Osterloh G. Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Drug Res* 1986;36:1278-1283
- [18] Radbruch L, Grond S, Lehmann A. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety* 1996;15:8-29
- [19] Cossmann M, Wilsmann KM. Effect and side effects of tramadol. *Therapiewoche* 1987;37:3475-3485
- [20] Moore RA, McQuay HJ. Single -patient data meta-analysis of 3543 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-294.
- [21] Rauck RL, Rouff GE, McMillen JL. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long-term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res* 1994;55:1417-1431
- [22] Padmasu K. The use of tramadol in analgesia supplemented anesthesia. *Curr Ther Res* 1987;41:899-90
- [23] Prasertsawat PO, Herabutya Y, Chaturachinda K. Obstetric analgesia: comparison between tramadol, morphine and pethidine. *Curr Ther Res* 1986;40:1022-1028
- [24] Ng KF, Tsui L, Yang JC, Ho ET. Comparison of tramadol and tramadol/droperidol mixture for patient-controlled analgesia. *Can J Anaest* 1997;810-815
- [25] Staritz M, Poralla T, Manns M et col. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986;27:567-569
- [26] Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A, Erdman W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-514



- [27] Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-296
- [28] Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993;308-313
- [29] Taradell R, Pol O, Farre M, Barrera E, Puig MM. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 1996;18:211-218
- [30] Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Eur J Anaesth* 1996;15:64-68
- [31] Riedel F, Von Stockhausen HB. Severe cerebral depression after intoxication with tramadol in a 6-month old infant. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:631-632
- [32] Nightingale SL. Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* 1996;275:1224
- [33] Oviasu VO, Oli JM, Onyeneluckwe GC. A multicentre clinical trial with the analgesic tramadol hydrochloride (tramal). *Curr Ther Res* 1984;36:29-32
- [34] Rodrigues N, Rodrigues-Pereira E. Tramadol in cancer pain. *Curr Ther Res* 1989;46:1142-1148
- [35] Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain* 1997;72:325-330
- [36] Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991;27:7-17
- [37] Ehrenreich H, Poser W. Dependence on tramadol. *Clin Investig* 1993;72:76.
- [38] Hennies HH, Friderichs E, Wilsmann K. Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. *Biochem Pharmacol* 1982;31:1654-1655
- [39] Stoffregen J. Kombinationnarkose mit Tramadol-Infusion. *Anaesthesist* 1980;29:673-674
- [40] Padmasuta K. The use of tramadol in analgesic-supplemented anesthesia. *Curr Ther Res* 1987;41:899-902
- [41] Paravicini D, Trauner K, Lawin P. Tramadol-Infusionanaesthesie mit Substitution von Enfluran und differenten Lachgaskonzentrationen. *Anaesthesist* 1985;34:20-27
- [42] Rothhammer A, Weis KH, Skrobek W. Die klinische Brauchbarkeit der Tramadol-Infusionnarkose. *Anaesthesist* 1981;30:619-622
- [43] Eggers KA, Power I. Tramadol. *Brit J Anaesth* 1995;74:247-248
- [44] Coetze E, Maritz JS, Du Toit JC. Effect of tramadol on depth anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1996;76:415-418
- [45] Lauretti GR, Mattos AL, Limai ICPR. Tramadol and beta-cyclodextrin piroxicam. Effective multimodal balanced analgesia for the intra and postoperative period. *Reg Anaesth* 1997;22:243-248
- [46] Carilo NB, Cordova S. A comparative clinical study of tramadol 100 mg versus tramadol 50 mg. *Curr Ther Res* 1992;51:112-120
- [47] Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesth* 1995;12:265-271
- [48] Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Montig J, Atanassof P, Alon E. Intravenous tramadol for postoperative pain-comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesth* 1992;9:23-28
- [49] James MFM, Heijke SAM, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg* 1996;83:87-91
- [50] Lehmann KA. Le tramadol dans les douleurs aiguës. *Drugs*. 1997;53 suppl:25-33
- [51] Abram SE, Fouch R. Comparison of the antinociceptive properties of intratecal and systemic tramadol in rats. *Reg Anesth* 1997;22suppl.:27
- [52] Prosser DP, Davis A, Booker PD, Murray A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. *Brit J Anaesth* 1997;79:293-296
- [53] Likar R, Mathiaschitz K, Burtscher M. Randomized double-blind comparative study of morphine and tramadol administered for postoperative analgesia following arthroscopic surgery. *Clin Drug Invest* 1995;10:17-21
- [54] Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin Pharm Ther* 1992;51:740-746
- [55] Zech D, Radbruck L, Hertel D. Slow-release tramadol for chronic malignant pain. An open multicentre clinical trial. *Brit J Anaesth suppl.(abstract)*S144
- [56] Gobel H, Studler T. Treatment of pain due to postherpetic neuralgia with tramadol. *Clin Drug Invest* 1995;10:200-214