

Šibki opioidi: med NSAR in morfinom?

Weak opioids: between NSAIDs and morphine?

Petra Jančar

Povzetek: Tramadol je šibek centralno delujoči opioid, ki deluje protibolečinsko na dva načina: z inhibicijo prenosa bolečine in z inhibicijo percepcije bolečine. Največji protibolečinski učinek ima O-demetil tramadol (metabolit M1), ki ima največjo afiniteto do μ -opioidnega receptorja. Tramadol lahko uporabljamo pri srednje močni ali močni, akutni ali kronični bolečini. Uporaben je pri bolnikih, pri katerih so nesteroidni antirevmatiki kontraindicirani ali niso več učinkoviti. Ima manjši vpliv na depresijo dihanja in peristaltiko gastrointestinalnega trakta kot močni opioidi. Tramadol je varen in učinkovit šibek opioidni analgetik.

Ključne besede: Tramadol, šibki opioidi, akutna bolečina

Abstract: Tramadol is a weak centrally acting opioid with a dual mechanism of action: inhibition of pain transmission and pain perception. The most active metabolite is O-desmethyl tramadol (tramadol metabolite M1) which has the highest affinity for the μ -opioid receptor. Tramadol can be used for modest or severe pain, which can be acute or chronic. It can be used in patients who have a contraindication for the treatment with nonsteroid anti-inflammatory drugs, or when nonsteroid anti-inflammatory drugs do not offer enough pain relief. Tramadol has less potential for respiratory depression and impairment of gastrointestinal peristalsis than strong opioids. Tramadol is a safe and efficient opioid analgesic.

Key words: Tramadol, weak opioids, acute pain

1 Uvod

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je šibke centralno delujoče opioidne analgetike (tramadol, dihidrokodein, kodein, dekstropropoksifen) uvrstila na drugo stopnjo analgetične lestvice. Ta razdelitev je nastala iz povsem praktičnih razlogov in ne zato, ker bi se šibki opioidi od močnih razlikovali po mehanizmu delovanja. Razlika med skupinama je predvsem v tem, da je največji dnevni odmerek šibkih opioidov opredeljen, njihovo predpisovanje in izdaja pa ne zahtevata posebnega režima. V Sloveniji je najpogosteje uporabljan predstavnik te skupine analgetikov tramadol, zato bodo v prispevku predstavljene njegove lastnosti in posebnosti.

2 Mehanizem delovanja tramadola

Tramadol uvrščamo v skupino šibkih centralno delujočih opioidnih analgetikov. Tramadol deluje protibolečinsko z zaviranjem prenosa bolečine in z zaviranjem občutenja bolečine. Znani so trije mehanizmi analgetičnega učinka tramadola in njegovih metabolitov (1). Na sinapsi se tramadol veže na μ -opioidni receptor in tako prepreči prehod bolečinskega dražljaja v možgane. Tramadol se veže tudi na descendentne antinociceptivne nevrone in prepreči ponovni privzem noradrenalina in serotonina. Ta prenašalca sta odgovorna za prenos protibolečinskih signalov po odvodnih inhibitornih poteh na periferijo. Na ta način tramadol zmanjša občutenje bolečine (2).

Posamezni metaboliti in enantiomere tramadola imajo različno afiniteto do posameznih receptorjev, zato tudi svoj protibolečinski učinek

izražajo po različnih mehanizmih (Tabela I). Tramadol deluje na μ -opioidni receptor s 6000-krat manjšo afiniteto kot morfin. Do κ in δ opioidnih receptorjev tramadol nima afinitete. M1 metabolit tramadola (O-demetil tramadol) ima do μ -opioidnega receptorja 300-krat večjo afiniteto kot tramadol. Na ponovni privzem serotonina ima največji vpliv (+)-tramadol. Tramadol zavira ponoven privzem noradrenalina s kompetitivnim zaviranjem transportnega sistema noradrenalina v sinapsi. Največji vpliv na ta mehanizem ima (-)-tramadol (1).

Tabela I: Mehanizem delovanja enantiomer oz. metabolitov tramadola.

Table I: Mechanism of action of tramadol enantiomers or metabolites.

	(+)-tramadol	(-)-tramadol	(+)-M1 (O-demetil tramadol)
μ opioidni receptor	☺		☺☺
serotonin	☺		
noradrenalin		☺	

3 Farmakokinetika tramadola

Absorbcija

Po peroralni aplikaciji se tramadol absorbira hitro in skoraj v celoti. Najvišja koncentracija v plazmi (c_{max}) po aplikaciji 100 mg tramadola je bila 300 $\mu\text{g/l}$ dosežena v 2 urah. Plazemska koncentracija in AUC

(površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa) naraščata linearno pri odmerkih od 50 do 400 mg. Delež absorbirane učinkovine je skoraj 100%, biološka uporabnost enkratnega odmerka je 20 – 30% nižja zaradi metabolizma prvega prehoda. Po večkratni aplikaciji biološka uporabnost naraste na skoraj 100%, ker pride do saturacije encimov metabolizma prvega prehoda. Po intramuskularni injekciji se tramadol hitro in skoraj popolno absorbira. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže v 1 uri, najvišja koncentracija po aplikaciji 100 mg tramadola je bila 360 µg/l (1).

Oblike s podaljšanim sproščanjem (Tabela II) zagotavljajo terapevtsko koncentracijo tramadola v plazmi 12 ur. Biološka uporabnost oblik s prirejenim sproščanjem je skoraj enaka oblikam s takojšnjim sproščanjem. Čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi je podaljšana na 5 ur, najvišja koncentracija v plazmi je 140 µg/l, zato ta zdravila niso primerna za lajšanje prebijajoče bolečine. Stacionarno stanje pri aplikaciji oblik s prirejenim sproščanjem dosežemo po 48 urah, torej lahko šele takrat ovrednotimo primernost uporabljenega odmerka. Takrat je biološka uporabnost 87%. Nihanje koncentracije v plazmi je v stacionarnem stanju zmanjšano iz 121% pri oblikah s takojšnjim sproščanjem na 66% pri oblikah s podaljšanim sproščanjem (1, 3).

Tabela II: Glavne farmakokinetične lastnosti tramadola v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem ali podaljšanim sproščanjem (Povzeto po Mattia et al) (3).

Table II: Main pharmacokinetic data of immediate and sustained release tramadol (Modified from Mattia et al) (3).

	tramadol IR	tramadol SR
sproščanje	takojšnje	13 – 25% po 30 min 55 – 75% po 4 h ≥80% po 8h
biološka uporabnost	70%	70%
nastop učinka [h]	2	4
t_{max} [h]	2	5
c_{max} [µg/l]	300	140
trajanje učinka [h]	1 – 9	12
stacionarno stanje [h]	30 – 36	48
$t_{1/2}$ [h]	5 – 6	

* Razlaga okrajšav: IR – takojšnje sproščanje, SR – podaljšano sproščanje, t_{max} – čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi, c_{max} – najvišja plazemska koncentracija, $t_{1/2}$ – razpolovni čas eliminacije

Distribucija

Tramadol se hitro razporedi po telesu. Volumen distribucije po peroralni aplikaciji je 300 l, kar kaže na veliko razporeditev v tkiva. Največ tramadola se razporedi v pljuča, vranico, jetra, ledvice in možgane. Na plazemske proteine se veže približno 20% tramadola. Najvišjo koncentracijo v centralnem živčnem sistemu tramadol doseže 10 minut po peroralni aplikaciji, njegov najpomembnejši metabolit O-demetil tramadol pa po 20 do 60 minutah. Tramadol prehaja tudi placento in majhen delež preide v materino mleko, zato ga med nosečnostjo in dojenjem ne smemo uporabljati (1).

Metabolizem in eliminacija

Glavne poti metabolizma tramadola so N- in O-demetilacija in konjugacija O-demetiliranega metabolita. Enajst metabolitov nastane z reakcijami metabolizma prve faze. Dvanajst metabolitov pa je konjugatov (metabolizem drugega reda) – 7 glukoronidov in 5 sulfatov. Glavni metaboliti so M1 (O-demetil tramadol) in njegovi konjugati, M5 (O,N-didemetil tramadol) in njegovi konjugati in M2 (N-demetil tramadol). O-demetilacija tramadola v metabolit M1 je počasna: čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi ($t_{max}(M1)$) je za 1,4 ure daljši od tramadola, najvišja koncentracija ($c_{max}(M1)$) pa je samo 25% najvišje koncentracije tramadola. Po večkratni aplikaciji oblike tramadola s podaljšanim sproščanjem postane čas za doseg najvišje koncentracije v plazmi enak. Razpolovni čas M1 je skoraj enak razpolovnemu času tramadola. Do akumulacije metabolitov v telesu ne pride (1, 3, 4).

Tramadol se večinoma (90%) izloča skozi ledvica, 30% se ga izloči nespremenjenega. Razpolovni čas eliminacije tramadola je 5 – 6 ur. Metaboliti se tako kot tramadol izločajo skozi ledvica (1, 3).

Vpliv genetike na učinkovitost tramadola

Glavna metabolična pot tramadola je O-demetilacija tramadola v metabolit M1, ki je farmakološko aktiven. Reakcijo katalizira citokrom CYP2D6 in poteka stereoselektivno. *In vivo* študije so pokazale, da pri ljudeh z manjšo aktivnostjo encima CYP2D6 nastane manj metabolita M1, najvišja koncentracija v plazmi metabolita M1 je pomembno nižja, kar pomeni manjši protibolečinski učinek tramadola. To posledično vodi v večjo in večkratno potrebo po odmerkih za prebijajočo bolečino. Slabih presnavljalcev encima CYP2D6 je med belo raso približno 5%. Njihov gen za citokrom CYP2D6 ima vsaj dva alela nefunkcionalna, medtem ko imajo ljudje z normalno aktivnostjo encima CYP2D6 vsaj en funkcionalen alel (1, 5).

4 Zdravljenje s tramadolom

Tramadol uporabljamo za zdravljenje srednje močne in močne bolečine, ko nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in paracetamol niso dovolj učinkoviti (3). Uporabljamo ga pri akutni bolečini (postoperacijska bolečina, travmatska bolečina, abdominalna bolečina, porodna bolečina, pediatrična bolečina) in pri kronični bolečini (bolečina pri bolnikih z rakom, nevropatska bolečina, osteoarthritis, mišično-skeletna bolečina) (1).

Tramadol uporabljamo tudi takrat, ko so (NSAR) in selektivni CO₂ inhibitorji kontraindicirani ali jih bolniki slabo prenašajo. Izbira tramadola namesto NSAR (Tabela III) je primernejša pri starejših bolnikih in pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Ob uporabi tramadola je pri teh skupinah bolnikov nevarnost za pojav življenja ogrožujočih neželenih učinkov manjša (2).

Za protibolečinski učinek tramadola je v največji meri odgovoren njegov metabolit M1. Učinek zato nastopi s časovnim zamikom, ki nastane pri metabolizmu tramadola in prehodu metabolita v centralni živčni sistem. Po iv aplikaciji 100 mg tramadola doseže največji analgetični učinek po 3 urah in traja 6 ur (1).

Tramadol je na voljo v peroralnih oblikah s takojšnjim sproščanjem (kapljice, kapsule) in v oblikah s podaljšanim sproščanjem (tablete).

Tabela III: Prednosti in slabosti tramadola v primerjavi z NSAR in močnimi opioidi.

Table III: Advantages and disadvantages of tramadol as compared to NSAIDs and strong opioids.

TRAMADOL vs NSAR	
prednosti	slabosti
<ul style="list-style-type: none"> Lahko uporabljamo pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali hipertenzijo Lahko uporabljamo pri bolnikih z nevarnostjo za razvoj ulkusa Lahko uporabljamo pri bolnikih z večjo nevarnostjo krvavitev 	<ul style="list-style-type: none"> Lahko zlorabljam
TRAMADOL vs MOČNI OPIOIDI	
prednosti	slabosti
<ul style="list-style-type: none"> Manj možnosti za zasvojenost in toleranco Manj nevaren za razvoj respiratorne depresije Manj pogost pojav zaprtja Nima posebnega režima izdaje 	<ul style="list-style-type: none"> Pogostejši pojav slabosti in bruhanja Definiran maksimalni dnevni odmerek: z višanjem odmerka se poveča pojav neželenih učinkov

* Razlaga okrajšav: NSAR – nesteroidni antirevmatiki, NSAID – nonsteroid anti-inflammatory drugs

Na voljo so rektalne farmacevtske oblike (svečke) in parenteralne oblike (ampule) za intravensko, subkutano ali intramuskularno aplikacijo. Oblike s podaljšanim sproščanjem so primerne predvsem za zdravljenje kronične bolečine, saj je za te oblike značilno 12-urno sproščanje učinkovine, stalna koncentracija učinkovine v krvi in aplikacija na 12 ur, kar izboljša compliance bolnikov (3).

Ekvianalgetično je učinek 100 mg tramadola primerljiv učinku 20 mg morfina (Tabela IV). Pri bolnikih z jetno okvaro ni jasno, ali s tramadolom dosežemo zadosten protibolečinski učinek. Možen je tudi podaljšani čas eliminacije. Zato priporočajo uporabo drugih analgetikov (1).

Tabela IV: Primerjava odmerkov tramadola in morfina.

Table IV: Tramadol and morphine dosage comparison.

Morfin (mg)		tramadol (mg)	
PO	PR	PO	PR
30	10	150	100
60	20	300	200
90	30	450	300
120	40		400
130	50		500

5 Tramadol v kombinaciji

Pri zdravljenju bolečine se lahko poslužujemo tudi kombiniranega zdravljenja z dvema ali več analgetiki, ki imajo različen mehanizem delovanja, farmakokinetične lastnosti in profil neželenih učinkov. Tramadol je pri nas na voljo v kombinirani farmacevtski obliki s paracetamolom (37,5 mg tramadola, 325 mg paracetamola). Učinkovini delujeta sinergistično, saj imata različen mehanizem delovanja. Z uporabo kombiniranega pripravka dosežemo boljši

protibolečinski učinek kot pri uporabi posamezne učinkovine, čeprav sta odmerka obeh učinkovin nižja kot v običajnih enokomponentnih pripravkih. Protibolečinsko delovanje bo pri uporabi kombinacije nastopilo hitreje kot pri uporabi samega tramadola. Protibolečinski učinek pa bo trajal dlje kot traja učinek pri uporabi ene ali druge učinkovine posamezno. Najpogostejši neželeni učinki kombinacije tramadol/paracetamol so slabost, omotica, bruhanje, somnolenca in srbenje. Maksimalni priporočeni dnevni odmerek kombinacije tramadol/paracetamol je 8 tablet na dan (6).

6 Odmerjanje tramadola

Pri uvajanju terapije s tramadolom je odmerek treba zviševati postopoma (titrirati), dokler ne dosežemo ustreznega protibolečinskega učinka. S počasnejšim titriranjem je manjša pojavnost neželenih učinkov slabosti, bruhanja, vrtoglavice in omotice, ki so prisotni največkrat ob začetku jemanja tramadola in na katere se ob daljšem času jemanja razvije toleranca (7). Priporočeno je največ 50-odstotno zvišanje odmerka po 24 urah. Poleg redne terapije mora imeti bolnik predpisan tudi tramadol po potrebi (50 mg) za prebijačo bolečino. Pri višanju odmerkov tramadola v oblikah s podaljšanim sproščanjem je treba upoštevati daljši čas (48 ur), ki je potreben za doseg stacionarnega stanja.

Priporočen maksimalni odmerek tramadola je 400 mg/dan. Zgornje meje učinkovitosti pri tramadolu niso dokazali. Učinkoviti so tudi odmerki do 600 mg/dan. Pri višjih odmerkih lahko pričakujemo tudi večji analgetični učinek, vendar uporaba višjih odmerkov ni priporočena, ker se poveča nevarnost specifičnih in nespecifičnih neželenih učinkov.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro oziroma pri bolnikih na hemodializi je treba odmerjanje tramadola prilagoditi, tako odmerek kot tudi interval, saj je razpolovni čas lahko do 2-krat daljši (Tabela V). Odmerni interval naj bo 12 ur. Bolnik naj prejme največ 200 mg tramadola na dan (1, 8).

Tabela V: Odmerjanje tramadola pri ledvični in jetni odpovedi.

Table V: Tramadol dosing in kidney and liver disease.

LEDVIČNA ODPOVED	
GFR > 30 mL/min	normalen odmerek
GFR < 30 ml/min	- odmerni interval: 12 ur - maksimalni dnevni odmerek: 200 mg
JETRNA ODPOVED	
predvidno, opazovanje morebitnega predoziranja	

* Razlaga okrajšav: GFR – hitrost glomerulne filtracije.

Pri prenehanju uporabe tramadola lahko nastopi abstinenčni sindrom. Temu se lahko izognemo s postopnim ukinjanjem zdravljenja, in sicer na 24 ur razpolovimo odmerek. Znaki abstinenčnega sindroma so lahko: anksioznost, potenje, nespečnost, okorelost, bolečina, slabost, tremor, driska, ježenje dlak in redko halucinacije (9).

7 Neželeni učinki tramadola

Pogosti neželeni učinki tramadola so slabost, omotica, vrtoglavica, zaspanost, utrujenost, potenje, bruhanje, glavobol in suha usta. Neželeni učinki, ki se pojavijo pri manj kot 1% bolnikov, so somnolenca,

hipotenzija, rdečica obraza, bolečine v želodcu, zaprtje, slabost z bruhanjem, sedacija, hemodinamske motnje, motnje spanja, srbenje, abdominalne bolečine, diareja, tahikardija in lokalna iritacija na mestu aplikacije zdravila (1, 3, 9).

Najpogostejša neželena učinka sta **slabost in bruhanje**, ki sta pogostejša na začetku jemanja tramadola in ob njegovi kronični uporabi ponehata. Neželeni učinek je posledica zaviranja ponovnega privzema serotonina (+)-tramadola. S postopnim uvajanjem zdravljenja s tramadolom je tudi pojav slabosti in bruhanja manjši (1, 3).

Konvulzije se pojavijo pri manj kot 1% bolnikov, ki jemljejo tramadol. Incidenca je večja pri bolnikih, ki uživajo alkohol ali zdravila, ki znižajo prag za konvulzije, bolnikih, ki so preživeli možgansko kap ali poškodbo glave ali bolnikih, ki so kako drugače nagnjeni h konvulzijam (1, 10). Tramadol ima v terapevtskih odmerkih zelo malo do nič vpliva na dihalni, imunski in srčnožilni sistem in na gibljivost prebavnega trakta (3). V primerjavi z morfinom ima manj bolnikov težave z zaprtjem. Tramadol z učinkom na μ opioidni receptor vpliva tudi na dihanje, vendar je malo verjetno, da bi pri terapevtski uporabi povzročil klinično pomembno depresijo dihanja. Do depresije dihanja lahko pride predvsem ob uporabi prevelikih odmerkov oziroma pri bolnikih, pri katerih odmerjanje ni prilagojeno ledvični funkciji. Na hemodinamiko tramadol nima klinično pomembnega učinka (1).

8 Zastrupitev, zasvojenost in zloraba tramadola

Pri zastrupitvi s tramadolom se pojavijo naslednji nevrološki znaki: letargija, slabost, mioza, tahikardija, agitacija, konvulzije, koma, hipertenzija, respiratorna depresija in acidoza. V večini primerov toksičnosti tramadola so bolniki poleg tramadola prejeli še druga zdravila z inhibitornim delovanjem na centralnoživični sistem ali uživali alkohol (11).

Pri uporabi tramadola je nevarnost pojava odvisnosti in tolerance minimalna. Tramadol zlorabi manj kot 1 oseba na 100.000 uporabnikov, navadno poleg tramadola zlorabljajo še druge substance (alkohol). Tramadol ima majhen potencial za zlorabo, saj ne povzroči takih učinkov kot morfin. Tramadol tudi ni klasificiran kot narkotik (1).

9 Kontraindikacije tramadola

Uporaba tramadola je kontraindicirana pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilo, pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki ali opioidi, pri bolnikih, ki prejema zaviralce MAO (nevarnost konvulzij in serotoninskega sindroma), pri bolnikih z nezadostno zdravljeno epilepsijo (nevarnost konvulzij) in pri nadomestnem zdravljenju odvisnosti od mamil (nevarnost ponovnega zagona odvisnosti) (12, 13).

10 Interakcije tramadola

Do interakcij lahko pride med tramadolom in učinkovinami, ki so inhibitorji (npr. fluoksetin) ali induktorji (npr. karbamazepin) encimov, predvsem encima CYP2D6. Med tramadolom in kumarinskimi derivati niso odkrili klinično pomembnih interakcij. Ob sočasni uporabi tramadola in opioidov lahko pride do večjega analgetičnega učinka, lahko pa tudi do akutne opioidne tolerance. Zato sočasne uporabe

tramadola z opioidi ne priporočamo. Pri sočasni uporabi antiemetikov (npr. ondansetrona) je lahko protibolečinski učinek tramadola zmanjšan (1, 14). Največkrat je posledica interakcije, ne glede na njen mehanizem, serotoninski sindrom.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je iatrogena motnja, stanje prevelike aktivnosti serotonina. Stanje je lahko posledica terapevtske uporabe SSRI (selektivni zaviralci privzema serotonina), preodmerjanja, abstinencnega sindroma ali interakcije dveh ali več serotonergičnih učinkovin. Lahko je tudi posledica prevelike sinteze ali prepočasne razgradnje serotonina. Sindrom se kaže v treh kliničnih spremembah: kognitivni, živčni in avtonomni. Pride lahko do zmedenosti, delirija, agitacije, vznemirjenosti, mišičnih spazmov, hiperpireksije, čezmernega znojenja, tahikardije, nihanja krvnega tlaka, midriaze, slabosti ali diareje. Simptomi se pogosto pojavijo dve uri po povečanju nivoja serotonina v sinapsi. Nevarnost pojava serotoninskega sindroma je večja pri bolnikih, ki jemljejo dve zdravili, ki povišata nivo serotonina v sinapsi. Poleg tramadola so take učinkovine še: triptani, antidepresivi, antiepileptiki, antipsihotiki, šentjanževka itd. S serotoninskim sindromom pa je povezan tudi CYP2D6 in njegova sposobnost metabolizma. Prevalenca kliničnega sindroma ni jasna. Po prvem opisu sindroma v petdesetih letih se je število primerov povečalo predvsem zaradi povečane porabe in razvoja selektivnih zaviralcev privzema serotonina. Vedno večja prevalenca pa je verjetno posledica tudi bolj doslednega poročanja o zastrupitvi. Nekateri so mnenja, da sindrom velikokrat ni diagnosticiran, 85% zdravnikov naj bi o sindromu ne bilo poučenih (15, 16).

11 Sklep

Tramadol se je izkazal kot dobra alternativa drugim opioidom za zdravljenje različnih stanj akutne in kronične bolečine. Njegova prednost pred ostalimi opioidi je v tem, da je manj nevaren za razvoj depresije dihanja, da povzroča manj zaprtja in je manj nevaren za razvoj zlorabo in odvisnost. Tramadol je zelo uporaben predvsem pri bolnikih s slabšo kardiorespiratorno funkcijo, pri starejših, pri bolnikih po operacijah toraksa in abdomna in po pediatričnih operacijah. Primeren je tudi za uporabo pri starejših bolnikih, pri bolnikih z ledvično odpovedjo in kadar NSAR oziroma selektivni CO₂ inhibitorji niso več učinkoviti.

12 Literatura

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43 (13): 879-923.
2. Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. Ther Clin Risk Manag 2007; 3 (5): 717-723.
3. Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. Minerva Anesthesiol 2005; 71: 565-584.
4. Systemically administered analgesic drugs. In: Acute pain management: scientific evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and faculty of pain management, 2005: 41-42, 89.
5. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther 2007; 81 (3): 429-444.

6. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC et al. 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.
7. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (1): 88-93.
8. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG et al. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill 2001, 590.
9. McEvoy GK. American hospital formulary service – drug information 2002. American society of health-system pharmacists 2002, 2082-2083.
10. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR et al. Tramadol and seizures: A surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (12): 1223-1431.
11. Ellenhorn MJ, Schonwald G, Ordog J et al. *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. Williams and Wilkins 1997, 446.
12. Tramal. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dostopano preko www.zdravila.net, aprila 2009.
13. Tramadol. <http://www.drugs.com/pro/tramadol.html>. Dostopano aprila 2009.
14. Tramadol. Stockley's drug interactions. http://www.medicines-complete.com/mc/stockley/_current/search.htm?n=50&i=tramadol. Dostopano aprila 2009.
15. Lamoure J. How common or significant is serotonin syndrome? *Medscape pharmacists* 2008.
16. Prator BC. Serotonin syndrome. *J Neurosci Nurs* 2006; 38 (2): 102-105.