

# Tramadolo: profilo farmacologico, terapeutico e farmacoeconomico

Loredana Serpe\*, Lorenzo Pradelli\*, Mario Eandi\*



## ABSTRACT

Tramadol is an effective central analgesic with a dual mechanism of action: antagonism on mu-opioid receptors and inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake. In this paper a pharmacological, clinical and economical profile of its use in pain management is provided.

Tramadol has proven effective in the treatment of moderate and severe pain associated with acute and chronic conditions of different ethiology, at oral or parenteral doses of about 50-100 mg every 4-6 hours. The maximal daily dose should not exceed 400 mg, less in case of liver or kidney dysfunction.

Tramadol has low potential for physical or psychological dependence; the minimal likelihood of provoking typical opioid adverse events represents an advantage over other morphine-like agents.

From a pharmacoeconomical point of view, tramadol prescription appears to be efficient: the comparisons conducted in the management of post-surgical pain have shown tramadol to be more convenient than the studied alternatives.

Overall, tramadol appears to be a safe and effective drug for the management of pain and it is one of the most relevant weak opioids to be used in the second step of the pain management ladder proposed by the WHO.

The recent introduction of generic tramadol permits to choose among more products and allows to obtain savings on the cost of managing acute and chronic painful conditions.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (3): 151-162*

## INTRODUZIONE

Il dolore, nelle sue varie manifestazioni acute e croniche, è uno dei principali sintomi di numerose malattie benigne e maligne. Pur essendo molto frequente e invalidante, viene ancor oggi spesso sottovalutato e non sempre adeguatamente trattato dal medico, sia in ambito ospedaliero che territoriale. In particolare, fino a pochi anni fa, l'uso di morfina e di altri analgesici oppioidi era del tutto carente in Italia e molto inferiore al consumo registrato in altri paesi europei. Secondo dati pubblicati dall'OMS, il consumo medio pro-capite giornaliero di morfina in Italia, nel quinquennio 1993-97, era da circa 30 ad oltre 70 volte inferiore a quello dei paesi del nord Europa. Il consumo pro-capite di morfina è considerato dall'OMS un indicatore importante della qualità del Sistema Sanitario di una nazione. Negli ultimi anni, grazie ad una serie di iniziative di sensibilizzazione e di formazione della classe medica sul tema "dolore" e all'introduzione di norme che facilitano l'uso di oppioidi, la situazione è sensibilmente migliorata, ma rimangono

ancora ampi margini per ulteriori progressi nella lotta al dolore, sia acuto sia cronico. Questo lavoro intende contribuire alla realizzazione di tale obiettivo, proponendo un profilo critico e aggiornato delle caratteristiche farmacologiche cliniche, terapeutiche e farmacoeconomiche del tramadolo, un oppioide atipico ancora sottoutilizzato dalla classe medica italiana, disponibile da qualche mese anche come prodotto generico.

*\*Farmacologia clinica,  
Università di Torino*

## CENNI DI FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

La fisiopatologia del dolore è estremamente complessa e variabile. Diversi sono le cause (malattia, terapia), i tessuti (spesso più di uno e in modo dinamico e progressivo nel tempo), i meccanismi, le vie, i neurotrasmettitori e i recettori coinvolti.

In tabella 1 è riportata una differenziazione di base dei tre maggiori meccanismi fisiopatogenetici e delle relative tipologie di dolore. Va comunque segnalato che il dolore croni-

co (specie se oncologico) è pressochè invariabilmente misto e che quindi, anziché parlare di dolore nocicettivo, neuropatico e idiopatico, sarebbe più corretto fare riferimento alle tre componenti, nocicettiva, neuropatica e idiopatica, di qualunque dolore cronico.

La tabella 2 riporta invece le forme farmaceutiche e le vie di somministrazione dei principali analgesici oppioidi.

Nel 1990, l'OMS ha proposto un algoritmo di gestione del dolore, strutturato su tre livelli successivi e schematizzato in figura 1: alla comparsa del dolore vanno somministrati i FANS che possono essere associati eventualmente e secondo i casi ai cosiddetti "farmaci adiuvanti"; quando i FANS non sono più sufficienti a controllare il dolore si introducono gli

oppioidi minori, da associare, se è il caso, agli stessi FANS e/o agli adiuvanti. Infine, quando, in una successiva fase, gli oppioidi minori non sono più sufficienti si utilizzano gli oppioidi maggiori associati o no ai FANS e/o agli adiuvanti.

Quando un farmaco della classe iniziale o intermedia, se impiegato correttamente, perde la sua efficacia, è obbligatorio ricorrere ad un farmaco appartenente alla classe superiore nella scala antalgica a tre gradini dell'OMS.

## PROFILO FARMACOLOGICO E FARMACOCINETICO

Il tramadol è un analgesico sintetico ad azione centrale, caratterizzato da un duplice

	Dolore nocicettivo	Dolore neuropatico	Dolore idiopatico
Sede del danno/insulto	Tessuti	Sistema nervoso	?
Coinvolgimento nocicettori periferici	Si	No	Si/No
Correlato con la gravità del danno	Normalmente si	No	No
Sensibilità agli analgesici	Tutti	Quasi esclusivamente oppioidi	Variabile

**Tabella 1**

Caratteristiche dei tre principali tipi di dolore

Oppioide	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Morfina	Soluzione orale, sciroppo, compresse Compresse a lento rilascio	OS
	Soluzione iniettabile in fiale	EV, IM, SC, Spinale
Metadone	Soluzione orale	OS
	Soluzione iniettabile in fiale	IM, SC, Spinale
Fentanyl	Cerotto a cessione controllata	Transdermica
Codeina	Compresse	OS
Ossicodone	Compresse	OS
Buprenorfina	Compresse sub-linguali	OS - Sub-linguale
	Soluzione iniettabile in fiale	EV, IM
Tramadol	Capsule, gocce Compresse e capsule a lento rilascio	OS
	Soluzione iniettabile in fiale	EV, IM, SC
	Supposte	Retinale

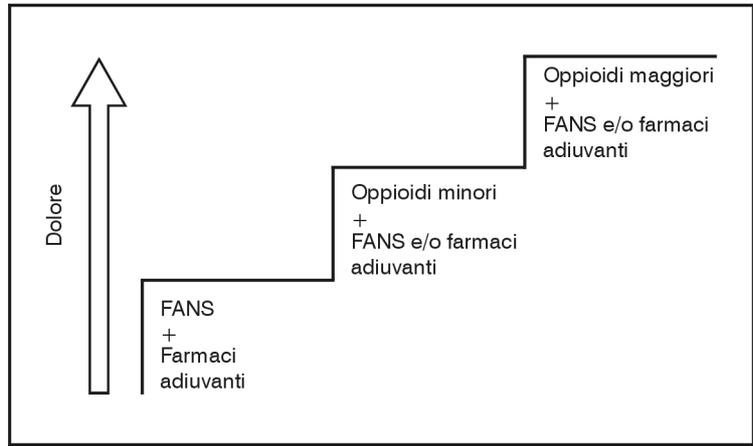
**Tabella 2**

Forme farmaceutiche e vie di somministrazione dei principali analgesici oppioidi

meccanismo d'azione: una debole funzione agonista sui recettori oppioidi  $\mu$  e l'inibizione selettiva della ricaptazione di noradrenalina e serotonina. L'affinità del tramadolo per i recettori oppioidi è circa 6.000 volte inferiore a quella della morfina e circa 10 volte inferiore a quella della codeina [1]. Sebbene il tramadolo sia un agonista dei recettori per gli oppioidi, non sembra produrre depressione respiratoria significativa o effetti cardiovascolari nella maggior parte dei pazienti, inclusi i neonati di madri trattate durante il travaglio [2].

Il picco di risposta analgesica in seguito ad una singola somministrazione orale di tramadolo si ha tra i 30 e i 60 minuti, e la risposta analgesica ha una durata di 4-6 ore [3]. In seguito a dosi ripetute, l'analgesia ha una durata di 4-7 ore ed è stata riportata anche una durata d'azione fino a 11 ore [4]. Il tramadolo non determina né nell'animale né nell'uomo la comparsa di tolleranza all'effetto analgesico e pertanto non è necessario aumentare le dosi del farmaco per mantenere nel tempo l'attività terapeutica conseguita.

La concentrazione terapeutica del farmaco come analgesico è di 100 ng/ml [5] e nel controllo del dolore postoperatorio è di 590 ng/ml [6], mentre nel controllo del dolore neuropatico non sono state evidenziate relazioni tra le concentrazioni plasmatiche degli enantiomeri del tramadolo o del metabolita e la risposta terapeutica [7]. Il tramadolo è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con una biodisponibilità del 75%; il picco di concentrazione plasmatica si ha a due ore. Il legame alle proteine totali è del 20%, indipendentemente dalla concentrazione fino a valori di 10 mg/ml. Il volume di distribuzione è pari a 2,7-3,1 l/kg. Nella tabella 3 sono riportati i valori di diversi parametri farmacocinetici in base alla formulazione della dose orale di tramadolo somministrata in volontari sani [8]. Il grado di assorbimento del tramadolo non è significativamente influenzato dal cibo.



**Figura 1**  
Algoritmo di gestione del dolore

Il tramadolo è sottoposto a metabolismo epatico estensivo, la via del CYP2D6 dà luogo al metabolita O-demetilato (M1), attivo. Circa il 30% di una dose viene escreto nelle urine come farmaco immodificato.

Il tramadolo ha un'emivita di 6,3 ore, il suo metabolismo è ridotto nei pazienti con cirrosi avanzata, in cui l'emivita aumenta fino a 13 ore.

Di tramadolo sono disponibili anche formulazioni a lento rilascio, che possono essere eventualmente indicate nel trattamento di dolore cronico, ma non in caso di dolore acuto.

## APPLICAZIONI CLINICHE

Il tramadolo, somministrato per via orale o parenterale, si è dimostrato efficace nel trattamento di una varietà di sindromi dolorose, di carattere sia acuto che cronico. In Italia, è approvato per il trattamento del dolore di intensità media e grave, indipendentemente dalla sua origine.

Formulazioni	$t_{max}$	$C_{max}$	$C_{min}$	$AUC_{24}$	$F_{rel}$
50 mg tre volte/die	2 h	283,6 ng/ml	102,3 ng/ml	4282,1 ng x h/ml	99,90%
150 mg/die SR	5 h	244,5 ng/ml	83,6 ng/ml	3841,9 ng x h/ml	89,60%
200 mg/die SR	4 h	323,4 ng/ml	126,1 ng/ml	5172,2 ng x h/ml	90,50%

SR rilascio prolungato;  $t_{max}$  tempo per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica;  $C_{max}$  concentrazione plasmatica massima;  $C_{min}$  concentrazione plasmatica minima;  $AUC_{24}$  area sotto la curva concentrazione-tempo 24 ore;  $F_{rel}$  biodisponibilità relativa

**Tabella 3**  
Parametri farmacocinetici in seguito a somministrazione orale di diverse formulazioni di tramadolo [8]

**Dolore acuto**

Tramadolo viene impiegato con successo in un'ampia gamma di situazioni cliniche caratterizzate da dolore acuto. In uno studio controllato su 90 donne gravide, tramadolo 100 mg è risultato ugualmente efficace di petidina 75 mg, entrambi somministrati intramuscolo, nel controllo del dolore da travaglio, ma petidina è risultata associata a una frequenza significativamente superiore di effetti collaterali e a un ritmo respiratorio neonatale significativamente più basso [9]. Risultati analoghi sono stati ottenuti in uno studio recentemente condotto in Austria su 40 donne che hanno richiesto un antidolorifico in corso di travaglio. Sia il tramadolo (100 mg), sia la petidina (100 mg) hanno determinato analgesia, presente 10 minuti dopo la somministrazione e mantenuta per circa 2 ore, ma il profilo di tollerabilità dei due farmaci era significativamente diverso, con minor frequenza di effetti avversi e frequenza respiratoria neonatale superiore nel gruppo di donne trattate con tramadolo [10]. Risultati discordanti sono invece stati ottenuti in altro studio recente, condotto in Turchia su 59 partorienti: petidina 100 mg ha determinato un'analgesia superiore a 30 e 60 minuti e un'incidenza di nausea e astenia inferiori a tramadolo 100 mg [11].

L'efficacia antidolorifica del tramadolo in corso di travaglio, associata alla buona

tollerabilità, anche neonatale, rende anche possibili approcci differenti: in uno studio condotto in Cina, è stata valutata l'utilità di uno schema di autogestione del dolore, mediante infusione endovenosa controllata dalla paziente stessa. La maggioranza delle donne che hanno ricevuto il tramadolo hanno ottenuto un grado di analgesia soddisfacente, per quanto la riduzione del dolore sia risultata superiore con l'anestesia epidurale, impiegata nel gruppo di confronto. Gli autori ritengono che la tecnica possa costituire un'utile alternativa nelle donne che desiderano un trattamento antidolorifico per il parto, ma che presentano controindicazioni o non gradiscono il blocco neuroassiale [12].

Sempre in ostetricia, nel post-cesareo il tramadolo epidurale determina analgesia efficace e sicura: in uno studio controllato verso placebo, la somministrazione di 100 o 200 mg di tramadolo subito prima della rimozione del caterere epidurale impiegato per l'anestesia operatoria ha significativamente ridotto le esigenze di ricorrere a FANS e altri oppioidi in un gruppo di 60 donne sottoposte a parto cesareo d'elezione, senza determinare depressione respiratoria [13]; in un altro lavoro il tramadolo, al livello dose di 50 mg, ha prolungato l'analgesia post-cesareo di oltre 10 ore [14].

Diversi studi hanno riportato un'efficacia del tramadolo intramuscolare nel trattamento del

Farmaco	Dose (mg) equianalgesica a 10mg di morfina sc/im		Rapporto IM/SC:OS	Emivita (ore)	Durata d'azione (ore)
	IM/SC	OS			
Morfina	10	20-30 60*	2/3:1 6:1*	2-3,5	3-6
Codeina	130	200	1,5:1	2-3	2-4
Ossicodone	15	30	2:1	3-4	2-4
Propossifene	-	100	-	-	2-4
Idromorfone	1,5	7,5	5:1*	2-3	2-4
Metadone	10	10-20	2:1	15-120	4-8
Fentanyl sc	0,1	-	-	1-2	1-3
Fentanyl inf iv	100mcg/h = morfina 4mg/h		-	-	-
Fentanyl TTS			70:1 (morfina orale: Fentanyl-TTS)	-	48-72
Tramadolo	100	120	1,2:1		4-6
Buprenorfina	0,4	0,8	2:1	2-3	6-9

\*Testato su dose singola

**Tabella 4**

*Analgesici oppioidi: dosi equianalgesiche, emivita e durata d'azione (modificata da 24, 25)*

dolore postoperatorio in seguito a differenti procedure, inclusa chirurgia addominale e ortopedica alle dosi di 50-100 mg, somministrato in genere ogni 6-8 ore [15, 16].

Il tramadolo per via endovenosa viene usato nell'anestesia supplementare in svariate procedure chirurgiche, incluse chirurgia ortopedica maggiore, chirurgia addominale, tiroidectomia e mastectomia e per controllare e prolungare il blocco dei nervi periferici in associazione alla mepivacaina.

Ad un gruppo di 60 pazienti sottoposti a chirurgia addominale sono stati somministrati tramadolo 50 mg, tramadolo 100 mg e bupivacaina 0,25% in un volume di 10 ml attraverso un catetere epidurale, evidenziando con il tramadolo 100 mg il maggiore effetto analgesico con i minori effetti collaterali [17].

In un trial randomizzato in doppio cieco di 61 soggetti sottoposti ad artroscopia del ginocchio come induzione dell'anestesia il tramadolo somministrato per via endovenosa 1,5 mg/kg e il fentanil per via endovenosa 1,5 mg/kg hanno dimostrato efficacia e profilo d'effetti avversi simili [18].

L'efficacia analgesica e la tollerabilità del ketorolac intramuscolare e del tramadolo sono state comparate nel corso di uno studio randomizzato durato tre giorni ed effettuato su 66 donne con dolore postoperatorio in seguito a chirurgia ginecologica. Le pazienti con dolore postoperatorio classificato come forte o intollerabile ricevevano ketorolac 30 mg intramuscolare fino a tre volte al giorno o tramadolo 100 mg intramuscolare fino a quattro volte al giorno per tre giorni. L'efficacia analgesica è risultata equivalente per entrambi i farmaci durante le prime sei ore: rispettivamente il 65,6% e il 73,5% dei pazienti dei due gruppi hanno ottenuto una soddisfacente riduzione del dolore entro un'ora. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi era stata osservata nella frequenza del dolore notturno e della qualità del sonno, nel numero di iniezioni richieste al giorno e nel giudizio globale sull'efficacia sia da parte dei medici che dei pazienti. La tollerabilità era comparabile, ed in ciascun gruppo un paziente aveva dovuto sospendere il trattamento per un evento avverso [19].

Tramadolo e morfina sono risultati ugualmente efficaci nel determinare analgesia postoperatoria in donne sottoposte a interventi di ricostruzione del seno, ma il tramadolo è risultato essere associato ad una più alta frequenza di nausea e vomito postoperatori per cui non sembra offrire vantaggi rispetto all'uso della morfina in questi casi [20]. Studi di comparazione tra morfina e tramadolo nel controllo del

dolore postoperatorio dopo chirurgia toracica [21], addominale [22] e ortopedica [23] hanno evidenziato un'analgesia equivalente nei gruppi trattati con i diversi farmaci.

### Dolore cronico

Nell'ambito della gestione del dolore cronico, il tramadolo si inserisce nel secondo gradino della scala a 3 livelli proposta dall'OMS, dunque in situazioni in cui non risultano sufficienti o tollerati i FANS. Le principali patologie in cui è stata valutata l'utilità del tramadolo sono quelle oncologiche e osteoartritiche, per quanto non manchino dimostrazioni di efficacia anche in alte malattie caratterizzate da dolore cronico.

In un recente studio randomizzato in doppio cieco, controllato contro placebo, che ha coinvolto 246 pazienti con dolore cronico di grado moderato o grave da osteoartrite del ginocchio, la somministrazione orale di tramadolo per 12 settimane, alla dose giornaliera media di 275 mg, ha determinato significativi miglioramenti in tutti i parametri di efficacia considerati. Gli outcome valutati nel lavoro sono particolarmente rilevanti dal punto di vista clinico, perché rispecchiano gli obiettivi della terapia del dolore enunciati dall'OMS: miglioramento del dolore, della rigidità articolare, della funzionalità, dello stato di salute complessivo e della qualità e quantità del sonno notturno [26].

Sempre nel trattamento del dolore cronico intenso da osteoartrite, l'efficacia e la tollerabilità del tramadolo sono state confrontate con quelle della diidrocodina, in uno studio randomizzato e controllato effettuato su pazienti con dolore insufficientemente controllato dalla terapia con FANS. Entrambi gli oppioidi sono risultati associati a significative riduzioni del dolore e hanno dato luogo a scarsi effetti collaterali. Il tramadolo ha evidenziato un'azione superiore alla diidrocodina in termini di efficacia antinocicettiva e di analgesia a riposo, ha influenzato in maniera minore la funzionalità intestinale, ma è risultato associato a una frequenza superiore di effetti collaterali di lieve entità [27].

Per valutare l'efficacia del tramadolo nella terapia della lombalgia cronica, Schnitzer e coll. hanno condotto uno studio in due fasi consecutive. La prima, con disegno open label, ha coinvolto 380 pazienti e serviva a individuare i soggetti che rispondevano al tramadolo, tollerandolo bene; la seconda fase era invece caratterizzata da un disegno in doppio cieco, per cui i pazienti che superavano la prima fase venivano assegnati, in maniera randomizzata, al trattamento con tramadolo (200-400 mg/die) o placebo. Dei pazienti arruolati nella prima fase,

254 sono passati allo studio in doppio cieco; la prima causa di abbandono dello studio (20%) era la comparsa di eventi indesiderati, l'inefficacia analgesica del tramadolo è stata la ragione del drop-out per il 6% del campione iniziale. In seguito alla randomizzazione, nel gruppo di pazienti assegnati al tramadolo i parametri di efficacia considerati (dolore, disabilità, tempo fino all'abbandono della terapia per inadeguato controllo del dolore) sono risultati tutti superiori che nel gruppo di controllo, in maniera altamente significativa. Nel commentare i risultati, gli autori di questo studio sottolineano come il tramadolo trovi utile impiego nel trattamento del dolore lombare per tutti i pazienti che lo tollerano bene; a tal proposito, è da rimarcare che nella seconda fase, in doppio cieco, i drop-out per eventi avversi sono risultati ugualmente frequenti nei due gruppi [28].

Secondo un'analisi retrospettiva su dati raccolti in 10 anni per la validazione delle linee guida OMS sul dolore neoplastico, alte dosi di tramadolo nel trattamento del dolore neoplastico risultano più efficaci di basse dosi di morfina. I soggetti, a discrezione dei medici, venivano trattati con tramadolo orale a dosi tra i 300-600 mg/die o con morfina orale a dosi tra 10-60 mg; la durata media del trattamento era all'incirca di 29 giorni. L'efficacia analgesica così come gli eventi avversi erano comparabili, ad eccezione della stipsi, dei sintomi neuropsicologici e del prurito che erano statisticamente più frequenti nel gruppo dei soggetti trattati con morfina [29].

L'efficacia analgesica e gli effetti avversi del tramadolo sono stati comparati alla morfina in pazienti neoplastici con dolore cronico severo. La morfina, che ha determinato un'analgesia maggiore rispetto al tramadolo, era anche associata ad una maggior frequenza di effetti avversi e allo sviluppo di tolleranza, a differenza del tramadolo [3].

L'adeguatezza del tramadolo per il secondo livello di controllo del dolore secondo la scala dell'OMS è stata testata su 146 pazienti con dolore neoplastico da moderato a grave insufficientemente controllato con i FANS. Al termine delle 6 settimane di studio, ben 2/3 dei pazienti avevano ottenuto un controllo del dolore buono o completo con la terapia a base di FANS + tramadolo, somministrato a dosi giornaliere massime di 650 mg (< 400 mg per oltre il 70% del campione) [30].

Nel trattamento del dolore da pancreatite il tramadolo orale si è dimostrato efficace e ben tollerato in uno studio randomizzato in doppio cieco e controllato versus morfina, entrambi dosati secondo il bisogno, su 25 soggetti con

dolore da pancreatite cronica refrattaria ad agenti antinfiammatori non steroidei e ad altri oppioidi deboli. Entrambi gli oppioidi si sono rivelati degli ottimi analgesici nel controllo del dolore da pancreatite, ma rispetto alla morfina il tramadolo ha interferito in maniera significativamente minore con la funzionalità gastrointestinale ed è stato giudicato un ottimo trattamento antidolorifico da una percentuale significativamente superiore di pazienti [31].

## **TOLLERABILITÀ**

Gli effetti avversi del tramadolo sono molto simili a quelli dei narcotici, tranne per il fatto che la depressione respiratoria e gli effetti sulla muscolatura liscia sono solitamente meno pronunciati.

La depressione respiratoria può risultare dalla cosomministrazione di tramadolo e alcol, anestetici o altri depressori del sistema respiratorio. Il tramadolo è a basso rischio di abuso rispetto ai narcotici convenzionali, per quanto sia stato segnalato qualche caso di abuso e dipendenza, soprattutto in pazienti con una storia di dipendenza da oppioidi. Un programma di sorveglianza sul mercato durante i primi tre anni di commercio del tramadolo ha riportato 283 casi di abuso/dipendenza (Aprile 1995-Giugno 1998). Quasi tutti i casi (97%) si sono manifestati in soggetti con una storia di abuso di sostanze [32].

Gli effetti avversi cardiovascolari sono minimi in seguito alla somministrazione di tramadolo. Fino al 5% dei pazienti coinvolti in trials clinici ha manifestato vasodilatazione in seguito a dosi terapeutiche di tramadolo. Meno dell'1% dei pazienti ha manifestato ipotensione ortostatica con sincope e/o tachicardia; in alcuni casi erano presenti malattie concomitanti e l'uso di altri farmaci. Ischemia del miocardio, ipertensione, anomalie elettrocardiografiche e palpitazioni sono stati raramente riportati in pazienti arruolati in trials clinici con tramadolo.

Gli effetti avversi più comuni a livello del sistema nervoso centrale sono sonnolenza, vertigini, astenia, cefalea e irrequietezza, che occorrono generalmente in meno del 25% dei pazienti trattati.

L'astenia si manifesta nel 35% dei pazienti trattati con tramadolo per via orale [33].

Dopo la prima dose terapeutica di tramadolo possono manifestarsi delle convulsioni, i cui fattori predisponenti includono la concomitante somministrazione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici e oppioidi, storia di epilessia e aumentato rischio di convulsioni (trauma cranico, di-

sordini metabolici e astinenza da farmaci o alcol). Non è chiaro se le convulsioni siano causate direttamente dal tramadolo: uno studio di coorte retrospettivo su 9.218 soggetti sottoposti a trattamento con tramadolo e 37.232 soggetti che non ne facevano uso ha mostrato una percentuale di attacchi convulsivi pari allo 0,87% nel primo gruppo e allo 0,24% nel secondo gruppo. Il rischio relativo di un attacco convulsivo aumentava da 2,2 per una prescrizione a 6,1 per più di 10 prescrizioni. I pazienti che usavano tramadolo avevano più frequentemente una storia di stroke, trauma cranico, abuso d'alcol, AIDS, sincope e insufficienza renale, e avevano anche assunto più farmaci che potevano interagire con il tramadolo [34]. Nel database della FDA sugli eventi avversi sono riportati 121 casi di convulsioni in pazienti trattati con tramadolo fino al 31 giugno 1996, di cui il 43% descritto come convulsioni tonico-cloniche o grande male, il 38,8% convulsioni e il 18,2% di origine varia. Dei casi totali riportati, il 24,2% erano possibili casi di overdose [35].

Dal 1998, anno dell'autorizzazione al commercio di tramadolo in Australia, l'ente di farmacovigilanza del paese ha riportato sei casi di sindrome serotoninergica associata all'uso del tramadolo: in cinque di questi casi i pazienti stavano assumendo terapie concomitanti note per aumentare il livelli di serotonina a livello cerebrale (sertralina, citalopram, moclobemide, amitriptilina associata a clomipramina ed iperico) [36].

Occasionalmente, con l'uso di tramadolo, è stata descritta la comparsa di euforia, ma questo effetto è risultato significativamente meno frequente della sedazione [2].

Tra gli effetti avversi a livello gastrointestinale sono stati descritti nausea (10-20%), vomito (3-9%), stipsi e xerostomia [33]. In alcuni pazienti il vomito determina l'interruzione della terapia. Rispetto all'uso di morfina, la stipsi insorge meno frequentemente [37].

Uno studio controllato ha dimostrato che è possibile minimizzare il rischio d'insorgenza di eventi avversi, e il conseguente abbandono della terapia, con un regime di dosaggio che preveda basse dosi iniziali e incrementi progressivi di lieve entità (50 mg ogni tre giorni) [38].

Inoltre, in un trial controllato su soggetti precedentemente intolleranti, dosi iniziali pari a 25 mg/die e lenti incrementi pari a 25 mg ogni tre giorni per raggiungere una dose giornaliera di 150-200 mg (in 13 e 16 giorni rispettivamente) hanno determinato una ridotta interruzione del trattamento per nausea e vomito rispetto ad un più veloce incremento della dose a 200 mg in dieci giorni (22% vs 46% rispettivamente) [39].

## INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Farmaci quali antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepine, imipramina, nortriptilina, trimipramina), neurolettici (aloperidolo, bromoperidolo, clozapina, pimozone, risperidone, sulpiride, zuclopentizolo) e la ciclobenzaprina sono in grado di abbassare la soglia convulsiva, per cui il rischio di convulsioni può aumentare quando associati al tramadolo.

Il trattamento cronico con carbamazepina può indurre il metabolismo del tramadolo ad opera del sistema enzimatico del citocromo P450, determinando una riduzione dell'efficacia del tramadolo. La cosomministrazione di chinidina può inibire il metabolismo del tramadolo aumentando le concentrazioni sieriche di tramadolo e diminuendo quelle del suo principale metabolita attivo, M1. L'associazione di farmaci quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) e venlafaxina con il tramadolo può aumentare il rischio di convulsioni e di sindrome da serotonina (ipertensione, ipertermia, miocloni alterazione dello stato mentale).

Gli inibitori delle monoaminossidasi (selegilina, tranilcipromina) bloccano il metabolismo intracellulare di noradrenalina, serotonina e altre amine biogene. L'azione farmacologica del tramadolo blocca la ricaptazione di noradrenalina e serotonina. L'effetto additivo del tramadolo e di un inibitore delle monoaminossidasi può produrre severi effetti avversi: nausea, vomito, collasso cardiocircolatorio, depressione respiratoria e convulsioni. Nella tabella 5 sono riassunte le principali interazioni farmacologiche del tramadolo.

## FARMACOECONOMIA

### Analisi dei valori

Il farmaco ideale dovrebbe essere efficace, sicuro ed economico per tutti i pazienti, comportando vantaggi sia clinici che economici per tutti i soggetti coinvolti nel processo sanitario.

Una situazione di difficile realizzazione nella pratica: gli esiti spesso non sono positivi e, in ogni caso, possono avere significati molto diversi a seconda della prospettiva adottata. Per rendere conto di questo complesso quadro è stata sviluppata una tecnica di valutazione propedeutica alle analisi farma-coeconomiche vere e proprie, l'analisi dei valori.

Tale analisi si propone di esaminare le conseguenze di un trattamento farmacologico

analizzando separatamente gli outcome clinici e quelli sanitari e attribuendo loro un significato positivo o negativo per ogni prospettiva considerata.

La rappresentazione più comune di questo processo analitico prende la forma di una matrice 2x2, che incrocia esito (clinico o economico) e valore (negativo o positivo) per ogni soggetto coinvolto nel processo decisionale.

La tabella 6 rappresenta la matrice dei valori del tramadolo, costruita in base alle caratteristiche farmacologiche e cliniche descritte nella parte precedente.

**Confronti farmacoeconomici**

I lavori di farmacoeconomia pubblicati sul tramadolo sono pochi, ma generalmente hanno messo in luce caratteristiche economiche favorevoli, in particolare nella gestione del dolore postoperatorio. Duggan ha confrontato i costi di due metodiche (tramadolo endovenoso vs morfina epidurale) per il controllo del dolore post-chirurgico, ricavando che il tramadolo endovenoso offre un considerevole risparmio (270 sterline per paziente) rispetto alla morfina epidurale [40].

Tramadolo e ketorolac per il controllo del dolore postoperatorio sono stati invece confrontati da Mantovani in un'analisi di minimizzazione dei costi condotta utilizzando i dati clinici di tre studi controllati che avevano messo in evidenza profili di efficacia e tollerabilità sostanzialmente sovrapponibili. I risultati del-

l'analisi di costo hanno rivelato che la scelta di utilizzare tramadolo invece del ketorolac determina un'analgesia più rapida, comportando un risparmio netto per l'ospedale, in virtù del minor costo di acquisizione e del minor consumo di farmaco [41].

Vie di somministrazione, dosaggio e prezzi farmaceutici La posologia del tramadolo deve essere adattata all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. Nel paziente adulto e per via intramuscolare il tramadolo viene somministrato alla dose giornaliera di 300 mg nel trattamento del dolore neoplastico [33], in singola dose di 100 mg nel trattamento del dolore da travaglio (se è necessaria una seconda dose di 50 mg, questa deve essere somministrata a non meno di un'ora dalla prima) [42] e alla dose di 50-100 mg, generalmente ogni 6-8 ore, nel trattamento del dolore postoperatorio.

Per via endovenosa il tramadolo è invece somministrato alla dose di 50-100 mg come iniezione a bolo di circa 1 minuto (100 mg in 2 ml) [5], tenendo presente che la dose giornaliera non deve superare i 400 mg.

Per via orale il tramadolo viene somministrato alla dose di 50-100 mg ogni 4-6 ore; molti pazienti, inclusi quelli neoplastici, rispondono a dosi giornaliere di 150-300 mg [43, 33]. La massima dose giornaliera non deve essere superiore ai 400 mg. Nel paziente pediatrico il tramadolo per via intramuscolare viene somministrato in dosi di 0,75-1 mg/kg in bambini tra uno e nove anni di età [44]. Il tramadolo per via endovenosa

Farmaci interagenti	Conseguenze	Rilevanza clinica
Antidepressivi triciclici	aumento del rischio di convulsioni	maggiore
Carbamazepina	induzione del metabolismo del tramadolo e aumento del rischio di convulsioni	moderata
Chinidina	inibizione del metabolismo del tramadolo	moderata
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	aumento del rischio di convulsioni e sindrome da serotonina	maggiore
Digossina	aumento del rischio di tossicità da digossina	moderata
Fenotiazine	aumento del rischio di convulsioni e depressione respiratoria	maggiore
Inibitori delle monoaminossidasi	aumento del rischio di collasso cardiocircolatorio, convulsioni e depressione respiratoria	maggiore
Neurolettici	aumento del rischio di convulsioni	maggiore
Ritonavir	aumento del rischio di tossicità da tramadolo	moderata
Warfarin	aumento del tempo di protrombina	moderata

**Tabella 5**  
Principali interazioni farmacologiche del tramadolo

sa somministrato alla dose di 2 mg/kg si è dimostrato superiore rispetto alla dose di 1 mg/kg nel controllo del dolore postoperatorio in 40 bambini dai due ai sette anni d'età [44]. Il tramadolo per via orale viene somministrato alla dose di 1-2 mg/kg nei bambini con età superiore all'anno [44].

In Italia, il tramadolo è disponibile in numerose forme farmaceutiche e livelli dose, con differenze anche importanti di prezzo, cresciute ulteriormente con l'avvento di tramadolo generico. In tabella 7 riportiamo i prezzi delle confezioni commercializzate nel nostro paese, il costo per milligrammo, il costo per giornata di trattamento. Completa la tabella il valore del risparmio mensile ottenibile con la scelta di un prodotto (il più economico si è rivelato Tramadolo Dorom) rispetto a quello più caro del gruppo.

## CONCLUSIONI

Il tramadolo è un efficace analgesico di tipo centrale, la cui azione si esplica attraverso un duplice meccanismo d'azione in quanto agonista dei recettori  $\mu$  del sistema oppioide e inibitore della ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Il tramadolo si è dimostrato efficace nel trattamento di stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa, di media e grave intensità, a dosi orali/parenterali di 50-100 mg ogni 4-6 ore. La massima dose giornaliera raccomandata è di 400 mg e riduzioni sono raccomandate in pazienti con disfunzioni epatiche o renali. Il tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza psicologica/fisica. La minima propensione del tramadolo nell'indurre gli effetti avversi tipici degli oppioidi rappresenta un vantaggio rispetto ad altri agenti morfino-simili.

Prospettiva del paziente		
Valore	Positivo	Negativo
<b>Clinico</b>	Sollievo efficace del dolore nella maggioranza dei pazienti Buona tollerabilità in un'elevata percentuale di soggetti Riduzione della necessità di altre terapie antalgiche	Inefficace in alcuni pazienti Casi di intolleranza agli effetti avversi
<b>Economico</b>	Riduzione della perdita di produttività e aumento della qualità di vita del paziente e del nucleo familiare	Costo del farmaco
Prospettiva del medico		
Valore	Positivo	Negativo
<b>Clinico</b>	Soddisfazione del paziente, basso potenziale di abuso e dipendenza, basso rischio di effetti collaterali gravi	Insoddisfazione del paziente nei casi di inefficacia o scarsa tollerabilità
<b>Economico</b>	Indifferente	Costi per eventuali controversie giudiziarie
Prospettiva del SSN		
Valore	Positivo	Negativo
<b>Clinico</b>	Vedi paziente e medico	Casi di inefficacia o di scarsa tollerabilità, con necessità di revisione della terapia
<b>Economico</b>	Riduzione del fabbisogno di altri farmaci rimborsati	Gestione delle reazioni avverse Costi per eventuali controversie giudiziarie
Prospettiva della società		
Valore	Positivo	Negativo
<b>Clinico</b>	Miglioramento della salute e della qualità di vita dei cittadini	Reazioni avverse e casi di inefficacia
<b>Economico</b>	Aumento della produttività lavorativa dei pazienti e dei loro familiari Posti di lavoro nell'industria farmaceutica	Costo del farmaco (vedi paziente) Tale costo è probabilmente compensato dai risparmi indotti sul costo di malattia (soprattutto sui costi indiretti)

**Tabella 6**  
Analisi dei valori

Nome commerciale	Confezione	Ditta	prezzo conf.	N° unità	mg/conf	Costo/mg	Costo 200 mg/die	Costo 400 mg/die	Risparmio mensile	
<b>Tramadolo Dorom gtt 10%</b>	Flac 20ml	Dorom	12,39		2000	0,006	1,24	2,48	<b>27,03</b>	<b>54,06</b>
Tramadolo Hexan gtt 10%	Flac 10ml	Hexan	6,71		1000	0,007	1,34	2,68	24,00	48,00
Tramadolo GNR gtt 10%	Flac 10ml	GNR	6,70		1000	0,007	1,34	2,68	24,00	48,00
Prontalgin gtt 10%	Flac 10ml	Therabel Pharma	9,00		1000	0,009	1,80	3,60	10,20	20,40
Contramal gtt 10%*	Flac 10ml	Formenti	10,70		1000	0,011	2,14	4,28	-	-
Fortradol gtt 10%*	Flac 10ml	Bayer	10,70		1000	0,011	2,14	4,28	-	-
Fraxidol gtt 10%*	Flac 10ml	Edmond Pharma	10,70		1000	0,011	2,14	4,28	-	-
<b>Tramadolo Dorom 50 mg</b>	30 cps	Dorom	10,33	30	1500	0,007	1,38	2,75	<b>24,08</b>	<b>48,16</b>
Tramadolo Hexan 50 mg	20 cps	Hexan	6,71	20	1000	0,007	1,34	2,68	25,14	50,28
Fraxidol 50 mg	20 cps	Edmond Pharma	8,57	20	1000	0,009	1,71	3,43	13,98	27,96
Prontalgin 50 mg	20 cps	Gienne Pharma	9,00	20	1000	0,009	1,80	3,60	11,40	22,80
Contramal 50 mg*	20 cps	Formenti	10,90	20	1000	0,011	2,18	4,36	-	-
Fortradol 50 mg *	20 cps	Bayer	10,90	20	1000	0,011	2,18	4,36	-	-
Contramal SR100 mg	20 cpr	Formenti	16,30	20	2000	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Fortradol SR100 mg	20 cpr	Bayer	16,30	20	2000	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Contramal SR150 mg	10 cpr	Formenti	12,20	10	1500	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Fortradol SR150 mg	10 cpr	Bayer	12,20	10	1500	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Contramal SR200 mg	10 cpr	Formenti	16,30	10	2000	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Fortradol SR200 mg	10 cpr	Bayer	16,30	10	2000	0,008	1,63	3,26	16,50	33,00
Tradonal SR50 mg	30 cps	Asta Medica	12,39	30	1500	0,008	1,65	3,30	15,84	31,68
Tradonal SR100 mg	30 cps	Asta Medica	20,66	30	3000	0,007	1,38	2,75	24,08	48,16
Tradonal SR150 mg	30 cps	Asta Medica	30,99	30	4500	0,007	1,38	2,75	24,08	48,16
Tradonal SR200 mg	30 cps	Asta Medica	41,32	30	6000	0,007	1,38	2,75	24,08	48,16
<b>Tramadolo Dorom 100mg iniect.</b>	10 fiale	Dorom	11,36	10	1000	0,011	2,27	4,54	<b>104,64</b>	<b>209,28</b>
Contramal 50mg iniect.*	5 fiale	Formenti	7,20	5	250	0,029	5,76	11,52	-	-
Fortradol 50mg iniect.*	5 fiale	Bayer	7,20	5	250	0,029	5,76	11,52	-	-
Tramadolo Hexan 100 mg iniect.	5 fiale	Hexan	6,71	5	500	0,013	2,68	5,37	92,28	184,56
Contramal 100mg iniect.	5 fiale	Formenti	9,00	5	500	0,018	3,60	7,20	64,80	129,60
Fortradol 100mg iniect.	5 fiale	Bayer	9,00	5	500	0,018	3,60	7,20	64,80	129,60
Contramal supp 100 mg	10 supp	Formenti	9,70	10	1000	0,010	1,94	3,88		

Tabella 7

Tramadolo: confezioni disponibili in Italia e prezzi. Nel calcolo del costo giornaliero sono state considerate due diverse dosi, una di 200 mg/die e una di 400 mg/die. La voce "risparmio mensile" è espressa con valori di segno positivo che indicano il risparmio marginale rispetto al farmaco con costo maggiore (indicato con il simbolo \*) con riferimento ad un mese di terapia. Tutti i costi sono espressi in euro.

Dal punto di vista farmacoeconomico, la prescrizione del tramadolo appare efficiente e, nei confronti effettuati nel controllo del dolore postoperatorio, si è rilevato più conveniente delle alternative valutate. In conclusione, il tramadolo appare un farmaco efficace e sicuro nel controllo del dolore e si candida ad essere uno dei principali oppioidi de-

boli da utilizzare nel secondo livello della scala di gestione del dolore proposta dell'OMS. La recente introduzione di prodotti generici, resa possibile dalla scadenza del brevetto sulla molecola, permette inoltre di scegliere tra più prodotti e consente un risparmio sensibile sul costo di terapia degli stati dolorosi, acuti e cronici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic.* J Pharmacol Exp Ther. 1992;260(1):275-85.
2. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. *Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine.* Drug Alcohol Depend. 1991;27(1):7-17.
3. Osipova NA, Novikov GA, Beresnev VA et al. *Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged action morphine sulfate.* Curr Ther Res 1991; 50:812-821.
4. Rohdewald P, Granitzki HW, Neddermann E. *Comparison of the analgesic efficacy of metamizole and tramadol in experimental pain.* Pharmacology. 1988;37(4):209-17.
5. Lintz W, Barth G, Osterloh G et al. *Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules.* Arzneimittelforschung. 1986;36(8):1278-83.
6. Grond S, Meuser T, Uragg H et al. *Serum concentrations of tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia.* Br J Clin Pharmacol. 1999;48(2):254-7.
7. Sindrup SH, Madsen C, Brosen K et al. *The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels.* Clin Pharmacol Ther 1999; 66(6):636-641.
8. Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ et al. *A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules.* J Pain Symptom Manage. 2003;25(2):142-9.
9. Viegas OA, Khaw B, Ratnam SS. *Tramadol in labour pain in primiparous patients. A prospective comparative clinical trial.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;49(3):131-5
10. Husslein P, Kubista E, Egarter C. *Obstetrical analgesia with tramadol-results of a prospective randomized comparative study with pethidine.* Int J Gynaecol Obstet. 2003;83(1):19-27
11. Keskin HL, Keskin EA, Avsar AF, Tabuk M, Caglar GS. *Pethidine versus tramadol for pain relief during labor.* Int J Gynaecol Obstet. 2003 Jul;82(1):11-6.
12. Long J, Yue Y. *Patient controlled intravenous analgesia with tramadol for labor pain relief.* Chin Med J (Engl). 2003;116(11):1752-5.
13. Siddik-Sayyid S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, Sfeir M, Baraka A. *Epidural tramadol for postoperative pain after Cesarean section.* Can J Anaesth. 1999;46(8):731-5.
14. Pan AK, Mukherjee P, Rudra A. *Role of epidural tramadol hydrochloride on postoperative pain relief in caesarean section delivery.* J Indian Med Assoc. 1997;95(4):105-6
15. Ofoegbu RO. *Report on a clinical trial with tramadol hydrochloride (Tramal) in the prevention of post-operative pain.* Curr Ther Res 1984; 36:436-444.
16. Padmasuta K. *Effects of tramadol on postoperative wound pain in Thai patients.* Curr Ther Res 1985; 38:316-320.
17. Delilkan AE, Vijayan R. *Epidural tramadol for postoperative pain relief.* Anaesthesia. 1993 Apr;48(4):328-31
18. Cagney B, Williams O, Jennings L et al. *Tramadol or fentanyl analgesia for ambulatory knee arthroscopy.* Eur J Anaesthesiol 1999; 16:182-185.
19. Mais V et al. *Intramuscular tramadol in gynaecological postoperative pain: multicentre controlled clinical trial against ketorolac.* It J Gynaecol Obstet 1997; 4:33-39.

## ***Tramadol: profilo farmacologico, terapeutico e farmacoeconomico***

20. Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M et al. *Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction*. Eur J Anaesthesiol. 2000;17(7):448-55
21. James M, Heijke S, Gordon P. *Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial*. Anesth Analg. 1996;83(1):87-91
22. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M et al. *A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia*. Can J Anaesth. 1993;40(4):308-13
23. Pang W-W, Mok MS, Lin C-H et al. *Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine*. Can J Anesth 1999; 46(11):1030-1035
24. Wolf AR, Doyle E, Thomas E. *Modifying infant stress responses to major surgery: spinal vs extradural vs opioid analgesia*. Paediatr Anaesth. 1998;8(4):305-11
25. Portenoy RK, Lesage P. *Management of cancer pain*. Lancet. 1999 May 15;353(9165):1695-700
26. 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 Jul;28(1):59-71
27. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. *Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects*. Pain. 2001 Mar;91(1-2):23-31
28. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. *Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain*. J Rheumatol. 2000 Mar;27(3):772-8
29. Grond S, Radbruch L, Meuser T et al. *High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief*. J Pain Symptom Manage. 1999 Sep;18(3):174-9
30. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, Karthaus M, Mertens A. *Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain - an open multicenter trial*. Support Care Cancer. 2001 Jan;9(1):48-54
31. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. *Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis*. Dig Dis Sci. 1999 Jun;44(6):1107-16
32. Cicero TJ, Adams EH, Geller A et al. *A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States*. Drug Alcohol Depend. 1999 Nov 1;57(1):7-22
33. Rodrigues N, Pereira ER. *Tramadol in cancer pain*. Curr Ther Res 1989; 46: 1142-48
34. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR et al. *Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population*. Pharmacotherapy 2000; 20(12):1423-1431
35. Kahn L, Alderfer R, Graham D et al. *Seizures reported with tramadol (letter)*. JAMA. 1997 Nov 26;278(20):1661
36. ADRAC. *Tramadol and serotonin syndrome*. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2001; 20(4):14
37. Worz R. *Control of cancer pain with analgesics acting in the central nervous system*. Recent Results Cancer Res 1984; 89:100-106
38. Ruoff GE. *Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability*. Pharmacotherapy. 1999 Jan;19(1):88-93
39. Petrone D, Kamin M, Olson W. *Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial*. J Clin Pharm Ther. 1999 Apr;24(2):115-23
40. Duggan AK. *Costs of managing postoperative pain with iv tramadol compared with epidural morphine*, British Journal of Medical Economics, 1995; 9: 37-40
41. Mantovani LG. *Valutazione farmacoeconomica dell'uso di tramadol vs ketorolac nella gestione del dolore postoperatorio*. Farmeconomia e percorsi terapeutici, 2003; 4(1): 11-16
42. Prasertsawat PO, Herabutya Y, Chaturachinda K. *Obstetric analgesia: comparison between tramadol, morphine, and pethidine*. Curr Ther Res 1986; 40:1022-1028
43. Oviasu VO, Oli JM, Onyemelukwe GC. *A multicentre clinical trial with the analgesic tramadol hydrochloride (Tramal)*. Curr Ther Res 1984; 36:29-32
44. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. *Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states*. Drugs 1993; 46(2):313-340