

울트라셋®(Tramadol 37.5mg/Acetaminophen 325mg)정 시판 후 조사

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

이혜순

=Abstract=

Postmarketing Surveillance for Ultracet® (Tramadol 37.5mg/Acetaminophen 325mg)

Hye-Soon Lee, MD, PhD.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical College

Background : This is postmarketing surveillance to evaluate the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen in patients with painful musculoskeletal diseases.

Methods : A total of 890 patients (male 157, female 733) were included in the department of rheumatology at 24 hospitals from January, 2003 to November, 2003 who had taken tramadol/acetaminophen at least 2 weeks to manage the pain. Outcome measure was pain relief examined through numeric rating scale (NRS), and adverse events were monitored. We analyzed the relation between adverse events development and age, sex diagnosis, combined analgesics or NSAIDs, and drug dose by multiple logistic regression method.

Results : Patients with osteoarthritis (69.1%), rheumatoid arthritis (17.1%), fibromyalgia syndrome (2.8%), ankylosing spondylitis (1.0%), systemic lupus erythematosus (0.7%), Behcet's disease (0.7%), and other diseases were included in order. Pain examined by NRS was significantly lowered after use of tramadol/acetaminophen medication; before 6.58 ± 1.45 , after 4.17 ± 1.78 ($p = 2.15 \times 10^{-22}$). This effect on pain relief was apparent in subgroups with moderate (NRS 4~6) and severe (NRS 7-10) pain before use of tramadol/acetaminophen, but not in subgroup with mild (NRS 1~3) pain. The adverse events occurred in 75 patients (8.4%), and were nausea (32), vomiting (18), dizziness (15), abdominal discomfort (10), dyspepsia (6), anorexia (6), malaise (5), constipation (4), and micturition disorder (3) in order. Only age was associated with the development of adverse events in multiple logistic regression analysis.

Conclusions : Tramadol/acetaminophen effectively managed pain in various musculoskeletal diseases, especially in patients with moderate to severe painful condition, and no other adverse event was reported except those listed in insert paper.

Key words : tramadol, acetaminophen, pain, numeric rating scale, musculoskeletal disease.

교신저자 : 이혜순

소 속 : 한양대학교 구리병원

주 소 : 경기도 구리시 교문동 249-1 (우편번호 471-701)

전 화 : 031) 560-2247 Fax : 031) 553-7369 H.P : 017-358-4523 E-mail : lhsberon@hanyang.ac.kr

서 론

관절염을 비롯한 근골격계질환은 최근 급격히 증가하고 있는 노령인구와 비례하여 점점 유병률이 증가하고 있으며 이로 인한 관절통, 관절의 변형, 노동력의 상실, 치료에 따른 사회경제적 비용부담 등이 초래되는 대표적인 만성 질환이다. 2001년에 시행된 국민건강 영양조사 총괄보고서에 따르면 관절염이 7.8%를 차지하여 가장 흔한 만성질환인 것으로 조사되었고 이는 1998년에 조사된 유병률보다 0.2% 증가한 것이다¹⁾.

대표적인 관절 및 관절주위의 통증을 초래하는 질환으로는 골관절염, 섬유근통증후군, 근막동통증후군 등 비교적 관절의 염증이 적은 비염증성 질환과 류마티스관절염, 강직성척추염을 비롯한 척추관절염, 루푸스 및 전신경화증 등의 교원성 질환과 같은 염증성 관절염을 초래하는 질환들이 해당된다. 이들 질환은 원인, 병리기전, 경과 및 치료약제가 서로 다르지만 통증 및 염증을 치료하는 목적으로 진통제 및 비스테로이드성 진통소염제를 사용한다는 공통점을 가지고 있다.

근골격계질환의 통증조절에는 acetaminophen, 비스테로이드성 진통소염제, tramadol 등이 주로 사용되는 경구제제이며 단일약제만으로 통증소실이 완전하지 않을 경우 병합요법을 통하여 효과를 극대화시킬 수 있다. 그러나 비스테로이드성 진통소염제의 병용사용은 소화기관 이상반응 등의 심각한 이상반응이 증가될 수 있으므로 피해야 한다²⁾. 최근 cyclooxygenase-2특이억제제 (COX-2)의 개발로 소화성 궤양의 유병률은 효과적으로 줄일 수 있었으나 심혈관계 이상반응이 증가하는 것으로 조사되어 심혈관계 위험요소가 있는 환자에서는 치료약제 선택에 주의를 요한다³⁾. 따라서 비스테로이드성 진통소염제만으로 통증조절이 완전하지 않을 경우이거나 염증조절이 아닌 통증조절이 주목적인 경우에는 acetaminophen이나 tramadol과 같은 진통제

들의 사용이 효과-이상반응 측면에서 더 유용할 것이다.

Tramadol/acetaminophen(Ultracet)정은 두가지 성분의 진통제를 기존 제형보다는 적은 양을 복합하여 만든 진통제이다. Acetaminophen은 다양한 약리기전을 통하여 급성 및 만성 통증질환에 사용되는 진통제이며 tramadol은 norepinephrine이나 serotonin의 재흡수(reuptake)를 억제하는 약한 아편유사작용제(weak opioid receptor agonist)로서 다른 마약성 진통제와는 달리 중독성이 거의 없으며 이상반응의 빈도도 적은 것으로 알려져 있다⁴⁾.

최근 치통경감에 대한 임상연구에서 tramadol/acetaminophen 정은 tramadol 또는 acetaminophen의 단독투여에 비하여 신속하게 진통작용이 발현하며 약효지속시간도 길게 나타나 그 유용성이 증명되었다⁵⁾. 또한 기존의 비스테로이드성 진통소염제나 Cox-2 특이억제제를 사용하고 있는 골관절염 환자의 통증조절에 효과적이고 안전하게 병용투여할 수 있는 것으로 나타났으며 만성요통이나 섬유근통증후군에서도 단독투여시 그 효과가 증명된 바 있다⁶⁻⁸⁾.

본 연구에서는 관절 및 관절주위통증을 호소하는 다양한 근골격계질환에 있어서 tramadol/acetaminophen정의 단독투여 또는 기존 비스테로이드성 진통소염제 및 진통제와의 병용투여를 하는 데 있어서 약제의 통증감소에 대한 유효성을 평가하고, 각종 이상반응의 발생률 및 이와 관련된 요인을 밝히고자 시판 후 조사를 시행하였다.

조사대상 및 방법

1. 조사 기관 및 조사대상자 선정

2003년 1월부터 2003년 11월까지 24개 병원의 류마티스내과를 방문하여 최소한 2주 이상 tramadol/acetaminophen 정을 투여받은 환자를 대상으로 하

였다.

대상자는 기존의 진통제 및 진통소염제의 사용여부와 상관없이 통증조절을 위해 tramadol/acetaminophen 정 의 단독 또는 병용투여가 필요하다고 생각되는 근골격계환자를 대상으로 하였다. 임산부의 경우는 조사대상에서 제외하였다. 본 조사는 연속조사 방법으로 조사하였다. 즉 조사를 시작하기로 한 날로부터 일정 증례수까지 연속적으로 환자를 등록하였다.

2. 자료수집

대상자 모두에게 약물투여 전 진단명, 동반질병 및 병력, 최근 1개월 이내에 사용한 진통제의 성분명, 용량, 투여기간 등에 대하여 조사하였으며 조사기간 내에 병용한 약제의 성분과 투여량 등을 조사하였다. 또한 약물투여전과 후의 통증정도를 numeric rating scale (NRS)로 환자 자신이 평가하도록 하였다.

3. 약물투여

초회 투여량을 명시하도록 하였고 환자의 증상여 따라 용량을 변경할 수 있도록 하였다. 용량변경이 필요한 경우 그 이유와 시기, 변경용량 등에 대하여 조사하였다.

4. 임상검사 및 유효성 평가

Tramadol/acetaminophen 정 의 투여 전과 후에 모두 임상검사를 실시한 경우에 검사시기, 검사항목과 그 결과를 명시하도록 하였고 비정상적인 검사결과를 보일 때 이것이 tramadol/acetaminophen 정과의 관련성 여부에 대하여 조사하도록 하였다. 유효성 평가는 2주 이상 투여 후 1회 평가하였으며 평가일은 2-4주, 5-8주, 9-12주, 기타로 분류하였고,

통증강도 및 통증완화정도에 대하여 조사하였다 (통증 완전소실, 상당히 완화, 중등도 완화, 약간 완화, 변화 없음, 통증 악화). 또한 유효성 및 안전성을 종합적으로 고려하여 유용도에 대하여 최종적으로 평가하도록 하였다 (매우 유용, 유용, 유용하지 않음, 판정불능).

5. 이상반응에 대한 조사

약물투여 중 이상반응이 발생했는지 여부에 대하여 조사하고 이상반응 발생시 그 발현시기, 중증도, 처치, 결과, tramadol/acetaminophen 정과의 인과관계 (명확히 관련있음, 관련있다고 생각됨, 관련가능성이 있음, 관련없다고 생각됨)에 대하여 조사하였다. 이상반응은 일람표를 사용하여 각 계통별로 조사하였으며 중대한 이상반응이 발생한 경우 24시간 내 보고하도록 하였다.

6. 자료분석 방법

Tramadol/acetaminophen 정 의 사용전과 후의 통증평가 변화는 paired t test를 사용하여 분석하였다. 또한 약제 사용전의 통증평가 정도에 따라 세 환자군으로 분류하여 각 군의 통증감소효과에 대하여 조사하였다. 이상반응의 발생률을 조사하였으며 이와 관련된 요인을 밝히기 위하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 즉 각 환자별로 이상반응 발현 유무를 종속변수로 두고, 각 환자의 성별, 연령, 병용투여약물, 병용투여 진통제, 울트라셋정 1일 투여량을 독립변수로 두고 분석을 실시하였다.

또한 유효성과 관련된 요인을 밝히기 위하여 같은 방법으로 각 환자별로 유효성을 종속변수 (유효: 통증 완전소실, 상당히 완화, 중등도 완화, 약간 완화, 무효:변화 없음, 통증 악화)로 두고, 각 환자의 성별, 연령, 병용 투여 진통제 유무, 1일 투여량을 독립변수로 두고 분석을 실시하였다.

Table 1. Characteristics of 890 patients included in this study

| Variables | | No. of Patients (%) |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Sex | Male | 157 (17.6) |
| | Female | 733 (82.4) |
| Age, mean±SD | | 61.0±11.9 |
| Diagnosis | Osteoarthritis | 615 (69.1) |
| | Rheumatoid arthritis | 152 (17.1) |
| | Fibromyalgia syndrome | 17 (2.8) |
| | Ankylosing spondylitis | 9 (1.0) |
| | Systemic lupus erythematosus | 6 (0.7) |
| | Behcet's disease | 6 (0.7) |
| | Others | 70 (7.9) |
| Combined analgesics or NSAIDs | Yes | 590 (66.3) |
| | No | 300 (33.7) |
| The time of evaluation of outcomes | 2~4 | 368 (41.3) |
| | 5~8 | 363 (40.8) |
| | 9~12 | 141 (15.8) |
| | Others | 17 (1.9) |

결 과

1. 조사 대상자 특성

추적조사가 완료된 대상환자는 총 890명이었으며 이 중 남자는 157명, 여자는 733명이었고, 평균나이는 61.0±11.9세이었다. 질환별로는 골관절염 615명(69.1%), 류마티스관절염 152명(17.1%), 섬유근통증후군 17명(2.8%), 강직성척추염 9명(1.0%), 전신성 홍반성루푸스와 베체씨병이 각각 6명(0.7%)이었으며 기타질환(근막동통증후군, 피부경화증, 추간판 탈출증, 통풍, 동결건, 건초염 등)이 7.9%를 차지하였다. Tramadol/acetaminophen정의 평균투여량은 2.43±1.19정이었으며 평균투여일은 40.7±21.3일이었다. Tramadol/acetaminophen정 단독투여는 전체 대상환자 중에서 300명으로 33.7%이었고 다른 진통제 또는 진통소염제와의 병용투여환자는 590명으

로 66.3%를 차지하였다. (Table 1)

2. 통증완화 효과

Tramadol/acetaminophen정 투여 전 후에 NRS로 평가한 통증정도는 전체환자를 대상으로 하였을 때 투여 전 6.58±1.45에서 투여 후 4.17±1.78로 통계학적으로 의미있게 통증감소 효과를 보였다($p=2.15 \times 10^{-22}$) (Table 2).

통증의 경중에 따른 효과의 차이를 분석하기 위하여 약제 투여 전 통증정도에 따라 정도(NRS 1~3), 중등도(NRS 4~6), 중증도(NRS 7~10)의 환자군으로 분류하여 분석하였다. 중등도 이상(NRS 4~10)의 통증을 가진 환자군에서는 약제 투여 전 후에 의미있는 통증감소효과를 보였으나 경도의 통증군(NRS 1~3)에서는(n=7) 유의한 감소가 관찰되지 않았다. 질환별 통증감소효과는 대표적인 질환

Table 2. Difference of scores of numeric rating scale (NRS) before and after use of tramadol/acetaminophen

| | | Before | After | Before-after | p value |
|-----------------------|------------------------|-----------|-----------|--------------|------------------------|
| All patients (n= 890) | | 6.58±1.45 | 4.17±1.78 | 2.41±1.85 | 2.15×10 ⁻²² |
| Degree of Pain (NRS) | Mild (1~3) (n=7) | 3.0±0.0 | 2.86±0.69 | 0.14±0.69 | 0.60 |
| | Moderate (4~6) (n=434) | 5.41±0.66 | 3.63±1.31 | 1.78±1.4 | 0.016 |
| | Severe (7~10) (n=449) | 7.77±0.88 | 4.72±2.0 | 3.05±2.01 | 0.001 |
| Diagnosis | Osteoarthritis(n=615) | 6.56±1.38 | 4.26±1.78 | 2.31±1.71 | 5.86×10 ⁻²² |
| | RA(n=152) | 6.6±1.57 | 4.2±1.68 | 2.4±2.02 | 1.47×10 ⁻¹⁹ |
| | FMS(n=25) | 6.8±1.71 | 5.2±1.66 | 1.60±1.55 | 2.87×10 ⁻⁵ |
| Combined analgesics | Yes | 6.69±1.48 | 4.31±1.8 | 2.38±1.85 | 6.62×10 ⁻²² |
| | No | 6.37±1.34 | 3.91±1.72 | 2.46±1.86 | 7.72×10 ⁻²¹ |

RA; rheumatoid arthritis, FMS; fibromyalgia syndrome

Table 3. Association between efficacy and several clinical variables by multiple logistic regression analysis

| Variable | p value | odd ratio | 95% confidence limit | |
|------------------------|---------|-----------|----------------------|-------|
| | | | lower | upper |
| Sex | 0.154 | 0.768 | 0.534 | 1.104 |
| Age | 0.338 | 0.994 | 0.983 | 1.006 |
| Concomitant analgesics | 0.762 | 0.955 | 0.707 | 1.29 |
| Drug dose | 0.001 | 1.248 | 1.095 | 1.421 |

인 골관절염, 류마티스관절염, 섬유근통증후군만을 분석하여 보았을 때 세 질환 모두에서 약제 투여 전후 통증감소효과가 통계학적으로 유의하게 나타났다(Table 2).

Tramadol/acetaminophen정을 단독으로 사용한 군과 다른 진통제/진통소염제와 병용투여한 군을 분리하여 통증감소효과를 분석하였을 때 양 군 사이의 통증감소효과의 차이는 없었으며 양 군 모두에서 유의한 통증감소효과를 관찰할 수 있었다(Table 2).

통증완화에 대한 유효성 평가에서는 통증 완전소실이 1.2%, 상당히 완화가 29.2%, 중등도 완화가 27.1%, 약간 완화가 24.8%로 총 82.3%에서 효과가 있었던 것으로 조사되었으며 15.8%에서 변화 없음,

1.2%에서 통증악화로 조사되었다. 또한 유효성 평가에 영향을 주는 요인을 밝히기 위한 로지스틱 회귀분석에서 성별, 연령, 병용 투여 진통제 유무는 유효성과 연관성이 없었으며 1일 투여량이 증가할수록 유효율이 1.248배 높아지는 것으로 조사되었다(Table 3).

3. 이상반응의 발생

약제 사용 후 이상반응은 총 75명(8.4%)에서 총 123건이 발생하였으며 오심 32건, 구토 18건, 현기증 15건, 복통 10건, 소화불량 6건, 식욕감퇴 6건, 무력증 5건, 변비 4건, 배뇨장애 3건의 순으로 나타났다. 평가 당시, 이상반응 발생 후 100예에서는 회

Table 4. Adverse events of tramadol/acetaminophen

| Adverse events | Number | Patients |
|----------------------|--------|----------|
| Total | 123 | 75 |
| Nausea | 32 | 32 |
| Vomiting | 18 | 18 |
| Dizziness | 15 | 15 |
| Abdominal discomfort | 10 | 10 |
| Dyspepsia | 6 | 6 |
| Anorexia | 6 | 6 |
| Malaise | 5 | 5 |
| Constipation | 4 | 4 |
| Micturition disorder | 3 | 3 |
| Others | 24 | 24 |

복이 되었으며 약제와의 인과관계를 보았을 때 명확히 관련 있음이 22예, 관련있다고 생각됨이 49예, 관련가능성이 있음이 35예, 관련없다고 생각됨이 7예이었다. 중대한 이상반응이 발생되어 보고가 이루어졌던 예는 없었다(Table 4).

이상반응 발생에 관련된 요인을 밝히기 위한 다변량 로지스틱 회귀분석에서 성별, 병용투여약물, 병용투여 진통제, 울트라셋정 1일 투여량등은 이상반응 발생에 영향을 주지 않는 것으로 조사되었다. 그러나 연령에 따른 이상반응 발생률은 차이를 보이고 있어 이상반응이 발생한 군에서 더 연령분포가 낮은 것으로 조사되었다(58.0±13.8 versus 61.3±

11.8, p=0.03) (Table 5).

4. 유용도 평가

유효성 및 안전성을 종합적으로 고려하여 조사한 유용도 평가에서는 매우 유용함이 148명, 유용함이 601명으로 총 84.2%에서 유용한 것으로 조사되었으며 115명에서는 유용하지 않으며 26명에서는 치료중단, 기간이 짧음 등의 이유로 판정불능인 것으로 조사되었다.

고 찰

Tramadol/acetaminophen정의 시판후 조사를 분석한 결과 이 약제는 골관절염, 류마티스관절염, 섬유근통증후군을 비롯한 관절통 및 관절주위통증을 초래하는 다양한 근골격계 질환에 있어서 유의한 통증완화효과를 보이고 있었으며 사용설명서상 기재된 내용외의 이상반응은 보고된 바 없었다.

Tramadol은 중추신경계에 작용하는 합성진통제로서 급·만성 통증에 광범위하게 사용되고 있으나 다른 마약성 진통제와는 달리 중독성이 거의 없으며 호흡계, 심장계에 미치는 이상반응도 미미한 것으로 알려져 있다⁴⁾. 주로 수술 후 통증, 치통, 관절염의 악화 등의 중등도 이상의 통증치료에 사용되고 있으며 tramadol 100mg까지는 용량 의존적인 효과를 보이거나 150mg부터는 부가적인 통증경감효과

Table 5. Association between adverse events and several clinical variables by multiple logistic regression analysis

| Variable | p value | odd ratio | 95% confidence limit | |
|------------------------|---------|-----------|----------------------|-------|
| | | | lower | upper |
| Sex | 0.796 | 1.088 | 0.575 | 2.057 |
| Age | 0.026 | 0.979 | 0.960 | 0.997 |
| Concomitant medication | 0.613 | 1.299 | 0.472 | 3.576 |
| Concomitant analgesics | 0.479 | 1.345 | 0.591 | 3.062 |
| Drug dose | 0.866 | 0.979 | 0.771 | 1.245 |

는 없는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 또한 용량 의존적인 이상반응으로 구토, 식욕부진, 어지러움증, 졸음 등이 발생할 수 있다^{9,10)}.

Acetaminophen의 정확한 진통기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 substance P와 N-methyl-D-aspartate 수용체를 포함하는 nitric oxide pathway를 통하여 통증 역치를 증가시킴으로서 진통효과가 있는 것으로 생각된다¹¹⁾. 위장관, 신장계, 순환기계의 이상반응이 비스테로이드성 진통소염제보다 비교적 적으므로 골관절염과 같은 비염증성 만성 통증질환에 일차적으로 권장되고 있는 약제이다²⁾. 그러나 acetaminophen 단일요법만으로는 중등도 및 중증 통증 치료에 효과적이지 않아 다른 약제와 병용하여 사용하는 경우가 대부분이다.

두 가지 진통제의 병용요법은 각 약제의 최대용량을 사용한 것보다도 더 높은 진통효과를 보이며 또한 용량 의존적으로 발생할 수 있는 이상반응을 줄일 수 있어 내약성 및 안전성면에서 더 우수한 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. Tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg 복합제형은 각 약제의 단일형태인 tramadol 50mg과 acetaminophen 650mg보다 더 적은 용량으로 만들어진 약제로서 동물 실험 및 대단위 무작위 연구에서 두 약제간 효과의 상승작용이 잘 알려져 있는 약제이다^{10,15)}. 이 복합제형의 이상반응은 대부분 tramadol에 의한 것으로 생각되는 구토, 어지러움증, 식욕부진, 졸음, 변비 등이 있으나 최근 연구에 의하면 이러한 이상반응의 발생률은 tramadol 단일요법에 의한 발생률보다 더 적은 것으로 알려졌다¹⁰⁾. 즉 tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg 복합제형은 효과 및 안전성면에서 tramadol 또는 acetaminophen보다 우수하여 통증 치료에 유용하게 사용할 수 있는 약제이다.

본 시판후 조사는 약제 투여 전후에 NRS를 사용한 통증평가에서 tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg 정이 통증조절에 효과가 있는 것으로 나타났으며 이는 골관절염, 류마티스관절염, 섬유근통증

후군 각각의 질환별 분석에서도 같은 결과를 보였다. 특히 이러한 효과는 중등도 이상의 통증을 가진 환자군에서 의미있게 나타났으며 경도의 통증군에서는 효과가 없는 것으로 조사되었다. 이는 본연구가 대부분 심한 통증을 가진 환자가 포함되었으며 따라서 경도의 통증군은 7명밖에 되지 않아 효과를 판정하는데 그 수가 부족하였기 때문으로 생각되며 따라서 추후에 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

또한 tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg 정 단독요법과 다른 진통제/진통소염제와의 병용요법 환자에서도 같은 효과를 보이고 있어 두 가지 방법 모두 유용한 것으로 조사되었다. 약제의 내약성이 가장 중요한 요인인 이상반응 측면에서도 총 8.4%에서 이상반응이 관찰되었으나 중대한 이상반응은 없었으며 대부분 약제중단과 함께 소실되었던 것으로 조사되었다. 이러한 이상반응의 발생은 성별, 단독 또는 병합요법, 용량 등의 변수와는 관련이 없었으며 나이가 적은 군에서 더 발생률이 증가하는 것으로 조사되었다.

결론적으로 tramadol 37.5mg/acetaminophen 325mg 정 의 시판 후 조사를 통하여 이 약제는 단독 또는 다른 진통제/진통소염제와의 복합요법으로 근골격계 질환의 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있음을 알 수 있었으며 사용 설명서상 기재된 내용 이외의 이상반응은 보고되지 않았다.

참 고 문 헌

1. Uhm WS, Yun JE, Park YW, Kim HR, Nam JJ, Lee HS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Bae SC. *The Prevalence of Self-reported Arthritis and Its Epidemiologic Characteristics in Korea. The Journal Of The Korean Rheumatism Association 2004; 011(02):116-125.*
2. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee:

- 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):1905-15.
3. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. *Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet* 2004; 364(9450):2021-9.
 4. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE. *A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug Alcohol Depend* 1999; 57(1):7-22.
 5. Medve RA, Wang J, Karim R. *Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog* 2001; 48(3):79-81.
 6. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. *Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol* 2004; 31(1):150-6.
 7. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. *Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultracet(r)) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol* 2004; 31(12):2454-63.
 8. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. *Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med* 2003; 114(7):537-45.
 9. Moore RA, McQuay HJ. *Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. Pain* 1997; 69(3):287-94.
 10. Fricke JR, Jr., Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. *A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. Pain* 2004; 109(3):250-7.
 11. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. *Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. Pain* 1994; 57(3):259-64.
 12. Mehlisch DR. *The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. J Am Dent Assoc* 2002; 133(7):861-71.
 13. Phero JC, Becker D. *Rational use of analgesic combinations. Dent Clin North Am* 2002; 46(4):691-705.
 14. Raffa RB. *Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. J Clin Pharm Ther* 2001; 26(4):257-64.
 15. Tallarida RJ, Raffa RB. *Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci* 1996; 58(2):PL 23-8.