

## 【総説】

## 犬の麻酔・疼痛管理におけるトラマドールの適応

伊丹 貴晴

北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院

(〒060-0819 札幌市北区北19条西10丁目)

## 【はじめに】

わが国では、獣医療の発展に伴い伴侶動物の寿命は延長し、高齢化により腫瘍性疾患や関節性疾患が増加している[4,9]。一方、痛みが創傷治癒や免疫など様々な生体反応に悪影響を及ぼすことが明らかになり、動物の生活の質（Quality of life、QOL）を低下させることから、バイタルサインの一つとして痛みを評価し適切に緩和すること（疼痛管理）が強く求められるようになってきている[17,24]。このように、周術期の急性痛、慢性痛およびがん性痛の治療に対する重要性や必要性が高まっている[24]。

トラマドールは、1977年にドイツで開発されたコデインの合成アナログであり、わが国でも注射薬として1978年より発売されている。トラマドールはオピオイドの特性と非オピオイドの特性の双方を有することが知られており、様々な種類の疼痛に対する緩和が期待されている[3,7,23]。トラマドールは世界保健機構（WHO）の癌性痛の除痛ラダー（後述）の2段階目に使用される薬剤であり、今後さらなる使用頻度と範囲が広がることが考えられている[30]。わが国の人医療でも2010年には「軽度から中等度の疼痛を伴う各種痛における鎮痛」を効果・効能として、内服薬として発売され、2013年6月には適応範囲を「慢性疼痛における鎮痛」とさらに広げた。このような背景を踏まえ、本稿では、人医療と獣医療の疼痛管理指針の概要と、犬において麻酔・疼痛管理に対

するトラマドールの適応について記載する。

## 【術後疼痛の予測】

一般的に、外科手術に関連する痛みは組織損傷の程度が大きいほど強い。腹部の外科手術は体表の軟部組織の外科手術よりも痛みが強く、整形外科手術は重度で長く持続する痛みを生じる。去勢術や避妊手術などの日常的な外科手術でも痛みを生じることは明らかであり、軽んじてはならない。動物の外科手術では、その外科手術によって引き起こされる術後疼痛の程度を予測し、痛みの程度に応じて疼痛管理を計画する（表1）。

## 【先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛】

外科手術に起因する術後急性痛の治療効果と全身麻酔の安全性を高めるため、周術期（術前、術中、術後）に疼痛管理を実施すべきである[29]。痛みの防止には鎮痛薬の投与時期が重要であり、痛みの刺激が加わる前に鎮痛薬を投与する「先取り鎮痛」が効果的である。また、作用機序の異なる鎮痛薬を併用する「マルチモーダル鎮痛」によって、鎮痛薬による副作用を増大することなく鎮痛効果を増強できる。獣医師として周術期の疼痛管理に努めることは責務であり、動物福祉にもつながる重要な行為である[24]。先取り鎮痛および周術期の疼痛管理が侵害受容および疼痛過敏状態に与える影響を図1に示す。

表1. 予想される術後疼痛のレベル

疼痛のレベル	外科手術の例
最も痛い	開胸術、断脚術、全耳道切除術、骨盤骨折整復術、頸部椎間板手術、腎臓摘出術
中等度～重度	乳房切除術、下顎骨切除術、胸腰椎椎間板手術、大腿骨/上腕骨の骨折整復術、前腹部の手術
軽度～中等度	気管切開術、耳血腫手術、後腹部の手術、歯石除去、抜歯、橈骨/尺骨/脛骨/腓骨の骨折整復術

連絡責任者：伊丹 貴晴 北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院

TEL：011-706-5239(代表)

FAX：011-706-5278

E-mail：titami@vetmed.hokudai.ac.jp

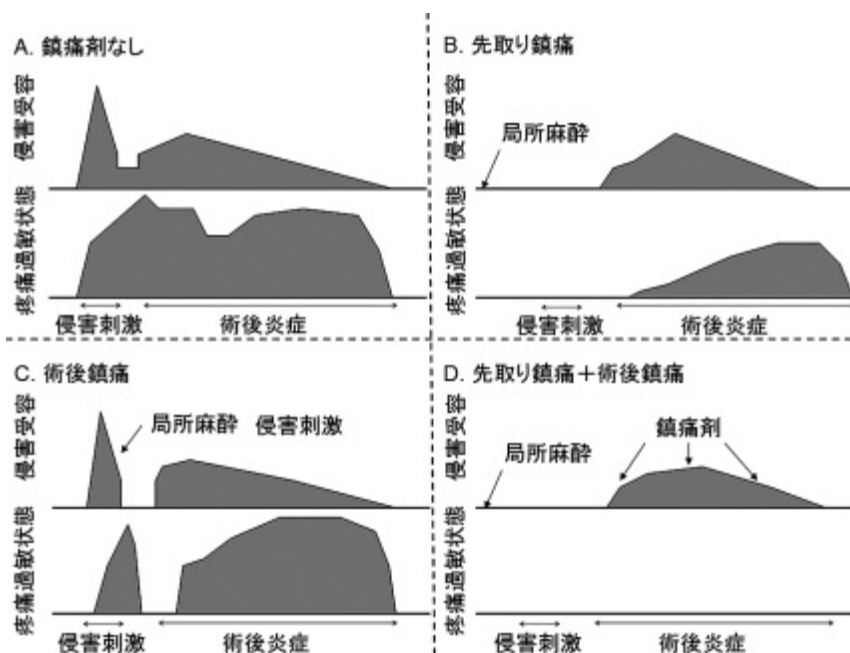


図1. 侵害刺激が侵害受容と疼痛過敏状態に与える影響の模式図

A～Dの各上図は侵害刺激に対する侵害受容の程度を示す（例；A. 1峰目は侵害刺激を示し、2峰目は術後の炎症を示している）。各下図は侵害刺激に対する疼痛過敏状態を示す。

A. 鎮痛剤を投与しない状態では周術期の侵害受容および疼痛過敏状態が著しい。B. 術前の局所麻酔による先取り鎮痛では術中の侵害受容は抑制できるが、術後の炎症による疼痛過敏状態が生じる。C. 術後の局所麻酔による疼痛管理では、術後の一時的な疼痛は緩和できるが、術中および術後の侵害受容および疼痛過敏状態のほとんどを抑制することができない。D. 術前の局所麻酔および術後の鎮痛剤による疼痛管理は周術期全体の侵害受容および疼痛過敏状態を効果的に抑制することができる。

Woolf CJ and Chong M. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993. 77: 362-370. を引用改変

## 【人医療の疼痛管理指針】

人では、既にいくつかの疼痛管理指針が示されており、急性痛、（非がん性）慢性痛およびがん性痛の治療に関する指針が大きく分けられている。

### 1. 急性痛管理指針

米国麻酔学会（American Society of Anesthesiologists, ASA）は術後の急性痛管理指針を提案し、その目的を、1）急性痛管理の安全性と有効性を容易にする、2）有害事象のリスクを低減する、3）患者の機能、物理的、および精神的福祉を維持する、および4）周術期の急性痛患者の生活の質（QOL）を向上させることとしている。その中で、局所麻酔のテクニックや、マルチモーダル鎮痛による疼痛管理の重要性が示されている<sup>[2]</sup>。

### 2. （非がん性）慢性痛管理指針

非がん性慢性疼痛の管理には非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）が広く用いられているが、2010年に非がん性慢性疼痛に対するオピオイド治療の疼痛管理指針がカ

ナダで示された。この指針では、慢性痛では侵害受容性疼痛そのものは少ないが、非がん性慢性痛として神経障害性疼痛があり、抗うつ薬、ガバペンチン、プレガバリン、およびオピオイドが第二・第三の選択薬であるとされている<sup>[8]</sup>。

### 3. がん性痛管理指針

がん性痛の疼痛管理指針としては世界保健機構（WHO）の除痛ラダーが有名である。WHOの除痛ラダーでは、3段階に分けてがん性痛の治療法を示している（図2）。1段階目では、疼痛を緩和するためにNSAIDs（アスピリンとアセトアミノフェンなど）の経口薬の投与を勧めている。続いて、必要であれば患者の痛みが消失するまで2段階目に弱オピオイド（コデインやトラマドールなど）、3段階目に強オピオイド（モルヒネやフェンタニルなど）を用いるよう3-stepでの治療を推奨している。また、WHOでは不安や恐怖を落ち着かせるために“Adjuvant drug”と呼ばれる薬剤の使用を推奨している。“Adjuvant drug”とは、疼痛管理

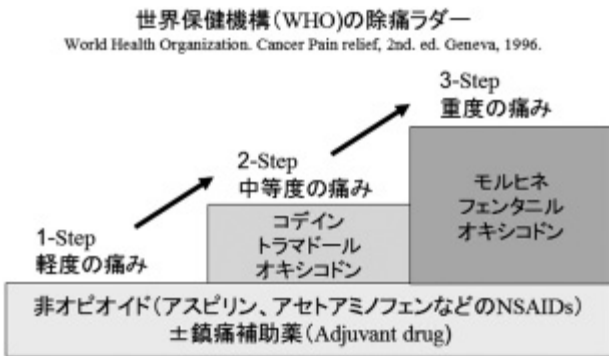


図 2. WHO 除痛ラダー

WHO の除痛ラダーでは、3段階に分けてがん性痛の治療法を示している。1段階目では、疼痛を緩和するために NSAIDs (アスピリンとアセトアミノフェンなど) の経口薬の投与を勧めている。続いて、必要であれば患者の痛みが消失するまで2段階目に弱オピオイド (コデインやトラマドールなど)、3段階目に強オピオイド (モルヒネやフェンタニルなど) を用いるよう3-stepでの治療を推奨している。また、WHOでは不安や恐怖を落ち着かせるために“Adjuvant drug”と呼ばれる鎮痛補助薬の使用を推奨している。

World Health Organization. Cancer Pain relief, 2nd. ed. Geneva, 1996を引用改変

が主目的ではないが、不安や恐怖を軽減して痛みの認知を緩和するために用いられる薬剤のことであり、抗うつ薬や抗けいれん薬が該当する<sup>[30]</sup>。

### 【犬猫の疼痛管理指針】

獣医療における疼痛管理は人医療同様、急性痛、慢性痛およびがん性痛をターゲットに検討されている。外傷、手術などの急性痛や腫瘍に伴う脊髄神経損傷などががん性痛では、侵害受容性疼痛が主な疼痛源として構成されているが、一部に神経因性疼痛を含む。したがって、がん性痛、急性痛では侵害受容性疼痛を主に治療するオピオイドだけではなく、神経因性疼痛を緩和する薬剤を併用すべきである。American Animal Hospital Associationと American Association of Feline Practitioners (AAHA/AAFP) は、2007年に犬および猫の疼痛管理指針を提案しており、持続時間による痛みの分類 (急性痛と慢性痛) に加え、Adaptive pain/Maladaptive painという分類を定義し、その治療アプローチ法を示している<sup>[1]</sup>。Adaptive painとは、組織侵襲に対する通常の疼痛反応であり、侵害性と炎症性に分類される。外科手術や外傷による侵害受容器刺激により発生する急性痛であり、骨関節炎などの慢性痛も含まれる。Maladaptive painとは、Adaptive painが適切に管理されなかった場合に生じ、神経因性、機能的および中枢性疼痛に分類される。臨床的に疼痛管理に苦慮する患者では、Maladaptive painに移行している可能性がある。これには炎症時に

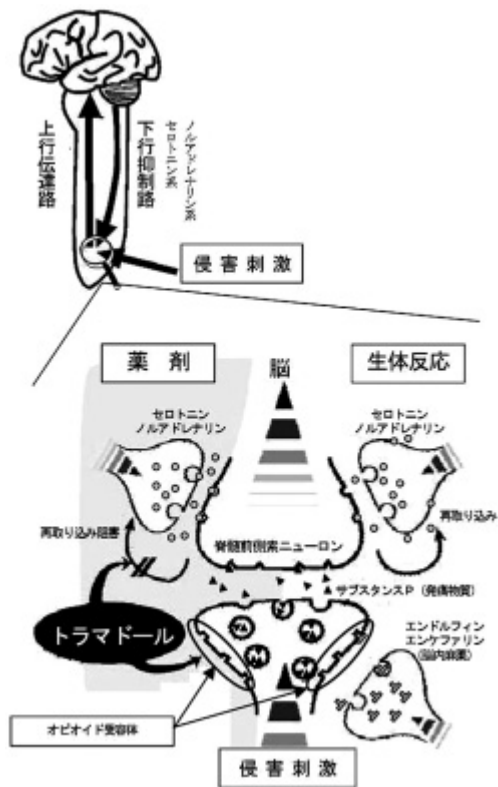


図 3. トラマドールの作用機序

トラマドールは、1) オピオイド  $\mu$  受容体への直接作用、および2) 下行性疼痛抑制系のシナプス前神経細胞におけるノルアドレナリンとセロトニンの再取り込み抑制作用、の2つの作用により鎮痛効果を発揮する。

トラマドール・インタビューフォームより図を引用

発生するメディエーターが脊髄や脳内の神経路の感受性を高め、痛みの認知を増加させている。Adaptive painは一般的に NSAIDs やオピオイドに良好な反応を示すことが報告されており、一方、Maladaptive painの治療には、炎症メディエーターに修飾された末梢および中枢神経の変化による疼痛閾値の変化には、正常な神経伝達への回復を目的として、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体遮断薬および GABA (gamma-aminobutyric acid) 受容体作動薬が有効であり、不安や恐怖を示す動物には、抗けいれん薬、抗不安薬、抗うつ薬が有効である。

### 【オピオイドの分類】

オピオイドは、オピオイド作動薬 (モルヒネ、フェンタニルなど)、作動拮抗薬 (ブトルファノール、ペンタゾシンなど)、部分的作動薬 (ブプレノルフィン) および拮抗薬 (ナロキソンなど) に分類され<sup>[28]</sup>、わが国では、オピオイド作動薬は『麻薬及び向精神薬取締法』によって「麻薬」に指定され、その使用は法的に厳しく制限されている。トラマドールは、非定型オピオイドに分

類され、「麻薬」には指定されておらず、その使用に関して厳しい法的制限はない。また、トラマドールは、1) オピオイド  $\mu$  受容体への直接作用、および2) 下行性疼痛抑制系のシナプス前神経細胞におけるノルアドレナリンとセロトニンの再取り込み抑制作用、の2つの作用(図3)により鎮痛効果を発揮し、その代謝産物である *O*-desmethyltramadol (M1) も  $\mu$  受容体に高い親和性を持つことが示されており<sup>[3,7,23]</sup>、人ではモルヒネに耐性を示す患者にも鎮痛効果を発揮する。欧米の獣医療においても、トラマドールは犬の鎮痛薬として注目されている。しかしながら、わが国では1978年よりトラマドールの注射薬が人体薬として市販されているにも関わらず、犬の麻酔・疼痛管理への臨床応用はほとんどされてこなかった。近年、WHOの癌性痛の除痛ラダーの2段階目に使用される薬剤として再評価され<sup>[30]</sup>、急性痛だけでなく、慢性痛やがん性痛に対して適応が拡大されたため、わが国でも犬への麻酔・疼痛管理においてトラマドールの使用が今後広がってくると考えられる。

### 【トラマドールの薬物動態】

犬のトラマドール静脈内投与(IV)における薬物動態は2-コンパートメントモデルが当てはめられる。半減期約1.5時間、分布容積約3 L/kg、および全身クリアランスは約40 mL/分/kgと報告されている<sup>[13]</sup>。内服製剤(注;国内製剤ではない)では、服用後、約1時間で最高血中濃度に達することも明らかとなっており、生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)は約65%であるとされている<sup>[13]</sup>。図1で示したように、術後炎症による侵害受容や疼痛過敏状態に対して疼痛緩和は重要であり、内服薬としてトラマドールを適応することも可能であり、必要に応じてNSAIDsとの併用を考慮してもよい。トラマドールは主に肝臓で代謝され、そのグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体はトラマドールの未変化とともに腎臓から排出される<sup>[25,31]</sup>。IV投与された薬物は、まず血管分布の多い心臓、肝臓、腎臓、肺、脳などの組織に分布する。薬物が毛細血管から血管外に移行するには血管内皮が膜小孔を通過する必要がある。血管内皮には大きな細胞間隙が存在するため、分子量が1,000~1,500以上のものを除くと、極性の高い水溶性薬物でもそのほとんどは組織へ移行する。トラマドールの分子量は263であり、血管内から組織へ移行しやすく、また、脳や胎児への移行性が示されている。薬物の組織への移行性を規定する因子には、アルブミンや $\alpha$ 1酸性糖蛋白などの血漿タンパク質との結合率がある。トラマドールの血漿

タンパク結合率は約20%と低いことから<sup>[14]</sup>、血漿アルブミン濃度の低下による影響は少ないことが推測される。

また、トラマドールの鎮痛作用は、自身のオピオイド  $\mu$  受容体への作用のほかに、代謝産物であるM1の  $\mu$  受容体への作用およびノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み抑制による下行性疼痛抑制系の刺激によっても得られる<sup>[3,7,23]</sup>。人医療でも、トラマドールは単剤でマルチモーダルな鎮痛作用を発現する薬剤として、神経障害性疼痛や神経因性疼痛の治療にも有効として再評価されている。人ではトラマドールは肝における活性代謝物であるM1が生産される過程でCYP2D6の触媒を受ける<sup>[22]</sup>。CYP2D6は遺伝子多型の発現をするため、トラマドールの薬効が得られにくい患者の存在が知られている。犬におけるトラマドールの代謝酵素と遺伝子多型はまだ明らかにはされていないが、獣医療においても遺伝子多型が鎮痛薬の選択肢となる可能性がある。

### 【トラマドールの術中/術後鎮痛としての効果】

鎮痛薬を投与した時の鎮痛効果の評価には吸入麻酔薬の最小肺胞濃度(MAC)の減少効果を検討することで可能とされている<sup>[6]</sup>。MACは吸入麻酔薬の麻酔力価を示す単位であり、疼痛刺激に対して50%の動物が反応せず、残りの50%が反応を示す時の吸入麻酔薬の肺胞濃度であり、終末呼気麻酔薬濃度として測定できる<sup>[27]</sup>。MACは同じオピオイド系鎮痛薬であるブトルファノールやモルヒネなどの鎮痛効果の比較に使用されてきた。犬でトラマドール投与によってMACが約22%減少することが報告されている<sup>[10]</sup>。モルヒネはエンフルランMACを用量依存性に減少させ(0.5 mg/kg IV; 17%、2 mg/kg IV; 32%、7 mg/kg IV; 63%、および27 mg/kg IV; 67%)、ブトルファノールは天井効果を伴うエンフルランMAC減少効果(0.1 mg/kg IV; 11%、0.4 mg/kg IV; 15%、1.4 mg/kg IV; 15%、および5.4 mg/kg IV; 16%)を有することが報告されている<sup>[18]</sup>。したがって、トラマドール4 mg/kg IVはブトルファノールよりも大きく、モルヒネ0.5 mg/kg IVに匹敵する比較的強い鎮痛効果を期待できる<sup>[10]</sup>。急性痛に対するトラマドールの適応は、前術の予想される術後疼痛レベル(表1)の軽度から中等度もしくは中等度~重度の処置への使用が適当と考えられる。

また、犬においてトラマドールを持続静脈内投与(CRI)することも可能であり、トラマドール1.5 mg/kg IV後-1.3 mg/kg/時間CRIすることでセボフルランMACが26%減少する。一方、3.0 mg/kg IV後-2.6

表 2. 犬のトラマドール投与量

	IV/IM	PO
投与量	4 mg/kg (2-10 mg/kg)	2-10 mg/kg (少ない量から使用)
作用持続/投与間隔	3時間	1日2-3回
特徴および有用性	呼吸器系：抑制しない	
	循環器系：わずかに全身血管抵抗を増加させる	
	胃腸管系：腸管運動の抑制は少ない	
	まれに悪心・嘔吐を認める	
	中枢神経系：高用量で痙攣を誘発することがある	
	疼痛管理：急性痛、慢性痛、がん性痛に対し WHO 除痛ラダーの2段階目として使用	

mg/kg/時間 CRI はセボフルラン MAC を約36%減少することができるが、その減少効果には統計学的に有意な差はなく、トラマドールによる吸入麻酔薬減少効果には天井効果が存在する可能性を指摘している<sup>[26]</sup>。

先取り鎮痛としてトラマドールを使用することで、周術期の疼痛管理を有効に行うことができる。去勢手術においてトラマドール 3 mg/kg 皮下投与(SC)とモルヒネ 0.5 mg/kg SC では同様の術後疼痛を軽減できる<sup>[12]</sup>。また、整形外科手術においてトラマドールもしくは NSAIDs 単独とトラマドール-NSAIDs を併用した検討では、両薬剤を併用した方が術後疼痛を軽減できたことから<sup>[5]</sup>、WHO の除痛ラダー2段階目のように NSAIDs との相加もしくは相乗効果が期待できる。

トラマドールの周術期での投与量および特徴を表 2 に示す。

### 【トラマドールの呼吸器系への影響】

すべてのオピオイド鎮痛薬は、脳幹の呼吸中枢抑制によって呼吸抑制を起こす可能性がある<sup>[28]</sup>。一方、人ではトラマドールの呼吸抑制を引き起さないと報告されており<sup>[16]</sup>、犬においても麻酔前投薬にトラマドールを使用しても術中の呼吸抑制は引き起こされなかった<sup>[15]</sup>。麻酔下の犬においてもトラマドール 5-20 mg/kg IV では呼吸抑制は引き起こさず、呼吸数と換気量を増加させたと報告されている<sup>[21]</sup>。吸入麻酔薬には用量依存性の呼吸抑制があるため<sup>[27]</sup>、トラマドールの吸入麻酔薬の要求量減少効果と併せて、麻酔中に良好な換気量を維持できる可能性がある。

### 【トラマドールの循環系への影響】

覚醒時の犬に対しトラマドール 5 mg/kg IV したところ、投与後 5 および 10 分目に心収縮力が減少した<sup>[20]</sup>。また、麻酔下の犬の循環系機能への影響として、投与後に一過性の血圧上昇が認められるが、その程度は軽度であり、臨床範囲での上昇であり、心拍出量にも影響する

ことはない<sup>[11]</sup>。吸入麻酔薬には用量依存性の循環抑制があるため<sup>[27]</sup>、トラマドールの吸入麻酔薬の要求量減少効果と併せて、麻酔中に良好な心血管系機能を維持できる可能性がある。

### 【トラマドールのその他の臓器への影響】

モルヒネ同様、トラマドールは大量投与した場合、Oddi 括約筋を収縮するため、胆道疾患のある患者では慎重に投与すべきである<sup>[19]</sup>。オピオイド作動薬とは異なり、腸管運動を抑制することは少なく、また、嘔吐や便秘なども少ない。また、痙攣発作を誘発するのであるため、痙攣の既往歴のある患者に対して使用した場合には、投与中は観察を十分に行うことが望ましい。トラマドールはセロトニンの再取り込みを抑制するので、三環系抗うつ剤や選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)などと併用すると、相加的に作用が増強される恐れがあるため、相互作用には注意が必要である。

### 【最後に】

伴侶動物の飼い主による疼痛の緩和に対する関心は高くなってきている。我々日本の獣医師は、『獣医師の誓い-95年宣言』の中で「動物の生命を尊重し、その健康と福祉に指導的な役割を果たすこと」を社会に宣言した。動物の痛みからの解放は、今後の獣医臨床に課せられた重大な使命であると考え。人では、トラマドールは単剤でマルチモーダルな鎮痛作用を示すことから、侵害受容性疼痛および神経因性疼痛などへの使用が近年再評価されている。犬においても麻酔・疼痛管理へのトラマドールの適応が今後さらに広がるだろう。

### 引用文献

- [1] AAHA/AAFP Pain Management Guidelines Task Force Members, Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SAA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Fe-*

- line Med Surg.* 2007. 9 : 466-480.
- [2] American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting : an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012. 116 : 248-273.
- [3] Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM and Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth.* 1997. 79 : 352-356.
- [4] Beale BS. Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005. 35 : 655-674.
- [5] Davila D, Keeshen TP, Evans RB, Conzemius MG. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2013. 243 : 225-231.
- [6] Docquier MA, Levand'homme P, Ledermann C, Collet V and De Kock M. Can determining the minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetic be used as an objective tool to assess antinociception in animals? *Anesth Analg.* 2003. 97 : 1033-1039.
- [7] Driessen B and Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol.* 1992. 105 : 147-151.
- [8] Furlan AD, Reardon R, Weppler C and National Opioid Use Guideline Group. Opioids for chronic noncancer pain : a new Canadian practice guideline. *CMAJ.* 2010. 182 : 923-930.
- [9] Gorman NT. Clinical management of tumours in geriatric dogs and cats : systemic effects of tumors and paraneoplastic syndromes. *Vet Rec.* 1990. 126 : 395-398.
- [10] Itami T, Kawase K, Tamaru N, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K, Umar MA, Inoue H and Yamashita K. Effects of a single bolus intravenous dose of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci.* 2013. in press
- [11] Itami T, Tamaru N, Kawase K, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K, Umar MA, Inoue H and Yamashita K. Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. *J Vet Med Sci.* 2011. 73 : 1603-1609.
- [12] Kongara K, Chambers JP, Johnson CB and Dukkipati VS. Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. *N Z Vet J* 2013. 28 : Epub.
- [13] KuKanich B and Papich MG. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004. 27 : 239-246.
- [14] Lee CR, McTavish D and Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs.* 1993. 46 : 313-340.
- [15] Mastrocinque S and Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2003. 30 : 220-228.
- [16] Miranda HF and Pinardi G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998. 61 : 357-360.
- [17] Muir, W. W. 3rd. 2009. Pain and stress. pp. 42-59. *In : Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. (Gaynor, J. S. and Muir, W. W 3rd. eds.), Elsevier, St. Louis.*
- [18] Murphy MR and Hug CC Jr. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology.* 1982. 57 : 489-492.
- [19] Nakayama S, Neya T, Yamasato T, Takeda M. Effects of 1-(m-methoxyphenyl)-2-dimethylaminomethyl cyclohexanol (1) hydrochloride (K-315) on the motility of the small intestine and the sphincter of oddi. *Jap J Smooth Muscle Res.* 1973. 9 : 151-160.
- [20] Nishioka K. The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog. *Tohoku J Exp Med.* 1979. 128 : 401-402.
- [21] Osterloh G, Friderichs E, Felgenhauer F, Gunzler WA., Henmi Z, Kitano T, Nakamura M, Hayashi H

- and Ishii I. General pharmacological studies on tramadol, a potent analgesic agent. *Arzneimittelforschung*. 1978. 28 : 135-151 (in German with English summary).
- [22] Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K and Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 1996. 60 : 636-644.
- [23] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE and Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992. 260 : 275-285.
- [24] Rollin BE. 2009. The ethics of pain management. pp. 2-12. *In* : Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. (Gaynor, J. S. and Muir, W. W. 3rd. eds.), Elsevier, St. Louis.
- [25] Scott LJ and Perry CM. Tramadol : a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000. 60 : 139-176.
- [26] Seddighi MR, Egger CM, Rohrbach BW, Cox SK and Doherty TJ. Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2009. 36 : 334-340.
- [27] Steffey EP and Mama KR. 2007. Inhalation Anesthetics. pp. 355-393. *In* : Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Ames.
- [28] Wagner AE. 2009. Opioids. pp. 163-182. *In* : Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. (Gaynor, J. S. and Muir, W. W. 3rd. eds.), Elsevier, St. Louis.
- [29] Woolf CJ and Chong M. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993. 77 : 362-370.
- [30] World Health Organization : With a guide to opioid availability. Cancer Pain relief, 2nd ed. Geneva, 1996.
- [31] Wu WN, McKown LA, Gauthier AD, Jones WJ and Raffa RB. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiotica*. 2001. 31 : 423-441.