

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR POST-OPERATOIRE

Hélène Beloeil

CHU Pontchaillou - Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale 1 - 2 Rue Henri Le Guillou 35033 RENNES CEDEX – Tel 02.99.28.24.22, fax 02.99.28.24.21

Email : helene.beloeil@chu-rennes.fr

Preuves fondamentales

Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont la règle aujourd'hui, afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. La morphine, analgésique de référence a montré ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation post-opératoire et enfin, l'hyperalgésie dose-dépendante induite par la morphine source de douleur aiguë et chronique. Ainsi, les recommandations formalisées d'expert (RFE) publiées par la SFAR en 2008 (1) précisent qu'il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique (ANM) lorsque de la morphine est utilisée en post-opératoire par voie systémique. Ces associations d'antalgiques doivent être justifiées sur le plan physiopathologique. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques secondaires à ces associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables. Elles devraient ainsi toutes faire l'objet d'une évaluation pharmacologique et clinique rigoureuse faisant la preuve de leur intérêt. Après avoir rappelé un certain nombre de concepts pharmacologiques utiles (synergie, additivité, antagonisme), cet exposé détaille les différentes associations ayant montré un intérêt en pratique clinique ainsi que les associations à éviter.

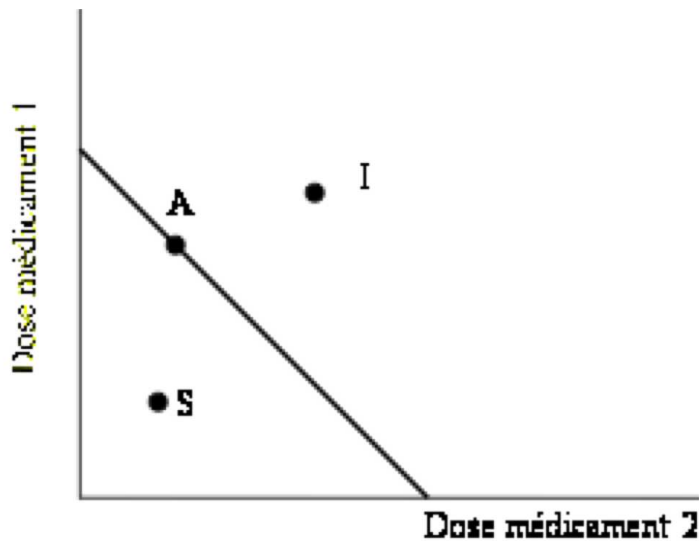
Concepts pharmacologiques

Les interactions pharmacologiques entre deux médicaments (et plus) peuvent être regroupées en trois catégories :

- L'absence d'interaction, c'est-à-dire une analgésie égale à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (additivité) ;
- L'interaction positive, c'est-à-dire une analgésie supérieure à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (synergie) ;
- L'interaction négative, c'est-à-dire une analgésie inférieure à celle de l'addition de l'effet des deux molécules prises individuellement (infra additivité ou antagoniste).

D'un point de vue pharmacodynamique, l'effet de l'interaction entre deux analgésiques peut être précisé à l'aide d'une étude iso-biographique. Dans un premier temps, la dose permettant d'obtenir un effet déterminé pour chaque molécule est calculée par allocation séquentielle encore appelée méthode « up and down ». En pratique, il s'agit le plus souvent de la médiane de la dose efficace (l'efficacité étant par exemple : score de douleur EVA \leq 30 mm) chez 50 % des patients, encore appelée ED50. Une droite est ensuite tracée entre les deux ED50 prédéterminées. Elle représente la ligne théorique d'additivité. Les combinaisons des deux molécules sont alors étudiées par allocation séquentielle. Si l'ED50 de la combinaison se situe sous la courbe, l'association est considérée comme étant synergique. À l'inverse, l'association des deux antalgiques peut être infra-additive lorsque le point se situe au-dessus de la courbe (figure 1).

Figure 1 : La figure schématise une analyse iso-biologique et les différentes situations lors de la co-administration de deux produits. Le point A représente une additivité, le point S une synergie et le point I une infra-additivité.



L'existence d'une additivité ou d'une synergie permet de faire espérer un gain clinique sous forme d'une réduction des scores de douleur, d'une analgésie équivalente pour des doses réduites de chacun des médicaments et d'une réduction des doses de chacun des produits avec possiblement une réduction des effets secondaires. L'épargne en morphine, tout comme les effets secondaires sont dose-dépendants. L'épargne morphinique mesurée lors de l'administration de morphine en mode contrôlé par le patient (PCA) est ainsi le critère principal de jugement de la très grande majorité des études sur les ANM. Il convient cependant d'être vigilant lorsque nous comparons des niveaux d'épargne morphinique produite par les différents ANM. L'existence d'une épargne morphinique ne se traduit pas toujours par une réduction des effets secondaires de la morphine et n'est donc pas toujours le reflet d'une association intéressante sur le plan clinique. En d'autres termes, une épargne de 10 mg de morphine sur 24 heures peut n'avoir aucun bénéfice clinique pour le patient.

Intérêt clinique

Les associations synergiques ou additives

Association ANM-morphiniques

- Association paracétamol et morphine

Plusieurs méta-analyses portant sur les études réalisées en double-aveugle, randomisées et ayant comparé l'association paracétamol et morphine versus morphine seule ont retrouvé une épargne morphinique mais sans réduction significative des effets secondaires de la morphine ou des scores de douleur. L'épargne en morphine des 24 premières heures variait de 6 à 9 mg soit une diminution moyenne de 20 %. La toute dernière méta-analyse sur le sujet regroupait 60 études et ne retrouvait également pas de bénéfice en terme d'effets secondaires (2). Clairement, le paracétamol en association seul avec la morphine n'apporte pas de bénéfice pour le patient et ne doit plus être prescrit dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Ceci est, de plus, très précisément non recommandé par les RFE publiées par la SFAR en 2008 (1). D'autres associations per ou post-opératoires ont montré un bénéfice nettement plus important.

- Association AINS et morphine

Cette association est la plus intéressante en termes d'épargne morphinique. Les AINS permettent une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par diminution des nausées-vomissements post-opératoire (NVPO), de la sédation et de la durée de l'iléus post-opératoire, mais aussi une amélioration des scores de douleur par rapport à la morphine seule (3). La méta-analyse la plus récente a mis en évidence que l'épargne morphinique obtenue avec un AINS était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le paracétamol (2,4). La réduction des effets secondaires, notamment des nausées-vomissements, était supérieure au placebo (2,4). Dans toutes ces études, le bénéfice à l'utilisation des AINS se fait au prix d'une augmentation significative du saignement par rapport au traitement par placebo [0 vs 1.7 % (5), 0.4 vs 2.4 % (2,4)]. Bien que les AINS augmentent le risque de saignement au site opératoire, l'incidence de cette complication reste faible. Cependant, dans certaines chirurgies, comme l'amygdalectomie, ce risque hémorragique peut être considéré comme supérieur au bénéfice rendu par les AINS. Sur le plan mécanistique, des études animales ont montré une synergie de l'association AINS/morphine. Les RFE (1) précisent qu'il est recommandé d'associer un AINS à la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS.

Qu'en est-il des inhibiteurs sélectifs de la COX2 (ISCOX2) ? En association avec la morphine, ils permettent une épargne morphinique significative équivalente aux AINS traditionnels. Le nombre d'études disponibles étant moins important qu'avec les AINS traditionnels dans les méta-analyses, l'association ISCOX2- morphine ne permettait pas de bénéficier en terme d'effets secondaires de la morphine (2,4,5).

- Association corticoïdes et morphine

Il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré le bénéfice de l'association corticoïdes-morphine en post-opératoire de chirurgie laparoscopique et mammaire. Les auteurs de ces études rapportent une épargne morphinique associée à une réduction des NVPO, de la fatigue (6) et une meilleure réhabilitation post-opératoire avec les doses recommandées dans la prévention des nausées vomissements, c'est-à-dire 8 mg. De Oliveira et al. (7) ont très récemment publié une méta-analyse regroupant plus de 2 500 patients. Ils ont mis en évidence un bénéfice analgésique et une épargne morphinique lors de l'administration de dexaméthasone à une posologie supérieure à 0,1 mg/kg. Des études portant sur des doses plus élevées (jusqu'à 125 mg) ont également mis en évidence un bénéfice, notamment en chirurgie orthopédique (8) et mammaire (9). L'innocuité de ces fortes doses reste, cependant, à démontrer. En effet, à l'image des AINS, l'innocuité des corticoïdes administrés en péri-opératoire reste un sujet de controverse. Sur le plan du risque infectieux, la relation de cause à effet n'est pas clairement établie; la prise de corticoïdes pouvant apparaître comme étant plus un « marqueur » associé qu'un facteur favorisant une infection grave (10). Un risque hémorragique dose-dépendant soupçonné lors des amygdalectomies mérite une confirmation. Une méta-analyse sur le sujet permettra peut-être de clarifier la place des corticoïdes.

- Association antagoniste des récepteurs NMDA (kétamine) et morphine

En antagonisant les récepteurs NMDA, la kétamine permet de prévenir les phénomènes d'hyperalgésie post-opératoire. La morphine et la kétamine ont une action démontrée synergique. Plusieurs méta-analyses ont rapporté que l'effet bénéfique de la kétamine sur l'intensité des douleurs post-opératoires, la consommation d'analgésiques et la réduction des effets secondaires de la morphine dépassaient la période de temps des cinq demi-vies d'élimination du produit (11,12). L'association aux morphiniques administrés en per-opératoire de kétamine à doses anti hyperalgésiantes doit, aujourd'hui, faire partie de la prise en charge globale de la douleur en chirurgie très ou modérément douloureuse (1).

- Association néfopam et morphine

Les résultats sur cette association restent contradictoires. La seule méta-analyse disponible a été publiée en 2008 : elle comprenait 9 études mais seulement 3 études mesuraient la consommation de morphine à 24 h. Cette méta-analyse rapportait une épargne morphinique moyenne (sur 3 études) de 13 mg, une diminution des niveaux de douleur, une incidence de la tachycardie et des sueurs augmentées et pas de différence sur l'incidence des effets secondaires liés à la morphine. La seule étude pharmacologique de l'association morphine-néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange, ce qui semble limiter son intérêt (13). Le nefopam aurait par ailleurs des propriétés anti-hyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques post opératoires (14).

- Association tramadol et morphine

Une revue de l'utilisation du tramadol, publiée en 2000, avait conclu à l'utilité de ce médicament comme analgésique péri-opératoire (15). Cependant, la littérature reste très controversée sur le sujet. D'une part, il faut considérer que l'association de deux médicaments ayant partiellement le même mécanisme d'action n'a pas de sens au niveau pharmacologique. Il existe un risque de majoration des effets secondaires sans bénéfice analgésique. De plus, l'ED80 (dose efficace chez 80 % des patients) du tramadol, utilisé seul en post-opératoire, est de 260 mg (16). Cette posologie est beaucoup plus importante que les 100 mg habituellement prescrits et ne tend pas à proposer le tramadol comme un analgésique de choix en post-opératoire. Enfin, une étude iso-biologique de l'association tramadol-morphine a montré une relation d'infra-additivité minimisant l'intérêt de ce mélange en post-opératoire (17). Cependant, il existe des études ayant mis en évidence un bénéfice en terme d'épargne morphinique (18). Ce bénéfice semble modeste car il n'est que rarement associé à une réduction des effets secondaires de la morphine dans les études (18). Les recommandations des sociétés savantes sur le sujet sont, à l'image de la littérature, contrastées (19,20). Au final, à l'instar des RFE françaises (1) qui précisent simplement que l'association n'est pas contre-indiquée, il est raisonnable d'affirmer que nous avons à notre disposition, dans l'arsenal thérapeutique, d'autres associations d'antalgiques ayant montré un bénéfice nettement supérieur.

- Association de gabapentine et morphine

Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association (21). La gabapentine réduit significativement les scores de douleur post-opératoire, la consommation de morphine et l'apparition de douleur chronique en post-opératoire. Le bénéfice sur la réduction des effets secondaires de la morphine est moins constant. Son administration en dose unique en prémédication est actuellement recommandée (1) en tenant compte de son effet sédatif dose-dépendant.

- Association morphine et prégabaline

Le mécanisme d'action de la prégabaline est proche de celui de la gabapentine, mais son profil pharmacologique est plus favorable. Les résultats sur l'intérêt de son administration en pré-opératoire sont contrastés. Sur une quinzaine d'études récentes, 4 étaient négatives, les autres études ont montré une réduction des scores de douleur en post-opératoire immédiat et/ou de la consommation de morphine, sans réduction des effets secondaires de la morphine et souvent au prix d'augmentation des effets secondaires de la prégabaline (sédation et vertiges) (22). Deux études seulement ont rapporté une réduction de la chronicisation des douleurs post-opératoires. La place de la prégabaline n'est ainsi pas encore bien définie.

Association des analgésiques non morphiniques

- Association paracétamol-néfopam

L'intérêt de cette association utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, n'a, en fait, jamais été étudié dans la littérature. Une seule étude expérimentale suggère un effet anti-hyperalgésique (23).

- Association paracétamol-AINS

Une revue de la littérature récente analysant 21 études (1 909 patients) montre un bénéfice de l'association (24). L'analgésie de l'association était supérieure au paracétamol seul dans 85 % des études et à un AINS seul dans 64 % des études. Une étude animale a rapporté une synergie de l'association. Le petit nombre d'études disponibles sur l'intérêt de l'association paracétamol et inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, rapporte un bénéfice chez l'adulte.

- Association néfopam-AINS

L'association permet une synergie analgésique importante. Les ED50 du néfopam et du ketoprofen, lorsqu'ils sont associés, sont ainsi de 1.75 mg (0.9–2.3 mg) et 4.3 mg (2.2–6.5 mg) respectivement (25). Il existe, malheureusement, peu d'études cliniques sur cette association.

Principales associations antagonistes à connaître

Sétrons et antalgiques

La littérature montre qu'il faut rester prudent avec les associations non évaluées. Ainsi une étude pharmacologique, chez des volontaires sains, en rapportant un effet du paracétamol sur les voies sérotoninergiques a mis en évidence une perte de l'efficacité analgésique du paracétamol lorsqu'il est associé à un dérivé des sétrons (26). Pourtant, cette association est utilisée quotidiennement dans le cadre de la prévention des NVPO. De façon similaire, l'association du tramadol (qui a une action bien démontrée sur les voies sérotoninergiques) et d'un sétron a été rapportée comme inefficace, dans au moins deux études, la perte de l'efficacité analgésique du tramadol est associée à une perte de la prévention des NVPO par le sétron (27,28). Une étude animale a rapporté que cette association était antagoniste. Cependant, la question de l'intérêt des associations paracétamol ou tramadol et sétrons reste posée. En effet, deux études plus récentes, n'ont pas confirmé les résultats antérieurs et ont rapporté un bénéfice de l'association.

Médicaments ayant une action sur les voies sérotoninergiques (antidépresseurs, tramadol, néfopam)

Les antidépresseurs les plus prescrits en France sont des inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS). Le tramadol augmente le tonus inhibiteur des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau supra-spinal et spinal. Le néfopam inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Tous ces médicaments agissent sur les voies sérotoninergiques. Sur le plan pharmacologique, l'association de médicaments ayant des mécanismes d'action similaires n'est pas souhaitable. Il existe un risque d'inefficacité et d'augmentation des effets secondaires. Ainsi, parmi les quelques cas cliniques publiés décrivant la survenue d'un syndrome sérotoninergique péri-opératoire chez des patients traités par IRSS, un cas rapporte l'association du tramadol (29). En conséquence, malgré la quasi absence de références sur le sujet, il est conseillé d'être prudent lors de l'association du néfopam ou du tramadol avec tous les autres médicaments ayant une action sur les voies sérotoninergiques comme les antidépresseurs (30).

AINS et aspirine

L'administration concomitante d'aspirine à faibles doses et d'ibuprofène réduit la protection myocardique apportée par la prescription d'aspirine. En effet, l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'aspirine est inhibée par l'ibuprofène, réduisant ainsi la protection cardiovasculaire de l'aspirine (31). Il a été montré que ceci n'était pas un effet de classe médicamenteuse ; le rofecoxib (ISCOX-2), le diclofenac et l'acétaminophène ne modifiant pas la pharmacologie de l'aspirine. Il faut rappeler que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par les AINS étant seulement temporaire (contrairement à l'aspirine), ils ne confèrent pas de protection cardiovasculaire. Pour les ISCOX-2, une étude animale récente a montré que le celecoxib interfère avec l'aspirine et pourrait supprimer l'effet protecteur cardiovasculaire de l'aspirine (32).

Au final, il semble donc que l'association aspirine et AINS (traditionnels ou sélectifs) puisse aggraver le risque d'évènements cardiovasculaires. Dans l'attente de données plus probantes, il pourra être conseillé de ne pas administrer d'AINS en post-opératoire chez un patient traité par aspirine.

Conclusion

Malgré le manque d'évaluation pharmacologique et clinique dans la plupart des cas, les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont très fréquentes en pratique clinique. Les antalgiques non opiacés permettent une épargne en morphine variable d'une molécule à l'autre. Cependant, la diminution des besoins en morphine ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de ces effets secondaires. L'épargne en morphine ne doit pas être le seul objectif et les antalgiques doivent être évalués sur d'autres critères cliniques (effets secondaires, sédation, score de douleur, durée de l'iléus, etc.) et pharmacologiques (synergie, additivité et antagonisme). Enfin, rappelons que la meilleure épargne morphinique (permettant une réduction très significative des effets secondaires de la morphine) est obtenue avec les techniques d'anesthésie loco-régionale.

Références

1. **Fletcher D, Aubrun F.** [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009 ; 28 : 1-2.
2. **Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N.** Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery : a systematic review. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 292-7.
3. **Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F.** Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects : meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 1249-60.
4. **McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N.** Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery : a systematic review. *Health Technol Assess* 2010 ; 14 : 1-153, iii-iv.
5. **Elia N, Lysakowski C, Tramer MR.** Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone ? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 1296-304.
6. **Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, Vaughn J.** Preoperative Dexamethasone Enhances Quality of Recovery after Laparoscopic Cholecystectomy : Effect on In-hospital and Postdischarge Recovery Outcomes. *Anesthesiology* 2011 ; 114 : 882-90.
7. **De Oliveira GS, Jr., Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ.** Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* ; 115 : 575-88.
8. **Lunn TH, Kristensen BB, Andersen LO, Husted H, Otte KS, Gaarn-Larsen L, Kehlet H.** Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty : a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 230-8.
9. **Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Haugen T, Narum J, Stubhaug A.** Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery : a single-dose, randomized, parallel-group study with methylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg, and placebo. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 418-25.
10. **Percival VG, Riddell J, Corcoran TB.** Single dose dexamethasone for postoperative nausea and vomiting-a matched case-control study of postoperative infection risk. *Anaesth Intensive Care* 2010 ; 38 : 661-6.
11. **Elia N, Tramer MR.** Ketamine and postoperative pain-a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005 ; 113 : 61-70.
12. **Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E.** Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD004603.
13. **Beloil H, Delage N, Negre I, Mazoit JX, Benhamou D.** The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery : a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 395-400.

14. **Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebe P, Simonnet G.** Long-term pain vulnerability after surgery in rats : prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth Analg* 2009 ; 109 : 623-31.
15. **Scott LJ, Perry CM.** Tramadol : a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000 ; 60 : 139-76.
16. **Thevenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX.** The limited efficacy of tramadol in postoperative patients : a study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 622-7.
17. **Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D.** The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 469-74.
18. **Webb AR, Leong S, Myles PS, Burn SJ.** The addition of a tramadol infusion to morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery : a double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 1713-8.
19. **Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R, Berti M, Bettelli G, Bertini L, Bosco M, Casati A, Castelletti I, Carassiti M, Coluzzi F, Costantini A, Danelli G, Evangelista M, Finco G, Gatti A, Gravino E, Launo C, Loreto M, Mediatì R, Mokini Z, Mondello E, Palermo S, Paoletti F, Paolicchi A, Petrini F, Piacevoli Q, Rizza A, Sabato AF, Santangelo E, Troglio E, Mattia C.** Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. *Minerva Anestesiol* 2010 ; 76 : 657-67.
20. **Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM.** Australian and new Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Third edition. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* 2010.
21. **Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E.** Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin ? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 1545-56.
22. **Remerand F, Couvret C, Baud A, Laffon M, Fusciardi J.** [Benefits and safety of perioperative pregabalin: a systematic review]. *Ann Fr Anesth Reanim* ; 30 : 569-77.
23. **Girard P, Niedergang B, Pansart Y, Coppe MC, Verleye M.** Systematic evaluation of the nefopam-paracetamol combination in rodent models of antinociception. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011.
24. **Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF.** Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs : a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* ; 110 : 1170-9.
25. **Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX.** Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients : a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 1211-6.
26. **Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C.** Analgesic effect of acetaminophen in humans : first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 371-8.
27. **Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A.** Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol : a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1553-7.

28. **De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T.** The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1319-21.
29. **Takeshita J, Litzinger MH.** Serotonin syndrome associated with tramadol. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009 ; 11 : 273.
30. **Gombar S, Bhatia N.** Serotonin syndrome in the perioperative period: role of tramadol. *Anesth Analg* 2010 ; 111 : 1077.
31. **Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA.** Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1809-17.
32. **Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, Lee JY, Sharma NP, Yuan C, Frieler RA, Triebel RC, Lucchesi BR, Smith WL.** Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 28-33.