

최신 약물치료: 노인 골관절염에서의 적합성과 안전성

남경은

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 재활의학과

Latest Pharmacological Treatments: Suitability and Safety in Elderly Patients

Kyung Eun Nam, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea
Seoul 06591, Korea

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis and most commonly affects the knees, hips, and hands. It leads to pain, stiffness, swelling, and loss of normal joint function and is a leading cause of disability among older adults. Organizations such as the Osteoarthritis Research Society International (OARSI), the American College of Rheumatology (ACR), the American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS), and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) have published updated guidelines on pain management for individuals with OA. This review only focuses on the commonly accepted pharmaceutical treatment for OA addressed in current recommendations. In general, oral NSAIDs, including COX-2 inhibitors, are widely recommended as first-line treatments for OA due to their efficacy in improving pain and function but are associated with significant risks, including gastrointestinal, renal, and cardiovascular adverse effects. Topical NSAIDs are also recommended for localized pain relief with fewer systemic side effects; however, they are generally ineffective for hip OA. Other treatments, such as tramadol, duloxetine, and acetaminophen, are more controversial because of concerns regarding their efficacy and safety. Clinicians should consider various factors such as clinical symptom severity, comorbidities, and toxicity to optimize individualized treatment plans. The pharmacological management of OA is a constantly evolving field, and clinicians must consider the latest evidence and recommendations.

Key Words

Osteoarthritis, Aged, Pain management

접수일 : 2025년 4월 13일

게재 승인일 : 2025년 4월 21일

교신저자 : 남경은

주소 : 서울특별시 서초구 반포대로 222

가톨릭대학교 의과대학

서울성모병원 재활의학과

Tel : 82-2-2258-6282

Fax : 82-2-2258-2825

e-mail : eun840209@naver.com

서론

골관절염은 전 세계적으로 약 3억 200만 명이 앓고 있는 가장 흔한 형태의 관절염이다.¹⁻⁵ 이 질환은 연골 손상, 뼈 재형성, 골극 형성, 활막 염증 등 관절의 병리적 변화를 특징으로

하며, 통증, 경직, 부종, 기능 장애를 유발한다. 주로 무릎, 엉덩이, 손 관절을 침범하며, 특히 노인층에서 주요한 장애 원인으로 작용한다. 골관절염으로 인한 만성 통증 관리를 위해 다양한 비약물 요법 및 약물치료가 제안되고 있으며, 일반적으로 이들 치료법을 병행한다. 현재까지 승인된 질병 진행을 억

제하는 치료법(disease modifying therapies)은 없지만, 관련 연구는 지속적으로 발전하고 있다. 골관절염연구국제학회(Osteoarthritis Research Society International, OARSI), 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR), 미국정형외과학회(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS), 유럽류마티스학회(European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) 등 여러 국제기관에서는 객관적인 데이터 분석 및 전문가 합의를 기반으로 골관절염 치료에 대한 최신 지침을 발표하고 있다.⁶⁻¹⁰

비약물적 치료는 교육 및 자가 관리, 운동, 체중 감량(과체중 또는 비만 환자), 그리고 필요시 보행 보조 기구 사용 등을 포함하며 일차 치료법으로 권장된다.^{11,12} 유산소운동 및 근력 강화 운동으로 구성된 운동요법은 골관절염으로 인한 통증을 줄이고 관절의 움직임을 개선하는 데 효과적이라는 근거가 오랜 기간 축적되었으며, 이는 골관절염 관리의 핵심 요소로 여겨진다.^{13,14} 약물치료로는 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs), 아세트아미노펜(acetaminophen), 트라마돌(tramadol) 등의 경구 약물과 국소용 NSAIDs가 흔히 사용된다. 필요한 경우 코르티코스테로이드 주사(corticosteroids) 및 히알루론산(hyaluronic acid) 관절강 내 주사 치료도 병행할 수 있으며, 이러한 치료법으로 충분한 효과를 얻지 못한 경우 수술적 치료가 고려된다.

본 종설에서는 골관절염 치료에 대한 최신 국제기관 지침을 기반으로 경구 및 국소 약물치료에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1) 경구용 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)

NSAIDs는 수많은 위약 대조 임상시험에서 골관절염으로 인한 통증 완화에 있어 위약(Placebo)보다 일관되게 우수한 효과를 보였다. 무릎 관절염에서는 표준화 평균 차이(standardized mean difference, SMD; 95% CI)가 0.28 (0.22-0.35), 고관절 관절염에서는 0.33 (0.24-0.43)으로 보고되었다.¹⁵ 이러한 우수한 효과로 인해 가장 빈번히 사용되는 약물이지만, 부작용의 위험이 존재한다. 특히 위장관, 신장계, 그리고 심혈관계에 걸쳐 다양하게 일어날 수 있으며, 동반 질환으로 인해 나이가 들수록 부작용의 위험도 증가한다.

NSAIDs로 인한 위장관계 부작용은 메스꺼움, 경미한 상복부 불편감부터 위/십이지장 궤양 및 위장관 출혈에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다.^{16,17} 위점막 병변의 발생은 NSAIDs의 복용 기간 및 용량과 연관이 있다고 보고되고 있다.¹⁸ NSAIDs는 COX 효소를 억제하여 위 점막의 점액과 중탄산염 합성을 감소시키고, 위 혈류를 줄이며, 반대로 위산 분비를 촉진하여 이러한 부작용을 유발하게 된다.^{16,17} 또한 NSAIDs는 위 점막에 직접적인 세포 독성을 유발하는 것으로도 알려져 있다.^{16,17}

정상적인 신장 기능 상태에서는 프로스타글란딘이 신장 혈류 유지에 기여하는 정도가 미미하나, 혈관 내 체액량이 감소한 경우(예: 구토), 또는 안지오텐신 수치가 높은 환자(예: 심부전, 간경변)에서는 프로스타글란딘이 신장 혈류를 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 이러한 상황에서 NSAIDs를 사용하면 프로스타글란딘이 억제되어 신장 혈관 확장 작용이 감소하게 되고, 그 결과 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR) 유지가 어려워져, 결국 신부전으로 이어질 수 있다.¹⁹ 또한 NSAIDs 사용은 체액 및 전해질 불균형, 급성 신장 기능 장애, 신증후군/간질성 신염, 신장 유두괴사 등 여러 신장 질환을 유발할 수 있다.²⁰ 이러한 문제들이 발생할 위험은 치료 시작 후 첫 30일 이내에 특히 높은 것으로 보고되고 있다.²¹

심혈관계 부작용은 NSAIDs가 나트륨과 수분 저류를 증가시키고, 혈관 확장 물질인 프로스타사이클린(prostacyclin)의 농도를 감소시켜 혈압을 상승시킨다고 알려져 있다.²² 또한 급성 심혈관 질환의 발생 및 심부전의 위험 증가와도 관련이 있으며, 특히 약물 복용 첫 1개월 이내에 용량이 높을수록 심근 경색의 위험이 더욱 증가한다.^{18,23}

ACR 및 AAOS를 포함한 여러 가이드라인에서는 무릎, 엉덩이, 손의 골관절염 치료에 경구용 NSAIDs의 사용을 권장하고 있다.⁷⁻⁹ 그러나 일부 지침에서는 약물의 독성에 대한 우려로 인해 이러한 권고를 완화하였다. 예를 들어, OARSI 지침에서는 심혈관 위험이 높은 환자에게는 경구용 NSAIDs 사용을 권장하지 않으며, 위장관 부작용과 관련해서는 프로톤 펌프억제제(PPI)를 병행할 것을 조건부로 권고하였다.⁶ 또한 허약한(frail) 환자의 경우 NSAIDs 사용을 피하는 것이 바람직하나, 사용해야 할 경우에는 짧은 기간 동안 낮은 용량으로 투여하는 것을 최적의 치료 전략으로 제시하였다.⁶

2) 선택적 COX-2 억제제

NSAIDs는 COX-1과 COX-2를 모두 억제하는 반면, 선택적 COX-2 억제제는 COX-2만 선택적으로 억제하여 COX-1 기능을 유지한다. 이러한 작용 기전으로 인해 선택적 COX-2 억제제는 기존 NSAIDs와 비교해 위장관계 안정성이 개선된 것으로 평가되지만, 심혈관 사건 위험 증가와 관련된 보고도 있다.^{24,25} 반면, 심혈관 위험이 있는 관절염 환자 24,081명을 대상으로 셀레코시브(선택적 COX-2 억제제)와 기존 NSAIDs(이부프로펜, 나프록센)의 심혈관 안전성을 비교한 연구에서는, 셀레코시브는 중등도 용량에서 나프록센/이부프로펜과 심혈관 위험도가 동등하다는 결과를 보이기도 했다.²⁶ 임상 근거에 따르면, COX-2 억제제와 관련된 심혈관 위험 인자의 변화는 모두 용량 의존적이며, 이러한 용량 의존성은 NSAIDs와 선택적 COX-2 억제제 모두에서 나타난다.²⁷

임상의는 환자의 개별적인 위험 요인들을 고려하여 적절한 약물을 선택해야 하며, OARSI 지침에서는 동반 질환이 없는 골관절염 환자에게 선택적 COX-2 억제제를 조건부로 권장하고 있다.⁶ 위장관 질환이 있는 환자에게 선택적 COX-2 억제제 사용을 권장하고 있으며, 심혈관 질환을 동반한 환자에게는 선택적 COX-2 억제제 사용이 권장되지 않는다.

3) 국소용 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)

국소용 NSAIDs는 무릎 관절염 치료에서 위약보다 유의미한 통증 완화 효과를 보이며, 표준화 평균 차이(SMD, 95%CI)가 0.20 (0.11-0.29)으로 보고되었다.¹⁵ 국소 조직에 직접 작용하기 때문에, 경구용 NSAIDs보다 전신적 부작용이 적고 독성이 덜하다는 장점이 있다.²⁸ 그러나 적용 부위의 피부 건조, 홍반(발적), 자극감, 이상 감각(저림), 가려움증 등 국소적 부작용이 발생할 수 있다.²⁸

여러 가이드라인에서 독성이 더 낮을 것이라는 전제하에, 경구용 NSAIDs보다 국소용 제형을 일반적으로 선호한다. OARSI는 국소용 NSAIDs를 무릎 골관절염 치료제로 권장하고 있으며, 통증 완화 효과와 적은 부작용을 근거로 위장관계, 심혈관계 질환 또는 허약한(frailty) 환자를 대상으로 국소용 NSAIDs를 강력히 권장하였다.⁶ 또한 광범위 통증이나 우울증이 동반된 무릎 골관절염 환자의 경우, 경구용 NSAIDs의 병용 여부를 확인하여 총 NSAIDs 용량이 권장량을 초과하지 않도록 모니터링하면서 조건부로 권장하였다.⁶ ACR도 OARSI와 전반적으로 의견을 같이하였으며, 무릎 골관절염

에 대해 국소용 NSAIDs를 강력히 권장, 손 골관절염에 대해서는 조건부로 권장하였다.⁷ 반면, EULAR은 손 골관절염 환자에게 국소용 NSAIDs를 강력히 권장하였다.¹⁰ 고관절 골관절염에서 국소용 NSAIDs사용은 어떠한 가이드라인에서도 고려하지 않았다. 이는 고관절이 신체 내부 깊숙이 위치해 있어 약물이 관절까지 충분히 도달하지 못하여 실질적인 효과를 보기 어렵다고 판단했기 때문이다.

4) 돌록세틴(Duloxetine)

돌록세틴은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)로, 골관절염 환자의 치료 옵션이 될 수 있다. OARSI는 광범위한 통증이나 우울 증상을 동반한 무릎 골관절염 환자에게 돌록세틴을 조건부로 권장하는데, 이는 통증 완화뿐만 아니라 우울 증상을 개선하는 효과를 제공하기 때문이다.⁶ 반면, 위장관 또는 심혈관 질환을 동반하거나 허약한 환자에게는 이 약물을 권장하지 않는다.⁶ ACR은 돌록세틴에 대해 더 긍정적인 입장을 보이며, 무릎, 엉덩이, 손 골관절염 환자에게 조건부로 권장하였다.⁷ 돌록세틴을 단독으로 사용하거나 NSAIDs와 병용할 수도 있으나, 면밀한 부작용 모니터링이 필요하다.⁷ 반면, OARSI 가이드라인에서는 근거 부족으로 인해 고관절 또는 다관절 골관절염에 대해 돌록세틴을 적절한 치료 옵션으로 포함하지 않았다.⁶ 비록 가이드라인마다 견해의 차이는 있으나, 골관절염에 대한 일차적 치료 효과가 없거나 부족한 경우에 돌록세틴의 사용을 고려해 볼 수 있다.

돌록세틴 복용 시 건조한 입, 변비, 메스꺼움, 피로, 식욕 저하, 졸림과 같은 비교적 경미한 부작용들이 흔하게 나타날 수 있다.²⁹ 또한, 용량이 증가할 경우 기립성 저혈압 및 실신이 발생할 수 있으며, 이러한 증상은 특히 투여 첫 주 내에 나타날 가능성이 있어 주의가 필요하다.²⁰ 간염, 간비대, 트랜스아미나제 및 빌리루빈 수치 상승과 같은 간독성이 보고된 사례도 있다.²⁰

5) 아세트아미노펜(Acetaminophen)

아세트아미노펜은 초기 골관절염 통증 관리에 널리 사용되지만, 그 효과에 대한 논란이 있으며 가이드라인마다 견해의 차이가 있다. AAOS는 무릎 골관절염 치료에 아세트아미노펜을 강력히 권장한 반면, OARSI는 아세트아미노펜을 누구에

제도 권장하지 않는다는 입장을 보여 다른 가이드라인과 차별화된다. ACR은 무릎, 엉덩이, 손의 골관절염 환자에게 조건부로 권장하며, 장기간 단독 요법은 효과가 없다고 지적하면서 다른 약물 사용이 제한적인 경우에 단기간 사용할 것을 제안하였다. EULAR도 낮은 효능과 잠재적인 간독성 위험을 우려하면서 손 골관절염에 한해 아세트아미노펜의 단기간 사용을 언급했다. 아세트아미노펜의 독성에 대해서는 치료적 용량 내 저용량에서는 부작용이 드물지만, 고용량 또는 장기 사용 시에는 심각한 간독성이 발생할 수 있다고 알려져 있다.³⁰

6) 트라마돌(Tramadol)

트라마돌은 합성 오피오이드이자 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제로, 골관절염 환자에게 사용되는 것에 대해 전문가들 사이에서 다양한 의견이 있다. ACR은 다른 약물 사용이 어렵거나 수술 같은 치료 옵션이 제한적인 경우 무릎, 엉덩이, 손 골관절염 환자에게 조건부로 권장하였으며, EULAR은 효과에 대한 근거가 부족하지만, 손 골관절염 경구 진통제의 대안으로 사용해볼 수 있다고 약하게 권고하였다. 반면, AAOS는 높은 부작용의 위험과 낮은 효과를 이유로 무릎 골관절염 치료에 트라마돌과 기타 오피오이드를 사용해서는 안 된다고 정반대의 권고를 내렸다.

트라마돌의 부작용은 용량에 따라 달라지며, 일반적으로 메스꺼움, 두통, 어지럼증, 졸림, 입 마름 등이 발생할 수 있다. 다른 오피오이드보다 작용이 약하기 때문에 치명적인 중독 사례는 드물지만, 심혈관계, 호흡기계, 신장, 소화기계, 중추신경계 등에 다양한 영향을 줄 수 있다. 중독 시에는 의식 장애(30%), 발작(15%), 초조(10%), 호흡 억제(5%) 등이 발생할 수 있으며,^{31,32} 중추신경계에서 세로토닌 활성이 과도해지는 '세로토닌 증후군'이 발생할 가능성도 있다.³³

결론

여러 국제기관에서 발표한 골관절염 치료에 대한 최신 지침에 따르면, 경구용 NSAIDs는 골관절염으로 인한 통증 완화와 기능 개선에 효과가 있어 1차 치료제로 권장된다. 다만, 위장관, 신장, 심혈관계 부작용의 위험이 있어 주의가 필요하며, 특히 고령자나 동반 질환이 있는 경우 그 위험성이 더욱 증가한다. 이에 따라 필요시 선택적 COX-2 억제제나 프로토포프

억제제를 사용하는 것이 부작용 감소에 도움이 될 수 있다. 국소용 NSAIDs는 전신 부작용이 적어, 고관절을 제외한 무릎이나 손의 관절염에 우선적으로 권장된다. 돌록세틴, 아세트아미노펜, 트라마돌과 같은 약제는 효과 및 안전성에 대한 논란이 있어, 사용 시 신중한 접근이 필요하다. 골관절염의 약물 치료는 지속적으로 발전하고 있는 분야이므로, 의료진은 최신 근거와 권고사항을 바탕으로 개별 환자에 맞춘 최적의 치료 결정을 내려야 한다.

REFERENCES

1. Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, Pasta DJ, Helmick CG. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:574-580
2. DALYs GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-1658
3. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1207-1213
4. Murphy LB, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Tudor G, Koch GG, et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1372-1379
5. Qin J, Barbour KE, Murphy LB, Nelson AE, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1204-1212
6. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-1589
7. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management

- of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:220-233
8. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2022;30:e721-e729
 9. Hannon CP, Delanois RE, Nandi S, Fillingham Y, Management of Osteoarthritis of the Hip Work G, Staff of the American Academy of Orthopaedic S, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline Summary Management of Osteoarthritis of the Hip. *J Am Acad Orthop Surg* 2024;32:e1027-e1034
 10. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:16-24
 11. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:701-712
 12. Block JA. Osteoarthritis: OA guidelines: improving care or merely codifying practice? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:324-326
 13. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med* 2015;49:1554-1557
 14. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD007912
 15. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA* 2021;325:568-578
 16. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med* 2011;3:39-48
 17. Cryer B, Kimmey MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105:20S-30S
 18. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyere O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36:15-24
 19. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-572
 20. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2023;31:458-466
 21. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106:13S-24S
 22. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An under-recognized public health issue. *Cureus* 2017;9:e1144
 23. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:574-584
 24. Dajani EZ, Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 2:117-133
 25. Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:236-245
 26. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519-2529
 27. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008;371:270-273
 28. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med* 2018;52:642-650

29. Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Korean J Intern Med 2019;34:966-973
 30. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm 2014;71:11-23
 31. Rahimi HR, Soltaninejad K, Shadnia S. Acute tramadol poisoning and its clinical and laboratory findings. J Res Med Sci 2014;19:855-859
 32. Nakhaee S, Hoyte C, Dart RC, Askari M, Lamarine RJ, Mehrpour O. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. Forensic Toxicology 2021;39:293-310
 33. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: A review. Pain Physician 2015;18:395-400
-