

YENİ OPIOİD ANALJEZİK TRAMADOL HYDROCHLORİD

Tamer KUZUCUOĞLU¹

Tramadol, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanan santral etkili opioid ajandır. Tramadol; analjezik etkinlik olarak kuvvetli opioidler (morfin) ve periferik etkili analjezik ve kombinasyonları arasındaki bir bölgede yer alır. Sentetik bir analjezik olan tramadol ilk olarak 1968 yılında Almanya'da Grünental firması tarafından sentezlenmiş ve İV formu 1977 yılından beri bu ülkede kullanılmaya başlanmıştır. 1995 yılından beri de ABD inde tıbbın kullanımına sunulmuştur¹.

ETKİ MEKANİZMASI

Zayıf bir opioid ajan karakteri gösteren tramadol, opioid aktivitenin yanısıra, mono aminerjik sistem yoluyla da etkili olmaktadır. Bu sistemde noradrenalin reuptakeini inhibe etmekte ve ekstrasöral serotonin konsantrasyonunu arttırmaktadır. Monoamin stimülasyonu etkisi, opioid etkisi ile etkileşime girmekte ancak analjezik etkinliğinde azalma olmamakta, yan etkilerde artma meydana gelmemektedir. Tramadol, (-) ve (+) iki enantiomerin karışımından oluşmuştur. Kimyasal yapısı (1RS;2RS)-(dimetilamino)metil -1-(3-metoksifenit)-siklo- heksanol hidroklorürdür.

Santral sinir sistemindeki desendan inhibitör yollar, omurilik ikinci sıra nöronların affarent olumsuz uyarılara yanıtını düzenlemektedir. Raphe çekirdeği, periaqueductal gri cevher, locus coeruleus ventrikülospinal uzantılar ile yönlendirilen bu inhibitör etkiler, hidroksitriptamin (5-HT) ve noradrenalin (NA) gibi nörotransmitterleri de içine almaktadır. Tramadol; invitro olarak SSS deki 5-HT reseptörüne, alfa₂ adreno reseptöre, N-metil D-aspartat veya benzodiazepin reseptörlerine bağlanmaz. Ancak, presinaptik salınım ile 5-HT ve noradrenalinin geri alınımını (reuptake) i engeller^{2,3,4,5}. Nonopioid sistemdeki geri alınım inhibisyonunun, opioid bağlanma afinitesi ile aynı oranda gerçekleşmesi, her iki mekanizmanın da invivo olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir. Tramadolün bu etki mekanizması; alfa₂-adrenoreseptör antagonisti Yohimbin ve 5-HT antagonisti Ritanserin tarafından antagonize edilen antinosisseptif etkisinin gösterildiği canlı hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir. Tramadolün noradrenalin etkileri; bir noradrenalin uptake inhibitörü olan kokain⁴ tarafından ve 5-HT etkileri de 5-HT antagonisti 6-nikroknizapin³ tarafından

invitro olarak önlenmiştir.

FARMAKOLOJİSİ

Petidine benzer analjezik potens olan tramadol, iv, oral, im, rektal, intratekal ve subkutan olarak kullanılabilirse de epidural kullanımı henüz ruhsat almamıştır. Oral yoldan alınan tramadol; %80 oranında biyoyararlanıma sahip olduğundan, parenteral uygulamadan oral uygulamaya geçiş kolay gerçekleşir⁶. Tramadolün yarı ömrü altı saattir. Günlük doz dörde bölünerek alınabilir. Tramadol karaciğerde metabolize olur. Temel metaboliti olan O-desmeril tramadol (M1), ana enantiomerden daha yüksek m-opioid reseptör afinitesine sahiptir⁵. Tramadolün ve metabolitlerinin %90 ı idrarla atılır. Tramadolün %30 u değişikliğe uğramaz⁷. Karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olan hastalarda yarılanma ömrü uzar^{6,8} ve bu hastalarda doz aralığı en az iki katına çıkarılmalıdır. Dializ uygulaması, tramadol yoğunluğunu belirgin şekilde etkilemez⁶.

KLİNİKTE KULLANIM ALANLARI

Halen 70 ülkede sık kullanılan tramadol'un tıpta kullanıldığı belli başlı alanlar kısaca şöyledir:

- 1-Obstetrik anestezi ve analjezi
- 2-Ortopedi
- 3-Onkoloji
- 4-Postoperatif analjezi

Klinik kullanım sırasında klasik opioid ajanların oluşturduğu yan etkilerin birçoğuna neden olmamaktadır. Örneğin: tramadol kullanımında çok daha az solunum depresyonu⁹, öfori, konstipasyon¹⁰, ve tolerans gelişimi gözlenmektedir^{11,12}. Hem hayvan hemde gönüllü insan çalışmalarında, tramadolün antinosisseptif ve analjezik etkilerinin ancak %30 u nalokson ile antagonize edilebilmiştir. Epidemiyolojik veriler tramadolün; suistimal ve psikolojik bağımlılık yapma olasılığının çok az olduğunu göstermektedir.

KLİNİK KULLANIMDA AVANTAJLAR VE DEZAVANTAJLAR

Tramadolün akut ve kronik ağrı durumlarında güçlü opioidler ile eş etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır^{13,14,15,16}. Tramadol kullanımında sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, sersemlik, sedasyon, ağız kuruluğu, terleme ve baş ağrısı olup genelde hafif

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Şef Yardımcısı

seyretmektedir. Bazı çalışmalarda yan etkiler hastaların tedavisi bırakmalarına neden olmuştur¹⁴. Bulantı kusma görülme sıklığı diğer opioidlere benzer olsada, konstipasyon ve sfinkter rahatsızlıkları çok daha az görülür¹⁰. Tramadol; morfin ve petidin gibi opioidlerin eş değer dozlarına göre daha nadiren solunum depresyonuna neden olur. Tramadol kullanımı sırasında konvülsiyonlar görülebilir. Oral veya İV uygulamadan sonra ortaya çıkan nöbetlerin nedeni, önerilen dozun aşılması veya daha önceden varolan epilepside nöbet eşiğini düşürmek için kullanılan prokonvülzan veya antidepresanlar (trisiklik veya selektif serotonin reuptake inhibitörleri) ile ilaç etkileşiminin olmamasıdır (İlaç güvenirligi komitesi 1996).

Tramadol, prostaglandin sentezini inhibe etmemekte bu özelliği ile non steroid antiinflamatuvar droglardan ayrılmaktadır. Son yıllarda yapılan iki çalışmada sürekli ve eş zamanlı izofluran anestezisi uygulandığında, tramadolün uyanıklık ve hatırlama ve anestezinin elektroensefalik derinliği üzerinde klinik açıdan anlamlı hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir¹⁷.

Tramadol; kronik nonmalign veya malign ağrılarda^{11,17} minimal bağımlılık ve tolerans gelişimi ile başarılı bir tedavi sağlar. Tramadolün diğer bir avantajı ise çok düşük suistimal olasılığıdır. Ayrıca kontrole tabi ilaç değildir. İngiltere'de obstetride ve 12 yaş altında kullanılmamaktadır. Tramadolün bu hasta gruplarında kullanıldığı ülkelerden elde edilen verilerde, heriki grupta etkinlik ve güvenirlilik açısından üstün olduğu izlenmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre, güvenirligi ve analjezik etkinliği yeterli olarak kabul edilmiştir. Bu verileri destekleyecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta, Tramadol hydrochlorür; analjezik etkisi morfin ile kodein arasında olan ve iki yönlü etki mekanizması bulunan analjezik etkinliği ve güvenirligi kanıtlanmış bir ajandır. Ciddi herhangi bir yan etkisinin olmaması avantajı, bulantı, sersemlik hissi ve çok şiddetli ağrılarda etkinliğinin tam olmaması dezavantajlarıdır. Tramadol gelecekte daha geniş kullanım alanı bulacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Bamigbade TA et al. Actions of tramadol, its enantiomers and metabolit O-desmethyltramadol (M1) on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anesth* 79, 352-356
- 2-Bird HA et al. Double blind cross-over study comparing the analgesic efficacy of tramadol with pentazocin in patients with osteoarthritis. *J Drug Dev Clin Pract*, 1995, 7: 181-185
- 3-Driessen B et al. Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5 hidroxytryptamine in the rat brain vitro. *Br J Pharmacol*, 1992, 105: 147-152
- 4-Driessen B et al: Effect of central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J pharmacol*, 1993, 108: 806-81
- 5-Jensen Em et al. Tramadol vs dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis. A shortterm double blind study. *Drug invest*, 1994, 8: 211-218
- 6-Kayser V et al. Evidence for noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol Therapeut*, 1992, 224: 83-88
- 7-Kuper R et al. Efficacy and safety of oral tramadol and pentazocin for postoperative pain following prolapsed intervertebral disc repair. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1995, 46: 31-37
- 8-Linz W et al. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite MI in patients with impaired renal function and in those undergoing hemodialysis or other artificial blood purification processes. Data on file. Report No. Fo PK 213. Gninenthal GmbH Nav hem FRG, 1990.
- 9-Linz W et al. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1.st Communication: capsuls. *Arzneimittel forschung/ drugs Res*, 1986, 31, 1278-1283
- 10-Linz W et al. Biotransformation of tramadol in man and animals. *Arzneimittel forschung/drugs Res*, 1981, 31: 1932-1943
- 11-Osipova NA et al. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain a comparison with prolong action morphine sulfat. *Curr Ther Res*, 1991, 50: 812-821
- 12-Raffa RB 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: 275-285
- 13-Sevcik J et al. Effect of the central analgesic tramadol and its main metabolite O-desmethyltramadol on rat locuscoeruleus neurons. *Br J Pharmacol*, 1993, 110: 169-176
- 14-Singlas E et al. Pharmacokinetic study of tramadol and its metabolite MI in patients with chronic hepatocellular insufficiency due to cirrhosis. Data on file. Report No. FO-PK 228. Grünental GmbH (Aachen, FRG), 1989.
- 15-Vickers MD et al. Tramadol. pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, 1992, 478: 291-296
- 16-Vickers MD et al. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiology*, 1995, 12: 291-296
- 17-Wilder Smith CH et al. Oral tramadol, m- opioid agonist and monoamin reuptake- bloker and morphine for strong cancer relate pain. *Ann Oncol*, 1994, 5: 141-146