

# TRAMADOL BUDE ZAKÁZANOU DOPINGOVOU LÁTKOU

Výkonný výbor Svetovej antidopingovej agentúry (WADA) vzal na vedomie odporúčanie poradnej skupiny antidopingových expertov a na druhom tohtoročnom zasadnutí v austrálskom Sydney schválil zaradenie tramadolu do Zoznamu zakázaných látok s účinnosťou od 1. januára 2024. Užívanie tramadolu bude zakázané len počas súťaže, pričom WADA poskytla športovcom, ako aj lekárom a ďalšiemu zdravotníckemu personálu pracujúcemu v oblasti športu, dostatočný čas na to, aby sa s týmto zákazom oboznámili.

**Tramadol**, atypický centrálny pôsobiaci opioid, štrukturálne príbuzný kodeínu a morfínu, sa na európsky trh dostal koncom 80-tych rokov minulého storočia. **Používa sa na krátkodobú úľavu od stredne silnej až silnej bolesti**, avšak až v prípadoch, keď neopioidné analgetiká neprinášajú úľavu alebo nie sú pacientom dobre tolerované <sup>(1)</sup>.

## ZNEUŽÍVANIE V ŠPORTE

Aj keď sa tramadol považuje za liečivo s nízkym potenciálom zneužitia a nízkou pravdepodobnosťou vzniku závislosti, nedávne dôkazy naznačujú, že **vyvoláva podobné riziko vzniku závislosti ako iné krátkodobé pôsobiace opioidy** <sup>(2)</sup>. Dôkazy o zneužívaní tramadolu sú už dlhodobejšie prítomné aj vo vrcholovom športe. Správy v médiách, ako aj svedectvá profesionálnych športovcov naznačujú, že silné analgetické účinky tramadolu sa využívajú nielen pri liečbe zranení, ale tiež na zvládnutie fyzickej bolesti počas, resp. po tréningu alebo súťaži vo viacerých vytrvalostných športoch, najmä v cyklistike <sup>(3)</sup>. Pre tieto podozrenia **WADA zaradila tramadol do tzv. monitorovacieho programu ešte v roku 2012**. Vysoká prevalencia užívania športovcami bola potvrdená v súťažných vzorkách moču analyzovaných v akreditovaných laboratóriách WADA, pričom napr. v roku 2017 bol tramadol detegovaný v 900 vzorkách moču (0,73 % z celkového počtu analyzovaných vzoriek) v koncentráciách viac než 50 ng/ml. Tento počet sa v roku 2018 zvýšil na 1 160 pozitívnych vzoriek (0,89 % z celkového počtu). Zaujímavé je, že väčšina pozitívnych vzoriek patrila cyklistom (60,9 % v roku 2017 a 49,5 % v roku 2018) <sup>(4,5)</sup>.

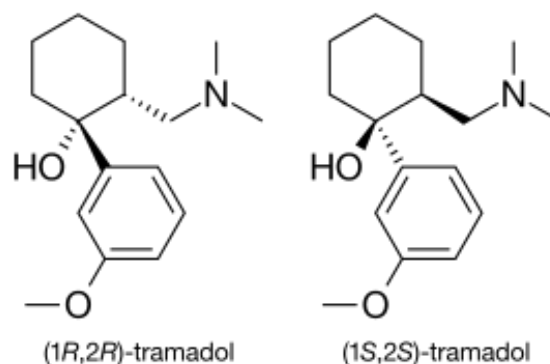
## V CYKLISTIKE ZAKÁZANÝ UŽ OD V ROKU 2019

Napriek vyššie spomenutým dátam o prevalencii zneužívania tramadolu, získaným vďaka jeho zaradeniu do monitorovacieho programu, **WADA jeho užívanie v akomkoľvek dávkovaní a vo všetkých športoch doteraz povoľovala**. Keďže sa zistilo, že tramadol bol **vo vysokej miere cyklistami v profi pelotóne dlhodobo zneužívaný**, Medzinárodná cyklistická únia (UCI) zakázala jeho používanie počas súťaže vo všetkých disciplínach a kategóriách s účinnosťou od 1. marca 2019 <sup>(6)</sup>. Porušenie tohto zákazu, ktorý je súčasťou lekárskeho pravidiel UCI, ale nepredstavuje porušenie antidopingových pravidiel WADA. V prípade pozitívneho testu (analyzované najmä suché kvapky krvi) sú cyklisti sankcionovaní v podobe finančnej pokuty a diskvalifikácie z daných pretekov. Pri opakovanom pozitívnom teste na tramadol im hrozí 5-mesačná suspendácia <sup>(7)</sup>.

Na tohtoročnej Tour de France mal vo vzorke krvi prítomný tramadol aj kolumbijský cyklista Nairo Quintana, ktorý bol za to dodatočne diskvalifikovaný, čím prišiel o šieste miesto celkového poradia. Od roku 2024 však bude za takýto nepriaznivý analytický nález všetkým športovcom hroziť trest zákazu činnosti na 2-4 roky.

## MECHANIZMUS ÚČINKU

Tramadol sa podobne ako iné opioidy selektívne viaže na rôzne opioidné receptory v centrálnom nervovom systéme (CNS). V klinickej praxi sa používa racemická zmes jeho dvoch enantiomérov, pričom oba prispievajú k analgetickej aktivite rôznymi mechanizmami. Kým (*R,R*)- tramadol má najvyššiu afinitu ku  $\mu$ -opioidným receptorom, kde pôsobí ako agonista a zároveň inhibuje spätné vychytávanie serotonínu, (*S,S*)- tramadol pôsobí ako inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu, čím tlmí prenos bolesti nervovými vláknami v mieche. Komplementárne a synergické účinky oboch enantiomérov zlepšujú analgetickú účinnosť a profil znášanlivosti racemátu<sup>(8)</sup>. In-vitro a klinické štúdie navyše preukázali, že metabolit M1 vznikajúci O-demetyláciou sprostredkovanou dráhami cytochrómu P<sub>450</sub> (najmä CYP2D6) v pečeni, vykazuje na  $\mu$ -opioidných receptoroch v porovnaní s neaktívnou formou tramadolu výrazne vyššiu afinitu i aktivitu, čo zabezpečuje silnejší analgetický účinok<sup>(9)</sup>.



## INDIKÁCIE

Keďže má tramadol minimálny tlmivý účinok na dýchacie cesty, obzvlášť užitočný je u pacientov so zvýšeným rizikom respiračnej dysfunkcie, ako sú napr. starší ľudia a fajčiari, ďalej u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením, po operácii hrudníka alebo hornej časti brucha i v prípadoch, keď sú neopioidné analgetiká kontraindikované. Tramadol je účinný a dobre tolerovaný prostriedok na zníženie bolesti v dôsledku traumy, renálnej alebo biliárnej koliky, pôrodu a tiež na zvládanie chronickej bolesti malígneho alebo nezhubného pôvodu, ako aj neuropatickej bolesti<sup>(10)</sup>.

## FORMY PODANIA A FARMAKOKINETIKA

Tramadol je na Slovensku dostupný v rôznych terapeutických dávkach vo forme perorálnych tabliet a kapsúl (s predĺženým i konvenčným uvoľňovaním liečiva, 50-200 mg/tbl), kvapiek (100 mg/ml), injekčných roztokov (100 mg/2 ml) a rektálnych čapíkov (100 mg/sup)<sup>(11)</sup>. Analgetická účinnosť

tramadolu sa môže zlepšiť, ak sa podáva vo forme viaczložkových liekov, a to v kombinácií s neopioidným analgetikom, napr. s paracetamolom alebo dexketoprofénom.

**Tabulka:** Prehľad jednozložkových liekov s obsahom tramadolu.

Lieková forma	Liek
Kapsuly	Mabron Tramal Tralgit
Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	Adamon SR
Tablety	Tramadol Vitabalans
Tablety s predĺženým uvoľňovaním	Tralgit SR Tramadol Mylan Tramadol Retard Actavis Mabron Retard Tramal Retard
Orodispergovateľné tablety	Tralgit Sprint
Injekčné roztoky	Mabron Tralgit Tramal
Perorálne roztoky	Tralgit
Perorálne roztokové kvapky	Tramabene Tramal
Čapíky	Tramal

**Maximálna odporúčaná denná dávka tramadolu je 400 mg.** Najbežnejšie sa podáva perorálne, rýchlo a takmer úplne sa absorbuje, pričom maximálny účinok sa dosiahne do 2 až 4 hodín. V tele sa tramadol rýchlo distribuuje a na plazmatické bielkoviny sa viaže približne 20 %.

Priemerná celková biologická dostupnosť je približne 70-80 %, bez ohľadu na príjem potravy. Môže prestupovať cez placentárnu bariéru a v nízkej miere prechádza aj do materského mlieka. **Metabolizuje sa** hlavne O- a N-demetyláciou **v pečeni**, s následnými konjugačnými reakciami **za vzniku glukuronidov a sulfátov, ktoré sa vylučujú obličkami**. Priemerný polčas eliminácie je približne 6 hodín. Kým O-demetylácia tramadolu na M<sub>1</sub>, hlavný analgetický účinný metabolit, je katalyzovaná cytochrómom P<sub>450</sub> (izoenzýmom 2D6), N-demetylácia na M<sub>2</sub> metabolit je katalyzovaná izoenzýmami 2B6 a CYP3A<sub>4</sub>. Širokú variabilitu farmakokinetických vlastností tramadolu, tak možno čiastočne pripísať polymorfizmu cytochrómu P<sub>450</sub> <sup>(10,12)</sup>.

## VEDĽAJŠIE ÚČINKY A TOXICITA

Medzi najčastejšie hlásené vedľajšie účinky tramadolu patrí **nausea, vracanie, somnolencia, závraty, tachykardia, zápcha, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, svrbenie a podráždenie žalúdka**. Riziko ich vzniku je vyššie v iniciálnej fáze liečby v porovnaní s udržovacou dávkou. Zdá sa, že tramadol spôsobuje zápchu a závislosť v nižšej miere ako ekvianalgetické dávky silných opioidov. **V prípade predávkovania tramadolom hrozí zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne** <sup>(13)</sup>.

Rovnako ako v prípade iných opioidov, **naloxón môže poskytnúť čiastočné zvrátenie vedľajších účinkov tramadolu**. Pôsobí totiž ako kompetitívny antagonist na opioidných receptoroch  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\sigma$ , vďaka čomu ruší centrálnu a periférnu prejavy toxicity <sup>(14)</sup>. Účinná terapeutická koncentrácia tramadolu v krvi sa pohybuje od 0,1 do 0,3 mg/l. Najvyššie toxické koncentrácie v krvi boli hlásené pri 1 a 2 mg/l <sup>(13)</sup>.

## INTERAKCIE A KONTRAINDIKÁCIE

**Vzhľadom na potenciálny nežiaduci účinok útlmu dýchania** (zriedkavý nežiaduci účinok) **by pacienti nemali súčasne užívať alkohol, benzodiazepíny alebo iné látky tlmiace CNS**. Súbežné užívanie týchto liekov môže zhoršiť respiračnú depresiu, čo môže viesť ku kóme a smrti. Keďže sa tramadol metabolizuje v pečeni, pacienti by sa mali vyhnúť súbežnému užívaniu iných liečiv, ktoré taktiež podliehajú pečenej metabolizmu, (najmä prostredníctvom izoenzymov CYP 2D6 a 2B6) <sup>(15)</sup>.

Aj keď tramadol tlmí dýchanie len v nízkej miere, pacientom s anamnézou ťažkej respiračnej depresie alebo bronchiálnej astmy sa jeho užívanie neodporúča. **U pacientov, ktorí mali v minulosti hypersenzitívnu reakciu na akýkoľvek opioid a u detí mladších ako dvanásť rokov je tramadol kontraindikovaný**. Rovnako je kontraindikovaný u pacientov užívajúcich inhibítory monoaminoxidázy a tricyklické antidepresíva, či u pacientov s obštrukciou gastrointestinálneho traktu, vrátane paralytického ilea <sup>(16)</sup>.

## REFERENCIE:

1. Shipton, E. A. Tramadol - Present and Future. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28: 363-374.
2. Thiels, C. A. et al. Chronic use of tramadol after acute pain episode: cohort study. *BMJ*. 2019; 365: 11849.
3. United States Anti-Doping Agency. "Tramadol Why Some Athletes and Experts Want It Banned," Available at: <https://www.usada.org/tramadol-why-some-athletes-and-anti-doping-experts-want-it-banned/>, 2017.
4. World Anti-Doping Agency. "2018 WADA Monitoring Program," Available at: <https://www.doping.nl/media/kb/5987/WADA-2018-Monitoring-Program-Figures.pdf>, 2018.
5. Baltazar-Martins G, del Plata MM, Muñoz-Guerra J, Muñoz G, Carreras D, Del Coso J. Prevalence of tramadol findings in urine samples obtained in competition. *Drug Test Anal*. 2019; 11: 631-634.
6. Baltazar-Martins, G. et al. The use of tramadol in combination with pseudoephedrine and caffeine in sports. *Drug Test. Anal*. 2020; 12: 1203-1205.
7. UCI: Tramadol ban: All you need to know. <https://www.uci.org/pressrelease/tramadol-ban-all-you-need-to-know/74DtzJjWw8w8CeZqpNsRwP>
8. David, H. Chestnut, M. D., Systemic Analgesia : Parenteral and Inhalational Agents. *Chestnut's Obstetric Anesthesia*, 2020; 22: 453-473.

9. Nakhaee, S. et al. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicol.* 2021; 39: 293-310.
10. Grond, S., Sablotzki, A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(13): 879-923.
11. ŠÚKL. Tramadol. <https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/>
12. Xu, M. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of tramadol to inform dose adjustment and drug-drug interactions according to CYP2D6 phenotypes. *Pharmacotherapy.* 2021; 41(3): 277-290.
13. Langley, P. C. et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (1): 239-51.
14. Baldo, B.A. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021; 95(8): 2627-2642.
15. Arafa, M. H., Atteia, H. H. Genetic polymorphisms of cytochrome P<sub>450</sub> 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 346: 37-44.
16. Dayer, P., Desmeules, J., Collart, L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.* 1997; 53(2): 18-24.

Spracovala: *PharmDr. Kamila Chomaničová, PhD.*