



**SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA
A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU
V SLOVENSKEJ REPUBLIKE**

J. ŠIDLO

Ústav súdneho lekárstva LFUK, Bratislava
Prednosta: doc. MUDr. Jozef Šidlo, CSc., MPH

S ú h r n

Tramadol je centrálné účinkujúce analgetikum všeobecne považované za relatívne bezpečné liečivo s relatívne nízkym potenciálom závislosti. Smrtné intoxikácie sú zriedkavé a spojené s pozitím vysokých dávok tramadolu. V niektorých krajinách sa opisuje narastajúci trend v užívaní a zneužívaní tramadolu. V Slovenskej republike je tramadol oficiálne dostupný len na lekársky predpis. Cieľom práce bola retrospektívna štúdia prípadov úmrtí súvisiacich s tramadolom v Slovenskej republike. Bola vykonaná analýza všetkých prípadov úmrtí súvisiacich s užívaním alebo zneužívaním tramadolu v rokoch 2004 – 2015. V uvedenom období bolo evidovaných 106 prípadov. Výsledky štúdie ukázali významný nárast výskytu smrteľných následkov užívania resp. zneužívaní tramadolu v Slovenskej republike.

Klíčov é s l o v á : tramadol – užívanie – zneužívanie – predávkovanie – pitva – toxikologická analýza

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

J. Šidlo: FATAL CONSEQUENCES OF TRAMADOL USE AND ABUSE IN THE SLOVAK REPUBLIC

S u m m a r y

Tramadol is a centrally acting analgesic generally, considered to be a relatively safe medicinal drug with relative low addictive potential. Fatal intoxications are rare and appear to be associated with application of large doses of tramadol. There is growing evidence of use and abuse of tramadol in several countries. In the Slovak Republic, tramadol is a prescription-only medicine. The aim of this paper is a retrospective study of tramadol-related deaths in the Slovak Republic. Analysis of all deaths related to tramadol use or abuse in the years 2004 and 2015 was performed. The criteria matched 106 cases. The results of the study showed expressive increased occurrence of fatal consequences of tramadol use or abuse in the Slovak Republic.

Key words: tramadol – use – abuse – overdoses – autopsy – toxicological analysis

Úvod

Tramadol je centrálné účinkujúce opioidné analgetikum s účinkami podobnými kodeínu (Baselt, 1999). Je veľmi slabým agonistom μ -opioidných receptorov v mozgu. Indukuje uvoľnenie sérotonínu a inhibuje spätné vychytávanie noradrenalínu (Spiller a kol., 1997). Dobré sa absorbuje zažívacím traktom po ústnom podaní, maximum účinku dosahuje v priebehu 2 hodín a biologický polčas jeho rozpadu v organizme je približne 6 hodín (Baselt, 1999). Metabolizuje sa v pečeni mnohými cestami vrátane CYP2D6 a CYP3A4 na metabolit O-desmetyltramadol (jeden z 23 metabolitov), čo je výrazne silnejší μ -opioidný agonista a je zodpovedný za analgetické, a tým aj toxické účinky tramadolu. Metabolity sú vylučované primárne obličkami, 29 % požitého tramadolu sa vylučuje ako pôvodná forma (De Decker a kol., 2008). Tramadol je dostupný v mnohých liekových formách ako kapsuly, tablety, čípky, roztoky na bežné injekčné podanie ako aj podanie do miechového kanála (Barbera a kol., 2013). Tramadol nemá niektoré vážne vedľajšie účinky tradičných agonistov opioidných receptorov ako je riziko depresie dýchacieho centra (Klotz, 2003) a pôvodne sa mu pripisovalo nízke riziko drogovej závislosti (Richter a kol., 1985). Napriek tomu sa v posled-

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

ných rokoch opisujú v literatúre prípady fatálnych následkov užívania/zneužívania tramadolu. Klinicky sa predávkovanie prejavuje nauzeou, zvracaním, ospalosťou, závratmi, zápchou, bolesťami hlavy, tachykardiou, kardiovaskulárnym kolapsom, epileptickými záchvatmi a depresiou resp. zastavením dýchania. K intoxikácii prispieva súčasné požitie ďalších psychoaktívnych látok vrátane etanolu (Epstein a kol., 2006). Jedinečný zdroj identifikácie týchto prípadov predstavujú súdnolekárske pitvy (Jönsson a kol., 2004). Narastajúci trend v užívaní/zneužívaní tramadolu a jeho fatálnych následkoch dokumentujú viacerí autori (Iravani a kol., 2010; Fawzi, 2011; Randall a Crane, 2014; Dart a kol., 2015; West a kol., 2015).

Metodika

Bola vykonaná retrospektívna analýza prípadov úmrtí súvisiacich s psychoaktívnymi látkami, hlásených v rámci povinného monitoringu, pitvaných v rokoch 2004 – 2015 na Súdnolekárskych a patologicko-anatomických pracoviskách Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou v Slovenskej republike so zameraním na úmrtia súvisiace s užívaním/zneužívaním tramadolu. Vo všetkých prípadoch bola vykonaná pitva štandardnou metódou a doplnujúce laboratórne vyšetrenia vrátane toxikologickej analýzy biologických materiálov odobratých pri pitve. Prípady boli rozdelené podľa metodiky Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogové závislosti do dvoch skupín; na priame (príčina smrti bola intoxikácia resp. predávkovanie tramadolom) a nepriame (príčina smrti bola iná ako intoxikácia resp. predávkovanie tramadolom, pričom k úmrtiu došlo v stave ovplyvnenia tramadolom) úmrtia súvisiace s tramadolom. Ďalšími sledovanými parametrami boli pohlavie, vek, výskyt podľa rokov, kombinácie požitia etanolu resp. iných psychoaktívnych látok, miesto úmrtia resp. nálezu mŕtveho tela, vonkajšia príčina smrti a výskyt podľa pracovísk a ich spádových oblastí. Štatistické analýzy boli vykonané pomocou programu SPSS.

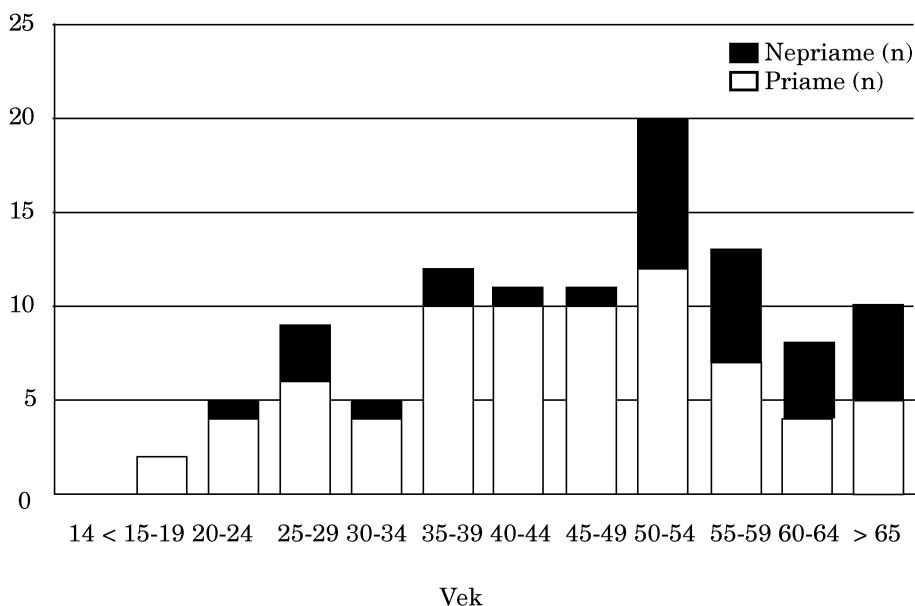
Výsledky

V analyzovanom súbore bolo zistených 106 prípadov úmrtí následkom užitia/zneužitia tramadolu z celkového počtu 63 264 pitvaných prípadov, čo predstavuje 0,17 % a takmer 9 % zo všetkých hlásených prípadov úmrtí súvisiacich s psychoaktívnymi látkami. Bola zistená výrazná prevaha priamych úmrtí (70 %) nad nepriamymi (30 %). V 67 % prípadov išlo o mužov a v 33 % o ženy. V jednotlivých skupinách bolo zastúpenie mužov a žien podobné. V skupine priamych úmrtí bolo 66 % mužov, v skupine nepriamych

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

úmrtí 69 %. Vo vekovej kategórii od 35 do 59 rokov bolo 63 % hlásených prípadov (graf 1).

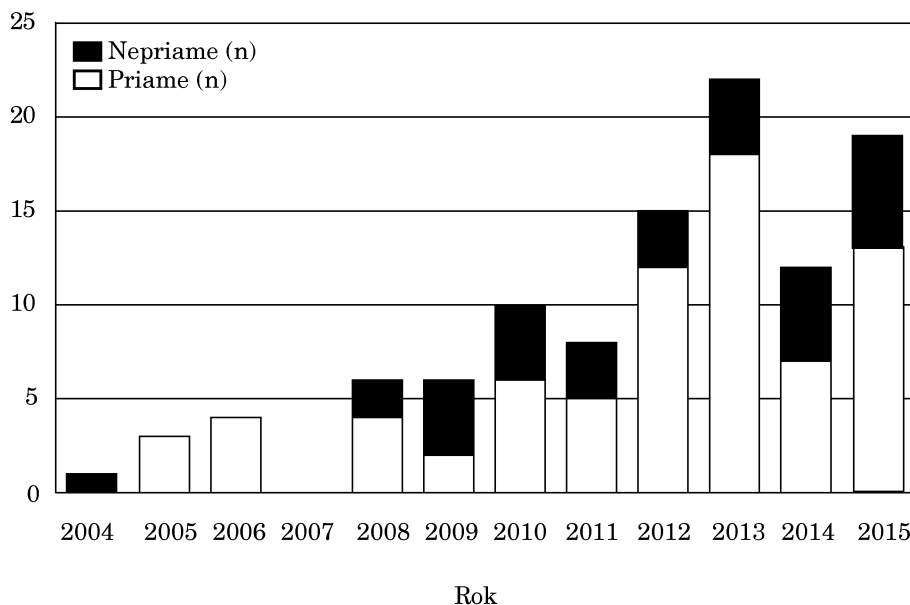
Graf 1. Rozdelenie prípadov (n) podľa vekových kategórií



Najviac prípadov (21 %) bolo hlásených v roku 2013. Výrazný nárast výskytu prípadov bol zaznamenaný v období posledných štyroch rokov sledovaného obdobia t.j. 2012 – 2015, kedy bolo hlásených 64 % všetkých zistených prípadov. Graf 2 uvádza výskyt prípadov priamych a nepriamych úmrtí podľa jednotlivých rokov.

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

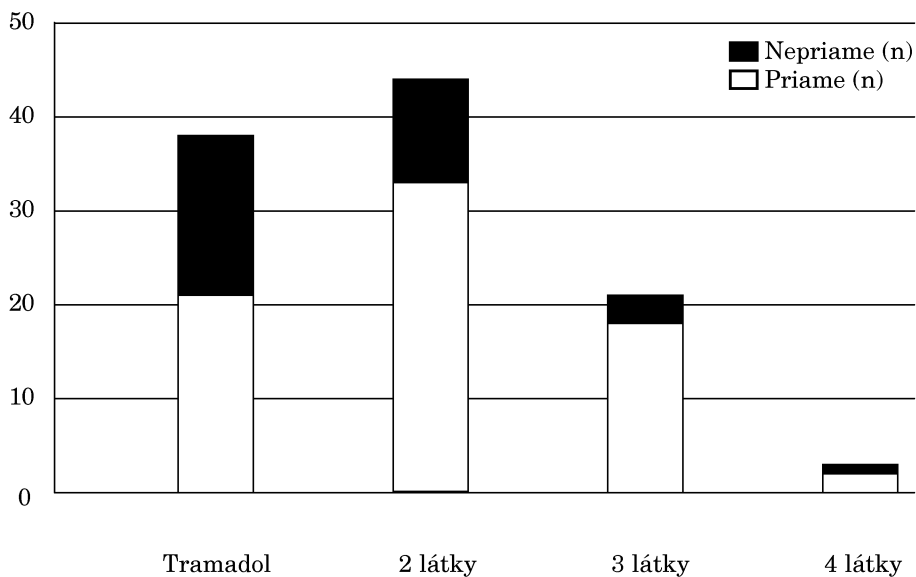
Graf 2. Rozdelenie prípadov (n) podľa výskytu v jednotlivých rokoch



Tramadol samotný bol dokázaný v 36 % prípadov, kombinácia tramadolu s inými psychoaktívnymi látkami bola zistená v 64 % prípadov. Kombinácia s etanolom bola detegovaná v 25 % a s benzodiazepínmi v 17 % prípadov, z toho v 5 prípadoch (5 %) bola zistená trojkombinácia tramadolu, benzodiazepínov a etanolu. V skupine priamych úmrtí bola kombinácia s etanolom zistená v 30 % a s benzodiazepínmi v 14 % prípadov. V skupine nepriamych úmrtí bol etanol detegovaný v 16 % a benzodiazepíny v 25 % prípadov. Detailné rozdelenie prípadov podľa skupín úmrtí a počtu zistených látok je uvedené v grafe 3.

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

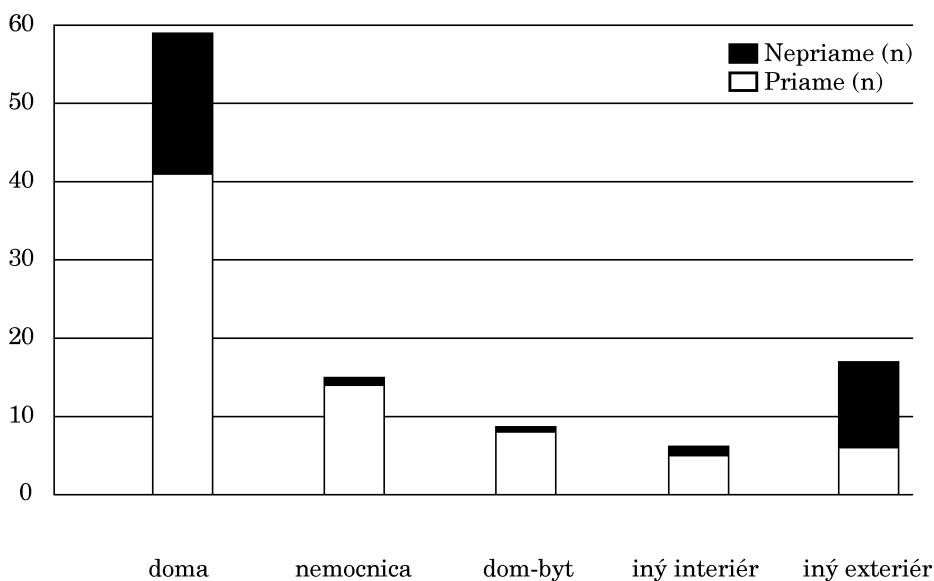
Graf 3. Rozdelenie prípadov (n) podľa počtu zistených látok v jednotlivých prípadoch



K úmrtiam dochádzalo resp. mŕtve telá boli najčastejšie nájdené (56 % prípadov) v domácom prostredí. Graf 4 demonštruje rozdelenie prípadov podľa jednotlivých skupín a miesta úmrtia resp. nálezu mŕtveho tela.

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

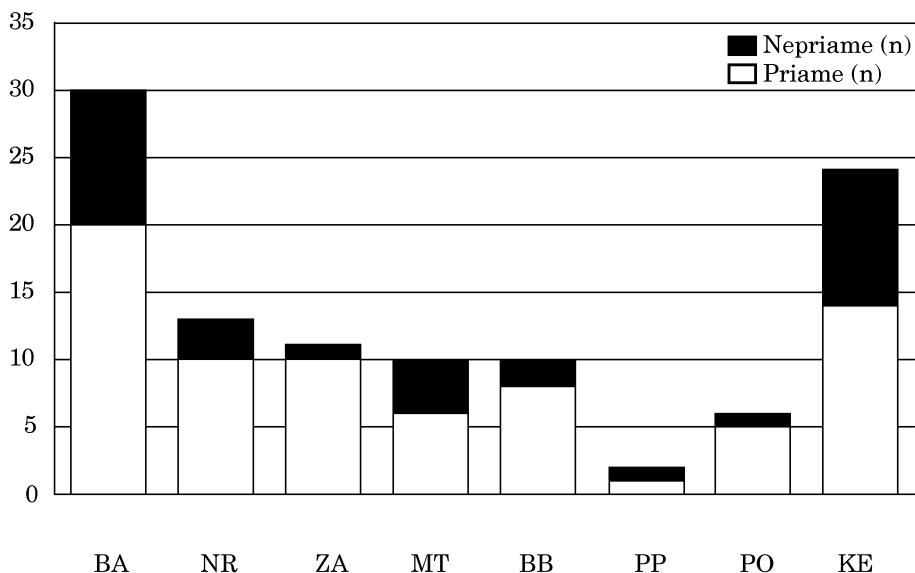
Graf 4. Rozdelenie prípadov (n) podľa miesta úmrtia resp. nálezu mŕtveho tela



V skupine priamych úmrtí bol zistený samovražedný úmysel v 46 % prípadov. Náhodné intoxikácie a intoxikácie s neurčeným úmyslom boli referované zhodne po 27 % prípadov. V skupine nepriamych úmrtí bolo úmyselné sebapoškodenie príčinou smrti v 44 %, náhody alebo nehody v 25 % a chorobné príčiny v 19 % prípadov. V spádovej oblasti Bratislavského a Trnavského samosprávneho kraja bolo hlásených 28 % všetkých prípadov (graf 5).

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

Graf 5. Rozdelenie prípadov (n) podľa pracovísk a ich spádových oblastí



Legenda: BA – Bratislava, NR – Nitra, ZA – Žilina, MT – Martin, BB – Banská Bystrica, PP – Poprad, PO – Prešov, KE – Košice

Diskusia

Používanie centrálne účinkujúceho analgetika tramadolu vzrástlo v posledných dvoch desaťročiach. Pôvodne bol pri výrobe požadovaný nízky výskyt typických opioidných vedľajších účinkov. Vďaka jeho nízkej afinite k μ -opioidným receptorom mu bol prisudzovaný nízky potenciál pre zneužívanie, toleranciu, závislosť a nebezpečenstvo depresie dýchania v porovnaní s klasickými opioidnými analgetikami ako napr. morfinom (Lee a kol., 1993; Goeringer a kol., 1997). Napriek tomu posledné práce opisujú jeho potenciál pre zneužívanie, výskyt epileptických záchvatov a anafylaktických reakcií. V súčasnosti sa tramadol neodporúča pre pacientov s aktuálnou aj anamnestickou závislosťou od opioidov, u pacientov s alergiou na tramadol

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

alebo iné opioidy a u pacientov užívajúcich zároveň lieky, ktoré môžu znížiť prah pre vznik krčov, ako napríklad tricyklické antidepresíva a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu. Iným možným vedľajším efektom, ktorému sa venuje minimálna pozornosť, je hypoglykémia. Toto bolo demonštrované u potkanov: aktivácia opioidných μ -receptorov tramadolom zvýšila využítie glukózy a/alebo znížila glukoneogézu čím spôsobila u diabetických potkanov hypoglykémiu (Cheng a kol., 2001). Po opakovanom užití u ľudí hlavnými známkami intoxikácie sú príznaky zo strany centálneho nervového systému od zvracania ku krčom prípadne anoxickému poškodeniu mozgu (Spiller a kol., 1997).

Smrteľné prípady v dôsledku predávkovania tramadolom boli v minulosti publikované zriedka (De Decker a kol., 2008). V súčasnosti sme svedkami rastúceho trendu výskytu smrteľných následkov užívania/zneužívania tramadolu v Spojených štátoch amerických (USA), v krajinách Európy, severnej a západnej Afriky, západnej Ázie a Austrálie. V USA sa v rokoch 2002 – 2010 výrazne zvýšil výskyt úmrtí súvisiacich s preskripčnými opioidmi vrátane tramadolu. V rokoch 2011 – 2013 došlo k stabilizácii a miernemu poklesu počtu prípadov (Dart a kol., 2015). V rokoch 2006 – 2013 sa počet úmrtí v kategórii starších dospelých (viac ako 60 rokov) zvýšil 2,8 krát (West a kol., 2015). V Severnom Írsku bolo prvé úmrtie zaznamenané v roku 1996. V rokoch 2001 – 2011 došlo k 9-násobnému nárastu výskytu úmrtí, pričom v roku 2001 tieto prípady tvorili 9 % a v roku 2011 až 40 % všetkých úmrtí súvisiacich s drogami (Randall a Crane, 2014). Vo Švédsku bol v priebehu 11 rokov od roku 1995 do roku 2005 zistený tramadol v 837 prípadoch t.j. v 2% všetkých pitvaných prípadoch. Z toho bolo 148 prípadov vyhodnotených ako úmrtia súvisiace s tramadolom, čo tvorí 0,3 % všetkých pitvaných prípadov (Tjäderborn a kol., 2007). V našom súbore tvorili úmrtia súvisiace s tramadolom 0,17 % všetkých pitvaných prípadov. Dlhodobý trend nárastu úmrtí súvisiacich s tramadolom pretrváva vo Veľkej Británii, s miernym poklesom po roku 2013, kde v Anglicku, Walese a Škótku sú na treťom mieste medzi prípadmi úmrtí súvisiacich s opioidmi (za heroínom a metadonom) a na prvom mieste v Severnom Írsku (EMCDDA, 2016a). Kolísavý trend výskytu úmrtí súvisiacich s tramadolom v rokoch 2005 – 2014 bol prezentovaný vo Fínsku. Najviac prípadov bolo vo vekovej skupine osôb nad 50 rokov (Kriikku, 2016). Podľa iných zdrojov došlo vo Fínsku k nárastu počtu prípadov v rokoch 2009 – 2014, v Írsku v rokoch 2011 – 2013, v Španielsku v rokoch 2012 – 2014, v Rakúsku bol zaznamenaný kolísavý trend v rokoch 2006 – 2014 s maximom výskytu prípadov v roku 2012 (EMCDDA, 2016b). Alarmujúci nárast počtu prípadov úmrtí súvisiacich s tramadolom v Teheráne (Irán) publikovali Iravani a kol. (2010). V období rokov 2005 – 2008 došlo k 32,5-násobnému zvýšeniu uvedených úmrtí s ma-

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

ximom vo vekovej kategórii mladých dospelých. Podobnú situáciu v náraste úmrtí spojených okrem požitia tramadolu s rôznymi formami interpersonálneho násillia sprevádzanými aj výskytom morfologických zmien – poranení rôzneho typu – zaznamenal predovšetkým u mladých Egyptanov Fawzi (2011).

Vo všeobecnosti je možné konštatovať, že výsledky našej štúdie sú v určitých rysoch podobné skúsenostiam z iných krajín. Hlavnými rysmi publikovaných súborov je výrazný nárast výskytu úmrtí súvisiacich s tramadolom v období posledných rokov; prevaha prípadov priamych úmrtí nad nepriamymi; prevládajúce zastúpenie mužov; vekových skupín do 60 rokov. Najčastejším miestom úmrtia resp. nálezu mŕtveho tela je domáce prostredie; v počte zistených látok prevládajú kombinácie viacerých psychoaktívnych látok; najvýznamnejšie kombinácie sú s etanolom resp. benzodiazepínmi a najvyšší výskyt prípadov je v hlavnom meste a jeho okolí.

Záver

Naša štúdia demonštrovala výrazný nárast smrteľných následkov užívania/zneužívania tramadolu v Slovenskej republike predovšetkým v období rokov 2012 až 2015, kedy bolo hlásených 64 % všetkých prípadov úmrtí súvisiacich s tramadolom v sledovanom období (2004 – 2015). Uvedené fakty spolu s vyhodnotením údajov získaných z dostupnej odbornej literatúry upozorňujú na potrebu dôslednej kontroly preskripcie liečiv vyrábaných na báze tramadolu v Slovenskej republike. Zároveň je potrebné venovať pozornosť aj čiernemu trhu s tramadolom zo strany orgánov činných v trestnom konaní.

Vyhlásenie autora o konflikte záujmov: Žiaden deklarovateľný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

L i t e r a t ú r a

- Barbera, N. – Fisichella, M. – Bosco, A. – Indorato, F. – Spadaro, G. – Romano, G.:* A suicidal poisoning due to tramadol. A metabolic approach to death investigation. *J Forensic Leg Med*, 20, 2013, 5, s. 555 – 558
- Baselt, R. C.:* Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Fifth edition. Foster City: Chemical Toxicology Institute, 1999. 900 s.

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

- Cheng, J. T. – Liu, I. M. – Chi, T. C. – Tzeng, T. F. – Lu, F. H. – Chang, C. J.:* Plasmaglucoase-lowering effect of tramadol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 50, 2001, 12, s. 2815 – 2821
- Dart, R. C. – Surratt, H. L. – Cicero, T. J. – Parrino, M. W. – Severtson, S. G. – Bucher-Bartelson, B. – Green, J. L.:* Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med*, 372, 2015, 3, s. 241 – 248
- De Decker, K. – Cordonnier, J. – Jacobs, W. – Coucke, V. – Schepens, P. – Jorens, P.:* Fatal intoxication due to tramadol alone. *Forensic Sci Int*, 175, 2008, 1, s. 79 – 82
- Epstein, D. H. – Preston, K. L. – Jasinski, D. R.:* Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol*, 73, 2006, 1, s. 90 – 99
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction:* Tramadol deaths in United Kingdom. 2016a. [cit. 2017-03-26] Dostupné na internete: <http://emcdda.europa.eu>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction:* Tramadol-related deaths. 2016 Survey overview. European joint DRD expert meeting Lisbon, 2016b. [cit. 2017-03-26] Dostupné na internete: <http://emcdda.europa.eu>
- Fawzi, M. M.:* Some medicolegal aspects concerning tramadol abuse: The new Middle East youth plague 2010. An Egyptian overview. *Egypt J Forensic Sci*, 1, 2011, 1, s. 99 – 102
- Goeringer, K. E. – Logan, B. K. – Christian, G. D.:* Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol*, 21, 1997, 7, s. 529 – 537
- Iravani, F. S. – Akhgari, M. – Jokar, F. – Bahmanabadi, L.:* Current Trends in Tramadol-Related Fatalities, Teheran, Iran 2005-2008. *Subst Use Misuse*, 45, 2010, 13, s. 2162 – 2171
- Jönsson, A. – Holmgren, P. – Ahlner, J.:* Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci Int*, 143, 2004, 1, s. 53 – 59
- Klotz, U.:* Tramadol – the impact of its pharmacokinetics and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung*, 53, 2003, 10, s. 681 – 687
- Kriikku, P.:* All the different ways to look at tramadol deaths [online]. National Institute of health and welfare, 2016. [cit. 2017-03-26] Dostupné na internete: http://emcdda.europa.eu/system/files/attachments/3236/Kriikku_Tramadol%20deaths%20v2.pdf
- Lee, C. R. – Mc Tavish, D. – Sorkin, E. M.:* Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 46, 1993, 2, s. 313 – 340
- Randall, C. – Crane, J.:* Tramadol deaths in Northern Ireland: A review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med*, 23, 2014, 3, s. 32 – 36

J. ŠIDLO / SMRTELNÉ NÁSLEDKY UŽÍVANIA A ZNEUŽÍVANIA TRAMADOLU V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

- Richter, W. – Barth, H. – Flohe, L. – Giertz, H.:* Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung*, 35, 1985, 12, s. 1742 – 1744
- Spiller, H. A. – Gorman, S. E. – Villalobos, D. – Benson, B. E. – Ruskosky, D. R. – Stancavage, M. M. et al.:* Prospective multicentre evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*, 35, 1997, 4, s. 361 – 364
- Tjäderborn, M. – Jönsson, A. K. – Hägg, S. – Ahlner, J.:* Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995 – 2005. *Forensic Sci Int*, 173, 2007, 2-3, s. 107 – 111
- West, N. A. – Severtson, S. G. – Green, J. L. – Dart, R. C.:* Trends in abuse and misuse of prescription opioids among older adults. *Drug Alcohol Depend*, 149, 2015, 4, s. 117 – 121

Doručené do redakcie: 15. 4. 2017

Prijaté na publikovanie: 5. 5. 2017

Adresa autora: doc. MUDr. Jozef Šidlo, CSc., MPH
Ústav súdneho lekárstva LFUK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
sidlo45@gmail.com