

Tramadol – lek na depresję?

Tramadol – drug for depression?

Streszczenie

W pracy przedstawiono zagadnienia dotyczące antydepresyjnego działania tramadolu. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa naukowego pod kątem badań przedklinicznych potwierdzających właściwości przeciwdepresyjne tramadolu oraz wyjaśniających mechanizm tego działania.

Słowa kluczowe: tramadol, depresja, badania przedkliniczne

Abstract

The paper presents issues concerning the antidepressant action of tramadol. A review of the available scientific literature for evidence of preclinical tramadol antidepressant properties and explain the mechanism of such action.

Key words: tramadol, depression, preclinical studies

Zatwierdzono do publikacji: grudzień 2011 r.

Depresja i ból

Termin „depresja” używany jest w języku codziennym do określania wielu doświadczeń, poczynając od ledwie zauważalnego i przejściowego obniżenia nastroju, będącego na ogół uczuciem smutku lub przygnębienia, aż do głębokich zaburzeń, zagrażających nawet życiu. Najstarszy medyczny opis depresji zawdzięczamy Hipokratesowi, który jako pierwszy słusznie podejrzewał, że choroby psychiczne wynikają z przyczyn naturalnych, a nie działania sił nadprzyrodzonych. W rozumieniu klinicznym, depresja to zaburzenie nastroju, w którym stan psychiczny pacjenta wyraźnie różni się od jego dobrego samopoczucia i zdrowia psychicznego. Stan długotrwałego i uporczywego uczucia rozpaczy, nieszczęścia i braku nadziei, charakterystyczny dla zaburzeń depresyjnych, różni się w sensie jakościowym od zwykłych uczuć nieszczęścia czy smutku, które przeżywają ludzie zdrowi [1]. Termin „depresja”, określający stany patologicznego obniżenia nastroju, został wprowadzony do psychiatrii na początku XIX wieku przez Cullena i stopniowo wyparł bardziej specyficzne określenie, jakim była melancholia – wynikające z humoralnej teorii Hipokratesa [2].

Depresja i ból często współistnieją ze sobą, zwłaszcza u pacjentów z chorobami przewle-

kłymi czy nowotworowymi. Wymaga to stosowania środków nie tylko leczących chorobę podstawową, ale też leków przeciwbólowych i przeciwdepresyjnych [3].

Politerapia u pacjentów ze współistniejącą niewydolnością wątroby lub nerek, bądź u pacjentów w podeszłym wieku może być przyczyną wystąpienia szeregu interakcji i działań niepożądanych, które niejednokrotnie stanowią zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta [4, 5].

Stosowanie analgetyku, który poza działaniem przeciwbólowym wykazuje aktywność antydepresyjną, pozwoliłoby na ograniczenie podawania pacjentom dodatkowych leków przeciwdepresyjnych i zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Już w wieku XIX i na początku XX psychiatra Emil Kraepelin zalecał opium do leczenia depresji. Wyniki badań Doggeta i wsp. z roku 1975 wskazują, że zarówno agonści, jak i antagonści receptorów opioidowych (cyklazocyna, morfina i nalokson) mogą być potencjalnymi lekami antydepresyjnymi. W roku 1977 Kline i wsp. wykazali szybką poprawę leczenia depresji u pacjentów, którym podano β -endorfiny. Antydepresyjny efekt opioidów oraz wpływ aktywności receptorów opioidowych na leczenie depresji opisywali także m.in. Gold i wsp. (1982 r.), Extein i wsp.



Danuta Szkutnik-Fiedler

Ewelina Lepsza

Agata Ziemiańska

Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

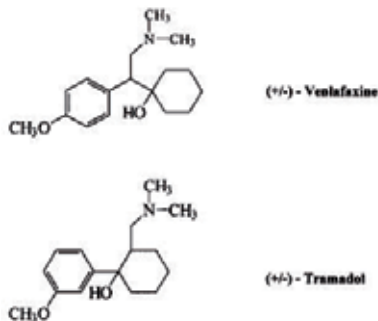
(1982 r.), Tejedor-Real i wsp. (1995 r.) oraz Burnett i wsp. (1999 r.) [3]. Berrocoso i wsp. w r. 2009 wykazali, że wielu pacjentów z depresją nie odpowiada na leczenie typowymi lekami antydepresyjnymi, stąd sugerowali, że przyszłość w leczeniu tego schorzenia może należeć do leków oddziałujących na receptory opioidowe [3, 6].

Antydepresyjne działanie tramadolu

Tramadol jest „slabym opioidem” często stosowanym w leczeniu bólu pooperacyjnego, jak również przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego. Lek ten jest obecny na rynku farmaceutycznym w ponad 90 krajach: w Europie od lat siedemdziesiątych XX wieku, a w USA od roku 1995 [7, 8]. Działanie przeciwbólowe tramadolu jest wynikiem wpływu na receptory opioidowe, a także hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny [7].

Na podobieństwo tramadolu do leku przeciwdepresyjnego – wenlafaksyny zwrócono uwagę już w roku 1997. Markowitz i Patrick wskazali na podobną strukturę chemiczną obu leków (Ryc. 1) [9].

Ryc. 1



Zarówno tramadol, jak i wenlafaksyna, hamują wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, są metabolizowane przez izoenzym CYP 2D6 cytochromu P450, mają też podobny profil dawkowania i wykazują podobne działania niepożądane. Markowitz i Patrick sugerowali, że tramadol mógłby być stosowany u pacjentów cierpiących na przewlekłe zespoły bólowe z towarzyszącą depresją [9].

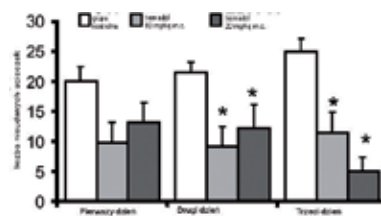
Badania na zwierzętach (szczury, myszy) potwierdziły, iż tramadol oprócz działania przeciwbólowego może wykazywać również efekt antydepresyjny, porównywalny do leków antydepresyjnych, których mechanizm działania opiera się na hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (np. wenlafaksyna), jak również leków wybiórczo hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (np. fluoksetyna) [10-17, 20].

W badaniach nad antydepresyjnym działaniem tramadolu w porównaniu do fluoksetyny (test Porsolta, myszy, podanie dootrzewnowe 1 raz na dobę przez 7 dni, dawka tramadolu: 10, 20 i 40 mg/kg, dawka fluoksetyny: 20 mg/kg) wykazano, że tramadol wykazuje działanie przeciwdepresyjne we wszystkich trzech podawanych dawkach w stosunku do grupy kontrolnej. Po podaniu tramadolu w dawce 10 i 20 mg/kg m.c. efekt antydepresyjny był porównywalny do efektu wywołanego przez fluoksetynę, natomiast aktywność przeciwdepresyjna tramadolu w najwyższej badanej dawce (40 mg/kg) była znacznie mniejsza, co może sugerować zmniejszanie się efektu antydepresyjnego tramadolu wraz ze wzrostem dawki [10].

W roku 2002 Rojas – Corrales i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące wpływu opioidowych leków przeciwbólowych hamujących wychwyt zwrotny monoamin na zachowanie szczurów z wyuczoną bezradnością. U badanych szczurów otrzymujących (+/-)

tramadol (10, 20 mg/kg m.c.) lub (-) metadon (2, 4 mg/kg m.c.) obserwowano mniejszą liczbę porażek przy próbie uniknięcia lub ucieczki od nieprzyjemnych bodźców, odpowiednio w drugiej i trzeciej sesji w porównaniu z grupą kontrolną. Szczury otrzymujące leworfanol (0,5 i 1 mg/kg m.c.) wykazały zmniejszenie liczby nieudanych ucieczek w trzeciej sesji (Ryc. 2). Wyniki tych badań wskazują, że leki przeciwbólowe, które posiadają dodatkowy mechanizm polegający na hamowaniu wychwytu zwrotnego monoamin, mogą wpływać na nastrój [11].

Ryc. 2



W r. 2004 przeprowadzono badania nad antydepresyjnym działaniem tramadolu z użyciem testu rezerpinowego na myszach. Jest to typowy test obserwacyjny, zwykle używany w badaniach przesiewowych leków przeciwdepresyjnych. Znaczenie mają tutaj takie symptomy jak hipotermia i opadanie powiek, wywołane przez podanie rezerpiny. Badania wykazały, że podawanie racemicznego tramadolu oraz (-)tramadolu odwracało syndrom rezerpinowy, natomiast (+)tramadol antagonizował tylko efekt opadania powiek, bez wpływu na temperaturę ciała. Na podstawie wyników tego testu stwierdzono, że tramadol wywołuje efekt antydepresyjny porównywalny do innych leków przeciwdepresyjnych (np. dezypramina, wenlafaksyna). Sugeruje się, że efekt ten może mieć istotne znaczenie w oddziaływaniu na emocjonalny komponent bólu [12].

Przeciwdepresyjne działanie tramadolu zostało również potwierdzone w kolejnych badaniach przeprowadzonych w roku 2005. Yalcin i wsp. udowodnili, że tramadol znosi objawy depresji w modelu przewlekłego łagodnego stresu u myszy. Przeprowadzono trzy równoległe badania: w pierwszym, badanych myszom podawano codziennie dootrzewnowo tramadol w dawce 20 mg/kg m.c. przez okres 4 tygodni; w drugim, zwierzętom podawano tramadol oraz tramadol w połączeniu z pindolem (antagonista receptora 5-HT_{1A/1B}) w dawce

10 mg/kg m.c.; w trzecim, podawano tramadol oraz tramadol z johimbina (antagonista receptora α_2 -adrenergicznego) w dawce 2 mg/kg m.c. Wykazano, iż stosowanie tramadolu w znacznym stopniu zmniejszyło stopień degradacji sierści wywołany przewlekłym łagodnym stresem. Jednocześnie zauważono, że pindolol nie wpływa na antydepresyjne działanie tramadolu, natomiast johimbina antagonizowała ten efekt. Na tej podstawie sugeruje się, że przeciwdepresyjne działanie tramadolu w modelu przewlekłego łagodnego stresu u myszy związane jest przede wszystkim z działaniem na układ noradrenergiczny [13].

Oceniano również potencjalną rolę receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} w przeciwbólowym i przeciwdepresyjnym działaniu tramadolu u myszy. Efekty działania selektywnych antagonistów receptora 5-HT_{1A} (WAY 100635) i 5-HT_{1B} (SB 216641) były badane po podaniu w kombinacji z tramadolem, przy wykorzystaniu testu gorącej płytki, a także testu wymuszonego pływania. Wyniki badania wskazują, że selektywny antagonist receptoru 5-HT_{1A} może nasilać przeciwbólowy efekt tramadolu. Natomiast selektywny antagonist receptoru 5-HT_{1B} nie wpływa na działanie przeciwbólowe czy przeciwdepresyjne tramadolu. Na tej podstawie stwierdzono, że w odbieraniu bodźców bólowych biorą udział receptory 5-HT_{1A} zlokalizowane w jądrach szwu oraz 5-HT_{1A} w rdzeniu kręgowym; receptory 5-HT_{1A} zlokalizowane w przedmózgowiu mogą być odpowiedzialne za hamowanie działania przeciwdepresyjnego tramadolu, natomiast receptory 5-HT_{1B} nie mają wpływu na efekt przeciwbólowy i antydepresyjny tramadolu w badanych modelach zwierzęcych [14, 15].

Późniejsze badania z wykorzystaniem anatomicznego modelu zwierzęcego potwierdziły, że układ noradrenergiczny odgrywa istotną rolę w antydepresyjnym działaniu tramadolu. W badaniu oceniającym udział receptorów β_2 -adrenergicznych w antydepresyjnym efekcie tramadolu i dezypraminy, wykazano iż długotrwałe podawanie tych leków znacznie zmniejsza objawy przewlekłego stresu u myszy, objawiającego się pogorszeniem stanu sierści. Podawanie nieselektywnego antagonisty receptora adrenergicznego – propranololu i selektywnego antagonisty receptora β_2 -adrenergicznego spowodowało zanik przeciwdepresyjnego działania tramadolu i dezypraminy [16].

Udział receptorów noradrenergicznych w antydepresyjnym działaniu tramadolu potwierdzili także inni badacze, m.in. Faron-Górecka i wsp.; wykazano np., że tramadol zwiększa gęstość receptorów α_1 i zmniejsza α_2 -adrenergicznych w mózgu szczurów [17-19].

W antydepresyjnym działaniu tramadolu przypisuje się też rolę receptorom dopaminergicznym, zwłaszcza D_2 i D_3 , ponieważ tramadol powoduje zwiększenie gęstości tych receptorów w jądrze półleżącym podstawy mózgu u szczurów [17, 18].

Jesse i wsp. wykazali również, iż działanie antydepresyjne tramadolu może wynikać z wpływu na receptory imidazolinowe I_2 . Wiadomo, iż depresja związana jest m.in. z brakiem regulacji lub nadekspresją receptorów imidazolinowych. W badaniach przeprowadzonych przez Jesse i wsp. z użyciem testu Porsolta na myszach, zablokowano aktywność receptorów imidazolinowych I_1 i I_2 za pomocą ich selektywnych antagonistów – efaroksanu i indazoksanu co spowodowało zahamowanie antydepresyjnego działania tramadolu, jakie obserwowano wcześniej w teście Porsolta [17].

Przeciwdepresyjne działanie tramadolu tłumaczy się także jego wpływem na receptory opioidowe [20] i na kanały potasowe [21].

Liczne opisy przypadków klinicznych również wskazują na potencjalny przeciwdepresyjny efekt tramadolu [3, 7]. Reeves i wsp. przedstawili opis przypadku, w którym u pacjentki, po odstawieniu tramadolu stosowanego przez wiele lat, bardzo szybko rozwinęła się depresja. Wnioskowano, że stosowanie tramadolu mogło zapobiegać wcześniejszemu wystąpieniu depresji u ww. pacjentki [7]. W 2000 r. opisano przypadek, w którym pacjentowi po nieudanej próbie samobójczej podano tramadol w celu uśmierzania bólu pleców. W efekcie, poza działaniem przeciwbó-

lowym, zaobserwowano wyraźną poprawę nastroju. W momencie odstawienia tramadolu pacjent w ciągu doby znowu usiłował popełnić samobójstwo [3].

Wykazano również, że tramadol może być skuteczny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [3].

W podsumowaniu można stwierdzić, że dostępne w literaturze światowej wyniki badań przedklinicznych jak też opisy przypadków klinicznych wskazują na potencjalne działanie antydepresyjne leku przeciwbólowego jakim jest tramadol. Celem potwierdzenia tego faktu istotne wydaje się wykonanie dalszych badań przedklinicznych z użyciem różnych modeli depresji, a także badań klinicznych w celu potwierdzenia antydepresyjnego działania tramadolu u pacjentów z przewlekłym bólem i zdiagnozowaną depresją.

adres do korespondencji:
e-mail: d.szukutnik@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Malhi Gin S. *Postępowanie w depresji*. Wrocław, Wydaw. Medyczne Urban & Partner, 2006.
2. Szafranski T. *Obraz kliniczny depresji*, *Depresja w praktyce lekarza rodzinnego*, Red. Jarema M., Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2007, 15-38.
3. Barber J. *Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant*. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011; 19(2): 123-30.
4. Houlihan D. *Serotonin Syndrome Resulting from Coadministration of Tramadol, Venlafaxine, and Mirtazapine*. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 411-413.
5. Markus G., Birgit B., Benvenuti-Falger U. i wsp. *Polpharmazie und Schmerztherapie*. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160/11-12: 286-292.
6. Berrocoso E., Sanchez – Blazquez P., Garzon J. *Opiates and antidepressants*. *Curr Pharm Des*. 2009; 15: 1612-1622.
7. Reeves R.R., Burke R.S. *Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts*. *Drugs Today (Barc)*. 2008; 44(11): 827-836.
8. Coluzzi F., Mattia C. *Chronic non-cancer pain: Focus on once-daily tramadol formulations*. *Theapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(5): 819-829.

9. Markowitz J.S., Patrick K.S. *Venlafaxine – tramadol similarities*. *Med Hypotheses* 1998; 51: 167 – 168.
10. Kalra B.S., Tayal V., Chawla S. *Antidepressant-like activity of tramadol in mice*. *Indian J Psychiatry*. 2008; 50(1): 51-53.
11. Rojas-Corrales M.O., Berrocoso E., Gibert-Rahola J., Micó J.A. *Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats*. *Life Sci*. 2002; 72(2):143-52.
12. Rojas-Corrales M.O., Berrocoso E., Gibert-Rahola J., Micó J.A. *Antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers in reserpinized mice: comparative study with desipramine, fluvoxamine, venlafaxine and opiates*. *J Psychopharmacol*. 2004; 18(3):404-11.
13. Yalcin I., Aksu F., Belzung C. *Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol*. *Eur J Pharmacol*. 2005; 514(2-3):165-74.
14. Berrocoso E., Rojas-Corrales M.O., Mico J.A. *Differential role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors on the antinociceptive and antidepressant effect of tramadol in mice*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 188(1):111-8.
15. Rojas-Corrales M.O., Berrocoso E., Mico J.A., *Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the antinociceptive effect of tramadol*. *Eur J Pharmacol*. 2005; 511: 21 – 26.
16. Yalcin I., Aksu F., Bodard S. i wsp. *Antidepressant-like effect of tramadol in the unpredictable chronic mild stress procedure: possible involvement of the noradrenergic system*. *Behav Pharmacol*. 2007; 18(7): 623-31.
17. Jesse C.R., Wilhelm E.A., Bortolatto C.F., Nogueira C.W. *Evidence for the involvement of the noradrenergic system, dopaminergic and imidazoline receptors in the antidepressant-like effect of tramadol in mice*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010; 95(3): 344-50.
18. Faron-Górecka A., Kuśmidera M., Yalcin I.S. i wsp. *Long-term exposure of rats to tramadol alters brain dopamine and $\alpha 1$ -adrenoceptor function that may be related to antidepressant potency*. *Eur J Pharmacol* 2004; 501: 103– 110.
19. Faron-Górecka A., Kuśmider M., Inan S.Y. i wsp. *Effects of tramadol on $\alpha 2$ -adrenergic receptors in the rat brain*. *Brain Res*. 2004; 1016(2): 263-267.
20. Rojas-Corrales M.O., Gibert-Rahola J., Micó J.A., *Tramadol induces antidepressant-type effects in mice*. *Life Sci*. 1998; 63(12): PL175-180.
21. Jesse C.R., Wilhelm E.A., Barbosa N.B.V. i wsp. *Involvement of different types of potassium channels in the antidepressant of tramadol in the mouse forced swimming test*. *Eur J Pharmacol* 2009; 613: 74–78.

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace zgłaszane do druku winny zawierać: cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania srodkow, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”