มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทที่ 15

# Tramadol

# Toxicity from Recreational Drugs in Thai Adolescents (2nd edition)

ภาวะพิษจากสารเสพเพื่อผ่อนคลายในวัยรุ่นไทย พิมพ์ครั้งที่ 2 (ฉบับปรับปรุง)

สัมมน โฉมฉาย • จุฬธิดา โฉมฉาย

# บทที่ 15

## ทรามาดอล
## Tramadol

จุฬธิดา โฉมฉาย

## บทนำ

tramadol HCL [(1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol HCl] เป็นยาระงับปวดกลุ่ม synthetic opioid ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทกลาง ยานี้เริ่มผลิตในแถบทวีปยุโรปมาเป็นเวลา 17 ปีก่อนที่จะผลิตในสหรัฐอเมริกาใน พ.ศ. 2538 ยา tramadol มีคุณสมบัติในการลดอาการปวดโดยออกฤทธิ์ในระบบประสาทกลางโดยผ่านกลไกที่เหมือนกับยา opioid อื่น แต่ในขณะเดียวกันก็สามารถออกฤทธิ์ผ่านไขสันหลังเพื่อระงับปวด tramadol มีศักยภาพเป็นสารเสพติดน้อย และจำแนกเป็น non-schedule drug โดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา[1,2] ภายหลังจากการจำหน่ายอย่างแพร่หลาย ข้อมูลเกี่ยวกับการเสพติดและอาการขาดยารวมทั้งศักยภาพในการเกิดพิษจากการได้รับยาเกินขนาดจากการตั้งใจฆ่าตัวตายและการเสพเพื่อผ่อนคลายจึงเริ่มเป็นที่ประจักษ์

## ระบาดวิทยาของการเสพ tramadol ในกลุ่มวัยรุ่นไทย

ในประเทศไทย tramadol มีชื่อทางการค้าที่เป็นที่รู้จักทั่วไปว่า Tramal® ส่วนใหญ่บรรจุในรูปแบบแคปซูลสีเหลืองเขียว (รูปที่ 15.1) และระบุว่าเป็นยาอันตรายที่ต้องจำหน่ายโดยเภสัชกรและห้ามจำหน่ายให้แก่เด็กอายุต่ำกว่า 17 ปี ห้ามจำหน่ายเกิน 20 เม็ด (แคปซูล) ต่อรายต่อครั้ง และไม่สามารถหาซื้อได้ตามร้านขายยาทั่วไป[3] แต่กลับขายมีอย่างแพร่หลายและไม่มีข้อจำกัดในอินเทอร์เน็ตโดยจำหน่ายเป็นชุดเพื่อให้ใช้เสพร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น Tramal® หนึ่งแผงกับ Procodyl® syrup (promethazine hydrochloride, บทที่ 13) หนึ่งขวด ราคาชุดละ 230 บาทและจัดส่งให้ที่บ้านเป็นต้น ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยาศิริราช พบว่าการใช้ tramadol เป็นสารเสพเพื่อผ่อนคลายเริ่มรายงานมาที่ศูนย์พิษวิทยาศิริราชครั้งแรกเมื่อ พ.ศ. 2554 และพบว่าระหว่าง พ.ศ. 2554-2556 ได้มีกรณีผู้ป่วยที่รับคำปรึกษาทางพิษวิทยาเนื่องจากได้รับ tramadol เกินขนาดทั้งสิ้น 37 รายโดยเป็นการเสพเพื่อ

ผ่อนคลายทั้งหมด และในจำนวนนี้ใช้ tramadol ร่วมกับยาแก้ไอ promethazine 7 ราย ตามรายละเอียดในตารางที่ 15.1 ในการสืบค้นทางอินเทอร์เน็ตในช่วงเวลานั้นพบว่ามีเครือข่ายสังคมออนไลน์ เช่น บล็อก เว็บเพจและเฟซบุ๊กที่มีข้อมูลเกี่ยวกับยา tramadol มากถึง 55 หน้าและเป็นข้อมูลเกี่ยวกับวิธีเสพ เช่น จำนวนเม็ดที่ควรใช้ วิธีการผสมยานี้กับยาชนิดอื่น ๆ เว็บไซต์ที่หาซื้อยาได้และราคา จำนวนทั้งสิ้น 39 หน้า และมีข้อมูลการใช้ยา tramadol ร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น บี-ไฟว์ (B5 หรือ trihexyphenidyl 5 มิลลิกรัม) และมีสูตรการผสมแบบใหม่เป็นเครื่องดื่มอื่น ๆ เช่น 4x100 หรือลีน (Lean) อีกด้วย (บทที่ 13)

ในขณะที่รายงานทั่วโลกพบว่าในกรณีที่ใช้ tramadol เกินขนาดทั้งในกรณีที่ใช้เสพเพื่อผ่อนคลายและเพื่อฆ่าตัวตาย ผู้ใช้มักจะเป็นเพศชาย มีอายุตั้งแต่ 15-30 ปี และ ผู้เสพเพื่อผ่อนคลายมักเป็นกลุ่มนักเรียนมัธยมหรือมหาวิทยาลัย[4-8] ในประเทศไทยมีสูตรการผสมที่หลากหลาย เช่น แกะแคปซูลของยาออกและนำผงยาไปผสมกับน้ำอัดลมโคลาหรือผสมกับชาไอซ์ที ใส่กระติกน้ำแข็งที่มีหลอดและผลัดกันดูดเป็นกิจกรรมที่ทำระหว่างพักหรือหลังเลิกเรียน

**ตารางที่ 15.1** อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย 190 รายที่ได้รับ tramadol เพียงอย่างเดียวเกินขนาด[34]

| อาการและอาการแสดง | ร้อยละของการเกิดอาการ |
|---|---|
| อาการซึม หมดสติ | 21.4 |
| คลื่นไส้อาเจียน | 21.1 |
| หัวใจเต้นเร็ว | 17.4 |
| ชัก | 13.7 |
| ความดันเลือดสูง เวียนศีรษะ หน้ามืด | 5.8 |
| อาการสั่น ม่านตาเล็ก เหงื่อออก หมดสติแบบลึก (โคม่า) | 1-5 |

## เภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของ tramadol

ยา tramadol ออกฤทธิ์ในการระงับปวดผ่านสองกลไกคือผ่านทั้งตัวรับ opioid ชนิดมิว (Mu) ในระบบประสาทกลางที่มีผลระงับความปวดและโดยการยับยั้งการเก็บกลับของ monoamine คือ norepinephrine และ serotonin ที่มีหน้าที่ยับยั้งความเจ็บปวดในไขสันหลัง[1,9-11] tramadol ที่ผลิตและจำหน่ายเป็นส่วนผสมของเอแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) ของยา (+) tramadol และ (-) tramadol ยา tramadol สามารถถูกดูดซึมได้ดีด้วยการรับประทานและออกฤทธิ์สูงสุดภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง มีระยะครึ่งอายุ (half-life period) ประมาณ 6.9 ชั่วโมง ยาจะถูกทำลายในตับโดยขบวนการ N- และ O-demethylation ผ่าน CYP2D6 ก่อนแล้วจึงจะผ่านขบวนการ conjugation ก่อนจะขับออกโดยไต tramadol มีเมแทบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ได้ (active metabolite) คือ (+)-O-desmethyltramadol และ (-)-O-desmethyltramadol (M1) ที่มีระยะครึ่งอายุ 7.4 ชั่วโมง[1] และสามารถจับกับตัวรับ opioid ชนิดมิวในประสาทกลางได้มากกว่าสารตั้งต้น tramadol เมแทบอไลต์นี้จึงมีผลต่อการระงับปวดและการเกิดพิษอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ (-) tramadol สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin และ norepinephrine ที่รอยประสานประสาท (synapse)[12]

## กลไกการเกิดพิษของ tramadol

การเกิดพิษจาก tramadol สามารถแยกออกเป็นสองรูปแบบคือ การตั้งใจรับประทานยาเกินขนาด เช่น กรณีฆ่าตัวตาย หรือเป็นผลจากการเสพเพื่อเกิดอาการเคลิ้มสุข ในกรณีฆ่าตัวตาย ส่วนใหญ่เป็นการรับประทาน tramadol เพียงอย่างเดียวในปริมาณมาก ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงที่มาจากการที่เมแทบอไลต์ M1 ออกฤทธิ์ต่อตัวรับ opioid ชนิดมิว ทำให้เกิดอาการที่เหมือนการได้รับ opioid เกินขนาดคือมีอาการซึม หมดสติอย่างลึก หยุดหายใจ ซึ่งรวมเรียกว่ากลุ่มอาการ sympatholytic (บทที่ 7) แต่ในกรณีการเสพเพื่อผ่อนคลายการใช้สารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทหลายชนิดที่มักมียาจิตเวชร่วมด้วย หรือกินผสมกับ promethazine หรือ dextromethorphan อาการพิษจากกรณีดังกล่าวมักรุนแรงและมีอาการแสดงที่หลากหลายถึงแม้ว่าจะได้รับ tramadol ในปริมาณไม่มาก ทั้งนี้เนื่องจากยาเหล่านี้อาจเกิดอันตรกิริยากับ tramadol โดยจะมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ทำให้ปริมาณสารตั้งต้นที่เป็น (-) tramadol ในเลือดเพิ่มขึ้น จนระงับการเก็บกลับของ serotonin และ norepinephrine ซึ่งส่งผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาททั้งสองชนิดที่รอยประสานประสาท ทำให้เกิดฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทกลาง การใช้ tramadol ร่วมกับยาบางชนิดที่ยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 เช่น

promethazine หรือการใช้ยา tramadol ในผู้ป่วยที่มี polymorphism ของ CYP2D6 ที่ทำให้การทำงานของเอ็นไซม์จะลดลง[1,13-15] ทำให้สารตั้งต้นอยู่ได้นานขึ้นส่งผลให้ tramadol ออกฤทธิ์ได้มากขึ้นและนานขึ้น เนื่องจาก tramadol เป็นยาที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงเป็นเมแทบอไลต์ M1 ที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับมิว ผู้ที่เป็น rapid metabolizer จะสามารถมีระดับของเมแทบอไลต์สูง เกิดอาการจากการเสพ (acute subjective effect) ได้มาก ดังนั้น tramadol จึงเป็นสารเสพเพื่อผ่อนคลายที่ได้รับความนิยมมากในประชากรที่มีเชื้อสายจากประเทศแถบตะวันออกกลาง เช่น อียิปต์และอิหร่าน โดยจากการสัมภาษณ์กลุ่มวัยรุ่นอียิปต์ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 4 และกลุ่มนักศึกษามหาวิทยาลัยในประเทศอิหร่านพบว่า tramadol เป็นยาที่นิยมใช้เสพเพื่อผ่อนคลายมากที่สุด[4,5]

**กลไกการเกิดภาวะพิษจาก tramadol สามารถแบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ**

(1) ภาวะพิษที่เกิดจากการจับของเมแทบอไลต์ M1 กับตัวรับ opioid ชนิดมิวซึ่งมีผลลดระดับความรู้สึกตัว และกดการหายใจคล้ายกับภาวะพิษจากยากลุ่ม opioid

(2) ภาวะพิษที่เกิดจากการยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin โดย (-) tramadol ซึ่งมีผลต่อการเกิด serotonin คั่งและเกิด serotonin syndrome (บทที่ 8)

(3) ภาวะพิษที่เกิดจากการยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine ซึ่งมีผลกระตุ้นระบบประสาทกลาง

จากงานวิจัยพบว่า tramadol และเมแทบอไลต์ M1 สามารถจับกับตัวรับมิวได้ดีและเป็นเหตุให้เกิดอาการเคลิ้มสุขในกรณีใช้ยาในขนาดที่สูง แต่เนื่องจาก M1 ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดีเท่า tramadol การเพิ่มขนาดยาที่ใช้เสพจึงไม่ได้ทำให้ปริมาณ M1 ในระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มไปด้วย จึงไม่มีผลในการเพิ่มความเคลิ้มสุขมากนักแต่อาจทำให้มีอาการอันไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น อาการชักเพิ่มขึ้นได้ เมื่อใช้ tramadol เป็นสารเสพเพื่อผ่อนคลาย วิธีการบริหารยาที่ดีที่สุดคือการรับประทาน เนื่องจากการบริหาร tramadol ด้วยวิธีฉีดหรือทำให้เป็นผงเพื่อสูด (snort) ทำให้ยาไม่ได้ผ่านเมแทบอลิซึมแบบ first pass และไม่สร้างเมแทบอไลต์ M1 ทำให้ไม่เกิดอาการเคลิ้มสุขเท่าวิธีการรับประทาน[1,11]

## อาการและอาการแสดงของภาวะพิษจาก tramadol

การเสพ tramadol เพื่อผ่อนคลายเริ่มเกิดความนิยมขึ้นในแถบทวีปยุโรป ซึ่งทำให้เริ่มเห็นถึงผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์และอาการพิษที่เกิดจากการใช้ tramadol เกินขนาด ระดับความเข้มข้นยาในเลือดที่ต่ำที่สุดที่ได้รับรายงานในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก tramadol คือ 0.88 มิลลิกรัมต่อลิตร และใน

กรณีนี้ตรวจพบระดับความเข้มข้น benzodiazepine ที่สูงร่วมด้วย รายงานการเสียชีวิตจาก tramadol ในชาวอิหร่านทำให้เกิดข้อสังเกตว่าอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตจากการใช้ยานี้เกินขนาดนั้นน่าจะเกี่ยวพันกับการใช้ร่วมกับยากลุ่มที่กดระบบประสาทกลาง เช่น ยา benzodiazepine ยาแก้แพ้ (สารต้านฮิสทามีน, antihistamine) ยาทางจิตเวชและยากลุ่ม opioid ชนิดอื่น ๆ[16,17] ในขณะเดียวกัน พบว่าระดับความเข้มข้นของ tramadol ในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตเมื่อใช้ tramadol เพียงอย่างเดียวมีค่าสูงกว่า คือ 1.6-15.1 มิลลิกรัมต่อลิตร[18]

เนื่องจาก tramadol เป็นยาที่มีลักษณะทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อน อีกทั้งผู้ที่ใช้ยามักจะใช้สารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทชนิดอื่นร่วมด้วย อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับ tramadol เกินขนาดจึงอาจจะมีความหลากหลายและไม่ตรงตามลักษณะ toxidrome แบบใดแบบหนึ่งอย่างชัดเจน ผู้ป่วยอาจมาโรงพยาบาลด้วยอาการ sympatholytic toxidrome คือ มีอาการซึมลง หยุดหายใจ และม่านตาเล็กซึ่งเกิดจากการออกฤทธิ์ของยาที่ตัวรับ opioid ชนิดมิว หรืออาจจะมาด้วยอาการคล้ายกับ sympathomimetic toxidrome เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดสูง และชักจากฤทธิ์ต่อการยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine และ serotonin[8,15,19,20] ตารางที่ 15.1 สรุปอาการพิษจากการได้รับ tramadol เกินขนาด

**อาการพิษต่อระบบประสาท**

อาการชักจาก tramadol จะเกิดขึ้นได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ในกรณีที่ใช้ในปริมาณที่กำหนดเพื่อระงับปวด แต่เมื่อใช้เกินขนาดอาการชักจะเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด อย่างไรก็ตาม รายงานจาก Talaei และคณะกลับพบว่าอัตราการชักไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ แต่ไม่ได้ระบุว่าการได้รับเกินขนาดเกิดจากวัตถุประสงค์ในการเสพเพื่อผ่อนคลายหรือเพื่อฆ่าตัวตายหรือใช้สารอื่น ๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทร่วมด้วยหรือไม่[20] อุบัติการณ์ของการชักจากการได้รับ tramadol เกินขนาดโดยรวมมีได้ตั้งแต่ร้อยละ 4.8-48 และมีข้อสังเกตว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tramadol เพียงอย่างเดียวจะเกิดอาการชักมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วย odds ratio (OR) 5 และ 95% confidence interval (CI) 1.1-8.4 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีม่านตาขยาย ซึ่งเป็นลักษณะกลุ่มอาการ sympathomimetic อันเนื่องมาจากการยับยั้งการเก็บกลับของ catecholamine จะมีเกิดอาการชักมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีกลุ่มอาการ sympathomimetic อย่างชัดเจน OR 14.6, 95% CI 3.7-57.5[15,21] จากรายงานของศูนย์พิษวิทยาศิริราชพบว่า ในระหว่างปี พ.ศ. 2556-2557 มีกรณีผู้ป่วยทั้งสิ้น 37 รายที่ใช้ tramadol เกินขนาดโดยใช้เป็นสารเสพเพื่อผ่อนคลาย ในจำนวนนี้ 31 รายใช้ tramadol เพียงชนิดเดียวและมีอาการชัก 18 รายคิดเป็นร้อยละ 35 ในขณะเดียวกัน รายงานอัตราการชักที่สูงที่สุดมาจาก Hussain และคณะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วย 525 รายที่ได้ tramadol เกินขนาดโดยแยกเป็นกลุ่มที่ใช้เพื่อเป็นสารเสพเพื่อผ่อนคลาย และกลุ่มที่ใช้เพื่อทำร้ายตนเอง โดยรวมมีอาการชักมากถึงร้อยละ 48 โดยไม่มีความแตกต่างของอัตราการชักระหว่างสองกลุ่มเลย ซึ่งเป็นอัตราที่คล้ายคลึงกับ

รายงานอื่น ๆ[22] ข้อมูลจากการศึกษาในทวีปยุโรปพบว่าการใช้ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับการใช้ tramadol เป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการชักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการชักส่วนใหญ่เป็นการชักครั้งเดียว มีลักษณะแบบ generalized tonic-clonic seizure[23,24] การศึกษาโดย Murray และคณะในกลุ่มผู้ป่วยภาวะ tramadol เกินขนาดจำนวน 80 รายในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า กลุ่มคนเชื้อสายเอเชียมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะชักสูงกว่าเชื้อชาติอื่น (ผิวขาว, แอฟริกัน และเชื้อสายลาตินอเมริกา) โดยมี OR 5.2, 95% CI 1.06-24.2 และการมีกลุ่มอาการ opioid เป็นปัจจัยป้องกันภาวะชักโดยมี OR 0.12, 95% CI 0.02-0.71[25]

**อาการพิษต่อหัวใจและระบบการไหลเวียนเลือด**

ในปี พ.ศ. 2555 Cole และคณะได้รายงานการเกิด Brugada Syndrome ในผู้ป่วยชายอายุ 47 ปี ที่มีอาการหยุดหายใจหลังจากรับประทานยา tramadol ไม่ทราบจำนวน คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) มีลักษณะของ pseudo right bundle branch block ใน lead V1-V3 และมี cove-type ST segment แต่ในขณะเดียวกันก็มีลักษณะ sodium channel blockade กล่าวคือมี QRS complex ที่กว้าง มี tall R ใน lead aVR และมี right axis deviation[26] ในขณะนั้นผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นของ tramadol ในเลือดสูงถึง 8,336 มิลลิกรัมต่อลิตรและตรวจไม่พบสารเสพติดชนิดอื่นเลย และเมื่อติดตามดูพบว่า ผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อ ๆ มา กลับเป็นปกติได้[26] ในปีเดียวกัน Emamhadi และคณะได้รายงานถึงลักษณะ ECG เดียวกันนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ tramadol เกินขนาดจำนวน 479 ราย โดยพบว่าร้อยละ 73 มีลักษณะ ECG ที่ผิดปกติ โดยมี QRS prolongation (ยาวกว่า 120 มิลลิวินาที) (ร้อยละ 7.5) มี QTc interval ยาวกว่า 440 มิลลิวินาที (ร้อยละ 24.6) และมีเวกเตอร์ของ 40 มิลลิวินาทีสุดท้ายของ QRS ใน aVR ที่มากกว่า 120 องศาถึงร้อยละ 31.7[22]

**พิษต่อระบบทางเดินหายใจ**

อาการหยุดหายใจจาก tramadol มักพบได้น้อยกว่าอาการชักและมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 3-6 ของผู้ที่ได้รับ tramadol เกินขนาด โดยมีสมมติฐานว่าอาการหยุดหายใจน่าจะเกิดจากฤทธิ์ของเมแทบอไลต์ M1 ที่มีผลต่อตัวรับมิว จากรายงานกลุ่มผู้ป่วยชาวอิหร่านที่มีอาการหยุดหายใจพบว่า ผู้ป่วยมักเป็นกลุ่มที่พยายามฆ่าตัวตาย ได้รับยาในขนาดสูงและไม่มีอาการชักร่วมด้วย เนื่องจาก tramadol จะเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์ o-desmethyltramadol (M1) โดย CYP2D6 ผู้ที่เป็น rapid metabolizer สามารถสร้างเมแทบอไลต์ชนิดนี้ได้เร็วกว่าจึงมีความเสี่ยงต่ออาการหยุดหายใจได้มากกว่า กลุ่มเชื้อชาติที่มี polymorphism ของ CYP2D6 ต่างกันอาจจะมีความเสี่ยงต่อผลของการกดการหายใจของ tramadol ที่แตกต่างกัน[17,23] มีรายงานว่า tramadol เพียง 200 มิลลิกรัมสามารถลดอัตราการหายใจและเพิ่มปริมาณแก๊สคาร์บอนไดอ็อกไซด์ในเลือดร้อยละ 30 ของอาสาสมัครที่มี

สุขภาพแข็งแรง ดังนั้นการใช้ tramadol ร่วมกับยากล่อมประสาทกลุ่ม benzodiazepine หรือสุรา จึงเป็นเหตุสำคัญของการเกิดการหยุดหายใจ[8,16,23]

**อาการพิษต่อตับ กล้ามเนื้อและภาวะการทำงานของอวัยวะหลายชนิดล้มเหลว**

อาการตับวายเฉียบพลันจากการได้รับ tramadol เกินขนาดเป็นอาการที่พบได้ไม่บ่อย รายงานการเกิดพิษต่อตับจากการได้รับ tramadol เกินขนาดส่วนใหญ่จะเป็นข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยที่เสียชีวิต Roughley และคณะในปี พ.ศ. 2546 รายงานกรณีผู้ป่วยอายุ 67 ปีที่รับประทานยา tramadol เกินขนาดเพื่อฆ่าตัวตาย โดยผู้ป่วยมาด้วยอาการซึม หายใจลำบาก เอ็นไซม์ตับผิดปกติ และมี lactic acidosis ผู้ป่วยมี fulminant hepatic necrosis และเมื่อเสียชีวิตลง พบความเข้มข้น tramadol ในเลือด 3.7 มิลลิกรัมต่อลิตร[27] หลังจากนั้น ได้มีรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการได้รับ tramadol เกินขนาดและมีภาวะตับวายเฉียบพลันและแอมโมเนียในเลือดสูงอีกหลายราย[18,28] และมีรายงานผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการ rhabdomyolysis ร่วมกับไตวาย และเอนไซม์ตับเพิ่มมากขึ้น[29]

**อาการ serotonin syndrome (SS) จากยา tramadol**

ในขณะที่สาร opioid ที่มาจากมอร์ฟีน เช่น codeine และ oxycodone ไม่มีฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ serotonin เลย ยากลุ่ม opioid ที่เป็น phenylpiperidine อันได้แก่ tramadol dextromethorphan pethidine methadone และ fentanyl ล้วนเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเก็บกลับ serotonin ที่รอยประสานประสาททั้งสิ้น อย่างไรก็ตาม tramadol มีฤทธิ์น้อยในการทำให้เกิด serotonin คั่ง เมื่อเทียบกับยาที่เป็น serotonin reuptake inhibitor (SRI) โดยตรง ดังนั้น การได้รับ tramadol เกินขนาดเพียงชนิดเดียวจึงไม่น่าจะทำให้เกิด SS ได้และในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการเกิด SS จากการได้รับยา tramadol เพียงชนิดเดียวเลย[2,13,14,30-32] ในขณะที่การได้รับ tramadol ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการหลั่งของ serotonin หรือยับยั้งการเก็บกลับด้วย เช่น ยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitor (MAOI) หรือยาบ้า (methamphetamine, MA) และยาอี (MDMA, E, ecstasy) จะสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ SS ได้มากขึ้น ยากลุ่มยาต้านซึมเศร้าสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 การได้รับ tramadol ในผู้ที่ใช้ยาต้านซึมเศร้าอาจทำให้การกำจัด tramadol เป็นไปได้ช้าและทำให้เกิดภาวะพิษ ดังมีรายงานการเกิด SS ในผู้ที่ใช้ยา tramadol ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เพิ่ม serotonin หลายราย โดยในผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยารักษาภาวะซึมเศร้า เช่น venlafaxine และ mirtazapine เป็นยาที่มีรายงานมากที่สุด[33,34] จากการรายงานของ Park และคณะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเหงื่อออก กล้ามเนื้อกระตุกรัว (myoclonus) ตัวสั่น กระสับกระส่ายและรีเฟล็กซ์ไว ผู้ป่วยเหล่านี้ใช้ยากลุ่ม atypical antidepressant เป็นยาประจำและใช้ tramadol เพื่อลดอาการปวด อาการ SS สามารถเริ่มเกิดขึ้นหลังจากเริ่มรับประทานยา tramadol เป็นเวลาตั้งแต่ 12 ชั่วโมง