

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری در رشته پزشکی

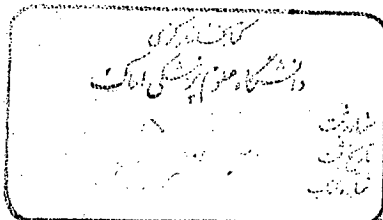
عنوان

تاثیر داروهای بتیدین و ترامادول در کنترل لرز
پس از بیهوشی در بیمارستان های ولیعصر (عج) و
طالقانی اراک در سال ۱۳۸۲

استاد راهنما

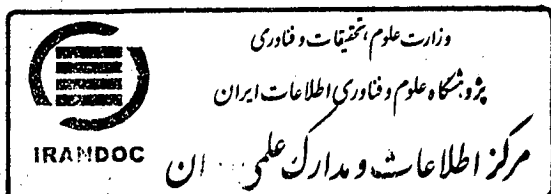
دکتر افسانه نوروزی

متخصص بیهوشی و مراقبت های ویژه، استادیار دانشگاه



نویسندگان

رضا بختیاری، حبیب الله رضایی



پائیز ۱۳۸۲

۱۵۰۳۴۳

۱۳۸۲/۱۰/۲۰

فصل اول: کلیات

۱	۱-۱- مقدمه
۱	۱-۲- بیان مسأله
۳	۱-۳- اهداف مطالعه
۳	۱-۳-۱- اهداف کلی
۳	۱-۳-۲- اهداف ویژه
۳	۱-۳-۳- اهداف کاربردی
۳	۱-۴- لرز
۳	۱-۴-۱- تعریف
۴	۱-۴-۲- اتیولوژی لرز پس از بیهوشی
۵	۱-۴-۳- عوارض لرز
۶	۱-۴-۴- کنترل لرز
۶	۱-۵- پتیدین
۶	۱-۵-۱- تاریخچه
۸	۱-۵-۲- مکانیسم اثر
۹	۱-۵-۳- متابولیسم دارو
۹	۱-۵-۴- عوارض دارو
۱۰	۱-۵-۵- دوز دارو
۱۱	۱-۶- ترامادول
۱۱	۱-۶-۱- تاریخچه
۱۱	۱-۶-۲- مکانیسم اثر
۱۱	۱-۶-۳- عوارض جانبی
۱۲	۱-۶-۴- مکانیسم اثر ضد درد ترامادول
۱۲	۱-۶-۵- محل اثر
۱۴	۱-۶-۶- دوز دارو
۱۴	۱-۶-۷- عوارض ترامادول در ایران
۱۶	فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده

	فصل سوم: متدولوژی
۱۹	۱-۳-۱- جامعه مورد آزمون
۱۹	۲-۳-۱- حجم نمونه
۱۹	۳-۳-۱- روش انجام نمونه گیری
۲۰	۴-۳-۱- متغیرها
	فصل چهارم: ارائه نتایج و جداول
۲۲	۱-۴-۱- بیان نتایج
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۲۵	۱-۵-۱- بحث و نتیجه گیری
۲۶	۲-۵-۱- مشکلات طرح
۲۶	۳-۵-۱- پیشنهادات
	فصل ششم: چکیده
۲۷	۱-۶-۱- چکیده فارسی
۲۹	۲-۶-۱- چکیده انگلیسی
	فصل هفتم: منابع
۳۱	۱-۷-۱- منابع

صفحه	فهرست اشکال
۷	شکل ۱-۱: مسیر عصبی کنترل لرز
۹	شکل ۱-۲: فرمول شیمیایی پتیدین
	فهرست جداول
۲۰	جدول ۳-۱: متغیرها
۲۴	جدول ۴-۱: توزیع فراوانی شرکت کنندگان در طرح
۲۴	جدول ۴-۲: میانگین زمان توقف لرز پس از تزریق پتیدین و ترامادول
۲۴	جدول ۴-۳: توزیع فراوانی میزان عود لرز در شرکت کنندگان در طرح

فصل اول

کلیات

۱-۱- مقدمه

علم بیهوشی از زمان شروع نوین آن در سال ۱۸۴۲ به عنوان یک تخصص پزشکی شناخته شده با تکیه بر امکانات پزشکی اختصاصی و تکنیک ها و داروهای جدید مراحل تکاملی خود را طی کرده و هدف آن پیشبرد مراقبت از بیماران برپایه پژوهش در علوم پایه و بالینی بوده است. گستره و قلمرو دانش تخصصی بیهوشی به آنسوی اتاق عمل نیز گسترش یافته است که شامل ارزیابی بالینی بیمار پیش از بیهوشی و جراحی، مراقبت های تنفسی و درمان بیماری های تنفسی، درمان دردهای حاد و مزمن قبل و بعد از بیهوشی و همچنین در بیماران سرپایی و کلینیک های درد و درمان و مراقبت های ویژه در بخش ICU می باشد. پیشگیری و درمان عوارض ناشی از بیهوشی بخش مهمی از این علم را تشکیل می دهد. یکی از این عوارض نسبتاً شایع، لرز پس از بیهوشی می باشد که می تواند بویژه در افرادی که اختلال عملکرد قلبی ریوی دارند عوارض جدی به دنبال داشته باشد بنابراین پیشگیری و درمان این عارضه می تواند باعث حصول نتیجه بهتر جراحی، رضایتمندی و ترخیص زودتر بیماران و صرفه جویی در هزینه ای شود.

۱-۲- بیان مسأله

لرز یکی از مشکلات بسیار شایع در طول ریکاوری بعد از بیهوشی می باشد. میزان بروز لرز پس از بیهوشی حدود ۴۰٪ گزارش شده است ولی در حال حاضر به نظر می رسد که میزان بروز آن کمتر از این حد باشد زیرا در بیشتر بیماران دمای بدن در حین اعمال جراحی در حد طبیعی حفظ می شود و همچنین اوپیوئیدها با دوزهای بالاتری نسبت به قبل مورد استفاده قرار

می گیرند. لرز می تواند عوارضی جدی برای بیمار ایجاد نماید به اینصورت که باعث افزایش مصرف اکسیژن و تولید بیش از حد CO₂ می شود که برای جبران آن باید برون ده قلبی، فشار خون و حجم ضربه ای افزایش پیدا کند که این مسأله در افرادی که اختلال عملکرد قلبی ریوی از قبیل شانت های داخل ریوی و برون ده قلبی ثابت دارند می تواند مخاطره آمیز باشد. همچنین لرز پس از بیهوشی باعث افزایش فشار داخل چشم، افزایش فشار داخل مغز (ICP)، اختلال در تکنیک های مانیتورینگ و همچنین تشدید درد بیمار به علت کشیدگی محل برش جراحی شود (۱). برای رفع این مشکل درمان های دارویی و غیردارویی مختلفی توصیه شده است. باتوجه به اینکه یکی از علل اصلی لرز پس از بیهوشی کاهش دمای بدن بیمار درطول عمل جراحی می باشد، لذا با ثابت نگه داشتن دمای بدن بیمار در طول عمل، می توان میزان بروز لرز را کاهش داد (۲). از جمله درمان های غیر دارویی گرم کردن سطح پوست می باشد که باعث جبران بخشی از هایپوترمی مرکزی می شود. به دلیل اینکه کل سطح پوست به میزان ۲۰٪ در کنترل و تنظیم دمای بدن دخالت دارد، گرم کردن سطح پوست فقط بخش کوچکی از هایپوترمی مرکزی را جبران می کند. لذا استفاده از درمان های دارویی برای کنترل لرز ضروری به نظر می رسد (۱). امروزه در بسیاری از مراکز پتیدین به طور گسترده برای درمان لرز پس از بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به عوارض نسبتاً شایع پتیدین از قبیل sedation زیاد، دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ، ضرورت وجود دارویی مؤثر با عوارض جانبی کمتر احساس می شود. با توجه به اینکه اخیراً در بعضی مراکز درمانی ترامادول جهت درمان لرز پس از بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته و عوارض جانبی کمتری را به همراه داشته است، لذا ما در این مطالعه برآنیم تا میزان تأثیر این دو دارو را در کنترل لرز پس از بیهوشی مورد مقایسه قرار دهیم.

۱-۳-۱- اهداف مطالعه**۱-۳-۱-۱- هدف اصلی**

مقایسه اثر داروهای ترامادول و پتیدین در درمان لرز پس از بیهوشی

۱-۳-۱-۲- اهداف ویژه

- ۱- بررسی اثر پتیدین در کنترل لرز پس از بیهوشی
- ۲- بررسی اثر پتیدین در کنترل لرز پس از بیهوشی به تفکیک جنس
- ۳- بررسی اثر ترامادول در کنترل لرز پس از بیهوشی
- ۴- بررسی اثر ترامادول در کنترل لرز پس از بیهوشی به تفکیک جنس
- ۵- مقایسه اثر پتیدین و ترامادول در کنترل لرز پس از بیهوشی

۱-۳-۳- هدف کاربردی

کنترل لرز پس از بیهوشی با استفاده از دارویی که مؤثرتر بوده و عوارض کمتری داشته باشد باعث نتیجه بخشی بهتر عمل جراحی، رضایتمندی بیشتر بیمار، ترخیص زودتر و کاهش هزینه ها می شود.

۱-۴-۱- لرز**۱-۴-۱-۱- تعریف**

لرز فعالیت عضلانی غیرارادی با تناوب ۴ تا ۸ سیکل در دقیقه می باشد که الگوی

افزایش و کاهش یابنده (waxing and waning) دارد (۱).

۲-۴-۱- اتیولوژی لرز بعد از بیهوشی

علل مختلفی (۱) برای لرز بعد از بیهوشی ذکر شده که عبارتند از:

- ۱- عدم مهار رفلکس های نخاعی
- ۲- درد
- ۳- کاهش فعالیت سمپاتیک
- ۴- آزاد شدن مواد تب زا
- ۵- سرکوب شدن آدرنال
- ۶- آلكالوز تنفسی
- ۷- هایپوترمی هنگام عمل

از میان موارد فوق عاملی که بیشتر به عنوان عامل لرز در نظر گرفته می شود، هایپوترمی هنگام عمل جراحی می باشد ولی علت دقیق این مسأله هنوز ناشناخته است. در جانوران خون گرم، سیستم تنظیم دما، در مواجهه با گرما و سرما، دمای بدن را محدوده ثابتی حفظ می کند. بیماران در هنگام جراحی به دو علت دچار هایپوترمی می شوند:

- ۱- اختلال در تنظیم دما ناشی از داروهای بیهوشی
- ۲- تماس با محیط سرد (۳)

مکانیسم های اصلی دفاعی بدن در برابر هایپوترمی عبارتند از:

- ۱- انقباض عروق
- ۲- لرز
- ۳- Behavior

مکانیسم های انقباض عروق و لرز در بیهوشی های طولانی مختل می شوند. سیستم

تنظیم دمای Behavioral حتی در بیماران هوشیار نیز مختل می باشد. اتساع عروق انتهایی از

طریق پخش گرما از مرکز به محیط باعث کاهش دمای مرکزی می شود. اطلاعات آوران از کمپارتمان های گرم محیطی به هیپوتالاموس اطلاعات ورودی از کمپارتمان های سرد مرکزی را بخشی می کند. در نتیجه مکانیسم جبرانی تنظیم دما با تأخیر شروع می شود. انقباض عروقی باعث کاهش اتلاف گرما می شود ولی این عمل در هنگام بیهوشی تأثیر کمی دارد. میزان اتلاف گرما در بیهوشی عمومی و موضعی تقریباً یکسان است. ولی گرم شدن مجدد بیماران پس از بیهوشی موضعی آهسته تر صورت می گیرد زیرا اتساع عروقی باقیمانده و فلج عصبی مانع تولید و ذخیره گرما می شود.

بیماران کاشکتیک، ترومایی و سوختگی، کاهش دمای شدیدتری را تجربه می کنند. بچه ها نیز به دلیل پائین بودن نسبت توده بدن (Body mass) به سطح بدن، ریسک بالای هایپوترمی دارند (۲).

۳-۴-۱- عوارض لرز

۱- به دنبال افزایش فعالیت متابولیک ناشی از تحریک هیپوتالاموس مصرف اکسیژن و تولید CO_2 تا حد ۸۰٪ در طی لرز افزایش پیدا می کند که به دنبال آن برون ده قلبی و میزان تهویه در دقیقه افزایش می یابد که این مسأله می تواند در بیمارانی که ذخیره ریوی محدودی دارند نارسایی تنفسی ایجاد کند و همچنین در بیمارانی که درگیری عروق کرونر دارند خطر ایسکمی میوکارد را تشدید می کند.

۲- افزایش فشار داخل چشم

۳- افزایش فشار داخل مغز (ICP)

۴- تشدید درد به علت کشیدگی انسیزیون محل جراحی

۵- ایجاد اختلال در دقت ECG و مانیتورینگ پالس اکسیمتری.

۶- افزایش خطر تروماهای اتفاقی در ریکاوری

۷- آسیب رسیدن به وسایل پزشکی به دلیل لرز بیمار

۴-۴-۱- کنترل لرز (با توجه به شکل صفحه بعد)

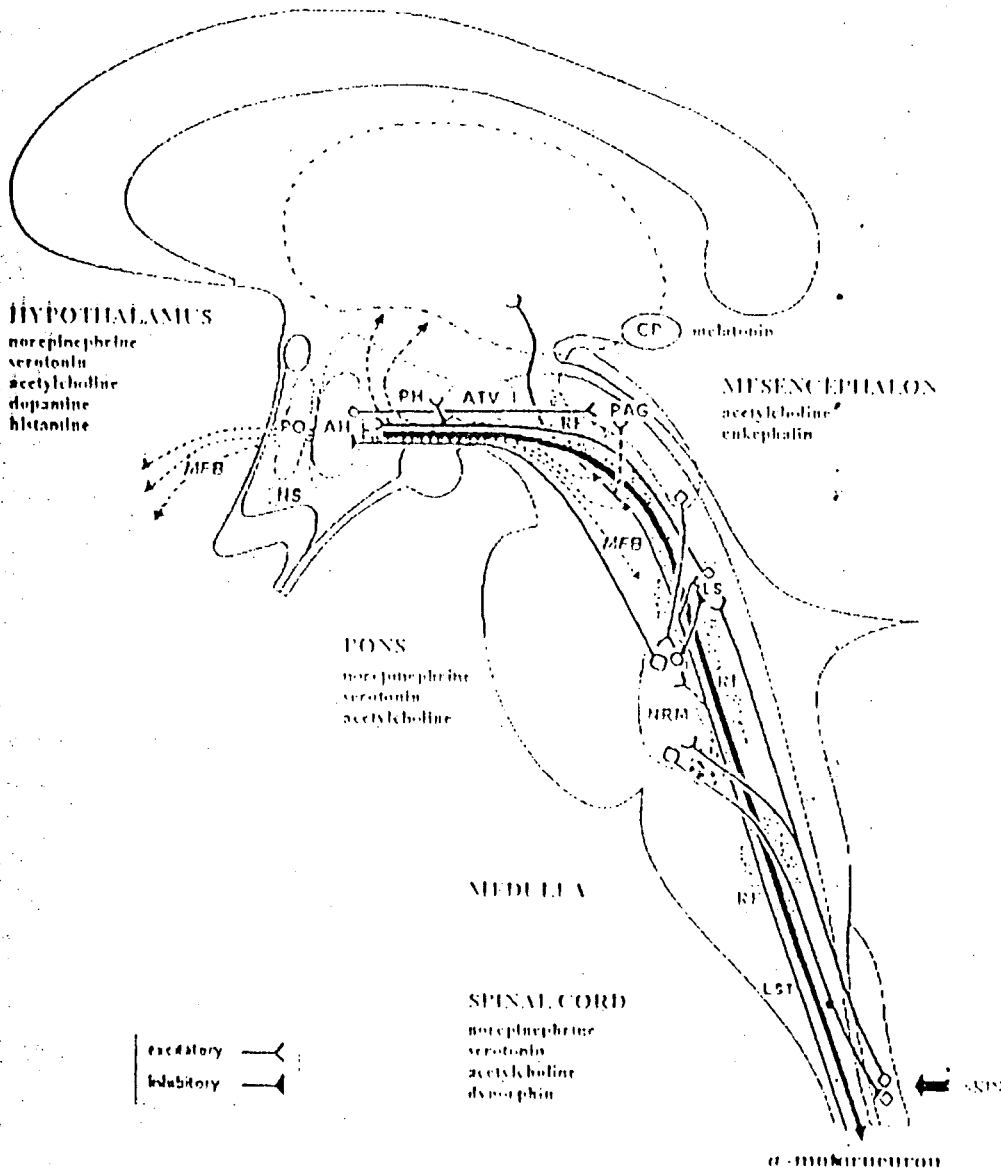
مسیر عصبی لرز: راه اسپاینوتالامیک خارجی اطلاعات را به مرکز تنظیم دما در هیپوتالاموس و هسته ای در پل مغز و مزانسفال انتقال می دهد. هسته رافه بزرگ نقش مهمی در انتقال اطلاعات دمایی به هیپوتالاموس دارد و نقش آن در مورد لرز مهاری است. محل مهم دیگر در توزیع اطلاعات لوکوس سرولئوس می باشد که غالباً در تماس با سرما پاسخ متضاد با هسته رافه بزرگ دارد. ناحیه پره اپتیک و قدامی ترین قسمت هیپوتالاموس حساس به دما هستند. اگر چه در بعضی از گونه های جانوری لرز می تواند توسط نورون های نخاعی حساس به سرما کنترل شود، در انسان تسهیل فوق نخاعی لازم است. مسیر و ابران لرز از ناحیه ای بین هیپوتالاموس قدامی و خلفی یا از هیپوتالاموس خلفی شروع می شود که ارتباطات متعددی با شبکه رتیکولار مزانسفال، پل مغز و مدولا دارد و از طریق پیام های آوران به نرون های حرکتی نخاع انتقال می یابد و باعث ایجاد لرز می شود (۳).

۵-۱- پتیدین

۵-۱-۱- تاریخچه

پتیدین مشتق صناعی فنیل پپیریدین می باشد. این دارو اولین اوپیوئید تمام سنتتیک می باشد. که در سال ۱۹۳۹ توسط Eiseleb و Schaumann شرح داده شد. این دارو یک ماده محلول در چربی است و ۷۰-۴۰٪ آن به پروتئین بویژه آلبومین و α -۱-اسید گلیکوپروتئین باند می شود. این فراورده ابتدا به عنوان یک داروی آنتی کولینرژیک در نظر گرفته می شد، ولی

شکل ۱-۱: مسیر عصبی کنترل لرز



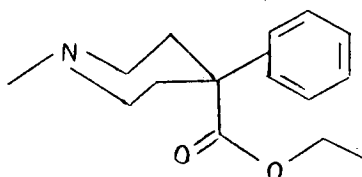
بعداً متوجه شدند که اثرات ضد درد قوی نیز دارد. اثر ضد درد پتیدین ۰/۱ مورفین بوده ماند آن فعال کننده رسپتو μ اپیوئید می باشد. هرچند این دارو تأثیر متوسطی برروی گیرنده های اپیوئیدی K و δ دارد (۲). پتیدین خاصیت بی حسی موضعی نیز دارد و در بین اوپیوئیدهایی که به طور رایج استفاده می شوند، تنها دارویی است که در بی حسی نخاعی نیز به کار می رود. اگرچه به نظر نمی رسد که فعالیت بی حسی موضعی آن ارتباطی با خاصیت ضد لرز دارو داشته باشد. همانگونه که تزریق داخل وریدی لیدوکائین از لرز جلوگیری نمی کند و آستانه آن را هم کاهش نمی دهد (۱).

۲-۵-۱- مکانیسم اثر

غلظت ضد درد پتیدین به میزان قابل توجهی بازجذب $HT - S$ را مهار می کند. این دارو با همین دوز جزء قوی ترین مهارکننده های بازجذب نوراپی نفرین در نورون های مرکزی است و این اثر بوسیله نالوکسان مهار نمی شود، بنابراین با واسطه رسپتورهای اپیوئیدی نمی باشد. آگونیست های K دارای اثرات ضدلرز هستند ولی اینکه نالبوفین لرز و انقباض عروق را مهار می کند، بیانگر این است که فعالیت کاپا نمی تواند خاصیت ضدلرز ویژه پتیدین را توجیه نماید. اگرچه پتیدین فعالیت آنتی کولینرژیک نیز دارد ولی این مسأله هم نمی تواند اثر ضدلرز استثنایی آن را توجیه نماید (۱).

مکانیسم اثر پتیدین اخیراً بوسیله تاکادا و همکاران توضیح داده شده است، به این صورت که پتیدین می تواند به هرکدام از زیرگروه های $\alpha 2$ آدرنوسپتور در لوکوس سرلئوس متصل شده و یک فعالیت آگونیستی در این محل ایجاد نماید. زیر گروه $\alpha 2\beta$ آدرنوسپتور حساس ترین و مهم ترین رسپتور در این خصوص می باشد (۳).

شکل ۱-۲- فرمول شیمیایی پتیدین



Meperidine

۲-۵-۱- متابولیسم دارو

پتیدین در کبد به اسید پیریدونیک و نورمپیریدین متابولیزه می شود. نورمپیریدین فعال بوده و دارای نصف قدرت ضد درد پتیدین می باشد. ولی نوروتوکسیسیته آن دو برابر داروی مادر می باشد. پتیدین خوراکی باعث ایجاد سطح خونی بالای نورمپیریدین می شود. این متابولیت به آهستگی طی روزها تجمع پیدا می کند و این مسأله وابسته به توانایی کلیه در دفع متابولیت ها است. به دلیل وجود این فاکتورها اغلب برای استفاده کوتاه مدت در اشخاص سالم توصیه می شود. در بیمارانی که اختلال عملکرد کلیوی دارند، پتیدین نباید مورد استفاده قرار

۲-۵-۱- عوارض دارو

۱- عوارض عصبی: عبارتند از: عدم شناخت نسبت به مکان و زمان (disorientation)، نوم. نومور، میوکلونوس، سایکوز، و تشنج. میزان این عوارض وابسته به دوز می باشد که حتی در محدوده دوزهای طبیعی هم اتفاق می افتد. نوروتوکسیسیته پتیدین برگشت پذیر است. هرچند این اثرات ممکن است چندین روز بعد از تجویز دارو باقی بمانند. درمان این عوارض حمایتی است و شامل قطع مصرف پتیدین، استفاده از یک اپیوئید دیگر به عنوان ضد درد و تجویز بنزودیازپین ها برای بهبود علائم و نشانه های تحریک پذیری CNS است.

نالوکسان نباید تجویز شود. زیرا می تواند به علت برطرف نکردن اثرات تحریکی پتیدین باعث ایجاد تشنج شود. پتیدین مانند مورفین باعث sedation، تنگی مردمک و یوفوریا می شود (۱). در دوزهای ضد درد می تواند باعث دپرسیون تنفسی شود که از این لحاظ قابل مقایسه با مورفین است (۲).

تهوع، استفراغ و dizziness از دیگر عوارض این دارو می باشد که بویژه در بیماران سرپائی مشاهده می شود (۲).

پتیدین مانند سایر اپیوئیدها باعث تأخیر در تخلیه معده می شود. هرچند این دارو باعث افزایش فشار مجرای صفراوی مشترک (CBD) و تأخیر در تخلیه کیسه صفرا می شود ولی این تأثیرات کمتر از دوز ضد مورفین و فنتانیل است. دوز ضد درد پتیدین در بیماران هوشیار همراه با ناپایداری همودینامیک نمی باشد، هرچند در بیماران قلبی که 1 mg/kg پتیدین دریافت کرده اند، کاهش در ضربان قلب و اندکس های قلبی مشاهده شده است (۲).

در دوزهای بالاتر پتیدین باعث ناپایداری همودینامیک بیشتری نسبت به مورفین، فنتانیل و مشتقات آنها می شود (۲).

۵-۵-۱- دوز دارو

دوز ضد درد این دارو در بالغین به صورت داخل وریدی 1 mg/kg - 0.1 می باشد. دوز $25-50 \text{ mg}$ آن در کاهش لرز پس از عمل مؤثر است ولی دوزهای در حد $12/5 \text{ mg}$ ممکن است در بعضی افراد مؤثر باشد (۲).

به طور کلی استفاده از دوزهای بالای پتیدین در طول عمل باعث ناپایداری همودینامیک می شود. در مجموع تک دوزهای خیلی بالا یا استفاده طولانی از آن ممکن است باعث تشنج

ناشی از متابولیت نورمپریدین شود. بنابراین دوز تام روزانه نباید از ۱۰۰۰ mg در ۲۴ ساعت تجاوز کند (۲).

۶-۱-۱- ترامادول

۶-۱-۱- تاریخچه

ترامادول آنالوگ سنتتیک ۴- فنیل پیریدین کدئین می باشد که به عنوان یک ضد درد مرکزی عمل می کند (۲). این دارو در سال ۱۹۶۲ ساخته شد (۴).

۶-۱-۲- مکانیسم اثر

ترامادول دارای دو مکانیسم اثر می باشد: ۱- اویوئیدی، ۲- آمینرژیکی مکانیسم اویوئیدی: این دارو رسپتورهای μ و به میزان کمتری رسپتورهای κ و δ را تحریک می کند.

مکانیسم آمینرژیک: این دارو شبیه داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) مهار نخاعی درد را از طریق کاهش بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین انجام می دهد (۳). این دارو در درمان دردهای متوسط (نه شدید) دارای قدرتی معادل یک پنجم تا یک دهم مورفین می باشد (۱). در مقایسه با مورفین دوز ضد درد ترامادول به دلیل اثراتی که بر روی رسپتورهای غیر اویوئیدی دارد ساپرس تنفسی کمتری ایجاد می کند (۲).

۶-۱-۳- عوارض جانبی

عوارض جانبی این دارو همانند سایر اویوئیدهاست ولی این دارو کمتر با عملکرد دستگاه گوارش تداخل پیدا می کند و یوفوریا و یبوست کمتری ایجاد می نماید. همچنین با

وابستگی زیادی همراه نیست (۱). چندین مورد تشنج در بیمارانی که این دارو را دریافت کرده اند گزارش شده است. باید هنگامی که ترامادول همراه با MAO-I، داروهای نرولپتیک و سایر داروهایی که آستانه تشنج را پائین می آورند، استفاده می شود، احتیاطات لازم صورت گیرد (۱).

۴-۶-۱- مکانیسم اثر ضد لرز ترامادول

ترامادول یک داروی ضد لرز می باشد که باعث مهار بازجذب HT - 5، نوراپی نفرین و دوپامین می شود و آزاد شدن HT - 5 را تسهیل می نماید. این دارو علیرغم داشتن خاصیت شب، اوپیوئیدی در انسان فاقد خاصیت برگشت پذیری با نالوکسان است. در داوطلبان نالوکسان با دوز بالا فقط تا حدودی اثرات ضد لرز ترامادول را از بین می برد به نظر می رسد $\alpha 2$ آدرنو سپتورهای مغزی در کاهش لرز پس از عمل به وسیله ترامادول نقشی داشته باشد آگونیسست های $\alpha 2$ آدرنرژیک نورونهای موجود در لوکوس سرلئوس که هسته اصلی نورآدرنرژیک در سیستم نزولی کنترل درد است را هیپر پلاریزه می کنند (احتمالا به وسیله افزایش هدایت پتاسیم از طریق پروتئین جفت GI (G1 coupled protein)

فعال شدن $\alpha 2$ آدرنورسپتور ورود کلسیم به داخل سلول های عصبی را مهار می کند که باعث مهار آزاد شدن نوروترانسمیترها می شود.

احتباس بیشتر کلسیم در سطح نورون ها باعث تثبیت غشاء سلول و کاهش دادن سرعت تحریک واحدهای کسب گرما در هیپوتالاموس خلفی می شود (۲).

۵-۶-۱- محل اثر

اثرات نفوپام و ترامادول در سطح پل مغز تا حدودی می تواند تأثیرات ضد لرز آنها را

توجیه نماید.

ترامادول و متابولیت اصلی آن (O-desmethyl tramadol) در لوکوس سرلئوس موش سرعت تحریک عصبی را کاهش داده و نوروں ها را به روش وابسته به دوز هایپرپلاریزه می کند. به نظر می رسد لوکوس سرلئوس یگ مرکز Proshivering می باشد که تولید گرما را در Rodent فعال می کند. همچنین لوکوس سرلئوس هسته اصلی نورآدرنرژیک می باشد که در سیستم کنترل درد نزولی وارد می شود و فعالیت آن بوسیله اتورسپتور $\alpha 2$ تنظیم می شود. گیرنده های HT - 5 پاسخ هایی را که بوسیله آدرنورسپتور $\alpha 2$ در لوکوس سرلئوس طراحی می شود، تعدیل می کنند.

در انسان آنتاگونیست های آدرنورسپتور $\alpha 2$ با Yohimbin اثرات ضد درد ترامادول را از بین می برند.

ترامادول Rasemic و ایزومر (+) آن بازجذب HT - 5 را کاهش داده و جریان خونریزی تحریک شده HT - 5 را در هسته رافه خلفی افزایش می دهد. هسته رافه خلفی قسمتی از کمپلکس رافه ساقه مغز می باشد و به عنوان یکی از مهمترین هسته ها در تعدیل درد در CNS به شمار می آید. هسته رافه بزرگ یک مرکز ضد لرز می باشد که مکانیسم های از دست دادن گرما را فعال می کند و از تولید گرما در طول تعدیل سرما جلوگیری می کند.

HT - 5 نوروترانسمیتر اصلی در هسته رافه می باشد. اما نیمی از سلول های رافه که به داخل طناب نخاعی پیش آمده اند سروتونینرژیک نیستند. همچنین مقدار مهمی از نوراپی نفرین در هسته رافه بزرگ وجود دارد و حدود ۱۰٪ از سلول های سروتونینرژیک هسته رافه بزرگ آدرنورسپتور $\alpha 2$ را بیان می کنند. نقش بازدارنده هسته رافه بزرگ در برابر لرز بوسیله نفوذ به داخل واحدهای هیپوتالامیک و بوسیله یک راه نزولی ثانویه از هسته رافه خلفی بزرگ به طناب نخاعی، جایگاه سلول های رافه خلفی به طریق پیش سیناپسی مهار می شود اعمال می گردد.

فعالیت پس سیناپسی واحدهای نورآدرنژیک در ناحیه subcoeruleus واحدهای پاسخ گرمایی را در یک ناحیه بین هیپوتالاموس قدامی و خلفی و هیپوتالاموس خلفی مهار می کند. بقیه پیش آمدگی های ناحیه Subcoeruleus به پل مغز، مدولا، نرون های حرکتی و به دسته سلول های پیش گانگلیونی اتونومیک در طناب نخاعی نزول می کنند (۳).

۶-۶-۱- دوز دارو

دوزهای توصیه شده این دارو mg ۱۰۰-۵۰ هر ۶-۴ ساعت می باشد که ماکزیموم دوز روزانه تا mg ۴۰۰ می باشد (۱).

۷-۶-۱- عوارض ترامادول در ایران

به دنبال ورود داروی ترامادول به بازار دارویی ایران، تعداد ۶۷ مورد گزارش عارضه دارویی (۲۴ مورد مرد و ۴۳ مورد زن) در فاصله تیرماه ۱۳۸۱ تا تیرماه ۱۳۸۲ به مرکز ADR ایران ارسال شده است. در میان عوارض گزارش شده تهوع و استفراغ شدید (۴۳ مورد) سرگیجه (۱۷ مورد)، و کاهش فشار خون (۱۱ مورد) بیشترین موارد را به خود اختصاص می دهد. از سایر عوارض می توان به مواردی چون: اختلالات تنفسی (۱۱ مورد) و آنافیلاکسی (۲ مورد) اشاره کرد. روش مصرف دارو در ۸۲٪ موارد IM و در ۴٪ موارد IV بوده است. با توجه به افزایش مصرف این فراورده در کشور ما توجه به نکات ذیل ضروری به نظر می رسد:

۱- از جمله مهمترین و شایعترین عوارض جانبی ترامادول تهوع و استفراغ

می باشد که غالباً می توان با تزریق آهسته دارو از آن جلوگیری کرد.

۲- از تزریق وریدی سریع این فراورده باید خودداری شود. تزریق وریدی

این دارو باید طی ۲-۳ دقیقه صورت پذیرد و یا بصورت انفوزیون به مقدار mg ۱۰۰-

۵۰ طی ۶-۴ ساعت انجام شود.