

Wojciech Leppert, Jacek Łuczak

Klinika Opieki Paliatywnej, Anestezjologii i Intensywnej Terapii Onkologicznej, Katedra Onkologii,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego

Tramadol in cancer pain treatment

Streszczenie

U większości chorych z bólami nowotworowymi udaje się je skutecznie uśmierzyć dzięki leczeniu farmakologicznemu, stosując analgetyki opioidowe samodzielnie bądź w połączeniu z adjuwantami analgetycznymi. W leczeniu bólu nowotworowego o umiarkowanym natężeniu zazwyczaj stosuje się analgetyki drugiego stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), tak zwane słabe opioidy. Obok kodeiny głównym przedstawicielem tej grupy analgetyków jest tramadol. Unikalny mechanizm działania, skuteczność analgetyczna oraz korzystny profil objawów ubocznych zainspirowały przeprowadzenie wielu badań doświadczalnych i klinicznych z tramadolem. Celem niniejszego opracowania jest próba podsumowania doniesień dotyczących mechanizmów działania, własności farmakokinetycznych leku oraz badań klinicznych, oceniających skuteczność analgetyczną i objawy uboczne podczas jego stosowania. W omówieniu zwrócono szczególną uwagę na praktyczne aspekty stosowania tramadolu w leczeniu chorych z bólem nowotworowym.

Słowa kluczowe: tramadol, ból nowotworowy, leczenie

Abstract

In most cancer patients pain can be successfully treated with pharmacological measures using opioid analgesics alone or in combination with adjuvant analgesics. Usually analgesics of the second step of the WHO analgesic ladder so called weak opioids are administered in the treatment of moderate cancer pain. Apart from codeine tramadol is the main analgesic of this group of drugs. Unique mechanism of action, analgesic efficacy and beneficial profile of adverse reactions inspired performing many experimental and clinical trials with tramadol. The aim of this article is to summarise data on mechanisms of action, pharmacokinetics and clinical trials assessing analgesic efficacy and adverse reactions of tramadol. In this paper special attention will be paid to practical aspects of the use of tramadol in patients with cancer pain.

Key words: tramadol, cancer pain, treatment

Ogólna charakterystyka tramadolu

Tramadol, chlorowodorek (\pm)-trans-2-(dimetyloamino-metylo)-1-(3-metoksyfenilo)-cykloheksanolu, jest syntetycznym analgetykiem z grupy aminocykloheksanolu, o właściwościach agonisty opioidowego powodującego aktywację układu zstępującego

go hamowania bólu. Tramadol został zsyntetyzowany w 1962 roku przez firmę Grünenthal i jest dostępny w Polsce od 1992 roku. Ocenia się, że do chwili obecnej na całym świecie ponad 50 milionów chorych było leczonych tramadolem, dlatego zgromadzono bogate doświadczenie w stosowaniu tego leku.

Adres do korespondencji: dr med. Wojciech Leppert
Klinika Opieki Paliatywnej Hospicjum Pallium
Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań
e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2002, 1, 2, 93–105
Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644–115X

Tramadol wykazuje małe powinowactwo do receptorów opioidowych μ , κ i δ [1], dlatego w porównaniu z innymi typowymi agonistami opioidowymi, takimi jak morfina i petydyna oraz częściowym agonistą — buprenorfiną rzadko powoduje depresję oddechową i układu krążenia [2] oraz uzależnienie fizyczne [3]. Tramadol można podawać różnymi drogami: doustną, podskórną, dożylną, domięśniową, doodbytniczą i bardzo rzadko nadoponową. Lek jest stosowany w różnych rodzajach bólu: pooperacyjnym, nowotworowym, podczas porodu, w bólu ostrym i przewlekłym pochodzenia nienowotworowego. Ponadto tramadol podaje się w leczeniu dreszczy u chorych po zabiegach operacyjnych [4]. U chorych z bólem pooperacyjnym o umiarkowanym i silnym natężeniu tramadol podawany dożylnie lub domięśniowo działa równie skutecznie jak petydyna [2, 5]. W leczeniu bólu pooperacyjnego o umiarkowanym natężeniu tramadol podawany dożylnie okazał się analgetykiem 10 razy słabszym od morfiny [2], a podczas stosowania drogą nadoponową był 30 razy słabszy od morfiny [6]. Tramadol podawany dożylnie podczas porodu nie powodował depresji oddechowej u noworodków [5].

W badaniach dotyczących leczenia bólu przewlekłego różnego pochodzenia, w tym także nowotworowego, wykazano dobrą skuteczność analgetyczną tramadolu. Do najczęstszych objawów ubocznych należą nudności, wymioty, pocenie, zawroty głowy, senność, suchota w jamie ustnej i ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego. Depresję

oddechową obserwowano tylko u nielicznych chorych po podaniu tramadolu drogą dożylną [2]. Dotychczas odnotowano nieliczne przypadki uzależnienia od leku, najczęściej u osób, które w przeszłości były uzależnione od innych analgetyków opioidowych. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych obserwowano tylko niewielką tendencję do rozwoju tolerancji na działanie analgetyczne tramadolu [7].

Mechanizmy działania tramadolu

Wyróżnia się dwa główne mechanizmy działania tramadolu. Pierwszy polega na zdolności wiązania i aktywacji receptorów opioidowych [1]. Powinowactwo tramadolu do receptorów μ jest około 10 razy słabsze od kodeiny, 60 razy słabsze od dekstropropoksyfenu, 1000 razy słabsze od metadonu i 6000 razy słabsze od morfiny (tab. 1) [8]. Tramadol nie wiąże się w znaczącym stopniu z receptorami α_2 -adrenergicznymi, 5-HT₂, NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) lub benzodwiazepinowymi. Jedyny aktywny metabolit tramadolu o-desmetyltramadol (M₁) ma znacznie większe niż tramadol powinowactwo do receptora opioidowego μ i wykazuje działanie analgetyczne [9].

Tramadol jest racematem, będącym mieszaniną dwóch enancjomerów: (+) tramadolu i (–) tramadolu. Powinowactwo do receptorów μ (+) tramadolu jest większe niż racematu i większe niż (–) tramadolu. Natomiast powinowactwo obu enancjomerów do receptorów δ i κ jest mniejsze niż do receptora μ (tab. 2). Porównując wartości K_i dla enan-

Tabela 1. Powinowactwo tramadolu i wybranych związków do receptorów opioidowych — wartości K_i (stałych dysocjacji) wyrażone w milimolach (według Raffa i wsp. [8])

Table 1. Affinity of tramadol and other substances to opioid receptors. Dissociation constants (K_i) expressed in mmol (from Raff et al. [8])

Lek	Receptor μ	Receptor δ	Receptor κ
Morfina	0,00034	0,092	0,66
d-propoksyfen	0,034	0,38	1,22
Kodeina	0,2	5,1	6,0
Tramadol	2,1	57,6	42,7
Imipramina	3,7	12,7	1,8

Uwaga: im niższa wartość K_i, tym większe powinowactwo do receptora

Tabela 2. Powinowactwo do receptorów opioidowych enancjomerów tramadolu i związku macierzystego — wartości K_i (stałych dysocjacji) w milimolach (według Raffa i wsp. [10])

Table 2. Affinity of tramadol and its enantiomers to opioid receptors. Dissociation constants (K_i) expressed in mmol (from Raff et al. [10])

	Receptor μ	Receptor δ	Receptor κ
Tramadol	2,1	57,6	42,7
Enancjomer (+)	1,3	62,4	54,0
Enancjomer (–)	24,8	213	53,5

Uwaga: im niższa wartość K_i, tym większe powinowactwo do receptora

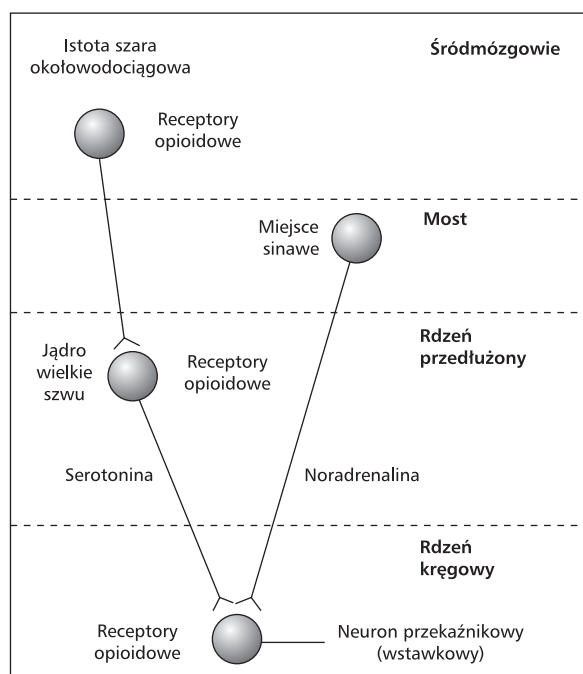
comerów i związku macierzystego, można zauważyć, że w przypadku tramadolu są one wyższe niż prosta suma wartości dla poszczególnych enancjomerów, dlatego wysunięto koncepcję efektu synergistycznego (superaddytywnego) obu enancjomerów tramadolu, w odniesieniu do działania analgetycznego leku. Nie dotyczy to jednak sumowania się objawów ubocznych [10].

Z powyższych danych wynika, że powinowactwo tramadolu do receptorów opioidowych jest zbyt małe, aby w pełni uzasadnić siłę działania analgetycznego leku, która jest porównywalna z efektem przeciwbólowym kodeiny. Dowodzą tego liczne doświadczenia przeprowadzone zarówno na zwierzętach [11, 12], jak i wśród ludzi [13]. Ponadto nalokson powoduje tylko częściowe zniesienie analgezji wywołanej podaniem tramadolu.

Stąd też po dłuższych poszukiwaniach odkryto drugi, główny mechanizm działania przeciwbólowego tramadolu. Polega on na aktywacji układu zstępującego hamowania bólu (ryc. 1) [8]. W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że składa się z dwóch dróg [14]. Pierwsza rozpoczyna się w okolicy istoty szarej okołowodociągowej w śródmózgowiu i posiada synapsy w jądrze szwu, znajdującym się w rdzeniu przedłużonym, skąd włókna biegną do neuronów przekaźnikowych (wstawkowych, interneuro-

nów) rdzenia kręgowego. Neurotransmiterem uwalnianym przez synapsy tej drogi jest serotonina (5-HT, 5-hydroksytryptamina). Druga, główna droga rozpoczyna się w miejscu sinawym w moście i, podobnie jak poprzednia, biegnie do interneuronów rdzenia kręgowego. Neurotransmiterem uwalnianym na tej drodze jest noradrenalina (NA, norepinefryna). Istota szara okołowodociągowa, jądra szwu rdzenia przedłużonego i rogi grzbietowe rdzenia kręgowego zawierają znaczną ilość endogennych peptydów opioidowych i receptorów opioidowych. Mechanizm, dzięki któremu analgetyki opioidowe hamują percepcję bólu, obejmuje aktywację obu dróg zstępujących: serotonergiczną i noradrenergiczną. Uwalnianie zarówno 5-HT, jak i NA na zakończeniach neuronów zstępujących w rdzeniu kręgowym powoduje hamowanie przekazywania impulsów bólowych w neuronach rogów tylnych rdzenia kręgowego, bezpośrednio lub za pośrednictwem aktywacji neuronów wstawkowych. Nieopiodowy mechanizm analgezji potwierdzono w badaniach eksperymentalnych, w których dodanie antagonistów serotoniny (ritanseryny) i noradrenaliny (johimbiny) do naloksonu powodowało całkowite zniesienie analgezji wywołanej tramadolem [15, 16]. Klinicznie obserwuje się osłabienie efektu analgetycznego tramadolu po równoczesnym podaniu ondansetronu, który jest antagonistą receptorów 5-HT₃ w rdzeniu kręgowym [17].

Na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących roli enancjomerów w wywoływaniu analgezji i objawów ubocznych leku stwierdzono, że (-) tramadol był około 10 razy silniejszy niż (+) tramadol w hamowaniu wychwyty zwrotnego NA [18], natomiast (+) tramadol był około 4 razy silniejszy niż (-) tramadol w hamowaniu wychwyty zwrotnego 5-HT [19]. Wydaje się więc, że (-) tramadol hamuje wychwyt NA i przez następny wzrost stężenia NA pośrednio stymuluje receptory α_2 -adrenergiczne. Zatem zarówno NA, jak i 5-HT odgrywają bezpośrednią rolę lub modulują analgezję wywołaną tramadolem [20]. Istnieje wiele dowodów, które potwierdzają działanie synergistyczne pomiędzy receptorami α_2 -adrenergicznymi i receptorami opioidowymi. To ostatnie działanie leku wiąże się głównie z wpływem (+) M₁ (prawoskrętnego enancjomeru o-desmetylotramadolu), który wykazuje kilkaset razy większe powinowactwo do receptora opioidowego μ od związku macierzystego [21]. Natomiast (-) M₁ powoduje głównie zahamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny i nie wykazuje zdolności wiązania do receptora μ [22]. Obserwacje te częściowo potwierdzono w badaniach klinicznych, w których oznaczano stężenie enancjomerów tramadolu i M₁ [23].



Rycina 1. Schemat mechanizmu działania tramadolu na układ zstępujący hamowania bólu (według Raffa i Friderichsa [14])

Figure 1. The influence of tramadol on the efferent pain control (according to Raff and Friderichs [14])

Poza tym tramadol powoduje efekt przeciwpalny, co obserwowano w modelu eksperymentalnym u szczurów [24]. Tramadol zmniejsza obrzęk i hiperalgeję wywołaną przez wstrzyknięcie drożdży do łapy szczura. Ponadto, w zapaleniu wywołanym podaną podskórnie karageniną, tramadol zmniejsza ilość wysięku i stężenie PGE₂. Efekt przeciwpalny tramadolu można wykorzystać w leczeniu bólu neuropatycznego, kiedy dochodzi do uszkodzenia nerwu i zapalenia okołooksonalnego oraz hiperalgezji. Drugie działanie wiąże się z efektem miejscowo znieczulającym tramadolu, zaobserwowanym u chorych z bólem wywołanym wstrzyknięciem propofolu [25]. Efekt analgetyczny tramadolu był porównywalny z analgezą uzyskaną po podaniu lignokainy i znacząco lepszy od iniekcji roztworu soli fizjologicznej [26].

W praktyce klinicznej preferuje się podawanie tramadolu drogą doustną, jednak u chorych, u których występują nasilone nudności i wymioty, zaburzenia świadomości (majaczenie, senność, choroby nieprzytomni) oraz utrudnione połykanie, lek można podawać drogą podskórną. Tramadol można łączyć w jednym roztworze z: metoklopramidem, butylobromkiem hioscyny, haloperidolem, lewomepromazyną lub midazolamem. Wstępne badania analityczne wymienionych mieszanin potwierdziły ich stabilność przez 48 godzin [27]. Działanie analgetyczne tramadolu można modyfikować, podając wymienione leki wspomagające. U szczurów połączenie tramadolu z midazolamem oraz tramadolu z haloperidolem powodowało nasilenie analgezji, natomiast połączenie tramadolu z lewomepromazyną i tramadolu z metoklopramidem wywołało osłabienie analgezji, a połączenie tramadolu z butylobromkiem hioscyny nie zmieniło efektu analgetycznego [28]. Jak dotychczas nie potwierdzono tych obserwacji u ludzi.

Warto przytoczyć wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy obejmującej 7 randomizowanych

badan z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo u chorych z bólem pooperacyjnym, leczonych równocześnie pojedynczą dawką tramadolu (75 lub 112,5 mg) i paracetamolu (650 lub 975 mg). Zaobserwowano zwiększenie efektu analgetycznego połączenia obu leków w porównaniu z analgezą wywołaną analgetykami podanymi oddzielnie, bez nasilenia działań ubocznych [29]. Wyniki te mogą skłaniać do częstszego stosowania połączenia tramadolu z paracetamolem w codziennej praktyce klinicznej.

Farmakokinetyka tramadolu

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tramadol ulega szybkiemu wchłanianiu, a szczyt stężenia leku w surowicy jest osiągany w ciągu około 2 godzin [30]. W tabeli 3 przedstawiono farmakokinetykę tramadolu po podaniu doustnym lub dożylnym leku u zdrowych ochotników płci męskiej.

Średnia biodostępność tramadolu po pojedynczej dawce podanej drogą doustną wynosi 68%. Podczas wielokrotnego (4 razy dziennie przez 7 dni) podawania 100 mg tramadolu drogą doustną maksymalne stężenie leku w surowicy było o 16% wyższe, a stężenie leku w polu pod krzywą (AUC, *area under curve*) o 36% wyższe niż po pojedynczej dawce 100 mg. Wskazuje to na wzrost biodostępności do 90–100% podczas wielokrotnego podawania leku drogą doustną, co może być spowodowane wysyceniem dróg biotransformacji leku. Średnia całkowita biodostępność po podaniu domięśniowym wynosiła 100%, a po podaniu doodbytniczym — 78%. Objętość dystrybucji po podaniu doustnym lub dożylnym u młodych, zdrowych ochotników płci męskiej wynosiła odpowiednio 306 L i 203 L, co wskazuje na wysokie powinowactwo tramadolu do tkanek [30]. Tramadol wiąże się z białkami osocza w 20% i przekracza łożysko, stężenie w surowicy żył pępkowych wynosi 80% stężenia leku w surowicy żył matki. Tramadol tylko w niewielkim stopniu przechodzi do mleka kobiet karmiących (ok. 0,1% dawki) [9].

Metabolizm i eliminacja

Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przez enzymy cytochromu P-450 i wydalany przez nerki. Lek podlega biotransformacji, najpierw przez fazę reakcji pierwszego typu (głównie o- i n-demetylacja), a następnie przez fazę reakcji drugiego typu (głównie sprzęganie związków o-demetylowanych). W reakcjach pierwszej fazy powstaje 5, w reakcjach drugiej fazy 6 metabolitów; głównym metabolitem jest o-de(s)metyltramadol (M₁) [31]. Cechuje się on aktywnością analgetyczną i wykazuje kilkaset razy więk-

Tabela 3. Farmakokinetyka (wartości średnie i odchylenia standardowe) tramadolu po podaniu doustnym i dożylnym 100 mg leku 10 zdrowym ochotnikom płci męskiej (według Lintza i wsp. [30])
Table 3. Pharmacokinetics (mean and SD) of tramadol after oral and *i.v.* administration in 10 healthy male volunteers (according to Lintz et al. [30])

Parametr	Droga podania	
	Doustna	Dożylna
AUC 0–24 (ng h/ml)	2488 ± 774	3709 ± 977
T 1/2 [h]	5,13 ± 0,81	5,16 ± 0,81
V area/F [l]	306 ± 52	203 ± 40
Cl/F [ml/min]	710 ± 174	467 ± 124

AUC (*area under curve*) — pole pod krzywą stężenia leku w surowicy do czasu; T 1/2 — czas połowiczny eliminacji; V area — objętość dystrybucji; Cl — klirens; F — biodostępność

sze powinowactwo do receptorów opioidowych μ niż związek macierzysty [9, 14, 21]. Oprócz M_5 pozostałe 9 metabolitów nie ma aktywności farmakologicznej. Reakcja o-demetylacji, która prowadzi do powstania M_1 , przebiega stereoselektywnie, to znaczy dotyczy oddzielenie obu izomerów tramadolu i przyczynia się do powstania dwóch enancjomerów: (+) M_1 , który powstaje z (+) tramadolu i (-) M_1 , utworzonego z (-) tramadolu [32]. Reakcja przebiega przy udziale polimorficznego izoenzymu CYP2D6 cytochromu P-450 w wątrobie, hamowanego przez chinidynę i propafenon — selektywne inhibitory enzymu, a także przez wiele innych leków, między innymi przez kodeinę, haloperidol, metadon, propoksyfen, cymetydynę, ranitydynę, fluoksetynę i paroksetynę [33, 34]. Czas połowiczny eliminacji M_1 wynosi około 9 godzin i jest dłuższy niż związku macierzystego (5–6 h), natomiast AUC dla M_1 wynosi około 1/4 wartości AUC dla tramadolu [35].

Przy podawaniu tramadolu drogą doustną około 90% leku wydala się przez nerki, a pozostałe 10% — ze stolcem [9, 14]. Średni całkowity klirens tramadolu po podaniu drogą dożylną i doustną wynosi odpowiednio 467 ml/min i 710 ml/min. U chorych z uszkodzeniem nerek (tj. z klirensiem kreatyniny < 79 ml/min) wydalanie tramadolu i M_1 jest zmniejszone [36]. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby obserwuje się zmniejszenie metabolizmu tramadolu, z równoczesnym spadkiem klirensu wątrobowego i wzrostem poziomu w surowicy krwi [37]. U tych chorych czas połowicznej eliminacji tramadolu i M_1 jest przedłużony w porównaniu z osobami zdrowymi. W związku z tym u chorych z niewydolnością nerek i/lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki tramadolu o połowę i wydłużenie czasu pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku do 8 lub 12 godzin [38].

Interakcje tramadolu z innymi lekami

Po doustnym podaniu karbamazepiny w dawce 400 mg 2 razy dziennie przez 9 dni i pojedynczej dawki 50 mg tramadolu maksymalne stężenie w surowicy i czas połowiczny eliminacji tramadolu zmniejszyły się o 50% [39]. Maksymalne stężenie M_1 w surowicy krwi było także mniejsze o 9%, a czas połowiczny eliminacji M_1 był krótszy o 33%. Należy więc oczekiwać, że u chorych leczonych równocześnie karbamazepiną skuteczność analgetyczna tramadolu będzie mniejsza.

Po podaniu cymetydyny (inhibitora CYP2D6) w dawce 400 mg 2 razy dziennie przez 3 dni czas połowiczny eliminacji zarówno tramadolu, jak i M_1 zwiększa się odpowiednio o 19% i 25% [40]. Zmia-

ny te nie są statystycznie znamienne, dlatego podczas równoczesnego podawania cymetydyny nie trzeba zmniejszać dawki tramadolu.

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie zaleca się równoczesnego podawania tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi selektywnie blokującymi wychwyt zwrotny serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina). Zespół serotoninowy jest spowodowany zwiększeniem stężenia serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i charakteryzuje go wiele objawów: splątanie, pobudzenie, mioklonie, hiperrefleksja, ataksja, obfite pocenie, drżenia, biegunka, gorączka. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest wystąpienie przynajmniej 3 z wymienionych objawów i wykluczenie innych przyczyn [41, 42]. Niektóre inne analgetyki opioidowe (petydyna, leworfanol, dekstrometorfan, dekstropropoksyfen, metadon), choć w niewielkim stopniu w porównaniu z tramadolem, także hamują wychwyt zwrotny serotoniny, na przykład w połączeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) również mogą powodować zespół serotoninowy.

W ostatnich latach podejmuje się z powodzeniem próby stosowania tramadolu w leczeniu depresji [43] i anoreksji [44], szczególnie gdy oczekuje się szybkiego efektu poprawy nastroju. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek nie zaleca się podawania tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi trójpierścieniowymi i selektywnie blokującymi wychwyt zwrotny serotoniny oraz z innymi środkami, które powodują obniżenie progu drgawkowego, a także u chorych w stanie delirium poalkoholowego. Nie zaleca się łączenia tramadolu z lekami metabolizowanymi przez enzym CYP2D6 (β -adrenolityki, meksyletyna, amitryptylina, kodeina, morfina, tamoksyfen, ondansetron), co zmniejsza metabolizm leku do aktywnego metabolitu (M_1), a w konsekwencji powoduje gorszą analgezję [38, 45]. W przypadku ondansetronu pogorszenie analgezji prawdopodobnie wiąże się z wspomnianym wcześniej blokowaniem receptorów 5-HT₃ w rdzeniu kręgowym [17]. Należy dodać, że u około 7–10% populacji rasy białej nie występuje enzym CYP2D6 (*poor metabolizers*) niezbędny do tworzenia M_1 , co może być powodem gorszej analgezji i kumulacji leku. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie dowiedziono sugerowanego wcześniej wpływu tramadolu na zmianę wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR, *International Normalized Ratio*) z powodu interakcji z antykoagulantami [46]. Natomiast w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach i szczurach równoczesne podanie pindololu, który oprócz

blokowania receptorów β -adrenergicznych jest antagonistą receptorów 5-HT_{1A/1B}, zwiększa analgezję wywołaną stosowaniem tramadolu [47].

Objawy uboczne tramadolu

W rozważaniach dotyczących objawów ubocznych występujących podczas stosowania tramadolu analizie poddano badania kliniczne, w których wzięto udział ponad 21 tysięcy chorych. Podczas stosowania leku na całym świecie zużyto ponad 1 bilion jego pojedynczych dawek (pojedyncza dawka to 20 kropli równa 50 mg leku, ampułka 50 lub 100 mg, czopek 100 mg). W badaniach lek podawano wszystkimi możliwymi drogami (doustnie, parenteralnie, doodbytniczo). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że do najczęstszych objawów ubocznych należały nudności, zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia, pocenie, wymioty, suchość w jamie ustnej i ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego. Częstość tych objawów wynosiła 1–6% [48]. W świetle powyższych danych można stwierdzić, że tramadol jest lekiem dobrze tolerowanym. W otwartym badaniu przeprowadzonym u 7198 chorych [49] objawy uboczne obserwowano u 16,8% osób, u 68,9% były miernie nasilone, a u 22,1% miały znaczne natężenie. Najczęściej obserwowano objawy ze strony OUN (7,1%), zawroty głowy (5,3%), nudności (4,8%), zaburzenia autonomicznego układu nerwowego (3,3%), sedację (2,4%) oraz suchość w ustach (2,2%). W badaniu pomarketingowym tramadolu o zmodyfikowanym uwalnianiu [50] spośród 3153 leczonych chorych objawy uboczne wystąpiły u 6,5% — najczęściej nudności (3,4%), zawroty głowy (1,5%) i wymioty (1,1%), nie obserwowano poważnych działań ubocznych.

U chorych z padaczką w wywiadzie nie zaleca się stosowania tramadolu ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia drgawek. Natomiast u chorych nieobciążonych wywiadem w kierunku padaczki tramadol nie powoduje wzrostu ryzyka pojawienia się drgawek [51]. U chorych z urazami głowy zaleca się ostrożne stosowanie tramadolu. Lek ten zwiększa ryzyko napadów u chorych na ostrą porfirię, związanych z podwyższeniem stężenia porfiry [52].

W badaniach porównawczych morfiny i tramadolu ten ostatni wykazuje lepszą tolerancję leczenia w odniesieniu do wpływu leku na końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla, częstość oddechów i pojemność minutową [2]. W przypadku bólu pooperacyjnego morfina powoduje większy niż tramadol spadek saturacji krwi tlenem [53]. Brak depresji oddechowej sugeruje zastosowanie tramadolu w bólu porodowym oraz w bólu pooperacyjnym

u dzieci [5]. W piśmiennictwie opisano przypadek depresji oddechowej wywołanej tramadolem [54] u 75-letniego chorego z niewydolnością nerek, u którego 3 dni po zwiększeniu dawki dobowej tramadolu z 300 do 400 mg pojawiło się zwężenie źrenic i spadek częstości oddechów do 5/min. Chory po powtarzanych kilkakrotnie iniekcjach naloksonu w łącznej dawce 6 mg odzyskał świadomość i prawidłowy rytm oddechowy. Dwa inne przypadki depresji oddechowej wywołanej przedawkowaniem tramadolu dotyczyły dzieci [55, 56].

Do wspomnianego przedawkowania (zatrucia) lekiem dochodzi rzadko. Objawy zatrucia mogą wystąpić przy dawce 25 mg/kg mc., choć wartość LD 50 u szczurów (dawka wywołująca śmierć u 50% otrzymujących lek) wynosi w przypadku drogi doustnej 300–350 mg/kg, a w przypadku drogi dożylną 50–100 mg/kg [57]. Do objawów zatrucia (przedawkowania) należą: kurcze mięśniowe i drgawki, depresja oddychania i krążenia, zwężenie źrenic oraz wymioty. Zaleca się wówczas podanie naloksonu drogą dożylną [9]. Warto zwrócić uwagę chorym i rodzinom na opakowanie kropli tramadolu o pojemności 96 ml (Tramal — Polpharma), w których jedno naciśnięcie pompki (zawierające 5 kropli leku) bywa niekiedy mylone z liczbą kropli, co może spowodować podanie 5-krotnie większej niż zalecona dawka leku.

W porównaniu z innymi opioidami wpływ tramadolu na motorykę przewodu pokarmowego jest znacznie mniejszy. Lek nie oddziałuje na perystaltykę jelita cienkiego i napięcie zwieraczy odbytu, jedynie w sposób nieistotny, w porównaniu z placebo, wydłuża czas pasażu przez jelito grube [58]. W przeciwieństwie do kodeiny i morfiny tramadol w dawce 1 mg/kg nie powoduje opóźnienia opróżniania żołądka [59]. Lek ten nie wywiera wpływu na napięcie zwieracza Oddiego [60]. Powyższe własności tramadolu potwierdzają wyniki badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych z bólem nowotworowym, w których podczas podawania tramadolu stwierdzono rzadsze występowanie zaparcia stolca niż podczas terapii morfiną, co korzystnie wpływa na jakość życia chorych i prawdopodobnie zmniejsza koszty leczenia w porównaniu z morfiną [61]. Obserwacje te przyczyniły się do częstszego stosowania w Polsce tramadolu niż kodeiny w leczeniu bólu nowotworowego [62].

Wydaje się, że stosowanie tramadolu nie wiąże się z dużym ryzykiem nadużywania leku czy narkomanii. Na przykład częstość uzależnienia od leku w Stanach Zjednoczonych określono na 1/100 tysięcy [63]. Większość dotychczas przeprowadzonych badań eksperymentalnych i klinicznych wskazuje na

małe ryzyko uzależnienia fizycznego od leku w porównaniu z innymi analgetykami opioidowymi. Przykładem może być badanie przeprowadzone wśród ochotników, którzy nie zidentyfikowali tramadolu podanego drogą domięśniową jako opioidu do dawki 300 mg. Natomiast podanie morfiny w dawce 15 i 30 mg wywołało subiektywne efekty, zmianę zachowania, identyfikację leku i zwężenie źrenic [3]. Innym dowodem na mały stopień uzależnienia fizycznego podczas leczenia tramadolem może być niewielkie natężenie objawów odstawienia po podaniu naloksonu [64]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zwiększenie lub stałe dawki tramadolu, co sugeruje powolny rozwój lub brak tolerancji na działanie analgetyczne leku. Obserwacje te potwierdzono również w badaniach eksperymentalnych [7, 20].

Dawkowanie

Leczenia tramadolem rozpoczyna się od małych dawek leku [35, 38, 65], co pozwala na uniknięcie bądź złagodzenie objawów ubocznych i zmniejszenie liczby chorych, którzy przerywają leczenie z powodu wystąpienia nasilonych skutków ubocznych. Przeprowadzone badania wskazują na fakt, że bardziej na tolerancję leczenia tramadolem wpływa dawka początkowa i szybkość jej zwiększania niż dawka ostateczna [66]. Najwygodniejszą formą leku są krople, ponieważ umożliwiają precyzyjne dawkowanie. Jednorazowa dawka początkowa leku wynosi zwykle 5–10 kropli (12,5–25 mg), rzadziej 15–20 kropli (37,5–50 mg) lub 1 kapsułka 50 mg, w razie potrzeby dawkę zwiększa się stopniowo do 40–50 kropli (100–125 mg) lub 2 kapsułek (100 mg) — są to preparaty o normalnym uwalnianiu. Częstość podawania leku zależy od natężenia bólu — przy ciągłym bólu lek najczęściej podaje się co 4–6 godzin. Po uzyskaniu skutecznej analgezji można stosować preparaty (tabletki Tramal retard 100, 150 i 200 mg) podawane 2 razy dziennie co 12 godzin w równoważnych dawkach dobowych. Ich skuteczność jest porównywalna ze skutecznością kropli czy kapsułek. Tramadol można podawać innymi drogami: najczęściej podskórnie — stosuje się wówczas około 70% dawki doustnej (ampułki 50, 100 mg). Podczas podawania drogą dożylną trzeba pamiętać o możliwości wystąpienia bardziej nasilonych objawów ubocznych, szczególnie ortostatycznego spadku ciśnienia, drgawek, nudności i wymiotów, dlatego zaleca się powolne wstrzykiwanie przez kilka minut lub podanie mniejszej dawki leku [65]. Na początku leczenia tramadolem wskazane jest podawanie metoklopramidu lub innego leku przeciw-

wymiotnego. Stosowanie leków przeczyszczających zaleca się jedynie u chorych, którzy zgłaszają trudności w oddawaniu stolca. Tramadol można podawać doodbytniczo, w postaci 100-miligramowych czopków.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie ustalono jednoznacznie maksymalnej dawki tramadolu. U niektórych chorych stosowano dawki do 800 mg, a u kilku nawet do 1000 mg/d. Z większości doniesień wynika, że dawki nie przekraczały 400–600 mg/d., dlatego wydaje się, że przy braku efektu wymienionych dawek należy lek odstawić i zmienić na silny analgetyk opioidowy. Stosunek siły działania morfiny do tramadolu w przypadku drogi doustnej wynosi około 4:1, a drogi dożylniej i podskórnej — około 10:1, choć w przypadku tej ostatniej drogi w badaniu przeprowadzonym wśród ochotników [3] i u osób z bólem pooperacyjnym leczonych metodą analgezji kontrolowanej przez chorego (PCA, *patient controlled analgesia*) [67] sugeruje się kalkulację 20:1. Początkowa jednorazowa dawka morfiny doustnej zależy od stosowanej wcześniej dawki tramadolu — zazwyczaj wynosi 10–15 mg. W przypadku zastąpienia tramadolu przeskórnym fentanylem stosuje się jeden plaster, zawierający najmniejszą dawkę leku (25 µg/h).

Badania kliniczne tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego

Przed omówieniem badań klinicznych tramadolu u chorych z bólem nowotworowym warto wspomnieć o przydatności tego analgetyku w leczeniu bólu pooperacyjnego.

Obok wcześniej cytowanych doniesień [2, 6, 53, 67] warto przytoczyć wyniki metaanalizy 18 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 3453 chorych, w których tramadol w jednorazowej dawce 50, 100 i 150 mg wykazywał skuteczność analgetyczną znacząco większą niż placebo i podobną do analgezji, uzyskanej po podaniu połączenia 650 mg kwasu acetylosalicylowego z 60 mg kodeiny oraz 650 mg paracetamolu ze 100 mg propoksyfenu [68].

Liczne doniesienia, również własne, dowodzą skuteczności tramadolu zarówno o normalnym, jak i zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu bólu nowotworowego.

Korzystne efekty analgetyczne (bardzo dobra lub dobra analgeza u 86,1% chorych) i dobrą tolerancję leczenia tramadolem uzyskali Cossmann i Wilsmann [49] w otwartym badaniu u 7198 chorych z różnymi rodzajami bólu (u 20,9% chorych występował ból nowotworowy). Podobnie, dane na temat dobrej analgezji u większości chorych i łagodnych

objawów ubocznych podczas leczenia bólu nowotworowego tramadolem podają Lenzhofer i Moser (u 30 chorych) [69] oraz Rodrigues i Pereira (u 51 chorych) [70]. Korzystne efekty stosowania tramadolu u 294 chorych uzyskali w otwartym badaniu Grond i wsp. [71] — skuteczne leczenie tramadolem trwało średnio 28 dni, jednak po tym czasie u 70% chorych zaistniała konieczność zamiany tramadolu na morfinę. Osipova i wsp. [72] ocenili leczenie tramadolem u 260 chorych z bólem nowotworowym o umiarkowanym natężeniu — lek okazał się skuteczny u 76,8%, objawy uboczne pojawiły się u 53,3% chorych, ale ustąpiły po wdrożeniu leczenia. Nie stwierdzono rozwoju tolerancji na działanie analgetyczne ani uzależnienia podczas średnio 32 dni leczenia tramadolem.

Osipova i wsp. [73] porównali tramadol (119 chorych) z morfiną MST Continus (26 chorych). Czas leczenia wynosił 1–3 miesięcy. U wszystkich 21 chorych z bólem umiarkowanym osiągnięto bardzo dobrą lub dobrą analgezję. Spośród 98 chorych z bólem o silnym natężeniu leczonych tramadolem bardzo dobrą analgezję osiągnięto u 39%, dobrą — u 50%, niedostateczną lub złą — u 11% chorych. U 9 chorych przeprowadzono test z podaniem naloksonu — u 8 chorych nie stwierdzono objawów odstawienia, u 1 chorego uzyskano wynik „graniczny”. Objawy uboczne były nieznaczne i nie stwierdzono zmian w parametrach układu krążenia i oddechowego ani objawów tolerancji (w czasie leczenia nie zwiększono dawek dobowych leku). U wszystkich 26 chorych leczonych MST Continus występował ból o silnym natężeniu; uzyskano lepszą analgezję: bardzo dobrą u 65%, dobrą u 31%, dostateczną u 4% chorych. Objawy uboczne były częstsze i niejednokrotnie pojawiały się przed uzyskaniem analgezji. U 6 chorych stwierdzono nasilone objawy uboczne: głęboką sedację, zmęczenie, niemożność przyjęcia pokarmu i retencję moczu. Chorzy ci wymagali specjalnej opieki pielęgniarskiej, a zmniejszenie dawek leku spowodowało nawrót bólu. U tych osób zastąpiono MST Continus morfiną (prawdopodobnie w roztworze wodnym — brak informacji w pracy) lub buprenorfiną, uzyskując lepszą tolerancję leczenia. Stwierdzono negatywny wpływ MST Continus na parametry układu oddechowego. Autorzy znaczący wzrost (o 39%) średnich dawek dobowych MST Continus tłumaczą rozwojem tolerancji i zalecają tramadol jako podstawowy lek w leczeniu bólu nowotworowego o umiarkowanym i silnym natężeniu.

Wilder-Smith i wsp. [74] przeprowadzili randomizowane, naprzemienne badanie z podwójnie ślełą próbą, w którym porównali tramadol z roztworem

wodnym morfiny u 40 chorych z silnym bólem nowotworowym. Chorzy otrzymywali początkowo oba leki w roztworach: tramadol 50 mg lub morfinę 16 mg co 4 godziny, a następnie dawki zwiększano zależnie od kontroli bólu. Wszyscy chorzy otrzymywali profilaktyczne leczenie zapobiegające powstaniu zaparcia stolca, prawie wszyscy (z wyjątkiem 2 chorych otrzymujących morfinę i 1 osoby leczonej tramadolem) przyjmowali metoklopramid w celu zapobiegania wystąpieniu nudności. Po 4 dniu leczenia, w czasie którego zamieniano leki, efekt przeciwbólowy w obu grupach chorych był podobny, natomiast w grupie leczonej tramadolem stwierdzono znacząco mniejsze natężenie nudności i zaparcia stolca. Według autorów, na podstawie analizy dawek leków, siła działania morfiny i tramadolu podawanych drogą doustną wynosi 4:1. Badanie zakończono wcześniej u 4 chorych przyjmujących tramadol z powodu niedostatecznej kontroli bólu i u 3 chorych otrzymujących morfinę z powodu nasilonych objawów ubocznych (nudności, wymioty, zawroty głowy, dezorientacja). Autorzy stwierdzili, że analgezja podczas leczenia tramadolem wystąpiła później, ale objawy uboczne były znacząco mniej nasilone niż podczas stosowania morfiny.

Tawfik i wsp. [75] porównali doustny tramadol z morfiną MST Continus u 64 chorych z silnym bólem nowotworowym w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą. Autorzy stwierdzili, że tramadol pozwalał na osiągnięcie dobrej analgezji u osób z bólem o mniejszym natężeniu, podczas gdy morfina była preferowana u chorych z bólem o silnym natężeniu. Dobry efekt analgetyczny osiągnięto w pierwszych 2 tygodniach leczenia (czas badania wynosił 8 tygodni) u 88% chorych leczonych tramadolem i u 100% chorych przyjmujących MST Continus. Główne objawy uboczne w przypadku stosowania tramadolu to: zmęczenie (15%), nudności (8%), pocenie (8%), a w przypadku stosowania MST Continus: zaparcie stolca (35%), wysypka skórna (14%) i senność (14%). W czasie leczenia dawki dobowe tramadolu wzrosły z 217 do 232 mg (wzrost o 7%), a dawki MST Continus — z 50,4 do 71,1 mg (wzrost o 41%), co według autorów wskazuje na minimalny rozwój tolerancji podczas leczenia tramadolem.

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu Brema i wsp. dokonali porównania analgezji, objawów ubocznych i jakości życia u 131 chorych leczonych tramadolem o zmodyfikowanym uwalnianiu i buprenorfiną [76]. Oba leki wykazały dobrą, porównywalną skuteczność analgetyczną, objawy uboczne (najczęściej nudności i wymioty, senność, zaparcie stolca i zawroty głowy) miały zwykle umiar-

kowane natężenie i wystąpiły w obu grupach u 25% leczonych chorych. Jakość życia mierzona za pomocą Indeksu Spitzera nie uległa istotnym zmianom w trakcie leczenia w obu grupach chorych. Chorzy i lekarze ocenili tramadol znacząco lepiej od buprenorfiny.

Bono i Cuffari [77] porównali tramadol i buprenorfinę w randomizowanym, naprzemiennym badaniu u 60 chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. Oba leki podawano przez tydzień, z 24-godziną przerwą przed ich zmianą. Tramadol podawano drogą doustną w dawce 300 mg/d., buprenorfinę — drogą podjęzykową w dawce 0,6 mg/d. Oba leki zapewniły skuteczną analgezję, choć po 2 dniach leczenia efekt analgetyczny tramadolu był znacząco lepszy ($p < 0,05$), ponadto ocena tego leku na końcu terapii była wyższa w zakresie analgezji ($p < 0,05$) i akceptacji terapii ($p < 0,01$). Tramadol był lepiej tolerowany od buprenorfiny, spowodował mniej i łagodniejsze objawy uboczne — tylko 1 chory przerwał leczenie tramadolem, a 18 — buprenorfiną.

Grond i wsp. [78] porównali skuteczność analgetyczną i bezpieczeństwo dużych dawek tramadolu (≥ 300 mg) z małymi dawkami morfiny (≤ 60 mg) podawanych drogą doustną w badaniu retrospektywnym, bez procedur randomizacji i ślepej próby. Lek stosowano, jeżeli dawka dobowe tramadolu do 250 mg/d. wraz z analgetykami nieopiodowymi była nieskuteczna. Tramadol podawano 810 chorych łącznie przez 23 497 dni, natomiast 848 chorych stosowało morfinę łącznie przez 24 695 dni, średnie dawki dobowe wynosiły w przypadku tramadolu 428 mg (zakres 300–600 mg), a w przypadku morfiny — 42 mg (zakres 10–60 mg). Średnie natężenie bólu według skali VAS (*Visual Analogue Scale*) wynosiło 27 ± 21 w grupie leczonej tramadolem i 26 ± 20 w grupie leczonej morfiną; analgezja była dobra u 74 i 78%, satysfakcjonująca u 10 i 7%, niedostateczna u 16 i 15% chorych leczonych odpowiednio tramadolem i morfiną (różnice nieznamiennie). Zaparcie stolca, objawy neuropsychologiczne i świąd skóry obserwowano częściej w grupie leczonej morfiną. Lek przeciwwymiotny, przeczyszczające, neuroleptyki i sterydy częściej zalecano chorym leczonym morfiną. Autorzy stwierdzają, iż tramadol można stosować w leczeniu bólu nowotworowego, jeżeli analgetyki nieopiodowe podawane samodzielnie nie są skuteczne, a duże dawki tramadolu są skuteczne i bezpieczne.

Przydatność tramadolu o zmodyfikowanym uwalnianiu ocenili Nossol i wsp. [50] w badaniu pomarketingowym u 3153 chorych z różnymi rodzajami bólu (24,3% stanowili chorzy z bólem nowotworowym). Bardzo dobrą i dobrą analgezję uzyskano

u 82,5% chorych, objawy uboczne — najczęściej nudności (3,4%), zawroty głowy (1,5%) i wymioty (1,1%) — wystąpiły u 6,5% chorych.

Petzke i wsp. [79] stosowali tramadol o zmodyfikowanym uwalnianiu w celu znalezienia odpowiedniej dawki leku i jako leczenie długotrwałe u chorych z umiarkowanym i silnym bólem nowotworowym, przy braku skuteczności analgetyków nieopiodowych. W leczeniu bólu przebijającego podawano tramadol o normalnym uwalnianiu. Spośród 146 leczonych chorych 90 (62%) ukończyło 6-tygodniowe leczenie. Badanie przerwano z powodu objawów ubocznych (20%), niedostatecznej analgezji (9%), obu przyczyn (2,5%), śmierci (4%), niedostatecznego zdyscyplinowania (2%) lub innych powodów. Średnie i maksymalne natężenie bólu zmniejszyło się pomiędzy 1 a 4 dniem leczenia, dobre i całkowite uśmierzenie bólu obserwowano u 43% chorych po 1 tygodniu i u 71% po 6 tygodniu terapii. Maksymalne dawki dobowe wynosiły do 650 mg, choć w 6 tygodniu leczenia 70% chorych przyjmowało mniej niż 400 mg tramadolu na dobę. U większości (86%) chorych pojawiły się objawy uboczne, częstość występowania zmęczenia, zawrotów głowy i zaparcia stolca zmniejszyła się, a częstość nudności, wymiotów i pocenia nie uległa zmianie podczas 6-tygodniowej terapii. Tramadol o zmodyfikowanym uwalnianiu spowodował szybkie i skuteczne uśmierzenie bólu u prawie 2/3 leczonych chorych w okresie szukania odpowiedniej dawki i podczas długotrwałego leczenia, co według autorów zwiększa możliwości leczenia bólu 2 stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Własna wstępna ocena przydatności tramadolu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu bólu nowotworowego [80] przeprowadzona wśród 10 chorych potwierdziła dobrą skuteczność analgetyczną preparatu u 7 pacjentów. U 2 chorych lek okazał się nieskuteczny (tramadol zamieniono na morfinę), 1 chory wymagał podawania tramadolu drogą podskórną. Obserwowane objawy uboczne podczas leczenia to zaparcie stolca, nudności, pocenie i suchość w jamie ustnej.

We własnym badaniu retrospektywnym [81] tramadol podawano 80 chorym z powodu umiarkowanego (68 chorych) i silnego (12 chorych) bólu nowotworowego, niepodatnego na uprzednie leczenie analgetykami nieopiodowymi. Jednorazowe dawki tramadolu wynosiły 12,5–150 mg, dawki dobowe 75–1000 mg. Chorzy otrzymywali lek doustnie (59 chorych) lub podskórną (21 chorych), czas leczenia wynosił 8–240 dni. Pełną skuteczność analgetyczną uzyskano u 76,25%, częściową —

u 11,25%, u 12,5% chorych tramadol był nieskuteczny. Pełną skuteczność osiągnięto u 79,7% chorych z bólem trzewnym, u 72,7% chorych z bólem somatycznym (kostnym i z tkanek miękkich) i u 37,5% chorych z bólem neuropatycznym. Nie stwierdzono objawów ubocznych wymagających odstawienia leku. Nudności i wymioty (oceniane łącznie) oraz zaparcie stolca występowały rzadziej po 3 tygodniach terapii (odpowiednio u 24% i 43% chorych) niż na początku leczenia (odpowiednio u 51% i 68% chorych). U 8 chorych zaobserwowano zawroty głowy i nadmierne pocenie. W konkluzji podkreślono skuteczność analgetyczną tramadolu, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami przewodu pokarmowego.

W innym własnym opracowaniu [82] oceniano przydatność i bezpieczeństwo stosowania tramadolu u 152 chorych z różnymi rodzajami bólu. U 55% chorych występował ból słaby, u 33% — umiarkowany, u 12% — silny. Zakres dawek dobowych wynosił 75–1000 mg, leczenie trwało 7–156 dni (średnio 37). Lek podawano doustnie 108 chorym, a podskórnie — 44. Dobrą i bardzo dobrą analgezę uzyskano u 76% pacjentów, częściową u 11%, natomiast brak efektu odnotowano u 13% chorych. Nie zaobserwowano poważnych objawów ubocznych. Badanie potwierdziło dobrą skuteczność analgetyczną i bezpieczne stosowanie tramadolu u chorych z bólem nowotworowym.

We własnym doniesieniu retrospektywnym [83] porównywano skuteczność przeciwbólową i objawy uboczne tramadolu (54 chorych) i małych dawek morfiny (42 chorych) podawanych doustnie w leczeniu umiarkowanego, silnego i bardzo silnego bólu nowotworowego. Wykazano podobną skuteczność analgetyczną obu leków zarówno w bólu umiarkowanym, jak i silnym oraz bardzo silnym, a także w bólu trzewnym, kostnym i somatycznym z tkanek miękkich. Dawki dobowe morfiny wynosiły 30–200 mg (średnia 77,50 mg), tramadolu 50–600 mg (średnia 321,02 mg), co wskazywałoby na podobną zależność siły działania morfiny podawanej doustnej do tramadolu, jak podaje Wilder-Smith i wsp. (4:1) [74]. W grupie chorych leczonych tramadolem stwierdzono rzadsze występowanie niektórych objawów ubocznych (nudności i wymiotów, zaparcia stolca oraz retencji moczu).

We własnym badaniu prospektywnym [84] dokonano oceny analgezji, objawów ubocznych i jakości życia podczas leczenia tramadolem i ekwiwalentnymi dawkami morfiny oraz ustalono równoważne dawki obu leków podawanych drogą doustną. Badaniem objęto 40 chorych z bólem nowotworowym o umiarkowanym, silnym lub bardzo silnym natężeniu według skali słownej lub przynaj-

mniej 45 mm według skali VAS, których uprzednio nie leczono analgetykami opioidowymi, w ramach otwartego, randomizowanego, równoległego badania. Chorym podawano tramadol (20 osób) lub morfinę (20 osób). Przez pierwsze 7 dni chorzy otrzymywali tramadol lub morfinę o normalnym uwalnianiu, po uzyskaniu satysfakcjonującej kontroli bólu oraz właściwych dawek dobowych obu leków (tramadolu 150–600 mg, morfiny 20–200 mg) przez kolejne 28 dni chorym podawano tramadol lub morfinę o zmodyfikowanym uwalnianiu. Czas leczenia Tramalem retard wynosił 3–310 dni (średnio 87 dni), morfiną MST Continus i M-eslon — 5–502 dni (średnio 100 dni). Dawki dobowe tramadolu wynosiły 200–600 mg (średnia 322 mg), a morfiny 20–270 mg (średnia 124 mg). W obu grupach uzyskano korzystne efekty przeciwbólowe, choć u chorych z bólem neuropatycznym natężenie bólu było mniejsze podczas leczenia morfiną. Większość leczonych (80% w obu grupach) preferowała leczenie preparatami tramadolu i morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu. Leczenie było dobrze tolerowane, badanie ukończyło 17 chorych przyjmujących tramadol i 18 otrzymujących morfinę. Objawy uboczne występowały częściej w grupie chorych leczonych morfiną, choć różnice znamienne obserwowano tylko w natężeniu senności, trudności w oddawaniu moczu, zawrotów głowy i pocenia. Badania jakości życia (stosując kwestionariusz EORTC QLQ C 30) wykazały lepszą ogólną jakość życia i mniejsze natężenie zmęczenia po 35 dniach leczenia tramadolem. Stwierdzono, że stosowanie tramadolu drogą doustną i ekwiwalentnych dawek morfiny (do 270 mg/d.) o normalnym i zmodyfikowanym uwalnianiu stanowi skuteczny sposób analgezji u chorych z różnymi rodzajami bólu nowotworowego o umiarkowanym i silnym natężeniu. Tramadol jest mniej skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego, oba leki mogą być bezpiecznie stosowane w warunkach domowych. Podawanie tramadolu wiąże się z lepszą ogólną jakością życia i mniejszym nasileniem zmęczenia po 35 dniach leczenia. Stosunek równoważnych dawek tramadolu i morfiny podawanych drogą doustną wynosi 4:1.

Podsumowanie

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących tramadolu wskazują na skuteczność analgetyczną oraz stosunkowo niewielką liczbę i zazwyczaj nieznaczne natężenie objawów ubocznych. Najczęstsze objawy uboczne (nudności, pocenie, zawroty głowy, senność) przy rozpoczęciu leczenia małymi dawkami leku oraz podaniu profilaktycznie

środków przeciwwymiotnych występują dość rzadko i zazwyczaj są słabo nasilone. Lek w małym stopniu upośledza perystaltykę przewodu pokarmowego, a co się z tym wiąże wywiera niewielki wpływ na powstawanie zaparcia stolca stanowiącego niejednokrotnie znaczący problem dla chorych leczonych kodeiną czy morfiną. Inną zaletą tramadolu jest słaby wpływ depresyjny na ośrodek oddechu. Warto w tym miejscu podkreślić, że ze względu na konieczność częstego stosowania wielu leków u chorych z bólem nowotworowym ważna jest znajomość licznych interakcji tramadolu.

Tramadol jest łatwo dostępny i nie ma ograniczeń w jego zapisywaniu na „zwykłej” receptce — dla chorych na schorzenia przewlekłe dopłata za lek jest minimalna. Ważną zaletą jest możliwość podawania tramadolu różnymi drogami. Lek można stosować równocześnie z paracetamolem czy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, co powoduje uzyskanie lepszej analgezji. Wspomniane zalety spowodowały, iż tramadol jest obecnie w Polsce najczęściej stosowanym w leczeniu bólu nowotworowego słabym analgetykiem opioidowym.

Zgromadzone do tej pory dane z badań klinicznych i eksperymentalnych potwierdzają, że tramadol jest skutecznym i bezpiecznym analgetykiem opioidowym 2 stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia stosowanym w leczeniu bólu nowotworowego zarówno receptorowego, jak i neuropatycznego o umiarkowanym, a niekiedy również silnym natężeniu. Dalsze badania tego interesującego leku będą prawdopodobnie dotyczyły zarówno mechanizmów analgezji, farmakokinetyki i objawów ubocznych, jak i zastosowania klinicznego tramadolu, z uwzględnieniem oceny jakości życia.

Piśmiennictwo

- Hennies M.H., Friderichs E., Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1988; 38: 877–880.
- Vickers M., O’Flaherty D., Szekely S.M., Read M., Yoshizumi J. Tramadol: Pain Relief by an Opioid Without Depression of Respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291–296.
- Preston K.L., Jasinski D.R., Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1991; 27: 7–17.
- Mathews S., Al-Mulla A., Varghese P.K., Radim K., Mumtaz S. Postanaesthetic shivering — a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002; 57 (4): 394–398.
- Husslein P., Kubista E., Egarter C. Obstetric Analgesia with Tramadol — Results of a Prospective Randomised Comparison with Pethidine. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie* 1987; 191 (6): 234–237.
- Baraka A., Jabbour S., Ghabash M., Nader A., Khoury G., Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaest.* 1993; 40 (4): 308–313.
- Miranda H.F., Pinardi G. Antinociception, Tolerance, and Physical Dependence Comparison Between Morphine and Tramadol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1998; 61 (4): 357–360.
- Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W., Shank R.P., Codd E.E., Vaught J.L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 260: 275–285.
- 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* 1993; 46 (2): 313–340.
- Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W., Shank R.P., Codd E.E., Vaught J.L. i wsp. Complementary and Synergistic Antinociceptive Interaction between the Enantiomers of Tramadol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993; 267 (1): 331–340.
- Carlsson K.H., Jurna I. Effects of tramadol on motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat. *European Journal of Pharmacology* 1987; 139: 1–10.
- Saynok J. The 1988 Merck Frosst Award: The role of ascending and descending noradrenergic and serotonergic pathways in opioid and non-opioid antinociception as revealed by lesion studies. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1989; 67: 975–988.
- Collart L., Luthy C., Dayer P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 35: 73P.
- Raffa R.B., Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1996; 3: 249–271.
- Kayser V., Besson J.M., Gilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *European Journal of Pharmacology* 1992; 224: 83–88.
- Driessen B., Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain „in vitro”. *British Journal of Pharmacology* 1992; 105: 147–151.
- Arcioni R., Rocca D.M., Romano S., Romano R., Pietropaoli P., Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg.* 2002; 94 (6): 1533–1577.
- Driessen B., Reimann W., Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine „in vitro”. *British Journal of Pharmacology* 1993; 108: 806–811.
- Friderichs E., Reimann W., Selve N. Contribution of both enantiomers to antinociception of the centrally acting analgesic tramadol — Streszczenie nr P82. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology* 1992; 346 (supl. 1): R36.
- Mattia A., Vanderah T., Raffa R.B., Vaught J.L., Tallarida R.J., Porreca F. Characterisation of the unusual antinociceptive profile of tramadol in mice. *Drug Development Research* 1993; 28: 176–182.
- Gillen G., Haurand M., Kobelt D.J., Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human μ -opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol.* 2000; 362: 116–121.
- Valle M., Garrido M.J., Pavón J.M., Calvo R., Trocóniz I.F. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effects of Main Active Metabolites of Tramadol, (+)-O-Desmethyltramadol and (–)-O-Desmethyltramadol, in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; 293 (2): 646–653.

23. Sindrup S.H., Madsen C., Brøsen K., Jensen T.S. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 636–641.
24. Bianchi M., Rossoni G., Sacerdote P., Panerai A.E. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999; 13: 220–225.
25. Pang W.W., Huang P.Y., Chang D.P., Huang M.H. The Peripheral Analgesic Effect of Tramadol in reducing Propofol Injection Pain: A Comparison With Lidocaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999; 24 (3): 246–249.
26. Wong W.H., Cheong K.F. Role of Tramadol in Reducing Pain on Propofol Injection. *Singapore Med. J.* 2001; 42 (5): 193–195.
27. Płotkowiak Z., Popielarz-Brzezińska M., Andrzejewska J., Leppert W., Łuczak J. Badania analityczne chlorowodoru tramadolu i jego mieszanin z lekami wspomagającymi. *Biuletyn Instytutu Leków* 1996; 40 (3): 3–10.
28. Okulicz-Kozaryn I., Mikołajczak P., Kamińska E., Szczawińska K., Leppert W., Łuczak J. i wsp. Interakcja tramadolu z lekami wspomagającymi stosowanymi w leczeniu bólu w zaawansowanej chorobie nowotworowej — badania eksperymentalne. XVIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego Farmacja w XXI wieku, Poznań 2001, streszczenia, 380.
29. Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R.A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J. Pain. Symptom Manage* 2002; 23 (2): 121–130.
30. Lintz W., Barth H., Osterloh G., Schmidt-Böthelt E. Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1986; 36: 1278–1283.
31. Lintz W., Erlacin S., Frankus E., Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1981; 31: 1932–1943.
32. Paar W.D., Frankus P., Dengler H.J. The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clinical Investigation* 1992; 70: 708–710.
33. Paar W.D., Poche S., Gerloff J., Dengler H.J. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 53: 235–239.
34. Trąbka-Janik E., Woron J., Szczudlik A., Kostka-Trąbka E. Interakcje leków przeciwbólowych. *Ból* 2001; 2 (4): 34–40.
35. Dayer P., Desmeules J., Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997; 53 (supl.): 18–24.
36. Lintz W. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite M1 in patients with impaired renal function and in those undergoing hemodialysis or other artificial blood purification processes. W przygotowaniu. Report No. FO-PK 218. Grünenthal GmbH (Aachen FRG), 1990.
37. Singlas E., Stahlberg H.J., Lintz W. Pharmacokinetic study of tramadol and its metabolite M1 in patients with chronic hepatocellular insufficiency due to cirrhosis. W przygotowaniu. Report Nr FO-PK 288. Grünenthal GmbH (Aachen FRG), 1989.
38. Bamigbade T.A., Langford R.M. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155–182.
39. Becker R., Lintz W. To assess the effect of orally administered carbamazepine at steady state conditions on the pharmacokinetic profile of single dose tramadol. W przygotowaniu. Report Nr FO-PK 241. Grünenthal GmbH (Aachen, FRG), 1990.
40. Becker R., Lintz W. To assess the effect of orally administered cimetidine after single doses and at steady-state conditions on the pharmacokinetic profile of single dose tramadol. Data on file. Report No. FO-PK 240. Grünenthal GmbH (Aachen, FRG), 1990.
41. Mason B.J., Blackburn K.H. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *The Annals of Pharmacotherapy* 1997; 31: 175–177.
42. Egberts A.C.G., Borgh J., Brodie-Meijer C.C.E. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *International Clinical Psychopharmacology* 1997; 12: 181–182.
43. Shapira N.A., Verduin M.L., DeGraw J.D. Treatment of Refractory Major Depression With Tramadol Monotherapy. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (3): 205–206.
44. Mendelson S.D. Treatment of Anorexia Nervosa With Tramadol. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158 (6): 963–964.
45. Stamer M.U., Stüber F. Analgesic Efficacy of Tramadol if Coadministered with Ondansetron. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 1623–1628.
46. Boijinga J.K., Meegen van E., van den Ende R., Schook C.E., Cohen A.F. Lack of interaction between tramadol and coumarins. *Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 38: 966–970.
47. Rojas-Corralles M.O., Ortega-Alvaro A., Gibert-Rahola J., Roca-Vinardell A., Micó J.A. Pindolol, a beta-adrenoceptor blocker/5-hydroxytryptamine_{1A/1B} antagonist, enhances the analgesic effect of tramadol. *Pain* 2000; 88: 119–124.
48. Cossmann M., Kohlen C. General Tolerability and Adverse Event Profile of Tramadol Hydrochloride. *Review Contemporary Pharmacotherapy* 1995; 6: 513–531.
49. Cossmann M., Wilsman K.M. Effect and Side-effects of Tramadol. *Therapiewoche* 1987; 37: 3475–3485.
50. Nossol S., Schwartzbold M., Stadler T. Treatment of pain with sustained — release tramadol 100, 150, 100 mg: results of a post-marketing surveillance study. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52 (2): 115–121.
51. Gasse C.B.S., Derby L., Vasilakis-Scaramozza C., Jick H. Incidence of First-Time Idiopathic Seizures in Users of Tramadol. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (6): 629–634.
52. Lambrecht R.W., Gildemeister O.S., Williams A., Pepe J.A., Tortorelli K.D., Bonkovsky H.L. Effects of selected antihypertensives and analgesics on hepatic porphyrin accumulation: implications for clinical porphyria. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 887–896.
53. Houmes R.J.M., Voets M.A., Verkaaik A., Erdmann W., Lachmann B. Efficacy and Safety of Tramadol versus Morphine for Moderate and Severe Postoperative Pain With Special Regard to Respiratory Depression. *Anesth. Analg.* 1992; 74: 510–514.
54. Barnung S.K., Treschow M., Borgbjerg F.M. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71: 11–112.
55. Riedel F., Stockhausen H.B. Severe Cerebral depression After Intoxication with Tramadol in a 6-month-Old Infant. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 26: 631–632.
56. Bianchetti M.G., Beutler A., Ferrier P.E. Intoxication severe avec un opiacé (tramadol) chez un nourrisson de cinq semaines. *Helv. Paediatr. Acta* 1988; 43: 241–244.
57. Matthiesen T., Wöhrmann T., Coogan T.P., Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters* 1995; 98: 63–71.
58. Wilder-Smith C.H., Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43: 71–75.
59. Murphy D.B., Sutton A., Prescott L.F., Murphy M.B. A comparison of the effects of tramadol and morphine on gastric emptying in man. *Anaesthesia* 1997; 52: 1212–1229.
60. Staritz M., Poralla T., Manns M., Büschenfelde K.H.M.Z. Effect of modern analgesic drugs (Tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986; 27: 567–569.

61. Duggan A.K. The cost of constipation in morphine patients and the economic possibilities with tramadol. *British Journal of Medical Economics* 1995; 9: 21–29.
62. Leppert W., Łuczak J., Oliver J. Tramadol and cancer pain. *European Journal of Palliative Care* 2002; 9 (2): 49–51.
63. FDA Committee. FDC Reports (Pink Sheet). Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology 1998; 60: 4–5.
64. Barth H., Durra S., Giertz H., Goroll D., Flohé L. Long-term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain* 1987; supl. 4: S231.
65. Shipton E.A. Tramadol — Present and Future. *Anaesth. Intensive Care* 2000; 28: 363–374.
66. Petrone D., Kamin M., Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1999; 24: 115–123.
67. Hopkins D., Shipton E. A., Potgieter D., Van Der Merve C.A., Boon J., De Wet C. i wsp. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can. J. Anaesth.* 1998; 45 (5): 435–442.
68. Moore R.A., McQuay H.J. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69: 287–294.
69. Lenzhofer R., Moser K. Analgesic Effect of Tramadol in Patients with Malignant Diseases. *Wien. Med. Wochenschr.* 1984; 134 (8): 199–202.
70. Rodrigues N., Pereira E.R. Tramadol in Cancer Pain. *Current Therapeutic Research* 1989; 46 (6): 1142–1148.
71. Grond S., Zech D., Lynch J., Schug S., Lehmann K. Tramadol — a weak opioid for relief of cancer pain. *The Pain Clinic* 1992; 5 (4): 241–247.
72. Osipova N., Chissov V., Novikov G., Prokhorov B., Loseva N. Tramadol and buprenorphine: an alternative pharmacotherapy of chronic cancer pain/CCP/, Proceedings of the XVI International Cancer Congress, New Delhi/India/, October 30–November 5, 1994, s. 2935–2939, Monduzzi Editore, International Proceedings Division.
73. Osipova N.A., Novikov G.A., Beresnev V.A., Loseva N.A. Analgesic Effect of Tramadol in Cancer Patients with Chronic Pain: A comparison with Prolonged — Action Morphine Sulfate. *Current Therapeutic Research* 1991; 50 (6): 812–821.
74. Wilder-Smith C.H., Schimke J., Osterwalder B., Senn H.J. Oral tramadol, a mi-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer — related pain. *Ann. Oncol.* 1994; 5 (2): 141–146.
75. Tawfik M.O., Elborolossy K., Nasr F. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain. A double blind comparison against sustained release morphine. *Pain* 1990; 55: S377.
76. Brema F., Pastorino G., Martini M.C., Gottlieb A., Luzzani M., Libretti A. i wsp. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicenter trial. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1996; XVI (4/5): 109–116.
77. Bono A.V., Cuffari S. Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques. Etude comparative par rapport à la buprénorphine. *Drugs* 1997; 53 (supl. 2): 40–49.
78. Grond S., Radbruch L., Meuser T., Loick G., Sabatowski R., Lehmann K.A. High-Dose Tramadol in Comparison to Low-Dose Morphine for Cancer Pain. *J. Pain Symptom. Manage* 1999; 18: 174–179.
79. Petzke F., Radbruch L., Sabatowski R., Karthaus M., Mertens A. Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain—an open multicenter trial. *Support Care Cancer* 2000; 9: 48–54.
80. Leppert W., Łuczak J. Preliminary experience with the use of Tramal Long administered orally in the treatment of cancer pain, 11th Annual Scientific Meeting of the European association for Cancer Education (EACE). Warsaw, Poland April 22–25, 1998, Streszczenia. SVI–PC3.
81. Łuczak J., Kotlińska A., Leppert W., Andrzejewska J., Bączyk E., Sopata M. i wsp. Zastosowanie tramadolu (Tramalu) w zwalczaniu bólu nowotworowego. *Nowotwory* 1994; 44: 317–323.
82. Łuczak J., Kotlińska A., Andrzejewska J., Leppert W., Bączyk E., Sopata M. i wsp. The Use of Tramadol in the Treatment of Cancer Pain, Abstracts — Third Congress of the European Association for Palliative Care. *Journal of Palliative Care* 1994; 13: 96.
83. Leppert W., Łuczak J. Assessment of Analgesic Efficacy and Side-effects of Tramadol and Morphine Administered Orally in the Treatment of Cancer Pain—Letter to the Editor. *Progress in Palliative Care* 1997; 5 (1): 3–4.
84. Leppert W. Ocena przydatności analgetycznej i objawów ubocznych tramadolu i morfiny, podawanych drogą dożną w leczeniu bólu nowotworowego. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Poznaniu, Poznań 2000.