

## Wpływ tramadolu na procesy pamięci

### *The effect of tramadol on memory processes*

**Danuta Szkutnik-Fiedler, Michał Antoniów, Edmund Grześkowiak**

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

#### Streszczenie

W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa pod kątem wpływu tramadolu na procesy pamięci i funkcje poznawcze u ludzi. Przedstawiono także krótką charakterystykę rodzajów pamięci oraz jej zaburzeń. (*Farm Współ 2014; 7: 121-125*)

*Słowa kluczowe: tramadol, pamięć, ból*

#### Summary

The paper presents an analysis of the literature for the effect of tramadol on the processes of memory and cognitive function in humans. Also presented a brief description of the types of memory and its disorders. (*Farm Współ 2014; 7: 121-125*)

*Keywords: tramadol, memory, pain*

#### Wstęp

Tramadol jest ośrodkowo działającym analgetykiem często stosowanym w leczeniu bólu pooperacyjnego, jak również przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego. Efekt przeciwbólowy związany jest z agonistycznym działaniem na receptory opioidowe zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym oraz z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w synapsach zstępującego układu hamowania bólu na poziomie rdzenia [1,2].

Długotrwały ból może wiązać się z pojawianiem się u pacjentów stanów depresyjnych, co niejednokrotnie wiąże się także z negatywnym wpływem na pamięć i funkcje poznawcze, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami tych funkcji (np. u pacjentów cierpiących na choroby psychiczne lub depresję) [2,3]. Wykazano, iż przewlekły i silny ból może przyczyniać się do zaburzeń pamięci niezależnie od wieku pacjentów [4]. Stwierdzono również, że podczas silnego bólu może rozwinąć się amnezja lub głęboka utrata pamięci, stąd pacjent może odczuwać zmniejszenie bólu lub nawet przejść w stan bez bólu [5].

#### Charakterystyka pamięci oraz rodzaje jej zaburzeń

Pamięć definiowana jest jako zdolność do przechowywania, zachowywania i przywracania informacji. Wyróżniamy m.in.:

- pamięć krótkotrwałą, umożliwiającą odzyskanie informacji przez okres od kilku sekund do jednej minuty bez dokonywania powtórek, pamięć ta pozwala na wykonywanie podjętego zadania;
- długotrwałą wyraźną pamięć, dotyczącą faktów wyrwanych z kontekstu (pamięć semantyczna) oraz informacji specyficznych dla danego kontekstu, takiego jak czas i miejsce;
- pamięć ukrytą i proceduralną, powstałą na skutek nauki;
- pamięć epizodyczną warunkującą umiejętność powiązania odległych wydarzeń z miejscem i czasem w jakim one nastąpiły [3].

Dzięki możliwości zapamiętywania mamy możliwość uczenia się, rozpoznajemy miejsca i osoby, rozumiemy innych, wyrażamy w mowie własne myśli, mamy świadomość własnej tożsamości. Pamięć

pozwała planować, działać i oceniać. W przypadku utraty tej zdolności człowiek nie byłby w stanie samodzielnie funkcjonować [6].

Wśród różnych rodzajów zaburzeń pamięci wyróżnia się dwa rodzaje amnezji: amnezję postępową, gdy nie można zapamiętać nowych informacji, oraz amnezję wsteczną, kiedy pacjent nie może przypomnieć sobie wydarzeń sprzed choroby. Amnezja może być również podzielona na krótkotrwałą (przejściową) i długotrwałą. Za etiologię amnezji przejściowej uważa się globalną amnezję przemijającą oraz amnezję padaczkową, naczyniową, psychogenną i jatrogenną. Uważa się, że za tę ostatnią odpowiedzialne są głównie benzodiazepiny i leki antycholinergiczne [7].

### Wpływ leków na procesy pamięci

Wpływ leków na zaburzenia pamięci jest szczególnie widoczny u ludzi starszych, głównie z powodu politerapii. Wiadomo, iż zaburzenia pamięci związane są z procesem starzenia się, ale mogą też być pochodzenia jatrogennego, szczególnie wtedy, gdy zmiany w pamięci pojawiają się nagle, bez wcześniejszych objawów demencji. Działanie leków na pamięć może być bardziej lub mniej specyficzne i może poważnie oddziaływać na zdolność do zapamiętywania. Dlatego ustalenie rodzaju zaburzeń pamięci może mieć istotne znaczenie w identyfikacji leku odpowiedzialnego za tę dysfunkcję w czasie politerapii. Pogorszenie funkcji poznawczych wiąże się z blokowaniem receptorów dopaminergicznych, co powoduje pogorszenie wrażliwości neuronów kory czołowej, osłabienie przetwarzania informacji związanych z emocjami, a także ogólne spowolnienie psychoruchowe. Z blokowaniem receptorów noradrenergicznych wiąże się natomiast osłabienie mechanizmów ogólnego wzbudzenia i pogorszenie procesów uwagi, zwłaszcza czujności. Blokowanie przez lek (np. neuroleptyk lub leki przeciwparkinsonowskie w schizofrenii) receptorów cholinergicznych powoduje osłabienie mechanizmów wzbudzenia korowego, pamięci długoterminowej oraz brak hamowania niewłaściwych reakcji przez receptory nikotynowe alfa-7. Z blokującym działaniem leku na receptory histaminowe wiąże się zjawisko nadmiernej sedacji, zaś z blokowaniem receptorów glutaminergicznych (NMDA) osłabienie mechanizmów przetwarzania informacji związanych z bramkowaniem, skłonność do przeciążenia nadmiarem informacji i w konsekwencji nasilone zaburzenia uwagi, zwłaszcza jej selektywności. Poprawę funkcji poznawczych można natomiast

uzyskać poprzez oddziaływanie leku na układ dopaminergiczny, serotonergiczny, noradrenergiczny, cholinergiczny oraz glutaminergiczny. Zaburzenia funkcji czołowych tj. pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych wynikają z nieprawidłowej aktywności dopaminy w korze przedczołowej (co jest związane przede wszystkim z receptorami  $D_1$ ). Leki neuroleptyczne nowej generacji, które pobudzają receptory DA, jak amisulpiryd i arypiprazol lub agoniści receptorów DA (np. pergolid czy bromokryptyna) mogą korzystnie wpływać na funkcje poznawcze. Poprawę funkcji poznawczych można uzyskać również poprzez oddziaływanie na układ serotonergiczny mózgu, głównie dzięki stosowaniu leków działających agonistycznie w stosunku do receptorów serotonergicznych  $5-HT_{1A}$  (buspiron),  $5-HT_4$  (klozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina i ziprasidon) oraz antagonistycznie wobec receptorów  $5-HT_{2A}$  i  $5-HT_6$  [3].

### Wpływ tramadolu na procesy pamięci oraz funkcje poznawcze

Nieliczne dane piśmiennictwa potwierdzają stosunkowo korzystny wpływ tramadolu na poprawę pamięci u ludzi [7-15].

Analiza Chavant'a i wsp., w której wykorzystano informacje o przypadkach zaburzeń pamięci zgłoszonych do francuskiego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (FPVD) w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2009 roku wskazuje, że tramadol rzadko wpływał na zaburzenia pamięci w przeciwieństwie do np. benzodiazepin czy leków przeciwdrgawkowych [7].

Kowalczyk i wsp. wykazali np., że u ochotników narażonych na czynniki stresogenne przez okres 5. dni (ograniczenie godzin snu, mniejsze racje żywieniowe, skrajne temperatury otoczenia) przyjmujących przez cały okres badań tramadol łącznie z klobazamem, występował pozytywny wpływ w/w leków na funkcje poznawcze w porównaniu do grupy ochotników, którym nie podawano żadnych leków [8].

Wyniki badań przeprowadzonych przez Mintzer'a i wsp. wskazują, że tramadol podawany w dużych dawkach (do 800 mg na dobę) w porównaniu do morfiny korzystnie wpływa na funkcje poznawcze u osób uzależnionych od opioidów [9].

W 2005 roku Zacny przeprowadził badania mające na celu opis efektów psychomotorycznych i fizjologicznych po stosowaniu tramadolu w celach rekreacyjnych u lekomanów (22 ochotników w wieku 20-30 lat stosujących opioidy w celach rekreacyj-

nych, spożywających alkohol i palących marihuanę). Ochotnicy deklaruwali, że nie zażywali środków halucynogennych na 30 dni przed badaniem. Część ochotników otrzymała doustnie tramadol (50 lub 100 mg) lub morfinę (25 lub 40 mg), pozostałym podano 2 mg lorazepamu lub placebo. U pacjentów w równych odstępach czasu oceniano nastrój, sprawność psychofizyczną i funkcje fizjologiczne do 24 godzin od podania leków. Badanie wykazało, że funkcje psychomotoryczne i poznawcze zostały zaburzone tylko w grupie przyjmującej lorazepam, natomiast w grupie morfiny i tramadolu nie wykazano istotnego wpływu w porównaniu z placebo [10].

W badaniu Silvasti i wsp. [11] nad wpływem tramadolu na funkcje poznawcze u pacjentów w okresie pooperacyjnym wykazano brak różnic w porównaniu z morfiną. Jednak, jak sugeruje Modlińska [12], badanie dotyczyło chorych tylko w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym, co nie pozwala na wykluczenie wpływu leków anestetycznych oraz wpływu stanu klinicznego operowanych pacjentów.

W 2005 roku badano wpływ tramadolu na poziom bólu, zapis EEG i funkcje poznawcze u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą zwyrodnieniową stawów. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku ok. 75 lat skarżący się na ostry ból i cierpiący na chorobę zwyrodnieniową kolan, łokci, i bioder. Uczestnicy otrzymali dwie dawki tramadolu 50 mg w odstępie 30 minut. Stwierdzono, że u pacjentów wystąpiło istotne zmniejszenie poziomu bólu oraz nastąpiła poprawa funkcji poznawczych. Wykazano, że tramadol poprawia również nastrój, zdolność do wykonywania zadań oraz odwraca upośledzone funkcje poznawcze (niestabilność i obniżenie nastroju, brak motywacji, brak współpracy z otoczeniem, anhedonię) u osób wcześniej dotkniętych otępieniem. Autorzy wykazali, że stosowanie tramadolu u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym poprawia funkcje poznawcze pacjentów. Potwierdzają to zmiany w zapisie EEG: aktywność fal delta ( $\delta$ ) zmniejsza się z 50 do 33%, podczas gdy aktywność fal alfa ( $\alpha$ ) wzrasta z 12 do 25%. Natomiast aktywność szybkich fal beta ( $\beta$ ) wzrasta z 23 do 37% [12,13].

U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi i zaburzeniami funkcji poznawczych obserwuje się deficyt dopaminy, norepinefryny i acetylocholino biorących udział m.in. w procesach uwagi i czuwania oraz w funkcjach językowych (dopamina). Modlińska [12] sugeruje, że skoro przyczyną demencji są zaburzenia

uwalniania i wychwytu neurotransmiterów, tramadol, ze względu na swój nieopioidowy mechanizm działania, może odwracać ten efekt. Redukcja uwalniania neuroprzekazników jest bowiem częściowo kompensowana przez zmniejszony wychwyt zwrotny i gromadzenie się monoamin w przestrzeni synaptycznej, co w efekcie prowadzi do przywrócenia funkcji w tych obszarach mózgu, które uległy stłumieniu czy deaktywacji. Czynniki dopaminergiczne poprawiają czujność, uwagę, koncentrację, umiejętności językowe, pamięć. Korzystny pod względem analgetycznym mechanizm aktywacji procesów hamowania w drogach zstępujących zapewnia jednocześnie zmniejszenie zaburzeń poznawczych [12].

Kwok i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu porównanie funkcji poznawczych po zastosowaniu fentanylu i tramadolu w okresie pooperacyjnym (pacjenci po zabiegach na jelicie grubym). Funkcje poznawcze u pacjentów oceniano przed operacją, a następnie w pierwszym i drugim dniu po zabiegu. Do oceny uwagi i pamięci krótkotrwałej niewerbalnej użyto testu, który polegał na zapamiętaniu, a następnie odtworzeniu po 10 sekundach 10. wzorów geometrycznych. Wykazano, że tramadol i fentanyl wykazują podobny wpływ na funkcje poznawcze w pierwszej i drugiej dobie po zabiegu, jednak pacjenci otrzymujący tramadol byli bardziej zmotywowani do rozwiązywania zadań i deklarowali mniejszy stopień nasilenia bólu w pierwszym dniu po operacji mimo, iż stosunek siły działania przeciwbólowego fentanylu do tramadolu wynosi 1000:1 [14].

Wykazano także korzyści ze stosowania tramadolu jako leku znoszącego objawy katatonii. W 2008 roku opisano przypadek poprawy objawów katatonii u 75-letniej kobiety stosującej tramadol. Pacjentka przez ostatnich 40 lat cierpiała na zaburzenia schizoafektywne. Nigdy wcześniej nie miała zdiagnozowanej katatonii, stosowała neuroleptyki takie jak: pipotiazyna, flufenazyna i haloperydol. Pacjentka przeżyła objawy katatoniczne trwające 5 dni z objawami: mutyzm (brak kontaktu werbalnego pomimo braku uszkodzenia ośrodka mowy), apragmatyzm i opozycjonizm (w tym odmowa jedzenia). U pacjentki zastosowano lorazepam w dawce 2,5 mg. Objawy katatonii minęły, jednak następnego dnia zaobserwowano kolejny rzut katatonii. W 4. dniu zastosowano tramadol w dawce 200 mg w celu wspomoczenia leczenia pierwszego rzutu bólu kości i stawów za pomocą paracetamolu. Leczenie bólu tramadolem kontynuowano

przez kolejne 3 dni. Pacjentka została wypisana ze szpitala z informacją dalszego stosowania tramadolu w dawce 200 mg na dobę. Katatonii pojawiła się u tej pacjentki jeszcze po 3. i 6. miesiącach od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Za każdym razem przebywała na oddziale szpitalnym i była leczona tylko tramadolem w dawce 200 mg/dobę. Wybór tramadolu był podyktowany następującymi czynnikami: objawy katatoniczne pojawiły się u pacjentki podczas stosowania u niej lorazepam, tramadol był lekiem skutecznym podczas pierwszych objawów katatonii, tramadol jest wskazany u pacjentów z umiarkowanym do średnio umiarkowanym bólem przewlekłym. Podczas leczenia tramadolem katatonii minęła w ciągu 72 godzin i nie wystąpiła w przeciągu następnego roku [15].

Należy jednak pamiętać, że stosowanie tramadolu u pacjentów starszych może wiązać się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, m.in. delirium pooperacyjne. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka dla rozwoju delirium, a same opioidy, wg Modlińskiej [12] są przyczyną od 27 do 76% przypadków jego występowania. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Brouquet i wsp. [16] którzy sugerują, aby u osób w podeszłym wieku po poważnych zabiegach operacyjnych tramadol stosować z ostrożnością (z reguły należy zmniejszyć dawkę). Ghosh i wsp. [17] opisują wystąpienie delirium pooperacyjnego po zastosowaniu tramadolu (podanie dożylnie, dawka 100 mg 2 razy na dobę) u młodszej pacjentki (55 lat)

przyjętej na oddział ratunkowy z zespołem ostrego brzucha. Autorzy uważają, iż czynnikiem sprawczym tego zjawiska odpowiedzialnym jest główny metabolit tramadolu O-demetylotramadol, który wywiera działanie hamujące na receptory M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> muskarynowe oraz hamuje transmisję cholinergiczną w układzie nerwowym, co wywołuje stan splątania. Także Han i wsp. [18] potwierdzają, że antycholinergiczne działanie leków może indukować delirium u pacjentów, zwłaszcza starszych.

Podsumowując, w terapii bólu przewlekłego istotne jest uwzględnienie wpływu podawanych leków na procesy pamięci i zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza u pacjentów geriatrycznych oraz u pacjentów ze współistniejącą depresją czy chorobą psychiczną. Tramadol wydaje się być jednym z bezpieczniejszych i klinicznie korzystnych leków przeciwbólowych w w/w grupach pacjentów z uwagi na komponentę antydepresyjną [19-21].

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Danuta Szkutnik-Fiedler

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ d.szuknik@wp.pl

#### Piśmiennictwo

1. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61(6):978-92.
2. Szkutnik-Fiedler D, Grześkowiak E, Wyrowski Ł. Ból przewlekły i depresja. *Farm Wsp* 2014;7:1-4.
3. Borkowska A. Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego; 2005. str. 7-22, 30-40, 45-53.
4. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ i wsp. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain* 2011;27(1):70-5.
5. Choi DS, Choi DY, Whittington RA, Nedeljković SS. Sudden amnesia resulting in pain relief: the relationship between memory and pain. *Pain* 2007;132(1-2):206-10.
6. www.wh.agh.edu.pl/other/.../3\_2012\_05\_16\_00\_05\_30\_Pamiec.doc. Data wejścia 15.09.2014.
7. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C i wsp. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(6):898-904.
8. Kowalczyk M, Nowicka A, Antkowiak B i wsp. Psychosomatic reactions to a stressful environment and an attempt at pharmacological modification. *Med Sci Monit* 2001;7(5):953-61.
9. Mintzer MZ, Lanier RK, Lofwall MR i wsp. Effects of repeated tramadol and morphine administration on psychomotor and cognitive performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2010;111(3):265-8.

10. Zacny JP. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. *Drug Alcohol Depend* 2005;80(2):273-8.
11. Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M, Rosenberg PH. Comparison of intravenous patient-control analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:448-55.
12. Modlińska A. Tramadol – metabolizm; wpływ na funkcje poznawcze. *Psychoonkologia* 2007;11 (1-2):12-8.
13. Freye E, Levy JV. The effects of tramadol on pain relief, fast EEG-power spectrum and cognitive function in elderly patients with chronic osteoarthritis (OA). *Acute Pain* 2006;8:55-61.
14. Kwok FJ, Yuen TS, Ng VM. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 2006;18(3):205-10.
15. Follet M, Lemoine X, Desbordes M i wsp. Tramadol improves catatonia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(8):1996-7.
16. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S i wsp. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010;251(4):759-65.
17. Ghosh S, Mondal SK, Bhattacharya A, Saddichha S. Acute Delirium due to Parenteral Tramadol. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013: 492685. doi: 10.1155/2013/492685.
18. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(12):2203-10.
19. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011;19(2):123-30.
20. Szkutnik-Fiedler D, Kus K, Balcerkiewicz M i wsp. Concomitant use of tramadol and venlafaxine – evaluation of antidepressant-like activity and other behavioral effects in rats. *Pharmacol Rep* 2012;64 (6):1350-8.
21. Szkutnik-Fiedler D, Lepsza E, Ziemiańska A, Grześkowiak E. Tramadol - lek na depresję? *Gaz Farm* 2012, 2 (238):32-5.