

Tapentadol w leczeniu przewlekłego bólu związanego z nowotworem

Tapentadol in the treatment of tumor-related chronic pain

Tomasz Dzierżanowski^{1,2,3}, Aleksandra Ciałkowska-Rysz¹

¹Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA w Warszawie

³Ośrodek Hospicjum Domowe NZOZ Zgromadzenia Księży Marianów w Warszawie

Streszczenie

Tapentadol jest nowym analgetykiem o podwójnym mechanizmie działania, pierwszym przedstawicielem ośrodkowo działających leków przeciwbólowych określanymi jako MOR-NRI. Wykazuje działanie agonistyczne w stosunku do receptorów μ (MOR) oraz działanie nieopiodowe, hamując wychwyty zwrotny norepinefryny na poziomie rdzenia kręgowego (NRI). Te dwa mechanizmy wykazują działanie synergistyczne, klinicznie potwierdzone w wielu postaciach bólu nocycyptywnego i neuropatycznego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono miejsce tapentadolu w leczeniu bólu związanego z nowotworem w porównaniu z innymi opioidami III szczebla drabiny analgetycznej.

Słowa kluczowe: tapentadol, ból przewlekły, ból nowotworowy, opioidy, Evidence Based Medicine.

Abstract

Tapentadol is a novel analgesic of a dual mechanism of action, the first representative of the centrally acting analgesic drugs called MOR-NRI. It has the agonistic activity towards μ receptors (MOR) and non-opioid – inhibiting norepinephrine reuptake (NRI) at the spinal cord level. These two mechanisms unveil synergy, clinically confirmed in multiple kinds of nociceptive and neuropathic pain. In this paper, we described the place of tapentadol in the treatment of tumor-related pain, in comparison to other III step opioids of the analgesic ladder.

Key words: tapentadol, chronic pain, cancer pain, opioids, Evidence Based Medicine.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Ośrodek Hospicjum Domowe NZOZ Zgromadzenia Księży Marianów w Warszawie, ul. Tykocińska 27/35, 03-575 Warszawa, tel. +48 601 334 001, e-mail: tomasz.dzierzanowski@adiutus.pl

WPROWADZENIE

Przewlekły ból występuje u 52% pacjentów z chorobą nowotworową oraz u 64% chorych w jej zaawansowanym stadium. Istotnie obniża jakość życia chorych, prowadzi do pojawienia się lub nasilenia zaburzeń lękowych, depresyjnych i psychoetycznych, a – nieefektywnie leczony – nawet do prób samobójczych. Znacznie podwyższa też koszty terapii [1]. W strategii leczenia przewlekłego bólu związanego z nowotworem (bólu nowotworowego) najistotniejszą rolę odgrywa farmakoterapia, zgodnie z zaproponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1986 r. tzw. drabiną analgetyczną, z późniejszymi modyfikacjami opartymi na wynikach nowych badań klinicznych i przeglądów

systematycznych, zawartymi w najnowszych zaleceniach uznanych towarzystw naukowych [2–4]. Najważniejszą zasadą jest wybór leku w zależności od natężenia bólu. Ból słaby (NRS 0–3) leczony jest analgetykami nieopiodowymi, umiarkowany (NRS 4–6) – słabymi opioidami lub małymi dawkami silnych opioidów, a ból silny (NRS 7–10) – silnymi opioidami. Na każdym z tych trzech szczebli, w zależności od sytuacji, szczególnie w bólu z komponentą neuropatyczną, należy rozważyć dołączenie koanalgetyku [5].

Od wielu lat bardzo niewiele nowych leków zostało wprowadzonych do leczenia przewlekłego bólu. W 2008 r. Agencja ds. Żywności i Leków USA dopuściła do stosowania w bólu umiarkowanym do silnego u pacjentów dorosłych nowy lek – tapenta-

dol, dzięki czemu istotnie zwiększyły się możliwości leczenia bólu związanego z nowotworem oraz bólu nienowotworowego [6]. W Polsce do niedawna dostępne były wszystkie, z wyjątkiem hydromorfonu, najważniejsze silne opioidy: morfina, oksykodon, buprenorfina, fentanyl i metadon. Kilka lat temu także tapentadol został zarejestrowany do leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Pod koniec 2016 r. uzyskał status leku refundowanego w leczeniu przewlekłego bólu o dużym natężeniu w przebiegu chorób nowotworowych u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu po zastosowaniu morfiny o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu lub u których nie jest ona tolerowana.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe możliwości lecznicze, jakie daje tapentadol, szczególnie w kontekście zaleceń klinicznych, które od kilku lat nie były aktualizowane i nie obejmują niektórych obecnie szeroko stosowanych nowych leków.

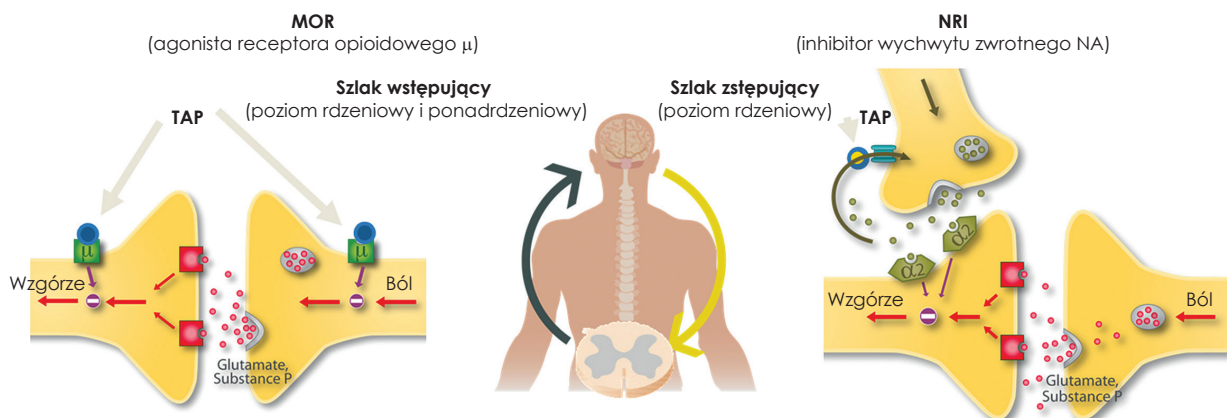
MECHANIZM DZIAŁANIA

Tapentadol (chlorowodorek 3-[(1R,2R)-3-(dimetylamino)-1-etylo-2-metylopropylo]fenolu) jest ośrodkowym analgetykiem o podwójnym mechanizmie działania: agonistycznym w stosunku do receptorów opioidowych oraz hamującym wychwyt zwrotny norepinefryny (noradrenaliny). Tapentadol jest pierwszym przedstawicielem nowych ośrodkowo działających analgetyków, łączących w jednej cząsteczce dwa mechanizmy działania: agonisty receptora opioidowego (MOR) i inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI). Tapentadol selektywnie łączy się z receptorami μ , ponad dziesięciokrotnie silniej niż z receptorami δ i κ . Aktywacja receptorów opioidowych hamuje presynaptyczne uwalnianie neurotransmiterów w drogach wstępujących (ryc. 1.). W stosunku do morfiny powinowactwo do receptorów μ jest

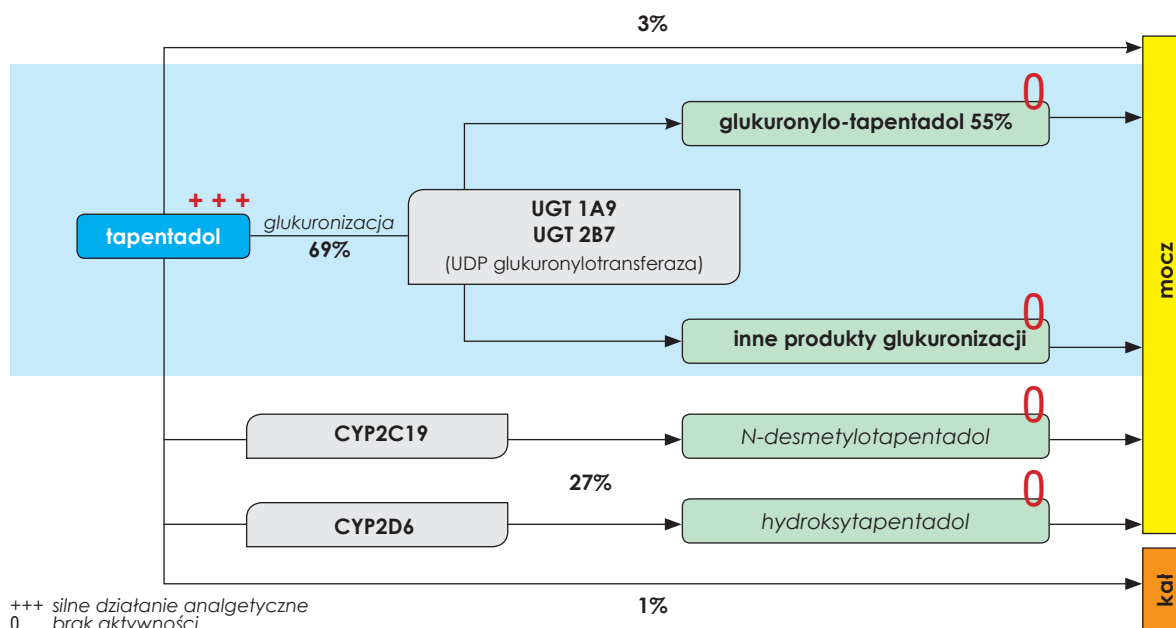
blisko 50-krotnie słabsze, jednakże efekt przeciwbólowy jest tylko około trzykrotnie mniejszy. Przyczyną jest drugi, obok opioidowego, mechanizm działania analgetycznego, polegający na inhibicji wychwyty zwrotnego norepinefryny, z siłą porównywalną w modelach zwierzęcych do wenlafaksyny, z niewielkim wpływem na wychwyt zwrotny serotoniny [7]. Zwiększenie stężenia norepinefryny w przestrzeni synaptycznej oraz w następstwie tego aktywacja postsynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych zstępujących włókien hamujących w rogach tylnych rdzenia powoduje przerwanie utrzymującej się przewlekłej stymulacji bólowej. Te dwa mechanizmy działania wykazują synergizm hiperaddycyjny, większy od zwykłego sumowania się efektu każdego z nich [8]. Udział tych mechanizmów w łagodzeniu bólu zależy od rodzaju bólu. W bólu nocyceptywnym dominuje mechanizm opioidowy. W różnych badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że w przypadku bólu neuropatycznego dominującym mechanizmem jest hamowanie wychwyty norepinefryny, a głównym miejscem uchwytu jest rdzeń kręgowy [9]. W niektórych modelach zwierzęcych bólu neuropatycznego, jak na przykład w bolesnej neuropatii cukrzycowej, tapentadol, w przeciwieństwie do morfiny, okazał się skuteczny w hamowaniu hiperalgezji termicznej [10]. Doświadczenie to sugeruje istotną rolę mechanizmu nieopioidowego w uśmierzaniu bólu z komponentą neuropatyczną, co tłumaczy skuteczność tapentadolu w leczeniu bólu neuropatycznego w badaniach klinicznych wspomnianych w dalszej części niniejszego opracowania.

FARMAKOKINETYKA

Tapentadol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, niezależnie od przyjmowanych pokarmów i ulega silnemu efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Biodostępność całkowita po podaniu doustnym wynosi tylko 32% i jest porównywalna do biodostępności morfiny. Stężenie maksymal-



Ryc. 1. Mechanizm działania tapentadolu [7]



Ryc. 2. Metabolizm i eliminacja tapentadolu

ne (C_{max}) po podaniu postaci doustnych wynosi 5,0 godzin dla form o przedłużonym działaniu (PR). Bardzo znaczna objętość dystrybucji (540 l po podaniu dożylnym), charakterystyczna dla małych zasadowych i lipofilnych cząsteczek, wskazuje na istotną dystrybucję wewnątrzkomórkową. Mimo to tapentadol jest eliminowany szybko. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 4 godziny. Nie zachodzi więc zjawisko kumulacji leku [11]. Tylko w 20% lek związany jest z białkami osocza [12].

Tapentadol metabolizowany jest głównie w wątrobie za pośrednictwem glukuroniltransferazy urydynodifosforanowej (glukuroniltransferaza UDP – UGT), izoenzymów UGT1A9 i UGT2B7, do nieaktywnych koniugatów glukuronylowych lub siarczanowych, przede wszystkim do glukuronylo-O-tapentadolu (55%). W niewielkim stopniu tapentadol ulega metabolizmowi mikrosomalnemu CYP2C19 do N-desmetylotapentadolu (13%) i CYP2D6 do hydroksytapentadolu (2%). Dlatego też nie wpływa na poszczególne izoenzymy cytochromu P450, w wyjątkiem niewielkiego hamowania CYP2D6. W umiarkowanej niewydolności wątroby należy zredukować dawkę leku, w ciężkiej niewydolności lek nie powinien być podawany. Tapentadol i jego nieaktywne metabolity wydalane są w 99% z moczem, w tym 69% w formie skoniugowanej, 27% w formie innych metabolitów i 3% w formie niezmięnionej. Jedynie 1% leku wydalany jest z kałem (ryc. 2.) [13].

U osób starszych średnia ekspozycja na tapentadol (AUC) nie różni się istotnie w porównaniu z występującą u osób młodych, a stężenie maksymalne (C_{max}) zmniejsza się nieznacznie (o 16%). Niewydolność nerek skutkuje zwiększeniem stężenia nieaktywnego metabolitu (glukuronylo-O-tapentadolu).

INTERAKCJE LEKOWE

Niski stopień wiązania z białkami osocza (20%) sprawia, że interakcje wynikające ze wzajemnego wypierania leków z połączeń białkowych są mało prawdopodobne. Metabolizm polegający głównie na glukuronizacji i w nieistotnym stopniu na metabolizmie mikrosomalnym, dlatego ryzyko interakcji na poziomie układu CYP jest znikome [12]. Wiele niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwas acetylosalicylowy, oraz paracetamol stosowane często w leczeniu bólu ulegają również glukuronizacji za pośrednictwem różnych izoenzymów UGT, w tym UGT1A9 oraz UGT2B7, jednak w dwóch otwartych skrzyżowanych badaniach z randomizacją nie stwierdzono istotnych zmian w farmakokinetyce tapentadolu [14]. Niemniej, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów tych izoenzymów, np. ketokonazolu czy flukonazolu, może powodować zwiększenie osoczowego stężenia tapentadolu. Analogicznie jednoczesne stosowanie silnych induktorów (np. ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny – *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmniejszenia skuteczności tapentadolu.

Mimo że tapentadol nie hamuje istotnie wychwytu zwrotnego serotoniny, istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego podczas stosowania tapentadolu jednocześnie z lekami serotonergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Objawy (spłatanie, pobudzenie, gorączka, pocenie się, ataksja, hiperrefleksja, mioklonie, biegunka) szybko ustępują po odstawieniu leków serotonergicznych.

Należy unikać stosowania tapentadolu u pacjentów przyjmujących inhibitory monoamino oksydazy

(inhibitory MAO) oraz w okresie do 14 dni od zakończenia ich stosowania, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia noradrenaliny w synapsach, a w następstwie tego – na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia, takich jak przełom nadciśnieniowy.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Dane kliniczne zastosowania tapentadolu w leczeniu bólu niezwiązanego z nowotworem są liczne, dotyczą m.in. bolesnej neuropatii cukrzycowej, przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa czy bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Przeprowadzono również wiele prób klinicznych zastosowania leku u chorych na nowotwór.

W badaniu obserwacyjnym z udziałem 36 pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym 69% stanowili chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym, 25% – chłoniaki), u których występował ból o natężeniu co najmniej NRS 4, przyjmujących wcześniej głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol lub słaby opioid, tapentadol w dawkach dobowych 200–260 mg powodował redukcję bólu w stopniu klinicznie znaczącym (–7 punktów w skali NRS). W badaniu tym stwierdzono również znaczną poprawę jakości snu, wpływu ciężkości objawów na jakość życia oraz brak nasilenia zaparcia stolca [15].

Ból w przebiegu szpiczaka mnogiego jest związany głównie z destrukcją kości i złamaniami patologicznymi. Ból kostny jest bólem o charakterze mieszanym, nocyceptywno-neuropatycznym. W 12-tygodniowym badaniu z udziałem 25 pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami, zastosowano tapentadol w dawce początkowej 100 mg/dobę, a następnie stopniowo zwiększano dawkę do średniej dawki 243,5 mg/dobę (40% pacjentów otrzymywało dawkę powyżej 300 mg/dobę). Uzyskano stałe zmniejszanie się natężenia bólu w kolejnych tygodniach obserwacji oraz jednocześnie poprawę jakości życia, sprawności psychicznej i mentalnej. Zaobserwowano istotną redukcję średniej wartości w skali DN4, mierzącej ryzyko występowania bólu neuropatycznego, a także odsetek pacjentów z wartością DN4 \geq 4, wskazującą na neuropatyczny charakter bólu. Na koniec tego badania żaden pacjent nie wykazywał wartości DN4 \geq 4. Oznacza to, że tapentadol bardzo dobrze nadaje się do leczenia bólu kostnego, w szczególności z silnie zaznaczoną komponentą neuropatyczną [16].

W wymienionym wyżej badaniu klinicznym wykazano skuteczność tapentadolu podawanego u chorych nieprzyjmujących wcześniej żadnych opioidów. Z kolei przedmiotem kolejnego badania z randomizacją była skuteczność konwersji tramadolu na tapentadol w przypadku nieskuteczności

tramadolu lub braku satysfakcji pacjenta z leczenia tramadolem. Odpowiedź kliniczną uzyskano u 69,8% pacjentów. Tapentadol okazał się zatem skutecznym rozwiązaniem w przypadku konieczności zaprzestania leczenia tramadolem [17].

Z kolei w innym badaniu z randomizacją poddano ocenie zamianę na tapentadol silnych opioidów podawanych według zegara u pacjentów z dobrze kontrolowanym przewlekłym bólem pochodzenia nowotworowego. Porównano skuteczność tapentadolu do morfiny, jako leku referencyjnego, u chorych leczonych skutecznie morfiną, oksykodonom lub fentanylem. Po siedmiu dniach badania uzyskano utrzymanie efektu analgetycznego u 98% chorych, którym podano morfinę oraz u 84% chorych otrzymujących tapentadol. Przyjęto współczynniki konwersji tapentadol : morfina : oksykodon: fentanyl = 10 : 2 : 3 : 0,03, co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi EAPC. Tapentadol rzadziej od morfiny wywoływał zaparcie (12% vs 20%) oraz wymioty (6% vs 26%) [18].

Istnieją pojedyncze doniesienia o skutecznym zastosowaniu tapentadolu w miejsce metadonu z jednoczesną lepszą tolerancją leczenia [19].

W wielośrodkowym badaniu porównawczym z randomizacją tapentadol okazał się podobnie skuteczny jak morfina. Do badania zakwalifikowano 505 pacjentów nieleczonych dotychczas opioidami lub u których nie osiągnięto satysfakcjonującej analgezji po opioidach. Docelowa odpowiedź kliniczna została osiągnięta u 61,9% chorych w porównaniu z 68,8% leczonych morfiną. W trakcie leczenia tapentadolem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, było około dwukrotnie mniejsze [20].

W japońskim badaniu porównawczym z randomizacją, z udziałem 236 pacjentów z przewlekłym bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej, tapentadol wykazywał skuteczność przeciwbólową porównywalną z oksykodonom, podobną częstość występowania działań niepożądanych, jednakże w grupie pacjentów leczonych tapentadolem odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym (zaparcie, nudności) w stosunku do grupy pacjentów leczonych oksykodonom. Pacjenci w tym badaniu zgłaszali ból o natężeniu o najmniej NRS 4 i nie przyjmowali wcześniej analgetyków opioidowych z wyjątkiem małych dawek kodeiny lub dihydrokodeiny jako środki przeciwbólowe [21].

SPOSÓB STOSOWANIA

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (Palexia® retard) u chorych nieotrzymujących

wcześniej żadnych opioidów leczenie należy rozpocząć dawką 50 mg podawaną co 12 godzin. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększać o kolejne 50 mg co 3 dni, do maksymalnej w bólu przewlekłym 500 mg na dobę [22].

RÓWNOWAŻNOŚĆ ANALGETYCZNA

W małym badaniu prospektywnym określono wskaźniki konwersji tapentadol : morfina, w zależności od kierunku zamiany, na 3,9 : 1, gdy tapentadol zamieniano na morfinę, oraz 4,5 : 1, gdy dokonywano konwersji z tapentadolu na morfinę [23]. Jednak zarówno autorzy tego badania, jak i wspomnianych wyżej przyjmują wskaźnik konwersji 1 : 3,3. Z kolei w innym badaniu z randomizacją dawki 100–250 mg tapentadolu były równie skuteczne jak 40–100 mg morfiny (modalne dawki dobowe odpowiednio 300 i 120 mg), wskazując na wskaźnik konwersji tapentadol : morfina = 2,5 : 1 [24]. W dobrej jakości badaniu z randomizacją tapentadol w dawkach 25–200 mg był równoważny analgetycznie 5–40 mg oksykodonu [25].

Autor niniejszego opracowania w praktyce klinicznej przyjmuje wskaźnik tapentadol : morfina = 3,3 : 1, to znaczy, że 30 mg morfiny odpowiada ok. 100 mg tapentadolu. Jednak należy ostrożnie podchodzić do wskaźników konwersji, w szczególności w odniesieniu do bólu neuropatycznego, dla którego, ze względu na szczególnie mechanizm działania, skuteczne mogą okazać się mniejsze dawki tapentadolu niż wyliczone z powyższych proporcji. Dlatego też być może większy odsetek pacjentów z bólem neuropatycznym osiągnie zakładany cel analgetyczny, niż gdyby stosowali inne opioidy. Wymaga to dalszych badań klinicznych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Profil działań niepożądanych jest typowy jak dla innych opioidów, jednakże stosunkowo niewielkie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego μ oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego norepinefryny skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla agonistów receptora opioidowego μ z zachowaniem jednocześnie silnego działania przeciwbólowego (*μ -sparing effect*) [7]. Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) należą sennaść, zawroty i bóle głowy oraz nudności i zaparcia. Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania uboczne to: zaburzenia lękowe lub depresyjne, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia uwagi, mioklonie, utrata apetytu, nagłe zaczerwienienie twarzy, wymioty, biegunka, dyspepsja, świąd, wy-

syпка, nadmierne poty, obrzęki obwodowe, astenia i suchość błon śluzowych. Podobnie też do innych analgetyków opioidowych, depresja oddechowa należy do objawów rzadkich, to jest występujących z częstością mniejszą niż 1/1000.

Tapentadol cechuje mniejszy w porównaniu z innymi opioidami potencjał wywoływania zależności fizycznej, ryzyko nadużywania lub używania do celów rekreacyjnych. Objawy odstawienne po nagłym zaprzestaniu przyjmowania tapentadolu są rzadkie i łagodne. Mniejsze jest również ryzyko rozwoju tolerancji [28].

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka myśli samobójczych w przypadku stosowania tapentadolu.

W porównaniu z innymi opioidami tapentadol charakteryzuje się porównywalną skutecznością przy korzystniejszym profilu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W mniejszym stopniu wpływa na występowanie zaparcia stolca oraz nudności i wymiotów w stosunku do oksykodonu oraz morfiny [18, 20, 21, 26]. W badaniach klinicznych porównujących tapentadol z innymi opioidami stwierdzono mniejszy odsetek pacjentów przerywających leczenie w grupie leczonej tapentadolem niż w grupie leczonej oksykodonem oraz korzystny wpływ leczenia tapentadolem na poprawę parametrów oceny jakości życia [28].

WSKAZANIA I MIEJSCE TAPENTADOLU W OPIECE PALIATYWNEJ

Tapentadol jest nowym lekiem stosowanym w opiece paliatywnej. Jego miejsce wyznacza unikatowa farmakodynamika (podwójny mechanizm działania analgetycznego), korzystna farmakokinetyka oraz profil działań niepożądanych.

Wskazaniem rejestracyjnym dla tapentadolu PR dostępnym w Polsce jest leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Na podstawie przeglądu systematycznego tapentadolu w porównaniu do innych opioidów, tapentadol jest klasyfikowany jako opioid III szczebla drabiny analgetycznej [27]. Warto zwrócić uwagę, że zalecana dawka maksymalna wynosi 500 mg/dobę. Nie wynika to jednak z efektu pułapowego czy toksyczności, lecz z faktu braku danych klinicznych z zastosowaniem wyższych dawek. Średnie skuteczne dawki tapentadolu PR w badaniach klinicznych fazy III/IIIb wynosiły 200–380 mg/dobę [28]. Podobnie jak w przypadku innych leków, można przypuszczać, że wraz z powszechnym stosowaniem leku i dalszymi badaniami klinicznymi możliwość stosowania większych dawek zostanie zwerfikowana.

Tapentadol okazał się bardzo skuteczny nie tylko w bólu związanym z nowotworem, ale też w przebiegu chorób nieonkologicznych. W licznych dobrej jakości badaniach klinicznych wykazano bardzo dobrą skuteczność w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, bolesnej neuropatii cukrzycowej, dyskopatii lędźwiowej, w bólach mięśniowo-szkieletowych i innych stanach przewlekłego ciężkiego bólu. Przedstawienie bogatej literatury wymaga odrębnego opracowania.

Podwójny mechanizm działania, opioidowy i noradrenergiczny, sprawia, że lek może okazać się szczególnie skutecznym elementem farmakoterapii bólu z obecną komponentą neuropatyczną.

Obecny status refundacyjny tapentadolu PR (poziom odpłatności – bezpłatny) obejmuje leczenie przewlekłego bólu nowotworowego u chorych dorosłych w sytuacji nieskuteczności doustnej morfiny o przedłużonym działaniu lub w przypadku jej nietolerancji. Typowym przykładem wydaje się zaparcie stolca czy wymioty wywołane morfiną. Tapentadol ze względu na korzystniejszy profil działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego może być więc korzystnym wyborem. Innym stanem wymagającym zrezygnowania z morfiny jest niewydolność nerek. Tapentadol może być wówczas jedną z opcji, gdyż wydalany jest z moczem w formie nieaktywnych metabolitów. Niewielkie ryzyko interakcji również może stać za wyborem tapentadolu w przypadku polipragmazji, częściej u pacjentów w opiece paliatywnej.

Podsumowując – tapentadol jest lekiem nowym, nieujęty – podobnie jak inne najnowsze leki – w ostatnich zaleceniach towarzystw naukowych, co w żadnym wypadku nie wskazuje, że jest lekiem niezalecanym, lecz że wytyczne z 2012 r. wymagają aktualizacji i uwzględnienia nowych możliwości terapeutycznych. Dostępne dowody kliniczne zachęcają do stosowania tapentadolu zarówno w leczeniu bólu nocyceptywnego, jak i bólu z komponentą neuropatyczną.

Zdaniem autorów trzeba podkreślić, że wskazania kliniczne wynikające z wyżej omówionych dowodów klinicznych są znacznie szersze niż określone statusem refundacyjnym.

DOSTĘPNE PREPARATY

W chwili redagowania tego artykułu dostępne były preparaty:

Palexia® retard tabl. o przedłużonym uwalnianiu 50, 100, 150, 200 i 250 mg (60 tabl. w opakowaniu).

Należy podawać zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Autorzy otrzymywali wynagrodzenie za wykłady i publikacje oraz korzystali ze wsparcia w udziale w konferencjach ze strony firmy Stada (dawniej Grunenthal), producenta leku tapentadol, w ostatnich 3 latach. Dziękujemy firmie Stada za dostarczenie, na nasz wniosek, literatury niezbędnej do przygotowania niniejszego opracowania oraz za pomoc w graficznym przygotowaniu ryciny 1.

PIŚMIENNICTWO

- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- World Health Organization. *Cancer pain relief*. 2nd ed. WHO, Geneva 1995
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii139-154.
- Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Medycyna Paliatywna* 2014; 6: 1-6.
- Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011; 25: 359-370.
- Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-276.
- Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 312-320.
- Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. μ -opioid and noradrenergic $\alpha(2)$ -adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain* 2011; 152: 131-139.
- Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2010; 470: 91-94.
- Göhler K, Brett M, Smit JW, et al. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 338-348.
- Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett* 2008; 2: 67-75.
- Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, et al. Absorption, metabolism, and excretion of ^{14}C -labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2007; 32: 163-169.
- Smit JW, Oh C, Rengelshausen J, et al. B Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 25-34.

15. Brunetti GA, Palumbo G, Morano GS, et al. Tapentadol PR for Pain Syndromes in Real Life Patients with Hematological Malignancy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2016; 14: 68-74.
16. Coluzzi F, Raffa RB, Pergolizzi J, et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res* 2015; 8: 229-238.
17. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumour-related pain. *Eur J Pain* 2016; 20: 1513-1518.
18. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 501-511.
19. Mercadante S, Ferrera P, Adile C. Switching from methadone to tapentadol for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: e3-5.
20. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17: 329-343.
21. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1399-1409.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_palexia_ret_50_0.pdf
23. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 661-666.
24. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; 16: 27-40.
25. Afilalo M, Etropolski M, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Invest* 2010; 30: 489-505.
26. Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther* 2011; 28: 401-417.
27. Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1907-1930.
28. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, et al. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37: 94-113.