

Tapentadol – nowy analgetyk opioidowy

Tapentadol – a new opioid agonist

Dorota Kołodziej

Apteka szpitalna, Pleszewskie Centrum Medyczne, Pleszew

Streszczenie

Tapentadol jest agonistą opioidowego receptora mi oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Oba mechanizmy mają udział w analgetycznym efekcie leku i wykazują wyraźną wzajemną synergistyczną reakcję. Potencjał analgetyczny leku jest 2 do 3 razy mniejszy niż morfiny, mimo 50-krotnie mniejszego powinowactwa do receptora opioidowego. Mniejsze powinowactwo sprawia, że lek rzadziej wywołuje tradycyjnie kojarzone z opioidami działania niepożądane, związane z przewodem pokarmowym. Lek wykazuje korzystne właściwości farmakokinetyczne. W Polsce jest zarejestrowana forma doustna leku: tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym uwalnianiu i roztwór doustny. Tapentadol może być szczególnie przydatny w leczeniu bólu przewlekłego z komponentą neuropatyczną oraz u pacjentów ze znaną historią ciężkich wymiotów i mdłości po innych opioidach. (*Farm Współ 2015; 8: 1-9*)

Słowa kluczowe: tapentadol, ból ostry, ból neuropatyczny, opioidy

Summary

Tapentadol is a μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. Both mechanisms of action contribute to the analgesic effect of tapentadol and they demonstrate synergistic interaction. Its analgesic potency is 2 to 3 times less than of morphine, despite its 50-fold less affinity to μ -receptor. Reduced affinity makes the drug cause less treatment-emergent adverse events, especially gastrointestinal, comparing to other opioids. The drug has favourable pharmacokinetic profile. In Poland there are available oral forms: coated tablets, extended-release tablets and oral solution. Tapentadol might be particularly useful treating chronic neuropathic pain and in patients with known history of severe opioid-induced nausea and vomiting. (*Farm Współ 2015; 8: 1-9*)

Keywords: tapentadol, acute pain, neuropathic pain,

Wstęp

Obecnie w Polsce wzrasta zainteresowanie lekami opioidowymi. Oferują one dobrą kontrolę bólu o natężeniu od średniego do silnego. Wachlarz leków należących do tej grupy znacznie się powiększył w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Jednym z najnowszych leków należących do opioidowych leków przeciwbólowych jest tapentadol (Nucynta[®], Yantil[®], Palexia[®]), będący jednocześnie pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych MOR-NRI (combining μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor). Pierwsze badania kliniczne z jego użyciem przeprowadzono w 2005 roku [1],

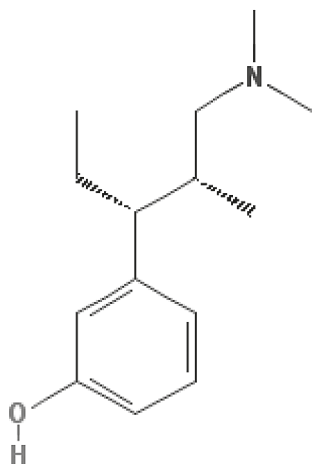
pierwszy raz został zarejestrowany w USA w 2008. W Polsce w 2011 roku zarejestrowano tabletki zwykłe i retard. Od 2013 roku mamy w Polsce zarejestrowany roztwór do podawania doustnego [2].

Do 2010 roku tapentadol IR (immediate release – o natychmiastowym uwalnianiu) oraz ER (extended release – o przedłużonym uwalnianiu) zostały zarejestrowane w 26 krajach europejskich [3].

Budowa chemiczna i właściwości farmakodynamiczne

Hydrochlorek tapentadolu: 3[(1R,2R)-3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl]fenolu] jest

pochodną kodeiny (rycyna 1) i łączy dwa mechanizmy działania, jest bowiem agonistą opioidowego receptora mi (MOR- μ -opioid receptor) oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI – noradrenaline reuptake inhibitor). W badaniach na zwierzętach lek wykazywał minimalny wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny i niektórzy autorzy przedstawiają go także jako inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny [4-6]. Jednakże inne badania na zwierzętach wskazywały, że antagonistą receptora serotoninowego – ritanseryna nie wpływała na działanie tapentadolu [7]. Składowa serotoninowa związku nie ma znaczenia klinicznego, ale musi być brana pod uwagę w kontekście potencjalnych działań niepożądanych (zespół serotoninowy w połączeniu z lekami serotoninergicznymi) [2].



Rycina 1. Hydrochlorek tapentadolu: 3-[(1R,2R)-3-dimetylamino-1-etyl-2-metyl-propyl] fenolu]

Figure 1. 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol hydrochloride

Oba mechanizmy – opioidowy i noradrenergiczny – mają udział w analgetycznym efekcie leku i wykazują wyraźną wzajemną synergistyczną reakcję, co zostało udowodnione w modelu zwierzęcym przy użyciu antagonisty MOR – naloksonu i α 2-adrenergicznego antagonisty – johimbiny. Tapentadol składa się z dwóch chiralnych atomów węgla, zatem występuje w czterech stereoisomerach. Aktywność analgetyczną wykazują czyste enancjomery – RR (prawy), lub SS (lewy). Diastereoizomery są związkami nieaktywnymi. Za wiązanie z MOR odpowiada fragment dimetyloami-

nometylowy. Pochodne po demetylacji są pozbawione istotnego działania przeciwbólowego. W bólu ostrym potencjał tapentadolu jest 2 do 3 razy mniejszy niż morfina (pomimo około 50-krotnie mniejszego powinowactwa do MOR), podczas gdy już w bólu przewlekłym neuropatycznym potencjał obu leków jest zbliżony, a nawet wyższy dla tapentadolu [3,8]. Niektóre źródła podają, że powinowactwo tego opioidu do MOR jest 18 razy mniejsze niż morfina [9].

Noradrenalina (NA) uwalniana w rdzeniu kręgowym i przez zstępujące układy antynocycetywne odgrywa ważną rolę w modulacji bólu. NA wiąże się z pre- i postsynaptycznymi receptorami alfa2, w ten sposób hamując transmisję synaptyczną mechanizmem identycznym do tego, który przypisuje się receptorom MOR – blokadą presynaptycznych kanałów wapniowych i aktywacją postsynaptycznych kanałów potasowych. Tapentadol pozwala noradrenalinie zgromadzić się w synapsach rdzenia kręgowego [10].

W bólu ostrym składowa monoaminowa (wiążąca się z MOR) związku jest względnie nieskuteczna. W bólu przewlekłym zaś potencjał przeciwbólowy związany z pobudzeniem MOR nie jest już taki duży, co wymaga zwiększania dawek leku opioidowego. Taka eskalacja dawek opioidów w bólu przewlekłym jest często źródłem niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych związanych z pobudzeniem MOR. Synergistyczny efekt mechanizmu noradrenergicznego i opioidowego tapentadolu daje nadzieję na uniknięcie tej sytuacji, gdyż mechanizm noradrenergiczny odgrywa dużo większą rolę w bólu przewlekłym niż ostrym. Ten synergizm może wyjaśniać, dlaczego mimo 50-krotnie mniejszego powinowactwa tapentadolu do MOR niż morfina, jego kliniczny potencjał jest tylko 2-3-krotnie mniejszy [3,8].

Dawka tapentadolu ekwiwalentna dla 40 mg morfina wynosi 100 mg. Wskaźnik konwersji z morfina przyjmuje się jako 2,5:1 lub 1:3,3. W innych badaniach wskaźnik konwersji dla różnych opioidów: tapentadol:oksykodon:morfina:fentanyl 10:2:3:0,03 [2,4,11].

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym lek jest szybko i całkowicie wchłaniany. Tapentadol podlega efektowi pierwszego przejścia, co jest przyczyną dość niskiej biodostępności. W zakresie dawek terapeutycznych lek wykazywał liniową zależność dawka-AUC (area under the curve – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu) i dawka-Cmax (stężenie maksymalne

leku w osoczu). Podanie leku po bogatotłuszczowym posiłku powodowało wzrost AUC i Cmax, ale zależność tą uznano za nieistotną klinicznie. Produkt może być stosowany z lub niezależnie od posiłków. 97% leku podlega metabolizmowi, a około 3% – wydalane się z moczem w postaci niezmienionej. Głównym szlakiem metabolicznym opioidu jest glukuronidacja. Po podaniu doustnym 70% dawki jest wydalane w postaci sprzężonej (glukuronid i siarczan). Reakcję katalizuje UDP-glukurylotransferaza – enzym o dużej wydajności, niewysycający się łatwo i z tego powodu mało podatny na interakcje. Około 13% leku jest metabolizowane do N-desmetyltapentadolu przy udziale CYP2C19 i CYP2C9, a około 2% do pochodnej hydroksylowej, przy udziale CYP2D6. Obie pochodne są dalej sprzęgane. Główny metabolit, glukuronid-O-tapentadolu nie aktywuje żadnych receptorów lub innych miejsc wiążących. Badania wykazały, że lek w żadnych stężeniu nie indukuje CYP1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2E1, CYP 3A4. Co więcej, nie obserwowano autoindukcji ludzkich hepatocytów, co sugeruje, że sam lek nie wpływa na metabolizm innych leków, metabolizowanych z udziałem CYP. Wiązanie z białkami jest nieduże, więc interakcje na poziomie dystrybucji również nie wydają się prawdopodobne. Zarówno związek macierzysty, jak i metabolity są prawie w całości (99%) wydalane drogą nerkową. W badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji tego opioidu z paracetamolem, ASA (kwas acetylosalicylowy), naproksenem, omeprazolem, metoklopramidem. Wszystkie metabolity są nieaktywne. W tabeli I zebrano najważniejsze parametry farmakokinetyczne tapentadolu [2,3,12,13]

Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach klinicznych

• Ból ostry

Uważa się, że tapentadol ma potencjał działania pomiędzy tramadolem a morfiną, ale już wymiarowane ekwiwalentne dawki wykazują siłę podobną do oksykodonu i hydrokodonu. Udowodniono skuteczność i dobry skutek przy stosowaniu tapentadolu w chirurgii stomatologicznej i bunioneptomii (operacji ortopedycznej polegającej na wycięciu nadmiaru tkanki kostnej w śródstopiu) w badaniach randomizowanych, podwójnie zaślepionych [14,15]. Jednakże w porównaniu z ibuprofenem tapentadol po operacjach dentystrycznych generuje więcej mdłości i zawrotów głowy. NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) są zatem nadal lekami pierwszego rzutu w leczeniu bólu w tego typu zabiegach [5].

W porównaniu z oksykodonom IR, tapentadol IR okazał się tak samo skuteczny i wykazujący podobny profil działań niepożądanych u pacjentów po artroskopii stawu barkowego, a generalne samopoczucie pacjentów zostało nawet lepiej ocenione w grupie tapentadolu [16].

Opioidy są ważną grupą pooperacyjnych leków przeciwbólowych, ale ich użycie często jest limitowane działaniami niepożądanymi. Najbardziej powszechne są działania związane z przewodem pokarmowym (u 10-32% pacjentów – mdłości i/lub wymioty, u 15-41% występują zaparcia). Korzystając z farmakoekonomicznych kalkulatorów, potencjalne oszczędności z obniżenia liczby żołądkowo-jelitowych pooperacyjnych działań niepożądanych oszacowano na 40.000 USD przy zamianie oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu na tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (grupa n = 1500 pacjentów.) Badacze jednakże nie brali

Tabela I. Wybrane parametry farmakokinetyczne tapentadolu

Table I. Selected pharmacokinetic parameters of tapentadol

	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ER)	Tabletki powlekane (IR)
Średnia biodostępność	32,00%	32,00%
Czas, po którym osiągnane jest stężenie maksymalne -Tmax	3-6 h	85 min
Czas, po którym osiągnane jest stężenie stacjonarne – C _{ss}	w 2 dobie	w 2 dobie
V dystrybucji	540 ± 98 l	540 ± 98 l
Wiązanie z białkami	20,00%	20,00%
Czas biologicznego półtrwania -T _{1/2}	5-6 h	4 h

Źródło: [12,13]

pod uwagę kosztów samych leków (W Polsce obecnie oksykodon jest tańszy od tapentadolu około 4-krotnie) i zaznaczyli, że konieczne są podobne oceny w rzeczywistych warunkach klinicznych [17].

Porównano także tramadol i tapentadol po operacjach kardiologicznych. Tapentadol wykazał statystycznie lepszą analgezję 3 godziny po zabiegu, a także niższe wartości bólu na skali wizualnej oceniane przy kaszlu. Poooperacyjne nudności i wymioty (PONV – postoperative nausea and vomiting) były rzadsze po tapentadolu. Ryzyko PONV dla tapentadolu z dostępnego piśmiennictwa wynosi 12% do 38%, w zależności od badania. Badanie było podwójnie zaślepienie, a obie grupy pacjentów otrzymywały dodatkowo paracetamol. Autorzy jednoznacznie stwierdzili, że w danej grupie, tapentadol okazał się być lepszym analgetykiem niż tramadol [18].

- **Ból nienowotworowy przewlekły**

Przedłużający się ból ostry może spowodować nadmierne uwrażliwienie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, prowadząc do rozwinięcia się bólu przewlekłego, często trudnego i kosztownego w leczeniu [19]. Badania kliniczne z użyciem tapentadolu w tym typie bólu są najliczniejsze. W metaanalizie z 2014 roku, porównującej tapentadol z tramadolem w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego (ból pleców, zwyrodnieniowy, neuropatyczny, mieszany) autorzy zebrali dane z 45 badań klinicznych. Tapentadol (100-250 mg) w porównaniu z tramadolem (300 mg) okazał się nieznacznie mniej skuteczny, ale generujący także mniej działań niepożądanych. Ogólny stosunek korzyść-ryzyko dla obu leków okazał się podobny. Dla tramadolu autorzy uzyskali wystarczające dane, aby scharakteryzować w pełni zależność dawka-odpowiedź. Dla tapentadolu zalecają szerszy dostęp do całości wyników badań klinicznych [20].

Dane zebrane z poszczególnych badań klinicznych w metaanalizie Lauche i wsp. wykazują, że w przewlekłym bólu nienowotworowym nie ma podstaw do przedkładania jednego (nowego) opioidu nad inny (standardowy), co dotyczy również tapentadolu porównywanego z oksykodonom [21].

Poniżej przedstawione są niektóre wyniki badań i metaanaliz, w zależności od typu bólu przewlekłego.

- **Ból neuropatyczny**

W 2012 roku tapentadol był trzecim lekiem w USA, zaakceptowanym przez FDA do leczenia bólu neu-

ropatycznego. Od 2014 roku w Kanadzie tapentadol jest zalecaną czwartą linią leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego (tramadol jest drugą). Brane były pod uwagę dobre wyniki badań jego skuteczności i dużej tolerancji w bolesnej neuropatii cukrzycowej [22]. W 2011 przeprowadzono duże (n = 395) badanie, trwające 12 tygodni, podwójnie zaślepienie, wykazujące znaczne korzyści terapeutyczne w neuropatii cukrzycowej tapentadolu w porównaniu z *placebo* [23].

Tegoroczna (2015) analiza dwóch badań klinicznych (pacjenci z bólem spowodowanym neuropatią cukrzycową) wykazała, że tapentadol jest znacząco lepszy od *placebo* w zwalczaniu bólu, ale również poprawie jakości życia i funkcjonowaniu fizycznemu pacjentów. Skuteczność opioidu nie różniła się w zależności od płci, wieku, rasy, historii zażywania agonistów MOR czy wyjściowej oceny skali bólu [24].

Tapentadol aktywuje zstępujące układy antynocyceptywne, które nie dopuszczają u ludzi do przejścia bólu ostrego w przewlekły. Ścieżki te działają różnie w zależności od cech indywidualnych – są np. słabsze u kobiet i starszych osób. Tapentadol szczególnie wydaje się aktywować te układy u osób z osobniczo osłabionym tymże mechanizmem, zatem stanowią oni potencjalną grupę docelową, która w szczególny sposób może skorzystać z nowego leku. Badania były przeprowadzane zarówno na zwierzętach, jak i u pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym wywołanym cukrzycą [25].

- **Ból zwyrodnieniowy**

Autorzy dużego (n = 200) randomizowanego badania klinicznego (przewlekły ból zwyrodnieniowy) nie tylko wykazali dobrą skuteczność i tolerancję nowego leku, ale także udowodnili, że połączenie tapentadolu ER oraz IR (do leczenia bólu przebiegającego) jest bezpieczne i skuteczne. Stosowano także inne leki adjuwantowe, bez wpływu na tolerancję tapentadolu. W próbie uczestniczyli także pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania stosowali analgetyki z drugiego stopnia drabiny analgetycznej wg WHO i rotacja na tapentadol okazała się u nich skuteczna.

W ciężkim bólu artretycznym stawu kolanowego tapentadol był wyraźnie efektywniejszy od *placebo*, a skuteczność opioidu była porównywalna z oksykodonom ER. Zanotowano także znacząco niższą liczbę działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych niż w przypadku oksykodonu [4].

- **Ból mięśniowo-szkieletowy**

W badaniach klinicznych tapentadol najczęściej porównywany był z *placebo* lub oksykodonom. Najnowszy (2015) raport Cochrane stwierdza lepszą skuteczność tapentadolu niż oksykodonu w leczeniu przewlekłego bólu mięśniowego u dorosłych pacjentów. Autorzy raportu stwierdzili obniżenie wartości bólu na skali numerycznej o co najmniej 50% u 3 z 10 pacjentów zażywających tapentadol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (ER) oraz odpowiednio u 2 z 10 pacjentów zażywających oksykodon ER. Profil bezpieczeństwa nowego opioidu również wypadł korzystnie. 2 na 10 pacjentów leczonych tapentadolem, 4 na 10 pacjentów stosujących oksykodon i 1 na 10 pacjentów przyjmujących *placebo* wykazywało ryzyko odstawienia leku z powodu niedających się tolerować działań niepożądanych. Zaparcia, nudności, wymioty oraz świąd były mniejsze po tapentadolu niż po oksykodonie, przy braku różnic w częstości występowania zmęczenia, bezsenności, nadmiernej senności i bólów głowy. Jak w przypadku wielu innych opioidów, całościowe korzyści stosowania tapentadolu były relatywnie nieduże i zaleca się dalsze badania, aby ustalić grupę pacjentów z przewlekłym bólem mięśniowym, mogących najbardziej skorzystać z nowego opioidu [27].

Porównywano także monoterapię tapentadolem ER 500 mg i tapentadolem ER 300 mg w kombinacji z pregabalina 300 mg (przewlekły ból pleców). Skuteczność i poprawa jakości życia była porównywalna po obu schematach leczenia. Zawroty głowy i nadmierna senność występowały rzadziej w grupie z monoterapią. Grupa z terapią łączoną jednakże, w porównaniu do wcześniejszych badań oceniających połączenie opioidu z koanalgetykiem, wykazywała lepszą tolerancję, co przekładało się na mniejszy odsetek odstawienia leku [28].

W tym samym badaniu, po wstępnym miareczkowaniu wyizolowano subpopulację pacjentów, reagujących wyjątkowo dobrze na tapentadol ER 300 mg (ból na skali NRS ≤ 4), którzy kontynuowali dalej badanie na tapentadolu ER w dawce 300 mg. Spośród całkowitej grupy $n = 445$, 13% pacjentów pozostało w otwartym badaniu i kontynuowało terapię tapentadolem ER 300 mg. Pacjenci w tej subpopulacji doświadczali bólu krócej niż grupa przydzielona do badania porównawczego połączenia tapentadolu z pregabalina i tapentadolu w wyższej dawce [29].

Badania kliniczne z 2010 roku u pacjentów z bólem pleców wykazały, że niezależnie od formy podania

(tabletki IR lub ER), średnia dawka dobową do uzyskania zadowalającej kontroli bólu wyniosła 300 mg. Stosując zatem zamianę tabletek IR na formę ER można zastosować przelicznik 1:1 [30].

- **Ból nowotworowy**

W bólu nowotworowym dane o skuteczności i tolerancji tapentadolu są dużo mniej liczne. Autorzy raportu Cochrane (2015) powstrzymują się od wyciągnięcia jednoznacznych wniosków, a dowody płynące z badań klinicznych uznają za słabo udokumentowane, ze względu na ograniczenia (analizowane badania kliniczne były niejednorodne, o średniej lub małej liczbie uczestników, jedno z nich nie było zaślepienie). Niemniej jednak, w dostępnych autorom badaniach klinicznych porównujących tapentadol, morfinę i oksykodon wszystkie te leki wykazywały podobną (dobrą) skuteczność analgetyczną w bólu nowotworowym i profil działań niepożądanych [1].

W bólu kości spowodowanych nowotworem (model zwierzęcy) efekt przeciwbólowy tapentadolu nie zależał od komponenty noradrenergicznej. Badacze wykazali, że w tym typie bólu skuteczność tapentadolu (oraz tramadolu, morfiny i oksykodonu) zależała wyłącznie od aktywacji MOR. Tapentadol wykazywał różny potencjał analgetyczny i mechanizm jego działania w zależności od modelu bólowego, przyjętego przez badaczy. W tym typie bólu skuteczność opioidów o mieszanym mechanizmie działania (tramadol, tapentadol) była niska, a autorzy zalecają dalsze badania wyjaśniające różny potencjał działania tapentadolu w zależności od modelu bólu [31].

Imanaka i wsp. (2014) badali odpowiedź na leczenie po konwersji opioidów trzeciego stopnia drabiny analgetycznej (morfina ER, oksykodon ER, fentanyl TTS-transdermalny system terapeutyczny) na tapentadol w dawkach ekwiwalentnych. 84% pacjentów z bólem nowotworowym uzyskało korzyści i utrzymało dobrą kontrolę bólu po rotacji opioidów. Grupa leczona tapentadolem wykazała istotnie niższy poziom działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych. Różnica była widoczna już po pierwszym tygodniu leczenia. Badanie wykazało, że pacjenci wcześniej wykazujący adekwatną kontrolę bólu przy użyciu innych opioidów w zdecydowanej większości utrzymują dobrą kontrolę bólu na tapentadolu, przy mniej nasilonych działaniach niepożądanych [11].

W badaniu Krass i wsp., skuteczność morfiny i tapentadolu była porównywalna, a leczenie tapentado-

lem generowało mniej działań niepożądanych, co było szczególnie widoczne podczas fazy miareczkowania (50% grupa z tapentadolem vs. 63,9% grupa z morfiną). Działania niepożądane w fazie leczenia podtrzymującego w obu grupach wypadały już z podobną częstością (odpowiednio 62,3% vs. 62,4%) [32].

W 2015 roku przeprowadzono metaanalizę porównującą preparat oksykodonu z naloksonem (Targin[®]) oraz tapentadolu w bólach o różnej etiologii, w tym nowotworowej. Targin[®] wywoływał według pacjentów mniej zawrotów głowy i zaparc. Okazał się także faworyzowany, gdyż pacjenci rzadziej skarżyli się na ból głowy, zmęczenie, suchość w ustach, objawy dyspeptyczne i brak działania przeciwbólowego. Tapentadol z kolei lepiej poprawiał codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich jakość życia, a także wywoływał mniej nudności, wymiotów i generował mniej odstawień leku z powodu działań niepożądanych. Uzyskane różnice były jednak nieistotne statystycznie, a sama analiza miała kilka ograniczeń [33].

W prospektywnym badaniu pacjentów z ciężkim bólem nowotworowym, bez grupy kontrolnej, podczas rutynowego stosowania tapentadolu na oddziale (2014 rok) wykazano dobrą kontrolę bólu, jak również poprawę stanu psychicznego i jakości życia pacjentów [34].

Tegoroczne (2015) badanie na 25 pacjentach chorujących na szpiczaka, nieleczonych wcześniej opioidami, wykazało dobrą skuteczność, tolerancję i poprawę jakości życia przy użyciu tapentadolu. Stosowano koanalgetyki oraz wiele innych leków onkologicznych (bisfosfoniary, steroidy). Leki towarzyszące były zredukowane w miarę trwania badania. Autorzy zalecają tapentadol jako opioid pierwszego wyboru u pacjentów z bólem nowotworowym z komponentą neuropatyczną [35].

Potencjał uzależniający, działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane pojawiające się podczas przedstawionych powyżej badań klinicznych dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Niektóre z działań niepożądanych opioidów (nudności, wymioty, zaparcia, depresja oddechowa, sedacja, osłabienie funkcji poznawczych) były także oceniane w specjalnie zaprojektowanych badaniach: in vitro, na modelach zwierzęcych, zdrowych ochotnikach i pacjentach z chorobami współtowarzyszącymi [2,36]

Za osłabienie funkcji poznawczych u osób przewlekle przyjmujących opioidy odpowiada ich wpływ na hipokamp. Badania in vitro, jak i na zwierzętach, potwierdzają, że opioidy wpływają negatywnie na neurogenezę w strukturach mózgu odpowiedzialnych za uczenie się i pamięć (hipokampie). Za efekt ten odpowiada pobudzenie MOR. Tapentadol był pozbawiony negatywnego działania na przeżycie komórek nerwowych. Nieznacznie osłabiał wzrost i nowotworzenie się neuronów, ale tylko w nanomolowych stężeniach, kiedy dominująca jest komponenta MOR. W wyższych (mikromolowych) stężeniach działał antyapoptotycznie i stymulująco na neurogenezę poprzez stymulację receptorów $\beta 2$ i $\alpha 2$. Mieszany mechanizm działania tapentadolu powoduje taką samą lub mniejszą redukcję neurogenety niż klasyczne opiaty [37].

Działanie nefarmakologiczne było oceniane w niewielu badaniach. Więcej doniesień można znaleźć o potencjale uzależniającym nowego leku. W listopadzie 2008 roku miała miejsce pierwsza rejestracja leku w USA. W amerykańskim dzienniku ustaw w maju 2009 roku został uznany jako lek podlegający dodatkowym kontrolom przy przepisywaniu i wydawaniu (lek narkotyczny), a jego potencjał uzależniający był określony jako podobny do morfiny, oksykodonu, hydromorfonu [38].

Tapentadol, podobnie jak porównywane z nim tramadol i hydromorfon, powodował zwężenie źrenicy we wszystkich zakresach stosowanych dawek (25, 50, 75 mg) u pacjentów zażywających sporadycznie opioidy i/lub substancje psychoaktywne. Działanie to generalnie nie było zależne od dawki. Dawka 75 mg tapentadolu powodowała zwiększenie przyjemnych odczuć pacjentów („podoba mi się lek”, „dobry efekt”), podobne do odczuć po hydromorfonie. Dla porównania tramadol, posiadający również mieszany mechanizm działania, oprócz wrażeń pozytywnych wywoływał też negatywne („zły efekt”, „mam mdłości”) [39].

Badania na zwierzętach i zdrowych ochotnikach wykazywały, że przyjemne odczucia po tapentadolu są porównywalne do tych po innych opioidach. Jednakże Cepeda i wsp. sprawdzając amerykańskie bazy danych pochodzące z aptek (zakupy leku) i od lekarzy (diagnozowane uzależnienia od opiatów) udowodnili, że w praktyce nowy lek jest rzadziej nadużywany niż oksykodon. Autorzy brali pod uwagę tylko pacjentów, niemających wcześniej kontaktu z lekami opioidowymi [40].

Tolerancja na morfinę rozwijała się 2,5 razy szybciej niż na tapentadol [3]. 60% badanych pacjentów przyjmujących tapentadol, zgodnie z odpowiednimi testami, nie miało zaburzonej sprawności psychomotorycznej i, według autorów, mogło prowadzić samochód [41].

W 2012 roku Jeong i wsp. porównywali szybkość opróżniania żołądka i pasaż jelitowy po oksykodonie i tapentadolu. Oba leki wykazywały podobne właściwości spowalniające perystaltykę przewodu pokarmowego i wywołujące mdłości. Autorzy wykluczyli, aby tapentadol przewyższał pod tym względem oksykodon. Jednakże dawki obu leków w tym badaniu nie były ekwiwalentne (75 mg tapentadolu, 5 mg oksykodonu), co zresztą zostało szybko skomentowane i podważone przez badaczy pracujących dla firmy Grünenthal – producenta leku [42,43].

Jest także mniej poznany i niedoszacowany efekt opioidów na metabolizm kości. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni przewlekłe zażywający opioidy mają zwiększone ryzyko redukcji gęstości kości na skutek zaburzeń endokrynnych wywołanych opioidami. Wydaje się, choć jest to hipoteza wymagająca większej liczby badań, że im mniejsze powinowactwo do MOR, tym mniejszy także przewlekły efekt na kości. Zatem nasuwa się także wniosek, że analgetyki wykazujące mniejsze powinowactwo do MOR będą u takich pacjentów najlepszym wyborem w długoterminowej analgezji [36].

Czyste opioidy są kojarzone ze spadkami ciśnienia tętniczego. Kardiologiczne działania niepożądane po tapentadolu (wzrost lub spadek rytmu, palpacje, blok lewego węzła) u pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem obserwowano u mniej niż 1% pacjentów, a u mniej niż 2% naczyniowe działania niepożądane (spadki ciśnienia, uderzenia gorąca). Zmiany ciśnienia krwi, tętnie i incydentach sercowo-naczyniowych były porównywalne z placebo. Pacjenci stosujący oksykodon wykazywali nieznacznie niższe wartości ciśnienia tętniczego niż grupy stosujące tapentadol i placebo. Jest to najprawdopodobniej związane z większym powinowactwem do MOR [44].

Jak inne opioidy, tapentadol wykazuje możliwość wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a także skurczu zwieracza Odiego. Zaleca się ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki, urazach głowy, chorobami dróg żółciowych. Lek nie był badany u pacjentów z drgawkami [5].

Ze względu na minimalną komponentę serotonergiczną tapentadol może w kombinacji z innymi lekami wpływającymi na obrót serotoniny (SSRI, SNRI, tryptany, trójcykliczne antydepresanty) wywołać zespół serotoninowy, choć do tej pory odnotowano tylko pojedyncze doniesienia [2,14].

Podsumowanie

Skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu zostało wykazane w bólu neuropatycznym, nocycyptywnym, trzewnym i zapalnym. Lek odwracał także klinicznie wywoływaną u uczestników badania hiperalgezę.

Szczególnie wart podkreślenia jest lepszy profil bezpieczeństwa (w porównaniu z innymi opioidami) pod względem ryzyka objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Niezależnie od formy podania (tabletki IR lub ER), średnia dawka dobową do uzyskania zadowalającej kontroli bólu wynosi 300 mg. Stosując zatem zamiast tabletek IR na formę ER można zastosować przelicznik 1:1. Może być uznany za lek z wyboru u pacjentów ze znaną historią ciężkich wymiotów i mdłości po innych opioidach. Ze względu na unikalny mechanizm działania tapentadol może być szczególnie przydatny w leczeniu bólu przewlekłego z komponentą neuropatyczną. Tapentadol jest przez niektórych nazywany analgezą multimodalną zawartą w jednym związku chemicznym. Właściwości farmakokinetyczne leku sugerują, że nie wchodzi w interakcje z innymi lekami w takim stopniu, jak inne opioidy, jednakże popierające tę tezę badania są nieliczne i wymagają kontynuacji [2,5,7,30].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Dorota Kołodziej

Apteka szpitalna

Pleszewskie Centrum Medyczne

ul. Poznańska 125a; 63-300 Pleszew

☎ 695709010, (62)7420730

📧 dor.tom@gazeta.pl

Piśmiennictwo

1. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K i wsp. Oral tapentadol for cancer pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD011460.
2. Dobrogowski J, Worldliczek J, Woron J. *Farmakoterapia bólu.* Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2014.
3. Vadivelu N, Kai A, Maslin B i wsp. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:95-105.
4. Vadivelu N, Huang Y, Mirant B i wsp. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;5:151-9.
5. Saraghi M, Hersh EV. Three Newly Approved Analgesics: An Update. *Anesth Prog.* 2013;60:178-87.
6. Jagdale SC, Patil S, Kuchekar BS. Application of design of experiment for floating drug delivery of tapentadol hydrochloride. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:625729.
7. Schiene K, De Vry J, Tzschenke TM. Antinociceptive and antihyperalgesic effects of tapentadol in animal models of inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;339(2):537-44.
8. Schröder W, Tzschenke TM, Terlinden R i wsp. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(1):312-20.
9. Cepeda MS, Fife D, Ma Q i wsp. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain.* 2013;14(10):1227-41.
10. Fornasari D. Pain pharmacology: focus on opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):165-8.
11. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M i wsp. 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 Jul;34(7):501-11.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Palexia retard.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Palexia roztwór doustny.
14. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med.* 2010;83(1):11-25.
15. Lee YK, Ko JS, Rhim HY i wsp. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2561-70.
16. Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J i wsp. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: a randomized, phase IIIb study. *J Opioid Manag.* 2013;9(4):281-90.
17. Paris A, Kozma CM, Chow W i wsp. Modeling the frequency and costs associated with postsurgical gastrointestinal adverse events for Tapentadol IR versus Oxycodone IR. *Am Health Drug Benefits.* 2013;6(9):567-75.
18. Iyer SK, Mohan G, Ramakrishnan S i wsp. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(3):352-60.
19. Afilalo M, Stegman JU, Upamalis D. Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. *J Pain Res.* 2010;3:1-9.
20. Mercier F, Claret L, Prins K i wsp. A model-based meta-analysis to compare efficacy and tolerability of tramadol and tapentadol for the treatment of chronic non-malignant pain. *Pain Ther.* 2014;3(1):31-44.
21. Lauche R, Klose P, Radbruch L i wsp. Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week's duration. *Schmerz.* 2015;29(1):73-84.
22. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ i wsp. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-35.
23. Javed S, Petropoulos IN, Alam U i wsp. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(1):15-28.
24. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY i wsp. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig.* 2015;35(2):95-108.
25. Niesters M, Proto PL, Aarts L i wsp. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 2014;113(1):148-56.
26. Steigerwald I, Müller M, Kujawa J i wsp. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res.* 2012;5:121-38.
27. Santos J, Alarcão J, Fareira F i wsp. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults (Review). *The Cochrane Library* 2015, Issue 5.
28. Baron R, Martin-Mola E, Müller M i wsp. Effectiveness and safety of Tapentadol prolonged release (pr) versus a combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, double-blind, phase 3b study. *Pain Pract.* 2015;15(5):455-70.
29. Baron R, Kern U, Müller M i wsp. Effectiveness and tolerability of a moderate dose of Tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component: an open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract.* 2015;15(5):471-86.

30. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY i wsp. Dose conversion between Tapentadol immediate and extended release for low back pain. *Pain Physician*. 2010;13:61-70.
31. Ono H, Nakamura A, Kanbrat T i wsp. Effect of the norepinephrine transporter (NET) inhibition on m-opioid receptor (MOR)-induced anti-nociception in a bone cancer pain model. *J Pharmacol Sci*. 2014;125:264-73.
32. Kress HG, Koch ED, Kosturski H i wsp. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor- related pain. *Pain Physician*. 2014;17:329-43.
33. Thakur D, Dickerson S, Bhutami Mh i wsp. Impact of prolonged-release oxycodone/naloxone on outcomes affecting patients' daily functioning in comparison with extended-release tapentadol: a systematic review. *Clin Ther*. 2015;37(1):212-24.
34. Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. *J Pain Res*. 2015;8:1-8.
35. Coluzzi F, Raffa RB, Pergolizzi J i wsp. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res*. 2015;8:229-38.
36. Coluzzi F, Pergolizzi J, Raffa RB i wsp. The unsolved case of "bone-impairing analgesics": the endocrine effects of opioids on bone metabolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:515-23.
37. Meneghini M, Cuccuruzzo B, Bortolotto V i wsp. The noradrenergic component in tapentadol action counteracts mi-opioid receptor-mediated adverse effects on adult neurogenesis. *Mol Pharmacol*. 2014;85:658-70.
38. Federal Register / Vol. 74, No. 97 / Thursday, May 21, 2009 / Rules and Regulations PART 1308.
39. Stoops W, Glare P, Rush CG. Miotic and subject-rated effects of therapeutic doses of tapentadol, tramadol and hydromorphone in occasional opioid users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(2):255-62.
40. Soledad Cepeda M, Fife D, Kihm M i wsp. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain*. 2014;30:1051-6.
41. Sabatowski R, Scharnagel R, Gyllensvard A i wsp. Driving Ability in Patients with Severe Chronic Low Back or Osteoarthritis Knee Pain on Stable treatment with tapentadol prolonged release: a multicenter, open-label, phase 3b trial. *Pain Ther*. 2014;3:17-29.
42. Jeong D, Camilleri D, Shin A i wsp. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1088-96.
43. Kim M, Vorsanger G. Letter: effects of oxycodone and tapentadol dosage on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:684-9.
44. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M i wsp. Evaluation of blood pressure and heart rate in patients with hypertension who received tapentadol extended release for chronic pain: a post hoc, pooled data analysis. *Clin Drug Investig*. 2014;34:565-76.