

JACEK WADEŁEK

## Tapentadol w leczeniu bólu przewlekłego

### Tapentadol in chronic pain management

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny, Mazowieckie Centrum Rehabilitacji „STOCER” Sp. z o.o., Warszawa

#### KEYWORDS

centrally acting opioid analgesic, moderate to severe acute pain, less side effects

#### SUMMARY

Pain has a biologically important protective function. The sensation of pain is a normal response to injury or disease and is a result of normal physiological processes within the nociceptive system.

Under normal circumstances the nociceptive sensory system returns to a normal functional state as soon as healing takes place. Tapentadol exerts its analgesic effects through micro opioid receptor agonism and noradrenaline reuptake inhibition in the nervous system. Preclinical studies demonstrated that tapentadol is effective in a broad range of pain models, including nociceptive, inflammatory, visceral, mono- and polyneuropathic models. Moreover, clinical studies showed that tapentadol effectively relieves moderate to severe pain in various pain care settings. In addition, it was reported to be associated with significantly fewer treatment discontinuations due to a significantly lower incidence of gastrointestinal-related adverse events compared with equivalent doses of oxycodone. The combination of these reduced treatment discontinuation rates and tapentadol efficacy for the relief of moderate to severe nociceptive and neuropathic pain may offer an improvement in pain therapy by increasing patient compliance with their treatment regimen.

#### WPROWADZENIE

Ból przewlekły, podobnie jak każdy ostry ból, jest objawem, jednak po ustąpieniu przyczyny staje się chorobą, której leczenie polega jedynie na jego usunięciu. Rozpowszechnienie bólu przewlekłego jest duże. Przewlekłe dolegliwości bólowe występują u około 20% dorosłej populacji Unii Europejskiej (1). Dolegliwości bólowe mogą mieć charakter: receptorowy (spowodowany uszkodzeniem tkanek/procesem zapalnym), neuropatyczny (spowodowany uszkodzeniem ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego) lub mieszany. Leczenie bólu przewlekłego stanowi trudny problem i wyzwanie dla medycyny, dalekie jeszcze od zadowalającego rozwiązania. Podstawowym i najczęściej stosowanym orężem lekarza jest farmakoterapia, obarczona, niestety, znacznymi obciążeniami chorego i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Ustalonym standardem farmakologicznego leczenia bólu o pośrednim lub dużym nasileniu jest stosowanie leków opioidowych. Opioidy nadal należą do leków pierwszego wyboru w uśmierzaniu bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu. Ich zastosowanie jest głównie ograniczane obecnością dobrze znanych działań ubocznych, których częstość występowania zależna

jest od przyjętej dawki. Choć opioidy są szeroko stosowane w leczeniu bólu przewlekłego, zwraca się uwagę na bezpieczeństwo ich użycia w leczeniu bólu przewlekłego, formułując zalecenia (2). Zastosowanie leków o odmiennych mechanizmach działania w analgezji multimodalnej podejmuje wysiłki ograniczające działania niepożądane opioidów. Postępowanie takie również zmniejsza częstość występowania działań ubocznych innych leków nieopioidowych analgetyków (3). Aktywacja ośrodkowych układów amin (układy serotonergiczny i noradrenergiczny) nasila działanie przeciwbólowe i zmniejsza działania niepożądane opioidów. Wiadomo jednak, że większe działanie w nasilaniu analgezji odgrywa układ noradrenergiczny niż układ serotonergiczny (4). Dodatkowo, wzrost poziomu serotoniny może aktywować przewodzenie bodźca bólowego przez drogi bólowe, wywołując objawy ze strony przewodu pokarmowego pod postacią: nudności, wymiotów, biegunki czy zaparc.

Tapentadol (chlorowodorek 3-[(1R,2R)-3-(dimetylamino)-1-etylo-2-metylopropylo]fenolu) jest ośrodkowym analgetykiem o podwójnym mechanizmie działania: agonistycznym w stosunku do receptorów  $\mu$  opioidowych oraz hamującym

wychwyty zwrotne noradrenaliny. Tapentadol jest pierwszym przedstawicielem nowych ośrodkowo działających analgetyków, łączących dwa mechanizmy działania: agonisty receptora opioidowego  $\mu$  (MOR) i inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny (ang. *norepinephrine reuptake inhibitor* – NRI). Tapentadol selektywnie łączy się z receptorami  $\mu$ , ponad dziesięciokrotnie silniej niż z receptorami  $\delta$  (DOR) i  $\kappa$  (KOR). Aktywacja receptorów opioidowych hamuje presynaptyczne uwalnianie neurotransmiterów w drogach wstępujących (5). Tapentadol został wprowadzony do obrotu w USA w 2009 roku, w Europie w 2010 roku, a w Polsce w 2011 roku. Unikalne połączone działanie leku jest interesującą alternatywą dla innych obecnie stosowanych analgetyków opioidowych. Tramadol jest drugim lekiem obecnie stosowanym klinicznie, który posiada połączony mechanizm działania na układy opioidowy i serotonergiczny (6). Zrozumienie różnic w działaniu tapentadolu i innych analgetyków opioidowych, w tym tramadolu, pozwoli właściwie dopasować miejsce dla tapentadolu w drabinie analgetycznej (7).

### DROGI PRZEWODZENIA BÓLU

Bodziec bólowy, np. mechaniczny, termiczny lub chemiczny, uaktywnia receptory bólowe na zakończeniach nerwowych. Mówi się wtedy o bólu „receptorowym” lub „nocyceptycznym”. Istnieją dwa typy włókien nerwowych, które są wyspecjalizowane w przewodnictwie bólowym: włókna typu C i typu A-d. Włókna typu C są bardzo cienkie i wrażliwe na uszkodzenie. Nie posiadają osłonki mielinowej, przez co przewodzenie bodźców bólowych odbywa się bardzo powoli – 0,5-2 m/s. Bodźce bólowe charakteryzuje tendencja do sumowania się, przez co powstaje cała „fala” bólu, w przeciwieństwie do szybko przemijającego bólu ostrego. Włókna C, których jest bardzo dużo, są połączone w „siatkę” (8). Dlatego też pole obsługiwane przez rozgałęzienia włókien C jest zwykle rozległe i pacjent tylko w przybliżeniu potrafi zlokalizować ten ból. Włókna C reagują na bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne. Przewodzą one nie tylko bodźce bólowe, ale także bodźce świądowe, część włókien jest szczególnie wrażliwa na histaminę (9). Ból przewodzony przez włókna C pacjenci opisują jako szarpiący, pulsujący, rwący. Na zakończeniach tych włókien nerwowych znajdują się różne receptory. Jednymi z ważniejszych są receptory opioidowe. Białka wchodzące w skład tych receptorów są syntetyzowane w komórkach zwojowych i transportowane wewnątrz aksonów zarówno w kierunku synaps w rogach tylnych rdzenia kręgowego, jak i w kierunku zakończeń nerwowych w tkankach obwodowych. Receptory w postaci nieaktywnej („ciche” lub „śpiące”) są wbudowywane w błonę komórkową zakończeń nerwowych (10). Mogą one być uaktywnione („obudzone”) poprzez proces zapalny. Różne cytokiny produkowane przez komórki zapalne są w stanie przeniknąć przez uszkodzoną osłonkę perineurium i uaktywnić receptory. W ten sposób uaktywniane są też receptory opioidowe, które po uwrażliwieniu są w stanie reagować na endogenne i egzogenne

opioidy. Zwykle proces uaktywniania receptorów opioidowych odbywa się w ciągu godzin. Zakończenia nerwowe włókien C są dodatkowo uczynniane (uwrażliwiane) przez prostaglandyny i inne mediatory. Zahamowanie syntezy prostaglandyn niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także zahamowanie procesu zapalnego kortykosteroidami powoduje zmniejszenie wrażliwości włókien nerwowych i podwyższenie progu bólowego. Podstawowy obwodowy mechanizm wewnętrzny obrony przed bólem opiera się na dobrym współdziałaniu układu nerwowego z immunologicznym. Odpowiedź zapalna, towarzysząca uszkodzeniu tkanki, prowadzi do szybkiego (w ciągu około godziny) uczynnienia receptorów opioidowych na obwodowym zakończeniu włókien C. Ponadto stopniowo wzrasta synteza i transport aksonalny nowych receptorów opioidowych. Po kilku dniach trwania zapalenia gęstość receptorów opioidowych w tkance zmienionej zapalnie jest wielokrotnie większa w porównaniu z tkanką zdrową. Ten mechanizm uwrażliwiania dotychczas nieaktywnych („śpiących”) receptorów, a także powstawania nowych w tkance zmienionej zapalnie, stwarza możliwość hamowania bólu w miejscu, gdzie on powstaje. I tu uwidacznia się rola prawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego. W miejsce zapalenia wędrują limfocyty i makrofagi, które zawierają zsyntetyzowane przez siebie endogenne opioidy. Pod wpływem cytokin, przede wszystkim IL-1 (interleukina 1) oraz czynnika uwalniającego kortykotropinę (ang. *corticotropin-releasing factor* – CRF), uwalniają one opioidy działające na uczynnione receptory na włóknach C, prowadząc do zahamowania przewodzenia potencjału czynnościowego, czyli hamowania transmisji bólu. Ponadto opioidy hamują uwalnianie neurotransmiterów zapalenia z włókien C, przede wszystkim substancji P oraz białka związane z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP), czyli mają działanie przeciwzapalne. Ten mechanizm obwodowy wykorzystywany jest coraz powszechniej w praktyce klinicznej poprzez stosowanie opioidów obwodowo na miejsce zmienione zapalnie np. dostawowo. Cienkie włókna mielinowe A-d różnią się znacząco od włókien C. Mają one o wiele mniejsze pola receptorowe, przez co pacjentowi o wiele łatwiej określić miejsce, które boli. Impulsy bólowe są przewodzone do rdzenia kręgowego o wiele szybciej niż w przypadku włókien C. Pozwala to na szybką reakcję typu „ucieczki” lub przygotowania do „walki”. Na włóknach tych praktycznie nie ma receptorów opioidowych, natomiast receptory bólowe znajdujące się na tych zakończeniach są zawsze w stanie gotowości. Istnieją tylko ograniczone możliwości farmakologicznej modyfikacji działania tych receptorów. W praktyce łatwo jest hamować ból przewlekły, „powolny” za pomocą leków analgetycznych, a trudno zablokować ból „ostry”, czyli „szybki”. Istnieje kilka teorii na temat mechanizmu przewodzenia i modulacji bólu, najważniejsza z nich to teoria bramkowa, inaczej teoria sterowania wrotami bólu według Melzacka i Walla. Po podrażnieniu receptorów na zakończeniach nerwów czuciowych bodziec wędruje dalej w kierunku rogów tylnych rdzenia kręgowego i dociera do

zakończenia synaptycznego. Transmitery bólowe wydzielane do przestrzeni międzysynaptycznej wiążą się z receptorami postsynaptycznymi, powodując ich pobudzenie. Na fakt wydzielenia tych substancji mają wpływ różne receptory presynaptyczne: receptory opioidowe  $\mu$  (MOR) i  $\delta$  (DOR), a także receptory  $\alpha_2$ - (alfa 2-) adrenergiczne, receptory GABA b, receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2</sub>. Wszystkie te receptory są potencjalnym miejscem działania leków mogących modyfikować przewodnictwo bólu. Na neuronach brzuszno-dogłównowej części rdzenia przedłużonego (ang. *rostral ventromedial medulla* – RVM) znajdują się komórki „on” i „off”, które kontrolują drogę zstępującą (antynocyceptywną) hamowania bólu i są wrażliwe na opioidy, oraz tzw. komórki obojętne, zawierające serotoninę i niepodlegające kontroli opioidów. Komórki „off” hamują przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym, natomiast komórki „on” nasilają. Po podaniu opioidów do RVM otrzymuje się bezpośrednie hamowanie komórek „on” oraz pośrednio (poprzez wpływ na układ GABA) ciągłą aktywację komórek „off”. Zmodyfikowany impuls bólu z rogów tylnych rdzenia kręgowego dociera drogą rdzeniowo-wzgórzową, rdzeniowo-siatkowatą i rdzeniowo-śródmózgowiową do wyższych pięter OUN (III neuron). Ostatni etap w procesie nocycepcji stanowi proces percepcji bólu w korze mózgowej (IV neuron), gdzie następują świadome odczuwanie bólu, jego ocena oraz reakcja afektywna lub emocjonalna (11).

## BÓL NEUROPATYCZNY

Ból neuropatyczny jest związany z zaburzeniem czynności lub uszkodzeniem układu nerwowego obwodowego, ośrodkowego lub układu współczulnego. Ból ten jest prawie zawsze związany z zaburzeniami czucia. W praktyce klinicznej ból neuropatyczny jest określany jako ból pojawiający się w miejscu zmienionego czucia. W bólu neuropatycznym u większości pacjentów występują trzy główne objawy o różnym stopniu nasilenia:

- stały, palący, parzący ból o charakterze dyzestezji (nieprzyjemnego wrażenia powstającego spontanicznie lub pod wpływem bodźca). Pacjenci porównują to uczucie do bólu piekącego występującego przy „posypywaniu solą miejsca pozbawionego skóry”. Często dołącza się ból głęboko zlokalizowany tępy lub kurczowy. Ból może także przyjąć formę opisywaną jako uczucie silnego ucisku,
- ból o charakterze napadowym, zwykle krótkotrwały, bardzo silny, przeszywający. Pojawia się spontanicznie, może być wywołany ruchem,
- allodynia mechaniczna (ból pod wpływem dotyku) lub termiczna (ból pod wpływem ciepła lub zimna).

Inne objawy fizyczne bólu neuropatycznego to:

- hiperalgeza – nadmierna reakcja na bodziec bólowy,
- pojedynczy bodziec mechaniczny, np. delikatny dotyk. Powtarzalny bodziec podprogowy może wywoływać hiperpatię – wzmożoną reakcję bólową

pojawiającą się z opóźnieniem, promieniującą poza obszar uszkodzonego nerwu i trwającą po zakończeniu drażnienia,

- hipoalgeza – osłabienie czucia,
- deficyt ruchowy,
- komponenta współczulna towarzysząca uszkodzeniu nerwu (obrzęki, zaburzenia unaczynienia, potliwości, zmiany troficzne, osteoporoza).

Do najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego należą: neuralgia popółpaścowa, neuropatia czulniczo-bólowa, neuropatie obwodowe, ból fantomowy, złożone wielobjawowe miejscowe zespoły bólowe, ból ośrodkowy i ból rdzeniowy. Obecnie stosowane leki w leczeniu bólu neuropatycznego obejmują: opioidy, leki przeciwdrgawkowe, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy i noradrenaliny (ang. *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors* – SNRI), gabapentynę i pregabalinę. Ze względu na ważne działania niepożądane, większość z tych leków ma ograniczoną skuteczność działania po zastosowaniu w dawkach dobrze tolerowanych.

## ROLA UKŁADÓW MONOAMIN W POWSTAWANIU BÓLU

Bodziec nocyceptywny docierający do układu limbicznego może powodować hamowanie lub torowanie procesu przetwarzania informacji bólowej w rdzeniu kręgowym za pośrednictwem komórek włączających i wyłączających w RVM, który odgrywa kluczową rolę w zstępujących drogach bólowych (11). Zstępujący układ noradrenergiczny wspiera działania hamujące przewodzenie bodźca bólowego. Bodziec bólowy docierający do układu limbicznego oddziałuje zwrotnie za pośrednictwem PAG i RVM na miejsce sinawe, co powoduje uwalnianie noradrenaliny na poziomie rdzenia kręgowego, gdzie noradrenalina łączy się z adrenergicznymi receptorami  $\alpha_2$ . Zstępujący układ serotonergiczny może hamować lub promować bodziec bólowy za pośrednictwem podtypu receptora 5-HT. W stosunku do bodźca mechanicznego wykazano, że w normalnych warunkach ma miejsce stałe hamowanie bodźca za pośrednictwem układu zstępującego i receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$ . Po uszkodzeniu nerwu ma miejsce ułatwienie przewodzenia bodźca (12). W związku z tym, nie dziwi, że selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRIs) mogą być nieskuteczne w leczeniu bólu przewlekłego z powodu jednoczesnego pobudzania i hamowania receptorów 5-HT.

## MECHANIZM DZIAŁANIA ANALGETYKÓW OPIOIDOWYCH

Opioidy powodują analgezę po połączeniu się z receptorami opioidowymi ośrodkowego układu nerwowego. Receptory te działają przeciwbólowo przez aktywację hiperpolaryzacji błony komórkowej neuronów i zmniejszenie uwalniania przekaźników. W rogach tylnych rdzenia kręgowego opioidy

przerywają transmisję sygnału bólowego z wstępujących włókien nerwowych za pośrednictwem presynaptycznego działania hamującego i zmniejszenia aktywności w neuronach rdzenia kręgowego za pośrednictwem receptorów postsynaptycznych. W komórkach rogów tylnych i całym układzie rdzeniowowzgórzowym dochodzi do równoczesnego modulowania (hamowania i torowania) przewodzonych impulsów, którego wynikiem jest zahamowanie uwalniania neuroprzekazników z ośrodkowych zakończeń pierwotnych aferentnych lub modulowanie aktywności rogów tylnych. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że presynaptyczne zakończenia neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego, które stanowią około 75% rdzeniowych  $\mu$  receptorów opioidowych (MOR), po uszkodzeniu nerwu mają zredukowaną swoją ekspresję. Zaobserwowano również ektopowe wyładowania w grubych włóknach nerwowych A-b (w normalnych warunkach przewodzących dotyk), co może prowadzić do rozwoju alodynii. W przeciwieństwie do impulsacji przewodzonej przez włókna C, te aferentne bodźce nie są kontrolowane przez agonistów receptorów MOR i dlatego morfina podawana okołordzeniowo słabiej wpływa na alodynię spowodowaną uszkodzeniem nerwu, a synergia przeciwbólowego działania rdzeniowego i ośrodkowego jest częściowo tracona w bólu neuropatycznym (13-15).

#### **NOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE O PODWÓJNYM OŚRODKOWYM MECHANIZMIE DZIAŁANIA**

Tapentadol należy do nowej, unikatowej klasy analgetyków działających ośrodkowo o podwójnym mechanizmie działania, łącząc dwa komplementarne mechanizmy działania – działa agonistycznie wobec receptorów opioidowych  $\mu$  (MOR) oraz hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny (NRI). Lek ten jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy leków, tak zwanych MOR-NRI. Synergiczne działanie analgetyczne, wykorzystujące dwa mechanizmy działania, pozwala na uzyskanie silnego efektu analgetycznego pomimo relatywnie umiarkowanej aktywności każdego z nich. Podwójny mechanizm działania umożliwia zastosowanie leku w szerokim spektrum dolegliwości bólowych, szczególnie gdy nie można wykluczyć komponentu neuropatycznego. Tapentadol nie tylko zapewnia skuteczną analgezję w szerokim spektrum bólu ostrego i przewlekłego, ale również wywołuje działanie pozwalające na zmniejszenie skutecznej dawki opioidu, co umożliwia zmniejszenie dawki leku w celu zapewnienia należytego poziomu analgezji, za co odpowiada komponent NRI działania tapentadolu. W konsekwencji, rzadziej dochodzi do niepożądanych działań leczenia opioidem. Ponieważ tapentadol nie jest prolekiem, nie wymaga enzymatycznej aktywacji. Dlatego komplementarne dwa mechanizmy działania leku – pobudzanie receptorów MOR i hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny – nie ulegają zmianom podczas metabolicznej transformacji. Pobudzanie receptorów MOR pozwala na zmniejszenie rdzeniowej transmisji bodźca bólowego, a aktywacja ośrodkowa pozwala, za pośrednictwem dróg zstępujących, zredukować

przewodzenie bodźca bólowego. Hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny wzmacnia zstępujące hamowanie bodźca bólowego prawdopodobnie za pośrednictwem  $\alpha 2$  receptorów adrenergicznych. Z powodu braku serotoniner-gicznej aktywności tapentadolu, torowanie bodźca bólowego przez zstępujący układ przewodzenia bólu nie następuje, co eliminuje również występowanie działań niepożądanych wzrostu stężenia serotoniny w ośrodkowym i trzewnym układzie nerwowym (nudności, wymioty, zaparcia, biegunka) (5). 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. Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 4 godziny. Nie zachodzi więc zjawisko kumulacji leku (16). Tylko w 20% lek związany jest z białkami osocza (17). Tapentadol metabolizowany jest głównie w wątrobie do nieaktywnych koniugatów glukuronylowych lub siarczanowych, przede wszystkim do glukuronylo-O-tapentadolu. 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, w 27% w formie innych metabolitów i w 3% w formie niezmienionej. Jedynie 1% leku wydalany jest z kałem (18).

#### **WSKAZANIA KLINICZNE DO ZASTOSOWANIA TAPENTADOLU**

Tapentadol został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku do stosowania w uśmierzaniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego (19-21). W Polsce w 2011 roku zarejestrowano jego postacie o uwalnianiu szybkim i uwalnianiu powolnym. W literaturze medycznej opublikowano badania kliniczne zastosowania tego leku w postępowaniu przeciwbólowym (22, 23), w bólu pooperacyjnym (24, 25), u chorych na fibromialgię (26), w bólu dolnego odcinka kręgosłupa (27, 28), w bólu stawu kolanowego (29-31), w bólach zwyrodnieniowych stawów biodrowych (20) i w neuropatii obwodowej (32, 33). Wszystkie cytowane doniesienia wskazują na dobrą skuteczność w uśmierzaniu bólu oraz na możliwość uniknięcia wielu działań niepożądanych występujących często przy leczeniu opioidami (34, 35).

#### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Najczęstsze działania niepożądane pojawiające się podczas stosowania leku dotyczą zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Profil działań niepożądanych jest typowy jak dla innych opioidów, jednakże stosunkowo niewielkie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego  $\mu$  oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego norepinefryny skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla agonistów receptora opioidowego

$\mu$  z zachowaniem jednocześnie silnego działania przeciwbólowego. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagana zmiana dawkowania leku. Lek nie jest zalecany u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek z powodu braku badań klinicznych w tej grupie chorych. Ostrożność należy zachować, stosując tapentadol u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie należy przekraczać dawki 150 mg na dobę. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby leku nie należy stosować z powodu braku badań w tej grupie chorych.

### PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania są podobne jak dla innych agonistów receptora opioidowego. Należą do nich: niewydolność oddechowa, porażenna niedrożność jelit, zatrucie alkoholem, zatrucie lekami nasennymi, depresja oddechowa, hiperkapnia, padaczka, uraz głowy i wzrost ciśnienia śródczaszkowego, leczenie inhibitorami MAO oraz leczenie lekami przeciwserotoninowymi.

### PODSUMOWANIE

Ból przewlekły, który trwa pomimo wygojenia tkanek po urazie czy zabiegu operacyjnym, towarzyszy chorobie przewlekłej, jak np. choroba zwyrodnieniowa stawów. Doznania

bólowe wówczas tracą swój ostrzegawczo-obronny charakter, a ból przewlekły staje się chorobą samą w sobie i wymaga skutecznego leczenia. Tapentadol jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków analgetycznych określonej MOR-NRI. Jest on syntetycznym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$  w ośrodkowym układzie nerwowym oraz inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenaliny. Wykazuje działanie analgetyczne bezpośrednio bez aktywnego metabolitu. W badaniach klinicznych jego skuteczność przeciwbólowa została udowodniona u pacjentów z bólem ostrym pooperacyjnym, bólem przewlekłym w przebiegu artrozy stawów kolanowych i biodrowych oraz z bólem związanym z obwodową neuropatią cukrzycową i przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa. Lek jest dostępny w Polsce od 2011 roku. Zarejestrowany do leczenia bólu przewlekłego o umiarkowanym i dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Od wprowadzenia leku na rynek farmaceutyczny opublikowano wiele prac oceniających jego skuteczność u pacjentów z różnorodnymi zespołami bólowymi. Jego unikalny mechanizm działania i korzystny profil bezpieczeństwa wskazują na przydatność tapentadolu w leczeniu bólu przewlekłego z komponentą bólu neuropatycznego.

### KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

### ADRES DO KORESPONDENCJI

Jacek Wądełek  
Oddział Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii  
Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny  
Mazowieckie Centrum Rehabilitacji  
„STOCER” Sp. z o.o.  
ul. Barska 16/20, 02-315 Warszawa  
tel. +48 (22) 579-52-58  
WAD\_jack@poczta.fm

### PIŚMIENNICTWO

1. van Hecke O, Torrance N, Smith BH: Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013; 111(1): 13-18.
2. Cheung CW, Qiu Q, Choi SW et al.: Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. *Pain Physician* 2014; 17: 401-414.
3. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617.
4. Dickenson A: Tapentadol: a novel analgesic for treating moderate to severe pain. *Future Prescriber* 2010; 11: 6-10.
5. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B et al.: (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-276.
6. Gibbison B, Bailey CR, Klein AA: Tramadol – the Marmite™ drug. *Anaesthesia* 2015; 70: 125-130.
7. Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM et al.: Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms to the antinociceptive and anti-hypersensitive efficacy of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010; 14: 814-821.
8. Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M et al.: Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *J Neurophysiol* 1997; 78: 2641-2648.
9. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A et al.: Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003-8008.
10. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-1690.
11. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH: Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 703-712.
12. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH: Bad news from the brain. Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 613-617.
13. Przewlocki R, Przewlocka B: Opioids in neuropathic pain. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3013-3025.

14. Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr et al.: Spinal and supraspinal mechanisms of neuropathic pain. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909: 12-24.
15. Millan MJ: Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
16. 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.
17. 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.
18. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F et al.: Absorption, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32: 163-169.
19. Gloth FM 3<sup>rd</sup>: Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids. *J Pain* 2011; 12: S14-20.
20. Hartrick CT: Tapentadol immediate-release for acute pain. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 861-869.
21. Hartrick CT, Rozek RJ: Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011; 25: 359-370.
22. Tomillero A, Moral MA: Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010; 32: 675-703.
23. Smit JW, Oh C, Rengelshausen J et al.: 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.
24. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D: Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 11-25.
25. Nossaman VE, Ramadhani U, Kadowitz PJ et al.: Advances in perioperative pain management: use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol & tapentadol. *Anesthesiol Clin* 2010; 28: 647-666.
26. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO: The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011; 14: 6-11.
27. Vorsanger G, Xiang J, Okamoto A et al.: Evaluation of study discontinuations with tapentadol immediate release and oxycodone immediate release in patients with low back or osteoarthritis pain. *J Opioid Manag* 2010; 6: 169-179.
28. Stegmann JU, Weber H, Steup A et al.: The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3185-3196.
29. Hale M, Upmalis D, Okamoto A et al.: Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1095-1104.
30. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
31. Afilalo M, Etropolski MS, 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: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 489-505.
32. Tzschentke TM, Christoph T, Schröder W et al.: Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain: preclinical overview. *Schmerz* 2011; 25: 19-25.
33. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY et al.: Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-162.
34. Kwong WJ, Ozer-Stillman I, Miller JD et al.: Cost-effectiveness analysis of tapentadol immediate release for the treatment of acute pain. *Clin Ther* 2010; 32: 1768-1781.
35. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU et al.: Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2009; 31: 260-271.

nadesłano: 05.04.2017

zaakceptowano do druku: 27.04.2017