

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu przewlekłego z silnym komponentem neuropatycznym u chorych na nowotwór – opis dwóch przypadków klinicznych

Prolonged release tapentadol in the management of chronic cancer pain with strong neuropathic component – report of 2 clinical cases

Marcin Janecki

Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Tapentadol, agonista receptora opioidowego mu (MOR) i inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny (NRI), jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy analgetyków o działaniu ośrodkowym. Podwójny mechanizm działania odpowiada za wysoką skuteczność leku zarówno w leczeniu bólu nocyceptywnego, jak i neuropatycznego oraz skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla klasycznych opioidów (szczególnie ze strony przewodu pokarmowego, takich jak zaparcia, nudności czy wymioty czy ośrodkowego układu nerwowego). W pracy przedstawiono opisy przypadków 2 pacjentów z silnymi mieszanymi dolegliwościami bólowymi, u których zastosowano tapentadol o przedłużonym działaniu. W obu przypadkach tapentadol PR w dawkach dobowych nieprzekraczających 200 mg okazał się bardzo skuteczny i bezpieczny w kontrolowaniu bólu przewlekłego o mieszanym charakterze (w tym bardzo trudnego do kontroli bólu kostnego i po chemioterapii), także w połączeniu z morfiną CR. Terapia pozostała skuteczna i bezpieczna podczas kilkumiesięcznej obserwacji.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, ból nowotworowy neuropatyczny, tapentadol.

Abstract

Tapentadol, mu receptor agonist (MOR) and noradrenaline reuptake inhibitor (NRI), is the first drug in novel class of centrally acting analgetics (MOR-NRI). Both mechanisms are considered to contribute synergistically to the analgesic efficacy and reducing typical opioid side effects (especially gastrointestinal symptoms, e.g. constipation, nausea, vomiting or central nervous system disorders). The author presented case reports of two patients with severe nociceptive-neuropathic cancer pain (bone pain and chemotherapy induced pain) treated with tapentadol PR. In both cases tapentadol PR in daily doses up to 200 mg proved to be very efficient and safe, including the combination with morphine CR. The tapentadol treatment remained effective and well-tolerated for several months observation.

Key words: chronic pain, cancer neuropathic pain, tapentadol.

Adres do korespondencji:

Marcin Janecki, Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: janeckimarcin@op.pl

WSTĘP

Ból jest jednym z najczęstszych objawów pojawiających się u chorych na nowotwory, chociaż częstość jego występowania zależy od wielu czynników. Może być pierwszym objawem choroby nowotworowej,

występować w okresie diagnostycznym, leczenia przyczynowego i objawowego. Nieopanowanym dolegliwościami bólowym towarzyszą silne negatywne objawy emocjonalne w istotny sposób wpływające na fizyczne i psychologiczne aspekty życia decydujące o obniżeniu jego jakości (*quality of life* – QoL) [1].

Stosowanie farmakoterapii, zwłaszcza analgetyków opioidowych, zgodnie z zasadami Światowej Organizacji Zdrowia powinno zapewnić uzyskanie dobrej kontroli bólu u 70–90% chorych [2]. Niestety, pomimo poprawy odnotowanej w ostatnich latach, nie osiągnięto powyższych wartości. Szacuje się, że 39% chorych odczuwało ból po leczeniu radykalnym przeciwnowotworowym, 55% w trakcie tego leczenia i aż 66% w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej [3]. W części przypadków za te problemy odpowiada niewystarczająca odpowiedź analgetyczna i/lub działania niepożądane leków (szczególnie związane z przewodem pokarmowym, takie jak zaparcia, nudności czy wymioty, lub ośrodkowym układem nerwowym, takie jak nadmierna senność, dezorientacja lub splątanie). Co więcej, ból u chorych na nowotwór ma zwykle charakter mieszany – nocyceptywno-neuropatyczny, co wymaga stosowania leków adiuwantowych lub rotacji głównych analgetyków w celu osiągnięcia skuteczniejszej kontroli bólu [1].

Tapentadol, agonista receptora opioidowego mu (MOR) i inhibitor zwrotnego wychwytu noradrenaliny (NRI), jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy analgetyków opioidowych o działaniu ośrodkowym. Podwójny mechanizm działania odpowiada za wysoką skuteczność leku zarówno w leczeniu bólu nocyceptywnego, jak i neuropatycznego. Stosunkowo niewielkie powinowactwo tapentadolu do receptora opioidowego mu oraz występowanie dodatkowego mechanizmu działania w postaci hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny skutkuje zmniejszeniem częstości występowania działań niepożądanych typowych dla klasycznych opioidów z zachowaniem jednocześnie silnego działania przeciwbólowego (*μ-sparing effect*) [4].

W niniejszej pracy opisano dwa przypadki kliniczne chorych na nowotwór z trudnym do opanowania bólem przewlekłym, u których zastosowano tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (PR).

OPISY PRZYPADKÓW

Pacjent I

Pacjent, lat 73, z rozpoznaniem w 2005 r. rakiem gruczołowym stercza (*adenocarcinoma Gleason 3+4*), dodatkowo obciążony chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek. W 2005 r. zastosowano radioterapię radykalną, włączono tryptorelinę domięśniowo w dawce 11,25 mg co 3. miesiąc, uzyskując stabilizację obrazu choroby. Pacjent był regularnie kontrolowany urologicznie i onkologicznie. W 2013 r. ze względu na wznowę biochemiczną oraz pojawiające się dolegliwości bólowe wykonano scyntyografię kośćca, która potwierdziła obecność zmian przerzu-

towych do kości. Chory został zakwalifikowany do radioterapii paliatywnej przeciwbólowej, włączono bisfosfoniany w postaci dożylnego kwasu zoledronowego (brak dokumentacji medycznej z tego okresu), kontynuowano podawanie tryptoreliny, uzyskując ponownie stabilizację procesu chorobowego i ustąpienie dolegliwości bólowych. W grudniu 2015 r. po raz kolejny pojawił się szybko narastający ból o charakterze kostnym, lewej połowy klatki piersiowej oraz barku i biodra prawego. W wykonanej kolejnej scyntygrafii (luty 2016 r.) całego kośćca potwierdzono obecność zmian o charakterze przerzutowym w rzucie tylnego odcinka żebra VII po stronie lewej, kręgow Th3 i Th7, 1/4 górnej trzonu kości udowej prawej oraz kości kulszowej lewej. Ze względu na obciążenie chorobami towarzyszącymi wykluczono u niego leczenie izotopem promieniotwórczym strontu (SR-89), do leczenia dołączono bicalutamid w dawce 50 mg raz dziennie doustnie. Do leczenia bólu włączono fentanyl w dawce TTS 50 μg/godz. co 72 godziny oraz ketoprofen podawany 2 razy dziennie po 100 mg (od kwietnia 2016 r.). Ze względu na brak dobrej kontroli bólu (głównie okolica biodra i barku po stronie prawej, NRS = 5–6) w listopadzie 2016 r. chorego skierowano do Poradni Opieki Paliatywnej. Odstawiono fentanyl, zaproponowano buprenorfinę TTS (35 μg/godz. co 96 godzin) oraz krótko działającą morfinę IR (10 mg w razie napadu bólu przebijającego), kontynuowano podawanie ketoprofenu oraz kwasu zoledronowego, uzyskując całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych (NRS = 0) na 2 miesiące. W styczniu 2017 r. ponownie nastąpiło nasilenie bólu kostnego po lewej stronie klatki piersiowej i prawego ramienia (NRS_{sr} = 5–6, z zaostrzeniami do 8). Zwiększono dawkę buprenorfiny do 52,5 μg/godz. co 96 godzin oraz morfiny IR do 20 mg w razie potrzeby, uzyskując umiarkowaną poprawę (NRS_{sr} = 4). W trakcie kolejnej wizyty onkologicznej (22 lutego 2017 r.) dokonano powrotnej zamiany buprenorfiny na fentanyl TTS 50 μg/godz. co 72 godziny oraz zalecono radioterapię paliatywną (marzec 2017 r.). Mimo to kontrola dolegliwości bólowych nie poprawiła się, a ból z upływem czasu nawet się nasilił (NRS_{sr} = 6-7). 31 marca 2017 r. z powodu złej kontroli bólu chory ponownie zgłosił się do Poradni Opieki Paliatywnej. Odstawiono fentanyl, włączono siarczan morfiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) w dawce 60 mg co 12 godzin doustnie. Kontynuowano wlew bisfosfonianów, podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz hormonoterapię raka stercza. Po 4 dniach, ze względu na nudności, zawroty i bóle głowy oraz ogólne gorsze samopoczucie, które chory jednoznacznie kojarzył z morfiną, do leczenia analgetycznego włączono tapentadol o przedłużonym działaniu (tapentadol PR) w dawce początkowej 50 mg co 12 godzin doustnie. Po kolejnych 4 dniach dawkę tapentadolu PR

podniesiono najpierw do 100 mg co 12 godzin, uzyskując efekt w postaci znaczącej redukcji natężenia bólu ($NRS_{sr} = 3$), a następnie do 150 mg co 12 godzin ($NRS_{sr} = 0-1$) przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Równocześnie w wykonanej kolejnej scyntygrafii kośćca stwierdzono znaczącą progresję zmian kostnych (liczne ogniska patologicznego gromadzenia radioznacznika w rzucie czaszki, kręgosłupa Th i L, żeber obustronnie, prawej łopatki, mostka, miednicy oraz prawej kości udowej, ocenione przez opisującego radiologa jako zmiany przerzutowe). Chorego zakwalifikowano do kolejnych cykli radioterapii paliatywnej. 18 maja 2017 r. podano mu jednorazowo dawką 8 Gy na każdy z obszarów przerzutów do kręgosłupa L, kości kulszowej lewej i udowej prawej. 26 maja 2017 r. kontynuowano radioterapię paliatywną na obszar przerzutów do kręgosłupa Th i żeber po stronie prawej oraz kości czaszki i mostka jednorazową dawką po 8 Gy na każdy z obszarów. Podano chemioterapię paliatywną opartą na docetakselu (1 cykl podano 21 czerwca 2017 r., drugi 12 lipca 2017 r.). Ze względu na brak dolegliwości bólowych (biorąc pod uwagę radioterapię paliatywną) od 20 maja 2017 r. rozpoczęto stopniową redukcję dawek tapentadolu PR. Lek odstawiono całkowicie po 4 tygodniach w sposób bezpieczny, nie obserwując powikłań. Nie zaobserwowano nawrotu dolegliwości bólowych. Po upływie tygodnia od podania pierwszej dawki chemioterapii chory zaczął zgłaszać narastające mrowienie i drętwienie, zaburzenia czucia i piekący ból w obrębie obu dłoni ($NRS_{sr} = 4-5$). 30 czerwca 2017 r. ponownie włączono do leczenia tapentadol PR w dawce 50 mg co 12 godzin doustnie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów w przeciągu 48 godzin. 2 sierpnia 2017 r. ze względu na złą tolerancję chemioterapii i obciążenia kardiologiczne zakończono chemioterapię. Chory nadal przyjmuje tapentadol PR z bardzo dobrą skutecznością i tolerancją w dawce 50 mg co 12 godzin.

Pacjent II

Pacjent, lat 59, z rozpoznaniem w kwietniu 2003 r. rakiem migdałka podniebiennego prawego, obciążony przebyłą gruźlicą płuc, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wrzodową żołądka i subkliniczną niedoczynnością tarczycy. W kwietniu 2003 r. pacjent został zoperowany (całkowite usunięcie guza nowotworowego, znaczna asymetria tkanek miękkich twarzy, jamy ustnej i światła gardła), a w czerwcu 2003 r. przeprowadzono radykalną radioterapię łoży po guzie. Krótko po radioterapii wystąpiły nasilające się dolegliwości bólowe o charakterze somatycznym ($NRS_{sr} = 7$) prawej połowy twarzy, prawej okolicy czołowej i potylicznej czaszki. Zalecony w Poradni Lekarza Rodzinnego ketoprofen w dawce 100 mg 2 razy dziennie, początkowo skuteczny, przestał do-

statecznie kontrolować dolegliwości bólowe. Dodatkowo dołączyły się działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. W listopadzie 2004 r. chorego skierowano do Poradni Opieki Paliatywnej celem poprawy skuteczności leczenia objawowego. Zastosowano morfinę SR w dawce 30 mg co 12 godzin doustnie i morfinę IR w dawce 10 mg w razie nasilenia dolegliwości bólowych, odstawiono ketoprofen, dodatkowo włączono ranitydynę i lansoprazol. Uzyskano poprawę w zakresie kontroli bólu ($NRS_{sr} = 4$), która zadowalała chorego. Ustąpiły objawy podrażnienia błony śluzowej żołądka. Stosowanie morfiny szybko doprowadziło do rozwoju zaparć, pomimo profilaktycznego stosowania leków przeczyszczających. Chory podlegał okresowym kontrolom onkologicznym, a wykonywane tomografie twarzoczaszki i szyi nie wykazywały cech wznowy miejscowej lub rozsiewu choroby nowotworowej. Chory kontynuował zażywanie morfiny do kwietnia 2008 r. (kontrola bólu dość dobra, NRS_{sr} oscylujące wokół 4, utrzymywały się zaparcia). W momencie włączenia, w ramach badania klinicznego oksykodonu/naloksonu w wymiarczkowanej dawce 30/15 mg co 12 godzin doustnie, uzyskano poprawę kontroli bólu ($NRS = 3$) oraz regularności wypróżnień (stolec co 2-3 dni bez konieczności stosowania dodatkowych leków przeczyszczających). Po zakończeniu badania (lek nie był wtedy w Polsce dostępny) w październiku 2008 r. odstawiono oksykodon/nalokson i powrócono do morfiny CR, ale ze względu na nasilenie bólu oraz zmianę jego charakteru (w okolicy prawego kąta żuchwy obszary niedoczulicy oraz hiperalgezji i alodynii), ostatecznie ustalono dawkę morfiny na 60 mg co 12 godzin. Zastosowano adiuwanty: amitryptylinę (przy dawce 25 mg/dobę wystąpiły objawy złej tolerancji, lek odstawiono) i gabapentynę (wymiarczkowano do dawki 1200 mg/dobę). Ze względu na złą tolerancję gabapentynę również odstawiono, ponownie włączono ketoprofen w dawce 100 mg co 12 godzin, nie uzyskując jednak mniejszego niż 4 w skali NRS natężenia bólu. W trakcie leczenia kilkakrotnie próbowano zmieniać lek opioidowy (oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl TTS) lub zwiększać dawkę morfiny (do 70 mg co 12 godzin) oraz dołączać koanalgetyki (pregabalina, wenlafaksyna). Chory za każdym razem zgłaszał zdecydowanie gorsze samopoczucie, wzrost natężenia dolegliwości bólowych i wracał do pierwotnego zestawu leków. Na początku 2017 r. nastąpiło nasilenie dolegliwości bólowych w obrębie twarzoczaszki (głównie w zakresie komponenty bólu neuropatycznego) oraz pojawił się nowy ból o charakterze neuropatycznym prawej kończyny górnej w zakresie unerwienia nerwu łokciowego. Zaparcia utrzymywały się na stałym poziomie (1-2 wypróżnienia w tygodniu pomimo leków przeczyszczających, typ 1-2 w skali Bristol BSF). W ramach

kontroli onkologicznej wykonano kolejne badanie tomograficzne twarzoczaszki i szyi – stwierdzono stan po przebytych złamaniu, prawdopodobnie w przebiegu zastosowanego leczenia (nekrozy popromiennej) prawej części trzonu żuchwy z niepełnym zrostem i częściowo widoczną szczeliną złamania/stawem rzekomym, asymetrię objętości mięśni żwaczy (zmniejszona po stronie prawej), brak tkanki tłuszczowej podskórnej, zmiany zwyrodnieniowe odcinka C kręgosłupa o największym nasileniu na poziomie C3/4 i C5/6 z niewielką niestabilnością. Ze względu na nieskuteczność dotychczasowego leczenia w lutym 2017 r. zamiast morfiny włączono do leczenia tapentadol PR w dawce początkowej 50 mg co 12 godzin doustnie. Następnie dawkę tapentadolu zwiększono do 100 mg co 12 godzin. Uzyskano całkowite ($NRS_{sr} = 0!$) ustąpienie dolegliwości bólowych. Podczas kolejnej wizyty kontrolnej chory zgłosił, że po kilku dniach ból ponownie się nasilił i pacjent dodał do leczenia morfinę CR w dawce 60 mg co 12 godzin. Ponownie uzyskano całkowite ustąpienie bólu. Nieznacznie zmniejszyła się intensywność zaparć. Chory nie zgłasza żadnych działań niepożądanych takiego schematu leczenia i kontynuuje przyjmowanie tapentadolu PR w połączeniu z morfiną CR.

DYSKUSJA

Ból u chorych na nowotwór stanowi niezmiernie istotny problem, znacząco wpływając na codzienne funkcjonowanie oraz obniżając całkowitą jakość ich życia. Ze względu na jego natężenie, często powyżej 4 punktów w skali NRS, opioidy odgrywają podstawową rolę w leczeniu. W niektórych przypadkach, ze względu na ich działania niepożądane (przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego), dochodzi do sytuacji, kiedy pacjenci nie stosują się ściśle do zaleceń lekarskich, a nawet rezygnują z terapii nie osiągając przez to właściwej kontroli bólu [1, 4, 5]. Dodatkowo, ze względu na często mieszany charakter bólu towarzyszący zaawansowanej chorobie nowotworowej stosowanie jednego tylko leku przeciwbólowego (analgetyku, bez adiuwantów) może się okazać niewystarczające, co wynika z mechanizmów bólu nocyceptywnego i neuropatycznego. Dołączenie do opioidu koanalgetyku może nasilać ryzyko wystąpienia uporczywych działań niepożądanych lub konieczność przerwania leczenia w porównaniu z monoterapią, a chorzy mogą gorzej dostosowywać się do zaleceń stosowanie większej liczby leków przeciwbólowych [6]. Obecnie wydaje się, że rozwijanie się bólu przewlekłego (jego chroniczność), w tym neuropatycznego, jest ściśle związane ze zmniejszoną aktywnością zstępujących szlaków noradrenergicznych, a skuteczne leczenie bólu mie-

szanego może wymagać wpływu zarówno na wstępujące, jak i zstępujące szlaki bólowe [6, 7].

Tapentadol należący do nowej klasy ośrodkowo działających analgetyków charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania na szlaki przewodzenia bólu. Łączy w jednej cząsteczce działanie agonistyczne względem receptora opioidowego mu (MOR) oraz hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI) w zstępującym układzie antynocyceptywnym. Powyższy efekt wykazuje cząsteczka macierzysta leku (tapentadol nie jest prolekiem, jego działanie przeciwbólowe nie jest więc warunkowane aktywacją metaboliczną), co pozytywnie wpływa na przewidywalność efektu działania leku. Mimo że tapentadol wykazuje wielokrotnie mniejsze powinowactwo do receptora opioidowego niż morfina, dzięki podwójnemu mechanizmowi działania jest skuteczny w leczeniu silnych i bardzo silnych dolegliwości bólowych [4, 6, 8–10]. Dodatkowo poprawia profil bezpieczeństwa leku. W 2010 r. w kilku krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Australii wprowadzono do użytku tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (PR). Tapentadol w tej postaci był stosowany w wielu badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłym bólem o natężeniu umiarkowanym do bardzo silnego, spowodowanym chorobą zwyrodnieniową stawów, polineuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową czy nowotworami, a także bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej, w których wykazał się dużą skutecznością. Był również porównywany z innymi, klasycznymi opioidami (morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson), cechując się porównywalną skutecznością i lepszą tolerancją, zwłaszcza jeśli chodzi o działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty) i ośrodkowego układu nerwowego [1, 4, 6, 11–13]. Średnia dobowo stosowana dawka tapentadolu wynosiła 192–287 mg, a maksymalna 500 mg.

W badaniach dotyczących bólu u chorych na nowotwory tapentadol okazał się skuteczny i dobrze tolerowany zarówno w sytuacji, kiedy był włączany do leczenia jako pierwszy opioid (u tzw. pacjentów *opioid-naive*), jak i przy zamianie innych, wcześniej stosowanych i nieskutecznych analgetyków opioidowych (w dawkach 300–600 mg/dobę) [14–16]. Jego efektywność i tolerancja nie były związane z typem nowotworu. Po raz kolejny potwierdzono wysoką skuteczność leczenia we wszystkich sytuacjach, kiedy diagnozowano komponentę bólu neuropatycznego, w tym również w bardzo istotnym i trudnym problemie klinicznym, jakim są bóle związane z rozwojem lub przerzutami choroby do układu kostnego czy polineuropatia indukowana chemioterapią [1, 5, 13, 15, 17, 18].

Opisane powyżej przypadki chorych potwierdzają wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa

tapentadolu PR, stosowanego w bólu o charakterze neuropatycznym (ból kostny, neuropatia wywołana chemioterapią przy zastosowaniu typowych średnich dawek dobowych leku, opisywanych w większości badań klinicznych). W przypadku drugiego pacjenta stosowano równocześnie terapię tapentadolem PR i morfiną CR. Ten schemat leczenia, biorąc pod uwagę bardzo długi czas (ponad 10 lat) leczenia opioidami, okazał się nad wyraz skuteczny (chory po raz pierwszy nie odczuwał żadnych dolegliwości bólowych). Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych, co więcej zmniejszyły się towarzyszące choremu zaparcia. W dostępnej literaturze opisywano sytuacje dotyczące równoczesnego stosowania tapentadolu PR z innymi opioidami, ale były to krótko działające postaci morfiny i oksykodonu używane do kontrolowania epizodów bólu przebijającego [6, 14, 19, 20].

PODSUMOWANIE

W przedstawionych przypadkach chorych na nowotwór tapentadol PR w dawkach dobowych nieprzekraczających 200 mg okazał się bardzo skuteczny i bezpieczny w kontrolowaniu bólu przewlekłego o mieszanym charakterze (w tym bardzo trudnego do kontroli bólu kostnego i po chemioterapii), w tym w połączeniu z morfiną CR. Terapia pozostała skuteczna i bezpieczna podczas kilkumiesięcznej obserwacji.

Autor deklaruje współpracę z firmami: Angelini, Astellas, Mundipharma, Pfizer, Stada, Takeda, Teva, Vipharm.

PIŚMIENNICTWO

1. Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizueta Echaburu J. Tapentadol for Cancer Pain Management: A Narrative Review. *Pain Pract* 2017; doi: 10.1111/papr.12556.
2. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1662-1670.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA i wsp. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1070-1090 e9.
4. Baron R, Eberhart L, Kern KU i wsp. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract* 2017; 17: 678-700.
5. 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.
6. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU i wsp. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37: 94-113.
7. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J i wsp. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1672-1683.
8. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P i wsp. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain* 2016; 10: 217-221.
9. Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New opioids. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1671-1676.
10. Wiffen PJ, Wee B, Derry S i wsp. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012592.
11. Baron R, Jansen JP, Binder A i wsp. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract* 2016; 16: 600-619.
12. Baron R, Likar R, Martin-Mola E i wsp. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract* 2016; 16: 580-599.
13. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K i wsp. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD011460.
14. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M i wsp. 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.
15. Mercadante S, Porzio G, Adile C i wsp. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2063-2068.
16. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P i wsp. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1775-1779.
17. 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: 229-238.
18. Galiè E, Villani V, Terrenato I i wsp. Tapentadol in neuropathic pain cancer patients: a prospective open label study. *Neurol Sci* 2017; doi: 10.1007/s10072-017-3035-1.
19. 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; 34: 501-511.
20. 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: 329-343.