

## Zastosowanie tapentadolu w terapii bólu u chorego na raka migdałka podniebiennego ze złą tolerancją wcześniej stosowanych opioidów – opis przypadku

*The use of tapentadol in the treatment of pain in a patient with tonsil cancer with poor tolerance of previously used opioids – case report*

Aleksandra Drechna-Musiałowicz<sup>1</sup>, Anna Zasowska-Nowak<sup>2</sup>, Aleksandra Ciałkowska-Rysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM w Łodzi

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Na każdym etapie procesu nowotworowego u chorego może się pojawić ból, który powinien być leczony równie intensywnie jak choroba podstawowa. U większości pacjentów ból może być uśmierzony dzięki zastosowaniu rekomendowanych w zaleceniach, powszechnie znanych i dostępnych leków przeciwbólowych. Leki opioidowe pozwalają na dobrą kontrolę bólu o natężeniu od średniego do silnego. Wachlarz leków należących do tej grupy znacznie się powiększył w ciągu ostatnich kilkunastu lat, dzięki czemu istnieje możliwość dopasowania opioidu indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę jego stan ogólny, lokalizację, natężenie oraz charakter bólu, a także choroby współistniejące oraz możliwe działania niepożądane. W artykule przedstawiono postępowanie w przypadku dolegliwości bólowych u pacjenta z nowotworem migdałka podniebiennego, u którego z uwagi na brak skuteczności leczenia oraz nietolerancję objawów niepożądanych stosowano kolejno trzy silne leki opioidowe, zanim uzyskano satysfakcjonujący poziom analgezji i dobrą tolerancję leczenia za pomocą tapentadolu.

**Słowa kluczowe:** nowotwór, tapentadol, działania niepożądane, tolerancja.

### Abstract

At any stage in the development of the cancer process, the patient may experience pain that should be treated as intensively as the underlying disease. For most patients, pain can be alleviated by using the recommended and commonly known and available painkillers. Opioid analgesics allow good control of moderate to severe pain. The range of drugs belonging to this group has significantly increased in the last few years, thanks to which it is possible to adjust the opioid individually for each patient, taking into account the patient's general condition, the location, intensity, and nature of pain, as well as comorbidities and possible side effects. The article presents the management of pain in a patient with tonsil cancer, who, due to lack of treatment effectiveness and intolerance of side effects, used three strong opioids in succession, before satisfactory levels of analgesia and good tolerability of treatment with tapentadol were obtained.

**Key words:** cancer, tapentadol, side effects, tolerance.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Drechna-Musiałowicz, Oddział Medycyny Paliatywnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: [olamusialowicz@gmail.com](mailto:olamusialowicz@gmail.com)

### WSTĘP

Metaanaliza badań oceniających częstość występowania bólu oraz jego natężenie u chorych na nowotwory przeprowadzona przez van den Beuken-van Everdingen i wsp. wykazała, że ból jest

zgłaszany przez 55% chorych w trakcie terapii przeciwnowotworowej, przez niemal 40% po jej zakończeniu oraz 2/3 chorych w jej zaawansowanym lub schyłkowym stadium [1]. Bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego ( $\geq 5$  pkt w *Numerical Rating Scale* – NRS) doświadcza ok. 38% spośród nich [1].

Przyczyną bólu u chorego na nowotwór może być zarówno rozwój choroby podstawowej, powikłania stosowanego leczenia przeciwnowotworowego, jak również czynniki niezwiązane z chorobą nowotworową, takie jak współistniejące schorzenia przewlekłe, w szczególności dotyczące układu kostno-szkieletowego. Ból jest czynnikiem istotnie obniżającym jakość życia chorych, prowadzącym do rozwoju zaburzeń emocjonalnych i depresji, a także utrudniającym proces leczenia i zwiększającym jego koszty [1].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia bólu przewlekłego najważniejszą zasadą jest wybór leku w zależności od natężenia bólu [2]. W bólu o natężeniu słabym lekami pierwszego wyboru są nieopiodowe leki przeciwbólowe. W przypadku bólu o natężeniu umiarkowanym należy zastosować słaby lek opiodowy lub małe dawki silnych leków opiodowych, natomiast ból silny jest wskazaniem do włączenia silnego leku opiodowego [2]. Spośród silnych leków opiodowych preferowane są doustne preparaty zawierające morfinę, oksykodon lub hydromorfon (nieдоступny w Polsce). W przypadku bólu stabilnego można również rozważyć włączenie fentanylu lub buprenorfiny w formie plastra przezskórnego, ewentualnie metadonu jako leku kolejnego rzutu.

Od 2011 r. dostępny jest w Polsce tapentadol. Tapentadol to analgetyk o podwójnym ośrodkowym mechanizmie działania, określany jako MOR-NRI – agonista opiodowego receptora  $\mu$  (MOR) oraz inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI). Potencjał analgetyczny leku jest 2–3 razy mniejszy w porównaniu z morfiną, mimo 50-krotnie mniejszego powinowactwa do receptora opiodowego  $\mu$ . Mniejsze powinowactwo sprawia, że lek rzadziej wywołuje działania niepożądane powodowane przez leki opiodowe.

Tapentadol został zarejestrowany do leczenia bólu przewlekłego o dużym natężeniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opiodowych leków przeciwbólowych [4]. Od 2016 r. jest w Polsce refundowany u osób dorosłych z przewlekłym bólem o dużym natężeniu w przebiegu chorób nowotworowych, u których nie uzyskano odpowiedniej analgezji po zastosowaniu preparatów morfiny o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu lub u których morfina nie jest tolerowana [5].

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 63-letni z nowotworem migdałka podniebiennego prawego, z silnymi dolegliwościami bólowymi prawego stawu biodrowego został przyjęty na oddział medycyny paliatywnej w celu ustalenia leczenia przeciwbólowego. Nowotwór

migdałka rozpoznano w 2017 r. Ze względu na problemy z przyjmowaniem posiłków chory odbył konsultację specjalistyczną w poradni leczenia żywieniowego. Zdecydowano o wyłonieniu przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG) i włączeniu żywienia mieszkanką przemysłową. W listopadzie 2017 r. chory został przyjęty na oddział radioterapii i onkologii ogólnej, otrzymał radioterapię na obszar migdałka podniebiennego, zajętych węzłów chłonnych szyjnych, gardła środkowego i elektrywnych węzłów chłonnych szyjnych. Leczenie wywołało powikłania w postaci odczynu popromiennego skórno-słuzówkowego III stopnia wg CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), w związku z czym zastosowano leczenie przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz przeciwbakteryjne. Ze względu na stan ogólny chorego odstąpiono od chemioterapii. Z uwagi na dolegliwości bólowe w obrębie napromienianej okolicy zastosowano silny opiod w postaci buprenorfiny transdermalnej w dawce 35  $\mu\text{g}/\text{godz.}$  z zadowalającym efektem przeciwbólowym. Chorego wypisano do domu z zaleceniem kontroli w poradni leczenia bólu. Pacjent regularnie zgłaszał się na wizyty. Na jednej z nich oprócz dolegliwości bólowych w obrębie szyi i gardła zgłosił silne dolegliwości w obrębie stawu biodrowego lewego. W trakcie zbierania wywiadu przyznał, że 4 lata wcześniej doznał złamania szyjki kości udowej lewej, leczonego zachowawczo (nie wyraził wówczas zgody na zabieg). Lekarz stopniowo zwiększał dawkę buprenorfiny do 70  $\mu\text{g}/\text{godz.}$  ze średnim efektem. Ze względu na problemy z poruszaniem się pacjent został objęty opieką hospicjum domowego. Lekarz hospicjum, biorąc pod uwagę wyniszczenie pacjenta (BMI 17), stopniowo zmienił opiod z buprenorfiny TTS na oksykodon w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 mg co 12 godzin oraz siarczan morfiny w postaci szybko działających tabletek – jako lek na ból przebijający, dołączył ponadto pregabalinę w dawce 75 mg co 12 godzin. Efekt przeciwbólowy nie był zadowalający. Ze względu na problem w uzyskaniu satysfakcjonującej analgezji chorego skierowano na oddział medycyny paliatywnej.

W chwili przyjęcia na oddział pacjent zgłaszał silne dolegliwości bólowe w obrębie stawu biodrowego lewego (8 pkt w skali NRS), głównie związane z poruszaniem. Ból miał charakter ostry, kłujący, przeszywający, z promieniowaniem do kolana, z wrazeniem ciągnięcia w obrębie pachwiny. W pozycji leżącej natężenie bólu zmniejszało się do 1–2 pkt w skali NRS. Dodatkowo chory skarżył się na suchość w jamie ustnej, negował dolegliwości bólowe w tej okolicy. Ze względu na lokalizację bólu wykonano zdjęcie rentgenowskie stawu biodrowego lewego, na którym stwierdzono: stan po złamaniu szyjki kości udowej lewej, głowa kości

udowej położona w panewce stawowej, pozostała część kości przemieszczona w kierunku talerza kości biodrowej. Poproszono o konsultację ortopedyczną. Po omówieniu możliwości terapii chory zdecydował o dalszym postępowaniu zachowawczym. W celu zmniejszenia natężenia dolegliwości bólowych początkowo zwiększono dawkę oksykodonu do 120 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych oraz utrzymano dawkę pregabaliny. Na ból przebijający zastosowano siarczan morfiny w dawce 10 mg w postaci podskórnej. W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano poprawę w zakresie odczuwanych dolegliwości bólowych, ocenianych przez chorego na 3 pkt w skali NRS. Stwierdzono jednak nasilającą się senność, drżenie rąk, nudności oraz problemy z artykulacją, nasiliła się również suchość jamy ustnej. Pacjent, do tej pory poruszający się z pomocą balkonika, zaczął przesywać większą część dnia. Zmniejszono dawkę oksykodonu do 80 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, morfinę i pregabalinę podawano w dotychczasowych dawkach. Senność nieco się zmniejszyła, ustąpiły drżenia rąk, niestety obserwowano nasilenie dolegliwości bólowych do 6 pkt w skali NRS. Z uwagi na powyższe zdecydowano o zmianie opioidu z oksykodonu na tapentadol. Początkowo włączono tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 100 mg co 12 godzin. Nie obserwowano działań niepożądanych, jednak efekt analgetyczny nie był zadowalający. Stopniowo zwiększono dawkę do 2 razy 250 mg na dobę. Tolerancja leku była dobra, pacjent nie zgłaszał nudności i senności, spacerował z użyciem kul łokciowych po oddziale. Chory oceniał ból w obrębie stawu biodrowego na 1–2 pkt w skali NRS, negował ból w obrębie gardła. Po kilkudniowej obserwacji i rehabilitacji został wypisany do domu.

## OMÓWIENIE

Leczenie bólu nowotworowego pozostaje znaczącym wyzwaniem w medycynie. U osoby z chorobą nowotworową można wyróżnić ból związany z chorobą, ból będący następstwem jej leczenia i ból wywołany innymi przyczynami, niezależnymi od choroby. Wraz ze starzeniem się populacji szczególnego znaczenia nabiera ocena i leczenie przewlekłego bólu współistniejącego z nowotworem, np. bólu wywołanego przewlekłym zapaleniem stawów, bólu pleców lub bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej [6]. U chorego, którego przypadek przedstawiono w artykule, ból wywołany chorobą nowotworową i leczeniem (radioterapia) okazał się łatwiejszy do uśmierzania niż ból spowodowany stawem rzekomy w obrębie kości udowej złamanej 4 lata wcześniej. Jak pokazują badania, ok. 30% pacjentów leczonych silnymi opioidami nadal cierpi z powodu bólu,

działań niepożądanych związanych z leczeniem opioidami lub z powodu współwystępowania obu tych czynników [7]. Stosując leki opioidowe, lekarze nie zawsze od razu uzyskują oczekiwaną skuteczność, a dodatkowo często muszą się mierzyć ze złą tolerancją leczenia. Leki opioidowe wywołują nudności, wymioty i zaparcia u dużego odsetka pacjentów stosujących je w leczeniu bólu nowotworowego [8]. Szacuje się, że u ok. 40% z nich występują nudności i wymioty, a u nawet 95% zaparcia [9]. Występowanie tych objawów często prowadzi do złej współpracy pacjenta z lekarzem lub wycofania się z leczenia [10]. Nierzadko konieczna jest zamiana jednego leku opioidowego na inny ze względu na występowanie działań niepożądanych przy zadowalającej analgezji lub nasilające się objawy uboczne, gdy dawka opioidu jest zwiększana z powodu zbyt słabego działania [11]. Rotacja opioidów jest sprawdzonym podejściem stosowanym w celu zmniejszenia działań niepożądanych leczenia, które okazało się skuteczne w zakresie poprawy analgezji u ponad 50% [12] do nawet 60–80% chorych [13]. Zamiana opioidów opiera się na założeniu zróżnicowanego efektu analgetycznego poszczególnych opioidów, wynikającego z różnic w zakresie powinowactwa do receptorów, lipofilności czy parametrów farmakokinetycznych. Oznacza to, że przy braku skuteczności jednego leku można oczekiwać poprawy podczas stosowania innego opioidu. Rotacja opioidowa może być przeprowadzana [14, 15]:

- jednorazowo, np. w przypadku wystąpienia działań toksycznych opioidu,
- stopniowo, poprzez stopniową redukcję dawki pierwszego opioidu o 1/3, z zastępowaniem tej części dawki nowym opioidem.

Dруга metoda może być bezpieczniejsza i lepiej tolerowana przez chorych wymagających zamiany opioidów. U większości chorych takie postępowanie poprawia skuteczność przeciwbólową i zmniejsza nasilenie działań niepożądanych.

U chorego rotację opioidów przeprowadzono dwukrotnie, stosując kolejno 3 silne leki opioidowe, zanim uzyskano satysfakcjonujący poziom analgezji i dobrą tolerancję leczenia za pomocą tapentadolu. Jak wynika z przeprowadzonych badań klinicznych, tapentadol jest bardzo skuteczny w leczeniu nie tylko bólu związanego z nowotworem, lecz także w przebiegu chorób nieonkologicznych [3].

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową o właściwościach agonisty receptora opioidowego  $\mu$ , ze zdolnością do hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny na poziomie rdzenia kręgowego. Jest pierwszym przedstawicielem analgetyków działających ośrodkowo łączących dwa mechanizmy działania: MOR (agonista receptora opioidowego) i NRI (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Mimo że jego powinowactwo

do receptorów  $\mu$  jest ok. 50-krotnie słabsze niż morfiny, to efekt przeciwbólowy jest tylko 3-krotnie słabszy. Jest to zasługa drugiego mechanizmu działania – inhibicji wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Oba mechanizmy działania wykazują synergizm hiperaddycyjny [16], przy czym udział każdego z nich zależy od rodzaju bólu. W bólu nocyceptywnym dominuje mechanizm opioidowy, natomiast w bólu o charakterze neuropatycznym głównym mechanizmem jest hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny na poziomie rdzenia kręgowego i wzmacnianie aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym [3].

Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów. Jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia biodostępność bezwzględna po podaniu (na czczo) pojedynczej dawki leku wynosi ok. 32% z powodu znacznego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie tapentadolu w surowicy ( $C_{max}$ ) występuje zwykle po ok. 3–6 godzinach po podaniu leku w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Stały poziom stężenia tapentadolu w surowicy jest osiąganym w drugim dniu terapii [4]. Około 97% leku macierzystego jest metabolizowane w wątrobie. Głównym szlakiem eliminacji tapentadolu jest mechanizm sprzęgania z kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy urydynodifosforanowej (*uridine diphosphate transferase* – UGT), głównie jej izoform UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7, i powstawanie glukuronidów. Metabolizm leku zachodzący przy udziale układu cytochromu P450 jest mniej istotny. W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnego potencjalnego wpływu tapentadolu na hamowanie lub indukcję enzymów cytochromu P450. Tym samym nie jest prawdopodobne wystąpienie klinicznie istotnych interakcji za pośrednictwem układu cytochromu P450. Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym. Tapentadol i jego metabolity są wydalane prawie wyłącznie (99%) przez nerki [4]. U chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagana redukcja dawki leku, natomiast nie powinien być on stosowany u chorych z ciężką niewydolnością nerek z uwagi na brak danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [4]. Również łagodna niewydolność wątroby nie stanowi przeciwwskazania do jego stosowania [4].

W badaniach oceniających interakcje tapentadolu i metoklopramidu oraz omeprazolu nie wykazano klinicznie istotnego wpływu na stężenia tapentadolu w surowicy [4]. U przedstawionego pacjenta miało to istotne znaczenie, gdyż stosował on zarówno leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, jak i metoklopramid. Stopień wiązania tapentadolu z białkami

osocza jest mały (ok. 20%). Z tego względu prawdopodobieństwo interakcji farmakokinetycznych lek–lek w mechanizmie wypierania z miejsc wiązań z białkami jest małe [4].

W badaniach przedklinicznych wykazano skuteczność tapentadolu w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego, trzewnego i zapalnego [4]. Badania kliniczne potwierdziły jego skuteczność w leczeniu bólu nienowotworowego zarówno nocyceptywnego, jak i neuropatycznego [4], m.in. w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, kolanowych i biodrowych [17–20], bólu pooperacyjnego związanego z zabiegami ortopedycznymi [21] oraz obwodowej neuropatii cukrzycowej [22], a także bólu nowotworowego, w tym kostnego i neuropatycznego, związanego z przebudową kości u chorych ze szpiczakiem mnogim [23, 24].

W badaniach z randomizacją dotyczących bólu przewlekłego przeprowadzonych głównie wśród pacjentów z silnym bólem zwyrodnieniowym stawów lub bólem dolnego odcinka kręgosłupa tapentadol porównywano z placebo i oksykodonom [18, 19]. Oba leki opioidowe były istotnie skuteczniejsze niż placebo, a tapentadol wykazywał skuteczność przeciwbólową porównywalną z oksykodonom. Pacjenci przyjmujący tapentadol zgłaszali ponadto mniejszą liczbę działań niepożądanych, szczególnie w fazie dostosowywania dawki, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi oksykodon [17, 20]. W badaniach oceniających efekt kliniczny tapentadolu i morfiny wykazano, że tapentadol ma skuteczność porównywalną ze skutecznością siarczanu morfiny, a ponadto jego stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, m.in. nudności, wymiotów i suchości w jamie ustnej [17, 25].

Przewlekłe stosowanie leków opioidowych wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, spośród których najczęściej stwierdza się zaparcie stolca, zawroty głowy, senność, zmęczenie, uderzenia gorąca, wzmożoną potliwość, nudności, wymioty oraz świąd skóry [26]. Podczas leczenia opioidami mogą ponadto wystąpić zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia depresyjne, zmienny nastrój, zaburzenia endokrynologiczne, takie jak hipogonadyzm, depresja oddechowa, zaburzenia funkcji seksualnych lub zaburzenia oddychania w czasie snu [26].

Objawy niepożądane pojawiające się podczas terapii lekami opioidowymi, nieakceptowane przez chorego, mogą prowadzić do niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, wpływając tym samym na pogorszenie efektu przeciwbólowego leków lub nawet do przerwania leczenia. W procesie terapeutycznym szczególnie istotna jest zatem identyfikacja objawów niepożądanych, wdrożenie odpowiedniego leczenia zmniejszającego ich natężenie (np. me-

toklopramidu w przypadku nudności i wymiotów czy preparatu złożonego zawierającego oksykodon i nalokson w przypadku zaparcia stolca) lub zastosowanie rotacji opioidów.

U przedstawionego chorego szczególnie źle tolerowanym objawem niepożądanym związanym ze stosowaniem oksykodonu była zwiększona senność. Chory przesypiał większą część dnia lub poruszając się w obrębie oddziału za pomocą balkonika, zasypiał oparty o niego. Powyższy objaw zmniejszył się wprawdzie wskutek redukcji dobowej dawki oksykodonu, jednak kosztem pogorszenia analgezji, natomiast całkowicie ustąpił dopiero po zastąpieniu oksykodonu tapentadolem w dawce równoważnej. Wskutek rotacji opioidów istotnie zmniejszyły się również inne objawy niepożądane zgłaszane przez chorego w trakcie stosowania oksykodonu – drżenie rąk, nudności oraz suchość w jamie ustnej.

Dotychczas przeprowadzone badania porównujące skuteczność i tolerancję tapentadolu oraz innych leków opioidowych, takich jak oksykodon czy morfina, wykazały mniejszą częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tapentadolu przy zachowanej porównywalnej skuteczności analgezji, zarówno w grupie chorych z nowotworowym, jak i nienowotworowym bólem przewlekłym.

W badaniach z randomizacją z udziałem chorych z bólem nienowotworowym, m.in. z chorobą zwyrodnieniową stawów czy bólem dolnego odcinka kręgosłupa, podczas leczenia tapentadolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z oksykodonom w podobnej postaci obserwowano istotnie mniejszą częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak nudności, wymioty i zaparcie stolca [27–30]. We wszystkich grupach wiekowych tapentadol był dobrze tolerowany i wykazywał siłę działania przeciwbólowego podobną jak oksykodon. Co więcej, w badaniach porównujących efekt kliniczny tapentadolu z lekiem złożonym będącym połączeniem oksykodonu z naloksonem stwierdzono, że jego stosowanie wiąże się z porównywalnie niską częstością występowania poopiodowych zaburzeń czynności jelit (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD) [21, 31].

Lange i wsp. wykazali, że częstość występowania objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego związanych ze stosowaniem tapentadolu, takich jak zawroty głowy czy zwiększona senność, wzrasta wraz z wiekiem i jest istotnie wyższa u osób  $\geq 75$ . roku życia w porównaniu z pozostałymi grupami wiekowymi [30]. W przypadku oksykodonu powyższy trend nie był tak wyraźnie zaznaczony. Innym objawem neurologicznym związanym ze stosowaniem leków opioidowych, szczególnie uciążliwym dla pacjentów, w tym dla opisywanego chorego, są drgawki lub drżenia (w tym przypadku drżenie rąk związane ze stosowaniem

oksykodonu). Nasilenie objawu niekiedy utrudnia codzienne funkcjonowanie, uniemożliwiając sprawne posługiwanie się sztućcami podczas spożywania posiłków lub samodzielne przyjmowanie płynów doustnych. W dotychczas przeprowadzonych badaniach z zastosowaniem tapentadolu nie obserwowano przypadków istotnych klinicznie drgawek ani napadów padaczkowych [32]. Również u prezentowanego chorego nie stwierdzono drżenia kończyn podczas stosowania tapentadolu, pomimo że objaw ten był istotnie wyrażony podczas przyjmowania oksykodonu.

U osób leczonych tapentadolem istotnie rzadziej niż w przypadku innych opioidów, takich jak morfina lub oksykodon, obserwuje się zaburzenia endokrynologiczne, w tym zespół OPIAD (*opioid-induced androgen deficiency*). Badania kliniczne wykazały, że redukcja stężenia testosteronu przez tapentadol jest tylko nieznacznie wyższa lub porównywalna z placebo, a zarazem istotnie niższa niż w przypadku stosowania morfiny czy oksykodonu [33, 34].

Badania wykazały ponadto, że tapentadol charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa u osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono bowiem brak klinicznie istotnych zmian w częstości tętna i wysokości ciśnienia tętniczego u chorych na nadciśnienie tętnicze stosujących tapentadol w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu [35]. Ponadto nie wykazano żadnego wpływu wielokrotnych dawek terapeutycznych ani supratherapeutycznych na odstęp QT oraz inne parametry EKG (odcinek PR, zespół QRS, morfologię fali T i U) [4].

Pomimo że ze stosowaniem tapentadolu w leczeniu przewlekłego bólu wiąże się podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa, majaczenie, śpiączka, urojenia i objawy wytwórcze, napady padaczkowe, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego lub hipotonia, pobudzenie psychoruchowe, drżenie (np. kończyn), duszność, zaburzenia elektrolitowe, migotanie przedsionków lub silny ból nadbrzusza, wyniki badań wskazują na jego istotnie mniejszą toksyczność oraz lepszą tolerancję leczenia przeciwbólowego w porównaniu z innymi silnymi lekami opioidowymi, będącymi czystymi agonistami receptora  $\mu$  [36].

Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję tapentadolu w porównaniu z innymi silnymi analgetykami opioidowymi, można go uznać za lek pierwszego wyboru u pacjentów, którzy wymagają leczenia silnymi lekami opioidowymi, szczególnie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych tej grupy leków lub u chorych w podeszłym wieku. W Polsce jego stosowanie ma jednak pewne ograniczenia związane z refundacją. Tapentadol jest objęty refundacją tylko 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 kontrolowanym uwalnianiu i/lub nietolerujących morfiny. Zmiana wskazań refundacyjnych i objęcie nimi chorych cierpiących z powodu bólu nienowotworowego, jak również uniezależnienie poziomu refundacji od uprzedniego stwierdzenia nietolerancji morfiny (której stosowanie w niektórych przypadkach nie jest wskazane, np. u chorych w podeszłym wieku z współistniejącą niewydolnością nerek) mogłyby zdaniem autorów artykułu przyczynić się do poprawy dostępności leku zapewniającego korzystny efekt analgetyczny przy niskim ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych.

*Autorki deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Josten 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.
- Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Med Paliat* 2014; 6: 1-6.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Tapentadol w leczeniu przewlekłego bólu związanego z nowotworem. *Med Paliat* 2016; 8: 157-163.
- [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-04-29\\_clean\\_version\\_pl\\_smpc\\_polish\\_pdf\\_palexia\\_prt\\_150.doc](http://chpl.com.pl/data_files/2011-04-29_clean_version_pl_smpc_polish_pdf_palexia_prt_150.doc)
- [https://www.leki-informacje.pl/leki\\_refundowane/palexia-retard-2](https://www.leki-informacje.pl/leki_refundowane/palexia-retard-2)
- Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 157-182.
- Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 418-425.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp.; 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.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S i wsp. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; O11: S105-S120.
- Chou R, Turner JA, Devine EB i wsp. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Int Med* 2015; 162: 276-286.
- Nalamachu S. Opioid rotation with extended-release opioids: where should we begin? *Int J Gen Med* 2012; 5: 11-17.
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-315.
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 241-248.
- McLean S, Twomey F. Methods of rotation from another strong opioid to methadone for the management of cancer pain: a systematic review of the available evidence. *Pain Symptom Manage* 2015; 50: 248-259.
- Moksnes K, Dale O, Rosland JH i wsp. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2463-2470.
- Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R i wsp. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 312-320.
- Serrie A, Lange B, Steup A. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1423-1432.
- Biondi DM, Xiang J, Etropolski M i wsp. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients  $\geq 75$  years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J Opioid Manag* 2015; 11: 393-403.
- Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B i wsp. 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.
- Hartrick C, Hove I, Stegmann JU i wsp. 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.
- Haeseler G, Scgaefers D, Prison N i wsp. Combatting pain after orthopedic/trauma surgery- perioperative oral extended-release tapentadol vs. extended-release oxycodone/naloxone. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 91.
- Vivik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C i wsp. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014; 37: 2302-2309.
- Brunetti GA, Palumbo G, Morano GS i wsp. Tapentadol PR for pain syndromes in real life patients with hematological malignancy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2016; 14: 68-74.
- 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.
- 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.
- Els C, Jackson TD, Kunyk D i wsp. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD012509.
- Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A i wsp. 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.
- Merchant S, Provenzano D, Mody S i wsp. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag* 2013; 9: 51-61.
- Etropolski M, Kuperwasser B, Flügel M i wsp. Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: pooled analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther* 2014; 31: 604-620.

30. Lange B, Sohns M, Tempero J, Elling C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 2113-2123.
31. Ueberall MA, GH Mueller-Schwefe. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *J Pain Res* 2016; 9: 1001-1020.
32. Polati E, Canonico PL, Schweiger V, Collino M. Tapentadol: an overview of the safety profile. *J Pain Res* 2019; 12: 1569-1576.
33. Eichenbaum G, Göhler K, Etropolski M i wsp. Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag* 2015; 11: 211-227.
34. 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.
35. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. 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: 565-576.
36. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag* 2018; 8: 327-339.