

Zastosowanie tapentadolu u pacjentów w wieku podeszłym w trakcie leczenia systemowego – opis przypadku

Application of tapentadol in elderly patients during systemic treatment – case report

Adriana Maria Stryczyńska-Mirocha¹, Martyna Mirocha²

¹Katowickie Centrum Onkologii

²Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Streszczenie

Ryzyko rozwoju choroby nowotworowej wzrasta wraz z wiekiem, a ból stanowi jeden z najczęstszych objawów towarzyszących nowotworom. W związku z częstym współwystępowaniem innych chorób przewlekłych czy dolegliwości leczenie bólu nowotworowego u osób w wieku podeszłym może stanowić wyzwanie dla specjalistów. Konieczność jednoczesnego stosowania wielu leków i duże prawdopodobieństwo ich interakcji sprawiają, że w praktyce wybór odpowiedniego analgetyku nie może być przypadkowy. Do leków o korzystnym profilu farmakokinetycznym należy tapentadol. Dzięki połączeniu w jednej cząsteczce działania agonistycznego względem receptora opioidowego μ w ośrodkowym układzie nerwowym oraz hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zstępującym układzie antynocyceptywnym cechuje się on wysoką skutecznością w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu nowotworowego, także o charakterze neuropatycznym. Z uwagi na niskie ryzyko interakcji lekowych tapentadol stanowi bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów obciążonych wielochorobowością.

Słowa kluczowe: tapentadol, leczenie bólu, osoby starsze.

Abstract

The risk of developing cancer increases with age, and pain is one of the most common symptoms associated with cancer. Due to the frequent co-occurrence of other chronic diseases or ailments, the treatment of cancer pain in the elderly can be a challenge for specialists. The need for simultaneous use of many drugs and a high risk of their interaction means that in practice the choice of the appropriate analgesic cannot be accidental. Tapentadol is one of the drugs with a favourable pharmacokinetic profile. By combining in one molecule the μ opioid receptor agonist activity in the central nervous system and inhibiting noradrenaline reuptake in the descending anti-nociceptive system, it is highly effective in the treatment of moderate to severe cancer pain, also with a neuropathic component. Due to the low risk of drug interactions, tapentadol is a safe therapeutic option in patients with multiple diseases.

Key words: tapentadol, pain treatment, elderly.

Adres do korespondencji:

lek. med. Adriana Maria Stryczyńska-Mirocha, Katowickie Centrum Onkologii,
e-mail: adastry@onet.eu

W ostatnim ćwierćwieczu obserwuje się spowolnienie rozwoju demograficznego w Polsce oraz znaczące zmiany w strukturze wieku mieszkańców. Postępujący proces starzenia się populacji wynika z korzystnego zjawiska, jakim jest wydłużanie się czasu trwania życia mieszkańców. Zachodzące zmiany są pogłębiane przez niski poziom dzietności oraz zwiększoną emigrację osób młodych.

Pod koniec 2014 r. liczba ludności Polski wynosiła 38,5 mln, w tym ponad 8,5 mln stanowiły osoby w wieku 60 lat i więcej (ponad 22%). W latach 1989–2014 liczba osób starszych wzrosła o ponad 2,9 mln, w tym największy wzrost – o 1 mln – odnotowano dla grupy 60–64-latków.

Z prognozy opracowanej w 2014 r. wynika, że do 2050 r. ogólna liczba ludności Polski zmniejszy się

o ponad 4,5 mln, będzie wzrastać natomiast zarówno liczba, jak i odsetek osób w wieku 60 lat i więcej: w 2025 r. osób w wieku co najmniej 60 lat będzie ponad 10 mln i będą one stanowiły prawie 28% ludności kraju, w 2035 r. – 11,4 mln (32%), a w ostatnim roku prognozy (2050 r.) ich udział wzrośnie do ponad 40% (13,7 mln).

W ostatnich latach w grupie osób w wieku 60 lat i więcej nastąpił spadek liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych, niemniej nadal stanowią one ponad połowę wszystkich zgonów osób starszych. Drugą najczęstszą przyczyną zgonów są nowotwory, w tym nowotwory złośliwe [1].

Przystępując do leczenia pacjenta w wieku podeszłym z chorobą nowotworową, należy zdawać sobie sprawę, że zwykle mamy do czynienia z pacjentem obciążonym wielochorobowością.

Wraz z wiekiem poszerza się lista występujących chorób przewlekłych czy innych dolegliwości. Na jedną osobę z grupy 60–69 lat przypadało tylko 3,1 chorób przewlekłych czy dolegliwości, wśród 70-latków już 4,1, a wśród osób najstarszych – 4,5.

W miarę starzenia się społeczeństwo staje się coraz bardziej schorowane. Wzrasta bowiem nie tylko odsetek osób ze schorzeniami przewlekłymi, ale również ich liczba, co w większym stopniu dotyczy kobiet.

Przed onkologiem podejmującym się leczenia systemowego u pacjenta w wieku podeszłym stoi nie lada wyzwanie. Poza leczeniem przeciwnowotworowym musi on bowiem wziąć pod uwagę obciążenie schorzeniami przewlekłymi oraz leczenie objawów towarzyszących chorobie nowotworowej, takich jak ból, nudności, biegunka, infekcje, zaburzenia snu czy depresja.

Jednym z objawów towarzyszących chorobie nowotworowej wymagającym intensywnego leczenia jest ból. Częstość występowania bólu u chorych w trakcie leczenia onkologicznego jest oceniana na ok. 40–50%, natomiast w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej dotyczy on ok. 60–70% pacjentów. Według Twycrossa 4/5 chorych ma równocześnie co najmniej dwa rodzaje bólu, a 1/3 więcej niż trzy [2, 3]. Ból u osób z chorobą nowotworową jest najczęściej bólem o charakterze mieszanym.

Patofizjologia bólu obejmuje dwa główne mechanizmy. Pierwszy jest związany z bezpośrednim drażnieniem receptorów bólowych (nocyceptorów) i powoduje ból receptorowy (somatyczny, trzewny). Drugi mechanizm jest spowodowany uszkodzeniem układu nerwowego i wywołuje ból neuropatyczny [4]. Do najczęstszych cech bólu neuropatycznego opisywanych przez chorych należą pieczenie, parzenie, mrowienie, swędzenie, skręcanie, rozrywanie czy uczucie rażenia prądem. Często towarzyszą mu objawy hiperalgezji (zwiększona wrażliwość na bodźce bólowe) i allodynii (wywołanie bólu przez

bodźce, które w normalnych warunkach go nie powodują).

Przyczyną bólu nowotworowego u 70% chorych jest sam nowotwór oraz postępowanie diagnostyczne i/lub terapeutyczne. U pozostałych pacjentów (5–20%) ma on związek z chorobami współistniejącymi lub jest konsekwencją zmian patologicznych wtórnych do choroby nowotworowej, a wynikających z wyniszczenia czy zniedołężnienia pacjenta [4].

Jakość leczenia przeciwbólowego w dużej mierze zależy od właściwej diagnostyki, zindywidualizowanego doboru leku przeciwbólowego, uwzględnienia działań ubocznych prowadzonego leczenia oraz przestrzegania zaleceń przez pacjenta.

Należy pamiętać, że ból nowotworowy ma zwykle charakter mieszany (nocyceptywno-neuropatyczny). Wymaga to stosowania silnych leków przeciwbólowych, takich jak opioidy, które w większości kojarzy się z lekami adiuwantowymi (lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwdepresyjnymi) w celu potencjalizacji ich działania.

Wybór silnego opioidu powinien być zindywidualizowany. Należy wziąć pod uwagę takie aspekty, jak:

- wiek oraz wydolność narządowa (zwłaszcza wątroby i nerek),
- dotychczasowa historia leczenia przeciwbólowego (nietolerancja lub uzależnienie),
- prowadzone leczenie przeciwnowotworowe (ryzyko potencjalnych interakcji lekowych),
- charakter bólu nowotworowego, ze szczególnym uwzględnieniem komponentu neuropatycznego,
- farmakokinetyka oraz droga eliminacji leku,
- oczekiwania pacjenta i jego preferencje [5].

Jednym z silnych opioidów, zaliczanych do III stopnia drabiny analgetycznej wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) jest tapentadol.

Tapentadol to pierwszy przedstawiciel nowej klasy analgetyków o podwójnym działaniu ośrodkowym – grupy agonistów receptora opioidowego μ (μ opioid receptor agonist – MOR) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny (*noradrenaline reuptake inhibitor* – NOR). Dzięki wyjątkowemu działaniu jest on skuteczny w leczeniu zarówno bólu receptorowego, jak i neuropatycznego. Wskutek mniejszego powinowactwa do receptora opioidowego μ oraz zdolności hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny wykazuje on mniej działań ubocznych typowych dla innych leków opioidowych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia) oraz ośrodkowego układu nerwowego (senność, splątanie, halucynacje) przy jednoczesnym zachowaniu silnego działania przeciwbólowego (μ -sparing effect) [6]. Skuteczność tapentadolu w leczeniu bólu neuropatycznego jest związana z wychwytem zwrotnym noradrenaliny

oraz wpływem na wstępujące, a także zstępujące szlaki bólowe [7]. Dzięki temu jest rekomendowany w zespołach bólowych towarzyszących chorobie nowotworowej z komponentem neuropatycznym, do których należą polineuropatia pochemiczna, ból związany z przerzutami do kości, radikulopatie, zmiany zwyrodnieniowe stawów, neuropatia popółpaścowa, neuropatia cukrzycowa oraz złamania osteoporotyczne kręgosłupa. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, niezależnie od przyjmowanych pokarmów. Może on być łączony z analgetykami opioidowymi oraz koanalgetykami. Zastosowanie tapentadolu w politerapii z innymi opioidami i lekami adiuwantowymi powoduje większe zmniejszenie dolegliwości bólowych o charakterze neuropatycznym [8]. Szczególną ostrożność należy zachować przy łączeniu go z innymi lekami hamującymi wychwyt zwrotny noradrenaliny, m.in. duloksetyną, wenlafaksyną i milnacipranem. Tapentadol jest metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów poprzez glukuronizację, głównie do glukuronylo-O-tapentadolu. Mniej niż 15% dawki jest metabolizowana przez cytochrom P450, pozostała część przez cytochrom CYP2C9 oraz 2C19, co wiąże się z minimalnym ryzykiem interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Ten bardzo korzystny profil jest szczególnie istotny u pacjentów obciążonych wielochorobowością, którzy poza chemioterapeutykami przyjmują wiele innych leków. W przypadku umiarkowanej niewydolności wątroby należy zmniejszyć dawkę leku, a w przypadku wystąpienia ciężkiej niewydolności wątroby lek nie powinien być stosowany. Tapentadol i jego nieaktywne metabolity są wydalone w 99% z moczem, a jedynie 1% z kałem. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagana korekta dawkowania, jednak nie zaleca się podawania leku pacjentom z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Z badań klinicznych wynika, że tapentadol wykazuje ok. 50-krotnie słabsze powinowactwo do receptora opioidowego μ niż morfina. Dzięki silnemu działaniu wzmacniającemu układ zstępujący noradrenergiczny wywiera tylko 2–3-krotnie słabszy efekt analgetyczny w porównaniu z morfiną [9]. W przypadku podania doustnego 50 mg tapentadolu odpowiada 10 mg oksykodonu i 15–20 mg morfiny. Ze względu na unikatowe działanie MOR/NOR przy rotacji z innego opioidu (np. z morfiny lub oksykodonu) na tapentadol należy zastosować 1/4–1/2 przeliczonej dawki.

Podobnie jak buprenorfina tapentadol jest szczególnie bezpieczny u pacjentów z tendencją do nadużywania leków opioidowych oraz u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych.

Dawka początkowa preparatu o przedłużonym działaniu to 50 mg 2 razy dziennie dla pacjentów

dotychczas niestosujących opioidów. Wyższa dawka startowa może być konieczna w przypadku zmiany na tapentadol z innego opioidu (dawka morfiny doustnej lub przeliczona dawka na morfinę mniejsza lub równa 100 mg/dobę – tapentadol 50 mg 2 razy dziennie; dawka MF 101–160 mg/dobę – tapentadol 100 mg 2 razy dziennie; dawka MF > 160 mg/dobę – tapentadol 150 mg 2 razy dziennie).

W razie potrzeby dawkę tapentadolu należy podnieść o 50 mg co 3 dni do dawki maksymalnej 250 mg 2 razy dziennie [3].

OPIS PRZYPADKU

Do gabinetu zgłosił się 61-letni mężczyzna z nadciśnieniem, chorujący na raka prostaty od 2011 r. (wynik badania histopatologicznego: *Adenocarcinoma prostaticae*, w skali Gleasona 4 + 4).

W chwili rozpoznania obecne przerzuty do kości miednicy, kręgosłupa oraz węzłów chłonnych miednicy małej. Zakwalifikowany do radioterapii miednicy małej (20 Gy/5 frakcji) oraz hormonoterapii leuproreliną, najpierw co 3, a następnie co 6 miesięcy. Dzięki włączonemu leczeniu uzyskano stabilizację stanu ogólnego oraz poziomu swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA).

W styczniu 2014 r. wystąpiły narastające dolegliwości bólowe okolicy kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego z promieniowaniem do pachwin. Ból o natężeniu 3–5 punktów w skali VAS (*visual analogue scale*) miał charakter mieszany oraz towarzyszyło mu zwiększanie stężenia PSA przy wartościach kastracyjnych testosteronu (hormonooporny rak prostaty). Z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych u pacjenta stosowano tramadol o przedłużonym działaniu 2 razy 200 mg, diklofenak 2 razy 100 mg, połączenie paracetamolu i tramadolu (37,5 mg + 375 mg) doraźnie do 4 razy dziennie, gabapentynę 100 + 100 + 300 mg. W badaniach dodatkowych zobrazowano nowe ogniska przerzutowe w odcinku piersiowo-lędźwiowym kręgosłupa. W marcu 2014 r. pacjent został zakwalifikowany do radioterapii okolicy TH10-L5 kręgosłupa (otrzymał 8 Gy/frakcję) oraz włączony do badania klinicznego (terapia dichlorkiem radu Ra-223 + octan abirateronu *vs* octan abirateronu w monoterapii u pacjentów pre-chemo z hormonoopornym rakiem prostaty). Odpowiedź na terapię utrzymywała się do marca 2016 r. (w tym czasie pacjent nie przyjmował leków przeciwbólowych na stałe).

Od marca 2016 r. obserwowano narastanie stężenia PSA oraz nasilenie dolegliwości bólowych okolicy miednicy i bioder. Badania obrazowe (tomografia komputerowa oraz scyntygrafia kości) uwiaryściły progresję kostną, głównie w obrębie kręgosłupa, miednicy oraz bliższych części kości udowych. Po-

nadto stwierdzono obecność przerzutów do płuc z towarzyszącą anemią (III stopień wg WHO) oraz rozwojem przewlekłej choroby nerek (II stopień wg WHO). W poradni onkologicznej włączono terapię bikalutamidem 50 mg/dobę, denosumabem 120 mg s.c. co 28 dni, witaminą D₃ 4000 j.m./dobę oraz preparatami żelaza. Z powodu dolegliwości bólowych o charakterze mieszanym z promieniowaniem do podudzi i o nasileniu 3–6 punktów w skali VAS u pacjenta zastosowano fentanyl w plastrach transdermalnych 50 µg/godz. co 3 dni, gabapentynę 0,3 g 1–1–1, ketoprofen 2 razy 100 mg oraz morfinę o szybkim uwalnianiu 0,02 g do 4 razy dziennie. Uzyskano zmniejszenie nasilenia bólu do 2–4 pkt w skali VAS, ale przy znacznym pogorszeniu jakości życia z powodu narastającego splątania, zaparc i utraty apetytu. W poradni onkologicznej odstawił morfinę o szybkim uwalnianiu, a z powodu bólów przebijających włączono fentanyl w tabletkach dopoliczkowych w dawce 200 µg do 3–4 razy dziennie, uzyskując ustąpienie splątania oraz porównywalną kontrolę dolegliwości bólowych. Pacjentowi zwiększono dawkę fentanylu w plastrach transdermalnych co 6–9 dni z powodu „zwiększonego zapotrzebowania” na leki przeciwbólne. Poza bólem kręgosłupa okolicy lędźwiowo-krzyżowej, miednicy i bioder w czasie szybkiego zwiększania dawki fentanylu pojawił się nowy ból – na początku w obrębie prawego barku i żeber o charakterze przeculicy skórnej i allodynii, który następnie rozprzestrzenił się na górną połowę ciała.

Pacjent został przekazany do poradni leczenia bólu w grudniu 2016 r. Stosował wówczas fentanyl w plastrach transdermalnych w dawce 200 µg/godz. co 3 dni, gabapentynę 3 razy 300 mg, fentanyl dopoliczkowy 400 µg 3–4 razy dziennie, miał zachowaną reakcję na proste analgetyki (ibuprofen, metamizol).

U pacjenta rozpoznano dwa rodzaje bólu:

- 1) związany z hiperalgezią poopiodową – ból napadowy górnej połowy ciała, indukowany dotykiem oraz ruchem powietrza (VAS 7–9 pkt),
- 2) związany z obszarem objętym przerzutami – ból o charakterze mieszanym okolicy lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa z promieniowaniem do kończyn dolnych (VAS 3–6 pkt).

Ponieważ u chorego planowano włączenie chemioterapii, odstąpiono od zmiany na metadon ze względu na niskie bezpieczeństwo tego leku przy stosowaniu leczenia systemowego (nieprzewidywalny metabolizm). Odstawiono preparaty fentanylu oraz włączono tapentadol o powolnym uwalnianiu 0,05 g co 12 godzin, pregabalinę 0,075 g 1–0–1, nimensulid 1–0–1, doraźnie przeciwbólowo stosowano tramadol + paracetamol 75/650 mg do 4 razy dziennie, metamizol 2 tabletki do 4 razy dziennie, deksketoprofen 1 saszetka do 3 razy dziennie. Dawkę

tapentadolu o przedłużonym działaniu zwiększano co 3 dni do dawki 2 razy po 150 mg, a dawkę pregabaliny zwiększono do 0,15 g 1–0–1. Odstawiono nimensulid, a na ból przebijający stosowano tramadol z paracetamolem w dawce 75/650 mg do 4 razy dziennie. Uzyskano satysfakcjonującą kontrolę bólu spowodowanego przerzutami (VAS 3–4 pkt) oraz całkowite ustąpienie bólu związanego z hiperalgezią poopiodową.

Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii z docetakselem 50 mg/m². Z zaplanowanych 10 cykli u chorego wykonano 8 podań. W trakcie chemioterapii zredukowano dawkę tapentadolu o powolnym uwalnianiu do 2 razy 50 mg i pregabaliny do 2 razy 75 mg. Z powodu wystąpienia objawów polineuropatii pochemicznej w postaci bólu parzącego dystalnych części stóp i dłoni, nasilanego przez zimno, od 7. cyklu zwiększono dawkę tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu do 2 razy 100 mg. Zachowano dotychczasową dawkę leku przeciwpadaczkowego.

Po zakończeniu chemioterapii pacjent został przekazany pod opiekę poradni onkologicznej w celu dalszego leczenia. Nie wymagał korekty leczenia przeciwbólowego. Chory zmarł 3 miesiące od chemioterapii na zatorowość płucną.

PODSUMOWANIE

Tapentadol ze względu na swoje unikatowe działanie na receptor μ oraz wychwyt zwrotny noradrenaliny jest w szczególności wskazany u pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem nowotworowym. Lek wykazuje dużą skuteczność w leczeniu dolegliwości z komponentem neuropatycznym. Z uwagi na niskie ryzyko interakcji lekowych może być bezpiecznie stosowany w trakcie chemioterapii, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących leki z powodu innych schorzeń. W badaniach klinicznych tapentadol stosowany w różnych zespołach bólu przewlekłego wykazywał podobną ogólną skuteczność analgetyczną do innych silnych opioidów (morfina, oksykodon). Cechał się natomiast istotnie mniejszą częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [10, 11].

Wobec niskiego ryzyka rozwoju hiperalgezji poopiodowej i tolerancji tapentadol jest polecany w rotacji opioidowej. Tapentadol wykazuje niższe w grupie opioidów ryzyko obniżenia progu drgawkowego, dzięki czemu znajduje też zastosowanie w leczeniu bólu u pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu oraz z przerzutami do OUN. Ponadto stanowi on bezpieczną opcję terapeutyczną u osób w wieku podeszłym, które często obciążone są wielochorobowością.

Ze względu na unikalny mechanizm działania i korzystny profil bezpieczeństwa tapentadol może być dobrym wyborem w leczeniu wielu zespołów bólowych, w tym bólu przewlekłego z komponentem neuropatycznym.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Główny Urząd Statystyczny. Ludność w wieku 60+. Struktura demograficzna i zdrowie. GUS, Warszawa 2016; 4-6.
2. Stryczyńska-Mirocha A, Mirocha M. Diagnostyka i leczenie bólu przewlekłego w chorobie nowotworowej u pacjentów w wieku podeszłym. *Geriatrics Polska* 2005; 1: 33-46.
3. Twycross R, Wilcock A, Howard P. Analgesics. In Twycross R, Wilcock A, Howard P (red.). *Palliative care formulary*. 5th ed. palliativesdrugs.com Ltd 2014; 448-450.
4. Malec-Milewska M, Wordliczek J, Woroń J i wsp. Obwodowy ból neuropatyczny – definicja, epidemiologia, patomechanizm, objawy, diagnostyka i zasady leczenia. Malec-Milewska M, Woroń J (red.). *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017; 397.
5. George B, Minello C, Allano G i wsp. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer* 2019; 27: 3105-3118.
6. Lange B, Kupperwasser B, Okamoto A i wsp. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: 381-399.
7. Woroń J. Opioid analgesics in the pharmacotherapy of pain, when in practice it is worth choosing tapentadol. *Ból* 2018; 19: 51-53.
8. Jakubów P, Kościuczuk U, Kosel J. Assessment of the use of tapentadol in persistent pain of neuropathic origin in cancer. *Med Paliat* 2018; 9: 225-230.
9. Tzschenke TM, Christoph T, Kogel B i wsp. (1r,2r)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2methyl-propyl)-phenol hydrochloride (Tapentadol hcl): A novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broadspectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-276.
10. 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.
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.