

Zastosowanie tapentadolu u pacjenta z bólem nowotworowym

Use of tapentadol in a patient with cancer pain

lek. Joanna Pełka-Zakielarz

Hospicjum Domowe Mari-Med, Kraków

Centrum Medyczne Enel-Med, Kraków

WSTĘP

Ból w przebiegu choroby nowotworowej występuje u większości pacjentów. W latach 80. XX w. (1985) John Bonica przedstawił dane na ten temat z 15 krajów – występowanie bólu w całym przebiegu choroby nowotworowej oszacowano średnio na 58%, a w zaawansowanych postaciach na 71%. W 2007 r. holenderska badaczka Marieke HJ van den Beuken-van Everdingen z zespołem opublikowali systematyczny przegląd częstości występowania bólu w chorobie nowotworowej. Na podstawie analizy 4737 artykułów, po wybraniu 54 odpowiadających ściśle kryteriom jakości, ocenili występowanie bólu u pacjentów z przerzutami, jego częstość wyniosła: 64% w fazie zaawansowanej choroby, 54% w grupie aktywnie leczonej przeciwnowotworowo, 33% u pacjentów po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Średnia występowania bólu na wszystkich etapach choroby nowotworowej wyniosła 53%.

Z tego powodu ból pozostaje jednym z głównych wyzwań w opiece nad pacjentami z chorobą nowotworową. Może on być skutecznie kontrolowany za pomocą leków opioidowych. Jednak ich stosowanie bywa istotnie ograniczone ze względu na działania niepożądane, a czasami brak skuteczności. Dlatego cały czas nie ustają poszukiwania nowych form tych leków o odmiennych mechanizmach działania. Jednym z takich odkryć, stosunkowo niedawno wprowadzonym do klinicznego leczenia bólu (w tym nowotworowego), jest tapentadol.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tapentadol to opioidowy lek przeciwbólowy o złożonym, podwójnym mechanizmie działania: agonisty receptora opioidowego μ (MOR, *mu-opioid receptor*) oraz inhibitora zwrotnego wychwytu noradrenaliny (NRI, *norepinephrine reuptake inhibitor*). Jest to pierwszy przedstawiciel nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych, określanej jako MOR-NRI.

Dzięki podwójnemu mechanizmowi działania przy mniejszej częstotliwości występowania typowych dla opioidów działań niepożądanych jest wysoce skutecznym lekiem uśmierzającym ból.

Skuteczność działania i dobra tolerancja tapentadolu zostały potwierdzone w wielu badaniach klinicznych – zarówno w terapii bólu nocyceptywnego, neuropatycznego (w tym w przebiegu zespołów bólowych u chorych na nowotwór, a także bolesnej polineuropatii cukrzycowej i zespołu bólowego kręgosłupa), jak i mieszanego.

Wielkimi zaletami tapentadolu są niski odsetek działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego oraz mniejszy potencjał wywoływania zaburzeń endokrynologicznych i rozwoju uzależnienia w porównaniu z innymi opioidami oraz dobry profil bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [1].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że mimo 50-krotnie słabszego powinowactwa tapentadolu do MOR w porównaniu z morfiną tapentadol wykazuje tylko 2–3-krotnie słabsze działanie niż morfina. Silny efekt analgetyczny tapentadolu mimo stosunkowo słabego powinowactwa do MOR jest efektem synergizmu jego dwóch mechanizmów działania, czyli oddziaływania na MOR oraz na zstępujący noradrenergiczny układ antynocyceptywny [2]. Oprócz działania agonistycznego na receptory opioidowe MOR tapentadol hamuje funkcję transportera noradrenaliny w zstępującym antynocyceptywnym układzie noradrenergicznym, czego

efektem jest zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i zwiększenie jej stężenia w szczelinie synaptycznej oraz nasilenie aktywności receptora α_2 -adrenergicznego w tym układzie [3]. Potencjał hamowania aktywności transportera noradrenaliny dla tapentadolu jest porównywalny z potencjałem wenlafaksyny i wyższy niż tramadolu [3]. W przeciwieństwie do tramadolu tapentadol nie wywiera natomiast znaczącego wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny [2].

Uważa się, że agonistyczne działanie tapentadolu w stosunku do MOR odpowiada za łagodzenie bólu nocyceptywnego, natomiast noradrenergiczny mechanizm działania za jego skuteczność w uśmierzaniu różnych postaci bólu neuropatycznego [4].

W Europie tapentadol został dopuszczony do stosowania w 2010 r. Jako pierwsze zarejestrowały do użytku ten lek Niemcy i Dania. W 2011 r. zrobiły to kolejne 24 kraje europejskie, w tym Polska. W Polsce formy tabletek o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu zostały zarejestrowane w 2011 r., a forma doustna w roztworze 4 mg/1 ml lub 20 mg/1 ml dwa lata później.

Preparat tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu produkowany jest w postaci tabletek 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg i 250 mg. Od 1 października 2024 r. w Polsce lek jest objęty refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, jest także umieszczony w wykazie leków bezpłatnych dla pacjentów powyżej 65. r.ż.

WSKAZANIA

W Polsce wskazaniami do zastosowania tapentadolu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, są:

1. W przypadku tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu leczenie u dorosłych silnego bólu przewlekłego, który może być skutecznie opanowany jedynie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych, oraz leczenie u dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży silnego bólu przewlekłego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [5].
2. W przypadku tapentadolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu leczenie u osób dorosłych bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym lub dużym, który może być właściwie opanowany jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [6].
3. W przypadku roztworu doustnego leczenie u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 2 lat i masie ciała powyżej 16 kg bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym

lub dużym, który może być właściwie opanowany jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych, leczenie u osób dorosłych bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym lub dużym, który może być właściwie opanowany jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [7].

SKUTECZNOŚĆ TAPENTADOLU W LECZENIU BÓLU W PRZEBIEGU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu w leczeniu bólu u chorych na nowotwór potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Skuteczność tapentadolu oceniano u chorych z nowotworami płuc, przewodu pokarmowego, głowy, szyi, narządu rodowego oraz w przebiegu bolesnej polineuropatii po radio- i chemioterapii. Mercadante i wsp. przeanalizowali skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu o przedłużonej formie uwalniania w grupie 50 pacjentów z chorobą nowotworową, cierpiących z powodu bólu o natężeniu umiarkowanym lub średnim (w NRS [*numeric rating scale*] >4), u których nie była skuteczna terapia z zastosowaniem analgetyków z I stopnia drabiny analgetycznej WHO (*World Health Organization*). Stosowanie leku rozpoczynano od dawki 50 mg co 12 h, którą stopniowo zwiększano w zależności od osiągniętego efektu analgetycznego i tolerancji. Czas badania wynosił 4 tygodnie, a ukończyło je 38 z 50 chorych. Średnia dobową dawką tapentadolu nie przekraczała 200 mg. Stwierdzono istotną ulgę w bólu w skali NRS z wyjściowej uśrednionej wartości 5,88 do 1,71 na koniec 4. tygodnia terapii. Tolerancja leczenia była dobra; spośród działań niepożądanych najczęściej występowały: nudności, senność, zawroty głowy, suchość w ustach i zaparcia [8].

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym przez Imanakę i wsp. w grupie 343 japońskich i koreańskich pacjentów z przewlekłym bólem w przebiegu choroby nowotworowej (głównie nowotwory przewodu pokarmowego i układu oddechowego), o natężeniu umiarkowanym lub silnym, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Stwierdzono dobrą, porównywalną z oksykodonem o kontrolowanym uwalnianiu (CR, *controlled release*), skuteczność przeciwbólową, dobrą tolerancję leczenia przy mniejszym odsetku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty) i ośrodkowego układu nerwowego (senność, zawroty głowy) [9]. Sazuka i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnego badania 84 pacjentów z nowotworami płuc, nerek, wątroby, narządu rodowego i układu krwiotwórczego, oceniającego skuteczność i tolerancję tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu

bólu o umiarkowanym lub dużym natężeniu. 92,9% badanych osiągnęło ponad 50% ulgę w bólu w pierwszych 4 dniach terapii. Pozytywnie odpowiedziało na leczenie 91,1% pacjentów z bólem mieszanym, 100% chorych z bólem nocyceptywnym oraz 90,3% pacjentów z bólem neuropatycznym. Natężenie bólu w skali NRS z wyjściowego poziomu 8 w grupie pacjentów opioid naive i 7 w grupie opioid tolerant (uprzednio leczonych tramadolem, fentanylem, oksykodonem lub morfiną) spadło do 1 na koniec okresu obserwacji w obu grupach. Żaden pacjent nie przerwał leczenia tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu z powodu poważnych, nieakceptowalnych działań niepożądanych; u żadnego pacjenta opioid naive nie wystąpiły nudności ani wymioty, tylko u 3 z 55 pacjentów opioid tolerant wystąpiły nudności. Wnioski z badania wskazują, że tapentadol jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów zarówno opioid naive, jak i opioid tolerant, z bólem nowotworowym o różnych mechanizmach (nocyceptywnym i/lub neuropatycznym), także tych, u których inne opioidy są nieskuteczne lub powodują nieakceptowalne działania niepożądane [10].

Takemura i wsp. opublikowali wyniki badania retrospektywnego, w którym w grupie 274 pacjentów porównano pod kątem skuteczności i tolerancji pięć silnych opioidów: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, metadon, hydromorfon o przedłużonym uwalnianiu, oksykodon CR oraz fentanyl w systemie transdermalnym, w leczeniu bólu spowodowanego przerzutami nowotworów (płuc, piersi, przewodu pokarmowego, prostaty, trzustki) do kręgosłupa. Oceny dokonywano przez pierwszych 14 dni leczenia przy użyciu wymienionych opioidów; oddzielnie analizowano grupy pacjentów z bólem i współistniejącym przykrym uczuciem drętwienia – typowym objawem bólu neuropatycznego. Stwierdzono, że zarówno spadek natężenia bólu w skali NRS, jak i wskaźnik poprawy wszystkich ruchów były znacząco wyższe w grupie pacjentów leczonych tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu niż w grupach leczonych hydromorfonem, oksykodonem CR i fentanylem, a porównywalne do zmian stwierdzonych w grupie leczonej metadonem. Tylko w grupie leczonej tapentadolem żaden badany nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Wyniki te sugerują, że tapentadol o przedłużonym uwalnianiu może być silnym opioidem z wyboru w leczeniu bólu z towarzyszącymi objawami bólu neuropatycznego u chorych z przerzutami nowotworowymi do kręgosłupa [11].

Dobrą skuteczność tapentadolu wykazano również u chorych z bólem będącym następstwem leczenia choroby nowotworowej, w szczególności na skutek radio- i/lub chemioterapii.

U 30 pacjentów z nowotworem głowy lub szyi, cierpiących z powodu przewlekłego zespołu bólowego o typie zapalenia błony śluzowej, będącego konsekwencją zastosowanej radioterapii, stosowano tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w stopniowo zwiększanej dawce. U 26 (86,7%) chorych uzyskano redukcję natężenia bólu o co najmniej 30%, a u 23 (76,7%) o 50% [12]. Z kolei Borja opisał pacjenta, u którego połączenie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (300 mg/24 h) z pregabalina (450 mg/24 h) pozwoliło uzyskać skuteczną kontrolę bólu neuropatycznego w przebiegu bolesnej obwodowej polineuropatii spowodowanej chemioterapią (oksalipatyna zastosowana w raku okrężnicy) [13].

DAWKOWANIE TAPENTADOLU

Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu powinien być stosowany dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 h. Tabletki należy przyjmować w całości, nie wolno ich dzielić ani żuć. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków, należy go popić odpowiednią ilością płynu. Otoczka tabletki może nie zostać całkowicie strawiona, może więc być widoczna w stolcu pacjenta, co pozostaje bez wpływu na skuteczność działania leku. Pacjenci (zwłaszcza starsi) powinni rozpocząć leczenie od pojedynczych dawek 25–50 mg.

Doświadczenie z badań klinicznych wskazuje, że schemat dawkowania polegający na zwiększaniu dawki postaci o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę o 50 mg co 3 dni pozwala osiągnąć adekwatne złagodzenie bólu u większości pacjentów. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 25 mg mogą być wykorzystywane do indywidualnego dostosowania dawki do potrzeb pacjenta. Stosowanie całkowitej dawki dobowej większej niż 500 mg nie było badane i dlatego nie jest zalecane. U dzieci i młodzieży od 6. do 18. r.ż. zalecana dawka początkowa to 1,5 mg/kg mc. co 12 h. W tym celu spośród dostępnych tabletek należy wykorzystać 25 mg lub 50 mg; nie należy przekraczać jako dawki początkowej 50 mg. Po rozpoczęciu leczenia dawka powinna być dopasowana indywidualnie, z przyrostami dawki o 25 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg lub o 25 mg lub 50 mg dla pacjentów o masie ciała >40 kg. Dawki można zwiększać nie częściej niż co 2 dni. Maksymalna zalecana dawka wynosi 3,5 mg/kg mc. co 12 h. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 500 mg/24 h, tj. 250 mg co 12 h. Niektórzy pacjenci odnosili korzyści z dawek do 1,0 mg/kg mc. [5].

Tapentadol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dostępny jest w dawkach 50 mg, 75 mg i 100 mg. Zalecaną dawką początkową jest 50 mg co 4–6 h. Je-

żeli po jej użyciu nie osiągnięto satysfakcjonującego zmniejszenia natężenia bólu, to następna dawka może być zastosowana po godzinie od przyjęcia dawki początkowej. Nie badano całkowitych dawek dobowych tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu wyższych niż 700 mg pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących wyższych niż 600 mg w kolejnych dobach, dlatego nie zaleca się ich stosowania [6].

Tapentadol w postaci roztworu doustnego dostępny jest w dwóch stężeniach: 4 mg/ml i 20 mg/ml. Rekomendowana dawka u dzieci zależy od wieku i masy ciała. U dzieci powyżej 2 lat i młodzieży poniżej 18 lat rekomendowana dawka pojedyncza wynosi 1,25 mg/kg mc. co 4 h, a maksymalna dawka dobową 7,5 mg/kg mc. Pacjenci dorośli powinni rozpoczynać leczenie od jednorazowej dawki 50 mg co 4–6 h. Jeżeli nie osiągnięto satysfakcjonującego zmniejszenia bólu, to następna dawka może być zastosowana po godzinie od dawki początkowej. Nie badano całkowitych dawek dobowych wyższych niż 700 mg pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących wyższych niż 600 mg w kolejnych dobach, dlatego nie zaleca się ich stosowania. Należy podkreślić, iż roztwór doustny tapentadolu przeznaczony jest do stosowania w bólu ostrym. Jeżeli przewiduje się długotrwałe leczenie tapentadolem lub jeżeli stanie się to konieczne, a osiągnięto skuteczne zmniejszenie bólu, wówczas należy rozważyć możliwość przestawienia pacjenta na leczenie preparatem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu [7].

ZAMIANA SILNYCH OPIOIDÓW NA TAPENTADOL

Jak pokazują zaprezentowane wyniki badań, tapentadol stanowi bardzo skuteczną i bezpieczną alternatywę dla innych opioidów w sytuacji ich nietolerancji lub nieskuteczności. W przypadku konieczności zamiany innych leków opioidowych na tapentadol właściwe ustalenie dawki początkowej wymaga wzięcia pod uwagę rodzaju uprzednio stosowanego leku, schematu jego dawkowania oraz dawki dobowej. Pomocne mogą być zalecenia panelu ekspertów *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Academy of Hospice and Palliative Medicine* (AAHPM), *Hospice and Palliative Nurses Association* (HPNA) i *Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia* (NICSO), według których współczynnik konwersji morfiny p.o. do tapentadolu p.o. wynosi 1:3, natomiast współczynnik konwersji oksykodonu p.o. do tapentadolu p.o. wynosi 1:5 [14].

Według zaleceń polskich ekspertów dawki ekwianalgetyczne silnych opioidowych leków przeciwbólowych kształtują się jak w poniższej tabeli [15].

Tabela 1.

Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidowych leków przeciwbólowych, wg [16].

Lek opioidowy	Doustna dawka ekwianalgetyczna w stosunku do dawki 10 mg morfiny doustnej
Morfina p.o.	10 mg
Oksykodon p.o.	7,5 mg
Metadon p.o.	1–2,5 mg
Fentanyl TTS	0,1 mg
Buprenorfina TTS	0,13 mg
Tapentadol p.o.	30 mg

p.o. (per os) – doustnie; TTS (transdermal therapeutic system) – system transdermalny.

Przy ustalaniu dawki tapentadolu można skorzystać również z danych pochodzących z publikacji Sancheza i wsp. z 2015 r., w której autorzy przedstawili proponowane dawki w przypadku zamiany innych opioidów na tapentadol [16]. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Proponowane dawki w przypadku zamiany opioidów na tapentadol, wg [16].

Dawka początkowa tapentadolu p.o. (mg/24 h)	2 × 50 mg	2 × 100 mg	2 × 150 mg	2 × 200 mg	2 × 250 mg
Oksykodon p.o. (mg/24 h)	do 39 mg/24 h	40–59 mg/24 h	60–79 mg/24 h	80–99 mg/24 h	*
Morfina p.o. (mg/24 h)	do 79 mg/24 h	80–119 mg/24 h	120–159 mg/24 h	160–199 mg/24 h	*
Fentanyl TTS (µg/h)	do 37,4 µg/h	37,5–49,9 µg/h	50–74 µg/h	75–89 µg/h	*
Buprenorfina TTS (µg/h)	do 34 µg/h	35–52,4 µg/h	52,5–69 µg/h	70–89,4 µg/h	*

p.o. (per os) – doustnie; TTS (transdermal therapeutic system) – system transdermalny.

* W przypadku wyższych dawek wcześniej stosowanego opioidu można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 2 × 250 mg; stosowanie dawki dobowej powyżej 500 mg nie zostało zbadane i nie jest zalecane.

Efekt analgetyczny tapentadolu jest 3-krotnie silniejszy niż efekt tramadolu oraz 3-krotnie słabszy niż efekt morfiny. W praktyce przyjmuje się przeliczniki morfiny p.o. vs tramadol p.o. 1:5 oraz morfina p.o. vs tapentadol p.o. 1:2,5, co oznacza,

że 10 mg morfiny podawanej drogą doustną jest równoważne 25 mg tapentadolu oraz 50 mg tramadolu [9].

RYZIKO INTERAKCJI LEKOWYCH

Ryzyko wchodzenia przez tapentadol w niekorzystne interakcje lekowe jest niskie. Nie aktywuje on ani nie hamuje enzymów cytochromu CYP450 [17]. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły klinicznie istotne interakcje, w których pośredniczy układ cytochromu P450. Stopień wiązania tapentadolu z białkami osocza jest niewielki (ok. 20%), więc prawdopodobieństwo wystąpienia farmakokinetycznych interakcji lek–lek w mechanizmie wypierania z miejsc wiązań z białkami jest małe [5]. Tapentadol jest metabolizowany głównie w reakcjach glukuronidacji fazy 2, a w niewielkim zakresie w reakcjach fazy 1 na drodze utleniania. W badaniach interakcji lek–lek z zastosowaniem paracetamolu, naproksenu, kwasu acetylosalicylowego i probenecydu zbadano możliwy wpływ tych substancji na proces glukuronidacji tapentadolu; nie zaobserwowano jednak klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy [5].

Jednoczesne stosowanie tapentadolu z silnymi inhibitorami enzymów biorących udział w sprzęganiu tapentadolu z kwasem glukuronowym (tj. z ketokonazolem, flukonazolem, kwasem meklofenamowym) może prowadzić do uzyskania wyższych stężeń tapentadolu i zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na ten lek. Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tapentadolu i leków silnie indukujących powyższe enzymy (np. ryfampicyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego – *Hypericum perforatum*), gdyż podczas rozpoczynania lub kończenia ich przyjmowania może dojść odpowiednio do zmniejszenia skuteczności tapentadolu lub zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [5].

Równoczesne stosowanie tapentadolu z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (benzodiazepiny, leki przeciwpsychotyczne, pochodne fenotiazyny) lub z alkoholem może prowadzić do wystąpienia efektu addytywnego i nasilenia objawów depresji ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na noradrenergiczny mechanizm działania tapentadolu i związane z tym mechanizmem ryzyko reakcji sercowo-naczyniowych (przede wszystkim kryzy nadciśnieniowej) stosowanie tapentadolu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) w ciągu do 14 dni od zakończenia ich przyjmowania jest przeciwwskazane [18].

Tapentadol sam może wywoływać drgawki oraz zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy.

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego w związku czasowym z terapeutycznym stosowaniem tapentadolu w połączeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotonergicznym, takimi jak SSRI, SNRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [5].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstsze dotyczyły przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego (nudności, zawroty głowy, zaparcia, ból głowy i senność) i nie były odmienne od działań niepożądanych związanych ze stosowaniem innych opioidów. Badania kliniczne, w których pacjenci przyjmowali tapentadol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do roku, wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawienia po nagłym przerwaniu stosowania leku, a jeśli objawy te wystąpiły, to na ogół były klasyfikowane jako łagodne.

Wiadomo, że ryzyko myśli samobójczych i popełnienia samobójstwa jest większe u pacjentów cierpiących na przewlekły ból. Ponadto substancje o wyraźnym wpływie na układ monoaminergiczny wiązały się ze zwiększonym ryzykiem samobójstw u pacjentów z depresją, zwłaszcza na początku leczenia. W przypadku tapentadolu dane z badań klinicznych i raporty po wprowadzeniu do obrotu nie dostarczają dowodów na zwiększone ryzyko samobójstw [5].

RYZYKO ROZWOJU UZALEŻNIENIA

Podczas wielokrotnego podawania dawek terapeutycznych opioidów, w tym tapentadolu, mogą rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, *opioid use disorder*). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużycie

lub świadome niewłaściwe użycie opioidów może spowodować przedawkowanie i/lub zgon. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji (w tym zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu i u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy informować pacjenta o zagrożeniu i objawach OUD. Należy mu zalecić, aby skontaktował się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień [5].

ZASTOSOWANIE TAPENTADOLU W SZCZEGÓLNYCH POPULACJACH PACJENTÓW

Ciąża, poród i karmienie piersią

Tapentadolu nie należy stosować w ciąży, chyba że potencjalna korzyść jest większa niż ryzyko dla płodu. Doświadczenia ze stosowaniem leku u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Jednakże obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne podczas stosowania dawek powodujących wystąpienie nasilonego działania farmakodynamicznego (skutkowało ono objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego związanymi z aktywnością MOR po zastosowaniu dawek przekraczających zakres terapeutyczny). Wpływ na rozwój pourodzeniowy obserwowano podczas stosowania przez matki dawek na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować działań niepożądanych.

Długotrwałe stosowanie przez matkę opioidów podczas ciąży może wpływać na rozwijający się płód. W efekcie u noworodka może wystąpić zespół odstawienny. Noworodkowy zespół odstawienny opioidów stanowi zagrożenie życia, jeśli nie jest rozpoznany i leczony. W takich przypadkach powinna być dostępna odtrutka, którą będzie można podać noworodkowi.

Wpływ tapentadolu na przebieg porodu u kobiet nie jest znany. Nie zaleca się stosowania tego leku bezpośrednio przed porodem i w jego trakcie, a noworodki, któ-

rych matki przyjmowały tapentadol, powinny być monitorowane pod kątem depresji oddechowej.

Tapentadol nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią, ponieważ nie ma informacji na temat jego wydzielania do mleka. Jednak z badania w grupie szczurzych osesków karmionych mlekiem samic, którym podawano tapentadol, wynika, że przenika on do mleka, dlatego nie można wykluczyć ryzyka również u dzieci karmionych piersią.

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu tapentadolu na płodność ludzi. W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego nie zaobserwowano wpływu na parametry rozrodu u samców i samic szczurów [5, 18].

Pacjenci powyżej 65. roku życia

Tapentadol można stosować u pacjentów po 65. r.ż.; nie ma konieczności redukcji dawki leku w tej grupie, jeśli prawidłowa jest czynność wątroby i nerek. Skuteczność analgetyczna tapentadolu u chorych po 65. r.ż. jest taka sama jak u młodszych dorosłych, także w odniesieniu do poprawy elementów jakości życia, takich jak sen, niezależność, funkcjonowanie społeczne.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania tapentadolu, ale lek ten nie jest zalecany u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek ze względu na brak badań klinicznych w tej grupie [18]. U chorych z ciężką niewydolnością wątroby lek nie powinien być stosowany [5–7].

PODSUMOWANIE

Skuteczne uśmierzanie bólu jest jednym z większych wyzwań dla współczesnej medycyny. W odniesieniu do bólu w przebiegu choroby nowotworowej rozumiane jest ono jako łagodzenie cierpienia nie tylko fizycznego, lecz także psychicznego, społecznego, duchowego; niezbędne jest ono na każdym etapie choroby nowotworowej, nie tylko w jej zaawansowanej fazie, ale też u pacjentów w okresie remisji oraz u ozdrowieńców. Cel multimodalnej terapii bólu stanowi osiągnięcie optymalnej kontroli dolegliwości i zapewnienie jak najlepszej jakości życia.

Tapentadol, dzięki złożonemu, podwójnemu mechanizmowi działania (agonistyczne na MOR i hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny), zapewniającemu wysoką skuteczność analgetyczną przy niższej częstotliwości działań niepożądanych

w porównaniu z innymi, silnymi opioidami, wydaje się jedną z najlepszych opcji terapeutycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia należy z pacjentem uzgodnić strategię leczenia obejmującą czas trwania, cele oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Schemat dawkowania powinien być zindywidualizowany dla danego pacjenta w zależności od nasilenia lezonego bólu, dotychczasowego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Po rozpoczęciu terapii dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewni właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem, aby móc oceniać konieczność dalszego leczenia, rozważyć jego przerwanie lub modyfikację dawkowania w razie konieczności. Jeśli pacjent przestanie potrzebować leczenia, to wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli ból nie zostanie odpowiednio uśmierzony, wówczas należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji lub progresji choroby podstawowej.

STRESZCZENIE

Ból towarzyszący chorobie nowotworowej pozostaje jednym z najczęstszych i najtrudniejszych problemów klinicznych, występując u ponad połowy chorych na różnych etapach choroby. Mimo dostępności opioidowych leków przeciwbólowych ich stosowanie bywa ograniczone przez działania niepożądane oraz nie zawsze wystarczającą skuteczność. Tapentadol, będący przedstawicielem nowej klasy leków MOR-NRI, łączy agonizm receptora opioidowego μ z hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, co zapewnia skuteczne działanie przeciwbólowe przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Celem pracy jest przedstawienie mechanizmu działania, wskazań, zasad dawkowania oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego. Na podstawie dostępnych badań klinicznych wykazano jego wysoką skuteczność w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego i mieszanego, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami (*opioid-naïve*), jak i tych, którzy już te leki otrzymywali (*opioid tolerant*). Tapentadol charakteryzuje się mniejszą częstością działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego, oraz niskim potencjałem interakcji lekowych.

Wnioski wskazują, że tapentadol stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu bólu nowotworowego, zwłaszcza w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności innych opioidów, przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów.

Słowa kluczowe: tapentadol, opioidy, ból nowotworowy, ból nocyceptywny, ból neuropatyczny

ABSTRACT

Cancer-related pain remains one of the most prevalent and challenging clinical problems, affecting more than half of patients at various stages of the disease. Although opioid analgesics are effective, their use is often limited by adverse effects and insufficient efficacy. Tapentadol, a representative of the novel MOR-NRI class, combines μ -opioid receptor agonism with noradrenaline reuptake inhibition, providing effective analgesia with an improved safety profile.

The aim of this paper is to present the mechanism of action, indications, dosing principles, as well as the efficacy and safety of tapentadol in cancer pain management. Evidence from clinical studies demonstrates its high efficacy in treating nociceptive, neuropathic, and mixed pain in both opioid-naïve and opioid-tolerant patients. Tapentadol is associated with a lower incidence of adverse effects, particularly gastrointestinal and central nervous system-related, and has a low potential for drug interactions.

In conclusion, tapentadol represents an effective and safe therapeutic option for cancer pain, especially in cases of intolerance or inadequate response to other opioids, contributing to improved patient quality of life.

Key words: tapentadol, opioids, cancer pain, nociceptive pain, neuropathic pain

PIŚMIENNICTWO

1. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Wordliczek J et al. Tapentadol – nowy przedstawiciel ośrodkowo działających analgetyków klasy MOR-NRI. *Terapia*. 2017; numer specjalny: 15-22.
2. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2011; 337(1): 312-20.
3. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapen tadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323(1): 265-76.
4. Schroder W, De Vry JD, Tzschentke TM et al. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010; 14(8): 814-21.
5. Tadamon. Charakterystyka produktu leczniczego.
6. Palexia. Charakterystyka produktu leczniczego.
7. Palexia, roztwór doustny. Charakterystyka produktu leczniczego.
8. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective, open-label study. *Curr Med Res Op.* 2012; 28(11): 1775-9.
9. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M et al. 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 Op.* 2013; 29(10): 1399-409.
10. Sazuka S, Koitabashi T. Tapentadol is effective in the management of moderate-to-severe cancer-related pain in opioid-naïve and opioid-tolerant patients: a retrospective study. *J Anesth.* 2020; 34: 834-40.
11. Takemura M, Kazuyuki N, Okamoto Y et al. Differences in the Analgesic Effect of Opioids on Pain in Cancer Patients With Spinal Metastases. *Palliative Medicine Reports.* 2023; 4: 1.
12. Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release for the management of painful mucositis in head and neck cancers during intensity modulated radiation therapy. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 4451-5.
13. Borja MB. Tapentadol for the management of neuropathic pain from oxaliplatin chemotherapy. *Am J Int Med.* 2014; 2(6): 1-4.
14. Davis MP, Davis A, McPherson ML et al. Opioid conversion in adults with cancer: MASCC-ASCO-AAH-PM-HPNA-NICSO guideline. *Support Care Cancer.* 2025; 33: 243.
15. Wordliczek J, Zajączkowska R, Woron J. Leczenie bólu u chorych na nowotwory. Warszawa 2020.
16. Sanchez del Aguila MJ, Schenk M, Kern KU et al. Practical consideration for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015; 37(1): 94-113.
17. Kneip C, Terlinden R, Beier H et al. Investigations into the drug drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Letters.* 2008; 2: 67-75.
18. Palexia retard. Charakterystyka produktu leczniczego.

Adres autora:

lek. Joanna Pełka-Zakielarz

Hospicjum Domowe Mari-Med
31-214 Kraków, ul. Bałtycka 3