

Skuteczność tapentadolu o przedłużonym działaniu w leczeniu mieszanego bólu nowotworowego

Elwira Góraj

Ból może być doświadczany na każdym etapie choroby nowotworowej i jej leczenia (50% do 90%), w tym około 19–39,1% pacjentów odczuwa ból neuropatyczny, a 75% ból mieszany. Właściwa diagnoza bólu jest ważna ze względu na odmienną strategię leczenia. W leczeniu średniego i silnego bólu nocycyptywnego stosowane są opioidy o czystym działaniu agonistycznym. W leczeniu bólu neuropatycznego — w I linii leki adiuwantowe.

Tapentadol jest jedynym ośrodkowo działającym opioidem łączącym dwa mechanizmy działania — agonistyczne na receptory mi (MOR) oraz hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny (NRI). Ta specyfika działania szczególnie predysponuje tapentadol do stosowania w bólu mieszanym, jak i w terapii różnych zespołów bólowych, zarówno w mechanizmie bólu receptorowego, jak i neuropatycznego. Wskazaniem do stosowania tapentadolu jest leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

W badaniach eksperymentalnych i klinicznych stwierdzono wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa tapentadolu zarówno w zespołach bólu ostrego (somatycznego i trzewnego), jak i przewlekłego, w tym neuropatycznego. Większość badań dotyczy przewlekłego bólu nienowotworowego. W prezentowanym przypadku podkreśla się aspekt występowania mieszanego bólu nowotworowego w przebiegu raka trzustki ze współistniejącą neuropatią indukowaną chemioterapią (leczoną gabapentyną). Ze względu na brak dobrej kontroli bólu trzewnego — stosowanymi opioidami są fentanylTTS i oksykodon — zastosowano metodę łączoną. Wykonano neurolizę splotu trzewnego, a następnie włączono tapentadol PR, uzyskując zmniejszenie bólu podstawowego, zarówno trzewnego, jak i neuropatycznego, oraz zmniejszenie natężenia epizodów bólu przebijającego, który kontrolowany był szybko działającym fentanylem przezśluzówkowym.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 163–169

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, opioidy, polineuropatia indukowana chemioterapią, tapentadol PR

Wstęp

Ból może być doświadczany na każdym etapie choroby nowotworowej i jej leczenia. Wczesne wdrożenie odpowiednich analgetyków i leków adiuwantowych zgodnie z zaleceniami drabiny analgetycznej WHO i wytycznymi panelu

ekspertów towarzystw naukowych pozwala w większości przypadków dobrze kontrolować dolegliwości bólowe. W przypadkach bólów o umiarkowanym i silnym natężeniu stosowane są leki opioidowe. Dobierając właściwy opioid, należy wziąć pod uwagę mechanizm i natężenie bólu,

Oddział Medycyny Paliatywnej, Klinika Diagnostyki Onkologicznej i Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Góraj E. The efficacy of tapentadol prolonged release in the treatment of mixed cancer pain. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 146–151. DOI: 10.5603/NJO.2018.0023

Należy cytować wersję pierwotną.

wiek chorego, metabolizm i czynniki zaburzające, choroby współistniejące, przyjmowane leki, stan psychiczny, reakcję na uprzednio stosowany opioid i wywiad w kierunku nadużywania leków.

Silne opioidy kwalifikowane są zazwyczaj wg powinowactwa do receptorów opioidowych i dzielone na pełnych agonistów, częściowych agonistów i agonisto-antagonistów.

Do najczęściej stosowanych należą preparaty z grupy czystych agonistów, które nie mają określonej dawki maksymalnej. Opioidy będące częściowymi agonistami lub agonisto-antagonistami wykazują tzw. efekt pułapowy. W Polsce najczęściej stosowanym częściowym agonistą jest buprenorfina (częściowy agonista receptorów opioidowych μ i δ oraz antagonistą receptorów κ), która stosowana w dawkach terapeutycznych zachowuje się jak czysty agonista, bez efektu pułapowego dla analgezji.

W przeciwieństwie do innych opioidów, buprenorfina wykazuje korzystny z perspektywy bezpieczeństwa terapii (np. ryzyko przedawkowania opioidów) efekt pułapowy dla depresji oddechowej. Maksymalna zalecana dawka buprenorfiny transdermalnej wynosi 140 mcg/h.

Buprenorfina jest częściowym agonistą o niskiej aktywności wewnętrznej. Opioidy zaliczane do agonisto-antagonistów działają agonistycznie na jedne receptory (głównie μ) i antagonistycznie na inne, np. butorfanol, nalbufina, pentazocyna. Żaden z wymienionych nie jest jednocześnie stosowany w leczeniu bólu tak ostrego, jak i przewlekłego [1, 2].

Wśród czystych agonistów receptora mi (MOR — *miu-opioid receptor*) stosowany jest również podział ze względu na liczbę K_i , określającą stopień powinowactwa do receptora (siły wiązania).

Opioidy zostały podzielone na trzy grupy ze względu na wartość K :

- $K(i) > 100$ nM tramadol, kodeina, meperydyna, propoxyphen, pentazocyna;
- $K(i) = 1-100$ nM hydrokodon, oksykodon, diphenoxylate, alfentanyl, metadon, nalbufina, fentanyl, morfina;
- $K(i) < 1$ nM butorfanol, levorfanol, oksymorfon, hydromorfon, buprenorfina, sufentanyl [3].

Im mniejsza wartość K_i , tym większe powinowactwo do receptora μ .

Najczęściej w leczeniu bólu nowotworowego stosowane są leki o czystym działaniu agonistycznym w stosunku do znanych typów receptorów opioidowych (silne powinowactwo do receptorów μ oraz słabe w stosunku do receptora κ i δ).

Morfina i fentanyl charakteryzują się podobnym profilem oddziaływania na główne klasy receptorów. Metadon wyróżnia się silnym oddziaływaniem na receptory μ i δ . Oksykodon wykazuje najsilniejsze powinowactwo do receptorów κ [1, 2, 4, 5].

Długość działania może być uwarunkowana farmakologicznie (sposób wiązania z receptorem), np. levorfanol i metadon, lub farmaceutycznie (konstrukcja tabletki, plastra) w preparatach o przedłużonym działaniu, takich jak morfina SR, oksykodon, tapentadol PR, transdermalny fentanyl, transdermalna buprenorfina.

Objawy uboczne opioidów, jakie najczęściej klinicznie obserwujemy: nudności, sedacja, zaparcia, depresja oddechowa, są efektem aktywacji receptorów opioidowych. Rzadziej spotykane efekty niepożądane, takie jak mioklonie, halucynacje i dezorientacja, nie ulegają odwróceniu po podaniu czystych antagonistów. Leczenie tych objawów wymaga zmniejszenia dawki opioidu lub zmiany preparatu (rotacji). W leczeniu halucynacji i mioklonii stosuje się również quetiapinę, haloperidol, olanzapinę i chlorpromazynę. Objawy z reguły narastają proporcjonalnie do dawki opioidu i najczęściej niezbędna jest częściowa lub całkowita rotacja. Decydując się na rotację, należy wykluczyć przyczyny metaboliczne objawów, takie jak hiponatremia, hiperkalcemia czy przerzuty do CUN.

Nudności i wymioty mogą występować u 10–40% pacjentów w początkowym etapie leczenia. U większości pacjentów rozwija się tolerancja dla tego objawu, niektórzy wymagają jednak okresowego podawania leków przeciwwymiotnych.

Nieprzemijającym problemem w leczeniu opioidami pozostają zaparcia. Wobec tego zaburzenia nie rozwija się zjawisko tolerancji. W wielu przypadkach zaparcí opioido-pochodnych skutecznym rozwiązaniem jest częściowa lub całkowita zmiana na preparat o udowodnionym mniejszym ryzyku wywoływania zaparcí. Rozwiązaniem problemu może być zamiana opioidu hydrofilnego na opioid lipofilny, np. buprenorfina, fentanyl. W uporczywych przypadkach należy zastosować preparat będący połączeniem agonisty i antagonisty (działającego miejscowo na poziomie jelit) — oksykodon z naloksonem. Brak opioidu o korzystnym profilu objawów ubocznych zachęca do poszukiwań nowych analgetyków, najchętniej o odmiennym mechanizmie działania i wysokiej skuteczności analgetycznej, jednocześnie bez nasilania przykrych objawów niepożądanych [1, 6–8].

Tapentadol

Tapentadol jest najnowszym preparatem opioidowym wprowadzonym do leczenia bólu przewlekłego jako silny opioid trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. Pierwotnie powstała forma szybko działająca, a następnie została opracowana formuła długo działająca PR (*prolonge release*). Obecnie w Polsce dostępne dawki tapentadolu PR to 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg oraz 250 mg.

Tapentadol, opioid działający ośrodkowo, swój silny efekt analgetyczny zawdzięcza podwójnemu mechanizmowi działania zawartemu w jednej cząsteczce. Siła wiązania wynosi $K(i) 0,1$ M. Jest agonistą receptora mi, jednocześnie

blokującym wychwyt zwrotny norepinefryny (NRI — *norepinephrine reuptake inhibitors*). Powinowactwo do receptora μ jest 50 razy słabsze niż w przypadku morfiny [1, 9, 10].

Powinowactwo do pozostałych receptorów opioidowych (receptora opioidowego — κ , receptora opioidowego δ , receptora opioidowego ORL1 — *opioid receptor-like*) jest mniejsze niż w przypadku receptora MOR. Stopień hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny uważany jest za znikomy i pomijany w charakterystyce działania leku [10].

Jest wysoce prawdopodobne (badania na modelach zwierzęcych), że w przypadkach bólu ostrego przeważa działanie agonistyczne na receptor MOR w stosunku do działania hamującego NRI.

Podobne doświadczenia *in vivo* na szczurach i myszach wykazują silne działanie tapentadolu (który jest 2–3 razy słabszy od morfiny) w ostrym bólu nocycyptywnym. Uważa się, że mechanizm NRI synergistycznie przyczynia się do całkowitego efektu analgetycznego tapentadolu. Prawdopodobnie efekt hamowania NA jest mechanizmem bardziej istotnym w przypadku bólu przewlekłego [9].

W stosunku do doustnej morfiny stosowany jest najczęściej przelicznik 1: 3,3 [1].

Tapentadol metabolizowany jest głównie w wątrobie, w procesie glukuronizacji, do nieaktywnych glukuronianów lub siarczanów, przede wszystkim do glukuronilo-O-tapentadolu (55%). Tapentadol i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki (99%), a 1% leku wydalany jest z kałem. Metabolizm w bardzo małym stopniu odbywa się z zaangażowaniem izoenzymów cytochromu P450, co ogranicza potencjał interakcji tapentadolu z innymi lekami. W największym stopniu metabolizowany jest poprzez izoenzymy CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Tapentadol nie hamuje ani nie pobudza któregokolwiek z izoform CYP [11].

Tapentadol wykazuje skuteczność *in vivo* w modelach hiperalghezji wywołanej gorącem, przy minimalnej efektywnej dawce ED50. Dobrze potwierdzone jest jego działanie w neuropatii cukrzycowej.

Uważa się, że całkowity efekt analgetyczny w przypadkach bólu neuropatycznego wynika z jednoczesowej aktywacji obu mechanizmów: MOR i NRI.

Efekt antynocycyptywny tapentadolu jest częściowo odwracany przez nalokson (część opioidowa MOR), a efekt działania mechanizmu nienocycyptywnego może być zmniejszony przez podanie johimbiny, blokera receptorów α (alfa)2-adrenergicznych, mającego wpływ na układ współczulny [9].

Hamowanie wychwytu zwrotnego NA wzmacnia zstępującą drogę hamowania bólu, działając poprzez receptory α 2-adrenergiczne [10].

Umiarkowane powinowactwo do receptora opioidowego MOR oraz wykazywany efekt oszczędzania opioidów sugeruje, że tapentadol powinien wywoływać mniejsze objawy uboczne związane ze stosowaniem leków opioido-

wych w porównaniu do klasycznych agonistów. W istocie, w badaniach porównawczych grup morfina-tapentadol, oksykodon-tapentadol, fentanyl-tapentadol wykazano, że tapentadol w mniejszym stopniu wywołuje nudności i wymioty, jak również okres występowania tych objawów jest istotnie krótszy. Objawy niepożądane występują przy wyższych dawkach, a dawka progowa wywołująca objawy jest 100 razy wyższa dla tapentadolu niż dla morfiny.

Tapentadol wykazuje słabsze działanie hamujące na perystaltykę jelit niż ekwiwalentna dawka morfiny (ocenione przy pomocy czasu pasażu jelitowego znakowanym węglem) [12]. Mniejsze ryzyko wywoływania objawów niepożądanych potwierdzone zostało w badaniach Merker (2012). W wykonanej metaanalizie częstość występowania wymiotów i zaparcí była znamienne mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących tapentadol w porównaniu do grupy przyjmującej oksykodon [7], natomiast tapentadol w większym stopniu sprzyja występowaniu uczucia suchości w jamie ustnej. Podobne dane uzyskał Mercadante, badając skuteczność i tolerancję leku wśród pacjentów z bólem nowotworowym, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali opioidów (tzw. *opioid naive*) [13].

Zgodnie z dostępnymi dowodami tapentadol w znikomym stopniu hamuje wychwyt serotoniny, wobec czego pozbawiony jest również objawów ubocznych (zaparcia, nudności, wymioty, biegunka) wynikających ze zwiększenia stężenia serotoniny w centralnym i jelitowym układzie nerwowym [10].

Ból neuropatyczny w przebiegu choroby nowotworowej

Najnowsza definicja bólu neuropatycznego zaakceptowana przez Komitet ds. Taksonomii Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu — International Association for the Study of Pain (IASP) — podaje, że ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosenorycznej części układu nerwowego. Ocenia się, że od 50% do 90% chorych na nowotwory odczuwa ból w trakcie swojego życia [14]. Wśród nich 19–39,1% odczuwa ból neuropatyczny [15]. Wczesne rozpoznanie objawów jest szczególnie istotne ze względu na odmienną strategię leczenia niż w przypadku bólu receptorowego. Wśród licznych przyczyn występowania bólu neuropatycznego w przebiegu choroby nowotworowej wymieniane są czynniki związane z rozrostem guza, jak i metodami leczenia, np. pleksopatie popromienne czy polineuropatia obwodowa wywołana chemioterapią. Rzadziej wspomina się o zespołach bólu neuropatycznego w obrębie jamy brzusznej, przez co nie są wystarczająco wczesnie rozpoznawane. Do przyczyn mechanicznych należy niedrożność dróg żółciowych, stany upośledzonej drożności jelit, perforacje narządowe, zaawansowany rak jelita grubego, chemioterapia dootrzewnowa. W przypadkach zaburzeń splotów współczulnych pojawiają się dysfunkcja pęcherza czy hipotonie ortostatyczne [14–16].

Ból w przebiegu raka trzustki może być trzewny, somatyczny lub neuropatyczny. Powstaje w wyniku uszkodzenia tkanek, miejscowego stanu zapalnego, nacieków czy przeszkód mechanicznych. Sygnały przewodzone są włóknami współczulnymi stanowiącymi unerwienie splotu trzewnego z poziomu Th12–L2 [17]. Odczuwanie napadowych bólów piekąco-kłujących lub przesywających mylone bywa z incydentami bólu przebijającego. Ból nasila się w nocy, zaburza aktywność dzienną i utrudnia podstawowe funkcje, jak ubieranie, mycie, czesanie i odpoczynek nocny. Relacja między występującymi klinicznie objawami a etiologią nie zawsze jest klarowna [14].

Opis przypadku

Pacjent lat 62 był leczony był od 6 miesięcy z powodu nieoperacyjnego raka trzustki (*adenocarcinoma ductale pancreatis* G2) i otrzymywał paliatywną chemioterapię. Choremu podano 12 kursów wg schematu FOLFIRNOX: fluorouracyl + folinianu wapnia + oksaliplatyna + irynotekan. Odnotowano problemy współistniejące: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, stan po dwóch zawałach serca (2011 r. i 2014 r.), stan po angioplastyce tętnic wieńcowych. W czasie kolejnych kursów chemioterapii wystąpiła u pacjenta neutropenia I stopnia.

Do spotykanych objawów ubocznych leczenia wg schematu FOLFIRNOX należą: neutropenia, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, neuropatia czuciowa (pochodne platyny), biegunki.

Zmiana nowotworowa dotyczyła głowy trzustki. Pacjent zgłaszał ból w nadbrzuszu, promieniujący do kręgosłupa na wysokości Th10–12. Dodatkowo występowało uczucie drętwienia i mrowienia w dłoniach i stopach (większe w stopach). Objawy zaczęły narastać po ósmym cyklu chemioterapii. Był to ból o typie mieszanym, z wyraźną komponentą neuropatyczną, opisywany jako pulsujący, ściskający i promieniujący do pleców. U pacjenta rozpoznano dwa bóle neuropatyczne: pierwszy to komponent trzustkowy, drugi — polineuropatia obwodowa. Dotychczasowe leczenie farmakologiczne nie kontrolowało wystarczająco bólu. Chory określał jego natężenie w skali VAS (0–100) na 80–90, z okresowymi zaostreniami do 100.

Wstępna diagnoza brzmiała: ból o charakterze trzewnym w obrębie jamy brzusznej w przebiegu nowotworu trzustki, współwystępujący z bólem o charakterze neuropatii w dłoniach i stopach, z uczuciem drętwienia i mrowienia (powikłanie po chemioterapii). Chory został skierowany przez onkologa w celu kwalifikacji do interwencyjnego leczenia bólu (neurolizy splotu trzewnego).

Stan pacjenta wg skali ECOG wynosił 2. Wyniki badań potwierdziły wydolność wątroby i nerek. Obserwowano kliniczne objawy prekaheksji, ryzyko związane ze stanem odżywienia NRS 2002 = 2, (NRS — *nutritional risk score*).

Zabieg odroczone ze względu na brak dostatecznej oceny wydolności serca — frakcji wyrzutowej (EF — *ejection*

fraction). Poniżej wartości 50% diagnozowana jest niewydolność serca, natomiast przy stwierdzonej wartości EF \geq 45% istniało ryzyko, że po zabiegu u pacjenta nastąpi spadek ciśnienia tętniczego krwi, związany z rozszerzeniem łożyska naczyniowego jamy brzusznej.

Chory został przyjęty na oddział w celu ustalenia leczenia przeciwbólowego. Lekami dotychczas stosowanymi były: oksykodon 2 \times 60 mg, fentanyl system transdermalny 150 mcg/h co 3 dni, morfina IR 20 mg WRP. Pozostałe przyjmowane leki: drobnocząsteczkowa heparyna 40 mg/0,4 1 \times 1 amp. s.c., spironolakton 25 mg co 2. dzień, furosemid 40 mg \times 1, metoprolol 25 \times 1, pankreatyna 25 tys. j. 1 \times 1 tabl. z dużym posiłkiem, alprazolam 0,25 mcg \times 2, ketoprofen duo 1 tabl WRP, ketoprofen forte 2 \times 100 mg.

Dla pogłębienia diagnostyki wykonano badanie TK jamy brzusznej, które wykazało zaawansowany stan miejscowy. W okolicy głowy trzustki widoczna była lito-płynowa zmiana wielkości ok. 83 mm \times 87 mm \times 70 mm. Zmiana przylegała do aorty i dwunastnicy oraz naciekała początkowe odcinki pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej. Przewód Wirsunga, obwodowo do zmiany, był poszerzony do ok. 7 mm. Trzon i ogon trzustki były prawidłowe. Zaobserwowano powiększone węzły chłonne okołotrzustkowe oraz kilka wzdłuż aorty i żyły głównej dolnej wielkości do 36 mm \times 25 mm. Wątroba była prawidłowa, bez zmian ogniskowych. Kości bez widocznych zmian wtórnych.

U pacjenta zwiększono dawkę oksykodonu do 200 mg/dobę (poniżej wyliczonej dawki ekwiwalentnej), dokonując rotacji w ciągu 3 dni po 1/3 dawki/dobę. Odstawiono fentanyl TTS w dwóch etapach: redukcja do dawki 100 mcg/h i po kolejnych 3 dobach do 50 mcg/h.

Powolne dokonywanie rotacji pozwala na lepszą tolerancję zmiany leczenia. Ratunkowo stosowano morfina IR 20 mg *p.o.* do uzyskania wymiarczkowania zapotrzebowania na silny opioid i osiągnięcia zadowalającej kontroli bólu oraz lactulozę 3 \times 20 ml jako profilaktykę zaparc. Włączono gabapentynę 3 \times 100 mg, zwiększając stopniowo do 3 \times 300 mg ze względu na rozpoznanie objawów polineuropatii indukowanej chemioterapią (CIPN — *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*). Uzyskano zadowalający efekt przeciwbólowy, jednak po 4 dniach pacjent zgłosił narastające zaparcia. Stolec o twardej konsystencji pojawiał się co 3–4 dni, z towarzyszącym wzdęciem, nudnościami i brakiem apetytu. W przypadku zaparcia narastającego w trakcie stosowania opioidów powinno się rozważyć zmianę na inny opioid, o mniejszym ryzyku wywoływania zaparc. Zdecydowano część dawki dobowej oksykodonu (200 mg) zamienić na preparat oksykodonu z naloksonem w proporcji: 1/3 oksykodon z naloksonem (60 mg/dobę) i 2/3 oksykodon (140 mg/dobę). Zamiast morfiny IR, w celu leczenia bólu przebijającego zastosowano INN-fentanyl tabletki podpoliczkowe 400 mcg (po wymiarczkowaniu), maksymalnie 4 dawki dziennie.

Brak dobrego efektu analgetycznego, mimo stosunkowo wysokich dawek opioidu, może być spowodowany narastającą tolerancją na dany opioid. Wskazaniem do zamiany na inny opioid jest rozwój tolerancji, trudne do kontrolowania objawy niepożądane i niekorzystny stosunek efektu przeciwbólowego do objawów niepożądanych.

Tolerancję na opioidy należy odróżnić od oporności niektórych rodzajów bólu na opioidy (np. bólu neuropatycznego). Jeśli wskazaniem do rotacji jest rozwój tolerancji, lub gdy pierwszy opioid stosowany jest w dużych dawkach — leczenie drugim opioidem rozpoczyna się od 1/2–1/4 obliczonej dawki równoważnej. Tabele dawek równoważnych są jedynie przykładem (wskazówką) sposobu przeliczania, i należy podchodzić do nich z dużą ostrożnością.

Ze względu na brak zadowalającej kontroli bólu i narastające zaparcia poopioidowe — po uzyskaniu pozytywnego wyniku badania ECHO serca (EF 49%) — wykonano neuroлизę splotu trzewnego. Uzyskano dobry efekt analgetyczny.

W kolejnych dobach zmniejszono dawkę oksykodonu co 3 dni w zależności od sytuacji, bez zmiany dawki gabapentyny (3 × 300 mg). Ze względu na długość trwania epizodów bólu przebijającego trzewnego utrzymano INN-fentanyl tabletki podpoliczkowe (200 mcg) jako lek ratunkowy. U pacjenta uzyskano zmniejszenie natężenia bólu podstawowego — wg skali VAS — do 50.

Ponownie pojawiły się nudności i okresowe wymioty. W przeglądowym zdjęciu jamy brzusznej widoczny był obraz częściowej podniedrożności. Włączono leczenie zachowawcze: metoclopramid, *i.v.*, leki rozkurczowe *i.v.*, deksametazon *i.v.* Ze względu na uprzednio przyjmowaną wysoką dawkę transdermalnego fentanylu (150 mcg/h) i brak efektu analgetycznego wydawało się wątpliwym, aby powrót do fentanylu TTS był efektywny. Dodatkowo, ze względu na obrzęki obwodowe i przyjmowaną heparynę drobnocząsteczkową, droga podskórna wiązałaby się z powstawaniem krwiaków po iniekcjach i upośledzonym wchłanianiem leku.

Przez kolejne 4 doby analgezę prowadzono za pomocą morfiny *i.v.* w pompie PCA (*patient controlled analgesia*). Pompa wyposażona była w przycisk dla pacjenta, uruchamiający podaż zaprogramowanej dawki leku ratunkowego. Dawka z przeliczenia: oksykodon 200 mg = morfina 300 mg (przelicznik 1:1,5), 1/3 dawki doustnej = 100 mg dawki *i.v.*, co na godzinę wynosi 100 mg; 24 godz. = 4,1 mg w stałym wlewie. Dodatkowo zaprogramowano bolus PCA 1 mg nie częściej niż co 15 min.

Po opanowaniu nudności i wymiotów morfinę *i.v.* zamieniono na tapentadol PR (*palexia retard*) *p.o.* Wybór opioidu był podyktowany charakterem dolegliwości (ból mieszany), występowaniem częściowo bólu receptorowego (trzewnego), a częściowo neuropatycznego (polineuropatia obwodowa). Tapentadol ma również zdecydowanie bardziej korzystny profil objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego vs inne silne opioidy (np. oksykodon, morfina). Włączono dawkę leku tapentadol retard 2 × 200 mg

(poniżej ekwiwalentnej), zachowując jako lek ratunkowy INN-fentanyl tabletki podpoliczkowe 200 mcg/h. U pacjenta, po wykonaniu neuroлизы splotu trzewnego i ponownej rotacji opioidu, ustabilizowało się natężenie bólu podstawowego na poziomie 40 wg skali VAS.

Końcowe zalecenia leczenia bólu: tapentadol retard 2 × 200 mg, INN-fentanyl tabletki podpoliczkowe 200 mcg/ /dawkę nie częściej niż 4 × na dobę, gabapentyna 3 × 200 mg do powolnego zmniejszania dawki i próby odstawienia.

Należy pamiętać, że ból neuropatyczny, po opanowaniu dominującego bólu trzewnego, może być subiektywnie odczuwany jako silniejszy (zaczyna dominować) i zgłaszany jako „bardziej uciążliwy”.

Dyskusja

W przypadku bólu neuropatycznego występująca plastyczność układu nerwowego powoduje odczuwanie bólu bez zauważalnego bodźca bólowego, tzw. zjawisko bólu spontanicznego, lub odpowiedź bólową nieproporcjonalnie większą od bodźca (alodynia i hiperalgezia).

Jednym z mechanizmów jest sensytyzacja na poziomie rdzenia kręgowego i wyższych pięter OUN. Wśród mechanizmów hamujących istotną rolę odgrywają drogi zstępujące, rozpoczynające się w śródmózgowiu i rdzeniu przedłużonym. Mogą one hamować albo podtrzymywać przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym. Istotnymi neurotransmiterami są serotonina i noradrenalina (NA). Bodziec bólowy może zapoczątkować reakcję zwrotną i wydzielanie NA wiążącej się z alfa2 receptorami adrenergicznymi [14, 15].

Serotonergiczna droga układu zstępującego hamowania bólu może ułatwiać lub hamować przewodzenie impulsów poprzez różne podtypy receptorów 5-HT. W normalnych warunkach występuje stałe hamowanie w drodze zstępującej i $\alpha 2$ adrenoceptorach.

W momencie uszkodzenia nerwu przewodzenie drogą zstępującą jest wzmożone. To zjawisko tłumaczy brak skuteczności leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI — *selective serotonin reuptake inhibitor*) w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego. SSRI pośrednio powodują jednoczesną aktywację hamowania, jak i pobudzenie receptorów 5-HT [10].

Tapentadol (pozbawiony działania serotoninowego), zwiększający aktywność zstępujących noradrenergicznych szlaków hamowania bólu i jednocześnie poprzez aktywację receptorów opioidowych hamujący wstępujące drogi przewodzenia bólu w OUN, wydaje się interesującym lekiem dla leczenia zespołów bólu neuropatycznego [18]. Lek w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, około 20%, co zmniejsza ryzyko interakcji w mechanizmie połączeń białkowych. Nieaktywne metabolity również nie powodują niekorzystnych połączeń lekowych. Niewielki stopień metabolizowania mikrosomalnego poprzez enzymy CYP minimalizuje ryzyko interakcji [11].

Neuroliza splotu trzewnego wykonywana jest głównie w przypadku bólów trzewnych w nadbrzuszu spowodowanych nowotworem trzustki, żołądka, wątroby oraz w przypadku zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Wykonywana jest również w przypadku dolegliwości bólowych związanych z przewlekłym zapaleniem trzustki. Najlepszy efekt uzyskuje się, jeśli guz zlokalizowany jest w ognie trzustki.

U większości pacjentów po zabiegu neurolizy zmniejsza się lub znika ból podstawowy, ale pozostaje ból przebijający w mniejszym natężeniu. Ma on najczęściej charakter podobny do bólu podstawowego i ma średnio o 2,7 punktu większe natężenie. Chorzy po wykonanej neurolizie uzyskują lepszą redukcję bólu, przejawiającą się mniejszym zużyciem opioidów, ograniczeniem działań ubocznych opioidów oraz lepszą jakością życia [19].

U chorych z nudnościami, wymiotami lub zaburzeniami połknięcia preparaty przezskórne fentanylu i buprenorfiny stanowią alternatywę dla opioidów podawanych s.c. lub i.v. [1, 2].

Polineuropatia indukowana chemioterapią (CIPN — *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*) jest częstym objawem ubocznym stosowanej chemioterapii. Pochodne oksyplatyny należą do substancji o najwyższym wskaźniku indukowania polineuropatii. W leczeniu CIPN aktualnie brak jest jednoznacznych standardów. Należy kierować się wytycznymi dla leczenia bólu neuropatycznego. Lekami z wyboru wg obecnie dostępnych badań są: gabapentyna, pregabalina, duloksetyna, żele z baklofenem (niedostępne w Polsce), amitryptylina [20]. Podwójny mechanizm działania tapentadolu pozwala na rozważenie leku w terapii CIPN. Stosowanie tapentadolu wiąże się z niskim ryzykiem interakcji. Dobry profil tolerancji ułatwia miareczkowanie i rotację. Konieczne są dalsze badania, aby ocenić, czy tapentadol może być brany pod uwagę w monoterapii lub w połączeniu z adiuwantem w leczeniu CIPN.

Podsumowanie

Około 80% pacjentów z zaawansowanym nowotworem trzustki odczuwa silny i bardzo silny ból, który wymaga intensywnego leczenia. Ból w większości przypadków ma charakter mieszany. Nierozpoznany ból neuropatyczny w przebiegu chorób trzustki jest częstą przyczyną błędnego doboru leków. Uzyskanie dobrej kontroli bólu jest jednym z najważniejszych celów leczenia paliatywnego. Podanie odpowiednio wysokich dawek i właściwego opioidu (w obstawie leku adiuwantowego) może być utrudnione przez ich złą tolerancję i niemożliwość osiągnięcia dawki skutecznej. W przypadku braku efektu analgetycznego zalecana jest zamiana stosowanego opioidu (tzw. rotacja), całkowita lub częściowa, dołączenie kolejnego leku adiuwantowego, zapewnienie skutecznej metody zwalczania bólów przebijających (właściwy lek, właściwa dawka i droga podania dla

uzyskania szybkiego efektu przeciwbólowego), jeśli sytuacja kliniczna tego wymaga, zamiana drogi podawania leku z doustnej na parenteralną s.c./i.v. Farmakologia opioidów jest złożona, a indywidualny efekt jest wypadkową wielu czynników. Jeśli metody farmakologiczne nie są wystarczająco skuteczne, należy sięgnąć po metody interwencyjne (zabiegowe) leczenia bólu [1, 2, 4].

Neuroliza splotu trzewnego nie redukuje całkowicie bólu. Powoduje istotne obniżenie natężenia bólu podstawowego, pomagając zredukować dawki opioidów, zmniejszając natężenie objawów ubocznych i poprawiając jakość życia pacjentów. Efekt analgetyczny utrzymuje się około 2–3 miesięcy. Zabieg nie zapobiega występowaniu bólów przebijających, które wymagają odrębnego leczenia [17, 19].

Większość chorych na nowotwory w miarę postępu choroby doświadcza bólu mieszanego (74%). Uwzględniając odmienne mechanizmy bólu nocyceptywnego i neuropatycznego, w leczeniu stosowane są agoniści receptora μ i leki blokujące wtórny wychwyty NA [5].

Tapentadol jest jedynym ośrodkowo działającym opioidem łączącym te dwa mechanizmy działania — agonistyczne na receptory μ (MOR) oraz hamujące wychwyty zwrotny noradrenaliny (NRI). Specyfika działania tapentadolu sprawia, że wykazuje on wysoką skuteczność w leczeniu silnego bólu mieszanego, jak i zespołów bólu neuropatycznego. Jego zastosowanie powoduje również możliwość oszczędzania opioidów (*opioid-sparing effect*). Jednoczesne działanie mechanizmu MOR i NRI przyczynia się do końcowego efektu analgetycznego, umożliwiając stosowanie niższych dawek dla uzyskania danego poziomu analgezji [10]. Podwójny mechanizm zapewnia skuteczne działanie antynocyceptywne oraz łagodzenie stanów hiperalgezji i alodynii [9].

Tapentadol posiada lepszy profil objawów niepożądanych. W przeprowadzonych badaniach obserwowano znacznie mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do fentanylu, morfiny i oksykodonu. Korzystny profil farmakokinetyczny przyczynia się do małej liczby przypadków przerwania leczenia z powodu złej tolerancji lub objawów niepożądanych. Ponieważ tapentadol nie wykazuje istotnej aktywności serotoninerdycznej, nie ma ryzyka wystąpienia objawów ubocznych typowych dla grupy SSRI, w tym zespołu serotoninowego [6].

Długotrwałe stosowanie tapentadolu wolniej wywołuje zjawisko tolerancji w porównaniu do morfiny [8]. Synergistyczny, podwójny mechanizm działania i efekt oszczędzania opioidów może podwyższyć efektywność leczenia poprzez poprawę *compliance* (regularność stosowania) [8]. Skuteczność tapentadolu w leczeniu mieszanego i neuropatycznego bólu nowotworowego, w tym CIPN, wymaga dalszych badań.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr n. med. Elwira Góraj

Oddział Medycyny Paliatywnej

Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii

i Medycyny Paliatywnej

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: elwira.goraj@coi.pl

Otrzymało: 27 kwietnia 2018 r.

Przyjęto do druku: 19 lipca 2018 r.

Piśmiennictwo

1. *Opioids therapy in the 21st century*. Smith HS (red.). New York: Oxford University Press, 2013.
2. Portnoy R, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1662–1670.
3. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD i wsp. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 59: 385–390.
4. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2011; 25: 597–603.
5. Leppert W. Rola analgetyków opioidowych w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8: 81–84.
6. Riemsma R, Forbes C, Harker J i wsp. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1907–1930.
7. Merker M, Dinges G, Koch T i wsp. Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies. *Schmerz* 2012; 26: 16–26.
8. Ahlbeck K. Opioids: a two-faced Janus. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 439–448.
9. 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.
10. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J of Pain* 2010; 14: 781–783.
11. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Tapentadol w leczeniu przewlekłego bólu związanego z nowotworem. *Medycyna Paliatywna* 2016; 8: 157–163.
12. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B i wsp. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265–276.
13. 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.
14. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther* 2014; 7: 599–618.
15. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M i wsp. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153: 359–365.
16. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013; 111: 105–111.
17. Hameed M, Hameed H, Erdek M. Pain management in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2010; 3: 43–60.
18. 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* 2014; 8: 1–8. doi: 10.2147/JPR.S72150. eCollection 2015.
19. Góraj E. Zastosowanie neuroliz w leczeniu bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2012; 4: 13–23.
20. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH i wsp. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941–1967.