

Neuropatia po chemioterapii leczona tapentadolem — opis przypadku

Neuropathic pain after chemotherapy treated with tapentadol — a case report

Streszczenie

Ból neuropatyczny jest to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego (obwodowego lub ośrodkowego). Jego przyczyny mogą być różne: infekcja, uraz, zaburzenia metaboliczne, chemioterapia, zabieg chirurgiczny, ucisk na struktury nerwowe. Pacjenci zazwyczaj odczuwają stały palący ból, któremu mogą towarzyszyć gwałtowne zaostrzenia w postaci napadowego, przeszywającego bólu pojawiającego się spontanicznie bądź w reakcji na niewielki bodziec wyzwalający. Ból może być wyzwalany w odpowiedzi na stymulację bólową (hiperalgezia) lub bodziec niebólowy (alodynia). Ból neuropatyczny jest trudny do leczenia ze względu na różnorodne objawy i mechanizmy zaangażowane w jego powstawanie. Chociaż analgetyki opioidowe mogą być skutecznym narzędziem terapeutycznym w przypadku bólu przewlekłego o dużym nasileniu, to ich zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego może nie być w pełni skuteczne. Zastosowanie opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego zazwyczaj jest rozważane jako terapia drugiego lub trzeciego wyboru. W wielu przypadkach nie udaje się uzyskać skuteczności terapeutycznej ze względu na ich złą tolerancję i występujące po ich zastosowaniu działania niepożądane. Tapentadol o przedłużonym uwalnianiu, lek o działaniu ośrodkowym o podwójnym mechanizmie działania (agonista receptora μ -opiodowego i inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny), zapewnia silne i skuteczne działanie przeciwbólowe w wielu wskazaniach, zarówno w bólu nocyceptywnym, jak i w neuropatycznym, a także w bólu przewlekłym o złożonym charakterze. Jest lekiem o lepszym profilu tolerancji w leczeniu bólu przewlekłego w stosunku do klasycznych opioidów. Celem niniejszej pracy jest wykazanie klinicznej skuteczności tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z pregabalina w leczeniu bólu neuropatycznego po chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatyny.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1: 36–40

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, neuropatia po chemioterapii, analgetyki opioidowe, tapentadol o przedłużonym uwalnianiu

Abstract

Neuropathic pain is a pain caused by damage or disease affecting the somatosensory nervous system (peripheral or central). There may be various origins of NP, such as infection, trauma, metabolic disorders, chemotherapy, surgery and/or neural compression. Patients usually report a continuous burning pain, which may be accompanied by paroxysms of lancinating or electrical pain — spontaneous or secondary to small stimuli. Pain may occur as response to a painful stimulus (hyperalgesia), or in response to non-painful stimuli (allodynia). Neuropathic pain is difficult to treat because of different symptoms and mechanisms involved in its occurrence. Although opioid analgesics can be an effective treatment option in many cases of severe

Adres do korespondencji: Anna Przeklasa-Muszyńska

Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków

e-mail: aprzemusz@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1, 36–40

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

chronic pain, in many cases of neuropathic pain conditions using them alone may not be fully effective. Opioids are usually considered as a second or third line treatment option in neuropathic pain. In many cases an effective treatment cannot be achieved due to poor tolerability of it or side effects. Tapentadol prolonged release, a centrally acting analgesic with 2 mechanisms of action, μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor, provides strong and reliable analgesia across a range of indications, including nociceptive, neuropathic, and mixed types of chronic pain, and is associated with an improved tolerability profile relative to classic opioid analgesics. The purpose of this article was to demonstrate clinical efficacy of tapentadol PR in association to pregabalin for the treatment of neuropathic pain caused by oxaliplatin chemotherapy.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 1: 36–40

Key words: neuropathic pain, chemotherapy induced neuropathy, opioid analgesics, tapentadol prolonged release

Wprowadzenie

Ból neuropatyczny jest definiowany jako ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego (obwodowego lub ośrodkowego) [1]. Ten rodzaj bólu jest zjawiskiem wielowymiarowym, które może się różnić od bólu nocycyptycznego pod względem nasilenia, charakteru, umiejscowienia, przebiegu w czasie i występowania innych dodatkowych cech. Pacjenci opisują ten rodzaj bólu na ogół jako umiarkowany lub silny, obejmujący określone obszary ciała (na przykład kończyny), powierzchniowy (obejmujący skórę) oraz głęboki (pochodzący z tkanek wewnętrznych). Odczuwający ten rodzaj bólu często opisują swoje objawy, używając podobnych określeń: piekący, szarpiący, kłujący, przeszywający, ostry, palący, pulsujący, parzący, elektryzujący, uczucie mrowienia. Ból neuropatyczny powoduje znaczne pogorszenie jakości życia pacjenta. Upośledza zdolność funkcjonowania zarówno w aspekcie fizycznym, psychicznym, jak i społecznym. Im cięższy ból, tym większe pogorszenie sprawności fizycznej i stanu emocjonalnego chorego [2]. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego obejmuje stosowanie szerokiej grupy leków: przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych wpływających na kanały wapniowe lub sodowe, opioidów i leków o działaniu miejscowym, a również kojarzenie tych leków [3]. Ze względu na ogólnoustrojowe powikłania związane ze stosowaniem większości z tych opcji terapeutycznych osoby z bólem neuropatycznym często muszą decydować się na kompromis pomiędzy skutecznym dawkowaniem leków a ograniczeniem w ich stosowaniu z powodu występowania działań niepożądanych [3, 4].

Opis przypadku

Do poradni leczenia bólu zgłosił się 61-letni mężczyzna z rozpoznaniem rakiem okrężnicy (*adenocarcinoma*) w stadium pT3. Dwa lata przed wizytą w poradni był leczony chirurgicznie. Wykonano zabieg hemikolektomii po stronie lewej. Po zabiegu operacyjnym u pacjenta zastosowano chemioterapię uzupełniającą oksaliplatyną (10 zabiegów). Przebieg leczenia bez powikłań. Kilka miesięcy po chemioterapii (około 4–6) u pacjenta wystąpiły dolegliwości bólowe w zakresie stóp o charakterze palącym, przeszywającym, czasami jak rażenie prądem, nasilające się w godzinach nocnych. Natężenie bólu w ciągu dnia chory ocenił na 5 punktów, a ból nocny na 7–8 punktów w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*). Te same doznania bólowe pacjent obserwował u siebie także okresowo w innych obszarach ciała, najczęściej w obrębie dłoni, czasem klatki piersiowej, oceniając ich natężenie na 4–6 punktów w NRS. Dodatkowo zgłaszał uczucie „odrętwienia” do wysokości 1/3 podudzi (tak zwany objaw skarpetek i/lub rękawiczek).

Badanie kliniczne

W badaniu klinicznym stwierdzono symetrycznie występujące: alodynie w zakresie stóp (do wysokości 1/3 podudzi), zarówno na bodźce termiczne, jak i mechaniczne, hiperalgezję, dyzestezje. Nie stwierdzono zaburzeń funkcji motorycznych. W chwili badania w zakresie dłoni nie odnotowano odchyłań od normy.

Badania dodatkowe

W badaniu metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) szyjnego

i lędźwiowego odcinka kręgosłupa (badanie zlecone po wystąpieniu objawów) oraz w badaniu USG naczyń krwionośnych kończyn dolnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej nie wykazano cech wznowy procesu nowotworowego.

Schorzenia współistniejące

Pacjent pod stałą opieką kardiologiczną z powodu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca, systematyczna farmakoterapia, bez zastrzeżeń.

Rozpoznanie

Na podstawie historii choroby oraz badania przedmiotowego postawiono rozpoznanie obwodowej polineuropatii czuciowej po chemioterapii.

Leczenie przed wizytą w poradni leczenia bólu

Po ustaleniu diagnozy pacjent został skierowany do poradni neurologicznej, gdzie zaproponowano następujące leczenie: pregabalina 2×150 mg, amitryptylina 1×25 mg, oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 2×10 mg. Po kilku dniach stosowania leków wystąpiły: zaburzenia równowagi, uczucie kołatania serca, ogólnego osłabienia, nudności wymioty, nadmierna sedacja, kłopoty z koncentracją. Wówczas zastąpiono oksykodon morfiną o kontrolowanym uwalnianiu 2×20 mg. Leki powodowały zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale działania niepożądane nie były akceptowane przez pacjenta (uniemożliwiały aktywność zawodową i socjalną). Pacjent został skierowany do poradni leczenia bólu.

Leczenie zaproponowane

w poradni leczenia bólu — wizyta 1.

Zaproponowano modyfikację leczenia farmakologicznego: ze względu na działania niepożądane odstawiono amitryptylinę i morfinę, zredukowano dawkę pregabaliny do 2×75 mg, włączono do leczenia tapentadol o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2×50 mg.

Leczenie zaproponowane

w poradni leczenia bólu — wizyta 2.

Podczas wizyty kontrolnej w poradni leczenia bólu stwierdzono zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych do 3 punktów w NRS w ciągu dnia i 5 punktów NRS w nocy. Zmniejszyła się także liczba epizodów napadowego bólu. Poprawiła się ogólna sprawność pacjenta — mógł normalnie funkcjonować w ciągu dnia, a nawet pracować. Pacjent nie zgłaszał działań niepożądanych, jednak w nocy ból się nasilał. Podczas wizyty dokonano modyfikacji leczenia: tapentadol zalecono w dawce 1×50 mg

rano, 1×100 mg wieczorem, pregabalinę utrzymano w dawce 2×75 mg.

Leczenie zaproponowane

w poradni leczenia bólu — wizyta 3.

W trakcie kontrolnej wizyty po 4 tygodniach odnotowano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych (NRS < 3). Proponowane leczenie było przez pacjenta dobrze tolerowane (wystąpiły nieznaczne zaparcia, które był w stanie kontrolować dietą). Utrzymano dotychczasową terapię.

Stosując skojarzone leczenie tapentadolem i pregabalina u pacjenta z bólem neuropatycznym po chemioterapii uzyskano dobrą kontrolę bólu bez istotnych działań niepożądanych. Dzięki zastosowanemu leczeniu pacjent wrócił do aktywności zawodowej z okresu poprzedzającego rozpoznanie choroby nowotworowej.

Dyskusja

Jednym z wielu czynników, które mogą być przyczynami wystąpienia bólu neuropatycznego, jest działanie toksyczne leków, w tym chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu choroby nowotworowej [1]. Oksaliplatyna jest skutecznym chemioterapeutykiem stosowanym w leczeniu nowotworów, w tym guzów w zakresie przewodu pokarmowego, jednak leczenie tym preparatem może spowodować wystąpienie bólu neuropatycznego [5]. Najczęstszym powikłaniem neurologicznym po zastosowaniu oksaliplatyny jest obwodowa polineuropatia czuciowa. W przebiegu neuropatii spowodowanej działaniem oksaliplatyny dochodzi do zaburzenia funkcjonowania napięciowo zależnych kanałów sodowych [5]. W innych badaniach podkreśla się także wpływ na wystąpienie neuropatii niedoboru glutationu i dysfunkcji mitochondriów prawdopodobnie spowodowanej zmianami konformacyjnymi w ATP-zależnych kanałach potasowych [6].

Dokonując wyboru farmakoterapii u pacjenta z bólem neuropatycznym, należy dokładnie przeanalizować nie tylko mechanizmy powstawania bólu, ale także skuteczność leków zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*), z uwzględnieniem ich skuteczności, potencjalnych działań niepożądanych, wpływu na jakość życia, łatwości stosowania oraz kosztu. Należy brać także pod uwagę schorzenia współistniejące i możliwości interakcji pomiędzy lekami.

Zasady leczenia bólu neuropatycznego opierają się na skojarzonej farmakoterapii, wyboru dokonuje się indywidualnie. Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia bólu neuropatycznego, opracowane zgodnie z zasadami EBM w formie algorytmu na podstawie

dostępnego piśmiennictwa, po raz pierwszy zostały opublikowane w 2005 roku. Na podstawie podobnego przeglądu piśmiennictwa według zasad EBM specjaliści z *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) sformułowali zalecenia farmakoterapii w konkretnych zespołach bólu neuropatycznego [7]. W zaproponowanych w 2015 roku rekomendacjach określono siłę zaleceń dla poszczególnych leków stosowanych w farmakoterapii bólu neuropatycznego (tab. 1) [4].

Stosowanie opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego budzi kontrowersje nie tylko ze względu na obawę przed uzależnieniem, tolerancją, działaniami niepożądanymi, ale także przekonanie o braku ich skuteczności w tym rodzaju bólu [4]. Jednak jak wynika z przeglądu Cochrane (2013), ponad połowa z analizowanych 31 opracowań wskazuje, że opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego mają lepszy efekt niż placebo [8]. W badaniach klinicznych wykazano także podobną skuteczność opioidów, gabapentyny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego, a dostępne piśmiennictwo nie daje odpowiedzi na pytanie, który z opioidów jest w dyskutowanej terapii najskuteczniejszy [3]. Należy również wziąć pod uwagę, że najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu opioidów (nudności, wymioty, zaparcia, senność) nie zagrażają życiu, ale mogą istotnie wpływać na jakość życia pacjenta.

Tapentadol należy do nowej, unikatowej klasy analgetyków działających ośrodkowo o podwójnym mechanizmie działania — poprzez receptory opioidowe oraz układ noradrenergiczny, określanych jako MOR-NRI (agonista receptorów opioidowych μ i inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny). Oznacza to, że w jednej cząsteczce tapentadol łączy dwa mechanizmy — działa agonistycznie na receptor opioidowy μ (mi), czyli podobnie jak inne opioidy wywiera bezpośredni wpływ analgetyczny na poziomie rdzenia kręgowego i na poziomie mózgowia, a ponadto hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny [9]. Noradrenalina jest głównym neuroprzekaźnikiem zstępujących endogennych układów przeciwbólowych. Zwiększenie jej stężenia w szczelinie synaptycznej wywołuje efekt analgetyczny — hamuje przekazywanie impulsu bólowego do mózgowia. Obecnie uważa się, że przejście bólu ostrego w ból przewlekły (tak zwane zjawisko chronifikacji bólu) jest spowodowane zmniejszeniem aktywności zstępujących układów noradrenergicznych, tak więc ich wzmocnienie może zapobiec rozwojowi bólu przewlekłego. Mechanizm noradrenergiczny leku ma także znaczenie w przypadku bólu z komponentem neuropatycznym. Złożony mechanizm działania wpisuje się ponadto w proponowaną obecnie przez ekspertów koncepcję leczenia bólu z uwzględnieniem mechanizmu jego powstania [9]. Podwójny mechanizm działania tapentadolu powo-

Tabela 1. Leczenie bólu neuropatycznego — rekomendacje (GRADE) [4]

Silne zalecenia	Dawka leku	Rekomendacje
Gabapentyna	1200–3600 mg 3 × dobę	Lek pierwszego wyboru
Gabapentyna o kontrolowanym uwalnianiu	1200–3600 mg w 2 dawkach	Lek pierwszego wyboru
Pregabalina	300–600 mg w 2 dawkach	Lek pierwszego wyboru
SNRI		
Duloksetyna	60–120 mg 1 × dobę	Leki pierwszego wyboru
Wenlafaksyna o kontrolowanym uwalnianiu	150–225 mg 1 × dobę	
TCA		
Amitriptylina	75–150 mg 1 × dobę lub w 2 dawkach (dawki > 75 mg niezalecane po 65. rż.)	Lek pierwszego wyboru
Doksepina		
Słabe zalecenia		
Kapsaicyna 8% plastry	1–4 plastry na bolesny obszar co 3 miesiące	Lek drugiego wyboru (obwodowy zlokalizowany ból neuropatyczny)
Lidokaina 5% plastry	1–3 plastry na bolesny obszar 1 × dobę (12/24 h)	Lek drugiego wyboru (obwodowy zlokalizowany ból neuropatyczny)
Tramadol o kontrolowanym uwalnianiu	200–400 mg 2 × dobę	Lek drugiego wyboru
Toksyna botulinowa A	50–200 j. na bolesny obszar podskórnie co 3 miesiące	Lek trzeciego wyboru (obwodowy zlokalizowany ból neuropatyczny)
Silne opioidy	Indywidualnie wymiarczkowana dawka	Leki trzeciego wyboru

duje nakładanie się efektu przeciwbólowego — powstaje efekt synergistyczny. Dzięki temu poszczególne składowe leku mogą zawierać mniejsze dawki, jest to tzw. *μ opioid-sparing effect*. Zmniejsza się także ryzyko indukowania związanych z danym mechanizmem działania objawów niepożądanych [10]. Tapentadol nie jest prolekiem, jego działanie przeciwbólowe nie jest więc warunkowane aktywacją metaboliczną. Lek nie ma aktywnych metabolitów, a jego stosowanie wiąże się z małym ryzykiem interakcji lekowych (niski poziom wiązania leku z białkami osocza, brak wpływu na układ cytochromu P450). Ponadto warto podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa tego leku w odniesieniu do układu krążenia. Tapentadol nie wpływa na częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze oraz nie powoduje wydłużenia odcinka QT [11].

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że tapentadol wykazuje około 50-krotnie słabsze powinowactwo do receptora opioidowego μ niż morfina, chociaż w badaniach klinicznych poprzez swoje silne działanie wzmacniające układ zstępujący noradrenergiczny wywierał efekt analgetyczny tylko około 2–3-krotnie słabszy w porównaniu z morfiną [9, 11]. W badaniach eksperymentalnych tapentadol skutecznie zmniejszał ból w modelach bólu neuropatycznego i receptorowego [9]. Zastosowanie tapentadolu może ułatwiać leczenie bólu przewlekłego ze względu na możliwość oddziaływania leku na różne mechanizmy powstawania bólu. Dodatkowo cechuje się on małym ryzykiem interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, co pozwala na jego stosowanie u pacjentów przyjmujących wiele leków. Ze względu na profil działania może to być lek skuteczny w leczeniu bólu neuropatycznego [9, 10–13]. W prezentowanym w niniejszej pracy przypadku zastosowanie tapentadolu w skojarzeniu z małymi dawkami pregabaliny potwierdziło skuteczność tego leku. Leczenie bólu neuropatycznego ma na celu nie tylko zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale także poprawę funkcjonowania pacjenta. W opisywanym przypadku pacjenta, u którego stosowano wcześniej inne analgetyki opioidowe, które co prawda powodowały zmniejszenie bólu, ale pogarszały jakość życia, po zastosowaniu tapentadolu uzyskano nie tylko zmniejszenie bólu, ale również poprawę funkcjonowania. Satysfakcjonującą ulgę w dolegliwościach udało się uzyskać, dobierając dawkę leku stosownie do nasilenia bólu (ból silniejszy w nocy — większa dawka). U pacjenta z obwodową polineuropatią po chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatyny po zastosowaniu skojarzonej farma-

koterapii: tapentadol 150 mg/dobę (50–100 mg) i pregabalina 2 × 75 mg uzyskano dobrą kontrolę bólu i poprawę funkcjonowania bez istotnych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: re-definition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18): 1630–1635, doi: [10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59), indexed in Pubmed: 18003941.
2. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. 2006; 10(2): 127–135, doi: [10.1016/j.ejpain.2005.01.014](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.01.014), indexed in Pubmed: 16310716.
3. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. *Neurol Neurochir Pol*. 2014; 48(6): 423–435, doi: [10.1016/j.pjnns.2014.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.11.002), indexed in Pubmed: 25482254.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–173, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0), indexed in Pubmed: 25575710.
5. Saif MW, Reardon J. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1(4): 249–258, indexed in Pubmed: 18360567.
6. Velasco R, Bruna J. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. *Neurologia*. 2010; 25(2): 116–131, doi: [10.1016/s0213-4853\(10\)70036-0](https://doi.org/10.1016/s0213-4853(10)70036-0), indexed in Pubmed: 20487712.
7. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013; 154(11): 2249–2261, doi: [10.1016/j.pain.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.004), indexed in Pubmed: 23748119.
8. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8): CD006146, doi: [10.1002/14651858.CD006146.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006146.pub2), indexed in Pubmed: 23986501.
9. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel BY. The mu-opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: the case of tapentadol. *CNS Drugs*. 2014; 28(4): 319–329, doi: [10.1007/s40263-014-0151-9](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0151-9), indexed in Pubmed: 24578192.
10. Baron R, Eberhart L, Kern KU, et al. Tapentadol prolonged release for chronic pain: a review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. *Pain Pract*. 2017; 17(5): 678–700, doi: [10.1111/papr.12515](https://doi.org/10.1111/papr.12515), indexed in Pubmed: 27611642.
11. Farmakoterapia bólu. Red. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woroń J. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2014.
12. Pierce DM, Shipstone E. Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012; 29(8): 663–666, doi: [10.1177/1049909111434634](https://doi.org/10.1177/1049909111434634), indexed in Pubmed: 22310021.
13. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician*. 2013; 16(1): 27–40, indexed in Pubmed: 23340531.