

Tapentadol hydrochloride – nový terapeutický koncept liečby bolesti

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o., Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia, Prešov

Tapentadol je nové, duálne, centrálné pôsobiace analgetikum, ktoré je agonistom mí-opioidných receptorov a zároveň pôsobí ako inhibítor spätného vychytávania noradrenalinu v jednej molekule. Napriek tomu, že jeho afinita k mí receptorom je v porovnaní s morfinom 50-krát nižšia, jeho analgetická potencia je slabšia len 2 – 3-krát. To je podmienené jeho účinkom na noradrenergický systém. V predklinických aj klinických štúdiách bola preukázaná jeho dobrá analgetická účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť tak pri akútnej, ako aj chronickej bolesti.

Kľúčové slová: tapentadol, duálny účinok, terapeutický efekt, bezpečnostný profil.

Tapentadol – new therapeutic concept of pain treatment

Tapentadol is dual-mode centrally active analgesic, which acts in a single molecule as an agonist of mi-opioid receptors and also as an inhibitor of noradrenalin reuptake. Although its affinity to mi receptors is 50 times lower than that the affinity of morphine, its analgetic potency is only 2 – 3 times lower which is caused by inhibition of noradrenalin reuptake. Several preclinical and clinical studies have demonstrated a good analgetic potency, safety and tolerability of tapentadol in acute as well as in chronic pain.

Key words: tapentadol, dual mode, therapeutic effect, safety profile.

Paliat. med. liec. boles., 2011, 4(3): 101–102

Úvod

Tapentadol je nové, centrálné pôsobiace analgetikum, ktorého terapeutický efekt je sprostredkovaný dvojakým mechanizmom: 1. agonistickým účinkom na mí-opioidné receptory, 2. inhibíciou spätného vychytávania noradrenalinu. Kombinovaný duálny účinok je sprostredkovaný jednou molekulou. Analgetický účinok bol sledovaný a dokázaný pri rôznych typoch bolesti: akútnej nociceptívnej, perzistujúcej zápalovej, viscerálnej aj chronickej neuropatickej bolesti. Rovnako bol skúmaný účinok pri rôznych aplikačných formách: orálnej, i. venózne, intraperitoneálnej a intratekálnej. Obidva mechanizmy, agonistická väzba na mí-opioidné receptory a blokáda spätného vychytávania noradrenalinu, sa podieľajú na jeho analgetickom efekte. Analgetická potencia je medzi morfinom a tramadolom.

Záver predklinických štúdií poukazujú aj na nižšie riziko pre rozvoj tolerancie a fyzickej závislosti, čo predstavuje značnú výhodu v porovnaní s morfinom (1).

História

Látky, ktoré aktivujú mí-opioidné receptory sa používali v liečbe stredne silnej až silnej bolesti celé desaťročia. V klinických štúdiách aj v bežnej praxi bola pozorovaná ich vyššia účinnosť pri akútnej bolesti. Menej účinné boli pri chronických bolestivých stavoch, predovšetkým neuropatického a zápalového pôvodu. Zistenie, že

chronická bolesť môže viesť k zníženej citlivosti mí-opioidných receptorov na opioidy upriamilo pozornosť na skúmanie molekulárnej bázy účinku morfinu na mí-opioidné receptory pri dlhodobej liečbe. Dlhodobá liečba morfinom často vedie k vzniku tolerancie na analgetický účinok, čo sa vysvetľuje ako liečbou indukovaná znížená citlivosť mí-opioidných receptorov a v praxi spôsobuje postupné zvyšovanie dávky morfinu. Okrem toho je liečba mí-agonistami limitovaná vedľajšími účinkami, ako je nauzea a zvracanie na začiatku liečby a obštipácia, mentálne poruchy a fyzická aj psychická závislosť pri dlhodobejšom užívaní. To viedlo k hľadaniu nových analgetík vhodných na liečbu chronickej bolesti s lepšou analgetickou účinnosťou a lepším bezpečnostným profilom. Alternatívou bola látka, ktorá by mala afinitu nielen k mí-opioidným receptorom, ale pôsobila by aj na ďalšie mechanizmy spolupodieľajúce sa na modulácii bolestivého stimulu.

Noradrenergický descendný systém ovplyvňuje prenos bolestivého stimulu a jeho aktiváciu možno dosiahnuť analgetický účinok. Látky, ktoré inhibujú spätné vychytávanie noradrenalinu sú účinné analgetiká, predovšetkým pri chronických bolestivých stavoch, pri ktorých sú opioidy menej účinné alebo je ich užívanie limitované vedľajšími účinkami (2).

Koncept duálneho mechanizmu účinku bol prvýkrát realizovaný pri syntéze tramadol hydrochloridu, ktorý aktivoval mí-opioidné receptory

a zároveň inhiboval spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu. Nasledujúce výskumy ukázali, že inhibícia spätného vychytávania noradrenalinu má vyššiu analgetickú potenciu ako inhibícia spätného vychytávania serotonínu. Z toho vyplynulo, že látka, ktorá inhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu a zároveň je agonistom mí-receptorov, by mohla byť potentným analgetikom s vysokou účinnosťou pri akútnej aj chronickej bolesti a zároveň s lepším bezpečnostným profilom v porovnaní s mí-agonistami. Na základe týchto teoretických poznatkov bol následne v laboratóriách fy Grünenthal syntetizovaný Tapentadol hydrochlorid (1).

Farmakokinetika a metabolizmus

Tapentadol pri sledovaní na zvieratách sa vyznačuje 50-krát nižšou afinitou k mí-opioidným receptorom ako morfin, ale pri systémovom podávaní je jeho analgetická potencia iba 2 – 3-krát nižšia. U ľudí sa uvádza afinita k mí-opioidným receptorom 18-krát nižšia v porovnaní s morfinom (1).

Dobre je tolerovaný po podaní intratekálne, i. venózne aj orálne. Biologická dostupnosť po orálnom podaní je cca 32 %. Vyrovnaná sérová hladina (steady state) po orálnom podaní sa dosiahne v priebehu 25 – 30 hod. Tapentadol je metabolizovaný v prevažnej miere glukuronidáciou na tapentadol-O-glukuronid, ktorý je farmakologicky neaktívny. Až 98 % metabolitov je vylučovaných močom v priebehu 48 hod. a len

2 % sú vylučované stolicou. Pozorovaním rádioaktívne značených molekúl bolo dokázané, že tapentadol preniká hematoencefalickou bariérou (1). V equianalgetickej dávke k morfinu bola pozorovaná nižšia incidencia nauzey a zvracania a ak sa vyskytlo zvracanie, bolo slabšej intenzity a trvalo kratšie. Závery klinických porovnávacích štúdií s tramadolom a morfinom ukázali nižšiu incidencia vedľajších účinkov ako nauzea, zvracanie, závraty, somnolencia, vertigo a bolesť hlavy. Nižšia incidencia gastrointestinálnych vedľajších účinkov sa pripisuje nižšej afinite tapentadolu k μ -receptorom.

V pokusoch na zvieratách nebol dokázaný mutagénny ani teratogénny účinok tapentadolu. (1).

Porovnávacie štúdie s antagonistom μ -receptorov (naloxon) a antagonistom noradrenergických receptorov (yohimbin) pri neuropatickej bolesti dokázali väčší antinociceptívny efekt yohimbinu ako naloxonu. Z uvedeného vyplýva, že analgetický účinok tapentadolu pri neuropatickej bolesti je vo väčšej miere sprostredkovaný blokádou spätného vychytávania noradrenalinu a v menšej miere agonizmom μ -opioidných receptorov (2).

V novembri 2008 bol tapentadol v USA registrovaný a odporúčaný na liečbu akútnej bolesti. Predchádzali tomu početné klinické štúdie zamerané na určenie terapeutického účinnosti a bezpečnosti. Výsledky ukázali, že aj po niekoľkodňovom užívaní tapentadol účinne tlmi pooperačnú bolesť pri nižšom výskyte nežiaducich účinkov.

Štandardným postupom v liečbe bolesti je balancovaná analgézia. Kombinácia viacerých analgetík odlišných farmakologických skupín má za cieľ zlepšiť terapeutický efekt a znížiť incidencia nežiaducich účinkov. Napriek farmakologickej odlišnosti môže dôjsť k interakciám, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus aj exkréciu. Na skupine zdravých dobrovoľníkov bol sledovaný vplyv acetaminofenu, naproxenu a kyseliny salicylovej na farmakokinetiku tapentadolu hydrochloridu. Sérové hladiny tapentadolu a tapentadol-O-glukuronidu nepreukázali významné zmeny v kombinácii s acetaminofenom, naproxenom ani kyselinou acetylsalicylovou. V liečbe nie je potrebné upravovať dávku žiadneho zo sledovaných analgetík, tapentadol je bezpečný a účinný aj v kombinovanej liečbe s uvedenými analgetikami (3).

In vitro štúdie boli zamerané na sledovanie potenciálne klinicky relevantných liekových in-

terácií s liekmi, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP enzýmy, predovšetkým inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu. Nežiaduce kardiovaskulárne účinky možno očakávať pri konkomitantnej medikácii tapentadolu a inhibítorov monoaminoxydázy. Aditívny účinok môže vzniknúť aj pri súčasnom podaní tapentadolu a látok s depresívnym účinkom na centrálny nervový systém, pri súčasnom podaní μ -opioidných agonistov alebo alkoholu (3).

V klinických štúdiách bola sledovaná terapeutická účinnosť, toxicita a výskyt nežiaducich účinkov tapentadolu vo forme orálnej s okamžitým uvoľňovaním (IR), retardovanej forme (SR) a v i.v. infúzií.

V dvojitej slepej porovnávačej štúdii tapentadol IR 50 a 75 mg a Oxycodon 10 mg bol analgetický účinok oboch analgetík porovnateľný, ale incidencia vedľajších účinkov (závraty, nauzea, zvracanie, somnolencia, obstipácia, pruritus, hnačky, únava) bola výrazne nižšia v skupine tapentadolovej. Opakované dávky tapentadolu IR 50 mg a 75 mg boli dobre tolerované a z vedľajších účinkov v porovnaní s oxycodónom boli častejšie uvedené len bolesť hlavy a hnačky (4).

Tapentadol IR sa javí ako vhodné analgetikum pre pooperačné obdobie predovšetkým po operáciách na končatinách. Dávky 50 – 100 mg sú equianalgetické s dávkami oxycodónu 10 – 15 mg, pričom incidencia nauzey a zvracania bola významne nižšia (4, 5).

Sledovanie účinnosti a tolerancie pri dlhodobom podávaní bolo vyhodnotené v multicentrickej štúdii na skupine pacientov s bolesťami chrbta a osteoartrózou bedrových a kolenných kĺbov, v ktorej bol porovnávaný tapentadol IR a oxycodón IR po dobu 3 mesiacov. Celkove sa štúdie zúčastnilo 679 pacientov, ktorí užívali tapentadol IR a 170 pacientov, ktorí užívali oxycodón IR. Ani po 90 dňoch neboli zaznamenané relevantné zmeny v laboratórnych testoch vrátane hepatálnych a renálnych parametrov, vitálnych hodnôt a EKG záznamu. Nežiaduce účinky zo strany GITu (nauzea, zvracanie, obstipácia, hnačky, sucho v ústach), CNS (ospalosť, bolesť hlavy, únava, závraty) a pruritus boli zaznamenané u 76,3 % pacientov v tapentadolovej skupine a u 82,9 % v oxycodónovej skupine. Incidencia pruritu a nežiaducich účinkov zo strany GITu bola významne nižšia v skupine tapentadolovej, incidencia nežiaducich účinkov zo strany CNS bola v oboch skupinách porovnateľná. Celkove hodnotilo veľmi dobre zlepšenie 66 % pacien-

tov v tapentadolovej skupine a 62 % pacientov v oxycodónovej skupine. Analgetická účinnosť pri dlhodobom užívaní bola u oboch skupín porovnateľná.

Veľkým problémom po ukončení liečby opioidmi sú abstinenčné príznaky. Počas štúdie boli u pacientov sledované aj abstinenčné príznaky formou dotazníkov Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) a Subjective Opioid Withdrawal Scale (COWS). U pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu boli pozorované abstinenčné príznaky miernej až stredne silnej intenzity u 17 % v tapentadolovej skupine a u 29 % pacientov v oxycodónovej skupine (6).

Záver

Klinické skúsenosti potvrdzujú časté zlyhanie liečby silnej bolesti opioidmi práve pre ich nežiaduce účinky, ktoré sú u mnohých pacientov limitujúce pre dosiahnutie adekvátnej kontroly bolesti, podmieňujú častejšiu hospitalizáciu a zvyšujú náklady na liečbu. Tapentadol je úplne novou, veľmi účinnou molekulou s mnohými prednosťami, ktoré robia liečbu bolesti účinnejšou a bezpečnejšou nielen vo vzťahu k vedľajším účinkom, ale aj tak obávanej komplikácii liečby opioidmi ako je syndróm náhleho odňatia.

Literatúra

1. Tzschentke TM, et al. Tapentadol hydrochloride. *Drugs of the Future* 2006; 31: 1053–1061.
2. Breivig H. Opioids in chronic non cancer pain, indications and controversies. *Europ. Journal of Pain*. 2005; 9: 127–130.
3. Smit JW, et al. Effects of acetaminophen, naproxen and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: Results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy* 2010; 30(1): 26–34.
4. Hartrig Craig, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10 day phase III, randomized, double-blind, active and placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2009; 31(2): 260–271.
5. Daniels SE, et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25(3): 765–776.
6. Hale M, et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25(5): 1095–1104.

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o., Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia
Hollého 14/A, 080 01 Prešov
hasaroda@gmail.com

