

Tapentadol hydrochlorid v léčbě akutní a chronické bolesti

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum léčby bolesti, Brno

Medicinecare, s. r. o., Brno

Tapentadol hydrochlorid je nové silné opioidní analgetikum, které řadíme mezi tzv. atypické opioidy. Princip účinku spočívá nejenom ve vazbě na opioidní receptory, ale ovlivňuje i zpětné vychytávání noradrenalinu. To mu dává unikátní vlastnosti. Má velmi dobrý efekt i u neuropatické bolesti, vyniká nízkým výskytem nežádoucích účinků. Díky malé vazbě na plazmatické bílkoviny a obcházením systému CYP 450 tapentadol hydrochlorid minimálně vstupuje do lékových interakcí. Tapentadol hydrochlorid je dostupný jak v retardované formě, tak i ve formách s rychlým nástupem účinku.

Klíčová slova: tapentadol hydrochlorid, akutní bolest, chronická bolest, bezpečnost, nežádoucí účinky, neuropatická bolest.

Tapentadol hydrochloride in treating acute and chronic pain

Tapentadol hydrochloride is a novel, potent opioid analgesic that is classified as an atypical opioid. The principle of action consists not only in binding to opioid receptors, but also in affecting noradrenaline reuptake. This lends the drug unique properties. It has a very good effect in neuropathic pain, with an outstandingly low rate of adverse effects. Due to its low binding to plasma proteins and bypassing the CYP450 system, tapentadol hydrochloride is only minimally involved in drug interactions. Tapentadol hydrochloride is available both in retarded release formulation and in formulations with a rapid onset of action.

Key words: tapentadol hydrochloride, acute pain, chronic pain, safety, adverse effects, neuropathic pain.

Úvod

Bolest je jedním z prvních vjemů, s nímž se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) i Mezinárodní organizace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definují bolest jako „nepříjemný senzorický a emoční prožitek spojený se skutečným či možným poškozením tkání, nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován; bolest je vždy subjektivní“.

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti

s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Prevalence chronické bolesti v ekonomicky vyspělých státech se udává kolem 20 %. Frekvence výskytu chronické bolesti v jednotlivých evropských zemích se liší jen mírně. Jedna z mála celoevropských studií, provedená v roce 2006 v 15 evropských zemích a v Izraeli, prokázala, že 19 % dospělého obyvatelstva má zkušenosti s dlouhodobou bolestí. Studie ze severovýchodních zemí hovoří o 24,2% výskytu chronické bolesti v Norsku a 20,2% výskytu ve Švédsku. Nejvyšší výskyt je ve Španělsku, Irsku a ve Velké Británii (12–30 %), nejvyšší naopak v Itálii, Polsku a v Norsku (26–30 %). Toto procento se v důsledku stár-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(2):130-134

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.009>

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 1. 2. 2024

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

marek.hakl@volny.cz

nutí populace postupně zvyšuje (Breivik et al., 2006; Müller-Schwefe, 2011).

Obdobné výsledky vykazují i studie prováděné u populace v České republice; jedno z mála českých sledování uvádí, že bolest je příčinou asi 20 % návštěv u praktického lékaře (Skála, 2008).

Dělení chronické bolesti

Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest vzniká podrážděním nociceptorů zahrnujících nocisenzory (volná nervová zakončení ve tkáních, která se aktivují pouze při bolestivé stimulaci), mechanosenzory (Vaterova-Paciniho tělíska) a polymodální receptory (reagují na teplo a na chlad). Podle umístění receptorů rozlišujeme bolest somatickou a viscerální. K nociceptivní bolesti řadíme bolesti pohybového aparátu (osteoartrózy, artritidy, degenerativní změny páteře), bolesti vnitřních orgánů a většinu stavů akutní bolesti. Ve farmakoterapii nociceptivní bolesti jsou léky první volby analgetika.

Neuropatická bolest

Neuropatická bolest je způsobena lézí nebo dysfunkcí somtosenzorického nervového systému. Podle lokalizace poškození dělíme neuropatickou bolest na centrální, vznikající poškozením centrálního nervového systému (CNS), a periferní, která vzniká v důsledku periferní nervové léze.

Podle jiného dělení rozlišujeme neuropatickou bolest stimulovanou a bolest spontánní. Mezi stimulované bolesti patří alodynii (bolest vyvolaná podnětem, který ji za normálních okolností nevyvolává) a hyperalgezie (snížení prahu pro bolest v postižené oblasti). Spontánní bolestivé stavy dělíme podle průběhu v čase na kontinuální, intermitentní a paroxysmální. Neuropatická bolest je obvykle ohraničena příslušnou inervační oblastí a bývá spojena se senzitivním deficitem, hyperpatii a alodynii. Neuropatická bolest může časově navazovat na neurogenní lézi, stejně tak se však může objevit s časovou prodlevou. Pacienti nejčastěji charakterizují bolest jako ostrou, palčivou, vystřelující nebo bodavou. Velmi často se uvádí noční zhoršení bolesti.

Psychogenní bolest

U psychogenní bolesti převažuje psychická komponenta. Především u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních obtíží. Nejčastěji si pacienti stěžují na bolesti břicha a zad. Základ léčby tvoří psychofarmaka a psychotherapie.

Smíšená bolest

Smíšená bolest zahrnuje stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. V praxi se nejčastěji setkáváme se syndromem bolesti po neúspěšné operaci bederní páteře (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS). V oblasti zad trpí pacienti nociceptivní složkou bolesti, v distribuční oblasti postižených nervových kořenů naopak převažuje složka neuropatická. Mezi možné etiologické komponenty patří epidurální fibróza a adhezivní arachnoiditida. Léčba se odvíjí od převažující účasti jednotlivých složek, je často velmi složitá a uplatňují se zde i metody intervenční (kaudální blokády, neuromodulace).

Akutní bolest

Akutní bolest trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná, protože má význam signálu nemoci a nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Při vyšší intenzitě však akutní bolest představuje pro organismus velkou psychickou zátěž. K akutní bolesti je nutno přistupovat velmi razantně, v opačném případě se rozvíjí nepříznivé patofyziologické změny a prohlubuje se stres se všemi důsledky. Efektivně vedená „léčba“ akutní bolesti má preventivní význam z hlediska přechodu do chronické bolesti. Na rozdíl od chronické bolesti je akutní bolest relativně dobře ovlivnitelná, k jejímu odstranění zpravidla vede kauzální léčba zaměřená na úpravu poškození spolu s účinnou symptomatickou analgetickou léčbou.

Nociplastická bolest

Novým termínem v dělení bolesti je nociplastická bolest. Jedná se o bolest, která vzniká v mozku díky jeho plasticitě. Její patofyziologie je obtížně vysvětlitelná, vzniká například u fibromyalgického syndromu nebo u chronického únavového syndromu.

Chronická bolest

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Jak již bylo zmíněno, chronická bolest se ve vyspělých ekonomických zemích vyskytuje v relativně velkém procentu. Zatímco akutní bolest je symptomem probíhající nemoci, chronická bolest je nemocí samou o sobě – syndromem.

Léčba chronické bolesti zahrnuje kombinaci farmakologických a nefarmakologických léčebných postupů. Základem dobré léčby bolesti je důkladná anamnéza bolesti, zahrnující intenzitu, lokalizaci, projekci, vyvolávající nebo zhoršující příčiny, charakter bolesti. Obzvláštní důraz je kladen na farmakologickou anamnézu, fyzikální vyšetření a znalosti všech vyskytujících se onemocnění.

U dlouhodobější intenzivní bolesti s pouhou farmakoterapií zpravidla nevystačíme; je třeba zvolit multidisciplinární a multioborový přístup zahrnující spolupráci odborníků různých specializací. V léčbě uplatňujeme kombinaci farmakoterapie a nefarmakologických léčebných metod, jako jsou intervenční léčebné postupy, psychotherapie, rehabilitace a další.

Multidisciplinární přístup v léčbě bolesti zahrnuje následující složky:

Opioidy

Opioidy jsou lékovou skupinou, která tvoří nedílnou součást léčby onkologické i neonkologické bolesti. Tradiční dělení opioidů na silné a slabé bylo doplněno dělením na opioidy konvenční, vycházející z agonismu na μ -opioidních receptorech, a opioidy atypické, které ovlivňují i ostatní opioidní receptory agonisticky případně antagonisticky nebo parciálně agonisticky nebo které vykazují duální princip účinku. Výhoda opioidů tkví ve velmi dobrém analgetickém efektu a absenci orgánové toxicity. Hodí se tedy k dlouhodobému užívání. Nevýhodou jsou některé nežádoucí účinky, vznik tolerance a riziko vzniku psychické závislosti při neřízeném užívání. Pacienti užívající opioidní medikaci tedy musí být pečlivě monitorováni.

Tapentadol hydrochlorid

Tapentadol hydrochlorid je účinná látka ze skupiny silných opioidů, která byla vyvinuta

po několika desítkách let od objevení tramadolu. S tramadolem má i některé podobné principy účinku. Tapentadol hydrochlorid se dostal na český trh v roce 2011. Jeho uvedení předcházela řada klinických studií, které slibovaly velmi dobrý analgetický efekt a unikátní vlastnosti. V současné době máme s tapentadolem hydrochloridem tedy již letité klinické zkušenosti a mohu říci, že ve svých očekávaných rozhodně neklamal. K dispozici máme jak retardované formy v gramážích od 50 do 250 mg, tak i rychle působící formy v gramážích 50–100 mg. Tapentadol hydrochlorid se poměrně rychle začlenil do systému silných opioidů a zaujal významné místo v systému rotace opioidů (Schröder et al., 2010).

Tapentadol hydrochlorid je řazen mezi silné opioidy nebo mezi tzv. atypické opioidy. To znamená, že jeho princip účinku není závislý pouze na vazbě na opioidní receptory, ale i na jiném principu. Agonistická aktivita na μ -receptoru (MOR) zajišťuje analgezií zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu (NRI) zprostředkuje silnou $\alpha 2$ -agonistickou aktivitu s potenciálem využití u neuropatického typu bolesti. Tato kombinace efektu působí synergickým způsobem, tedy dochází k navýšení analgetického efektu. Toto navýšení není doprovázeno vyšším výskytem nežádoucích účinků, naopak, tapentadol hydrochlorid ve srovnání s jinými silnými opioidy vykazuje velmi nízký výskyt nežádoucích účinků (Kozák et al., 2023).

Farmakokinetika

Tapentadol hydrochlorid je rychle vstřebáván; orální biologická dostupnost po jednorázovém podání dávky je kvůli rozsáhlému first pass efektu cca 32 %. Primárním místem metabolismu jsou játra. První fáze metabolismu pomocí CYP P 450 hraje pouze minoritní roli, tapentadol hydrochlorid nemá aktivní metabolity. Díky tomu ho lze použít i u pacientů s onemocněním jater i ledvin (Vranová, 2023).

Lékové interakce

Tapentadol hydrochlorid se minimálně váže na plazmatické bílkoviny a není metabolizován přes CYP 450. Většinou je metabolizován glukuronidací, tedy do lékových interakcí vstupuje zcela minimálně. To přispívá k výrazné bezpečnosti léku.

Bezpečnost

Dlouhodobá bezpečnost tapentadol hydrochloridu byla potvrzena v mnoha studiích. Díky nižší aktivitě na μ -receptoru působí tapentadol hydrochlorid i menší množství typických nežádoucích účinků. Řada studií dokazuje nižší incidenci gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména zácpy, ve srovnání s plnými μ -agonisty, např. oxycodonom. Snášlivost tapentadolu hydrochloridu byla v prvních dnech užívání dokonce lepší než kombinace oxycodonu/naloxonu. Incidence dalších nežádoucích účinků je u tapentadolu hydrochloridu výrazně nižší než u klasických opioidů, to se týká i rizika vzniku závislosti (Vranová, 2023).

Pozice tapentadolu hydrochloridu v léčbě akutní bolesti

Tapentadol hydrochlorid je sice primárně určen pro léčbu chronické neonkologické bolesti, může však sehrát i zajímavou roli v léčbě bolesti akutní. Zde mohou najít uplatnění zejména jeho rychle nastupující (IR) formy. Základem léčby akutní bolesti je odstranění vyvolávající příčiny, její intenzita však může být nepříjemná a při nedostatečném tlumení může vést i ke komplikacím zdravotního stavu. IR formy tapentadolu hydrochloridu umožňují rychlé potlačení bolestivého stavu. Vhodná je zejména jejich kombinace s nesteroidními antiflogistiky (NSA). V případě předpokládané krátké době trvání bolesti můžeme použít neselektivní NSA, v případě, že předpokládáme delší trvání, kombinujeme tapentadol hydrochlorid s preferenčními NSA, např. meloxicamem. Tato kombinace přináší pacientům výraznou úlevu a přitom je zatížena minimem nežádoucích účinků. V případě delšího trvání můžeme využít vytitrovanou IR dávku tapentadolu hydrochloridu k převedení na tapentadol s postupným uvolňováním (SR). Tapentadol nabídne kvalitní analgezií svým duálním principem účinku, NSA potom potencuje jeho analgetický efekt a pokryje zánětlivou komponentu bolesti. Toto se může uplatnit například u pouřazové bolesti, bolesti po drobných chirurgických zákrocích nebo třeba u akutních bolestí pohybového aparátu. IR formy tapentadolu jsou také vhodné jako záchranná medikace všude tam, kde dojde

k akutnímu zhoršení chronického bolestivého stavu. Optimálně se IR forma kombinuje s SR tapentadolem hydrochloridem, lze jej však použít u pacientů s nastavenou medikací i jiným opioidem, např. oxycodonom nebo transdermálními opioidy.

Tapentadol hydrochlorid v léčbě chronické neonkologické bolesti

Hlavní doménou tapentadolu hydrochloridu je léčba chronické neonkologické bolesti. Zde se především uplatňují jeho unikátní vlastnosti. Díky duálnímu principu tlumení bolesti je vhodný jak pro léčbu bolesti nociceptivní, tak i pro léčbu bolesti neuropatické. Oproti ostatním silným opioidům vyniká především velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků. Tento fakt jednoznačně vyplynul z četných klinických studií a mohu ho plně potvrdit i z vlastní zkušenosti. Existuje určité procento populace, které nesnáší téměř jakoukoliv opioidní medikaci. Její užívání je doprovázeno nauzeou a zvracením. Doposud jsme těmto pacientům doporučovali náplastové formy opioidů, ale i ty bývaly občas špatně snášeny. Teprve příchod tapentadolu hydrochloridu přináší řešení. Výskyt nežádoucích účinků je spíše raritní. Toho si však bohužel všimli i plátcí zdravotní péče a vytvořili pro tapentadol dvojí systém úhrady. Pokud je nasazen jako lék první volby, pacient si musí uhradit relativně velký doplatek. Pokud je však nasazen jako lék druhé volby v případech, kdy jiný silný opioid měl nežádoucí účinky, pacient má nárok na zvýšenou úhradu a tapentadol je hrazen zcela. Toto bohužel odsouvá tapentadol jako lék druhé volby.

Jak vypadá nejčastější pacient indikovaný na léčbu tapentadolem hydrochloridem? Pacient aktivního věku přicházející pro chronický lumboischiadický syndrom. V medikaci jsou zkoušeny slabé opioidy, nejčastěji tramadol nebo kombinovaný preparát tramadol/paracetamol. K tomu na neuropatickou bolest dostává pregabalin 150 mg 2× denně, tedy v dostatečné dávce. Nicméně analgetický efekt léčby je stále nedostatečný. Tento pacient je plně indikovaný k přechodu na silnou opioidní léčbu. Můžeme volit transdermální opioid, vzhledem k neuropatické komponentě bolesti nejlépe buprenorfin, který je nyní nově i v náplastech s nižší gramáží a týdenním intervalem výměny. Nebo můžeme zvolit perorální

INZERCE

formu opioidu, v tomto případě oxycodon. Pacient je tedy převeden na oxycodon, na příští kontrole však udává zácpu, vertigo a ospalost. Musíme tedy přistoupit k rotaci opioidu. Použít kombinovaný preparát oxycodon/naloxon není vhodné, protože pacientovi pomůžeme sice se zácpou, vertigo a ospalost však budou přetrvávat. Volíme tedy tapentadol hydrochlorid, který pacient ocení i pro minimální útlum. Při titraci zahajujeme léčbu vždy nejnižší dávkou, tedy 50 mg, ne-

bo ekvianalgetickou dávkou k použitému opioidu. Zvolit můžeme retardovanou formu a tu postupně titrovat až k dosažení dostatečného analgetického efektu, nebo k titraci můžeme použít i IR formu. Při dostatečné úlevě od bolesti potom převedeme IR formu na SR formu. Ve většině případů probíhá léčba tapentadolem hydrochloridem bez nežádoucích účinků. Tímto je i splněno kritérium zdravotní pojišťovny pro předpis tapentadolu na zvýšenou úhradu.

Závěr

Tapentadol hydrochlorid jako atypický opioid vyniká především nízkým výskytem nežádoucích účinků a minimem lékových interakcí v důsledku nízké vazby na plazmatické bílkoviny a metabolismem, který obchází systém CYP 450. Tapentadol hydrochlorid se velmi dobře uplatňuje v léčbě akutní i chronické bolesti a je cenným obohacením skupiny silných opioidů, kde nachází uplatnění v rotaci jednotlivých analgetik.

LITERATURA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
2. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res Opin*. 2011;2:481-488.

3. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest*. 2008;3:151-155.
4. Schröder W, Vry JD, Tzschenke 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):814-821.

5. Kozák J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Supplementum*. 2023;1:1.
6. Vránová V. Tapentadol hydrochlorid – inovativní atypický opioid s unikátním mechanismem účinku. *Remedia*. 2023;33(4):31-35.