



Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania**

**tapentadolu i oksykodonu**

**oraz określenie farmakokinetyki tapentadolu**

**u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej**

Dorota Kołodziej

Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych

Promotor:

**Dr hab. n. farm. Edyta Szalek**

Promotor pomocniczy:

**Dr hab. n. farm. Danuta Szkutnik-Fiedler**

**Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Poznań, 2019**

**Słowa kluczowe:**

- tapentadol
- ból pooperacyjny
- histerektomia brzuszna
- farmakokinetyka
- farmakodynamika
- oksykodon

## **Składam podziękowania**

Panu **Prof. dr hab. Edmundowi Grześkowiakowi**  
Kierownikowi Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
*za umożliwienie realizacji pracy doktorskiej*

Pani **dr hab. n. farm. Edycie Szalek**  
oraz Pani **dr hab. n. farm. Danucie Szkutnik-Fiedler**  
*za opiekę naukową, poświęcony czas,  
cenne uwagi merytoryczne i wszechstronną pomoc*

Panu **dr n. med. Ryszardowi Bosackiemu**  
Ordynatorowi Oddziału Ginekologicznego Pleszewskiego Centrum Medycznego  
oraz Kierownictwu Pleszewskiego Centrum Medycznego  
*za umożliwienie przeprowadzenia części doświadczalnej pracy*

Panu **dr n. med. Michałowi Michałakowi**  
*za pomoc w opracowaniu statystycznym danych*

Panu **Prof. dr hab. Tomaszowi Grabowskiemu**  
*za pomoc w procesie randomizacji i obliczeniach farmakokinetycznych*

Pani **dr n. chem. Hannie Urjasz**  
*za wsparcie merytoryczne, otwartość i okazywaną życzliwość*

Pani **mgr Elżbiecie Franek**  
oraz Panu **dr n. med. Wojciechowi Łyskawie**  
*za pomoc w organizacji części doświadczalnej pracy*

**Zespołowi Położnych i Lekarzy**  
Oddziału Ginekologicznego Pleszewskiego Centrum Medycznego  
*za pomoc, okazywaną życzliwość i cierpliwość*

**Wszystkim Pracownikom**

Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
oraz Apteki Szpitalnej Pleszewskiego Centrum Medycznego  
*za wsparcie, cierpliwość oraz życzliwą atmosferę w czasie powstawania niniejszej pracy*

**Szczególne podziękowania pragnę złożyć**

Pacjentkom Oddziału Ginekologicznego  
*za bezinteresowne poświęcenie ich czasu i okazywaną życzliwość,  
niejednokrotnie mimo złego samopoczucia*

## SPIS TREŚCI

<b>I. WSTĘP</b> .....	<b>15</b>
<b>II. CELE PRACY</b> .....	<b>17</b>
<b>III. CZĘŚĆ TEORETYCZNA</b> .....	<b>18</b>
1. Ból .....	18
1.1. Rozwój nauki o bólu .....	18
1.2. Mechanizm powstawania bólu.....	19
1.3. Ból pooperacyjny .....	21
1.4. Koncepcja analgezji multimodalnej (MMA – ang. <i>multimodal analgesia</i> ) .....	23
2. Histerektomia .....	26
2.1. Analgezja multimodalna a histerektomia .....	27
3. Opioidowe leki przeciwbólowe .....	29
4. Tapentadol .....	33
4.1. Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne .....	33
4.2. Mechanizm działania (właściwości farmakodynamiczne) .....	34
4.3. Właściwości farmakokinetyczne .....	36
4.3.1. Absorpcja .....	36
4.3.2. Dystrybucja: .....	37
4.3.3. Metabolizm.....	37
4.3.4. Eliminacja.....	38
4.4. Dawkowanie .....	38
4.4.1. Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów .....	39
4.5. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu ostrym .....	40
4.6. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu przewlekłym nienowotworowym .....	41
4.7. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu przewlekłym nowotworowym .....	43
4.8. Działania niepożądane .....	45
4.9. Toksyczność.....	47
4.10. Preparaty handlowe zarejestrowane w Polsce.....	48
5. Wybrane czynniki wpływające na farmakokinetykę opioidów.....	49
5.1. Otyłość .....	49
5.2. Wiek.....	53

5.3. Palenie tytoniu .....	55
5.4. Interakcje opioidów z innymi lekami i składnikami diety .....	56
<b>IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA .....</b>	<b>59</b>
1. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej .....	59
1.1. Metodologia .....	59
1.1.1. Zgoda na badanie kliniczne .....	59
1.1.2. Opis grupy badanej .....	59
1.1.3. Przebieg badania .....	60
1.1.4. Monitorowanie skuteczności przeciwbólowej leków badanych.....	62
1.1.5. Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków badanych.....	63
1.1.6. Analiza statystyczna .....	65
1.2. Wyniki .....	66
2. Analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki tapentadolu .....	83
2.1. Metodologia .....	83
2.1.1. Zgoda na badanie kliniczne .....	83
2.1.2. Opis grupy badanej .....	83
2.1.3. Przebieg badania .....	84
2.2. Metoda analityczna .....	84
2.2.1. Odczynniki.....	85
2.2.2. Aparatura .....	86
2.2.3. Parametry pracy – chromatograf cieczowy .....	86
2.2.4. Przygotowanie roztworów wzorców TAP i O–demetylotramadolu do analizy ...	87
2.2.5. Przygotowanie próbek do analizy chromatograficznej.....	88
2.2.5.1. Próba ślepa.....	88
2.2.5.2. Próba zerowa .....	89
2.2.5.3. Próby wzorcowe .....	89
2.2.5.4. Próby badane .....	90
2.3. Walidacja metody analitycznej – parametry walidacyjne .....	90
2.3.1. Specyficzność .....	90
2.3.2. Liniowość.....	91

2.3.3. Dokładność i precyzja.....	91
2.3.4. Przeniesienie ( <i>carry-over</i> ) .....	92
2.4. Walidacja metody analitycznej – wyniki walidacji .....	92
2.4.1. Specyficzność .....	92
2.4.2. Liniowość.....	92
2.4.3. Dokładność i precyzja.....	93
2.4.4. Przeniesienie ( <i>carry-over</i> ) .....	94
2.5. Obliczenia farmakokinetyczne.....	94
2.6. Wyniki .....	95
<b>V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA .....</b>	<b>108</b>
<b>VI. WNIOSKI .....</b>	<b>126</b>
<b>VII. STRESZCZENIE .....</b>	<b>127</b>
<b>VIII. LITERATURA .....</b>	<b>133</b>
<b>IX. ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>144</b>

**SPIS RYCIN**

Rycina 1. Schemat przeprowadzonych badań. ....	17
Rycina 2. Proces nocycepcji.....	21
Rycina 3. Drabina analgetyczna według WHO.....	30
Rycina 4. Wzór strukturalny tapentadolu. ....	33
Rycina 5. Mechanizmy działania tapentadolu. ....	35
Rycina 6. Wzory strukturalne tapentadolu i tramadolu (wspólne części zostały pogrubione).....	35
Rycina 7. Enzymatyczna biotransformacja pochodnej karbaminowej do TAP. ....	37
Rycina 8. Skala numeryczna natężenia bólu. ....	62
Rycina 9. Porównanie budowy chemicznej tapentadolu i wzorca wewnętrznego O-demetylotramadolu. ....	85
Rycina 10. Schemat postępowania analitycznego z próbą ślepą.....	89

**SPIS TABEL**

Tabela 1. Konsekwencje skutecznego lub nieskutecznego leczenia bólu ostrego . ....	22
Tabela 2. Konsekwencje aktywacji receptorów opioidowych . ....	29
Tabela 3. Działanie farmakodynamiczne AO ..... 31	31
Tabela 4. Dawki ekwiwalentne dla TAP najczęściej stosowanych opioidów.....	39
Tabela 5. Klasyfikacja nadwagi i otyłości wg WHO (w oparciu o BMI) . ....	49
Tabela 6. Porównanie wartości klirensu u osób młodszych i starszych dla wybranych opioidów. ....	54
Tabela 7. Opioidy, będące substratami CYP450 wraz z inhibitorami i induktorami poszczególnych izoenzymów . ....	57
Tabela 8. Przykłady interakcji opioidów z innymi lekami.....	57
Tabela 9. Przykłady interakcji opioidów z żywnością. ....	58
Tabela 10. Protokół analgetyczny w dniu operacji w obu grupach pacjentek ..... 61	61
Tabela 11. Protokół analgetyczny w dalszych dniach po operacji w zależności od grupy. 62	62
Tabela 12. Punkty czasowe zbierania danych o natężeniu bólu u analizowanych 76. pacjentek, otrzymujących TAP lub OXY, po zabiegu histerektomii brzusznej.....	63



Tabela 13. Dane na temat działań niepożądanych leków badanych.....	64
Tabela 14. Charakterystyka pacjentek biorących udział w pierwszej części badania.....	67
Tabela 15. Pozostałe leki, stosowane przez pojedyncze pacjentki w obu analizowanych grupach. ....	68
Tabela 16. Użycie suplementów diety w grupie badanej (n=76). ....	70
Tabela 17. Struktura wskazań operacyjnych w obu badanych grupach (n=76). ....	71
Tabela 18. Zakres przeprowadzanej operacji w obu badanych grupach (n=76). ....	71
Tabela 19. Łączna liczba dawek i długość hospitalizacji pacjentek (n=76).....	72
Tabela 20. Średnie wartości NRS podczas terapii lekiem badanym (n=76). ....	74
Tabela 21. Skuteczność przeciwbólowa u pacjentek (n=76) po zabiegu histerektomii brzusznej podczas stosowania leków badanych. ....	75
Tabela 22. Całkowita liczba deklarowanych niskich (0-3), średnich (4-6) i wysokich (7-10) wartości bólu w skali NRS wraz z analizą statystyczną w obu grupach pacjentek (n=76).76	
Tabela 23. Średnia liczba dawek dodatkowych leków przeciwbólowych podawanych podczas trwania badania w obu grupach pacjentek po histerektomii (n=76).....	76
Tabela 24. Zestawienie liczby zleceń innych leków w obu grupach pacjentek (n=76) po histerektomii. ....	77
Tabela 25. Liczba pacjentek, która otrzymała preparat przeczyszczający przed wypisem ze szpitala. ....	77
Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentek (n=76) po histerektomii. ....	78
Tabela 27. Zestawienie zebranych danych na temat nasilenia działań niepożądanych u pacjentek (n=76) po histerektomii.....	78
Tabela 28. Ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37) – ocena statystyczna.....	81
Tabela 29. Tętno i saturacja (SpO <sub>2</sub> ) u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37) – ocena statystyczna. ....	81
Tabela 30. Punkty czasowe pobrania krwi, odnotowywania wartości NRS i pomiarów parametrów życiowych.....	84
Tabela 31. Parametry elucji gradientowej zastosowanej w analizie. ....	87
Tabela 32. Parametry krzywych kalibracyjnych dla tapentadolu w osoczu.....	93

Tabela 33. Wyniki badania precyzji (CV) i dokładności dla zastosowanej metody analitycznej.....	94
Tabela 34. Charakterystyka grupy badanej (n=14). .....	96
Tabela 35. Wskazania i zakres przeprowadzanych operacji u pacjentek (n=14) po histerektomii. ....	96
Tabela 36. Leki i suplementy diety przyjmowane równolegle przez pacjentki po histerektomii (n=14). ....	97
Tabela 37. Parametry farmakokinetyczne tapentadolu po jednorazowym podaniu doustnym w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14).....	100
Tabela 38. Parametry PK tapentadolu (S±SD) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie z nadwagą i otyłością (BMI≥25 kg/m <sup>2</sup> ; n=8) oraz o prawidłowym BMI (BMI18-24,9 kg/m <sup>2</sup> ; n=6). ....	104
Tabela 39. Parametry PK tapentadolu (S±SD) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie palących (n=6) i niepalących (n=8) pacjentek po histerektomii.	105

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Najczęściej stosowane przez pacjentki (n=76) inne leki. ....	68
Wykres 2. Leki przyjmowane przewlekłe przez pacjentki (n=76) według ATC. ....	69
Wykres 3. Struktura palaczy wśród pacjentek biorących udział w badaniu (n=76). ....	72
Wykres 4. Średni NRS przed podaniem leku badanego (n=76).....	73
Wykres 5. Liczba deklarowanych niskich (0-3), średnich (4-6) i wysokich (7-10) wartości bólu w skali NRS z podziałem na dni po operacji w obu grupach pacjentek (n=76).....	75
Wykres 6. Spontanicznie zgłaszane działania niepożądane przez pacjentki po histerektomii w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37). ....	79
Wykres 7. Wyniki ankiety badającej zadowolenie z całościowego leczenia przeciwbólowego pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37) . ....	79
Wykres 8. Wyniki pomiarów tętna podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).....	80
Wykres 9. Wyniki pomiarów saturacji (SpO <sub>2</sub> ) podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37). ....	80

Wykres 10. Wyniki pomiarów ciśnienia krwi podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37). .....	80
Wykres 11. Zależność średnich wartości NRS od wieku pacjentek po histerektomii w grupie TAP (n=39). .....	82
Wykres 12. Zależność średnich wartości NRS od wieku pacjentek po histerektomii w grupie OXY (n=37). .....	82
Wykres 13. Odsetek palących i niepalących pacjentek po histerektomii biorących udział w badaniu w części drugiej (n=14) .....	97
Wykres 14. Oznaczone stężenia tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi badanych pacjentek (n=14), z uwzględnieniem wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego. ....	98
Wykres 15. Zależności: stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi analizowanych pacjentek (n=14) oraz deklarowany ból [skala NRS] w czasie, z uwzględnieniem podań koanalgetyków. ....	99
Wykres 16. Zależność deklarowanego bólu w skali NRS od stężenia tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14). .....	99
Wykres 17. Wykres zmian średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłeń standardowych. ....	101
Wykres 18. Wykres zmian średnich wartości tętna w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłeń standardowych. ....	101
Wykres 19. Wykres zmian średnich wartości saturacji w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłeń standardowych. ....	101
Wykres 20. Zależność: tętno [bpm] - stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14). .....	102
Wykres 21. Zależność: saturacja [%] - stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14). .....	102
Wykres 22. Zależność tętna [bpm] od bólu wyraźnego w skali NRS u pacjentek (n=14) po zabiegu histerektomii brzusznej. ....	102
Wykres 23. Zależność saturacji [%] od bólu wyrażonego w skali NRS u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14). .....	102

- Wykres 24. Zależność: ból [skala NRS] – wiek w grupie pacjentek (n=14) przyjmujących tapentadol (100 mg) po zabiegu histerektomii brzusznej..... 103
- Wykres 25. Porównanie średnich stężeń ( $S \pm SD$ ) tapentadolu, po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie z nadwagą i otyłością ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ; n=8) i prawidłową masą ciała ( $BMI 18-24,9 \text{ kg/m}^2$ ; n=6). ..... 104
- Wykres 26. Porównanie średnich osoczowych stężeń tapentadolu ( $S \pm SD$ ) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie palących (n=6) i niepalących (n=8) pacjentek po histerektomii..... 105
- Wykres 27. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentki z zachowanym drenem (M.Sz.) i pozostałych pacjentek (n=13). ..... 106
- Wykres 28. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentek niepijących (n=12) i pijących zieloną herbatę ( M.A., T.O.). ..... 107
- Wykres 29. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentki w podeszłym wieku (C.K.) i reszty grupy (n=13). ..... 107

## Wykaz zastosowanych skrótów

**5-HT** – 5-hydroksytryptamina (serotonina)

**ACN** – acetonitryl

**ADR** – działanie niepożądane leku (ang. *adverse drug reaction*)

**AH** – histerektomia brzuszna (ang. *abdominal hysterectomy*)

**AO** – analgetyki opioidowe

**ATC** – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)

**AUC** – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w funkcji czasu (ang. *area under the curve*)

**AUMC** – pole powierzchni pod krzywą zmian iloczynu stężenia i czasu – w funkcji czasu (ang. *area under the first moment curve*)

**blokada TAP** - blokada w obrębie przestrzeni pomiędzy mięśniem skośnym wewnętrznym a mięśniem poprzecznym brzucha (ang. *transversus abdominis plane-block*)

**BMI** – indeks masy ciała (ang. *body mass index*)

**BRCA** - gen zlokalizowany na chromosomie 13, związany z występowaniem raka piersi (ang. *breast cancer*)

**Cl** – klirens (ang. *clearance*)

**C<sub>maks</sub>** – stężenie maksymalne (ang. *maximum concentration*)

**CV** – współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*)

**DBP** – ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*)

**DRG** – zwój rdzeniowy (ang. *dorsal root ganglion*)

**EMA** – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

**ER** – forma leku o przedłużonym uwalnianiu (ang. *extended release*)

**ERAS** - protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia (ang. *enhanced recovery after surgery*)

**FDA** – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*)

**GFR** – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*)

**GIAE** - niepożądane działania żołądkowo-jelitowe (ang. *gastrointestinal adverse events*)

**HPLC** – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*)

**HPLC-FL** – wysokosprawna chromatografia cieczowa z detektorem fluorescencyjnym (ang. *high-performance liquid chromatography – fluorescence detection*)

**IASP** - Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain*)

**I-MAO** – inhibitory monoaminooksydazy

**IS** – wzorzec wewnętrzny (ang. *internal standard*)

**LBW** – beztłuszczowa masa ciała (ang. *lean body weight*)

**LC** - jądro sinawe (ang. *locus coeruleus*)

**LD<sub>50</sub>** – dawka śmiertelna, powodująca zgon połowy badanych zwierząt (ang. *lethal dose*)

**LH** – histerektomia laparoskopowa (ang. *laparoscopic hysterectomy*)

**LLOQ** – dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*)

**LOD** – granica detekcji (ang. *limit of detection*)

**M1** – O-demetylotramadol

**M3G** – morfino-3-glukuronian

**M6G** – morfino-6-glukuronian

**MMA** - analgezja multimodalna (ang. *multimodal analgesia*)

**MOR** – receptor opioidowy  $\mu$  (ang.  *$\mu$ -opioid receptor*)

**MRT<sub>0-t</sub>** – średni czas przebywania leku w ustroju od zera do ostatniego mierzalnego stężenia (ang. *Mman residence time from time zero to the last measurable concentration*)

**NA** - noradrenalina

**NDL** – niepożądane działania leków

**NGF** – czynnik wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor*)

**NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne

**NRI** – inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang. *noradrenaline reuptake inhibitor*)

**NRS** – numeryczna skala oceny bólu (ang. *numerical rating scale*)

**OSA** – bezdech obturacyjny (ang. *obstructive sleep apnea*)

**OXY** – oksykodon

**PAH** - policykliczne węglowodory aromatyczne (ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*)

**PCA** - analgezja sterowana przez pacjenta (ang. *patient controlled analgesia*)

**PD** – farmakodynamika (ang. *pharmacodynamics*)

**PK** – farmakokinetyka (ang. *pharmacokinetics*)

**PONV** – pooperacyjne nudności i wymioty (ang. *postoperative nausea and vomiting*)

**PTBB** – Polskie Towarzystwo Badania Bólu

**QC** – roztwór wzorcowy (ang. *quality control*)

**RH** – histerektomia z asystą robota (ang. *robotic-assisted hysterectomy*)

**S** – średnia arytmetyczna

**SBP** – ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*)

**SD** – odchylenie standardowej (ang. *standard deviation*)

**SpO<sub>2</sub>** – saturacja krwi tlenem

**SS** – zespół serotoninowy (ang. *serotonine syndrome*)

**SSRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotonininy (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

**t<sub>0,5</sub>** – okres biologicznego półtrwania (ang. *terminal half-life*)

**TAP** – tapentadol

**TAP-block** - blokada w obrębie przestrzeni pomiędzy mięśniem skośnym wewnętrznym a mięśniem poprzecznym brzucha (ang. *transversus abdominis plane-block*)

**TBW** – rzeczywista masa ciała (ang. *total body weight*)

**t<sub>maks</sub>** – czas uzyskania stężenia maksymalnego (ang. *time to maximum concentration*)

**TTS** – transdermalny system terapeutyczny (ang. *transdermal therapeutic system*)

**UGT**– UDP–glukurnylotransferaza (ang. *UDP-glucuronyltransferase*)

**VAS** - wizualna skala oceny bólu (ang. *visual analog scale*)

**V<sub>a</sub>** – objętość dystrybucji (ang. *volume of distribution*)

**VH** – histerektomia pochwowa (ang. *vaginal hysterectomy*)

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

## I. WSTĘP

Mimo długoletniej historii leczenia bólu i szeregu stosowanych związków o działaniu przeciwbólowym, nadal ponad 80% pacjentów poddawanych operacjom, skarży się na ból pooperacyjny. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że tylko u mniej niż połowy pacjentów w okresie pooperacyjnym ból jest odpowiednio leczony [1,2].

Tymczasem, skuteczne uśmierzenie bólu ostrego przynosi wymierne korzyści nie tylko dla pacjentów, ale także dla placówek opieki zdrowotnej i całego systemu ochrony zdrowia. Silny, utrzymujący się ból pooperacyjny jest jednym z głównych powodów przedłużonej hospitalizacji, czy powtórnego przyjęcia do szpitala, a w konsekwencji generowania kosztów dla społeczeństwa.

Mechanizmy powstawania bólu pooperacyjnego są liczne i złożone, zatem w celu jego uśmierzenia stosuje się różnorodne metody terapeutyczne. Jedną z takich metod jest analgezja multimodalna (ang. *multimodal analgesia*, MMA), zakładająca łączenie ze sobą leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania, przez co pozwala oddziaływać na każdą składową procesy nocicepcji. MMA działa na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego, co sprawia, że ta forma terapii jest bardziej skuteczna niż metoda bazująca na oddziaływaniu na jednym z poziomów. Po wprowadzeniu do protokołów operacyjnych MMA opisywano takie korzyści dla pacjenta jak: krótszy pooperacyjny czas hospitalizacji, większe zadowolenie z leczenia przeciwbólowego, wcześniejsze uruchomienie po zabiegu, rzadsze występowanie pooperacyjnych nudności i wymiotów (ang. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) oraz sedacji czy szybsza rehabilitacja pacjenta [3,4]. Można przyjąć, że obecnie MMA powinno stanowić złoty standard opieki okołoperacyjnej. Główną składową analgezji pooperacyjnej, w tym również MMA, są obecnie leki opioidowe. Jakkolwiek skuteczne w leczeniu bólu, ich stosowanie jest ograniczone ze względu na występowanie działań niepożądanych.

Korzyści ze stosowania MMA opisywano także u pacjentek poddawanych histerektomii (operacyjnemu usunięciu macicy) [5,6,7]. Jest to najpowszechniejszy, poważny, ginekologiczny zabieg, któremu poddają się rocznie miliony pacjentek na całym świecie. Leczenie pooperacyjne tych chorych niejednokrotnie wymaga podania opioidu, często oksykodonu.

Tapentadol (TAP) jest przedstawicielem nowej klasy leków opioidowych: połączeniem agonisty receptora opioidowego  $\mu$  (*MOR- $\mu$ -opioid receptor agonist*) i inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (*NRI- noradrenaline reuptake inhibitors*). Lek ten, pomimo 17-

krotnie mniejszego powinowactwa do MOR, wykazuje jedynie 2-3-krotnie słabsze działanie analgetyczne w porównaniu do morfiny, co daje nadzieję na zmniejszenie występowania działań niepożądanych, tradycyjnie kojarzonych ze stosowaniem opioidów, z zachowaniem silnych właściwości analgetycznych [8].

Skuteczność analgetyczna TAP została dowiedziona w badaniach przedrejestracyjnych u pacjentów z bólem ostrym po zabiegach ortopedycznych, stomatologicznych i brzusznych [8,9,10]. TAP okazał się także skutecznym analgetykiem stosowanym w premedykacji [11]. Najwięcej jednakże prac dotyczy jego użycia w leczeniu bólu przewlekłego, głównie nienowotworowego. Był oceniany z pozytywnym skutkiem w leczeniu: przewlekłego bólu pleców, bólu zwyrodnieniowego kolana, bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii półpaścowej, wylewu, urazu oraz bólu związanego z nowotworem [12,13,14,15]. Dodatkowo u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową TAP podnosił jakość życia i obecnie jest w wielu krajach uznanym lekiem stosowanym w leczeniu bólu z komponentą neuropatyczną [16,17].

Podwójny mechanizm działania sprawia, że TAP bywa nazywany „analgezą multimodalną w jednej cząsteczce”. Z tego powodu obiecującym wydaje się jego stosowanie w leczeniu bólu, także po zabiegu histerektomii. Obecnie w Polsce TAP nie jest szeroko znany lekarzom i pacjentom, a stosowanie starszych opioidów niejednokrotnie nie daje satysfakcjonujących rezultatów. Jednocześnie coraz częściej stosuje się rotację (czyli zamianę) jednego opioidu na drugi. Unikalne właściwości TAP dają nadzieję na dokonanie satysfakcjonującej rotacji opioidu i poprawę jakości leczenia pacjentek poddanych histerektomii brzusznej. Ponieważ jest to jednak lek stosunkowo nowy, istnieje konieczność przeprowadzenia szeregu badań klinicznych w różnych populacjach pacjentów w celu opracowania efektywnego, ale i bezpiecznego schematu dawkowania. Stosunkowo niewiele jest informacji na temat interakcji tapentadolu z innymi lekami i składnikami diety, dlatego należy szczególnie wnikliwie obserwować efekty prowadzonej politerapii.



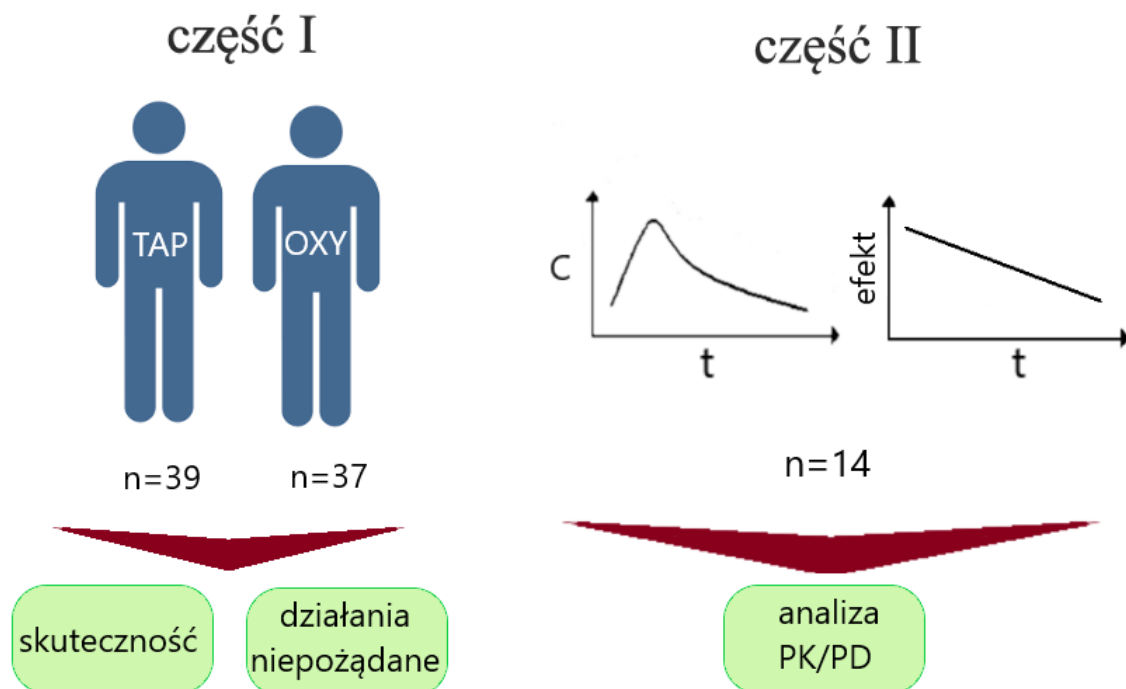
## II. CELE PRACY

Właściwości tapentadolu są szeroko udokumentowane w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego i nowotworowego. Doniesienia dotyczące jego działania w leczeniu bólu ostrego są jednakże ograniczone. Niniejsza praca jest pierwszym badaniem, dotyczącym zastosowania tapentadolu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej.

Cele pracy obejmowały:

- porównanie skuteczności przeciwbólowej i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu oraz oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej,
- analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną tapentadolu ER (postać leku o przedłużonym uwalnianiu, ang. *extended release*) po jednokrotnym podaniu doustnym u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej.

Schemat przeprowadzonych badań przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat przeprowadzonych badań.

### III. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

#### 1. Ból

Ból jest najczęstszym objawem występującym w medycynie, skłaniającym pacjenta do szukania pomocy lekarskiej. Ból ostry stanowi dla świadomego umysłu sygnał obecności bodźca uszkadzającego i/lub trwającego procesu niszczenia tkanek. Ten rodzaj bólu jest pożyteczny i adaptacyjny, ponieważ ostrzega nas o niebezpieczeństwie i konieczności zareagowania lub szukania pomocy. Ból ostry jest bezpośrednim rezultatem czynnika uszkadzającego i jest klasyfikowany jako objaw uszkodzenia tkanki lub choroby. Jednakże u wielu pacjentów ból jest obecny pomimo wygaśnięcia jego funkcji jako sygnału alarmowego i często trwa długo po zagojeniu się uszkodzonych tkanek. Mówimy wówczas o bólu przewlekłym, który prawdopodobnie nie jest już bezpośrednio związany z początkowym uszkodzeniem lub jednostką chorobową, lecz raczej z wtórnymi zmianami obejmującymi również te, które pojawiają się w samym procesie przewodzenia odczucia bólu [1,8].

##### 1.1. Rozwój nauki o bólu

Początek rozwoju nauki o bólu to okres II wojny światowej, a szczególnie czas bezpośrednio po niej. W 1945 roku John J. Bonica, amerykański anestezyjolog, pisał, że złożona problematyka bólu wymaga ogromnej wiedzy i doświadczenia znacznie przekraczającego możliwości pojedynczej osoby. W 1953 roku opublikował on fundamentalne dzieło o bólu "*The Management of Pain*" (Postępowanie w bólu), a w 1960 roku zaproponował i wprowadził w życie działalność wielospecjalistycznej Kliniki Leczenia Bólu [18].

W roku 1973 prof. Bonica powołał interdyscyplinarną grupę, mającą na celu dyskusję na temat profesjonalnej organizacji, zajmującej się badaniem bólu oraz sposobami jego skutecznego uśmierzenia. Rok później oficjalnie zarejestrowano Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain - IASP*). Jego misją jest połączenie różnych środowisk: naukowców, klinicystów, osób zaangażowanych w tworzenie służby zdrowia, polityków w celu wspierania badań nad bólem i inkorporacji tej wiedzy do codziennej praktyki klinicznej, ażeby poprawiać jego leczenie [18].

W Polsce początki rozwoju lecznictwa przeciwbólowego sięgają końca lat sześćdziesiątych. Zapoczątkowane było ono przez anestezyjologów, którym problem zwalczania bólu był zawsze bliski. W październiku 1973 roku w Instytucie Onkologii w Gliwicach została oficjalnie powołana pierwsza w Polsce poradnia przeciwbólowa [18].

W 1976 roku, tj. dwa lata po utworzeniu IASP, została powołana Sekcja Badania i Leczenia Bólu przy Towarzystwie Anestezjologów Polskich, zrzeszająca początkowo 14 członków. W grudniu 1991 roku zostało zarejestrowano Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB), będące faktycznie polskim oddziałem Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*Polish Chapter of IASP*), zrzeszające 198 członków różnych specjalności [18].

W 1993 roku Polskie Towarzystwo Badania Bólu przystąpiło do Europejskiej Federacji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*European Federation of IASP Chapters, EFIC*). Zasadniczym celem Towarzystwa jest inicjowanie i popieranie badań naukowych dotyczących mechanizmów, symptomatologii i metod leczenia bólu; integrowanie pracowników nauki, lekarzy różnych specjalności oraz innych osób w dziedzinie badań naukowych i praktycznego postępowania przeciwbólowego oraz propagowanie najnowszych osiągnięć w zakresie diagnozowania i leczenia bólu [18].

## **1.2. Mechanizm powstawania bólu**

U podstaw odczuwania i uświadamiania doznania bólu leży proces zwany nocycepcją, obejmujący 4 etapy: transdukcję, transmisję (przewodzenie), modulację oraz percepcję (Rycina 2). W proces nocycepcji zaangażowane są zarówno elementy anatomiczne, jak też komórki układu nerwowego z obecnymi w ich błonie kanałami jonowymi i receptorami, a także substancje chemiczne, jak neuroprzekaźniki i inne mediatory uwalniane np. z uszkodzonych tkanek. Prawidłowe, fizjologiczne funkcjonowanie tych elementów jest uwarunkowane genetycznie, stąd też wynika obserwowana u ludzi osobniczo zmienna wrażliwość i wytrzymałość na bodźce bólowe [19].

### **Transdukcja [8,20]**

Transdukcja ma na celu przekształcenie energii działającego bodźca uszkodzającego (mechanicznego, termicznego, chemicznego) w impuls elektryczny. Zmiana ta następuje w tzw. nocyceptorach, zlokalizowanych w obwodowych zakończeniach nerwowych włókien A $\delta$  i C, wyspecjalizowanych w przekazywaniu informacji nocyceptywnej. Włókna te stanowią wypustki I neuronu „drogi bólowej”, który znajduje się w rogu tylnym rdzenia kręgowego. Macierzysta komórka nerwowa dla włókien A $\delta$  i C znajduje się w zwoju rdzeniowym (*dorsal root ganglion - DRG*) lub w zwojach nerwów czaszkowych.

Już na poziomie tkankowym w procesie transdukcji biorą udział różnorodne substancje produkowane lub uwalniane po uszkodzeniu komórek. Często są to te same substancje, które

są jednocześnie mediatorami stanu zapalnego (np. potas, bradykinina, prostanoidy, cytokiny, substancja P, histamina).

W odpowiedzi na stymulację nocyceptywną biorą udział na poziomie tkankowym również zakończenia współczulne. Pośredniczy w tych przemianach noradrenalina (NA), a skutkiem jest obwodowa sensytyzacja (uwrażliwienie) nocyreceptorów. Ma ona na celu ułatwienie zdrowienia poprzez minimalizowanie możliwości wystąpienia dalszych uszkodzeń na drodze eliminacji wszystkich bodźców, a nie tylko bodźców szkodliwych (np. oszczędzanie złamanej kończyny).

### **Transmisja [8]**

Jest to przewodzenie wygenerowanych impulsów do wyższych pięter układu nerwowego. Podczas przewodzenia impulsy podlegają procesowi modulacji.

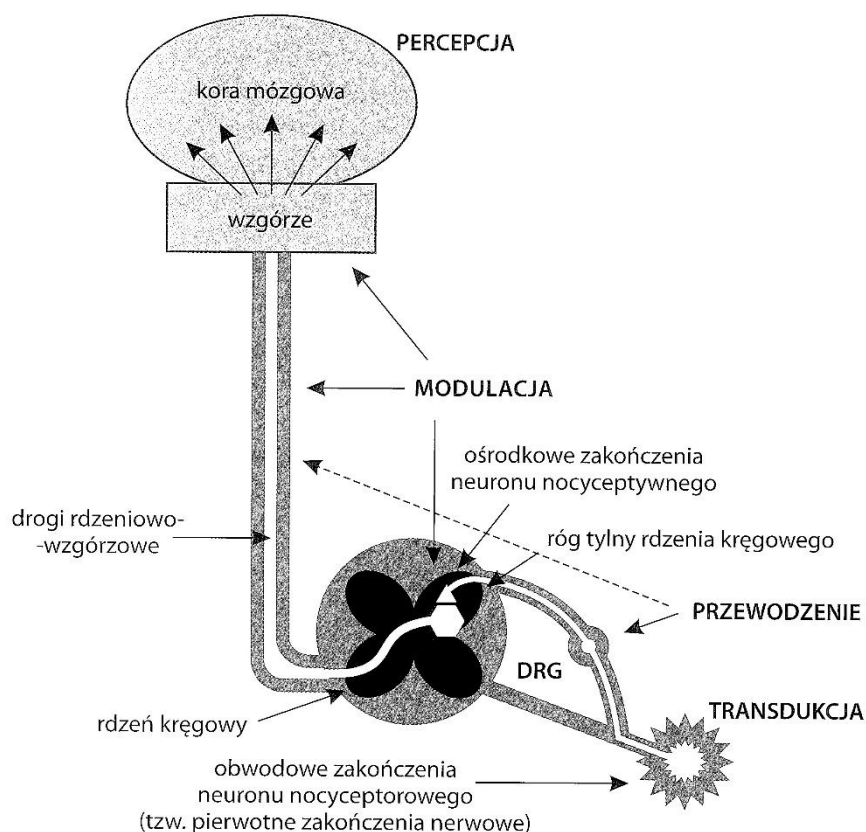
### **Modulacja [8,20]**

Modulacja to generowanie dalszych impulsów i wzmacnianie siły bodźca (torowanie) lub jego osłabianie. Efektem tego procesu jest zahamowanie lub nasilenie uwalniania neuroprzekaźników lub też modulowanie aktywności neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powstanie informacji bólowej to dynamiczny proces, zachodzący najpierw pomiędzy miejscem uszkodzenia i nocyceptorami zlokalizowanymi w tkankach otaczających to miejsce. Następnie informacja nocyceptywna z obszaru objętego procesem patologicznym dociera do DRG i powoduje uwalnianie mediatorów (aminokwasów pobudzających, substancji P, neurokinin i innych), które są transportowane poprzez dendryty komórki z DRG do synaps tworzonych przez ośrodkowe zakończenia neuronu nocyceptorowego w rogach tylnych rdzenia kręgowego (RT).

### **Percepcja [8,20]**

Proces percepcji zachodzi w korze mózgowej. Mózgowie pełni funkcję poznawczą i jest odpowiedzialne za uświadomienia działania stymulacji bólowej, jej ocenę oraz za reakcje na nią. Tutaj powstaje lęk, agresja, gniew, a także modele zachowań związanych z przeżytym bólem. Na obniżenie progu bólowego mogą mieć wpływ np.: bezsenność, zmęczenie, stany chorobowe, gniew, smutek, lęk, depresja i poczucie izolacji społecznej. Natomiast czynnikami podwyższającymi próg bólowy są m. in.: wypoczynek, ogólnie dobry stan zdrowia, dobre samopoczucie, zrozumienie i życzliwość innych oraz aktywność towarzyska.



Rycina 2. Proces nocycpcji [8].

### 1.3. Ból pooperacyjny

Na świecie rokrocznie 230 milionów ludzi poddaje się zabiegom operacyjnym i ta liczba corocznie wzrasta [21]. W samych Stanach Zjednoczonych wykonuje się rocznie ponad 46 milionów szpitalnych i 53 miliony ambulatoryjnych zabiegów operacyjnych. Ponad 80% pacjentów poddawanych tym zabiegom skarży się na ból pooperacyjny. Spośród nich 86% stwierdza, że ból jest umiarkowany, silny lub bardzo silny. Pomimo znacznego postępu w ostatnich dziesięcioleciach w dziedzinie badań nad zjawiskiem bólu, nieodpowiednia kontrola bólu ostrego jest jeszcze raczej zasadą niż wyjątkiem. Powodem tej sytuacji jest trudność w przełożeniu wyników badań laboratoryjnych i klinicznych do codziennej praktyki leczenia bólu. Liczne badania pokazują, że u mniej niż połowy pacjentów w okresie pooperacyjnym ból jest odpowiednio leczony [1,22].

Niedostateczna kontrola bólu ostrego prowadzi do dyskomfortu pacjenta, ale również do szeregu negatywnych następstw dotyczących nie tylko jego samego, ale całego systemu ochrony zdrowia. Z kolei skuteczne uśmierzanie bólu ostrego przynosi wymierne korzyści dla placówek opieki zdrowotnej (Tabela 1) [1,21].

Tabela 1. Konsekwencje skutecznego lub nieskutecznego leczenia bólu ostrego [1].

<b>Negatywne skutki niedostatecznej kontroli bólu ostrego</b>	<b>Korzyści ze skutecznego uśmierzania bólu ostrego</b>
opóźnione gojenie rany	wcześniejszy wypis pacjenta ze szpitala
↑ ryzyka nieszczelności zespolenia	↓ zużycia funduszy na opiekę zdrowotną
↑ ryzyka powikłań (m.in. płucnych, zakrzepowo-zatorowych) i kosztów związanych z ich leczeniem	↓ liczby powikłań wymagających opieki lekarskiej oraz nakładów finansowych
nasiloną adrenergiczną odpowiedź stresową z nadciśnieniem tętniczym	↑ satysfakcji pacjenta z leczenia i opieki
niepotrzebne cierpienie pacjenta	lepsze wykorzystanie opieki pielęgniarstwa
zaburzenia snu, zatrzymanie moczu, lęk pacjenta	↓ liczby dni niezdolności do pracy oraz obniżenia wydajności pracy
wolniejszy powrót do samodzielnego funkcjonowania	↓ koszty dla ubezpieczycieli i innych płatników służby zdrowia
↑ ryzyka rozwinięcia się bólu przewlekłego	↓ ryzyka chronicznej bólu i powstanie przewlekłych zespołów bólowych na skutek przetrwałego bólu ostrego
dowód na niższą jakość z opieki zdrowotnej	

Ból pooperacyjny jest rodzajem bólu ostrego, powstającym podczas chirurgicznego uszkodzenia tkanek lub narządów. Obecnie wiemy, że ból operacyjny wykazuje odrębny patomechanizm, obejmujący obwodową i centralną sensytyzację, jak również czynniki hormonalne, mające wpływ na poziom bólu w spoczynku i podczas ruchu. Wiadomo, że nieprawidłowo leczony może osłabić funkcjonowanie pacjenta po zabiegu i skutkować opóźnionym powrotem do zdrowia [22]. Silny, utrzymujący się ból pooperacyjny jest jednym z głównych powodów przedłużonej hospitalizacji czy powtórnego przyjęcia do szpitala. Występowanie przetrwałego bólu pooperacyjnego jest definiowane jako utrzymywanie się bólu po operacji (urazie) przez dłużej niż 3 miesiące [23].

Rozwój bólu pooperacyjnego jest niezwykle złożonym procesem. Podczas operacji uwalniane są mediatory stanu zapalnego m.in.: histamina, leukotrieny, prostaglandyny, cytokiny, bradykininy, a także neurotrofiny np. NGF (ang. *nerve growth factor*, czynnik wzrostu nerwów, którego poziom jest podwyższony w miejscu nacięcia). Obserwuje się także obniżone pH oraz ciśnienie parcjalne tlenu w naciętych tkankach. Wymienione czynniki

nasilają hiperalgezę w miejscu urazu i w okolicznych tkankach, co z kolei powoduje powstanie stałego bólu w spoczynku oraz dodatkowe nasilenie bólu podczas i po zabiegu chirurgicznym. Dodatkowo niekiedy same włókna nerwowe mogą zostać uszkodzone i ulec samoistnej aktywacji. Taka aktywacja niekiedy skutkuje odczuciem ostrego bólu neuropatycznego, który potencjalnie może przerodzić się w przewlekły ból neuropatyczny [22].

Dośrodkowa impulsacja nocycyptywna podczas oraz po zabiegu chirurgicznym może wzmacniać odpowiedź z neuronów układu nocycyptywnego w OUN, nasilając tym samym ból kliniczny. Zjawisko to nazywane jest ośrodkową sensytyzacją, która z kolei może prowadzić do hiperalgezji ośrodkowej, czyli nasilonej odpowiedzi bólowej na bodźce spoza obszaru uszkodzenia tkanki. Stopień ośrodkowej sensytyzacji zależy od wielu czynników, takich jak lokalizacja strony operowanej czy rozległość urazu. Istnieją rdzeniowe mechanizmy zapobiegające ośrodkowemu uwrażliwieniu, na przykład poprzez rdzeniowe  $\alpha$ -adrenoreceptory, receptory kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) lub przez ulepszony transport glutaminianu. Na centralne uwrażliwienie mają wpływ opioidowe leki przeciwbólowe, jednak badania nie są jednoznaczne co do ich wpływu na ostateczny kliniczny efekt odczuwania bólu. Są badania *in vitro* sugerujące, że opioidy hamują centralną sensytyzację, podczas gdy niektóre badania kliniczne mówią wręcz o ich wzmacniającym wpływie na transmisję sygnału nocycyptywnego [1,22].

#### **1.4. Koncepcja analgezji multimodalnej (MMA – ang. *multimodal analgesia*)**

Ból pooperacyjny ma wiele mechanizmów, zatem różnorodne podejście należy zastosować w analgezji pooperacyjnej, celem poprawy uśmierzania bólu z jednoczesnym zmniejszeniem liczby powikłań. Składową bólu pooperacyjnego są komponenty: zapalna; związana z uszkodzeniem nerwów (neuropatyczna); ośrodkowa i obwodowa sensytyzacja; zmiany neuroplastyczne w wyższych piętrach OUN, związane z aktywnością neuroprzekaźników, a nawet zmiany genetyczne, jak np. metylacja DNA, acetylacja histonów i niekodującego RNA (modele zwierzęce) [22]. Ból w wyższych ośrodkach w mózgu jest modulowany pod wpływem między innymi endogennych opioidów, noradrenaliny (NA), 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT) [23].

Koncepcja analgezji multimodalnej (MMA), zwanej także zbilansowaną, narodziła się ponad 20 lat temu. Zakłada ona łączenie leków przeciwbólowych o różnych mechanizmach działania, przez co oddziałuje na każdą składową procesu nocycyptacji. Takie połączenie

wzmacnia efekt przeciwbólowy i pozwala na redukcję dawek leków opioidowych (tzw. efekt „oszczędzania opioidów”), w ten sposób redukując ich działania niepożądane. MMA działa na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (receptory obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodki nardzeniowe), przez co ta forma terapii jest bardziej skuteczna niż metoda bazująca na oddziaływaniu na jednym z wymienionych poziomów. Dla przykładu na proces transdukcji oddziałują: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), wybiórcze inhibitory cyklooksigenazy drugiej (COX-2); na przewodzenie – blokady regionalne; na modulację: opioidy, klonidyna, wybiórcze inhibitory COX-2, ketamina, gabapentyna; na percepcję: opioidy, klonidyna, ketamina, gabapentyna, a na reakcję ośrodkowego układu nerwowego leki przeciwdepresyjne. Deksametazon jest włączany jako prewencja PONV, ale w przypadku tego steroidu nie opracowano jednoznacznej oceny korzyści z jego stosowania do ryzyka. Na centralną sensytyzację wpływają: ketamina (ligand receptora NMDA), deksmedetomidyna i klonidyna jako agoniści receptora  $\alpha 2$ -adrenergicznego oraz pregabalina i gabapentyna, będące ligandem receptora  $\alpha 2\delta$ . Składową MMA jest podawanie leków przeciwbólowych lub adiuwantów przedoperacyjnie, jako część premedykacji [2,23].

W przypadku MMA, badania *in vitro* i na modelach zwierzęcych znalazły potwierdzenie w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów. Wielokrotnie wykazano, że wdrożenie analgezji multimodalnej wiąże się z takimi korzyściami dla pacjenta jak: krótszy pooperacyjny czas hospitalizacji, większe zadowolenie pacjenta z leczenia przeciwbólowego, wcześniejsze uruchomienie po zabiegu, rzadsze występowanie PONV i sedacji, szybsza rehabilitacja, a nawet potencjalne obniżenie kosztów leczenia [3,22]. Przegląd 15 najczęściej stosowanych protokołów MMA w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii (operacje w obrębie jelita) wyróżnił szereg podobieństw wśród nich. Należały do nich użycie takich leków jak: paracetamol, NLPZ, gabapentynoidy oraz ostrożne stosowanie opioidów. W kilku protokołach uwzględniano: podaż lidokainy (*i.v.*), ketaminy, magnezu, deksametazonu. Największe różnice między protokołami dotyczyły typu opioidu/ów, ich dawek, drogi podania i kontroli podaży. Obecnie można przyjąć, że MMA powinno stanowić złoty standard opieki okołoperacyjnej [4].

Wdrażanie MMA jest częścią coraz chętniej opracowywanych i stosowanych obecnie protokołów ERAS (ang. *enhanced recovery after surgery* - protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia). Celem protokołu ERAS jest zmiana formuły opieki okołoperacyjnej w taki sposób, aby zminimalizować stres metaboliczny wywołany urazem, jakim jest zabieg operacyjny. Dzięki redukcji stresu zmniejsza się pooperacyjna



insulinooporność oraz obrzęk tkanek, poprawiają się procesy gojenia oraz wyniki rehabilitacji oddechowej i ruchowej, spada liczba powikłań i obniżają koszty opieki zdrowotnej [24].

W badaniu na pacjentkach poddawanych mastektomii z jednoczesną rekonstrukcją, grupa ERAS wykazała statystycznie istotnie mniejsze zużycie opioidów, rzadsze występowanie PONV oraz mniejsze wartości bólu w skali NRS (ang. *numerical rating scale* - numeryczna skala oceny bólu) w porównaniu do grupy poddawanej zabiegowi przed wdrożeniem protokołu. Składową protokołu ERAS stanowiły: paracetamol, gabapentyna i skopolamina podawane przedoperacyjnie, miejscowe znieczulenie piersi, deksametazon i ondansetron podawane śródoperacyjnie [25].

Pacjenci z wdrożonym protokołem ERAS poddawani zabiegowi radykalnej cystektomii w porównaniu do grupy sprzed protokołu wykazywali mniejsze wczesne i całkowite zużycie opioidów, szybsze powrót pracy jelit po operacji oraz krótszy czas pobytu w szpitalu. Protokół MMA obejmował: paracetamol i ketorolak podawane w określonych odstępach czasu oraz regionalne znieczulenie ropiwakainą. Cewniki pozostawały w skórze pacjenta do 3. dnia po operacji i w razie potrzeby dostrzykiwano przez nie lek znieczulający. W tym przypadku zastosowano blokadę TAP (ang. TAP-block, *transversus abdominis plane-block* - blokada w obrębie przestrzeni pomiędzy mięśniem skośnym wewnętrznym a mięśniem poprzecznym brzucha). Opioidy były zarezerwowane tylko do leczenia silnego bólu przebijającego [26].

## 2. Histerektomia

Histerektomia to operacyjne usunięcie macicy. Jest to najpowszechniejszy, poważny ginekologiczny zabieg, któremu poddają się rocznie miliony pacjentek na całym świecie, przeprowadzany ze wskazań zarówno nowotworowych, jak i nienowotworowych. Najczęstszą przyczyną przeprowadzenia operacji są zmiany łagodne (90% wskazań) np. mięśniaki powodujące nieprawidłowe krwawienia z jamy macicy. Inne łagodne wskazania to endometrioza, adenomioza, bolesne miesiączkowanie, dyspareunia (ból podczas stosunku płciowego) oraz obniżenie/wypadanie macicy [27].

Możliwe wczesne powikłania po takiej operacji to: uszkodzenie pęcherza moczowego, moczowodu, jelit czy naczyń krwionośnych, skutkujące powstawaniem krwiaków czy też krwotokiem wymagającym reoperacji. Do późnych powikłań należą: przetoka, przedłużający się ból w dolnej okolicy brzucha/miednicy, dysfunkcja układu moczowego lub jelit, obniżenie narządów w miednicy mniejszej, dysfunkcje seksualne [27,28].

Istnieją następujące typy histerektomii:

- całkowita (totalna) - usunięcie całej macicy wraz w szyjką,
- częściowa - usunięcie tylko trzonu macicy.

W każdym przypadku można jednocześnie z macicą lub trzonem macicy usunąć jeden lub oba przydatki, tj. jajnik i jajowód.

W zależności od metody przeprowadzania operacji wyróżniamy:

- histerektomię brzuszną (ang. *abdominal hysterectomy* - AH),
- histerektomię pochwową (ang. *vaginal hysterectomy*- VH),
- histerektomię laparoskopową (ang. *laparoscopic hysterectomy* - LH),
- histerektomię z asystą robota (ang. *robotic-assisted hysterectomy* - RH).

AH jest najbardziej inwazyjnym spośród tych zabiegów. Charakteryzuje się dłuższym od innych metod pobytem w szpitalu, generując ból pooperacyjny >4 pkt. w skali NRS [6,23]. Tradycyjnie AH przeprowadza się, jeśli w miednicy współistnieją inne zmiany (np. endometrioza, zrosty), macica jest powiększona oraz przy wskazaniach nowotworowych. Jej plusem jest krótszy czas trwania zabiegu niż w przypadku pozostałych metod. Ponadto, jeśli operator zamierza pozostawić nienaruszoną szyjkę macicy, ta technika operacji jest łatwiejsza do przeprowadzenia niż VH.

W najnowszej metaanalizie, zamieszczonej w bazie Cochrane, operacje VH oraz LH w porównaniu do histerektomii brzusznej, charakteryzowały się szybszym powrotem pacjentki do codziennych czynności po zabiegu. Jednakże, zabiegi LH wykazywały wyższy odsetek powikłań w postaci uszkodzeń układu moczowego niż operacje drogą brzuszną. Oceniając natomiast satysfakcję pacjentki, jakość życia po zabiegu, śródoperacyjne uszkodzenia trzewne czy długoterminowe powikłania nie wykazano różnic istotnych statystycznie [27].

## 2.1. Analgezja multimodalna a histerektomia

Ból po histerektomii jest wieloczynnikowy i obejmuje: miejsce nacięcia powłok brzusznych, składową trzewną (z głębszych struktur anatomicznych) oraz ból pojawiający się przy kaszlu czy uruchomieniu pacjentki. Biorąc pod uwagę te czynniki, blokada TAP, jako część analgezji multimodalnej, wydaje się być znakomitym wyjściem po tego typu operacjach. Udowodniono, że epinefryna, ketamina i klonidyna, stosowane jako dodatek do anestezji regionalnej przedłużają efekt działania TAP-block, wykazując lepszą kontrolę bólu w pierwszych godzinach po operacji. Dodatek magnezu (antagonisty rec. NMDA) do bupiwakainy podczas blokady TAP skutkowało lepszą kontrolą bólu do 12 godzin po operacji [29].

W badaniu Moyo i wsp. u grupy pacjentek otrzymujących po AH jednorazowy TAP-block z użyciem bupiwakainy i deksametazonu odnotowano niższe wartości bólu w skali VAS (ang. *visual analog scale* - wizualna skala oceny bólu) w 4 h, dłuższy czas bez bólu po operacji i dłuższy całkowity czas utrzymywania się efektu analgetycznego. Standardowym lekiem przeciwbólowym była petydyna *i.m.* Autorzy rekomendują wprowadzenie blokady TAP do codziennej praktyki operacyjnej, jednocześnie zalecając jej powtarzanie w cyklicznych odstępach czasu po operacji [7].

Inną formą MMA jest bezpośrednie działanie leku znieczulającego na uszkodzone tkanki. U niektórych pacjentów blokady mogą być trudne do przeprowadzenia ze względu na budowę anatomiczną. Można jednakże przemywać ranę, zarówno przed jak i po zszyciu, lekiem znieczulającym. W badaniu przeprowadzonym w Indiach w 2017 roku (operacja AH) porównano metodę przemywania rany operacyjnej bupiwakainą z dodatkiem deksmedetomidyny (agonistą rec.  $\alpha$ -2) do samej bupiwakainy. Grupa pacjentek z koanalgetykiem wykazała niższe wartości bólu przez 12 h po zabiegu (ocena bólu w spoczynku) oraz przez 6 h po zabiegu (ocena bólu podczas kaszlu), a także niższe 24-godzinne zapotrzebowania na morfinę [30].

Zastosowanie multimodalnej analgezji wyprzedzającej (dożylny flurbiprofen, zewnątrzoponowy fentanyl i ketamina - w 3. różnych kombinacjach) w zabiegach AH skutkowało obniżeniem bólu we wszystkich punktach kontrolnych w skali VAS, mniejszym zużyciem opioidu w czasie 24 h po operacji, opóźnionym czasem podaży pierwszej dawki opioidu po operacji w porównaniu do grupy kontrolnej. W 1. i 2. dniu po operacji u pacjentek otrzymujących analgezję wyprzedzającą wykazano znacząco niższy poziom wskaźników zapalnych i stresowych (kortyzol, glukoza, interleukina-6, TNF- $\alpha$ ). Standardowa analgezja poooperacyjna we wszystkich grupach obejmowała fentanyl PCA (ang. *patient controlled analgesia* - analgezja sterowana przez pacjenta) [28].

W 2014 roku Santoso i wsp. udowodnili, że od czasu wprowadzenia MMA do protokołu leczenia bólu po AH (wskazania nowotworowe) długość hospitalizacji pacjentek zmniejszyła się z 3,3 do 1,6 dnia po operacji. W skład MMA wchodziły: gabapentyna i paracetamol przedoperacyjnie; a poooperacyjnie gabapentyna, paracetamol, ketorolak podawane w określonych odstępach czasu, morfina PCA oraz oksykodon/paracetamol na życzenie. Grupę kontrolną stanowiły natomiast pacjentki otrzymujące tylko morfinę PCA [6].

W badaniu Herringa i wsp. w 2014 r. wykazano, iż włączenie paracetamolu *i.v.* (podanie co 6 h) do protokołu analgetycznego po zabiegach histerektomii zmniejszyło zużycie opioidu podstawowego o 31% (poooperacyjnie) i 26% (okołooperacyjnie) [31]. Od tej pory paracetamol był coraz częściej badany pod kątem włączenia go do protokołów MMA w zabiegach ginekologicznych. W 2018 roku w dużym badaniu retrospektywnym (n=9767), dotyczącym m.in. histerektomii, porównano skuteczność leczenia bólu poooperacyjnego z zastosowaniem paracetamolu podawanego dożylnie i doustnie Grupa z podaniem *i.v.* paracetamolu wykazała krótszy czas hospitalizacji oraz mniejsze zużycie ekwiwalentów morfiny przy zbliżonych kosztach leczenia w porównaniu do grupy z podaniem *p.o.*[5].

### 3. Opioidowe leki przeciwbólowe

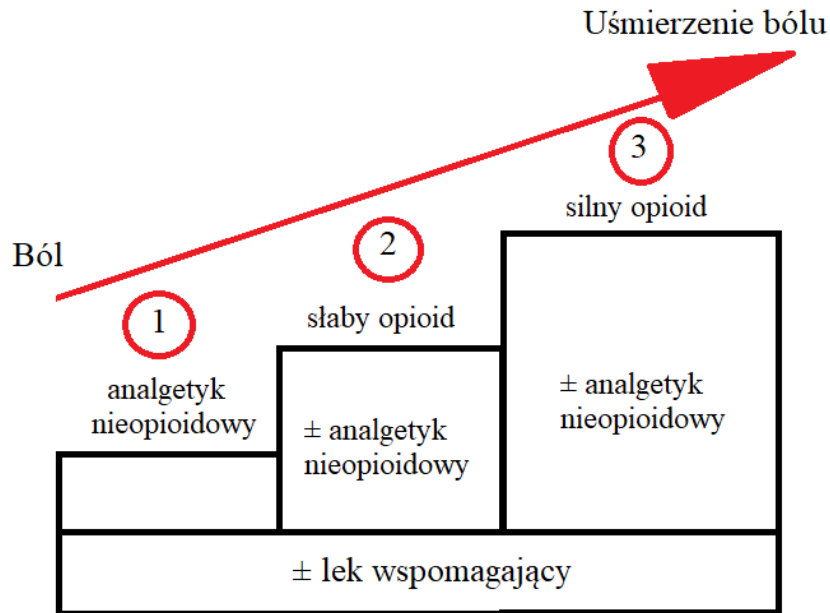
Analgetyki opioidowe (AO) wykazują efekt przeciwbólowy w bólach o natężeniu od średniego do silnego. Pierwotnie były to naturalne preparaty otrzymywane z soku maku lekarskiego *Papaver Somniferum* (opium). Prekursorem jest morfina, wyizolowana z opium w XIX wieku. Innym naturalnym opiatem jest kodeina. Pozostałe AO są syntetyczne lub półsyntetyczne. Wszystkie AO powodują analgezę na skutek wiązania się z receptorami opioidowymi. Są to receptory sprzężone z białkiem G, zlokalizowane w tych obszarach mózgu i rdzenia kręgowego, które są odpowiedzialne za transmisję i percepcję bodźców bólowych. Receptory te występują również w tkankach obwodowych i na zakończeniach obwodowych nerwów czuciowych. Obecnie wyróżnia się 3 główne typy receptorów opioidowych: MOR (mi,  $\mu$ ); KOR (kappa,  $\kappa$ ) oraz DOR (delta,  $\delta$ ). Receptorów sigma,  $\sigma$ , z którymi wiążą się niektóre opioidy, nie zalicza się do rodziny receptorów opioidowych. Reakcja agonisty z odpowiednim receptorem prowadzi do następujących efektów: spadek stężenia cyklicznego AMP (cAMP) i następczy wzrost poziomu jonów potasu ( $K^+$ ), a dla receptora  $\kappa$ : spadek poziomu jonów wapnia ( $Ca^{2+}$ ). AO zamykają napięciowo zależne kanały wapniowe w presynapsie i redukują uwalnianie neurotransmiterów. Z kolei poprzez otwieranie kanałów potasowych powodują hiperpolaryzację neuronów. Ponadto hamują bezpośrednio transmisję bólu w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego (DRG) i zmniejszają uwalnianie neuroprzekaźników związanych z nocycepcją w pierwszorzędnych neuronach aferentnych. Różne typy receptorów wpływają na różne efekty działania opioidów (Tabela 2) [8,32].

Tabela 2. Konsekwencje aktywacji receptorów opioidowych [8].

Odpowiedź farmakologiczna	Receptor $\mu 1$	Receptor $\mu 2$	Receptor $\kappa$
analgezia	+	+	+
dysforia			+
euforia		+	
zależność fizyczna		+	
depresja oddechowa		+	
zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego		+	

Ze względu na siłę działania dzielimy AO na:

- słabe opioidy (kodeina, dihydrokodeina, tramadol) - II stopień drabiny analgetycznej wg WHO
- silne opioidy (morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon, oksykodon) - III stopień drabiny analgetycznej wg WHO (Rycina 3)



Rycina 3. Drabina analgetyczna według WHO [33].

Ze względu na powinowactwo do receptorów opioidowych wyróżniamy:

- pełnych agonistów (morfina, oksykodon, fentanyl)
- częściowych agonistów (tramadol)
- leki o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych (buprenorfina, nalbufina)
- antagonistów (nalokson, naltrekson).

Przy łącznym zastosowaniu częściowego agonisty z pełnym agonistą zostaje zmniejszony efekt agonistyczny pełnego agonisty. Pełnych agonistów receptora opioidowego charakteryzuje brak efektu pułapowego. Ich działanie analgetyczne zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia (dawki), a czynnikiem limitującym ich stosowanie są działania niepożądane, będące wynikiem aktywacji receptorów opioidowych w poszczególnych narządach. Najważniejsze farmakodynamiczne efekty AO podsumowano w Tabeli 3. Pełni antagoniści receptora opioidowego łączą się z nim i w ten sposób go blokują, znosząc tym samym działanie agonistów. Silnych antagonistów wykorzystano w leczeniu zatrucia oraz znoszeniu depresji oddechowej wywoływanej opioidami. Leki o mieszanych właściwościach teoretycznie

wykazują efekt pułapowy, choć np. dla buprenorfiny udowodniono, że efekt pułapowy odnosi się do działania depresyjnego na układ oddechowy, a nie dla działania przeciwbólowego [8,23].

Tabela 3. Działanie farmakodynamiczne AO [8].

Układy	Efekt
OUN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analgezja</li> <li>• wpływ na nastrój (euforia)</li> <li>• zahamowanie odruchu kaszlu</li> <li>• zwężenie źrenic</li> <li>• nudności i wymioty</li> <li>• sedacja</li> <li>• supresja ośrodka oddechowego</li> </ul>
sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓zapotrzebowania serca na tlen</li> <li>• wazodylatacja</li> <li>• ↓ciśnienia krwi</li> </ul>
pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ciśnienia w drogach żółciowych</li> <li>• zaparcia</li> </ul>
moczowo-płciowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑napięcia zwieracza pęcherza moczowego</li> <li>• przedłużenie porodu</li> <li>• zatrzymanie moczu</li> </ul>
neuroendokryny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hamowanie uwalniania hormonu luteinizującego (LH)</li> <li>• ↑uwalniania hormonu antydiuretycznego (ACTH) i prolaktyny</li> </ul>
immunologiczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• supresja aktywności komórek NK (<i>natural killers</i>)</li> </ul>
skóra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd</li> <li>• zaczerwienienie</li> </ul>

Poszczególne leki z tej grupy oprócz stopnia powinowactwa różnią się między sobą lipofilnością (a co za tym idzie, szybkością przenikania bariery krew-mózg), biologicznym okresem półtrwania, czasem działania, drogami eliminacji, rodzajem metabolizmu, a także dodatkowymi niezwiązanymi z receptorami opioidowymi działaniami np. wiązanie się z innymi typami receptorów, wpływ na neurotransmisję przekaźników.

Dawki opioidów należy dobierać indywidualnie, kierując się wynikiem oceny bólu i ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Uznaje się, że leki te wywierają lepsze efekty w farmakoterapii bólu o charakterze ciągłym, chociaż są wśród nich leki stosowane z wyboru w leczeniu bólu ostrego, w tym pooperacyjnego. Podstawą organizacji leczenia AO powinno być: wybór opioidu, dawka, czas podawania, przerwy między kolejnymi dawkami i sposób

podawania. W praktyce zaleca się ustawianie dawki dla poszczególnego pacjenta poprzez „miareczkowanie” leku. Ta metoda polega na podaży z początku najmniejszej zalecanej dawki opioidu (pacjent niestosujący wcześniej AO) i stopniowemu jej zwiększaniu, aż do uzyskania zadowalającego efektu przeciwbólowego lub do pojawienia się niedających się tolerować działań niepożądanych. W przypadku zmiany jednego opioidu na drugi (tzw. „rotacja”), podanie drugiego leku rozpoczyna się od dawki ekwianalgetycznej (równoważnej). Jest to taka dawka, określona w piśmiennictwie, która dla różnych opioidów powoduje tożsamy efekt analgetyczny.

Długotrwałe stosowanie AO może prowadzić do tolerancji, co wymaga podaży coraz większych dawek w celu utrzymania efektu działania. Z kolei działanie na tzw. układy nagrody obecne w strukturach OUN i niekiedy występujący efekt euforyczny predysponuje te leki do nadużywania ze względów pozamedycznych, dlatego też ich obrót podlega ścisłej kontroli. Mechanizm powstawania tolerancji na opioidy wiąże się ze zmianami w funkcjonowaniu OUN oraz konformacji receptorów opioidowych, które czasem mogą wykazywać również działanie pronocyceptywne. Odnotowano także zjawisko tzw. „hiperalgezji opioidowej”, czyli obniżenia progu bólowego przez długotrwałe stosowanie silnych opioidów [34].

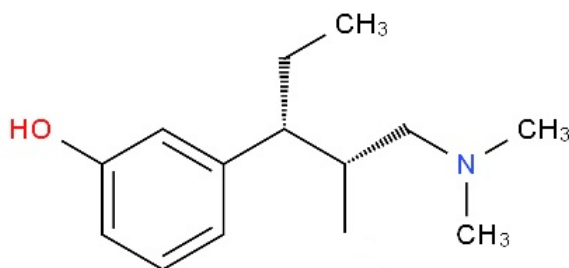


## 4. Tapentadol

Tapentadol (TAP) został odkryty w latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku jako pochodna kolejno: morfiny, tramadolu, metabolitu tramadolu. Jest lekiem opioidowym, zsyntezowanym z tramadolu. Synteza obejmowała 4 etapy: otwarcie struktury cykloheksanu, zmiana struktury z pro-leku na substancję aktywną, wybór 1 enancjomeru oraz wymianę czwartorzędowej grupy hydroksylowej (Rycina 4). Pierwsze badania kliniczne z wykorzystaniem tapentadolu prowadzono od 2005 roku [13]. Pierwszy raz został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku (postać konwencjonalna, doustna) do leczenia bólu ostrego o średnim i dużym nasileniu. W 2011 zarejestrowano w USA tabletki o przedłużonym uwalnianiu. W Polsce zarejestrowano tabletki konwencjonalne i o przedłużonym uwalnianiu w 2011 roku, a w 2013 roztwór do stosowania doustnego. W Polsce TAP znajduje się w wykazie środków psychotropowych grupy IV-P [8,35,36].

### 4.1. Budowa chemiczna i właściwości fizykochemiczne [37]

- Nazwa chemiczna: 3-[(1R,2R)-3-(dimetylamino)-1-etyl-2-metyl-propyl] fenol
- Występuje w postaci pojedynczego enancjomeru(38)
- Pochodne stosowane w leczeniu: chlorowodorek tapentadolu
- Nazwy handlowe: Nucynta<sup>®</sup>, Palexia<sup>®</sup>
- Kod ATC: N02AX06
- Wzór sumaryczny: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO
- Wzór strukturalny



Rycina 4. Wzór strukturalny tapentadolu [37].

#### 4.2. Mechanizm działania (właściwości farmakodynamiczne)

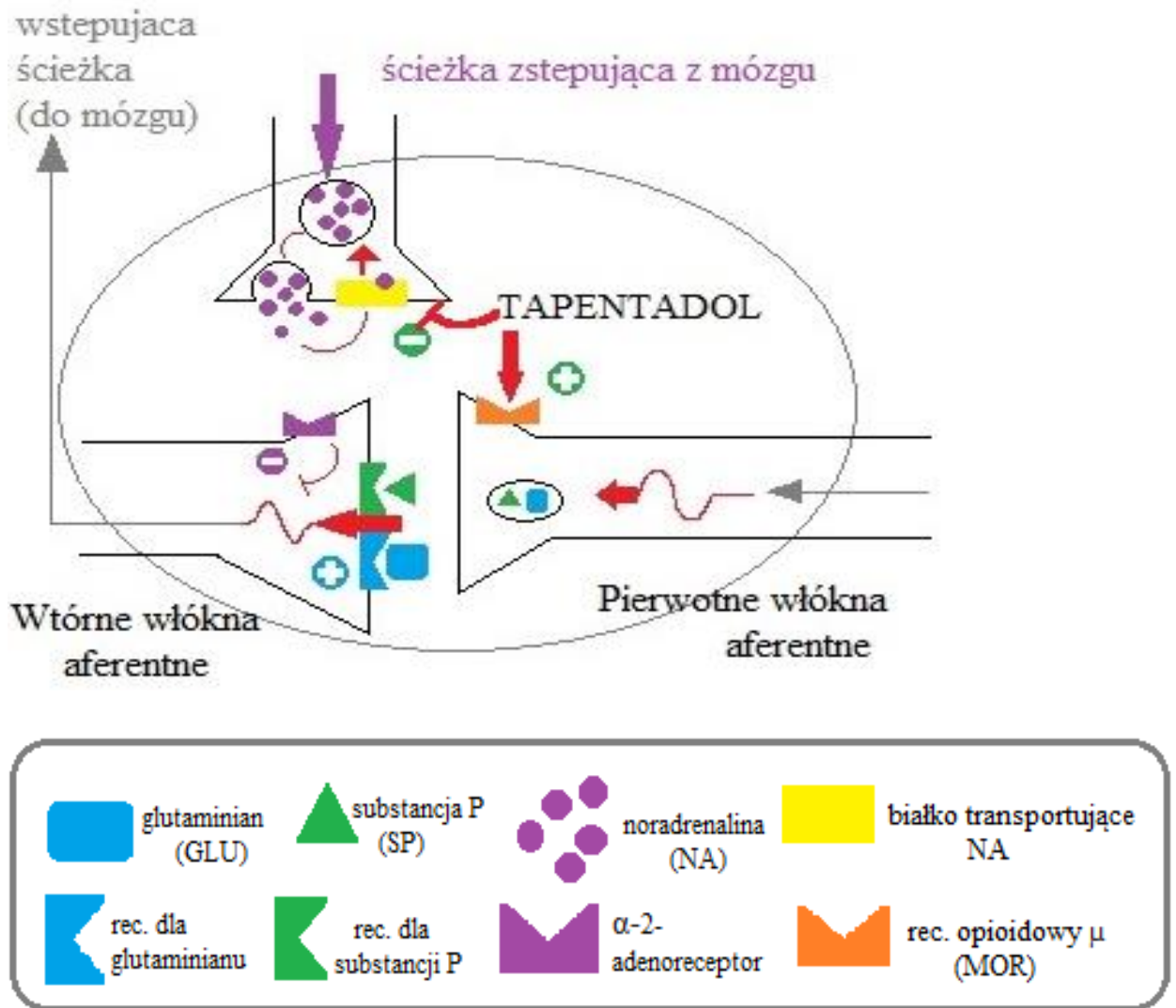
TAP jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy leków: połączeniem agonisty receptora opioidowego  $\mu$  (MOR- $\mu$ -*opioid receptor agonist*) i inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI- *noradrenaline reuptake inhibitors*). Oba mechanizmy działania oraz ich hiperaddytywny efekt zostały udowodnione w badaniach na modelach zwierzęcych (farmakologicznych, neurochemicznych, neuronowych, behawioralnych) [39-43].

Za powinowactwo do MOR odpowiada fragment dimetyloaminometylowy, przy czym powinowactwo to jest określane jako 18-50-krotnie mniejsze od morfiny (MF) [44-45]. Opioidowy mechanizm działania polega na hamowaniu wstępujących sygnałów bólu w tkankach obwodowych, rdzeniu kręgowym i mózgu, związanych z pobudzeniem MOR. Składowa NRI z kolei wzmacnia zstępujące ścieżki modulacji sygnału bólowego. NA wiąże się z pre- i postsynaptycznymi receptorami  $\alpha_2$ , hamując transmisję synaptyczną poprzez aktywację postsynaptycznych kanałów potasowych i blokadę presynaptycznych kanałów wapniowych [38,46]. Schemat obu mechanizmów działania jest przedstawiony na Rycinie 5.

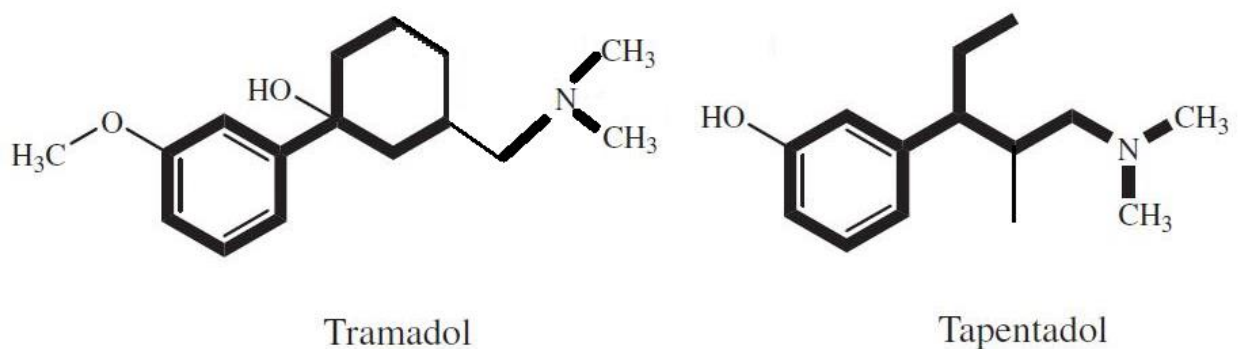
Jednocześnie w badaniach klinicznych TAP, podawany *i.v.*, wykazuje jedynie 2-3-krotnie słabsze działanie analgetyczne niż morfina, co wskazuje na znaczenie nieopiodowego mechanizmu działania leku [8,38].

W modelu bólu neuropatycznego komponenta noradrenergiczna odgrywa dominującą rolę, co zostało udowodnione przy użyciu antagonistów MOR i receptora  $\alpha$ -2-adrenergicznego (odpowiednio: naloksonu i johimbiny). W tym samym modelu udowodniono, że oba mechanizmy działania TAP współdziałają ze sobą i wykazują wzajemną synergistyczną relację [43,47].

Pod tym względem TAP wykazuje podobieństwo do tramadolu. Tramadol oprócz częściowego agonizmu w stosunku do MOR, wpływa także na obrót serotoniny (5-HT) i NA poprzez hamowanie ich wychwytu zwrotnego. Budowa chemiczna obu leków wykazuje podobieństwa (Rycina 6), z tym, że TAP występuje w postaci pojedynczego enancjomeru, podczas gdy tramadol jest mieszaniną racemiczną dwóch aktywnych farmakologicznie enancjomerów, z których każdy ma inny profil działania. Metabolity TAP są nieaktywne, podczas gdy aktywny metabolit tramadolu, O-desmetyltramadol (M1) wykazuje kilkukrotnie silniejsze działanie od substancji macierzystej. Metabolit ten powstaje przy udziale enzymów CYP2D6. Grupa tych enzymów wykazuje polimorfizm genetyczny i u tzw. „słabych metabolizerów” może wystąpić brak lub słabe działanie przeciwbólowe tramadolu. Efekt ten nie występuje w przypadku TAP [48,49].



Rycina 5. Mechanizmy działania tapentadolu [38].



Rycina 6. Wzory strukturalne tapentadolu i tramadolu (wspólne części zostały pogrubione) [37,50].

Na modelu zwierzęcym Torres-Sanchez i wsp. udokumentowali, że neuropatia cukrzycowa indukowana streptozocyną osłabia ekspresję receptorów opioidowych, a wzmacnia zmiany

neuroplastyczne w LC (*locus coeruleus* - jądro sinawe, regulowane zarówno przez system noradrenergiczny, jak i opioidowy). Te wyniki sugerują, że mechanizm TAP w leczeniu neuropatii cukrzycowej zależy głównie od składowej noradrenergicznej [51].

### 4.3. Właściwości farmakokinetyczne

#### 4.3.1. Absorpcja

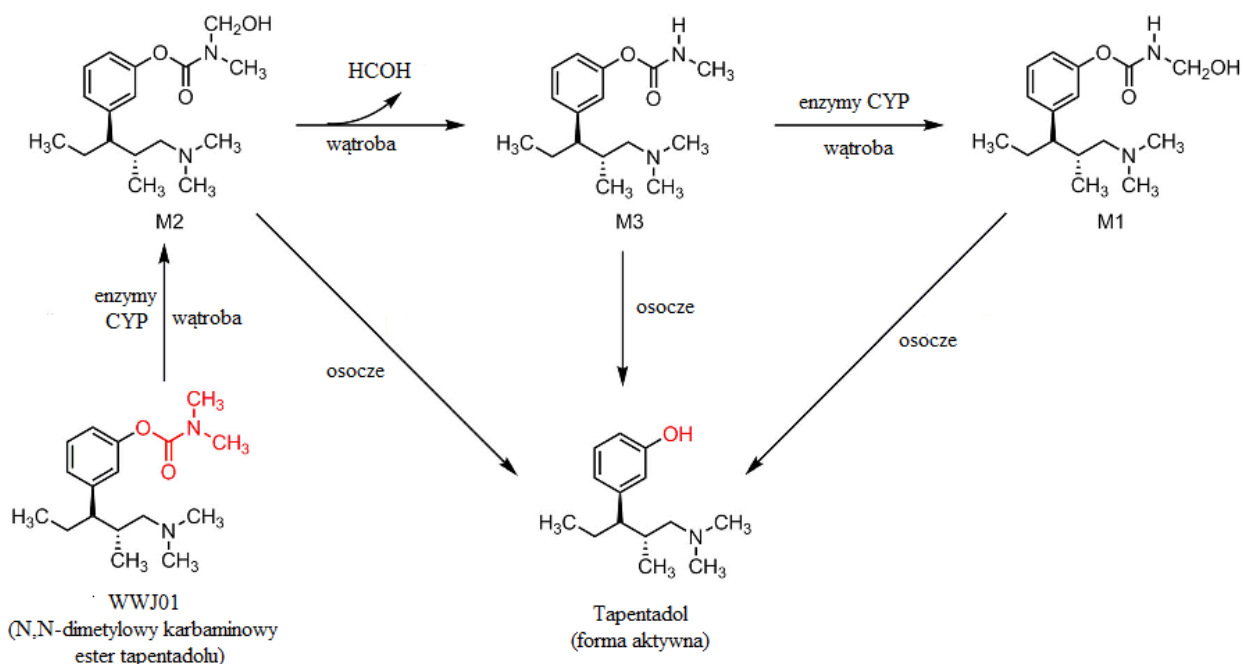
- Biodostępność – ok. 32% [52,53].

Niska biodostępność na czczo jest spowodowana intensywnym metabolizmem pierwszego przejścia. Wysokokaloryczny i wysokotłuszczowy pokarm wpływa na wzrost AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu) oraz na  $C_{maks}$  (stężenie maksymalne) - odpowiednio o 8-17% i 17-18% [54-56]. Nie wykazano, że te zmienności mają znaczenie kliniczne, dlatego uznano, że produkt może być podawany z posiłkami lub niezależnie od nich.

- $t_{maks}$ =85 min (postać konwencjonalna) i 3-6 h (postać o przedłużonym uwalnianiu) po podaniu *p.o.*[55,56]

TAP w zakresie dawek terapeutycznych wykazuje wzrost  $C_{maks}$  i AUC proporcjonalny do dawki. Po podaniu postaci konwencjonalnej działania analgetyczne obserwuje się po 30 min., zarówno w przypadku bólu nocycyptywnego, jak i przewlekłego neuropatycznego [38,55,57].

Niska biodostępność leku skłania badaczy do poszukiwania dróg polepszenia wchłaniania leku. Istnieją doniesienia o pochodnej karbaminowej tapentadolu, mogącej być pro-lekiem dla TAP. W badaniu Li i wsp. zsyntezowano 3 takie pochodne, z których jedna (WWJ01) po inkubowaniu w zawieszynie ludzkich mikrosomów została przekształcona do aktywnego związku tapentadolu. Pochodna ta charakteryzowała się dobrą stabilnością w buforze fosforanowym o różnych zakresach pH (tylko 3% leku uległo nieenzymatycznej hydrolizie) oraz w symulowanym płynie żołądkowo-jelitowym, szczurzym osoczu i homogenacie tkanek (również wątrobowym). Enzymatyczna biotransformacja pro-leku nastąpiła tylko w przypadku inkubacji w zawieszynie mikrosomalnej. Pozwala to przypuszczać, że nowy pro-lek będzie charakteryzował się rzadszym występowaniem działań żołądkowo-jelitowych, gdyż omijany jest efekt bezpośredniego działania TAP na receptory opioidowe w ścianie przewodu pokarmowego. Nowy związek wykazywał się 2,3-krotnie większą biodostępnością niż TAP [35]. Na Rycinie 7 przedstawiono potencjalnie nowy pro-lek i schemat jego enzymatycznej biotrasformacji do TAP.



Rycina 7. Enzymatyczna biotransformacja pochodnej karbaminowej do TAP [35].

#### 4.3.2. Dystrybucja: [8,52]

- $V_d=540\pm 98$  l (po podaniu *i.v.*)
- Wiązanie z białkami 20%

Taka duża objętość dystrybucji wskazuje na duże powinowactwo do tkanek oraz na kumulowanie się leku w organizmie. Relatywnie niskie wiązanie leku z białkami nie predysponuje leku do interakcji na etapie dystrybucji.

#### 4.3.3. Metabolizm

Biotransformacja TAP u ludzi jest niemal całkowita (97%), tylko 3% dawki wydala się przez nerki w postaci niezmienionej. 70% leku ulega szybkiej glukuronidacji w miejscu fenolowej grupy hydroksylowej przez enzymy UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 (UDP-glukuronylotransferaza). Pochodnymi są: glukuronid (55%) i siarczan (15%) tapentadolu. Enzymy katalizujące te reakcje nie wysycają się łatwo, mają dużą wydajność, co sprawia, że lek nie jest podatny w dużym stopniu na interakcje [35,55].

Ponadto 13% leku ulega demetylacji przy udziale CYP2C9 i CYP2C19 do N-desmetylotapentadolu, a 2% leku jest przekształcane do hydroksytapentadolu przez

CYP2D6. Pochodne te są dalej sprzęgane. Wszystkie metabolity są farmakologicznie nieaktywne [55,56].

W badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji tapentadolu z: paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, naproksenem, omperazolem, metoklopramidem, probenecydem. TAP nie wpływa na enzymy mikrosomalne, w tym CYP450, co również zmniejsza ryzyko interakcji [8,16].

#### 4.3.4. Eliminacja

- Biologiczny okres półtrwania
  - postać konwencjonalna:  $t_{0,5}=4,9$  h(52),  $t_{0,5}=4$  h [53]
  - postać o przedłużonym uwalnianiu (ER)  $t_{0,5}=5-6$  h
- Klirens całkowity po podaniu *i.v.*  $Cl=1530\pm 177$  ml/min [56]

TAP i jego metabolity są w ciągu 5 dni od podania w 99,9% wydalane przez nerki. W ciągu pierwszych 24 h tą drogą wydalana się 95% leku [38].

#### 4.4. Dawkowanie

Dawka leku powinna być dobrana indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia bólu, wcześniejszego leczenia opioidami i możliwości monitorowania pacjenta. Rekomendowana dawka początkowa (postać konwencjonalna) wynosi 50 mg co 4-6 godzin, mogą być konieczne większe dawki początkowe u pacjentów z silnym bólem lub w przypadku wcześniejszego stosowania opioidów. Jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli bólu, następna dawka może być przyjęta po 1 godzinie od dawki poprzedniej. Miareczkowanie przeprowadza się do momentu uzyskania zadowalającej kontroli bólu lub do wystąpienia działań niepożądanych. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg (700 mg pierwszego dnia stosowania), ponieważ dla większych dawek nie przeprowadzono badań klinicznych [8,55,56].

Po ustaleniu zapotrzebowania dobowego na lek można zastosować formy o przedłużonym uwalnianiu. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu stosuje się co 12 godzin. W przypadku dłuższego stosowania zaleca się odstawiać lek stopniowo, zmniejszając sukcesywnie dawkę, aż do całkowitego wycofania. Takie postępowanie pozwala uniknąć objawów odstawienia [8,55,56].

W przypadku stosowania TAP zamiast innego, wcześniej stosowanego opioidu (tzw. rotacja) należy wziąć pod uwagę przelicznik dawek równoważnych (ekwiwalentnych). Takie dane są dostępne w doniesieniach naukowych i są zebrane w Tabeli 4.

Tabela 4. Dawki ekwiwalentne dla TAP najczęściej stosowanych opioidów [16,46,58].

	morfina <i>p.o.</i>	fentanyl TTS / <i>s.l.</i>	oksykodon <i>p.o.</i>	tramadol <i>p.o.</i>	buprenorfin a TTS / <i>s.l.</i>
przykładowa dawka TAP	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	
odpowiadająca dawka leku 2.	30 mg	0,3 mg/dobę	20 mg	200 mg	
wskaźnik konwersji [46,58]	1: 3,3	1: 333,3	1:5	2:1	
wskaźnik konwersji [16]	1:2,9 (ER) 1:3,0 (IR)	1:224 (ER) 1:251 (IR)	1:4,3 (ER) 1:5,3 (IR)		1:170 (IR) 1:210 (ER)

IR – postać o natychmiastowym uwalnianiu; ER - postać o przedłużonym uwalnianiu; *s.l.* – podanie podjęzykowe; *p.o.* – podanie doustne; TTS – transdermalny system terapeutyczny

#### 4.4.1. Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów [8,55,56]

- Populacja pediatryczna: brak badań klinicznych i rejestracji; nie stosować

W 2015 roku Borys i wsp. zebrali dane na temat tapentadolu z amerykańskiego systemu rejestracji zatruć u dzieci. W ciągu 6 lat zarejestrowano 104 pojedyncze zatrucia tapentadolem. U 92,3% małych pacjentów ekspozycja na lek nie wywarła efektu lub odnotowano minimalny wpływ. Głównym zarejestrowanym działaniem niepożądanym było oszołomienie. Poza tym odnotowano: letarg, nudności, wymioty, tachykardię, zawroty głowy. W dwóch przypadkach (dzieci w wieku 9 miesięcy i 16 miesięcy) rozwinęła się: depresja oddechowa, duszność, oszołomienie i śpiączka, skutkujące zagrożeniem życia. U tych dwojga dzieci nie określono przyjętej dawki, a jedynie liczbę przypadkowo zażytych tabletek (odpowiednio 1 i 2). W 6. innych przypadkach skutki działania leku odnotowano jako średnie. W 7. przypadkach wymagane było leczenie naloksonem [59].

W 2019 roku opublikowano wyniki badania klinicznego na grupie (n=66) pacjentów w wieku 2-18 lat [60]. Ich rezultat wskazuje, iż dawka 1 mg/kg m.c. skutkuje stężeniami leku na

poziomie podobnym do tych zaobserwowanych u dorosłych. Tolerancja leku także była dobra. Jedyną różnicą były niższe niż u dorosłych stężenia metabolitu – glukuronianu tapentadolu. Autorzy argumentują, że zjawisko to może wynikać z większej zawartości wody w organizmach dzieci, ale ponieważ metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie zaobserwowane odmienności nie mają znaczenia klinicznego. Wskazania rejestracyjne w tej grupie wiekowej nie zostały póki co zmienione.

- Kobiety ciężarne: stosowanie jest dozwolone tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie leku na rozwój noworodka. Lek został sklasyfikowany przez FDA do kategorii C [61].
- Kobiety karmiące: nie zaleca się stosowania podczas karmienia piersią, substancja przenika do mleka.
- Populacja geriatryczna: u pacjentów >65 r.ż. nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że współwystępują schorzenia wątroby i nerek.
- Schorzenia wątroby (łagodne i umiarkowane): leczenie rozpoczynać od możliwie najniższej dawki (50 mg) i podawać nie częściej niż co 8 h (lub co 24 h [16]), maksymalna dawka 150 mg/dobę. W ciężkich schorzeniach wątroby (wartości 10-15 w skali Child-Pugh) nie stosować.
- Schorzenia nerek: łagodna i umiarkowana niewydolność nerek nie wymaga dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) nie stosować (brak badań klinicznych) [38].

#### **4.5. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu ostrym**

Skuteczność analgetyczna TAP została dowiedziona w badaniach przedrejestracyjnych u pacjentów z bólem ostrym po zabiegach ortopedycznych, stomatologicznych i brzusznych [8,10].

W 2015 roku porównano bezpośrednio TAP i tramadol w leczeniu bólu po operacjach kardiologicznych. Oba związki wykazują podobną budowę chemiczną i podobne mechanizmy działania. TAP w tym badaniu wykazał statystycznie lepszą analgezję w trzeciej godzinie po zabiegu, niższe wartości bólu przy kaszlu oraz rzadsze epizody PONV [48].

W analizie farmakoekonomicznej z 2013 roku oszacowano potencjalne oszczędności z wprowadzenia TAP IR zamiast oksykodonu IR u pacjentów z bólem pooperacyjnym. Autorzy założyli, bazując na dostępnych wtedy wynikach badań, że zmiana leku będzie się wiązała z



obniżeniem występowania PONV, a tym samym obniżeniem kosztów. Oszacowano spadek wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych o  $n=10$  na potencjalnej grupie  $n=1500$  pacjentów, jeśli u 5% pacjentów zmieniono by OXY na TAP. Łączne potencjalne oszczędności w skali Stanów Zjednoczonych wyniosłyby według autorów 26491 USD (dolarów amerykańskich) w przypadku wystąpienia mdłości, 12212 USD w przypadku wymiotów i 7187 USD przy wystąpieniu zaparć. Liczby te są znaczące, jednakże ich przełożenie na polskie warunki jest trudne. W Polsce obecnie tapentadol kosztuje około 4-krotnie więcej niż oksykodon, a i koszty związane z leczeniem działań niepożądanych są trudne do oszacowania [62].

TAP okazał się skutecznym analgetykiem stosowanym w premedykacji. Na godzinę przed laparoskopową cholecystektomią podano pacjentom 75 mg TAP IR. Druga grupa pacjentów otrzymała *placebo*, dalszy protokół anestezjologiczny wyglądał identycznie. Czas do momentu podania pierwszej dawki analgetyku pooperacyjnego był niższy w grupie TAP. Liczba pacjentów potrzebujących dodatkowej analgezji ratunkowej oraz całkowita liczba dawek analgetyków była niższa w grupie TAP. Różnice były istotne statystycznie [11].

#### **4.6. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu przewlekłym nienowotworowym**

U pacjentów z bólem przewlekłym, wymagających długoterminowego leczenia przeciwbólowego, postaci leków o przedłużonym uwalnianiu (ER) pozwalają na zmniejszenie częstotliwości dawkowania i stałą kontrolę bólu. W Europie postać ER tapentadolu jest dedykowana leczeniu silnego bólu przewlekłego, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy użyciu środków opioidowych. Z kolei w Stanach Zjednoczonych postać ta ma wskazania w leczeniu średniego do silnego bólu przewlekłego, kiedy pacjent wymaga podaży opioidowych leków przeciwbólowych w określonych odstępach czasu. Dodatkowo w USA od 2012 roku TAP jest zalecany do leczenia obwodowej neuropatii cukrzycowej, a w Kanadzie od 2014 jest czwartą linią leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego [16,17].

Wyniki pochodzące z modeli zwierzęcych sugerują, że w bólu przewlekłym, zwłaszcza neuropatycznym, mechanizm NRI odgrywa kluczową rolę i przewyższa działania składowej opioidowej [38,39]. W leczeniu bólu neuropatycznego związanego z cukrzycą mechanizm TAP polega na aktywacji dróg zstępujących inhibicji noradrenergicznej. Jako, że komponenta opioidowa tłumia ból nocyceptywny, komponenta noredrenergiczna wpływa na modulację i wzmacnia hamujące systemy kontroli, które wpływają na transmisję bólu [38].

Opublikowanych wyników badań klinicznych z użyciem TAP w bólu przewlekłym nienowotworowym jest bardzo wiele. TAP był oceniany z pozytywnym skutkiem w leczeniu: przewlekłego bólu pleców (ból umiarkowany do silnego), bólu zwyrodnieniowego kolana, bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii półpaścowej, wylewu, urazu. Średnie wartości bólu zmniejszały się z początkowego 7,6 do 3,4 po 4 tygodniach i pozostawały stabilne przez okres trwania badania (2 lata). Dodatkowo u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową TAP podnosił jakość życia. Średnie dawki wystarczające do skutecznej kontroli bólu wynosiły od 203,7 mg (w przypadku stosowania koanalgetyków) do 418,6 mg, w zależności od rodzaju bólu. W przypadku bólu mieszanego (nocyceptywnego i neuropatycznego np. ból dolnego odcinka pleców) pacjenci wymagali większych dawek TAP, niż gdy ból był sklasyfikowany jako wyłącznie neuropatyczny [39]. W tych analizach porównywano skuteczność TAP do oksykodonu i wyniki wypadały korzystniej dla nowego analgetyku. Jednakże pierwsze, duże badania kliniczne były przeprowadzane na zlecenie producenta TAP. Późniejsze badania i analizy, przeprowadzane przez niezależnych badaczy nie zawsze potwierdzały pierwotną wyższość nowego leku nad „starymi” [10,16].

W metaanalizie z 2014 roku porównano TAP z tramadolem w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego różnego pochodzenia (ból mięśniowy, neuropatyczny, zwyrodnieniowy, mieszany). TAP (100-250 mg) okazał się nieznacznie mniej skuteczny od tramadolu (300 mg), ale generował też mniej działań niepożądanych. Ogólny stosunek korzyść-ryzyko dla obu leków okazał się podobny [63]. Z kolei autorzy przeprowadzający metaanalizę porównującą poszczególne opioidy w przewlekłym bólu nienowotworowym wysnuwają wniosek, że nie ma podstaw do przedkładania jednego (nowo wprowadzonego) opioidu ponad inny, standardowy, co w tej konkretnej analizie odnosi się do tapentadolu porównywanego z oksykodonem. Jednocześnie brak bezpośrednich badań porównawczych do innych opioidów, za wyjątkiem oksykodonu wyklucza TAP ze stosowania go jako opioidu pierwszego rzutu w bólu przewlekłym [10,64].

W 2016 roku opublikowano bezpośrednie porównanie TAP z preparatem łączonym oksykodon/nalokson (Targin<sup>®</sup>) w przewlekłym bólu pleców. TAP wykazał się taką samą skutecznością jak Targin<sup>®</sup> w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, przy jednoczesnym lepszym zwalczaniu komponenty neuropatycznej bólu, rzadziej występujących GIAE (ang. *gastrointestinal adverse events* - niepożądane działania żołądkowo-jelitowe) i lepszym ogólnym stanie pacjentów [16,65].

Z kolei we wcześniejszej (2015) metaanalizie dotyczącej różnych badań klinicznych u pacjentów z bólem (ból przewlekły o różnej etiologii, także nowotworowej) porównanie TAP/

Targin<sup>®</sup> wypada na korzyść tego drugiego. Targin<sup>®</sup>, według autorów, powodował znacząco statystycznie mniej zaparć i zawrotów głowy. Skuteczność i częstotliwość pozostałych działań niepożądanych były porównywalne dla obu leków [66].

W 2017 roku Tedeshi i wsp. udowodnili, że stosowanie TAP PR obniża znacząco również przewlekły ból niedokrwienny związany z cukrzycą typu 2 i poprawia jakość życia pacjentów z tą dolegliwością. W tym przypadku mechanizm bólu był związany z obwodową chorobą niedokrwienną kończyn (stopa cukrzycowa). Wiadomo jednak, że u ok. 50% pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 pojawia się neuropatia, a ból u pacjentów ze stopą cukrzycową ma komponentę zarówno nocycyptywną, jak i neuropatyczną. We wspomnianym badaniu stosowano TAP w dawce początkowej 100 mg/24 h, zwiększając stopniowo do 200 lub 300 mg/24 h. Znacząca statystycznie odpowiedź na leczenie pojawiła się po 1 miesiącu stosowania i dalej rosła. Badanie trwało 3 miesiące. Początkowa średnia wartość bólu w skali NRS wynosiła 7,88, a po 3 miesiącach spadła do 2,84. Spadła także znacząco liczba pacjentów z komponentą neuropatyczną bólu [12].

Doniesienia z metaanalizy (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015) dotyczącej stosowania tapentadolu w leczeniu bólu mięśniowego u dorosłych pacjentów także potwierdzają jego skuteczność. Analiza obejmowała 4 duże próby kliniczne (n=4094), dotyczyła bólu zwyrodnieniowego i/lub bólu pleców. TAP był porównywany z oksykodonom w dawkach ekwiwalentnych i *placebo*. TAP wykazał się lepszą skutecznością i bezpieczeństwem niż oksykodon, ale wnioski z tej analizy są ograniczone ze względu na dużą heterogenność prób, częste wycofywanie leku z terapii i różną metodologię (np. różne punkty końcowe lub brak jasno określonych punktów końcowych) [14].

#### **4.7. Skuteczność i bezpieczeństwo w bólu przewlekłym nowotworowym**

Najnowszy raport w bazie Cochrane, dotyczący samego tapentadolu w leczeniu bólu nowotworowego pochodzi z 2015 roku. Autorzy przeprowadzili metaanalizę (n=1029), w której stwierdzili, że TAP (*p.o.*, dawki 50-500 mg/dobę) w leczeniu bólu o średnim i dużym nasileniu wykazał podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa, jak morfina i oksykodon w dawkach ekwiwalentnych. Jednakże wnioski płynące z analizy mają ograniczone zastosowanie (są słabo udokumentowane), gdyż porównywane badania charakteryzowały się małą liczebnością i różną metodologią [13].

Jednakże w raporcie z 2017 roku dotyczącego stosowania opioidów w bólu nowotworowym tylko morfina *p.o.* i transdermalny (TTS- *transdermal therapeutic system*) fentanył spełniły

warunki uśmierzania bólu ze średniego lub silnego do łagodnego w ciągu 14 dni stosowania, z możliwymi do zaakceptowania działaniami niepożądanymi. W analizie brano pod uwagę większość opioidów, w tym również tapentadol. Jednoznaczne porównanie pozostałych opioidów jest trudne ze względu na ogromną różnorodność dostępnych badań, co utrudnia ujednoczenie ich w jednym raporcie [67].

Bezpośrednio porównywano TAP ER i morfinę ER jako leki drugiego rzutu u pacjentów leczonych uprzednio skutecznie innymi opioidami (NRS <4, n=100). Pierwszym opioidem była morfina ER, oksykodon ER lub fentanyl TTS. Po rotacji w przypadku obu leków większość pacjentów w obu grupach pozostała na tym samym poziomie bólu lub odczuła poprawę, przy czym grupa TAP wykazywała mniejszy odsetek niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza zaparcie i wymiotów. W przypadku innych badań związanych ze zmianą opioidu mamy zwykle do czynienia z wymuszoną rotacją, spowodowaną brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi pierwszego leku. W tym wypadku pacjenci wykazywali dobrą kontrolę bólu, co daje nam lepsze ujednoczenie grup badanych, a tym samym wyniki są bardziej miarodajne [46].

W badaniu z 2014 roku na 30 pacjentach z bólem nowotworowym TAP był lekiem drugiego rzutu w przypadku konieczności przerwania terapii opioidem 1. rzutu. Po rotacji pacjenci utrzymali dobrą kontrolę bólu, średnie dawki wystarczające do uśmierzania bólu wynosiły 350-450 mg TAP/24 h i były one dobrze tolerowane. Spośród 30 pacjentów biorących udział w badaniu, 5 przerwało terapię tapentadolem z powodu braku dobrej kontroli bólu pomimo dawek TAP > 600 mg/dobę, a 2 pacjentów zrezygnowało z leku z powodu działań niepożądanych [58].

W japońskim badaniu z 2018 roku w przebiegu bólu nowotworowego neuropatycznego dokonano rotacji z oksykodonu, tramadolu lub fentanylu na TAP, przy czym w przypadku pacjentów stosujących wcześniej OXY lub fentanyl rotacja była płynna, tzn. miareczkowano TAP, jednocześnie utrzymując wcześniejszy lek. Średnie dawki startowe i po wymiareczkowaniu dla TAP wyniosły odpowiednio 69 i 100 mg/24 h. Średni ból zmalał o 1 punkt w skali NRS, przy korzystnym profilu działań niepożądanych (nie zaobserwowano zaostrzenia objawów lub pojawienia się nowych działań niepożądanych). Autorzy przypisują niższe wartości bólu podwójnemu mechanizmowi działania TAP, mimo iż różnica nie była istotna statystycznie. Jednocześnie nie odnotowano zmian w bólu spowodowanym ruchem oraz w ogólnym samopoczuciu pacjenta. Korzyści z zastosowania TAP obserwowano wyłącznie w odniesieniu do objawów bólu neuropatycznego [68].

Badacze niemieccy w 2018 roku podsumowują artykuły dotyczące rotacji opioidów w bólu nowotworowym. TAP, oksymorfon i metadon były opioidami, które występowały tylko jako druga linia leczenia, podczas gdy morfina, fentanyl, oksykodon (OXY), buprenorfina i hydromorfon były lekami pierwszego lub drugiego rzutu. W większości przypadków dawka drugiego leku musiała być zwiększona w porównaniu do dawek obliczonych pierwotnie (za wyjątkiem zmiany na metadon) w celu utrzymania zadowalającej analgezji. Działania niepożądane po rotacji zmniejszyły się w nielicznych przypadkach, ale generalnie pacjenci byli zadowoleni ze zmiany leku. Żaden z porównywanych leków nie wykazał się szczególnymi właściwościami, które wyróżniałyby go spośród innych [69].

Matsuura i wsp. opublikowali opis przypadku skutecznego połączenia TAP i OXY w leczeniu opornego bólu związanego z przerzutami nowotworu piersi. Pacjentka wcześniej była leczona nieskutecznie oksykodonom, NLPZ-ami i paracetamolem. Później włączono adiuwanty: pregabalinę i gabapentynę, które jednak nie mogły być dłużej stosowane ze względu na działania niepożądane. Połączenie TAP-OXY okazało się skuteczne i nie zaobserwowano jego niepożądanych skutków [70].

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi, pojawiającymi się w  $\geq 10\%$  przypadków zażywania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu są: mdłości, zawroty głowy, wymioty, senność, ból głowy [50]. Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe (GIAE) są najczęściej kojarzonymi skutkami stosowania opioidów i tutaj zmniejszone powinowactwo tapentadolu do MOR jest korzystną właściwością i pozwala uzyskać efekt „oszczędzania opioidów”. W badaniach klinicznych występowanie GIAE tapentadolu najczęściej porównywano do oksykodonu. Tolerancja tapentadolu w wielu z tych badań była lepsza niż w przypadku oksykodonu (rzadsze działania niepożądane, mniejsza częstość odstawienia leku). Odsetek odstawienia leku ze względu na działania niepożądane był dla TAP zbliżony do *placebo*. Zaparcia przy stosowaniu TAP ER są mniej liczne niż w przypadku użycia oksykodonu ER [8,14,16,38,39] i jednocześnie bardziej powszechne przy stosowaniu preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Z kolei wymioty są częściej obserwowane w przypadku stosowania tabletek konwencjonalnych [38].

TAP, ze względu na mniejsze powinowactwo do MOR, wykazuje także niższy odsetek innych działań niepożądanych, kojarzonych z agonistami MOR. I tak, w badaniach na zwierzętach i u ludzi, TAP powodował mniejsze osłabienie funkcji poznawczych (mniejsza

redukcja neurogenezy) niż klasyczne opioidy [71], mniejsze obniżenie poziomu androgenów u mężczyzn (45,5% pacjentów stosujących Targin<sup>®</sup> w porównaniu do 10,5% pacjentów otrzymujących TAP) [39], słabszy wpływ na obniżenie gęstości kości [72]. Jako, że TAP jest opioidem i wykazuje działanie na OUN, producent ostrzega przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn po zażyciu leku. Jednakże w badaniu Sabatowskiego i wsp., sprawdzającym sprawność psychofizyczną kierowców, 60% pacjentów przyjmujących TAP wykazało się sprawnością psychomotoryczną wystarczającą do prowadzenia pojazdów [73]. Zmiany w ciśnieniu krwi, tętnie i liczbie incydentów sercowo-naczyniowych były dla TAP porównywalne z *placebo* i nieco niższe niż w przypadku OXY [74].

TAP ma także mniejszy potencjał uzależniający niż inne dostępne obecnie opioidy. W USA TAP wprowadzono do obrotu w 2008 roku, a w 2009 został on wpisany do rejestru leków podlegającym szczególnej kontroli (narkotycznych). W artykułach przeglądowych przyjmuje się, że jego potencjał uzależniający jest niższy niż opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej, ale nieco wyższy niż tramadolu [38]. Tolerancja rozwija się 2,5-krotnie wolniej niż na morfinę [44]. Jednakże badania IV fazy (po wprowadzeniu leku do obrotu) i spontaniczne raporty dotyczące działań niepożądanych dotyczą także jego pozamedycznego stosowania.

W 2016 roku FDA (ang. *Food and Drug Administration*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) wydała ostrzeżenie o jednoczesnym przepisywaniu opioidów i leków o działaniu serotonergicznym - tryptanów i leków przeciwdepresyjnych z grup SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) i SNRI (ang. *selective noradrenaline reuptake inhibitors* - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Połączenie opioid-tryptan, opioid-SSRI lub opioid-SNRI może skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego. Takie połączenia przed wydaniem ostrzeżenia FDA były powszechne w USA. Spośród opioidów 3 związki: meperydyna, tapentadol i tramadol zostały szczególnie wyróżnione, jako stanowiące większe ryzyko wystąpienia tego zespołu [75].

Zespół serotoninowy (SS – ang. *serotonine syndrome*) to rzadka, ale potencjalnie zagrażająca życiu reakcja OUN spowodowana nadmierną stymulacją serotonergiczną [75]. W 2018 roku powstał raport uwzględniający spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w Australii. Ogółem zgłoszono 104 raporty dla tapentadolu w okresie 09.2013-03.2017, spośród których 16 dotyczyło zespołu serotoninowego i było to najliczniej zgłaszane pojedyncze działania niepożądane. Na drugim miejscu (n=10) były mdłości, a następnie delirium (n=7), zawroty głowy i niekontrolowane drżenie (n=6). Spośród szesnastu zgłaszanych epizodów zespołu serotoninowego, w przypadku czternastu pacjenci zażywali łącznie z TAP inne leki o

działaniu serotonergicznym (tramadol, duloksetyna, wenlafaksyna, deswenlafaksyna, amitryptylina, sertralina, escitalopram). Dwóch pacjentów oprócz tapentadolu nie stosowało innych leków o znanym działaniu serotonergicznym. Doniesienia te, jak i wcześniejsze pojedyncze raporty o wystąpieniu SS po TAP podważają tezę, jakoby lek nie wpływał na przekąźnictwo 5-HT. Potencjalne ryzyko wystąpienia SS należy brać pod uwagę, zwłaszcza jako skutek interakcji [8,76].

Ze względu na składową NRI leku należy zachować min. 14-dniowy odstęp pomiędzy stosowaniem leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (I-MAO) a TAP, ze względu na ryzyko nadmiernego zgromadzenia NA w synapsach, co może prowadzić do przełomu naciśnieniowego [56].

#### 4.9. Toksyczność

Nie stwierdzono działania karcynogennego u szczurów i myszy przy podawaniu substancji przez 2 lata. W teście Amesa na bakteriach oraz w badaniach *in vivo* na szczurach nie stwierdzono mutacji genowych. W badaniach toksykologicznych na zwierzętach obserwowano przejściowe, zależne od dawki działanie toksyczne, takie jak: zaburzenia czynności układu nerwowego i drgawki, pojawiające się w zakresie  $C_{maks}$  dla najwyższej dawki rekomendowanej u ludzi [61].

Dawki śmiertelne (ang. *lethal dose*, LD) TAP przy podaniu *p.o.* w badaniach na zwierzętach wyniosły odpowiednio: króliki -  $LD_{50}=3200$  mg/kg m.c., myszy -  $LD_{50}= 300$  mg/kg m.c. i szczury -  $LD_{50}= 980$  mg/kg m.c. Wartość  $LD_{50}$  oznacza dawkę powodującą zgon połowy badanych zwierząt [37].

Stężenia terapeutyczne TAP mieszczą się w zakresie 5-300 ng/ml [77]. Pierwsze doniesienie o śmierci na skutek zażycia TAP u człowieka opublikowano w 2013 roku [78]. 34-letni mężczyzna zażył nieznaną dawkę TAP, najprawdopodobniej dożylnie. Stężenia leku niezwiązanego we krwi pobranej z uda i z serca wielokrotnie przekraczały dawki terapeutyczne i wynosiły odpowiednio 1,05 mg/l oraz 3,20 mg/l. W literaturze stężenia TAP, przyjmowanego w najwyższych dopuszczalnych dawkach (100 mg/4 h; 600 mg/24 h) oscylowały wokół wartości 0,145 mg/l [78].

W 2014 roku odnotowano kolejny przypadek śmiertelnego zatrucia. Stężenie TAP oznaczone *post mortem* we krwi sercowej 40-letniego otyłego mężczyzny wyniosło 6,6 mg/l. Podczas autopsji nie zauważono innych możliwych przyczyn zgonu, a czas, który upłynął od

śmierci uniemożliwił dokładne określenie jej mechanizmu. Za prawdopodobną bezpośrednią przyczynę zgonu uznano możliwość depresji oddechowej, depresji OUN lub zespół serotoninowy [77].

W 2017 roku 32-letnia kobieta po przyjęciu dożylnym rozkruszonych tabletek TAP zmarła na skutek zatrzymania akcji serca, będącej wynikiem depresji oddechowej. Oznaczone *post mortem* stężenia TAP i glukuronidu TAP wynosiły odpowiednio 99 ng/ml i 189 ng/ml. Przedawkowanie tapentadolu oznaczono jako przyczynę zgonu [79].

W Indiach, gdzie w stosunku do nowszych opioidów dotychczas nie obowiązywały szczególne obostrzenia w przepisywaniu, do tej pory zarejestrowano 2 przypadki nadużywania tapentadolu do celów odurzających. W jednym przypadku 31-latek stosował 500-1000 mg tapentadolu, krusząc tabletki i wstrzykując je sobie drogą pozajelitową. Skutkiem tego rozwinął się u niego stan zapalny tkanki podskórnej i wytworzyły blizny na obu przedramionach [52]. Pacjent wykazywał zespół odstawienny obejmujący: mdłości, wymioty, dreszcze z gęsią skórą, bóle stawów, ciekący nos, niepokój ruchowy, utrzymujące się do 12 godzin od zastosowania ostatniej dawki.

#### **4.10. Preparaty handlowe zarejestrowane w Polsce**

- Palexia<sup>®</sup> (Grünenthal GMBH)
  - Roztwór doustny: 4 mg/ml oraz 20 mg/ml
  - Tabletki powlekane (postać konwencjonalna): 50 mg, 75 mg, 100 mg
- Palexia retard<sup>®</sup> (Grünenthal GMBH)
  - Tabletki o przedłużonym uwalnianiu (ER-*extended release*):  
25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg



## 5. Wybrane czynniki wpływające na farmakokinetykę opioidów

### 5.1. Otyłość

Otyłość jest stanem charakteryzującym się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn >25%, u kobiet >30% masy ciała) spowodowany hipertrofią i/lub hiperplazją adypocytów. Jest opisywana za pomocą wskaźnika BMI (ang. *body mass index* - wskaźnik masy ciała). W zależności od wartości BMI dzielimy otyłość na poszczególne stopnie (Tabela 5) [80,81].

Tabela 5. Klasyfikacja nadwagi i otyłości wg WHO (w oparciu o BMI) [81].

BMI [kg/ m <sup>2</sup> ]	Klasyfikacja WHO
25,0-29,9	Nadwaga
30-34,9	Otyłość I <sup>o</sup>
35,0-39,9	Otyłość II <sup>o</sup>
≥40	Otyłość III <sup>o</sup>

Otyli, oprócz zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej mają także większą: masę mięśniową, objętość osocza i całkowitą ilość wody w organizmie niż osoby z prawidłowym BMI. Wykazano także, że u otyłych dzieci gęstość i mineralizacja kości jest większa niż u rówieśników z prawidłową masą ciała [82]. Objętość krwi, wyrzut serca, rozmiar wątroby i nerek także zwiększają się, ale w sposób nieliniowy. Wątroba i serce powiększają się w większym stopniu niż nerki, a wzrost ten jest związany z kumulowaniem tkanki tłuszczowej, jako że w przypadku utraty wagi następuje gwałtowny spadek rozmiarów tych organów. Ciężka otyłość wiąże się ze wzrostem: ciśnienia skurczowego, przepływu krwi przez nerki i filtracji kłębuszkowej. Udokumentowano także zwiększenie przepływu trzewnego krwi o 20% w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała. Wzrost ciśnienia w naczyniach włosowatych nerek sprzyja hiperfiltracji, co może skutkować niewydolnością nerek, związaną z otyłością i zespołem nerczycowym [83,84].

Otyłość jest obecnie jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie, ze względu na skutki zdrowotne, zasięg i gwałtowne narastanie jej częstości. Problem ten dotyczy każdej grupy wiekowej, niezależnie od rasy i płci. Udokumentowano, że otyłość przyczynia się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności, jest czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca,

udarów mózgu, zatorowości płucnej), cukrzycy, dyslipidemii, chorób autoimmunologicznych, układu ruchu, a także nowotworów złośliwych [81].

Otyłość jako przewlekły stan zapalny może wpływać na wzrost biodostępności leków, zwłaszcza tych wykazujących efekt pierwszego przejścia [85]. Wykazano także opóźnione opróżnianie żołądka związane z otyłością. Jednakże wydaje się, że akurat na ten etap, spośród wszystkich opisujących losy leków w ustroju, otyłość ma najmniejszy wpływ [86,87].

U osób otyłych zmienia się proporcja między objętością płynów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, a objętość dystrybucji wielu leków jest podwyższona [86,88]. Na zmiany objętości dystrybucji wpływają (oprócz właściwości samego leku): zwiększona objętość płynów, większy wyrzut sercowy i przepływ krwi, zwiększona masa mięśni (leki hydrofilne) i tkanki tłuszczowej (leki lipofilne), zmniejszony przepływ regionalny krwi przez tkanki oraz w mniejszym stopniu zmiany w poziomie białek transportujących leki. Dla albumin otyłość wydaje się nie zmieniać stopnia wiązania ich z białkami, aczkolwiek sam ich poziom zależy od pracy wątroby, która może ulec osłabieniu na skutek stłuszczenia. Z kolei wyniki wskazujące na wiązanie leków z kwasną  $\alpha$ -1-glikoproteiną są niejednoznaczne [89,90].

Przewlekły stan zapalny związany z otyłością reguluje pracę wielu enzymów, między innymi tych metabolizujących leki. Badania nad metabolizmem w otyłości były prowadzone na liniach komórkowych zwierzęcych i ludzkich, głównie na tłuszczowych komórkach wątroby. Stwierdzono, że w otyłości zmniejsza się aktywność CYP3A4 (odpowiedzialnego za 25-50% 1. fazy metabolizmu ksenobiotyków), podczas gdy aktywność enzymów CYP2E1, 2C9, 2A6, 2C19 oraz enzymów katalizujących fazę drugą metabolizmu (głównie glukuronidację) - wzrasta. Występują sprzeczne dane na temat ekspresji w otyłości enzymów z grupy CYP1A2 oraz jelitowych i nerkowych enzymów metabolizujących ksenobiotyki. Zmiany w farmakokinetyce będą widoczne zwłaszcza dla leków o małym współczynniku ekstrakcji wątrobowej, których eliminacja zależy głównie od wydolności metabolicznej komórek wątroby, a nie od przepływu wątrobowego czy od wiązania z białkami krwi [83,85,86].

Zwiększona masa organów i wzrost wydajności sercowej może wpływać na klirens (*Cl<sub>clearance</sub>*) leków. Klirens nerkowy leków zależy od objętości dystrybucji, przepływu nerkowego i filtracji kłębuszkowej (GFR – ang. *glomerular filtration rate*). Wszystkie te czynniki mogą być zmienione u osób otyłych. W niektórych przypadkach GFR u osób otyłych może być wyższy o 62%, co jest związane ze zwiększonym przepływem krwi przez nerki [86].

Z kolei zmieniony klirens wątrobowy wpływa na całkowitą wartość klirensu. Według licznych badań substraty CYP3A4 wykazywały mniejszy klirens całkowity, a leki metabolizowane głównie przez glukuronylotranferazę (UGT), CYP2E1 i N-acetylotranferazę prezentowały większe wartości klirensu u osób otyłych w porównaniu z nieotyłymi. W tym samym badaniu zaobserwowano w otyłości trend w kierunku zwiększania się klirensu leków metabolizowanych przez CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 [83].

Wykazano zwiększone wartości klirensu całkowitego fentanylu u otyłej (BMI>40) młodzieży w porównaniu do dorosłych i populacji pediatrycznej o normalnej masie ciała. Fentanyl jest lekiem metabolizowanym przez CYP3A4, o dużym współczynniku ekstrakcji i jego metabolizm zależy bardziej od przepływu wątrobowego niż od aktywności enzymów. We wspomnianym badaniu autorzy przypisują wyższe wartości klirensu zwiększonemu przepływowi krwi przez wątrobę, choć zaznaczają, że w dorosłej populacji na metabolizm fentanylu może też wpływać niealkoholowe stłuszczenie wątroby, wpływające na aktywność enzymów mikrosomalnych [84].

Zwiększony wyrzut serca ma wpływ na obniżenie stężeń fentanylu we wczesnej fazie dystrybucji. Jednocześnie wyrzut ten jest liniowo zależny od beztłuszczowej masy ciała (LBW - *lean body weight*) i dlatego LBW jest brana pod uwagę w przypadku obliczania dawki fentanylu u osób otyłych. Dla tego leku, jak i jego pochodnej - sufentanylu wykazano zwiększoną  $V_d$  i CI całkowity u osób otyłych, mimo podobnych stężeń leków we krwi. Dla fentanylu i wszystkich jego pochodnych (sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl) rekomenduje się obliczanie dawki należnej w oparciu o LBW. W przypadku remifentanylu wykazano, że dawki u osób otyłych przeliczane ze względu na rzeczywistą masę ciała (TBW - *total body weight*) skutkują stężeniami subterapeutycznymi [91].

U osób ekstremalnie otyłych zaobserwowano znaczny spadek klirensu i wyższe AUC dwóch najważniejszych (aktywnych) metabolitów morfiny: pochodnych glukuronidowych M3G i M6G. Spadek ten tłumaczy się zmianą aktywności transporterów błonowych oraz ekspresją enzymów wątrobowych. Sam metabolizm morfiny był niezmieniony, przecząc doniesieniom o zwiększonym procesie glukuronidacji w otyłości np. paracetamolu. Różnica ta wynika ze współczynnika ekstrakcji wątrobowej (ER) obu leków. Paracetamol jest lekiem o małej wartości ER, podczas gdy metabolizm morfiny zależy w dużym stopniu od przepływu wątrobowego, a nie od aktywności metabolicznej enzymów [92].

Jednocześnie w badaniach klinicznych z grupą kontrolną (ból pooperacyjny) zapotrzebowanie na morfinę u osób otyłych jest wyższe, ale po skorygowaniu dawki w oparciu o dostępne przeliczniki masy ciała zmiany są nieistotne statystycznie [93].

Po operacji bariatrycznej u 40-letniej pacjentki, będącej na terapii substytucyjnej metadonem, zaobserwowano zwiększoną ekspozycję na lek, manifestowaną wzrostem AUC o 163% oraz skrócenie  $t_{maks}$  z 2,5 do 1 h w ciągu 7 miesięcy od operacji. Zmiany te tłumaczone są zwiększoną biodostępnością i szybszym opróżnianiem żołądka po utracie masy ciała. Przyczyną takich zmian autorzy upatrują w zaniku przewlekłego stanu zapalnego, utrudniającego wchłanianie leku i szybszym pasażem leku do jelita cienkiego (*dumping effect*), gdzie następuje wchłanianie. W wyniku *dumping effect* stężenia leku w jelicie wzrasta znacząco i dodatkowo powoduje to wysycanie jelitowych enzymów z grupy CYP3A4, metabolizujących lek [94].

Zmiany farmakokinetyczne leków u pacjentów otyłych zależą od lipofilności leku i jego metabolizmu, a także od tego, jak długo trwa otyłość u pacjenta. Wykazano zależność objętości dystrybucji od BMI zarówno w zakresie kompartmentów obwodowych [85,95-97], jak i kompartmentu centralnego [98]. Brak jest do tej pory uniwersalnego przelicznika dawkowania leków w zależności od BMI, a proste przeliczanie dawki z uwzględnieniem rzeczywistej masy ciała może skutkować toksycznością lub nieskutecznością leków. Dla wielu leków zaleca się dostosowanie dawkowania do beztłuszczowej masy ciała (LBW), ale zalecenia te wynikają z badań klinicznych, przeprowadzanych dla konkretnych leków [88] i nie mogą być stosowane uniwersalnie. Dawkowanie w oparciu o LBW stosuje się dla m.in: atropiny, midazolamu, fentanylu i pochodnych, propofolu, deksmedetomidyny, ketaminy. Z dostępnej literatury można zastosować proste przeliczenie dawki u otyłych dzieci w zależności od TBW dla leków przeciwnowotworowych, sukcyńlocholiny, cefazoliny. Dla heparyny, enoksaparyny i warfaryny oraz antybiotyków aminoglikozydowych, wankomycyny i propofolu wykazano mniejsze zapotrzebowanie na lek w przeliczeniu na kg m.c. (dzieci). Jednakże jeśli tylko jest to możliwe, zaleca się monitorowanie stężenia leku lub efektu farmakodynamicznego w tej populacji [82,83,85,99,100].

Szczególnym zagadnieniem jest dawkowanie opioidów u osób otyłych. Osoby z nadmiarową masą ciała są bardziej podatne na depresję oddechową indukowaną opioidami. Częściej występuje u nich bezdech nocny i bezdech obturacyjny (OSA - *obstructive sleep apnea*), a skala tego zjawiska jest wprost zależna od BMI. Otyli mają większe okołoperacyjne zapotrzebowanie na tlen przy jednoczesnym osłabieniu funkcji mięśni oddechowych. Udowodniono, że 77% przypadków śmiertelności powiązanej z opioidami występuje w

pierwszej dobie pooperacyjnej, a pacjenci otyli z historią bezdechu są w szczególnej grupie ryzyka. Wykazano także, że hipoksemia nocna u osób z dużym ryzykiem OSA jest bezpośrednio związana z analgezą opioidową. W ten sposób otyłość nie tylko podnosi ryzyko pooperacyjnych komplikacji oddechowych, ale także zwiększa wrażliwość na opioidy, podwyższa prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych związanych z okresem pooperacyjnym. Odnotowano 3 przypadki śmiertelne u otyłych dzieci po zastosowaniu standardowych lub niższych dawek kodeiny [82]. Z tych powodów w grupie pacjentów otyłych, szczególnie z BMI>35, stosuje się techniki pozwalające uzyskać efekt „oszczędzania opioidów”. Zaleca się ułożenie pacjenta w pozycji półsiedzącej do operacji (jeśli jest to możliwe), wentylację oszczędzającą płuca, wdrożenie protokołów i procedur do trudnej intubacji i wentylacji pacjenta, stosowanie analgezji multimodalnej z blokadami regionalnymi, unikanie opioidów i benzodiazepin; szczególnie długo działających. Jeśli tylko jest to możliwe, rekomenduje się użycie leków nie kumulujących się w organizmie (np. remifentanyl zamiast fentanylu) [101,102].

## 5.2. Wiek

U osób starszych zaobserwowano upośledzenie wchłaniania leków absorbowanych za pomocą transportu czynnego. Mimo zmian anatomicznych i czynnościowych zachodzących w obrębie przewodu pokarmowego, wchłanianie leków absorbowanych za pomocą transportu biernego nie zmienia się w podeszłym wieku w takim stopniu, aby mogło powodować następstwa terapeutyczne. Zwiększa się natomiast dostępność biologiczna leków podlegających metabolizmowi pierwszego przejścia [103,104].

Z powodu zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie stwierdzono zwiększoną objętość dystrybucji leków lipofilnych i zmniejszoną leków hydrofilnych. Zmniejszenie o 10-20% stężenia albumin w surowicy może być przyczyną osoczowych wyższych stężeń leków, wiążących się z białkami w znacznym stopniu [103].

Spadek masy wątroby i aktywności enzymów wątrobowych powoduje zmniejszenie klirensu wątrobowego i przedłużenie  $t_{0,5}$  leków metabolizowanych głównie w wątrobie podczas procesów I fazy. Uważa się, że procesy metaboliczne drugiej fazy (glukuronidacja, acetylacja, wiązanie z kwasem siarkowym) nie zmieniają się istotnie u osób w podeszłym wieku [103]. Udowodniono zmniejszanie wraz z wiekiem aktywności izoenzymu CYP2D6 [105].

Obserwowano średnie zmniejszenie  $k_{el}$  (stałej szybkości eliminacji) o 28% i wyższą o 34%  $V_d$  tramadolu u osób w podeszłym wieku. Jednocześnie w grupie starszych pacjentów

ekspozycja na główny aktywny metabolit O-demetylotramadol była wydłużona ( $t_{0,5}$  wyższy o 50%), ze zwiększonym (o 35%) AUC i zmniejszonym (o 29%) Cl i  $k_{el}$  (o 33%) metabolitu [106].

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej oksykodonu zmiennymi wpływającymi na  $V_d$  oraz Cl wątrobowy były: LBW oraz wiek [107]. W badaniu Saari klirens oksykodonu u osób starszych (>85 r.ż.) był mniejszy niż w grupach młodszych: 25 lat oraz 60 lat (37,7 vs. 51,8 vs. 46,7 l/h). Skutkiem zmniejszonej eliminacji był dłuższy o około 30%  $t_{0,5}$ , a stężenia leku w grupie >85 r.ż. były o około 20% większe niż w młodszych grupach. Wiek był również istotną zmienną wpływającą na  $V_d$  [108]. Wartości klirensu innych opioidów z uwzględnieniem wieku pacjentów są zebrane w Tabeli 6.

Tabela 6. Porównanie wartości klirensu u osób młodszych i starszych dla wybranych opioidów [103].

lek	eliminacja	klirens [ml/min·kg]	
		<65 r.ż.	>65 r.ż.
fentanyl	W	14,0	4,0
morfina	W/N	28,9	16,0
petydyna	W	16,2	9,1

W – eliminacja wątrobowa; N – eliminacja nerkowa

Z powodu większego stężenia opioidów w surowicy krwi u osób starszych w porównaniu z młodszymi, po zastosowaniu tych samych dawek, częściej mogą się ujawnić niepożądane działania leków (NDL, ang. *adverse drug events*, ADR). Szczególnie dotyczy to nudności, podciśnienia ortostatycznego, nadmiernej sedacji, depresji oddechowej, osłabienia odruchów obronnych [103].

Wykazano, że w populacji >65 r.ż. stosującej leki opioidowe częściej odnotowywano zaparcia, zmęczenie i jadłowstręt, w porównaniu do grupy młodszej. Opioidy niejednokrotnie są niechętnie stosowane w populacji starszej, zwłaszcza gdy ból nie jest związany z chorobą nowotworową. Spowodowane jest to strachem przed nasilonymi działaniami niepożądanymi, głównie delirium czy zaparciami. Tymczasem ta grupa leków może być przepisywana starszym chorym, należy jednak rozpocząć od mniejszej dawki (zwykle o ok. 50%) z powolnym jej wymiarczowaniem [109].

### 5.3. Palenie tytoniu

Dym papierosowy składa się z ponad 7000 różnych związków, spośród których 60 jest rakotwórczych. Do tej pory udowodniono, że policykliczne węglowodory aromatyczne (PAH - *polycyclic aromatic hydrocarbons*), będące składnikami dymu papierosowego, są induktorami izoenzymów z rodziny CYP450. Praca przeglądowa Zevin i Benowitz z 1999 roku wskazuje na wpływ palenia tytoniu na aktywność wielu enzymów, głównie izoform CYP, ale także niektórych odmian glukuronylotransferaz. Autorzy już 20 lat temu wskazywali na kliniczne konsekwencje interakcji leków z substancjami zawartymi w dymie papierosowym. Indukcja metaboliczna skutkuje zwiększonym klirensem całkowitym leków i może prowadzić do nieskuteczności terapii. Wykazano mniejszą efektywność w obniżaniu ciśnienia tętniczego i tętna u palaczy stosujących betablokery oraz płytszą sedację po benzodiazepinach. Mniejsze stężenia leku u palaczy zauważono w przypadku: teofiliny, kofeiny, takryny, haloperidolu, pentazocyny, propranololu, flekainidu, estradiolu i heparyny [110,111].

Według wielu źródeł przyjmuje się, że palenie tytoniu indukuje aktywność izoenzymów CYP1A1, 1A2, 2E1, 3A4 [112,110]. Należy jednakże zauważyć, że na ostateczną aktywność enzymów wątrobowych ma wpływ także czas narażenia na związki zawarte w dymie papierosowym. Niektóre zmiany utrzymują się nawet po zaprzestaniu palenia [111].

U szczurów poddawanych długotrwałemu (>180 dni) biernemu paleniu obserwowano indukcję izoenzymu CYP1A2 i inhibicję izoenzymów CYP2C11 oraz 3A4. Nie stwierdzono wpływu na izoenzym 2E1. Aktywność enzymów badano na podstawie stężeń odpowiednich leków oraz ekspresji mRNA izoenzymów CYP w szczurzej wątrobie. I tak, stężenia fenacetyny (CYP1A2) były znacząco obniżone, a tolbutamidu (CYP2C11) i midazolamu (CYP3A4) podwyższone w grupie narażonej na dym tytoniowy. Stężenia chlorzoksazonu (CYP2E1) nie różniły się znacząco w obu grupach [113].

Palacze stosujący irinotekan, erlotynib i fentanyl (leki metabolizowane częściowo przez CYP3A4) wykazywali mniejsze stężenia tych leków aniżeli pacjenci niepalący. W przypadku fentanylu, dysproporcja ta była na poziomie 28%, chociaż nie udowodniono statystycznej istotności ze względu na zbyt duży rozrzut wyników w populacji niepalącej [114]. Metaanaliza Oliveira, dotycząca wpływu palenia na poziom często stosowanych leków przeciwdepresyjnych (fluwoksaminę, duloksetynę, trazodon i mirtazepinę), wskazuje, że stężenia leków były obniżone u palaczy [112].

Wykazano także wpływ palenia tytoniu na mechanizmy transportujące leki (na liniach komórkowych). Udowodniono, że koncentrat dymu tytoniowego osłabia aktywność

wątrobowych, płucnych i nerkowych anionowych transporterów leków. Białka transportujące leki mogą wpływać na absorpcję, dyspozycję i eliminację leków, dlatego należy oczekiwać zmian w farmakokinetyce leków nie tylko na etapie metabolizmu [115,16].

#### **5.4. Interakcje opioidów z innymi lekami i składnikami diety**

Opioidy działają synergistycznie (mechanizm farmakodynamiczny) z lekami wpływającymi depresyjnie na OUN (leki nasenne, uspokajające, anksjolityczne, anestetyki ogólne, leki przeciwhistaminowe, lipofilne  $\beta$ -blokery). Interakcje tej grupy analgetyków na poziomie farmakokinetycznym obejmują w większości etap metabolizmu. Wiele opioidów jest substratami cytochromu P450, głównie izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, zatem stosowanie induktorów lub inhibitorów tych enzymów może wpływać na stężenie tych leków we krwi [105].

W przypadku stosowania induktora enzymatycznego obserwuje się niższe stężenia leku będących substratem enzymu, na skutek przyspieszonej dezaktywacji metabolicznej, zaś stosowanie inhibitora powoduje wyższe stężenia substratu. Takie zależności dotyczą leków, których metabolizm prowadzi do utworzenia nieaktywnych metabolitów. W Tabeli 7 przedstawiono opioidy metabolizowane z udziałem CYP450 wraz z najważniejszymi induktorami i inhibitorami odpowiednich izoenzymów.

Inaczej sytuacja wygląda w przypadku pro-leków lub leków, których metabolity wykazują aktywność farmakologiczną. Dla przykładu, metabolizm kodeiny i tramadolu prowadzi do nasilenia działania farmakodynamicznego tych leków z powodu biotransformacji do silniejszych niż związku macierzyste metabolitów. W przypadku tych dwóch opioidów łączne stosowanie ich z induktorami enzymów z grupy CYP powoduje zwiększenie działania farmakologicznego (nasilenie działań niepożądanych), podczas gdy połączenie z silnym inhibitorem może być powodem osłabienia działania leku lub całkowitego braku efektu przeciwbólowego [103].

Metadon dodatkowo sam wykazuje właściwości hamujące izoenzym CYP2D6, wpływając w ten sposób na metabolizm innych leków [105]. W Tabeli 8 przedstawiono możliwe interakcje opioidów z innymi lekami, a w Tabeli 9 z żywnością.



Tabela 7. Opioidy, będące substratami CYP450 wraz z inhibitorami i induktorami poszczególnych izoenzymów [103].

<b>izoenzym CYP</b>	<b>opiod, będący substratem enzymu</b>	<b>inhibitor</b>	<b>induktor</b>
CYP3A4	fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, petydyna, dekstrometorfan, metadon, <b>kodeina*</b>	ranitydyna, cymetydyna, erytromycyna, klartromycyna, flukonazol, itrakonazol, werapamil, diltiazem, SSRI, inhibitory proteazy HIV	fenobarbital, tiopental, karbamazepina, fenytoina, glikokortykosteroidy, ryfampicyna, ryfabutyna
CYP2D6	kodeina, dekstrometorfan, morfina, <b>tramadol*</b>	ranitydyna, cymetydyna, amiodaron, chinidyna, propafenon, SSRI, haloperidol, tiorydazyna, metadon	

„\*” metabolizm prowadzi do ↑ działania farmakodynamicznego; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Tabela 8. Przykłady interakcji opioidów z innymi lekami [55,103,105,117,118].

<b>mechanizm interakcji</b>	<b>opiod</b>	<b>lek dający interakcję z opiodem</b>	<b>efekt interakcji</b>
nieznany	morfina, tramadol	warfaryna, acenokumarol	↑ działania przeciwzakrzepowego: krwawienia, wybroczyny
nieznany	oksykodon	warfaryna	↑ lub ↓ spadek działania przeciwzakrzepowego
ryzyko ↑ stęż. NA w synapsach	tramadol, tapentadol	I-MAO	może skutkować zaburzeniami rytmu serca, przełomem nadciśnieniowym
inhibicja CYP2D6	metadon	β–blokery	↑ działania: hipotonia ortostatyczna, bradykardia
inhibicja CYP2D6, wydłużenie odstępu QT	metadon	neuroleptyki	ryzyko wielokształtnego częstoskurczu komorowego, nasilenie działania depresyjnego na OUN

NA – nordarenalina; I-MAO – inhibitory monoaminoaksydazy

Tabela 9. Przykłady interakcji opioidów z żywnością [103,104].

<b>mechanizm interakcji</b>	<b>opiod</b>	<b>środek spożywczy</b>	<b>efekt interakcji</b>
↓ resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych	petydyna	dieta zakwaszająca mocz (mięso, jaja, ryby, sery, cytrusy, makaron, żurawina, śliwki)	↑ wydalania: osłabienie działania przeciwbólowego
↑ resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych	petydyna	dieta alkalizująca mocz (mleko, warzywa, pozostałe owoce)	↓ wydalania: nasilenie działań niepożądanych, ryzyko kumulacji
hamowanie aktywności CYP3A4 w ścianie jelit	fentanyl, dekstrometorfan	sok grejpfrutowy	↑ wchłaniania, nasilenie działań niepożądanych
synergizm farmakodynamiczny	wszystkie opioidy	alkohol	nasilenie działania depresyjnego na OUN, nadmierna sedacja

## **IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA**

### **1. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej**

#### **1.1. Metodologia**

##### **1.1.1. Zgoda na badanie kliniczne**

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone na Oddziale Ginekologicznym Pleszewskiego Centrum Medycznego w Pleszewie w czasie 03.2016-07.2018, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 37/16 z dnia 04.02.2016, Załącznik 1). Badanie przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2002 r. w sprawie określenia szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U.02.221.1864 z dnia 2002.12.19).

Przed włączeniem do badania pacjentki wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjentki zostały poinformowane o celu i sposobie prowadzenia badania, dobrowolności uczestnictwa w badaniu oraz o możliwości wycofania się z niego w każdym momencie.

##### **1.1.2. Opis grupy badanej**

Grupę badaną stanowiły dorosłe pacjentki poddane zabiegowi histerektomii brzusznej lub amputacji trzonu macicy (n=76).

- Główne kryteria włączenia pacjentek:
  - pacjentki poddane zabiegowi histerektomii brzusznej pełnej lub niepełnej
  - ból w skali NRS 4-10
  - pacjentki, które wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu
  - pacjentki w wieku od 18 lat

- Główne kryteria wyłączenia:
  - pacjentki, których stan kliniczny w opinii lekarza specjalisty uniemożliwia uczestniczenie w badaniu
  - pacjentki z nadwrażliwością na tapentadol i /lub oksykodon
  - pacjentki z niewydolnością nerek (poziom kreatyniny dwukrotnie powyżej normy) i wątroby (na podstawie wywiadu i badania lekarskiego)
  - pacjentki ze znaną historią uzależnienia od opioidów lub innych substancji psychoaktywnych.

Pacjentki zostały losowo przydzielone do dwóch grup: grupy otrzymującej tapentadol (TAP n=39) oraz grupy otrzymującej oksykodon (OXY n=37). Randomizację przeprowadzono przy użyciu procedury GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software Inc., US). Lista randomizacyjna stanowi Załącznik 2.

### **1.1.3. Przebieg badania**

U obu grup pacjentek stosowano ten sam rodzaj znieczulenia oraz protokół analgetyczny w dniu operacji (doba „0”), przedstawiony w Tabeli 10.

Tabela 10. Protokół analgetyczny w dniu operacji w obu grupach pacjentek.

	lek	dawka	droga podania	uwagi
premedykacja	midazolam	7,5 mg	<i>p.o.</i>	-
operacja	bupiwakaina	12,5-20 mg	<i>p.p.</i>	w zależności od czasu trwania operacji
	fentanyl	0,05 mg	<i>p.p.</i>	
	adrenalina		<i>p.p.</i>	przepłukanie strzykawki przed podaniem leków do <i>p.p.</i>
	efedryna	2,5-5 mg	<i>i.v.</i>	w razie hipotensji śródoperacyjnej
analgezja-doba „0”	oksykodon	1-2 mg	<i>i.v.</i> bolus początkowy + dawki ratunkowe na życzenie	razem 20 mg, przepływ wlewu w zależności od masy ciała
	oksykodon	1,5-2,5 mg/h	<i>i.v.</i> wlew ciągły	
	metamizol	2,5 g	<i>i.v.</i> na życzenie	maks. 5 g
	ketoprofen	100 mg	<i>i.v.</i> na życzenie	maks. 200 mg
	paracetamol	1 g	<i>i.v.</i> na życzenie	maks. 4 g
leki przeciwwymiotne-doba „0”	chloropromazyna	25 mg	<i>i.v.</i>	w razie mdłości/wymiotów
	ondansetron	8 mg	<i>i.v.</i>	

*p.o.* – podanie doustne; *p.p.* – podanie do przestrzeni podpajęczynówkowej; *i.v.* – podanie dożylnie

Począwszy od następnego dnia po operacji (doba „1”) podawano pacjentkom leki badane w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu dwa razy na dobę. Grupa TAP otrzymywała tapentadol, a grupa OXY - oksykodon. Zastosowano następujący przelicznik dawek:

$$\text{oksykodon}_{p.o.} : \text{tapentadol}_{p.o.} = 1 : 5$$

Leki te w formie doustnej podawane były do końca hospitalizacji pacjentki, chyba że pacjentka wyraźnie odmówiła przyjmowania leku. Pozostałe środki przeciwbólowe były dostępne na życzenie. Protokół analgetyczny w dalszych dobach po operacji przedstawiono w Tabeli 11.



Tabela 12. Punkty czasowe zbierania danych o natężeniu bólu u analizowanych 76. pacjentek, otrzymujących TAP lub OXY, po zabiegu histerektomii brzusznej.

	<b>punkty czasowe</b>
doza „0”	0,5 h; 2 h; 4 h; 6 h; 8 h; 12 h; 18 h od zakończenia operacji
kolejne doby	Godziny: 6.00, 12.00, 18.00, 22.00 od doby „1” do 12 h od przyjęcia ostatniej dawki leku badanego lub do wypisu pacjentki

Jeśli pacjentka podawała w jednym punkcie czasowym różne oceny natężenia bólu (np. samoistnie wskazywała na silniejszy ból podczas ruchu lub kaszlu), przyjmowano zawsze wyższą podawaną wartość w skali NRS.

#### **1.1.5. Monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków badanych**

Spośród działań niepożądanych szczególnej ocenie podlegały:

- mdłości i wymioty,
- splątanie/sedacja,
- problemy ze snem/pobudzenie,
- suchość błon śluzowych,
- zmęczenie/senność,
- osłabienie koncentracji.

Rodzaj zastosowanej skali natężenia i punkty czasowe zbierania danych o działaniach niepożądanych są przedstawione w Tabeli 13. Pozostałe, nieuwzględnione poniżej, a zgłaszane spontanicznie przez pacjentkę działania niepożądane były odnotowane. Analizowane było także zużycie leków przeciwwymiotnych jako wskaźnik występowania mdłości i wymiotów oraz leków z grupy benzodiazepin, które zlecane były pacjentkom w razie niepokoju lub problemów z zaśnięciem.

Pacjentki przebywały na oddziale i przyjmowały opioidy zbyt krótko, aby oceniać częstotliwość zaparc. Jednakże na oddziale ginekologicznym Pleszewskiego Centrum Medycznego obowiązuje procedura, zgodnie z którą pacjentki po operacjach powinny oddać stolec przed wypisem do domu. Jeśli w planowanym dniu wypisu pacjentka nie zgłasza oddania stolca od czasu operacji, ma zlecone podanie bisakodylu (2 czopki w dawce 10 mg). Liczba zleceń podania leku przeczyszczającego w obu grupach została odnotowana i porównana.

Tabela 13. Dane na temat działań niepożądanych leków badanych.

<b>działanie niepożądane</b>	<b>godzina wywiadu z pacjentką</b>	<b>skala działania niepożądanego</b>
mdłości	6.00	<b>0</b> -brak; <b>1</b> -nieznaczne; <b>2</b> -znaczne; <b>3</b> -ciężkie
wymioty		<b>n</b> epizodów podczas leczenia lekiem badanym
splątanie/sedacja*	12.00	<b>0</b> -pacjentka przytomna, kontaktowa;
	18.00	<b>1</b> -pacjentka ospała, reaguje na werbalną stymulację;
	22.00	<b>2</b> -konieczny bodziec dotykowy do uzyskania reakcji
problemy ze snem	12.00	<b>0</b> -brak;
suchość błon śluzowych		<b>1</b> -nieznaczne;
zmęczenie/senność		<b>2</b> -znaczne;
osłabienie koncentracji		<b>3</b> -ciężkie

\*skala na podstawie publikacji Kim i wsp. [119]

Podczas leczenia lekiem badanym monitorowano także:

- ciśnienie krwi (RR),
- saturację (SpO<sub>2</sub>),
- tętno pacjentek.

Do pomiaru tętna i saturacji użyto pulsoksymetru na palec model AH-500 (importer: TornasconGCP Sp. z o.o). Ciśnienie mierzono ciśnieniomierzem ręcznym firmy Wenzhen Fengrui Medical Instruments Co, China (autoryzowany przedstawiciel: Fazzi s.c.).

Dane dotyczące parametrów życiowych pacjentek zbierane były w tych samych punktach czasowych, co dane na temat natężenia bólu i niektórych działań niepożądanych (czterokrotnie w ciągu doby).

Oceniono satysfakcję pacjentek z całościowego leczenia przeciwbólowego przy pomocy 4 punktowej ankiety (opracowanej na podstawie publikacji Kim i wsp. [119]). Ankieta była wypełniana przed pacjentką przy wypisie ze szpitala. Wzór ankiety stanowi Załącznik 3.

Zebrano również dane o czasie trwania hospitalizacji pacjentki (*n* dni po operacji) i długości leczenia opioidem badanym (*n* podanych dawek).



### 1.1.6. Analiza statystyczna

Dla wszystkich dostępnych danych wykonano testy normalności. Większość danych nie miała zgodności z rozkładem normalnym, zatem analizę porównawczą wykonano testami nieparametrycznymi.

Testem U-Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) porównywano:

- wiek, wzrost, waga, BMI
- dobową ilość wypalanych papierosów
- czas hospitalizacji
- $n$  dawek leku badanego
- NRS doba „0” w poszczególnych punktach czasowych
- średni NRS z doby „0”
- NRS doby kolejne w poszczególnych punktach czasowych
- średni NRS z kolejnych dni
- różnica średnich NRS (dni kolejne – doba „0”)
- ilość dodatkowych analgetyków w dobie 1 i 2
- średnia ilość dodatkowych analgetyków/dobę
- SBP (*systolic blood pressure* - ciśnienie skurczowe) i DBP (*diastolic blood pressure* – ciśnienie rozkurczowe) wyjściowe (doba 1., godz. 6.00)
- saturacja i tętno wyjściowe (doba 1., godz. 6.00)
- SBP, DBP, tętno i saturacja w poszczególnych punktach czasowych w kolejnych dniach
- SBP, DBP, tętno i saturacja – wartości średnie
- średnia z punktacji: mdłości, sedacja, suchość w ustach, senność.

Niesparowanym t-testem porównano parametry:

- różnice NRS: 24 h, 48 h, 72 h
- liczbę niskich (0-3), średnich (4-6) i wysokich (7-10) wartości NRS

Testem  $\chi^2$  niezależności lub testem dokładności Fishera porównano parametry:

- zlecenia bisakodylu przy wypisie
- liczba podań beznodiazepin w 1. i 2. dobie
- wartości mdłości w punktach czasowych: 2. doba godz.: 6.00; 18.00, 22.00; 3. doba, godz. 6.00
- wartości sedacji w punktach czasowych: 1. doba, godz.: 18.00, 22.00; 2. doba, godz.: 6.00, 18.00; 3. doba, godz. 6.00

- wartości osłabienia koncentracji
- wartości ankiety zadowolenia z leczenia
- wartości mdłości w punktach czasowych: 1. doba, godz.: 12.00, 18.00; 2. doba, godz. 12.00
- wartości sedacji w punktach czasowych: 1. doba, godz.12.00, 2. doba, godz. 12.00
- wartości pobudzenia (problemów z zaśnięciem) w 1. i 2. dobie
- wartości suchości błon śluzowych w 1. i 2. dobie
- wartości senności/zmęczenia w 1. i 2. dobie

Dla wszystkich testów przyjęto statystycznie istotną różnicę dla  $p < 0,05$ .

## 1.2. Wyniki

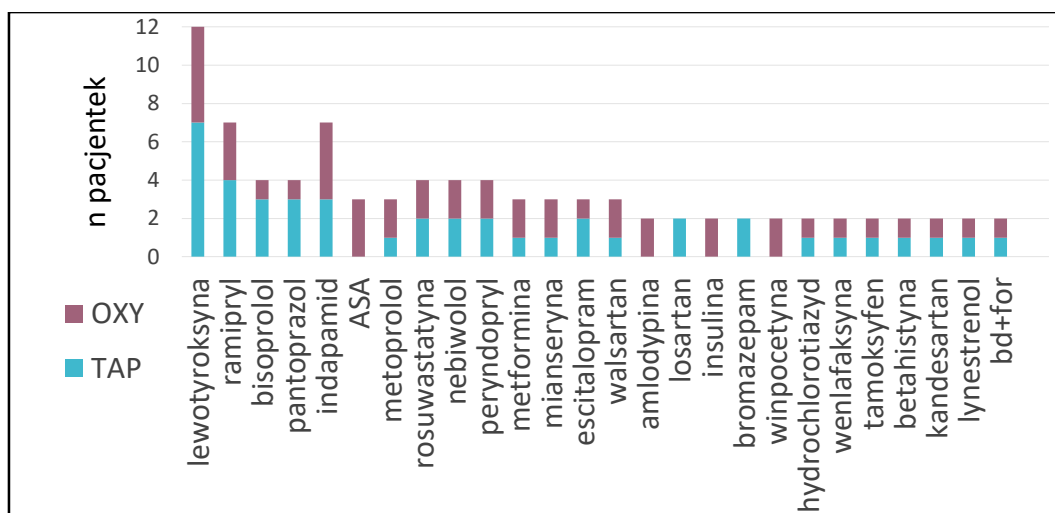
Przez ponad dwuletni czas trwania badania włączono 76 pacjentek. Ostateczna liczebność grupy TAP (n=39) była nieznacznie wyższa niż grupy OXY (n=37), co zostało uwzględnione w analizach statystycznych. Obie grupy nie różniły się między sobą pod względem podstawowych parametrów: wieku, wskaźnika BMI, stężenia kreatyniny, chorób współistniejących (Tabela 14).

Tabela 14. Charakterystyka pacjentek biorących udział w pierwszej części badania.

	<b>grupa TAP (n=39)</b>	<b>grupa OXY (n=37)</b>
wiek [lata]	50,77 ± 8,88	51,22 ± 11,33
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,81 ± 4,91	25,93 ± 4,48
kreatynina [mg/dl]	0,78 ± 0,16	0,79 ± 0,16
<b>choroby współistniejące</b>		
brak	15 (38,5%)	13 (35,1%)
nadciśnienie	17 (43,6%)	12 (32,4%)
niedoczynność tarczycy	7 (17,9%)	5 (13,5%)
stany depresyjne	4 (10,3%)	3 (8,1%)
cukrzyca typ II	2 (5,1%)	3 (8,1%)
refluks	3 (7,7%)	3 (8,1%)
hipercholesterolemia	1 (2,6%)	1 (2,7%)
arytmia	-	3 (8,1%)
astma	1 (2,6%)	1 (2,7%)
zwyrodnienie stawów	2 (5,1%)	1 (2,7%)
łuszczyca	1 (2,6%)	-
nietolerancja glutenu i laktozy	1 (2,6%)	-
choroba niedokrwienna serca	1 (2,6%)	-
zawroty głowy	1 (2,6%)	-
jaskra	1 (2,6%)	-
tachykardia	1 (2,6%)	-
kamica nerkowa	-	1 (2,7%)
niedokrwienie kończyn	-	1 (2,7%)
alergia na pyłki	-	1 (2,7%)
nadczynność tarczycy	-	1 (2,7%)
choroba Menier'a	-	1 (2,7%)
wrzód dwunastnicy	-	1 (2,7%)

BMI – *body mass index*, wskaźnik masy ciała

Część pacjentek przyjmowała przewlekle inne leki. Niektóre z nich były odstawione przed operacją, inne były zażywane równolegle z lekami zleconymi na oddziale. Na Wykresie 1 przedstawione są leki zażywane przewlekle w obu grupach.



Wykres 1. Najczęściej stosowane przez pacjentki (n=76) inne leki.

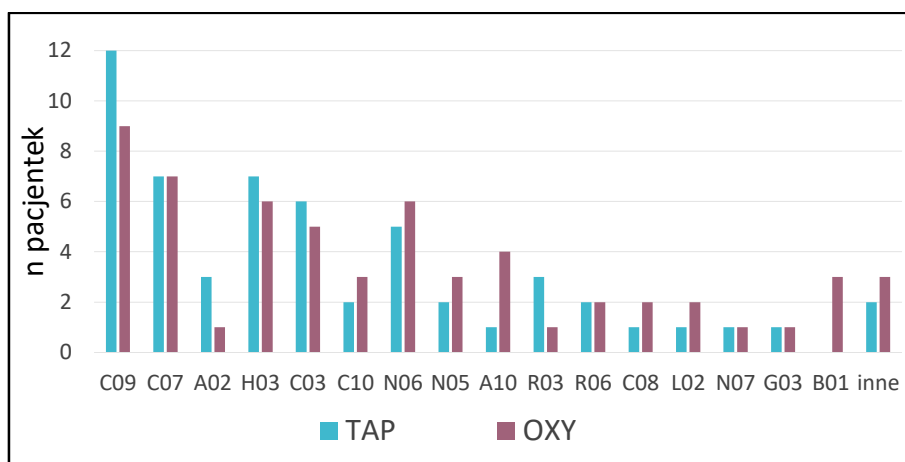
ASA – kwas acetylosalicylowy; bd+for – budesonid + formoterol

Oprócz leków wymienionych powyżej, wyodrębniono grupę substancji, które stosowane były tylko przez pojedyncze pacjentki. Leki te są uszeregowane w Tabeli 15.

Tabela 15. Pozostałe leki, stosowane przez pojedyncze pacjentki w obu analizowanych grupach.

TAP (n = 39)	OXY (n = 37)
lewocetyryzyna	loratadyna
mometazon	sotalol
flutykazon+salmeterol	cilazapryl
sertralina	buspiron
feksofenadyna	trimetezydyna
karwedilol	tiamazol
glimepiryd	oksazepam
chinapryl	atenolol
furosemid	pentoksyfilina
spironolakton	simwastatyna
latanoprost	cetyryzyna
telmisartan	potas
walproinian sodu	alprazolam
werapamil	
razem n=14	razem n=13

Ponieważ często pacjentki zażywały różne leki, należące do tej samej grupy chemicznej, uszeregowano wszystkie substancje według klasyfikacji ATC (Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej). Wyniki obrazuje Wykres 2.



Wykres 2. Leki przyjmowane przewlekle przez pacjentki (n=76) według ATC.

C09 – leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron

C07 – betablokery

A02 – leki stosowane w nadkwaśności

H03 – hormony tarczycy

C03 – diuretyki

C10 – leki wpływające na poziom lipidów

N06 – psychoanaleptyki

N05 – psycholeptyki

A10 – leki stosowane w cukrzycy

R03 – leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych

R06 – leki przeciwhistaminowe

C08 – blokery kanału wapniowego

L02 – hormonalne leki przeciwnowotworowe

N07 – inne leki działające na układ nerwowy

G03 – hormony płciowe

B01 – leki przeciwplatekcyjne

Oprócz leków, pacjentki pytane były o stosowanie suplementów diety. Łącznie 28 osób (36,8%) zadeklarowało stosowanie suplementów w postaci tabletek lub herbat ziołowych. Suplementy stosowane były sporadycznie. Wyjątkiem były preparaty magnezu, gdzie 5 osób na 7 stosujących zadeklarowało regularne ich przyjmowanie. Liczba pacjentek w obu grupach stosujących suplementy diety wraz z rodzajem stosowanego suplementu jest przedstawiona w Tabeli 16.

Tabela 16. Użycie suplementów diety w grupie badanej (n=76).

	<b>TAP (n = 39)</b>	<b>OXY (n = 37)</b>
magnez	5 (4 regularnie)	2 (1 regularnie)
mieszanki ziołowe wspomagające układ trawienny	3 (1 regularnie)	-
liść mięty	3	2
ziele melisy	2	1
preparaty wielowitaminowe	1	4
witamina D (suplement)	2	1
witamina C (suplement)	2	-
morwa biała	-	2
ziele pokrzywy	2	-
preparat wapnia, potasu, magnezu	1	1
kwiatostan rumianku	1	-
kwasy $\Omega$ -3	1	-
liść miłorzębu japońskiego	1	-
zielona herbata	1	-
fosfolipidy	1	1
tran	1	-
pietruszka	1	-
czosnek	1	-
preparat żelaza (suplement)	1	-
sylimaryna	-	1
ziele skrzypu	-	1
ziele dziurawca	-	1

Przyczyny przeprowadzenia histerektomii również były zbliżone w obu grupach. Najczęstszym wskazaniem była macica mięśniakowata, a następnie łagodne guzy jajników. Niejednokrotnie występowało kilka wskazań u jednej pacjentki; z tego powodu ich procentowe wartości nie sumują się do 100. Częstość występowania poszczególnych wskazań przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Struktura wskazań operacyjnych w obu badanych grupach (n=76).

wskazania do operacji	TAP (n = 39)	OXY (n = 37)
mięśniaki macicy	24 (61,5%)	24 (64,9%)
torbiele/łagodne guzy jajnika	10 (25,6%)	8 (21,6%)
zmiany w obrębie endometrium	6 (15,4%)	4 (10,8%)
obniżenie/wypadanie narządu rodneho	5 (12,8%)	2 (5,4%)
nieprawidłowe krwawienia	2 (5,1%)	2 (5,4%)
rak endometrium	-	1 (2,7%)
mutacja genu BRCA2	1 (2,6%)	-

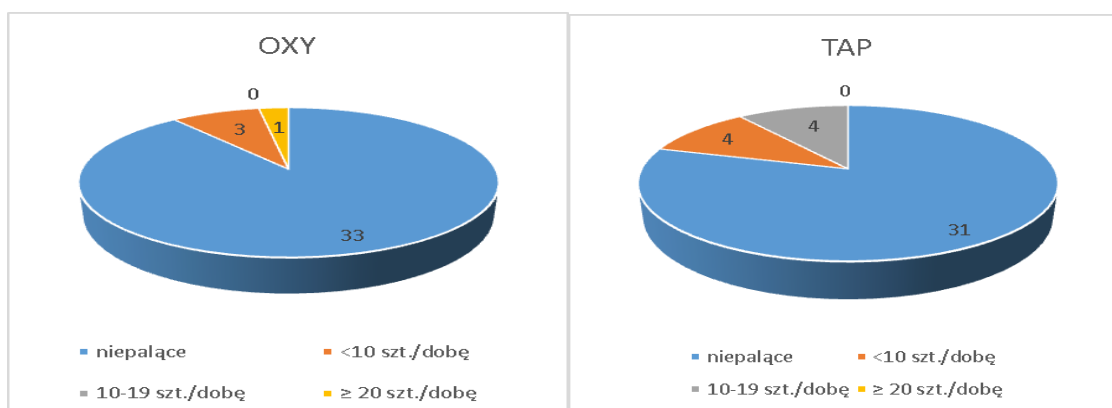
BRCA (ang. *breast cancer*) – gen zlokalizowany na chromosomie 13, związany z występowaniem raka piersi

Grupy były również jednorodne, jeśli chodzi o zakres przeprowadzania operacji. Obie grupy były operowane przez różnych lekarzy tego samego oddziału. Operatorzy nie byli w żaden sposób przyporządkowywani do grup; operacje prowadzili losowo lekarze obecni na oddziale. Pacjentki były losowo przyporządkowane do grup badanych zgodnie z określoną wcześniej komputerowo randomizacją. Jeśli w danym dniu było kilka pacjentek, które wyraziły zgodę na badanie, to otrzymywały kolejny numer randomizacyjny zgodnie z kolejnością ich powrotu na oddział z bloku operacyjnego. W Tabeli 18 zebrano dane na temat zakresu prowadzonej operacji.

Tabela 18. Zakres przeprowadzanej operacji w obu badanych grupach (n=76).

rodzaj operacji	TAP (n = 39)	OXY (n = 37)
amputacja trzonu macicy	10 (25,6%)	8 (21,6%)
amputacja trzonu + przynajmniej jednego przydatku	6 (15,4%)	7 (18,9%)
histerektomia całkowita	7 (17,9%)	4 (10,8%)
histerektomia całkowita + amputacja przynajmniej jednego przydatku	16 (41,0%)	18 (48,6%)

Pacjentki były pytane o stosowane używki. Wszystkie pacjentki deklarowały brak lub sporadyczne spożywanie alkoholu. Spośród 76 pacjentek, 12 zadeklarowało palenie papierosów. Na Wykresie 3 są zebrane dane na temat palących pacjentek.



Wykres 3. Struktura palaczy wśród pacjentek biorących udział w badaniu (n=76).

Niejednokrotnie w piśmiennictwie porównuje się leki pod względem czasu ich odstawienia (tzw. *treatment discontinuation*). Długość trwania terapii może być ważnym sygnałem dotyczącym tolerancji leku przez pacjenta i ogólnego zadowolenia z terapii. W niniejszym badaniu pacjentki otrzymywały leki badane tak długo, jak sobie tego życzyły. Średnia i mediana liczby podanych dawek były wyższe dla OXY, przy takiej samej medianie i wyższej średniej czasu trwania hospitalizacji w tej grupie. Wyniki obrazuje Tabela 19.

Tabela 19. Łączna liczba dawek i długość hospitalizacji pacjentek (n=76).

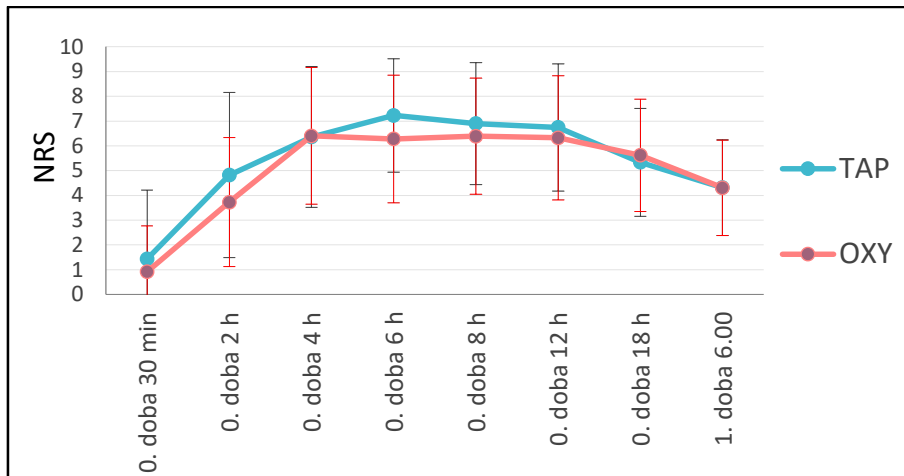
		TAP (n = 39)	OXY (n = 37)
n przyjętych dawek opioidu	S	3,72 ± 1,34	4,11 ± 1,71
	mediana	4	5
n dni hospitalizacji po operacji	S	3,31 ± 0,61	3,51 ± 1,26
	mediana	3	3

S – średnia arytmetyczna

Na wyniki dotyczące skuteczności przeciwbólowej mogą mieć wpływ m.in: osobnicza wrażliwość na ból (indywidualny próg bólowy) i technika operacyjna, zależąca od operatora. W celu eliminacji tych zmienności skuteczność przeciwbólową manifestowaną na skali NRS nie porównywano bezpośrednio, lecz porównując je do uśrednionych wartości NRS z doby „0”. W tym celu zbierano wielokrotnie wartości NRS bezpośrednio po operacji i porównano dla obu grup. Ostatnim punktem pomiarowym poziomu wyjściowego NRS była godzina 6.00 doby 1.



Zaraz po tym pomiarze podano pacjentkom leki badane. Wykres 4 obrazuje średnie wyjściowe wartości NRS.



Wykres 4. Średni NRS przed podaniem leku badanego (n=76).

NRS – skala numeryczna poziomu natężenia bólu

Kolejne pomiary NRS przeprowadzono po przyjęciu leków badanych. Średnie wartości NRS w poszczególnych punktach czasowych w kolejnych dobach po operacji dla obu leków przedstawiono w Tabeli 20. Jednocześnie przedstawiono obok obliczone wartości *p* dla każdego punktu czasowego.

Tabela 20. Średnie wartości NRS podczas terapii lekiem badanym (n=76).

<b>doza/godzina</b>	<b>NRS TAP (n = 39)</b>	<b>NRS OXY (n = 37)</b>	<b>p-value*</b>
1. doza/ 12.00	3,76 ± 1,57	3,78 ± 1,77	0,8446
1. doza/ 18.00	3,36 ± 1,44	3,51 ± 1,39	0,5329
1. doza/ 22.00	3,14 ± 1,84	3,57 ± 1,56	0,1729
2. doza/ 6.00	<b>2,20 ± 1,45</b>	<b>3,00 ± 1,51</b>	<b>0,0421</b>
2. doza/ 12.00	<b>2,15 ± 1,75</b>	<b>3,11 ± 1,31</b>	<b>0,0061</b>
2. doza/ 18.00	2,26 ± 1,16	2,93 ± 1,33	0,0642
2. doza/ 22.00	<b>2,30 ± 1,22</b>	<b>3,29 ± 1,52</b>	<b>0,0241</b>
3. doza/ 6.00	2,00 ± 1,41	2,62 ± 1,77	0,2561
3. doza/ 12.00	2,33	3,13	-
3. doza/ 18.00	3,00	4,50	-
4. doza/ 6.00	2,50	4,00	-
4. doza/ 12.00	2,00	3,00	-
4. doza/ 18.00	brak pacjentek	5,00	-
4. doza/ 22.00	brak pacjentek	3,00	-
5. doza/ 6.00	brak pacjentek	3,00	-
5. doza/ 12.00	brak pacjentek	3,00	-
średnia	2,80 ± 1,05	3,19 ± 1,24	0,1386

„\*” – test U-Manna Whitneya (z poprawką na ciągłość)

„-” – nie wykonano analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczebność prób

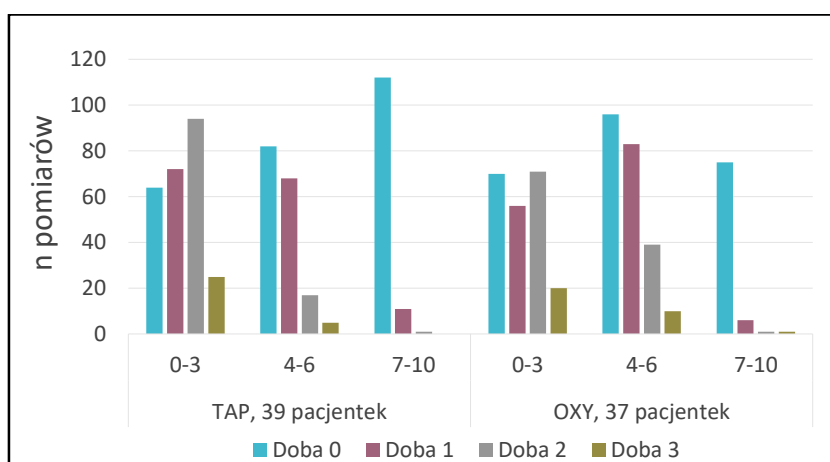
Dla powyższych danych obliczono średnie wartości. Następnie obliczono średnią wartość NRS, odpowiednio z 24, 48 i 72 godzin od przyjęcia leku badanego. Obliczono różnicę między wyliczonymi wartościami średnimi a wartością NRS wyjściową. Ponadto wyliczono średnią wartość NRS z całego okresu hospitalizacji i również wyznaczono dla niego różnicę z wartością NRS wyjściową. Wyniki obliczeń przedstawiono w Tabeli 21. Wyliczone różnice są bezpośrednią miarą skuteczności leków badanych.

Tabela 21. Skuteczność przeciwbólowa u pacjentek (n=76) po zabiegu histerektomii brzusznej podczas stosowania leków badanych.

	<b>S ± SD</b> <b>TAP (n = 39)</b>	<b>S ± SD</b> <b>OXY (n = 37)</b>	<b>p-value</b>
NRS doba „0”	5,39 ± 1,53	4,95 ± 1,64	0,2011*
NRS doba 1	3,43 ± 1,29	3,59 ± 1,37	0,9140*
różnica (24 h)	1,96 ± 1,29	1,36 ± 1,76	0,0922**
NRS dni 1 – 2	2,87 ± 1,07	3,24 ± 1,21	0,1682*
różnica (48 h)	2,52 ± 1,29	1,71 ± 1,65	0,0192**
NRS dni 1 – 3	2,8 ± 1,05	3,19 ± 1,24	0,1489*
różnica (72 h)	2,59 ± 1,31	1,76 ± 1,68	0,0182**
NRS dzień 1 – do wypisu pacjentki	2,8 ± 1,05	3,19 ± 1,24	0,1383*
różnica	2,59 ± 1,31	1,76 ± 1,68	0,0269*

„\*” – test U-Manna Whitneya (z poprawką na ciągłość); „\*\*\*” – niesparowany t-test

Wykres 5 przedstawia rozkład wartości NRS w poszczególnych dniach hospitalizacji w zależności od rodzaju przyjętego leku. Tabela 22 obrazuje statystyczną analizę tych danych.



Wykres 5. Liczba deklarowanych niskich (0-3), średnich (4-6) i wysokich (7-10) wartości bólu w skali NRS z podziałem na dni po operacji w obu grupach pacjentek (n=76).

Tabela 22. Całkowita liczba deklarowanych niskich (0-3), średnich (4-6) i wysokich (7-10) wartości bólu w skali NRS wraz z analizą statystyczną w obu grupach pacjentek (n=76).

NRS	n wartości NRS – dane z 4 dni		p-value*
	TAP (n = 39)	OXY (n = 37)	
0-3	255	217	0,2940
4-6	172	228	0,1363
7-10	124	83	0,2106

\*niesparowany t-test

Innym kryterium skuteczności przeciwbólowej było zużycie dodatkowych analgetyków w trakcie leczenia lekiem badanym. Liczba podanych dodatkowych leków przeciwbólowych z podziałem na poszczególne dni hospitalizacji jest przedstawiona w Tabeli 23.

Tabela 23. Średnia liczba dawek dodatkowych leków przeciwbólowych podawanych podczas trwania badania w obu grupach pacjentek po histerektomii (n=76).

n dawek dodatkowego analgetyku	doza 1	doza 2	doza 3	średnia/ dobę
TAP	1,59	1,13	0,64	1,33
OXY	1,22	1,10	0,71	1,09
p-value*	0,0764	0,9540	-	0,1975

„\*” test U-Manna Whitney (z poprawką na ciągłość); „-” nie wykonano analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczebność prób

Wskaźnikiem, który może obrazować skalę działań niepożądanych jest liczba zleceń dodatkowych leków. W badaniu tu opisanym zebrano w jedną grupę liczbę zleceń leków z grupy benzodiazepin (midazolam 7,5 mg, nitrazepam 5 mg *p.o.*). Użycie tych leków może wskazywać na nadmierne pobudzenie, niepokój, zgłaszane problemy z zaśnięciem. Z kolei konieczność podania leków wpływających na perystaltykę (metoklopramid 5 mg, ondansetron 8 mg, chlorpromazyna 25 mg *i.v.*) jest dobrym kryterium występowania PONV. Oprócz tych leków odnotowano także zlecenia podania leków przeciwbakteryjnych. Całość dodatkowych zleceń demonstruje Tabela 24.

Tabela 24. Zestawienie liczby zleceń innych leków w obu grupach pacjentek (n=76) po histerektomii.

leki	<i>n</i> zleceń podania leku	<i>n</i> pacjentek	<i>n</i> zleceń podania leku	<i>n</i> pacjentek
	TAP (n = 39)		OXY (n = 37)	
benzodiazepiny	11	9	9	7
przeciwwymiotne	5	4	0	0
antybiotyki	0	0	2	2

Kryterium potencjalnego działania zapierającego była w tym badaniu liczba pacjentek, które do momentu wypisu nie zgłaszały wypróżnienia. Tym pacjentkom zalecano przed wypisem środek przeczyszczający – bisakodyl 2 x 10 mg *p.r.*. Liczba i odsetek zleceń podania tego leku są przedstawione w Tabeli 25.

Tabela 25. Liczba pacjentek, która otrzymała preparat przeczyszczający przed wypisem ze szpitala.

	TAP (n = 39)	OXY (n = 37)
<i>n</i> pacjentek	30	28
% grupy	76,9	75,7

Dane na temat występowania niepożądanych działań leków (NDL) zbierane były każdego dnia. Występowały one z różną częstością w poszczególnych dniach po operacji. Procent pacjentek, które zgłosiły wystąpienie NDL jest zestawiony w Tabeli 26. Pacjentki nie w każdym dniu hospitalizacji przyjmowały leki badane; czasem prosiły o odstawienie leku po kilku dawkach, innym razem opóźniały przyjęcie pierwszej dawki z uwagi na trwające od doby „0” wymioty. Z tych powodów obliczone wartości procentowe w poszczególnych dobach nie są obliczone dla całej grupy, a jedynie dla pacjentek, które w danym dniu przyjmowały lek.

Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentek (n=76) po histerektomii.

NDL	liczba (procent) pacjentek TAP (n = 39)			liczba (procent) pacjentek OXY (n = 37)		
	doza 1	doza 2	doza 3	doza 1	doza 2	doza 3
	38	28	6	37	28	10
wymioty	5 (13,2%)	0	0	2 (5,4%)	0	0
mdłości	15 (39,5%)	4 (14,3%)	1 (16,7%)	10 (27,0%)	1 (3,6%)	2 (20,0%)
sedacja	10 (26,3%)	5 (17,9%)	1 (16,7%)	7 (18,9%)	6 (21,4%)	2 (20,0%)
pobudzenie	1 (2,6%)	4 (14,3%)	0	2 (5,4%)	1 (3,6%)	0
suchość w ustach	35 (92,1%)	11 (39,3%)	1 (16,7%)	35 (94,6%)	6 (21,4%)	0
senność, zmęczenie	16 (42,1%)	3 (10,7%)	1 (16,7%)	14 (37,8%)	4 (14,3%)	1 (10,0%)
osłabienie koncentracji	0	1 (3,6%)	1 (16,7%)	0	1 (3,6%)	0

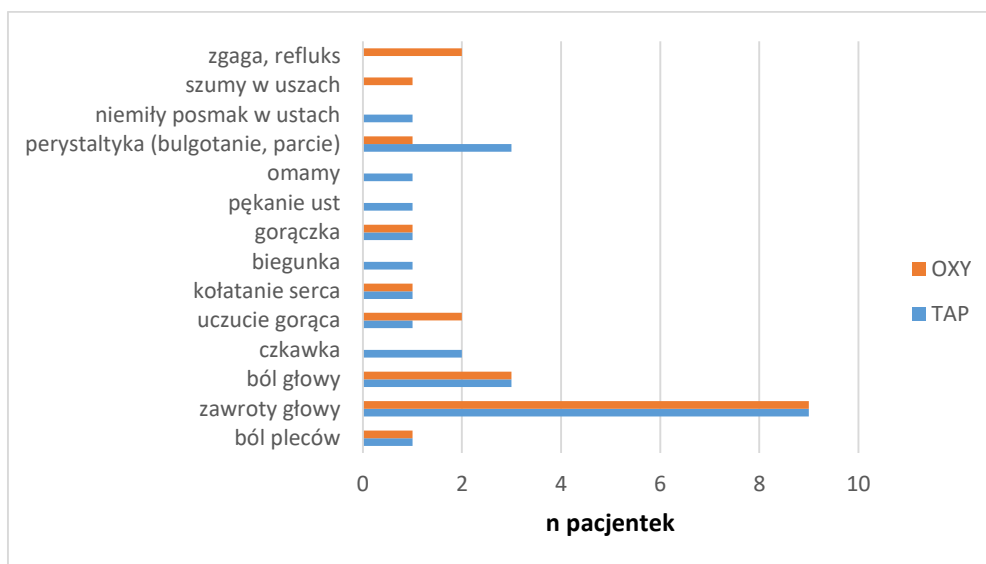
Oprócz samego faktu wystąpienia działania niepożądanego, proszono także o podanie stopnia ich nasilenia w skali 0 – 3. Wyliczono średnią z zebranych w wywiadzie liczby punktów dla całego okresu przyjmowania leku badanego. Uśrednione wartości stopnia nasilenia NDL wraz z wartościami *p* są zebrane w Tabeli 27.

Tabela 27. Zestawienie zebranych danych na temat nasilenia działań niepożądanych u pacjentek (n=76) po histerektomii.

NDL	nasilenie NDL w postaci średniej punktacji		<i>p-value</i> *
	TAP (n = 39)	OXY (n = 37)	
mdłości	0,1382	0,1194	0,2437
sedacja	0,0862	0,1266	0,8827
pobudzenie	0,0897	0,0541	-
suchość w ustach	1,4102	1,1171	0,0663
senność, zmęczenie	0,4915	0,3829	0,7164

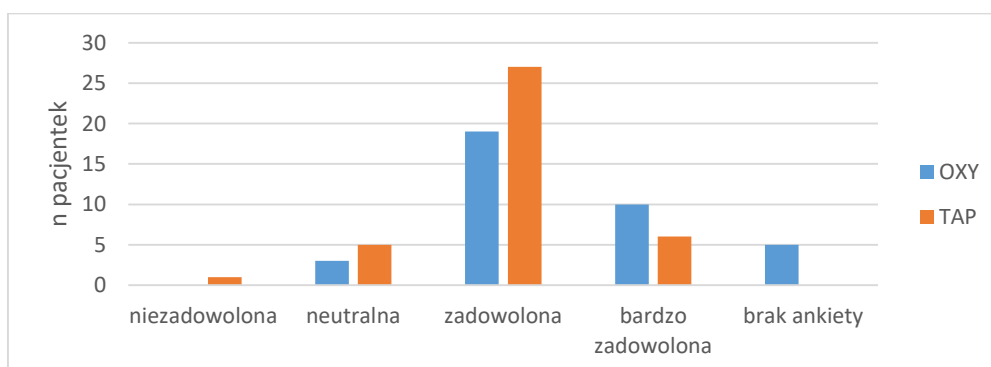
„\*” test U-Manna Whitneya (z poprawką na ciągłość); „-” nie wykonano analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczebność prób; NDL – niepożądane działanie leku

Przedstawione powyżej NDŁ stanowiły część protokołu badania i wszystkie pacjentki były pytane standardowo o ich występowanie. Pytano także pacjentki, czy doświadczyły innych, niewymienionych wcześniej NDŁ, które mogą one powiązać ze stosowaniem leku. W tym przypadku nie zbierano już danych o stopniu nasilenia, a jedynie odnotowano wystąpienie działania niepożądanego. Te NDŁ nazwano spontanicznie zgłaszanymi. Rodzaj tych działań i liczba pacjentek, które je zgłaszały są przedstawione na Wykresie 6.



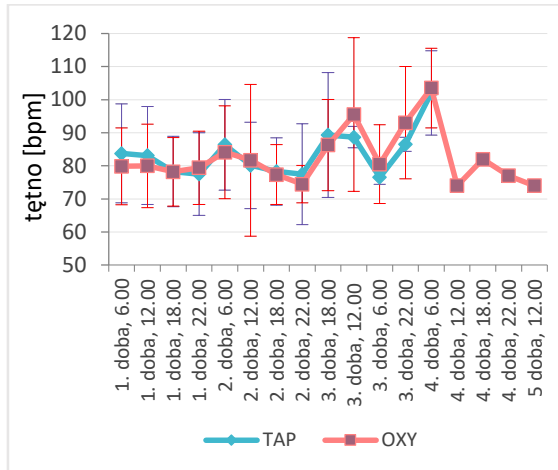
Wykres 6. Spontanicznie zgłaszane działania niepożądane przez pacjentki po histerektomii w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).

Zadowolenie pacjentek z całościowego leczenia przeciwbólowego było badane za pomocą 4 – punktowej ankiety satysfakcji (Załącznik 3). Liczbę pacjentek, które wskazywały poszczególne odpowiedzi ilustruje Wykres 7.



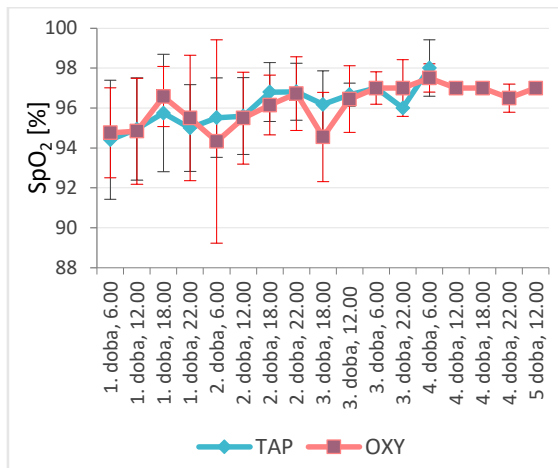
Wykres 7. Wyniki ankiety badającej zadowolenie z całościowego leczenia przeciwbólowego pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).

Równoległe podczas zbierania innych danych kontrolowane były parametry życiowe pacjentek: ciśnienie tętnicze, saturacja i tętno. Na Wykresach 8 – 10 są porównane średnie wartości tych parametrów dla obu grup. Dla każdego punktu została także przeprowadzona analiza statystyczna, którą przedstawiono w Tabelach 28 – 29.

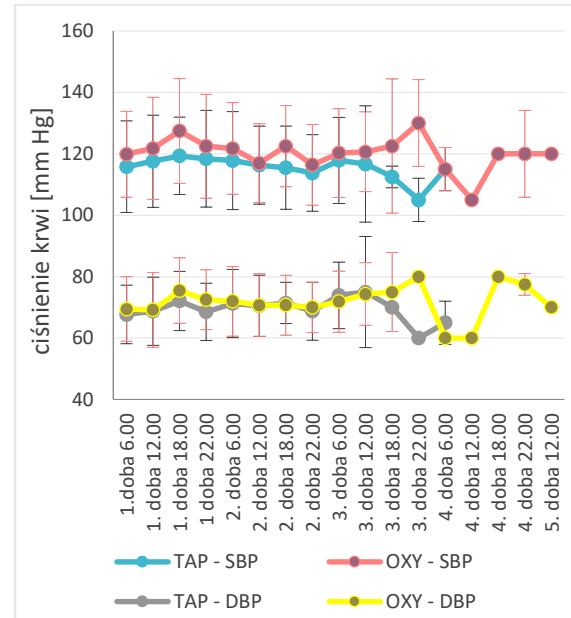


Wykres 8. Wyniki pomiarów tętna podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).

bpm – uderzenia na minutę (*beats per minute*)



Wykres 9. Wyniki pomiarów saturacji (SpO<sub>2</sub>) podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).



Wykres 10. Wyniki pomiarów ciśnienia krwi podczas trwania badania u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37).

SBP – ciśnienie skurczowe (*systolic blood pressure*)  
DBP – ciśnienie rozkurczowe (*diastolic blood pressure*)



Tabela 28. Ciśnienie skurczowe (SBP) i rozkurczowe (DBP) u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37) – ocena statystyczna.

czas pomiaru doba, godzina	SBP [mmHg]			DBP [mmHg]		
	TAP	OXY	<i>p-value*</i>	TAP	OXY	<i>p-value*</i>
doba 1., 6.00	115,77	119,86	0,1904	67,69	69,46	0,4950
doba 1., 12.00	117,57	121,76	0,2510	68,78	69,19	0,8863
doba 1., 18.00	119,31	127,42	<b>0,0418</b>	72,08	75,45	0,2048
doba 1., 22.00	118,39	122,50	0,2613	68,57	72,50	0,1809
doba 2., 6.00	117,78	121,71	0,2650	71,25	72,00	0,7868
doba 2., 12.00	116,30	116,96	0,9389	70,56	70,71	0,7993
doba 2., 18.00	115,48	122,50	0,1385	71,43	70,75	0,5832
doba 2., 22.00	113,75	116,39	0,3987	68,75	70,00	0,4865
doba 3., 6.00	117,83	120,24	0,7217	73,91	71,90	0,5346
średnia	118,10	120,90	0,2890	70,89	71,57	0,6176

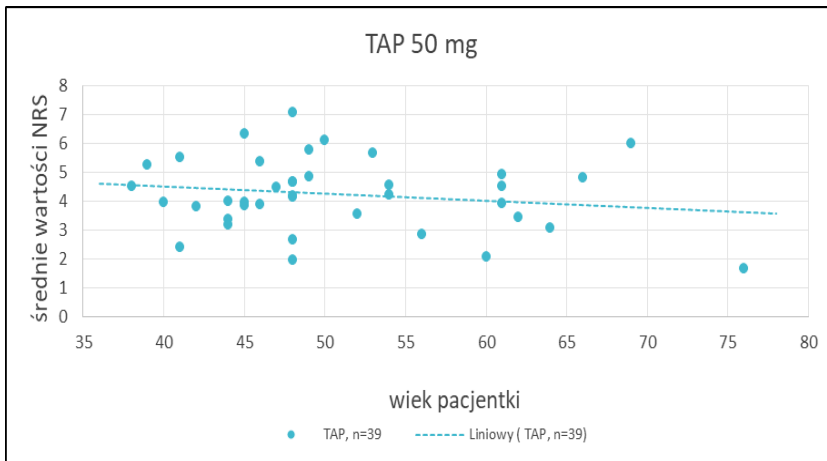
„\*\*” test U-Manna Whitneya (z poprawką na ciągłość); SBP – ciśnienie skurczowe; DBP – ciśnienie rozkurczowe

Tabela 29. Tętno i saturacja (SpO<sub>2</sub>) u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej w obu analizowanych grupach TAP (n=39) i OXY (n=37) – ocena statystyczna.

czas pomiaru doba, godzina	tętno [bpm]			SpO <sub>2</sub> [%]		
	TAP	OXY	<i>p-value*</i>	TAP	OXY	<i>p-value*</i>
doba 1., 6.00	83,74	79,86	0,2547	94,41	94,76	0,8010
doba 1., 12.00	83,11	79,97	0,3958	94,95	94,84	0,9562
doba 1., 18.00	78,26	78,19	0,9610	95,75	96,58	0,5617
doba 1., 22.00	77,48	79,39	0,7039	95,00	95,50	0,1323
doba 2., 6.00	86,37	84,11	0,4141	95,51	94,32	0,5998
doba 2., 12.00	80,15	81,68	0,9396	95,59	95,50	0,8551
doba 2., 18.00	78,29	77,35	0,7838	96,80	96,15	0,0905
doba 2., 22.00	77,44	74,44	0,5801	96,81	96,72	0,9574
doba 3., 6.00	89,27	86,30	0,3845	96,18	94,55	<b>0,0148</b>
średnia	82,24	80,11	0,2821	95,80	95,45	0,5603

„\*\*” test U-Manna Whitneya (z poprawką na ciągłość); SpO<sub>2</sub> – saturacja;

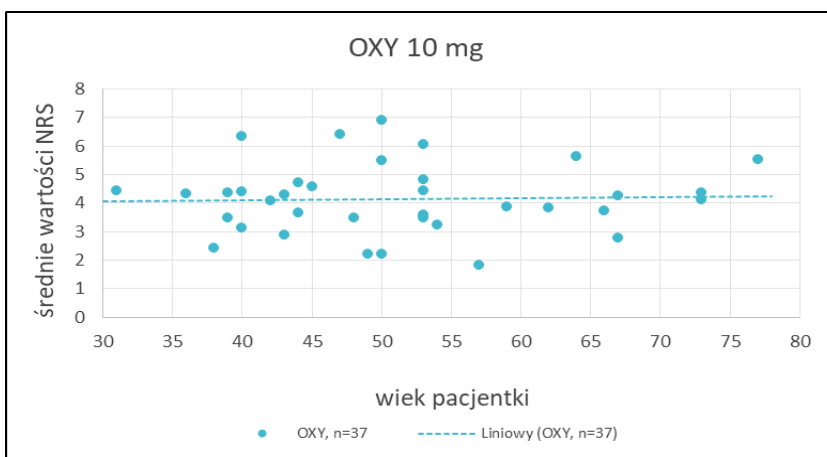
W obu grupach przeprowadzono analizę zależności doświadczanego bólu od wieku pacjentki. W tym celu wszystkie podane przez jedną pacjentkę wartości NRS uśredniono. Wyznaczono liniową zależność i współczynnik regresji dla przedstawionych średnich wartości NRS dla wszystkich pacjentek. Wyniki dla grupy TAP przedstawia Wykres 11, a dla grupy OXY – Wykres 12.



Wykres 11. Zależność średnich wartości NRS od wieku pacjentek po histerektomii w grupie TAP (n=39).

$$\text{równanie krzywej} \quad y = -0,024x + 5,442$$

$$\text{współczynnik regresji} \quad r = -0,1714$$



Wykres 12. Zależność średnich wartości NRS od wieku pacjentek po histerektomii w grupie OXY (n=37).

$$\text{równanie krzywej} \quad y = 0,004x + 3,9297$$

$$\text{współczynnik regresji} \quad r = 0,0374$$

## **2. Analiza farmakokinetyki i farmakodynamiki tapentadolu**

### **2.1. Metodologia**

#### **2.1.1. Zgoda na badanie kliniczne**

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone na Oddziale Ginekologicznym Pleszewskiego Centrum Medycznego w Pleszewie w czasie 05.2016-05.2018, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 167/16 z dnia 03.03.2016, Załącznik 4). Badanie przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2002 r. w sprawie określenia szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U.02.221.1864 z dnia 2002.12.19).

Przed włączeniem do badania pacjentki wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjentki zostały poinformowane o celu i sposobie prowadzenia badania, dobrowolności uczestnictwa w badaniu oraz o możliwości wycofania się z niego w każdym momencie.

#### **2.1.2. Opis grupy badanej**

Grupę badaną stanowiły dorosłe pacjentki poddane zabiegowi histerektomii brzusznej lub amputacji trzonu macicy (n=14).

- Główne kryteria włączenia pacjentek:
  - pacjentki poddane zabiegowi histerektomii brzusznej pełnej lub niepełnej
  - ból w skali NRS 4-10
  - pacjentki, które wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu
  - pacjentki w wieku od 18 lat
- Główne kryteria wyłączenia pacjentek:
  - pacjentki, których stan kliniczny w opinii lekarza specjalisty uniemożliwia uczestniczenie w badaniu
  - pacjentki z nadwrażliwością na tapentadol
  - pacjentki z niewydolnością nerek (poziom kreatyniny dwukrotnie powyżej normy) i wątroby (na podstawie wywiadu i badania lekarskiego)
  - pacjentki ze znaną historią uzależnienia od opioidów lub innych substancji psychoaktywnych

### 2.1.3. Przebieg badania

W „1” dobie po operacji, około godziny 6.00 rano, pacjentki przyjmowały doustnie 100 mg tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (2 tabletki preparatu Palexia retard® 50 mg). Następnie w określonych punktach czasowych (Tabela 30) od pacjentek pobierano próbki krwi (3 ml) do probówek heparynizowanych. Niezwłocznie po pobraniu każdej próbki krew odwirowywano, a oddzielone osocze zamrażano i przechowywano w temp. -30°C do czasu przeprowadzenia analizy. Ostatnią próbkę krwi pobierano od pacjentek po 12. godzinach od przyjęcia tapentadolu, kiedy to zgodnie z zaleceniami lekarskimi i z Charakterystyką Produktu Leczniczego pacjentka otrzymywała kolejną dawkę tego leku. Przez cały okres badania pacjentki miały możliwość otrzymania na życzenie inne leki przeciwbólowe, których przyjęcie każdorazowo było odnotowywane.

Tabela 30. Punkty czasowe pobrania krwi, odnotowywania wartości NRS i pomiarów parametrów życiowych.

Czas od przyjęcia leku	0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	10 h	12 h
Godzina rzeczywista	6.30	7.00	8.00	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	16.00	18.00

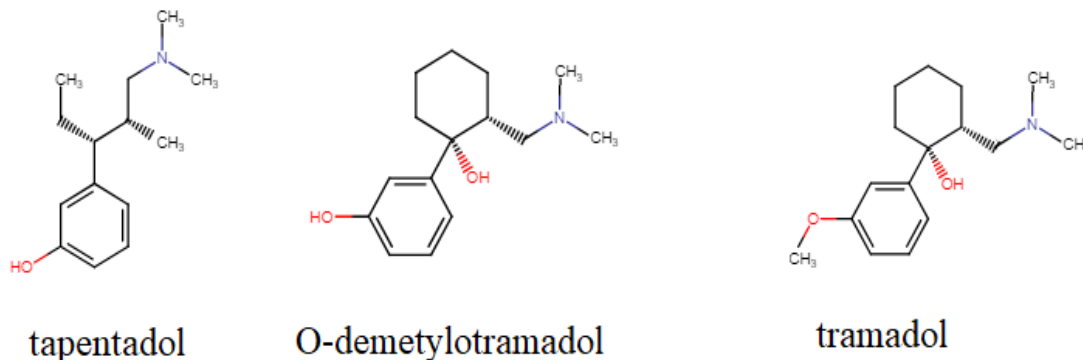
Jednocześnie w każdym punkcie pobierania próbek krwi odnotowywano:

- deklarowane przez pacjentki poziomy natężenia bólu w 11- punktowej skali NRS,
- mdłości w skali 3-punktowej (0-brak, 1-słabe mdłości, 2-silne mdłości),
- ciśnienie krwi,
- tętno,
- saturację.

## 2.2. Metoda analityczna

Oznaczanie stężenia tapentadolu w osoczu krwi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA [120] przeprowadzono w Laboratorium Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem spektrofluorymetrycznym (HPLC-FL). Zastosowana metoda analityczna była opracowana w

oparciu o publikację Giorgi i wsp [121]. Oznaczanie przeprowadzono z użyciem wzorca wewnętrznego (IS – *internal standard*), którym był O-demetylotramadol, aktywny metabolit tramadolu (Rycina 9).



Rycina 9. Porównanie budowy chemicznej tapentadolu i wzorca wewnętrznego O-demetylotramadolu.

### 2.2.1. Odczynniki

- chlorowodorek tapentadolu; 1,0 mg/ml roztwór w metanolu; amp. 1 ml, (Sigma-Aldrich, Poznań, Polska)
- chlorowodorek O-demetylotramadolu; 10 mg; konfiguracja cis; (LGC Standards Łomianki, Polska)
- acetonitryl, czystość do HPLC (Merck KGaA, Warszawa, Polska)
- metanol, czystość do HPLC (Merck KGaA, Warszawa, Polska)
- kwas octowy 100% (Merck KGaA, Warszawa, Polska)
- azot sprężony (Air Liquide Polska Sp. z o.o., Kraków, Polska)
- woda ultra czysta (system oczyszczania Millipore Direct-Q<sup>®</sup>, Merck KGaA, Warszawa, Polska)
- osocze ludzkie (Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Poznań, Polska)

### 2.2.2. Aparatura

- wysokosprawny chromatograf cieczowy Waters 2695 (Waters, Warszawa, Polska)
- detektor fluorescencyjny Waters 474 (Waters, Warszawa, Polska) kolumna SYMMETRY<sup>®</sup> C18, 3,5 mm; 4,6 x 150 mm (Waters, Warszawa, Polska) zestaw do odparowywania próbek w strumieniu azotu RapidVap (Labconco, Cheminst Polska, Wrocław, Polska)
- pH metr Accumet<sup>®</sup> Model 15 (Fisher Scientific, POCH, Gliwice, Polska)
- wirówka Sigma 3K12, (Polygen, Wrocław, Polska)
- wytrząsarka VXR Basic IKA-Vibrax<sup>®</sup> (IKA<sup>®</sup> POL, Warszawa, Polska)
- wytrząsarka mini shaker, IKA MS2 (Witko, Łódź, Polska)
- zestaw szklany do filtracji Sartorius (Sartorius Poland, Kostrzyn Wielkopolski, Polska)
- mieszadło magnetyczne silnikowe MS 11 HS (WIGO, Pruszków, Polska)

### 2.2.3. Parametry pracy – chromatograf cieczowy

- spektrofluorymetr
  - długość fali wzbudzenia  $\lambda = 273$  nm
  - długość fali emisji  $\lambda = 298$  nm
- faza ruchoma
  - 2% kwas octowy (A)
  - acetonitryl (B)
  - pH fazy 3,0 (uzyskane przez dodanie 100% kwasu octowego)
  - prędkość przepływu fazy ruchomej: 1 ml/min
  - elucja gradientowa (Tabela 31)

Tabela 31. Parametry elucji gradientowej zastosowanej w analizie.

czas przepływu [min]	% A	% B
0	90	10
3,5	20	80
5,0	20	80
5,1	90	10
8,0	90	10

- czas retencji:
  - O-demetylotramadol – 2,7 min
  - tapentadol – 3,2 min
  - całkowity czas analizy – 9,0 min
- automatyczna integracja powierzchni sygnałów: program Empower Pro 1154 (Waters, Warszawa, Polska)
- autosampler:
  - objętość nastrzyku – 10  $\mu$ l
  - roztwór do płukania igły (po każdym nastrzyku) – mieszanina metanol:woda (40:60, v/v)

#### 2.2.4. Przygotowanie roztworów wzorców TAP i O-demetylotramadolu do analizy

- **Roztwór pomocniczy TAP** sporządzano rozcieńczając certyfikowany, metanолоwy roztwór podstawowy o stężeniu 1,0 mg/ml: 100  $\mu$ l roztworu podstawowego uzupełniano metanolem do objętości 10 ml. Tak przygotowany roztwór o stężeniu **10  $\mu$ g/ml** przechowywano w temp. -25°C.
- **Roztwory podstawowy i pomocniczy wzorca wewnętrznego**
  - **Roztwór podstawowy O-demetylotramadolu** sporządzano przez rozpuszczenie 10 mg substancji wzorca wewnętrznego O-demetylotramadolu w 10 ml metanolu, otrzymując roztwór podstawowy o stężeniu **1 mg/ml**. Przygotowany roztwór przechowywano w temp. -25°C.
  - **Roztwór pomocniczy O-demetylotramadolu** sporządzano rozcieńczając roztwór podstawowy o stężeniu 1,0 mg/ml: 100  $\mu$ l roztworu podstawowego

uzupełniano metanolem do objętości 10 ml. Tak przygotowany roztwór o stężeniu **10 µg/ml** przechowywano w temp. -25°C

- **Roztwory robocze – roztwory do wykonania krzywych kalibracji oraz pozostałych parametrów walidacyjnych**
  - **Roztwory robocze TAP** sporządzano poprzez kolejne rozcieńczenia roztworu pomocniczego o stężeniu 10 µg/ml w celu otrzymania stężeń 1000, 100 oraz 10 ng/ml:
    - roztwór o stężeniu **1000 ng/ml** (roztwór A)1 ml roztworu pomocniczego uzupełniono metanolem do objętości 10 ml
    - roztwór o stężeniu **100 ng/ml** (roztwór B)1 ml roztworu A uzupełniono metanolem do objętości 10 ml
    - roztwór o stężeniu **10 ng/ml** (roztwór C)1 ml roztworu B uzupełniono metanolem do objętości 10 ml
  - **Roztwory robocze O-demetylotramadolu** przygotowywano poprzez pobranie 0,3 ml roztworu pomocniczego o stężeniu 10 µg/ml i uzupełnieniu metanolem do objętości 1 ml. Uzyskano roztwory o stężeniu **3 µg/ml**.

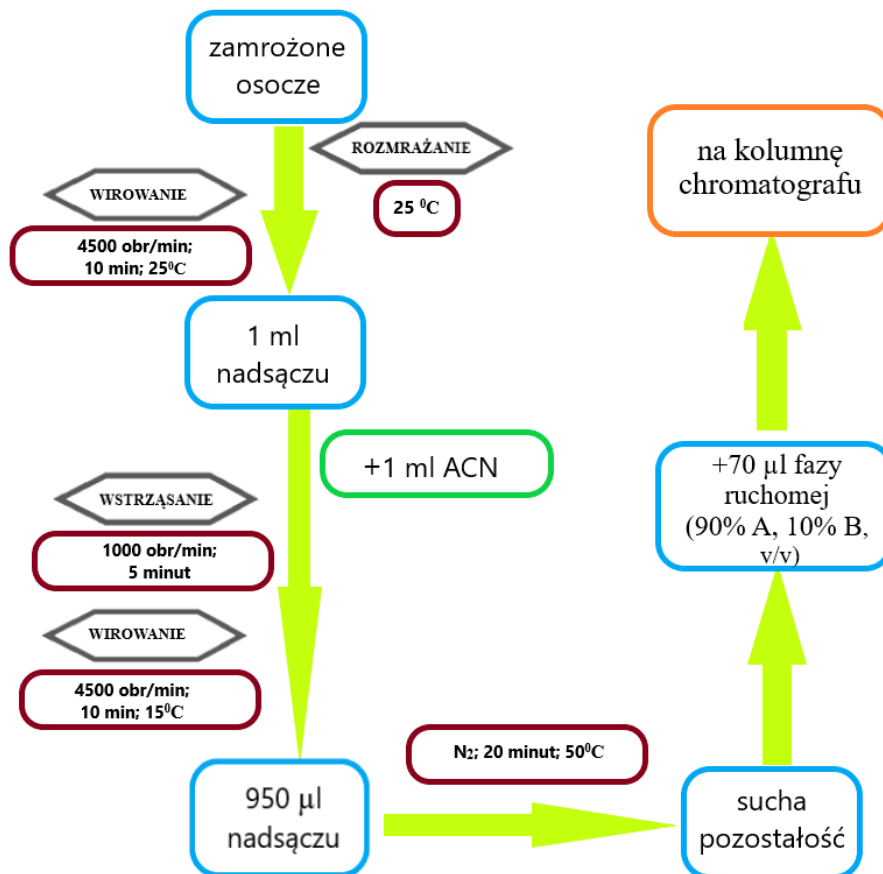
Roztwory robocze były wykonywane codziennie *ex tempore*.

## 2.2.5. Przygotowanie próbek do analizy chromatograficznej

### 2.2.5.1. Próba ślepa

Zamrożone próbki osocza ludzkiego rozmrażano w temperaturze pokojowej (25°C) i odwirowywano (10 min, 4500 obr./min, 25°C). Pobierano 1 ml nadsącza. Dodawano 1 ml acetonitrylu (ACN). Mieszaninę wytrząsano 5 min (1000 obr./min), odwirowywano (10 min, 4500 obr./min, 15°C), następnie pobierano 950 µl nadsącza, odparowywano do sucha w strumieniu azotu (20 min, 50°C) i rozpuszczono w 70 µl fazy ruchomej (90% A, 10% B, v/v). Otrzymany roztwór przenoszono do insertów i nastrzykiwano na kolumnę chromatografu. Postępowanie z próbkami jest przedstawione na Rycinie 10.





Rycina 10. Schemat postępowania analitycznego z próbą ślepą.

r-r A – 2% kwas octowy; r-r B – acetonitryl; ACN – acetonitryl

### 2.2.5.2. Próba zerowa

Postępowano jak w przypadku próby ślepej (Rycina 10), dodając jednakże dodatkowo do 1 ml nadsącza 50 µl roztworu IS o stężeniu 3 µg/ml.

### 2.2.5.3. Próby wzorcowe

Postępowano jak w przypadku próby zerowej, przy czym różniła się objętość pobieranego nadsącza z rozmrożonego i odwirowanego osocza. Pobierano określone objętości nadsącza i dodawano do niego określone objętości roztworów roboczych TAP, tak aby łączna objętość mieszaniny wyniosła 1 ml, przy czym osocze stanowiło ponad 50% objętości mieszaniny. Przykładowo, dla roztworów wzorcowych (ang. *quality controls*):

- IQC (ang. *low quality control*) = 2 ng/ml: 800  $\mu$ l osocza + 200  $\mu$ l roztworu roboczego C
- mQC (ang. *medium quality control*) = 20 ng/ml: 800  $\mu$ l osocza + 200  $\mu$ l roztworu roboczego B
- hQC (ang. *high quality control*) = 150 ng/ml: 850  $\mu$ l osocza + 150  $\mu$ l roztworu roboczego A

Do tak zmieszanych próbek dodawano 50  $\mu$ l roztworu IS o stężeniu 3  $\mu$ g/ml i postępowano z próbkami jak w przypadku próby ślepej (Rycina 10).

#### **2.2.5.4. Próby badane**

Z zamrożonymi próbkami osocza pobranego od badanych pacjentek postępowano jak w przypadku próby ślepej (Rycina 10), dodając jednakże dodatkowo do 1 ml nadsącza 50  $\mu$ l roztworu IS o stężeniu 3  $\mu$ g/ml. Do każdego cyklu oznaczeń sporządzano krzywą wzorcową, próbę ślepą i próbę zerową.

### **2.3. Walidacja metody analitycznej – parametry walidacyjne**

Całkowita walidacja metody HPLC-FL oznaczania tapentadolu w osoczu ludzkim oraz jej adaptacja do niniejszego badania klinicznego została wykonana w roku 2016 w ramach pracy magisterskiej przeprowadzonej w laboratorium Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu [122]. W niniejszej pracy wykonano walidację częściową zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA [120] oraz FDA [123].

#### **2.3.1. Specyficzność**

Specyficzność to możliwość jednoznacznej oceny jakościowej analizowanej substancji, przy obecności innych składników w badanej próbce. EMA dopuszcza zanieczyszczenia próbki nie przekraczające 20% LLOQ oraz 5% sygnału pomiarowego dla IS.

### 2.3.2. Liniowość

Liniowość dla przyjętego zakresu gwarantuje, że otrzymane wyniki w postaci sygnału są wprost proporcjonalne do stężenia analitu w próbce. Potwierdza się ją przygotowując przynajmniej 3 krzywe wzorcowe w zakresie minimum 6 różnych stężeń. Wyraża się ją równaniem:

$$y = ax + b, \text{ gdzie:}$$

y – wartość sygnału analitycznego

a – współczynnik kierunkowy prostej

x – stężenie oznaczanej substancji

b – przesunięcie punktu przecięcia z osią OY

O liniowości metody świadczy współczynnik regresji  $r > 0,99$ .

### 2.3.3. Dokładność i precyzja

- **Dokładność** określa poziom zgodności otrzymanych wyników z wartością rzeczywistą. Miarą dokładności jest procentowo wyrażony błąd bezwzględny lub względny.

$$\text{dokładność \%} = \frac{C_{\text{sr}} - C}{C} \times 100\%,$$

gdzie:

$C_{\text{sr}}$  – średnia wartość stężenia dla badanego analitu

C – teoretyczne stężenie analitu.

Otrzymana wartość błędu nie powinna przekraczać  $\pm 20\%$  dla LLOQ i  $\pm 15\%$  dla pozostałych stężeń [120,123].

- **Precyzja** jest miarą rozrzutu wyników wielokrotnych analiz jednakowych próbek. Parametr ten jest wyrażany za pomocą współczynnika zmienności CV%, który zgodnie z wytycznymi EMA i FDA nie powinien przekraczać  $\pm 20\%$  dla LLOQ i  $\pm 15\%$  dla pozostałych stężeń [120,123].

$$CV \% = \frac{SD}{C_{\text{sr}}} \times 100\%,$$

gdzie:

$C_{\text{sr}}$  – średnia wartość stężenia dla badanego analitu

$SD$  – odchylenie standardowe obliczone dla  $C_{\text{sr}}$

#### 2.3.4. Przeniesienie (*carry-over*)

Przeniesienie (*carry-over*) to niepożądane zjawisko zanieczyszczenia badanej próbki przez poprzednio analizowaną próbkę w pętli autosamplera. W celu wykluczenia tego zjawiska nastrzykuje się na kolumnę chromatografu roztwór próby o dużym stężeniu, po czym zaraz po niej roztwór próby ślepej (brak analitu). Zgodnie z wytycznymi EMA [120] stosunek powierzchni pików próby ślepej do próby z dużym stężeniem nie powinien przekraczać 20% (dla substancji badanej) i 5% (dla IS). Według zaleceń FDA [123] efekt ten nie powinien przekraczać 20% LLOQ.

### 2.4. Walidacja metody analitycznej – wyniki walidacji

#### 2.4.1. Specyficzność

W celu wykluczenia interferencji TAP i wzorca wewnętrznego z jednocześnie przyjmowanymi przez pacjentki lekami przygotowano metanolowe roztwory wzorcowe paracetamolu, ketoprofenu i metamizolu sodowego – leków, które najczęściej były podawane pacjentkom podczas trwania badania. Analiza chromatograficzna nie wykazała interferencji pików tych substancji ze związkami oznaczanymi w badaniu: TAP i wzorcem wewnętrznym.

#### 2.4.2. Liniowość

Przygotowano 3 krzywe kalibracyjne w zakresie od **20 do 150 ng/ml**. W Tabeli 32 przedstawiono wyniki, świadczące o liniowości zastosowanej metody w podanym zakresie stężeń.

Tabela 32. Parametry krzywych kalibracyjnych dla tapentadolu w osoczu.

krzywa nr	współczynnik regresji liniowej (r)	współczynnik kierunkowy prostej (a)	punkt przecięcia z osią Y (b)	równanie prostej
1.	0,996	$3,04 \cdot 10^3$	$- 4,61 \cdot 10^4$	$y = 3,04 \cdot 10^3 x - 4,61 \cdot 10^4$
2.	0,998	$2,42 \cdot 10^3$	$- 3,08 \cdot 10^4$	$y = 2,42 \cdot 10^3 x - 3,08 \cdot 10^4$
3.	0,996	$2,61 \cdot 10^3$	$- 2,12 \cdot 10^4$	$y = 2,61 \cdot 10^3 x - 2,12 \cdot 10^4$
S	0,997	$2,69 \cdot 10^3$	$- 3,27 \cdot 10^4$	
SD	0,001	$0,32 \cdot 10^3$	$- 1,26 \cdot 10^4$	
CV (%)	0,12	11,81	38,40	

### 2.4.3. Dokładność i precyzja

Dokładność i precyzję dla stężeń TAP w osoczu wyznaczono dla jednej serii analitycznej (*within-run accuracy*) oraz między seriami (*between-run accuracy*) dla czterech stężeń TAP z zakresu krzywej kalibracyjnej (dla każdego stężenia wykonano 5 próbek) oznaczanych przez dwa kolejne dni:

- LLOQ,
- niskiego,
- średniego,
- wysokiego.

Uzyskane podczas walidacji metody wyniki są przedstawione w Tabeli 33. Podane wartości świadczą o wystarczającej dokładności zastosowanej metody analitycznej.

Tabela 33. Wyniki badania precyzji (CV) i dokładności dla zastosowanej metody analitycznej.

<b>C</b> [ng/ml]	<b>C<sub>sr</sub></b> [ng/ml]	<b>SD</b>	<b>CV</b> [%]	<b>dokładność</b> [%]	
20	21,06	2,10	9,97	5,30	próbki z jednej serii
40	34,68	4,37	12,61	13,30	
60	58,61	1,35	2,30	2,32	
110	106,01	1,19	1,12	-3,63	
20	19,29	2,54	13,17	-3,55	próbki z kilku serii
40	40,73	5,21	12,79	1,83	
60	65,60	6,02	9,18	9,33	
110	111,85	8,89	7,95	1,68	

C – teoretyczne stężenie analitu; C<sub>sr</sub> – średnia wartość stężenia dla badanego analitu; SD – odchylenie standardowe obliczone dla C<sub>sr</sub>; CV – współczynnik zmienności

#### 2.4.4. Przeniesienie (*carry-over*)

W celu wykluczenia zjawiska przeniesienia igła nastrzykująca w autosamplerze po każdym nastrzyku była płukana roztworem metanol – woda (40:60). Ażeby wykazać skuteczność takiego postępowania, dwukrotnie nastrzyknięto naprzemiennie próbę ślepą (brak analitu) oraz próbę o wysokim stężeniu TAP oraz IS (2000 ng/ml). Stosunek powierzchni pików w próbce ślepej do próby z wysokim stężeniem wyniósł 0,07% (dla TAP) oraz 0,54% (dla IS).

#### 2.5. Obliczenia farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne były obliczane z użyciem programu Phoenix WinNonlin v. 8.1 (Certara L.P.) w oparciu o farmakokinetykę bezmodelową. Wyznaczono lub obliczono:

- C<sub>maks</sub> – stężenie maksymalne leku [ng/ml]
- t<sub>maks</sub> – czas wystąpienia stężenia maksymalnego [h]
- t<sub>0,5</sub> – biologiczny okres półtrwania leku [h]
- AUC<sub>0-tlast</sub> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od zera do t<sub>last</sub> [h·ng/ml]
- t<sub>last</sub> – czas, w którym pobrano ostatnią próbkę krwi [h]
- AUC<sub>0-∞</sub> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od zera do nieskończoności [h·ng/ml]

- $V_d$  – objętość dystrybucji [l]
- $Cl$  – klirens leku [l/h]
- $AUMC_{0-t_{last}}$  – pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej zmian stężenia leku w czasie od zera do  $t_{last}$  [ $h^2 \cdot ng/ml$ ]
- $AUMC_{0-\infty}$  – pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej zmian stężenia leku w czasie od zera do nieskończoności [ $h^2 \cdot ng/ml$ ]
- $MRT_{0-t_{last}}$  – średni czas przebywania leku w organizmie od zera do  $t_{last}$  [h]
- $MRT_{0-\infty}$  – średni czas przebywania leku w organizmie od zera do nieskończoności [h]
- $AUC_{0-t_{last}}/AUC_{0-\infty}$

## 2.6. Wyniki

Do badania zakwalifikowano 18 pacjentek. Spośród tej grupy 14 ukończyło badanie. Nie wszystkie pacjentki miały pobraną krew w każdym wyznaczonym punkcie czasowym. W pojedynczych przypadkach pacjentka w porze pobrania krwi była poddawana czynnościom pielęgnacyjnym lub diagnostycznym, co uniemożliwiało pobranie materiału biologicznego. W niektórych przypadkach pacjentki cofały wyrażoną zgodę z powodu złego samopoczucia lub zgadzały się na mniejszą liczbę pobrań niż wynikało to z protokołu badawczego. U jednej pacjentki zdecydowano o przerwaniu badania ze względu na wystąpienie wymiotów w czasie krótszym niż 2 godziny od przyjęcia leku. Do analizy farmakokinetycznej uwzględniono tylko te pacjentki, dla których liczba pobranych próbek pozwalała na obliczenie parametrów PK.

Pacjentki były poddane pełnej lub niepełnej amputacji narządu rodnego. Głównym wskazaniem była macica mięśniakowata. Dane na temat pacjentek są przedstawione w Tabelach 34 - 35.

Tabela 34. Charakterystyka grupy badanej (n=14).

<b>parametry antropometryczne i biochemiczne</b>	
wiek [lata]	49,21 ± 10,94
masa ciała [kg]	71,79 ± 9,64
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,35 ± 4,00
stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,77 ± 0,16
<b>choroby współistniejące</b>	<b>n</b>
nadciśnienie	3 (21,4%)
niedoczynność tarczycy	2 (14,3%)
osteoporoza	1 (7,1%)
kamica żółciowa	1 (7,1%)
pokrzywka mechaniczna	1 (7,1%)
astma	1 (7,1%)

n – liczba pacjentek

Tabela 35. Wskazania i zakres przeprowadzanych operacji u pacjentek (n=14) po histerektomii.

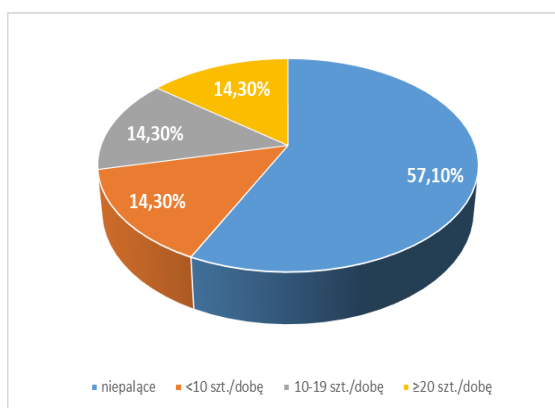
<b>wskazania do operacji</b>	<b>n</b>	<b>rodzaj operacji</b>	<b>n</b>
mięśniaki macicy	9 (64,29%)	amputacja trzonu macicy	3 (21,43%)
torbiele/ łagodne guzy jajnika	5 (35,71%)	amputacja trzonu + przynajmniej jednego przydatku	1 (7,14%)
nieprawidłowe krwawienia	2 (14,29%)	histerektomia całkowita	6 (42,86%)
zmiany rakowe szyjki macicy	1 (7,14%)	histerektomia całkowita + amputacja przynajmniej jednego przydatku	4 (28,57%)

n-liczba pacjentek

Częstość wskazań operacyjnych nie sumuje się do 100%, ponieważ w dwóch przypadkach występowało więcej niż jedno wskazanie u jednej pacjentki.

Spośród 14 pacjentek, 6 (42,8%) deklarowało palenie papierosów w okresie bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację. W samym dniu operacji i dniu następnym, w czasie pobrań krwi, pacjentki nie paliły. Na Wykresie 13 przedstawiono strukturę populacji podzieloną ze względu na dzienną liczbę wypalanych papierosów. Wszystkie pacjentki deklarowały brak lub sporadyczne spożywanie alkoholu.





Wykres 13. Odsetek palących i niepalących pacjentek po histerektomii biorących udział w badaniu w części drugiej (n=14) .

Łącznie 7 pacjentek (50%) w czasie bezpośrednio poprzedzającym badanie przyjmowało przewlekle inne leki, a 6 pacjentek (42,9%) zadeklarowało stosowanie suplementów diety lub preparatów ziołowych (Tabela 36).

Tabela 36. Leki i suplementy diety przyjmowane równolegle przez pacjentki po histerektomii (n=14).

lek	n	suplement	n
lewotyroksyna	2* (14,3%)	zielona herbata	2* (14,3%)
amlodypina	1* (7,1%)	preparaty witaminowe	2 (14,3%)
spironolakton	1* (7,1%)	ziele ostropestu płamistego	1 (7,1%)
metoprolol	1* (7,1%)	koenzym Q10	1 (7,1%)
torasemid	1* (7,1%)	witamina C (suplement)	1 (7,1%)
propranolol	1* (7,1%)	magnez (suplement)	1 (7,1%)
mesalazyna	1* (7,1%)	ziele czystka	1* (7,1%)
wapń (lek)	1* (7,1%)	żeń-szeń	1 (7,1%)
witamina D (lek)	1* (7,1%)	liść pokrzywy	1 (7,1%)
kwas ursodeoksycholowy	1* (7,1%)	liść mięty	1 (7,1%)
cetyryzyna	1 (7,1%)		
ramipryl	1* (7,1%)		
lacidypina	1* (7,1%)		
formoterol (wziewnie)	1* (7,1%)		
budesonid (wziewnie)	1* (7,1%)		

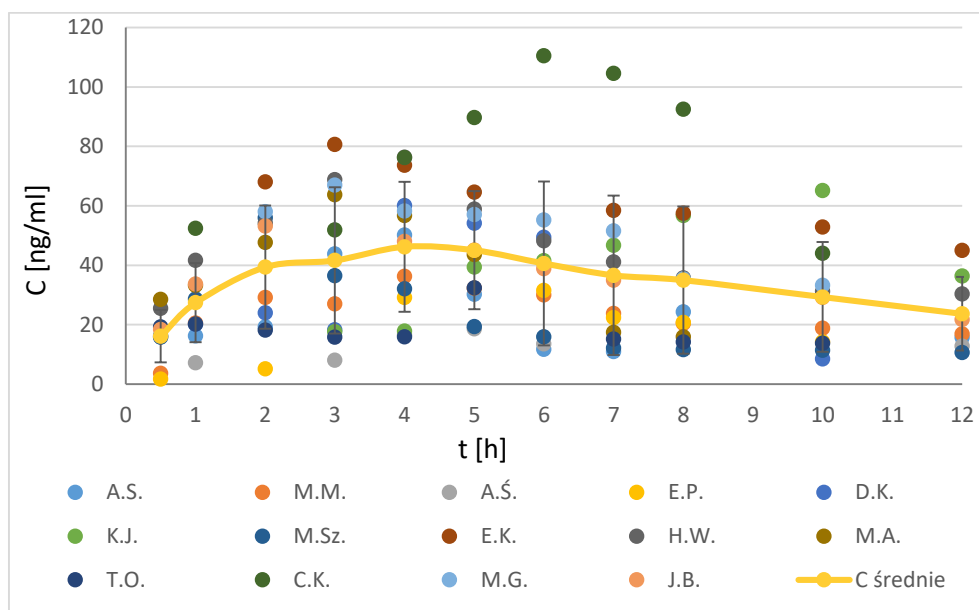
n – liczba pacjentek;

\*stosowanie regularne

W niektórych przypadkach leki stosowane przewlekłe były odstawione na oddziale dzień przed operacją lub w jej dniu.

Koanalgetykami stosowanymi równolegle był: metamizol, ketoprofen, paracetamol. W dniu poprzedzającym badanie pacjentki otrzymywały dożylny wlew oksykodonu. W protokole operacyjnym były też obecne: midazolam, fentanyl, bupiwakaina, propofol. Jedna z pacjentek w dniu trwania badania miała także podane: gentamycynę, metronidazol i kwas traneksamowy.

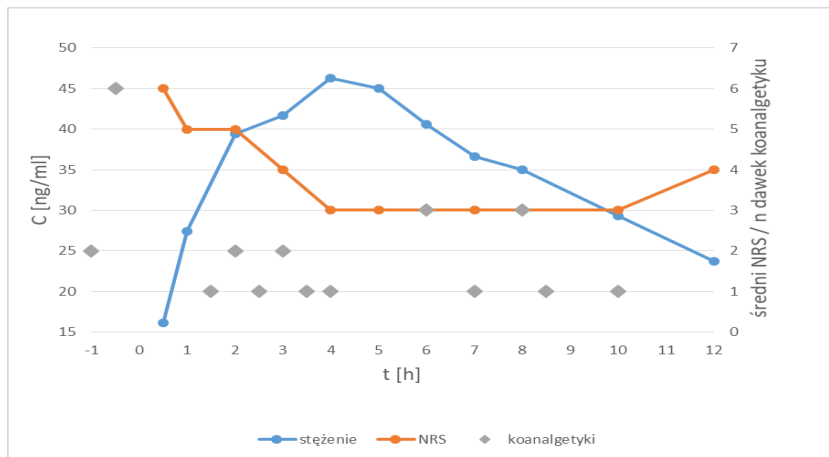
Zależność zmian stężenia tapentadolu w czasie u indywidualnych pacjentek oraz wartości średnie obrazuje Wykres 14.



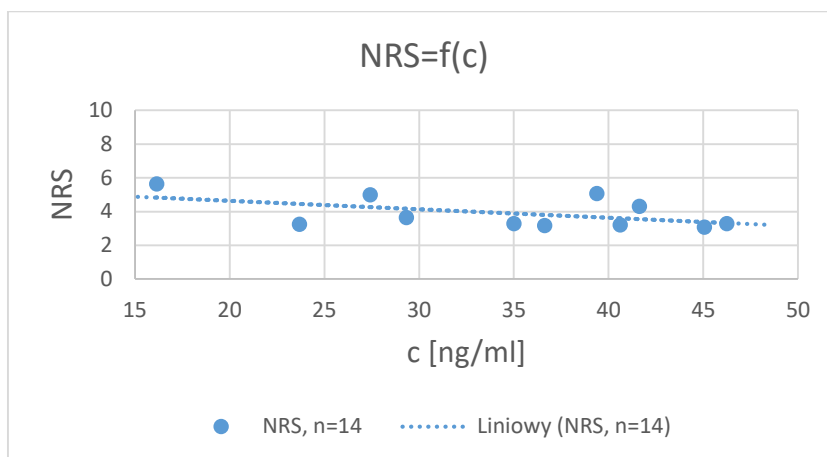
Wykres 14. Oznaczone stężenia tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi badanych pacjentek (n=14), z uwzględnieniem wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego.

Jednym z celów analizy PK/PD jest określenie zależności efektu farmakodynamicznego od stężenia leku w płynie ustrojowym. W niniejszym badaniu w czasie każdego pobrania krwi zbierano dane o natężeniu bólu oraz zapotrzebowanie na dodatkowe leki przeciwbólowe (koanalgetyki). Wykres 15 przedstawia średnie stężenia leku we krwi z jednocześnie zaznaczonym średnim poziomem bólu w skali NRS oraz liczbą dodatkowych podań koanalgetyku w określonym czasie.

Następnie wybrano wartości stężeń (wszystkie punkty czasowe, wszystkie pacjentki) odpowiadające określonym wartościom NRS i uśredniono je. Na Wykresie 16 przedstawiono zależność NRS od wyznaczonego stężenia tapentadolu.



Wykres 15. Zależności: stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi analizowanych pacjentek (n=14) oraz deklarowany ból [skala NRS] w czasie, z uwzględnieniem podań koanalgetyków.



Wykres 16. Zależność deklarowanego bólu w skali NRS od stężenia tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14).

równanie krzywej  $y = -0,0499x + 5,6347$

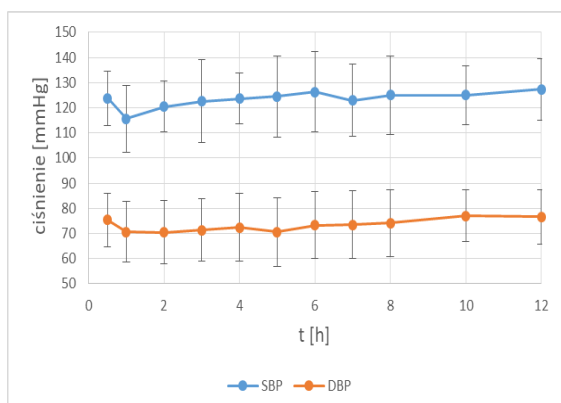
współczynnik regresji  $r = -0,5231$

Na podstawie obliczonych stężeń leku we krwi obliczono podstawowe parametry farmakokinetyczne, które zebrano w Tabeli 37.

Tabela 37. Parametry farmakokinetyczne tapentadolu po jednorazowym podaniu doustnym w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14).

pacjentki para- metry PK	A.S.	M.M.	A.Ś.	E.P.	D.K.	K.J.	M.Sz.	E.K.	H.W.	M.A.	T.O.	C.K.	M.G.	J.B.	S ± SD	CV [%]
<b>C<sub>maks</sub> [ng/ml]</b>	50,19	36,34	18,68	31,51	60,12	65,19	55,97	80,71	76,32	63,78	32,39	110,55	67,03	53,16	57,28 ± 23,6	41,19
<b>t<sub>maks</sub> [h]</b>	4	4	5	6	4	10	2	3	4	5	2	6	3	2	4,36 ± 2,06	47,30
<b>AUC<sub>0-tlast</sub> [h·ng/ml]</b>	279,1	281,2	144,1	184,2	320,2	432,9	272,5	678,1	538,3	223,6	252,6	720,6	462,7	435,1	373,2 ± 178,0	47,68
<b>AUC<sub>0-tlast</sub> /AUC<sub>0-∞</sub></b>	0,627	0,511	0,304	0,708	0,828	0,776	0,374	0,479	0,769	0,846	0,164	0,859	0,644	0,649	0,610 ± 0,216	35,41
<b>AUMC<sub>0-tlast</sub> [h<sup>2</sup>·ng/ml]</b>	1550,6	1634,3	951,9	1083,7	1544,6	3373,3	1149,7	4126,9	2948,4	816,4	1358,8	4012,2	2344,2	2417,8	2093,8 ± 1128,1	53,88
<b>AUMC<sub>0-tlast</sub> /AUMC<sub>0-∞</sub></b>	0,292	0,179	0,071	0,482	0,565	0,636	0,050	0,164	0,513	0,620	0,022	0,727	0,341	0,311	0,355 ± 0,237	66,73
<b>MRT<sub>0-tlast</sub> [h]</b>	5,56	5,81	6,61	5,88	4,82	7,79	4,55	6,09	5,48	6,08	4,55	5,57	5,07	5,56	5,56 ± 1,08	19,43
<b>MRT<sub>0-∞</sub> [h]</b>	11,91	16,62	28,29	8,64	7,07	9,50	34,18	17,72	8,21	4,09	44,47	6,58	9,57	11,60	15,60 ± 11,98	76,21
<b>t<sub>last</sub> [h]</b>	12	12	12	10	10	12	12	12	12	8	10	10	10	12	11 ± 1,3	11,83
<b>V<sub>d</sub> [l]</b>	1990,3	2066,5	4587,1	3194,9	1506,7	615,5	1802,5	1157,5	760,6	1099,3	2717,5	321,2	1070,7	1611,9	1750,2 ± 1138,7	65,06
<b>t<sub>0,5</sub> [h]</b>	7,33	11,04	17,87	3,7	5,44	2,38	27,62	11,37	3,69	2,15	27,71	1,87	5,34	7,49	9,64 ± 8,81	91,35
<b>Cl [l/h]</b>	358,3	355,6	694,2	543	312,3	179,2	396,0	70,6	142,9	367,0	447,2	119,1	139,1	149,2	305,3 ± 181,7	59,53

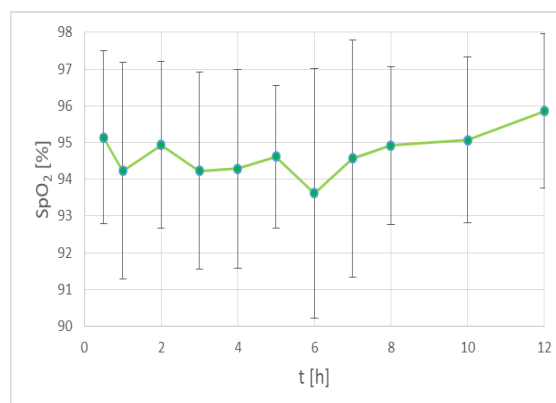
Równoległe podczas pobrania krwi mierzono pacjentkom ciśnienie tętnicze, saturację i tętno. Wyniki parametrów życiowych pacjentek przedstawiają Wykresy 17 – 19.



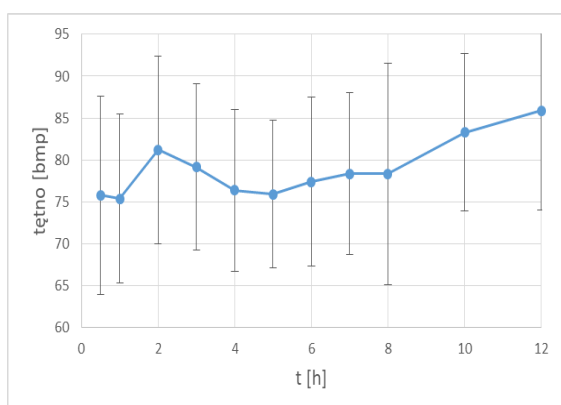
Wykres 17. Wykres zmian średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłań standardowych.

SBP – ciśnienie skurczowe (*systemic blood pressure*)

DBP – ciśnienie rozkurczowe (*diastolic blood pressure*)



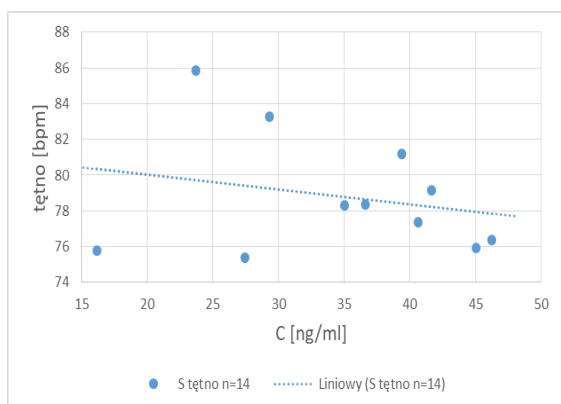
Wykres 19. Wykres zmian średnich wartości saturacji w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłań standardowych.



Wykres 18. Wykres zmian średnich wartości tętna w czasie 12 godzin od przyjęcia tapentadolu w dawce 100 mg u analizowanych pacjentek po histerektomii (n=14), z uwzględnieniem odchyłań standardowych.

bpm - *beats per minute*, uderzenia na minutę

Przeprowadzono również analizę zależności dwóch parametrów życiowych (tętno, saturacja) od oznaczonego stężenia TAP. Wyniki są zobrazowane na Wykresach 20 – 21.

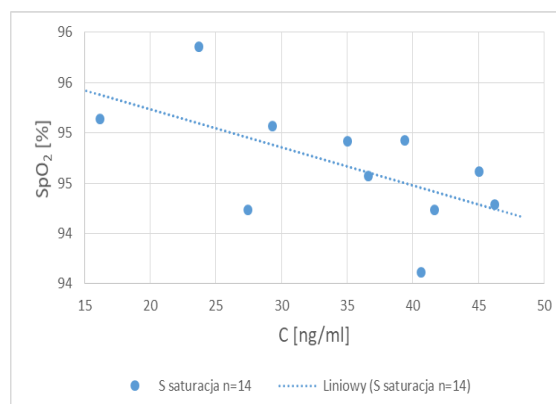


Wykres 20. Zależność: tętno [bpm] - stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14).

S – średnia arytmetyczna

równanie krzywej  $y = -0,0832x + 81,705$

współczynnik regresji  $r = -0,2341$



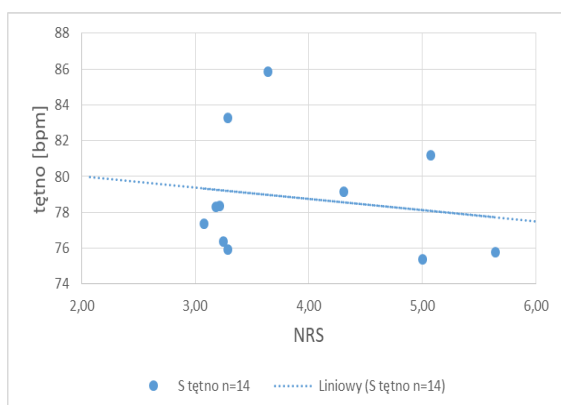
Wykres 21. Zależność: saturacja [%] - stężenie tapentadolu [ng/ml] w osoczu krwi pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14).

S – średnia arytmetyczna

równanie krzywej  $y = -0,0379x + 95,992$

współczynnik regresji  $r = -0,5999$

Zbadano również wpływ deklarowanego poziomu bólu na zmierzone tętno i saturację. Wyniki są przedstawione na Wykresach 22 -23.

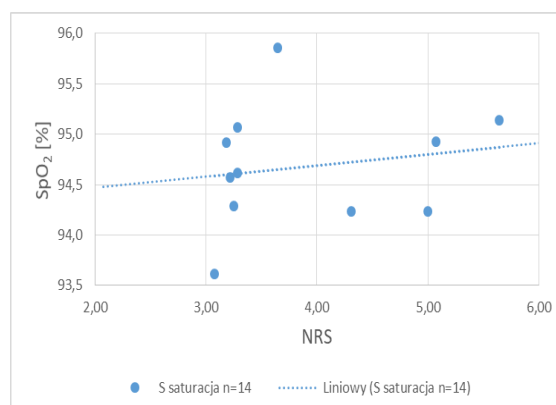


Wykres 22. Zależność tętna [bpm] od bólu wyrażonego w skali NRS u pacjentek (n=14) po zabiegu histerektomii brzusznej.

S – średnia arytmetyczna

równanie krzywej  $y = -0,627x + 81,27$

współczynnik regresji  $r = -0,1737$



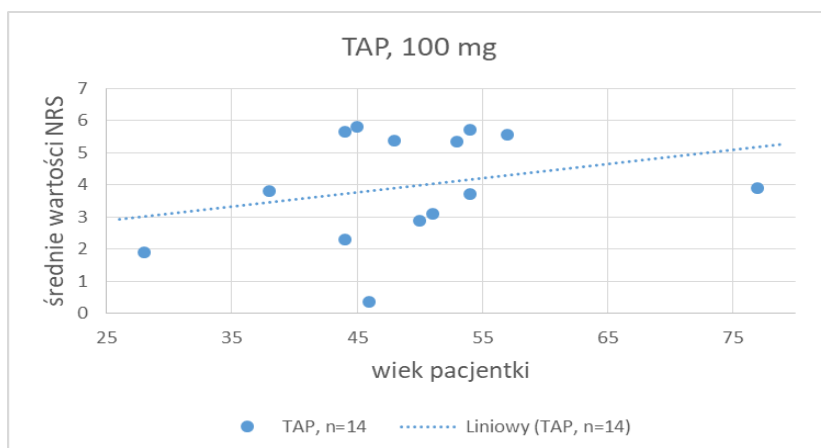
Wykres 23. Zależność saturacji [%] od bólu wyrażonego w skali NRS u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14).

S – średnia arytmetyczna

równanie krzywej  $y = -0,1098x + 94,25$

współczynnik regresji  $r = 0,1711$

Podobnie jak w pierwszej części pracy, sprawdzono, czy deklarowany poziom bólu wykazuje zależność od wieku pacjentki. Wynik jest przedstawiony na Wykresie 24.

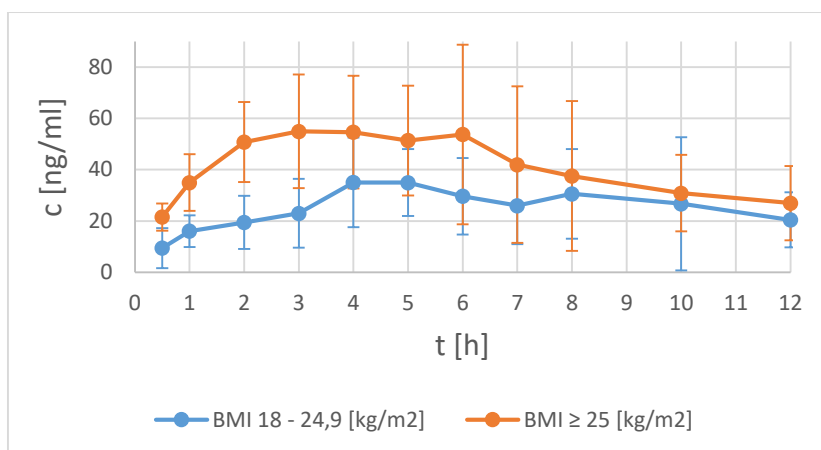


Wykres 24. Zależność: ból [skala NRS] – wiek w grupie pacjentek (n=14) przyjmujących tapentadol (100 mg) po zabiegu histerektomii brzusznej.

$$\text{równanie krzywej} \quad y = 0,0438x + 1,8078$$

$$\text{współczynnik regresji} \quad r = 0,2815$$

Badanie farmakokinetyki tapentadolu u pacjentek po histerektomii było zaplanowane na większą grupę, jednak ostatecznie ze względu na trudności w pozyskaniu zgody chorych, eksperyment miał charakter pilotażowy. Pacjentki zdecydowanie chętniej decydowały się na udział w badaniu dotyczącym badania skuteczności i działań niepożądanych nowego opioidu, bez konieczności oddawania kilkunastu próbek krwi. Mimo niewielkiej liczby pacjentek w II części badania wykonano analizy porównawcze farmakokinetyki TAP w różnych podgrupach. Dla ocenianych parametrów przeprowadzono analizę statystyczną z użyciem niesparowanego t-testu z rozkładem jednostronnym. Na Wykresie 25 przedstawiono zmiany osoczowego stężenia TAP w czasie w grupach z nadwagą i otyłością ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) vs. z prawidłową masą ciała ( $BMI 18-24,9 \text{ kg/m}^2$ ). W Tabeli 38 podsumowano parametry PK dla TAP w obu analizowanych grupach.



Wykres 25. Porównanie średnich stężeń ( $S \pm SD$ ) tapentadolu, po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie z nadwagą i otyłością ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=8$ ) i prawidłową masą ciała ( $BMI 18-24,9 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=6$ ).

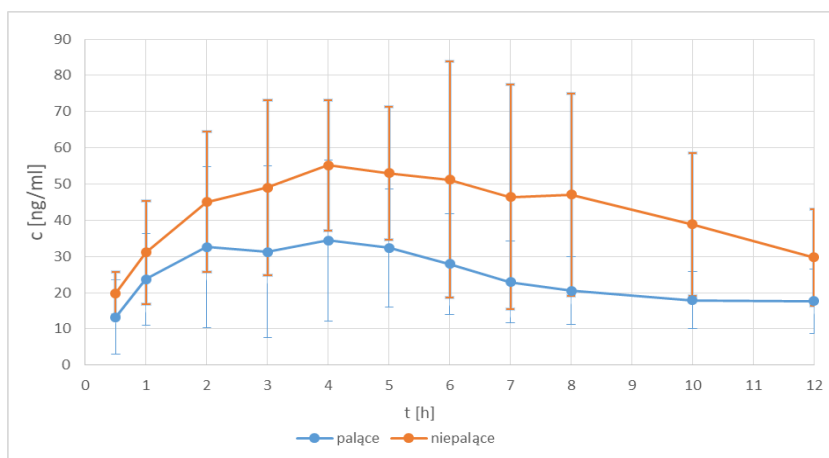
Tabela 38. Parametry PK tapentadolu ( $S \pm SD$ ) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie z nadwagą i otyłością ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=8$ ) oraz o prawidłowym BMI ( $BMI 18-24,9 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=6$ ).

parametry PK	BMI 18-24,9 kg/m <sup>2</sup> (n=6)		BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> (n=8)		p-value*
	S ± SD	CV [%]	S ± SD	CV [%]	
$C_{maks}$ [ng/ml]	43,67 ± 17,90	40,99	67,49 ± 22,96	34,02	0,0250
$t_{maks}$ [h]	5,50 ± 2,35	42,64	3,50 ± 1,41	40,41	0,0514
$AUC_{0-tlast}$ [h·ng/ml]	273,6 ± 102,4	37,42	448,0 ± 190,9	42,62	0,0251
$AUC_{0-tlast} / AUC_{0-\infty}$	0,614 ± 0,918	149,52	0,534 ± 0,513	96,13	0,4079
$AUMC_{0-tlast}$ [h <sup>2</sup> ·ng/ml]	1689,7 ± 870,6	51,52	2296,8 ± 1255,9	52,40	0,1188
$MRT_{0-tlast}$ [h]	6,08 ± 1,02	16,73	5,17 ± 1,01	19,54	0,0634
$t_{last}$ [h]	11,33 ± 1,03	9,11	10,75 ± 1,49	13,84	0,2020
$V_d$ [l]	2326,8 ± 1388,9	59,69	1317,7 ± 728,9	55,32	0,0744
$t_{0,5}$ [h]	7,96 ± 5,72	71,89	10,90 ± 10,79	98,97	0,2619
Cl [l/h]	407,1 ± 182,7	44,87	228,9 ± 148,1	64,41	0,0403

S – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; CV – współczynnik zmienności; \* – niesparowany t-test



Na Wykresie 26 dodatkowo porównano osoczowe stężenia tapentadolu w grupach: palących (n=6) i niepalących kobiet (n=8). W Tabeli 39 przedstawiono obliczone dla tych grup parametry PK tapentadolu.



Wykres 26. Porównanie średnich osoczowych stężeń tapentadolu ( $S \pm SD$ ) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie palących (n=6) i niepalących (n=8) pacjentek po histerektomii.

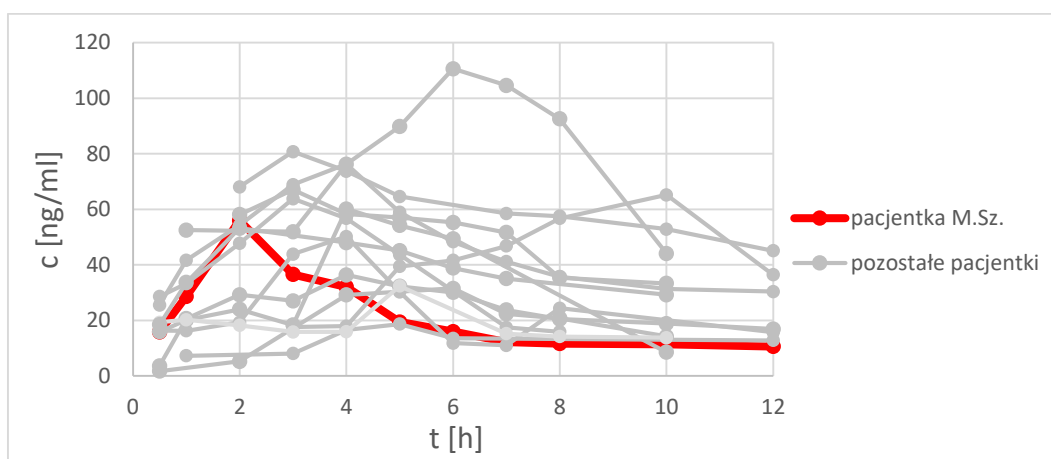
Tabela 39. Parametry PK tapentadolu ( $S \pm SD$ ) po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg w grupie palących (n=6) i niepalących (n=8) pacjentek po histerektomii.

parametry PK	palące (n=6)		niepalące (n=8)		p-value*
	S ± SD	CV [%]	S ± SD	CV [%]	
<b>C<sub>maks</sub> [ng/ml]</b>	41,87 ± 20,74	49,54	68,84 ± 19,24	27,96	0,0157
<b>t<sub>maks</sub> [h]</b>	4,33 ± 1,37	31,53	4,38 ± 2,56	58,51	0,4847
<b>AUC<sub>0-tlast</sub> [h·ng/ml]</b>	270,6 ± 139,8	51,67	450,2 ± 170,5	37,87	0,0259
<b>AUC<sub>0-tlast</sub> / AUC<sub>0-∞</sub></b>	0,472 ± 0,236	50,04	0,610 ± 0,216	35,41	0,0286
<b>AUMC<sub>0-tlast</sub> [h<sup>2</sup>·ng/ml]</b>	1521,1 ± 738,9	48,58	7491,1 ± 7412,5	98,95	0,0408
<b>MRT<sub>0-tlast</sub> [h]</b>	5,73 ± 0,69	12,01	5,43 ± 1,34	24,59	0,2955
<b>V<sub>d</sub> [l]</b>	2521,5 ± 1310,2	51,96	1171,6 ± 537,8	45,90	0,0266
<b>t<sub>0,5</sub> [h]</b>	15,27 ± 10,95	71,73	5,42 ± 3,29	60,72	0,0398
<b>Cl [l/h]</b>	429,8 ± 185,5	43,15	211,9 ± 116,1	54,82	0,0178

S – średnia arytmetyczna; SD – odchylenie standardowe; CV – współczynnik zmienności; „\*” – niesparowany t-test

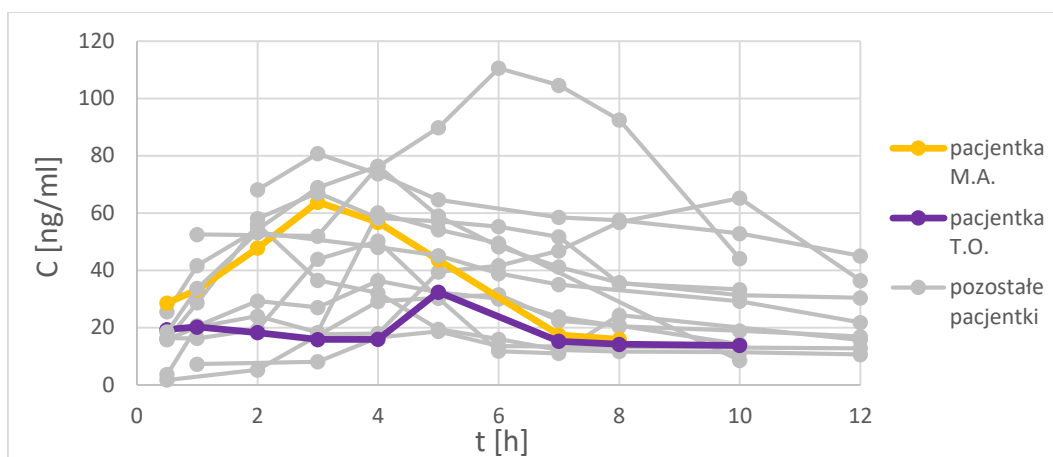
Poniżej przedstawiono analizę farmakokinetyki TAP u wybranych pojedynczych pacjentek.

Jedna z pacjentek na skutek komplikacji okołoperacyjnych miała pozostawiony w jamie brzusznej dren oprowadzający przesącz. Dren ten był utrzymany do następnego dnia, kiedy to podano pacjentce tapentadol i pobierano krew. Z drenu podczas trwania badania (12 h) odlano 150 ml płynu. Na Wykresie 27 są przedstawione osoczowe stężenia tej pacjentki w porównaniu ze stężeniami pozostałych chorych.



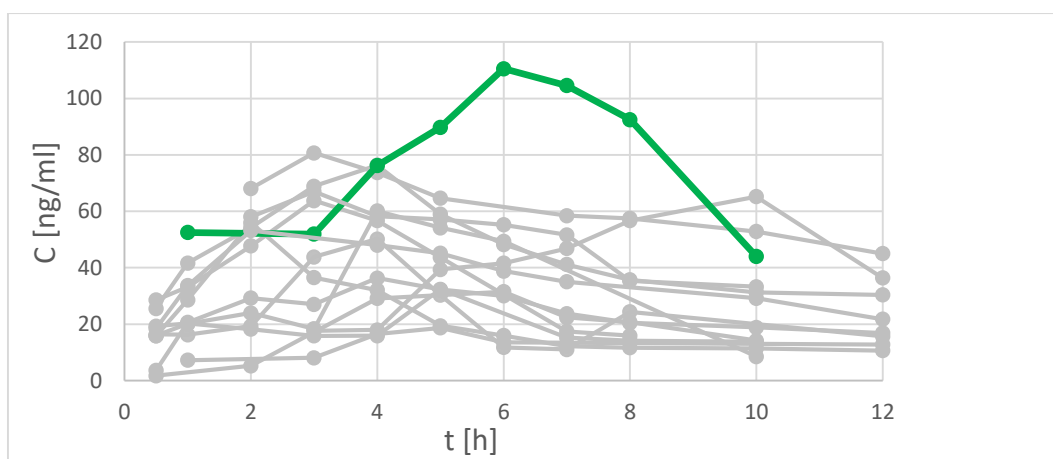
Wykres 27. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentki z zachowanym drenem (M.Sz.) i pozostałych pacjentek (n=13).

Pacjentki przyjmowały dodatkowo inne leki, zatem przeanalizowano listę tych substancji (Tabela 36) pod kątem możliwych interakcji z tapentadolem. Po tej analizie porównano stężenia leku u pacjentek deklarujących regularne spożywanie zielonej herbaty z resztą populacji. Wyniki obrazuje Wykres 28.



Wykres 28. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentek niepijących (n=12) i pijących zieloną herbatę ( M.A., T.O.).

Grupa przystępująca do badania była umiarkowanie zróżnicowana wiekowo. Tylko jedna z pacjentek przekroczyła wiek 75 lat (C.K.) i odstawała w tej mierze od reszty grupy. Dla pozostałej grupy (n=13) średni wiek wynosił  $47,08 \pm 7,77$  lat. Na Wykresie 29 przedstawiono bezpośrednie porównanie stężeń u pacjentki w podeszłym wieku i reszty grupy.



Wykres 29. Porównanie osoczowych stężeń TAP po jednorazowym doustnym podaniu leku w dawce 100 mg u pacjentki w podeszłym wieku (C.K.) i reszty grupy (n=13).

## V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

### Porównanie TAP/OXY

Niniejsze badanie jest pierwszym badaniem oceniającym działanie tapentadolu w grupie pacjentek po histerektomii. Tapentadol był wcześniej oceniany w badaniu bólu ostrego, ale w ograniczonym zakresie. Dysponujemy pracami opisującymi skuteczność leku po operacjach ortopedycznych [9,124-126], stomatologicznych [127], kardiologicznych [48] oraz po cesarskim cięciu [128]. W badaniach tych porównywano lek do *placebo*, oksykodonu lub tramadolu. Nowy lek okazał się skuteczniejszy od *placebo* i tramadolu (w ograniczonym zakresie) oraz równie skuteczny jak oksykodon [9, 48, 124-128]. W pracach dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego tapentadol porównywano z oksykodonom, *placebo* i/lub lekami adjuwantowymi. W badaniach dotyczących bólu nowotworowego porównania dotyczyły najczęściej OXY i morfiny. W metaanalizach dotyczących bólu nienowotworowego [64] i nowotworowego [13] porównanie skuteczności TAP – OXY nie premiowało żadnego z leków; oba wykazały się podobną skutecznością. Są także publikacje stwierdzające wyższość TAP nad OXY również w skuteczności analgetycznej (ból przewlekły) [129].

Badania, zarówno kliniczne III fazy, jak i późniejsze doprowadziły do określenia dawek ekwiwalentnych obu leków. Aktualnie przyjmuje się, że siła działania obu leków jest określana proporcją TAP – OXY 1:5 [46] i taki też przelicznik zastosowano w przeprowadzonym badaniu.

### Skuteczność analgetyczna

Oba leki okazały się skutecznymi analgetykami w badanej grupie pacjentek. Średnie wartości natężenia bólu w skali NRS z 5,39 (TAP) oraz 4,95 (OXY) w dobie „0” obniżyły się odpowiednio: do 3,43 i 3,59 w kolejnym dniu; do 2,87 i 3,24 w ciągu 2 kolejnych dni oraz do 2,8 i 3,19 w czasie 3 kolejnych dni hospitalizacji. Średnia wartość natężenia bólu w skali NRS z wszystkich dni hospitalizacji pokrywa się ze średnią z 3 kolejnych dni po operacji, ponieważ zdecydowana większość pacjentek była wypisywana w trzeciej dobie ze szpitala. Badanie wykazało statystycznie wyższą skuteczność przeciwbólową TAP tylko w trzech punktach czasowych: w 2. dobie stosowania leku o godz. 6.00 i 22.00 ( $p < 0,05$ ), a także w tej samej dobie o godz. 12.00 ( $p < 0,01$ ). W pozostałych punktach czasowych wartości natężenia bólu w skali NRS były zbliżone w obu grupach. Dobą odniesienia była doba „0”, kiedy to obie grupy pacjentek otrzymywały takie samo leczenie. Podczas trwania doby referencyjnej wartości NRS w żadnym punkcie czasowym nie różniły się statystycznie w obu grupach. Średnia wartość

NRS z doby „0”, jak i średnie z kolejnych dni również były porównywalne dla obu leków. Jednakże **różnica NRS między średnią z trzech kolejnych dni leczenia, a średnią z doby referencyjnej wypadła korzystniej dla TAP** ( $p < 0,05$ ). Jednocześnie **liczba dawek dodatkowych leków przeciwbólowych podawanych podczas trwania badania była wyższa w grupie TAP**. Na podstawie tych danych można wnioskować, że tapentadol i oksykodon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu po zabiegu histerektomii brzusznej wykazują porównywalną skuteczność analgetyczną.

### **Działania niepożądane**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) najczęstsze ( $\geq 1/10$ ) działania niepożądane tapentadolu to: zawroty głowy, senność, bóle głowy, nudności oraz zaparcia. Następnie z częstością od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ : zmniejszenie apetytu, lęk, stany depresyjne, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność, wymioty, biegunka, dyspepsja, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka, astenia, zmęczenie, suchość błon śluzowych, obrzęki, uczucie zmiany temperatury ciała [55]. W metaanalizie Stollenwerk i wsp. z 2018 roku, podsumowującej niemal 10-letnią obecność tapentadolu na rynku jako najczęstsze NDL w próbach klinicznych przedstawiane są mdłości (16,2%) i zawroty głowy (8,6%), następnie zmęczenie (4,7%), wymioty (4%), zaparcia (3,1%), nadmierna potliwość oraz senność (po 3%), bóle głowy (2,7%), biegunka (2,4%), pobudzenie (2,4%), ból w nadbrzuszu (1,7%) [130].

W niniejszym badaniu NDL występowały najczęściej i z największą intensywnością w pierwszej dobie stosowania leku (Tabela 26 – 27). Najczęściej zgłaszanym i występującym z największą intensywnością działaniem niepożądanym była suchość błon śluzowych, zgłaszana przez pacjentki jako suchość w ustach. Dotyczyła ona w pierwszej dobie 92,1% pacjentek z grupy TAP i 94,6% pacjentek z grupy OXY. Zgodnie z przytoczoną metaanalizą to działanie ma dotyczyć 4,9% spontanicznie zgłaszanych działań niepożądanych TAP [130]. Drugim najczęściej odnotowywanym NDL były mdłości, które wystąpiły w pierwszej dobie u 39,5% grupy TAP i 27% grupy OXY, by w drugiej dobie ujawnić się u 14,3% (TAP) i 3,6% (OXY) pacjentek. Najwyższą sedację zaobserwowano u 26,3% grupy TAP (1. doba) i 21,4% grupy OXY (2. doba), a zgłaszana przez pacjentki senność i/lub zmęczenie dotyczyła odpowiednio 42,1% (TAP) i 37,8% (OXY) pacjentek w 1. dobie. Poza tym odnotowano pobudzenie, niemożność zaśnięcia (14,3% TAP - 2.doba, 5,4% OXY - 1. doba) i wymioty (13,2% TAP; 5,4% OXY).

Z kolei najczęściej spontanicznie zgłaszanym działaniem niepożądanym obu leków były zawroty głowy, które dotyczyły odpowiednio 23,1% pacjentek z grupy TAP i 24,3% pacjentek z grupy OXY. Inne spontanicznie zgłaszane NDL w grupie TAP to: ból głowy (7,7%) i zmiany związane z perystaltyką jelit, określane jako bulgotanie lub konieczność parcia (7,7%), uporczywa czkawka (5,1%), niemiły posmak w ustach (2,6%), biegunka (2,6%), kołatanie serca (2,6%), omamy (wrażenie spadania, 2,6%), pękanie ust (2,6%), gorączka (2,6%), uczucie gorąca (2,6%).

Wiele NDL w tym badaniu odnotowywano znacznie częściej niż określono to w ChPL i metaanalizach. Wyższy odsetek NDL w niniejszym badaniu wynika najprawdopodobniej z tego, że grupę badaną stanowią pacjentki po operacji. Podaż wielu innych leków (w tym znieczulających), konieczność okołoperacyjnego postu oraz zbiegnięcie się w czasie podaży leków badanych z pierwszym uruchomieniem pacjentki po operacji bardziej je predysponuje do wystąpienia wielu NDL. Ponadto ścisłe i częste monitorowanie NDL nie odzwierciedla w reprezentatywny sposób normalnych warunków zażywania leków. Częsty wywiad z pacjentkami motywuje je bardziej do zgłaszania NDL niż możliwość spontanicznego ich raportowania do odpowiednich urzędów. Sam fakt uczestnictwa w badaniu klinicznym mobilizuje pacjentki do niebagatelizowania objawów, na które w normalnych warunkach mogłyby nie zwrócić uwagi.

Spośród odnotowanych w niniejszym badaniu NDL zdecydowana większość pokrywa się z działaniami wymienionymi w ChPL. Nie wymienianymi w ChPL działaniami niepożądanymi są pękanie warg (n=1) i niemiły posmak w ustach (n=1) oraz uporczywa czkawka (n=2). Wszystkie dane na temat NDL z tego badania zostały zgłoszone do Departamentu Monitorowania Działań Niepożądanych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie.

W pierwszych badaniach klinicznych nad TAP sugerowano lepszą w porównaniu do OXY tolerancję w zakresie niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych. Pacjenci z grupy TAP poddani bunionektomii rzadziej doświadczali pooperacyjnych mdłości i wymiotów niż grupa OXY [9]. W badaniach Etropolski i wsp. oraz Hartrick i wsp. również wykazano statystycznie lepszą ( $p < 0,001$ ) tolerancję na TAP ER: mniej mdłości, wymiotów i zaparć w okresie 10 oraz 14 dni u pacjentów z bólami stawów [131,132]. Dane te znalazły później potwierdzenie w innych badaniach po wprowadzeniu leku na różne rynki lekowe [46,129,133,134]. Jednakże, pojawiały się również doniesienia przeczące wyższości TAP w porównaniu z OXY. Jeong i wsp. w 2012 roku stwierdzili podobne właściwości spowalniające perystaltykę jelit i generujące mdłości obu leków, jakkolwiek porównywane dawki nie były ekwiwalentne [135]. W badaniu

O'Carroll i wsp. na grupie kobiet po cesarskim cięciu oba leki nie różniły się zarówno skutecznością, jak i częstością występowania działań niepożądanych [128]. Porównanie TAP ER oraz Targinu<sup>®</sup> (oksykodon/nalokson) po operacjach ortopedycznych, związanych z urazami, wykazuje przewagę tapentadolu w częstości PONV, ale autorzy zaznaczają, że grupa TAP w tym badaniu częściej otrzymywała profilaktykę przeciwwymiotną i w podsumowaniu pracy autorzy oceniają oba leki jako równie skuteczne i bezpieczne [126]. Również Targin<sup>®</sup> w badaniu Tharus i wsp. wykazywał przewagę nad tapentadolem w zakresie generowania zapań, zawrotów głowy i zmęczenia [66]. W bazie Cochrane metaanaliza podsumowująca analgetyki w bólu nowotworowym nie wykazała różnic w profilu działań niepożądanych między TAP, OXY oraz morfiną [13].

Opisane w tej pracy badanie nie potwierdza wyższości tapentadolu nad oksykodonom po porównaniu działań niepożądanych obu leków. Zastosowane dawki obu preparatów były ekwiwalentne i pokrywały się z dawkami, jakie badano wcześniej w innych pracach. W przypadku większości działań niepożądanych częstość ich zgłaszania oraz stopień nasilenia były wyższe w grupie TAP. Nie dotyczy to sedacji, której średnie nasilenie i częstość występowania były wyższe w grupie OXY (Tabela 26 – 27). Mimo tego, że częściej odnotowywano sedację w grupie OXY, zgłaszana przez pacjentki senność była wyższa w grupie TAP. Opisane różnice nie okazały się statystycznie istotne (Tabela 27). **Różnic nie odnotowano w przypadku żadnego działania niepożądanego zebranego w protokole**, w tym również w zakresie mdłości (Tabela 27). Częstość zgłaszania spontanicznych działań niepożądanych zobrazowana liczbą i procentem zgłoszeń jest także podobna lub identyczna (Wykres 6).

Wymioty wystąpiły u zbyt małej liczby pacjentów, by mogły być oceniane statystycznie. Wystąpiły one jednakże częściej w grupie TAP, przy czym w tej grupie 4 pacjentki wymagały podania leku wpływającego na perystaltykę. Łączna liczba podań leków wspomagających leczenie wymiotów (metoklopramid, ondansetron lub chloropromazyna) wyniosła 5, przy braku takich podań w grupie OXY. Te dane sugerują, że nie nastąpił spodziewany spadek występowania PONV w grupie TAP, a epizody wymiotów występowały nawet częściej.

Ze względu na krótki czas trwania terapii przeciwbólowej (wczesny wypis pacjentek ze szpitala) nie poddawano ocenie częstotliwości zapań podczas leczenia. Jednakże tym pacjentkom, które do czasu wypisu nie zgłosiły wypróżnienia się, zlecano podanie bisakodylu przed wypisem. Częstość zleceń tego leku nie różni się statystycznie w obu grupach, co pozwala przypuszczać, że w badanym okresie czasu spowolnienie perystaltyki jest na podobnym poziomie.

Otrzymane wyniki sugerują, że profil działania tapentadolu w zakresie bezpieczeństwa nie przewyższa oksykodonu. Dane te nie są spójne z przytaczanymi wcześniej badaniami. Być może wynika to z krótkiego czasu podawania obu leków. W przytaczanych wcześniej badaniach oraz w próbach klinicznych bezpieczeństwo było najczęściej oceniane przez dłuższy czas stosowania leków. Najczęściej trwały one tydzień i dłużej, a w przypadku badań dotyczących bólu przewlekłego ocena trwała nawet miesiącami. Przy średnim czasie podawania obu leków wynoszącym około 2 dni (Tabela 19) i jednakowym protokole analgetycznym w dniu poprzedzającym badanie różnice dotyczące obu leków mogą się nie ujawnić. Podobne wyniki, również otrzymane w populacji kobiet po operacji ginekologicznej (cięcie cesarskie) przedstawili w 2018 roku irlandzcy badacze [128]. Niepotwierdzona przez nich przewaga TAP nad OXY w zakresie tolerancji być może wynika ze szczególnego okresu, jakim jest początek porodu i zmiany fizjologiczne towarzyszące temu stanowi. Jednakże autorzy sygnalizują także możliwą konieczność zweryfikowania dawek ekwiwalentnych TAP w leczeniu bólu ostrego.

W tym badaniu większość działań niepożądanych ujawniła się w pierwszej dobie stosowania obu leków. Pamiętać należy przy tym, że lekiem, który stosowały obie grupy w dniu poprzedzającym badanie był oksykodon we wlewie ciągłym. Mogło się zdarzyć, iż lek ten nie został całkowicie wyeliminowany do następnej doby (momentu rozpoczęcia badania), przez co pacjentki z grupy TAP doświadczały nie tylko działań niepożądanych związanych z tapentadolem, ale również z niewyeliminowanym oksykodonom. Możliwość ta jest największym ograniczeniem metodologicznym niniejszego badania, było ono jednak nie do uniknięcia ze względu na przyjęty protokół leczenia przeciwbólowego w szpitalu. Sytuacją idealną w przypadku badania dotyczącego bólu pooperacyjnego byłoby rozdzielić obie grupy od samego początku terapii analgetycznej - w dobie „0” podawać wlew tego samego opioidu, którego podaż byłaby następnie kontynuowana doustnie w kolejnych dobach. Tapentadol jednakże nie jest dostępny na rynku polskim w postaci do stosowania pozajelitowego, co wyklucza go z możliwości stosowania w dobie operacyjnej (dobie „0”). W ośrodku, w którym przeprowadzono badanie oksykodon w leczeniu pooperacyjnym w zabiegach ginekologicznych jest obecnie standardem analgetycznym ze względu na komponentę tłumiacą ból trzewny. Nieetycznym byłoby pozbawiać jakąś część pacjentek tej terapii, a taki standard leczenia bólu skutkował przedstawionym wyżej protokołem analgetycznym.

### **Wpływ na parametry życiowe**

W przeprowadzonym badaniu poddano także analizie wpływ obu porównywanych



opiodów na saturację krwi (SpO<sub>2</sub>). Van der Schrier i wsp. porównali depresję oddechową wywołaną przez TAP i OXY u 15 zdrowych ochotników. W badaniu porównano SpO<sub>2</sub> po podaniu 20 mg OXY oraz 100 mg i 150 mg TAP w postaci IR. Oba leki wykazywały cechy wywołania depresji oddechowej, przy czym po dawce 100 mg TAP wykazano statystycznie mniejszą depresję oddechową niż po 20 mg OXY. Wartości SpO<sub>2</sub> po dawce 150 mg TAP i 20 mg OXY nie różniły się w tym zakresie. Badanie to pokazuje wyższość TAP nad OXY w przyjętych dawkach ekwianalgetycznych, jeżeli chodzi o wpływ obu leków na ośrodek oddechowy [136]. **W niniejszym badaniu poziom saturacji obu leków był na tym samym poziomie przez pierwsze dwie doby stosowania.** W trzeciej dobie stosowania obu leków saturacja w grupie TAP była wyższa niż w grupie OXY (96,18 vs. 94,55; p=0,0148). Jednocześnie pomiar w tym punkcie czasowym był ostatnim, kiedy grupy były najbardziej liczne. W trzeciej dobie większość pacjentek była wypisywana do domu i dla kolejnych punktów czasowych nie przeprowadzano analizy statystycznej ze względu na zbyt małą liczebność. Dane te potwierdzają potencjalnie mniejsze właściwości depresyjne TAP na ośrodek oddechowy, wynikające z mniejszego niż OXY powinowactwa do MOR. Ujawnienie się różnic po dwóch dobach stosowania może wynikać z osiągnięcia stanu stacjonarnego obu leków po tym czasie. Dawki obu leków i wybrana postać leku (niska dawka, przedłużone uwalnianie) mogły sprawić, że wpływ na ośrodek oddechowy ujawnił się dopiero w stanie stacjonarnym. Tę hipotezę należałoby jednak potwierdzić przedłużając podawanie leków w kolejnych dobach u chorych wymagających podawania przewlekłego. Pomocne byłoby także określenie stężenia obu leków we krwi z jednoczesnym pomiarem saturacji, co wymaga dalszych badań. Należy jednocześnie podkreślić, że saturację w granicach 92-98% można uważać za prawidłową, gdy pacjent oddycha powietrzem atmosferycznym [137]. Pomimo różnicy istotnej statystycznie, poziom saturacji w obu grupach we wszystkich punktach czasowych mieścił się we wskazanej normie, zatem wykazana różnica w jednym z punktów czasowych nie ma znaczenia klinicznego.

Stosowanie czystych opiodów jest kojarzone ze spadkami ciśnienia tętniczego. W badaniu Biondi i wsp. pacjenci stosujący oksykodon wykazywali nieznacznie niższe wartości ciśnienia tętniczego niż grupy stosujące tapentadol i placebo [74], co autorzy wiążą z wyższym powinowactwem do MOR. Z kolei lek z grupy SSRI – escitalopram - wykazał właściwości obniżające tętno w badaniu Peixoto i wsp. [138]. Ponieważ niektóre doniesienia z piśmiennictwa [75] sugerują wpływ TAP na obrót serotoniny, można spodziewać się również jego wpływu na wartości tętna.

W przedstawionym w tej pracy badaniu obie grupy – **TAP i OXY wykazywały w niemal**

**każdym punkcie czasowym porównywalne wartości ciśnienia tętniczego i tętna.** Tętno oraz wartości ciśnienia rozkurczowego nie różniły się statystycznie w żadnym z badanych punktów. W przypadku wartości ciśnienia skurczowego, w jednym punkcie czasowym odnotowano różnicę istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ). Dotyczył on pierwszej doby stosowania, pomiaru w godzinie 18.00, kiedy to grupa TAP wykazała niższe wartości ciśnienia skurczowego. Teoretycznie mniejsze powinowactwo TAP do MOR powinno jednakże skutkować wyższymi niż w grupie OXY wartościami ciśnienia tętniczego. Nie wykazano takiej zależności, jak również nie odnotowano różnic między wartościami parametrów życiowych zebranych w pierwszym punkcie czasowym (1. doba, godz. 6.00); czyli *de facto* przed przyjęciem leku badanego, a wartościami zebranych w kolejnych punktach.

Przy interpretacji powyższych danych należy uwzględnić iż, wiele pacjentek podawało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Większość spośród tych pacjentek miała w szpitalu własne leki przeciwnadciśnieniowe, które jednakże nie zawsze były rozpisywane przez lekarzy po operacji. Decyzję dotyczącą podaży leku własnego pacjentki podejmował lekarz każdego dnia oceniając indywidualnie stan pacjentki i wartości jej ciśnienia tętniczego w dobach poprzednich. Być może takie postępowanie doprowadziło do różnicy w wartościach ciśnienia skurczowego w określonym punkcie czasowym. Mając na względzie opisane ograniczenia i brak różnic w pozostałych punktach czasowych, jak również brak różnic w wartościach ciśnienia rozkurczowego można stwierdzić, że w niniejszym badaniu TAP i OXY wykazywały taki sam wpływ na ciśnienie tętnicze i tętno pacjentek.

### **Inne dane**

Oprócz oceny skuteczności przeciwbólowej TAP był porównywany z OXY także w kontekście poprawy jakości życia. W metaanalizie Hofmann z 2016 roku zarówno skuteczność przeciwbólowa, bezpieczeństwo i tolerancja leku wypadały korzystniej dla TAP, co przekładało się też na wyższą jakość życia pacjentów w tej grupie. Badanie trwało 15 tygodni i dotyczyło pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym [129]. W porównaniu do Targinu<sup>®</sup> TAP wypadał zarówno lepiej [15], jak i nieznacznie gorzej [66] we wskaźnikach szacujących jakość życia.

Badanie tu opisywane trwało zbyt krótko, by pacjentki mogły być wiarygodnie kontrolowane pod względem parametrów dotyczących jakości życia. Do ogólnej oceny, jak oba leki wpływały na samopoczucie pacjentki posłużyła ankieta dotycząca satysfakcji z leczenia przeciwbólowego w szpitalu (Załącznik 3). Pacjentki przed wypisem wypełniały prostą ankietę,

którą miały pozostawić przy łóżku w momencie opuszczenia szpitala. Ankieta zawierała 2 możliwości oceny pozytywnej (zadowolona, bardzo zadowolona), ocenę neutralną i ocenę negatywną (niezadowolona). Pozytywne odpowiedzi stanowiły 84,6% (TAP) i 78,4% (OXY). Odsetek odpowiedzi neutralnych wynosił 12,8% (TAP) i 8,1% (OXY). Odnotowano tylko jedną negatywną odpowiedź (2,6%) w grupie TAP. W grupie OXY odnotowano kilka przypadków (13,5%) niezwrócenia ankiety przez pacjentki. Nie odnotowano różnic statystycznych pomiędzy poszczególnymi odpowiedziami w obu grupach. Pomimo różnic w skuteczności i opisanych wcześniej działaniach niepożądanych, **pacjentki w obu grupach podobnie oceniały poziom leczenia przeciwbólowego w szpitalu.**

**Długość pobytu pacjentki po hospitalizacji była porównywalna w obu grupach** (Tabela 19). Najprawdopodobniej brak różnic w tym zakresie wynikał z bardzo ujednoliconego protokołu analgetycznego, który różnił się jedynie jednym lekiem. W przypadku innych prac porównujących długość hospitalizacji po zabiegach operacyjnych protokół z analgezą multimodalną różnił się w wielu miejscach, począwszy od premedykacji, poprzez znieczulenie, analgezę śródoperacyjną i analgetyki w dobie „0”, a kończąc na lekach przeciwbólowych w kolejnych dniach. Przytaczane w tym badaniu dane sugerują, że różnice między obydwoima lekami nie są na tyle duże, by wpłynąć na długość hospitalizacji, tak jak klasyczna podaż analgezji multimodalnej skracala pobyt w porównaniu do tradycyjnego protokołu przeciwbólowego [6,26]. Potwierdza to także wcześniejsze doniesienia, jakoby w bólu ostrym skuteczność przeciwbólowa TAP wynikała bardziej z powinowactwa do MOR niż z komponenty noradrenergicznej [47].

Zarówno średnia, jak i mediana liczby podanych dawek opioidu były wyższe w grupie OXY. Pacjentki podczas badania stosowały leki badane tak długo, jak sobie tego życzyły. Być może częstszy odsetek działań niepożądanych w grupie TAP miał wpływ na wcześniejszą rezygnację z terapii tym lekiem. Podobnie jednak jak w przypadku działań niepożądanych, różnice między obydwoima lekami nie wykazały statystycznej istotności.

Analogicznie jak w badaniu Haeseler [126], tak i w tym badaniu wyższa skuteczność przeciwbólowa TAP łączyła się z częstszymi epizodami działań niepożądanych, przy czym były to działania tradycyjnie kojarzone z pobudzaniem receptora opioidowego. Takie dane potwierdzają, że w leczeniu bólu ostrego po zabiegu histerektomii działanie analgetyczne tapentadolu wynika bardziej z powinowactwa do MOR niż z mechanizmu noradrenergicznego.

**Podsumowując część badania dotyczącą porównania skuteczności i bezpieczeństwa obu leków,** można stwierdzić, że tapentadol i oksykodon wykazały się dobrą skutecznością

analgetyczną w leczeniu bólu ostrego po zabiegu histerektomii brzusznej. Średni poziom bólu obniżył się z 4,95 (TAP) i 5,39 (OXY) w dobie „0” do średnich wartości 2,8 (TAP) i 3,16 (OXY) w kolejnych dobach. W przypadku niektórych punktów czasowych skuteczność TAP była wyższa niż OXY ( $p < 0,05$ ). Średnia skuteczność przeciwbólowa TAP, manifestowana średnią różnicą w poziomie bólu (mierzonym skalą NRS) między dobą „0” a pozostałymi doбами także była wyższa ( $p < 0,05$ ). Jednocześnie w grupie TAP obserwowano wyższe zapotrzebowanie na dodatkowe leki przeciwbólowe, jednak bez statystycznej istotności.

Działania niepożądane częściej były obserwowane w grupie TAP, ale bez różnic statystycznych w porównaniu do OXY. Poziom działań niepożądanych w obu grupach był wysoki i przekraczał poziom opisywany w innych badaniach. Na podstawie wyników uzyskanych w niniejszym badaniu nie można zatem potwierdzić hipotezy, jakoby mniejsze powinowactwo TAP do MOR skutkowało zmniejszoną ilością działań niepożądanych, w tym PONV.

Poziom ogólnego zadowolenia pacjentek z terapii przeciwbólowej nie różnił się w poszczególnych grupach. Na podobnym poziomie używane były leki przeczyszczające i uspokajające. W grupie TAP odnotowano wyższy poziom zużytych dodatkowych leków przeciwbólowych oraz leków przeciwwymiotnych.

Dobre leczenie przeciwbólowe to zarówno dobra kontrola bólu, jak i wysoka tolerancja, manifestująca się brakiem działań niepożądanych. Równowaga między tymi dwiema komponentami jest kluczową cechą skutecznego leku przeciwbólowego. W 2012 roku taki współczynnik równowagi, określany obniżeniem bólu o 30% lub 50% z jednoczesnym brakiem działań niepożądanych badali Kavanagh i wsp., porównując doustne postacie konwencjonalne TAP oraz OXY. W tym wypadku TAP okazał się statystycznie lepszym lekiem (większa liczba dni spełniających powyższe kryteria) niż OXY [139].

W niniejszym badaniu średnia skuteczność przeciwbólowa tapentadolu w drugiej i następnych dobach po zabiegu w odniesieniu do doby „0” była lepsza niż oksykodonu. Jednakże, podobnie jak w badaniu Haeseller [126], większa skuteczność analgetyczna była związana z częściej odnotowywanymi incydentami działań niepożądanych oraz większą potrzebą zastosowania leków łagodzących PONV.

Ogólna skuteczność analgetyczna obu badanych leków była zadowalająca, lecz poziom odnotowanych działań niepożądanych był wysoki. Spadek liczby NDL w miarę upływu czasu, który minął od operacji pozwala domniemywać, że nie wszystkie zaobserwowane działania niepożądane były wyłącznym wynikiem zastosowania leków badanych.

## Farmakokinetyka TAP

### Walidacja metody analitycznej

Drugą częścią niniejszej pracy była analiza PK/PD tapentadolu. Pierwszy etap tej analizy obejmował częściową walidację metody analitycznej. Całkowita walidacja została przeprowadzona w roku 2016 w ramach pracy magisterskiej przeprowadzonej w laboratorium Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Zgodnie z wytycznymi EMA [120] oraz najnowszymi wytycznymi FDA [123] walidację częściową z określonymi parametrami przeprowadza się, jeśli parametry te mogły ulec zmianie po modyfikacji metody analitycznej. W tym przypadku zmodyfikowano metodę analityczną poprzez pominięcie etapu ekstrakcji próbki mieszaniną eteru dietylowego i chlorku metylenu, przechodząc bezpośrednio po odwirowaniu osocza do rozpuszczenia nadsącza w ACN. Wprowadzona modyfikacja znacząco usprawniła i skróciła proces oznaczania TAP. W porównaniu do metody wyjściowej zmieniła się również osoba przeprowadzająca analizę. W ramach walidacji częściowej, przeprowadzonej w oparciu o wytyczne EMA [120] i FDA [123] potwierdzono selektywność i liniowość metody oraz dokładność i precyzję oznaczeń.

Selektywność metody została potwierdzona przez porównanie chromatogramów dla próby ślepej, zerowej oraz prób badanych. Porównano również chromatogramy próbek kontrolnych zawierających najczęściej przyjmowane przez pacjentki leki: metamizol, ketoprofen i paracetamol. Uzyskano całkowity rozdział badanych analitów i wzorca wewnętrznego. Nie zaobserwowano także interferencji pików powyższych leków ze wzorcem wewnętrznym ani z TAP.

Uzyskane krzywe kalibracyjne w przedziale stężeń 20 – 150 ng/ml charakteryzują się współczynnikami korelacji  $r > 0,99$  (Tabela 32), co świadczy o dobrej liniowości metody w podanym zakresie.

Dokładność i precyzję dla stężeń TAP w osoczu wyznaczono dla jednej serii analitycznej (*within-run accuracy*) oraz między seriami (*between-run accuracy*) dla czterech stężeń TAP (po 5 próbek dla każdego stężenia). Wartości współczynników zmienności oraz błędów w obu przypadkach nie przekraczały 15% (Tabela 33), co potwierdza dobrą precyzję i dokładność metody analitycznej.

Zbadano także, czy występował efekt przeniesienia analitów z poprzedniego nastrzyku

(*carry-over*), poprzez naprzemienne nastrzykiwanie próby ślepej oraz prób o wysokim stężeniu. Stosunek powierzchni obu pików nie przekraczał 5%, zarówno dla IS, jak i substancji badanej, co wskazuje na brak efektu *carry-over*.

Po zwalidowaniu metody analitycznej przeprowadzono oznaczanie TAP w osoczu krwi badanych pacjentek. W celu uniknięcia długiego przechowywania zamrożonych próbek, przeprowadzano analizy sukcesywnie, zwykle w seriach obejmujących próby od dwóch-trzech pacjentek. Następnie obliczono parametry PK wykorzystując farmakokinetykę bezmodelową i przeprowadzono analizę zebranych danych.

### **Zależność między efektem farmakodynamicznym a stężeniem**

Leki przeciwbólowe należą do tej grupy substancji, dla których można wyznaczyć mierzalny efekt farmakodynamiczny. Za pomocą prostego narzędzia jakim jest skala natężenia bólu (numeryczna lub wizualna) można prześledzić efekt działania leku na pacjenta. Badanie opisane w tej pracy potwierdza, że efekt przeciwbólwy TAP wzrasta wraz ze wzrostem jego stężenia we krwi. Wysokie początkowo wartości NRS spadają wraz ze wzrostem stężenia leku w osoczu (Wykres 15). Kolejne wartości NRS w czasie 4 – 10 h utrzymują się na podobnym poziomie, by pod koniec działania leku i spadku jego osoczowego stężenia znowu nieznacznie wzrosnąć. Wartość współczynnika  $r=-0,5231$  wskazuje na **umiarkowanie silną ujemną korelację liniową wartości NRS od stężenia leku** (Wykres 16).

Należy jednak zauważyć, iż zaobserwowany efekt wynika nie tylko z działania TAP, ale także innych analgetyków, które pacjentki dostawały na życzenie. Szczególnie dużą liczbę podań leków przeciwbólowych zaobserwowano do 1. godziny przed przyjęciem preparatu TAP (łącznie 8 pacjentek, co stanowi 57% grupy). Taka duża liczba podań wiązała się z porannym pierwszym uruchomieniem pacjentek po zabiegu i wzrostem odczuwania bólu przy ruchu. Ponieważ koanalgetyki były podawane dożylnie, ich działanie występowało szybko i należało się spodziewać zarówno znacznego spadku wartości NRS w krótkim czasie, jak i jego wzrostu w ciągu kilku godzin od podania dożylnego. Taki też efekt został zaobserwowany. Kolejne próśby pacjentek o podanie dodatkowego leku występowały w różnym czasie (1,5 – 10 h po podaniu tabletki) w ciągu całego okresu działania TAP ER. Wiąże się to najprawdopodobniej z dużą zmiennością międzypacjentką oznaczonych stężeń tapentadolu (Wykres 14). Średnia podaż dodatkowych leków przeciwbólowych wyniosła 1,78/pacjentkę.

W piśmiennictwie stężenia terapeutyczne TAP są określane na poziomie 5-300 ng/ml [77]. Wszystkie oznaczone stężenia mieszczą się w tym zakresie. Najwyższe oznaczone stężenie

wyniosło 110,55 ng/ml. Spośród 122 oznaczonych próbek, tylko dwa stężenia plasowały się powyżej 100 ng/ml, a 89 stężeń było poniżej 50 ng/ml. U 5 pacjentek (35,7%) nie zaobserwowano ani jednej wartości stężenia powyżej 50 ng/ml. Duża liczba podanych dodatkowo analgetyków świadczy o tym, że **w leczeniu bólu ostrego po zabiegu histerektomii brzusznej takie stężenia są niewystarczające**. Jeśli sam TAP miałby działać jak wspomniana analgezja multimodalna, **należałoby zwiększyć dawkę leku**. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że takie posunięcie byłoby bezpieczne, gdyż **oznaczone stężenia są co najmniej trzykrotnie niższe niż górna granica stężenia terapeutycznego**.

### Parametry PK leku w całej grupie

Krzywe zależności  $C=f(t)$  w badaniu wykazywały wypłaszczony kształt, charakterystyczny dla postaci o przedłużonym uwalnianiu (Wykres 14). Relatywnie duże wartości stężenia TAP w ostatnim punkcie czasowym ( $C_{12h}$  =średnio  $23,69 \pm 12,34$  ng/ml) również charakteryzują postać o przedłużonym uwalnianiu. Przy wielokrotnym dawkowaniu takie stężenie, tuż przed przyjęciem kolejnej dawki, pozwala na utrzymanie efektu farmakodynamicznego, zanim kolejna dawka zostanie zaabsorbowana.

Badanie było zaprojektowane dla podania jednorazowego. Parametry PK obliczano dla przedziału czasowego 0-12 h, ponieważ po tym czasie pacjentki przyjmowały kolejną dawkę leku.

W badaniach Goehler i wsp. [53], wykonanych u zdrowych ochotników średnia wartość  $C_{maks}$  TAP ER w dawce 86 mg wynosiła 22,5 ng/ml, przy czasie  $t_{maks}$  5 h. W niniejszym badaniu średnie  $C_{maks}$  wyniosło  $57,28 \pm 23,60$  ng/ml, a czas potrzebny do jego osiągnięcia wynosił  $4,36 \pm 2,06$  h. Huntjens i wsp. przy wykorzystaniu farmakokinetyki populacyjnej podają średnią wartość klirensu w analizie jednokompartmentowej i niekompartmentowej odpowiednio 257 l/h i 248 l/h, a średnią wartość  $V_d$  dla postaci ER 1832 l [140].

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy zgadzają się z przytoczonymi wyżej parametrami obliczonymi przez innych badaczy. Obliczona średnia wartość  $V_d$  (1750 l) i Cl (305,26 l/h) potwierdzają wyniki badania Huntjens i wsp. [140].

Parametry PK u analizowanych pacjentek po histerektomii charakteryzują się bardzo dużą zmiennością międzyosobniczą, na co wskazują wartości współczynników zmienności CV% (>30%) (Tabela 37). Analizowana grupa pacjentek różniła się w zakresie wieku, masy ciała, wskaźnika BMI, liczby wypalanych dziennie papierosów oraz chorób współistniejących i

przyjmowanych leków. Jedna z pacjentek miała podczas badania założony dren w jamie brzusznej, który mógł stanowić dodatkowy rezerwuuar wyeliminowanego leku. Opisane różnice są nie do uniknięcia w badaniu klinicznym, niebędącym badaniem na zdrowych ochotnikach. Wyniki uzyskane w takim badaniu są jednakże cenne i być może mają większą wartość kliniczną, chociaż ich interpretacja jest trudniejsza niż jednorodnej populacji.

W obliczeniach farmakokinetyki populacyjnej TAP [140] zmiennymi uznanymi za istotne były: wiek, masa ciała, poziom aminotransferazy alaninowej oraz status zdrowotny, aczkolwiek żadna z tych zmiennych nie wpływała na farmakokinetykę w takim stopniu, aby konieczne było dostosowywanie dawki w danej populacji. W analizie na populacji japońskiej i koreańskiej [141] zmiennymi uznanymi za istotne statystycznie w opracowaniu parametrów PK były: masa ciała, wiek oraz poziom albumin. Mimo różnic istotnych statystycznie, żadna grupa nie wymagała zmiany dawki leku. Nie wykazano także różnic w parametrach PK między populacją azjatycką i kaukaską [141].

### **Parametry PK leku w zależności od BMI**

Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdzają, że zależność między masą ciała a stężeniem TAP we krwi nie jest prosta. W grupie pacjentek z wyższym BMI ( $\geq 25$ ) zaskakująco obserwowano wyższe wartości stężeń TAP we wszystkich punktach czasowych (zwłaszcza do momentu wystąpienia  $C_{maks}$ ) w porównaniu do pacjentek z BMI  $< 25$  (Wykres 25). Stężenie maksymalne TAP w grupie pacjentek z BMI  $\geq 25$  występowało wcześniej niż w grupie z BMI  $< 25$  (3,5 vs. 5,5 h;  $p=0,0514$ ).

W dostępnym piśmiennictwie dla wielu leków  $V_d$  i Cl osiągają wyższe wartości w grupie otyłej, jednak wyniki tego badania nie potwierdziły tej tendencji. Dla pacjentek z BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> parametry te były prawie dwukrotnie niższe, a **w przypadku Cl różnica była istotna statystycznie** (Tabela 38). W pracach innych autorów, dotyczących osób otyłych, odnotowano obniżony Cl jedynie w przypadku piperacyliny u pacjentów intensywnej terapii. Doniesienia te dotyczyły jednakże krytycznie chorych, u których na PK leku miała wpływ zarówno otyłość, jak i niewydolność wielonarządowa [142,143].

W niniejszym badaniu  $C_{maks}$  **było istotnie wyższe** (67,49 vs. 43,67 ng/ml), a  $t_{0,5}$  **było dłuższe** (10,90 vs. 7,96 h) **w grupie z BMI  $\geq 25$** . Konsekwencją wyższych stężeń TAP w poszczególnych punktach czasowych była **statystycznie większa wartość AUC<sub>0-tlast</sub> w grupie z wyższym BMI** (Tabela 38).



Problematyka farmakokinetyki leków u osób otyłych jest niezwykle złożona. Obserwowano niejednokrotnie zarówno podwyższone, jak i obniżone w stosunku do oczekiwanych, stężenia leków w grupie otyłej. Ponadto w literaturze opisującej wpływ masy ciała na parametry PK najczęściej badano osoby z BMI>30 lub otyłością olbrzymią (BMI>40) w porównaniu do szczupłej grupy kontrolnej (BMI<25) [84,95,102]. W tej pracy, mimo różnic w zakresie masy ciała i wskaźnika BMI, tylko dwie osoby można zakwalifikować do grupy z otyłością (pozostałe pacjentki miały nadwagę). Można zatem uznać, że zaobserwowane różnice w stężeniach i parametrach PK wynikają nie tyle z samej masy ciała, co z sumujących się różnic osobniczych, w tym masy ciała. W badaniu Kuip i wsp. [114] rozkład masy ciała i wskaźnika BMI był podobny jak w tej pracy. Autorzy nie odnotowali zmian stężeń fentanylu w zależności od BMI, mimo że w innych pracach, porównującej bardziej otyłe osoby (BMI>40), różnice były statystycznie istotne [84,144].

### **Parametry PK leku w grupie pacjentek palących papierosy**

Nie potwierdzono występowania wielu interakcji TAP [56,105], a metabolizm leku przy udziale CYP450 jest nieznaczny (około 15%), co czyni go mniej podatnym na interakcje. Pojawiają się jednakże w literaturze doniesienia o interakcjach w II fazie metabolizmu. Przykładowo Court (2010) podaje, że na poziom UDP-glukuronylotransferazy (UGT) wpływają: induktory enzymatyczne, spożycie alkoholu i palenie tytoniu, przy czym wpływ palenia tytoniu na aktywność glukuronylotransferaz jest niejednoznaczny [145].

TAP aż w 70% jest metabolizowany przy użyciu glukuronylotransferaz. Wyższy poziom UGT może skutkować w przypadku tego leku szybszą dezaktywacją poprzez przekształcanie do nieaktywnej pochodnej. Oznaczone w tym badaniu stężenia TAP potwierdzają tę tezę. **W grupie palącej tytoń stężenia leku były niższe w każdym punkcie czasowym aniżeli w grupie niepalącej (Wykres 26). U palących odnotowano istotnie niższe  $C_{maks}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  oraz  $AUMC_{0-tlast}$ . Z kolei wartość  $Cl$  była około dwukrotnie wyższa w grupie palącej ( $p<0,05$ ) (Tabela 39).** Wyniki te można tłumaczyć indukcją metaboliczną UGT przez składniki zawarte w dymie tytoniowym.

Mając na uwadze niską liczebność pacjentek, wnioski z analizy statystycznej są ograniczone. Wskazana jest kontynuacja badania na liczniejszej grupie pacjentów palących, a także uwzględnienie stężeń glukuronidu tapentadolu.

## Parametry PK leku u pacjentek w zależności od innych różnic osobniczych

Drogą eliminacji leków najczęściej jest mocz. Leki mogą być też fizjologicznie wydalane z kałem, z wydychanym powietrzem, z potem i innymi płynami fizjologicznymi (np. z mlekiem). Dreny, do których przesączane są płyny ustrojowe stanowią nieplanowaną drogę eliminacji ksenobiotyków, w tym leków. Udowodniono obecność m.in. anidulafunginy i amfoterycyny B w przesączu z klatki piersiowej i jamy brzusznej, aczkolwiek stężenia w przesączach były wielokrotnie niższe niż w pobranej jednocześnie krwi [146].

Zgodnie z publikacją Adnan i wsp., zmiany w stężeniu leków przy dodatkowej drodze eliminacji, jakim jest dren brzuszny, nie wymagają zmiany dawkowania, dopóki objętość wydalonego przez dren płynu nie przekracza 1 litra [147]. Nadmierna ucieczka leku do płynu wysiękowego prowadzi najczęściej do zmian parametrów PK w zakresie szybszej eliminacji i redukcji stężeń we krwi. Jedną z uczestniczek badania (M. Sz.), opisanego w tej pracy, miała po operacji założony dren brzuszny. Pacjentce tej przez 12 h trwania badania upuszczono z drenu jedynie 150 ml przesączu. Większość przedstawionych parametrów PK nie wykazywała odchylenia od średniej w pozostałej grupie większej niż 1 wartość SD. Zauważono nieznacznie podwyższony, w porównaniu z resztą grupy,  $Cl$  (369,0 vs. 298,3 l/h) i obniżone  $AUC_{0-t_{last}}$  (252,55 vs. 382,5 h·ng/ml), ponadto skrócenie  $t_{max}$  (2,0 vs. 4,54 h), a stężenia osoczowe TAP u tej pacjentki tylko po 3 h były niższe niż w pozostałej grupie (Wykres 27).

Przyjmowane przez pacjentki leki przeanalizowano pod kątem możliwych interakcji z TAP. Spośród leków stosowanych przewlekłe przez pacjentki (Tabela 36), żaden nie wykazuje silnych właściwości inhibicji lub indukacji UGT. Tylko jedna pacjentka, z związku z podejrzeniem infekcji okołoperacyjnej, otrzymała metronidazol (należący do grupy imidazoli), który potencjalnie może hamować ekspresję enzymów UGT. Imidazole, oprócz wpływu na cytochromy z grupy P450, mają także wpływ na poziom glukuronylotransferaz. Leki z tej grupy (np. mikonazol, klotrimazol) hamują w szczególności UGT2B7 [148]. Jest to enzym mający także wpływ na metabolizm tapentadolu.

Należy jednak spodziewać się, że potencjalny hamujący efekt metronidazolu na UGT wystąpi przy wielokrotnym podawaniu i po pewnym czasie. Pacjentka, której zlecono metronidazol w naszym badaniu, otrzymała go tylko jednorazowo, po około 1 godzinie od przyjęcia tabletki tapentadolu. Jest to ta sama pacjentka, którą opisano powyżej w związku z obecnością drenu w jamie brzusznej. Większość parametrów PK obliczonych u tej pacjentki nie różniła się od reszty grupy.

Pacjentka M.Sz. należała też do grupy palącej papierosy, a ilości wypalanych dziennie papierosów (20 sztuk) były duże. Te trzy czynniki łącznie mogły wpłynąć na farmakokinetykę TAP, zatem ciężko jest wnioskować o wpływie każdego z tych czynników osobno.

Są także dostępne publikacje, opisujące wpływ zielonej herbaty na UGT. U szczurów regularnie pijących zieloną herbatę wykazano aktywność tego enzymu wyższą o 51,8% (1,5-krotność) niż w grupie kontrolnej pijącej wodę [149]. Ponieważ 2 pacjentki deklarowały regularne spożywanie tego napoju, przeprowadzono porównanie obliczonych parametrów PK u tych osób w odniesieniu do pozostałych pacjentek. U obu pacjentek (M.A. i T.O.) w porównaniu z resztą grupy są niższe wartości  $AUC_{0-tlast}$  (M.A. – 272,5 h·ng/ml; T.O. – 223,6 h·ng/ml vs. 394,1±184,4 h·ng/ml) i większy Cl (M.A. - 367,0; T.O. 447,2 l/h vs. 288,3±191,1 l/h). Jedynie u pacjentki T.O.  $C_{maks}$  było zdecydowanie niższe od wartości średniej (32,39 vs. 59,81 ng/ml). Uzyskane wyniki sugerują potrzebę przeprowadzenia dokładnych badań oceniających interakcję między zieloną herbatą a TAP.

Czynnikiem często wpływającym na farmakokinetykę leków może być podeszły wiek pacjentów. Zgodnie z deklaracją producenta TAP [55] i wynikami badań klinicznych [53,54] u pacjentów w wieku >65 lat nie ma konieczności dostosowywania dawki leku. Wykazano podobną średnią ekspozycję na TAP u osób w wieku 65-78 lat i młodych dorosłych (19-43 lat) z  $C_{maks}$  mniejszym o 16% u osób starszych [56].

Po naniesieniu wszystkich stężeń indywidualnych (Wykres 14) można zauważyć, że wartości stężeń u pacjentki C.K. są wyższe niż u reszty grupy. Jest to jednocześnie pacjentka, która była wyraźnie starsza (wiek: 75 lat) niż pozostałe chore (47,08 ± 7,77 lat). Konsekwencją wyższych stężeń były także znacząco wyższe niż średnia całej populacji wartości  $AUC_{0-tlast}$  (720,58 vs. 373,22 h·ng/ml) i  $AUMC_{0-tlast}$  (4012,19 vs. 2093,76 h<sup>2</sup>·ng/ml). Obliczony u pacjentki C.K. klirens był obniżony w porównaniu z resztą grupy (119,1 vs. 319,6 l/h). Pacjentka ta jednocześnie nie różniła się znacząco od reszty grupy w zakresie masy ciała i BMI (odpowiednio 77 kg i 29,3 jednostek) i była pacjentką niepalącą. Żaden z leków przyjmowanych przewlekłe przez pacjentkę (amlodypina, spironolakton, metoprolol, torasemid) nie ma udokumentowanego działania wpływającego na poziom tapentadolu. Ponadto chora C.K. nie była jedyną pacjentką stosującą przewlekłe inne leki, a jako jedyna prezentowała wyraźnie wyższe stężenia osoczowe TAP. Czynnikiem, który może uzasadniać wyższe niż u innych pacjentek stężenia (Wykres 29) jest wiek pacjentki i związane z nim możliwe osłabienie wydalania lub metabolizmu leku. Aktywność wspomnianego już enzymu UGT zależy m.in. od wieku [145], ale zależność ta jest słabiej zaznaczona niż w przypadku procesów I fazy [103]. Jednocześnie z wiekiem spada sprawność nerek, ale u pacjentki C.K.

oznaczone w dniu poprzedzającym operację stężenie kreatyniny było w zakresie normy (0,86 mg/dl; GFR >60 ml/min). Należy jednak brać pod uwagę fakt, że nawet w przypadku prawidłowego stężenia kreatyniny w osoczu możliwe jest zmniejszenie możliwości wydalniczych nerek, a upośledzona czynność nerek wydaje się najważniejszym czynnikiem związanym z farmakokinetyką [104]. Mając na uwadze, że nieznana jest sprawność enzymów wątrobowych u tej pacjentki, można potencjalnie tłumaczyć wyższe stężenia osoczkowe TAP zarówno osłabioną glukuronidacją TAP, spowodowaną wiekiem pacjentki C.K., jak i zmniejszonym nerkowym wydalaniem leku. W celu potwierdzenia tej tezy wskazane są jednakże dalsze badania PK na populacji w starszym wieku, obejmujące oznaczanie również pochodnej glukuronidowej TAP.

Należy jednocześnie zauważyć, że nawet najwyższe oznaczone stężenie u pacjentki C.K. mieści się w zakresie stężeń terapeutycznych (5-300 mg/ml) i w związku z tym nie wymaga zmiany dawkowania, tak jak to deklaruje producent.

### **Zależność między stężeniem TAP a parametrami życiowymi pacjentek**

Podczas trwania drugiej części badania zbierano również dane dotyczące parametrów życiowych pacjentek. Po oznaczeniu TAP w próbkach krwi przeprowadzono analizę tętna i saturacji pacjentek w zależności od oznaczonego stężenia TAP.

Zebrane dane saturacji 14. pacjentek uczestniczących w badaniu potwierdzają wpływ TAP na supresję ośrodka oddechowego. **Wykazano umiarkowanie silną, ujemną korelację ( $r=-0,5999$ ) między poziomem saturacji a stężeniem TAP we krwi** (Wykres 21). Należy jednak zauważyć, że wszystkie zebrane wartości saturacji są wysokie (>90%, Wykres 19) i nie stanowią zagrożenia dla zdrowia pacjentek.

W badaniu Peixoto [138] wykazano ujemną zależność między tętnem a stężeniem escitalopramu (leku z grupy SSRI). Wpływ TAP na obrót serotoniny jest w literaturze kwestionowany. Nie udowodniono takiego wpływu w badaniach na zwierzętach, ale doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego po stosowaniu TAP wskazują na udział takiego mechanizmu w działaniu leku. **Zależność tętna od stężenia TAP w niniejszym badaniu wykazuje słabą, ujemną korelację ( $r=-0,2341$ , Wykres 20).**

### **Zależność między deklarowanym poziomem bólu a innymi zmiennymi**

Na podwyższenie i obniżenie progu bólowego wpływ mogą mieć różnorodne czynniki.

Niektóre z tych czynników (np. stres, zaburzenia lękowe) korelują także z pracą innych układów np. sercowo-naczyniowego. Dlatego zbadano zależność między tętnem i saturacją a deklarowanym poziomem bólu (Wykresy 22 – 23). Nie wykazano związku w przypadku tych parametrów.

Zależność między wiekiem a poziomem bólu nie wykazywała korelacji w grupach pacjentek z pierwszej części badania, otrzymujących TAP (n=39, 50 mg) i OXY (n=37, 10 mg) (Wykresy 11 - 12). W grupie 14. pacjentek z drugiej części badania, otrzymującej TAP (n=14, 100 mg) wykazano słabą dodatnią zależność ( $r=0,2815$ ) między wiekiem pacjentki a deklarowanymi wartościami NRS (Wykres 24). Ponieważ wyniki te są różne w różnych grupach, a na ból doświadczany przez pacjentki może mieć wpływ szereg innych czynników, nie wnioskuje się o występowaniu korelacji między wiekiem a poziomem bólu u pacjentek po histerektomii.

Badanie opisane w tej pracy jest **pierwszym opisującym zastosowanie tapentadolu w grupie pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej**. Zarówno skuteczność, jak i tolerancja TAP okazała się zbliżona do referencyjnego opioidu, oksykodonu. Parametry PK tapentadolu w grupie pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej były zbliżone do parametrów leku opisywanych w literaturze u innych pacjentów. Nowy lek stanowi cenną alternatywę dla dostępnych na rynku starszych opioidów, a wchodząc w skład protokołów MMA może znacząco przyczynić się do polepszenia leczenia przeciwbólowego, również po histerektomii brzusznej.

## VI. WNIOSKI

- 1) Porównując skuteczność analgetyczną TAP i OXY u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej, wykazano istotną przewagę TAP jedynie w trzech punktach czasowych, ale jednocześnie w grupie TAP odnotowano wyższe zapotrzebowanie na koanalgetyki podczas całego okresu badania.
- 2) Analizowane działania niepożądane TAP i OXY u pacjentek po histerektomii brzusznej występowały z podobną częstością. W badaniu odnotowano nieopisywane dotychczas w charakterystyce produktu leczniczego działania niepożądane TAP, takie jak: pęknięcie warg, niemiły posmak w ustach oraz uporczywa czkawka.
- 3) Pacjentki podobnie oceniały satysfakcję z leczenia przeciwbólowego po podaniu TAP i OXY.
- 4) Stwierdzono, że wraz ze wzrostem osoczowych stężeń TAP we krwi spada saturacja krwi oraz tętno pacjentek. Zależność ta jest umiarkowanie silna dla saturacji, a słaba dla tętna. U pacjentek uczestniczących w obu częściach badania nie stwierdzono jednak wpływu TAP na supresję ośrodka oddechowego, a także na wartości tętna mogące zagrozić ich zdrowiu czy życiu.
- 5) Osoczowe stężenia TAP po jednorazowej doustnej dawce 100 mg u pacjentek po histerektomii brzusznej mieściły się w zakresie zalecanych stężeń terapeutycznych opioidu (tj. 5-300 ng/ml), jednak duże zapotrzebowanie na dodatkowe koanalgetyki może świadczyć o konieczności rozważenia większej dawki leku w celu efektywniejszej terapii bólu pooperacyjnego.
- 6) W badaniu farmakokinetyki TAP u pacjentek po histerektomii brzusznej w grupie palących wykazano istotnie mniejsze wartości  $C_{maks}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  oraz  $AUMC_{0-tlast}$ , a także około dwukrotnie szybszy klirens TAP, co może wskazywać na indukcję metaboliczną UDP-glukuronylotransferazy (enzymu metabolizującego TAP w znacznym stopniu) przez składniki zawarte w dymie tytoniowym. Ponadto wykazano istotny wpływ nadwagi i otyłości na takie parametry farmakokinetyczne TAP, jak:  $C_{maks}$ ,  $Cl$  i  $AUC_{0-tlast}$ .

## VII. STRESZCZENIE

Tapentadol (TAP) jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, określanej mianem MOR-NRI (ang. *combining  $\mu$ -opioid-receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor*). Opioid ten jest syntetycznym agonistą MOR o powinowactwie do receptora  $\mu$  50-krotnie mniejszym od morfiny oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Obniżone powinowactwo TAP do MOR pozwala na redukcję wielu działań niepożądanych, tradycyjnie kojarzonych z opioidami, przy zachowanych ekwiwalentnych właściwościach analgetycznych.

Działanie TAP jest dobrze udokumentowane w terapii bólu przewlekłego nienowotworowego i w mniejszym stopniu, nowotworowego. Natomiast w dostępnej literaturze światowej, publikacji opisujących farmakokinetykę oraz działanie leku w bólu ostrym, jest niewiele.

Niniejsza praca jest pierwszym badaniem dotyczącym zastosowania tapentadolu u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej. Jego cele obejmowały porównanie skuteczności przeciwbólowej i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu oraz oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=76) oraz analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną tapentadolu po jednokrotnym podaniu doustnym u pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej (n=14).

W pierwszym etapie badania, pacjentki (n=76) przydzielono losowo do dwóch grup: TAP (n=39) i OXY (n=37). Skuteczność analgetyczną obu leków przedstawiono jako różnicę w wartościach NRS między dobą „0” a kolejnymi (do trzech dni hospitalizacji). Ocenie poddano również częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych (mdłości, wymioty, sedacja, problemy ze snem, suchość błon śluzowych, zmęczenie, osłabienie koncentracji), całkowitą liczbę dawek stosowanego opioidu, ogólny poziom zadowolenia z terapii przeciwbólowej, czas hospitalizacji, zużycie dodatkowych leków oraz parametry życiowe pacjentek (ciśnienie krwi, tętno, saturacja).

Oba leki okazały się skuteczne w leczeniu bólu ostrego. Średni poziom bólu obniżył się z  $5,39 \pm 1,53$  (TAP) i  $4,95 \pm 1,64$  (OXY) w dobie „0” do wartości  $3,43 \pm 1,29$  (TAP) i  $3,59 \pm 1,37$  (OXY) po 24 godzinach,  $2,87 \pm 1,07$  (TAP) i  $3,24 \pm 1,21$  (OXY) po 48 godzinach. Różnica NRS między dobą „0” a NRS po 72 godzinach oraz z całego okresu hospitalizacji wyniosła  $2,80 \pm 1,05$  dla TAP i  $3,19 \pm 1,24$  dla OXY. W przypadku tylko trzech punktów czasowych w drugiej dobie badania skuteczność TAP była statystycznie wyższa niż OXY ( $p < 0,05$ ), wyższe jednakże było też zużycie dodatkowych leków przeciwbólowych w tej grupie, co wskazuje na podobną skuteczność analgetyczną obu leków po zabiegu histerektomii brzusznej.

Działania niepożądane były obserwowane częściej w grupie TAP, ale bez różnic istotnych statystycznie w porównaniu do OXY. Nie potwierdzono hipotezy, jakoby mniejsze powinowactwo TAP do MOR skutkowało mniejszą ilością działań niepożądanych. W badaniu odnotowano nieopisywane dotychczas w charakterystyce produktu leczniczego działania niepożądane TAP, takie jak: pęknięcie warg, niemiły posmak w ustach oraz uporczywa czkawka. Parametry życiowe pacjentek były porównywalne w obu grupach, za wyjątkiem pojedynczych punktów czasowych. Satysfakcja z leczenia, długość hospitalizacji, zużycie leków przeczyszczających i uspokajających były na podobnym poziomie w obu grupach. W grupie TAP odnotowano większą ilość podanych dodatkowo leków przeciwbólowych oraz leków przeciwwymiotnych, a także mniejszą całkowitą liczbę dawek opioidu.

W drugiej części pracy określono farmakokinetykę (PK) tapentadolu ER w grupie pacjentek (n=14) po histerektomii brzusznej oraz oceniono zależność między poziomem bólu, saturacją i tętnem pacjentek a stężeniem TAP.

Na podstawie publikacji Giorgi i wsp. [121] opracowano metodę analityczną (HPLC-FL) oznaczania tapentadolu w osoczu ludzkim. Metodę zwalidowano i zaadaptowano na potrzeby badania klinicznego. Na podstawie wyznaczonych stężeń TAP w osoczu krwi pacjentek obliczono parametry PK leku z zastosowaniem farmakokinetyki bezmodelowej oraz wykonano ocenę statystyczną uzyskanych wyników.

Uzyskane wartości parametrów PK analgetyku pokrywają się z wartościami literaturowymi. Wszystkie oznaczone stężenia TAP w osoczu krwi pacjentek mieściły się w zakresie terapeutycznym (5-300 ng/ml). Średnie  $C_{maks}$  po podaniu TAP w dawce 100 mg wynosiło  $57,28 \pm 23,6$  ng/ml. Wykazano umiarkowanie silną zależność efektu farmakodynamicznego od stężenia TAP we krwi, lecz odnotowano jednocześnie duże zapotrzebowanie na koanalgetyki (1,78 dawki/osobę).

Zaobserwowano znaczną zmienność dla otrzymanych wartości parametrów PK, która mogła wynikać ze zróżnicowanej grupy badanej. Na zmiany w farmakokinetyce TAP mogły mieć wpływ następujące czynniki: masa ciała pacjentek i związany z nią wskaźnik BMI, palenie papierosów, wiek, choroby współistniejące, obecność drenu w jamie brzusznej, interakcje ze składnikami diety (zielona herbata) i innymi lekami (metronidazol). Z tego powodu przeanalizowano osoczowe stężenia i parametry PK u pacjentek, z uwzględnieniem różnic osobniczych.

Wykazano istotnie większe wartości  $C_{maks}$  i  $AUC_{0-tlast}$  oraz istotnie mniejszy Cl w grupie pacjentek z nadwagą i otyłością ( $BMI \geq 25$ ) w porównaniu do grupy z prawidłową masą ciała ( $BMI < 25$ ). Wartości  $V_d$  były mniejsze, a  $t_{0,5}$  był dłuższy w grupie z nadwagą i otyłością, co nie



potwierdza doniesień literaturowych o wyższych wartościach tych parametrów ( $V_d$ ,  $Cl$ ) u otyłych pacjentów.

W grupie pacjentek palących papierosy występowały mniejsze stężenia leku w każdym punkcie czasowym. Wykazano wpływ palenia tytoniu na parametry PK leku, takie jak:  $C_{maks}$ ,  $t_{0,5}$ ,  $Cl$ ,  $V_d$ ,  $AUC_{0-tlast}$ ,  $AUMC_{0-tlast}$ . U palących odnotowano istotnie mniejsze  $C_{maks}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  oraz  $AUMC_{0-tlast}$ . Z kolei wartość  $Cl$  była w tej grupie około dwukrotnie większa. Takie wyniki mogą wskazywać na indukcję metaboliczną UDP-glukuronylotransferazy (enzymu metabolizującego TAP w znacznym stopniu) przez składniki zawarte w dymie tytoniowym.

Wykazano umiarkowanie silną, ujemną korelację między saturacją a stężeniem TAP oraz słabą, ujemną korelację między tętnem a stężeniem TAP. Nie wykazano korelacji między tętnem i saturacją pacjentek, a poziomem bólu mierzonym w skali NRS.

Uzyskane wyniki stanowią podstawę do kontynuacji badania farmakokinetyki i farmakodynamiki tego nowego leku w różnych populacjach chorych celem optymalizacji terapii bólu.

## ABSTRACT

Tapentadol (TAP) is the first compound of the new pharmacological class of analgetics, called combined MOR-NRI ( $\mu$ -opioid-receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor). Its MOR affinity is 50-less that of morphine. Reduced MOR affinity can spare many opioid-induced side effects, with comparable analgetic effect.

TAP efficacy is well-documented in chronic noncancer, and, to less extend, cancer pain studies. By contrast, studies concerning acute pain treatment and drug pharmacokinetics in particular patients' populations are still limited.

This essay is the first study concerning application of tapentadol in women cohort undergoing abdominal hysterectomy. The aims of this study were: describing efficacy and safety of tapentadol, compared with reference opioid, oxycodone in patients undergoing abdominal hysterectomy (n=76) and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of TAP after single oral dose in patients undergoing abdominal hysterectomy (n=14).

In the first part of study, concerning comparison of tapentadol and oxycodone, patients (n=76) were randomly allocated into either oxycodone (OXY) or tapentadol (TAP) group. Analgetic efficacy was featured by NRS differences between baseline (day 0) and NRS after 1, 2, 3 days. The frequency and intensity of most common opioid-associated adverse events (nausea, vomiting, sedation, sleeping disorders, mucosal dryness, fatigue, loss of concentration), total opioid consumption, treatment satisfaction, length of hospital stay, use of additional drugs, patients' life parameters (saturation, heart rate, blood pressure) were also monitored.

Both drugs turned out to be effective in treatment of acute pain following hysterectomy. Mean NRS scores decreased from  $5.39 \pm 1.53$  (TAP) and  $4.95 \pm 1.64$  (OXY) to  $3.43 \pm 1.29$  (TAP) and  $3.59 \pm 1.37$  (OXY) after 24 hours, and  $2.87 \pm 1.07$  (TAP) and  $3.24 \pm 1.21$  (OXY) after 48 hours. Mean NRS scores for 72 h and whole hospital stay' time were  $2.80 \pm 1.05$  (TAP) and  $3.19 \pm 1.24$  (OXY). Significantly lower NRS scores for TAP were observed at only three time points during day 2 after surgery ( $p < 0.05$ ), but simultaneously, more additional analgesics in TAP group were requested during all days of hospitalization. Thus, a conclusion is made, that tapentadol is non-inferior and non-superior in terms of efficacy in treating pain after abdominal hysterectomy.

Adverse drug reactions (ADR) were more frequent in TAP group, but without statistical differences, comparing to OXY group. The hypothesis of TAP superiority over OXY in terms of safety due to lower MOR affinity was not confirmed. Three ADRs were not listed in the manufacturer's drug characteristic: chapped lips, unpleasant aftertaste, and persistent hiccup.

Life parameters' were comparable, apart from single time points. Length of stay, patients' satisfaction, use of anxiolytics and laxatives were comparable. In TAP group use of additional analgetics and antiemetics was higher, whereas total number of opioid doses was lower than in OXY group.

In the second part of study PK parameters of tapentadol ER in patients (n=14) undergoing abdominal hysterectomy were assessed. Then dependencies between TAP concentration and pain score, saturation, heart rate were assigned.

First, basing on Giorgi publication, HPLC-FL method of tapentadol determination in human serum was developed. Method was successfully validated and applied to clinical trial. PK parameters were assessed using non-compartmental analysis, based on 11 blood samples collected throughout 12 hours.

Calculated parameters were similar to that described in literature. All determined TAP serum-concentration were within therapeutic range (5-300 ng/ml). Mean  $C_{max}$  after taking dose of 100 mg was  $57.28 \pm 23.6$  ng/ml. The interrelationship between serum concentration and pharmacodynamic effect was moderately strong, but simultaneously high coanalgetics request was noted (1.78 dose/person).

Wide results' fluctuation was observed. The reason of this phenomena lies probably in variation of patients' population. TAP pharmacokinetics might have been influenced by: body weight and related BMI index, smoking status, age, concomitant diseases, abdominal drainage, diet components (green tea) and other drugs (metronidazole) interaction. For this reason, serum TAP concentration and patients' PK parameters were analysed, taking into consideration individual discrepancies.

Significantly higher  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$ , and lower Cl was found in overweight and obese patients ( $BMI \geq 25$ ), comparing to the group with normal weight ( $BMI < 25$ ).  $V_d$  values were lower, and  $t_{0.5}$  was longer in overweight and obese group. These data do not confirm literature reports, that foregoing parameters ( $V_d$ , Cl) are higher in obese patients.

In smokers lowered TAP concentration has been observed, as predicted, in every single time point. Smoking' influence on PK parameters:  $C_{max}$ ,  $t_{0.5}$ , Cl,  $V_d$ ,  $AUC_{0-tlast}$ ,  $AUMC_{0-tlast}$  and coefficient  $AUC_{0-tlast} / AUC_{0-\infty}$  was documented. Smokers presented significantly lower  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  and  $AUMC_{0-tlast}$ . On the other hand, Cl value in this group was twice as high. Such results can indicate metabolic induction of UDP- glucuronyltransferase (enzyme, that metabolises TAP to a great extent) by ingredients of tobacco smoke.

Negative correlations between TAP concentration and life parameters: saturation (moderately strong correlation) and heart rate (weak correlation) were observed. No correlation between pain level and heart rate or saturation was found.

Obtained results indicate, that further investigation in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new drug is needed. This study can be a foundation to researches in various patients cohorts, leading to better optimalization of analgesic treatment.

## VIII. LITERATURA

1. GYAP 2010-2011. Ogólnoświatowy rok na rzecz ulgi w bólu ostrym., dostęp z <https://ptbb.pl/>, data wejścia: 21.06.2018.
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment: *Pain Reports* 2017;2(2):e588.
3. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD i wsp. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2014;28(1):59–79.
4. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G i wsp. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Current Pain and Headache Reports* 2018;22(5):35.
5. Urman RD, Boing EA, Pham AT i wsp. Improved Outcomes Associated With the Use of Intravenous Acetaminophen for Management of Acute Post-Surgical Pain in Cesarean Sections and Hysterectomies. *Journal of Clinical Medicine Research* 2018;10(6):499–507.
6. Santoso JT, Ulm MA, Jennings PW i wsp. Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014;183:48–51.
7. Moyo N, Madzimbamuto FD, Shumbairerwa S. Adding a transversus abdominis plane block to parenteral opioid for postoperative analgesia following trans-abdominal hysterectomy in a low resource setting: a prospective, randomised, double blind, controlled study. *BMC Research Notes* 2016;9(1):50.
8. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J. *Farmakoterapia bólu. I.* Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2014, strony: 9-19, 61-73, 78-81, 84-87.
9. Daniels S, Casson E, Stegmann J-U i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(6):1551–61.
10. Ramaswamy S, Chang S, Mehta V. Tapentadol - the evidence so far. *Anaesthesia* 2015;70(5):518–22.
11. Yadav G, Jain G, Samprathi A i wsp. Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2016;32(4):492–6.
12. Tedeschi A, De Bellis A, Francia P i wsp. Tapentadol Prolonged Release Reduces the Severe Chronic Ischaemic Pain and Improves the Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2018;2018:1081792, doi: 10.1155/2018/1081792.
13. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;9(CD011460), doi: 10.1002/14651858.CD011460.pub2.

14. Santos J, Alarcão J, Fareleira F i wsp. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;5(CD009923), doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
15. Baron R, Jansen J-P, Binder A i wsp. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Practice* 2016;16(5):600–19.
16. Sánchez del Águila MJ, Schenk M, Kern K-U i wsp. Practical Considerations for the Use of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Severe Chronic Pain. *Clinical Therapeutics* 2015;37(1):94–113.
17. Moulin D, Boulanger A, Clark A i wsp. Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management* 2014;19(6):328–35.
18. Garstka J. Rozwój lecznictwa przeciwbólowego w Polsce., dostęp z <https://ptbb.pl/>, data wejścia: 18.06.2018
19. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Rodzaje bólu. *Neurologia, znieczulenie regionalne i terapia bólu*, 2011: 239–53.
20. Szkutnik-Fiedler D, Sierżant M, Madziała J. Mechanizmy powstawania bólu. *Farmacja współczesna*. 2013(6):1–3.
21. Misiołek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A i wsp. Postoperative pain management — 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2018;50(3):173–99.
22. GYAP 2017. Against pain after surgery., dostęp z <https://ptbb.pl/>, data wejścia: 20.06.2018.
23. Misiołek H, Cettler M, Woron J i wsp. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym AD 2014. *Ból*. 2016;15(3):19–47.
24. Kłęk S, Pędziwiatr M, Matłok M. Historia i motywy powstania protokołu ERAS, który zmienił opiekę okołoperacyjną - Wytyczne - *Medycyna Praktyczna - ERAS*, dostęp z <https://www.mp.pl/eras/wytyczne/103312>, data wejścia 18.06.2018
25. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ i wsp. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC Anesthesiology* 2018;18:41, doi: 10.1186/s12871-018-0505-9 .
26. Matulewicz RS, Patel M, Jordan BJ i wsp. Transversus Abdominis Plane Blockade as Part of a Multimodal Postoperative Analgesia Plan in Patients Undergoing Radical Cystectomy. *Bladder Cancer* 2018;4(2):161–7.

27. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N i wsp. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (CD003677).
28. Chen J, Wu Z, Wen L i wsp. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary randomized trial. *BMC Anesthesiology* 2015;15(1):70, doi: 10.1186/s12871-015-0046-4.
29. Rana S, Verma RK, Singh J i wsp. Magnesium sulphate as an adjuvant to bupivacaine in ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients scheduled for total abdominal hysterectomy under subarachnoid block. *Indian Journal of Anaesthesia* 2016;60(3):174–9.
30. Singh S, Prasad C. Post-operative analgesic effect of dexmedetomidine administration in wound infiltration for abdominal hysterectomy: A randomised control study. *Indian Journal of Anaesthesia* 2017;61(6):494–8.
31. Herring BO, Ader S, Maldonado A i wsp. Impact of Intravenous Acetaminophen on Reducing Opioid Use After Hysterectomy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2014;34(S1):27S–33S.
32. Chu UB, Ruoho AE. Sigma receptor binding assays. *Current Protocols in Pharmacology* 2015;71:1.34.1–21.
33. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician* 2010;56(6):514–7, e202-5.
34. Zylicz Z, Krajnik M. Hiperalgecja opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie. *Palliative Medicine in Practice* 2007;1(1):16–23.
35. Li Y, Wang Y, Zhang R i wsp. Improving the oral bioavailability of tapentadol via a carbamate prodrug approach: synthesis, bioactivation, and pharmacokinetics. *Drug Delivery and Translational Research* 2018;8:1335–44.
36. USTAWA z dnia 24 kwietnia 2015 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii oraz niektórych innych ustaw. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, Dz. U. z 2015 r. Poz. 875, Warszawa, dnia 24 czerwca 2015.*
37. Tapentadol-DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06204>, data wejścia: 10.07.2018.
38. Chang EJ, Choi EJ, Kim KH. Tapentadol: Can It Kill Two Birds with One Stone without Breaking Windows? *The Korean Journal of Pain* 2016;29(3):153.
39. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *British Journal of Pain* 2016;10(4):217–21.
40. Shen F, Tsuruda PR, Smith JAM i wsp. Relative Contributions of Norepinephrine and Serotonin Transporters to Antinociceptive Synergy between Monoamine Reuptake Inhibitors and Morphine in the Rat Formalin Model. *Taylor B, editor. PLoS ONE* 2013;8(9):e74891.

41. M'Dahoma S, Bourgoïn S, Kayser V i wsp. Spinal Cord Transection-Induced Allodynia in Rats – Behavioral, Physiopathological and Pharmacological Characterization. Shamji M, editor. PLoS ONE 2014;9(7):e102027.
42. Schiene K, De Vry J, Tzschentke TM. Antinociceptive and Antihyperalgesic Effects of Tapentadol in Animal Models of Inflammatory Pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;339(2):537–44.
43. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R i wsp. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2011;337(1):312–20.
44. Vadivelu N, Maslin B, Kai A i wsp. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:95–105.
45. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *The Journal of Pain* 2013;14(10):1227–41.
46. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M i wsp. Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor–related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release. *Clinical Drug Investigation* 2014;34(7):501–11.
47. Christoph T, Schroder W, Tallarida RJ i wsp. Spinal-Supraspinal and Intrinsic -Opioid Receptor Agonist-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (MOR-NRI) Synergy of Tapentadol in Diabetic Heat Hyperalgesia in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2013;347(3):794–801.
48. Iyer S, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2015;18(3):352–60.
49. Faria J, Barbosa J, Moreira R i wsp. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *European Journal of Pain* 2018;22(5):827–44.
50. Tramadol-DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00193>, data wejścia: 11.07.2018.
51. Torres-Sanchez S, Borges GDS, Mico JA, Berrocoso E. Opioid and noradrenergic contributions of tapentadol to the inhibition of locus coeruleus neurons in the streptozotocin rat model of polyneuropathic pain. *Neuropharmacology* 2018;135:202–10.
52. Basu A, Mahadevan J, Ithal D i wsp. Is tapentadol a potential Trojan horse in the postdextropropoxyphene era in India? *Indian Journal of Pharmacology* 2018;50(1):44–6.
53. Göhler K, Brett M, Smit JW. i wsp. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release formulations. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2013;51(4):338–48.



54. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg H-J i wsp. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *Journal of Opioid Management* 2013;9(4):291–300.
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Palexia retard (Tapentadol). Grünenthal GmbH, dostęp z [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_palexia\\_ret\\_50\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_palexia_ret_50_0.pdf), data wejścia: 18.06.2018.
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Palexia (Tapentadol), roztwór doustny. Grünenthal GmbH, dostęp z [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_palexia\\_20\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_palexia_20_0.pdf), data wejścia: 18.06.2018.
57. Howard J, Aarnes TK, Dyce J i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral administration of tapentadol hydrochloride in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2018;79(4):367–75.
58. Mercadante S, Porzio G, Adile C i wsp. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Current Medical Research and Opinion* 2014;30(10):2063–8.
59. Borys D, Stanton M, Gummin D, Drott T. Tapentadol toxicity in children. *Pediatrics* 2015;135(2):e392-6.
60. Muse D, Tarau E, Lefeber C i wsp. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of tapentadol oral solution for treating moderate to severe pain in pediatric patients. *Journal of Pain Research* 2019; 12:1777–90.
61. Tradename™ (Tapentadol). Ulotka FDA – najważniejsze informacje o leku. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc., dostęp z [https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda\\_labels/DB06204.pdf?1364628507](https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB06204.pdf?1364628507), data wejścia: 21.07.2018.
62. Paris A, Kozma CM, Chow W i wsp. Modeling the Frequency and Costs Associated with Postsurgical Gastrointestinal Adverse Events for Tapentadol IR versus Oxycodone IR. *American Health & Drug Benefits* 2013;6(9):567–75.
63. Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain and Therapy* 2014;3(1):31–44.
64. Lauche R, Klose P, Radbruch L i wsp. Opioids in chronic noncancer pain-are opioids different? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids of at least four week’s duration. *Schmerz* 2015;29(1):73–84.
65. Baron R, Likar R, Martin-Mola E i wsp. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Practice* 2016;16(5):580–99.
66. Thakur D, Dickerson S, Kumar Bhutani M, Junor R. Impact of Prolonged-release Oxycodone/Naloxone on Outcomes Affecting Patients’ Daily Functioning in

- Comparison With Extended-release Tapentadol: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics* 2015;37(1):212–24.
67. Wiffen PJ, Wee B, Derry S i wsp. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2017;7 (CD012592).
  68. Sugiyama Y, Kataoka T, Tasaki Y i wsp. Efficacy of tapentadol for first-line opioid-resistant neuropathic pain in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2018;48(4):362–6.
  69. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018, dostęp z: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0135>, data wejścia: 15.07.2018.
  70. Matsuura T, Kusakabe A, Kessoku T i wsp. Combination Therapy of Oxycodone and Tapentadol Was Effective for Intractable Pain Caused by Breast Cancer Bone Metastasis - A Case Report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018;45(Suppl 1):74–6.
  71. Meneghini V, Cuccurazzu B, Bortolotto V i wsp. The Noradrenergic Component in Tapentadol Action Counteracts -Opioid Receptor-Mediated Adverse Effects on Adult Neurogenesis. *Molecular Pharmacology* 2014;85(5):658–70.
  72. Coluzzi F, Mattia C, Raffa RR, Pergolizzi J. The unsolved case of "bone-impairing analgesics": the endocrine effects of opioids on bone metabolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11: 515–23.
  73. Sabatowski R, Scharnagel R, Gyllensvärd A, Steigerwald I. Driving Ability in Patients with Severe Chronic Low Back or Osteoarthritis Knee Pain on Stable Treatment with Tapentadol Prolonged Release: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Trial. *Pain and Therapy* 2014;3(1):17–29.
  74. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Evaluation of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Hypertension Who Received Tapentadol Extended Release for Chronic Pain: A Post Hoc, Pooled Data Analysis. *Clinical Drug Investigation* 2014;34(8):565–76.
  75. Molina KC, Fairman KA, Sclar DA. Concomitant use of opioid medications with triptans or serotonergic antidepressants in US office-based physician visits. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2018;10:37–43.
  76. Abeyaratne C, Lalic S, Bell JS, Ilomäki J. Spontaneously reported adverse drug events related to tapentadol and oxycodone/ naloxone in Australia. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2018;9(4):197–205.
  77. Franco DM, Ali Z, Levine B i wsp. Case Report of a Fatal Intoxication by Nucynta: *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2014;35(4):234–6.
  78. Kemp W, Schlueter S, Smalley E. Death due to apparent intravenous injection of tapentadol. *Journal of Forensic Sciences* 2013;58(1):288–91.
  79. Khaja M, Lominadze G, Millerman K. Cardiac Arrest Following Drug Abuse with Intravenous Tapentadol: Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports* 2017;18:817–21.

80. Gaszyński T. Zastosowanie oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych: porównanie z morfiną. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2014;8:292–8.
81. Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość – definicja, epidemiologia, patogenezę. *Postępy Nauk Medycznych*, 2013,t. XXVI,4:301–306.
82. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clinical Therapeutics* 2015;37(9):1897–923.
83. Lloret-Linares C, Lopes A, Declèves X i wsp. Challenges in the Optimisation of Post-operative Pain Management with Opioids in Obese Patients: a Literature Review. *Obesity Surgery* 2013;23(9):1458–75.
84. Vaughns JD, Ziesenitz VC, Williams EF i wsp. Use of Fentanyl in Adolescents with Clinically Severe Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Pilot Study. *Pediatric Drugs* 2017;19(3):251–7.
85. van Rongen A, Brill MJE, Vaughns JD i wsp. Higher Midazolam Clearance in Obese Adolescents Compared with Morbidly Obese Adults. *Clinical Pharmacokinetics* 2018;57(5):601–11.
86. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies: Antibiotic dosing in obesity. *Clinical Obesity* 2014;4(6):287–95.
87. Sclar DA. Remifentanyl, Fentanyl, or the Combination in Surgical Procedures in the United States: Predictors of Use in Patients with Organ Impairment or Obesity. *Clinical Drug Investigation* 2015;35(1):53–9.
88. Carron M, Veronese S. Atropine sulfate for treatment of bradycardia in a patient with morbid obesity: what may happen when you least expect it. *BMJ Case Reports* 2015; pii: bcr2014207596. doi: 10.1136/bcr-2014-207596.
89. Knibbe CAJ, Brill MJE, van Rongen A i wsp. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2015;55:149–67.
90. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics* 2010;49(2):71–87.
91. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105(Suppl 1):i16–23.
92. de Hoogd S, Väilitalo PAJ, Dahan A i wsp. Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide. *Clinical Pharmacokinetics* 2017;56(12):1577–87.
93. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Zaidi STR. Peri-operative Medication Dosing in Adult Obese Elective Surgical Patients: A Systematic Review of Clinical Studies. *Clinical Drug Investigation* 2018;38(8):673–93.
94. Strømme M, Helland A, Kulseng B, Spigset O. Bioavailability of Methadone After Sleeve Gastrectomy: A Planned Case Observation. *Clinical Therapeutics* 2016;38(6):1532–6.

95. Dong D, Peng X, Liu J i wsp. Morbid Obesity Alters Both Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol: Dosing Recommendation for Anesthesia Induction. *Drug Metabolism and Disposition* 2016;44(10):1579–83.
96. Wasmann RE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. Pharmacokinetics of Anidulafungin in Obese and Normal-Weight Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018;62(7):10.
97. Maseda E, Grau S, Luque S i wsp. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin against *Candida species* in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. *Critical Care* 2018;22(1):94.
98. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P i wsp. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016;60(11):6550–7.
99. Obara S, Morimoto I, Iseki Y i wsp. The effect of obesity on dose of dexmedetomidine when administered with fentanyl during postoperative mechanical ventilation - retrospective. *Fukushima Journal of Medical Science* 2015;61(1):38–46.
100. Lam KK, Mui WL. Multimodal analgesia model to achieve low postoperative opioid requirement following bariatric surgery. *Hong Kong Medical Journal* 2016;22(5):428–34.
101. Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative Analgesia in Morbid Obesity. *Obesity Surgery* 2014;24(4):652–9.
102. Aantaa R, Tonner P, Conti G i wsp. Sedation options for the morbidly obese intensive care unit patient: a concise survey and an agenda for development. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2015; 10(1):8, doi: 10.1186/s40248-015-0007-2.
103. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006, strony 43-45, 108-114, 134-137.
104. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. *Farmacja kliniczna*. Wrocław: MedPharm Polska; 2014, strony 386-8.
105. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. II. Warszawa: PZWL; 2011, strony 16-22, 146-150.
106. Skinner-Robertson S, Fradette C, Bouchard S i wsp. Pharmacokinetics of Tramadol and O-Desmethyltramadol Enantiomers Following Administration of Extended-Release Tablets to Elderly and Young Subjects. *Drugs Aging* 2015;32(12):1029–43.
107. Choi B, Lee Y, An S i wsp. Population pharmacokinetics and analgesic potency of oxycodone. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2017;83(2):314–25.
108. Saari TI, Ihmsen H, Neuvonen PJ i wsp. Oxycodone clearance is markedly reduced with advancing age: a population pharmacokinetic study. *British Journal of Anaesthesia* 2012;108(3):491–8.
109. Borsheski R, Johnson QL. *Pain Management in the Geriatric Population*. Missouri Medicine. 2014;111(6):508–11.

110. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;36(6):425–38.
111. O'Malley M, King AN, Conte M i wsp. Effects of Cigarette Smoking on Metabolism and Effectiveness of Systemic Therapy for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2014;9(7):917–26.
112. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Annals of General Psychiatry* 2017;16:17.
113. He X-M, Zhou Y, Xu M-Z i wsp. Effects of long-term smoking on the activity and mRNA expression of CYP isozymes in rats. *Journal of Thoracic Disease* 2015;7(10):7.
114. Kuip EJM, Oldenmenger WH, Thijs-Visser MF i wsp. Effects of smoking and body mass index on the exposure of fentanyl in patients with cancer. *PLoS One* 2018;13(6):e0198289.
115. Sayyed K, Le Vee M, Abdel-Razzak Z, Fardel O. Inhibition of organic anion transporter (OAT) activity by cigarette smoke condensate. *Toxicology in Vitro* 2017;44:27–35.
116. Sayyed K, Lee Vee ML, Abdel-Razzak Z i wsp. Alteration of human hepatic drug transporter activity and expression by cigarette smoke condensate. *Toxicology* 2016;363–364:58–71.
117. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycontin, dostęp z [http://leki.urpl.gov.pl/files/OxyContin\\_tabloprzeduwaln\\_5dawek.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/OxyContin_tabloprzeduwaln_5dawek.pdf), data wejścia 15.07.2019.
118. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tramal 50 mg/ml, dostęp z [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_tramal\\_roz\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_tramal_roz_50.pdf), data wejścia 15.07.2019.
119. Kim N-S, Kang KS, Yoo SH i wsp. A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Korean Journal of Anesthesiology* 2015;68(3):261–6.
120. European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, 21 July 2011.
121. Giorgi M, Meizler A, Mills PC. Quantification of tapentadol in canine plasma by HPLC with spectrofluorimetric detection: development and validation of a new methodology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2012;67–68:148–53.
122. Krupka M. Opracowanie i walidacja metody HPLC-FL oznaczania tapentadolu w osoczu ludzkim i jej zastosowanie w badaniu klinicznym. Praca magisterska; 2016. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
123. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, Biopharmaceutics, 24 May 2018. dostęp z <https://fda.gov/media/70858/download>, data wejścia: 12.01.2019.

124. Lee YK, Ko JS, Rhim HY i wsp. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Current Medical Research and Opinion* 2014;30(12):2561–70.
125. Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J i wsp. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: a randomized, phase IIIb study. *Journal of Opioid Management* 2013;9(4):281–90.
126. Haeseler G, Schaeffers D, Prison N i wsp. Combatting pain after orthopedic/trauma surgery- perioperative oral extended-release tapentadol vs. extended-release oxycodone/naloxone. *BMC Anesthesiology* 2017;17(1):91.
127. Saraghi M, Hersh EV. Three Newly Approved Analgesics: An Update. *Anesthesia Progress* 2013;60(4):178–87.
128. French-O’Carroll R, Steinhäuser H, Duff S i wsp. A randomized controlled trial comparing tapentadol with oxycodone in non-breastfeeding women post elective cesarean section: Tapentadol vs. oxycodone post elective cesarean section. *Current Medical Research and Opinion* 2019;35(6):975–81.
129. Hofmann JF, Lal A, Steffens M, Boettger R. Patient-relevant outcomes and health-related quality of life in patients with chronic, severe, noncancer pain treated with tapentadol prolonged release-Using criteria of health technology assessment. *Journal of Opioid Management* 2016;12(5):323–31.
130. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F i wsp. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Advances in Therapy* 2018;35(1):12–30.
131. Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Advances in Therapy* 2011;28(5):401–17.
132. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann J-U i wsp. 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):260–71.
133. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Management* 2018;8(5):327–39.
134. Biondi D, Xiang J, Benson C i wsp. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013;16(3):E237–46.
135. Jeong ID, Camilleri M, Shin A i wsp. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;35(9):1088–96.
136. van der Schrier R, Jonkman K, van Velzen M i wsp. An experimental study comparing the respiratory effects of tapentadol and oxycodone in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 2017;119(6):1169–77.

137. Latos M. Monitorowanie parametrów oddechowych: pulsoksymetria. 2017-05-05, dostęp z <http://ratunek24.pl>, data wejścia: 13.08.2019.
138. Peixoto MF, Cesaretti M, Hood SD, Tavares A. Effects of SSRI medication on heart rate and blood pressure in individuals with hypertension and depression. *Clinical and Experimental Hypertension* 2019;41(5):428–33.
139. Kavanagh S, Kwong WJ, Hammond GC i wsp. Pain relief and tolerability balance of immediate release tapentadol or oxycodone treatment for patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain. *Pain Medicine* 2012;13(9):1110–20.
140. Huntjens DR, Liefwaard LC, Nandy P i wsp. Population Pharmacokinetic Modeling of Tapentadol Extended Release (ER) in Healthy Subjects and Patients with Moderate or Severe Chronic Pain. *Clinical Drug Investigation* 2016;36(3):213–23.
141. Zhang L, Yan X, Nobe S i wsp. Quantifying the Exposure of Tapentadol Extended Release in Japanese Patients with Cancer Pain and Bridging Tapentadol Pharmacokinetics Across Populations Using a Modeling Approach. *Clinical Drug Investigation* 2017;37(3):273–83.
142. Alobaid AS, Hites M, Lipman J i wsp. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016;47(4):259–68.
143. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P i wsp. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017;61(3): e01276–16.
144. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD i wsp. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics* 2015;169(7):678.
145. Court MH. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. *Drug Metabolism Reviews* 2010;42(1):209–24.
146. Welte R, Eller P, Lorenz I i wsp. Anidulafungin Pharmacokinetics in Ascites Fluid and Pleural Effusion of Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018;62(4):e02326-17.
147. Adnan S, Li JX, Wallis S.C. i wsp. Pharmacokinetics of meropenem and piperacillin in critically ill patients with indwelling surgical drains. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013;42(1):90–3.
148. Knights KM, Rowland A, Miners JO. Renal drug metabolism in humans: The potential for drug-endobiotic interactions involving cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT).: Renal drug metabolism in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 76(4):587–602.
149. Embola CW, Sohn OS, Fiala ES, Weisburger JH. Induction of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UDP-GT1) gene complex by green tea in male F344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 2002;40(6):841–4.

## IX. ZAŁĄCZNIKI

### Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej nr 37/16



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

#### Uchwała nr 37/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłoszenia niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

**Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 04 lutego 2016r.**  
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

**Kierownik projektu:**

**prof. dr hab. Edmund Grześkowiak oraz dr hab. Edyta Szalek**

**Miejsce prowadzenia badań:**

**Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu  
we współpracy z Pleszewskim Centrum Medycznym**

**Główni badacze: dr Ryszard Bosacki oraz mgr Dorota Kołodziej**

**Członkowie zespołu**

**badawczego:**

**dr hab. Edyta Szalek**

**dr Danuta Szkutnik- Fiedler**

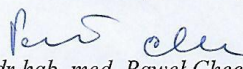
**dr Wojciech Łyskawa**

**Temat badań:**

**„Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu i oksykodonu u pacjentów po zabiegu histerektomii brzusznej”.**

**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku**

Przewodniczący Komisji

  
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński



## Załącznik 2. Lista randomizacyjna

kolejny pacjent/zabieg	true random	kod pacjenta
1	B	49110
2	A	49211
3	B	28112
4	A	53213
5	A	45214
6	A	15215
7	B	72116
8	A	72217
9	B	99118
10	A	10219
11	A	98220
12	B	67121
13	B	92122
14	A	80223
15	B	74124
16	A	57225
17	A	36226
18	B	52127
19	B	35128
20	A	31229
21	B	16130
22	B	95131
23	A	95232
24	B	45133
25	A	79234
26	B	68135
27	B	43136
28	A	52237
29	A	34238
30	A	29239
31	B	60140
32	B	90141
33	B	27142
34	A	92243
35	A	87244
36	B	51145
37	A	41246
38	B	84147
39	A	50248
40	A	72249
41	B	35150
42	A	84251
43	B	38152

44	B	81153
45	B	27154
46	A	98255
47	B	47156
48	A	42257
49	A	74258
50	B	62159
51	A	10260
52	B	63161
53	B	32162
54	B	75163
55	B	42164
56	A	22265
57	B	57166
58	A	62267
59	B	30168
60	A	17269
61	B	17170
62	B	84171
63	A	69272
64	A	26273
65	A	53274
66	A	37275
1	B	74110
2	A	23211
3	B	21112
4	A	47213
5	A	12214
6	A	67215
7	B	93116
8	A	61217
9	B	35118
10	A	78219

I. Ref. Pocock, S.J. *Clinical Trials: A Practical Approach*; Wiley: New York, NY, 1983.

## Załącznik 3. Ankieta satysfakcji z leczenia

Pacjentka: .....

Data: .....

**Ankieta dotycząca zadowolenia pacjentki z terapii przeciwbólowej.**

Ankieta służy całościowej ocenie Pani terapii przeciwbólowej. Proszę zaznaczyć odpowiednie pole poprzez zakreślenie lub podkreślenie jednej odpowiedzi.

Moje zadowolenie z leczenia bólu podczas pobytu w oddziale oceniam następująco:

niezadowolona

neutralna

zadowolona

bardzo zadowolona

## Załącznik 4. Zgoda Komisji Bioetycznej nr 167/16



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 167/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłoszenia niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przekładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przekładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

**Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 03 marca 2016 r.**  
**rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.**

**Kierownik projektu:**

**Prof. dr hab. Edmund Grześkowiak oraz dr hab. Edyta Szalek**

**Miejsce prowadzenia badań:**

**Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu we  
współpracy z Pleszewskim Centrum Medycznym, ul. Poznańska 125a,  
Pleszew**

**Główni badacze: dr Ryszard Bosacki, mgr Dorota Kołodziej**

**Członkowie zespołu**

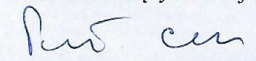
**badawczego: dr hab. Edyta Szalek  
dr Danuta Szkutnik- Fiedler**

**Temat badań:**

**„Porównanie farmakokinetyki tapentadolu w otyłej i nieotyłej grupie  
pacjentek po zabiegu histerektomii brzusznej”.**

**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku**

Przewodniczący Komisji

  
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński