

Klinička iskustva u liječenju kronične boli tapentadolom

SANJA BERIĆ LEROTIĆ^{1,2}, IVAN ŠKLEBAR^{1,2,3,4}, MAJA KARAMAN ILIĆ^{1,2}, IDA KOŽUL¹ i MARIN MLIČEVIĆ¹

¹Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ³Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb i ⁴Visoko učilište Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska

Tapentadol je novi lijek registriran u retard obliku za umjerenu i jaku kroničnu bol koji svojim spektrom djelovanja pokriva i nociceptivnu i neuropatsku komponentu boli. Analgetski se učinak postiže djelovanjem dvaju sinergističkih mehanizama: agonističkim učinkom na mi opioidne receptore (MOR-agonizam) i inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina (NRI). *Cilj:* Usporediti naša iskustva o učinkovitosti i podnošljivosti tapentadola s iskustvima drugih istraživača u svijetu. *Metode:* U istraživanje su uključena 92 bolesnika iz naše ambulante za bol, kojima je bilo indicirano propisati tapentadol-retard u dozi od dva puta 50 mg ili višoj. Pratili smo povoljni učinak na smanjenje bolova prema vizualno-analognj ljestvici (VAS) te vrstu i učestalost neželjenih učinaka lijeka. Bilježene su i daljnje preporuke za prilagodbu doze odnosno prekid terapije. *Rezultati:* Pojava povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje kronične boli kod različitih bolnih sindroma pokazala se u 66 %, ispitanika. Postotak nuspojava, od blažih do težih, iskazalo je 43 % bolesnika. Pedeset i četiri % korisnika tapentadola odustalo je od terapije, 37 % zbog nuspojava, 15 % zbog nezadovoljstva kontrolom boli i 2 % zbog neodobravanja obiteljskog liječnika. *Zaključak:* Našim istraživanjem potvrđena je dobra učinkovitost tapentadola na smanjenje boli. Nuspojave se u ukupnom broju javljaju sličnom učestalosti kao u podacima iz literature, i to rjeđe nego kod terapije klasičnim opioidima. Uočena je visoka stopa prekida terapije što je u prvom redu pripisano pojavi neželjenih učinaka.

KLJUČNE RIJEČI: tapentadol, kronična bol, analgezija, povoljan učinak, nuspojave

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Ida Kožul, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
Mob: 0916201828
E-pošta: ida.kozul@outlook.com

UVOD

Bol je glavni simptom zbog kojeg osobe koje boluju od kroničnih nemalighnih ili malignih bolesti traže liječničku pomoć. Kronična mišićno-koštana bol javlja se u više od sto milijuna ljudi u Europi, a u svijetu ima tegobe gotovo svaki četvrti čovjek. Bol je prisutna u svim dobnim skupinama, a njena učestalost se povećava s porastom životne dobi i nerijetko je udružena s reumatskim bolestima (1). Maligna bol je također jedan od oblika kronične boli koja se javlja tijekom zloćudnih bolesti. U uznapredovaloj fazi maligne bolesti, bol je prisutna u 75-90 % oboljelih s naglaskom da ih je samo oko 50 % zadovoljavajuće liječeno (2). S obzirom

da je danas bol sveopći zdravstveni problem, kako kod nas tako i u svijetu, korištenje farmakoloških metoda liječenja uvelike pomaže da bolesnici žive lakše i kvalitetnije. U medikamentnom liječenju srednje jake i jake kronične boli opiodi su prihvaćeni standard. Prosječno smanjuju intenzitet tegoba za 30 % (3). Upravo zato želimo iz našeg kliničkog iskustva prikazati novi lijek koji svojim spektrom djelovanja pokriva kako nociceptivnu, tako i neuropatsku komponentu boli.

Tapentadol je registriran u kliničkoj praksi 2009. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, a na razini Europske unije prihvaćen je 2015. godine (4). Taj lijek je začetnik nove skupine analgetika centralnog djelo-

vanja koji ima slične nuspojave poput ranije poznatog tramadola. No, tapentadol je potpuno nova analgetska supstancija sa snažnim učinkom koji je rezultat dvaju sinergističkih mehanizama djelovanja (MOR i NRI mehanizam). Modeli na životinjama zapravo upućuju na to da dominantni analgetski učinak u kroničnoj, posebno neuropatskoj boli, ima inhibicija ponovne pohrane noradrenalina (5). Oba mehanizma postižu sinergizam na spinalnoj i supraspinalnoj razini (6).

Tapentadol tablete produženog djelovanja indicirane su za ublažavanje srednje teške do teške kronične boli u odraslih koja se može odgovarajuće ublažiti samo opioidnim analgeticima. Lijek s produženim djelovanjem učinkovit je 12 sati te se uzima dva puta/dan. Tablete tapentadola produženog djelovanja proizvode se u dozi od 50 mg, 100 mg i 150 mg, a preporučene dnevne doze kreću se od 2 x 50 mg do 2 x 250 mg, dok se tapentadol tablete brzoga djelovanja proizvode u dozi od 25 mg te se kod pojedinog pacijenta koriste za bolju titraciju same doze. Lijek djeluje na jaku bol različite etiologije i primjenjuje se kod bolnih stanja kao što su: kronična križobolja, bolna dijabetička polineuropatija, osteoartritis i maligna bol (6). Metabolizam tapentadola odvija se primarno glukuronidacijom u jetri te ekskrecijom glukuronida urinom (7), dok su najčešće opisivane nuspojave: mučnina, vrtoglavica, glavobolja, halucinacije, somnolencija, nejasan i nelagodan osjećaj, hiperhidroza, umor, zbunjenost, konstipacija i dispneja (6). Mučnina i vrtoglavica javljaju se učestalo i kod mladih i kod starijih osoba, no jače su izražene u dobi iznad 65 godina (4). Većina opisanih nuspojava posljedica su opioidnog djelovanja, a ne inhibicije ponovne pohrane noradrenalina (3).

Interakcije s određenim lijekovima kao što su benzodiazepini, antipsihotici i opioidi mogu povećati rizik od respiracijske depresije. Bolesnici koji uzimaju MAO-inhibitore (monoamino oksidaza) ne bi smjeli uzimati tapentadol kao ni bolesnici koji uzimaju SSRI (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina), jer može doći do pojave serotoniniskog sindroma (6). Proučavajući MAO u konkomitantnoj upotrebi s tapentadolom zaključeno je da teorijski postoji opasnost razvoja serotoniniskog sindroma zbog djelovanja tapentadola na ponovnu pohranu NA na sinapsama, no nisu nađena izvješća o neželjenim posljedicama ove kombinacije, već se ona ne preporuča na temelju teorijskog poznavanja ovih lijekova (8). Isto tako, na temelju jedne od kliničkih studija zaključeno je da kombinacija tapentadola i SSRI-a osim razvoja serotoniniskog sindroma ne dovodi do pojave novih ili porasta broja postojećih nuspojava tih lijekova (9).

CILJ

Primarni cilj istraživanja bio je usporediti naša iskustva o učinkovitosti i podnošljivosti tapentadola s iskustvima kolega u svijetu. Sekundarni cilj istraživanja bio je upozoriti na razloge odustajanja od terapije i česte nuspojave koje se javljaju već i na najmanju dozu od dva puta po 50 mg retard oblika tapentadola.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je retrogradna presječna analiza svih slučajeva primjene tapentadola u ambulanti u razdoblju od 13 mjeseci nakon registracije lijeka na hrvatskom tržištu. U našoj ambulanti najčešće susrećemo bolna stanja kao što su koštano-mišićne boli i maligna bol, a upravo smo takvim ispitanicima uglavnom i uvodili ovaj lijek.

Podatci su prikupljeni iz dnevnih ispisa ambulantnih nalaza dobivenih iz bolničkog računalnog sustava „Sustav prijema pacijenata“ za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 1. veljače 2018. U istraživanje smo uključili bolesnike s malignim bolestima te koštano mišićnim bolestima, dok smo isključili bolesnike s komorbiditetima poput kronične opstruktivne bolesti pluća i bolesnike sa srčanim bolestima. Bilježilo se dob, spol, vodeće dijagnoze bolnog stanja, mjeseci provedeni na terapiji tapentadolom, doza lijeka korištena pri zadnjem pregledu, pojava i vrste nuspojava, je li se bolesniku smanjila bol na ljestvici VAS te je li bolesnik nastavio terapiju ili je preporučena promjena doze. Značajnim analgetskim učinkom smatralo se poboljšanje na VAS-u (vizualno-analognoj ljestvici boli) za barem 2 boda. Bilježili smo i posebne napomene kao što su stav primarnog liječnika o propisanoj terapiji, ako je to u nalazu bilo posebno istaknuto.

Rezultati su obrađeni deskriptivnom statističkom analizom te prikazani u tablicama i grafički.

REZULTATI

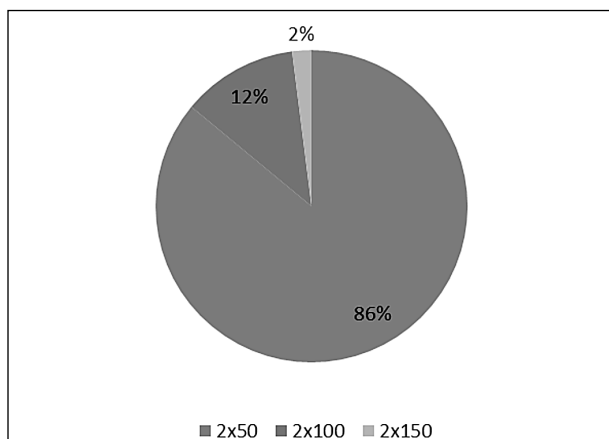
Naše kliničko ispitivanje obuhvatilo je 92 bolesnika, od čega je 21 osoba bila muškog (23 %) i 71 osoba ženskog spola (77 %). Raspon dobi varirao je od 30 do 90 godina s medijanom od 70,5 godina, a interkvartilni raspon kretao se od 60 do 78 godina.

U medicinskim zapisima ispitanika navedeno je ukupno 135 različitih dijagnoza bolnih stanja (v. tablicu 1), pri čemu su pojedini bolesnici istovremeno bolovali od nekoliko bolesti.

Tablica 1. Učestalost bolnih sindroma kod kojih se primjenjuje tapentadol. Pojedini se bolesnici u ambulanti prikazuju s više bolnih sindroma

Dijagnoza	Broj ponavljanja	Postotak (%)
Lumboischialgia/syndroma lumbosacrale	53	39,3
Syndroma cervicobrachiale	14	10,4
Coxarthrosis	7	5,2
Gonarthrosis	6	4,4
Maligna bol	5	3,7
Osteoporosis	4	3,0
Polyneuropathia	4	3,0
Syndroma thoracale	2	1,5
Syndroma canalis carpi	2	1,5
Neuralgija	1	0,7
Herpes zoster	1	0,7
Ostale neuropatske boli	23	17,0
Ostale osteomuskularne boli	13	9,6
Ukupno	135	100

Na najnovijoj prilagodbi doze bolesnicima su propisane dnevne doze od 2 x 50, 2 x 100 i 2 x 150 mg s različitim frekvencijama (v. sl. 1).



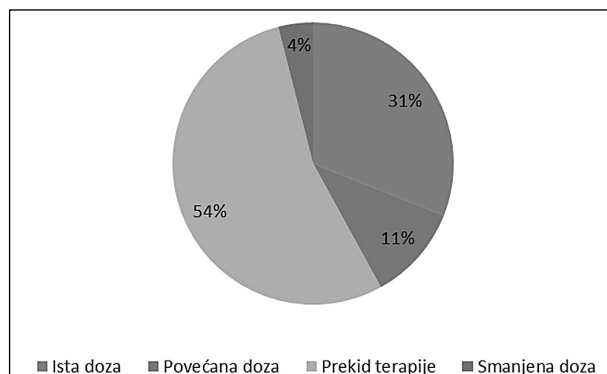
Sl. 1. Dosegnuta doza tapentadola nakon titriranja terapije.

Kod 38 bolesnika tapentadol je tek bio uveden i nije poznat njihov odgovor na terapiju (34 osobe, 37 %) ili su na kontroli prijavili da u dogovoru s LOM-om nisu uzimali lijek (4 osobe, 4,3 %).

Preostalih 54 ispitanika su u promatranom razdoblju imali kontrolni pregled na kojem su opisali svoje iskustvo. Pritom su tapentadol uzimali minimalno 1, maksimalno 10 mjeseci. Medijan trajanja terapije bio je 2 mjeseca, a interkvartilni raspon kretao se od 1 do 4 mjeseca.

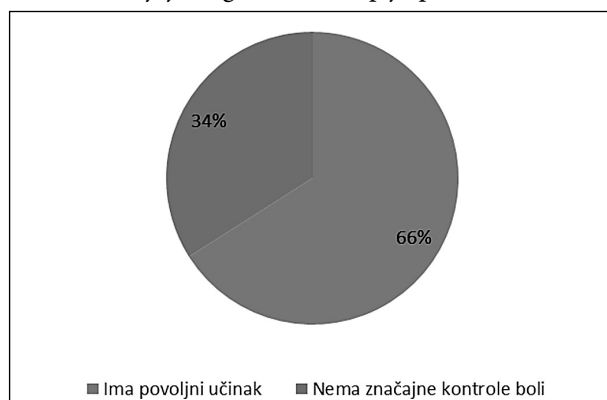
Na temelju smanjenja boli i pojave nuspojava liječnik je na kontroli mogao preporučiti nastavak u istoj dozi (17 puta), povećanje (6 puta), smanjenje (dvaput) ili potpuni prekid terapije (kod 29 ispitanika – 54 %) – relativne frekvencije preporuka liječnika na kontrolnim

pregledima prikazane su u sl. 2. Pogledaju li se razlozi prekida terapije, 20 osoba (37 %) je to učinilo zbog nepodnošljivih nuspojava, 8 (15 %) zbog nedovoljnog kupiranja boli i 1 (2 %) osoba zbog negativnog stava svog primarnog liječnika.



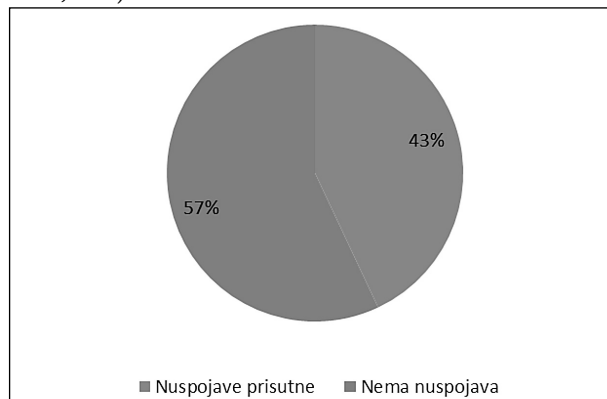
Sl. 2. Titriranje doza tapentadola i profil odgovora na terapiju

Poboljšanje rezultata VAS za 2 ili više boda zabilježeno je na kontrolnom pregledu kod 31 bolesnika, što čini 66 % onih čiji je odgovor na terapiju poznat (sl. 3).



Sl. 3. Učestalost povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli

Neželjeni učinak na kontrolnom pregledu zabilježen je u 23 bolesnika (43 % ispitanika s kontrolnim pregledom, sl. 4).



Sl. 4. Učestalost nuspojava na primjenu tapentadola

Neki su bolesnici javljali raznovrsne pojave tako da se radi o ukupno 35 spomenutih nuspojava, a dio se nuspojava među bolesnicima ponavljao (za detalje v. tablicu 2).

Tablica 2. Vrste nuspojave na terapiju tapentadolom

Naziv nuspojave	Broj pojavljivanja	Postotak (%)
Ošamućenost	6	17,1
Mučnina ili povraćanje	5	14,3
Pospanost	3	8,6
Drhtavica; grčevi u nogama; alergije	3 x 2	3 x 5,7
Konstipacija, proljev, nelagoda u želucu, suha usta, svrbež, znojenje; glavobolja, poremećaj sna, vrtoglavica, dvoslike, nesiguran hod, aritmije, problemi s disanjem, stenokardija, anksioznost	15 x 1	15 x 2,9
Ukupno	35	100

RASPRAVA

Uzorak ispitanika obuhvaćen ovom studijom kretao se u širokom rasponu dobi (30 do 90 godina) uz značajniju zastupljenost ženskog spola (77 %). Bolna stanja za koje je propisivan lijek također su različita, što može biti problem prigodom usporedbe rezultata sa sličnim studijama.

Najčešći bolni sindromi kod kojih smo primjenjivali tapentadol bili su: lumbosakralni sindrom/lumbois-hijalgija (39,3 %), cervikobrahijalni sindrom (10,4 %) i koksartroza (5,2 %, v. tablicu 1). Svi su bolesnici prethodno liječeni zbog kronične boli različitim modalitetima terapije, uključujući medikamentni. Unatoč tome trpili su srednje jaku do jaku bol koja je u velikom broju slučajeva uz nociceptivnu imala i naglašenu neuropatsku komponentu te je odlučeno da im se propiše tapentadol koji je upravo registriran za kroničnu bol tog intenziteta i karaktera. Terapiju smo kod svih bolesnika započeli oprezno najmanjom dozom od 2 x 50 mg koja se tijekom sljedeće kontrole titirala do doze održavanja. Prema podacima iz literature tapentadol u dozi 100-250 mg/dan djelotvoran je u liječenju jake boli kod osteoartritisa koljena, u liječenju križobolje te boli povezane s dijabetičkom polineuropatijom (10,11). Učinak na neuropatsku bol kao u slučaju dijabetičke polineuropatije tapentadol omogućuje svojim dualnim mehanizmom djelovanja koji potencira silaznu inhibiciju prijenosa boli (12).

U našem istraživanju učestalost povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli bila je 66 % (v. sl. 3). Dosadašnja iskustva pokazuju da bolesnici koji su zadovoljni terapijom mogu sigurno koristiti tapentadol i do dvije godine (6,13). Dozu se može titirati ti-

jekom prvih četiri tjedana terapije (14), a zatim se kod većine bolesnika konstantnom dozom postiže stabilan analgetski učinak bez razvoja značajne tolerancije (15). Naša najveća dosegnuta doza je 2 x 150 mg/dan. No, zbog zbog negativnih iskustava s nuspojavama prigodom povisivanja doze, najveći dio naših bolesnika ostao je na dozi 2 x 50 mg/dan (86 %, v. sl. 1).

Liječnici obiteljske medicine još uvijek se dosta često suzdržavaju od propisivanja opioida za nemalignu kroničnu bol, posebno u populaciji starijih bolesnika. Uzroci tome su strah od nanošenja štete bolesniku nuspojavama, subjektivni karakter boli, neadekvatna edukacija liječnika o opioidima, nepoznavanje pravilnog doziranja opioida, strah od ovisnosti, strah od legalnih sankcija i zabrinutosti da će se lijek zlorabiti. Ponekad sami bolesnici i članovi njihovih obitelji odbijaju započeti terapiju opioidima (16). U našem istraživanju također smo naišli na slučajeve neodobravanja tapentadola od liječnika obiteljske medicine. Ukupno 5 bolesnika na savjet svog primarnog liječnika nisu započeli ili su prekinuli terapiju, iako nisu imali nuspojave (5,4 % ispitanika).

Iz našeg se istraživanja vidi da je 43 % bolesnika prijavilo barem jednu nuspojavu, od kojih su najčešće bile ošamućenost (17,1 %), mučnina i/ili povraćanje (14,3 %) i pospanost (8,6 %, v. tablicu 2). Prema literaturi, oko 80 % bolesnika na uobičajenoj opioidnoj terapiji prijavljuje barem jednu nuspojavu (3), dok prema našim rezultatima tapentadol ipak pokazuje bolji profil tolerancije. Upadljiva je nešto manja incidencija gastrointestinalnih nuspojava nego u drugim istraživanjima gdje je zabilježena mučnina i/ili povraćanje i do 48 % (17). Ošamućenost i pospanost su često prijavljivane subjektivne nuspojave u kategoriji mentalnih funkcija na uobičajenoj opioidnoj terapiji u nekim studijama (18,19), dok je malo istraživanja djelovanja tapentadola na kognitivnu funkciju (20). Za razliku od dosadašnjih istraživanja kod naših ispitanika nismo zabilježili pojavu vrućice, promuklosti ili bolnog i otežanog mokrenja s pojavom hematurije (21). Od nuspojava psihijatrijske etiologije kod naših su bolesnika zabilježeni anksioznost i poremećaj sna, dok se u dosadašnjim provedenim istraživanjima navode i pojave noćnih mora, halucinacija i dezorijentacije (21). Primjećujemo da je svrbež i u naših ispitanika jedna od najčešćih dermatoloških nuspojava. Na razini respiratornog sustava kod naših se bolesnika javljaju samo suhoća usta i dispneja, dok su u drugim studijama navedeni i nazofaringitis i infekcija gornjih dišnih puteva (21). Od kardioloških nuspojava prikazan je slučaj simptomatske tahikardije nakon singularne doze tapentadola (22). Među našim ispitanicima primijećene su pojave srčane aritmije i stenokardije (v. tablicu 2). Nadalje, primijetili smo da velik broj bolesnika (do 54 % onih koji su neko vrijeme uzimali lijek) odustaje od terapije tapentadolom, veći-

nom zbog nuspojava (39 %), a manjim dijelom zbog izostanka terapijskog učinka (15 %). Dio bolesnika (5,4 % ukupnih ispitanika) ne započinje propisanu terapiju ili ju prekida isključivo zbog neodobravanja liječnika obiteljske medicine. S obzirom na visoki postotak odustajanja od terapije smatramo da bi striktnije određivanje indikacije za tapentadol te bolja informiranost bolesnika o mogućim nuspojavama i njihovom prolaznom karakteru u većini slučajeva, kao i bolja edukacija liječnika obiteljske medicine, značajno smanjili postotak bolesnika koji prerano odustaju od terapije tapentadolom. To pogotovo vrijedi u slučajevima, kakvi su i najčešći, kada je njegov učinak na bol povoljan.

ZAKLJUČAK

Tapentadol je dobar izbor u liječenju jake kronične boli zbog dvaju sinergističkih mehanizama djelovanja u jednoj molekuli koji daju snažan analgetski učinak i u miješanih oblika nociceptivno-neuropatske boli uz relativno dobru podnošljivost. U istraživanju na našoj Klinici postotak pojave povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli bio je 66 %, a prisutnost nuspojava kod primjene lijeka zabilježena je u 43 % bolesnika, 54 % bolesnika prekinulo je terapiju, od toga 37 % zbog nuspojava. U usporedbi s drugim opioidima tapentadol ima bolji profil tolerancije. Smatra se da je inhibicija ponovne pohrane noradrenalina osobito korisna u kroničnim bolnim stanjima u kojima se ne može isključiti komponenta neuropatske boli. Funkcionalnost, zdravo stanje i kvaliteta života su također poboljšani terapijom tapentadolom. Profil gastroenterološke podnošljivosti bio je povoljniji u usporedbi s drugim opioidima. Rotacija iz slabo podnošljivih opioida u tapentadol osigurava učinkovito ublažavanje boli u mišićima i kostima u usporedbi s oksikodonom i oksikodonom/naloksonom (23).

LITERATURA

1. Golubović V. *Suvremeni pristup liječenju mišićno-koštane boli (obrazovni materijal s tečaja)*. Zagreb: Grunenthal, 2011.
2. Fingler M, Braš M. *Neuropatska bol – patofiziologija, dijagnostika i liječenje*, Osijek: Grafika, 2009.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.
4. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zubern D. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Adv Ther* 2018; 35(1): 12-30.
5. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain* 2016; 10(4): 217-21.
6. *Palexia retard (tapentadol) [sažetak opisa svojstava lijeka]*. Aachen, DE: Grünenthal GMBH.
7. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32(3): 163-9.
8. Forrest J. What is the risk of interaction between opioids and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), Medicines Q&As, Specialist Pharmacy Service [elektronički časopis na internetu] 2017. [9 stranica] Dostupno na URL adresi: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-risk-of-interaction-between-opioids-and-monoamine-oxidase-inhibitors-maois/> Datum pristupa informaciji 19. ožujka 2018.
9. Brett V, Sikes C, Xiang J, Oh C, Biondi D. Post Hoc Analysis of Pooled Safety Data From Eleven Phase 3 Clinical Trials to Identify Potential Pharmacodynamic Drug Interactions Between Tapentadol and SSRIs/SNRIs, ACCP: Virtual Poster Symposium [elektronički zbor postera na internetu] 2012, [2 stranice] Dostupno na URL adresi: <https://accp.confex.com/accp/2012vp/recordingredirect.cgi/id/93>. Datum pristupa informaciji 19. ožujka 2018.
10. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; 16(1): 27-40.
11. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A i sur. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: 381-99. Erratum in: *Adv Ther* 2010; 27: 981.
12. Niesters M, Proto PL, Aarts L i sur. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *BJA* 2014; 113: 148-56.
13. Buynak R, Rappaport SA, Rod K i sur. Long-term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-label Extension Trial. *Clin Ther* 2015; 37(11): 2420-38.
14. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37(1): 94-113.
15. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B i sur. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10: 416-27.
16. Spitz A, Moore AA, Papaleontiou M, Granieri E, Turner BJ, Reid MC. Primary care providers' perspective on prescribing opioids to older adults with chronic non-cancer pain: A qualitative study. *BMC Geriatr* 2011; 11: 35.
17. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B i sur. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Health Patient Saf* 2013; 5: 151-9.
18. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989; 39(1): 13-6.
19. Dublin S, Walker RL, Gray SL i sur. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Ger Soc* 2015; 63(8): 1519-26.
20. 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 Tapenta-

- dol Prolonged Release: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Trial. *Pain Ther* 2014; 3(1): 17-29.
21. Tapentadol side effects. Drugs.com c2000-2018. [5 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi: <http://www.drugs.com/sfx/tapentadol-side-effects.html/>. Datum pristupa informaciji 10. travnja 2018.
22. Vachhani A, Barvaliya M, Naik V, Tripathi CB. Cardiovascular abnormalities with single dose of tapentadol. *J Postgrad Med* 2014; 60: 189-91.
23. Baron R, Eberhart L, Kern KU i sur. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract* 2017; 17(5): 678-700.

SUMMARY

TAPENTADOL THERAPY IN CHRONIC PAIN MANAGEMENT: OUR EXPERIENCE

S. BERIĆ LEROTIĆ^{1,2}, I. ŠKLEBAR^{1,2,3,4}, M. KARAMAN ILIĆ^{1,2}, I. KOŽUL¹ and M. MILIČEVIĆ¹

¹*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb,*

²*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek,* ³*Catholic University of Croatia, Zagreb and*

⁴*Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar, Croatia*

Tapentadol is a novel analgesic registered in slow-release form for medium-intensity and intense chronic pain, which targets both the nociceptive and neuropathic component of the pain signal. It utilizes two synergistic mechanisms: MOR – mu opioid receptor agonism and NRI – norepinephrine reuptake inhibition. The goal of this study was to compare the effectiveness of pain management and tolerability of tapentadol in our clinical experience with existing reports from abroad. The study included 92 patients from our pain management clinic who were prescribed slow-release tapentadol in doses of at least 50 mg twice daily. We tracked the effectiveness of pain management recorded using the visual analog scale, as well as the appearance and type of adverse effects. Further directions for dose adjustment or discontinuation of therapy were also recorded. In our experience, 66% of patients reported a satisfactory analgesic effect. The adverse effect rate was 43%; 54% of patients discontinued tapentadol therapy, i.e. 37% due to adverse effects, 15% because of inadequate pain management, and 2% because of a negative attitude of their primary care physician. Our study confirmed the efficacy of pain management with tapentadol. The total adverse effect rate was comparable to reports found in the literature and was lower than with classical opioid therapy. A relatively high therapy discontinuation rate was noted primarily due to adverse effects.

KEY WORDS: tapentadol, chronic pain, analgesia, drug effectiveness, adverse effects