

## 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 CI 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.

Dawta Kłodziej  
Ukr  
15.09.2019

