



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΑΠΕΝΤΑΔΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΘΕΥ ΠΟΝΟ"

ΠΑΡΘΕΝΟΠΗ ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΟΥ

Αναισθησιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπουσα: Αμανίτη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αικατερίνη Αμανίτη , Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2. Ελένη Αρναούτογλου , Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μεταξία Μπαρέκα , Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Αικατερίνη Μπουζιά, , Αναισθησιολόγος , Επιμελήτρια Β΄ , Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Role of Tapentadol in acute pain

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Αλγοριθμική και Ανακουφιστική / Παρηγορική φροντίδα » θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους εκείνους που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας κα. Αμανίτη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Α.Π.Θ. για την υποστήριξη και την βοήθεια της καθόλη την διάρκεια της εκπόνησης.

Ένα μεγάλο Ευχαριστώ οφείλω και στους Διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος που μας καθοδήγησαν σε όλη τη διάρκεια και μοιράστηκαν μαζί μας γνώσεις κ προσωπική επαγγελματική εμπειρία προκειμένου να μας εμπνεύσουν κ να μας καθοδηγήσουν ως το τέλος.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω στην οικογένεια μου που με πολύ υπομονή κ αυταπάρνηση με στήριξε κ με ενθάρρυνε να παραβλέψω τις αντιξοότητες και να προσηλωθώ στον στόχο, που ήταν η ολοκλήρωση της εκπόνησης της Διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Η αποτελεσματική ανακούφιση του οξέος πόνου αποτελεί μείζον κλινικό και κοινωνικό ζήτημα, καθώς επηρεάζει άμεσα την πρόγνωση, τη διάρκεια νοσηλείας, τη μετεγχειρητική αποκατάσταση και τη γενικότερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οπιοειδή και τα συνοδά παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών και του κινδύνου εξάρτησης. Η ταπενταδόλη είναι ένα νεότερης γενιάς αναλγητικό που συνδυάζει δύο μηχανισμούς δράσης: τη μερική αγωνιστική δράση στον μ-οπιοειδή υποδοχέα και την αναστολή της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης. Αυτή η διπλή δράση προσφέρει επαρκή αναλγησία με χαμηλότερη επίπτωση γαστρεντερικών και νευρολογικών παρενεργειών σε σχέση με τα παραδοσιακά οπιοειδή. Η παρούσα εργασία παρουσιάζει συστηματική ανασκόπηση πέντε κλινικών μελετών με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ταπενταδόλης στον οξύ πόνο, ιδιαίτερα σε μετεγχειρητικά πλαίσια. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η ταπενταδόλη αποτελεί αξιόπιστη αναλγητική επιλογή, συγκρίσιμη ή ανώτερη από την οξυκωδόνη και τη μορφίνη, με καλύτερο προφίλ ανεκτικότητας. Παρά τα ενθαρρυντικά ευρήματα, απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την εδραίωση σαφών θεραπευτικών οδηγιών και τη γενίκευση των συμπερασμάτων στην ευρύτερη κλινική πράξη.

Λέξεις-κλειδιά: ταπενταδόλη, οξύς πόνος, αναλγησία, οπιοειδή

Abstract

Effective management of acute pain remains a cornerstone of contemporary medical care, as it directly influences postoperative recovery, hospitalization duration, functional outcomes, and overall patient quality of life. Conventional pharmacological approaches—such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and classic opioids—are often limited by their adverse effect profiles and the risk of dependency. Tapentadol is a centrally acting, next-generation analgesic with a dual mechanism of action: μ -opioid receptor agonism and norepinephrine reuptake inhibition. This unique pharmacodynamic profile offers comparable analgesic efficacy to traditional opioids while potentially reducing the frequency and severity of gastrointestinal and central nervous system side effects. This study presents a systematic review of five clinical trials evaluating the efficacy and safety of tapentadol in managing acute pain, particularly in postoperative contexts. Results indicate that tapentadol provides adequate and sustained pain relief, with a more favorable side effect profile compared to commonly used opioids such as oxycodone and morphine. Furthermore, its use was associated with a reduced need for rescue analgesics. While the findings are promising, further high-quality, large-scale clinical trials are required to confirm these outcomes and support the integration of tapentadol into standardized pain management protocols for acute care settings.

Key words: tapentadol, acute pain, analgesia, opioids,

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ3

Περίληψη3

Abstract5

Πίνακας περιεχομένων6

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ8

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή8

1.1. Πόνος9

1.1.1. Παθοφυσιολογία του πόνου9

1.1.2. Περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση11

1.1.3. Κατιούσες Οδοί στη Ρύθμιση του Πόνου13

1.1.4. Εξέλιξη του πόνου13

1.1.5. Οξύς πόνος14

1.2. Ταπενταδόλη16

1.2.1. Δομή ταπενταδόλης17

1.2.2. Φαρμοκοδυναμική της ταπενταδόλης18

1.2.3. Φαρμακοκινητική της ταπενταδόλης19

1.2.4. Δοσολογία της ταπενταδόλης20

1.2.5. Χορήγηση σε ειδικούς ασθενείς21

1.2.6. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα22

1.2.7. Ανεπιθύμητες ενέργειες22

1.3. Ταπενταδόλη και πόνος25

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ27

Κεφάλαιο 2 Σκοπός28

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία29

3.1. Στόχος ανασκόπησης29

3.2. Κριτήρια ένταξης	29
3.3. Στρατηγική αναζήτησης	30
3.4. Διαδικασία συλλογής δεδομένων	30
3.5. Επιλογή μελετών	30
Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα	31
4.1. Επιλογή μελετών	31
4.2. Quality & Risk of Bias	32
4.3. Χαρακτηριστικά των άρθρων που επιλέχθηκαν	32
4.4. Ανασκόπηση των άρθρων	36
Κεφάλαιο 5 Συζήτηση	39
Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα	41
Βιβλιογραφία	42

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Ως πόνος ορίζεται η δυσάρεστη συναισθηματική και αισθητική εμπειρία που σχετίζεται ή μοιάζει με μια πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστών.

Ο πόνος είναι μια διαταραχή που όλοι έχουν βιώσει κάποια στιγμή και η αντιμετώπισή του συχνά είναι αρκετά δύσκολη. Επί του παρόντος, οι φαρμακευτικές επιλογές που υπάρχουν για τη διαχείριση του πόνου είναι [1]:

- τα οπιοειδή
- τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)
- η παρακεταμόλη
- τα συννοδά

Η χορήγηση των ΜΣΑΦ περιορίζεται από το «φαινόμενο οροφής» (ceiling effect), κατά το οποίο η αύξηση της δόσης του φαρμάκου δεν οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της θεραπευτικής του δράσης ή αποτελεσματικότητάς του, και συνεπώς είναι κατάλληλα για την ανακούφιση ήπιου έως μέτριου πόνου [2]. Από την άλλη, τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου. Η χρήση τους, όμως, είναι περιοριστική και δύσκολα συνταγογραφούνται ή δύσκολα επιλέγονται από τους ασθενείς, εξαιτίας πολλαπλών ανεπιθύμητων ενεργειών, του κινδύνου της κατάχρησης και του στερητικού μετέπειτα συνδρόμου [3].

Στόχος της Φαρμακευτικής είναι η δημιουργία αναλγητικών με παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα οπιοειδή, χωρίς όμως τις παρενέργειες αυτών. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού, μία στρατηγική που ακολουθήθηκε στόχευε στη βελτίωση της δράσης των αγωνιστών του μ-οπιοειδούς υποδοχέα (MOR) μέσω του συνδυασμού τους με την αναστολή της επαναπρόσληψης μονοαμινών [4].

Η ταπενταδόλη αποτελεί ένα νέο, επόμενης γενιάς, κεντρικώς δρών αναλγητικό με διπλό μηχανισμό δράσης, που προσφέρει αναλγητικό αποτέλεσμα παρόμοιο με εκείνο ενός καθαρού αγωνιστή MOR χωρίς όμως τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [4].

1.1. Πόνος

1.1.1. Παθοφυσιολογία του πόνου

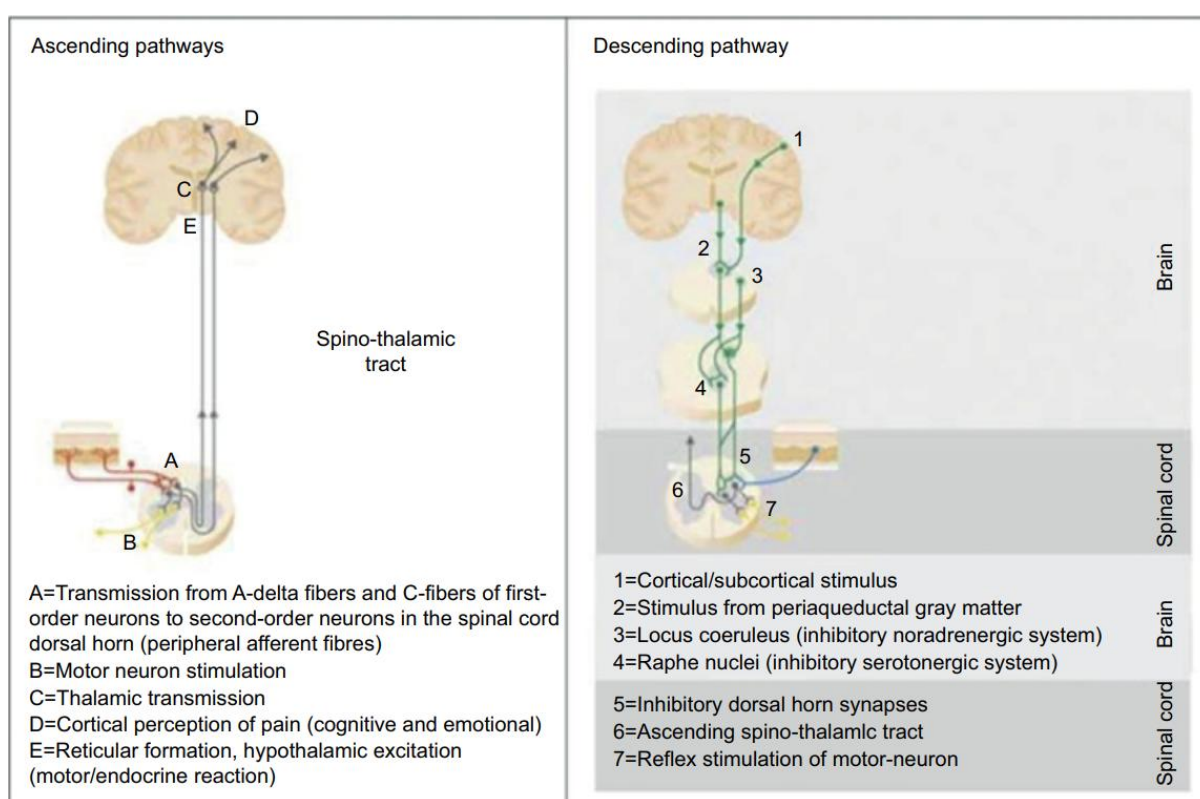
Σύμφωνα με τις τυπικές ταξινομήσεις, ο πόνος διακρίνεται σε:

- Φυσιολογικό ή οξύ πόνος: είναι ο αλγαισθητικός πόνος, που εμφανίζεται ξαφνικά ως απάντηση σε κάποιο αλγαισθητικό ερέθισμα και υποχωρεί κατά την διάρκεια της περιόδου ίασης - λειτουργεί προστατευτικά π.χ. αντανακλαστικό απόσυρσης
- Παθολογικός ή χρόνιος: είναι ο πόνος που προέρχεται από το περιφερικό νευρικό σύστημα ή από το ΚΝΣ ως αποτέλεσμα βλάβης νευρικών ινών .Παραμένει αρκετό χρόνο μετά την ανάρρωση(>3 μήνες) κ περιλαμβάνει τον φλεγμονώδη, τον νευροπαθητικό πόνο , τον αλγοπλαστικό και τον ψυχογενή.

Πιο εξειδικευμένα η διάκριση του πόνου γίνεται ως εξής:

- Ανάλογα με την εντόπιση
 - Σωματικός (διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει), οφείλεται σε οξεία βλάβη ιστών - τραυματισμό και είναι πάντα εντοπισμένος στην περιοχή της κάκωσης (π.χ. αρθρίτιδα, μυοσκελετικός, μετεγχειρητικός , μεταστατικός στα οστά)
 - Σπλαχνικός , είναι διάχυτος πόνος που οφείλεται όχι σε βλάβη αλλά σε διάταση κοίλων σπλάχνων, είναι αναφερόμενος πόνος και εντοπίζεται σε περιοχές διαφορετικές της κύριας εντόπισης (π.χ. διάφορες νόσοι του γαστρεντερικού συστήματος, δυσμηνόρροια, τοκετός, σύνδρομο πυελικού άλγους, κολικός νεφρού, οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου)
- Ανάλογα με την διάρκεια
 - Οξύς (διαρκεί 3-6 μήνες)
 - Χρόνιος (η διαδικασία μετάπτωσης από οξύ σε χρόνιο πόνο δεν είναι σαφώς οριζόμενη και συμμετέχουν πολλοί παράγοντες , βιολογικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί)
- Ανάλογα με την Παθοφυσιολογία
 - Αλγαισθητικός
 - Νευροπαθητικός
 - Αλγοπλαστικός

Και στις δύο περιπτώσεις, τα αλγαισθητικά ερεθίσματα μεταδίδονται μέσω των μέσης διαμέτρου εμύελων Αδ ινών (διάμετρος 1-5 μm), και των μικρής διαμέτρου αμύελων C ινών (διάμετρος 0,2-1,5 μm). Αυτές αποτελούν τον πρώτο αισθητικό νευρώνα που ξεκινάει από τους αλγαισθητικούς υποδοχείς στην περιφέρεια και καταλήγει να μεταφέρει το ερέθισμα στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού [5]. Επειδή οι ίνες Αδ άγουν με μεγαλύτερη ταχύτητα από τις C ίνες θεωρείται ότι αυτές μεταφέρουν την αίσθηση του »πρώτου(ταχύς ή οξύς) πόνου«, ενώ οι ίνες C προκαλούν την αίσθηση καψίματος του «δεύτερου(αμβλύς ή βραδύς) πόνου» [6].



Εικόνα 1 Ανιούσες και κατιούσες οδοί του πόνου. Ανιούσες οδοί: A = Μετάδοση από Αδ ίνες και C ίνες του πρώτου προς τον δεύτερο νευρώνα στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού (περιφερικές προσαγωγές ίνες). B = Διέγερση κινητικών νευρώνων, C=Θαλαμική μετάδοση, D= Φλοιώδης αντίληψη του πόνου (γνωστική και συναισθηματική), E= Δικτυωτός σχηματισμός, υποθαλαμική διέγερση (κινητική/ενδοκρινική αντίδραση). Κατιούσα οδός: 1= Φλοιώδες/υποφλοιώδες ερέθισμα, 2= Ερέθισμα από την περιυδραγωγό φαιά ουσία, 3= Locus coeruleus (ανασταλτικό νοραδρενεργικό σύστημα, 4= Πυρήνες ραφής (ανασταλτικό σεροτονινεργικό σύστημα), 5= Ανασταλτικές συνάψεις του οπίσθιου κέρατος, 6= Ανιούσα νωτιοθαλαμική οδός, 7= Αντανακλαστική διέγερση του κινητικού νευρώνα.

Στη συνέχεια τα αλγαισθητικά ερεθίσματα μεταδίδονται μέσω των αισθητικών νευρώνων C και Ad στις στιβάδες των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, όπου και συνάπτονται με τον 2^ο νευρώνα (άμεσα ή έμμεσα) (Εικόνα 1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ολοκλήρωση και διαμόρφωση των εισερχόμενων αισθητικών πληροφοριών και την επακόλουθη μετάδοσή τους στον θάλαμο. Μέσω του θαλάμου μεταδίδεται το ερέθισμα στον σωματοαισθητικό φλοιό του εγκεφάλου (3^{ος} νευρώνας), όπου καθορίζονται τόσο η ένταση, η εντόπιση , η ποιότητα και η αισθητηριακή ολοκλήρωση του πόνου. Οι οδοί που εκτείνονται από τον νωτιαίο μυελό προς το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου εμπλέκονται στην συναισθηματική πτυχή του πόνου. Η δραστηριότητα σε αυτά τα ανώτερα κέντρα επιτρέπει στον ασθενή να διαμορφώσει τη δική του προσωπική εμπειρία πόνου, οδηγώντας σε μία σειρά φυσιολογικών μεταβολών, όπως είναι η υπέρταση και η ταχυκαρδία [6]. Για να μπορέσει ο οργανισμός να εντοπίσει την πηγή του ερεθίσματος, ο τρίτος νευρώνας προβάλλει τις ώσεις που λαμβάνει από τον δεύτερο νευρώνα στον εγκεφαλικό φλοιό [5].

Ωστόσο, η μετάδοση του ερεθίσματος του πόνου μέσω της ανιούσας οδού επηρεάζεται από τη δράση των κατιουσών οδών ρύθμισης του πόνου, οι οποίες, ιδιαίτερα σε νωτιαίο επίπεδο, μπορούν να τροποποιήσουν την ένταση και τα χαρακτηριστικά της αντίληψης του πόνου. Οι κατιούσες οδοί μέσω της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών όπως η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη τελικά αναστέλλουν την διαβίβαση του πόνου στο οπίσθιο κέρασ του NM μέσω προσυναπτικών α2 υποδοχέων(αναλγητική δράση του α2 αγωνιστή κλονιδίνη) [7].

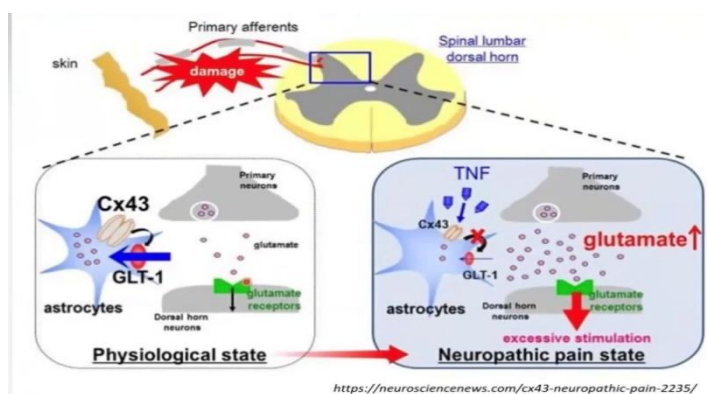
1.1.2. Περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση

Από το πρώτο στάδιο αντίληψης του πόνου και μέσα σε λίγες ώρες, οι νευρικές δομές που εμπλέκονται στον οξύ φλεγμονώδη πόνο αρχίζουν να υφίστανται πλαστικές τροποποιήσεις, οδηγώντας σε **περιφερική ευαισθητοποίηση**. Κατά την περιφερική ευαισθητοποίηση, ο ουδός ενεργοποίησης των περιφερικών αλγοϋποδοχέων μειώνεται, ενώ αυξάνεται αντίστοιχα η ανταπόκρισή τους σε βλαπτικά ερεθίσματα. Εάν επέλθει άρση του βλαπτικού ερεθίσματος και κατά συνέπεια και της αιτίας του πόνου σε σύντομο χρονικό διάστημα (λίγες ημέρες), οι πλαστικές τροποποιήσεις επίσης υποστρέφουν [5].

Ωστόσο, εάν το ερέθισμα επιμένει, όπως συμβαίνει σε περίπτωση φλεγμονής , η αδυναμία απομάκρυνσης του γλουταμικού από τα αστροκύτταρα (λόγω επίδρασης του φλεγμονώδους παράγοντα TNF) οδηγεί σε συσσώρευση γλουταμικού στην συναπτική σχισμή με

αποτέλεσμα η συνεχής του δράση στον δεύτερο νευρώνα να προκαλεί υπερδιέγερση . Αυτή η μετάδοση υψηλής συχνότητας του ερεθίσματος από την μαζική απελευθέρωση γλουταμινικού και νευρορρυθμιστικών πεπτιδίων (εικ.2), οδηγεί τελικά σε τροποποιήσεις στους νοτιοθαλαμικούς νευρώνες και τους ενδονευρώνες. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως κεντρική ευαισθητοποίηση, το οποίο στη συνέχεια ενδέχεται να επηρεάσει και δομές άνωθεν του ΝΜ, όπως είναι ο θάλαμος και ο εγκεφαλικός φλοιός, και αποτελεί τη βάση για την μετάπτωση του πόνου σε χρονιότητα. Αυτές οι βραχυπρόθεσμες τροποποιήσεις είναι λειτουργικής φύσεως και ως εκ τούτου αναστρέψιμες, σε αντίθεση με τα φαινόμενα δομικής πλαστικότητας που ακολουθούν με την πάροδο του χρόνου (συρρίκνωση ινών, νέκρωση νευρώνων) και τα οποία είναι δύσκολο να αντιστραφούν.

Σε ορισμένους τύπους μυοσκελετικού πόνου, η αρχική διέγερση και η περιφερική ευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων που σχετίζονται με την βλάβη των ιστών μπορεί να μεταδώσουν το αλγαισθητικό ερέθισμα προς το κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο να είναι αρκετό ώστε να προκαλέσει κεντρική ευαισθητοποίηση των νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ και/ή σε ανώτερο επίπεδο. Εάν το ερέθισμα επιμένει, και σε συνδυασμό με την αρχική μείωση της αποτελεσματικότητας ορισμένων ανασταλτικών συστημάτων, όπως το GABAνεργικό σύστημα, μπορεί να οδηγήσει στη μετάπτωση του πόνου σε χρονιότητα [8].



Εικόνα 2 Νευροδιαβιβαστές 1^ο νευρώνα (Γλουταμικό και Ουσία P). Σε περίπτωση φλεγμονής , η αδυναμία απομάκρυνσης του γλουταμικού από τα αστροκύτταρα (λόγω επίδρασης του φλεγμονώδους παράγοντα TNF) οδηγεί σε συσσώρευση γλουταμικού στην συναπτική σχισμή με αποτέλεσμα η συνεχής του δράση στον δεύτερο νευρώνα να προκαλεί υπερδιέγερση(Neuropathic pain state).

1.1.3. Κατιούσες Οδοί στη Ρύθμιση του Πόνου

Οι κατιούσες ρυθμιστικές οδοί, ενισχυτικές και ανασταλτικές, επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου και ρυθμίζουν την δράση των αλγοϋποδοχέων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, αυξάνοντας ή μειώνοντας τη μετάδοση σημάτων προς τον εγκέφαλο. Η δράση των νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένων των ενδογενών οπιοειδών, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης υπόκειται στην τροποποίηση του βλαπτικού ερεθίσματος. Συγκεκριμένα, οι αγωνιστές των MOR επηρεάζουν άμεσα και αναστέλλουν τη μετάδοση του πόνου κατά μήκος των ανιουσών οδών, ενώ παράλληλα εμπλέκονται στην τροποποίηση του πόνου μέσω της δράσης τους στις κατιούσες οδούς [5].

Οι νοραδρενεργικές οδοί έχουν ανασταλτική δράση στη μετάδοση του πόνου, η οποία αφορά και στον νευροπαθητικό ή χρόνια πόνο. Αντιθέτως, οι σεροτονινεργικές οδοί μπορεί να έχουν ενισχυτική δράση, ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια του χρόνιου πόνου, και άρα προάγουν την αίσθηση του πόνου [9]. Η όποια ανισορροπία μεταξύ ενισχυτικών ανιόντων σημάτων και ανεπαρκούς ενεργοποίησης της ανασταλτικής κατιούσας οδού φαίνεται να αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη και τη διατήρηση πολλών χρόνιων συνδρόμων πόνου.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν επίσης ότι η αποτελεσματική συμμετοχή των ανασταλτικών κατιουσών οδών προστατεύει από την ανάπτυξη χρόνιου πόνου [10]. Επιπλέον, άλλες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αγωνιστική δράση στους μ-οπιοειδείς υποδοχείς είναι ιδιαίτερα σημαντική στον οξύ αλγαισθητικό πόνο, ενώ η ανασταλτική δράση της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης είναι καθοριστική στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο [11].

1.1.4. Εξέλιξη του πόνου

Η διαδικασία μετάπτωσης του πόνου από οξύ σε χρόνια χωρίζεται σε τρία διαδοχικά στάδια.

Στο πρώτο στάδιο, ο πόνος είναι οξύς και εντοπισμένος και η έντασή του είναι ανάλογη του ερεθίσματος ή της βλάβης των ιστών. Έχει σύντομη διάρκεια και υποχωρεί, συνήθως, με τη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ωστόσο είναι σημαντικό στην οξεία αυτή φάση να γίνει η κατάλληλη παρέμβαση προκειμένου ο πόνος να μην προχωρήσει στο επόμενο στάδιο. Έτσι ο νευροπαθητικός πόνος για παράδειγμα έχει μεγαλύτερο χρόνο εγκατάστασης, αφού η βλάβη ή η πάθηση που προκαλεί τη δυσλειτουργία των συγκεκριμένων νεύρων έχει σταδιακή εξέλιξη. Τα χαρακτηριστικά αυτού του πόνου είναι οι

αιμωδίες ,μπορεί να είναι συνεχής ή μη, επιφανειακός ή εν τω βάθει και να περιγράφεται ως διαξιφιστικός ή σαν ηλεκτροσόκ, υποδηλώνοντας την παθολογική νευρική αγωγιμότητα [5], [13].

Στο δεύτερο στάδιο, ο πόνος είναι προοδευτικά επαναλαμβανόμενος, αλλά δεν έχει γίνει ακόμη χρόνιος. Εμφανίζεται πιο συχνά και με μεγαλύτερη ένταση, ενώ ενδιάμεσα μπορεί να υπάρχουν διαστήματα χωρίς πόνο, ή μπορεί να υπάρχει ένας ήπιος αλλά επίμονος πόνος. Ο πόνος είναι επαναλαμβανόμενος κ αποκτά μια περιοδικότητα, έχει μικρή διάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις δεν υποχωρεί τελείως στο διάστημα μεταξύ δύο επεισοδίων. Σε αυτό το στάδιο η πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία είναι υψηλή , για αυτό και η έγκαιρη έναρξη κατάλληλης αγωγής είναι υψίστης σημασίας [5], [13].

Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο, οι μεταβολές στην νευροπλαστικότητα οδηγούν στην χρονιότητα. Παθολογικά χαρακτηριστικά -αυξημένη διέγερση και μειωμένη αναστολή- μπορεί πλέον να εμφανιστούν στις οδούς μετάδοσης και τροποποίησης του πόνου. Ο πόνος ελέγχεται και σταθεροποιείται πιο δύσκολα, ενώ η κεντρική ευαισθητοποίηση και άλλες νευροφυσιολογικές αλλαγές εδραιώνονται ακόμα περισσότερο, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη διαφόρων παθολογικών συνδρόμων πόνου. Ο χρόνιος πια πόνος έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, στην συναισθηματική του κατάσταση- διάθεση, π.χ. κατάθλιψη, άγχος, και μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. Είναι, λοιπόν, τεράστιας σημασίας η έγκαιρη αναγνώριση του κάθε σταδίου και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας το συντομότερο δυνατό, ώστε ο πόνος να μην γίνει χρόνιος [5], [14].

1.1.5. Οξύς πόνος

Ως οξύς πόνος χαρακτηρίζεται η φυσιολογική απόκριση και εμπειρία σε επιβλαβή ερεθίσματα(οξεία βλάβη ιστών) και οφείλεται στην ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων ο, οι οποίοι μεταφέρουν το ερέθισμα μέσω του 1^{ης} τάξεως αισθητικού νευρώνα (Αδ και C ίνες για τον οξύ εντοπισμένο πόνο) στον ΝΜ όπου γίνεται η σύναψη με τον 2^{ης} τάξης αισθητικό νευρώνα που θα μεταφέρει το σήμα του πόνου στις ανώτερες δομές του εγκεφάλου (όπως ο θάλαμος, το στέλεχος, ο μεσεγκέφαλος και ο υποθάλαμος) όπου τελικά θα γίνει αισθητή η αντίληψη – εμπειρία του πόνου. Εμφανίζεται ξαφνικά, κινητοποιεί συμπεριφορές που αποσκοπούν στην αποφυγή πιθανής ή πραγματικής βλάβης των ιστών ενώ

συνήθως έχει περιορισμένη διάρκεια και υποχωρεί κατά την διάρκεια της περιόδου ίασης [12].

Ο κοινωνικός του αντίκτυπος είναι μεγάλος και εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως και επαρκώς, μπορεί να οδηγήσει σε πολύ μεγάλη ψυχοκοινωνική επιβάρυνση του ίδιου του ασθενούς. Ιδιαίτερα σε ότι αφορά τις μυοσκελετικές παθήσεις, σε έναν στους τέσσερις ασθενείς ο οξύς πόνος μεταπίπτει σε χρονιότητα, συμβάλλοντας σε σοβαρές μακροχρόνιες επιπλοκές και σωματική αναπηρία που σχετίζεται με τον πόνο [12].

Από την άλλη η φαρμακευτική αντιμετώπιση του οξέος πόνου μπορεί να προκαλέσει και παρενέργειες με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενή. Υπάρχουν πολυάριθμα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σύστημα που σχετίζονται με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καθώς και με τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας από τα αναλγητικά που περιέχουν ακεταμινοφαίνη, γεγονός που παραμένει σημαντικό πρόβλημα για το σύστημα δημόσιας υγείας. Από την άλλη, τα οπιοειδή έχουν και αυτά παρενέργειες τόσο βραχυπρόθεσμες (π.χ. αναπνευστική καταστολή, γνωστική δυσλειτουργία) όσο και σε μακροπρόθεσμες, όπως η λανθασμένη χρήση – κατάχρηση οπιοειδών. Είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς που αναπτύσσουν εξάρτηση από τα οπιοειδή έλαβαν για πρώτη φορά αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου οξέος πόνου. Με την αύξηση των χειρουργικών επεμβάσεων και την ανάγκη για καλύτερο έλεγχο του πόνου, έχει αυξηθεί ανησυχητικά τόσο ο αριθμός όσο και η δοσολογία των συνταγογραφούμενων οπιοειδών μετά από χειρουργική επέμβαση [12].

Ο οξύς πόνος θεωρείται ότι διαρκεί έως 7 ημέρες [12]:

1. Αυτό εξαρτάται από τον μηχανισμό και τη σοβαρότητα του υποκείμενου βλαπτικού ερεθίσματος (Συχνά μπορεί να παραταθεί από 7 έως 30 ημέρες)
2. Συχνά μπορεί να παραταθεί πέρα από τη διάρκεια του οξέος πόνου, αλλά όχι πάνω από 90 ημέρες. (μέγιστη διάρκεια 3-6 μήνες)

Πέρα από τη χρονική διαφοροποίηση του οξέος από τον χρόνιο πόνο, υπάρχουν και άλλα χαρακτηριστικά διάκρισης . Μία από τις κυριότερες διαφορές μεταξύ οξέος και χρόνιου πόνου είναι η ασάφεια της εννοιολογικής τους σημασίας. Ο οξύς πόνος συχνά θεωρείται ως ένας προστατευτικός μηχανισμός έναντι περαιτέρω βλάβης, ο οποίος μπορεί να διευκολύνει να επιταχύνει την διαδικασία της ίασης. Ο οξύς -φυσιολογικός πόνος που εμφανίζεται ξαφνικά και υποχωρεί κατά την διάρκεια της ίασης λειτουργεί προστατευτικά σε αντίθεση με

τον παθολογικό - χρόνιο πόνο, ο οποίος παραμένει αρκετό χρόνο μετά την ανάρρωση και δεν φαίνεται να έχει κάποιο όφελος για τον ασθενή [12].

Τέτοιες αντιθέσεις δεν υπάρχουν μόνο στον οξύ και τον χρόνιο πόνο. Για παράδειγμα, η ανοσολογική λειτουργία και η φλεγμονή θεωρούνται φυσιολογική, προστατευτική απόκριση στο βλαπτικό ερέθισμα, αλλά μπορούν και να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις που απειλούν τη ζωή (π.χ. σήψη, αυτοάνοσα νοσήματα). Αξιοσημείωτο είναι ότι, όπως και στις αλλεργίες, τη φλεγμονή, την αναφυλαξία και τη σήψη, τα σημεία μετάβασης φαίνεται να είναι καθοριστικά, ωστόσο η φύση αυτών των σημείων καμπής παραμένει αινιγματική [12].

1.2. Ταπενταδόλη

Η ταπενταδόλη (Πίνακας 1) αποτελεί ένα νέο, επόμενης γενιάς, κεντρικώς δρών αναλγητικό με διπλό μηχανισμό δράσης, που προσφέρει αναλγητική αποτελεσματικότητα παρόμοια με εκείνη ενός καθαρού αγωνιστή MOR, αλλά χωρίς τις σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες [16].

Είναι γνωστή με την εμπορική ονομασία Nucynta και αναπτύχθηκε από την Grünenthal, ενώ η Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development διεξήγαγε κλινικές δοκιμές που οδήγησαν στην έγκρισή της από τον FDA. Είναι διαθέσιμη σε δύο μορφές: της άμεσης αποδέσμευσης (IR) σε δόσεις των 50 mg και 75 mg, και της παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER), το οποίο διατίθεται σε δόσεις των 50 mg, 100 mg, 150 mg και 250 mg. Ως το πρώτο νέο κεντρικώς δρών αναλγητικό που εγκρίθηκε από τον FDA το 2008, η ταπενταδόλη ταξινομήθηκε ως ελεγχόμενη ουσία Κατηγορίας II σύμφωνα με τον Νόμο περί Ελεγχόμενων Ουσιών του 1970. Η έκδοση IR κυκλοφόρησε το 2008, ενώ η έγκριση της έκδοσης ER ακολούθησε τον Αύγουστο του 2011 [17]. Στην Ελλάδα, διατίθεται με την εμπορική ονομασία PALEXIA [18].

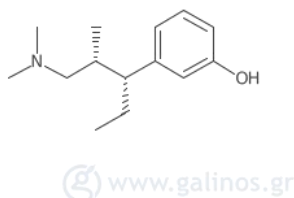
Πίνακας 1 Ταπενταδόλη [17]

Όνομα φαρμάκου (Γενόσημο)		Ταπενταδόλη
Φάση		Φάση IV (Παρακολούθηση μετά εμπορική κυκλοφορία)
Ένδειξη		Οξύς και χρόνιος μέτριος έως σοβαρός πόνος
Δράση		Κεντρικώς δρών οπιοειδές φάρμακο, που στοχεύει στη διέγερση των μ-οπιοειδών υποδοχέων και στην αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης
Χορήγηση	Από του στόματος-δισκία	Ταπενταδόλη άμεσης αποδέσμευσης (IR) 50 mg, 75 mg, 100 mg
	Από του στόματος-δισκία	Ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER) 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg
Χημική δομή	Μοριακός τύπος	$C_{14}H_{23}NO$
	Χημική ονομασία	3-[(1R,2R)-3-(διμεθυλαμινο)-1-αιθυλο-2-μεθυλοπροπυλ]φαινόλη υδροχλωρική

1.2.1. Δομή ταπενταδόλης

Η ταπενταδόλη (3-((1R,2R)-3-(διμεθυλαμινο)-1-αιθυλ-2-μεθυλοπροπυλ) είναι ένα μη ρακεμικό μόριο με μοριακό τύπο $C_{14}H_{23}NO$ (Εικ. 3). Η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ έχει αναγνωρίσει τέσσερις εναντιομερείς μορφές της ταπενταδόλης, που διακρίνονται από τη στερεοχημεία τους στις θέσεις 3-αιθυλίου και 2-μεθυλίου. Αυτά τα στερεοϊσομερή—ταξινομημένα ως (I) έως (IV)—περιλαμβάνουν τις διαμορφώσεις R,R, S,S, S,R και R,S. Αξιοσημείωτα, στα εναντιομερή (I) και (IV), οι ομάδες αιθυλίου και αμινοπροπυλίου έχουν διαφορετικούς χωροταξικούς προσανατολισμούς σε σχέση με τον δακτύλιο της φαινόλης. Η ταπενταδόλη παρουσιάζει υψηλή διαλυτότητα στο φυσιολογικό εύρος pH, με τιμές που

κυμαίνονται από 9,36 έως 10,45 για τη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης και από 9,34 έως 10,45 για τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης [17].



Εικόνα 3 Χημική δομή της ταπενταδόλης. Πηγή: Galinos.gr

1.2.2. Φαρμοκοδυναμική της ταπενταδόλης

Η ταπενταδόλη αναπτύχθηκε μέσω μιας στρατηγικής σχεδιασμού φαρμάκων με στόχο τη δημιουργία ενός μορίου που συνδυάζει τη δράση αγωνιστή του μ-οπιοειδούς υποδοχέα (MOR) και την αναστολή επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (NRI). Συνεπώς, η αναλγησία παρέχεται από την ταπενταδόλη μέσω δύο μηχανισμών δράσης (Εικ. 4) [19]:

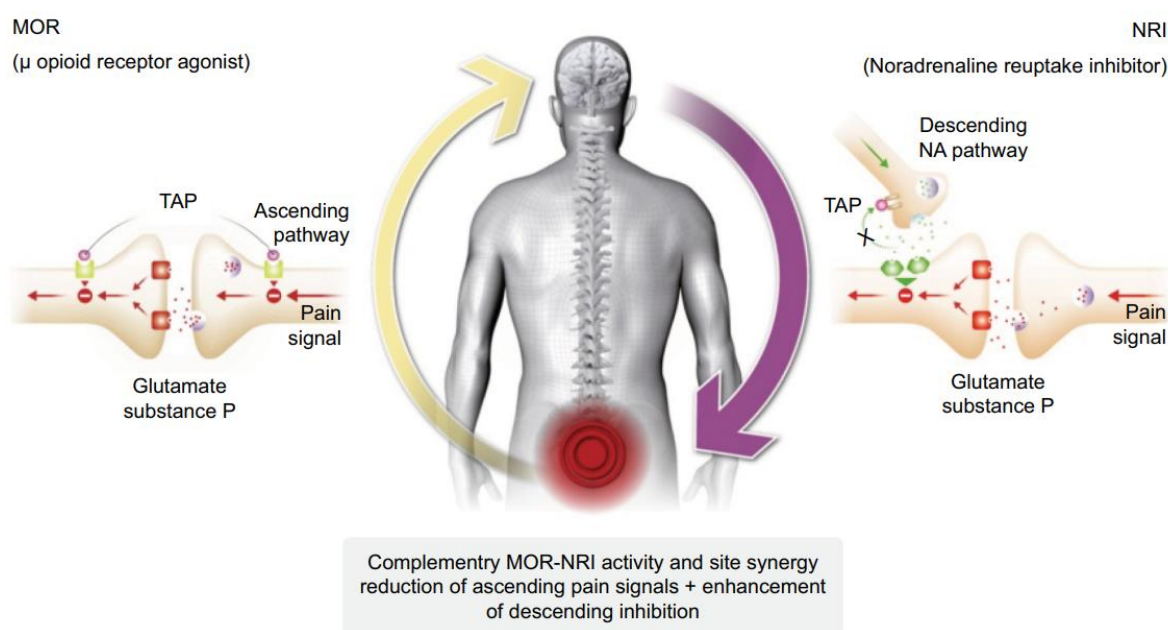
- της αγωνιστικής δράσης στον μ-οπιοειδή υποδοχέα
- της αναστολής της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (NRI).

Δεσμεύεται εκλεκτικά στον MOR με τουλάχιστον δεκαπλάσια συγγένεια σε σύγκριση με τους δέλτα- και κάππα-οπιοειδείς υποδοχείς. Η NRI αυξάνει τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης (NA), η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αναλγησία μέσω ενεργοποίησης των ανασταλτικών άλφα-2 υποδοχέων. Αυτός ο διπλός μηχανισμός δράσης συμβάλλει στη μείωση της χρήσης οπιοειδών. Άρα, η αποτελεσματικότητά της δεν προέρχεται απλώς από αθροιστική δράση, αλλά από μια συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μηχανισμών δράσης της. Αυτή η αλληλεπίδραση ενισχύει το συνολικό αναλγητικό αποτέλεσμα, επιτρέποντας ακόμα και σε μέτρια επίπεδα δραστηριότητας των υποδοχέων να επιτύχουν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο, δρώντας τόσο στις ανιούσες όσο και στις κατιούσες οδούς του πόνου [20].

Η αναλγητική ισχύς της ταπενταδόλης είναι μόνο 2-3 φορές χαμηλότερη από εκείνη της μορφίνης, παρά το γεγονός ότι έχει 44 φορές χαμηλότερη συγγένεια δέσμευσης στον MOR

από τη μορφίνη. Αυτό οφείλεται στον πρόσθετο νοραδρενεργικό μηχανισμό δράσης του φαρμάκου [16].

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι δύο μηχανισμοί δράσης της ταπενταδόλης δεν αλληλεπιδρούν συνεργικά στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το «μ-φορτίο» της ταπενταδόλης είναι $\leq 40\%$ σε σύγκριση με τους καθαρούς αγωνιστές των MOR, οι οποίοι έχουν, από τον ορισμό τους, μ-φορτίο 100% [21]. Αυτό το μειωμένο μ-φορτίο υποδηλώνει ότι η ταπενταδόλη μπορεί να έχει ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας σε σχέση με τα ισχυρά κλασικά οπιοειδή. Επιπλέον, η ταπενταδόλη εμφανίζει ελάχιστη σεροτονινεργική δραστηριότητα, κάτι που μπορεί να είναι σημαντικό για τη μακροχρόνια θεραπεία. Η υπερβολική ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών οδών έχει συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία στον πόνο και μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου με την πάροδο του χρόνου [20].



Εικόνα 4 Μηχανισμός δράσης της ταπενταδόλης [6]

1.2.3. Φαρμακοκινητική της ταπενταδόλης

Η βιοδιαθεσιμότητα της ταπενταδόλης μετά από χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης είναι 32% και αυτό οφείλεται στον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η

σταθεροποιημένη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 25-30 ώρες όταν το φάρμακο χορηγείται συστηματικά από του στόματος κάθε 6 ώρες [16].

Η κατανομή της στο σώμα είναι ευρεία. Μετά από ενδοφλέβια (IV) χορήγηση, ο όγκος κατανομής είναι 540 ± 98 L. Μόνο το 20% του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος [18].

Η ταπενταδόλη μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες (97% της χορηγούμενης δόσης). Ο κύριος μεταβολικός δρόμος είναι η σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό γλυκουρονιδίων. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το ταπενταδόλη-O-γλυκουρονίδιο [22]. Επιπλέον, μεταβολίζεται σε N-δεσμεθυλ-ταπενταδόλη μέσω των ενζύμων CYP2C9 και CYP2C19 και σε υδροξυλ-ταπενταδόλη μέσω του CYP2D6, τα οποία στη συνέχεια υφίστανται περαιτέρω σύζευξη. Τα ένζυμα CYP δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της, ενώ κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει στη αναλγητική της δράση. Η ταπενταδόλη δεν προκαλεί ούτε την αναστολή, ούτε την επαγωγή της δραστηριότητας των ισομερών του CYP. Ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης για την απομάκρυνσή της. Η απέκκριση της ταπενταδόλης και των μεταβολιτών της γίνεται σχεδόν αποκλειστικά (99%) μέσω των νεφρών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 4 ώρες. Η ολική κάθαρση είναι 1530 ± 177 ml/min [22].

1.2.4. Δοσολογία της ταπενταδόλης

Η δοσολογία της ταπενταδόλης πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ένταση του πόνου, η προηγούμενη χρήση οπιοειδών, η ικανότητα παρακολούθησης της θεραπείας και η συνολική κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη αρχική δόση της άμεσης αποδέσμευσης ταπενταδόλης είναι 50 mg κάθε 4–6 ώρες. Σε περιπτώσεις έντονου πόνου, μπορεί να απαιτηθούν υψηλότερες αρχικές δόσεις, οι οποίες θα πρέπει να καθορίζονται βάσει της προηγούμενης χρήσης οπιοειδών. Αν δεν επιτευχθεί ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο, μπορεί να χορηγηθεί επιπλέον δόση, τουλάχιστον μία ώρα μετά την αρχική. Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί αποτελεσματική αναλγησία ή μέχρι να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ενδοφλέβια μορφή βρίσκεται υπό κλινικές δοκιμές και δεν έχει πάρει ακόμη έγκριση για χρήση [23].

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση της ταπενταδόλης IR είναι 600 mg, καθώς υψηλότερες δόσεις δεν έχουν μελετηθεί κλινικά. Για χρόνια θεραπεία, αφού καθοριστεί η

ημερήσια απαίτηση με τη μορφή IR, οι ασθενείς μπορούν να μεταβούν στη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER), η οποία λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, ανά 12 ώρες. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση της δόσης της ER κατά 50 mg δύο φορές την ημέρα κάθε τρεις ημέρες οδηγεί σε αποτελεσματικό έλεγχο του πόνου με καλή ανεκτικότητα για τους περισσότερους ασθενείς. Δόσεις άνω των 500 mg ημερησίως για τη μορφή ER δεν έχουν μελετηθεί και δεν συνιστώνται. Επιπλέον, η ταπενταδόλη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει στερητικό σύνδρομο, για αυτό και συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης [23].

Ο καθορισμός της κατάλληλης δόσης κατά τη μετάβαση σε ένα νέο οπιοειδές μπορεί να είναι δύσκολος, καθώς οι υπερβολικές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ οι πολύ χαμηλές μπορεί να μην παρέχουν επαρκή ανακούφιση από τον πόνο και να προκαλέσουν συμπτώματα στέρησης. Βάσει της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, έχουν καθοριστεί οδηγίες για τη μετατροπή δόσεων κατά τη μετάβαση από ισχυρά οπιοειδή στην ταπενταδόλη ER. Συνολικά, λόγω της καλής αναλγητικής της αποτελεσματικότητας, του βελτιωμένου προφίλ ανεκτικότητας και της χαμηλότερης διασταυρούμενης ανοχής λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης της, η ταπενταδόλη ER μπορεί να προσφέρει μια καλύτερη εναλλακτική επιλογή σε σύγκριση με άλλα ισχυρά οπιοειδή για ασθενείς που αλλάζουν από το ένα οπιοειδές στο άλλο [24].

1.2.5. Χορήγηση σε ειδικούς ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ταπενταδόλης σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί, επομένως η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα.

Στις έγκυες γυναίκες, η ταπενταδόλη πρέπει να χορηγείται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων για το έμβρυο. Αν και οι πειραματικές μελέτες δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδρασή της στον τοκετό, γεγονός που την καθιστά ακατάλληλη για χρήση αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τα νεογνά μητέρων που έχουν λάβει ταπενταδόλη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανή αναπνευστική καταστολή. Επιπλέον, επειδή πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η ταπενταδόλη μπορεί να περνά στο μητρικό γάλα, δεν συνιστάται η χρήση της κατά τη διάρκεια του θηλασμού [23].

Για ασθενείς άνω των 65 ετών, η ταπενταδόλη μπορεί να χορηγείται χωρίς προσαρμογή της δόσης, εφόσον η ηπατική και νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Ωστόσο, λόγω της αυξημένης πιθανότητας νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται προσοχή. Μια μελέτη του 2015 που περιελάμβανε 210 ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω με μέτριο έως σοβαρό χρόνιο πόνο στο γόνατο και την οσφυϊκή χώρα έδειξε ότι η παρατεταμένης αποδέσμευσης ταπενταδόλη προσέφερε σημαντικά καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, ήταν εξίσου αποτελεσματική με την οξυκωδόνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αλλά είχε καλύτερο γαστρεντερικό προφίλ ασφάλειας [25].

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ταπενταδόλης στον οργανισμό τους, επομένως απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας. Σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Από την άλλη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, η ταπενταδόλη δεν συνιστάται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια [26].

1.2.6. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα, η ταπενταδόλη έχει χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες, επομένως είναι απίθανες οι αντιδράσεις εκτόπισης. Έχει χαμηλή πιθανότητα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στη συγκέντρωση της ταπενταδόλης στο πλάσμα όταν χορηγήθηκε με παρακεταμόλη, ναπροξένη ή ασπιρίνη, ενώ δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ταπενταδόλης και της μετοκλοπραμίδης, της ομεπραζόλης ή της προβενεσίδης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα οπιοειδή, γενικά αναισθητικά, φαινοθειαζίνες, ηρεμιστικά-υπνωτικά ή άλλους καταστολείς του ΚΝΣ, όπως αλκοόλ, σε συνδυασμό με την ταπενταδόλη μπορεί να εμφανίσουν πρόσθετη καταστολή του ΚΝΣ, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως αναπνευστική καταστολή, υπόταση ή βαθιά καταστολή [16].

1.2.7. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ταπενταδόλη έχει χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΓΕΣ σε σύγκριση με τα κλασικά οπιοειδή. Έρευνες δείχνουν ότι η δυσκοιλιότητα, η ναυτία

και ο έμετος είναι πολύ πιο σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με την οξυκωδόνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Συγκεκριμένα, η δυσκοιλιότητα εμφανίζεται με μικρότερη συχνότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταπενταδόλη ER, ενώ η χρήση καθαρτικών ήταν επίσης χαμηλότερη συγκριτικά με την οξυκωδόνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης (CR) [27]. Η ναυτία και ο έμετος είναι επίσης λιγότερο συχνές, κάτι που συμβάλλει στην καλύτερη ανεκτικότητα του φαρμάκου. Σε μια μετα-ανάλυση δεδομένων από τέσσερις κλινικές δοκιμές, η εμφάνιση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 47,3% για την ταπενταδόλη ER και 65,4% για την οξυκωδόνη CR [28]. Ωστόσο, σε μελέτες που συνέκριναν την ταπενταδόλη ER με τον συνδυασμό οξυκωδόνης/ναλοξόνης CR, τα αποτελέσματα ήταν πιο αντικρουόμενα [29]. Ορισμένες έρευνες έδειξαν παρόμοια συχνότητα γαστρεντερικών διαταραχών, ενώ άλλες κατέληξαν ότι η ταπενταδόλη ER σχετίζεται με λιγότερα περιστατικά δυσκοιλιότητας και εμέτου.

Όσον αφορά τις επιδράσεις της ταπενταδόλης στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό, δεν φαίνεται να προκαλούνται κλινικά σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό, ακόμα και σε υπερτασικούς ασθενείς. Σε μελέτη που περιλάμβανε 1.464 ασθενείς με υπέρταση, οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό μετά από 15 εβδομάδες θεραπείας με ταπενταδόλη ήταν μικρές και κλινικά μη σημαντικές. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε υπερτασικούς ασθενείς που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, δείχνοντας ότι η ταπενταδόλη έχει καλό καρδιαγγειακό προφίλ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς σημαντικές επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση [30].

Επιπλέον, η ταπενταδόλη φαίνεται να έχει μικρότερη επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία σε σύγκριση με τα κλασικά οπιοειδή. Σε τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 15 υγιείς εθελοντές, η αναπνευστική καταστολή που προκλήθηκε από ταπενταδόλη (100–150 mg) ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη που προκάλεσε η οξυκωδόνη (20 mg) [31].

Παράλληλα, η ταπενταδόλη φαίνεται να έχει πολύ χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή. Σε μία μελέτη από 104 περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ταπενταδόλη, 16 (23,2%) περιλάμβαναν συμπτώματα συνδρόμου σεροτονίνης, αλλά στις 14 από αυτές, ο ασθενής έπαιρνε ήδη σεροτονινεργικά φάρμακα [32]. Η πιθανή σχέση της ταπενταδόλης με το σύνδρομο σεροτονίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες, ενώ ο μηχανισμός δράσης της (MOR-NRI) δεν περιλαμβάνει άμεση επίδραση στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς [33].

Επίσης, η ταπενταδόλη φαίνεται να έχει ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, ειδικά σε σύγκριση με τα κλασικά οπιοειδή. Η ανεπάρκεια ανδρογόνων που προκαλείται από τα οπιοειδή (OPIAD) είναι μια συχνή παρενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης οπιοειδών. Μελέτες σύγκρισης της ταπενταδόλης με τη μορφίνη και την οξυκωδόνη έδειξαν ότι η ταπενταδόλη είχε πολύ μικρότερη επίδραση στη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης [34]. Σε άλλη μελέτη σε άνδρες με σοβαρό χρόνιο πόνο στη μέση, η ταπενταδόλη δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα τεστοστερόνης, σε αντίθεση με την οξυκωδόνη/ναλοξόνη, η οποία οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της ορμόνης [35].

Ένα συνηθισμένο αλλά ακούσιο ζήτημα κατά τη συνταγογράφηση οπιοειδών αναλγητικών είναι ο κίνδυνος κατάχρησης και παράνομης διακίνησης. Σε μελέτη του 2012, ο Dart και οι συνεργάτες του ανέλυσαν δεδομένα από τη βάση δεδομένων RADARS® για να συγκρίνουν τα ποσοστά κατάχρησης και διακίνησης της ταπενταδόλης IR με εκείνα της οξυκωδόνης, της υδροκωδόνης και της τραμαδόλης [36]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 μηνών από την κυκλοφορία της στην αγορά, η ταπενταδόλη είχε πολύ χαμηλά ποσοστά κατάχρησης και παράνομης διακίνησης. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μια πιο πρόσφατη μελέτη, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων [37].

Τέλος, η ταπενταδόλη έχει μελετηθεί για τις επιδράσεις της στην ικανότητα οδήγησης, καθώς τα οπιοειδή γενικά μπορούν να επηρεάσουν τις γνωστικές και κινητικές λειτουργίες. Σε τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III, η ταπενταδόλη προκάλεσε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα (όπως ζάλη) σε σύγκριση με την οξυκωδόνη CR [38]. Σε μία άλλη πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη φάσης IIIb, αξιολογήθηκε η ικανότητα οδήγησης σε 36 ασθενείς που λάμβαναν ταπενταδόλη PR για τουλάχιστον 6 εβδομάδες λόγω σοβαρού χρόνιου πόνου στη μέση ή από οστεοαρθρίτιδα. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με το Vienna Test System-Traffic Plus, το οποίο αξιολογεί τη γνωστική και ψυχοκινητική λειτουργία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι περίπου το 65,7% των ασθενών κρίθηκε ικανό να οδηγήσει με βάση τις συνολικές επιδόσεις τους, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην οδηγική ικανότητα μεταξύ ασθενών που λάμβαναν υψηλές (>200 mg/ημέρα) ή χαμηλές δόσεις (≤200 mg/ημέρα) ταπενταδόλης PR [39]. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί και να αποφεύγουν την οδήγηση μέχρι να αξιολογηθεί η ατομική τους ανταπόκριση στο φάρμακο.

1.3. Ταπενταδόλη και πόνος

Η χρήση της ταπενταδόλης ενδείκνυται για την καταπολέμηση του:

- Μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου
- Χρόνιου πόνου
- Νευροπαθητικού πόνου

Η ταπενταδόλη είναι αρκετά αποτελεσματική στην καταπολέμηση του χρόνιου φλεγμονώδους πόνου σε βραχυχρόνια χρήση. Στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη των Hartrick et al. εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης σε ασθενείς με εκφυλιστική νόσο των αρθρώσεων τελικού σταδίου για διάστημα 10 ημερών, εν αναμονή χειρουργικής αποκατάστασης με ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου έναντι εικονικού φαρμάκου. Πράγματι, η ταπενταδόλη 50 mg και 75 mg, μείωσε σημαντικά την ένταση του πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [40].

Σε μία άλλη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ανοχή της ταπενταδόλης σε ασθενείς με χρόνια οστεοαρθριτικό πόνο στο γόνατο ή στη μέση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την οξυκωδόνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ταπενταδόλη (100-250 mg, δύο φορές ημερησίως) παρείχε μείωση του πόνου παρόμοια με εκείνη της οξυκωδόνης (20-50 mg, δύο φορές ημερησίως), προκαλώντας, όμως, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα και λιγότερες διακοπές της θεραπείας [41], [42].

Στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, η ταπενταδόλη είναι εξίσου αποτελεσματική. Μια μελέτη σε ασθενείς με επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια έδειξε την αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στον νευροπαθητικό πόνο [42]. Η δράση της ταπενταδόλης ως αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (NRI) την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη στον νευροπαθητικό πόνο [40].

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στον οξύ μέτριο έως σοβαρό πόνο, φαίνεται ότι είναι αρκετά αποτελεσματική σύμφωνα με πιο παλιές μελέτες. Σε μία μελέτη όπου αξιολογούνταν η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στον μετεγχειρητικό πόνο και συγκεκριμένα μετά από βουνιονεκτομή-εξωστεκτομή (βλαιοσός δάκτυλος), οι ασθενείς έλαβαν ταπενταδόλη 50, 75 ή 100 mg, οξυκωδόνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο κάθε 4-6 ώρες για 72 ώρες [43]. Πράγματι, παρατηρήθηκε βελτίωση στην ένταση του πόνου, η οποία ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με την οξυκωδόνη.

Σε μία άλλη μελέτη για την επίδρασή της στον μετεγχειρητικό οδοντικό πόνο, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαγωγή τρίτου γομφίου τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ δόσεις ταπενταδόλης (50, 75, 100 ή 200 mg), μορφίνης 60 mg, ιβουπροφαίνης 400 mg ή εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εφάπαξ δόσεις ταπενταδόλης 75 mg ή μεγαλύτερες προκάλεσαν αποτελεσματική μείωση του πόνου κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και ήταν καλύτερα ανεκτές σε σύγκριση με τη μορφίνη [44].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Σκοπός

Η ανακούφιση του οξέος πόνου αποτελεί βασικό ζήτημα στη μετεγχειρητική φροντίδα και επηρεάζει άμεσα την ανάρρωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ταπενταδόλη έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου.

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να αξιολογήσει τη σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ταπενταδόλης έναντι άλλων αναλγητικών στη διαχείριση του οξέος πόνου σε μετεγχειρητικό περιβάλλον. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αναλγητική της ικανότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και στην ανάγκη για συμπληρωματική αναλγησία.

Για την επίτευξη του παραπάνω σκοπού, τίθενται τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα προς διερεύνηση:

1. Πόσο αποτελεσματική είναι η ταπενταδόλη στην ανακούφιση του οξέος πόνου σε σύγκριση με άλλα αναλγητικά, όπως η οξυκωδόνη, η μορφίνη και η τραμαδόλη;
2. Πώς συγκρίνεται το προφίλ ασφαλείας της ταπενταδόλης με εκείνο των άλλων αναλγητικών όσον αφορά τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες;
3. Σε ποιο βαθμό μειώνει η ταπενταδόλη την ανάγκη για συμπληρωματική χρήση αναλγητικών σε σύγκριση με άλλες θεραπείες;

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία

3.1. Στόχος ανασκόπησης

Ο στόχος της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στην αντιμετώπιση του οξέος πόνου, έναντι άλλων αναλγητικών.

3.2. Κριτήρια ένταξης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν κλινικές μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της ταπενταδόλης στον οξύ πόνο, είτε σε σύγκριση με άλλα αναλγητικά, είτε χωρίς. Η έρευνα και η επιλογή των άρθρων ακολούθησε τα κριτήρια PICO, όπως φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Πλαίσιο PICO

Πλαίσιο PICO			
P	I	C	O
Patient, Population or Problem	Intervention or Exposure	Comparison	Outcome
Άτομα >18 ετών ανεξαρτήτως φύλου με οξύ πόνο	Χορήγηση ταπενταδόλης	Ταπενταδόλη έναντι άλλου αναλγητικού ή placebo	Αποτελεσματικότητα στη μείωση του πόνου

Οι μελέτες έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης για να είναι επιλέξιμες:

1. Οι συμμετέχοντες να πάσχουν από κάποιο είδος οξέος πόνου
2. Οι συμμετέχοντες να είναι άνω των 18 ετών, είτε γυναίκες είτε άντρες.
3. Οι μελέτες να είναι δημοσιευμένες στα αγγλικά.
4. Οι μελέτες να είναι δημοσιευμένες στο χρονικό διάστημα 2015-2025.

3.3. Στρατηγική αναζήτησης

Για τον εντοπισμό των μελετών πραγματοποιήθηκε έρευνα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Science direct για το χρονικό διάστημα 2015-2025 και τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η Αγγλική γλώσσα και να μην είναι κάποιο είδος ανασκόπησης. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: Tapentadol AND Acute pain.

3.4. Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Εξήχθησαν τα εξής δεδομένα:

1. Χαρακτηριστικά της έρευνας (ερευνητής-ές, έτος δημοσίευσης, τύπος της έρευνας)
2. Χαρακτηριστικά του δείγματος (σύνολο ατόμων, φύλο, ηλικία, διάγνωση)
3. Χαρακτηριστικά της παρέμβασης
4. Αποτελέσματα

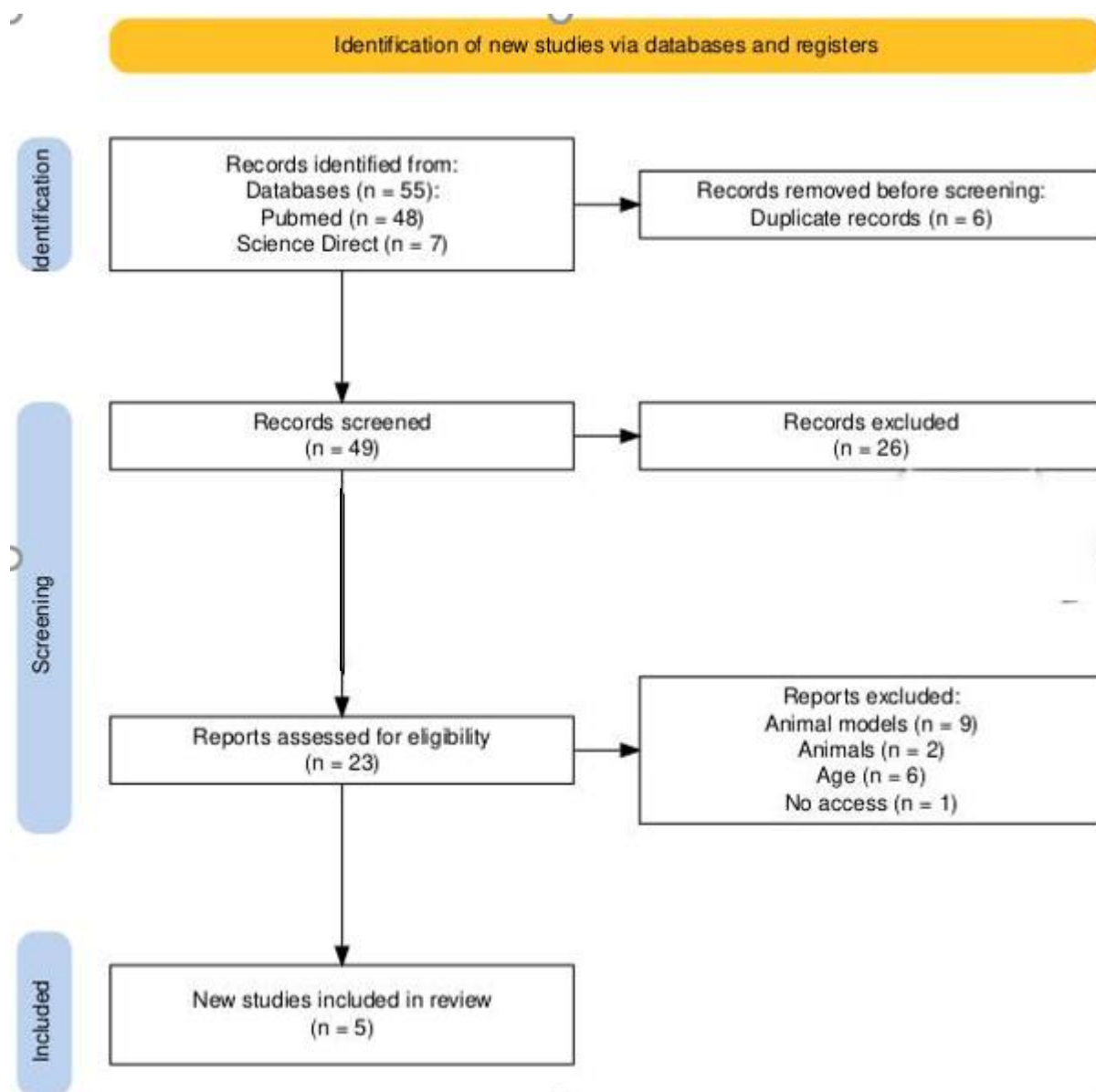
3.5. Επιλογή μελετών

Αφού έγινε η αναζήτηση και εφαρμόστηκαν τα φίλτρα, εξετάστηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις των μελετών που βρέθηκαν, ώστε να φανεί ποιες ήταν κατάλληλες να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Όσες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια, αναλύθηκαν πιο διεξοδικά στη συνέχεια.

Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα

4.1. Επιλογή μελετών

Το σύνολο των δημοσιευμένων άρθρων ήταν 55, εκ των οποίων τα 48 ήταν στο PubMed και τα 7 στο Science Direct. Τα 50 από αυτά αποκλείστηκαν από τον τίτλο, την περίληψη, την ηλικία των συμμετεχόντων και το είδος της έρευνας. Συνεπώς, στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 5 άρθρα.



Διάγραμμα 1 PRISMA διάγραμμα ροής [45]

4.2. Quality & Risk of Bias

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το εργαλείο Cochrane Risk of Bias (RoB2), το οποίο δείχνει αν ο κίνδυνος μεροληψίας εντός της μελέτης είναι υψηλός, χαμηλός ή ασαφής και μπορεί να επηρεάσει την εγκυρότητά της. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης φαίνονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας με βάση το εργαλείο Cochrane Risk of Bias. +: χαμηλός κίνδυνος, - μέτριος κίνδυνος, x: υψηλός κίνδυνος

	D1	D2	D3	D4	D5	Σύνολο
Chen et al., 2015	-	+	+	+	+	-
Ffrench-O'Carroll et al., 2018	+	-	+	+	+	-
Srinivas et al., 2015	-	x	+	-	-	x
Starčević et al., 2023	x	x	+	-	-	x
Yadav et al., 2016	+	+	+	+	+	+

4.3. Χαρακτηριστικά των άρθρων που επιλέχθηκαν

Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν 5 και όλα αξιολογούσαν τη χορήγηση ταπενταδόλης μετά από κάποιο χειρουργείο. Υπήρχαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες, όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης μετά από χειρουργική επέμβαση βουνιονεκτομής - εξωστεκτομής (βλαισός δάκτυλος [46] και μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή [47] έναντι εικονικού φαρμάκου. Οι υπόλοιπες τρεις μελέτες σύγκριναν την

ταπενταδόλη έναντι κάποιου άλλου φαρμάκου – οξυκωδόνης [48], μορφίνης [49], τραμαδόλης [50]- μετά από χειρουργείο καισαρικής τομής, ολικής υστερεκτομής και καρδιάς αντίστοιχα. Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης.

Πίνακας 4 Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν

Συγγραφέας & Χρονολογία	Τύπος έρευνας	Είδος πόνου	Ομάδα παρέμβασης	Παρέμβαση	Ομάδα σύγκρισης	Αποτέλεσμα
Chen et al., 2015	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη φάσης 3	Μετεγχειρητικός πόνος μετά από βουνιονεκτομή ή εξωστεκτομή	60 ασθενείς (58 γυναίκες, 2 άντρες)	Χορήγηση ταπενταδόλης IR 50 mg (n=21) Χορήγηση ταπενταδόλης IR 75 mg (n=19) Κάθε 4-6 ώρες	Placebo (n=20)	Η μείωση του πόνου, η ανακούφιση από τον πόνο και η συνολική εκτίμηση της κατάστασης ήταν καλύτερα στην ομάδα ταπενταδόλης.
Ffrench-O'Carroll et al., 2018	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη	Μετεγχειρητικός πόνος μετά από καισαρική τομή	68 γυναίκες	Χορήγηση ταπενταδόλης PR 50 mg κάθε 12 ώρες (n=34)	Οξυκωδόνη (n=34)	Καμία στατιστική διαφορά στους δείκτες TOPAR και SPRID. Μεγαλύτερη ανακούφιση από την

						οξυκωδόνη στις 36 ώρες. Πιο γρήγορη ανάγκη για επιπλέον παυσίπονο στην ομάδα ταπενταδόλ ης
Srinivas et al., 2015	Τυχαιοποιημέ νη ελεγχόμενη μελέτη	Μετεγχειρητικ ός πόνος μετά από χειρουργείο καρδιάς	60 ασθενείς	Χορήγηση ταπενταδόλ ης IR 50 mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρας (n=30)	Τραμαδόλ η 100 mg (n=30)	Καλύτερη αναλγησία σε κίνηση και ανάπαυση και λιγότερες παρενέργειε ς στην ομάδα ταπενταδόλ ης Όχι σημαντικά στατιστικά διαφορές στην ανάγκη επιπλέον παυσίπονου
Starčević et al., 2023	Προοπτική συγκριτική μελέτη	Μετεγχειρητικ ός πόνος μετά από ολική κοιλιακή υστερεκτομή	100 γυναίκες	Χορήγηση ταπενταδόλ ης IR 50- 100 mg κάθε 6-8	Μορφίνη 5 mg ενδοφλέβι α (n=50)	Λιγότερο πόνος στο βήχα 24h μετά το χειρουργείο

				ώρες από το στόμα (n=50)		στην ομάδα μορφίνης Μεγαλύτερη ικανοποίηση από την συνολική αναλγησία στην ομάδα ταπενταδόλης Συχνότερος ίλιγγος λόγω μορφίνης
Yadav et al., 2016	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη	Μετεγχειρητικός πόνος μετά από λαπαροσκοπική ή χολοκυστεκτομή	60 ασθενείς (27 άνδρες, 33 γυναίκες)	Χορήγηση ταπενταδόλης IR 75 mg από το στόμα (n=30)	Placebo (n=30)	Περισσότερος χρόνος μέχρι την ανάγκη επιπλέον παυσίπονου και λιγότερος πόνος αμέσως μετά το χειρουργείο στην ομάδα ταπενταδόλης Καμία διαφορά στις παρενέργειες και στα επίπεδα καταστολής

4.4. Ανασκόπηση των άρθρων

Οι Chen et al. εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ταπενταδόλης άμεσης αποδέσμευσης για την αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση βουνιονεκτομής- εξωστεκτομής [46]. Ο τύπος της μελέτης ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη φάσης 3. Το δείγμα αποτελούνταν από 60 ασθενείς από τρία διαφορετικά κέντρα στην Ταιβάν, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο διάστημα Ιανουάριος 2013- Ιανουάριος 2014 και εμφάνισαν μέτριο έως σοβαρό πόνο μετά τη διακοπή της επισκληρίδιου αναισθησίας. Το δείγμα κατά το πλείστον ήταν γυναίκες (96.7%) και η μέση ηλικία ήταν τα 44 έτη. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες:

- Ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ταπενταδόλη 50 mg (21 ασθενείς)
- Ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ταπενταδόλη 75 mg (19 ασθενείς)
- Ομάδα placebo (20 ασθενείς)

Η διάρκεια της θεραπείας ήταν οι 72 ώρες. Η χορήγηση του φαρμάκου πραγματοποιούνταν κάθε 4-6 ώρες, ενώ συνολικά χορηγήθηκαν έως και 19 δόσεις ανά ασθενή. Μόνο οι 41 ολοκλήρωσαν την μελέτη. Για την αξιολόγηση του πόνου χρησιμοποιήθηκε η αριθμητική κλίμακα NRS 0-10, και η έντασή του καταγράφηκε πριν την πρώτη δόση και στις 0.5, 1, 2, 4, 12, 24, 48 και 72 ώρες. Η ανακούφιση από τον πόνο αξιολογήθηκε (TOTPAR) με 5-βάθμια κλίμακα (0=καθόλου, 5= πλήρης ανακούφιση), ενώ αξιολογήθηκε και η συνολική αλλαγή στην κατάσταση του ασθενή από την έναρξη της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή (Patient Global Impression of Change-PGIC). Υπολογίστηκε, ακόμη, και ο δείκτης SPID48 (Sum of Pain Intensity Difference over 48 hours), ο οποίος υπολογίζει πόσο μειώθηκε ο πόνος ενός ασθενή στις πρώτες 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (υψηλότερη τιμή σημαίνει και μεγαλύτερη και ταχύτερη ανακούφιση από τον πόνο) [46].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Chen et al. ο δείκτης SPID48 ήταν σημαντικά υψηλότερος για τις ομάδες που χορηγήθηκε ταπενταδόλη σε σύγκριση με το placebo (50mg: SPID48 = 168.4;p=0.006, 75mg: SPID48 = 194.9;p=0.004, placebo: SPID48 = 50.8). Τόσο ο δείκτης TOTPAR, όσο και ο PCIC, έδειξαν μεγάλη ανακούφιση από τον

πόνο και καλύτερη συνολική εκτίμηση της κατάστασης από τους ασθενείς στις ομάδες ταπενταδόλης. Στις ομάδες αυτές εμφανίστηκαν και ορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες (ζάλη, ναυτία, εμετός), αλλά σε ήπιο έως μέτριο βαθμό [46].

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και οι παρενέργειες της ταπενταδόλης έναντι της οξυκωδόνης σε γυναίκες που δεν θηλάζουν, μετά από προγραμματισμένη καισαρική τομή [48]. Στη μελέτη συμμετείχαν 68 γυναίκες, οι οποίες έλαβαν ραχιαία αναισθησία με μορφίνη και φαιντανύλη. Ο πόνος εκτιμήθηκε από τις 24 ώρες ως τις 48 ώρες μετά την επέμβαση, εφόσον είχε παρέλθει η δράση της μορφίνης. Χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες:

- Ομάδα χορήγησης ταπενταδόλης PR 50 mg κάθε 12 ώρες
- Ομάδα χορήγησης οξυκωδόνης CR 10 mg κάθε 12 ώρες

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη SPID48 ανάμεσα στην ταπενταδόλη και την οξυκωδόνη, ούτε στους δείκτες TOTPAR και SPRID. Στις 36 ώρες, η οξυκωδόνη φάνηκε λίγο πιο δυνατή, προσφέροντας καλύτερη ανακούφιση εκείνη τη χρονική στιγμή, ενώ οι γυναίκες που πήραν ταπενταδόλη χρειάστηκαν πιο γρήγορα επιπλέον παυσίπονα σε σχέση με όσες πήραν οξυκωδόνη. Όσον αφορά τις παρενέργειες, και τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελέσματα. Πολλές γυναίκες παρουσίασαν τουλάχιστον μία ήπια παρενέργεια, όπως φαγούρα, ναυτία ή υπνηλία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες που θα οδηγούσαν στη διακοπή της αγωγής [48].

Οι Srinivas et al. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της ταπενταδόλης και τραμαδόλης στη διαχείριση του πόνου μετά από χειρουργείο καρδιάς [50]. Στη μελέτη συμμετείχαν 60 ενήλικες, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα που έλαβε ταπενταδόλη IR 50 mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα και την ομάδα που έλαβε τραμαδόλη 100 mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα, ενώ όλοι οι ασθενείς λάμβαναν επιπλέον παρακεταμόλη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η ταπενταδόλη έδωσε σημαντικά καλύτερη αναλγησία τόσο σε ηρεμία όσο και κατά τον βήχα 3 ώρες μετά τη δόση. Όσον αφορά τις παρενέργειες η ταπενταδόλη είχε τις λιγότερες. Μόλις 13.3% των ασθενών με ταπενταδόλη εμφάνισε ναυτία ή/και εμετό, ενώ το ανάλογο ποσοστό ήταν 40% για την τραμαδόλη. Η υπνηλία ήταν λιγότερη στους ασθενείς με ταπενταδόλη, ενώ μόλις 3 στους 30 χρειάστηκαν κάποιο έξτρα παυσίπονο, όχι όμως στατιστικά σημαντική διαφορά από την τραμαδόλη (6 στους 30). Παράλληλα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την οξυγόνωση, την καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία [50].

Οι Starčević et al. σύγκριναν την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της ταπενταδόλης IR έναντι της μορφίνης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική ανοικτή υστερεκτομή λόγω κακοήθειας [49]. Στη μελέτη συμμετείχαν 100 γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες:

- Την ομάδα που έλαβε ταπενταδόλη IR 50-100 mg κάθε 6-8 ώρες από το στόμα
- Την ομάδα που έλαβε μορφίνη 5 mg κάθε 6-8 ώρες, ενδοφλέβια

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της αναλγησίας, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο μέσο πόνο ανάμεσα στα δύο φάρμακα σε κατάσταση ανάπαυσης, ενώ σε κατάσταση κίνησης, δηλαδή όταν έβηχαν, οι ασθενείς με μορφίνη είχαν λιγότερο πόνο 24 ώρες μετά το χειρουργείο. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που έλαβαν ταπενταδόλη δήλωσαν σημαντικά μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη συνολική αναλγησία σε σύγκριση με τη μορφίνη. Επίσης, η το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερο για τη μορφίνη (46% έναντι 34%), ενώ και ο ίλιγγος ήταν σημαντικά συχνότερος με τη μορφίνη [49].

Στη μελέτη των Yadav et al. [47] εξετάστηκε ο ρόλος της προληπτικής χορήγησης ταπενταδόλης στη μείωση της ανάγκης για αναλγησία μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και τη βελτίωση του μετεγχειρητικού πόνου. Η μελέτη αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 60 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Χωρίστηκαν στην ομάδα χορήγησης ταπενταδόλης 75 mg από το στόμα και στην ομάδα placebo. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα της ταπενταδόλης χρειάστηκε 96.5 λεπτά μέχρι να χρειαστεί το πρώτο αναλγητικό, έναντι 16.9 λεπτών στην ομάδα placebo. Επίσης, αμέσως μετά το χειρουργείο ο πόνος ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της ταπενταδόλης, ενώ σε επόμενα χρονικά σημεία (1/2h, 1h, 2h, 4h, 24h) δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε και στα επίπεδα καταστολής μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς και στις παρενέργειες [47].

Δεν μπορούσε να γίνει ποσοτική ανάλυση λόγω ετερογένειας.

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στην ανακούφιση του οξέος πόνου, σε σύγκριση με άλλα αναλγητικά ή εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία των μελετών έδειξε ότι η ταπενταδόλη είναι αποτελεσματική στην ανακούφιση του οξέος πόνου μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Στις μελέτες που έγινε σύγκριση της ταπενταδόλης με εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της έντασης του πόνου και μεγαλύτερη καθυστέρηση στην ανάγκη για επιπλέον αναλγησία στην ομάδα της ταπενταδόλης [46], [47].

Στις μελέτες που συγκρίθηκε η ταπενταδόλη με άλλα αναλγητικά, τα αποτελέσματα ήταν ποικίλα. Σε σύγκριση με την οξυκωδόνη, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανακούφιση από τον πόνο, όμως παρατηρήθηκε πιο γρήγορη ανάγκη για επιπλέον παυσίπονο στην ομάδα της ταπενταδόλης [48]. Στη σύγκριση με την τραμαδόλη, η ταπενταδόλη προσέφερε καλύτερη ανακούφιση τόσο σε ανάπαυση όσο και σε κίνηση και συνοδευόταν από λιγότερες παρενέργειες [50]. Στην περίπτωση της μορφίνης, υπήρξε καλύτερη ανακούφιση του πόνου κατά το βήχα στην ομάδα της μορφίνης, αλλά συνολικά μεγαλύτερη ικανοποίηση από την αναλγησία στην ομάδα της ταπενταδόλης, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [49].

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει ομοιότητες αλλά και ουσιώδεις διαφοροποιήσεις σε σχέση με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις της τελευταίας δεκαετίας, όπως εκείνη των Wang et al. το 2020 [51]. Και στις δύο ανασκοπήσεις αναδεικνύεται η αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στην ανακούφιση του οξέος πόνου, με συγκρίσιμα επίπεδα αναλγησίας έναντι άλλων οπιοειδών (μορφίνη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη) και με ευνοϊκότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως ως προς τις γαστρεντερικές διαταραχές. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη μελέτη των Wang και συνεργατών, η οποία επικεντρώθηκε αποκλειστικά στη μορφή άμεσης αποδέσμευσης της ταπενταδόλης και εστίασε κυρίως στη σύγκρισή της με την οξυκωδόνη μέσω μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η παρούσα ανασκόπηση υιοθέτησε μια ευρύτερη προσέγγιση. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που εξέτασαν την ταπενταδόλη ανεξαρτήτως σκευάσματος, συγκρίνοντάς την τόσο με κλασικά οπιοειδή όσο και με την τραμαδόλη σε διάφορα είδη χειρουργικών επεμβάσεων.

Η καινοτομία της παρούσας εργασίας έγκειται στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ταπενταδόλης σε συνάρτηση με το είδος της χειρουργικής πράξης, αναδεικνύοντας

πιθανές διαφοροποιήσεις στην αναλγητική απόκριση και στην ανάγκη για συμπληρωματική αναλγησία.

Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιβεβαιώνει ότι η ταπενταδόλη αποτελεί μια αξιόπιστη και αποτελεσματική επιλογή για την ανακούφιση του οξέος πόνου. Σε σύγκριση με άλλα κλασικά οπιοειδή αναλγητικά, όπως η οξυκωδόνη, η μορφίνη και η τραμαδόλη, η ταπενταδόλη παρέχει αντίστοιχα επίπεδα αναλγητικής αποτελεσματικότητας, ενώ παράλληλα παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη επίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ωστόσο, η ετερογένεια των μελετών και το περιορισμένο μέγεθος ορισμένων δειγμάτων υποδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω, καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να διερευνούν ειδικότερα την επίδραση της ταπενταδόλης σε διάφορους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων και καταστάσεων οξέος πόνου και σε ποικίλες κατηγορίες ασθενών.

Συνολικά, η ταπενταδόλη αναδεικνύεται ως μία πολλά υποσχόμενη αναλγητική επιλογή πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι κλινικά σημαντική.

Βιβλιογραφία

- [1] D. Glowacki, 'Effective pain management and improvements in patients' outcomes and satisfaction', *Crit Care Nurse*, vol. 35, no. 3, pp. 33–41, 2015, doi: 10.4037/ccn2015440.
- [2] A. K. Brown, P. J. Christo, and C. L. Wu, 'Strategies for postoperative pain management.', *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, vol. 18, no. 4, pp. 703–17, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.bpa.2004.05.004.
- [3] J. K. Philips, M. A. Ford, and R. J. Bonnie, 'Pain management and the opioid epidemic: balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use', 2017.
- [4] S. Daniels *et al.*, 'A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain.', *Curr Med Res Opin*, vol. 25, no. 6, pp. 1551–61, Jun. 2009, doi: 10.1185/03007990902952825.
- [5] F. Coluzzi, D. Fornasari, J. Pergolizzi, and P. Romualdi, 'From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity.', *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 21, no. 7, pp. 1672–1683, Apr. 2017.
- [6] P. Romualdi, M. Grilli, P. L. Canonico, M. Collino, and A. H. Dickenson, 'Pharmacological rationale for tapentadol therapy: A review of new evidence', 2019, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/JPR.S190160.
- [7] D. Fornasari, 'Pain pharmacology: focus on opioids', 2014.
- [8] R. Deumens *et al.*, 'Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches.', *Prog Neurobiol*, vol. 104, pp. 1–37, May 2013, doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.01.002.
- [9] M. Llorca-Torralba, G. Borges, F. Neto, J. A. Mico, and E. Berrocoso, 'Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation.', *Neuroscience*, vol. 338, pp. 93–113, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.057.
- [10] S. W. Hughes, L. Hickey, R. P. Hulse, B. M. Lumb, and A. E. Pickering, 'Endogenous analgesic action of the pontospinal noradrenergic system spatially restricts and temporally delays the progression of neuropathic pain following tibial nerve injury.', *Pain*, vol. 154, no. 9, pp. 1680–1690, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.pain.2013.05.010.
- [11] W. Schröder, J. De Vry, T. M. Tzschentke, U. Jahnelt, and T. Christoph, 'Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of

- nociceptive and neuropathic pain.’, *Eur J Pain*, vol. 14, no. 8, pp. 814–21, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.ejpain.2010.05.005.
- [12] R. M. Langford, R. Knaggs, P. Farquhar-Smith, and A. H. Dickenson, ‘Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence’, *Br J Pain*, vol. 10, no. 4, pp. 217–221, Nov. 2016, doi: 10.1177/2049463716657363.
- [13] B. Morlion *et al.*, ‘Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know?’, Jul. 03, 2018, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/03007995.2018.1449738.
- [14] L. Arendt-Nielsen *et al.*, ‘Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions’, *European Journal of Pain (United Kingdom)*, vol. 22, no. 2, pp. 216–241, Feb. 2018, doi: 10.1002/ejp.1140.
- [15] M. L. Kent *et al.*, ‘The ACTION–APS–AAPM Pain Taxonomy (AAAPT) Multidimensional Approach to Classifying Acute Pain Conditions’, *Journal of Pain*, vol. 18, no. 5, pp. 479–489, May 2017, doi: 10.1016/j.jpain.2017.02.421.
- [16] T. M. Tzschentke *et al.*, ‘(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties.’, *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 323, no. 1, pp. 265–76, Oct. 2007, doi: 10.1124/jpet.107.126052.
- [17] N. N. Knezevic, T. Tverdohleb, I. Knezevic, and K. D. Candido, ‘Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain’, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 11, no. 9, pp. 1475–1492, Sep. 2015, doi: 10.1517/17425255.2015.1072169.
- [18] D. R. Singh, K. Nag, A. N. Shetti, and N. Krishnaveni, ‘Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic.’, *Saudi J Anaesth*, vol. 7, no. 3, pp. 322–6, Jul. 2013, doi: 10.4103/1658-354X.115319.
- [19] L. A. Bee, K. Bannister, W. Rahman, and A. H. Dickenson, ‘Mu-opioid and noradrenergic $\alpha(2)$ -adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats.’, *Pain*, vol. 152, no. 1, pp. 131–139, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.pain.2010.10.004.
- [20] P. Romualdi, M. Grilli, P. L. Canonico, M. Collino, and A. H. Dickenson, ‘Pharmacological rationale for tapentadol therapy: A review of new evidence’, 2019, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/JPR.S190160.

- [21] R. B. Raffa Christian Elling Thomas M Tzschentke, 'Does "Strong Analgesic" Equal "Strong Opioid"? Tapentadol and the Concept of "1-Load"', *Adv Ther*, vol. 35, doi: 10.6084/m9.figshare.6979343.
- [22] C. Kneip, R. Terlinden, H. Beier, and G. Chen, 'Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes.', *Drug Metab Lett*, vol. 2, no. 1, pp. 67–75, Jan. 2008, doi: 10.2174/187231208783478434.
- [23] R. Zajączkowska, B. Przewłocka, M. Kocot-Kępska, J. Mika, W. Leppert, and J. Wordliczek, 'Tapentadol – A representative of a new class of MOR-NRI analgesics', Aug. 01, 2018, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.pharep.2018.01.005.
- [24] M. J. Sánchez Del Águila, M. Schenk, K. U. Kern, T. Drost, and I. Steigerwald, 'Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain', Jan. 01, 2015, *Excerpta Medica Inc.* doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.005.
- [25] D. Biondi, J. Xiang, M. Etropolski, and B. Moskovitz, 'Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients > 75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain', vol. 11, no. 5, pp. 393–403, 2015.
- [26] D. M. Pierce and E. Shipstone, 'Pharmacology Update: Tapentadol for Neuropathic Pain', *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, vol. 29, no. 8, pp. 663–666, Dec. 2012, doi: 10.1177/1049909111434634.
- [27] W. J. Kwong, G. Hammond, D. Upmalis, A. Okamoto, M. Yang, and S. Kavanagh, 'Bowel Function After Tapentadol and Oxycodone Immediate Release (IR) Treatment in Patients With Low Back or Osteoarthritis Pain', 2013. [Online]. Available: www.clinicalpain.com
- [28] M. Etropolski *et al.*, 'Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: Pooled analysis of randomized controlled trials', *Adv Ther*, vol. 31, no. 6, pp. 604–620, 2014, doi: 10.1007/s12325-014-0128-6.
- [29] D. Thakur, S. Dickerson, M. K. Bhutani, and R. Junor, 'Impact of prolonged-release oxycodone/naloxone on outcomes affecting patients' daily functioning in comparison with extended-release tapentadol: A systematic review', Jan. 01, 2015, *Excerpta Medica Inc.* doi: 10.1016/j.clinthera.2014.12.001.
- [30] D. M. Biondi, J. Xiang, M. Etropolski, and B. Moskovitz, '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’, *Clin Drug Investig*, vol. 34, no. 8, pp. 565–576, 2014, doi: 10.1007/s40261-014-0209-y.

- [31] R. Van Der Schrier *et al.*, ‘An experimental study comparing the respiratory effects of tapentadol and oxycodone in healthy volunteers’, in *British Journal of Anaesthesia*, Oxford University Press, Dec. 2017, pp. 1169–1177. doi: 10.1093/bja/aex295.
- [32] C. Abeyaratne, S. Lalic, J. S. Bell, and J. Ilomäki, ‘Spontaneously reported adverse drug events related to tapentadol and oxycodone/naloxone in Australia’, *Ther Adv Drug Saf*, vol. 9, no. 4, pp. 197–205, Apr. 2018, doi: 10.1177/2042098618760939.
- [33] L. E. Gressler, D. A. Hammond, and J. T. Painter, ‘Serotonin Syndrome in Tapentadol Literature: Systematic Review of Original Research’, Oct. 02, 2017, *Taylor and Francis Ltd.* doi: 10.1080/15360288.2017.1416440.
- [34] G. Eichenbaum *et al.*, ‘Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency?’, *J Opioid Manag*, vol. 3, no. 3, 2015.
- [35] R. Baron *et al.*, ‘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*, vol. 16, no. 5, pp. 600–619, Jun. 2016, doi: 10.1111/papr.12361.
- [36] R. Dart, T. Cicero, H. Surratt, A. Rosenblum, B. B. Bartelson, and E. H. Adams, ‘Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months’, *J Opioid Manag*, vol. 8, no. 6, pp. 395–402, 2012.
- [37] S. F. Butler, E. C. Mcnaughton, and R. A. Black, ‘Tapentadol Abuse Potential: A Postmarketing Evaluation Using a Sample of Individuals Evaluated for Substance Abuse Treatment’, 2014.
- [38] R. Buynak *et al.*, ‘Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study’, *Expert Opin Pharmacother*, vol. 11, no. 11, pp. 1787–1804, Aug. 2010, doi: 10.1517/14656566.2010.497720.
- [39] R. Sabatowski, R. Scharnagel, A. Gyllensvärd, and I. Steigerwald, ‘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 Ther*, vol. 3, no. 1, pp. 17–29, Jun. 2014, doi: 10.1007/s40122-014-0025-3.

- [40] C. Hartrick, I. Van Hove, J.-U. Stegmann, C. Oh, and D. Upmalis, ‘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.’, *Clin Ther*, vol. 31, no. 2, pp. 260–71, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.009.
- [41] B. Lange *et al.*, ‘Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain.’, *Adv Ther*, vol. 27, no. 6, pp. 381–99, Jun. 2010, doi: 10.1007/s12325-010-0036-3.
- [42] S. Schwartz *et al.*, ‘Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial.’, *Curr Med Res Opin*, vol. 27, no. 1, pp. 151–62, Jan. 2011, doi: 10.1185/03007995.2010.537589.
- [43] J.-U. Stegmann, H. Weber, A. Steup, A. Okamoto, D. Upmalis, and S. Daniels, ‘The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery’, *Curr Med Res Opin*, vol. 24, no. 11, pp. 3185–3196, Nov. 2008, doi: 10.1185/03007990802448056.
- [44] R. Kleinert, C. Lange, A. Steup, P. Black, J. Goldberg, and P. Desjardins, ‘Single Dose Analgesic Efficacy of Tapentadol in Postsurgical Dental Pain: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study’, *Anesth Analg*, vol. 107, no. 6, pp. 2048–2055, Dec. 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e31818881ca.
- [45] N. R. Haddaway, M. J. Page, C. C. Pritchard, and L. A. McGuinness, ‘PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis’, *Campbell Systematic Reviews*, vol. 18, no. 2, Jun. 2022, doi: 10.1002/cl2.1230.
- [46] Y. J. Chen, C. C. Chiang, P. J. Huang, J. Huang, K. Karcher, and H. Li, ‘Tapentadol immediate-release for acute postbunionectomy pain: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan’, *Curr Med Res Opin*, vol. 31, no. 11, pp. 2001–2009, Nov. 2015, doi: 10.1185/03007995.2015.1082992.
- [47] G. Yadav, G. Jain, A. Samprathi, A. Baghel, and D. Singh, ‘Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy’, *J*

Anaesthesiol Clin Pharmacol, vol. 32, no. 4, pp. 492–496, Oct. 2016, doi: 10.4103/0970-9185.168257.

- [48] R. Ffrench-O'Carroll *et al.*, 'A randomized controlled trial comparing tapentadol with oxycodone in non-breastfeeding women post elective cesarean section: Tapentadol vs. oxycodone post elective cesarean section', *Curr Med Res Opin*, vol. 35, no. 6, pp. 975–981, Jun. 2019, doi: 10.1080/03007995.2018.1550059.
- [49] S. Starčević *et al.*, 'Tapentadol Immediate Release (IR) versus Morphine Hydrochloride for Postoperative Analgesia of Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy—A Prospective Cohort Study', *Medicina (Lithuania)*, vol. 59, no. 10, Oct. 2023, doi: 10.3390/medicina59101800.
- [50] I. Srinivas, M. Gokulakrishnan, R. Sivakumar, and T. Sanjay, 'Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery', *Ann Card Anaesth*, vol. 18, no. 3, pp. 352–360, Jul. 2015, doi: 10.4103/0971-9784.159805.
- [51] X. Wang, S. W. Narayan, J. Penm, and A. E. Patanwala, 'Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release for Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis', May 01, 2020, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/AJP.0000000000000809.