



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Αλγολογία και Ανακουφιστική Παρηγορική Φροντίδα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση της Ταπενταδόλης στη μετεγχειρητική αναλγησία

Του

Παιδοκούκη Κωνσταντίνου

Τριμελής Επιτροπή

1^ο μέλος : Βογιατζάκη Θεοδοσία

2^ο μέλος: Αρναούτογλου Ελένη

3^ο μέλος: Αμανίτη Αικατερίνη

Αναπληρωματικό μέλος

Μπαρέκα Μεταξία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Βογιατζάκη Θεοδοσία

Λάρισα , 2023

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	4
Κύριο Μέρος.....	7
Κεφάλαιο 1: Φάρμακα και πόνος	7
1.1 Οπιοειδή φάρμακα	7
1.2 Τραμαδόλη.....	9
1.2.1 Μηχανισμοί δράσης τραμαδόλης	10
1.2.2 Συμβολή τραμαδόλης στον ανθρώπινο οργανισμό.....	11
1.2.3 Εφαρμογή της τραμαδόλης με επισκληρίδιο	12
1.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη τραμαδόλης.....	15
Κεφάλαιο 2: Ταπενταδόλη.....	17
2.1 Δράση της ταπενταδόλης.....	17
2.2 Μηχανισμοί πόνου και φαρμακολογία ταπενταδόλης.....	21
2.3 Πρακτική εφαρμογή της ταπενταδόλης.....	23
2.4 Χορήγηση ταπενταδόλης	24
Κεφάλαιο 3: Ταπενταδόλη και μετεγχειρητική αναλγησία	28
Συμπεράσματα	35
Βιβλιογραφία	37

Εισαγωγή

Ο οξύς πόνος μετά από χειρουργική επέμβαση είναι κοινός και σχετίζεται με σημαντικά κλινικά επακόλουθα. Μεταξύ ενός και τριών στους τέσσερις ασθενείς αναφέρουν ανεπαρκώς ελεγχόμενο, μέτριο έως σοβαρό πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση (McGrath, et al., 2004). Η αναποτελεσματική διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μιας ποικιλίας επιπλοκών (παραδείγματος χάριν φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, στεφανιαία ισχαιμία, ειλεός, κακή επούλωση πληγών, αϋπνία, χρόνιος πόνος και συναφείς αναπηρίες), καθυστέρηση αποχώρησης από νοσοκομείο, ενώ επίσης μπορεί να οδηγήσει σε απρογραμμάτιστη εισαγωγή/επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και να παρατείνει την μετεγχειρητική ανάρρωση (Awad & Chung, 2006).

Τα οπιούχα αποτελούν το πρότυπο φροντίδας για μέτριο έως σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο. Τα περισσότερα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη παράγουν αναλγησία ενεργοποιώντας τους υποδοχείς μ-οπιοειδών στους νευρώνες εντός της οδού μετάδοσης του πόνου. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες συνήθως συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, ζάλη και υπνηλία, που μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπεία του πόνου, σε μια προσπάθεια να ελαχιστοποιηθούν αυτά τα συμβάντα (Wheeler, et al., 2002).

Η ταπενταδόλη είναι ένα κεντρικά ενεργό αναλγητικό με διπλό τρόπο δράσης (δηλαδή, αγωνιστή υποδοχέα μ-οπιοειδών και αναστολή πρόσληψης νορεπινεφρίνης), που το διακρίνει από άλλα εμπορικά διαθέσιμα οπιοειδή (Tzschentke, et al., 2007). Η ταπενταδόλη έχει εγκριθεί σε διάφορες περιοχές του κόσμου, όπως οι ΗΠΑ, η ΕΕ, η Αυστραλία και ο Καναδάς, ως σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης για την ανακούφιση του οξέος πόνου σε ενήλικες, ως σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου σε ενήλικες και, στις ΗΠΑ, για τον νευροπαθητικό πόνο που σχετίζεται με τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Η ταπενταδόλη έχει επίσης εγκριθεί ως πόσιμο διάλυμα για την ανακούφιση του οξέος πόνου σε ενήλικες (ΗΠΑ και ΕΕ). Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με διάφορους τύπους μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου έδειξαν ότι η ταπενταδόλη άμεσης αποδέσμευσης παρέχει αναλγησία συγκρίσιμη με αυτή του καθαρού αγωνιστή οπιοειδούς μ, οξυκωδόνης άμεσης αποδέσμευσης, με βελτιωμένη γαστρεντερική ανεκτικότητα (χαμηλότερη συχνότητα ναυτίας, εμέτου, δυσκοιλιότητας) (Hale, et al., 2009).

Στην εμπειρία του πόνου και στη θεραπεία του έχουν αναφερθεί σημαντικές εθνικές διαφορές. Σε ορισμένες μελέτες, ασθενείς ασιατικής καταγωγής περιέγραψαν μεγαλύτερη ένταση μετεγχειρητικού πόνου, εξέφρασαν λιγότερες απαιτήσεις για αναλγησία και παρουσίασαν διαφορετικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με οπιοειδή (παραδείγματος χάριν λιγότερη αναπνευστική καταστολή, περισσότερος κνησμός), σε σύγκριση με τους λευκούς ασθενείς (Konstantatos, et al., 2012).

Οι νοραδρενεργικοί και σεροτονινεργικοί νευρώνες προέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος και καταλήγουν στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Αυτή η μονοαμινεργική οδός ρυθμίζει τη νωτιαία επεξεργασία του ερεθισμού μέσω του τμήματος της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης και αποδεικνύεται ωφέλιμη στη θεραπεία του πόνου. Πρώιμα πειραματικά στοιχεία έχουν επίσης δείξει ότι οι σεροτονινεργικοί νευρώνες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού εμπλέκονται στις αναλγητικές επιδράσεις των οπιούχων (Lipp, 1991). Μελέτες έχουν δείξει ότι μεγάλος αριθμός ασθενών υποφέρουν από μέτριο έως σοβαρό πόνο κατά τις πρώτες 24 έως 48 ώρες μετά την επέμβαση (Rawal, 2007). Η επιτυχία της περιπατητικής χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από τις αποτελεσματικές ρουτίνες διαχείρισης του μετεγχειρητικού πόνου.

Η εξοικονόμηση κόστους από τη χειρουργική επέμβαση εξωτερικών ασθενών μπορεί να ακυρωθεί με απρόβλεπτη εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ανεπαρκούς διαχείρισης αυτής της επιπλοκής ή/και φαρμακευτικών παρενεργειών, όπως ναυτία και έμετο (White, et al., 2007). Ανάλογα με την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου, η τρέχουσα διαχείριση περιλαμβάνει τη χρήση των αναλγητικών, όπως τα οπιούχα και/ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ως μέρος ενός ισορροπημένου αναλγητικού σχήματος. Τα οπιούχα, όταν χρησιμοποιούνται για την επίτευξη αποτελεσματικού ελέγχου του μετεγχειρητικού πόνου, αυξάνουν τον κίνδυνο ναυτίας, εμέτου και καταστολής (Pyatti & Gan, 2007). Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται επίσης στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου αλλά δεν είναι τόσο αποτελεσματικά όσο τα οπιούχα. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν ένζυμα που συνθέτουν φλεγμονώδεις προσταγλανδίνες και την παραγωγή αλγογονικών μεταβολιτών από τη δίοδο της λιποξυγενάσης. Ωστόσο, είναι επίσης σαφές ότι τα ΜΣΑΦ επάγουν την αναλγητική τους δράση μέσω άλλων μηχανισμών, όπως η απελευθέρωση σεροτονίνης (Kaye, et al., 2008).

Μελέτες έχουν εντοπίσει μια νέα κατηγορία φαρμάκων που μπορούν να προσφέρουν ανακούφιση από τον πόνο μέσω μηχανισμών δράσης που διαθέτουν ιδιότητες αναστολέα επαναπρόσληψης μονοαμίνης και αγωνιστή οπιούχων (Nossaman, et al., 2010). Αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται στην Ευρώπη για περισσότερα από 30 χρόνια, αλλά το συνθετικό με κεντρική δράση τα αναλγητικά, όπως η τραμαδόλη και η ταπενταδόλη, έχουν πλέον εγκριθεί για κλινική χρήση. Στοιχεία από μελέτες σε ζώα και κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η τραμαδόλη και το νέο συνθετικό, η ταπενταδόλη, παράγουν τα αποτελέσματα τους σε ζώα και ανθρώπους μέσω ενός συμπληρωματικού διπλού μηχανισμού δράση (Schröder, et al., 2010).

Η συγκεκριμένη εργασία μελετά το πλαίσιο της αξιοποίησης της ταπενταδόλης κατά τη μετεγχειρητική αναλγησία. Η εργασία ξεκινά από το γενικό μέρος των οπιοειδών, πραγματοποιεί μια γενική ανάλυση στα τραμαδόλη και καταλήγει με τη μελέτη της δράσης της ταπενταδόλης. Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας αποτελεί η ανάδειξη ενός νέου αναλγητικού φαρμάκου για την απαλοιφή παρελκόμενων αρνητικών επιδράσεων άλλων αναλγητικών.

Κύριο Μέρος

Κεφάλαιο 1: Φάρμακα και πόνος

Ο πόνος επηρεάζει τουλάχιστον το 20% έως 30% του πληθυσμού. Είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους λόγους για επισκέψεις ιατρών επαγγελματιών και ένα από τα πιο δαπανηρά προβλήματα υγείας. Περισσότερες από 70 εκατομμύρια χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται ετησίως και περισσότερο από το 80% των ασθενών αναφέρουν μετεγχειρητικό πόνο μέτριου έως σοβαρού (Woolf, 2004). Αυτός ο πόνος είναι οξύς και χρόνιος. Μπορεί να προκαλέσει ακόμη και αναπηρία ή επιπλέον και αυξημένη θνησιμότητα. Υπάρχει επίσης μια ανθρωπιστική επιθυμία για μείωση του πόνου που οδηγεί στην ανάπτυξη πολλών ιατρικών θεραπειών.

Τα οπιοειδή φάρμακα όπως η μορφίνη παρέχουν αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο, αλλά συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο παρενεργειών. Μία από τις κύριες αιτίες αυτού του προβλήματος είναι η υπερβολική εξάρτηση από αγωνιστές οπιοειδών και άλλες σχετικές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Αυτά τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη δόση και μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, εξάρτηση και ακόμη και γνωστική εξασθένηση. Επιπλέον, η χρήση ανοσοενισχυτικών οπιοειδών μειώνει τη συνολική ποσότητα οπιοειδών που χρησιμοποιείται χωρίς να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα. Αυτή η μέθοδος ονομάζεται πολυτροπική αναλγησία και είναι πιο δημοφιλής στους γιατρούς από άλλες εναλλακτικές (Kehlet, 1997).

Πολλές παραδοσιακές πολυτροπικές θεραπείες πόνου συνδυάζουν την ακεταμινοφαίνη με άλλα οπιοειδή, όπως η οξυκωδόνη και τα οπιοειδή. Συνδυασμοί που περιλαμβάνουν οπιοειδή συν ακεταμινοφαίνη συν ιβουπροφαίνη ή οξυκωδόνη συν ιβουπροφαίνη είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί στην ανακούφιση του πόνου. Νέα αναλγητικά διπλής δράσης όπως η ταπενταδόλη και η τραμαδόλη είναι διαθέσιμα και μπορεί να είναι πιο ανεκτά από τους παραδοσιακούς αγωνιστές οπιοειδών.

1.1 Οπιοειδή φάρμακα

Τα φάρμακα που παρέχουν ανακούφιση από τον πόνο παραμένουν η κύρια επιλογή για τη θεραπεία τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου πόνου. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ, η ακεταμινοφαίνη και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) είναι σημαντικές πρόσθετες επιλογές – με τους SSRI να είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη συμπληρωματική επιλογή για άτομα με κατάθλιψη για αποτελεσματικότερη

ανακούφιση από τον πόνο (Vadivelu, et al. 2013). Τα παυσίπονα με βάση τα οπιοειδή παρέχουν σημαντικά αποτελέσματα μείωσης του πόνου. Ωστόσο, πολλοί άνθρωποι πιστεύουν ότι αυτά τα φάρμακα έχουν επιζήμιες μακροπρόθεσμες παρενέργειες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν σοβαρή διάρροια και έμετο σε ασθενείς μετεγχειρητικά ή ναυτία και δυσκοιλιότητα σε ασθενείς με χρόνια πόνο. Αυτό συμβαίνει επειδή πολλοί άνθρωποι βρίσκουν αυτές τις παρενέργειες ενοχλητικές ή ακόμη και θανατηφόρες.

Σύμφωνα με τους Moore και McQuay, 2005, η ναυτία και ο έμετος που προκαλούνται από οπιοειδή σχετίζονται με την ενεργοποίηση νευρώνων στη ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων. Μερικοί ασθενείς μπορεί να υποφέρουν συχνά από γαστρεντερικά επεισόδια που παρεμβαίνουν στην επιτυχή διαχείριση του πόνου. Πολλοί ασθενείς επιλέγουν λιγότερο αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο είτε μειώνοντας είτε διακόπτοντας τη δόση οπιοειδών τους. Οι ασθενείς με δυσανεξία στα οπιοειδή επισκέπτονται συχνά τους γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης, τις κλινικές πόνου και τα επείγοντα. Αυτή η αυξημένη οικονομική επιβάρυνση για τη φροντίδα αυτών των ασθενών αντισταθμίζεται ελάχιστα από πολλούς από αυτούς που επιλέγουν να υποφέρουν σιωπηλά. Όσοι μιλούν συχνά έχουν γαστρεντερικά προβλήματα ή προβλήματα πόνου που σχετίζονται με το σχήμα τους με οπιοειδή (Crain & Shen, 2000). Οι αγωνιστές οπιοειδών μειώνουν τον πόνο που βιώνει κάποιος διεγείροντας τους υποδοχείς mu που βρίσκονται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Αν και αυτό ενισχύει την αποτελεσματικότητα των αγωνιστών mu, επιστρατεύει επίσης τους υποδοχείς mu του γαστρεντερικού σωλήνα - γεγονός που μειώνει την κινητικότητα του εντέρου και προκαλεί ειλεό μετά από χρήση οπιοειδών ή δυσλειτουργία του εντέρου σε άτομα που εκτίθενται σε αγωνιστές οπιοειδών (Leslie, 2007).

Μέχρι πρόσφατα, δεν έχουν αναπτυχθεί επιπρόσθετα οπιοειδή αναλγητικά από τότε που κυκλοφόρησε μια αναμόρφωση πριν από 25 χρόνια. Το Tapentadol είναι το πρώτο σε μια νέα σειρά ισχυρών παυσίπων για το κεντρικό νευρικό σύστημα διπλής δράσης. Δημιουργήθηκε από την Johnson and Johnson Pharmaceutical Research and Development στη Γερμανία σε συνεργασία με τη γερμανική εταιρεία Grunenthal. Μια άλλη διαφορά από τους καθαρούς αγωνιστές οπιοειδών είναι ότι το Tapentadol έχει δύο διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης—καθιστώντας την πρώτη φορά που επιτυγχάνεται αυτό σε ένα μόνο μόριο.

1.2 Τραμαδόλη

Ο Frankus και οι συνεργάτες του μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν το 1978 ότι η διάσπαση ενός μορίου 1-(μεθοξυφαινυλ)-2-(διμεθυλαμινομεθυλ)κυκλοεξαν-1-όλης στις μορφές cis και trans-ισομερών είχε ως αποτέλεσμα παρόμοιες γεωμετρικές μορφές. Ωστόσο, η trans-form τραμαδόλη βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική στη θεραπεία του πόνου από το αντίστοιχο cis. Περαιτέρω μελέτες σε πιθήκους, τρωκτικά και ανθρώπους έδειξαν ότι η ανάπτυξη εξάρτησης είναι δυνατή όταν μελετηθεί η τραμαδόλη (Yanagita, 1978). Ο στενός ξάδερφος της κωδεΐνης, η τραμαδόλη, παρουσιάζει κάποια αποτελέσματα ανακούφισης του πόνου μέσω της επιστράτευσης των υποδοχέων mu-opioid. Ωστόσο, ο μεταβολισμός της τραμαδόλης παράγει 1-O-δεσμεθυλ-τραμαδόλη, η οποία δείχνει ακόμη ισχυρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα οπιοειδών (Dayer, et al. 1997). Αυτός ο ενεργός μεταβολίτης συμβάλλει στην αναλγητική δράση της τραμαδόλης (O'Leary, et al. 1997).

Η τραμαδόλη έχει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά δεν αλληλεπιδρά με τους ίδιους υποδοχείς οπιοειδών όπως η μορφίνη. Αντίθετα, η τραμαδόλη αλληλεπιδρά με τα συστήματα επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης. Έχει επίσης χαμηλή συγγένεια για O- και N-απομεθυλίωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή σε θειικά και γλυκουρονίδια. Αυτές οι αντιδράσεις αποτελούν τους κύριους τρόπους μεταβολισμού της τραμαδόλης στον οργανισμό. Ορισμένοι μεταβολίτες του οπιοειδούς τραμαδόλη μπορεί να είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικοί από το μητρικό φάρμακο. Η τραμαδόλη μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 του σώματος, συγκεκριμένα το 2D6, γι' αυτό και έχει μεγαλύτερο χρόνο αποβολής κατά μέσο όρο 6 ώρες. Αυτό εξηγείται από τους Grod και Sablotzki το 2004. Η τραμαδόλη είναι ένα ισχυρό οπιοειδές που ανακουφίζει από πόνο παρόμοιο με τη μεπεριδίνη και μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο λόγω κακής καρδιαγγειακής λειτουργίας μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά ή στον θώρακα. Μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμο σε ασθενείς που αντενδείκνυνται για ΜΣΑΦ λόγω καταστάσεων όπως ο κολικός των χοληφόρων ή νεφρού, ο πόνος στον τοκετό ή το τραύμα (Grono & Sablotzki, 2004). Η τραμαδόλη είναι ένα αποτελεσματικό και καλά ανεκτό αναλγητικό, ικανό να μειώνει τον πόνο που προκαλείται από άλλες καταστάσεις όπως ο κολικός του νεφρού ή των χοληφόρων.

1.2.1 Μηχανισμοί δράσης τραμαδόλης

Οι μηχανισμοί των οπιοειδών της τραμαδόλης έχει αποδειχθεί ότι επάγουν την καταστολή του πόνου ή τη μείωση της ανοχής στον πόνο. Επιπλέον, η επαγόμενη από τραμαδόλη αναισθησία σε τρωκτικά μπορεί να αποκλειστεί από ανταγωνιστές οπιοειδών — υποδηλώνοντας διασταυρούμενη ανοχή στον πόνο. Οι Nossaman et al (2010) δήλωσαν ότι αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η τραμαδόλη έχει μια καθαρή αγωνιστική δράση οπιοειδών χωρίς ανταγωνιστικές ιδιότητες. Ομοίως, τα ζώα που είναι ανεκτικά στη μορφίνη δεν παρουσιάζουν σημεία στέρησης οπιοειδών όταν τους χορηγείται τραμαδόλη. Αυτό υποδηλώνει ότι η τραμαδόλη είναι ένας αγωνιστής οπιοειδών με ελάχιστες παρενέργειες, όπως αναπνευστική καταστολή και δυσκοιλιότητα (Lehmann and Nossaman 1990). Ωστόσο, παρά αυτές τις προκλινικές φαρμακολογικές μελέτες σχετικά με τα οπιοειδή, οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δεν έχουν βρει σημαντικές παρενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση τραμαδόλης - όπως δυσκοιλιότητα και αναπνευστική καταστολή - όπως έχουν παρατηρήσει άλλες μελέτες οπιοειδών (Lehmann et al 1989). Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση τραμαδόλης έχει μικρή έως καθόλου επίδραση στην ανάπτυξη ανοχής. Επίσης, δεν αυξάνει την πιθανότητα να βιώσετε ευφορία ή ψυχολογική εξάρτηση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αυτά τα αποτελέσματα της τραμαδόλης οφείλονται κατά κύριο λόγο στον μηχανισμό του υποδοχέα mu-οπιοειδών.

Η ναλοξόνη είναι ανταγωνιστής οπιοειδών. αναστέλλει την αναλγητική δράση της τραμαδόλης. Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα είναι μόνο εν μέρει αποτελεσματικό, υποδηλώνοντας έναν δεύτερο μηχανισμό δράσης. Αυτό προτάθηκε από μελέτες το 1904 που έδειξαν ότι η επινεφρίνη που χορηγείται στο νωτιαίο μυελό θα μπορούσε να εμποδίσει τις αποκρίσεις στην απώλεια θερμοκρασίας στη γάτα. Μεταγενέστερη έρευνα των Devor, et al. βρήκε ισχυρή αντιερεθιστική δράση σε ποντίκια, αρουραίους, γάτες και πρωτεύοντα θηλαστικά όταν δοκιμάστηκε με διάφορους συμπαθομιμητικούς παράγοντες (1994). Οι αγωνιστές άλφα-2 όπως η κλονιδίνη μειώνουν τον πόνο στους ανθρώπους που τους λαμβάνουν. Αυτό συμβαίνει επειδή αυτές οι ίνες ανταποκρίνονται ιδιαίτερα στη νορεπινεφρίνη και στη συμπαθητική διέγερση. Επιπλέον, η χορήγηση επιβλαβών ουσιών σε νευρικές ίνες C αυξάνει τη διέγερσή τους. Ειδικοί ανταγωνιστές σεροτονίνης εμποδίζουν την αναλγητική απόκριση. Ο αποκλεισμός της επαναπρόσληψης σεροτονίνης στο νευρικό σύστημα και η αυξημένη έκκριση σεροτονίνης μπορούν να επιτευχθούν με την τραμαδόλη.

Ένα πείραμα που διεξήχθη σε εθελοντές που υπέφεραν από πόνους διαπίστωσε ότι ορισμένοι θα μπορούσαν να μεταβολίσουν την τραμαδόλη για να παράγουν αναλγητικό αποτέλεσμα. Αυτή η οδός μεταβολισμού εκτελείται μέσω της ενζυμικής οδού CYP2D6. Ωστόσο, η τραμαδόλη είχε επίσης μια μονοαμινεργική δράση (που προκαλεί ανακούφιση από τον πόνο) από μόνη της (Enggaard, et al., 2006). Μια σχετική μελέτη που περιελάμβανε εθελοντές που υπέφεραν από πειραματικό πόνο διαπίστωσε ότι εκείνοι που μπορούσαν να μεταβολίσουν την τραμαδόλη είχαν υψηλότερα όρια στον πόνο από εκείνους που δεν μπορούσαν (Poulsen, et al., 1996). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη σημασία του πρωτεύοντος μεταβολίτη της τραμαδόλης O-desmethyl-tramadol στα αναλγητικά αποτελέσματα του φαρμάκου. Κάποιος προσδιόρισε ότι η παροξετίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, μπορεί να μειώσει τα αποτελέσματα μείωσης του πόνου της τραμαδόλης χωρίς να εξαλείψει την ικανότητά της να ανακουφίζει εντελώς τον πόνο. Ένας άλλος βρήκε ότι το CYP2D6, η οδός ενζύμου που χρησιμοποιεί η τραμαδόλη για να δημιουργήσει το O-δεσμεθυλ-τραμαδολέρ, είναι ζωτικής σημασίας για την αναλγητική δράση της τραμαδόλης.

1.2.2 Συμβολή τραμαδόλης στον ανθρώπινο οργανισμό

Η Schenck & Arend πραγματοποίησαν μια ανοιχτή πολυκεντρική δοκιμή για την τραμαδόλη στην Ευρώπη. Διαπίστωσαν ότι ο παράγοντας μείωσης του πόνου ήταν αποτελεσματικός και καλά ανεκτός και στις τρεις μεθόδους χορήγησης: ενδομυϊκή ένεση, υπόθετο ή ενδοφλέβια. Περισσότεροι από 840 ασθενείς αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη, με τους περισσότερους συμμετέχοντες να αισθάνονται ανακούφιση από τον πόνο σε μόλις 30 λεπτά και έως και 7 ώρες χρόνου εκτέλεσης. Πολλές πρόσθετες κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη με παρόμοια αποτελέσματα (πρώιμες κλινικές μελέτες). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της τραμαδόλης ήταν η υπνηλία. Περιστασιακά, οι ασθενείς παρουσίασαν παροδικές εξάψεις μετά τη λήψη IV ενέσεων του φαρμάκου. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 23 μαιευτικούς ασθενείς εξέτασε επίσης τη μεπεριδίνη έναντι της τραμαδόλης. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με φυσικούς πόνους τοκετού. Τόσο η τραμαδόλη όσο και η μεπεριδίνη παράγουν παρόμοια επίπεδα ανακούφισης από τον πόνο όταν χορηγούνται παρεντερικά. Δεν έχουν αναφερθεί αρνητικές παρενέργειες για τη μητέρα ή το μωρό μετά από αυτές τις χορηγήσεις (Bitsch, et al., 1980). Επιπλέον, μια μελέτη σε 40 ασθενείς τοκετού διαπίστωσε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των 100 mg τραμαδόλης ή μεπεριδίνης ήταν ισοδύναμες (Nossaman, et al., 2010). Η τραμαδόλη μείωσε τον

τοκετό κατά περίπου 10 λεπτά. Σε σύγκριση με τη μεπεριδίνη, ο τοκετός συντομεύεται κατά το ήμισυ περίπου της διάρκειας. Η αναλγησία τοκετού ξεκίνησε περίπου 10 λεπτά μετά τη χορήγηση τραμαδόλης και διήρκεσε 2 ώρες. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, παρατηρήθηκε λιγότερη κόπωση και υπνηλία.

Μια κλινική μελέτη που διεξήχθη χρόνια μετά από μια χειρουργική επέμβαση αποκάλυψε ότι η τραμαδόλη παρείχε επαρκή ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδικασίες που αφορούσαν την καρδιά, τους πνεύμονες και/ή την κοιλιά τους. Αυτό περιελάμβανε διαδικασίες που αφορούσαν τα μεγάλα αγγεία στο καρδιαγγειακό σύστημα και το στομάχι ή τους πνεύμονες (Lebedeva, et al., 1989). Σε περισσότερους από 200 ασθενείς σε αυτή τη μελέτη χορηγήθηκε τραμαδόλη. Πολλοί ασθενείς ανέφεραν αναπνευστική καταστολή και καταστολή, αλλά αυτές οι επιδράσεις θεωρήθηκαν αποδεκτές. Μετά τη νοσηλεία, η τραμαδόλη βελτίωσε σημαντικά την αποτελεσματικότητα του μηχανικού αερισμού για ασθενείς που τον χρειάζονταν. Επίσης ελαχιστοποίησε τις παρενέργειες όπως αυξημένο μυϊκό τρόμο και αλλοιωμένη συνείδηση σε αυτούς τους ασθενείς.

Αρκετές πρώιμες μελέτες περιελάμβαναν τη χρήση της τραμαδόλης χορηγούμενης με συνεχή τρόπο ή με ελεγχόμενη από τον ασθενή φαρμακευτική αγωγή. Σε μία από αυτές τις μελέτες συμμετείχαν 20 ασθενείς της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων I ή II μεταξύ 20 και 60 ετών, οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε γυναικολογικές επεμβάσεις ενώ ήταν αναισθητός και υπό γενική αναισθησία (Jellinek et al, 1990). Οι βαθμολογίες τόσο του πόνου όσο και της αποτελεσματικής αναλγησίας μειώθηκαν σημαντικά σε λιγότερο από 6 ώρες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό ή την αρτηριακή πίεση. Οι Jellinek et al., 1990 ανέφεραν ότι τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν τέλεια (συγκρίσιμα με τις αρχικές βαθμολογίες) αφού οι δύο ομάδες έλαβαν θεραπεία. Κατά την αρχική φάση της μελέτης, πολλοί ασθενείς παρουσίασαν ναυτία και έμετο μετά τη λήψη τραμαδόλης. Αυτό παρατηρήθηκε με σταθερά επίπεδα οξυγόνου και επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα.

1.2.3 Εφαρμογή της τραμαδόλης με επισκληρίδιο

Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Fu et al., βρέθηκε ότι η επισκληρίδιος χορήγηση τραμαδόλης είχε μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό. Αυτό περιελάμβανε τη λήψη του φαρμάκου σε χαμηλές, μεσαίες και υψηλές δόσεις. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονταν

έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου και σε 42 χειρουργικούς ασθενείς χορηγήθηκαν αυτές οι διαφορετικές δόσεις (25, 50 και 75 mg). Περίπου το 27% των ασθενών στην ομάδα των 25 mg παρουσίασαν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο. Ωστόσο, οι υπόλοιποι ασθενείς χρειάζονταν τουλάχιστον μία επιπλέον δόση των 25 mg τραμαδόλης για να ανακουφίσουν τον πόνο τους με αποτελεσματικό τρόπο (Fu, et al., 1991). Οι συχνές παρενέργειες της λήψης τραμαδόλης περιλαμβάνουν ζάλη, ναυτία και ξηροστομία. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε χειρουργική θεραπεία της σκολίωσης συμμετείχαν 20 ασθενείς, χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε 25 mg τραμαδόλης τρεις φορές την ημέρα, ενώ η άλλη ομάδα δεν έλαβε τραμαδόλη (Otto, et al., 1991). Οι ομάδες των 50 mg και 75 mg παρουσίασαν παρόμοια οφέλη, όπως μειωμένες βαθμολογίες πόνου και παρατεταμένη διάρκεια ανακούφισης από τον πόνο. Πριν κλείσει την περιτονία, ένας ορθοπεδικός χειρουργός τοποθέτησε έναν επισκληρίδιο καθετήρα. Μετά την ανάρρωση από τη γενική αναισθησία και την ενδοτραχειακή αποσωλήνωση, οι ειδικοί αξιολογούν την κινητική λειτουργία όλων των άκρων. Στη συνέχεια, χορηγούν επισκληρίδιο βουπιβακαΐνη με ρυθμό 4 έως 8 mL την ώρα. Αυτό συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο ανακούφισης από τον πόνο καθώς και αποδεκτή αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός. Στους ασθενείς χορηγήθηκε πιριτραμίδη ή τραμαδόλη, που είναι οπιούχο όπως η μορφίνη. Αυτό τους βοήθησε να αντιμετωπίσουν την ανεπαρκή ανακούφιση από τον πόνο. Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν την ίδια ποσότητα αποτελεσματικής ανακούφισης από τον πόνο. Ωστόσο, 4 από τους 9 ασθενείς δεν έλαβαν επισκληρίδιο ή συστηματική ανακούφιση από τον πόνο με οπιοειδή. Δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική από τους νεότερους ασθενείς. Επίσης παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά περιεγχειρητικής νοητικής δυσλειτουργίας (Fuchs, 1992). Ως εκ τούτου, προηγούμενες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών με επισκληρίδιο αναλγησία. Πριν από τη θεραπεία, σε 52 ηλικιωμένους ασθενείς σε καθιστή θέση τοποθετήθηκαν επισκληρίδιοι καθετήρες. Την επόμενη μέρα, 20 έως 25 mL 0,5% βουπιβακαΐνης χορηγήθηκαν μέσω του καθετήρα, αφού οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καταστολή με μικρές δόσεις προποφόλης για χειρουργική επέμβαση. Η νοσοκόμα Anastasia Fuchs πιστεύει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν μετεγχειρητική επισκληρίδιο αναισθησία με τραμαδόλη υποφέρουν από ελάχιστη έως καθόλου νοητική ανεπάρκεια ή αναπνευστική δυσκολία. Πιστεύει επίσης ότι οι ασθενείς που

λαμβάνουν επισκληρίδιο μορφίνη υποφέρουν από ναυτία και έμετο όταν εμφανίστηκαν τα πρώτα συμπτώματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έλαβαν έγκαιρη κινητοποίηση — μαζί με τη χορήγηση της τραμαδόλης — όταν εμφανίστηκαν τα πρώτα συμπτώματα.

20 ασθενείς στη μελέτη του Baraka, et al. αξιολογήθηκαν σχετικά με τις επιδράσεις της επισκληρίδιου μορφίνης ή της τραμαδόλης στην ανακούφιση από τον πόνο μετά την επέμβαση. Η επισκληρίδιος μορφίνη και η τραμαδόλη αναμίχθηκαν με 10 mL διαλύματος για να δημιουργηθεί ένα αναλγητικό μίγμα. Για τις χειρουργικές επεμβάσεις τους, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία με οσφυϊκή επισκληρίδιο ένεση λιδοκαΐνης. Το δεύτερο μέρος της μελέτης περιελάμβανε ανάμειξη επισκληρίδιου μορφίνης ή τραμαδόλης με 10 mL διαλύματος για 90 άλλους ασθενείς — 90 συνολικά. Η επισκληρίδιος μορφίνη μειώνει μόνο τα μετεγχειρητικά επίπεδα PaO₂ του ασθενούς. Η επισκληρίδιος τραμαδόλη, η οποία δεν έχει παρενέργειες, μειώνει τη βαθμολογία πόνου των ασθενών έως και 1,4. Αυτό σημαίνει ότι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν παρατεταμένη ανακούφιση από τον πόνο χωρίς σημαντικές επιπλοκές. Επιπλέον, οι Baraka et al. ανέφερε ότι οι μέσες ωριαίες βαθμολογίες πόνου κυμαίνονταν από 0,2 έως 1,4 για όλους τους ασθενείς (1993).

Σε μια κλινική μελέτη, σε 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά έλαβαν 10 mL βουπιβακαΐνης 0,25%. Αφού λήφθηκε υπόψη η αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης, οι ασθενείς στην ομάδα των 100 mg ανέφεραν σημαντικά υψηλότερη ναυτία και έμετο από εκείνους των ομάδων των 50 mg ή των τοπικών αναισθητικών. Συγκριτικά, οι ασθενείς στην ομάδα τραμαδόλης των 100 mg είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες πόνου από τις άλλες 3 ομάδες (Delilkan and Vijayan, 1993). Τα αποτελέσματα της τραμαδόλης στη μετεγχειρητική ανακούφιση από τον πόνο δοκιμάστηκαν σε μια μελέτη θωρακοτομής. Μία εφάπαξ δόση 150 mg IV του φαρμάκου χορηγήθηκε σε ασθενείς και συγκρίθηκε με μία εφάπαξ επισκληρίδιο ένεση μορφίνης 150 mg. Και οι δύο ομάδες έλαβαν επαρκή ανακούφιση από τον πόνο, χωρίς σημαντικές διαφορές στη βαθμολογία PCA ή στην ποσότητα μορφίνης που καταναλώθηκε. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μορφίνη, εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με τραμαδόλη εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα PaO₂ και χαμηλότερα επίπεδα PaCO₂. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με επισκληρίδιο μορφίνη, οι ασθενείς που έλαβαν μια εφάπαξ δόση 150 mg τραμαδόλης παρείχαν καλύτερη ανακούφιση από τον

μετεγχειρητικό πόνο κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά την επέμβαση. Αυτό οδήγησε σε λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές για τους ασθενείς και ευκολία χορήγησης για τους γιατρούς (James et al., 1996). Η επισκληρίδιος τραμαδόλη έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έλαβαν καισαρική τομή υπό επισκληρίδιο αναισθησία. Οι ασθενείς με επισκληρίδιο έλαβαν ένα μείγμα 50 mg τραμαδόλης αναμεμιγμένο με 2% λιδοκαΐνη και 0,02% επινεφρίνη. Σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μόνο λιδοκαΐνη, οι ασθενείς που έλαβαν τραμαδόλη με επινεφρίνη ανέφεραν μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία. Αυτό παρατηρήθηκε σε περίπου 15 ώρες θεραπείας αντί για 2,5 ώρες για την ομάδα μόνο με λιδοκαΐνη. Ομοίως, οι συμπεριφορές των βρεφών βρέθηκαν να είναι πανομοιότυπες και στις δύο ομάδες (Pan et al. 1997).

1.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη τραμαδόλης

Το 1994, η συμβουλευτική επιτροπή κατάχρησης φαρμάκων της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων συνέστησε ότι η τραμαδόλη θα μπορούσε να προωθηθεί ως αναλγητικό φάρμακο με βάση εκτεταμένα προκλινικά, κλινικά και ευρωπαϊκά επιδημιολογικά δεδομένα (Senay, et al., 2003). Ωστόσο, για προστασία από απροσδόκητα υψηλά επίπεδα κατάχρησης στις Ηνωμένες Πολιτείες, διορίστηκε μια ανεξάρτητη συντονιστική επιτροπή για την παρακολούθηση της κατάχρησης/εξάρτησης. Κατά τη διάρκεια αυτού του έργου επιτήρησης, η επιτροπή έλαβε αναφορές απόσυρσης μετά από απότομη διακοπή της τραμαδόλης και σε ορισμένες περιπτώσεις μετά από μειώσεις της δόσης (Senay, et al., 2003). Ωστόσο, η στέρηση συνέβη και στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα στέρησης ήταν συγκρίσιμα με τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν με τη στέρηση οπιοειδών, αλλά ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύονταν από συμπτώματα που δεν παρατηρούνται κανονικά, όπως παραισθήσεις, παράνοια, ακραίο άγχος, κρίσεις πανικού, σύγχυση και ασυνήθιστες αισθητηριακές εμπειρίες, όπως μούδιασμα και μυρμήγκιασμα σε ένα ή περισσότερα άκρα (Senay, et al., 2003). Ωστόσο, η τραμαδόλη έχει προταθεί ως χρήσιμη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αποτοξίνωση από οπιοειδή.

Η τραμαδόλη είναι ένα ρακεμικό μείγμα 2 εναντιομερών που εμφανίζει διαφορετικές συγγένειες για διάφορους υποδοχείς. Η (+)τραμαδόλη είναι εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων m-οπιούχων και κατά προτίμηση αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, ενώ η (-) τραμαδόλη αναστέλλει κυρίως την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης (Dayer, et al., 1997). Το σύνδρομο σεροτονίνης μπορεί να αναπτυχθεί

με τη χρήση τραμαδόλης και ταπενταδόλης και τα φάρμακα δεν πρέπει να συνδυαστούν με σεροτονινεργικά φάρμακα, όπως αναστολείς εκλεκτικής επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αναστολείς εκλεκτικής επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε υπερ-αντανακλαστικότητα, μυϊκή απώλεια συντονισμού, κώμα και θάνατο (Vadivelu, et al., 2010).

Κεφάλαιο 2: Ταπενταδόλη

2.1 Δράση της ταπενταδόλης

Η ταπενταδόλη 3-[(1R,2R)-3-(διμεθυλαμινο)-1-αιθυλ-2-μεθυλπροπυλ]φαινόλη είναι το δεύτερο κλινικά εγκεκριμένο, κεντρικής δράσης αναλγητικό με 2 μηχανισμούς δράσης σε ένα μόνο μόριο: αγωνιστικότητα μ -οπιοειδών και αναστολή επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Το 2008, η FDA ενέκρινε την υδροχλωρική ταπενταδόλη για από του στόματος θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών (Nossaman, et al., 2010) Το φάρμακο έχει ταξινομηθεί ως ελεγχόμενη ουσία με πρόγραμμα II. Η ταπενταδόλη διαφέρει από την τραμαδόλη με πολλούς σημαντικούς τρόπους. Η τραμαδόλη είναι ένα ρακεμικό μείγμα ενός (+)- και ενός (-)-εναντιομερούς, ενώ η ταπενταδόλη είναι μια μη ρακεμική ένωση. Επιπλέον, σε αντίθεση με την τραμαδόλη, η ταπενταδόλη δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες (Tzschentke, et al., 2009). Η τραμαδόλη είναι ένα προφάρμακο που απαιτεί μετασχηματισμό από το σύμπλεγμα του κυτοχρώματος P450 στη μεταβολικά δραστική Ο-δεσμεθυλ-τραμαδόλη. Επομένως, η ταπενταδόλη μπορεί να αναμένεται να προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της τραμαδόλης. Μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα δείχνουν ότι η ταπενταδόλη είναι εξίσου αποτελεσματική με την οξυκωδόνη ή τη μορφίνη, με χαμηλότερη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (Lange, et al., 2010).

Για να χαρακτηριστεί η απορρόφηση, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του αναλγητικού από το στόμα με κεντρική δράση στον άνθρωπο έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες με ταπενταδόλη (Terlinden, et al., 2007). Τέσσερα υγιή άρρενα άτομα έλαβαν μία εφάπαξ δόση 100 mg από το στόμα μιας ραδιοσημασμένης HCl 3-[¹⁴C]ταπενταδόλης για αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου και το ισοζύγιο απέκκρισης του ραδιοάνθρακα. Η από του στόματος απορρόφηση της ταπενταδόλης ήταν ταχεία· το φάρμακο ήταν κυρίως παρόν στον ορό με τη μορφή συζευγμένων μεταβολιτών και η απέκκριση του ραδιοάνθρακα ήταν ταχεία, εντός 5 ημερών. Η απέκκριση ήταν αποκλειστικά νεφρική, ενώ Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή κλινικά σχετικές αλλαγές σε ζωτικά σημεία, εργαστηριακές μετρήσεις ή ευρήματα φυσικής εξέτασης (Terlinden, et al., 2007). Η ταπενταδόλη αξιολογήθηκε επίσης για επαγωγή και αναστολή αρκετών ενζύμων του κυτοχρώματος P450 in vitro και προσδιορίστηκε για δέσμευση πρωτεϊνών. Το συμπέρασμα ήταν ότι

δεν ήταν πιθανό να εμφανιστούν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων μέσω κανενός μηχανισμού.

Σε κλινικές μελέτες, η ταπενταδόλη συγκρίθηκε με τις τυπικές δόσεις μορφίνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαγωγή τρίτου γομφίου κάτω γνάθου (Kleinert, et al., 2008). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ, από του στόματος δόσεις ταπενταδόλης (25, 50, 75, 100 ή 200 mg), θεικής μορφίνης (60 mg), ιβουπροφαίνη (400 mg) ή εικονικό φάρμακο. Τετρακόσιοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία και ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οι βαθμολογίες ανακούφισης πόνου με θεική μορφίνη (60 mg) ήταν μεταξύ των δόσεων ταπενταδόλης των 100 και 200 mg. Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου ήταν χαμηλότερη με όλες τις δόσεις ταπενταδόλης σε σύγκριση με τη θεική μορφίνη (60 mg), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Μια από του στόματος δόση ταπενταδόλης 75 mg ή μεγαλύτερη ήταν αποτελεσματική στη μείωση του μετεγχειρητικού οδοντικού πόνου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν καλά ανεκτές σε σύγκριση με τη μορφίνη (Kleinert, et al., 2008).

Σε μια δεύτερη κλινική μελέτη, η ταπενταδόλη μελετήθηκε ως σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης σε ασθενείς με μετεγχειρητικό ορθοπεδικό πόνο (Stegmann, et al., 2008). Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης II σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση bunienectomy, 269 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταπενταδόλη (50 ή 100 mg), οξυκωδόνη (10 mg) ή εικονικό φάρμακο. Αν και η ταπενταδόλη παρείχε παρόμοια ποσοστά αναλγητικής αποτελεσματικότητας, η ταπενταδόλη (δόση 50 mg) συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά ναυτίας (46,3% έναντι 71,6% για την οξυκωδόνη [10 mg]), ζάλη (32,8% έναντι 56,7%), έμετο (16,4% έναντι 38,8%) και δυσκοιλιότητα (6,0% έναντι 17,9%) αλλά με παρόμοια ποσοστά υπνηλίας (28,4% έναντι 26,9%) σε σύγκριση με την οξυκωδόνη (10 mg). Και οι δύο δόσεις ταπενταδόλης ήταν αποτελεσματικές για την ανακούφιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου, αλλά παρατηρήθηκε βελτιωμένος ρυθμός γαστρεντερικής ανεκτικότητας με τη χαμηλότερη δόση ταπενταδόλης (50 mg) σε σύγκριση με οξυκωδόνη (10 mg) (Stegmann, et al., 2008).

Σε άλλο ορθοπεδικό πληθυσμό, η ταπενταδόλη αξιολογήθηκε ως προς την ανεκτικότητα σε σχέση με την οξυκωδόνη και για την επίπτωση των συμπτωμάτων στέρησης και της έντασης του πόνου σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη στη

διαχείριση του πόνου στη μέση ή του οστεοαρθρικού πόνου (ισχίο ή γόνατο), χρησιμοποιώντας ένα ευέλικτο δοσολογικό πρόγραμμα σε 90 ημέρες (Hale, et al., 2009). Η τυχαία αντιστοίχιση 878 ασθενών έγινε σε αναλογία 4:1 για τη λήψη ταπενταδόλης (50 ή 100 mg, κάθε 4-6 ώρες, από το στόμα) ή οξυκωδόνης (10 ή 15 mg, κάθε 4-6 ώρες, από το στόμα), αντίστοιχα. Σε αυτήν την κλινική μελέτη, μόνο 391 ασθενείς (57,6%) στην ομάδα της ταπενταδόλης και 86 ασθενείς (50,6%) στην ομάδα της οξυκωδόνης ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οι μετρήσεις της έντασης του πόνου έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα για την ταπενταδόλη και την οξυκωδόνη. Γαστρεντερικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (18,4% έναντι 29,4%), του έμετου (16,9% έναντι 30,0%) και της δυσκοιλιότητας (12,8% έναντι 27,1%), αναφέρθηκαν από το 44,2% των ασθενών που έλαβαν ταπενταδόλη και το 63,5% όσων έλαβαν οξυκωδόνη αντίστοιχα (Hale, et al., 2009). Συμβάντα από το νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ζάλης (18% έναντι 17%), του πονοκεφάλου (12% έναντι 10%) και της υπνηλίας (10% έναντι 9%), αναφέρθηκαν από το 37% των ασθενών που έλαβαν ταπενταδόλη και το 37% των ασθενών που έλαβαν οξυκωδόνη, αντίστοιχα. Οι αναλογίες πιθανοτήτων (ταπενταδόλη/οξυκωδόνη) έδειξαν ότι οι περιπτώσεις υπνηλίας και ζάλης ήταν παρόμοιες, ενώ η ναυτία, ο έμετος και η δυσκοιλιότητα ήταν σημαντικά λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με την ταπενταδόλη. Το πρότυπο των συμπτωμάτων στέρησης υποδηλώνει ότι η μείωση του φαρμάκου μπορεί να μην είναι απαραίτητη μετά από θεραπεία 90 ημερών. Σε αυτή τη μελέτη 90 ημερών, η ταπενταδόλη συσχετίστηκε με βελτιωμένη γαστρεντερική ανεκτικότητα σε σύγκριση με την οξυκωδόνη (Hale, et al., 2009).

Σε άλλη ορθοπεδική μελέτη, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα της ταπενταδόλης μελετήθηκε σε ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης άρθρωσης λόγω ασθένειας της άρθρωσης τελικού σταδίου (Hartrick, et al., 2009). Σε αυτή τη 10ήμερη, φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο πόνο οστεοαρθρίτιδας που ήταν υποψήφιοι για πρωτογενή αντικατάσταση του ισχίου ή του γόνατος ως αποτέλεσμα τελικού σταδίου εκφυλιστικής νόσου των αρθρώσεων, οι ασθενείς έλαβαν ταπενταδόλη (50 mg ή 75 mg), οξυκωδόνη (10 mg) ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 έως 6 ώρες κατά τις ώρες εγρήγορσης. Το άθροισμα της διαφοράς έντασης πόνου σε διάστημα 5 ημερών ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε όσους έλαβαν ταπενταδόλη (50 mg και 75 mg) και οξυκωδόνη (10 mg) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Αν και η αποτελεσματικότητα

της ταπενταδόλης (50 mg και 75 mg) δεν ήταν κατώτερη από εκείνη της οξυκωδόνης (10 mg), η συχνότητα εμφάνισης επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, έμετος και δυσκοιλιότητα, ήταν σημαντικά χαμηλότερη και για τις δύο δόσεις ταπενταδόλης σε σύγκριση με οξυκωδόνη (Hartrick, et al., 2009).

Τα σκευάσματα εκτεταμένης αποδέσμευσης της ταπενταδόλης μελετήθηκαν για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του σκευάσματος στη διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής χρόνιας οσφυαλγίας (Buynak, et al., 2010). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 981 ασθενείς κατά τη λήψη ταπενταδόλης 100 έως 250 mg δύο φορές την ημέρα και οξυκωδόνη HCl ελεγχόμενης απελευθέρωσης 20 έως 50 mg δύο φορές την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για περίοδο 15 εβδομάδων μετά από περίοδο τιτλοδότησης 3 εβδομάδων σε περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η ταπενταδόλη μείωσε σημαντικά τη μέση ένταση του πόνου καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ταπενταδόλη συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκλήθηκαν από τη θεραπεία σε σύγκριση με την οξυκωδόνη ελεγχόμενης απελευθέρωσης. Οι πιθανότητες εμφάνισης δυσκοιλιότητας ή ναυτίας και/ή εμέτου ήταν σημαντικά χαμηλότερες με την ταπενταδόλη από ό,τι με την οξυκωδόνη. Η ταπενταδόλη (100–250 mg δύο φορές την ημέρα) ανακούφισε αποτελεσματικά από μέτρια έως σοβαρή χρόνια οσφυαλγία για 15 εβδομάδες και είχε καλύτερη γαστρεντερική ανεκτικότητα από την οξυκωδόνη HCl CR (20–50 mg δύο φορές την ημέρα) (Buynak, et al., 2010).

Στη διαχείριση του πόνου, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν οι επιδράσεις άλλων κοινώς χορηγούμενων αναλγητικών, όπως η ακεταμινοφαίνη, η ναπροξένη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, στη φαρμακοκινητική της ταπενταδόλης. Μια μελέτη διασταύρωσης διπλής κατεύθυνσης σε 24 ενήλικες και μια μελέτη διασταύρωσης 3 κατευθύνσεων σε 38 ενήλικες διεξήχθησαν παρουσία μιας εφάπαξ δόσης ταπενταδόλης άμεσης αποδέσμευσης (80 mg) όταν χορηγήθηκε ως εφάπαξ από του στόματος δόση μόνη της (167). Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλλαγές που να σημειώθηκαν στις συγκεντρώσεις ταπενταδόλης στον ορό σε υγιείς ανθρώπους εθελοντές και οι ερευνητές συνέστησαν ότι δεν δικαιολογούνται προσαρμογές της δοσολογίας για την ταπενταδόλη κατά την χορήγηση ταυτόχρονα με τα κοινά αναλγητικά, ακεταμινοφαίνη, ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Smit, et al., 2010).

2.2 Μηχανισμοί πόνου και φαρμακολογία ταπενταδόλης

Σε σύγκριση με τα κοινά οπιοειδή παυσίπονα όπως η μορφίνη και η οξυκωδόνη, η ταπενταδόλη έχει χαμηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς οπιοειδών mu. Αυτό το κεντρικό αναλγητικό διπλής δράσης έχει χαμηλότερη συγγένεια για τους υποδοχείς οπιοειδών mu από άλλους αγωνιστές κατά 18 φορές (Tzschentke, et al., 2007). Σε μοντέλα πόνου τρωκτικών, η ταπενταδόλη βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική από τη μορφίνη με 18 φορές χαμηλότερη συγγένεια δέσμευσης υποδοχέα οπιοειδών mu. Η από του στόματος ταπενταδόλη είναι περίπου 2,5 φορές πιο αποτελεσματική από την από του στόματος μορφίνη στην ανακούφιση του πόνου. Αυτό συμβαίνει επειδή η ταπενταδόλη έχει χαμηλότερη συγγένεια από τη μορφίνη, πράγμα που σημαίνει ότι απορροφάται πιο γρήγορα στην κυκλοφορία του αίματος. Οι Tzschentke, et al., 2007 αναφέρουν ότι μια από του στόματος δόση ισοδύναμης μορφίνης ταπενταδόλης ισοδυναμεί με 80 mg από του στόματος μορφίνης.

Το Tapentadol είναι ένας ταχείας δράσης, εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη ανακούφιση από τον πόνο προάγοντας την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης στο νωτιαίο μυελό και διεγείροντας τους άλφα-2 αδρενεργικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα. Ενεργοποιώντας τους υποδοχείς οπιοειδών mu, η ταπενταδόλη παρέχει ανακούφιση από τον πόνο ισοδύναμη με την ίδια ποσότητα οξυκωδόνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ταπενταδόλη αυξάνει τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Ενώ αυτές οι αλλαγές ήταν σημαντικές, παρατηρήθηκαν μόνο μικρές αυξήσεις στα επίπεδα σεροτονίνης σε ανθρώπους που χρησιμοποίησαν το φάρμακο (Vadivelu, et al. 2011). Επιπλέον, η ναλοξόνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών, μπορεί να μετριάσει εν μέρει τις αναλγητικές επιδράσεις της ταπενταδόλης. Η Yohimbine, ο ανταγωνιστής της άλφα-2, ανείλεσε πλήρως τις επιπτώσεις των ιδιοτήτων μείωσης του πόνου της ταπενταδόλης (Wade & Spruill, 2009). Επιπλέον, η ριτανσερίνη - ένας αναστολέας 5-HT₂ - δεν είχε καμία επίδραση στην αναλγησία της ταπενταδόλης.

Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τα μοναδικά αποτελέσματα μείωσης του πόνου της ταπενταδόλης όταν εξετάζουμε τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με τις οδούς πόνου ανάντη και κατόντη. Η ταπενταδόλη επηρεάζει την ανακούφιση από τον πόνο κυρίως μέσω της ανιούσας οδού, η οποία είναι διεγερτική. Οι νευρώνες δεύτερης τάξης στο ραχιαίο κέρασ δέχονται επιβλαβή ερεθίσματα και τα απελευθερώνουν μέσω μιας ανιούσας νωτιαιοθλαμικής οδού. Αυτή η διαδικασία προβάλλεται σε περιοχές του

εγκεφαλικού στελέχους, του μεσεγκεφάλου, του θαλάμου και του φλοιού, συμπεριλαμβανομένου του μεταιχμιακού συστήματος. Στη συνέχεια, η μετασυναπτική εκπόλωση των κυττάρων δεύτερης τάξης συμβαίνει με την εισροή επιβλαβών ροών που λαμβάνονται από κύτταρα δεύτερης τάξης μέσω της φθίνουσας οδού. Οι νευρώνες στον περιαγωγικό γκρι ουσία και στον νωτιαίο μυελό ανταποκρίνονται σε ανιούσα επιβλαβή ερεθίσματα και απελευθερώνουν ανασταλτικές ίνες στον νωτιαίο μυελό. Αυτές οι ίνες απελευθερώνουν σεροτονίνη και νορεπινεφρίνη, η οποία αυξάνει την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού υποδοχέα άλφα-2 και μειώνει τη μετάδοση επιβλαβών ερεθισμάτων κάτω από το νωτιαίο μυελό. Αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από τους Staiger, et al. (2003) δηλώνοντας ότι η τάξη είναι κυρίως φθίνουσας φύσης.

Πολλά οπιοειδή διασπώνται σε ενεργούς μεταβολίτες. Αυτό προκαλεί παρενέργειες για την ταπενταδόλη που δεν υπήρχαν όταν το φάρμακο μεταβολιζόταν διαφορετικά. Η μορφίνη μπορεί να μετατραπεί σε μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο και μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο από το σώμα. Η τραμαδόλη είναι ένα αποτελεσματικό παυσίπονο που πρέπει να μεταβολίζεται σε Ο-δεσμεθυλοτραμαδόλη μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Αυτή η διαδικασία μετατρέπει την τραμαδόλη σε ένα παλαιότερο φάρμακο που ονομάζεται μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο, το οποίο είναι πολύ πιο ισχυρό. Η μορφίνη-6-γλυκουρονίδη είναι 100 φορές πιο ισχυρή από τη μορφίνη και συσσωρεύεται εάν παραμείνει στο σώμα για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι Lagas et al (2011) βρήκαν ότι αυτό αληθεύει με αρκετούς άλλους ασθενείς που ελέγχθηκαν από αυτούς.

Η ταπενταδόλη μεταβολίζεται μέσω των CYP2C9 και CYP2C19 σε N-desmethyiltapentadol, η οποία δεν είναι αναλγητικό. Αντίθετα, μεταβολίζεται μέσω του UDPGTT σε Ο-γλυκουρονίδιο της ταπεντανόλης. Το Ο-Glucuronide είναι η δραστική μορφή της ταπενταδόλης, επομένως η αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτού και άλλων φαρμάκων είναι ένα από τα οφέλη του φαρμάκου. Ένα άλλο όφελος είναι ότι η έλλειψη ανησυχιών για την ασφάλεια ή τα ζητήματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με χαμηλή ή υψηλή έκφραση του ενζύμου CYP2D6. Η ταπενταδόλη και ο μεταβολίτης της, το Ο-γλυκουρονίδιο, έχουν χαμηλή ισχύ στους υποδοχείς οπιοειδών. Πάνω από το 99% της ταπενταδόλης υποβάλλεται σε επεξεργασία μέσω των νεφρών και τα αναλγητικά της αποτελέσματα είναι πιο προβλέψιμα από ορισμένα άλλα οπιοειδή. Το Ο-γλυκουρονίδιο δεν έχει δράση στους υποδοχείς οπιοειδών και είναι ο κύριος μεταβολίτης της ταπενταδόλης (Terlinden et al., 2010).

Οι Erlich και Bodine, το 2012, ανέφεραν ότι το Tapentadol δημιουργήθηκε για τη θεραπεία του πόνου που προκαλείται από νευρική βλάβη, φλεγμονή, σπλαχνικούς τραυματισμούς και τραυματισμούς. Το φάρμακο είναι επί του παρόντος διαθέσιμο σε μορφή άμεσης αποδέσμευσης για τη θεραπεία του οξέος πόνου και σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης για τη θεραπεία χρόνιου πόνου σε ασθενείς άνω των 18 ετών.

Το Tapentadol είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό άμεσης αποδέσμευσης που έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα σε δύο μετεγχειρητικές δοκιμές αποτελεσματικότητας III. Και οι δύο αυτές δοκιμές ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές και περιελάμβαναν μία μόνο δόση ταπενταδόλης IR μετά από μια διαδικασία. Η μία δοκιμή φάσης II εξέτασε την ταπενταδόλη IR μετά από οδοντιατρικές επεμβάσεις, ενώ η άλλη αξιολόγησε την ταπενταδόλη IR μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για βουνιονοεκτομές (Vadivelu, et al., 2013).

2.3 Πρακτική εφαρμογή της ταπενταδόλης

Ένα σημαντικό ζήτημα που εξετάζει ο ασθενής είναι το κόστος. Η ταπενταδόλη είναι ένα νέο φάρμακο, που διατίθεται στην αγορά ως PALEXIA® και είναι πιο ακριβό από την οξυκωδόνη, την υδρομορφόνη ή τη μορφίνη. Δεν είναι σαφές εάν οι μειώσεις στην ανάγκη αντιμετώπισης της ναυτίας και του εμέτου θα αντισταθμίσει το αυξημένο κόστος του φαρμάκου στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, μπορεί να θεωρηθεί φάρμακο εκλογής σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιστορικό σοβαρής ναυτίας και εμέτου μετά από θεραπεία με παραδοσιακούς αγωνιστές οπιοειδών. Κατά τη συνταγογράφηση του, πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να σταθμίζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη. Μελέτες έχουν δείξει ότι όταν χρησιμοποιείται ταπενταδόλη, οι μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή αντισταθμίζουν το κόστος και ότι οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να συνεχίσουν το σχήμα ταπενταδόλης χωρίς να αλλάξουν σε άλλο οπιοειδές (Vadivelu, et al., 2013).

Η δόση έναρξης της ταπενταδόλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει οπιοειδή είναι 50–75 mg. Η δόση των 100 mg μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική για ασθενείς με κάποια ανοχή στα οπιοειδή ή για έντονο πόνο. Η μορφή της άμεσης απελευθέρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 50–100 mg κάθε 4–6 ώρες όπως απαιτείται για τον πόνο και την πρώτη ημέρα της θεραπείας έως 700 mg/ημέρα. Από τη δεύτερη ημέρα και μετά,

μπορεί να χορηγείται κάθε 4–6 ώρες, αλλά το συνιστώμενο όριο μειώνεται στα 600 mg (Vadivelu, et al., 2013).

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα προκλητικό και ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα. Οι γιατροί διαχείρισης πόνου και πρωτοβάθμιας περίθαλψης έρχονται συχνά αντιμέτωποι με σύνδρομα μη κακοήθους πόνου και με εκείνους που υποφέρουν από νευροπαθητικό πόνο. Ενώ τα ισχυρά οπιοειδή συνδέονται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα μη οπιοειδή αναλγητικά μπορεί να μην είναι επαρκή για την επίτευξη επαρκούς αναλγησίας σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό χρόνιο πόνο. Η ταπενταδόλη μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια σωματικό και νευροπαθητικό πόνο, δευτερευόντως στην ικανότητά της να παρέχει αναλγησία με οπιοειδή και άλφα-αδρενεργική μεσολάβηση (Schroder, et al., 2010).

2.4 Χορήγηση ταπενταδόλης

Διάφοροι παράγοντες λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή ενός οπιοειδούς παυσίπνου παρατεταμένης αποδέσμευσης. Αυτά περιλαμβάνουν τη διάγνωση του πόνου, την αναμενόμενη διάρκεια του πόνου, τη σοβαρότητα του πόνου και την πιθανότητα κατάχρησης ή εκτροπής ναρκωτικών. Η χρήση αυτών των φαρμάκων επιτρέπει στους ασθενείς μεγαλύτερη άνεση, μεγαλύτερη συμμόρφωση και ακόμη και ομοιόμορφα αποτελέσματα. Η ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ένα από τα δύο σκεύασμα ταπενταδόλης που είναι διαθέσιμα αυτήν τη στιγμή. Σε κλινικές δοκιμές, αυτή η αγωγή βρέθηκε να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για ασθενείς με σύνδρομα νευροπαθητικού, σωματικού και μικτού πόνου. Μπορεί να προσφέρει έως και 12 ώρες ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό χρόνιο πόνο (Vadivelu, et al., 2013).

Σε κλινικές δοκιμές, η ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική για ασθενείς με νευροπαθητικό, σωματικό και μικτό τύπο πόνου. Είναι ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης που παρέχει έως και 12 ώρες ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό χρόνιο πόνο. Η ανθεκτική στην παραβίαση απελευθέρωση ταπενταδόλης είναι μια εναλλακτική λύση στην κανονική απελευθέρωση ταπενταδόλης — είναι διαθέσιμη μόνο στην Ευρώπη (Vadivelu, et al., 2013).

Η ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης βρέθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο και εξίσου αποτελεσματική με την οξυκωδόνη ελεγχόμενης

αποδέσμευσης σε δύο ξεχωριστές μελέτες. Μια μελέτη αξιολόγησε ασθενείς με χρόνια οστεοαρθρίτιδα στο γόνατο και οσφυαλγία, ενώ η άλλη αξιολόγησε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η ταπενταδόλη μπορεί να ανακουφίσει τον πόνο στο γόνατο και στη μέση για 15 εβδομάδες - σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την οξυκωδόνη. Το Tapentadol έχει καλό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας όταν χρησιμοποιείται μακροχρόνια. Αυτό οφείλεται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Wild et al. που συνέκρινε την ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης με εικονικό φάρμακο για χρόνια οστεοαρθρίτιδα ισχίου ή γόνατος και χρόνια οσφυαλγία (2010). Αυτές οι μελέτες ήταν ανοιχτής ετικέτας και τυχαιοποιήθηκαν. και οι δύο ομάδες έλαβαν είτε ταπενταδόλη είτε εικονικό φάρμακο. Η ταπενταδόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης μείωσε σημαντικά το ποσοστό ασθενών που εγκατέλειψαν τις μελέτες σε σύγκριση με την οξυκωδόνη. Αυτό οφειλόταν κυρίως στο γεγονός ότι η ταπενταδόλη είναι πιο ανεκτή για το γαστρεντερικό σύστημα από την οξυκωδόνη. Και οι δύο δοκιμές διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tapentadol ER 100-250 mg BID παρουσίασαν λιγότερη ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και κνησμό από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με οξυκωδόνη. Επιπλέον, η ταπενταδόλη οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στη γαστρεντερική ανοχή σε διάστημα ενός έτους (Wild et al., 2010).

Διεξήχθη μια μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της ταπενταδόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης για τη θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό και καλά ανεκτό σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο. Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εκείνοι οι ασθενείς που υπέφεραν από νευροπαθητικό πόνο ανέφεραν μεγαλύτερη ανακούφιση από εκείνους που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (Buynak et al. 2010).

Μια πρόσθετη κλινική δοκιμή, που διεξήχθη από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα, την ανεκτικότητα και την ασφάλεια της παρατεταμένης αποδέσμευσης ταπενταδόλης όταν χορηγείται από το στόμα. Επικεφαλής της μελέτης ήταν οι Wild, et al. το 2010. Αυτή η δοκιμή συνέκρινε την ταπενταδόλη από 100 mg έως 250 mg την ημέρα με εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες με χρόνια πόνο που προκλήθηκε από διαβητική περιφερική νευροπάθεια εξετάστηκαν για να διαπιστωθεί εάν η ταπενταδόλη βελτίωσε τον πόνο τους σε μια ανοιχτή περίοδο τριών εβδομάδων. Μετά από αυτό το διάστημα, ορισμένοι

συμμετέχοντες άλλαξαν σε ταπενταδόλη για παρατεταμένη αποδέσμευση, ενώ άλλοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Χορηγήθηκε πρόσθετη έγκριση από τον FDA για τη χρήση της ταπενταδόλης για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου που προκαλείται από νευρική βλάβη που προκαλείται από διαβήτη. Αυτό έγινε χάρη σε μια μελέτη που απέδειξε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του φαρμάκου.

Τα φάρμακα που έχουν συνδυασμένους μηχανισμούς δράσης θεωρούνται θεραπείες πρώτης γραμμής για τον πόνο. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι πιο αποτελεσματικά από τα κλασικά οπιούχα στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Ένας λόγος είναι το γεγονός ότι οι αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και η ταπενταδόλη είναι αποτελεσματικές θεραπείες δεύτερης γραμμής. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τα φάρμακα πρώτης γραμμής (Moore & McQuay, 2005). Η νορεπινεφρίνη μειώνει τη συχνότητα του χρόνιου πόνου καταστέλλοντας τη νευρική υπεραλγησία και την αλλοδυνία. Οι αντιαλλοδυνικές και αντιυπεραλγητικές ιδιότητες της ταπενταδόλης την καθιστούν αποτελεσματικό συμπλήρωμα στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου (Vadivelu, et al., 2013). Τα τρέχοντα φάρμακα που έχουν αντινευροπαθητικό χαρακτήρα λειτουργούν καλά σε συνδυασμό με την ταπενταδόλη. Αυτό το καθιστά χρήσιμο για ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια νευροπαθητικό πόνο. Αυτές οι παθήσεις περιλαμβάνουν ινομυαλγία, διαβητική περιφερική νευροπάθεια, περιπτώσεις που αφορούν νευρική βλάβη στο ορθοπεδικό σύστημα και περιπτώσεις που περιλαμβάνουν βλάβη στα νεύρα που προκαλούνται από καρκίνο, εγκαύματα και ακρωτηριασμούς. Επιπλέον, η ταπενταδόλη μπορεί να είναι χρήσιμη για ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια οσφυαλγία, ισχιαλγία και άλλα σύνδρομα πόνου που σχετίζονται με θεραπείες για τον καρκίνο.

Η ταπενταδόλη εκτεταμένης απελευθέρωσης μπορεί να είναι ωφέλιμη για οποιονδήποτε ασθενή που βρίσκεται επί του παρόντος σε θεραπεία με οπιοειδή για τον μέτριο έως σοβαρό πόνο τους, αλλά που υποφέρουν από συμβάντα άμεσης θεραπείας. Επιπρόσθετα, η ευρέως φάσματος στόχευση της ταπενταδόλης μπορεί να διαδραματίσει ιδιαίτερο ρόλο σε όσους υποφέρουν από νευροπαθητικό πόνο. Όταν συνδυάζονται αυτές οι δύο εκτιμήσεις, ο πληθυσμός ασθενών που μπορεί να ωφεληθεί περισσότερο από αυτό το φάρμακο είναι η ομάδα ασθενών που υποφέρει από πόνο που σχετίζεται με τον καρκίνο. Μια προοπτική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα της ταπενταδόλης στη διαχείριση 50 ασθενών με καρκίνο που

δεν είχαν λάβει οπιοειδή με μέτριο έως έντονο πόνο και διαπίστωσε ότι ήταν και καλά ανεκτή και αποτελεσματική (Mercadante, et al., 2012).

Αυτός ο πληθυσμός συνήθως λαμβάνει ήδη πολλά άλλα φάρμακα, συχνά υποφέρει από ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος (που σχετίζονται με τη νόσο και την πολυφαρμακία), και επίσης συχνά βιώνει νευροπαθητικό πόνο από την πάθησή του. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ένας άλλος τεράστιος πληθυσμός ασθενών που έχει αποδειχθεί ότι ωφελείται από την ταπενταδόλη είναι το εργατικό δυναμικό των ΗΠΑ (Vadivelu, et al., 2013). Οι καταστάσεις πόνου είναι ένα κοινό και απίστευτα εξουθενωτικό πρόβλημα στο εργατικό δυναμικό των ΗΠΑ και το εκτιμώμενο κόστος της απώλειας παραγωγικότητας που προκαλείται από τον χρόνια πόνο είναι 61 εκατομμύρια δολάρια· ωστόσο, ο πόνος στην εργασία από μόνος του μπορεί να μην είναι η μόνη αιτία αυτής της απώλειας παραγωγικότητας. Η ταπενταδόλη εκτεταμένης απελευθέρωσης αποδείχθηκε ότι είναι ανώτερη τόσο του εικονικού φαρμάκου όσο και της οξυκωδόνης στη βελτίωση της παραγωγικότητας στην εργασία για ασθενείς με οστεοαρθρικό πόνο. Αυτή η διαφορά αποδίδεται στο γεγονός ότι η ταπενταδόλη εκτεταμένης απελευθέρωσης είναι σε θέση να προσφέρει συγκρίσιμο έλεγχο του πόνου με λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που χρίζουν άμεσης θεραπείας, και επομένως παρουσιάζει χαμηλότερο ποσοστό τριβής (Lerner, et al., 2012).

Κεφάλαιο 3: Ταπενταδόλη και μετεγχειρητική αναλγησία

Πολλοί άνθρωποι που υποφέρουν από χρόνια πόνο αναφέρουν ότι είναι «ανάμεικτοι» στον τύπο του πόνου τους. Αυτό σημαίνει ότι έχουν τόσο παθογόνα όσο και νευροπαθητικά συμπτώματα. Όταν οι ασθενείς αναφέρουν μικτό πόνο, υπάρχει τεράστιο πρόβλημα με το μοντέλο χειρουργικής επέμβασης . Είναι επίσης προβληματικό λόγω και των δύο ζητημάτων (i) του πώς οι ασθενείς δεν λαμβάνουν επαρκή ανακούφιση από τον πόνο και (ii) του πώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες σπάνια εξουδετερώνονται σε νέα φάρμακα που βασίζονται σε οπιοειδή. Τα ζητήματα που αφορούν τους περισσότερους τύπους ορθοπεδικών επεμβάσεων απαιτούν τη δημιουργία νέων ερευνητικών θεμάτων. Αυτά συχνά οδηγούν σε σημαντικά προβλήματα : η μετεγχειρητική αποκατάσταση είναι επιτακτική για τη λειτουργικότητα του ασθενούς και τη βελτίωση της ψυχικής και κοινωνικής ευημερίας. Ως αποτέλεσμα, πολλά νοσοκομεία έχουν υιοθετήσει τη χρήση ταπενταδόλης στις διαδικασίες τους. Ο Rodriguez-Merchan αναφέρει ότι η ταπενταδόλη έχει υιοθετηθεί από όλους τους ασθενείς με χρόνια μέτριο-έντονο πόνο (2016).

Το Tapentadol, ή το Palexia παρατεταμένης αποδέσμευσης, είναι το πρώτο μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων γνωστών ως MOR-NRI, το οποίο σημαίνει αγωνιστής μ υποδοχέων και αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης. Περιέχει τόσο έναν αγωνιστή υποδοχέα οπιοειδών όσο και έναν αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης σε ένα μόνο μόριο. Εάν λαμβάνεται μόνο του το μόριο της αναστολής επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης , τα αναλγητικά του αποτελέσματα είναι ελάχιστα. Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με τις επιμέρους επιδράσεις κάθε μηχανισμού, μπορεί να παράγει τα ίδια αποτελέσματα με ένα πιο παραδοσιακό οπιοειδές ενός μηχανισμού όπως η μορφίνη ή η οξυκωδόνη. Αυτό συμβαίνει επειδή το MOR-NRI έχει έναν διπλό μηχανισμό δράσης που παράγει μεγαλύτερο αποτέλεσμα από οποιονδήποτε μηχανισμό από μόνος του. Ο Langford (2016) ανέφερε ότι τα αποτελέσματα αυτού του προϊόντος δεν προκαλούν πρόσθετες παρενέργειες όπως ναυτία, έμετο ή δυσκοιλιότητα. Δεν απαιτεί από το σώμα να χρησιμοποιήσει ένα ένζυμο που ονομάζεται CYP και δεν παρεμβαίνει στις διαδικασίες πήξης του αίματος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που βασίζονται σε αυτό το μόριο ανταποκρίνονται λιγότερο σε παραλλαγές στη διαχείριση του πόνου των ασθενών, επειδή δεν απαιτούν ενζυμική ενεργοποίηση. Χωρίς εξάρτηση από την ενζυμική ενεργοποίηση, οι ασθενείς δεν κινδυνεύουν πλέον από σοβαρές επιπλοκές . Επιπλέον, η διακοπή των φαρμάκων

για την αντιμετώπιση του πόνου μειώνει τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η χρήση τους. Αυτό συμβαίνει επειδή άλλα φάρμακα για τον πόνο βασίζονται στην ενζυματική ενεργοποίηση.

Αρκετές ακαδημαϊκές δημοσιεύσεις τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης στη θεραπεία του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Μια μελέτη από τον Gigliotti και τους συνεργάτες αξιολόγησε 97 ασθενείς με έντονο πόνο στις αρθρώσεις που προκαλείται από συμπτώματα μυοσκελετικών διαταραχών, νευροπαθητικών συνδρόμων ή ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στους ασθενείς συνταγογραφήθηκε ταπενταδόλη σε δόση 50 έως 250 mg την ημέρα και αξιολογήθηκαν για περισσότερο από δύο μήνες. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν μέση βαθμολογία ανακούφισης από τον πόνο 7,1, από το 0 έως το 10 σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10. Ο Notaro (2017) αναφέρει ότι 27 ασθενείς με σοβαρή χρόνια οσφυαλγία δεν έδειξαν ανακούφιση από άλλες μεθόδους θεραπείας. Υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταπενταδόλη PR100-500 mg και παρακολούθηθηκαν για έξι μήνες. Βραχυπρόθεσμα, οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στο NRS τους: από το T3 στο T3, μειώθηκε κατά 27%. από T1 σε T2, μειώθηκε κατά 44%. Μετά από εννέα ημέρες ανάπαυσης, οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης σημαντική μείωση του NRS σε ηρεμία. Σε μια μελέτη από τους Afilalo et al, η ταπενταδόλη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και οξυκωδόνη. Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης σε ασθενείς με χρόνια πόνο οστεοαρθρίτιδας στο γόνατο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ταπενταδόλη είχε παρόμοια αποτελέσματα μείωσης του πόνου με την οξυκωδόνη. Ωστόσο, προκάλεσε λιγότερες παρενέργειες.

Προκειμένου να βοηθηθούν οι ασθενείς να τηρούν καλύτερα το πρωτόκολλο ταχείας αποκατάστασης, οι D'Amato et al (2019) εξέτασαν τα αποτελέσματα των ασθενών μετά τη λήψη ταπενταδόλης ή οξυκωδόνης ή κετοπροφαίνης σε συνδυασμό. Οι ασθενείς που έλαβαν ταπενταδόλη εμφάνισαν μείωση της έντασης του πόνου και των παρενεργειών, καθώς και στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα NRS ηρεμίας και κίνησης. Συγκριτικά, οι ασθενείς που έλαβαν τα άλλα δύο φάρμακα δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές στις παρενέργειές τους ή στα επίπεδα πόνου.

Οι ασθενείς που πάσχουν από νόσο του ισχίου συχνά βιώνουν σημαντικό ψυχικό και σωματικό πόνο. Αυτό συμβαίνει επειδή η φλεγμονή και ο νευροπαθητικός πόνος αποτελούν μέρος της εμπειρίας τους με τη διαταραχή. Τα οπιοειδή όπως η

ταπενταδόλη μπορεί να βοηθήσουν στην ανακούφιση μέρους αυτού του πόνου μειώνοντας το ανιόν τμήμα του πόνου ενώ αυξάνουν την φθίνουσα ανασταλτική διέγερση. Αυτό θα ανακουφίσει τον μετεγχειρητικό πόνο και θα αυξήσει την ανεκτικότητα του ασθενούς (Pergolizzi, et al., 2016). Τα οπιοειδή παυσίπονα ήταν μια δημοφιλής επιλογή για τη θεραπεία του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, πολλοί άνθρωποι τις βλέπουν ως λιγότερο αποτελεσματικές από άλλες επιλογές. Ένας λόγος είναι ότι μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες όπως υπνηλία ή δυσκοιλιότητα. Ως αποτέλεσμα, πολλοί άνθρωποι αναζητούν εναλλακτικές λύσεις για τα οπιοειδή φάρμακα για τον πόνο. Μια νέα επιλογή είναι η ταπενταδόλη. Λειτουργεί παρόμοια με τα οπιοειδή και πιστεύεται ότι έχει λιγότερες παρενέργειες αλλά υψηλότερη ισχύ ανακούφισης από τον πόνο. Έχει δοκιμαστεί σε χειρουργικά περιβάλλοντα και μπορεί να αντικαταστήσει πολλά φάρμακα για τον πόνο με οπιοειδή στο μέλλον (Lockwood & Dickenson, 2019).

Σε σύγκριση με άλλα παρόμοια φάρμακα, η ταπενταδόλη έχει μικρότερη πιθανότητα επιπλοκών. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη ενεργών μεταβολιτών και στη χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Επιπλέον, η ταπενταδόλη έχει μικρότερη επίδραση στο CPY450 από άλλα παρόμοια φάρμακα (Biondi, et al., 2015). Αυτό το κάνει πιο ελκυστικό για τους ηλικιωμένους ασθενείς που αποτελούν την πλειοψηφία όλων των ασθενών με αρθροπλαστική που εισάγονται σε νοσοκομεία. Ένα άλλο πλεονέκτημα της ταπενταδόλης είναι οι χαμηλές φαρμακολογικές της αλληλεπιδράσεις. Η μελέτη των D'Amato et al, η οποία ολοκληρώθηκε το 2019, συνέκρινε τα αποτελέσματα του συνδυασμού ναλοξόνης με οξυκωδόνη. Μια μελέτη του 2017 από τους Kim et al. έδειξε ότι η οξυκωδόνη σε συνδυασμό με ναλοξόνη είχε σημαντικά μειωμένες γαστρεντερικές παρενέργειες σε σύγκριση με την οξυκωδόνη μόνη της (γνωστή και ως το «παραδοσιακό» φάρμακο). Επιπλέον, η μελέτη του 2019 των D'Amato et al συνδύασε επίσης αυτά τα δύο φάρμακα για λόγους σύγκρισης.

Η μελέτη των D'Amato et al, 2019, αναφέρει ότι η υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 250 mg. Αυτό βρέθηκε σε μια μελέτη όπου σε ασθενείς χορηγήθηκαν 100 mg δύο φορές την ημέρα. Μια άλλη ενδιαφέρουσα αποκάλυψη προέρχεται από αυτή την έρευνα. έδειξε ότι μετά την επέμβαση, οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν πόνο που ήταν διαχειρίσιμος. Επιπλέον, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς μπόρεσαν να σταθούν στο T0 — δηλαδή 4 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση — που ανέβηκε στο 90% στην T1. Παράλληλα, πολλοί ασθενείς ανέφεραν ότι ο μετεγχειρητικός πόνος

τους ήταν ανεκτός και οι βαθμολογίες τους στην Αριθμητική Κλίμακα Βαθμολόγησης ήταν κάτω από 2. Οι ασθενείς με ταπενταδόλη εμφάνισαν λιγότερο πόνο μετά την επέμβαση από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με οξυκωδόνη/ναλοξόνη. Είχαν επίσης λιγότερες υποτροπές οξέος πόνου από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό . Ένας λόγος για αυτό είναι ότι η ταπενταδόλη κάνει τους ανθρώπους να αισθάνονται καλύτερα σε ηρεμία και κίνηση. Είναι επίσης ο κύριος λόγος που η ταπενταδόλη βελτιώνει τα αποτελέσματα της λειτουργικής αποκατάστασης, καθώς μειώνει την ανάγκη για κατάκλιση και τη ναυτία που προκαλείται από την κίνηση.

Ο Panella (2016) αξιολόγησε τη θεραπεία του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου σε 144 ασθενείς. Μερικοί έλαβαν θεραπεία με παρακεταμόλη, η οποία είναι ένα αναλγητικό φάρμακο , σε 1000 mg τρεις φορές την ημέρα. Άλλοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταπενταδόλη - ένα παυσίπονο - με 50 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από τρεις εβδομάδες θεραπείας και για τις δύο ομάδες, οι ασθενείς που έλαβαν ταπενταδόλη εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο πόνο από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με παρακεταμόλη. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίχθηκαν αργότερα από μια μελέτη του 2017 με επικεφαλής τον Josh Haesler, η οποία εξέτασε την επίδραση της ταπενταδόλης στις φηγούρες του πόνου πριν και μετά την επέμβαση αντικατάστασης ισχίου. Σε κάθε ομάδα χορηγήθηκε οξυκωδόνη πριν από τη χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση τυχόν πόνου που μπορεί να εμφανίσουν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Και οι δύο μελέτες διαπίστωσαν ότι η ταπενταδόλη ήταν πιο αποτελεσματική από την οξυκωδόνη στην ανακούφιση του πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν βρήκε ότι η ταπενταδόλη είναι στατιστικά σημαντική από την οξυκωδόνη όταν πρόκειται για τη θεραπεία του συνολικού πόνου.

Η μελέτη του 2019 των D'Amato και του συνεργατών του βρήκε ότι η ταπενταδόλη είναι πιο ανεκτή από τον συνδυασμό της οξυκωδόνης και τη ναλοξόνη. Πολλοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ταπενταδόλη και κετοπροφαίνη παρουσίασαν συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο και πόνο μετά την αναισθησία. Αυτό υποδηλώνει ότι τουλάχιστον μερικά από αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται με την ανακούφιση του πόνου μετά την επέμβαση. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο ελέγχου είχαν υψηλότερα ποσοστά ναυτίας και εμέτου.

Ο D'Amato και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι μερικοί από τους ασθενείς που μελετήθηκαν από αυτούς είχαν λιποθυμικά επεισόδια που προκλήθηκαν από χαμηλή αρτηριακή πίεση μετά τον ύπνο. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη τους, η οποία έδειξε ότι ο κορεσμός του οξυγόνου και ο καρδιακός ρυθμός παρέμειναν σταθεροί στα άτομα που έλαβαν ταπενταδόλη για τέσσερις ημέρες. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από διάφορες πηγές υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ταπενταδόλη ανακούφισε τις παρενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή, όπως ναυτία, έμετο και δυσφορία στο στομάχι σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Αυτό φάνηκε από μεγαλύτερο αριθμό αναφορών ναυτίας και εμέτου στην ομάδα οξυκωδόνης/ναλοξόνης, καθώς και μειωμένων περιπτώσεων δυσκοιλιότητας. Επιπλέον, λόγω του αυξημένου αριθμού αιτημάτων για μορφίνη διάσωσης στην ομάδα ελέγχου, είναι πιθανό ότι η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου στην ομάδα οξυκωδόνης/ναλοξόνης σχετίζεται με αυτό.

Ως σημαντική προσθήκη στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, η χρήση του συνδυασμού ταπενταδόλης και κετοπροφαίνης θεωρείται αποτελεσματική. Αυτό συμβαίνει γιατί μειώνει την ένταση του πόνου και ανακουφίζει από την ενόχληση. Επιπλέον, αυτό το φάρμακο είναι ανεκτό - καθιστώντας εύκολη την έγκαιρη εκτέλεση μετεγχειρητικών δραστηριοτήτων. Η αποτελεσματικότητά του σε αυτούς τους τομείς το έχει καταστήσει δημοφιλή επιλογή μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε σοβαρές ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις. Ένας αξιοσημείωτος λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι επειδή τους επιτρέπει να μετακινούνται γρήγορα μετά τη χειρουργική επέμβαση αποφεύγοντας την αναγκαστική ακινησία λόγω πόνου, ναυτίας, εμέτου και νηστείας. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να ανακάμψουν πιο γρήγορα μετά τη διαδικασία και να μειώσουν το χρόνο παραμονής τους στο νοσοκομείο.

Αφού ένας συγκεκριμένος τύπος πόνου αξιολογηθεί ως αξιόπιστο μοντέλο για την αξιολόγηση της ανακούφισης από τον πόνο, άλλοι τύποι πόνου μπορούν να αξιολογηθούν χρησιμοποιώντας το ίδιο μοντέλο. Οι Lee et al. (2014) διαπίστωσε ότι η ταπενταδόλη προκάλεσε σημαντική ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να γενικευτεί σε άλλες μορφές ανακούφισης από τον πόνο, όπως οι χειρουργικές επεμβάσεις bunionectomy (Desjardins et al., 2004). Οποιαδήποτε καθυστέρηση στη διαδικασία αποκατάστασης λόγω πόνου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών και να αυξήσει τη

μακροπρόθεσμη βλάβη στο σώμα. Αφού υποβληθούν σε τυποποιημένες διαδικασίες και έλαβαν αναισθησία, οι ασθενείς που βιώνουν πόνο χρησιμοποιούν το ίδιο μοντέλο πόνου. Το μοντέλο πόνου παρέχει συνεπείς χειρουργικές και αναισθητικές επεμβάσεις με χαμηλή μεταβλητότητα πόνου μεταξύ ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις βιώνουν σημαντικό πόνο που απαιτεί ανακούφιση μέσω της χρήσης αναλγητικών για αρκετές ημέρες μετά (Desjardins, et al., 2004). Με τη μη είσοδο στο πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα, αυτή η διαδικασία μειώνει την πιθανότητα γαστρεντερικών ή αναπνευστικών επιπλοκών λόγω χειρουργικής επέμβασης. Επίσης, ο προσδιορισμός της πηγής του πόνου μετά από μια μετεγχειρητική βόλτα είναι εύκολος.

Η μελέτη του Lee και των συνεργατών του επικεντρώθηκε σε Ασιάτες ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις hallux valgus. Έδειξε ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ευνόησαν την ταπενταδόλη άμεσης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου τόσο για τα πρωτεύοντα όσο και για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Αυτό φάνηκε μέσω μιας σειράς μετρήσεων, όπως η ένταση του πόνου και οι βαθμολογίες ανακούφισης, οι οποίες υποστήριζαν ισχυρά ευρήματα από τη μελέτη. Εκτός από αυτά τα αποτελέσματα, μελέτες ταπενταδόλης άμεσης αποδέσμευσης για τη θεραπεία του οξέος πόνου σε μη Ασιάτες ασθενείς έδειξαν σημαντικό διαχωρισμό από το εικονικό φάρμακο. Αυτό αποδείχθηκε μέσω της στατιστικής σημασίας μεταξύ των διαφορών της ομάδας και άλλων μετρήσεων αποτελεσματικότητας για την αναλγησία. Ο Daniels και οι συνεργάτες του ανέφεραν την αποτελεσματικότητα της ταπενταδόλης άμεσης αποδέσμευσης με βάση τα αποτελέσματα του SPID. Χρησιμοποίησαν παρόμοιες μεθόδους μελέτης και διαπίστωσαν ότι το φάρμακο είχε σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο. Αυτό βασίστηκε στα μέσα αποτελέσματα SPID για 50 mg και 75 mg ταπενταδόλης — σε σύγκριση με 24,5 για εικονικό φάρμακο — με πληθυσμό κυρίως λευκών, μαύρων και ισπανόφωνων ασθενών. Η έρευνα ανέφερε επίσης ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στην ανακούφιση από τον πόνο, όπως αξιολογήθηκε από τη βαθμολογία TOTPAR σε χρονικά σημεία μεταξύ 12 και 72 ωρών, ήταν στατιστικά σημαντικές. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε Ασιάτες ασθενείς που μελετήθηκαν από τον Lee και τους συνεργάτες του (2014).

Τα δεδομένα που εξετάζουν τα συμπτώματα πόνου και την ανταπόκριση συχνά περιλαμβάνουν υψηλό ποσοστό ανταποκρίσεων εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη που έγινε από τους Lee et al. το 2014 συμπεριέλαβε 114 ασθενείς, 69 από τους οποίους

ήταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτό ήταν παρόμοιο με άλλες μελέτες πόνου που περιλάμβαναν ασθενείς όλων των φυλών. Επιπλέον, οι Daniels et al. βρήκε ανταπόκριση εικονικού φαρμάκου 50% μεταξύ των ασθενών που ήταν κυρίως μαύροι, Ισπανόφωνοι και λευκοί. Μια μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα διαπίστωσε ότι εφόσον οι ασθενείς δεν ήταν Ασιάτες, μπορούσαν να λάβουν δύο δόσεις ακεταμινοφαίνης κατά τις πρώτες 12 ώρες μιας διπλής-τυφλής περιόδου θεραπείας. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι το 71% των ασθενών πίστευαν ότι έλαβαν το εικονικό φάρμακο όταν το έκαναν αυτό. Έως και το 97% των ασθενών που ολοκλήρωσαν το ίδιο μοντέλο θεραπείας μετεγχειρητικού πόνου ανέφεραν ότι το ολοκλήρωσαν (Apfelbaum, et al., 2008).

Σε σύγκριση με τα ποσοστά ναυτίας, ζάλης και άλλων κοινών επειγουσών επιδράσεων θεραπείας που παρατηρήθηκαν από τους Lee et al. το 2014, οι γαστρεντερικές παρενέργειες που αναφέρθηκαν από Ασιάτες ασθενείς έμοιαζαν περισσότερο με εκείνες που αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν τη δόση 50 και 75 mg ταπενταδόλης IR. Συγκριτικά, τα ποσοστά εμέτου και δυσκοιλιότητας που αναφέρθηκαν από Ασιάτες ασθενείς ήταν σχεδόν το ίδιο μέγεθος με εκείνα που αναφέρθηκαν από ασθενείς μη ασιατικής καταγωγής. Αντίθετα, τα ποσοστά ναυτίας που αναφέρθηκαν από μη Ασιάτες ασθενείς έμοιαζαν πολύ με αυτά των Ασιατών ασθενών.

Συμπεράσματα

Η ταπενταδόλη είναι ένα νέο και δυνητικά χρήσιμο αναλγητικό φάρμακο για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού οξέος και χρόνιου πόνου. Σε αντίθεση με συγκρίσιμες επιλογές, ο μηχανισμός δράσης του είναι καθαρά ανασταλτικός τόσο στην ανιούσα όσο και στην κατιούσα οδό του πόνου. Σε οξύ μέτριο έως σοβαρό πόνο, η ταπενταδόλη έχει αναλγητική δράση που είναι συγκρίσιμη με την οξυκωδώνη άμεσης απελευθέρωσης. Ένα από τα μεγάλα πλεονεκτήματα στη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου είναι η βελτιωμένη ανεκτικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Η αποτελεσματικότητά του για τον χρόνιο πόνο είναι παρόμοια με αυτή των παραδοσιακών οπιοειδών, αλλά έχει βελτιωμένο προφίλ παρενεργειών, το οποίο θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της συμμόρφωσης. Η ταπενταδόλη εκτεταμένης απελευθέρωσης είναι αποτελεσματική σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με μέτριο έως σοβαρό χρόνιο πόνο όπως οστεοαρθρικό πόνο, διαβητική περιφερική νευροπάθεια και καρκινικό πόνο. Μπορεί επίσης να αποδειχθεί αποτελεσματική επιλογή για όσους αντιμετωπίζουν πόνο στην εργασία. Αν και απαιτούνται περισσότερα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά του σε διάφορους πληθυσμούς και την πιθανότητα κατάχρησης και τοξικότητας, το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και τα υψηλά επίπεδα ικανοποίησης των ασθενών σε σύγκριση με τα οπιοειδή σε μακροχρόνιες δοκιμές οξέος και χρόνιου πόνου κάνουν την ταπενταδόλη μια συναρπαστική προσθήκη στο θεραπευτικό φάσμα στη διαχείριση του πόνου.

Με βάση ιατρικά δεδομένα, η χρήση 100 mg ταπενταδόλης δύο φορές την ημέρα για τη διαχείριση του πρώιμου μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου έχει αποδειχθεί ασφαλής και έχει αναδείξει καλό προφίλ ανεκτικότητας και καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια της κίνησης σε σύγκριση με ένα άλλο ευρέως χρησιμοποιούμενο οπιοειδές όπως η οξυκωδώνη/ναλοξόνη. Αυτό επιτρέπει, επομένως, μια πρόιμη έναρξη της αποκατάστασης στο πλαίσιο μετά από χειρουργική επέμβαση.

Ο μετεγχειρητικός πόνος είναι η πιο συχνά αναφερόμενη επιπλοκή της περιπατητικής χειρουργικής επέμβασης. Παρά τις συνεχιζόμενες βελτιώσεις στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου, οι έρευνες ασθενών συνεχίζουν να δείχνουν ανεπαρκή έλεγχο του πόνου στο συνηθισμένο κλινικό πλαίσιο της χειρουργικής επέμβασης εξωτερικών ασθενών. Αν και ο αριθμός των αναλγητικών τεχνικών είναι πιο περιορισμένος σε χειρουργικές επεμβάσεις εξωτερικών ασθενών σε σύγκριση με χειρουργικές

επεμβάσεις νοσηλευομένων, η χρήση αναλγητικών σχημάτων με πολυτροπικές δράσεις μπορεί να βελτιώσει τη μετεγχειρητική αναλγησία και τη λειτουργική έκβαση μετά από χειρουργική επέμβαση. Η τραμαδόλη και η υδροχλωρική ταπενταδόλη είναι νέα, καθώς οι αναλγητικές τους δράσεις εμφανίζονται σε πολλαπλές θέσεις. Και οι δύο παράγοντες αναφέρονται ως αγωνιστές υποδοχέα μ -οπιοειδών και αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης. Σε αντίθεση με τους καθαρούς αγωνιστές οπιοειδών, και τα δύο φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερους κινδύνους αναπνευστικής καταστολής, ανοχής και εξάρτησης και χαμηλότερη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων παρενεργειών όταν ελαχιστοποιείται η αρχική δόση bolus. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης. Ωστόσο, καμία προσαρμογή της δοσολογίας, τουλάχιστον για την ταπενταδόλη, δεν δικαιολογείται επί του παρόντος όταν χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα κοινά αναλγητικά, ακεταμινοφαίνη, ναπροξένη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Η προσθήκη τραμαδόλης και υδροχλωρικής ταπενταδόλης στο σκεύασμα εξωτερικών ασθενών μπορεί να βελτιώσει τη μετεγχειρητική αναλγησία και τη λειτουργική έκβαση σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση.

Βιβλιογραφία

- Afilalo, M., Etropolski, M. S., & Kuperwasser, B. (2010). Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III. *Clin Drug Investig*, 30(8), σσ. 489-505.
- Apfelbaum, J. L., Desjardins, P. J., Brown, M. T., & Verburg, K. M. (2008). Multiple-day efficacy of parecoxib sodium treatment in postoperative bunionectomy pain. *Clin J Pain*, 24, σσ. 784-792.
- Awad, I. T., & Chung, F. (2006). Factors affecting recovery and discharge following ambulatory surgery. *Can J Anaesth*, 53, σσ. 858-872.
- Baraka, A., Jabbour, S., & Ghabash, M. (1993). A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 40(4), σσ. 308-313.
- Biondi, D. M., Xiang, J., Etropolski, M., & Moskovitz, B. (2015). Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients ≥ 75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J Opioid Manag*, 11(5), σσ. 393-403.
- Bitsch, M., Emmrich, J., & Hary, J. (1980). Obstetrical analgesia with tramadol. *Fortschr Med*, 98(16), σσ. 632-634.
- Buynak, R., Shapiro, D. Y., & Okamoto, A. (2010). 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*, 11(11), σσ. 1787-1804.
- Cowan, A., Raffa, R., Tallarida, C., Tallarida, R. J., Christoph, T., Schröder, W., & Tzschentke, T. M. (2014). Lack of synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in gastrointestinal transit. *Eur J Pain*, 18(8), σσ. 1148-1156.

- Crain, S. M., & Shen, K. F. (2000). Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain*, *84*(2-3), σσ. 121-131.
- D' Amato, T., Martorelli, F., Fenocchio, G., Simili, V., Kon, E., Di matteo, B., & Scardino, M. (2019). Tapentadol vs oxycodone/naloxone in the management of pain after total hip arthroplasty in the fast track setting: an observational study. *Journal of Experimental Orthopaedics*, *6*.
- Daniels, S. E., Upmalis, D., & Okamoto, A. (2009). A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin*, *25*, σσ. 765-776.
- Dayer, P., Desmeules, J., & Collart, L. (1997). Pharmacology of tramadol. *Drugs*, *53*, σσ. 18-24.
- Delilkan, A. E., & Vijayan, R. (1993). Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia*, *48*(4), σσ. 328-331.
- Desjardins, P. J., Traylor, L., & Hubbard, R. C. (2004). Analgesic efficacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. *J Am Podiatr Med Assoc*, *94*, σσ. 305-314.
- Devor, M., Janig, W., & Michaelis, M. (1994). Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol*, *71*(1), σσ. 38-47.
- Engaard, T. P., Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brøsen, K., Ossig, J., & Sindrup, S. H. (2006). The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg*, *102*(1), σσ. 146-150.
- Erlich, D. R., & Bodine, W. (2012). Tapentadol (nucynta) for treatment of pain. *Am Fam Physician*, *85*(9), σσ. 910-911.
- Frankus, E., Friderichs, E., & Kim, S. M. (1978). On separation of isomeres, structural elucidation and pharmacological characterization of 1-(m-methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexan-1-ol. *Arzneimittelforschung*, *28*(1a), σσ. 114-121.

- Fu, Y. P., Chan, K. H., Lee, T. K., Chang, J. C., Daiy, Y. P., & Lee, T. Y. (1991). Epidural tramadol for post-operative pain relief. *Ma Zui Xue Za Zhi*, 29(3), σσ. 648-652.
- Fuchs, C. (1992). Continuous peridural anesthesia in abdominal surgery. An alternative for elderly patients. *Anaesthetist*, 41(10), σσ. 634-638.
- Gigliotti, S., Bernardo, A., Capezza, M., Santé, G., & Tricari, A. (2014). Efficacia del tapentadol PR nel dolore muscoloscheletrico cronico: studio multicentrico ASON. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, 40(3), σσ. 94-103.
- Grond, S., & Sablotzki, A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*, 43(13), σσ. 879-923.
- Haesler, G., Schaefer, D., Prison, N., Ahrens, J., Liu, X., & Karch, A. (2017). Combating pain after orthopedic/trauma surgery- perioperative oral extended-release tapentadol vs. extended-release oxycodone/naloxone. *BMC Anesthesiol*, 17.
- Hale, M., Upmalis, D., Okamoto, A., Lange, C., & Rauschkolb, C. (2009). Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 25, σσ. 1095-1104.
- Hartrick, C., Van Hove, I., & Stegmann, J. U. (2009). 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. *Clin Ther*, 31(2), σσ. 260-271.
- James, M. F., Heijke, S. A., & Gordon, P. C. (1996). Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg*, 83(1), σσ. 87-91.
- Jellinek, H., Haumer, H., & Grubhofer, G. (1990). Tramadol in postoperative pain therapy. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthetist*, 39(10), σσ. 513-520.

- Kaye, A. D., Baluch, A., Kaye, A. J., Gebhard, R., & Lubarsky, D. (2008). Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21(4), σσ. 439-445.
- Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 78(5), σσ. 606-617.
- Kim, M. K., Ahn, S. E., Shin, E., Park, S. W., Choi, J. H., & Kang, H. Y. (2018). Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and fentanyl after total hip replacement surgery: A randomized controlled trial. *Medicine*, 97(49).
- Kleinert, R., Lange, C., & Steup, A. (2008). Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, 107(6), σσ. 2048-2055.
- Konstantatos, A. H., Imberger, G., Angliss, M., Cheng, C. H., Meng, A. Z., & Chan, M. T. (2012). A prospective cohort study comparing early opioid requirement between Chinese from Hong Kong and Caucasian Australians after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 109, σσ. 797-803.
- Lagas, J. S., Wagenaar, J. F., & Huitema, A. D. (2011). Lethal morphine intoxication in a patient with a sickle cell crisis and renal impairment: case report and a review of the literature. *Hum Exp Toxicol*, 30(9), σσ. 1399-1403.
- Lange, B., Kuperwasser, B., & Okamoto, A. (2010). Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther*, 27(6), σσ. 381-399.
- Langford, R. (2016). Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *British Journal of Pain*, 104, σσ. 217-221.
- Lebedeva, R. N., Bondarenko, A. V., & Abbakumov, V. V. (1989). Clinical use of tramal in patients in the early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol*, 5, σσ. 50-54.
- Lee, Y. K., Ko, J. S., Rhim, H. Y., Lee, E. J., Karcher, K., Li, H., . . . Lee, H. S. (2014). Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Current Medical Research and Opinion*, 30(12), σσ. 2561-2570.

- Lehmann, K. A., Kratzenberg, U., & Schroeder-Bark, B. (1990). Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin J Pain*, 6(3), σσ. 212-220.
- Lerner, D., Chang, H., & Rogers, W. H. (2012). Imputing at-work productivity loss using results of a randomized controlled trial comparing tapentadol extended release and oxycodone controlled release for osteoarthritis pain. *J Occup Environ Med*, 54(8), σσ. 933-938.
- Leslie, J. B. (2007). Alvimopan: a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist. *Drugs Today (Barc)*, 43(9), σσ. 611-625.
- Lipp, J. (1991). Possible mechanisms of morphine analgesia. *Clin Neuropharmacol*, 14(2), σσ. 131-147.
- Lockwood, S. M., & Dickenson, A. H. (2019). A combination pharmacotherapy of tapentadol and pregabalin to tackle centrally driven osteoarthritis pain. *Eur J Pain*.
- McGrath, B., Elgendy, H., Chung, F., Kamming, D., Curti, B., & King, S. (2004). Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth*, 51, σσ. 886-891.
- Mercadante, S., Porzio, G., & Ferrera, P. (2012). Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin*, 28(11), σσ. 1775-1779.
- Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2005). Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*, 7(5), σσ. R1046-R1051.
- Nicholson, B. (2006). Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care*, 12, σσ. S256-S262.
- Nossaman, V. E., Ramadhyani, U., Kadowitz, P. J., & Nossaman, B. D. (2010). Advances in Perioperative Pain Management: Use of Medications with Dual Analgesic Mechanisms, Tramadol & Tapentadol. *Anesthesiology Clin*, 28, σσ. 647-666.

- Notaro, P. (2017). Tapentadol prolonged release in patients with severe chronic low back pain: results from a prospective, observational single-center study. *Minerva Ortopedica e traumatologica*, 68(1), σσ. 13-19.
- Otto, S., Dietz, C., & Kuleszynski, P. (1991). Postoperative analgesia following spondylodesis using a peridural catheter placed during surgery. Results of a pilot study. *Anaesthetist*, 40(4), σσ. 235-237.
- Pan, A. K., Mukherjee, P., & Rudra, A. (1997). Role of epidural tramadol hydrochloride on post-operative pain relief in caesarean section delivery. *J Indian Med Assoc*, 95(4), σσ. 105-106.
- Panella, L. (2016). Control of post-operative pain and rehabilitation compliance of patients undergoing knee replacement. *Clin Pract*, 13(2), σσ. 55-61.
- Pergolizzi, J. V., Breve, F., Taylor, R. J., Raffa, R. B., Strasburger, S. E., & LeQuang, J. A. (2016). Considering tapentadol as a first-line analgesic: 14 questions. *Pain Management*, 7(4), σσ. 331-339.
- Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brøsen, K., & Sindrup, S. H. (1996). The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 60(6), σσ. 636-644.
- Pyatti, S., & Gan, T. J. (2007). Perioperative pain management. *CNS Drugs*, 21(3), σσ. 185-211.
- Rawal, N. (2007). Postoperative pain treatment for ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 21(1), σσ. 129-148.
- Rodriguez-Merchan, C. (2015). Pros and cons of fast-track Total knee arthroplasty. *International Journal of Orthopaedics*, 2(3), σσ. 270-279.
- Schenck, E. G., & Arend, I. (1978). The effect of tramadol in an open clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 28(1a), σσ. 209-212.
- Schröder, W., De Vry, J., Tzschentke, T. M., Jahnel, U., & Christoph, T. (2010). Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*, 14(8), σσ. 814-821.

- Schroder, W., Vry, J. D., Tzschentke, T. M., Jahnel, U., & Christoph, T. (2010). Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*, *14*(8), σσ. 814-821.
- Senay, E. C., Adams, E. H., & Geller, A. (2003). Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend*, *69*(3), σσ. 233-241.
- Smit, J. W., Oh, C., & Rengelshausen, J. (2010). Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy*, *30*(1), σσ. 25-34.
- Staiger, T. O., Gaster, B., Sullivan, M. D., & Deyo, R. A. (2003). Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*, *28*(22), σσ. 2540-2545.
- Stegmann, J. U., Weber, H., & Steup, A. (2008). The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin*, *24*, σσ. 3185-3196.
- Terlinden, R., Kogel, B. Y., Englberger, W., & Tzschentke, T. M. (2010). In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, *32*(1), σσ. 31-38.
- Terlinden, R., Ossig, J., & Fliegert, F. (2007). Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, *32*(3), σσ. 163-169.
- Tzschentke, T. M., Christoph, T., Kögel, B., Schiene, K., Hennies, H.-H., Englberger, W., . . . De Vry, J. (2007). (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*, *323*, σσ. 265-276.

- Tzschentke, T. M., Jahnel, U., & Kogel, B. (2009). Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)*, *45*(7), σσ. 483-496.
- Vadivelu, N., Huang, Y., Mirante, B., Jacoby, M., Braveman, F. R., Hines, R. L., & Sinatra, R. (2013). Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, σσ. 151-159.
- Vadivelu, N., Mitra, S., & Narayan, D. (2010). Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med*, *83*(1), σσ. 11-25.
- Vadivelu, N., Timchenko, A., Huang, Y., & Sinatra, R. (2011). Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res*, *4*, σσ. 211-218.
- Wade, W. E., & Spruill, W. J. (2009). Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*, *31*(12), σσ. 2804-2818.
- Wheeler, M., Oderda, G. M., Ashburn, M. A., & Lipman, A. G. (2002). Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*, *3*, σσ. 159-180.
- White, P. F., Kehlet, H., Neal, J. M., Schricker, T., Carr, D. B., Carli, F., & Fast-Track Surgery Study Group. (2007). The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*, *104*(6), σσ. 1380-1396.
- Wild, J. E., Grond, S., & Kuperwasser, B. (2010). Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract*, *10*(5), σσ. 416-427.
- Woolf, C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, *140*(6), σσ. 441-451.
- Yanagita, T. (1978). Drug dependence upotential of 1-(m-methoxyphenyl)-2-dimethylaminoethyl-cyclohexan-1-ol hydrochloride (tramadol) tested in monkeys. *Arzneimittelforschung*, *28*(1a), σσ. 158-163.

