

FATAL TAPENTADOL POISONING – CASE STUDY AND LITERATURE REVIEW

Joanna GIEROŃ, Piotr ADAMOWICZ

Institute of Forensic Research, Kraków, Poland

Abstract

Tapentadol is a new opioid drug with a dual mechanism of action. It acts agonistically on the μ opioid receptor and as a norepinephrine reuptake inhibitor. It has been used in Poland since 2017 in the treatment of pain of various origins, including postoperative and cancer pain. Literature reports of cases of death in which this drug was detected in biological material are few, which also attests to the fact that it is a relatively safe drug compared to other strong opioids. It is structurally similar to tramadol, but it interacts pharmacokinetically and pharmacodynamically with other drugs much less frequently than tramadol.

This paper is dedicated to a discussion of a case of suicidal poisoning with tapentadol against the background of other cases in the literature. In autopsy material taken from a 27-year-old woman, tapentadol was detected at concentrations of 6.8 $\mu\text{g/ml}$ in blood and 7.3 $\mu\text{g/ml}$ in urine. The presence of ethyl alcohol at concentrations of 1.48‰ and 3.46‰, respectively, was also demonstrated.

The autopsy report did not show the presence of any pathological or injury-related changes. Liquid-liquid extraction and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) were used as the method of determination. This is the first case in Poland, and so far the only one in the literature, where fatal poisoning was caused by the interaction of tapentadol and ethanol.

Keywords

Tapentadol; Ethyl alcohol; New opioids; Fatal intoxication; LC-MS/MS.

Received 18 November 2020; accepted 2 December 2020

1. Introduction

The mechanism of action of currently used (and continuously improved) drugs is directed at the stage of signal reception by membrane receptors and at modulating the activity of enzymes that catabolise or synthesise selected biologically active molecules. The concept of pain treatment currently proposed by experts pays great attention to the mechanism of its arising. The search for selective and more effective opioid analgesics is also developing in this direction. These constitute the basic group of drugs used in anaesthe-

siology and treatment of pain of various origin, including postoperative and cancer pain. One of the new successors to the classical opioid drugs is tapentadol.

Tapentadol (Figure 1) is used in the treatment of acute as well as chronic pain in patients with osteoarthritis, and neuropathic and cancer pain (Baron et al., 2017; Góraj, 2018; Singh, Nag, Shetti, Krishnaveni, 2013; Stollenwerk, Sohns, Heisig, Elling, Von Zabern, 2018; Tzschentke et al., 2006). It belongs to a new, unique class of centrally acting analgesics with a dual mechanism of action. Not only does it act agonistically on the μ opioid receptor at the level of the spinal

cord and at the level of the brain (i.e., it has a similar analgesic effect to other opioids), but also acts on the norepinephrine (noradrenaline) reuptake receptor. The inhibition of norepinephrine reuptake has great significance because it is the main neurotransmitter of the descending endogenous analgesic systems and inhibits the transmission of pain impulses to the brain. The dual action of tapentadol thus induces a synergistic effect, which leads to the use of lower doses and is conducive to fewer side effects. Its action on the opioid receptor is stronger than that of tramadol and, in contrast to tramadol, it does not interact with serotonergic drugs (Channell, Schug, 2018). Furthermore, research (Schröder et al., 2011) has shown that the action of tapentadol on noradrenergic receptors prevents the development of chronic pain, specifically the transition of acute pain into chronic pain and the development of so-called central sensitisation. In research by Baron et al. (2015), it was observed that this drug more effectively minimised symptoms of neuropathy in patients with chronic lower back (sacral) pain than naloxone with oxycodone. Clinical studies have also shown that it is as effective as an analgesic as other strong opioids (morphine, oxycodone, naloxone), without causing the development of tolerance or withdrawal symptoms (such symptoms were not observed in 90% of subjects). Tapentadol to a lesser degree caused constipation and vomiting and had less negative effects on the concentration of sex hormones. Based on studies of patients taking various opioid drugs, it has been noted to have a faster onset of action, and faster absorption than tramadol or hydromorphone and a smaller number of side effects compared to tramadol (Stoops, Glaser, Rush, 2013; Raffa et al., 2012; Singh et al., 2013). The recommended doses of tapentadol are: 50–200 mg daily for acute pain (in the case of immediate-release tablets) and 200–500 mg daily (for extended-release tablets) in patients with chronic pain (Faria et al., 2018). Unlike tramadol, there are not parenteral forms of the drug, and there are very few safety data on intravenous use of the drug. It was approved

by the US Food and Drug Administration in November 2008. It has been used in clinical practice since 2009. In Poland, a form of extended-release tablets (containing 50, 100, 150, 200 and 250 mg of tapentadol) called “Palexia retard” is available, issued under a doctor’s prescription (a so-called “*Rpw*” prescription for narcotic drugs), decreed for chronic pain of high intensity. The fact that this drug has so many advantages in comparison with already known classical opioids raises the concern that this drug, considered *de facto* as a narcotic, may become another legal drug of abuse among opioid addicts. Until recently, black market search activity for this drug and prices for tapentadol ER were low compared to purchase rates and prices of other, classical opioids (such as hydrocodone), with only 12 purchase reports (for tapentadol) in the StreetRx database up to 2018 (Stollenwerk et al., 2018). Recent data, however, indicate the growing (in some countries) popularity of the drug online over the past few years (Mukherjee et al., 2020).

The aim of this paper is to discuss a case of tapentadol poisoning based on an analysis of autopsy material (blood and urine) in comparison with other cases described in the literature.

1.1. Pharmacokinetics

Tapentadol binds only slightly to plasma proteins, does not activate cytochrome P450 and is not a pro-drug. It is partially metabolised by hepatic enzymes such as CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Its analgesic effect is therefore not conditional upon metabolic activation. It also has no analgesically active metabolites, undergoes N-demethylation to N-desmethyltapentadol, and alkylhydroxylation followed by coupling with glucuronic acid to many pharmacologically inactive metabolites. 99% of a single dose is excreted in urine and only 1% in faeces within 5 days. Urine collected 24 hours after drug intake contains 3% unchanged drug, 13% N-desmethyltapentadol, 55% tapentadol glucuronide, and 15% tapentadol sulfonate

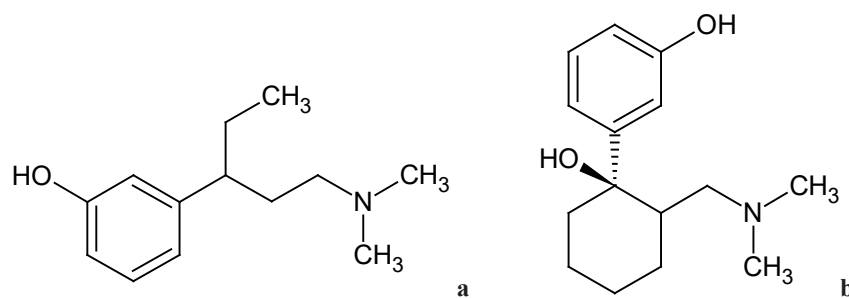


Fig. 1. Chemical structure of tapentadol (a) and tramadol (b).

(Baselt, 2014; Puchalla, 2020). The bioavailability after oral intake is only 32% due to the prolonged (extensive) first-pass effect through the liver (Faria et al., 2018). Therefore, enteral administration of the same doses of the drug compared to oral administration may result in three times higher blood concentrations of tapentadol, which may explain the depression of the respiratory centre in the brain as well as death when therapeutic doses of dissolved tablets are administered intravenously (Kemp, Schlueter, Smalley, 2013). Its use with alcohol or sedation-inducing drugs such as benzodiazepines, barbiturates, phenothiazines, other opioids, or other sleep medications from the group of pyrazolopyrimidine-derivatives (so-called “Z-drugs”) can cause impaired psychomotor coordination, excessive sedation, drowsiness, vomiting, dry mouth, dizziness, fatigue, and sometimes constipation and rash. Alcohol may increase its plasma concentration and enhance the combined depressant effect of both substances on the respiratory centre in the brain. Tapentadol is redistributed post-mortem. The cardiac/circulatory blood partition coefficient is 0.5–3.3 (Winecker, Brower, 2013; Kemp, Schlueter et al., 2013).

Preclinical data indicate that high-dose tapentadol administration causes dose-dependent, reversible clinical signs – mainly linked with the central nervous system – such as anxiety, sedation or agitation, a recumbent and hunched position, impaired respiratory function, seizures (rarely) and, particularly in dogs, drooling, vomiting and nausea. These potent pharmacodynamic effects have limited the margins of exposure to tapentadol in healthy animals. The LD50 ranged from approximately 350 mg/kg in mice to over 1000 mg/kg in rats after oral administration and was approximately 45 mg/kg in both species after intravenous administration (Tzschentke, 2006).

2. Case report

The corpse of a 27-year-old woman and a packet of the drug “Palexia depot” 150 mg, from which several tablets were missing, were discovered in a flat. An interview with the family concerning contact with drugs and/or new psychoactive substances did not reveal that she had ever abused narcotics (drugs of abuse). The woman lived in isolation from her family and occasionally drank alcohol. A post-mortem examination did not reveal any traumatic or pathological changes that would have justified the need for taking “Palexia depot”. However, a single old trace of an intravenous injection was found in the left elbow pit (*cubital fossa*). This change (trace), according to the

pathomorphologist, did not contribute to the woman’s death. The autopsy report recorded that death was due to acute cardiopulmonary failure against a functional background. Screening of urine collected from the corpse, performed using the INSTANT-VIEW Multi Drug Screen Urine test, indicated the possible presence of MDMA derivatives. Autopsy material in the form of blood and urine was sent to the Institute of Forensic Research for examination.

3. Methods

3.1. Materials and reagents

Tapentadol and papaverine were purchased from Merck (Warsaw, Poland). Acetonitrile (MeCN), ethyl acetate and formic acid (98–100%) were also from Merck (Warsaw, Poland). Control blood samples (free of analytes) used to develop the method came from blood donation centres. Screening of this blood did not reveal the presence of intoxicating and psychotropic drugs, or medicines, including tapentadol. The biological material was stored at -20°C until analysis.

3.2. Screening analyses

In view of the circumstances of the incident, an analysis of the blood and urine samples for the presence of ethyl alcohol was performed first.

The blood and urine were then tested for the presence of intoxicating and psychotropic substances from the following groups: amphetamines (including MDMA), benzodiazepines, cannabinoids, cocaine and opioids. The tests were performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Neogen assays. As a result of these analyses, no positive reading was obtained in blood for any of the mentioned groups (the limit of quantification is given in brackets), i.e.: amphetamine derivatives (amphetamine 25 ng/ml), methamphetamine derivatives (MDMA 25 ng/ml), opioids (morphine 10 ng/ml), benzodiazepine derivatives (clonazepam 10 ng/ml), cannabinoids (THCCOOH 5 ng/ml) and cocaine (benzoylecgonine 50 ng/ml). The urine sample was non-negative for substances from the group of methamphetamine derivatives, but confirmatory testing by LC-MS gave a negative result. The thresholds for urine in the ELISA method were respectively: amphetamine and methamphetamine derivatives (amphetamine and MDMA 500 ng/ml), THCCOOH 50 ng/ml, opioids (morphine 300 ng/ml), benzodiazepine derivatives (oxazepam 200 ng/ml), benzoylecgonine 300 ng/ml. Screening for NPS was

conducted using a previously published method (Adamowicz, Tokarczyk, 2015). As a result of these analyses, the presence of NPS was not shown in blood and urine.

Blood and urine were screened for drugs with various effects on the human body (including analgesic, antipsychotic, anti-anxiety and sleep-inducing effects), including the component of the drug “Palexia depot” 150 mg (tapentadol) mentioned in the court order.

Blood and urine screening were performed using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection (HPLC-DAD), liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS).

The conducted blood and urine analyses revealed the presence of tapentadol.

3.3. Determination of tapentadol

3.3.1. Preparation of samples for analysis

Papaverine was added as an internal standard (IS) to the blood and urine samples in Eppendorf vials, to reach a concentration of 100 ng/ml. Further sample preparation steps were analogous to those in the determination of other drugs in autopsy material (Gieroń, 2019). A calibration curve was drawn up over the concentration range 10–2000 ng/ml in blood and the test samples were diluted 5 times before testing.

3.3.2. Apparatus and conditions of analysis

An Agilent 1200 Series liquid chromatograph coupled to a 6460 Triple Quad mass spectrometer was used for LC-MS/MS determinations. The instrument operated in positive ionisation mode (+ESI). Separation was carried out on a Kinetex C18 column (4.6 × 100 mm, 2.6 µm) produced by Phenomenex. The

mobile phase, flowing through the column at a rate of 0.5 ml/min, was a mixture of 0.1% formic acid in MeCN and water (v/v). The following gradient program was used (in relation to MeCN content): 0 min – 10%, 13 min – 90%, 16 min – 90%, 16.5 min – 10%, 22 min – 10%. The total analysis time was 22 minutes. The retention time of tapentadol was 8.05 min (relative retention time in relation to papaverine 0.937). Selected transitions (MRM) of ions (m/z) were monitored, which together with collision energies and fragmentor voltages are presented in Table 1. The remaining parameters of the mass detector were as follows: capillary voltage: 3000 V, gas (nitrogen) flow rate: 11 l/min, gas temperature: 325°C, shielding gas flow rate: 10 l/min, shielding gas temperature: 325°C, nebulizer pressure: 40 psi. Chromatograms for tapentadol and papaverine obtained for the analysed blood and urine are presented in Figure 2. Data collection and analysis were performed using MassHunter software from Agilent Technologies (version B.04.01).

4. Results

Firstly, tests for ethyl alcohol content were performed. Alcohol was determined in blood at a concentration of 1.48%, while urine showed alcohol at a concentration of 3.46%.

Screening analysis by the HPLC-DAD method revealed the presence of tapentadol, the UV-Vis spectrum of which is presented in Fig. 3. The structural similarity of tapentadol to tramadol is also reflected in the UV-Vis spectra of both substances. Determination of tapentadol by the LC-MS/MS method showed the presence of this drug at concentrations of 6.8 µg/ml in blood and 7.3 µg/ml in urine.

Table 1
MS/MS parameters of tapentadol and papaverine (IS)

Substance	MRM (m/z)	Fragmentor voltage [V]	Collision energy [V]
tapentadol	222.2 → 107.0	116	24
tapentadol	222.2 → 51.0	116	88
tapentadol	222.2 → 77.0	116	52
tapentadol	222.2 → 121.0	116	16
papaverine (IS)	340.2 → 202.0	125	21
papaverine (IS)	340.2 → 308.0	125	45

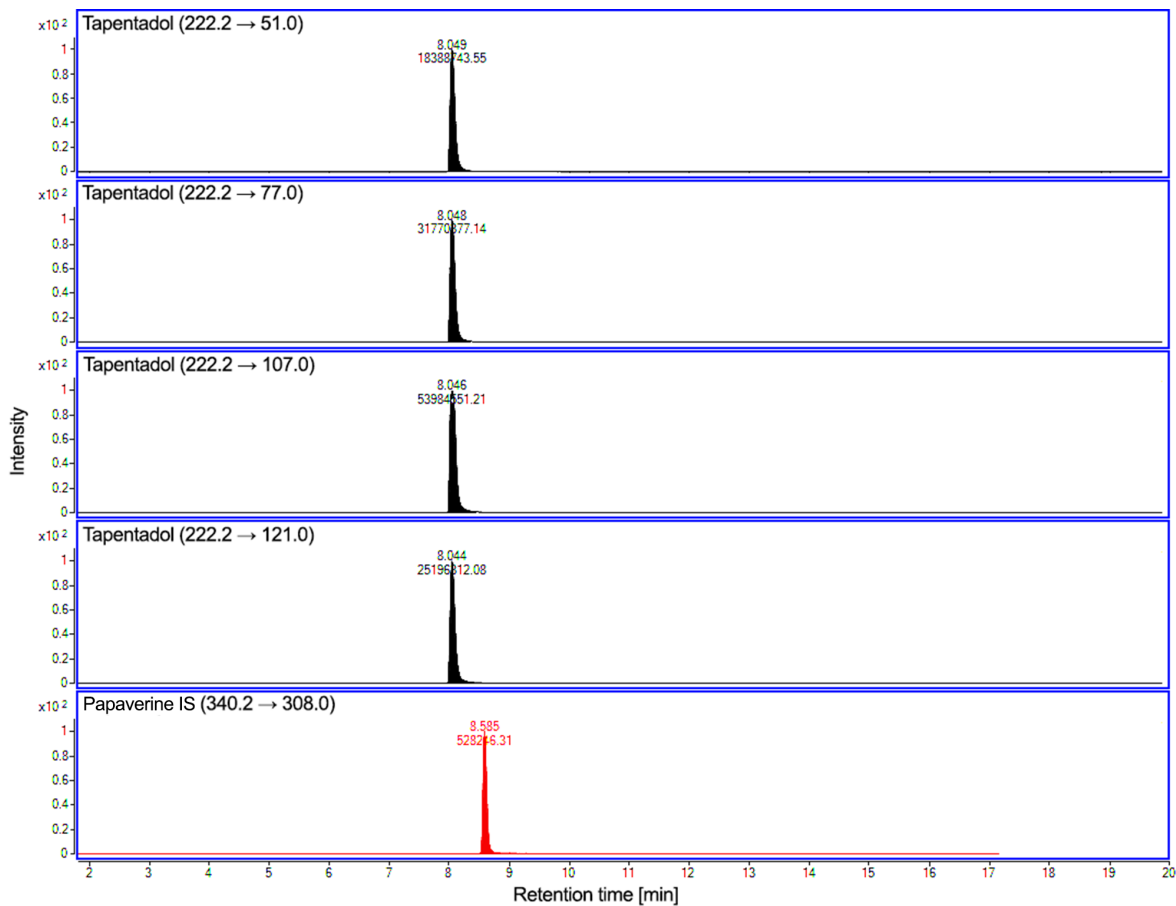


Fig. 2. MRM chromatograms of tapentadol and IS (papaverine) in analysed blood sample.

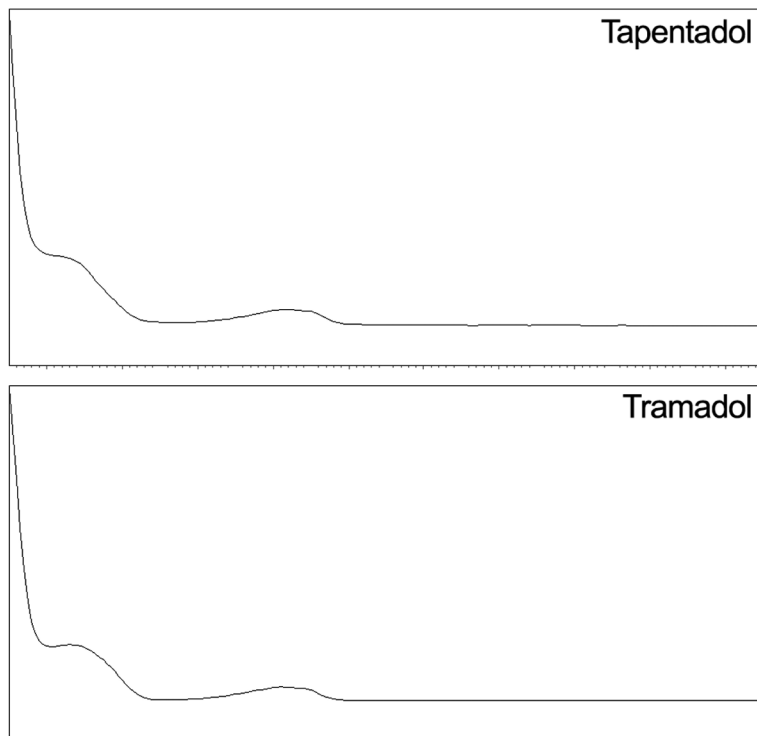


Fig. 3. UV-Vis spectra of tapentadol and tramadol.

5. Discussion

Tapentadol is a new generation opioid drug that has only been present on the Polish pharmaceutical market since 2017.

The therapeutic concentration range defined in the literature is 0.05–0.13 µg/ml in blood, while tapentadol concentrations encountered in fatal poisoning cases start as low as 0.3 µg/ml, but the reported cases have mostly concerned multidrug poisoning (Baselt, 2014). Tapentadol concentrations (Coulter et al., 2010) in the urine of 24 randomly selected patients taking this drug at therapeutic doses averaged 6.9 µg/ml (concentration range 0.3–43 µg/ml), while those of N-desmethyltapentadol were around 0.7 µg/ml (range 0.1–3.0 µg/ml).

The first case of detection in autopsy material and description of post-mortem distribution of tapentadol and N-desmethyltapentadol was by Larson et al. in 2012. The article characterises two cases of deaths: a 19-year-old man and a 69-year-old woman, in whom tapentadol was determined in autopsy material (peripheral blood and liver). In the case of the sudden death of the 19-year-old man, the drug concentrations were 0.77 µg/ml in blood and 1.65 µg/g in liver, respectively. In contrast, metabolite concentrations were 0.07 µg/ml in blood and 0.19 µg/g in liver. Additionally, diazepam, nordiazepam and amiodarone were detected (0.04, 0.06 and 5.30 µg/ml in blood, respectively). The 19-year-old man suffered from asthma, sleep apnoea and severe obesity. The autopsy revealed hypertrophic cardiomyopathy, indicating that heart failure was the most likely cause of death. In the post-mortem blood samples of the 69-year-old woman, tapentadol levels were 0.26 µg/ml in blood, and in the liver: 0.52 µg/g, while no N-desmethyltapentadol was detected. The woman's death was due to postoperative complications following hip alloplasty, but she also had other medical conditions such as asthma, lung cancer and ischaemic heart disease, the occurrence of which required pain medication. There was hypotension and bradycardia prior to death, which could have been caused by tapentadol.

In a case described in 2010 (Anderson) of the death of a 45-year-old man who had taken tapentadol in combination with ethanol and several other drugs, the tapentadol concentration was 0.3 µg/ml. In turn, in autopsy blood taken from a 19-year-old woman suspected of tapentadol poisoning, the blood concentration of this drug was 2.0 µg/ml. Phentermine was also detected at a concentration of 0.059 µg/ml, and the presence of both substances was confirmed in the urine. In a previously cited publication (Kemp, Schlueter et al., 2012), the peripheral blood and heart blood concentrations of

tapentadol in a 34-year-old man who had administered the drug intravenously were 1.1 and 3.2 µg/ml, respectively. Another case of fatal poisoning with tapentadol alone was described by Khaja, Lominadze and Millerman in 2017: the death of a 32-year-old woman who had taken the drug intravenously. She had suffered from migraines, loss of consciousness and asthma. On admission to hospital she complained of vomiting and nausea, but denied chest pain, heart palpitations, shortness of breath, fever, chills and dizziness. She had been given 30 mg of toradol intravenously and was then found unconscious on the bathroom floor the following day. An empty bottle of tapentadol tablets, which the patient had dissolved in a drink and taken intravenously, was found next to the bed. The concentration of tapentadol in plasma taken post-mortem was 99 ng/ml, and the remaining substances: tapentadol glucuronide – 189 ng/ml, nordiazepam – 394 ng/ml, valproic acid – 5 µg/ml, and acetaminophen – 8 µg/ml; small amounts of theophylline were also revealed.

A suicide committed using tapentadol tablets and oxycodone by a 41-year-old woman was described by Cantrell, Mallett, Aldridge, Verilhac and McIntyre in 2016. An empty alcohol bottle, an empty diazepam bottle and a goodbye note were revealed next to the corpse. Tapentadol was determined in peripheral blood and blood from the heart at concentrations of 1.1 and 1.3 µg/ml, respectively, in gastric contents 2 mg, in liver 9.9 µg/g, in vitreous fluid 0.94 µg/ml and in urine 88 µg/ml. Additionally, oxycodone, oxymorphone and morphine were detected in peripheral blood at concentrations of 0.58; 0.03 and 0.06 µg/ml, respectively. No ethanol was detected, and a strong synergistic reaction between the opioids tapentadol and oxycodone was considered to be the cause of death.

A tapentadol poisoning described by Franco, Ali, Levin, Middleberg and Fowler in 2014 resulted in a high tapentadol concentration of 6.6 µg/ml in autopsy blood taken from the heart. In addition to tapentadol, diphenhydramine (0.6 µg/ml), amitriptyline (1.1 µg/ml), nortriptyline (0.1 µg/ml) and citalopram (0.3 µg/ml) were detected in the blood. In three other cases of multiple drugs taken for suicidal purposes, tapentadol concentrations in postmortem blood ranged from 2.5–5.2 µg/ml (Winecker, Brower, 2013).

Up till 20 May 2016, the worldwide Grünenthal database contained 10,758 cases concerning adverse drug reactions related to tapentadol administration, based both on interventional and non-interventional cases (Stollenwerk et al., 2018). Stollenwerk et al.'s review of these cases included all 8199 emergency reports (notifications) from public health service workers and other healthcare professionals and all 105 lit-

erature reports (the remaining 2454 cases originated from additional data sources such as clinical trials). The aim was to analyse all emergency reports (notifications) concerning higher than therapeutic doses, administration during pregnancy, serotonin syndrome, respiratory depression (hypoventilation) and seizures and, where possible, to compare these data with relevant data from clinical trials.

Of the 48 cases of patients described in the literature who received a dose of tapentadol PR greater than 500 mg at least once during treatment, a daily dose greater than 750 mg was administered four times and the highest dose was 875 mg of tapentadol PR/day. Ten patients (20.8%) reported 19 side effects (adverse reactions), six of which were severe. Three adverse reactions were characterised as overdoses; the others were restless legs syndrome, insomnia, memory impairment, diarrhoea, excessive sweating, withdrawal syndrome (two cases), concentration disturbances, dizziness, nausea, suicidal depression, bloating, abdominal discomfort, pressure sensation in the head and flushing. Recovery was noted in 52.6%, and for the remainder the outcome was unknown. A total of 208 cases of notification of side effects were reported, of which 17 cases concerned therapeutic doses. 47.5% of the 208 cases were deemed to be harmful effects. The highest documented daily doses of tapentadol were 2050 mg/day and 5000 mg at single administration. Sixteen deaths were reported during its use, including 2 after dosing within the recommended range. From the presented information, it transpires that in 10 of these cases the patient took the drug together with other narcotic drugs or illicit substances. This clearly excludes the participation of each of these substances individually as the cause of death. Of the remaining six cases, three were cancer patients who probably died from their underlying disease, two cases provided no information on the circumstances or cause of death, and one case concerned a patient who probably died from septic shock. Not a single sudden (emergency) case was reported in which a fatal outcome could be clearly attributed to the intake of tapentadol in excess of the recommended doses.

In summary: administration of higher than recommended doses of tapentadol was not associated with side-effects in one third of the cases. Some of the reported side effects also concerned therapeutic doses. Many cases occurred during treatment of pain aimed at achieving more potent analgesia; in some, abuse and suicide attempts were the reason for its increased administration in combination with other drugs. The percentage of fatal cases during the use of tapentadol alone was low. These deaths were mainly related to the

underlying disease rather than to the use of the drug itself.

6. Summary

This paper discusses the first case in Poland in which the presence of tapentadol was demonstrated in autopsy material. The concentration of this drug was 6.8 µg/ml in blood and 7.3 µg/ml in urine.

In the present case, the cause of death was not only an overdose of tapentadol itself but also its interaction with ethanol. The scarcity of data on concentrations (active, toxic, lethal), as well as the presence of other xenobiotics in the biological material, makes it problematic to determine possible interactions and side effects. Nevertheless, taking into account typical doses of the drug (50–250 mg for an adult) and the concentration ranges in biological material cited in the literature, the concentrations shown should be assessed as high and life-threatening, even without interaction with ethanol. This successive described case of death extends the reported number of concentrations in biological material in the literature and data on fatal poisonings. This is important from the point of view of interpreting results and issuing expert opinions on the cause of death, especially as new opioid drugs are increasingly used and laboratory methods of identification should take them into account.

References

1. Adamowicz, P., Tokarczyk, B. (2015). Simple and rapid screening procedure for 143 new psychoactive substances by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 8(7), 652–667.
2. Anderson, D. (2010). New drug: tapentadol (Nucynta). *ToxTalk*, 34(3), 22–23.
3. Baron, R., Martin-Mola, E., Muller, M., Dubois, C., Falke, D., Steigerwald, I. (2015). Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, double-blind, phase 3b study. *Pain Practice*, 15, 455–470.
4. Baselt, R. C. (2014). *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. Eleventh edition. Biomedical Publications.
5. Cantrell, F. I., Mallett, P., Aldridge, L., Verilhac, K., McIntyre, I. M. (2016). A tapentadol related fatality: case report with postmortem concentrations. *Forensic Science International*, 266, e1–e3.

6. Channell, J. S., Schug, S. (2018). Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Management*, 8(5), 327–339.
7. Coluzzi, F., Polati, E., Freo, E., Grilli, M. (2019). Tapentadol: an effective option for the treatment of back pain. *Journal of Pain Research*, 12, 1521–1528.
8. Coulter, C., Taruc, M., Moore, C. (2010). Determination of tapentadol and its metabolite N-desmethyltapentadol in urine and oral fluid using liquid chromatography with tandem mass spectral detection. *Journal of Analytical Toxicology*, 34, 1–6.
9. Faria, J., Barbosa, J., Moreira, R., Queiros, O., Carvalho, F., Dinis-Oliveira, R. J. (2018). Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *European Journal of Pain*, 22, 827–844.
10. Franco, D. M., Ali, Z., Levine, B., Middleberg, R. A., Fowler, D. R. (2014). Case report of fatal intoxication by Nucynta. *American Journal of Forensic Medicine Pathology*, 35(4), 234–236.
11. Gieroń, J. (2019). Determination of bilastine in biological material – analysis of a fatal case. *Problems of Forensic Sciences*, 119, 225–239.
12. Góraj, E. (2018). The efficacy of tapentadol prolonged release in the treatment of mixed cancer pain. *NOWOT-WORY. Journal of Oncology*, 68, 146–151.
13. Kemp, W., Schlueter, S., Smalley, E. (2012). Death due to apparent intravenous injection of Tapentadol. *Journal of Forensic Sciences*, 58(1), 288–291.
14. Khaja, M., Lominadze, G., Millerman, K. (2017). Cardiac arrest following drug abuse with intravenous tapentadol: Case report and literature review. *American Journal of Case Reports*, 18, 817–821.
15. Larson, S. J., Pestaner, J., Prashar, S. K., Bayard, C., Zarwell, C. W., Pierre-Louis, M. (2012). Postmortem distribution of tapentadol and N-desmethyltapentadol. *Journal of Analytical Toxicology*, 36, 440–443.
16. Mukherjee, D., Shukla, L., Saha, P., Mahadevan, J., Kandasamy, A., Chand, P., Benegal, V., Murthy P. (2020). Tapentadol abuse and dependence in India. *Asian Journal of Psychiatry*, 49, 101978.
17. Partridge, E., Teoh, E., Nash, C., Scott, T., Charlwood, C., Kostakis, C. (2018). The increasing use of tapentadol and its incorporation into a validated quantitative method. *Journal of Analytical Toxicology*, 42, 485–490.
18. Puchalla, C. (2020). How does Nucynta® (tapentadol) differ from other opioids when treating chronic, non-cancer pain? Retrieved April 24, 2020 from: <https://illinoisadvance.com/how-does-nucynta-tapentadol-differ-from-other-opioids-when-treating-chronic-non-cancer-pain/#d6a9f722-ed42-4def-bdc7-f7a5e7d0454e>.
19. Raffa, R. B., Buschmann, H., Christoph, T., Eichenbaum, G., Englberger, W., Flores, C. M., Hertrampf, T., Kögel, B., Scheine, K., Straßburger, W., Terlinden, R., Tzschentke, T. M. (2012). Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(10), 1437–1449.
20. Schröder, W., Tzschentke, T. M., Terlinden, R., De Vry, J., Jahnke, U., Christoph, T., Tallarida, R. J. (2011). Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337, 312–320.
21. Singh, D. R., Nag, K., Shetti, A. N., Krishnaveni, N. (2013). Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi Journal of Anesthesia*, 7(3), 322–326.
22. Stollenwerk, A., Sohns, M., Heisig, F., Elling, C., Von Zabern, D. (2018). Review of post-marketing safety data on tapentadol, a centrally acting analgesic. *Advances in Therapy*, 35, 12–30.
23. Stoops, W. W., Glaser, P. E. A., Rush, C. R. (2013). Miotic and subject-rated effects of therapeutic doses of tapentadol, tramadol, and hydromorphone in occasional opioid users. *Psychopharmacology*, 228(2), 255–262.
24. Tzschentke, T. M., de Vry, J., Terlinden, R., Hennies, H.-H., Lange, C., Strassburger, W., Haurand, M., Kolb, J., Schneider, J., Buschmann, H., Finkam, M., Jahnke, U., Freidrichs, E. (2006). Tapentadol hydrochloride. *Drugs of the Future*, 31(12), 1053.
25. Winecker, R. E., Brower, J. O. (2013). *Tapentadol in postmortem casework*. Presented at the annual meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Washington DC, February 21.

Corresponding author

Dr. Joanna Gieroń
Institute of Forensic Research
ul. Westerplatte 9
PL 31-033 Kraków
e-mail: jgieron@ies.gov.pl

ZATRUCIA ŚMIERTELNE TAPENTADOLEM – ANALIZA PRZYPADKU I PRZEGLĄD LITERATURY

1. Wprowadzenie

Mechanizm działania stosowanych obecnie i nieustannie udoskonalanych leków jest ukierunkowany na etap odbierania sygnałów przez receptory błonowe i na modulowanie aktywności enzymów katabolizujących bądź syntetyzujących wybrane biologicznie czynne cząsteczki. Koncepcja leczenia bólu proponowana obecnie przez ekspertów zwraca dużą uwagę na mechanizm jego powstania. W tym kierunku rozwija się również poszukiwanie selektywnych i bardziej skutecznych opioidowych leków przeciwbólowych. Stanowią one podstawową grupę leków stosowanych w anestezjologii i leczeniu bólu różnego pochodzenia, w tym pooperacyjnego i nowotworowego. Jednym z nowych następców klasycznych leków opioidowych jest tapentadol.

Tapentadol (Ryc. 1) stosowany jest w leczeniu bólu ostrego, jak i przewlekłego u pacjentów z przebiegiem osteoartrozy, z bólem neuropatycznym i nowotworowym (Baron i in., 2017; Góraj, 2018; Singh, Nag, Shetti, Krishnaveni, 2013; Stollenwerk, Sohns, Heisig, Elling, Von Zabern, 2018, Tzschentke i in., 2006). Należy on do nowej, unikatowej klasy analgetyków działających ośrodkowo, o podwójnym mechanizmie działania. Nie tylko oddziałuje agonistycznie na receptor opioidowy μ na poziomie rdzenia kręgowego i na poziomie mózgowia, czyli działa podobnie analgetycznie jak inne opioidy, ale również na receptor wychwytu zwrotnego norepinefryny (noradrenaliny). Hamowanie wychwytu zwrotnego norepinefryny ma duże znaczenie, ponieważ jest ona głównym neuroprzekaznikiem zstępujących endogennych układów przeciwbólowych i hamuje przekazywanie impulsów bólowych do mózgowia. Podwójne oddziaływanie tapentadolu indukują dzięki temu efekt synergistyczny, co pociąga za sobą stosowanie mniejszych dawek i sprzyja mniejszemu występowaniu działań niepożądanych. Jego działanie na receptor opioidowy jest silniejsze niż tramadolu, a przy tym w przeciwieństwie do tramadolu nie wchodzi on w interakcje z lekami działającymi serotonergicznie (Channell, Schug, 2018). Ponadto badania (Schröder i in., 2011) wykazały, że działanie tapentadolu na receptory noradrenergiczne zapobiega rozwojowi bólu przewlekłego, a dokładnie przejściu bólu ostrego w przewlekły oraz rozwojowi tzw. sensytyzacji ośrodkowej. W badaniach Barona i in. (2015) zaobserwowano, że lek ten skuteczniej minimalizował objawy neuropatii u pacjentów z przewlekłym bólem krzyża niż nalokson z oksykodonom. Badania kliniczne wykazały również, że jest on tak samo skuteczny jako analgetyk jak inne silne opioidy (morfina, oksykodon, nalokson),

nie powodując przy tym rozwoju tolerancji ani objawów odstawiennych (nie stwierdzono ich u 90% badanych). Tapentadol w mniejszym stopniu wywoływał zaparcia i wymioty oraz mniej negatywnie wpływał na stężenie hormonów płciowych. Na podstawie badań pacjentów przyjmujących różne leki opioidowe odnotowano, że odznacza się on szybszą początkową fazą działania, szybszym wchłanianiem niż tramadol czy hydromorfon i mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do tramadolu (Stoops, Glaser, Rush, 2013; Raffa i in., 2012; Singh i in., 2013). Zalecane dawki tapentadolu to 50–200 mg dziennie przy bólu ostrym (w przypadku tabletek o natychmiastowym uwalnianiu) i 200–500 mg dziennie (przy przedłużonym uwalnianiu) u pacjentów z bólem przewlekłym (Faria i in., 2018). W przeciwieństwie do tramadolu nie posiada on form pozajelitowych leku, a dane dotyczące bezpieczeństwa przy jego dożylnym stosowaniu są bardzo nieliczne. Został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w listopadzie 2008 r. W praktyce klinicznej stosowany jest od 2009 roku. W Polsce dostępna jest forma tabletek o przedłużonym uwalnianiu (o zawartości 50, 100, 150, 200 i 250 mg tapentadolu) o nazwie „Palexia retard”, wydawana z przepisu lekarza (recepta Rpw), dekretowana w bólu przewlekłym o dużym nasileniu. Tak wiele zalet leku w porównaniu do klasycznych, znanych już opioidów, nasuwa obawę, że lek ten, zaliczany *de facto* do leków o działaniu narkotycznym, może stać się kolejnym legalnym środkiem odurzającym wśród osób uzależnionych od opioidów. Jeszcze do niedawna aktywność poszukiwań tego leku na czarnym rynku i ceny tapentadolu ER były niskie w porównaniu do wskaźników zakupu i cen innych, klasycznych opioidów (jak np. hydrokodonu), z wynikiem zaledwie 12 raportów z zakupów w bazie danych StreetRx do roku 2018 (Stollenwerk i in., 2018). Najnowsze dane wskazują jednak na rosnącą (w niektórych krajach) popularność leku w Internecie w ciągu ostatnich kilku lat (Mukherjee i in., 2020).

Celem niniejszej pracy jest omówienie przypadku zatrucia tapentadolem na podstawie analizy materiału sekcyjnego (krwi i moczu) na tle innych przypadków z piśmiennictwa.

1.1. Farmakokinetyka

Tapentadol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, nie aktywuje cytochromu P450 i nie jest prolekiem. Ulega częściowemu metabolizmowi przez enzymy wątrobowe, takie jak CYP2C9, CYP2C19, i CYP2D6. Jego działanie przeciwbólowe nie jest więc

warunkowane aktywacją metaboliczną. Nie ma również aktywnych przeciwbólowo metabolitów, ulega N-demetylacji do N-desmetylotapentadolu i alkilohydroksylacji, a następnie sprzęganiu z kwasem glukuronowym do wielu farmakologicznie nieaktywnych metabolitów. 99% pojedynczej dawki wydalane jest z moczem, a tylko 1% z kałem w ciągu 5 dni. Mocz pobrany po 24 godzinach od przyjęcia leku zawiera 3% niezmienionego leku, 13% N-desmetylotapentadolu, 55% glukuronidu tapentadolu, 15% sulfonianu-tapentadolu (Baselt, 2014; Puchalla, 2020). Biodostępność po przyjęciu doustnym wynosi tylko 32% z powodu wydłużonego (rozległego) efektu pierwszego przejścia przez wątrobę (Faria i in., 2018). Dlatego też podanie takich samych dawek leku dojelitowo w porównaniu z podaniem doustnym może powodować trzykrotnie wyższe stężenia tapentadolu we krwi, co może tłumaczyć depresję ośrodka oddechowego w mózgu, jak również śmierć w przypadku dożylnego podawania terapeutycznych dawek rozpuszczonych tabletek (Kemp, Schlueter, Smalley, 2013). Jego stosowanie z alkoholem lub lekami powodującymi sedację, takimi jak benzodiazepiny, barbiturany, fenotiazyny, inne opioidy czy leki nasenne z grupy pochodnych pirazolopirimidyny (tzw. *Z-drugs*), może powodować zaburzenie koordynacji psychoruchowej, nadmierną sedację, senność, wymioty, suchość w ustach, zawroty głowy, zmęczenie, a niekiedy również zaparcia i wysypkę. Alkohol może zwiększać jego stężenie w osoczu oraz wzmacniać wzajemne depresyjne działanie obu substancji na ośrodek oddechowy w mózgu. Tapentadol ulega redystrybucji pośmiertnej. Współczynnik podziału krwi z serca/obwodowa wynosi 0,5–3,3 (Winecker, Brower, 2013; Kemp i in., 2013).

Z danych przedklinicznych wynika, że podawanie dużych dawek tapentadolu powoduje zależne od dawki, głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym, odwracalne objawy kliniczne, takie jak lęk, uspokojenie lub pobudzenie, pozycję leżącą i zgarbioną, upośledzoną czynność oddechową, drgawki (rzadko) oraz, w szczególności u psów, ślinienie, wymioty i nudności. Te silne efekty farmakodynamiczne ograniczały marginesy ekspozycji na tapentadol u zdrowych zwierząt. LD_{50} wahała się od ok. 350 mg/kg u myszy do ponad 1000 mg/kg u szczurów po podaniu doustnym i wynosiła ok. 45 mg/kg u obu gatunków po podaniu dożylnym (Tzschentke, 2006).

2. Opis przypadku

W mieszkaniu ujawniono zwłoki 27-letniej kobiety oraz opakowanie leku „Palexia depot” 150 mg, w którym brakowało kilku tabletek. Wywiad przeprowadzony z rodziną pod kątem kontaktu z narkotykami i/lub nowymi substancjami psychoaktywnymi nie wykazał, aby kiedy-

kolwiek nadużywała ona środków odurzających. Kobieta żyła w izolacji od rodziny, sporadycznie piła alkohol. W badaniu pośmiertnym nie wykryto jakichkolwiek zmian urazowych lub chorobowych uzasadniających potrzebę przyjmowania leku „Palexia depot”. Stwierdzono natomiast pojedynczy stary ślad po wkłuciu dożylnym w lewym dole łokciowym. Zmiana ta, zdaniem patomorfologa, nie miała wpływu na zgon kobiety. W protokole z sekcji zwłok wpisano, że zgon nastąpił wskutek ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej na tle czynnościowym. Badanie przesiewowe moczu pobranego ze zwłok, wykonane przy użyciu testu INSTANT-VIEW Multi Drug Screen Urine, wskazało na możliwość obecności pochodnych MDMA. Do badań w Instytucie Ekspertyz Sądowych nadesłano materiał sekcyjny w postaci krwi i moczu.

3. Metody

3.1. Materiały i odczynniki

Tapentadol i papawerynę zakupiono w firmie Merck (Warszawa, Polska). Acetonitryl (MeCN), octan etylu i kwas mrówkowy (98–100%) pochodziły również z firmy Merck (Warszawa, Polska). Próby krwi kontrolnej (wolnej od analitów) stosowane do opracowania metody pochodziły ze stacji krwiodawstwa. Badania przesiewowe tej krwi nie ujawniły obecności środków odurzających i psychotropowych, a także leków, w tym tapentadolu. Materiał biologiczny przechowywano do czasu analizy w temperaturze -20°C .

3.2. Analizy przesiewowe

W związku z okolicznościami zdarzenia w pierwszej kolejności wykonano analizę próby krwi i moczu na obecność alkoholu etylowego.

Krew i mocz badano następnie na obecność środków odurzających i substancji psychotropowych z grup: amfetamin (w tym MDMA), benzodiazepin, kannabinoli, kokainy i opioidów. Badania wykonano metodą immunoenzymosorbcyjną (ELISA) przy użyciu testów firmy Neogen. W wyniku tych analiz we krwi nie uzyskano pozytywnego odczytu dla którejkolwiek z wymienionych grup (w nawiasach podano granicę oznaczalności), tj.: pochodnych amfetaminy (amfetamina 25 ng/ml), pochodnych metamfetaminy (MDMA 25 ng/ml), opioidów (morfina 10 ng/ml), pochodnych benzodiazepiny (klonazepam 10 ng/ml), kannabinoli (THCCOOH 5 ng/ml) oraz kokainy (benzoilokgonina 50 ng/ml). W próbie moczu uzyskano wynik nienegatywny dla substancji z grupy pochodnych metamfetaminy, ale badania potwierdzające wykonane metodą LC-MS dały wynik ujemny. Progi dla moczu w metodzie ELISA wynosiły odpowiednio:

poходne amfetaminy i metamfetaminy (amfetamina i MDMA 500 ng/ml), THCCOOH 50 ng/ml, opioidy (morfina 300 ng/ml), pochodne benzodiazepiny (okszepam 200 ng/ml), benzoilokgonina 300 ng/ml. Badania przesiewowe w kierunku NSP prowadzono wcześniej opublikowaną metodą (Adamowicz, Tokarczyk, 2015). W wyniku tych analiz we krwi i moczu nie wykazano obecności NSP.

Krew i mocz poddano badaniom przesiewowym na zawartość leków o różnym działaniu na organizm ludzki (w tym o działaniu przeciwbólowym, przeciwpsychotycznym, przeciwłękowym i nasennym), w tym wymienionego w postanowieniu składnika leku „Palexia depot” 150 mg (tapentadolu).

Badania przesiewowe krwi i moczu wykonano z zastosowaniem metod wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją spektrofotometryczną (HPLC-DAD), chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) oraz chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS).

Przeprowadzone analizy krwi i moczu wykazały obecność tapentadolu.

3.3. Oznaczanie tapentadolu

3.3.1. Przygotowanie próbek do badań

Do umieszczonych we fiolkach Eppendorfa prób krwi i moczu dodawano jako wzorzec wewnętrzny (IS) papawerynę, aby osiągnąć stężenie 100 ng/ml. Dalsze etapy przygotowania próbek były analogiczne jak w przypadku oznaczania innych leków w materiale sekcyjnym (Gieroń, 2019). Sporządzono krzywą kalibracyjną w zakresie stężeń 10–2000 ng/ml we krwi, a próbki badane rozcieńczano 5-krotnie przed badaniami.

3.3.2. Aparatura i warunki analizy

Do oznaczeń metodą LC-MS/MS zastosowano chromatograf cieczowy serii 1200 sprzężony ze spektrometrem mas 6460 Triple Quad firmy Agilent Technologies. Aparat pracował w trybie jonizacji pozytywnej (+ESI). Rozdział prowadzono na kolumnie Kinetex C18 (4,6 x 100 mm, 2,6 µm) firmy Phenomenex. Fazę ruchomą, przepływającą przez kolumnę z szybkością 0,5 ml/min, stanowiła mieszanina 0,1% kwasu mrówkowego w MeCN i wody (v/v). Zastosowano następujący program gradientowy (w odniesieniu do zawartości MeCN): 0 min – 10%, 13 min – 90%, 16 min – 90%, 16,5 min – 10%, 22 min – 10%. Całkowity czas analizy wynosił 22 minuty. Czas retencji tapentadolu wynosił 8,05 min (względny czas retencji względem papaweryny 0,937). Monitorowano wybrane przejścia (MRM) jonów (*m/z*), które wraz z energiami kolizji i napięciami fragmentora zestawiono w tabeli 1. Pozostałe parametry detektora mas były następujące: napięcie kapilary: 3000 V,

przepływ gazu (azotu): 11 l/min, temperatura gazu: 325°C, przepływ gazu osłonowego: 10 l/min, temperatura gazu osłonowego: 325°C, ciśnienie rozpylacza: 40 psi. Chromatogramy dla tapentadolu i papaweryny uzyskane dla badanej krwi oraz moczu przedstawiono na ryc. 2. Zbieranie i analizę danych prowadzono za pomocą oprogramowania MassHunter firmy Agilent Technologies (wersja B.04.01).

4. Wyniki

W pierwszej kolejności wykonano badania na zawartość alkoholu etylowego. We krwi wykazano alkohol w stężeniu 1,48%, natomiast w moczu – w stężeniu 3,46%.

Analiza przesiewowa metodą HPLC-DAD wykazała obecność tapentadolu, którego widmo UV-Vis przedstawiono na ryc. 3. Podobieństwo strukturalne tapentadolu do tramadolu odzwierciedlają również widma UV-VIS obu substancji. Oznaczenie tapentadolu metodą LC-MS/MS wykazało obecność tego leku w stężeniach 6,8 µg/ml we krwi i 7,3 µg/ml w moczu.

5. Dyskusja

Tapentadol jest lekiem opioidowym nowej generacji obecnym na polskim rynku farmaceutycznym dopiero od 2017 roku.

Określony w piśmiennictwie zakres stężeń terapeutycznych to 0,05–0,13 µg/ml we krwi, natomiast stężenia tapentadolu spotykane w przypadkach zatruc śmiertelnych zaczynają się już od 0,3 µg/ml, jednak raportowane przypadki dotyczyły najczęściej zatruc wielolekowych (Baselt, 2014). Stężenia tapentadolu (Coulter i in., 2010) w moczu 24 losowo wybranych pacjentów przyjmujących ten lek w dawkach terapeutycznych wynosiło średnio 6,9 µg/ml (zakres stężeń 0,3–43 µg/ml), natomiast N-desmetylotapentadolu około 0,7 µg/ml (zakres 0,1–3,0 µg/ml).

Pierwszy przypadek wykrycia w materiale sekcyjnym oraz dystrybucji pośmiertnej tapentadolu i N-desmetylotapentadolu opisali Larson i in. w 2012 roku. W artykule scharakteryzowano dwa przypadki zgonu – 19-letniego mężczyzny i 69-letniej kobiety, u których w materiale sekcyjnym (w krwi obwodowej i w wątrobie) wykazano obecność tapentadolu. W przypadku nagłego zgonu 19-letniego mężczyzny stężenia tego leku wynosiły odpowiednio 0,77 µg/ml we krwi i 1,65 µg/g w wątrobie. Stężenia metabolitu wynosiły natomiast 0,07 µg/ml we krwi i 0,19 µg/g w wątrobie. Dodatkowo wykryto obecność diazepam, nordiazepam i amiodaronu (odpowiednio 0,04, 0,06 i 5,30 µg/ml we krwi). 19-letni mężczyzna cierpiał na astmę, bezdechy senne oraz dużą otyłość.

Sekcja zwłok wykazała przerostową kardiomiopatię, co wskazuje, że najprawdopodobniej przyczyną zgonu była niewydolność serca. We krwi sekcyjnej 69-letniej kobiety stężenie tapentadolu wynosiło 0,26 µg/ml we krwi i 0,52 µg/g w wątrobie, natomiast nie stwierdzono obecności N-desmetylotapentadolu. Zgon kobiety nastąpił wskutek powikłań pooperacyjnych po aloplastyce stawu biodrowego, jednak posiadała ona również inne choroby, takie jak astma, nowotwór płuc i choroba niedokrwienności serca, których obecność wymagała stosowania leków przeciwbólowych. Przed zgonem wystąpiła hipotensja i bradykardia, które mogłyby być wywołane tapentadolem.

W opisanym w 2010 roku (Anderson) przypadku zgonu 45-letniego mężczyzny, który przyjął tapentadol w połączeniu z alkoholem etylowym i kilkunastoma innymi lekami, stężenie tapentadolu wynosiło 0,3 µg/ml. Z kolei we krwi sekcyjnej pobranej od 19-letniej kobiety, u której podejrzewano zatrucie tapentadolem, stężenie tego leku we krwi wynosiło 2,0 µg/ml. Wykryto również fenterminę w stężeniu 0,059 µg/ml, a obecność obu substancji potwierdzono w moczu. W przywołanej wcześniej publikacji (Kemp, Schlueter i in., 2012) stężenie tapentadolu we krwi obwodowej i krwi z serca 34-letniego mężczyzny, który przyjął ten lek dożylnie, wynosiło odpowiednio 1,1 i 3,2 µg/ml. Inny przypadek śmiertelnego zatrucia samym tapentadolem opisany został przez Khaję, Lominadzego i Millermana w 2017 roku: zgon 32-letniej kobiety, która dożylnie przyjęła ten lek. Cierpiała ona na migreny, utraty przytomności i astmę. W dniu przyjęcia do szpitala uskarżała się na wymioty i nudności, ale zaprzeczała bólowi w klatce piersiowej, palpitacjom serca, skróconemu oddechowi, gorączce, dreszczom i zawrotom głowy. Otrzymała dożylnie 30 mg toradolu, po czym następnego dnia znaleziono ją nieprzytomną na podłodze w łazience. Obok łóżka ujawniono pustą butelkę po tabletkach z tapentadolem, które chora rozpuściła w napoju i przyjęła dożylnie. Stężenie tapentadolu w osoczu krwi pobranej pośmiertnie wynosiło 99 ng/ml, a pozostałych substancji: glukuronidu tapentadolu – 189 ng/ml, nordiazepamu – 394 ng/ml oraz kwasu walproinowego – 5 µg/ml i acetaminofenu – 8 µg/ml; wykazano również niewielkie ilości teofiliny.

Samobójstwo dokonane przy użyciu tabletek z tapentadolem oraz oksykodonom przez 41-letnią kobietę opisali Cantrell, Mallett, Aldridge, Verilhac i McIntyre w 2016 roku. Obok zwłok ujawniono butelkę po alkoholu, butelkę po diazepamie oraz list pożegnalny. Tapentadol oznaczono we krwi obwodowej i krwi z serca w stężeniach wynoszących odpowiednio 1,1 i 1,3 µg/ml, w treści żołądkowej 2 mg, w wątrobie 9,9 µg/g, w płynie z gałki ocznej 0,94 µg/ml, a w moczu 88 µg/ml. Dodatkowo we krwi obwodowej wykryto oksykodon, oksymorfon i morfinę w stężeniach wynoszących odpowiednio 0,58; 0,03 i 0,06 µg/ml. Nie stwierdzono obecności

alkoholu etylowego, a za przyczynę zgonu uznano silną reakcję synergistyczną opioidów – tapentadolu i oksykodonu.

Zatrucie tapentadolem, opisane przez Franco, Alego, Levina, Middleberga i Fowlera w 2014 roku, skutkowało wysokim stężeniem tapentadolu we krwi sekcyjnej pobranej z serca, wynoszącym 6,6 µg/ml. Oprócz tapentadolu we krwi wykryto difenhydraminę (0,6 µg/ml), amitriptylinę (1,1 µg/ml), nortryptylinę (0,1 µg/ml) i citalopram (0,3 µg/ml). W trzech innych przypadkach przyjęcia w celach samobójczych wielu leków stężenia tapentadolu we krwi sekcyjnej mieściły się w zakresie 2,5–5,2 µg/ml (Winecker, Brower, 2013).

Ogólnoświatowa baza danych Grünenthal do 20 maja 2016 r. zawierała 10 758 przypadków dotyczących działań niepożądanych związanych z przyjęciem tapentadolu, zarówno na podstawie przypadków działań interwencyjnych, jak i nieinterwencyjnych (Stollenwerk i in., 2018). W przeglądzie literaturowym uwzględniono wszystkie 8199 nagłych zgłoszeń od pracowników służby zdrowia i innych pracowników opieki zdrowotnej oraz wszystkie 105 doniesień literaturowych (pozostałe 2454 przypadki pochodziły z dodatkowych źródeł danych, takich jak badania kliniczne). Celem było przeanalizowanie wszystkich nagłych zgłoszeń dotyczących podawania dawek wyższych niż terapeutyczne, podawania w czasie ciąży, zespołu serotoninowego, depresji oddechowej i drgawek oraz, jeśli to możliwe, porównanie tych danych z odpowiednimi danymi z badań klinicznych.

Z opisanych w piśmiennictwie 48 przypadków pacjentów, którzy otrzymywali dawkę tapentadolu PR większą niż 500 mg co najmniej raz podczas leczenia, dzienną dawkę większą niż 750 mg podawano czterokrotnie, a najwyższa dawka wynosiła 875 mg tapentadolu PR na dobę. Dziesięciu pacjentów (20,8%) zgłosiło 19 działań niepożądanych, z których sześć było ciężkich. Trzy działania niepożądane zostały scharakteryzowane jako przedawkowanie, pozostałe to zespół niespokojnych nóg, bezsenność, zaburzenia pamięci, biegunka, nadmierna potliwość, zespół odstawienia (dwa przypadki), zaburzenia koncentracji uwagi, zawroty głowy, nudności, depresja samobójcza, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie ucisku w głowie i zaczerwienienie. Powrót do zdrowia zanotowano u 52,6%, a dla pozostałej części wynik nie był znany. Łącznie zanotowano 208 przypadków zgłoszeń działań niepożądanych, z czego 17 przypadków dotyczyło dawek terapeutycznych. Za działania szkodliwe uznano 47,5% z 208 przypadków. Najwyższe udokumentowane dzienne dawki tapentadolu wynosiły 2050 mg/dzień i 5000 mg przy pojedynczym spożyciu. Zgłoszono 16 zgonów podczas jego stosowania, w tym 2 po dawkowaniu w zalecanym zakresie. Z przedstawionych informacji wynika, że w 10 z tych przypadków chory przyjmował lek razem z innymi narkotykami lub substancjami niedozwolonymi. Wyklucza

to jednoznacznie udział każdej z tych substancji indywidualnie jako przyczyny zgonu. Z pozostałych sześciu przypadków trzy to pacjenci z rakiem, którzy prawdopodobnie zmarli z powodu choroby podstawowej, dwa przypadki nie dostarczyły żadnych informacji dotyczących okoliczności lub przyczyny zgonu, a jeden przypadek dotyczył pacjenta, który najprawdopodobniej zmarł z powodu wstrząsu septycznego. Nie podano ani jednego nagłego przypadku, w którym skutek śmiertelny mógłby być wyraźnie przypisany spożyciu tapentadolu w ilości przekraczającej zalecane dawki.

Podsumowując: podawanie większych niż zalecane dawek tapentadolu nie wiązało się z działaniami niepożądanymi w jednej trzeciej przypadków. Niektóre ze zgłaszanych skutków ubocznych dotyczyły również dawek terapeutycznych. Do wielu przypadków doszło podczas leczenia bólu w celu uzyskania silniejszej analgezji, w niektórych nadużywanie i próby samobójcze były przyczyną jego zwiększonego spożycia w połączeniu z innymi lekami. Odsetek przypadków śmiertelnych podczas stosowania samego tapentadolu był niski. Zgony te były głównie związane z chorobą podstawową, a nie ze stosowaniem samego leku.

6. Podsumowanie

W artykule omówiono pierwszy w Polsce przypadek, w którym wykazano obecność tapentadolu w materiale sekcyjnym. Wykazane we krwi stężenie tego leku wyniosło 6,8 µg/ml we krwi i 7,3 µg/ml w moczu.

W opisanym tu przypadku przyczyną zgonu było nie tylko przedawkowanie samego tapentadolu, ale i jego interakcja z alkoholem etylowym. Niewielka ilość danych na temat stężeń (aktywnych, toksycznych, śmiertelnych), jak również obecność w materiale biologicznym innych ksenobiotyków, powoduje problem z określeniem ewentualnych interakcji i skutków działań niepożądanych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę typowe dawki leku (50–250 mg dla osoby dorosłej) oraz przywołane z piśmiennictwa zakresy stężeń w materiale biologicznym, wykazane stężenia należy oceniać jako wysokie, zagrażające życiu nawet bez interakcji z alkoholem etylowym. Ten kolejny przypadek zgonu poszerza liczbę raportowanych w piśmiennictwie stężeń w materiale biologicznym i samych danych na temat zatruc śmiertelnych. Jest to istotne z punktu widzenia interpretacji wyników i opiniowania o przyczynie zgonu, szczególnie że nowe leki opioidowe stosowane są coraz częściej i powinny je uwzględniać laboratoryjne metody identyfikacji.