Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 55–59
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101155

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 55–59
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101155

Клинический пример длительной опиоидной терапии тапентадолом хронической боли в онкологии

© Р.Р. САРМАНАЕВА[1, 2], Г.Р. АБУЗАРОВА[1, 2], Е.В. ГАМЕЕВА[1], Ю.В. БРАЖНИКОВА[1] , С.В. КУЗНЕЦОВ[1]

[1]Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Болевой синдром наблюдается у большинства онкологических пациентов на различных этапах опухолевого процесса и лечения. Боль может быть связана со стимуляцией болевых рецепторов (ноцицептивная боль) или с поражением сенсорных нервных волокон (невропатическая боль). Классические анальгетики (НПВС, опиоидные анальгетики) эффективны при ноцицептивной боли, а препараты из группы габапентиноидов и трициклических антидепрессантов — при терапии невропатического болевого синдрома. Примерно у каждого 5-го пациента болевой синдром носит смешанный характер, что требует применения препаратов из разных групп для полноценного контроля боли. Тапентадол является как агонистом μ-опиоидных рецепторов, так и ингибирует обратный захват норадреналина, это позволяет ему воздействовать на оба типа боли. Благоприятный профиль безопасности позволяет считать тапентадол хорошим вариантом для длительной терапии хронического болевого синдрома онкологического генеза. Представленный клинический пример длительного, более 2 лет, эффективного приема тапентадола у пациента со смешанным болевым синдромом онкологического генеза на фоне проведения противоопухолевого лечения подтверждает это.

Ключевые слова: *боль, онкология, терапия боли, тапентадол.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сарманаева Р.Р. — https://orcid.org/0000-0002-0727-5758
Абузарова Г.Р.— https://orcid.org/0000-0002-6146-2706
Гамеева Е.В. – https://orcid.org/0000-0002-8509-4338
Бражникова Ю.В. — https://orcid.org/0000-0002-7895-3085
Кузнецов С.В. — https://orcid.org/0000-0001-5317-0394
Автор, ответственный за переписку: Сарманаева Р.Р. — e-mail: r.sarm@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Гамеева Е.В., Бражникова Ю.В., Кузнецов С.В. Клинический пример длительной опиоидной терапии тапентадолом хронической боли в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):55–59.
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101155

Clinical example of long-term opioid therapy with tapentadol for chronic pain in oncology

© R.R. SARMANAEVA[1, 2], G.R. ABUZAROVA[1, 2], E.V. GAMEEVA[1], YU.V. BRAZHNIKOVA[2], S.V. KUZNETSOV[1]

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuious Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Pain syndrome is observed in most patients with cancer at various stages of the tumor process and treatment. Pain can be associated with stimulation of pain receptors (nociceptive pain) or damage to the sensory nerve fibers (neuropathic pain). Classical analgesics (NSAIDs, opioid analgesics) are effective against nociceptive pain, whereas gabapentinoids and tricyclic antidepressants are effective in the treatment of neuropathic pain syndrome. Approximately every five patients have a mixed pain syndrome, which requires the use of drugs from different groups for complete pain control. Tapentadol is both a μ-opioid receptor agonist and a norepinephrine reuptake inhibitor, allowing it to act on both types of pain. The favorable safety profile makes tapentadol a good option for long-term therapy of chronic cancer pain syndrome. The described clinical example of long-term (more than 2-year), effective use of tapentadol in a patient with mixed cancer pain syndrome during antitumor treatment confirms this fact.

Keywords: *pain, oncology, pain management, tapentadol.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sarmanayeva R.R. — https://orcid.org/0000-0002-0727-5758
Abuzarova G.R. — https://orcid.org/0000-0002-6146-2706
Gameeva E.V. – https://orcid.org/0000-0002-8509-4338
Brazhnicova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0002-7895-3085
Kuznetsov S.V. — https://orcid.org/0000-0001-5317-0394
Corresponding author: Sarmanayeva R.R. — e-mail: r.sarm@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Sarmanaeva RR, Abuzarova GR, Gameeva EV, Brazhnikova YuV, Kuznetsov SV. Clinical example of long-term opioid therapy with tapentadol for chronic pain in oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(1):55–59. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221101155

Боль является одной из самых распространенных жалоб у онкологических пациентов на разных стадиях заболевания. Болевой синдром выявляется приблизительно у $^2/_3$ пациентов с распространенным онкологическим процессом, у половины пациентов в период проведения противоопухолевого лечения, кроме того, примерно каждый 3-й пациент в стадии ремиссии испытывает боль разной интенсивности [1]. Изначально болевой синдром является защитной реакцией, но по мере продолжительной стимуляции болевых рецепторов и неэффективной противоболевой терапии острая боль постепенно трансформируется в хроническую.

Согласно патофизиологической классификации, боль можно разделить на ноцицептивную, развивающуюся при повреждении тканей и характеризующуюся активацией болевых рецепторов-ноцицепторов, и невропатическую боль, которая обусловлена различными патологическими процессами в сенсорной части периферической или центральной нервной системы.

В обоих случаях болевые импульсы распространяются по тонким миелинизированным А-дельта и немиелинизированным С-волокнам к периферическим ноцицептивным нейронам первого порядка, затем информация передается нейронам второго порядка, расположенным в задних рогах спинного мозга. На спинальном уровне происходит модуляция болевых импульсов, осуществляемая под влиянием антиноцицептивных систем, которые могут изменить интенсивность и характер воспринимаемой боли. В частности, на спинальном уровне нисходящие пути способствуют высвобождению таких медиаторов, как эндогенные опиоиды, норадреналин, серотонин, γ-аминомасляная кислота, которые модулируют передачу импульсов между первым и вторым нейронами [2].

Далее модулированная сенсорная информация поступает по восходящим путям через таламус в корковые соматосенсорные области коры головного мозга, где определяется как интенсивность, так и локализация боли [3].

Хронизация боли происходит в результате дезадаптации ноцицептивной и антиноцицептивной систем на различных уровнях. Исследования показывают, что процесс хронизации боли можно условно разделить на три последовательных этапа [2, 4]. Острая боль характеризуется локальной болью, интенсивность которой пропорциональна раздражителю или повреждению ткани, обычно быстро проходит и хорошо купируется неопиоидными анальгетиками. Уже через несколько часов после возникновения острой боли нервные структуры, участвующие в возникновении боли, начинают подвергаться различным изменениям. Зачастую повреждение ткани и последующая длительная стимуляция ноцицепторов могут привести к снижению порога активации болевых рецепторов и повысить их чувствительность — это так называемый феномен периферической сенситизации. Если причина боли устраняется в течение нескольких дней, изменения быстро регрессируют [3]. Острая невропатическая боль по продолжительности существует длительнее, чем ноцицептивная, характеризуется онемением, «особой» «необычной» болью, которая описывается пациентами с помощью определенных ощущений, таких как прострелы, жжение, удары электрическим током.

Вторая стадия хронизации боли определяется как «прогрессирующая, рецидивирующая». Она проявляется частыми приступами, при этом промежуток между ними может быть либо полностью безболезненным, либо характеризоваться легкой постоянной болью. При длительной стимуляции ноцицепторов или патологической активности периферических поврежденных нейронов происходит постоянная передача импульсов, которая сопровождается массивным высвобождением глутамата и других нейромодулирующих пептидов в спинном мозге. Высвобождение нейромедиаторов приводит к повышенной возбудимости спиноталамических нейронов, способствуя формированию центральной сенситизации, что приводит к расширению областей боли и развитию гипералгезии и аллодинии. На данной стадии болевой синдром поддается эффективному лечению, поэтому своевременное назначение соответствующей терапии играет первостепенную роль.

На третьей стадии процесса хронизации боли патологические нарушения наблюдаются в процессе как восприятия, так и модуляции болевой чувствительности, что сопровождается усилением возбуждения и потерей торможения. Боль становится все труднее контролировать и стабилизировать. На этом этапе центральная сенситизация и другие изменения становятся все более и более очевидными. Боль приобретает хронический характер, что приводит к снижению качества жизни за счет нарушения ночного сна, изменения психоэмоционального статуса, снижения повседневной активности и др. [2, 5].

При хронизации боли анальгетическая терапия зачастую требует назначения препаратов с разными механизмами действия для эффективного купирования болевого синдрома. Активация опиоидных рецепторов особенно важна при острой ноцицептивной боли, в то время как ингибирование активности обратного захвата норадреналина играет решающую роль при хронической невропатической боли [6].

По данным литературы, 40% онкологических пациентов оценивают интенсивность боли как умеренную и сильную. Примерно 60% онкологических пациентов преобладающим типом боли называют ноцицептивный, 20% доминирующим компонентом боли считают невропатический, а у остальных 20% наблюдается сочетание невропатического и ноцицептивного компонентов [7]. Таким образом, примерно у 40% пациентов применение лишь опиоидных анальгетиков для терапии болевого синдрома не приведет к хорошему обезболиванию, что потребует назначения дополнительного адъювантного препарата, направленного на купирование невропатического компонента.

Тапентадол — центральный анальгетик, характеризующийся двумя механизмами действия, он стимулирует μ-опиоидные рецепторы и ингибирует обратный захват норадреналина [8—10]. Молекула обладает 50-кратно меньшим сродством к опиоидным рецепторам, чем морфин, и относительно умеренной норадренергической ак-

тивностью; выраженный анальгетический эффект, сравнимый с таковым у сильных классических опиоидов, таких как оксикодон и морфин, обусловлен синергизмом обоих механизмов действия тапентадола. [11]. Эта пониженная опиоидная нагрузка приводит к более благоприятному фону переносимости тапентадола по сравнению с другими опиоидами. Кроме того, тапентадол проявляет минимальную серотонинергическую активность,что выгодно отличает его от трамадола [12]. Более того, стоит отметить, что у многих онкологических больных наблюдаются признаки печеночной недостаточности, что ограничивает применение трамадола [13]. Этот фармакологический профиль может иметь значение при длительной терапии, так как продолжительная активация серотонинергических путей вызывает проальгетические эффекты, а также может со временем стимулировать рвоту [14].

Хороший анальгетический эффект тапентадола имеет большую клиническую значимость, учитывая растущее значение опиоидной ротации для терапии боли у онкологических пациентов: тапентадол может представлять альтернативу в рамках этого подхода. Снижение частоты желудочно-кишечных побочных эффектов тапентадола является преимуществом для пациентов онкологического профиля, часто по многим причинам страдающих от тошноты или рвоты, запоров, которые еще больше снижают и без того плохое качество их жизни. Низкий потенциал взаимодействия тапентадола с другими лекарственными средствами — это еще одно из преимуществ при назначении его онкологическим пациентам, которые зачастую принимают большое количество препаратов разных фармакологических групп. Тапентадол эффективен при нейропатической и ноцицептивной боли, кроме того он «работает» и при умеренной и при сильной интенсивности боли. Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что тапентадол является подходящим вариантом поддерживающей анальгетической терапии у пациентов онкологического профиля [10]. Однако в отечественной и в зарубежной литературе не было публикаций о том, насколько долго пациенты могут принимать этот препарат, как быстро развивается толерантность к нему, поскольку это опиоидный анальгетик.

Приводим клинический пример.

Пациент *Р.*, 76 лет, в 2010 г. установлен диагноз: рак предстательной железы III стадии, pT3aN0M0, проведено хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией, далее наблюдался у онколога. В 2012 г. в связи с прогрессированием заболевания (метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов) выполнена подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия, в дальнейшем проводилась гормонотерапия, находился под динамическим наблюдением. В конце 2017 г. пациент отметил появление болей в поясничном отделе позвоночника, выявлено метастатическое поражение тел поясничных позвонков, назначены остеомодифицирующая терапия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В январе 2018 г. произведена вертебропластика L_{II}-позвонка, в связи с сохранением болевого синдрома проведен курс дистанционной лучевой терапии в СОД 26 Гр на область L_I—L_V-позвонков с паллиативной анальгетической целью. На фоне реализации эффекта лучевой терапии болевой синдром полностью регрессировал. Однако через 10 мес в конце 2018 г. после физической нагрузки (катание на лыжах) пациент отметил возобновление и резкое усиление болей в проекции пояснично-крестцового отдела позвоночника, при обследовании диагностирован компрессионный перелом L_{II}-позвонка с компрессией спинного мозга, по поводу которого в декабре 2018 г. выполнена декомпрессивная ламинэктомия на уровне L_{II}- позвонка с задней стабилизацией.

Интенсивность боли на всем протяжении наблюдения за пациентом мы оценивали по нумерологической оценочной шкале (НОШ) от 0 до 10 баллов. Болевой синдром после проведенной операции значительно уменьшился и, со слов пациента, остаточная базовая интенсивность боли по НОШ составляла 3—4 балла и хорошо контролировалась ежедневным приемом 50 мг кетопрофена или 10 мг кеторолака.

Начиная с первых месяцев 2019 г. пациент отметил изменение характера и интенсивности болевого синдрома: боли в поясничном отделе позвоночника усилились до 5—6 баллов НОШ, дополнительно к ним присоединились ланцирующие боли, иррадиирующие в левую ягодичную область по задней поверхности бедра с периодическими прострелами в указанных областях. На этом фоне эффективность НПВП была минимальной, боль носила явный невропатический характер, по диагностическому опроснику нейропатической боли DN4 получено 5 баллов, что подтверждает наличие нейропатической боли. Пациенту была назначена новая схема терапии на основе слабого опиоидного анальгетика трамадола и препарата из группы габапентиноидов — габапентина. На первом этапе эффект анальгезии при приеме вышеописанных препаратов был незначительным; снижение интенсивности боли по НОШ было клинически незначимым — всего 1—2 балла (уменьшение с 5—6 до 4 баллов), длительность обезболивания — непродолжительная — 3—4 ч, при этом невропатический компонент боли сохранялся. Через 1 нед на фоне приема анальгетиков по вышеописанной схеме появились отеки нижних конечностей, которые пациент связывал с приемом трамадола. В связи со слабой эффективностью и развитием нежелательных явлений возникла необходимость в проведении коррекции анальгетической терапии. На тот момент было несколько вариантов ротации трамадола на другие опиоидные анальгетики, например таблетки Таргин (оксикодон + налоксон), таблетки морфина пролонгированного действия или трансдермальную терапевтическую систему с фентанилом. Однако было ясно, что все они проявляют свой анальгетический эффект через стимуляцию опиоидных рецепторов, т.е. воздействуют в основном на ноцицептивный компонент боли. В такой ситуации требовалось назначение дополнительного препарата для купирования невропатического компонента из группы габапентиноидов или трициклических антидепрессантов. Помимо вышеописанных вариантов анальгетической терапии можно было назначить новый в то время для России опиоидный анальгетик с умеренной норадренергической активностью тапентадол, который оказывает влияние как на ноцицептивный, так и на невропатический компоненты боли. Большого собственного опыта применения тапентадола в такой клинической ситуации у нас на тот момент не было, но результаты крупных рандомизированных исследований обнадеживали. Поэтому пациенту был назначен тапентадол таблетки продленного действия в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Уже со вторых суток от начала приема препарата пациент отметил выраженную регрессию болевого синдрома; снижение интенсивности боли по НОШ составило 50% (с 5—6 до 1—2 баллов) и длилось 10—11 ч, включая ре-

дукцию невропатического компонента. Постепенно отеки нижних конечностей уменьшились и больше не возникали; никаких нежелательных явлений на фоне приема тапентадола зафиксировано не было.

Пациент начал прием тапентадола с февраля 2019 г. и продолжает его принимать в настоящее время. Весь этот период он получает противоопухолевое лечение: остеомодифицирующую терапию: деносумаб с сентября 2020 г., с апреля 2021 г. эстрамустин. Периодически в весенне-осенний период на фоне усиления болевого синдрома (как ноцицептивного, так и невропатического компонентов) пациенту повторно назначается курсовой прием НПВП (эторикоксиб в дозе 90 мг 1 раз в сутки 7 дней, затем 60 мг 1 раз в сутки 14 дней) и габапентиноида прегабалина 2—3 раза в год, в дозе 150 мг/сут продолжительностью 2—3 недели. На этом фоне требуется периодическая коррекция дозы тапентадола: эскалация до 150—200 мг/сут с последующими редукциями до 100 мг/сут.

Объективные данные пациета:

ПЭТ-КТ от января 2021 г.: множественное метастатическое поражение костей, большинство из которых представлено бластическими метастазами, часть без деструкции, единичные очаги с литическим компонентом.

МРТ от 01.04.21 пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР- картина метастатического поражения тел позвонков ThXI—SIII смешанного характера, компрессионные переломы разной степени выраженности ThXII—LII, LIV—LV. Состояние после вертебропластики LII-позвонка.

Общий анализ крови от 21.06.21: Hb 128 г/л, Ht 40,2%, эр. 4,11. 1012/л, тр. 208. 109/л, л. 4,68. 109/л, н. 70,7%, э. 0,9%, б. 0,4%, лимф. 20,5%, мон. 7,5%; СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 21.06.21: билирубин общий 13,1 мкМ/л, белок общий 57,74 г/л, АсТ 25,0 Ед/л, АлТ 23,0 Ед/л, щелочная фосфатаза 274 Ед/л, мочевина 4,4 ммоль/л, креатинин 69 мкМ/л.

Таким образом, общий срок приема пациентом тапентадола составляет почти 3 года, суточная доза колеблется в пределах 100—200 мг/сут. На фоне приема тапентадола пациент отмечает хороший уровень обезболивания — снижение интенсивности боли по НОШ с 7 до 2—3 баллов на 9—12 ч, что позволяет пациенту вести обычный образ жизни (ECOG=2) и продолжать противоопухолевое лечение.

Обсуждение

Прогресс, произошедший за последнее 10-летие в ранней диагностике злокачественных новообразований, а также внедрение инновационных методов терапии опухолей позволяют значительно увеличить ожидаемую продолжительность жизни онкологических пациентов, в том числе паллиативного профиля. В целом это приводит к ощутимому росту пула пациентов с хроническими болевыми синдромами, требующих длительной терапии опиоидными анальгетиками и адъювантными препаратами. Перед врачами встает проблема выбора безопасных и эффективных анальгетиков для длительного контроля боли средней и сильной степени выраженности, которая зачастую сопровождается невропатическим компонентом. Препараты для длительной терапии боли должны обладать минимальным аддиктивным потенциалом и низкой толерантностью, что позволяет надолго стабилизировать суточную дозу препарата. В этом аспекте именно тапентадол удовлетворяет большинству запросов клиницистов.

Наиболее часто встречающимися нежелательными эффектами во время клинических исследований, проведенных с применением тапентадола гидрохлорида, были тошнота, головокружение, запор, головная боль и сонливость, наблюдавшиеся более чем у 10% пациентов [15]. По данным зарубежных исследований, где проводили сравнительную оценку переносимости тапентадола с немедленным высвобождением (НВ) и оксикодона НВ у пациентов с острой болью в нижней части спины и корешковой болью с иррадиацией в ноги, при приеме тапентадола НВ было зарегистрировано достоверно меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты и запоров), которые относятся к распространенным побочным эффектам, связанным с применением опиоидов [16].

При длительной терапии опиоидными препаратами наиболее частым побочным явлением является запор. Данные последних исследований использования тапентадола говорят о лучшей функции кишечника с точки зрения сокращения числа дней без дефекации или неполным опорожнением кишечника и улучшения консистенции стула, а также о меньшем количестве симптомов запора, чем при применении оксикодона НВ [17].

На основании всех имеющихся данных установлено, что тапентадол имеет благоприятный профиль соотношения польза—риск для предлагаемого лечения боли умеренной и сильной интенсивности, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований, а также данными научной литературы [3, 18, 19].

Широкая анальгетическая эффективность тапентадола пролонгированного действия позволяет его использовать как при умеренной боли в дозах от 50 до 150 мг, так и при сильной боли от 200 до 500 мг и даже до 600 мг в таблетках НВ.

В представленном клиническом случае уникальным является то, что пациент в возрасте 80 лет на фоне распространенного опухолевого процесса с метастазами в костях и регионарных лимфатических узлах получает специфическую противоопухолевую терапию и контролирует болевой синдром опиоидным анальгетиком. Доза обезболивающего препарата остается относительно стабильной уже 3 года, несмотря на наличие очага нейропатической боли, вызванного компрессией нейрональных структур. Побочных эффектов за это время не выявлено. Если бы пациенту были назначены НПВП в больших дозах (кеторол, кетопрофен, диклофенак), то за прошедшее время следовало ожидать серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, почечной или сердечно-сосудистой систем. Поскольку доза тапентадола достаточно низкая — от 100 до 200 мг/сут, в дальнейшем мы можем повышать ее в 2—2,5 раза при хорошей переносимости до максимальной — 500 мг/сут. Повышение в этом случае будет связано не с развитием толерантности к препарату, а с прогрессированием опухолевого процесса.

Поскольку контингент длительно живущих паллиативных пациентов в будущем будет неуклонно расти, мы должны учитывать не только интенсивность боли при выборе опиоидного препарата, но и перспективы пациента, а также возможный прогноз его жизни. Поэтому очевидным становится выбор в пользу препаратов с наименьшим аддиктивным потенциалом, не вызывающих толерантности на протяжении длительного времени для наших больных,

которые, несмотря на паллиативный профиль, длительное время получают противоопухолевое лечение.

Новые препараты, такие как описанный в этом клиническом примере тапентадол, помогают снизить токсичность терапии хронической боли, позволяют длительно лечить различные типы боли с помощью одного анальгетика. Кроме того, тапентадол характеризуется низким риском фармакокинетических взаимодействий, что является значимым преимуществом у пациентов онкологического профиля, получающих специфическое противоопухолевое лечение. Выписка препарата и его учет проводятся по тем же правилам, что и у трамадола, поэтому не вызывают сложностей у медицинского персонала или фармацевтов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO uidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):139-154. https://doi.org/10.1093/annonc/mds233
2. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7):1672-1683.
3. Romualdi P, Grilli M, Canonico PL, Collino M, Dickenson AH. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res.* 2019;12:1513-1520. https://doi.org/10.2147/JPR.S190160
4. Morlion B, Coluzzi F, Aldington D, Kocot-Kepska M, Pergolizzi J, Mangas AC, Ahlbeck K, Kalso E. Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1169-178. https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1449738
5. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-241. https://doi.org/10.1002/ejp.1140
6. Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(8):814-821. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.05.005
7. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiologia of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012;153(2):359-365. https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.028
8. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. *Pain Pract.* 2016;16(5):580-599. https://doi.org/10.1111/papr.12308
9. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain*. 2010;14(8):781-783.
10. Kress HG, Coluzzi F. Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives. *J Pain Res.* 2019;12:1553-1560. https://doi.org/10.2147/JPR.S191543
11. Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, Tallarida RJ. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(1):312-320. https://doi.org/10.1124/jpet.110.175042
12. Tzschentke TM, Folgering JH, Flik G, de Vry J. Tapentadol increases levels of noradrenaline in the rat spinal cord as measured by in vivo microdialysis. *Neurosci Lett.* 2012;507(2):151-155. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.12.008
13. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs.* 2012;72(12):1645-1669. https://doi.org/10.2165/11635500-000000000-00000
14. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain*. 2016;157(10):2148-2151. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000568
15. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(2):14-28. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.03.015
16. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):584-591. https://doi.org/10.1093/bja/aei227
17. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician*. 2013;16:237-246.
18. Mercadante S, Porzio G, Adile C, Aielli F, Cortegiani A, Dickenson A, Casuccio A. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(10):2063-2068. https://doi.org/10.1185/03007995.2014.934793
19. Freynhagen R, Elling C, Radic T, Sohns M, Liedgens H, James D, McCool R, Edwards M. Safety of tapentadol compared with other opioids in chronic pain treatment: network meta-analysis of randomized controlled and withdrawal trials. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(1):89-100. https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1832977

Поступила 21.10.2021
Received 21.10.2021
Принята в печать 26.10.2021
Accepted 26.10.2021