

## Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований

**Никода В.В.**

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва  
Россия, 119992, Москва, Абрикосовский переулок, 2

*Лечение острой боли — принципиальная задача для врачей разных специальностей. Одним из наиболее востребованных в мире анальгетиков, эффективных при выраженной острой боли, является тапентадол, в котором сочетаются свойства агониста опиоидных рецепторов и ингибитора обратного захвата норадреналина.*

*Представлен обзор международных публикаций, посвященных исследованию фармакологических свойств, эффективности и безопасности тапентадола немедленного высвобождения (НВ) при острой боли. Рассмотрены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) II и III фазы, в которых тапентадол НВ (50, 75 и 100 мг) применялся при умеренной и сильной боли в хирургической и терапевтической практике. В ряде работ проведена сравнительная оценка тапентадола с группами плацебо и классическими опиоидами (оксикодон, морфин). Приведены результаты двух метаанализов и систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности этого анальгетика у пациентов с острой болью.*

*В международных многоцентровых РКИ продемонстрирована высокая эффективность тапентадола НВ в дозах 50, 75 и 100 мг у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Сравнение с другими опиоидными анальгетиками показало, что по болеутоляющему действию тапентадол превосходит плацебо и соответствует оксикодону.*

*Сделано заключение, что тапентадол обладает лучшим профилем безопасности и переносимости по сравнению с классическими опиоидами. Частота нежелательных явлений на фоне терапии этим препаратом ниже, чем при использовании оксикодона или морфина.*

**Ключевые слова:** острая боль; послеоперационный период; анальгезия; опиоиды; тапентадол.

**Контакты:** Владимир Владимирович Никода; [nikoda2004@mail.ru](mailto:nikoda2004@mail.ru)

**Для ссылки:** Никода ВВ. Тапентадол при острой боли: обзор результатов международных исследований. Современная ревматология. 2021;15(4):113–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119

### *Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies*

**Nikoda V.V.**

*B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow  
2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119992, Russia*

*The treatment of acute pain is a fundamental goal for doctors of various specialties. Tapentadol, which combines the properties of an opioid receptor agonist and a noradrenalin reuptake inhibitor, is one of the most popular analgesics in the world that is effective in severe acute pain. We provide a review of international publications about pharmacological properties, efficacy and safety of tapentadol immediate release (IR) in acute pain. Data from phase II and III of randomized controlled trials (RCTs), in which tapentadol IR (50, 75 and 100 mg) was used for moderate to severe pain in surgical and therapeutic practice is discussed. A number of studies have compared tapentadol with placebo groups and classical opioids (oxycodone, morphine). The results of two meta-analyzes and systematic reviews of efficacy and safety of this analgesic in patients with acute pain are presented.*

*International multicenter RCTs have demonstrated high efficacy of tapentadol IR 50, 75 and 100 mg in patients in the early postoperative period. Comparison with other opioid analgesics showed that tapentadol was superior to placebo and comparable to oxycodone in analgesic effect.*

*It was concluded that tapentadol has a better safety and tolerability profile than classical opioids. The incidence of adverse events on this drug is lower than on oxycodone or morphine.*

**Key words:** acute pain; postoperative period; analgesia; opioids; tapentadol.

**Contact:** Vladimir Vladimirovich Nikoda; [nikoda2004@mail.ru](mailto:nikoda2004@mail.ru)

**For reference:** Nikoda VV. Tapentadol in acute pain: a review of the results of international studies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):113–119. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-113-119

Спектр лекарственных средств, используемых при болевом синдроме различной этиологии, достаточно широк — от анальгетиков до адьювантных препаратов, действие которых направлено на усиление болеутоляющего эффекта при их совместном применении с анальгетиками.

В настоящее время разрабатываются анальгетические средства с двойным механизмом действия, которые востре-

бованы в различных отраслях медицины [1]. Как правило, комбинированные анальгетики содержат два активных ингредиента — парацетамол и трамадол, ибупрофен и кодеин, метамизол и кодеин и др. Значительно меньше группа препаратов, в которых одна активная субстанция обладает двойным механизмом действия. Примером такого препарата является трамадол — рацемическая смесь право- и лево-

**Особенности механизма действия и различия некоторых фармакокинетических свойств трамадола и тапентадола**  
**The features of the mechanism of action and differences in pharmacokinetics of tramadol and tapentadol**

Параметр	Тапентадола гидрохлорид	Трамадола гидрохлорид
Молекулярная формула	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO.HCl	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> .HCl
Молекулярная масса	257,80	263,38
Механизм обезболивания	μ-опиоидный. Тормозит обратный захват норадреналина	μ-опиоидный. Тормозит обратный захват серотонина и норадреналина
Лекарственная форма для приема внутрь	Таблетки НВ 50, 75 и 100 мг, таблетки пролонгированного действия 50, 100, 150, 200 и 250 мг	Таблетки/капсулы 50 мг, таблетки пролонгированного действия 100, 150 и 200 мг
Соотношение опиоидного и неопиоидного потенциала	Опиоидный механизм – 40%, ингибитор обратного захвата норадреналина – 60%	Опиоидный механизм – 30%, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – 70%
Характеристика	Одна молекула с двойным механизмом анальгезии	Рацемат (эквимольная смесь двух энантиомеров): правовращающий (+) демонстрирует μ-опиоидную активность, левовращающий (–) – неопиоидный механизм
Суточная доза	1-й день приема – до 700 мг/сут, далее – до 600 мг/сут	Максимально – 400 мг
Метаболизм	Активное вещество с анальгетическим потенциалом; метаболизируется при участии CYP2C9- и CYP2C19-изоферментов до N-дезметилтапентадола	Пролекарство, выявлено 11 метаболитов; метаболизм при участии преимущественно CYP2D6-изофермента, основной метаболит O-дезметилтрамадол обладает опиоидной активностью
Метаболиты, проявляющие свойства анальгетика	Отсутствуют	Метаболит (M1) – агонист μ-опиоидных рецепторов: K <sub>i</sub> M1(+) >(+/-) трамадол в 700 раз
Время достижения C <sub>max</sub> после приема внутрь	1,25 ч	2 ч
Анальгетический потенциал по сравнению с морфином	Ниже в 2–3 раза	Ниже в 5–10 раз
Принадлежность к списку учетных препаратов	Включен в список сильнодействующих и ядовитых веществ	Включен в список сильнодействующих и ядовитых веществ

вращающих энантиомеров, механизмы обезболивающего действия которых существенно различаются (см. таблицу). Преимущества подобных анальгетиков по сравнению с комбинированными препаратами связаны с лучшим профилем безопасности и переносимости. В нашей стране трамадол уже более четверти века применяется у пациентов с острой и хронической болью [2].

Представителем нового поколения анальгетиков с двойным механизмом действия является тапентадол. Этот препарат, зарегистрированный в России в 2014 г., имеет две лекарственные формы для приема внутрь – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с немедленным высвобождением (НВ) активного вещества и таблетки пролонгированного действия.

Представляем обзор международных публикаций, посвященных исследованию фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности применения тапентадола НВ при острой боли.

В нашей стране опиоидные анальгетики в лекарственной форме для приема внутрь доступны для лечения острой (послеоперационная, травма, ожоги) и хронической (обусловленной онкологическим заболеванием) боли [3]. К ним

относятся: морфин, бупренорфин (в комбинации с налоксоном), пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол), дигидрокодеин, оксикодон (в комбинации с налоксоном), фентанил, тримеперидин и трамадол. Последний обладает смешанным механизмом действия, который обуславливает его опиоидный и неопиоидный обезболивающий эффекты (см. табл. 1). Трамадол является слабым опиоидным анальгетиком, поэтому его назначают при умеренной боли. Появление обезболивающего лекарственного средства с более выраженным анальгетическим потенциалом по сравнению с трамадолом позволит рассматривать его в качестве препарата выбора или «второй линии» терапии у пациентов с умеренной или сильной болью, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной или плохо переносилась (см. рисунок).

Тапентадол – инновационный центральный анальгетик с двумя механизмами действия: агонист μ-опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата норадреналина [4, 5]. Тапентадол НВ рекомендован взрослым пациентам с умеренной или сильной острой болью. Эффективность и переносимость тапентадола хорошо изучена на модели послеоперационной боли [6–8].

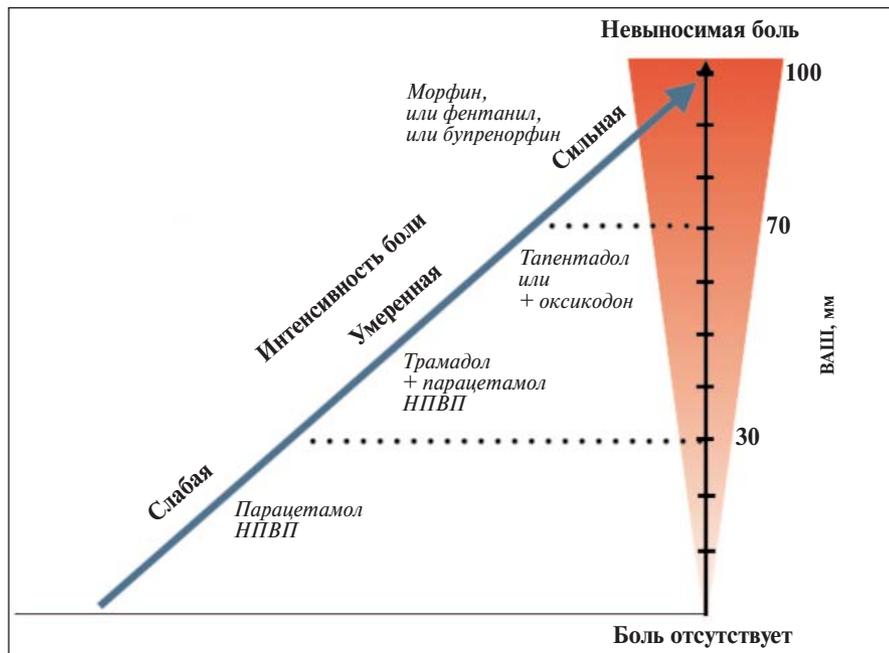


Схема использования тапентадола НВ при острой боли  
Scheme of using tapentadol IR in acute pain

У больных терапевтического профиля тапентадол применяли при острой боли, обусловленной остеоартритом [9]. Тапентадол НВ в дозах 50 и 75 мг оказался эквивалентен по болеутоляющему действию оксикодону в дозе 10 мг. Но, в отличие от оксикодона, тапентадол характеризуется лучшим профилем переносимости, вызывая меньше нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10].

**Механизм действия**

Тапентадол связывается преимущественно с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, является их агонистом, обладает свойствами опиоидного анальгетика. В лабораторно-экспериментальных исследованиях установлено, что аффинность к  $\mu$ -опиоидным рецепторам у тапентадола существенно слабее (в 50 раз), чем у морфина. У человека сродство к  $\mu$ -опиоидным рецепторам тапентадола оказалось в 18–20 раз слабее, чем к таковым морфина [5, 11]. Антагонистом тапентадола является налоксон, введение которого устраняло эффекты, характерные для агонистов  $\mu$ -опиоидных рецепторов. Влияние тапентадола на нисходящие (эфферентные) пути болевой импульсации, которое характеризуется ингибированием обратного захвата норадреналина в нейронах ЦНС, рассматривается в качестве неопиоидного механизма действия этого анальгетика. В доклинических исследованиях выявлено, что тапентадол эффективен при ноцицептивной и невропатической боли, в том числе обусловленной воспалением.

**Фармакокинетические свойства**

Тапентадол при приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ. Его максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови регистрируется через 1,25 ч.  $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) после приема препарата повышались пропорционально его дозе и находились в пределах терапевтических значений. Тапентадол подвергается интенсив-

ному пресистемному метаболизму, его биодоступность составляет около 32%. Метаболизм препарата осуществляется в печени, метаболизируется почти 97% соединения. Связываясь с глюкуроновой кислотой, тапентадол образует неактивные вещества (основной его метаболит – тапентадол-О-глюкуронид), которые не обладают свойствами анальгетика. Важно отметить, что метаболизм тапентадола посредством индукции изоферментов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6) имеет существенно меньшее значение по сравнению с конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Прием пищи незначительно влияет на фармакокинетику препарата, поэтому его можно назначать до и после еды. Связывание с белками у тапентадола низкое (<20%). Тапентадол и его метаболиты выделяются через почки (99%). Общий клиренс после внутривенного введения – 1530±177 мл/мин. Период полувыведения после приема внутрь таблетки, покрытой пленочной оболочкой, – в сре-

днем 4 ч. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек не требуется коррекции однократной и суточной дозы препарата, при более выраженной почечной недостаточности применение тапентадола противопоказано.

С нарастанием выраженности печеночной недостаточности отмечалось увеличение AUC тапентадола-О-глюкуронида. При легкой степени печеночной недостаточности нет необходимости в изменении дозы препарата, при умеренной – прием тапентадола начинают с минимальной дозы (50 мг) не чаще 3 раз в сутки. У пациентов с выраженной печеночной недостаточностью тапентадол не применяют.

Классические опиоиды (морфин, оксикодон, фентанил) оказывают анальгетическое действие благодаря связыванию с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, что приводит к развитию НЯ: нарушение моторики ЖКТ, угнетение функции внешнего дыхания, появление зависимости и др. Эти НЯ вызваны опиоидным компонентом [12]. Иная ситуация с тапентадолом, анальгетический эффект которого реализуется посредством двух отдельных механизмов, один из которых неопиоидный. Если опиоидный потенциал тапентадола, обуславливающий его обезболивающий эффект, не является 100%, то каково соотношение у этого препарата опиоидного и неопиоидного компонентов (« $\mu$ -загрузка», или « $\mu$ -Load», по определению R.B Raffa и соавт. [12]) по сравнению с таковым, например, у морфина? Аналогичный вопрос возникает в отношении НЯ, таких как депрессия дыхания, привыкание, угнетение моторики ЖКТ. Согласно данным указанных выше авторов, вклад  $\mu$ -опиоидного компонента в развитие побочных эффектов тапентадола, типичных для классических опиоидов (« $\mu$ -Load»), – угнетение дыхания – составляет примерно 40% такового у морфина и других опиоидов с одним механизмом действия (этот эффект изучался в экспериментальном исследовании на животных, а также у добровольцев в условиях дозированной

гиперкапнии с оценкой изменения функции внешнего дыхания при введении опиоидов) [12].

Показанием для назначения тапентадола является острый умеренный или выраженный болевой синдром, когда предшествующие обезболивающие лекарственные средства (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, – трамадол) оказались неэффективными.

К противопоказаниям относятся: повышенная чувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками центрального действия или психотропными лекарственными средствами. Не следует назначать тапентадол больным, которым агонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов противопоказаны (случаи выраженного нарушения функции внешнего дыхания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма). При наличии кишечной непроходимости или подозрении на нее препарат также противопоказан. Необходимо отказаться от назначения тапентадола у пациентов, которые получают ингибиторы моноаминоксидазы или принимали их в течение последних 14 дней, у лиц моложе 18 лет, а также у больных с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью.

#### Клинические исследования эффективности тапентадола НВ в послеоперационном периоде

Клинические исследования тапентадола НВ при умеренной или сильной острой боли проводились у пациентов хирургического и терапевтического профиля. Оценивались результаты II и III фаз клинических исследований, а также эффективность тапентадола НВ в челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, абдоминальной хирургии и кардиохирургии.

В качестве необходимого этапа изучения эффективности и переносимости и для проведения сравнительной оценки со стандартными анальгетиками в III фазе клинических исследований применяли модель острой боли после ортопедических операций (бунионэктомия, операции на плечевом суставе, протезирование тазобедренного сустава – ТБС – и др.). Боль после этих операций носила предсказуемый характер – была интенсивной и длительной, сохранялась несколько дней после операции. Так, исследование II фазы ( $n=269$ ) показало, что применение тапентадола НВ 50 или 100 мг эффективно уменьшало острую боль после бунионэктомии. Анальгетическое действие препарата было сравнимо с действием оксикодона НВ в дозе 10 мг. Тапентадол НВ 50 мг демонстрировал более предпочтительный профиль переносимости по сравнению с тапентадолом НВ 100 мг и оксикодоном НВ 10 мг: частота НЯ со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запор) была значимо меньше [13].

В исследовании III фазы S.E. Daniels и соавт. [7] изучалась эффективность трех доз тапентадола НВ (50, 75 и 100 мг) по сравнению с оксикодоном НВ (15 мг) и плацебо при лечении послеоперационной боли после бунионэктомии ( $n=603$ ). Многократный прием тапентадола НВ (50, 75 и 100 мг) сопровождался развитием обезболивающего эффекта, существенно превышающего таковой в группе плацебо. Оценка суммарной разницы в интенсивности боли (Sum of Pain Intensity Differences, SPID) через 48 ч в этом исследовании показала, что тапентадол НВ 100 мг оказывал не мень-

ший анальгетический эффект, чем оксикодон НВ 15 мг. Применение тапентадола НВ 100 мг статистически значимо реже сопровождалось развитием тошноты и/или рвоты (53% по сравнению с 70% соответственно;  $p=0,007$ ).

В РКИ III фазы S. Daniels и соавт. [6] ( $n=901$ ) также использовалась модель бунионэктомии. Проводилось сравнение эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ у пациентов с умеренной или сильной болью. Тапентадол НВ 50 или 75 мг, оксикодон НВ 10 мг или плацебо назначали каждые 4–6 ч в течение 3 сут после операции. В первые 12 ч после приема внутрь дозы исследуемого препарата разрешалось введение парацетамола до 2 г/сут. Для оценки эффективности и сравнения в группах применяли показатель SPID, регистрируемый за 48 ч (SPID48). Помимо сравнения эффективности анальгетиков оценивали частоту и характер НЯ. Результаты исследования демонстрируют более высокие средние показатели SPID48 при применении тапентадола НВ 50 и 75 мг и оксикодона НВ 10 мг по сравнению с плацебо (во всех случаях  $p<0,001$ ). Эффективность тапентадола НВ 50 и 75 мг была сопоставима с таковой оксикодона НВ 10 мг. Частота НЯ (тошнота и/или рвота, возникшие во время исследования) оказалась ниже при применении тапентадола НВ, чем оксикодона НВ 10 мг: 35 и 59% соответственно ( $p<0,001$ ). На основании этих данных авторы сделали заключение, что в раннем периоде после бунионэктомии эффективность обезболивания в группе тапентадола НВ 50 и 75 мг выше, чем в группе плацебо. При оценке первичной конечной точки SPID48 эффект тапентадола НВ 50 и 75 мг был сравним с эффектом оксикодона НВ 10 мг. Частота случаев тошноты и/или рвоты при приеме тапентадола НВ 50 мг оказалась ниже, чем при применении оксикодона НВ 10 мг.

G.J. Vorsanger и соавт. [14] в исследовании III фазы сравнивали эффективность и переносимость тапентадола 50 и 100 мг и оксикодона 5 и 10 мг у пациентов после плановых артроскопических операций на плечевом суставе ( $n=378$ ). Первичной конечной точкой исследования являлось определение SPID за 3 дня. Интенсивность боли после артроскопической операции на плече в группах пациентов, получавших тапентадол НВ и оксикодон НВ, не различалась. Установлено, что по эффективности препараты сравнимы, но переносимость первого лучше.

Наконец, еще в одном РКИ ( $n=352$ ) тапентадол изучали после операций у больных с hallux valgus. Первичной конечной точкой было определение SPID48. Показано, что у пациентов после ортопедических вмешательств тапентадол НВ сильнее уменьшал интенсивность острой боли, чем плацебо. НЯ регистрировались в 2 раза чаще в группе тапентадола, чем в группе плацебо [15].

В РКИ Y.J. Chen и соавт. [16] была изучена эффективность тапентадола НВ в дозах 50 и 75 мг у больных ( $n=60$ ), перенесших бунионэктомию. Дизайн исследования и первичная конечная точка (SPID48) были такими же, как и в описанном выше исследовании. Пациентам назначали тапентадол НВ 50 или 75 мг каждые 4–6 ч в течение 3 дней. Показаны эффективность и хорошая переносимость тапентадола при острой послеоперационной боли.

Другой моделью послеоперационной боли является удаление третьего моляра. D. Shah и соавт. [17] сравнивали обезболивающий эффект тапентадола НВ 50 мг и кеторолака 10 мг у 32 пациентов после хирургической экстракции зуба. Эффективность препаратов была сравнимой, как и ин-

тенсивность боли по ВАШ. Таким образом, оба препарата могут быть использованы при острой послеоперационной боли умеренной интенсивности. Эффективность тапентадола в различных дозах при стоматологических процедурах, в том числе в сравнении с морфином, ибупрофеном изучена R. Kleinert и соавт. [18]. Показано, что тапентадол НВ в дозе 75 мг и выше при однократном приеме был эффективен у пациентов с острой болью умеренной и сильной интенсивности. По сравнению с морфином переносимость тапентадола была лучше.

Таким образом, результаты перечисленных исследований и публикации других авторов в области стоматологии [19] демонстрируют, что тапентадол является быстродействующим и эффективным анальгетиком с благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Применение тапентадола НВ в абдоминальной хирургии ограничено единичными публикациями. Так, в РКИ (n=60), проведенном G. Yadav и соавт. [20], исследовали угнетающий эффект тапентадола НВ при лапароскопической холецистэктомии. За 1 ч до хирургического вмешательства пациенты принимали тапентадол 75 мг или плацебо. Необходимость первого введения обезболивающего препарата в послеоперационном периоде, интенсивность боли и уровень седации сравнивали в течение 24 ч после операции. В группе тапентадола потребность в дополнительном обезболивании оказалась ниже, как и интенсивность боли, оцениваемая по вербальной шкале. Уровни седации по Ramsay были одинаковыми. НЯ со стороны ЖКТ (в основном тошнота и рвота) отмечены у 10 пациентов в группе тапентадола и у 16 в группе плацебо. Таким образом, однократный прием тапентадола 75 мг был эффективен для снижения потребности в анальгетиках и интенсивности боли в раннем послеоперационном периоде, при этом не отмечено развития дополнительных НЯ.

Результаты применения тапентадола у пациентов после кардиохирургических вмешательств представлены в РКИ (n=60) S.K. Iyer и соавт. [21]. Авторы сравнивали эффективность тапентадола НВ 50 мг и трамадола 100 мг у пациентов после экстубации, нуждавшихся в назначении болеутоляющих средств. Все пациенты в плановом порядке получали парацетамол. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценивали интенсивность боли в покое и при кашле через 3 ч и перед каждым последующим приемом препарата. Регистрировались НЯ, а также показатели функции жизненно важных систем организма на протяжении 48 ч. У пациентов, получавших тапентадол, отмечался лучший эффект через 3 ч после приема препарата в отношении боли и кашля, чем в группе трамадола. Различия во влиянии тапентадола и трамадола на уровень креатинина в крови, температуру тела, показатели частоты дыхания, системного артериального давления, пульсоксиметрии не были клинически значимыми. В группе тапентадола наблюдались менее выраженная сонливость и меньше случаев тошноты или рвоты по сравнению с группой трамадола. Сделан вывод, что при сопоставлении с трамаолом тапентадол НВ является более сильным анальгетиком и его прием сопровождается меньшей частотой НЯ.

#### **Клинические исследования эффективности тапентадола НВ у пациентов терапевтического профиля**

В многоцентровом РКИ изучались эффективность и переносимость тапентадола НВ у пациентов с остеоартри-

том, у которых планировалась операция эндопротезирования сустава и которые испытывали умеренную или сильную боль. Кроме того, проводилось сравнение по отдельным критериям эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ. Установлено, что тапентадол НВ в дозе 50 и 75 мг не уступал по анальгетической эффективности оксикодону НВ в дозе 10 мг и при этом имел лучший профиль переносимости со стороны ЖКТ [22].

В РКИ D. Biondi и соавт. [23] проводилось изучение эффективности и переносимости тапентадола НВ и оксикодона НВ у пациентов (n=645) с острой болью в спине с иррадиацией в нижнюю конечность. Оценивалась динамика боли на протяжении до 10 дней у пациентов, получавших тапентадол НВ 50, 75 или 100 мг или оксикодон НВ 5, 10 или 15 мг каждые 4–6 ч. Основным критерием эффективности был показатель SPID в течение 120 ч. Выявлены сопоставимая анальгетическая эффективность и безопасность тапентадола НВ и оксикодона НВ. При этом тапентадол НВ характеризовался более благоприятным профилем переносимости со стороны ЖКТ.

#### **Метаанализы и систематические обзоры, посвященные применению тапентадола НВ**

В метаанализе, объединившем 9 РКИ (n=3961), исследована эффективность и переносимость тапентадола НВ 50, 75 и 100 мг у пациентов с умеренной или сильной болью. Определяли SPID в различные периоды наблюдения (через 12, 24 и 48 ч). Выявлено уменьшение интенсивности боли при применении всех доз тапентадола, и по SPID48 эти значения не отличались от соответствующих показателей в группе сравнения (оксикодон НВ 10 мг). Не отмечено статистически значимых различий между всеми тремя дозами тапентадола НВ и оксикодона НВ 10 мг по SPID48 и общему облегчению боли (Total pain relief, TOTPAR) за 48 ч (во всех случаях  $p > 0,05$ ). По сравнению с тапентаолом НВ 50 мг тапентадол НВ 75 мг продемонстрировал значительное облегчение как умеренной, так и сильной боли на основании показателей SPID48 и TOTPAR48 (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Общее количество НЯ, в частности тошноты и запора ( $p < 0,05$ ), в группах тапентадола НВ 50 и 75 мг было значительно ниже, чем в группе оксикодона НВ 10 мг. Установлено, что тапентадол НВ в дозах 50, 75 и 100 мг эффективен при умеренной/сильной боли, сравним по анальгетическому потенциалу с оксикодоном НВ 10 мг. Анальгетическая эффективность тапентадола в дозе 75 мг выше, чем в дозе 50 мг. Профиль переносимости (частота НЯ) у тапентадола НВ 50 и 75 мг лучше, чем у оксикодона НВ 10 мг. Таким образом, по мнению авторов, в терапии пациентов с умеренной или сильной болью оптимальной будет доза тапентадола НВ 75 мг [24].

E.R. Viscusi и соавт. [8] проанализировали три РКИ (n=1447), в которые включали пациентов после операций эндопротезирования ТБС, абдоминальной гистерэктомии и буннионэктомии. Эффективность и переносимость тапентадола сопоставляли с таковыми оксикодона и морфина (лекарственные формы с быстрым высвобождением препарата). Первичная конечная точка исследования – выявление показателя эффективности, в качестве которого в одном исследовании была выбрана SPID за первые 24 ч лечения (SPID24) после гистерэктомии, а и в двух других – SPID48. Переносимость оценивали по отчетам о НЯ. Установлено,

что тапентадол НВ обладает выраженной анальгетической эффективностью и хорошо переносится после различных хирургических вмешательств у пациентов с умеренной или сильной болью.

Наконец, в метаанализе X. Wang и соавт. [25], в который было включено 13 РКИ (n=12 814), сравнивали эффективность и переносимость тапентадола НВ 50, 75 и 100 мг, оксикодона НВ 5, 10, 15 мг, морфина НВ, трамадола и плацебо. Наиболее часто регистрировались такие показатели, как SPID и частота НЯ. Эффективность тапентадола НВ и классических опиоидов оказалась сравнимой. В более высоких дозах при острой боли тапентадол вызывал меньшее число НЯ со стороны ЖКТ. По мнению авторов, тапентадол мож-

но рассматривать в качестве опиоида первой линии при острой боли умеренной или сильной интенсивности.

### Заключение

Данные международных исследований демонстрируют высокую эффективность тапентадола НВ в дозах 50, 75 и 100 мг при умеренной и сильной острой боли. Сравнение с другими опиоидными анальгетиками позволяет сделать заключение о том, что тапентадол по болеутоляющему действию превосходит плацебо и как минимум не уступает оксикодону в дозе 10–15 мг. Преимуществом тапентадола по сравнению с сильными опиоидами является лучший профиль безопасности и переносимости.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gü nther T, Dasgupta P, Mann A, et al. Targeting multiple opioid receptors – improved analgesics with reduced side effects? *Br J Pharmacol*. 2018 Jul;175(14):2857-68. doi: 10.1111/bph.13809. Epub 2017 May 26.
- Лебедева РН, Никола ВВ. Фармакотерапия острой боли. Москва: Айр-Арт; 1998. 184 с. [Lebedeva RN, Nikoda VV. *Farmakoterapiya ostroi boli* [Pharmacotherapy of acute pain]. Moscow: Air-Art; 1998. 184 p.]
- Абузарова ГР, Невзорова ДВ, Кумирова ЭВ и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2016. 152 с. [Abuzarova GR, Nevzorova DV, Kumirova EV i dr. *Obezbolivanie vroslykh i detei pri okazanii meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii* [Anesthesia of adults and children in the provision of medical care. Methodological recommendations]. Moscow: FGBOU VO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossi; 2016. 152 p.]
- Tzschentke TM, De Vry J, Terlinden R, et al. Tapentadol hydrochloride. *Drugs Future*. 2006;31:1053-61.
- Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-Di-methylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel  $\mu$ -opioid receptor agonist/norepi- nephine reuptake inhibitor with broad- spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Oct;323(1):265-76. doi: 10.1124/jpet.107.126052. Epub 2007 Jul 26.
- Daniels S, Casson E, Stegmann JU, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1551-61. doi: 10.1185/03007990902952825.
- Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, et al. 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*. 2009 Mar;25(3):765-76. doi: 10.1185/03007990902728183.
- Viscusi ER, Allard R, Sohns M, Eerdeken M. Tapentadol immediate release for moderate to severe acute post-surgery pain. *J Opioid Manag*. 2019 Jan/Feb;15(1):51-67. doi: 10.5055/jom.2019.0486.
- Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):260-71. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.009.
- Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther*. 2011 May;28(5):401-17. doi: 10.1007/s12325-011-0018-0. Epub 2011 Apr 13.
- Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Apr;337(1):312-20. doi: 10.1124/jpet.110.175042. Epub 2011 Jan 24.
- Raffa RB, Elling C, Tzschentke ThM. Does 'Strong Analgesic' Equal 'Strong Opioid'? Tapentadol and the Concept of 'mu-Load'. *Adv Ther*. 2018 Oct;35(10):1471-84. doi: 10.1007/s12325-018-0778-x. Epub 2018 Sep 11.
- Stegmann JU, Weber H, Steup A, et al. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3185-96. doi: 10.1185/03007990802448056.
- Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J, et al. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: a randomized, phase IIb study. *J Opioid Manag*. 2013 Jul-Aug;9(4):281-90. doi: 10.5055/jom.2013.0170.
- Lee YK, Ko JS, Rhim HY, et al. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2561-70. doi: 10.1185/03007995.2014.954665.
- Chen YJ, Chiang CC, Huang PJ, et al. Tapentadol immediate-release for acute post-bunionectomy pain: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in Taiwan. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):2001-9. doi: 10.1185/03007995.2015.1082992.
- Shah D, Shah S, Mahajan A, et al. A comparative clinical evaluation of analgesic efficacy of Tapentadol and ketorolac in mandibular third molar surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017 Jan-Jun;8(1):12-8. doi: 10.4103/njms.NJMS\_4\_17.
- Kleinert R, Lange C, Steup A, et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):2048-55. doi: 10.1213/ane.0b013e31818881ca.
- Sethi P, Agarwal M, Chourasia HR, Singh MP. Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *J Conserv Dent*. 2014 Nov;17(6):517-21. doi: 10.4103/0972-0707.144574.
- Yadav G, Jain G, Samprathi A, et al. Role of preemptive tapentadol in reduction of postoperative analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Oct-Dec;32(4):492-6. doi: 10.4103/0970-9185.168257.
- Iyer SK, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2015 Jul-Sep;18(3):352-60. doi: 10.4103/0971-9784.159805.
- Hale M, Upmalis D, Okamoto A, et al. 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*. 2009 May;25(5):1095-104.

doi: 10.1185/03007990902816970.

23. Biondi D, Xiang J, Benson C, et al. Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain. *Pain Physician*. May-Jun 2013;16(3):E237-46.

24. Xiao JP, Li AL, Feng BM, et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release Assessment in Treatment of Moderate to Severe Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*. 2017 Jan 1;18(1):14-24. doi: 10.1093/pm/pnw154.

25. Wang X, Narayan SW, Penm J, Patanwala AE. Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate Release for Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2020 May;36(5):399-409. doi: 10.1097/AJP.0000000000000809.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.2021/19.07.2021/21.07.2021

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией STADA. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported STADA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никола В.В. <https://orcid.org/0000-0001-9605-254X>