



Межрегиональная научно-практическая конференция

Новые технологии в онкологии и паллиативной медицинской помощи
МЕСТО БУПРАКСОНА ПРИ ПЕРЕХОДЕ НА 3 СТУПЕНЬ
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Врач-онколог отделения выездной
патронажной паллиативной
медицинской помощи онкологическим
больным ГБУЗ «Самарский областной
клинический онкологический
диспансер» (г. Самара)
Козлов Вячеслав Анатольевич

2025г

Актуальность проблемы обезболивания

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей, или схожее с таковым переживанием. Хроническая боль определяется как боль, которая сохраняется дольше, чем обычно необходимо для заживления повреждения, иначе говоря сохраняется/возобновляется в течение трех и более месяцев*.

- Распространённость. По статистике ВОЗ в структуре симптомов на долю ХБС у онкологических пациентов приходится около 35-96%, при чем на терминальных стадиях это цифра увеличивается до 95%-100%
- Сложность в подборе препарата при умеренной, сильной боли в связи с высокой распространённостью нежелательных явлений препаратов
- Отсутствие четких маркеров при переходе от НПВС к слабым опиоидам, от слабых к сильным
- Ключевую роль обезболивания в вопросе влияния на качество жизни

* Определение IASP от 2020 года

Основные положения противоболевой терапии

Зародилась силами ВОЗ в 1986 г. в виде 3 ступенчатой лестницы обезболивания - последовательное назначение обезболивающих от ненаркотических анальгетиков к сильным опиоидам



В 2012 IASP после научной оценки на основе методов доказательной медицины опубликовали свои данные, на базе которых в 2018 году ВОЗ в 3 пересмотре рекомендаций внесла поправки согласно которым разрешалось назначение сильнодействующих анальгетиков на старте терапии



International Association for the Study of Pain

IASP®

Working together for pain relief



Начинать обезболивающую терапию следует с анальгетика (в том числе опиоидного),
сила и доза
которого соответствуют интенсивности боли, оцененной пациентом по валидированной
ВАШ или НОШ



Рекомендуется использовать для поддерживающей терапии хронической боли любой
опиоид в корректной дозе



Рекомендуется обезболивающий препарат вводить неинвазивно, следует ограничить
использование инъекций



Рекомендуется обезболивающий препарат применять "индивидуально" – с учетом
индивидуальных реакций организма конкретного пациента и с учетом особенностей его
физического состояния



Рекомендуется обезболивающий препарат применять с « вниманием к деталям»

Поиск «Идеального опиоидного анальгетика»

- » Должен быть выраженных анальгетической активности
- » Должен быстро действовать
- » Быть длительного действия
- » Низкий уровень побочных явлений
- » Пероральный прием



Специфика опиоидов 3 ступени

- » Низкая резистентность
- » Разные формы приема препарата
- » Сочетаемость с ко-анальгетиками разных групп
- » Минимальная аддикция (зависимость от препарата)

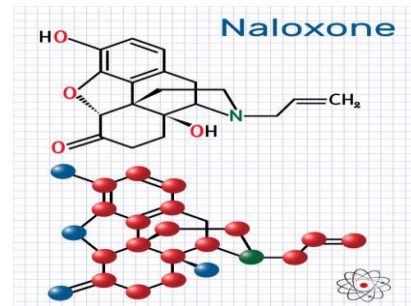
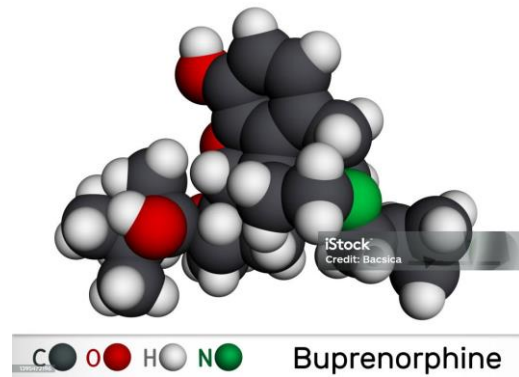


ПРЕПАРАТ БУПРАКСОН

Торговое наименование	Бупраксон, таблетки подъязычные
МНН	Бупренорфин+Налоксон
КОД АТХ	N02AE01
Фарм.группа	Анальгезирующее наркотическое средство.
Статус	<ul style="list-style-type: none">Включен в раздел II « Наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации»;Включен в Список сильнодействующих веществ для целей статьи 234 и других статей УК РФ, а также определен крупный размер бупраксона , как сильнодействующего вещества, для целей статьи 234 УК РФВыписывается на бланке №148-1/у-88;
Формы выпуска	Таблетки подъязычные 0,2 мг + 0,2 мг № 10, № 20
Показания к применению	Болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе послеоперационный болевой синдром (сильной и средней интенсивности), болевой синдром, обусловленный травмами и ожогами, при проведении диагностических процедур.
ЖВНЛП	Нет

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Бупраксон является комбинированное лекарственное средство, состоящее из бупренорфина и налоксона.
- Бупренорфин - относится к парциальным агонистам, является агонистом подтипа μ -опиоидных рецепторов и частичным антагонистам κ -опиоидных рецепторов. По выраженности анальгезирующего действия в эквивалентных дозах аналогичен морфину (при в/м введении 0.4 мг бупренорфина эквивалентны 10 мг морфина).
- Налоксон - антагонист опиоидных рецепторов. Эффективно устраняет или ослабляет эффекты опиатов и опиоидо. Фармакологическое действие развивается только при парентеральном (в/в, в/м, п/к) применении. При сублингвальном пути введения практически не попадает (не более 3%) в системный кровоток и не оказывает эффекта.



Исследование о взаимодействии бупренорфина и налоксона

В 2012 вышла статья о сравнительном изучении анальгетической активности бупренорфина в сочетании с налоксоном в различных соотношениях.

В статье приводится эксперимент, проведенный на 120 крысах-самцах линии Wistar, которым давали разную дозу бупренорфина совместно с налоксоном в разных соотношениях, затем измеряли время от момента болевого воздействия до рефлекторных мышечных реакции животного как объективного критерия боли. Бупренорфин оказывал достоверный анальгетический эффект при сублингвальном введении, максимальный в дозе 1 мг/кг; налоксон при одновременном с бупренорфином сублингвальном введении в соотношение 1:1 не уменьшал анальгетический эффект бупренорфина.*



* Журнал «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова». Статья «Сравнительное изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном в различных соотношениях при сублингвальном введении крысам линии Wistar с использованием методики "отдергивания хвоста" 2012 г.

Фармакокинетика

Бупренорфин

Налоксон

Биодоступность и всасывание

При сублингвальном приеме бупренорфин хорошо всасывается. Системная биодоступность составляет 50-55%. Стах в плазме крови достигается через 2 ч. Бупренорфин хорошо проникает через ГЭБ. Среднее время действия препарата при сублингвальном приеме 6-8 часов.

При сублингвальном приеме налоксон практически не всасывается. Системная биодоступность составляет менее 5%. Концентрация в плазме крови не являются клинически значимыми и не оказывают влияния на эффекты и метаболизм бупренорфина.

Метаболизм

Бупренорфин подвергается метаболизму в печени с участием микросомальных ферментов (CYP3A4).

Налоксон быстро метаболизируется в печени, подвергаясь прямой глюкуронизации до налоксон-3-глюкуронида, а также N-дезалкилированию.

Элиминация

T_{1/2} бупренорфина из плазмы крови составляет 24-42 ч. Выводится в виде метаболитов почками - 30% и с желчью - 69%; в неизмененном виде - около 1%.

T_{1/2} налоксона составляет 2-12 ч. Метаболиты выводятся преимущественно почками.

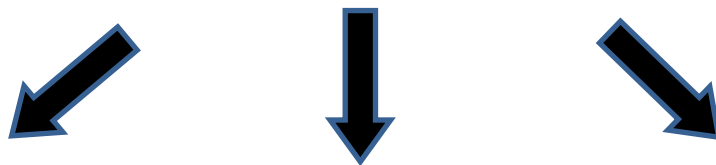
Сравнение бупраксона с морфином



Бупренорфин обладает более высоким аффинитетом к мю опиоидным рецепторам, он примерно в 30 раз превосходит морфин по анальгетической активности, но обладает меньшей внутренней активностью и поэтому проявляет антагонизм по отношению к эффектам морфина. Благодаря этому он обладает меньшим аддиктивным потенциалом.

Вещество	Сродство к рецепторам		
	μ	δ	κ
Морфин	++	+	+
Бупренорфин	+-	--	--

Группы пациентов у которых может успешно использоваться бупраксон



Пациенты с
нежелательными
явлениями при приеме
опиоидных
анальгетиков или
высоким риском их
возникновения

Пациенты с
относительно
благоприятным
прогнозом и
продолжительностью
жизни более 3 месяцев с
отсутствием анамнеза
приема опиоидов

Пациенты с длительным
приемом опиоидов, с
тенденцией к снижению
дозы препарата на фоне
уменьшения болевого
синдрома

Клинический случай № 1



- ⇒ Пациентка Ф. 1961 г. рождения
- ⇒ Диагноз: Рак правой молочной железы cT4N2M0, III а, стадия, отечно-инфильтративный вариант, люминальный В (HER-2 положительный) молекулярный подтип.
- ⇒ Сопутствующие заболевания : Энцефалопатия смешенного генеза (дисциркуляторного, метаболического) 1- 2 ст., субфкомпенсация, умеренный вестибуло-атактический синдром. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3. ИБС. Недостаточность МК 1 ст. ХСН 1.
- ⇒ Проведено комбинированное лечение в виде химиолучевой терапии + хирургического лечения (радикальная мастэктомии справа по Маддену)
- ⇒ В апреле 2024 года прогрессирование в виде появления множественных метастазов в легкие, назначена ХТ + терапия трастузумабом
- ⇒ Объективный статус : Общее состояние удовлетворительное, ECOG 1 , ИМТ - 28; неврологический статус : уровень сознания по шкале Глазго - 15 баллов, умеренное головокружение, симптомов со стороны ЖКТ не отмечала, в проекции правой молочной железы: отечный, гиперемированный рубец после мастэктомии, при пальпации умеренно болезненный.

Пациентка впервые обратилась в отделение паллиативной помощи СОКОД в мае 2024 г. с жалобами на болевой синдром



Болевой синдром имел следующие характеристики:

- Временная - отметила появление боли около 2 недель назад с постепенным нарастанием интенсивности
- По характеру- боль ноцицептивная, соматическая, преимущественно поверхностная;
- Анатомической локализации - на месте рубца правой молочной железы;
- По силе - ВАШ - 7.4 см; по НОШ - 7-8 баллов;



Выставлен диагноз : Болевой синдром, ноцицептивный, умеренной степени тяжести.

Старт терапии : трамадол + парацетамол*

Дозировка препарата	Уровень анальгезии	Нежелательные явления
Трамадол по 50 мг 3 раза в сутки Парацетамол 250 мг на ночь	По НОШ - 7-8 баллов; По ВАШ - 7.4см; Прорывные боли 3-4 раза	<ul style="list-style-type: none"> • Сонливость • Тошнота
Трамадол 50 мг 4 раза в сутки Парацетамол 500 мг на ночь	По НОШ - 7-8 баллов По ВАШ - 7.2 см. Прорывные боли 2-3 раза	<ul style="list-style-type: none"> • Сонливость • Тошнота, рвота не чаще 1 раза в сутки
Трамадол 100 мг 3 раза в сутки Парацетамол 500 мг на ночь	По НОШ - 7 баллов По ВАШ - 6.9 см Прорывные боли не более 1 раза в сутки	<ul style="list-style-type: none"> • Седация (по RASS - 1балл) • Тошнота, рвота 2-3 раза в сутки • Мышечные подергивания • Запоры

*Оценка анальгетической терапии проводилась каждые 2 дня. Совместно с анальгетической использовалась терапия сопровождения : метоклопрамид по 10 мг до 3 р/сутки, лактулоза 15 мл 2 р/сутки, в качестве препарата на прорывные боли использовался : кеторол 10 мг перорально.

Смена терапии: бупраксон 0.2 мг + 0.2 мг сублингвально*

Старт терапии согласно переасчету эквивалентных доз перапата - бупраксон 0.2 мг + 0.2 мг 3 раза в сутки:

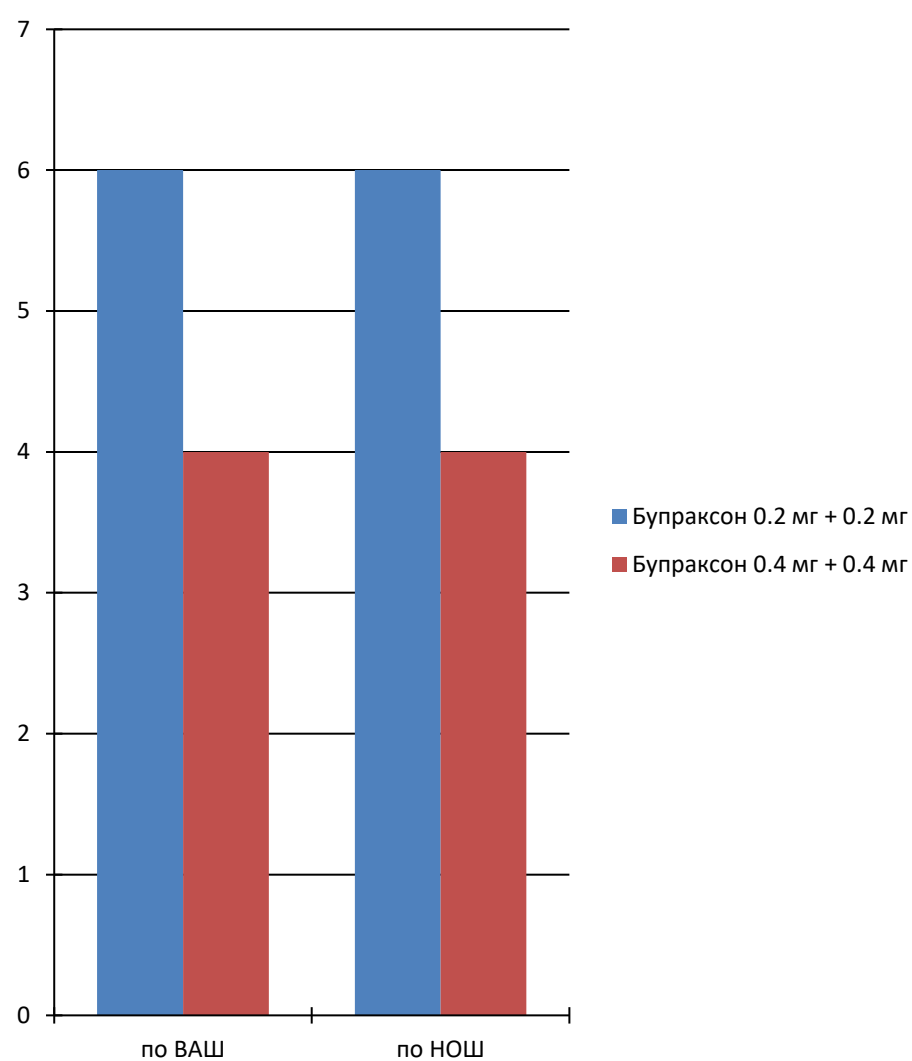
- » После старта терапии пациентка отметила снижение боли до 5-6 баллов по НОШ, по ВАШ до 5.5 см.
- » Количество прорывных болей не превышало 2 раз в сутки
- » Нежелательные явления : сонливость, нарушение цикла сна - бодрствования, тошнота, запоры, успешно купируемые сопроводительной терапией.



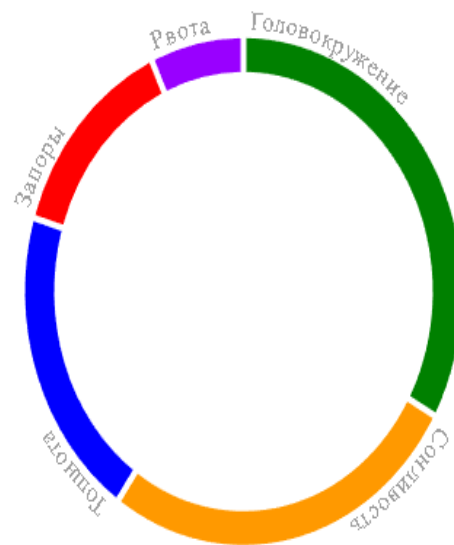
Титрование препарата в связи с недостаточной анальгезией - бупраксон 0.4 мг + 0.4 мг 3 раза в сутки:

- » После титрования препарата снижение боли по НОШ до 3- 4 баллов, по ВАШ до 3.4 баллов;
- » Количество прорывные болей не более 1 раза в сутки
- » Нежелательные явления : усиление головокружения, сонливость, тошнота, однократная рвота после титрования препарата, запоры.

*Оценка анальгетической терапии проводилась каждые 2 дня. Совместно с анальгетической использовалась терапия сопровождения : метоклопрамид по 10 мг до 3 р/сутки, лактулоза 15 мл 2 р/сутки, в качестве препарата на прорывные боли бупраксона 0.2 + 0.2 мг



Нежелательные явления



Представленная структура нежелательных явлений бупраксона изучалась на дозировке 0.4 мг + 0.4 мг 3 р/сутки

Окончание терапии бупраксона

- Прием препарата продолжался около 4 месяцев до декабря 2024 г.
- Титрование препарата производилось лишь 1 раз - до 0.4 мг 4 раза в сутки*
- Во время терапии препаратом был дополнительно назначен прегабалин в дозировке 75 мг 2 раза в сутки**
- За время терапии бупраксоном частота и сила побочных явлений не изменилась, корректировалась сопроводительной терапией
- Смена препарата потребовалась в декабре 2024 в связи прогрессированием основного заболевания, достижением максимальной суточной дозировки и нарушением глотания.



* Усиление и смена характеристик боли по всей видимости было связано с ремоделированием в структурах соматосенсорной зоны с формированием хронического болевого синдрома смещенного генеза.

** После прохождения пациентом опросника DN4 - сумма баллов = 6 в связи с чем назначен прегабалин в дозировке 75 мг 2 раза в сутки

Клинический случай № 2

- ⇒ Пациент Л. 1986 г. рождения
- ⇒ Диагноз: Лимфома Ходжкина, ПА стадия, с поражение шейных, надключичных, лимфоузлов, лимфоузлов средостения, гистологический вариант – нодулярный склероз. В процессе ПХТ.
- ⇒ Наблюдался у психотерапевта около 5 лет по поводу тревожно-депрессивного расстройства
- ⇒ Со слов аллергическая реакция на трамадол, реакция не уточнена
- ⇒ В анамнезе прием около 2 недель: тапентадола (палексии ретард) в суточной дозе 100 мг, дулоксетин 60 мг на ночь
- ⇒ Объективный статус : Общее состояние удовлетворительное, ECOG 0-1 , ИМТ - 26; уровень сознания по шкале Глазго - 15 баллов, симптомов со стороны ЖКТ не отмечал



Пациент впервые обратилась в отделение паллиативной помощи СОКОД в октябре 2024 г. с жалобами на некупируемый болевой синдром.

Болевой синдром имел следующие характеристики:

- По характеру - боль смешенного генеза - соматическая, нейропатическая
- Использование препаратов на прорывную боль до 5 раз в сутки
- Анатомической локализации - в проекции левого гемиторакса с иррадиацией в левое плечо, левую верхнюю конечность.
- По силе - ВАШ - 9.1 см; по НОШ - 9-10 баллов; по DN4 - 7 баллов.
- Пациенту предложено две тактики консервативной терапии



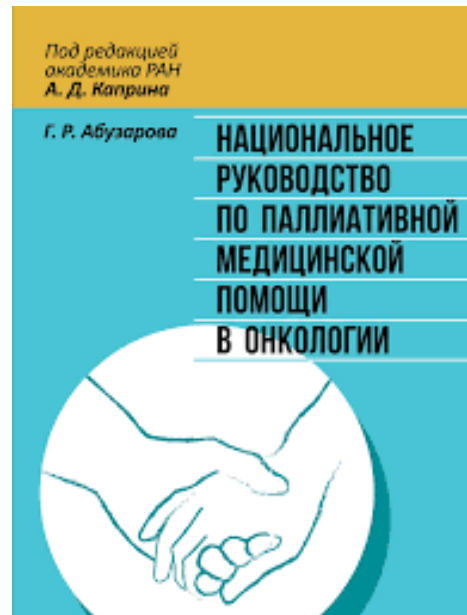
Увеличение дозировки тапентадола, дулоксетина, добавление ко-анальгетической терапии:
— Пациент отказался от использования тапентадола в связи с его полной неэффективностью
— Увеличить дозу дулоксетина, добавить антиконвульсант согласился



Смена препарата на другой сильный опиоид:
— От использования морфина пациент отказался мотивирую риском наркотизации
— От ТТС фентанила отказался ввиду нежелания использовать препарат в форме пластыря
— Согласился на прием бупраксона

<p>Старт терапии :</p> <p>Бупраксон 0.2 + 0.2 мг 3 раза в сутки Дулоксетин 30 мг утром, 60 мг на ночь Габапентин по схеме 300 мг 3 раза в сутки</p>	<p>Эффективность</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение боли до 7 баллов по НОШ, DN4 - 6 баллов. • Использование бупраксона 0.2 + 0.2 мг до 3 раз в сутки <p>Нежелательные явления</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сонливость, тошнота, сухость во рту <p>Длительность приема</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 дней
<p>Титрование</p> <p>Бупраксон 0.2 + 0.2 мг 4 раза в сутки Дулоксетин 30 мг утром, 60 мг на ночь Габапентин по схеме 300 мг утром 600 мг в обед, на ночь</p>	<p>Эффективность</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение боли до 5 баллов по НОШ, DN4 - 4 балла. • Использование бупраксона 0.2 + 0.2 мг не более 2 раз в сутки <p>Нежелательные явления</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сонливость • Тошнота <p>Длительность приема</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 неделя
<p>Окончательный подбор</p> <p>Бупраксон 0.2 + 0.2 мг 4 раза в сутки Дулоксетин 30 мг утром, 60 мг на ночь Габапентин по 600 мг 3 раза в сутки</p>	<p>Эффективность</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение боли до 4 баллов по НОШ, DN4 - 2 балла. • Использование бупраксона 0.2 + 0.2 мг не более 1 раз в сутки <p>Нежелательные явления</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сонливость <p>Длительность приема</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 недели

- В ноябре 2024 г. после обследования по RECIST 1.1 и Cheson - частичный ответ
- Отметил уменьшения болевого синдрома до 1-2 баллов по НОШ, отсутствие прорывных болей
- Пациент изъявил желание снижать дозировку бупраксона
- Убирали каждую неделю по 1 приему бупраксона, ко-анальгетики не титровали
- Через 3 недели пациент принимал бупраксон 0.2+ 0.2 мг 1 р/сутки после чего начали увеличивать промежуток времени между приемом препарата
- При достижении промежутка до 36 часов убрали препарат полностью



Дозу снижают на 10% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10% каждые 2 недели. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены	Существует вероятность развития физической зависимости
Дозу снижают на 10–50% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, пристрастие к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и уменьшить % снижения. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов	Вероятность развития зависимости неизвестна
При возможности следует обратиться за консультацией к специалисту-наркологу. Целесообразно рассмотреть возможность лечения побочных явлений, вызванных приемом опиоидов, как части стратегии снижения дозы препарата	Существует вероятность развития физической зависимости

* «Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии» под редакцией академика РАН А.Д. Каприна Г.Р. Абузарова

Выводы по препарату

Обладает
выраженным
анальгетическим
эффектом

Низким риском
аддикции (как
физической, так и
психической)

Длительность
действие и
быстрый уровень
всасывания

Препарат
выбора для
3 ступени.

Низкая
токсичность,
низкий уровень
нежелательный
реакций



Благодарю за
внимание!