

Magdalena Kocot-Kępska, Anna Przeklasa-Muszyńska, Jan Dobrogowski

Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

# Buprenorfina — opioid o unikalnych właściwościach

## Buprenorphine — opioid with unique properties

### Streszczenie

Analgetyki opioidowe stanowią podstawę leczenia bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, niezależnie od jego etiologii. Opioidy stosowane w praktyce klinicznej różnią się między sobą w istotny sposób właściwościami farmakologicznymi, a różnice te pozwalają na indywidualny dobór leku dla danego pacjenta, co zwiększa zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia.

Buprenorfina jest analgetykiem opioidowym o szczególnych, i nadal nie w pełni poznanych właściwościach. Lek jest szeroko stosowany zarówno w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego, w bólu nienowotworowym, jak i u chorych na nowotwory, a także w terapii substytucyjnej u osób uzależnionych od opioidów. Unikalny, odmienny od innych opioidów, profil farmakologiczny buprenorfiny został potwierdzony w licznych badaniach eksperymentalnych i klinicznych, w leczeniu bólu przewlekłego o różnej etiologii. Najistotniejsze aspekty kliniczne dotyczą profilu bezpieczeństwa buprenorfiny i obejmują efekt pułapowy dla depresji oddechowej, niskie ryzyko wywołania zaparcia stolca, mniejsze niż w przypadku innych opioidów niekorzystne działania ośrodkowe, brak działania immunosupresyjnego, hamowanie hiperalgezji, brak kumulacji w niewydolności nerek i niewielkie ryzyko interakcji lekowych. Powyższe własności leku powodują, iż buprenorfina stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną w leczeniu bólu przewlekłego. W pracy przedstawiono najistotniejsze z punktu widzenia klinicysty aspekty farmakodynamiki, farmakokinetyki, profil bezpieczeństwa buprenorfiny i jej skuteczność w różnorodnych zespołach bólu przewlekłego i możliwość stosowania w innych, przewlekłych schorzeniach.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3: 77–88*

**Słowa kluczowe:** buprenorfina, ból przewlekły, farmakoterapia, opioidy

### Abstract

Opioid analgesics are the basis for the treatment of moderate and severe pain, regardless of its etiology. Opioids used in clinical practice differ significantly in terms of pharmacological properties. The differences allow to adjust individual medicine, what increases both the effectiveness and the safety of treatment.

Buprenorphine is an opioid analgesic with special properties that are still not fully understood. The medicine is widely used to treat both acute and chronic pain, both in non-cancer pain and cancer patients, also as a substitution therapy for drug addicts. A unique, different from other opioids, pharmacological and clinical profile of buprenorphine has been demonstrated in numerous experimental and clinical studies, conducted in various chronic pain syndromes. The most important clinical aspects relate to the safety profile of buprenorphine and include ceiling effect for respiratory depression, low risk of constipation, less effect on the CNS in comparison to other strong opioids, little or no immunosuppressive effect, inhibition of hyperalgesia, no accumulation in renal impairment, and minimal risk of drug-drug interactions. These aspects make buprenorphine valuable therapeutic option in chronic pain treatment. In the paper the au-

**Adres do korespondencji:** Magdalena Kocot-Kępska  
Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
*Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński  
31–351 Kraków, ul. Śniadeckich 10  
e-mail: makoco@wp.pl



*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3, 77–88*  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

thors discuss the most relevant aspects for clinician: pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety profile of buprenorphine and its effectiveness in the variety of chronic pain syndromes and in other chronic diseases.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3: 77–88*

**Key words:** buprenorphine, chronic pain, pharmacotherapy, opioids

## Wstęp

Analgetyki opioidowe pozostają podstawowymi lekami w terapii bólu o nasileniu umiarkowanym i silnym niezależnie od jego etiologii. Opioidy stosowane w praktyce klinicznej różnią się między sobą sposobem interakcji z receptorem opioidowym (agoniści, częściowi agoniści), własnościami fizykochemicznymi (hydrofilność, lipofilność, stopień jonizacji), wchłanianiem, dystrybucją, metabolizmem, wydalaniem leku i jego metabolitów ustroju, a także dodatkowymi mechanizmami działania niezwiązanymi z receptorem opioidowym, czego przykładem jest metadon (enancjomery L,D-metadonu są niekompetycyjnymi antagonistami receptora NMDA) czy tapentadol (hamuje wychwyty zwrotne noradrenaliny). Różnice we właściwościach poszczególnych opioidów przekładają się na ich skuteczność analgetyczną w warunkach eksperymentalnych, w różnych modelach bólu ostrego i przewlekłego, a także w warunkach klinicznych [1]. Dostępność licznych analgetyków opioidowych o zróżnicowanych właściwościach pozwala w praktyce na zindywidualizowany dobór leku dla danego pacjenta, zwiększając zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia.

Analgetyk opioidowy o szczególnych i nadal niecałkowicie poznanych właściwościach stanowi **buprenorfina**, która jest szeroko stosowana zarówno w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego, jak również w terapii substytucyjnej u osób uzależnionych od opioidów.

## Buprenorfina — farmakodynamika

Buprenorfina jest półsyntetycznym lekiem opioidowym, pochodną tebainy. Jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$  i nocycetynowego, oraz antagonistą receptora opioidowego  $\delta$  i  $\kappa$  [2, 3]. W warunkach eksperymentalnych jednorazowe podanie buprenorfiny wywołuje fizjologiczne efekty zależne od aktywacji receptora opioidowego  $\mu$ : zwężenie źrenic, zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego, obniżenie częstości oddechów, nudności i wymioty, zatrzymanie moczu. Obniżenie częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi są obserwowane po wielokrotnym podaniu leku. Podobnie jak w przypadku

innych leków opioidowych na niektóre efekty działania buprenorfiny można rozwinąć się tolerancja [3].

Buprenorfina dotychczas była określana mianem częściowego agonisty receptora opioidowego  $\mu$ . Cechą charakterystyczną dla częściowych agonistów jest występowanie tak zwanego efektu pułapowego, co oznacza, że krzywa zależności dawka/efekt dla tego rodzaju substancji nie jest linią prostą, ale ma kształt sigmoidalny z *plateau* osiąganym na poziomie poniżej 100%, w zależności od ocenianego efektu (na przykład analgezja, depresja oddechowa). Jednakże, w badaniach klinicznych nie zaobserwowano efektu pułapowego dla działania analgetycznego buprenorfiny, pomimo stosowania jej w wysokich dawkach. W badaniach eksperymentalnych buprenorfina w zakresie dawek do 10 mg/kg masy ciała (mc) krzywa zależności dawka/efekt analgetyczny jest linią prostą, to znaczy każdemu zwiększeniu dawki buprenorfiny towarzyszy nasilenie efektu analgetycznego. Spłaszczenie krzywej obserwuje się przy prawie 100% wysyceniu receptorów opioidowych, co jest charakterystyczne dla czystego agonisty. W dawkach powyżej 10 mg/kg mc obserwowano także zmniejszanie się efektu analgetycznego (dzwonowaty kształt krzywej dawka/efekt), ale jedynie w niektórych testach behawioralnych w badaniach eksperymentalnych [4,5]. Interpretacja dzwonowatego kształtu krzywej dawka/efekt w przypadku buprenorfiny jest trudna i niektórzy autorzy sugerują w wyjaśnieniu tego zjawiska wpływ buprenorfiny na receptor nocycetynowy [2, 3]. Niemniej jednak, dawka 10 mg/kg mc znacznie przekracza tę stosowaną w praktyce, stąd też klinicznie buprenorfina uważana jest za czystego agonistę w odniesieniu do efektu analgetycznego [3]. Uważa się natomiast, że buprenorfina wykazuje efekt pułapowy w odniesieniu do depresyjnego działania na ośrodek oddechowy, w związku z czym prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej po jej zastosowaniu jest niewielkie. Różnice w charakterystyce krzywej zależności dawka/efekt w odniesieniu do różnych efektów działania buprenorfiny wynikają prawdopodobnie z różnych podtypów receptora  $\mu$  zaangażowanych w dane działanie opioidu, stąd efekt pułapowy nie jest obserwowany dla analgezji, ale może być obserwowany dla depresji oddechowej [3]. Ma to znaczenie w praktyce klinicznej, gdyż w przy-

padku buprenorfiny rzadko obserwuje się poważne skutki przedawkowania leku.

Buprenorfina wykazuje wysokie powinowactwo do receptora opioidowego  $\mu$ , wyższe niż morfina, a także cechuje się niską aktywnością wewnętrzną po połączeniu z receptorem i powolną dysocjacją z receptora. W badaniach klinicznych Greenwalda i wsp. [6], oceniających stopień zajęcia receptorów opioidowych  $\mu$  przez buprenorfinę w terapii substytucyjnej u osób uzależnionych od heroiny wykazano, iż dawka 2 mg buprenorfiny zmniejszała dostępność receptorów  $\mu$  w mózgowiu średnio o 41%, natomiast dawka 16 mg o 85–92%. Wyniki badań dotyczą leczenia substytucyjnego, ale wskazują na możliwość stosowania w leczeniu bólu buprenorfiny łącznie z innymi agonistami receptora opioidowego  $\mu$ , gdyż nawet przy wysokich dawkach buprenorfiny (znacznie wyższych niż stosowane w leczeniu bólu) pozostaje pula wolnych, niezajętych receptorów opioidowych.

W badaniach eksperymentalnych efekt analgetyczny buprenorfiny, jak i objawy niepożądane, były odwracane całkowicie przez powtarzane dawki naloksonu. U osób stosujących terapię substytucyjną buprenorfiną w dawkach 12 mg/dobę ze względu na wysokie powinowactwo do receptora  $\mu$ , konieczne było zastosowanie wyższych dawek naloksonu (3–10 mg/70 kg) do wywołania zespołu odstawiennego. Powolna dysocjacja buprenorfiny z receptora  $\mu$  może także skutkować koniecznością dłuższego podawania antagonisty w przypadku objawów przedawkowania [3].

Antagonistyczne działanie buprenorfiny na receptor opioidowy kappa może mieć znaczenie w efekcie analgetycznym (antyhiperalgetycznym) leku, co jest związane z blokowaniem pronocyceptywnego działania dynorfiny na receptor kappa [7]. W badaniach eksperymentalnych wykazano także, iż substancje o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora kappa wykazują bezpośredni efekt przeciwdepresyjny. Skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwłkową buprenorfiny wykazano zarówno w badaniach eksperymentalnych, ale także w najnowszych badaniach klinicznych u osób z depresją oporną na inne formy leczenia, w tym w populacji osób starszych [8, 9].

Nocyceptyna i jej receptor odgrywają nie do końca wyjaśnioną, istotną rolę w procesie nocycepcji, rozwoju tolerancji i uzależnienia, dlatego unikalne działanie buprenorfiny w stosunku do receptora nocyceptynowego może mieć znaczenie w obserwowanych efektach klinicznych buprenorfiny [2, 3]. Należy zaznaczyć, iż w badaniach eksperymentalnych buprenorfina wykazuje działanie analgetyczne głównie na poziomie rdzeniowym poprzez działanie na receptory opioidowe, podobnie jak morfina i fentanyl, natomiast mechanizm na poziomie ponadrdzeniowym jest inny niż opioidowy

i odmienny niż morfina i fentanylu, gdyż nie jest odwracany przez nalokson podawany do komór mózgu [10]. Ten szczególny mechanizm działania na poziomie mózgowia może tłumaczyć minimalny wpływ na funkcje poznawcze u osób starszych, niewielki wpływ na układ kara/nagroda, niskie ryzyko neurotoksyczności, a także niskie ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia u pacjentów stosujących buprenorfinę [3, 11, 12]. Niskie ryzyko rozwoju tolerancji powoduje, że w przeciwieństwie do innych czystych agonistów receptorów opioidowych, podczas stosowania buprenorfiny znacznie wolniej wymagane jest zwiększanie dawki leku [13].

W badaniach eksperymentalnych i klinicznych buprenorfina silnie hamuje hiperalgezę, a co interesujące, efekt ten występuje wcześniej i trwa znacznie dłużej niż efekt analgetyczny, nie udało się natomiast w pełni wyjaśnić jego mechanizmu [14]. Buprenorfina wykazuje również własności leku znieczulenia miejscowego i w badaniach eksperymentalnych wykazano, iż blokuje kanały sodowe regulowane napięciem silniej niż fentanyl, tramadol czy morfina [15].

Buprenorfina w leczeniu bólu może być stosowana drogą parenteralną, podjęzykową, doodbytniczą oraz transdermalną. Buprenorfina jest około 25–100 razy silniejsza od morfina w zależności od modelu i rodzaju bodźca bólowego, wykazuje także znaczną lipofilność ( $pK_a$  8,5) i małą wielkość cząsteczki (<1000 Da), co właśnie pozwala na zastosowanie leku w formie transdermalnej [1, 3].

Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) wskazaniem do stosowania buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych 0,2 i 0,4 mg oraz ampułek 0,3 mg jest ból różnego pochodzenia o średnim i dużym nasileniu, wymagający zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego [16]. Natomiast w przypadku formy przezskórnej (plastry uwalniające odpowiednio 35 mcg/godz., 52,5 mcg/godz., 70 mcg/godz. buprenorfiny) jest to ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych oraz ból o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, jeżeli nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych leków przeciwbólowych [17]. Należy dodać, iż na świecie dostępna jest również buprenorfina w systemie transdermalnym w niższych dawkach 5, 10 i 20 mcg/godz. stosowana co 7 dni. W 2015 roku w USA do leczenia bólu przewlekłego Food and Drug Administration (FDA) dopuściło także formę dopoliczkową leku (Belbuca) o powolnym, 12-godzinny uwalnianiu [18].

Buprenorfina dobrze wchłania się ze śluzówki jamy ustnej, równie dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, gdzie jednak ulega znacznej inaktywacji w jelitach i wątrobie, dlatego ta droga podania leku nie jest zalecana [3, 16]. Po podaniu drogą podjęzykową maksymalne stężenie buprenorfiny w osoczu

występuje po 90 minutach. Eliminacja zachodzi wolno do 20–25 godzin. Tabletek podjęzykowych nie należy rozgryzać ani połykać. Dawkowanie u dzieci powyżej 12 r.ż. i dorosłych wynosi 0,2 do 0,4 mg, co 6–8 godzin. Dawkowanie u dzieci od 6 do 12 r.ż. zależne jest od masy ciała: 16–25 kg – 0,1 mg, 25–37,5 kg – 0,1 do 0,2 mg, 37,5–50 kg – 0,2 do 0,3 mg, co 6–8 godzin. Nie zaleca się stosowania leku drogą podjęzykową u dzieci poniżej 6 r.ż. [16].

Przy przyklejeniu systemu transdermalnego buprenorfiny jest wchłaniana do krążenia przez skórę, co następuje poprzez kontrolowane uwalnianie z układu matrycy adhezyjnej. Po 12 do 24 godzinach występuje minimalne stężenie skuteczne w osoczu, czas działania przeciwbólowego wynosi 60–96 godzin. Po usunięciu systemu transdermalnego stężenie buprenorfiny zmniejsza się w osoczu i ulega ona wydalaniu ze średnim okresem półtrwania około 30 godzin, wydalanie jest wolniejsze niż po podaniu drogą dożylną. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania postaci transdermalnej u osób poniżej 18 r.ż., dlatego nie zaleca się stosowania preparatu w tej grupie wiekowej [17].

Dawkowanie postaci transdermalnej u osób powyżej 18 r.ż. zależy od osobniczej wrażliwości pacjenta. Maksymalna zalecana przez ChPL dawka buprenorfiny w formie transdermalnej stosowana w leczeniu bólu wynosi 140 mcg/godz. W jednym z doniesień opisano stosowanie systemów transdermalnych w dawce 210 mcg/godz., i nie zaobserwowano efektu pułapowego dla analgezji uzyskanej tą dawką leku [19].

Unikalne własności farmakodynamiczne buprenorfiny pozwalają na stosowanie leku w terapii substytucyjnej u osób uzależnionych od analgetyków opioidowych, ponieważ:

- zmniejsza nasilenie objawów odstawiennych,
- długi czas działania leku, co pozwala na stosowanie raz dziennie lub rzadziej,
- indukuje tolerancję skrzyżowaną, co osłabia efekty innych, nielegalnie przyjmowanych opiatów/opioidów.

Stosowanie buprenorfiny w terapii substytucyjnej jest uzasadnione własnościami farmakokinetycznymi leku — głównie wyższym niż inni agoniści powinowactwem do receptora opioidowego mu oraz niższym stopniem aktywacji tego receptora. Zajęcie receptora mu czy wyparcie innego czystego agonisty z receptora mu (na przykład heroiny) oraz słabszy efekt aktywacji receptora mu może potencjalnie skutkować pojawieniem się objawów odstawiennych przy wprowadzaniu pierwszej dawki buprenorfiny do terapii zastępczej. Jednakże objawy te są znacznie mniej nasilone niż po zastosowaniu antagonisty receptora mu, a można ich uniknąć stosując początkowo niskie dawki buprenorfiny

(4 mg), czy podając pierwszą dawkę buprenorfiny po 12 godzinach od ostatniej dawki krótko działających opiatów (na przykład heroiny), a po 24 godzinach po podaniu długo działających opioidów (na przykład metadonu). W terapii substytucyjnej stosowane są znacznie wyższe dawki buprenorfiny w porównaniu do leczenia bólu, w zakresie 8–32 mg/dobę; podawane są tabletki po 2 i 8 mg, także w połączeniu z naloksonem 2 mg buprenorfiny/0,5mg naloksonu oraz 8mg/2mg [20].

W praktyce leczenia bólu nadal można spotkać się z wątpliwościami klinicystów, dotyczącymi możliwego antagonizującego wpływu buprenorfiny po łącznym jej podaniu z innymi silnymi opioidami. W badaniach eksperymentalnych w różnych modelach bólu ostrego i przewlekłego potwierdzono, że buprenorfina podana łącznie z innymi silnymi opioidami w dawkach analgetycznych wykazuje efekt addytywny lub w niektórych testach synergistyczny, niezależnie od kolejności podania opioidów [21].

W praktyce klinicznej u chorych na nowotwory stosujących buprenorfinę transdermalną można z powodzeniem stosować inne silne opioidy do leczenia epizodów bólu przebijającego. W otwartym badaniu Mercadante i wsp. [22] morfina podawana parenteralnie w ilości 1/5 dawki buprenorfiny w przeliczeniu na morfinę, skutecznie uśmierzała epizody bólu przebijającego, zmniejszając nasilenie bólu z 7,3 do 2,9 w skali Numerical Rating Scale (NRS) bez wywoływania istotnych objawów niepożądanych.

Potwierdzono także, że możliwa jest rotacja buprenorfiny na inny opioid lub odwrotnie w przypadku takiej konieczności i uzyskanie optymalnej analgezji. Eksperci zalecają, by w przypadku konieczności rotacji na buprenorfinę w formie parenteralnej lub podjęzykowej nie stosować silnego opioidu przez okres 12–24 godzin, natomiast w przypadku rotacji na buprenorfinę w formie transdermalnej nie ma takiej konieczności, gdyż powolne uwalnianie leku z plastra skutecznie zapobiega wystąpieniu objawów odstawiennych [23].

Buprenorfina ze względu na niższe ryzyko indukowania zespołu odstawiennego może być stosowana także w momencie zakończenia terapii silnymi opioidami na przykład po skutecznym leczeniu przyczynowym przewlekłych dolegliwości bólowych, ale także w przypadku niepowodzenia leczenia silnymi opioidami (na przykład rozwój uzależnienia, nieprawidłowe stosowanie analgetyku opioidowego) [23]. Przy rotacji z i na buprenorfinę można korzystać z proponowanych przeliczników dawek ekwianalgetycznych [1].

## Buprenorfina — farmakokinetyka

Biodostępność buprenorfiny po podaniu podjęzykowym w formie tabletek wynosi około 15%,

podobnie po podaniu transdermalnym z plastrów 7-dniowych. Absorpcja z systemu transdermalnego zależy od miejsca aplikacji i jest najwyższa z obszaru górnej połowy pleców, absorpcja maleje do wartości niewystarczających z regionu brzucha, uda i okolicy rzepki (około 30% wchłaniania w porównaniu z okolicą pleców) [3, 17]. Buprenorfina wiąże się w 96% z białkami osocza:  $\alpha$ - i  $\beta$ -globulinami. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, gdzie osiąga 15–25% stężenia osoczowego, podlega rozległej dystrybucji tkankowej (objętość dystrybucji 335–430 l), a następnie do kości i tkanki tłuszczowej [3].

Buprenorfina metabolizowana jest w wątrobie poprzez cytochrom P450 CYP3A4 w 30% do norbuprenorfiny, która jest słabym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  i nocycetynowego, a następnie do sprzężonych z kwasem glukuronowym nieaktywnych metabolitów buprenorfino-3-glukuronidu i norbuprenorfino-3-glukuronidu. Norbuprenorfina wykazuje około 40-krotnie słabszy efekt analgetyczny niż buprenorfina, wykazuje także mniejszą lipofilność i słabiej przechodzi przez barierę krew-mózg. Jednoczesne stosowanie leków hamujących lub indukujących enzym CYP3A4 może teoretycznie odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć skuteczność analgetyczną buprenorfiny, choć brak jest badań oceniających te interakcje. Ponieważ nie wyjaśniono znaczenia skutków hamowania lub indukowania metabolizmu buprenorfiny, zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów stosujących buprenorfinę z lekami wpływającymi na aktywność izoenzymu CYP3A4, na przykład lekami antyretrowirusowymi w terapii HIV, benzodwuzepinami, fenytoiną, karbamazepiną, rifampicyną, kokainą. Leki i substancje indukujące CYP3A4 (ritanowir, amiodaron, ketokonazol, erytromycyna, sok grejfrutowy) mogą potencjalnie obniżyć stężenie buprenorfiny w osoczu [24].

Buprenorfina i jej metabolity w 80–90% wydalane są drogą żółci do przewodu pokarmowego, przy czym 70% buprenorfiny wydalane jest w postaci niezmienionej. Pozostała, niewielka ilość wydalana jest z moczem. Norbuprenorfino-3-glukuronid to główny metabolit występujący w osoczu i moczu [24]. U pacjentów z niewydolnością wątroby siła i czas działania buprenorfiny mogą ulec zmianie, stąd niezbędna jest dokładna obserwacja chorych w kierunku wystąpienia objawów odstawiennych lub toksycznych [16, 17]. U chorych z niewydolnością nerek farmakokinetyka buprenorfiny nie ulega zmianie, dlatego lek może być bezpiecznie stosowany w tej grupie pacjentów. Dodatkowo wykazano, iż buprenorfina nie jest usuwana podczas hemodializy [16, 17]. U chorych w wieku podeszłym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, gdyż w tej grupie pacjentów nie obserwowano zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice leku [16, 17].

## Buprenorfina — bezpieczeństwo, działania niepożądane

Unikalny, złożony profil farmakodynamiczny i farmakokinetyczny buprenorfiny przekłada się na bezpieczeństwo i korzystny profil działań niepożądanych leku, zarówno w leczeniu bólu, jak i terapii substytucyjnej. Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych przeciwwskazaniem do podawania buprenorfiny według ChPL jest nadwrażliwość na substancję czynną, niewydolność oddechowa, leczenie inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) w ciągu 2 tygodni przed zastosowaniem buprenorfiny, męczliwość mięśni, majaczenie alkoholowe, ciąża [16, 17]. Nie badano bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u dzieci poniżej 6 miesiąca życia.

W przypadku systemów transdermalnych gorączka i wysoka temperatura otoczenia mogą zwiększyć przenikanie leku przez skórę, teoretycznie stężenie buprenorfiny może ulec zwiększeniu, należy więc brać pod uwagę możliwość nasilenia działania leku, także w odniesieniu do działań niepożądanych [17]. Nie badano natomiast wpływu wyniszczenia pacjenta i zmniejszenia grubości tkanki tłuszczowej na stopień wchłaniania buprenorfiny z systemu transdermalnego, choć takie badania były wykonywane w odniesieniu do fentanylu Transdermalnego Systemu Terapeutycznego (TTS) [25]. Wykazano, iż u pacjentów wyniszczonych, chorych na nowotwory (średni wskaźnik BMI = 16) osoczowe stężenie fentanylu było znacząco niższe w 48 i 72 godzinie po aplikacji plastra, a średnia skuteczna dawka fentanylu TTS wynosiła  $42 \pm 10$  mcg/godz. u chorych z normalnym BMI, w porównaniu do  $96 \pm 29$  mcg/godz. u chorych wyniszczonych. Badań takich nie prowadzono w odniesieniu do buprenorfiny TTS, choć ze względu na podobne własności fizykochemiczne leków można potencjalnie oczekiwać zmniejszonego efektu analgetycznego u chorych wyniszczonych stosujących buprenorfinę w postaci plastra.

Brak jest wystarczających danych, by ocenić bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny w ciąży, choć w badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję oraz ryzyko zagrożenia płodu. Potencjalne ryzyko stosowania u kobiet ciężarnych jest nieznanne. Większość danych pochodzi z badań dotyczących kobiet pozostających na terapii substytucyjnej buprenorfiną w trakcie ciąży. Badania te sugerują, że buprenorfina jest bezpieczna dla płodów i skuteczna w leczeniu substytucyjnym porównywalnie z metadonem. U dzieci urodzonych przez matki w trakcie terapii substytucyjnej nie obserwowano zaburzeń rozwojowych. Częstość i czas trwania objawów odstawiennych u noworodków kobiet w terapii substytucyjnej były

mniejsze w przypadku stosowania buprenorfiny w porównaniu z metadonem [20]. Buprenorfina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach oraz może zmniejszać wydzielanie mleka, dlatego nie należy jej stosować w czasie laktacji [16, 17].

Według ChPL działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) obejmują głównie nudności, a w przypadku systemów transdermalnych także rumień i świąd skóry pod plastrzem. Często ( $\geq 100$  do  $< 1/10$ ) występowały wymioty, zaparcia, duszność, zawroty i bóle głowy, obrzęki, uczucie zmęczenia, niezbyt często – splątanie, zaburzenia snu, niepokój, senność, niedociśnienie tętnicze, suchość jamy ustnej, osutka [16, 17].

W badaniach klinicznych podczas stosowania systemów transdermalnych miejscowe odczyny skórne występowały u około 1/3 pacjentów, porównywalnie z placebo. Objaw ten jest raczej związany z substancją adhezyjną plastra niż z samą buprenorfiną. Najczęściej obserwowano rumień (u 26,6% pacjentów) oraz świąd (u 23,2%) o umiarkowanym nasileniu i przemijającym charakterze, natomiast w badaniach oceniających długoterminowe bezpieczeństwo systemów transdermalnych miejscowy rumień występował u 11% pacjentów, a świąd u 9,2% [26, 27]. Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania formy transdermalnej podkreślają konieczność zmiany miejsca aplikacji plastra, tak by kolejne założenie plastra w tym samym miejscu przypadło po 6 dniach [17].

Badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa buprenorfiny skupiają się na objawach ze strony układu oddechowego, przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), układu immunologicznego oraz endokrynologicznego. Istotny z punktu widzenia klinicznego jest również rozwój zjawiska tolerancji i ewentualnej hiperalgezji indukowanej opioidem. Ogólnie w randomizowanych badaniach klinicznych odsetek objawów niepożądanych związanych z buprenorfiną oceniano na 20–32% [27, 28].

Jak wspomniano wcześniej buprenorfina wykazuje efekt pułapowy dla depresji oddechowej i pod tym względem jest jednym z najbardziej bezpiecznych opioidów stosowanych w klinice [29]. Ryzyko wystąpienia depresji oddechowej jest niższe w porównaniu do fentanylu, gdyż w przypadku buprenorfiny dla tego objawu niepożądanego obserwowano efekt pułapowy w badaniach eksperymentalnych i na zdrowych ochotnikach [30]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że prawdopodobnie za efekt depresji oddechowej odpowiedzialny jest metabolit buprenorfiny — norbuprenorfina, i co interesujące, podanie buprenorfiny odwracało depresję oddechową wywołaną przez podanie letalnej dawki norbuprenorfiny u szczurów. Wykazano również, że zakres bezpiecznych dawek jest znacznie

wyższy w przypadku buprenorfiny (13,5 — krotność) w porównaniu z fentanylem (1,2 — krotność) w odniesieniu do analgezji i depresji oddechowej u szczurów [31]. Ryzyko depresji oddechowej u pacjentów może wzrastać w przypadku łącznego stosowania benzodwuzepin, alkoholu czy innych substancji działających depresyjnie na OUN [32].

Buprenorfina według badań klinicznych wykazuje znacznie mniejsze ryzyko rozwoju zapań (1–5%) w porównaniu do czystych agonistów receptora mu fentanylu i morfiny, co może być spowodowane minimalnym wpływem leku na receptory opioidowe mu w ścianie przewodu pokarmowego. Ryzyko zapań nie wzrasta także u osób powyżej 65 r.ż. Buprenorfina nie powoduje także skurczu zwieracza Oddiego, z tego względu może być stosowana w przypadku zapalenia trzustki [32, 33].

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u ponad 13 tysięcy pacjentów, podczas długoterminowego stosowania buprenorfiny ryzyko nudności i wymiotów oceniano odpowiednio na około 4% i 1,6%, w tym także w grupie pacjentów powyżej 70 r.ż. [34]. Badania randomizowane prowadzone na mniejszych grupach pacjentów wskazywały na wyższe ryzyko nudności (11–16%) i wymiotów (9%) podczas stosowania buprenorfiny w formie transdermalnej [26, 28]. Należy pamiętać, iż na objawy te może się rozwijać tolerancja w trakcie stosowania leku, stąd przypuszczalnie wynika znaczna rozpiętość danych.

W przeglądach systematycznych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania silnych opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pokazano, iż fentanyl częściej powodował nudności, z kolei morfina indukowała więcej zapań, nudności i wymiotów w porównaniu z buprenorfiną. Także częstość zaprzestania stosowania leku z powodu objawów niepożądanych była wyższa u pacjentów stosujących morfinę lub fentanyl w porównaniu z buprenorfiną [35].

Buprenorfina wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, może wpłynąć niekorzystnie na reakcje pacjentów, pogarszając zdolność uczestniczenia chorych w ruchu ulicznym i obsługiwanie urządzeń mechanicznych [16, 17]. Dotyczy to rozpoczęcia leczenia, zmiany dawki i równoczesnego podawania buprenorfiny z innymi substancjami działającymi depresyjnie na OUN. U pacjentów z ustaloną dawką preparatu transdermalnego nie ma konieczności podejmowania restrykcyjnych działań, jeśli nie występują zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, choć indywidualna ocena może być konieczna [36]. W badaniach klinicznych podczas długoterminowego stosowania buprenorfiny transdermalnej wykazano, że buprenorfina w mniejszym stopniu (i porównywalnie z placebo) negatywnie wpływa na

funkcje wizualne, poznawcze i psychomotoryczne w porównaniu do morfiny, metadonu i fentanylu [37]. Objawy ze strony OUN podczas stosowaniu buprenorfiny obejmują także zawroty głowy oraz zmęczenie. W randomizowanym badaniu klinicznym Evans i wsp. [26] wykazano, że częstość występowania zawrotów głowy i zmęczenia wynosiła odpowiednio 6,8% oraz 5,6% i nie różniła się istotnie statystycznie od placebo. Delirium, które może wystąpić podczas stosowania fentanylu, znacznie rzadziej występuje podczas stosowania buprenorfiny, zwłaszcza w niskich dawkach, dlatego niektórzy autorzy sugerują, iż buprenorfina powinna być lekiem z wyboru u osób starszych z towarzyszącą demencją [38].

Uważa się, że ogólne ryzyko upadków i złamań kości podczas stosowania silnych opioidów może być związane z występowaniem objawów ze strony OUN, na przykład sedacją i zawrotami głowy. W badaniu Vestergaard i wsp [39] prowadzonym w Danii oceniano korelację ryzyka złamań kości ze stosowaniem silnych analgetyków opioidowych. Wykazano, że stosowanie buprenorfiny nie zwiększało ryzyka złamań kości, w przeciwieństwie do morfiny, oksykodonu i metadonu.

Buprenorfina ze względu na mechanizm działania nie wywołuje zjawiska hiperalgezji indukowanej opioidami, a może to zjawisko hamować, co potwierdzono zarówno u zwierząt laboratoryjnych, jak i u zdrowych ochotników [14, 40].

Buprenorfina w mniejszym stopniu niż inne silne opioidy wpływa na układ kara/nagroda w OUN, tym samym w mniejszym stopniu wywołuje uzależnienie psychiczne. Niższe ryzyko rozwoju uzależnienia wiąże się także z własnościami farmakodynamicznymi buprenorfiny to jest niską aktywnością wewnętrzną oraz powolnym czasem dysocjacji z receptora. Przypadki nieprawidłowego, pozamedycznego zastosowania buprenorfiny opisywano raczej w celu osłabienia objawów zespołu odstawiennego niż dla uzyskania efektu euforycznego [3, 32].

Ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego po odstawieniu buprenorfiny jest mało prawdopodobne, jednakże po długotrwałym stosowaniu leku nie można tego wykluczyć. Objawy odstawiennie u pacjentów pojawiają się zwykle w ciągu 3–5 dni po zaprzestaniu stosowania buprenorfiny i mają z reguły niewielkie lub umiarkowane nasilenie, mniejsze niż w przypadku morfiny i fentanylu [41].

Podczas stosowania buprenorfiny można spodziewać się rozwoju tolerancji, jak w przypadku stosowania innych silnych opioidów. W badaniach eksperymentalnych w modelu bólu neuropatycznego wykazano, że tolerancja po wielokrotnym podaniu buprenorfiny rozwija się w odniesieniu do ogólnego efektu analgetycznego i hiperalgezji termicznej wolniej

niż w przypadku morfiny i fentanylu, natomiast nie rozwija się w odniesieniu do alodyni mechanicznej [42]. Dotychczas nie udało się jednak zidentyfikować mechanizmu odpowiedzialnego za ten niezwykle interesujący efekt działania buprenorfiny. W badaniach eksperymentalnych *in vitro* wykazano także, że buprenorfina w przeciwieństwie do morfiny i fentanylu nie wywołuje zjawiska desensytyzacji i internalizacji receptora opioidowego, natomiast zwiększa ilość dostępnych receptorów mu w błonie komórkowej, co również może odgrywać istotną rolę w mechanizmach rozwoju tolerancji [43, 44].

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym u ponad 900 pacjentów z bólem przewlekłym o różnej etiologii wykazano, iż dobowe zwiększenie dawki analgetyku (co odpowiada rozwojowi tolerancji na działanie analgetyczne) jest znacznie niższe w przypadku buprenorfiny (średnie dawki dobowe zwiększane o 0,09–0,17%) w porównaniu do fentanylu (0,25–0,42%) [13].

Efekt immunosupresyjny występujący podczas stosowania silnych opioidów jest szczególnie istotny u pacjentów z bólem przewlekłym, u osób z upośledzoną odpornością na przykład w przebiegu HIV, u osób starszych, u pacjentów po transplantacjach, a także u chorych na nowotwory. Zarówno morfina, jak i fentanyl, w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach znacząco zmniejszają produkcję przeciwciał, zmniejszają aktywność komórek NK, makrofagów, zaburzają ekspresję cytokin i nasilają zdolność tworzenia przerzutów nowotworowych. Badania eksperymentalne dotyczące wpływu buprenorfiny na funkcje układu immunologicznego wykazały, iż buprenorfina w znacznie mniejszym stopniu niż morfina i fentanyl (lub prawie wcale) upośledza funkcjonowanie układu odpornościowego, a także nie wpływa na zdolność powstawania przerzutów. Uzyskane dane pochodzą z badań na zwierzętach i ich znaczenie kliniczne wymaga weryfikacji, jednakże należy je brać pod uwagę w przypadku długoterminowego stosowania opioidów u ludzi [35, 45].

Buprenorfina w mniejszym stopniu niż morfina i fentanyl wpływa na funkcje osi podwzgórze–przysadka–gonady i nadnercza, tym samym wykazuje niższe ryzyko indukowania zespołu niedoboru hormonów płciowych u pacjentów przewlekle stosujących lek, choć w każdym przypadku należy monitorować chorych pod kątem rozwoju tego zespołu objawów [35, 46].

Podczas stosowania buprenorfiny w terapii substytucyjnej istnieje potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca *torsades de pointes*. Mechanizm wystąpienia tych zaburzeń rytmu może być związany z hamowaniem kanałów sodowych przez buprenorfina. Wśród

200 pacjentów leczonych metadonem w terapii substytucyjnej u 4,6 % obserwowano wydłużenie odcinka QT w EKG, natomiast nie obserwowano tego zjawiska u osób leczonych buprenorfiną [47]. Podobne wyniki u chorych stosujących buprenorfinę w leczeniu bólu uzyskał Gordon i wsp. [48]. Pamiętać należy, że w terapii substytucyjnej stosowane są znacznie wyższe dawki leku niż w leczeniu bólu i jak dotąd w literaturze brak jest opisu wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca u pacjentów stosujących buprenorfinę w leczeniu bólu.

U pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. nie jest konieczna modyfikacja dawkowania buprenorfiny, gdyż w tej grupie chorych w badaniach klinicznych nie obserwowano zmian w farmakokinetyce, skuteczności i profilu bezpieczeństwa leku w porównaniu do pacjentów młodszych [3, 16, 17]. W badaniach obserwacyjnych prowadzonych na grupie pacjentów w wieku podeszłym nie obserwowano zaburzeń funkcji poznawczych ocenianych przy użyciu kwestionariusza MMSE (*Mini-Mental State Examination*) podczas długoterminowego stosowania buprenorfiny w formie transdermalnej [12, 33, 34]. W badaniach potwierdzono skuteczność analgetyczną buprenorfiny w formie transdermalnej, niezależnie od etiologii bólu przewlekłego [49, 50]. Wykazano także, iż buprenorfiną istotnie statystycznie poprawiła jakość snu, zmniejszyła stopień depresji i poprawiała jakość życia chorych w wieku podeszłym [12].

W zaleceniach dotyczących stosowania silnych opioidów u chorych w wieku podeszłym opublikowanych w 2008 roku podkreślono, iż w wyborze opioidu należy uwzględnić farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa leku. Zalety buprenorfiny w tej grupie wiekowej obejmują farmakokinetykę, brak kumulacji przy niewydolności nerek, niskie ryzyko interakcji lekowych, niewielki wpływ na funkcje poznawcze, bezpośredni efekt przeciwdepresyjny i korzystny profil objawów niepożądanych [51].

Buprenorfiną jest uważana za analgetyk z wyboru u chorych z niewydolnością nerek, gdyż eliminowana jest głównie drogą przewodu pokarmowego i nie zwiększa ryzyka kumulacji leku lub jego metabolitów. Ponadto, podczas dializy nie zmienia się osoczowe stężenie buprenorfiny, jej metabolitów, a także stopień nasilenia bólu oceniany przez chorych [52, 53].

### Buprenorfiną — skuteczność w badaniach eksperymentalnych i klinicznych

Skuteczność buprenorfiny oceniano zarówno w badaniach eksperymentalnych w modelach bólu ostrego i przewlekłego, jak i w badaniach klinicznych w bólu ostrym oraz przewlekłym o różnej etiologii.

W modelu bólu ostrego pooperacyjnego u szczurów buprenorfiną po jednorazowym podaniu w dawce 0,05 mg/kg m.c. podwyższała próg bólu, zmniejszała nasilenie alodynii i hiperalgezji w obszarze uszkodzenia, a efekt był wprost proporcjonalny do zastosowanej dawki buprenorfiny i utrzymywał się przez okres do 8 godzin [54].

Buprenorfiną znamienne hamowała zachowania bólowe u zwierząt laboratoryjnych w modelach bólu zapalnego, trzewnego i neuropatycznego. W modelach bólu neuropatycznego buprenorfiną silniej niż morfina, fentanyl i gabapentyna hamowała alodynię i hiperalgezję, zarówno w mono-, jak i polineuropatiach. Dawka ED50 dla buprenorfiny w poszczególnych testach w modelach bólu różniła się w zakresach od 0,0024 mg/kg mc w teście formalinowym do 0,28 mg/kg mc dla bodźców termicznych w teście gorącej płytki [4, 5].

W badaniach eksperymentalnych na zdrowych ochotnikach wykazano, że buprenorfiną podana drogą dożylną w dawce 0,15 mg lub podjęzykową w dawce 0,2 mg w większym stopniu niż fentanyl i alfentanyl hamowała i zmniejszała obszar hiperalgezji wywołanej bodźcem elektrycznym. Efekt antyhiperalgetyczny pojawiał się około 30 minut wcześniej i utrzymywał się około dwukrotnie dłużej niż efekt przeciwbólowy [14].

W badaniu Andresen i wsp. [40] przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach buprenorfiną zmniejszała nasilenie bólu kostnego w istotnie większym stopniu niż fentanyl, a efekt ten obserwowano także w 144 godzinie po aplikacji plastra buprenorfiny 20 mcg/godz. Buprenorfiną po oparzeniu termicznym zmniejszała także obszar hiperalgezji, w przeciwieństwie do fentanylu, efekt ten obserwowano do 72 godzin od aplikacji plastra.

Liczne badania kliniczne prowadzone u ludzi dostarczyły dowodów na skuteczność buprenorfiny stosowanej drogą doustną, dokałową, dożylną, przezskórną lub okołonerwowo, w bólu ostrym, mięśniowo-szkieletowym (osteoartroza, bóle krzyża), neuropatycznym i u chorych na nowotwory [11, 55–61]. Obecnie najczęściej w leczeniu bólu przewlekłego wykorzystywane są systemy transdermalne ze względu na łatwość, wygodę stosowania i dobrą tolerancję leku [62].

Zarówno w badaniach randomizowanych, obserwacyjnych, jak i przeglądach systematycznych wykazano, że buprenorfiną transdermalną wykazywała porównywalny do innych silnych opioidów efekt analgetyczny u pacjentów z umiarkowanym i silnym bólem, niezależnie od etiologii dolegliwości bólowych [27, 28, 34, 57, 62–76]. W powyższych badaniach większość chorych rozpoczynała leczenie od dawki 35 mcg/godz., choć Mercadante i wsp. [76] rozważają rozpoczynanie terapii transdermalną buprenorfiną u pacjentów „*opioid-naive*” od dawki 17,5 mcg/godz.



W badaniu obserwacyjnym Gatti i wsp. [77] 47% ocenianych pacjentów z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym stosowała dawki buprenorfiny transdermalnej poniżej 35 mcg/godz (1/3–1/2 plastra), które zapewniły skuteczny efekt analgetyczny i znaczącą poprawę jakości życia leczonych chorych.

Transdermalna buprenorfina indukowała istotnie mniej objawów niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia) niż fentanyl i morfina [35]. Leczenie buprenorfiną poprawiało także istotnie jakość snu, zarówno u chorych stosujących wcześniej silne opioidy, jak i „*opioid-naïve*”. Poprawa jakości snu pojawiała się w ciągu 4 tygodni od włączenia buprenorfiny transdermalnej i utrzymywała się przez okres 12 tygodni obserwacji [78]. Pacjenci stosujący buprenorfinę transdermalną w wyższym stopniu stosują się do zaleceń lekarskich i są bardziej zadowoleni z leczenia, w porównaniu do terapii tramadolem i kodeiną w formie tabletek [62, 79]. Panel ekspertów uznał buprenorfinę za skuteczny i bezpieczny lek w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, w tym także w bólu z komponentem neuropatycznym [19].

W badaniu retrospektywnym Seal i wsp. [80] oceniano wpływ silnych opioidów (stosowanych w leczeniu współistniejących dolegliwości bólowych) na nasilenie objawów zespołu stresu pourazowego u weteranów wojennych i wykazano, że w grupie pacjentów stosujących buprenorfinę u prawie 24% zmniejszyły się objawy stresu pourazowego, podczas gdy w grupie stosującej inne silne opioidy poprawa nastąpiła u 12% chorych. Poprawa w grupie stosującej buprenorfinę nastąpiła po około 8 miesiącach, ale do 24 miesiąca obserwacji utrzymywała się stała tendencja do poprawy.

Ze względu na unikalny mechanizm działania buprenorfina może być szczególnie przydatna w leczeniu bólu neuropatycznego, nie tylko poprzez zmniejszenie nasilenia bólu, ale także obniżenie natężenia alodynii i hiperalgezji, co wykazano u zdrowych ochotników [14, 40, 81]. W literaturze można znaleźć wiele doniesień czy badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności buprenorfiny w różnych zespołach bólu neuropatycznego: ból po torakotomii [82], ból fantomowy [83], neuralgia popółpaścowa [84], ból korzeniowy [84], ból centralny [85], ból neuropatyczny u chorych na nowotwory [86], bolesne neuropatie [87], neuropatia w przebiegu HIV [88], różne zespoły bólu neuropatycznego [89].

W randomizowanym badaniu klinicznym chorych z bolesną polineuropatią cukrzycową transdermalna buprenorfina w niskich dawkach 5–40 mcg/godz. zmniejszała nasilenie bólu o 30% u blisko 87% chorych, natomiast problemem były nudności i wymioty, które skutkowały zaprzestaniem leczenia u 37 spośród

93 leczonych pacjentów (dla porównania w grupie placebo 24 spośród 93 chorych zaprzestało leczenia). Autorzy podkreślają, że w celu lepszej tolerancji leczenia należy stosować profilaktykę nudności i wymiotów, a efekt analgetyczny buprenorfiny jest na tyle wyraźny, iż warto rozważać taką opcję terapeutyczną [90].

Pomimo, iż nadal brak jest wystarczającej ilości badań wysokiej wiarygodności porównujących skuteczność buprenorfiny w leczeniu bólu neuropatycznego z innymi opioidami i adjuwantami, panel ekspertów wyraził opinię, iż istnieją znaczące dowody oraz dane z badań eksperymentalnych wskazujące, że buprenorfina może skutecznie zmniejszać nasilenie bólu neuropatycznego [51, 91].

Buprenorfina w badaniach eksperymentalnych wykazuje działanie podobne do leków znieczulenia miejscowego [15], a efekt ten wykorzystano w technikach znieczulenia miejscowego u ludzi. Dodanie buprenorfiny w dawce 60 mcg do ropiwakainy 0,75% podawanej drogą podpajęczynówkową istotnie wydłużało czas trwania blokady czuciowej (do 215 minut) oraz czas do pierwszej dawki analgetyku ratunkowego do prawie 8 godzin w porównaniu do fentanylu w dawce 10 mcg. [92]. Podobnie korzystny efekt buprenorfiny obserwowano w badaniu Patil wsp. [93], gdzie buprenorfina w dawce 3 mcg/kg mc dodana do 0,5% bupiwakainy w znieczuleniu splotu ramiennego znacząco wydłużała czas trwania analgezji pooperacyjnej i blokady czuciowej w porównaniu do samodzielnie stosowanej bupiwakainy bez wywołania istotnych objawów niepożądanych.

W ostatnich latach można także zaobserwować wzrastające zainteresowanie klinicystów stosowaniem buprenorfiny transdermalnej w warunkach oddziałów intensywnej terapii. Pacjenci oddziałów intensywnej terapii (OIT) otrzymują w analgesodacji leki opioidowe na przykład fentanyl, co może skutkować powstawaniem hiperalgezji, a buprenorfina ze względu na swoje działanie antyhiperalgetyczne jest wówczas szczególnie przydatna. Poza tym chorzy OIT mogą cierpieć z powodu silnych przewlekłych dolegliwości bólowych na przykład pourazowych czy trzewnych, a jednocześnie wymagają rehabilitacji ruchowej. W tej sytuacji transdermalna buprenorfina o korzystnym profilu farmakologicznym może ułatwiać te ważne aspekty intensywnej terapii. Wciąż brakuje wyników badań na ten temat, choć opinie ekspertów są pozytywne i dotyczą własnych doświadczeń klinicznych [94].

## Podsumowanie

Unikalny, odmienny od innych opioidów, profil farmakologiczny i kliniczny buprenorfiny potwierdzono w licznych badaniach eksperymentalnych i klinicz-

nych, wskazując na jej skuteczność w różnorodnych zespołach bólu przewlekłego. Należy podkreślić, iż w badaniach nie obserwowano efektu pułapowego dla skuteczności przeciwbólowej buprenorfiny stosowanej w dawkach analgetycznych. Buprenorfina może być stosowana bezpiecznie łącznie z innymi lekami opioidowymi. Mechanizm działania pozwala na stosowanie leku w zespołach bólu przewlekłego z dominującym komponentem neuropatycznym i sensoryzacją ośrodkową. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest brak lub minimalne ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia podczas długoterminowego stosowania buprenorfiny. Lek może być skutecznie i bezpiecznie stosowany w szczególnych grupach pacjentów: u chorych z niewydolnością nerek, w wieku podeszłym, z immunosupresją. Buprenorfina jest również od lat z powodzeniem stosowana w terapii substytucyjnej u osób uzależnionych od opioidów. Obecnie kontynuowane są badania mające na celu opracowanie nowych dróg podawania leku (implanty podskórne, formy doustne) w celu większej wygody pacjentów i minimalizowania potencjalnych objawów niepożądanych.

### Piśmiennictwo

1. Woron J, Kocot-Kępska M, Mogilski S i wsp. Opioidowe leki przeciwbólowe w farmakoterapii bólu. W: Farmakoterapia bólu: Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2014: 61–104.
2. Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr Neuropharmacol*. 2004; 2(4): 395–402.
3. Walsh SL, Middleton LS. Buprenorphine Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. W: Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 163–182.
4. Kouya PF, Hao JX, Xu XJ. Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. *European Journal of Pharmacology* 450. 2002: 49–53.
5. Christoph T, Kögel B, Schiene K i wsp. Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain. *European Journal of Pharmacology* 507; 2005: 87–98.
6. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, i wsp. Effects of buprenorphine maintenance dose on m-opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 2000–2009.
7. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, i wsp. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci*. 2000; 20: 7074–7079.
8. Falcon E, Maier K, Robinson SA, Hill-Smith TE, Lucki I. Effects of buprenorphine on behavioral tests for antidepressant and anxiolytic drugs in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Mar;232(5): 907–915.
9. Li W, Sun H, Chen H i wsp. Major Depressive Disorder and Kappa Opioid Receptor Antagonists. *Transl Perioper Pain Med*. 2016; 1(2): 4–16.
10. Ding Z, Raffa RB. Identification of an additional supraspinal component to the analgesic mechanism of action of buprenorphine. *Br J Pharmacol*. 2009; 157: 831–843.
11. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A i wsp. Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract*. 2010 Sep-Oct; 10(5): 428–450.
12. Gianni W, Madaio AR, Ceci M i wsp. Transdermal Buprenorphine for the Treatment of Chronic Noncancer Pain in the Oldest Old. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2011, 4: 707–714.
13. Sittl R, Nuijten M, Nautrup BP. Patterns of dosage changes with transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for the treatment of noncancer and cancer pain: a retrospective data analysis in Germany. *Clin Ther*. 2006 Aug; 28(8): 1144–1154.
14. Koppert W, Ihmsen H, Korber N i wsp. Different profiles of buprenorphine induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.
15. Leffler A, Frank G, Kistner K i wsp. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na<sup>(+)</sup> channels by the partial  $\mu$ -opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6): 1335–1346.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Bunondol 0,2 mg, 0,4 mg tabletki podjęzykowe. Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji. 08.08.2007.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Transtec 52,5mcg/h (30mg) system transdermalny. Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji. 20.07.2010.
18. Khanna IK, Pillarsetti S. Buprenorphine — an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *Journal of Pain Research* 2015: 8 859–870.
19. Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, i wsp. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(6): 1517–1528.
20. Phillips KA, Preston KL. Buprenorphine in Maintenance Therapy. W: Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 139–162.
21. Kögel B, Christoph T, Strassburger W, Friderichs E. Interaction of mu-opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005; 9: 599–611.
22. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Aug; 32(2): 175–179.
23. Gourlay DL, Heit HA. Buprenorphine and Opioid Rotation. W: Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 109–137.
24. Taylor R, Raffa RB, Pergolizzi JV. Buprenorphine Metabolism and Drug-Drug Interactions. W: Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 183–200.
25. Heiskanen T, Matzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain*. 2009; 144 (1–2): 218–222.
26. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs*. 2003; 63(19): 1999–2010; discussion 2011–2012.
27. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther*. 2006 Jun; 28(6): 943–952.
28. Muriel C, Failde I, Micó JA, Neira M, Sánchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther*. 2005 Apr; 27(4): 451–462.

29. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:627e32.
30. Dahan A, Yassen A, Bijl H et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*, 2005, 94, 825–834.
31. Yassen A, Olofsen E, Kan J, Dahan A, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effectiveness and safety of buprenorphine and fentanyl in rats. *Pharm Res*. 2008 Jan; 25(1): 183–193. Epub 2007 Oct 4.
32. Washington T, Fanciullo GJ. Buprenorphine: Side Effects and Tolerability. W: *Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy*. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 201–211.
33. Likar R, Vadlau EM, Breschan C i wsp. Comparable analgesic efficacy of transdermal buprenorphine in patients over and under 65 years of age. *Clin J Pain*. 2008; 24: 536–543.
34. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice—a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug; 21(8): 1147–1156.
35. Wolff RF, Aune D, Truysers C i wsp. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2012 May; 28(5): 833–845.
36. Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W i wsp. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesth Analg*. 2007 Nov; 105(5): 1442–1448.
37. Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K i wsp. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 117(2–3): 190–197.
38. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Jul 15;
39. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med*. 2006; 260(1): 76–87. 58.
40. Andresen, T, Staahl C, Oksche A i wsp. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *Br J Pharmacol*. 2011;164: 934–945.
41. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend*. 2003 May 21;70(2 Suppl): 13–27.
42. Kocot-Kępska M. Ocena skuteczności analgetycznej morfiny w połączeniu z innymi agonistami receptora opioidowego mu w modelu bólu zapalnego i neuropatycznego u zwierząt laboratoryjnych. Praca doktorska. Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2012.
43. Virk MS, Arttamangkul S, Birdsong WT, Williams JT. Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization. *J Neurosci*. 2009; 29(22): 7341–7348.
44. Zaki PA, Keith DE Jr, Brine GA, Carroll FI, Evans CJ. Ligand induced changes in surface mu-opioid receptor number: relationship to G protein activation? *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292(3): 1127–1134.
45. Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus–pituitary–adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Imm* 2007; 21: 767–74.
46. Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V i wsp. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocr J*. 2011; 58(12): 1071–1078.
47. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction*. 2009; 104(6): 993–999.
48. Gordon A, Callaghan D, Spink D, i wsp. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010; 32: 844–860.
49. Conaghan PG, O'Brien CM, Wilson M, Schofield JP. Transdermal buprenorphine plus oral paracetamol vs an oral codeine-paracetamol combination for osteoarthritis of hip and/or knee: a randomised trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Aug;19 (8): 930–938.
50. Wahle K, Krings D, Schwenke K. [Pain therapy in the elderly:7-day transdermal buprenorphine patch in clinical practice. Results of a non-interventional study]. [Article in German] *MMW Fortschr Med*. 2013 Mar 21; 155 Suppl 1: 25–31.
51. Pergolizzi J., Boger R., Budd K i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.*, 2008; 8: 287–313.
52. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schüttler J, Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2006 Nov; 10(8): 743–748.
53. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? the role of buprenorphine. *Palliat Med*. 2006; 20(Suppl 1): 17–23.
54. Curtin LI, Grakowsky JA, Suarez M i wsp. Evaluation of buprenorphine in a postoperative pain model in rats. *Comp Med*. 2009 Feb; 59(1): 60–71.
55. Deandrea S, Corli O, Moschetti I, Apolone G. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 707–718.
56. Raffa RB, Haidery M, Huang HM, i wsp. The clinical analgesic efficacy of buprenorphine. *J Clin Pharm Ther*. 2014; 39(6): 577–583.
57. Corli O, Floriani I, Roberto A i wsp. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol*. 2016 Jun; 27(6): 1107–1115.
58. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 31; (3): CD009596.
59. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. *Springerplus*. 2014 Feb 13; 3: 87.
60. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol*. 2012; 10(6): 209–219.
61. Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain. *Drugs*. 2011 Dec 24; 71(18): 2491–2509.
62. Serpell M, Tripathi S, Scherzinger S i wsp. Assessment of Transdermal Buprenorphine Patches for the Treatment of Chronic Pain in a UK Observational Study. *Patient*. 2016 Feb; 9(1): 35–46.

63. Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS) in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 193–202.
64. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003 Jan; 25(1): 150–168.
65. Radbruch L, Vielvoye-Kerkmeier A. Buprenorphine TDS: the clinical development rationale and results. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Feb; (133):15–18; discussion 23–24.
66. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004 Nov; 26(11): 1808–1820.
67. Camba MA. Transdermal buprenorphine for the management of nociceptive chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004; 11 (suppl V): 22–30.
68. Muriel C. Assessment of buprenorphine transdermal patch in patients with cancer pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004; 11 (suppl V): 41–48.
69. Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M i wsp. Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther.* 2007 Aug; 29(8): 1591–606.
70. Poulain P, Denier W, Douma J i wsp. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2008 Aug; 36(2): 117–125.
71. James IG, O'Brien CM, McDonald CJ. A randomized, double-blind, doubledummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 266e78.
72. Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: a randomized, double-blind study. *J Pain* 2011; 12: 1163e73.
73. Ripa SR, McCarberg BH, Munera C, Wen W, Landau CJ. A randomized, 14-day, double-blind study evaluating conversion from hydrocodone/acetaminophen (Vicodin) to buprenorphine transdermal system 10 mug/h or 20 mug/h in patients with osteoarthritis pain. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1229e41.
74. Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine for the treatment of moderate to severe chronic pain: results from a large multicenter, non-interventional post-marketing study in Poland. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun; 27(6): 1109–1117.
75. Mitra F, Chowdhury S, Shelley M, Williams G. A feasibility study of transdermal buprenorphine versus transdermal fentanyl in the long-term management of persistent non-cancer pain. *Pain Med* 2013; 14: 75e83.
76. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P i wsp. A. Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naïve patients with cancer pain: a 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study. *Clin Ther.* 2009 Oct; 31(10): 2134–2138.
77. Gatti A, Dauri M, Leonardi Fi wsp. Transdermal buprenorphine in non-oncological moderate-to-severe chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 Suppl 2: 31–38.
78. Yarlas A, Miller K, Wen W i wsp. Buprenorphine transdermal system compared with placebo reduces interference in functioning for chronic low back pain. *Postgrad Med.* 2015 Jan; 127(1): 38–45.
79. Conaghan PG, Serpell M, McSkimming P, Junor R, Dickerson S. Satisfaction, Adherence and Health-Related Quality of Life with Transdermal Buprenorphine Compared with Oral Opioid Medications in the Usual Care of Osteoarthritis Pain. *Patient.* 2016 Aug; 9(4): 359–371.
80. Seal KH, Maguen S, Bertenthal D i wsp. Observational evidence for buprenorphine's impact on posttraumatic stress symptoms in veterans with chronic pain and opioid use disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016 Mar 1.
81. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for neuropathic pain — targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care.* 2009; 26 (6): 470–473.
82. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, i wsp. Dose response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain.* 1998; 74: 205–211.
83. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Feb; 7(2): 69–77.
84. Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth Analg.* 2005; 100: 781–785.
85. Guetti C, Angeletti C, Marinangeli F, i wsp. Transdermal buprenorphine for central neuro-pathic pain: clinical reports. *Pain Pract.* 2011; 11(5): 446–452.
86. Leppert W, Kowalski G. Long-term administration of high doses of transdermal buprenorphine in cancer patients with severe neuropathic pain. *Onco Targets Ther.* 2015 Dec 4; 8: 3621–3627.
87. Penza P, Campanella A, Martini A i wsp. Short- and intermediate-term efficacy of buprenorphine TDS in chronic painful neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2008 Dec; 13(4): 283–288.
88. Canneti A, Luzi M, Di Marco P i wsp. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl in the treatment of neuropathic pain in AIDS patients. *Minerva Anestesiol.* 2013 Aug; 79(8): 871–883. Epub 2013 Apr 5.
89. Rodriguez-Lopez MJ The Opioid Study Group of the Spanish Pain Society. Transdermal buprenorphine in the management of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11(Suppl. V): 11–21.
90. Simpson RW, Włodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care.* 2016 Jun 16. pii: dc160123.
91. Hans G. Buprenorphine--a review of its role in neuropathic pain. *J Opioid Manag.* 2007 Jul-Aug; 3(4): 195–206.
92. Singh AP, Kaur R, Gupta R, Kumari A. Intrathecal buprenorphine versus fentanyl as adjuvant to 0.75% ropivacaine in lower limb surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016 Apr-Jun; 32(2): 229–233.
93. Patil S, Debata D, Doshi C, Vyas V, Sinha S. Effect of buprenorphine as an adjunct with plain local anesthetic solution in supraclavicular brachial plexus block on quality and duration of postoperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015 Oct-Dec; 31(4): 496–500.
94. Hans G. Buprenorphine Analgesia in Chronic Pain. W: Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy. Cruciani RA, Knotkova H (red.). Springer Science Business Media New York 2013: 109–137.