

Co przemawia za buprenorfiną w wyborze analgetyku opioidowego?

Streszczenie

Buprenorfina i fentanyl to dwa leki stosowane przezskórnie w postaci plastrów. Buprenorfina różni się od fentanylu pod wieloma względami, między innymi wywołuje zdecydowanie mniej działań niepożądanych, szczególnie tych związanych z negatywnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje ona wysoką skuteczność, zarówno w leczeniu typowego bólu nocyceptywnego, jak i bólu neuropatycznego. Lek ten charakteryzuje się także korzystnym profilem bezpieczeństwa w odróżnieniu od innych silnych leków opioidowych; nie powoduje takich zjawisk, jak na przykład zahamowanie ośrodka oddechowego, immunosupresja czy zahamowanie aktywności przysadki i hipogonadyzm. Buprenorfinę stosuje się z wyboru w leczeniu bólu u osób starszych oraz z towarzyszącą demencją. Charakteryzuje ją odmienna farmakokinetyka w stosunku do fentanylu. Czas potrzebny do uzyskania optymalnego efektu przeciwbólowego może być wydłużony nawet do kilku tygodni, a w przypadku fentanylu czas ten liczy się w godzinach. Sprawia to, że niektóre działania niepożądane, charakterystyczne dla opioidów, występują później, a niekiedy pozostają niezauważane przez personel medyczny. By leczenie buprenorfiną było bezpieczne i skuteczne, konieczne jest dodatkowe szkolenie personelu.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4: 85–90

Słowa kluczowe: fentanyl, buprenorfina, plastry transdermalne, ból, leczenie farmakologiczne

Wstęp

W ostatnich 20 latach przezskórne stosowanie leków przeciwbólowych w opiece paliatywnej zyskało wielu zwolenników. Jest to bardzo dogodna forma podawania opioidów przez długi czas. W wyniku aplikacji przezskórnej uzyskuje się bardzo stabilne stężenia leków we krwi, a dzięki temu — także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Przezskórnie można stosować wyłącznie leki o wysokiej rozpuszczalności w tłuszczach. Z tego powodu liczba leków obecnie dostępnych w postaci transdermalnej, które wykazują tę właściwość, jest ograniczona do dwóch — fentanylu i buprenorfiny.

Fentanyl to dobrze znany, „stary” silny lek opioidowy — pełen agonista receptora opioidowego μ . Lek ten jest „czystym” agonistą i początkowo był stosowany w anestezjologii, a dopiero później w zwalczaniu


przewlekłego bólu u chorych na nowotwory [1]. Fentanyl bardzo szybko łączy się z receptorem opioidowym ($T_{1/2} = 6,8$ min) [2]. Po zaprzestaniu podawania bardzo szybko odłącza się on od receptora (100% dysocjacji w ciągu godziny) [2]. Wydawałoby się, że taki profil leku jest zbliżony do idealnego i powinien owocować silnym i przewidywalnym działaniem przeciwbólowym przy mniejszej częstotliwości działań niepożądanych.

Buprenorfina także jest „starym” lekiem opioidowym, którego syntezy dokonano w Anglii około 40 lat temu [3]. Lek ten, na podstawie badań laboratoryjnych na szczurach, zakwalifikowano do kategorii częściowych agonistów receptora opioidowego μ . Zgodnie z definicją częściowego agonisty po połączeniu się z receptorem opioidowym jego działanie analgetyczne jest słabsze niż pełnego agonisty. Teoretycznie zatem w celu uzyskania porównywalnego efektu przeciwbó-

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Zylicz

Palliativzentrum Hildegard
4020 Basel

e-mail: ben.zylicz@pzh.ch

 Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 3–4, 85–90
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

lowego lek powinien się połączyć z większą liczbą receptorów. To z kolei stwarza niebezpieczeństwo wysycenia wszystkich dostępnych receptorów opioidowych i wystąpienia tak zwanego efektu pułapowego. Obawiano się także, że teoretycznie „słabsza” buprenorfina będzie wypierała silniej działające leki (np. morfinę czy fentanyl) z miejsca wiązania z receptorem opioidowym [2], co doprowadzi do osłabienia działania przeciwbólowego. Nic więc dziwnego, że w piśmiennictwie pojawiały się ostrzeżenia o ograniczeniach związanych z zastosowaniem częściowych agonistów. Obecnie w piśmiennictwie można znaleźć już bardzo niewiele tych ostrzeżeń, a ich autorami są osoby bezpośrednio lub pośrednio pracujące dla *Janssen Pharmaceutica* — firmy produkującej fentanyl [4].

Punktem wyjścia do powstania niniejszego artykułu była systematyczna analiza 14 randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie — szkoda, że nie bezpośrednio — wartości klinicznej fentanylu i buprenorfiny [5]. Firmy farmaceutyczne poświęcają wiele energii, by ich leki nie były bezpośrednio porównywane między sobą. W przypadku analgetyków nowy lek zazwyczaj porównuje się z morfiną traktowaną jako tak zwany złoty standard. Taki stan rzeczy sprawił, że potwierdzone naukowo porównanie interesujących nas leków opublikowano dopiero w 2012 roku. Na podstawie uzyskanych danych można w tej chwili stwierdzić, że fentanyl częściej niż buprenorfina powoduje między innymi nudności (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 4,66; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,07–20,39). Częstość przerywania terapii z powodu działań niepożądanych stosowanych leków była także znacząco większa w przypadku fentanylu niż buprenorfiny (OR 5,94 95% CI 1,78–19,87), natomiast działanie przeciwbólowe (efektywność analgetyczna) obu leków nie różniło się. W porównaniu z morfiną buprenorfina wykazała silniejsze działanie przeciwbólowe i powodowała mniej zaparć. Gdyby były możliwe badania, w których można by porównać leki bezpośrednio, tych różnic prawdopodobnie byłoby więcej. Właśnie to porównanie teoretycznie słabszego oddziaływania buprenorfiny na receptor opioidowy μ , z równoczesną mniejszą częstością występowania działań niepożądanych, a także silniejszym działaniem przeciwbólowym, jest osnową niniejszego artykułu [6].

Poza przesłankami wynikającymi z cytowanego piśmiennictwa w ośrodku, w którym pracuje autor, od 4 lat stosuje się niemal wyłącznie plastry z buprenorfiną, a prawie zaprzestano stosowania plastrów z fentanylem. Czy taką „monoideę” można obronić, studiując aktualną literaturę? W jaki sposób można wytłumaczyć wartość stosowania plastrów z buprenorfiną i przekonać do ich stosowania?

Receptory opioidowe: zjawisko tolerancji i hiperalgezji opioidowej

Fentanyl jest pełnym agonistą receptorów μ [2]. Natomiast buprenorfina to częściowy agonista receptora μ , antagonistą receptora κ i agonistą ORL1 (*opioid receptor-like 1*). Ten ostatni, mało jeszcze poznany, receptor wydaje się odgrywać kluczową rolę w procesie powstawania i rozwoju zjawiska tolerancji [7, 8]. Wydaje się także, że ORL1 odgrywają ważną rolę w powstawaniu hiperalgezji opioidowej [9]. U niemal wszystkich chorych po podaniu opioidów stwierdza się zwiększenie aktywności dynorfiny (agonisty receptora ORL1) oraz endogennych agonistów odpowiedzialnych za sensytyzację OUN [10]. O fentanylu wiadomo, że jest lekiem powodującym silną hiperalgezję opioidową, buprenorfina zaś działa przeciwhiperalgetycznie [11]. Właśnie rozwojem hiperalgezji opioidowej, która może się objawiać między innymi zwiększoną tolerancją na opioidy, tłumaczy się spore problemy z dawkowaniem i skutecznością fentanylu w przypadku jego dłuższego stosowania [12].

Na jakie rodzaje bólu działa fentanyl, a na jakie buprenorfina?

Skuteczne działanie przeciwbólowe buprenorfiny u chorych z bólem przewlekłym — zarówno w przebiegu choroby nowotworowej, jak i nienowotworowej — potwierdzono wielokrotnie [13–19]. W większości badań autorzy stosowali dawki początkowe 35 $\mu\text{g}/\text{h}$ (74%) i 52 $\mu\text{g}/\text{h}$ (21%), rzadko (5%) natomiast 70 $\mu\text{g}/\text{h}$. W niekontrolowanym badaniu własnym autor i wsp. [20] zaobserwowali, że dawki już nie początkowe, ale optymalne u chorych na oddziale paliatywnym wynoszą około 20 $\mu\text{g}/\text{h}$. Buprenorfina, w przeciwieństwie do fentanylu, działa na kanały sodowe [21] i dlatego wydaje się skuteczna w leczeniu bólów neuropatycznych często występujących u chorych na nowotwory [15, 22, 23]. Mimo oddziaływania buprenorfiny na kanały sodowe nie stwierdza się wydłużenia odcinka QTc w elektrokardiogramie u chorych przyjmujących ten lek [24].

Jak dawniej sądzono, fentanyl także miało cechować skuteczne działanie w leczeniu bólu neuropatycznego [25, 26]. Jednak w przypadku fentanylu tego działania nie wytłumaczono, a uzyskanych wyników badań nie udało się powtórnie uzyskać. Niemal na pewno efekt ten (jeśli występuje) jest krótkotrwały. Z kolei u wielu pacjentów z niekontrolowanym bólem neuropatycznym leczonych fentanylem udało się go z dobrym efektem zamienić na buprenorfinę [22, 27].

W badaniach klinicznych, do których rekrutuje się pacjentów tylko z jednym typem bólu, rezultaty porównania skuteczności analgetycznej fentanylem z buprenorfiną mogą być podobne [5]. W praktyce klinicznej, w której mieszane formy bólu są regułą, a nie wyjątkiem, skuteczność buprenorfiny może być znacznie większa. W ocenie skuteczności leczenia przeciwbólowego ważny jest długotrwały efekt stosowanej terapii. Większość „starych” badań dotyczących fentanylem takiego kryterium nie spełnia, natomiast obecnie chorzy na nowotwór żyją o wiele dłużej niż 20 lat temu i niejednokrotnie potrzebują leczenia przeciwbólowego przez długi czas. W odniesieniu do buprenorfiny istnieją obecnie dane dotyczące długotrwałego okresu leczenia (aż do 5 lat!) [28]. W badaniu własnym autor i wsp. [20] stwierdzili, że u chorych, u których udało się wymiarować skuteczną dawkę buprenorfiny, dawka ta utrzymywała się na stałym poziomie niemal do końca ich życia (mediana 19 dni).

Buprenorfinę cechuje powolniejszy rozwój tolerancji niż fentanylem. W badaniu obejmującym 900 pacjentów (połowa osób z chorobą nowotworową) dobowe zwiększenie dawki fentanylem w grupie chorych na nowotwory wynosiło 0,42%, natomiast buprenorfiny — 0,17%. W przypadku chorych cierpiących z powodu bólu w przebiegu innych schorzeń niż choroby nowotworowe średnie zwiększenie dawki fentanylem wyniosło 0,25% na dobę, a buprenorfiny — 0,09% [29].

Buprenorfiną powoduje mniej zaburzeń czynności poznawczych niż fentanylem

Opioidy różnią się między sobą profilem działań niepożądanych związanych z ich wpływem na OUN. Fentanylem częściej niż morfina powoduje zaburzenia snu [30]. Pacjentów, u których stosowano fentanylem, a także inne opioidy (poza buprenorfiną), cechują znaczna pobudliwość i zmniejszona zdolność do zrozumienia poleceń [31]. U osób leczonych buprenorfiną występowało mniej zaburzeń czynności poznawczych w trakcie prowadzenia pojazdów niż chorych przyjmujących metadon [32]. W porównaniu ze zdrowymi osobami niestosującymi opioidów chorzy leczeni transdermalną buprenorfiną nie wykazywali różnic w testach czynności poznawczych [33]. W pracach, w których porównuje się psychomotoryczne działania niepożądane, podkreślana jest wyższość buprenorfiny nad fentanylem [34–36]. Jak przekłada się to na pacjentów leczonych na oddziałach paliatywnych? Wyższość buprenorfiny nad fentanylem omawia Radbruch [37]. Delirium jest nierzadkim powikłaniem leczenia fentanylem [37–41], natomiast o wiele rzadziej występuje podczas terapii buprenorfiną, szczególnie

w przypadku jej stosowania w małych dawkach. Buprenorfinę uważa się za lek z wyboru w leczeniu bólu u osób starszych i z towarzyszącą demencją [42].

Dodatkowo trzeba nadmienić, że buprenorfiną działa przeciwdepresyjnie i wpływa na poprawę samopoczucia chorych [43, 44]. Niektórzy twierdzą nawet, że depresje, które nie reagują na terapię trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, powinno się spróbować leczyć buprenorfiną [45]. W odniesieniu do fentanylem w niektórych badaniach także stwierdzono pożądany wpływ na współistniejącą depresję u chorych otrzymujących ten lek [46].

Depresja oddechowa; czy buprenorfiną jest bezpieczniejsza od fentanylem?

W praktyce klinicznej depresja oddechowa w wyniku leczenia opioidami zdarza się stosunkowo rzadko. W rzeczywistości jest to związane zarówno z dość mało sprecyzowaną definicją depresji oddechowej, jak i z faktem, że rzadko mierzy się stężenie parcjale gazów we krwi. Wielu chorych leczonych opioidami, a szczególnie stosowanymi w dużych i ciągle zwiększanych dawkach, umiera i nie wiadomo, w jakim stopniu przyczyniła się do tego niewydolność oddechowa spowodowana opioidami. Ich zastosowanie systemowe i dokałowe powoduje depresję układu oddechowego w 1–11% przypadków [47]. O ile w przypadku fentanylem występowanie depresji oddechowej zależy liniowo od dawki [48], o tyle w przypadku buprenorfiny jest inaczej. Buprenorfiną wykazuje korzystny efekt pułapowy dla depresji oddechowej, wywołując nieznaczne zahamowanie czynności oddechowej tylko wtedy, gdy jest podawana w mniejszych dawkach. Krzywa ta ukazuje efekt wysycenia przy większych dawkach (efekt pułapowy) [47, 49]. Wysycenie to nie dotyczy efektu analgetycznego (brak efektu pułapowego).

Do kwestii występowania niewydolności oddechowej spowodowanej fentanylem należy dodać fakt, że u niektórych osób może on powodować sztywność klatki piersiowej i restrykcyjną niewydolność oddechową [50, 51]. Są na to narażeni głównie pacjenci z chorobami mięśni, takimi jak stwardnienie zanikowe boczne (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). Autor [52] opisał w przeszłości przypadek chorej z ALS, która cierpiała z powodu wiotkości mięśni szyi, co groziło jej zaciśnięciem tchawicy. Ta sytuacja występowała w przypadku przeciwbólowego stosowania morfiny. Gdy morfina została zmieniona na fentanylem, chora nagle mogła utrzymać głowę prosto i nie budziła się przerażona zaciśnięciem tchawicy, lecz 24 godziny później zaczęła wykazywać objawy niewydolności oddechowej, prawdopodobnie z powodu sztywności mięśni oddechowych.

wych klatki piersiowej [52]. Podobnego zjawiska nie opisano w odniesieniu do buprenorfiny.

Buprenorfina nie działa immunosupresyjnie

Większość opioidów działa immunosupresyjnie [53]. Działanie to jest znane już od 100 lat, ale dotychczas niewiele uczyniono, by je w praktyce zastosować lub go unikać. Pacjenci dotychczas leczeni opioidami byli z reguły w zaawansowanych stanach chorobowych i immunosupresja nie była dla nich problemem klinicznym. Obecnie chorzy z nowotworami żyją dłużej i uniknięcie immunosupresji, przynajmniej teoretycznie, mogłoby spowodować zmniejszenie częstości wystąpienia niektórych komplikacji. Morfina i fentanyl to opioidy charakteryzujące się silnym efektem immunosupresyjnym [54, 55]. Jedynym opioidem pozbawionym działania immunosupresyjnego jest buprenorfina [56–58]. Jej długotrwałe podawanie nie hamuje odpowiedzi immunologicznej na infekcje bakteryjne ani odpowiedzi organizmu na komórki nowotworowe [58, 59]. Większość badań na temat immunosupresji spowodowanej opioidami przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych. Z tego powodu nie można w tej chwili tego problemu uogólniać. Wydaje się jednak wskazane, by unikać efektu immunosupresyjnego wynikającego ze stosowania leczenia pacjentów już z powodu samej choroby narażonych na ograniczenie aktywności układu immunologicznego. Nie powinno się, na przykład, stosować morfiny w leczeniu bólu u chorych poddawanych chemioterapii, gdyż prawdopodobnie powoduje to znaczne opóźnienie regeneracji szpiku po przeprowadzonym leczeniu. W tym celu lepiej jest zastosować buprenorfinę niż fentanyl czy morfinę.

Czy znane są jakieś negatywne właściwości buprenorfiny w plastrach?

Czytając powyższy tekst, można by sądzić, że buprenorfina jest opioidem zbliżonym do idealnego. Tak z pewnością nie jest. Buprenorfina to silny lek, którego przedawkowanie, podobnie jak wielu innych opioidów, grozi działaniami niepożądanymi typowymi dla leków z tej grupy. Najważniejszą negatywną cechą tego opioidu jest długi czas potrzebny do uzyskania stanu równowagi farmakokinetycznej (*steady-state*). Mogą to być nawet 3–4 tygodnie [60]. Po naklejeniu plastra działanie przeciwbólowe uzyskuje się w ciągu 1–2 dni, niekiedy po dłuższym czasie. W tym okresie ewentualne braki w analgezi należy więc wyrównywać, podając dodatkowo, na przykład, podjęzykową buprenorfinę lub morfinę. Buprenorfina podjęzykowa

wykazuje szybki efekt analgetyczny, ale może zwiększyć niebezpieczeństwo przedawkowania leku. W kilka dni zwykle osiąga się skuteczne działanie przeciwbólowe tego leku. Ponieważ nie jest jeszcze osiągnięty stan równowagi farmakokinetycznej, to może się zdarzyć, że nastąpi dodatkowo trzeci okres — dobrej kontroli bólu, ale z wystąpieniem pewnych późnych działań niepożądanych, które nie będą już identyfikowane jako uboczne skutki działania leku ze względu na brak czasowego związku z rozpoczęciem leczenia buprenorfiną. Dlatego ważne jest ciągłe monitorowanie działań niepożądanych, a także zmniejszenie dawki po 3–4 tygodniach w celu sprawdzenia, czy leku nie przedawkowano. Splątanie chorego 3–4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia buprenorfiną może być spowodowane właśnie takim działaniem. Nieumiejętność rozpoznania tego rodzaju mechanizmów często leży u podstaw niestosowania buprenorfiny w plastrach przez wielu klinicystów.

Inną negatywną cechą buprenorfiny transdermalnej jest jej zdolność do wytwarzania miejscowych odczynów skórnych. We wcześniejszych badaniach prowadzonych tuż po wprowadzeniu buprenorfiny w plastrach częstość takich odczynów szacowano nawet na kilka procent [19]. Wydaje się jednak, że ciągłe zmienianie miejsca przyklepania plastra (w danym miejscu nie powinno się ponownie aplikować plastra przez 2 miesiące), a także „wietrzenie” plastra po usunięciu osłonki przez 30 sekund niemal całkowicie zapobiega powstawaniu odczynów skórnych. W ośrodku, w którym pracuje autor i w którym rutynowo stosuje się buprenorfinę w plastrach, w ciągu ostatnich 2 lat obserwowano tylko jeden przypadek odczynu skórniego.

W odniesieniu do fentanylu opisano powolne wchłanianie się przezskórne leku u chorych z wyniszczeniem nowotworowym [61]. Efekt ten jest spowodowany zmianami w skórze, prawdopodobnie dotyczącymi jej ukrwienia, a nie obecnością tkanki tłuszczowej pod skórą, jak kiedyś uważano. Nie wiadomo, czy ten sam efekt dotyczy też buprenorfiny, ale wydaje się to bardzo prawdopodobne. Opóźnienie wchłaniania buprenorfiny przez skórę może jeszcze bardziej utrudnić uzyskanie stanu równowagi (tzw. *steady-state*).

Podsumowanie

Buprenorfina w plastrach, w porównaniu z fentanylem w plastrach, ma wiele korzystnych właściwości. Zwiększające się doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania tej postaci leku zaowocowało danymi dotyczącymi zmniejszenia jego działań niepożądanych, a także optymalizacji jego działania przeciwbólowego.

Fentanyl jest silnym lekiem opioidowym, wykazującym jednak wiele cech negatywnych, które powinny być brane pod uwagę w długotrwałym leczeniu. Liczni chorzy w okresie paliatywnym żyją o wiele dłużej niż kiedyś i z tego powodu trzeba uwzględnić potencjalne ograniczenia terapii fentanylem. Szkolenie personelu, a także częstsze wykorzystywanie buprenorfiny w plastrach oraz dyskusja i omówienie możliwych działań niepożądanych mogą się stać skutecznymi sposobami zapobiegania niechęci do stosowania tego leku. Zastosowanie buprenorfiny w plastrach „raz kiedyś” może być źródłem takiej właśnie niechęci — szczególnie gdy od nowego leku oczekuje się, że skutecznie rozwiąże wszystkie problemy w leczeniu bólu.

Piśmiennictwo

- Berti J.J., Lipsky J.J. Transcutaneous drug delivery: a practical review. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70: 581–586.
- Boas R.A., Villiger J.W. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br. J. Anaesth.* 1985; 57: 192–196.
- Werner L., Machara A., Adams D.R., Cox D.P., Hudlicky T. Synthesis of buprenorphine from oripavine via N-demethylation of oripavine quaternary salts. *J. Org. Chem.* 2011; 76: 4628–4634.
- Zuurmond W.W., Meert T.F., Noorduyn H. Partial versus full agonists for opioid-mediated analgesia — focus on fentanyl and buprenorphine. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2002; 53: 193–201.
- Wolff R.F., Aune D., Truyers 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; 28: 833–845.
- Davis M.P. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J. Support. Oncol.* 2012; 10: 209–219.
- Lutfy K., Cowan A. Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr. Neuropharmacol.* 2004; 2: 395–402.
- Cowan A., Doxey J.C., Harry E.J. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br. J. Pharmacol.* 1977; 60: 547–554.
- Yamamoto T., Nozaki-Taguchi N., Kimura S. Effects of intrathecally administered nociceptin, an opioid receptor-like1 (ORL1) receptor agonist, on the thermal hyperalgesia induced by carageenan injection into the rat paw. *Brain Res.* 1997; 754: 329–332.
- Vanderah T.W., Gardell L.R., Burgess S.E. i wsp. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J. Neurosci.* 2000; 20: 7074–7079.
- 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.
- Zyllicz Z., Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1564.
- Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 878–887.
- Przeklasa-Muszynska 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; 27: 1109–1117.
- Likar R., Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 781–785.
- Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.* 2006; 20 (supl. 1): S25–S30.
- Muriel C., Failde I., Mico J.A., Neira M., Sanchez-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; 27: 451–462.
- Pergolizzi J.V. Jr, Mercadante S., Echaburu A.V. i wsp. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1517–1528.
- 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: 75–83.
- Bourne F.M., Zyllicz Z. Survey on the use of buprenorphine patches in the palliative care practice. *Adv. Pall. Med.* 2010; 9: 39–44.
- Leffler A., Frank G., Kistner K. i wsp. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na⁺ channels by the partial mu-opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology* 2012; 116: 1335–1346.
- Hans G. Buprenorphine — a review of its role in neuropathic pain. *J. Opioid. Manag.* 2007; 3: 195–206.
- Induru R.R., Davis M.P. Buprenorphine for neuropathic pain — targeting hyperalgesia. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2009; 26: 470–473.
- Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E., Nuzzo P.A., Haigney M.C. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 2469–2475.
- Dellemijn P.L., Vanneste J.A. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753–758.
- Bleeker C.P., Bremer R.C., Dongelmans D.A., van Dongen R.T., Crul B.J. Inefficacy of high-dose transdermal fentanyl in a patient with neuropathic pain, a case report. *Eur. J. Pain* 2001; 5: 325–329; dyskusja 9–31.
- Leppert W. A successful switch from transdermal fentanyl to transdermal buprenorphine in a patient with neuropathic pain: a case report. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2013 Jan 23 [złożone do druku].
- 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; 28: 943–952.
- Sittl R., Nuijten M., Nautrup B.P. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1022–1031.
- Ahmedzai S., Brooks D.; The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 13: 254–261.
- Galski T., Williams J.B., Ehle H.T. Effects of opioids on driving ability. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 200–208.
- Soyka M., Hock B., Kagerer S., Lehnert R., Limmer C., Kuefner H. Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 490–493.
- Shmygalev S., Damm M., Weckbecker K., Berghaus G., Petzke F., Sabatowski R. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 117: 190–197.
- Kress H.G. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur. J. Pain* 2009; 13: 219–230.

35. 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; 21: 1147–1156.
36. Evans H.C., Easthope S.E. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999–2010; dyskusja 1–2.
37. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003; 133: 19–22; dyskusja 3–4.
38. Aydogan M.S., Korkmaz M.F., Ozgul U. i wsp. Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam. *Paediatr. Anaesth.* 2013; 23: 446–452.
39. Skrobik Y., Leger C., Cossette M., Michaud V., Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 999–1008.
40. Link J. After transdermal fentanyl: acute toxic delirium or central anticholinergic syndrome? *Anesthesiology* 1996; 85: 436–437.
41. Kuzma P.J., Kline M.D., Stamatos J.M., Auth D.A. Acute toxic delirium: an uncommon reaction to transdermal fentanyl. *Anesthesiology* 1995; 83: 869–871.
42. Husebo B.S., Ballard C., Sandvik R., Nilsen O.B., Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 2011; 343: d4065.
43. Emrich H.M., Vogt P., Herz A. Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine. *Ann. NY Acad. Sci.* 1982; 398: 108–112.
44. Callaway E. Buprenorphine for depression: the un-adoptable orphan. *Biol. Psychiatry* 1996; 39: 989–990.
45. Bodkin J.A., Zornberg G.L., Lukas S.E., Cole J.O. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 15: 49–57.
46. Mystakidou K., Tsilika E., Parpa E., Papageorgiou C., Georgaki S., Vlahos L. Investigating the effects of TTS-fentanyl for cancer pain on the psychological status of patients naive to strong opioids: an open label study. *Cancer Nurs.* 2004; 27: 127–133.
47. Dahan A., Aarts L., Smith T.W. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010; 112: 226–238.
48. Magosso E., Ursino M., van Oostrom J.H. Opioid-induced respiratory depression: a mathematical model for fentanyl. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2004; 51: 1115–1128.
49. Dahan A., Yassen A., Romberg R. i wsp. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br. J. Anaesth.* 2006; 96: 627–632.
50. Vaughn R.L., Bennett C.R. Fentanyl chest wall rigidity syndrome — a case report. *Anesth. Prog.* 1981; 28: 50–51.
51. Neidhart P., Burgener M.C., Schwiager I., Suter P.M. Chest wall rigidity during fentanyl- and midazolam-fentanyl induction: ventilatory and haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1989; 33: 1–5.
52. Zylicz Z., van Rijn-van der Plaats L.L. Fentanyl may increase breathlessness in a patient with motor neuron disease. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 199–200.
53. Berland D.W., Malinoff H.L., Weiner M.A., Przybylski R. When opioids fail in chronic pain management: the role for buprenorphine and hospitalization. *Am. J. Ther.* 2013; 20: 316–321.
54. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A., Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuro-immunomodulation* 2004; 11: 255–260.
55. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2008; 2: 14–18.
56. Franchi S., Panerai A.E., 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. Immun.* 2007; 21: 767–774.
57. Gomez-Flores R., Weber R.J. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology* 2000; 48: 145–156.
58. Martucci C., Panerai A.E., Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110: 385–392.
59. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2008; 2: 14–18.
60. Walsh S.L., Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70: S13–S27.
61. Heiskanen T., Matzke S., Haakana S., Gergov M., Vuori E., Kalso E. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144: 218–222.