

Buprenorfina – wyjątkowy opioid

Buprenorphine – a special opioid

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Buprenorfina jest półsyntetycznym opioidem preferowanym szczególnie w postaci transdermalnej, która pozwala ominąć efekt pierwszego przejścia, ale także zapewnia stabilne terapeutyczne stężenie leku we krwi. Buprenorfina charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania (jest częściowym agonistą receptorów μ oraz antagonistą receptorów δ i κ , wpływa także na receptory dla nocycetyny), co przekłada się na jej skuteczność w terapii bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i bólu o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób. Charakterystyczny jest brak efektu pułapowego dla analgezji w zakresie dawek terapeutycznych. Analgetyk ten wyróżnia spośród innych opioidów niewielkie ryzyko depresji oddechowej, tolerancji, możliwość łączenia z innymi opioidami, hamowanie hiperalgezji, brak działania proarytmogennego, hamującego przysadkę, supresyjnego na układ immunologiczny, co jest szczególnie ważne przy leczeniu pacjentów onkologicznych. Ponadto w przypadku buprenorfiny nie ma konieczności redukcji dawki u pacjentów starszych, z niewydolnością nerek oraz dializowanych, co zdecydowanie ułatwia ustalanie schematów dawkowania i w efekcie poprawia compliance. Dodatkową zaletą leku jest brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych (lek nie wiąże się z albuminami krwi, a jego hamujący wpływ na CYP2D6 oraz CYP3A4 jest obserwowany dla stężeń wyższych niż terapeutyczne). *Geriatrics 2017; 11: 209-214.*

Słowa kluczowe: opioidy, buprenorfina, bezpieczeństwo stosowania

Abstract

Buprenorphine is a semi-synthetic opioid. The transdermal form of the drug is preferable as it does not cause the first pass effect and it guarantees stable therapeutic concentration of the drug in the blood. The drug has a complex mechanism of action, as it is a partial μ -receptor antagonist, δ - and κ -receptor antagonist and it affects nociceptin receptors. It is an efficacious analgesic, which can be applied to treat moderate and acute pain in cancer therapy as well as acute pain in other diseases. This analgesic does not exhibit the ceiling effect in analgesia when applied at therapeutic doses. There is low risk of respiratory depression or drug intolerance. Buprenorphine inhibits hyperalgesia and does not exhibit the immunosuppressive effect, which is particularly important in a therapy of oncological patients. Apart from that, it is not necessary to reduce the dosage of buprenorphine when it is applied to elderly patients or those with renal failure and undergoing dialysis. As a result, it is much easier to set dosage schemes and the drug compliance improves. Another advantage of the drug is the fact that there are no clinically significant pharmacokinetic interactions (the drug is not bound to blood albumins and its inhibitory effect on CYP2D6 and CYP3A4 is observed at higher than therapeutic concentrations). *Geriatrics 2017; 11: 209-214.*

Keywords: opioids, buprenorphine, safety of use

Buprenorfina należy do silnych opioidów, podobnie jak morfina, oksykodon, metadon, fentanyl, czy petydyna. Każdy z tych analgetyków różni się jednak

powinowactwem do poszczególnych receptorów opioidowych, siłą działania, skutecznością i działaniami niepożądanymi. Buprenorfina jest częściowym agoni-

stą receptorów μ (MOR) oraz antagonistą receptorów δ (DOR) i κ (KOR) [1]. Mechanizm działania tego półsyntetycznego opioidu jest jednak bardziej złożony. Buprenorfina bowiem wpływa także na receptory dla nocyceptyny (NOP), zwane receptorami orfaninowymi (FQ) lub κ -3, a NOP jest endogennym antagonistą transportu dopaminy [2]. Działanie buprenorfiny w porównaniu do morfiny jest ok. 30 razy silniejsze, ale także dłuższe (ok. 8 h vs. 4 h) w wyniku powolnej dysocjacji z receptora opioidowego, co ułatwia jego rzadsze dawkowanie w terapii np. bólu przewlekłego [3]. Wskazania dla buprenorfiny w postaci plastrów obejmują ból o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych, ale też ból o dużym nasileniu w przebiegu innych chorób w przypadku nieustępowania po zastosowaniu nieopioidowych środków przeciwbólowych [4,5].

Buprenorfina jest częściowym agonistą (pobudza receptor μ słabiej niż morfina), co oznacza, że należałoby się spodziewać efektu pułapowego (ang. *ceiling effect*), czyli braku liniowej zależności między dawką a odpowiedzią [1,2]. Wyniki badań klinicznych potwierdzają jednak, że w zakresie dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista, a to znaczy, że przy każdym wzroście dawki nastąpi wzrost działania przeciwbólowego. Efekt pułapowy występuje dopiero przy dawkach, które nie są terapeutyczne [1].

Farmakokinetyka buprenorfiny w zależności od drogi podania jest dobrze poznana (Tabela 1). Lek charakteryzuje się niewielką dostępnością biologiczną (F) po podaniu doustnym (PO) ze względu na intensywny efekt pierwszego przejścia (95%), dlatego buprenorfina podaje się najczęściej domięśniowo (IM), podskórnie (SC), podjęzykowo (SL) lub przezskórnie (TD). Większość leków wiąże się z albuminami, wzajemnie konkurując o miejsce wiązania z tym samym białkiem, buprenorfina natomiast łączy się z α - i β -globuliną, co pozwala ominąć interakcję z większością leków na etapie dystrybucji, a także zminimalizować ryzyko działań niepożądanych w wyniku hipoalbuminemii, występującej fizjologicznie z wiekiem, bądź nasilonej współistniejącymi chorobami pacjenta (np. choroby nowotworowe, marskość wątroby, niedożywienie, mukowiscydoza). Buprenorfina wiąże się z białkami w ok. 96%, jednak lek osiąga we krwi bardzo niskie stężenia, stąd ryzyko interakcji z innymi lekami związanymi z globulinami jest niewielkie. Analgetyk jest metabolizowany w wątrobie głównie do norbupre-

norfiny (N-dealkilobuprenorfiny) oraz metabolitów, które dalej są sprzęgane z kwasem glukuronowym. Norbuprenorfina wykazuje działanie przeciwbólowe, lecz 40-krotnie słabsze od buprenorfiny, zatem nie ma ono istotnego znaczenia klinicznego (jej stężenie rzadko przekracza 10% stężenia maksymalnego buprenorfiny). Ze względu na udział CYP3A4 w metabolizmie buprenorfiny, należy unikać łącznego stosowania z induktorami lub inhibitorami tego izoenzymu, aby ograniczyć ryzyko interakcji, w efekcie których może dojść do nasilenia lub redukcji działania opioidu. Wydalanie leku i metabolitu z organizmu odbywa się głównie z kałem, natomiast z moczem eliminowane jest tylko 10-30%, w postaci glukuronidów [6-9]. Buprenorfina wraz z głównym metabolitem są inhibitorami CYP2D6 oraz CYP3A4, jednak co ważne, działanie hamujące oba izoenzymy jest obserwowane dla stężeń leku wyższych niż terapeutyczne. Dotychczas nie wykazano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych wywoływanych przez buprenorfina, należy jednak pamiętać o interakcjach farmakodynamicznych przy kojarzeniu np. z benzodiazepinami, ze względu na większe ryzyko nadmiernej sedacji, czy depresji oddechowej [10].

Tabela I. Parametry farmakokinetyczne buprenorfiny [3,4,7,9]

Table I. Pharmacokinetic parameters of buprenorfine [3,4,7,9]

F_{PO}	5%
F_{IM}	70%
F_{SL}	29-55 %
F_{TD}	~50%
Wiązanie z białkiem (globuliny)	96%
$t_{onset, SL}$	15-40 min
$t_{max, SL}$	2 h
$t_{TD, MEC}$	12-24 h
$t_{max, TD}$	60-80 h
$t_{0,5, TD}$	30 h
$C_{MEC, TD}$	100 pg/mL
$C_{max, TD}$	200 - 300 pg/mL

PO – podanie doustne; IM – podanie domięśniowe; SL – podanie podjęzykowe; TD – podanie transdermalne; F – dostępność biologiczna; t_{max} – czas wystąpienia stężenia maksymalnego po podaniu transdermalnym; $t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania leku po usunięciu plastra (podanie transdermalne); t_{onset} – początek działania; $t_{TD, MEC}$ – czas wystąpienia minimalnego stężenia hamującego po podaniu transdermalnym; $C_{MEC, TD}$ – minimalne stężenie skuteczne po podaniu transdermalnym; $C_{max, TD}$ – stężenie maksymalne leku po podaniu transdermalnym systemu uwalniającego 35 μ g/h.

Buprenorfina, podobnie jak każdy opioid, wykazuje działania niepożądane (m.in. senność, nudności, wymioty, zaparcia), jednak w zakresie dawek terapeutycznych wyróżnia ją niewielkie ryzyko depresji oddechowej, w przypadku której analgetyk korzystnie wykazuje efekt pułapowy. Niewielkie ryzyko zmniejszenia częstości oddechów jest szczególnie istotne w terapii pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), pacjentów wyniszczonych chorobą nowotworową, czy innych chorych ze zmniejszoną rezerwą oddechową [1, 11]. Zaparcia po buprenorfynie występują rzadziej (1-5%) niż po czystych agonistach receptora μ . Ponadto buprenorfina nie powoduje skurczu zwieracza Oddiego, którego dysfunkcja prowadzi do nieprawidłowego przepływu żółci i soku trzustkowego, dlatego lek można uznać za preferowany spośród opioidów w terapii kolki żółciowej i/lub zapalenia trzustki [16]. Ponadto lek pozbawiony jest działania euforyzującego i można go łączyć z innymi opioidami (np. tramadolem) [3]. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występują po buprenorfynie także rzadziej niż po innych opioidach. W przypadku morfiny za objawy neurotoksyczne typu: delirium, mioklonie, drgawki odpowiada metabolit: morfino-3-glukuronian, za senność i splątanie – morfino-6-glukuronian. Metabolit petydyny – norpetydyna wywołuje natomiast niepokój, drgawki, drżenia mięśniowe. Objawy działania neurotoksycznego opioidów i ich metabolitów mogą być nasilone u pacjentów z niewydolnością nerek [12], bowiem morfina, czy fentanyl są eliminowane z moczem w $\geq 75\%$, natomiast buprenorfina średnio – tylko w 15%, co nie doprowadza do jej kumulacji w przypadku obniżonego klirensu nerkowego pacjenta. Przy porównaniu transdermalnie podawanej buprenorfiny i fentanylu pod kątem częstości występowania senności, halucynacji, zawrotów głowy i drgawek – działania te rzadziej występowały po buprenorfynie (odpowiednio: 0,8 vs. 4,0%, 0,009 vs. 0,2%, 0,002 vs. 1,0%, 0,001 vs. 0,1%) [9].

Stosowanie buprenorfiny wiąże się też z niewielkim ryzykiem tolerancji [1], co oznacza, że wymiarczkowana u wielu chorych dawka może być stała [2]. Zjawisko tolerancji w przypadku większości opioidów wiąże się z ich słabszym działaniem z upływem czasu i koniecznością zwiększenia dawki. W badaniu Sittl i wsp. porównującym modyfikacje dawek buprenorfiny i fentanylu w postaci transdermalnej u pacjentów z bólem nowotworowym ($n = 605$) oraz innym ($n = 631$) wykazano, iż dawkowanie buprenorfiny było zdecydo-

wanie bardziej stałe i niewymagające tyłu modyfikacji, jak w przypadku fentanylu [13].

Stosowanie opioidu u osób starszych wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, dlatego tak istotny jest wybór odpowiedniego analgetyku oraz drogi podania. Istotnym problemem w ustalaniu schematu dawkowania (dawka – D, przedział dawkowania – τ) jest konieczność uwzględniania czynności nerek, która fizjologicznie z wiekiem ulega pogorszeniu i jest bardzo zróżnicowana międzysobniczo. Dlatego dysponowanie opioidem, takim jak buprenorfina, którego dawki nie trzeba dostosowywać w niewydolności nerek, jest dużym ułatwieniem w opracowaniu efektywnego dawkowania [9]. W trakcie terapii innymi lekami opioidowymi (np. tramadol, morfina, fentanyl, oksykodon) u pacjentów z pogorszoną funkcją wydalniczą nerek dawka często powinna być zmniejszona lub przedziały dawkowania wydłużone, a klirens kreatyniny (Cl_{CR}) powinien być monitorowany [14-16]. Ze względu na metabolizm wątrobowy buprenorfiny należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, chociaż przy zaburzeniach umiarkowanego stopnia nie ma konieczności zmiany dawki [4,16].

Kolejną zaletą buprenorfiny jest brak działania supresyjnego na układ immunologiczny, co ma znaczenie w przypadku leczenia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową, poddawanych chemioterapii, po zabiegach chirurgicznych, czy chorych z AIDS. Niektóre z opioidów (w tym morfina, fentanyl) działają hamująco na układ odpornościowy. Działanie to zostało zaobserwowane m.in. u osób uzależnionych od heroiny. Wpływ egzogennych opioidów na układ odpornościowy wynika z ich działania na receptory opioidowe (μ , δ , κ), które są obecne na komórkach immunologicznych, a także ze stymulacji układu adrenergicznego i m.in. zwiększania liczby receptorów β -adrenergicznych na limfocytach, a także z pobudzania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Ten ostatni mechanizm wiąże się m.in. ze wzrostem stężenia substancji o działaniu immunosupresyjnym (np. glikokortykosteroidy, ACTH) [17]. Niekorzystne działanie na układ odpornościowy zostało potwierdzone w licznych badaniach na zwierzętach oraz u ludzi, szczególnie dla morfiny. Jej przewlekłe podawanie pacjentom z rakiem nerki zmniejszało także działanie IL-2 [18]. Z wielu badań wynika, że działanie immunosupresyjne morfiny zmienia się także w czasie i może pojawić się tolerancja na ten efekt [17]. Aktualnie

wiadomo, że działanie egzogennych opioidów prowadzi do zmniejszonej produkcji przeciwciał, ekspresji cytokin i aktywności fagocytarnej leukocytów oraz redukcji aktywności komórek NK (ang. *natural killers*) – limfocytów istotnych dla naturalnej cytotoskyczności [9]. Działanie immunosupresyjne egzogennych opioidów jest niewątpliwie ich działaniem niepożądanym, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami odporności. Takiego działania nie wykazuje buprenorfina, oksykodon, tramadol, oksymorfon, hydromorfon [7].

Inną istotną kwestią braną pod uwagę w trakcie terapii przeciwbólowej, szczególnie u pacjentów z bólem neuropatycznym, jest zjawisko hiperalgezji, która nasila objawy bólowe. Hiperalgezja wynika m.in. z progresji choroby, ale także z pronocyceptywnego działania niektórych opioidów (np. morfiny, fentanylu, remifentanylu), prowadzącego do obniżenia progu bólowego i w konsekwencji do ciągłego zwiększania dawki analgetyku [19]. Zwiększone odczuwanie bólu po opioidach wynika m.in. z dwubiegunowej budowy receptora opioidowego oraz wielokierunkowego działania neurotransmiterów [12]. Właściwości buprenorfiny wydają się pod tym względem unikatowe. Lek bowiem hamuje hiperalgezję i stąd też znajduje zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego [20].

Stosowanie agonistów receptora μ przez dłuższy okres czasu może prowadzić także do hipogonadyzmu poopiodowego. Po morfinie i fentanylu obserwowano spadek stężenia testosteronu (ang. *opioid-induced androgen deficiency* – OPIAD) oraz u niektórych pacjentów konieczność wdrożenia terapii substytucyjnej. Konsekwencją zaburzeń ze strony układu endokrynnego po opioidach może być osteopenia, osteoporoza, utrata masy mięśniowej, spadek libido, zmniejszony popęd i sprawność seksualna, brak miesiączki, uczucie zmęczenia, depresja [12,21]. Zmniejszenie stężenia testosteronu jest istotne zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Sam hormon odgrywa także pewną rolę w odczuwaniu bólu. Buprenorfina, jako jedyny opioid, nie wywołuje zahamowania przysadki, co przekłada się na stabilne stężenie hormonów płciowych i po części wynikające z tego faktu – działanie przeciwdepresyjne leku [2,22]. Bliesener potwierdza w swoich badaniach, iż w grupie pacjentów leczonych buprenorfiną poziom testosteronu we krwi był porównywalny do grupy otrzymującej placebo, w przeciwieństwie do chorych otrzymujących metadon [23].

U pacjentów z chorobami serca leczonych opio-

idami należy zwrócić także uwagę na możliwość wydłużenia odcinka QT i działanie proarytmogenne. Wyniki badań porównawczych wskazują jednak, że to działanie po buprenorfinie jest mniejsze niż np. po metadonie. W jednym z badań wydłużenie czasu QTc w elektrokardiogramie powyżej 500 ms wystąpiło u 4,6% pacjentów leczonych metadonem, natomiast po buprenorfinie – w żadnym przypadku [24]. Częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* oraz nagła śmierć z powodów kardiologicznych 4-krotnie częściej występowała w grupie pacjentów otrzymujących metadon w porównaniu do chorych na buprenorfinie. Należy jednak też podkreślić, że dawka buprenorfiny stosowana w leczeniu uzależnień od opioidów jest wyższa od dawek analgetycznych [9].

Podczas przewlekłej terapii przeciwbólowej istotną kwestią jest także zachowanie funkcji poznawczych przez pacjenta w trakcie leczenia. Soyka i wsp. wykazują w swoim badaniu, iż grupa pacjentów leczonych buprenorfiną wykazywała lepsze wyniki testów kognitywnych w porównaniu do chorych otrzymujących metadon [25]. Khanna i Pillarisetti także wskazują na lepsze wyniki powyższych testów dla buprenorfiny w porównaniu do morfiny i fentanylu [9]. Brak istotnego wpływu terapii buprenorfiną na funkcje psychomotoryczne w porównaniu do grupy kontrolnej z placebo potwierdzają też Shmygalev i wsp., chociaż ostatecznie konkludują, iż pacjenci leczeni buprenorfiną raczej nie powinni prowadzić pojazdów, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia niekorzystnych reakcji u pacjenta, które pogarszają zdolności do bezpiecznego uczestniczenia w ruchu drogowym, o czym informuje również charakterystyka produktu leczniczego [4,26].

Wysoka lipofilność, mała masa cząsteczkowa i niski potencjał uzależniający buprenorfiny pozwala zastosować ją w postaci transdermalnej. Plastry transdermalne stanowią optymalną postać leku, która pozwala wyeliminować niektóre problemy związane z podaniem doustnym opioidu, m.in. słabe wchłanianie, znaczny efekt pierwszego przejścia, niewielka dostępność biologiczna, ryzyko interakcji z innymi lekami podawanymi drogą doustną. Podanie przezskórne leku poprawia jakość życia pacjenta, *compliance* i jest korzystne dla pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego. Buprenorfina jest dostępna w postaci plastrów przezskórnych o kontrolowanym uwalnianiu zawierających całkowitą dawkę: 20, 30, 40 mg, a uwalniających lek ze stałą szybkością odpowiednio: 35 $\mu\text{g/h}$, 52,5 $\mu\text{g/h}$ i 70 $\mu\text{g/h}$, co odpowiada

dawkom dziennym: 0,8; 1,2 i 1,6 mg/24h. Po podaniu w postaci systemu transdermalnego stężenie opioidu zwiększa się stopniowo, a efektywne stężenie minimalne (ang. *minimum effective concentration* – MEC) obserwowane jest po 12-24 h. Długi biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2} = 30$ h) zapewnia jego przedłużone działanie i umożliwia aplikację plastra raz na 96 godzin [3]. Stan stacjonarny lek osiąga po ok. 60 h [9]. Możliwych miejscowych odczynów skórnych można uniknąć przez ok. 30-sekundowe „wietrzenie” plastra przed naklejeniem go na skórę [2]. Zastosowanie systemu matrycowego, w którym buprenorfina jest rozproszona w odpowiednim polimerze, zapobiega wystąpieniu efektu *dose dumping*, który wiąże się z nagłym i niepożądanym uwolnieniem całej dawki leku i wystąpieniem działań ubocznych. Takie ryzyko istniało przy stosowaniu systemów membranowych, które zawierały zbiornik z lekiem [7].

Przegląd wyników badań klinicznych i przedklinicznych dostarcza szereg powodów, dla których wybór buprenorfiny spośród dostępnych silnych opioidów jest uzasadniony, czy wręcz wskazany. Buprenorfina bowiem na tle innych opioidów wyróżnia brak efektu pułapowego w zakresie dawek terapeutycznych,

niewielkie ryzyko depresji oddechowej, tolerancji, możliwość łączenia z innymi opioidami, hamowanie hiperalgezji, brak działania proarytmogenne, immunosupresyjnego, hamującego przysadkę (w efekcie nie obserwuje się hipogonadyzmu poopiodowego), brak konieczności redukcji dawki u pacjentów starszych, z niewydolnością nerek, dializowanych oraz brak istotnego wpływu na funkcje poznawcze [27]. Wymienione zalety leku są mocno podkreślane w licznych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku u pacjentów z bólem nowotworowym, nienowotworowym oraz neuropatycznym [28-31].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą Teva

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2015.
2. Zylicz Z. Buprenorfina w plastrach. Szereg odpowiedzi na dręczące pytania. Med. Paliat Prakt. 2012;6(2):46-53.
3. https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=143.
4. Buprenorfina Teva, system transdermalny. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
5. Przeklasa-Muszyńska A, Dobrogowski J. Transdermal buprenorphine in the treatment of cancer and non-cancer pain - the results of multicenter studies in Poland. Pharmacol Rep. 2011;63(4):935-48.
6. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):661-80.
7. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. Ther Clin Risk Manag. 2006 Mar;2(1):115-25.
8. Misiólek H, Cettler M, Woron J, et al. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym - 2014. Anest Intens Ter. 2014;46(4):235-60.
9. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. J Pain Res. 2015 Dec 4;8:859-70.
10. Zhang W, Ramamoorthy Y, Tyndale RF, et al. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes p450 in vitro. Drug Metab Dispos. 2003 Jun;31(6):768-72.
11. Dzierżanowski. Zastosowanie buprenorfiny u pacjentki z wyniszczeniem nowotworowym – opis przypadku. Med Paliat. 2010;1:41-5.
12. Orońska A. Działania niepożądane opioidów. Med Paliat Prakt. 2008;2(4):155-63.
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):1144-54.
14. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. 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 Jul-Aug;8(4):287-313.
15. Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain. Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2491-509.

16. Graczyk M, Zylicz Z. Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek? *Med Paliat Prakt.* 2007;1(2):54-60.
17. Krajnik M. Wpływ opioidów na układ immunologiczny: znaczenie w praktyce klinicznej. *Pol Med Paliat.* 2004;3(2):139-64.
18. Lissoni P, Mandala M, Brivio F. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin. *Eur Urol.* 2000;38:115-8.
19. Zylicz Z, Krajnik M. Hiperalgezia opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie. *Med Paliat Prakt.* 2007;1(1):16-23.
20. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol.* 2012 Nov-Dec;10(6):209-19.
21. Smith SH, Elliott JA. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD). *Pain Physician.* 2012; 15:ES145-ES156.
22. Makhlof AA, Mohamed MA, Seftel AD, et al. Hypogonadism is associated with overt depression symptoms in men with erectile dysfunction. *Intern J Impotence Res.* 2008;20:157-61.
23. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, et al. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):203-6. Epub 2004 Oct 13.
24. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, et al. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
25. Soyka M, Hock B, Kagerer S, et al. 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 Oct;25(5):490-3.
26. Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K, et al. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Sep 1;117(2-3):190-7.
27. Pergolizzi JV Jr, Scholten W, Smith KJ, et al. The unique role of transdermal buprenorphine in the global chronic pain epidemic. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015 Jun;53(2):71-6.
28. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;20 Suppl 1:s25-30.
29. Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al. 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. *Clin Ther.* 2010 May;32(5):844-60.
30. 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;8:3621-7.
31. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol.* 2012 Nov-Dec;10(6):209-19.