

## Buprenorfina w leczeniu bólu przewlekłego – przegląd aktualnych doniesień

### *Buprenorphine in the management of persistent pain – update review*

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Aleksandra Ciałkowska-Rysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Buprenorfina to silny lek opioidowy, stosowany coraz szerzej w leczeniu bólu przewlekłego, zarówno nowotworowego, jak i niezwiązanego z nowotworem. Celem niniejszego opracowania jest dokonanie krytycznego przeglądu dostępnych danych eksperymentalnych oraz klinicznych, aby w możliwie obiektywny sposób przedstawić szczególne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku oraz odnieść się do dowodów na kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Omówiono szczegółowo stosowanie buprenorfiny z innymi opioidami, aspekt rotacji opioidów na buprenorfinę, profil bezpieczeństwa oraz zastosowanie w bólu przewlekłym. Zwrócono uwagę na korzystną farmakokinetykę leku, pozwalającą na stosowanie go w formie plastrów, szczególnie u osób starszych, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Odniesiono się do opublikowanych wytycznych oraz stanowisk ze wskazaniem aktualnych tendencji związanych ze stosowaniem buprenorfiny u pacjentów u schyłku życia. Na podstawie zebranych danych można stwierdzić, że korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, w połączeniu z wygodą stosowania, w często preferowanej przez chorych formie plastrów, czyni buprenorfinę cennym elementem strategii leczenia bólu u pacjentów objętych opieką paliatywną.

**Słowa kluczowe:** buprenorfina, ból przewlekły, ból nowotworowy, opioidy, *evidence-based medicine*.

### Abstract

Buprenorphine is a strong opioid that is used more and more widely in cancer and non-cancer pain treatment. The aim of this paper is the critical review of the experimental and clinical data as to possibly in objective way present specific pharmacokinetic and pharmacodynamic features of the medicine as well as to refer to the evidence of clinical effectiveness and safety. It has been discussed in details concomitant usage of buprenorphine with other opioids, opioid rotation to buprenorphine, safety profile and usage in persistent pain. The attention has been paid on favorable pharmacokinetics of the drug that allows for transdermal application, especially in elderly patients, with hepatic or renal impairment. The released guidelines and statements have been referred to and the current tendencies on buprenorphine therapy in end-stage patients have been detailed. Based on the collected data, it may be set that favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic features, together with the comfortable application of patches, often preferred by the ill, make buprenorphine a valuable element of the strategy of pain management in palliative-care patients.

**Key words:** buprenorphine, chronic pain, cancer pain, opioids, *evidence-based medicine*.

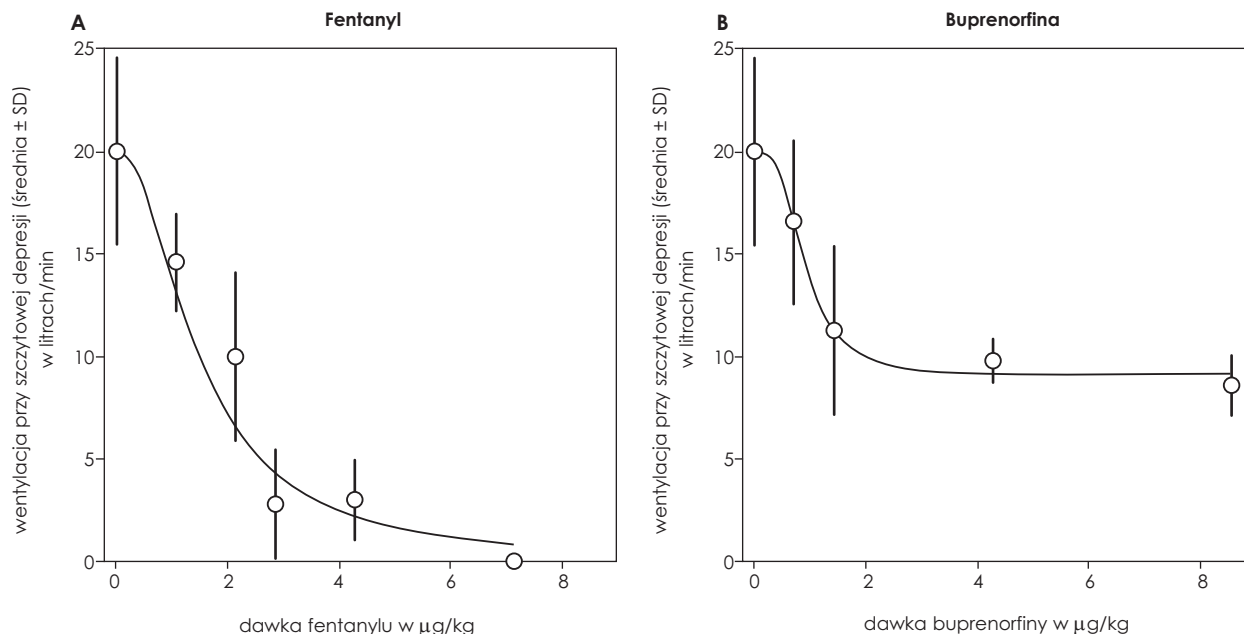
Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie,  
ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001, e-mail: praktyka@adiutus.pl

### WPROWADZENIE

Buprenorfina jest syntetyczną pochodną alkaloidu opium – tebainy. Została zsyntetyzowana w latach 60. ubiegłego wieku. Zainteresowanie tym

lekiem wzrosło w ostatnich latach, przede wszystkim z powodu jego dobrego profilu bezpieczeństwa, zastosowania w terapii uzależnień, efektu pułapowego w zakresie depresji oddechowej, braku działania immunosupresyjnego oraz unikatowego



Ryc. 1. Zależność depresji oddechowej od dawki fentanylu (A) oraz buprenorfiny (B) (Dahan i wsp. 2005; za zgodą)

działania przeciwko hiperalgezji. W wielu krajach buprenorfinę stosuje się szeroko w leczeniu bólu nowotworowego. Wprowadzenie w 2001 r. systemów transdermalnych zwiększyło jej zastosowanie w przewlekłym bólu, zarówno nowotworowym, jak i nienowotworowym [1].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Buprenorfina łączy się z receptorami  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa_1$  ( $\kappa_1$ ),  $\kappa_2$  ( $\kappa_2$ ) oraz ORL-1 (*orphan-related ligand-1*). Za efekt przeciwbólowy odpowiada agonistyczne działanie wobec receptorów  $\mu$ . U myszy pozbawionych tych receptorów efekt antynocycyptywny nie występuje [2, 3]. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora  $\mu$ , o nieznacznie mniejszej aktywności wewnętrznej od morfiny [4]. Istnieje jednakże niespójność pomiędzy danymi *in vitro* a danymi klinicznymi. Odpowiedź na opioid jest proporcjonalna do odsetka zajętych receptorów oraz do stopnia ich aktywacji. Jeżeli opioid ma wysoką aktywność wewnętrzną wobec receptora, to do wystąpienia efektu maksymalnego wystarczy pobudzenie niewielkiej części receptorów. W miarę zwiększania się nasilenia bólu, więcej receptorów musi być pobudzonych, aby uzyskać odpowiedni efekt analgetyczny. W przypadku słabszego pobudzenia receptora przez opioid o niższej aktywności wewnętrznej, nawet pobudzenie wszystkich receptorów, poprzez podanie wysokich dawek leku, nie zwiększy już skuteczności przeciwbólowej lub nasilenia innego efektu. Pojawia się wtedy efekt pułapo-

wy, który w przypadku buprenorfiny obserwuje się dopiero po zastosowaniu dawek wielokrotnie przekraczających zalecane. W badaniu klinicznym przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach podawano podjęzykowo placebo, a następnie buprenorfinę w dawkach od 1 do 32 mg/dobę, podwajanych co tydzień. Stężenia leku w surowicy były liniowo zależne od podanej dawki, natomiast nasilenie zarówno dla efektów subiektywnych mierzonych oceną pacjenta oraz badacza, jak i fizjologicznych (szerokość źrenic, częstość oddechu, saturacja krwi tlenem) nie rosło dla dawek wyższych (8–32 mg). Częstość oddechu zmniejszyła się w stopniu nieistotnym klinicznie i niewymagającym interwencji, średnio z 16 do 12/min, a saturacja z 98% do 95–96%, przy czym wartości nie zmieniały się przy zwiększaniu dawki powyżej 8 mg [5]. Zatem w zakresie normalnych dawek analgetycznych efekt pułapowy buprenorfiny nie występuje i jest obserwowany dopiero po osiągnięciu dawek 4–8 mg, przekraczających normalne dawki analgetyczne (dla przykładu dawka 8 mg odpowiadałaby ok. 5 plasterm po 70 µg/godz. zastosowanym jednocześnie). Ten efekt pułapowy zwiększa bezpieczeństwo stosowania leku, ponieważ nawet przy znacznym przedawkowaniu nie nasila się depresja oddechowa (ryc. 1). Podobnie efekt pułapowy objawów subiektywnych (np. działanie euforyzujące, sedacja, zawroty głowy) nie nasila się powyżej dawki 4 mg, co zniechęca do sięgania po buprenorfinę, jako środek psychoaktywny, przez osoby uzależnione. Efekt pułapowy prawdopodobnie dotyczy również analgezji, ale nie ma dobrej jakości badań pozwalających wykazać jego

występowanie u ludzi. Na modelach zwierzęcych wykazano jego występowanie dopiero przy dawkach 10-krotnie wyższych ( $> 1$  mg/kg) od tych, przy których pojawiało się plateau dla objawów subiektywnych i depresji oddechowej (0,1 mg/kg) [6]. Można zatem przyjąć, że w zakresie dawek terapeutycznych nie obserwuje się efektu pułapowego buprenorfiny w odniesieniu do analgezji. Potrzeba dalszych badań klinicznych w celu potwierdzenia danych z prób na zwierzętach.

Buprenorfinę cechuje silne wiązanie się z receptorem  $\mu$  i powolna dysocjacja. Pomiaru dostępności wolnych receptorów dokonuje się za pomocą karfentanylu znaczonego  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -carfentanil). O ile dysocjację z połączeń z morfiną mierzy się w sekundach, o tyle dla buprenorfiny po 4 godz. uwolnieniu ulega 30% receptorów, po 28 godz. – 54%, po 52 godz. – 67% i po 76 godz. – 82% [7]. Jeszcze silniejszym wiązaniem i dłuższą dysocjacją charakteryzuje się norbuprenorfina, metabolit mniej aktywny od substancji macierzystej [8]. Ma to implikacje kliniczne – należy się spodziewać, że zwykle dawki naloksonu będą nieskuteczne w celu odwrócenia efektu opioidowego, i w takich sytuacjach należy rozważyć ciągły wlew wysokich dawek naloksonu. W badaniach *in vivo* wykazano także, że po ustaniu aktywności analgetycznej buprenorfina nie ma wpływu na dostępność niezwiązanych receptorów opioidowych, zatem nie zaburza wiązania się innych opioidów z niezwiązanymi receptorami  $\mu$  i w konsekwencji pozwala na skuteczną rotację na inny opioid [9].

Powinowactwo do innych receptorów opioidowych może mieć znaczenie w całkowitym efekcie analgetycznym. Pierwotnie sądzono, że buprenorfina jest antagonistą receptora kappa. Wykazano bowiem kompetycyjną inhibicję receptorów  $\kappa_1$  oraz  $\kappa_3$  wobec innych ligandów tych receptorów (U50, 488, bromazocyna) [10]. W kolejnych badaniach *in vitro* wykazano, że buprenorfina jest raczej częściowym agonistą receptora  $\kappa$  niż antagonistą i poprzez pobudzenie receptora  $\kappa$  odpowiada za supresję bólu termicznego [11]. Twierdzenie, że buprenorfina jest antagonistą  $\kappa$  podawane jest obecnie w wątpliwość, tym bardziej że nie obserwuje się interakcji z innymi opioidami, które mogłyby wynikać z antagonistycznego działania na receptory  $\kappa$ .

Powinowactwo do receptorów  $\delta$  jest kilkakrotnie słabsze niż do receptorów  $\mu$  oraz  $\kappa$ , zaś wewnętrzna aktywność bardzo niska. Mechanizm ten wydaje się więc klinicznie nieistotny. Znaczenie kliniczne zwiększania przez buprenorfinę wrażliwości receptorów  $\kappa$  i  $\delta$  oraz obniżania wrażliwości receptorów  $\mu$  również jest nieznane. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej synergii wobec innych opioidów.

Aktywny metabolit, norbuprenorfina, jest częściowym agonistą  $\mu$  i  $\kappa$  oraz całkowitym agonistą  $\delta$

i ma pewien udział w działaniu przeciwbólowym buprenorfiny.

Za część efektu analgetycznego buprenorfiny może odpowiadać także powinowactwo do receptorów ORL-1 (*orphan-related ligand-1*). Receptory te wiążą się z nocycetyną i w zależności od lokalizacji odpowiadają za efekt pronocyceptywny albo antynocyceptywny. Aktywacja receptorów ORL-1 w ośrodkach nadrdzeniowych odpowiada za wystąpienie hiperalgezji oraz allodynii, natomiast pobudzenie tych receptorów na poziomie rdzenia powoduje działanie przeciwbólowe. Na podstawie danych uzyskanych na modelach zwierzęcych wykazano, że blokowanie nadrdzeniowych receptorów ORL-1 zwiększa działanie antynocyceptywne buprenorfiny. Postawiono więc hipotezę, że za część aktywności antynocyceptywnej może odpowiadać blokowanie ORL-1 przez buprenorfinę, choć powinowactwo do ORL-1 jest znacznie niższe niż do receptorów  $\mu$  [12]. Ponadto w bólu neuropatycznym dochodzi do uwrażliwienia ORL-1 w rdzeniu kręgowym, co może odpowiadać za przeciwbólowe działanie buprenorfiny w bólu neuropatycznym i hiperalgezji ośrodkowej. Wykazano to w podwójnie ślepej próbie z randomizacją i placebo w grupach naprzemiennych z udziałem 15 zdrowych ochotników, u których bodźcem elektrycznym wywoływano ból skórny [13]. Buprenorfina znosiła ten ból, ale – w przeciwieństwie do fentanylu czy metadonu – znosiła także wtórną nadwrażliwość wokół drażnionego miejsca. W badaniach na zwierzętach dowiedziono jej skuteczności w bólu neuropatycznym związanym z uszkodzeniem nerwu obwodowego lub struny grzbietowej, a także w allodynii wywołanej zimnem lub bodźcem mechanicznym [14–16]. Dodatkowo stwierdzono, że podoponowe podanie toksyny krztuśca zmniejsza skuteczność przeciwbólową morfiny, ale nie buprenorfiny. Wiąże się to z występowaniem różnych typów białka G związanego z receptorami opioidowymi. Część z nich jest inaktywowana przez toksynę krztuśca lub cholery, a część jest na nią niewrażliwa. Brak krzyżowej tolerancji pomiędzy opioidami właśnie tłumaczy się po części różnicą typów białka G aktywowanego przez poszczególne opioidy. Dlatego buprenorfina, morfina i metadon mają różne modele aktywacji białka G, pomimo wiązania się z tymi samymi receptorami  $\mu$  [17, 18].

Wszystkie opisane powyżej różnice w powinowactwie do receptorów opioidowych oraz modelu aktywacji białka G są prawdopodobną przyczyną braku krzyżowej tolerancji pomiędzy buprenorfiną, morfiną i metadonem, ale też i możliwych interakcji pomiędzy tymi lekami oraz różnych profili działań niepożądanych [19].

Wpływ buprenorfiny na układ odpornościowy istotnie różni się od morfiny i fentanylu. W badaniach na szczurach wykazano, że buprenorfina,

w przeciwieństwie do morfiny, nie zaburza aktywności komórek NK (*natural killer*), komórek T oraz makrofagów [20]. Podobnie, w badaniu na myszach, wykazano przejściowy wpływ immunosupresyjny fentanylu oraz brak wpływu buprenorfiny na mierzone parametry układu odpornościowego (aktywność komórek NK, proliferacja limfocytów T, wytwarzanie interleukiny 2 i interferonu  $\gamma$ ) [21]. Wyniki wielu innych prac doświadczalnych także okazały się zbieżne i sugerują wysokie bezpieczeństwo buprenorfiny stosowanej zarówno krótkotrwale, jak i przewlekle. Potwierdzono to w badaniach klinicznych u pacjentów uzależnionych od heroiny, u których następowała poprawa w zakresie mierzonych parametrów odpornościowych w stosunku do stanu sprzed leczenia buprenorfiną [22, 23]. Nie ma prac klinicznych na temat wpływu poszczególnych opioidów na częstość infekcji, jednakże korzystne wydaje się rozważenie leku, który nie pogarsza funkcjonowania układu odpornościowego pacjenta, szczególnie z nowotworem, starszego, obciążonego chemioterapią lub glikokortykoterapią, czy z immunosupresją wywołaną stresem pooperacyjnym.

## FARMAKOKINETYKA

Buprenorfina jest substancją silnie lipofilną, o współczynniku oktanol-woda podobnym do fentanylu. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi jedynie 10–14%, głównie z powodu metabolizmu w enterocytach oraz efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Lepiej wchłaniane są roztwory alkoholowe niż tabletki.

Po podaniu przezsłuzówkowym (dopoliczkowym) biodostępność waha się od 30% do 60%, ponieważ wchłanianie zależy od obecności tkanki tłuszczowej policzków i podjęzykowej, która absor-

buje buprenorfinę i wydłuża czas do stężenia maksymalnego oraz półokres eliminacji. Dodatkowo na wchłanianie z jamy ustnej ma wpływ pH śliny. Czas do stężenia maksymalnego ( $T_{max}$ ) wynosi 0,7 godz. dla roztworów alkoholowych oraz 0,8 godz. dla tabletek podanych podjęzykowo. Półokres eliminacji wynosi 2–3 godz. po podaniu dożylnym oraz 5–40 godz. po podaniu podjęzykowym. Osoczowe stężenia osiągają stan równowagi po 5 dobach podawania podjęzykowego leku i są liniowo proporcjonalne do podanej dawki. Norbuprenorfina osiąga stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) po 1–1,45 godz. i jej półokres eliminacji wynosi 40–83 godz.

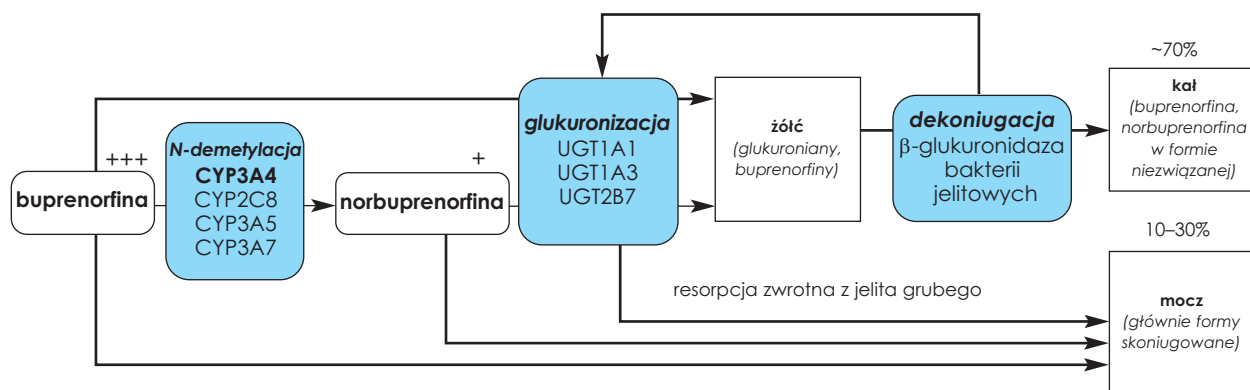
Biodostępność po podaniu donosowym wynosi 21–46%, z podobnym czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego do form *i.v.*

Dzięki wysokiej lipofilności i małej masie cząsteczkowej możliwe jest zastosowanie buprenorfiny w formie systemów transdermalnych. Po podaniu przezskórnym stężenie buprenorfiny zwiększa się powoli, osiągając po 12–24 godz. minimalne stężenie skuteczne (100 pg/ml) oraz wartość maksymalną po ok. 60–80 godz. od założenia plastra. Z kolei po zerwaniu plastra półokres eliminacji wynosi ok. 30 godz.

Buprenorfina wiąże się w 96% z białkami osocza ( $\alpha$ - i  $\beta$ -globulinami).

## METABOLIZM

Głównym szlakiem przemiany buprenorfiny jest N-demetylacja do aktywnego metabolitu – norbuprenorfiny, głównie przez cytochrom CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP2C8, CYP3A5 i CYP3A7. Inne metabolity, takie jak hydroksybuprenorfina i hydroksynorbuprenorfina, mają znikome znaczenie (ryc. 2.). Zarówno buprenorfina, jak



Hydroksybuprenorfina, hydroksynorbuprenorfina – nieistotne metabolity  
efekt analgetyczny: + słaby, +++ silny

Ryc. 2. Główne szlaki metabolizmu buprenorfiny



i norbuprenorfina są szybko glukuronizowane poprzez różne koniugazy (UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7), zatem zablokowanie jednego enzymu nie wpływa znacząco na ich wydalanie. Buprenorfina jest wydalana z żółcią w postaci glukuronianu, a następnie poprzez  $\beta$ -glukuronidazę bakterii jelitowych rozkładana do postaci niezwiązanej i reabsorbowana w okrężnicy, co po części jest odpowiedzialne za długi półokres eliminacji leku. Większość leku jest wydalana z kałem w formie niezwiązanej buprenorfiny lub norbuprenorfiny, a jedynie 10–30% w formie koniugatu z moczem. Niewydolność nerek nie ma istotnego wpływu na kinetykę leku.

### RÓWNOWAŻNOŚĆ ANALGETYCZNA

Znajomość dawek ekwianalgetycznych opioidów jest przydatna w sytuacji konwersji jednego leku na inny i pozwala na ustalenie przybliżonej dawki nowo włączanego leku na podstawie dawki dotychczas stosowanego. Jest to jedynie estymacja, zależna nie tylko od rodzaju opioidów podlegających rotacji, lecz także od wielu innych czynników, jak choćby od kierunku konwersji, formy podawania opioidów. W przypadku buprenorfiny przezskórnej przyjmuje się wskaźnik względnej siły działania w stosunku do morfiny *p.o.* (dawki wielokrotne w bólu przewlekłym) jak 1 : 75–115, czyli w przypadku zamiany dawki 60–80 mg/dobę morfiny należy zastosować plaster 35  $\mu$ g/godz.

W retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 2544 pacjentów z bólem nowotworowym i 2198 chorych z bólem nienowotworowym oceniano model preskrypcji systemów transdermalnych (*transdermal therapeutic system* – TTS) buprenorfiny i fentanylu [24]. Średnia dawka równoważna 1 mg buprenorfiny TTS do morfiny *p.o.* wyniosła 130,9–138,9 mg u pacjentów z bólem nowotworowym oraz 117,0–118,3 mg u pacjentów z bólem nienowotworowym. Zaproponowano zatem, aby przyjąć raczej wartości wskaźnika konwersji na poziomie 1 : 110–115. Plaster buprenorfiny 35  $\mu$ g/godz. odpowiadałby zatem 100 mg/dobę morfiny *p.o.* W badaniu tym dawki ekwiwalentne morfiny *p.o.* w stosunku do fentanylu TTS wyniosły 85,2–88,8 mg oraz 80,2–80,9 mg odpowiednio w bólu nowotworowym i nienowotworowym. Zatem przyjęty wskaźnik konwersji 1 : 100 byłby zbyt mały, niż wynikałoby to z praktyki. Badanie to nie ma cech próby klinicznej, a przyjęta metoda oceny danych preskrypcyjnych może być obciążona błędem systematycznym, jak choćby innym zwyczajem kwalifikacji chorych do leczenia buprenorfiną niż na przykład fentanylem. Mimo to wyniki są wartościowe i rzucają światło na praktykę preskrypcyjną.

### INTERAKCJE LEKOWE

Buprenorfina jest słabym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6, a dodatkowo jest bardzo szybko glukuronizowana przez liczne koniugazy, dlatego ryzyko interakcji z innymi lekami jest mniej prawdopodobne niż na przykład w wypadku fentanylu. Jedynie jednoczesne podawanie benzodiazepin oraz inhibitorów monoaminoooksydazy może być niebezpieczne, a nawet prowadzić do zgonu i raczej powinno się unikać takiego połączenia leków. Należy ściśle stosować się do zaleceń zawartych w charakterystyce produktu leczniczego, będącego wykładnią warunków stosowania leku.

Toksyczne działanie buprenorfiny w wyniku interakcji *in vivo* jest bardzo mało prawdopodobne, ponieważ nawet całkowite zablokowanie CYP3A4 i w następstwie tego zmniejszenie przemiany buprenorfiny do norbuprenorfiny nie mają wpływu na glukuronizację przez koniugazy i wydalanie z organizmu.

### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane buprenorfiny oraz innych silnych opioidów są porównywalne. Do najczęstszych należą: nudności i wymioty, zaparcie stolca, pocenie się i zawroty głowy. Wyniki najważniejszych prób klinicznych zostały przedstawione w dalszej części artykułu.

Ryzyko występowania depresji oddechowej jest niższe niż w przypadku innych opioidów, dzięki czemu bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny jest większe. W zakresie dawek terapeutycznych częstość oddechu i saturacja krwi tlenem obniżają się nieistotnie. W badaniu porównawczym z fentanylem na zdrowych ochotnikach osiągały plateau na poziomie połowy wartości wyjściowych i nie zmniejszały się po dalszym, nawet wielokrotnym, zwiększaniu dawek. Przy zwiększaniu dawki fentanylu do 7  $\mu$ g/kg następowało całkowite zatrzymanie oddechu. W przeciwieństwie do fentanylu, dla dawek 3  $\mu$ g/kg oraz 6  $\mu$ g/kg buprenorfiny podanych dożylnie krzywe pojemności minutowej pokrywały się, a jednocześnie krzywe tolerancji bólu były proporcjonalne do dawek. Dowodzi to istnienia efektu pułapowego w odniesieniu do depresji oddechowej, ale nie do analgezji [25, 26]. Jeśli jednakże wystąpi depresja oddechowa, to jest ona oporna na zastosowanie naloksonu i konieczne są wówczas znacznie wyższe jego dawki. W badaniu na ochotnikach z zastosowaniem pojedynczej dożylniej dawki 200  $\mu$ g buprenorfiny skuteczne odwrócenie depresji oddechowej następowało po podaniu dawki co najmniej 2 mg naloksonu na 70 kg masy ciała. Do odwrócenia depresji oddechowej mierzonej spadkiem częstości oddechu do poziomu 80% wartości

wyjściowych potrzeba było średnio  $2,5 \pm 0,6$  mg/70 kg. Stosowanie wyższych dawek naloksonu nie zwiększało jego skuteczności. Ze względu na silne wiązanie buprenorfiny z receptorem istotniejsze jest natomiast podawanie go w przedłużonym wlewie ciągłym [27].

W porównaniu z metadonem, buprenorfina nie jest obciążona kardiotoxycnością, nie przedłuża odstępu QTc, a po konwersji metadonu na buprenorfinę długość QTc wraca do wartości normalnych, co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia groźnych arytmii komorowych związanych z wydłużeniem czasu repolaryzacji komór (*torsade de pointes*) [28].

W otwartym badaniu porównawczym buprenorfiny i metadonu z randomizacją i udziałem 59 pacjentów uzależnionych oba leki nie zaburzały funkcji poznawczych oraz psychomotorycznych, w tym zdolności do prowadzenia pojazdu [29].

W przeciwieństwie do metadonu, buprenorfina nie powoduje hipogonadyzmu u mężczyzn. W badaniu porównawczym kontrolowanym placebo stężenia testosteronu były większe niż po leczeniu metadonem i nie różniły się od osób zdrowych. Buprenorfina, rzadziej niż metadon, powodowała zaburzenia seksualne u mężczyzn [30].

Systemy transdermalne mogą powodować reakcje miejscowe: przejściowy świąd i podrażnienie skóry.

## STOSOWANIE BUPRENORFINY W SYTUACJACH SZCZEGÓLNYCH

### Niewydolność wątroby

Brakuje badań na temat farmakokinetyki buprenorfiny u pacjentów z niewydolnością wątroby. U chorych tych zmniejsza się aktywność CYP3A4, a w następstwie tego zmniejsza się stężenie norbuprenorfiny. Nie ma to większego wpływu na eliminację leku, ponieważ nawet w zaawansowanej niewydolności wątroby zachowana jest glukuronizacja. W zespole wątrobowo-nerkowym zwiększa się ilość leku wydalana z kałem.

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki buprenorfiny. Większość parametrów farmakokinetycznych nie różni się w porównaniu z osobami zdrowymi. W badaniu z grupą kontrolną jedynie stężenia maksymalne buprenorfiny i norbuprenorfiny były mniejsze u chorych z niewydolnością wątroby (o 50% i 30%), a nudności i wymioty występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej [31].

### Niewydolność nerek

W badaniu z udziałem 10 pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych hemodializie stosowanie buprenorfiny w systemach transdermal-

nych aż do dawki 70 µg/godz. nie powodowało akumulacji ani objawów toksyczności, przy niezaburzonej analgezji. Modyfikowanie dawek nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek lub dializowanych [32, 33].

### Stosowanie buprenorfiny u osób starszych

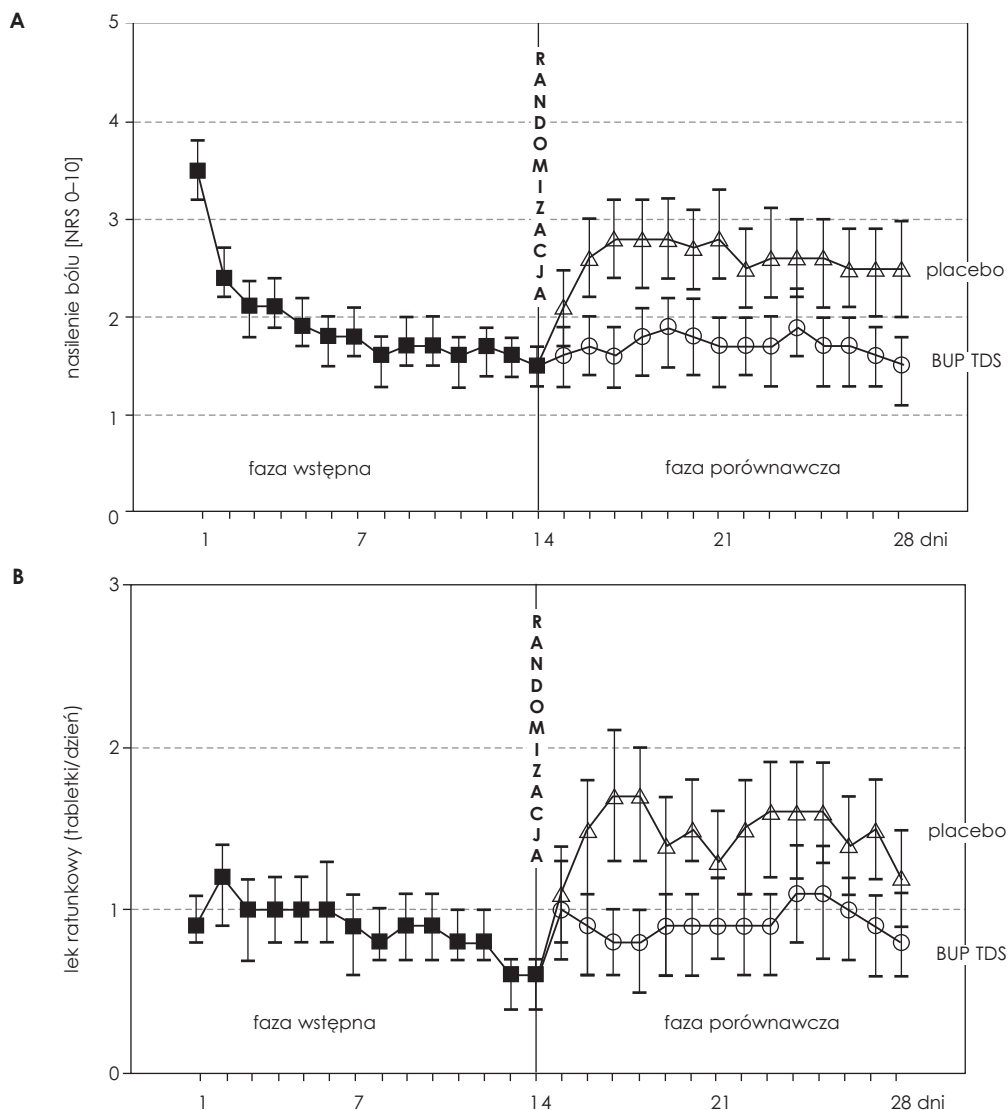
Korzystny profil farmakokinetyczny buprenorfiny u osób z niewydolnością nerek i wątroby powoduje, że nie ma konieczności modyfikacji dawek stosowanych u osób starszych. Dodatkowym atutem jest łatwość stosowania systemów transdermalnych, dzięki której zwiększa się bezpieczeństwo leczenia u osób z zaburzeniami poznawczymi, mogącymi pominąć lub mylnie przyjąć dwukrotnie dawkę leku, a także zależnych od opiekunów.

## ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Poniżej omówiono najbardziej aktualne badania kliniczne. Dla badań eksperymentalnych dokonano oceny jakości badania w 6-punktowej (0–5) skali Jadad (*Oxford quality scoring system*) [34]. Z oczywistych względów etycznych, w badaniach kontrolowanych placebo chorzy otrzymywali przeciwbólowy lek ratunkowy, którego zużyta ilość była rejestrowana, jako parametr świadczący o nieskuteczności danego leczenia. Jednocześnie pacjenci otrzymujący placebo lub niższe od koniecznych w danym przypadku dawki leku podstawowego, mieli wystarczający dostęp do leków alternatywnych, zapewniających adekwatną kontrolę bólu.

Autorzy świadomie odrzucili liczne badania otwarte, retrospektywne oraz postmarketingowe, pomimo niekiedy znacznej liczebności badanej grupy, pozostawiając jedynie te, które wnoszą istotną wartość przy braku alternatywnych, dobrej jakości badań klinicznych. W tej grupie publikacji mieszczą się zwłaszcza badania otwarte prospektywne, będące kontynuacją dobrej jakości badań z randomizacją, szczególnie z długim okresem obserwacji oraz przeprowadzone na dużej liczebnie populacji pacjentów z bólem nowotworowym. Krytyczne spojrzenie jest wynikiem potrzeby obiektywnej oceny dostępnych danych medycznych, zgodnie z zasadami *evidence-based medicine*.

Ogólnie mało jest badań klinicznych z zastosowaniem opioidów, w tym buprenorfiny, których jakość oceniana zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* byłaby wysoka. Wprowadzenie w ostatnich latach rygorystycznych standardów oceny metod leczniczych przez European Medicines Agency oraz Food and Drugs Administration pociągnęło za sobą bardziej krytyczne podejście do przedstawianych dowodów i publikacji dobrze zaplanowanych prób



**Ryc. 3.** Średnie dzienne nasilenie bólu (A) oraz średnia ilość przyjmowanego leku ratunkowego – buprenorfiny s.l. (B). Podczas otwartej fazy wstępnej (2 tygodnie) pacjenci otrzymywali buprenorfinę TTS 70 µg/godz. Następnie pacjenci, u których średnie dzienne natężenie bólu wyniosło < 5 [NRS 0–10] oraz średnie zużycie leku ratunkowego było na poziomie ≤ 2 tabletek buprenorfiny s.l. w ciągu ostatnich 4 dni fazy wstępnej, zostali włączeni na drodze randomizacji do podwójnie ślepej próby (2 tygodnie). BUP TDS – buprenorfina TTS (Poulain i wsp. 2008; za zgodą)

klinicznych z randomizacją. Niestety znaczna większość dostępnych badań z zastosowaniem opioidów u pacjentów u schyłku życia nie spełnia kryteriów dobrej jakości badań klinicznych. Nie przekreśla to oczywiście wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania opioidów, w tym buprenorfiny, wynikających z codziennej praktyki leczenia bólu przewlekłego, a jedynie podkreśla konieczność ostrożnego interpretowania istniejących dowodów oraz niezbędność przeprowadzenia dalszych badań w celu sprawdzenia strategii leczenia wynikających z przekonań i utartej praktyki.

## BUPRENORFINA W LECZENIU BÓLU PRZEWLEKŁEGO

W podwójnie ślepej próbie z randomizacją, będącej badaniem III fazy, badano skuteczność i tolerancję buprenorfiny transdermalnej (*transdermal buprenorphine* – TDB) u pacjentów z bólem przewlekłym [35]. W trakcie 6-dniowej fazy wstępnej podawano 0,2 mg tabletki podjęzykowe buprenorfiny w dawce dobowej 0,8–1,6 mg, zaś do randomizacji kwalifikowano pacjentów, u których osiągnięto przynajmniej

satysfakcjonującą ulgę w bólu. Próbą objęto 137 pacjentów, w tym 45 z bólem nowotworowym, którym następnie podawano 3 plastry 35 µg/godz. lub placebo co trzeci dzień. Pacjenci mogli nadal przyjmować buprenorfina podjęzykowo, jako lek ratunkowy. Wykazano istotne zmniejszenie zużycia buprenorfiny podjęzykowej w grupie leczonej TDB w stosunku do placebo (0,6 mg vs 0,4 mg;  $p = 0,03$ ). Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic w poziomie bólu przed i po badaniu, stopniu zmniejszenia natężenia bólu ani zmniejszeniu zaburzeń snu związanych z bólem pomiędzy grupami. Także profil działań niepożądanych był taki sam w obu grupach. Najczęstsze działania niepożądane to zawroty głowy, nudności i wymioty. U 35,6% badanych oraz 25,5% osób z grupy placebo zarejestrowano reakcje skórne w postaci łagodnego bądź umiarkowanego świądu lub rumienia. Walorem pracy jest wysoka jakość (Oxford Quality 5), natomiast zbyt krótki czas obserwacji – 9 dni w fazie zaślepienia – nie pozwolił na stwierdzenie różnic następujących po dłuższym okresie stosowania leku.

W innej podwójnie ślepej kontrolowanej placebo próbie z randomizacją badano skuteczność przeciwbólową i tolerancję przezskórnej buprenorfiny (TDS) u pacjentów z nieadekwatnie kontrolowanym bólem przewlekłym (Sittl i wsp. 2003; Oxford Quality 3) [36]. Do badania włączono 157 chorych (w tym 77% z nowotworem) i przydzielono do grup leczonych następnie przez 15 dni buprenorfiną TDS w dawkach 35, 52,5 i 70 µg/godz. oraz placebo. Pacjenci mogli przyjmować dodatkowo 0,2 mg tabletki podjęzykowe buprenorfiny jako lek ratunkowy. Troje pacjentów wykluczono przed odkodowaniem maskowania, a do analizy wyników skuteczności włączono 154 pacjentów w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intent-to-treat* – ITT). Pierwszoplanowym punktem końcowym była liczba pacjentów z odpowiedzią (*responders*), to znaczy tych chorych, którzy wymagali nie więcej niż 1 tabletki leku ratunkowego na dobę. Wykazano istotną statystycznie, ale nie dużą różnicę w stosunku do placebo. Dokonano także wyliczenia dawek ekwianalgetycznych opioidów przyjmowanych przed rozpoczęciem badania oraz porównano z dobowymi dawkami buprenorfiny stosowanymi w trakcie badania (jako sumy dawki dobowej buprenorfiny uwalnianej w formie plastra i podawanej podjęzykowo). Wykazano 57-procentową redukcję dawki opioidów u pacjentów przyjmujących buprenorfina w porównaniu z 8-procentową redukcją u osób przyjmujących placebo ( $p = 0,002$ ). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupami leczonymi buprenorfiną a placebo. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszyscy pacjenci otrzymywali także buprenorfina podjęzykowo. Objawy

dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, nudności i znużenie), chociaż najczęstsze (ok. 50% pacjentów), występowały w równym stopniu w grupie placebo. Natomiast częstość zapaćcia stolca i wymiotów wzrastała wraz z wysokością dawki buprenorfiny. Najczęściej natężenie objawów niepożądanych było umiarkowane. U ok. jednej trzeciej pacjentów (28,9%) wystąpiły miejscowe reakcje skórne związane z plasterem w postaci rumienia (27,4%), świądu (24,8%) i rzadziej wysypki (8%). Najczęściej były to reakcje łagodne lub umiarkowane, zaś 9% pacjentów miało ciężkie reakcje skórne. Rumień występował rzadziej u pacjentów przyjmujących plastry z placebo (brak informacji o istotności statystycznej), dlatego należy sądzić, że przynajmniej częściową przyczyną była aktywna substancja.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny transdermalnej (TDB) w bólu nowotworowym zostały potwierdzone w bardzo dobrze zaplanowanej i przeprowadzonej podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo (Poulain i wsp.) [37]. Ze względów etycznych i klinicznych chorzy otrzymujący aktywny lek oraz placebo mogli stosować dodatkowo podjęzykowe tabletki buprenorfiny, aby w każdym wypadku uzyskiwali uzupełniającą lub alternatywną analgezję. Badanie składało się z 2 etapów. Pierwszy etap, do którego włączono 289 chorych nieuzyskujących wystarczającej ulgi pomimo leczenia opioidami (90–150 mg morfiny, 25–50 µg/godz. fentanylu, 400–600 mg tramadolu, 8–16 mg hydromorfonu, 40–60 mg oksykodonu), trwał 2 tygodnie i polegał na podaniu buprenorfiny TTS 70 µg/godz. (zmiana plastrów co 3 dni) oraz leku ratunkowego w postaci tabletek *s.l.* buprenorfiny (ryc. 3.).

Spośród pacjentów, którzy dobrze odpowiedzieli na zastosowanie buprenorfiny (natężenie bólu < 5 w skali 0–10 oraz średnie zużycie ≤ 2 tabletek buprenorfiny *s.l.*), 189 zakwalifikowano do następnego, trwającego 2 tygodnie etapu i poddano randomizacji do dwóch grup: pierwszej – pacjentów leczonych buprenorfiną TTS 70 µg/godz., oraz drugiej – placebo. Wszyscy pacjenci dodatkowo mogli przyjmować podjęzykowe tabletki buprenorfiny. Pierwotne punkty końcowe to odsetek pacjentów, którzy na zakończenie badania mieli natężenie bólu < 5 w ciągu ostatnich 6 dni oraz przyjmowali ≤ 2 tabletki buprenorfiny *s.l.* w ciągu całego okresu badania. Wtórne punkty końcowe to dobowy przebieg nasilenia bólu, liczba przyjętych tabletek *s.l.* buprenorfiny oraz całościowa satysfakcja pacjenta mierzona w 5-punktowej skali. Do analizy wyników drugiego etapu włączono 188 pacjentów, po 94 w obu grupach (TDB i placebo). Trzy czwarte pacjentów leczonych TDB oraz połowa osób z grupy placebo odpowiedziało na leczenie ( $p = 0,0003$ ). Średnie



natężenie bólu u pacjentów z grupy leczonej TDB pozostało na poziomie  $1,5 \pm 1,5$  w skali 0–10, a zużycie buprenorfiny *s.l.* utrzymało się na poziomie 1 tabletki na dobę. W grupie placebo natężenie bólu wzrosło do  $2,7 \pm 1,9$ , a zużycie tabletek ratunkowych z 0,6 do 1,7 na dobę. Skorygowane różnice pomiędzy grupami wyniosły odpowiednio:  $0,91 \pm 0,22$  punktu ( $p < 0,0001$ ) dla natężenia bólu oraz  $0,5 \pm 0,2$  tabletki ( $p < 0,01$ ). Najczęstsze działania niepożądane w pierwszej fazie badania to nudności (13%), wymioty (9%) i zaparcie stolca (9%), w większości o nasileniu łagodnym. W drugiej fazie objawy te również dominowały, chociaż ich częstość spadła. Wyjątek stanowiło zaparcie stolca, którego częstość utrzymała się na poziomie 10%. Częstość nudności w grupie placebo spadła, ale była wyższa niż w grupie leczonej TDB. Wiązało się to prawdopodobnie ze zwiększonym zużyciem szybko działających tabletek podjęzykowych buprenorfiny. Opisywane badanie stanowi przykład jednej z najlepiej zaplanowanych i przeprowadzonych prób klinicznych, spełniających surowe kryteria jakości (Oxford Quality 5). Jest to jednocześnie najlepszej jakości badanie z użyciem buprenorfiny, a dodatkowo duża liczebność próby pozwoliła na precyzyjne oszacowanie wartości punktów końcowych. Wyniki tego badania są zgodne z uzyskanymi wcześniej w wielu badaniach obserwacyjnych lub otwartych, co potwierdza przydatność także badań bez randomizacji. Warto odnieść się do dylematów etycznych i trudności z jakimi zetknęli się autorzy cytowanego badania, podobnie jak wszyscy autorzy prób klinicznych z udziałem pacjentów nieuleczalnie chorych. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMEA) zaleca, aby stosować do badań nad lekami w bólu nocyceptywnym próby kontrolowane placebo z użyciem leku ratunkowego, przy czym lek ratunkowy powinien być podawany zarówno w grupie placebo, jak i leczonej [38]. Ponadto dla bólu nowotworowego próba powinna trwać co najmniej miesiąc. Warunki te są trudne do spełnienia ze względów etycznych oraz trudności w uzyskaniu wyników w związku z progresją choroby nowotworowej. Dodatkowo próby sprawdzające ekwiwalentność leków w bólu nowotworowym mają szereg ograniczeń i wymagają dużej liczebności próby. Projekt omawianego badania (*enriched study design*) zakładający podzielenie na 2 dwutygodniowe etapy, z których w pierwszym wszyscy pacjenci otrzymują aktywny lek, zaś w drugim jedynie połowa jest przypisana do placebo z lekiem ratunkowym, zmniejszyła liczbę osób otrzymujących placebo, a jednocześnie wymagał znacząco mniejszej liczebności próby do osiągnięcia wyników istotnych statystycznie w porównaniu z próbą w grupach równoległych. Bardzo mało jest badań nad opioidami kontrolowanych placebo, a zastosowanie

placebo w wielu z nich byłoby technicznie i etycznie wykonalne, przy zastosowaniu opisanego protokołu. Konieczność standaryzacji oraz podniesienia jakości staje się palącą potrzebą [39]. Omówione badanie jest największą liczebnie próbą leku opioidowego z użyciem placebo, dlatego wiarygodność tego badania może być punktem odniesienia dla prób porównawczych z innymi lekami.

## DŁUGOTRWAŁE STOSOWANIE BUPRENORFINY

W przeprowadzonym otwartym, prospektywnym badaniu, będącym kontynuacją 3 badań z randomizacją, oceniano skuteczność i tolerancję długoterminowego leczenia buprenorfiną TTS bólu przewlekłego o natężeniu umiarkowanym do silnego [40]. W próbie wzięli udział pacjenci, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie buprenorfiną w plastrze  $35 \mu\text{g}/\text{godz.}$  zmienianym co 72 godz. oraz tabletkami *s.l.* 0,2 mg na ból przebijający. Punkty końcowe stanowiły: subiektywna ocena pacjenta skuteczności przeciwbólowej w 4-punktowej skali, łatwość używania plastrów w 3-punktowej skali, odsetek pacjentów przestrzegających schematu dawkowania oraz działania niepożądane. Do badania włączono 239 pacjentów, w tym 134 z bólem związanym z nowotworem. Czas obserwacji pacjentów z nowotworem wynosił średnio 180 dni (3 dni – 3,4 roku), a pacjentów z bólem nienowotworowym 519 dni (6 dni – 5,7 roku). Według 90% pacjentów ulga w bólu była co najmniej satysfakcjonująca, przy czym 41% chorych nie wymagało podawania tabletek podjęzykowych. Korzystanie z plastrów jako łatwe oceniło 87% pacjentów, co potwierdzał również fakt, że 75% pacjentów zmieniało plastry samodzielnie, bez pomocy innej osoby. 79% pacjentów stosowało się do zalecanego schematu podawania leków. W trakcie obserwacji reakcje niepożądane zanotowano jedynie u 68% pacjentów (w tym u 63% pacjentów z nowotworem). Wystąpiły różnice w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych u pacjentów nowotworowych i bez nowotworu, co tłumaczy się trzykrotnie dłuższym czasem obserwacji pacjentów bez nowotworu. Najczęstsze reakcje ogólnoustrojowe u pacjentów z nowotworem to: nudności (9%), wymioty (5%), zawroty głowy (4%) i męczliwość (2%). Wśród reakcji skórnych u tych pacjentów dominowały świąd (4%) i rumień (3%). Zaparcie stolca wystąpiło tylko u 1 pacjenta. Łatwa do zauważenia znacznie niższa częstość działań niepożądanych w tym badaniu otwartym w stosunku do pierwotnych badań klinicznych może wynikać z faktu, że do badania włączeni zostali pacjenci, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie buprenorfiną. Jest to jednak przesłanka, że większość działań niepożądanych

występuje na początku leczenia i jeśli już pacjent dobrze toleruje lek, to ryzyko wystąpienia takich działań w dalszym okresie leczenia jest znikome, z wyjątkiem reakcji skórnych, których częstość wydaje się wzrastać wraz z długością leczenia.

## BUPRENORFINA VERSUS MORFINA

W otwartym badaniu z randomizacją porównującym buprenorfinę przezskórną (TDB) z dawką 35 µg/godz. i morfinę o powolnym uwalnianiu (SRM) w dawce 60 mg/dobę, podawanych przez 8 tygodni obserwacji, wzięło udział 52 pacjentów z nowotworem, podzielonych na dwie 26-osobowe grupy (Pace i wsp. 2007) [41]. Lekiem ratunkowym był tramadol w dawce do 200 mg na dobę. Wykazano istotnie ( $p < 0,001$ ) niższe końcowe wartości natężenia bólu mierzonego w 11-punktowej skali Likerta w grupie leczonej TDB ( $3,9 \pm 0,3$ ) w porównaniu z SRM ( $5,1 \pm 0,02$ ), przy podobnych wartościach wyjściowych. Podobnie statystycznie istotne różnice wykazano w zakresie drugoplanowych punktów końcowych, jak natężenie bólu mierzone skalą analogową, zaburzenie snu przez ból, drażliwość oraz jakość życia. Tolerancja obu leków była dobra, a istotnie częściej pojawiły się zawroty głowy, zaparcie stolca i nudności w grupie leczonej morfiną. Ograniczeniem jest mała liczebność próby, jak również niska jakość badania (Oxford Quality 2) związana z brakiem maskowania i odniesienia do wykluczenia z badania. Niejasny jest również protokół próby, szczególnie w aspekcie ukończenia 8-tygodniowego badania przez wszystkich 52 pacjentów. Nasuwa to podejrzenie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (*per protocol analysis* – PPA). Atutem pracy jest włączenie homogennej grupy pacjentów onkologicznych oraz stosunkowo długi czas obserwacji.

## KONWERSJA MORFINY NA BUPRENORFINĘ

Rotacja opioidów jest jedną ze strategii optymalizacji leczenia bólu przewlekłego w sytuacji nieadekwatnie leczonego bólu lub wystąpienia działań niepożądanych. Skuteczność i bezpieczeństwo zamiany wyższych dawek morfiny ( $> 120$  mg/dobę) na buprenorfinę TTS (TDB) były przedmiotem prospektywnego otwartego badania postmarketingowego z udziałem 42 pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym [42]. Badanie było przeprowadzone w normalnych warunkach klinicznych, a powodem do rotacji były ciężkie działania uboczne lub nieskuteczność leczenia ( $> 5$  punktów w skali VAS 0–10). Lekarze miareczkowali TDB, rozpoczynając zwykle od dawki 52,5 µg/godz.

(1 pacjent rozpoczął od 35 µg/godz., 11 pacjentów – od 70 µg/godz. i 1 pacjent – od 105 µg/godz.), indywidualnie dostosowując ją do potrzeb pacjenta. Subiektywnej oceny ulgi w bólu pacjenci dokonywali w 5-punktowej skali 0–4, gdzie 0 – bardzo dobra, 4 – brak ulgi. Podobnie, oceny jakości snu dokonywali w skali 0–4, gdzie 0 – bardzo dobry, 4 – bardzo zły. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od przyjmowanej dawki morfiny *p.o.* przed dokonaniem rotacji, I grupa – 120 mg/dobę, II grupa – 121–240 mg/dobę, III grupa – 240–800 mg/dobę. Główne powody zamiany leków to niewystarczająca analgezja (88%), działania niepożądane morfiny (24%) i niestosowanie się do reżimu dawkowania (19%). W wyniku rotacji wzrósł odsetek pacjentów oceniających ulgę w bólu jako bardzo dobrą z 5 do 75% ( $p < 0,005$ ), a odsetek oceniających ulgę jako słabą lub wystarczającą spadł z 95 do 17% ( $p < 0,001$ ). Jakość snu z kolei istotnie poprawiła się – odsetek oceniających ją jako dobrą lub bardzo dobrą wzrósł z 14 do 74% ( $p < 0,005$ ). U 71% pacjentów nie zmieniono początkowej dawki buprenorfiny, w pozostałej grupie dawki wymagały zwiększenia, w 2 przypadkach zaś – zmniejszenia. U 71% pacjentów stosowano monoterapię TDB, a w pozostałych przypadkach podawano lek ratunkowy na ból przebijający (oksykodon, buprenorfina *s.l.*, morfiny). Najczęstsze działanie niepożądane to lokalne podrażnienie skóry (12%). Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, mimo stosowania wyższych dawek buprenorfiny. Badanie to obarczone jest dużym błędem: brak informacji o planowanej liczebności próby, mała liczebność próby, brak grupy kontrolnej, a w konsekwencji brak randomizacji i zaślepienia. Publikacja zawiera również istotne błędy formalne – nie postawiono formalnie sformułowanego celu, wnioski są omówione w części poświęconej dyskusji. Jest to jednak wartościowe badanie, ponieważ dostarcza informacji o rzeczywistym zastosowaniu leku w warunkach ogólnej praktyki w kilkumiesięcznym okresie obserwacji (mediana  $> 3$  miesięcy). Autorzy badania zwrócili uwagę na brak dobrego kalkulatora do przeliczenia dawki ekwipotencjalnej, skuteczność konwersji zależy zaś od typu bólu, jego przebiegu i dotychczasowego leczenia. Jest to wniosek ogólnie znany i odnoszący się ogólnie do rotacji wszelkich opioidów. Dane zawarte w tabelach lub wskaźniki konwersji należy przyjmować ostrożnie, jedynie jako wskazówkę, dostosowując indywidualnie do danego pacjenta. Jakkolwiek z uwagi na zastrzeżenia co do niskiej jakości badania, wnioskowanie autorów na temat tolerancji dawek buprenorfiny należy przyjmować z rezerwą, to ważną informacją jest brak objawów odstawienia po zamianie morfiny na buprenorfinę.

## ŁĄCZNE STOSOWANIE INNYCH LEKÓW OPIOIDOWYCH Z BUPRENORFINĄ

Podawanie leków ratunkowych w bólu przebijającym jest istotnym elementem strategii leczenia bólu przewlekłego. Możliwość występowania działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu różnych opioidów była przedmiotem obaw, a w przypadku buprenorfiny podejrzewano możliwość wystąpienia trudności wynikających z silnego wiązania z receptorami opioidowymi i bardzo powolnej dysocjacji. Coraz więcej jest doniesień na temat dodania krótko działających opioidów w przypadku bólu przebijającego u pacjentów stosujących TDB.

W otwartym badaniu z udziałem pacjentów z nowotworem leczonych TDB sprawdzano skuteczność i bezpieczeństwo morfiny podawanej dożylnie w celu leczenia bólu epizodycznego [43]. Oceniano natężenie bólu w skali numerycznej 0–10. Do badania włączono 29 pacjentów, mających nie więcej niż 3 epizody zaostrzenia bólu na dobę, o nasileniu co najmniej 7/10. Dawkę morfiny *i.v.* wyliczano, przyjmując wskaźnik konwersji buprenorfina/morfina jak 1 : 75 oraz morfina *i.v.*/morfina *p.o.* jak 1 : 3. Przyjęto początkową wysokość dawki ratunkowej morfiny *i.v.* jako 1/5 dawki podstawowej opioidu. Morfinę podawano dożylnie w ciągu 5 minut. Oceny natężenia bólu dokonywano przed podaniem i 15 minut po podaniu leku. Wykazano istotny spadek natężenia bólu epizodycznego z 7,3 (95% przedział ufności 7,0–7,5) do 2,9 (95% przedział ufności 2,5–3,3). W 92% epizodów leczenie morfiną *i.v.* uznano za skuteczne, przyjmując redukcję natężenia bólu o co najmniej 33% wartości wyjściowej w ciągu 15 minut. W 83% tych epizodów uzyskano redukcję bólu o co najmniej 50% wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano istotnej częstości i natężenia działań niepożądanych związanych z podawaniem morfiny. Jedynie podczas 18% epizodów bólu wystąpiły nudności i zawroty głowy o łagodnym nasileniu, klinicznie nieistotne. Pacjentom po zakończonym badaniu przepisano morfinę doustną w dawce wynikającej z ustalonej w trakcie próby skutecznej dawki dożylnej. Badanie to dostarcza istotnych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa łącznego stosowania buprenorfiny i morfiny, mimo iż brak grupy kontrolnej (np. pacjentów leczonych buprenorfiną *s.l.*) istotnie ogranicza wiarygodność uzyskanych danych.

Coraz więcej jest doniesień retrospektywnych na temat dodawania innych opioidów do buprenorfiny jako leku podstawowego w leczeniu bólu przewlekłego. Przykładem jest podsumowanie dwóch badań hiszpańskich z udziałem 390 pacjentów. Nie zaobserwowano w nich żadnych interakcji pomiędzy buprenorfiną a tramadolem lub morfiną. Dzia-

łania niepożądane były typowe dla opioidów [44]. Nie potwierdziły się pierwotne przypuszczenia o możliwości antagonistycznego działania buprenorfiny i morfiny.

Poza omawianymi powyżej wynikami badań klinicznych, istnieje wiele polskich prac, potwierdzających dobrą skuteczność i bezpieczeństwo buprenorfiny w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego oraz przedstawiających doświadczenia własne jej stosowania w szczególnych sytuacjach klinicznych. Doświadczenia własne autorów niniejszego opracowania są zbieżne z omówionymi szczegółowo powyżej publikacjami [45, 46].

## WSKAZANIA I MIEJSCE BUPRENORFINY W OPIECE PALIATYWNEJ

Buprenorfina jest stosunkowo nowym lekiem, wykorzystywanym w opiece paliatywnej. Nie było jej jeszcze w powszechnym użyciu, kiedy w połowie lat 80. powstawały zasady leczenia bólu, opublikowane w 1986 r. jako wytyczne WHO [47]. Obecnie nie kwestionuje się buprenorfiny jako elementu w strategii leczenia bólu nowotworowego, ale nadal toczy się dyskusja o jej miejscu w tej strategii. Publikowane nowsze dobrej jakości badania dostarczają podstaw do przededefiniowania szeregu zaleceń, w tym dotyczących zastosowania buprenorfiny.

Najbardziej aktualne w Europie (2010) wytyczne leczenia bólu nowotworowego zostały opublikowane przez środowisko towarzystw onkologicznych – *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [48]. Zgodnie z nimi transdermalne systemy buprenorfiny, na równi z fentanylem, zalecane są w leczeniu bólu stabilnego. Natomiast w przypadku trudności w połykaniu leków, złej tolerancji morfiny lub niestosowania się przez pacjenta do zaleceń lekarskich jest to lek z wyboru. Na uwagę zasługuje zacieranie się podziału na opioidy słabe i silne (II i III szczebla drabiny analgetycznej). Małe dawki buprenorfiny i fentanylem zaliczono bowiem do II szczebla drabiny analgetycznej. Jest to odbicie zyskującej coraz większe uznanie koncepcji mówiącej o korzyściach z wczesnego włączania silnych opioidów w małych dawkach niż zwiększania dawek słabych opioidów. Zalecenia ESMO wyrażają również ogólną tendencję do szerszego i wcześniejszego stosowania buprenorfiny.

Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej nie podjęło się do chwili wydania niniejszego artykułu opracowania własnych wytycznych leczenia bólu, jednakże poprzez członkostwo w *European Association for Palliative Care* (EAPC), czerpie z dorobku EAPC, w tym z wypracowanych przezeń zaleceń. Wytyczne EAPC z 2001 r. [49] powstawały, zanim wprowadzono do użycia pierwszy preparat buprenorfiny w formie plastrów. Nie ma zatem odniesie-



nia się do niego w obowiązującym dokumencie. Podczas Fifth Bristol Opioid Conference (8–9 lutego 2010 r., Bristol, UK) poświęconej właśnie postępowi prac nad rewizją tych wytycznych, przedstawiono przeglądy systematyczne poszczególnych środków opioidowych oraz zarys proponowanych zmian rekomendacji. Zwrócono uwagę na stosunkowo niską jakość badań z użyciem buprenorfiny oraz fentanylu, przez co zebrana literatura nie pozwoliła autorom przeglądu (Davide Tassinari, Marco Maltoni) na zalecenie tych leków jako opioidów pierwszego rzutu. Doniesienie to zostało przedstawione jedynie w formie streszczeń i wniosków, pełne zaś doniesienia plakatowe, zgłoszone na konferencję EAPCR w Glasgow (6<sup>th</sup> Conference on Research in Palliative Care, 10–12 czerwca 2010 r.), ostatecznie nie zostały zaprezentowane. Nie ma zatem możliwości zweryfikowania rzetelności przeprowadzonej analizy danych i postawionych wniosków, zwłaszcza że niektóre z nich budzą wątpliwości co do rzetelności lub stoją w sprzeczności z oceną innych autorów [50].

Publikacji aktualizacji obowiązujących wytycznych EAPC leczenia bólu spodziewamy się w 2011 r. Zostały one omówione podczas 12<sup>th</sup> Congress of the European Association for Palliative Care w Lizbonie 18–21 maja 2011 r. (Augusto Caraceni, Paddy Stone, Natan Cherny, Geoff Hanks). Zwiększa się rola transdermalnych opioidów w strategii leczenia bólu. Przeszkórne preparaty fentanylu i buprenorfiny są lekami alternatywnymi w stosunku do opioidów doustnych, a u niektórych pacjentów mogą być wręcz lekiem preferowanym, np. w przypadku trudności z polykaniem leków.

Warto nadmienić, że brak dobrej jakości badań dotyczy większości leków opioidowych oraz adiuwantowych. Dla przykładu, na 125 dostępnych badań z fentanylem stosowanym w bólu przebijającym tylko 11 spełniło kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, zaledwie 8 z nich stanowiło publikacje pierwotne (3 odrzucono jako powtórzenia i samocytowania) [51]. Podobnie, z powodu braku badań z randomizacją lub niskiej jakości metodologii tych badań w przeprowadzonym przeglądzie Cochrane nie udało się ustalić korzyści i szkód dodania ketaminy do silnych leków przeciwbólowych w bólu nowotworowym [52]. Zarówno buprenorfina, jak i fentanyl są szeroko stosowane w leczeniu przewlekłego bólu u pacjentów objętych opieką paliatywną. Objęcie refundacją umożliwiło większą dostępność preparatów przeszkórnych także w Polsce. Należy pamiętać, że zgodnie z zasadami *evidence-based medicine*, podejmowanie decyzji klinicznej wyłącznie na podstawie danych z badań naukowych jest błędne. Dopiero rozeznanie w konkretnej sytuacji klinicznej w połączeniu z doświadczeniem lekarza i preferencjami pacjenta, wraz z danymi z badań,

pozwała na podjęcie właściwej decyzji klinicznej. Jedną z podstawowych zasad EBM stanowi, że choć dane naukowe są niezbędne, to nie wystarczają do podejmowania decyzji [53].

Na kontynencie amerykańskim buprenorfina dotychczas nie była dostępna w postaci systemów transdermalnych i dopiero w lipcu 2010 r. została dopuszczona przez FDA do leczenia bólu umiarkowanego do silnego. Warto wspomnieć o zmianach, jakie zostały wprowadzone wówczas w amerykańskich wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCM) [54]. Dopuszczono stosowanie buprenorfiny w leczeniu bólu nowotworowego, jednakże z zastrzeżeniem ostrożności podczas rotacji opioidów oraz unikania łącznego stosowania z innymi opioidami. Stanowisko to jest jednak bardzo konserwatywne i nie uwzględnia aktualnych danych z badań klinicznych. Na uwagę zasługuje również fakt zupełnego odejścia we wspomnianych wytycznych od podziału analgetyków opioidowych na II i III stopień drabiny analgetycznej.

Jak wspomniano wcześniej, Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej nie podjęło się, jak dotąd, opracowania własnych wytycznych leczenia bólu nowotworowego, a co za tym idzie – określenia roli poszczególnych opioidów, w tym buprenorfiny, w strategii terapii bólu. Kilkakrotnie jednak poszczególne gremia opiniotwórcze podjęły się zebrania i stworzenia takich zaleceń (Hilgier i Jarosz 2006 [55], Dobrogowski i wsp. 2009 [56], Jarosz i wsp. 2009 [57], Krajnik i wsp. 2010 [58]), czy szereg prac pogładowych poszczególnych autorów. Stanowiska te w wielu punktach są niestety znacznie rozbieżne lub wzajemnie sprzeczne. Choć w większości nie stanowią też – wbrew przyjętym przez autorów tytułom – standardów, wytycznych czy uzgodnionych stanowisk (konsensus) uznanych organizacji naukowych, a jedynie opinie ich autorów, to są cennym wsparciem w praktyce klinicznej lekarza sprawującego opiekę paliatywną. Wspólne dla tych publikacji jest trzymanie się podziału na silne i słabe opioidy, przy czym buprenorfina zaliczana jest do opioidów III szczebla drabiny analgetycznej i proponowana w leczeniu bólu stabilnego. Wyjątkiem jest stanowisko przedstawione przez Jarosza i wsp. (2009), którzy wyodrębnili buprenorfinę jako lek o nieustalonym miejscu w schemacie leczenia. W świetle wyżej omówionych zaleceń towarzystw międzynarodowych stanowisko to wydaje się odosobnione i wymaga aktualizacji.

Podsumowując – w chwili oddawania do druku niniejszego artykułu zalecenia ESMO wydają się najbardziej aktualne. Zgodnie z nimi buprenorfina powinna być rozważona w leczeniu bólu przewlekłego stabilnego, szczególnie w przypadku trudności w doustnym podaniu leków, braku współpracy pacjenta lub nietolerancji morfiny. Podobne zalece-



nie znalazło się pośród aktualizacji wytycznych EAPC, mających ukazać się w 2011 r. [59].

## DOSTĘPNE PREPARATY

W chwili redagowania tego artykułu dostępne były preparaty:

- Transtec – systemy transdermalne, w dawkach 35 µg/godz. (20 mg), 52,5 µg/godz. (30 mg) oraz 70 µg/godz. (40 mg),
- Bunondol – tabletki s.l. 0,2 i 0,4 mg,
- Suboxone – tabletki podjęzykowe, preparat złożony zawierający 2 mg buprenorfiny i 0,5 mg naloksonu oraz 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu, zarejestrowano w leczeniu uzależnienia od opioidów.

Należy spodziewać się wprowadzenia plastrów o niższej dawce (5, 10 i 20 µg/godz.) zakładanych raz na tydzień.

Należy podawać zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

## PODSUMOWANIE

Buprenorfina w plastrach to stosunkowo nowy silny lek opioidowy, stosowany szeroko w leczeniu bólu przewlekłego, zarówno nowotworowego, jak i niezwiązanego z nowotworem. Unikatowe właściwości farmakokinetyczne pozwalają na stosowanie jej w formie plastrów, szczególnie chętnie u osób starszych, z niewydolnością wątroby lub nerek. Coraz więcej nowych dowodów klinicznych opublikowanych w ostatnich latach zmieniło pogląd na ten lek, świadcząc o jego bezpieczeństwie, także w połączeniu z innymi lekami opioidowymi. W połączeniu z wygodą stosowania, w często preferowanej przez pacjentów formie plastrów, staje się cennym elementem armamentarium w strategii leczenia silnego bólu u pacjentów objętych opieką paliatywną.

## PIŚMIENNICTWO

1. Davies M.P., Glare P., Quigley C., Hardy J.R. (red.). Opioids in Cancer Pain. 2 wyd. Oxford University Press, New York 2009.
2. Kamei J., Sodeyama M., Tsuda M. i wsp. Antinociceptive effect of buprenorphine in mu1-opioid receptor deficient CXBK mice. *Life Sci* 1997; 60: PL 333-337.
3. Lutfy K., Eitan S., Bryant C.D. i wsp. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J Neurosci* 2003; 23: 10331-10337.
4. Morgan D., Cook C.D., Smith M.A. i wsp. An examination of the interactions between the antinociceptive effects of morphine and various mu-opioids: the role of intrinsic efficacy and stimulus intensity. *Anesth Analg* 1999; 88: 407-413.
5. Walsh S.L., Preston K.L., Stitzer M.L. i wsp. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effect at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 65: 569-580.
6. Dahan A., Yassen A., Bijl H. i wsp. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834.
7. Greenwald M., Johanson C.E., Bueller J. i wsp. Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 101-110.
8. Huang W., Moody D.E., McCance-Katz E.F. The in vivo glucuronidation of buprenorphine and norbuprenorphine determined by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 245-251.
9. Englberger W., Kögel B., Friderichs E. i wsp. Reversibility of opioid receptor occupancy of buprenorphine in vivo. *Eur J Pharmacol* 2006; 534: 95-102.
10. Negus S.S., Picker M.J., Dykstra L.A. Kappa antagonist properties of buprenorphine in non-tolerant and morphine-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 98: 141-143.
11. Tejwani G.A., Rattan A.K. The role of spinal opioid receptors in antinociceptive effects produced by intrathecal administration of hydromorphone and buprenorphine in the rat. *Anesth Analg* 2002; 94: 1542-1546.
12. Lutfy K., Eitan S., Bryant C.D. i wsp. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J Neurosci* 2003; 23: 10331-10337.
13. Koppert W., Ihmsen H., Körber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *J Pain* 2005; 118: 15-22.
14. McCormack K., Prather P., Chapleo C. Some new insights into the effects of opioids in phasic and tonic nociceptive tests. *Pain* 1998; 78: 79-98.
15. Kouya P.F., Hao J.X., Xu X.J. Buprenorphine alleviates neuropathic pain-like behaviors in rats after spinal cord and peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 49-53.
16. Christoph T., Kögel B., Schiene K. i wsp. Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 87-98.
17. Sánchez-Blázquez P., Gómez-Serranillos P., Garzón J. Agonists determine the pattern of G-protein activation in mu-opioid receptor-mediated supraspinal analgesia. *Brain Res Bull* 2001; 54: 229-235.
18. Bulka A., Kouya P.F., Böttiger Y. i wsp. Comparison of the antinociceptive effect of morphine, methadone, buprenorphine and codeine in two substrains of Sprague-Dawley rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492: 27-34.
19. Meert T.F., Vermeirsch H.A. A preclinical comparison between different opioids: antinociceptive versus adverse effects. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80: 309-326.
20. Gomez-Flores R., Weber R. 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.
21. 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.
22. Neri S., Bruno C.M., Malaguarnera M. i wsp. Randomized clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. *Psychopharmacology* 2005; 179: 700-704.
23. Sacerdote P., Franchi S., Gerra G. i wsp. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 606-613.
24. Sittl R., Likar R., Nautrup B.P. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with

- cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 225-237.
25. Dahan A., Yassen A., Bijl H. i wsp. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834.
  26. 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.
  27. Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20 Suppl 1: s3-8.
  28. Krantz M.J., Garcia J.A., Mehler P.S. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 611-614.
  29. Soyka M., Lieb M., Kagerer S. i wsp. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: results of a randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 699-703.
  30. Bliesener N., Albrecht S., Schwager A. i wsp. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 203-206.
  31. Johnson R.E., Fudala P.J., Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 297-326.
  32. Filitz J., Griessinger N., Sittl R. i wsp. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10: 743-748.
  33. Böger R.H. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20 Suppl 1: s17-23.
  34. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
  35. 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; 26: 1808-1820.
  36. 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; 25: 150-168.
  37. 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; 36: 117-125.
  38. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002. CPMP/EWP/612/00.
  39. Bell R.F., Wisloff T., Eccleston C. i wsp. Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled should they be? A qualitative systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94: 1559-1567.
  40. 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.
  41. Pace M.C., Passavanti M.B., Grella E. i wsp. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-1299.
  42. Freye E., Anderson-Hillemacher A., Ritzdorf I. i wsp. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007; 7: 123-129.
  43. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. i wsp. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 175-179.
  44. de Barutell C., Gonzalez-Escalada J.R. Efficacy and safety of buprenorphine TDS in conjunction with oral tramadol or morphine as rescue medication in the treatment of 390 patients with chronic pain: A summary of two retrospective Spanish multicenter studies. *Journal of Applied Therapeutic Research* 2006; 6: 14-24.
  45. Ciałkowska-Rysz A., Kaźmierczak-Łukaszewicz S., Gottwald L. Zastosowanie buprenorfiny podawanej przezskórnio w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 40-44.
  46. Dzierżanowski T. Zastosowanie buprenorfiny u pacjentki z wyniszczeniem nowotworowym – opis przypadku. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 41-45.
  47. World Health Organization. Cancer pain relief. 2 wyd. WHO, Geneva 1995.
  48. Jost L., Roila F. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v257-v260.
  49. Hanks G.W., de Conno F., Cherny N. i wsp. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
  50. Pergolizzi J, Böger RH, 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.
  51. Zeppetella G. Opioids in breakthrough pain. Fifth Bristol Opioid Conference 8-9.02.2010, Bristol, UK.
  52. Bell R., Eccleston C., Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1).
  53. Podstawy EBM. Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2008.
  54. www.nccm.org; wytyczne V.I.2010
  55. Hilgier M., Jarosz J. Leczenie bólu u chorych na nowotwór – standardy i wytyczne. *Terapia* 2006; 11: 35-41.
  56. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J. i wsp. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 2: 55-68.
  57. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Rozdz pt. Leczenie bólów nowotworowych. Jarosz J. (red.). *Via Medica*, Gdańsk 2009; 473-485.
  58. Krajnik M., Wordliczek J., Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010; 11-12: 55-62.
  59. Caraceni A., Kaasa S., Hanks G. The EAPC Recommendations on Opioids in Cancer Pain. 12th Congress of the European Association for Palliative Care, Lisbon 18-21.05.2011. PS 15.1.