



پروتکل درمانی

مدیریت درد مزمن با استفاده از آمپول بوپرنورفین

پیوسته رهش تزریقی

بهار ۱۴۰۵

تدوین و تنظیم:

دکتر مهرداد طاهری، فلوشیپ درد حاد و مزمن، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با همکاری:

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری‌ها و کمیته مشورتی درمان اختلالات مصرف مواد، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دکتر محمود رضا آل بویه، رییس انجمن علمی بیهوشی درد ایران

خانم لیلا قاسم‌زاده، کارشناس درمان اختلالات مصرف مواد، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

تحت نظر: دکتر سید سجاد رضوی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون درمان وزارت بهداشت

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

فهرست مطالب

۴	بیان مسئله
۷	تاریخچه بوپرنورفین
۸	خواص فارماکولوژیک بوپرنورفین
۱۰	اندیکاسیون ها
۱۱	کنتراندیکاسون های مطلق
۱۱	کنتراندیکاسیون های نسبی
۱۱	توصیه ها
۱۵	واکنش های نامطلوب
۱۶	عوارض جانبی
۱۶	تداخل های دارویی
۱۷	اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز
۱۷	اشکال دارویی
۱۷	دوز و نحوه تجویز
۱۸	افراد صاحب صلاحیت
۱۹	منابع مورد استفاده

بیان مساله:

درد را می‌توان به عنوان یک تجربه حسی و عاطفی ناخوشایند مرتبط با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه توصیف کرد، یا بر اساس چنین آسیبی توصیف کرد. درد معمولاً به طور کلی به حاد یا مزمن طبقه‌بندی می‌شود. در حالی که درد حاد اغلب با یک آسیب یا عمل خاص مرتبط است، درد مزمن دردی است که بیش از سه ماه وجود داشته و ممکن است مداوم یا متناوب باشد. علاوه بر این، درد مزمن ممکن است پس از درمان مؤثر خود بیماری نیز ادامه یابد.

الگوریتم درمان برای اکثر بیماران مبتلا به درد مزمن معمولاً نیاز به یک رویکرد چندوجهی دارد، که به طور کلی، با درمان‌های محافظه‌کارانه، از جمله فیزیوتراپی، درمان شناختی رفتاری، روانشناسی درد و مدیریت دارو آغاز می‌شود. داروهای رایج برای کنترل درد مزمن شامل استامینوفن، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، تثبیت‌کننده‌های غشا، داروهای ضد افسردگی و در نهایت داروهای مخدر است.

با توجه به بحران مداوم داروهای مخدر و خطرات و عوارض جانبی شناخته شده این داروها، معمولاً نباید در مراحل اولیه درمان برای کنترل درد مزمن، مصرف آنها را برای بیماران شروع کرد. شواهد بیشتری که این مفهوم را تأیید می‌کند، نشان می‌دهد که تقریباً ۱۱ میلیون نفر در سال در ایالات متحده از مسکن‌های تجویزی سوء استفاده کرده‌اند که رایج‌ترین داروها، هیدروکودون و اکسی‌کدون از دسته مواد افیونی رده II هستند.

با توجه به بحران سلامت عمومی ناشی از مصرف داروهای اپیوئیدی تجویزی، نیاز به جایگزین‌های ایمن‌تری برای مدیریت دارو در بیماران مبتلا به درد مزمن وجود دارد. بوپرنورفین یک آگونیست نسبی اپیوئیدی مو است که معمولاً برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات مصرف اپیوئید استفاده می‌شود. بوپرنورفین با توجه به خواص دارویی منحصر به فرد خود که به آن اجازه می‌دهد مسکن کافی با پتانسیل سوء مصرف کمتر ارائه دهد، می‌تواند جایگزین ایمن‌تری برای بیمارانی باشد که برای مدیریت درد مزمن به اپیوئیدها نیاز دارند.

داروهای مخدر از نظر اثربخشی برای ایجاد تسکین درد و همچنین احتمال سوء مصرف، متفاوت هستند. اکثر داروهای مخدر (از جمله مورفین، ترامادول، کدین، اکسی‌کدون و فنتانیل) در دسته II قرار می‌گیرند. بوپرنورفین به عنوان داروی دسته III طبقه‌بندی می‌شود، که نشان می‌دهد این دارو نسبت به داروهای مخدر معمول (که در دسته II قرار دارند)، احتمال سوء مصرف کمتری دارد. با توجه به بحران سلامت عمومی فعلی و این واقعیت که تعداد قابل توجهی از بیماران در حال

حاضر تحت درمان با داروهای مخدر هستند، بوپرنورفین میتواند جایگزین جذابی برای بیمارانی باشد که برای کنترل درد مزمن به داروهای مخدر نیاز دارند.

بوپرنورفین یک ماده افیونی با خواص دارویی منحصر به فرد است که آن را به گزینه‌ای سودمند برای درمان درد مزمن مخصوصاً در بیمارانی که سابقه سوء مصرف دارند، تبدیل می‌کند. این ماده به عنوان یک مسکن استفاده شده و در ایالات متحده به عنوان یک ماده کنترل‌شده در داروهای دسته III طبقه‌بندی می‌شود. به این معنی که پتانسیل متوسط تا کم برای وابستگی جسمی دارد. در حالیکه داروهایی مثل مورفین، هیدروکودون، کوکائین، مت‌آمفتامین، متادون، هیدرومورفون، مپریدین، اکسی‌کدون (اکسی‌کانتین)، فنتانیل و ریتالین جز داروهای دسته II طبقه‌بندی می‌شوند (داروهایی با پتانسیل بالای سوء مصرف، که مصرف آنها می‌تواند منجر به وابستگی شدید روانی یا جسمی شود).

بوپرنورفین توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان درد حاد و مزمن و وابستگی به مواد افیونی تأیید شده است.

درد سرطان همچنان یک مشکل مهم در سراسر جهان است که بیش از نیمی از بیمارانی که درمان ضد سرطان دریافت می‌کنند و بیشتر بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

در درمان درد مزمن و مخصوصاً درد ناشی از سرطان، پزشکان معمولاً از مراحل نردبان مسکن سازمان بهداشت جهانی (WHO) پیروی می‌کنند که توصیه می‌کند مسکن‌ها باید به صورت خوراکی با افزایش دوز و قدرت تا زمانی که کنترل کافی درد حاصل شود، تجویز شوند. دستورالعمل‌های تعریف‌شده توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) بیان می‌کنند که اپیوئیدها نباید به عنوان عامل خط اول در درمان درد مزمن در نظر گرفته شوند، اما باید زمانی که مزایای آن بیشتر از خطرات درمان باشد، مورد استفاده قرار گیرند. لازم به ذکر است که بوپرنورفین جزء داروهای مخدر قوی و در پله سوم این نردبان مسکن سازمان بهداشت جهانی، قرار دارد.

به طور کلی، اولین انتخاب داروی مخدر برای کنترل درد سرطان، معمولاً مورفین می‌باشد (بدلیل قیمت مناسب و سهولت دسترسی) و انتخاب‌های دیگر شامل اکسی‌کدون و فنتانیل است. اما بوپرنورفین با توجه به قدرت مسکنی و روش‌های مختلف تجویز میتواند انتخاب چهارم پزشکان به منظور تسکین درد سرطان و پاره‌ای از دردهای مزمن باشد. از آنجا که بیماران تحت مراقبت تسکینی اغلب ناهمگن و پیچیده هستند، بنابراین در دسترس بودن تعدادی مسکن که می‌توانند به طور متفاوتی تجویز شوند، انتخاب بیمار و پزشک را افزایش می‌دهد.

در حال حاضر براساس دستورالعمل‌های فعلی و بررسی‌های سیستماتیک اخیر، هنوز نقش بوپرنورفین برای کنترل درد سرطان محدود است و پزشکان بوپرنورفین را به عنوان گزینه خط چهارم در نظر می‌گیرند، هرچند بعضی از شواهد، تصدیق می‌کنند که در مورد بیماران انتخاب شده توسط تیم پزشکی، بوپرنورفین ممکن است یک عامل ترجیحی باشد.

بوپرنورفین در مدیریت درد سرطان تجویز می‌شود، اما یک اپیوئید خط اول معمول نیست. با این حال، در حال تجربه یک رنسانس در مدیریت درد مزمن سرطانی و غیر سرطانی است و همچنین در افرادی که به اپیوئیدها وابسته هستند نیز استفاده می‌شود.

بوپرنورفین علاوه بر اینکه دارای قدرت بالای مسکنی می باشد دارای اثر سقف بر دپرسیون تنفسی بوده و از این نظر به داروهای مخدر دیگر ارجحیت دارد بطوریکه خطر دپرسیون تنفسی با افزایش دوز دارو، افزایش نمی‌یابد و بوپرنورفین در مقایسه با سایر داروهای اپیوئیدی با خطر کمتری برای عوارض جانبی کشنده همراه است. همچنین نسبت به سایر اپیوئیدها، بوپرنورفین پتانسیل کمتری برای سوءمصرف دارد زیرا یک آگونیست نسبی در گیرنده مو-اپیوئیدی است و اثرات پاداش کمتری نسبت به آگونیست‌های کامل ارائه می‌دهد.

پاره ای از مطالعات نشان داده‌اند که بوپرنورفین ممکن است برای درمان افسردگی در بیمارانی که به درمان‌های مرسوم پاسخ نمی‌دهند، مؤثر باشد. تخمین زده می‌شود که ۱۰ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به علائم افسردگی اساسی به درمان‌های مرسوم پاسخ نمی‌دهند. اثرات ضد روان‌پریشی بوپرنورفین در درمان اسکیزوفرنی نیز ارزیابی شده و مزایای بالقوه آن مشاهده شده است.

شیوع افسردگی اساسی در بیماران مبتلا به درد مزمن ممکن است از ۲۰ درصد فراتر رود و میزان بروز افسردگی در بیمارانی که به دلیل علائم درد مراجعه کرده‌اند تا ۸۰ درصد گزارش شده است. بوپرنورفین می‌تواند دارویی با کاربرد بالقوه در بیمارانی باشد که تشخیص همزمان افسردگی و درد دارند. با این حال، مطالعات بیشتری در این مورد لازم است تا انجام شود.

مدیریت بیماران مبتلا به درد مزمن ممکن است به دلیل اختلالات پزشکی و روانی ثانویه مرتبط با بیماری، دشوارتر از بیماران مبتلا به درد حاد باشد. هدف از ارائه درمان مؤثر باید حذف یا کاهش درد، بهبود کیفیت زندگی بیمار و به حداقل رساندن عوارض جانبی دارو باشد. استفاده از داروها یا اشکال دارویی طولانی‌اثرتر که سطح پلاسمایی مسکن پایدارتری را فراهم می‌کنند، میتواند پذیرش بیمار را افزایش دهد و عوارض جانبی را به حداقل برساند، و همچنین کنترل درد بهتری را با خطر کمتر وابستگی جسمی و روانی فراهم کند. ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و مشخصات دارویی بوپرنورفین، آن را

به دارویی عالی برای درمان درد حاد و مزمن با استفاده از انواع روشهای دارورسانی، از جمله آمپول آهسته روش زیر جلدی، تبدیل می‌کند. در انسان، فعالیت اصلی بوپرنورفین به عنوان یک آگونیست نسبی مو-اپیوئیدی و یک آنتاگونیست کاپا-اپیوئیدی است. و بوپرنورفین برای درمان درد متوسط تا شدید توصیه می‌شود.

اگرچه بوپرنورفین به عنوان یک ماده افیونی طبقه‌بندی می‌شود، اما تنها فعالیت ضد درد جزئی در گیرنده مو-اپیوئیدی نشان می‌دهد. بوپرنورفین به دو دلیل اصلی به عنوان یک مسکن کاربرد محدودی دارد - این ماده صرفاً به عنوان یک آگونیست جزئی عمل می‌کند و اثر سقفی دارد. بوپرنورفین به شدت به گیرنده‌های مو متصل می‌شود و مانع اتصال آگونیست‌های کامل در گیرنده مو می‌شود. در نتیجه، برای بیمارانی که درد را با بوپرنورفین کنترل می‌کنند، گزینه‌های ضد درد جایگزین مانند داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در نظر گرفته می‌شود. اگر بیمار دوز پایین بوپرنورفین (۲ تا ۸ میلی گرم) مصرف می‌کند، می‌توان دوز آن را تا ۲۴ میلی گرم در روز افزایش داد. گزینه‌های جایگزین برای مدیریت درد شامل بی‌حسی موضعی و بلوک‌های عصبی است. طبق دستورالعمل‌های عملی مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) برای تجویز مواد افیونی برای درد (۲۰۲۲)، گزینه‌های درمانی برای درد نوروپاتیک شامل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs)، داروهای ضد تشنج منتخب (پرگالین، گاباپنتین و اکسکاربازپین)، کپسایسین و چسب‌های لیدوکائین است.

تاریخچه بوپرنورفین:

در دهه ۱۹۶۰، شرکت Reckitt & Colman (R&C) مستقر در کینگستون آپون هال در شرق یورکشایر انگلستان، محصولی به نام Codis® داشت که فرمولاسیونی حاوی آسپرین و کدئین بود. این محصول نقطه اتکایی برای یک طرح اکتشافی مواد افیونی با هدف شناسایی "بهبود کدئین" با عوارض جانبی کمتر (مانند یبوست، دپرسیون تنفسی، سوءمصرف) نسبت به سایر مواد افیونی بود. مولکول کاندید اصلی که از این برنامه توسعه حاصل شد، بوپرنورفین (M ۶۰۲۹) بود که در سال ۱۹۶۶ معرفی شد. دو شیمیدان که نقش مهمی در برنامه توسعه بوپرنورفین ایفا کردند، جان لوئیس و کنت بتلی بودند.

در سال ۱۹۷۷، شرکت R&C داروی Temgesic Injection® (بوپرنورفین ۰.۳ میلی گرم بر میلی لیتر) را در بریتانیا برای درمان درد متوسط تا شدید ثبت کرد؛ این دارو در آمپول‌های شیشه‌ای ۱ میلی لیتری بسته‌بندی شده بود.

در سال ۱۹۸۰ قرص Temgesic بعنوان یک داروی ضد درد در انگلستان تایید شد. و در سال ۱۹۹۶ قرص بوپرنورفین (SUBUTEX TAB) در فرانسه معرفی و مورد استفاده قرار گرفت.

در سال ۲۰۰۲ قرص بوپرنورفین (SUBUTEX TAB) و قرص زیرزبانی بوپرنورفین/نالوکسان (SUBOXONE TAB) توسط FDA تایید شد و در سال ۲۰۱۰ فیلم زیرزبانی بوپرنورفین/نالوکسان (SUBUXONE FILM) توسط FDA مورد تایید قرار گرفت و در سال ۲۰۱۷ بوپرنورفین آهسته رهش تزریقی زیرجلدی (SUBLOCADE) توسط FDA تایید شد.

خواص فارماکولوژیک بوپرنورفین:

بوپرنورفین مشتق نیمه صناعی تبائین است، و تبائین یکی از آلکالوئیدهای فنانترن طبیعی، مشتق گیاه خشخاش بوده و در اپیوم هم وجود دارد. بوپرنورفین یک آگونیست نسبی در گیرنده مو و یک آنتاگونیست کاپا با میل ترکیبی بالا به هر دو گیرنده است، اما یک آگونیست ضعیف دلتا میباشد. آگونیستهای نسبی گیرنده مو، به گیرنده مومتصل شده و آن را فعال میکنند، اما این فعال کردن کمتر از آگونیستهای کامل صورت میپذیرد. به این معنا که با وجود اپیوئید بودن و داشتن عوارض خاص اپیوئیدها همچون سرخوشی و تضعیف سیستم تنفسی، حداکثر اثر آن کمتر از آگونیستهای کامل اپیوئید مانند هروئین و متادون است. به دلیل میل ترکیبی زیاد به گیرنده مو، با اپیوئیدهای دیگر رقابت میکند و اثرات آنها را بلاک میکند، و موجب جدا شدن مورفین، متادون، و اپیوئیدهای دیگر از گیرنده میگردد. به همین دلیل در بیماری که در بدنش مورفین وجود دارد، ایجاد علائم ترک میکند. دیگر آگونیستهای گیرنده مو نمیتوانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کنند، و بنابراین نمیتوانند اثر آگونیستی اپیوئید روی گیرندهای مو داشته باشند که قبلاً توسط بوپرنورفین اشغال شده است. این مسئله در مورد آنتاگونیستهای گیرنده مو نیز صادق است، یعنی نالوکسان و دیگر آنتاگونیستهای گیرنده مو نمیتوانند بوپرنورفین را از گیرنده جدا کرده و ایجاد علائم ترک کنند. سرعت آهسته جدا شدن بوپرنورفین از گیرنده مو مسئول مدت اثر طولانی آن، ایمن بودن در مصرف مقادیر زیاد و وابستگی فیزیکی کم است. به همین جهت میتوان آن را یک بار در روز، یک روز در میان یا با فاصله های طولانیتر تجویز نمود. بوپرنورفین در دوزهای پایین به اندازه کافی اثرات آگونیستی اپیوئید دارد و بنابراین موجب از بین رفتن علائم ترک میگردد. (در عمل این دارو در دوزهای پایین چندین برابر از مورفین قوی تر است). با افزایش دوز دارو، اثرات آگونیستی آن به صورت خطی افزایش می یابد تا جایی که به سطح ثابت میرسد و پس از آن افزایش دوز دارو با افزایش اثرات آن همراه نیست. این پدیده را " اثر سقف (ceiling effect)" مینامند. به همین دلیل در مقایسه با آگونیستهای کامل اپیوئید خطر کمتری از نظر سوء مصرف، وابستگی و

عوارض جانبی دارد. بوپرنورفین در دوزهای بالاتر، مانند یک آنتاگونیست عمل میکند، یعنی گیرنده ها را اشغال میکند، ولی آنها را فعال نمیکند، و همزمان آگونیستهای کامل را از گیرنده های خود جدا میکند یا آنها را بلاک میکند .

علاوه بر این، بوپرنورفین دارای اثر آگونیستی بر روی گیرنده-ORL ۱ می باشد که به اثر ضد درد دارو کمک می کند و در عین حال عوارض جانبی مانند یبوست را کاهش می دهد. توانایی منحصر به فرد بوپرنورفین در داشتن اثر آگونیسم نسبی در گیرنده مو، در مقایسه با آگونیسمهای کامل گیرنده مو (اکسی کدون، مورفین و فنتانیل) به این دارو اجازه می دهد تا بدون عوارض جانبی شدید مانند دپرسیون تنفسی، بی دردی ایجاد کند. در مورد بوپرنورفین، ساختار و موقعیت اتصال دارو امکان اتصال قوی را در مقایسه با سایر مخدرها مانند هیدرومورفون، مورفین، فنتانیل و اکسی کدون فراهم می کند. علاوه بر میل ترکیبی قوی، بوپرنورفین با تفکیک کندتر، از محل اتصال خود از گیرنده ها جدا می گردد که منجر به بی دردی طولانی تر در مقایسه با سایر داروهای مخد می شود.

بوپرنورفین از نظر ساختاری مشابه مورفین است، اما تقریباً ۳۳ برابر قوی تر از مورفین می باشد (در دوزهای کم). در حالی که فنتانیل به سرعت از گیرنده های مو جدا می شود (نیمه عمر ۶٫۸ دقیقه)، بوپرنورفین میل ترکیبی بالاتری دارد و نیمه عمر ۱۶۶ دقیقه است .

حجم توزیع بوپرنورفین ۲٫۸ لیتر بر کیلوگرم و کلیرانس آن ۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه است. بوپرنورفین به میزان ۹۶٪ اتصال پروتئینی دارد. متابولیسم آن کبدی و از طریق آنزیم CYP ۳A۴ است، و متابولیت های آن شامل نوربوپرنورفین، بوپرنورفین-۳-گلوکوکورونید و نوربوپرنورفین-۳-گلوکوکورونید است. هر دو متابولیت گلوکوکورونید از نظر بیولوژیکی فعال هستند و ممکن است در فارماکولوژی کلی بوپرنورفین نقش داشته باشند.

بوپرنورفین برای درمان درد حاد و مزمن و به میزان بسیار کمتری، درد نوروپاتی، تحت ارزیابی های بالینی قرار گرفته است. بوپرنورفین برای درمان درد متوسط تا شدید تجویز می شود. دوزهای ۰٫۳ میلی گرم بوپرنورفین معمولاً برای ایجاد بی دردی تقریباً معادل ۱۰ میلی گرم مورفین در نظر گرفته می شوند، زمانی که هر دو دارو به صورت تزریقی تجویز شوند. وقتی دوزهای واحد بوپرنورفین (۰٫۳ میلی گرم) که به صورت عضلانی تجویز می شوند و مورفین (۱۰ میلی گرم) مقایسه شدند، مشخص شد که بوپرنورفین مدت اثر طولانی تری دارد.

برخلاف آگونیست های کامل اپیوئیدی مو، در دوزهای بالاتر، اثرات فیزیولوژیکی و ذهنی بوپرنورفین، از جمله سرخوشی، به یک سطح ثابت می رسند. این سقف ممکن است پتانسیل سوء مصرف را محدود کند و منجر به حاشیه ایمنی وسیع تری شود .

عوارض جانبی شایع پس از تجویز بوپرنورفین ممکن است شامل آرام‌بخشی، حالت تهوع و/یا استفراغ، سرگیجه و سردرد باشد.

به نظر می‌رسد نالوکسان در معکوس کردن اثرات اپیوئیدی بوپرنورفین نسبتاً بی‌اثر است (علی‌رغم میل ترکیبی بالای نالوکسان برای گیرنده مو) و این به دلیل میل ترکیبی حتی قوی‌تر بوپرنورفین به این گیرنده است. در انسان، یک اثر سقف با بوپرنورفین برای سرکوب تنفسی نشان داده شده است، اما برای تسکین درد خیر. در حالی که نشان داده شده است که بوپرنورفین باعث کند شدن حرکات روده می‌شود، احتمالاً این کار را کمتر از مورفین انجام می‌دهد. مهم‌تر از همه، یبوست به عنوان یک عارضه جانبی ممکن است شدت کمتری داشته باشد. بوپرنورفین همچنین فشار کمی یا هیچ فشاری بر مجاری پانکراس و صفراوی وارد نمی‌کند، که آن را از این نظر از مورفین متمایز می‌کند. در مقایسه با سایر مواد افیونی، بوپرنورفین باعث سرکوب سیستم ایمنی کم یا هیچ می‌شود. به عنوان یک دارو، بوپرنورفین در نارسایی کلیوی تجمع نمی‌یابد و توسط همدیالیز حذف نمی‌شود. این بدان معناست که اثر ضد درد آن تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد، و این امر آن را به طور بالقوه از نظر بالینی در این شرایط مفید می‌کند.

در افرادی که وابسته به مواد اپیوئیدی نیستند، مصرف بوپرنورفین موجب اثرات آگونیستی اپیوئیدی می‌شود. هرچند این علائم از آگونیست خالص اپیوئیدی کمتر است. این اثرات با دوزهای بالاتر بوپرنورفین، بیشتر بوده و مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند.

تجویز مکرر بوپرنورفین، در فرد ایجاد وابستگی می‌کند، اما به دلیل نسبی بودن خاصیت آگونیستی، میزان این وابستگی بسیار کمتر از آگونیستهای کامل اپیوئیدها است. همچنین سندرم ترک بوپرنورفین، نسبت به آگونیستهای کامل، شدت کمتر و شروع کندتری دارد. بوپرنورفین نسبت به مورفین و هروئین، سرخوشی، رخوت و افت تنفسی کمتری ایجاد می‌کند. حتی دوزهای بالا، تا ۱۰۰ برابر دوزی که آنالژزی می‌دهد، ایجاد اثرات خطرناک تنفسی نمی‌کند.

اندیکاسیون‌ها:

- کنترل درد مزمن ناشی از سرطان و مواردی خاص از دردهای مزمن که با تشخیص پزشک معالج صاحب صلاحیت، نیاز به مصرف داروی مخدر می‌باشد (آرتروزهای شدید، دردهای ناشی از بعضی بیماریهای روماتولوژی، دردهای بیماران دچار ضایعات نخاعی، دردهای بعد از آمپوتاسیون اندامها، دردهای نوروپاتی شدید)

- درمان بیماران مبتلا به سوء مصرف مواد مخدر

کنتراندیکاسون های مطلق:

- حساسیت مفرط و شناخته شده به بوپرنورفین (آنافیلاکس یا آنژیوادم)
- دپرسیون شدید تنفسی (بویژه در شرایطی که بیمار تحت پایش نبوده یا تجهیزات احیا در دسترس نباشد)
- آسم برونشial حاد یا شدید (در شرایط بدون نظارت یا در غیاب تجهیزات احیا)
- انسداد شناخته شده یا مشکوک دستگاه گوارش، از جمله ایلئوس فلجی

کنتراندیکاسیون های نسبی:

- استفاده همزمان با بنزودیازپینها، الکل و سایر داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی
- بیماری شدید کبدی (سیروز، نارسایی کبدی) (نیاز به پایش دقیقتر و تنظیم دوز در دوره القاء بوپرنورفین دارد)
- سندروم سروتونین: در صورت مصرف همزمان با داروهای سروتونرژیک مانند ترامادول، ضدافسردگیهای سه حلقه ای، SSRIs و SNRIs خطر بروز سندروم سروتونین وجود دارد.
- طولانی شدن QT: در مصرف همزمان با داروهایی که اثرات مشابه قلبی دارند باید با احتیاط تجویز شود.
- مردهای مبتلا به هایپرتروفی خوش خیم پروستات
- هیپوتیرویدی
- کم کاری قشر آدرنال (آدیسون)

توصیه ها:

- این محصول فقط برای تزریق زیر جلدی (شکم یا پشت بازو) می باشد و باید از تزریق داخل وریدی، عضلانی یا داخل جلدی خودداری شود. تزریق داخل وریدی خطر قابل توجهی از آسیب جدی موضعی یا مرگ را به همراه دارد زیرا در تماس با مایعات بدن یک توده جامد تشکیل می دهد. انسداد، آسیب بافت موضعی و حوادث ترومبوآمبولیک، از جمله آمبولی ریوی تهدید کننده زندگی، در صورت تجویز داخل وریدی ممکن است رخ دهد. و بدین دلیل خیلی مهم است که فقط توسط پزشک یا پرسنل ارائه دهنده خدمات بهداشتی درمانی تهیه و تجویز و به بیمار تزریق گردد.

- خطر سوء مصرف با بوپرنورفین کمتر از متادون است اما با این حال می تواند باعث دپرسیون تنفسی گردد. در مصرف همزمان بوپرنورفین و بنزودیازپین مواردی از مرگ گزارش شده است. به دلیل اثرات آگونیستی اپیوئید، قابلیت سوء مصرف وجود دارد، به خصوص توسط افرادی که وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها ندارند .
- باید به بیمار توضیح داده شود که در شرایط بیماری های اورژانسی، پزشک درمانگر می بایست از مصرف بوپرنورفین توسط بیمار اطلاع حاصل کند. نیز در مورد خطر جدی مصرف همزمان با بنزودیازپینها، داروهای ضد افسردگی، الکل و داروهای آرام بخش و خواب آور، باید به بیمار هشدار داده شود.
- از آنجایی که بوپرنورفین میتواند بر توانایی های جسمی و ذهنی مورد نیاز برای انجام اعمالی همچون رانندگی، به خصوص در دوره القا اثر بگذارد، باید به بیمار توضیح داده شود که تا زمانی که از عدم تأثیر بوپرنورفین بر عملکرد خود مطمئن نشده است، از رانندگی و کار با وسایل خطرناک خودداری کند. همچنین درمورد احتمال افت فشارخون ارتوستاتیک باید به بیمار توضیح داد.
- باید به بیمار اطلاع داد که ممکن است برای چند هفته توده ای (Depot) در زیر پوست محل تزریق داشته باشد که به مرور زمان اندازه آن کاهش می یابد. بیمار نباید محل تزریق را بمالد یا ماساژ دهد. در صورتی که به هر دلیل نیاز به حذف (Depot) باشد، می توان آن را با جراحی تحت بی حسی موضعی ظرف ۱۴ روز پس از تزریق خارج کرد و این بیمار باید از نظر علائم و نشانه های ترک تحت نظر بوده و در صورت لزوم به طور مناسب درمان شود.
- احتمال بروز واکنشهایی در محل تزریق وجود دارد که معمولاً با درد، قرمزی و خارش بروز می کنند. احتمال واکنش های جدی در محل تزریق ممکن است با تجویز ناخواسته عضلانی یا داخل پوستی افزایش یابد .
- مواردی از نارسایی آدرنال بدنبال تزریق بوپرنورفین گزارش شده است که بیشتر بدنبال مصرف طولانیتر از یک ماه بروز می کند. بروز نارسایی آدرنال ممکن است شامل علائم و نشانه های غیر اختصاصی از جمله حالت تهوع، استفراغ، بی اشتها، خستگی، ضعف، سرگیجه و فشار خون پایین باشد. در صورت شک به نارسایی آدرنال، باید تشخیص را در اسرع وقت با آزمایش تأیید کرده و در صورت تشخیص نارسایی آدرنال، باید دوزهای جایگزین فیزیولوژیکی کورتیکواستروئیدها تجویز شود.
- بوپرنورفین یک آگونیست نسبی در گیرنده مو-اپیوئیدی است و مصرف مزمن آن وابستگی فیزیکی از نوع اپیوئیدی ایجاد می کند که با علائم و نشانه های ترک پس از قطع ناگهانی مشخص می شود. سندرم ترک خفیف تر از سندرم ترک با آگونیست های کامل است و ممکن است با تأخیر شروع شود. غلظت پلاسمایی بوپرنورفین

در حالت پایدار با گذشت زمان پس از آخرین تزریق به آرامی کاهش یافته و به طور متوسط به مدت ۲ تا ۵ ماه در سطوح درمانی باقی می ماند، بسته به دوز تجویز شده (به ترتیب ۱۰۰ یا ۳۰۰ میلی گرم). در مورد بیمارانی که تصمیم به قطع درمان با آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین می شود، باید از نظر علائم و نشانه های ترک تحت نظر بوده و در صورت نیاز، بوپرنورفین زیرزبانی را برای درمان ترک پس از قطع آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین در نظر گرفت.

- مواردی از هپاتیت سیتولیتیک و هپاتیت همراه با زردی در افرادی که بوپرنورفین دریافت می کنند، در کارآزمایی های بالینی و از طریق گزارش های عوارض جانبی پس از فروش مشاهده شده است. طیف ناهنجاری ها از افزایش گذرا و بدون علامت در ترانس آمینازهای کبدی تا گزارش های مورتی از مرگ، نارسایی کبدی، نکروز کبدی، سندرم هپاتورنال و انسفالوپاتی کبدی متغیر است. در بسیاری از موارد، وجود ناهنجاری های آنزیم کبدی از قبل موجود، عفونت با ویروس هپاتیت B یا هپاتیت C، مصرف همزمان سایر داروهای بالقوه هپاتوتوکسیک و مصرف مداوم مواد مخدر تزریقی ممکن است نقش علت یا کمکی داشته باشند. در موارد دیگر، داده های کافی برای تعیین علت ناهنجاری در دسترس نبود. قطع مصرف بوپرنورفین در برخی موارد منجر به بهبود هپاتیت حاد شده است، با این حال، در موارد دیگر نیازی به کاهش دوز نبوده است. این احتمال وجود دارد که بوپرنورفین نقش علت یا کمکی در ایجاد ناهنجاری کبدی داشته باشد. از این رو انجام آزمایش های عملکرد کبد، قبل از شروع درمان، توصیه می شود. نظارت ماهانه بر عملکرد کبد در طول درمان، به ویژه با دوز نگهدارنده ۳۰۰ میلی گرم، نیز توصیه می شود.

- در طول درمان با آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین، ممکن است موقعیت هایی پیش بیاید که بیماران نیاز به مدیریت درد حاد و یا بیهوشی داشته باشند. در صورت امکان، توصیه می شود این بیماران با یک مسکن غیر اپیوئیدی درمان شوند. بیمارانی که برای تسکین درد به درمان اپیوئیدی نیاز دارند، می توانند تحت نظر پزشک و با توجه ویژه به عملکرد تنفسی، با یک مسکن اپیوئیدی کامل با میل ترکیبی بالا درمان شوند. برای اثر ضد درد، ممکن است دوزهای بالاتری مورد نیاز باشد. بنابراین، احتمال سمیت با تجویز اپیوئید بیشتر است. اگر درمان اپیوئیدی به عنوان بخشی از بیهوشی مورد نیاز باشد، بیماران باید به طور مداوم تحت نظر باشند. درمان اپیوئیدی باید توسط افرادی که به طور خاص در استفاده از داروهای بیهوشی و مدیریت اثرات تنفسی اپیوئیدهای قوی، به ویژه ایجاد و حفظ راه هوایی باز و تهویه کمکی آموزش دیده اند، ارائه شود. توصیه های

فوق را برای هر بیماری که در ۶ ماه گذشته با آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین درمان شده است، نیز باید در نظر گرفت.

- مطالعات کامل QT با محصولات بوپرنورفین، طولانی شدن ≥ 15 میلی ثانیه را نشان داده‌اند. اما بعید است که بوپرنورفین در صورت استفاده به تنهایی در بیمارانی که عوامل خطر ندارند، باعث آریتمی شود. همچنین خطر ترکیب بوپرنورفین با سایر عوامل طولانی کننده QT مشخص نیست. اما توصیه می‌شود که در زمان اتخاذ تصمیمات بالینی هنگام تجویز آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین در مورد بیمارانی که عوامل خطری مانند هیپوکالمی، برادی کاردی، تبدیل اخیر از فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی احتقانی قلب، درمان با دیژیتال، طولانی شدن QT اولیه، سندرم QT طولانی تحت بالینی یا هیپومنیزیمی شدید دارند، این موضوع در نظر گرفته شود.
- بوپرنورفین ممکن است در بیماران سرپایی باعث افت فشار خون وضعیتی شود. و باید به بیمار و همراهان بیمار در این مورد توصیه های لازم را انجام داد.
- بوپرنورفین ممکن است فشار مایع مغزی نخاعی را افزایش دهد و باید در بیماران مبتلا به آسیب سر، ضایعات داخل جمجمه و سایر شرایطی که فشار مایع مغزی نخاعی ممکن است افزایش یابد، با احتیاط مصرف شود. بوپرنورفین می‌تواند باعث میوز و تغییر در سطح هوشیاری شود که ممکن است در ارزیابی بیمار اختلال ایجاد کند.
- نشان داده شده است که بوپرنورفین، مانند سایر مواد افیونی، فشار داخل صفراوی را افزایش می‌دهد و بنابراین باید با احتیاط برای بیماران مبتلا به اختلال عملکرد دستگاه صفراوی تجویز شود.
- بوپرنورفین می‌تواند باعث دپرسیون تنفسی شدید و احتمالاً کشنده در کودکانی شود که به طور تصادفی در معرض آن قرار می‌گیرند و بطور کلی در سن کمتر از ۱۸ سال توصیه به تجویز آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین نمی‌شود.
- تجویز و مصرف این دارو در طی دوران بارداری و شیردهی توصیه نمی‌شود.
- تجویز و مصرف این دارو در افراد بالای ۶۵ سال باید با احتیاط باشد.
- در بیماران مبتلا به اختلال و نارسایی در عملکرد کلیه، لازم نیست دوز داروی بوپرنورفین را تغییر داد و می‌توان آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین را تزریق کرد.
- تظاهرات بالینی مصرف بیش از حد بوپرنورفین بطور حاد، شامل مردمک‌های تنگ، آرام‌بخشی، افت فشار خون، افت قند خون، دپرسیون تنفسی و مرگ است. در صورت مصرف بیش از حد، وضعیت تنفسی و قلبی بیمار

باید به دقت تحت نظر باشد. هنگامی که عملکردهای تنفسی یا قلبی دچار اختلال می‌شوند، توجه اصلی باید به برقراری مجدد تبادل تنفسی کافی از طریق ایجاد راه هوایی باز و برقراری تهویه کمکی یا کنترل‌شده معطوف شود. اکسیژن، مایعات داخل وریدی، وازوپرسورها و سایر اقدامات حمایتی باید در صورت لزوم در نظر گرفته شوند. نالوکسان ممکن است برای مدیریت مصرف بیش از حد بوپرنورفین ارزشمند باشد اما دوزهای بالاتر از حد معمول و تجویز مکرر ممکن است ضروری باشد.

واکنش‌های نامطلوب:

- تضعیف تنفسی: ضعف تنفسی تهدیدکننده حیات به مراتب کمتر از زمانی است که یک آگونیست خالص گیرنده مو مانند متادون مصرف شود. با این حال این عارضه به خصوص در مصرف وریدی دارو برجسته می‌باشد. تعدادی از مرگ و میرهای گزارش شده در مورد بیماران بوده است که دارو را به صورت وریدی، به خصوص همراه با بنزودیازپین‌ها مورد سوء مصرف قرار داده‌اند. نیز در مصرف همزمان با دیگر تضعیف‌کننده‌های تنفسی مانند الکل و دیگر مواد مخدر این خطر افزایش می‌یابد. مصرف این دارو در بیماران مبتلا به اختلالات ریوی مانند بیماری انسدادی مزمن ریوی باید با احتیاط بیشتری صورت پذیرد. باید توجه داشت که به دلیل اشغال طولانی گیرنده‌های مو توسط بوپرنورفین، نالوکسان تضعیف تنفسی ناشی از آن را برطرف نمی‌کند.
- ضعف سیستم عصبی مرکزی: این عارضه نیز در صورت مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها، فنوتیازین‌ها، داروهای آرام بخش و خواب‌آور، الکل و دیگر تضعیف‌کننده‌های سیستم عصبی مرکزی با احتمال بیشتری اتفاق می‌افتد.
- وابستگی: تجویز مزمن دارو موجب وابستگی به دارو، از نوع وابستگی به مواد اپیوئیدی می‌شود، و در نتیجه قطع ناگهانی دارو علائم ترک ایجاد می‌گردد. سندرم ترک نسبت به سندرم ترک مواد مخدر، خفیف‌تر است و ممکن است دیرتر ظاهر شود.
- هپاتیت و مشکلات کبدی: در مطالعات، هپاتیت و زردی در بعضی از بیماران مبتلا به سوء مصرف مواد که تحت درمان با بوپرنورفین قرار می‌گیرند، گزارش شده است. اما ثابت نشده است که این مشکلات ربطی به مصرف بوپرنورفین داشته باشد. به نظر می‌رسد بین مصرف تزریقی بوپرنورفین و افزایش آنزیم‌های کبدی ارتباطی وجود داشته باشد. علائم کبدی، از افزایش موقتی و بدون علامت ترانس آمینازها تا نارسایی کبدی، نکروز، سندرم هپاتورنال و انسفالوپاتی کبدی گزارش شده است. در بسیاری از موارد وجود آنرمالیهای قبلی در آنزیم‌های کبدی، عفونت با ویروس هپاتیت B و C قبلی در آنزیم‌های کبدی، استفاده همزمان از داروهای با خاصیت

سمیت کبدی، و ادامه مصرف مواد غیرقانونی تزریقی ممکن است نقش کمک کننده ای در بروز مشکلات کبدی داشته باشند. بهتر است قبل از شروع درمان، تست های کبدی انجام شده و در طول درمان نیز به طور دوره ای چک گردد.

- واکنش های آلرژیک: شایع ترین علائم می تواند به صورت بروز بثورات پوستی، کهیر و خارش باشد. مواردی از برونکواسپاسم، ادم آنژیونورتیک، و شوک آنافیلاکتیک گزارش شده است.
- احساس مزه تلخ در دهان: در اغلب موارد مشکلی ایجاد نمی کند، اما گاهی به علت تحریک حالت تهوع ایجاد ناراحتی می کند.
- بوپرنورفین در آزمایشگاه فاصله QT را طولانی کرده ولی از نظر بالینی بی نظمی های قلبی یا طولانی شدن فاصله QT گزارش نشده است. به همین جهت در حال حاضر توصیه ای برای مانیتور نوار قلبی نمی شود.
- افت فشار خون وضعیتی و سنکوپ (مخصوصاً در بیماران سرپایی). در بیمارانی که توانایی حفظ فشار خون آنها قبلاً به دلیل کاهش حجم خون یا تجویز همزمان برخی داروهای سرکوب کننده سیستم عصبی مرکزی (مانند فنوتیازین ها یا بی هوش کننده های عمومی) مختل شده است، خطر بیشتری وجود دارد. این بیماران را باید پس از شروع یا تنظیم دوز بوپرنورفین، باید از نظر علائم افت فشار خون تحت نظر داشت .
- نارسایی آدرنال
- افزایش فشار مایع مغزی نخاعی
- افزایش فشار داخل صفاوی

عوارض جانبی:

- عوارض جانبی شامل اریتم و تورم و درد و واکنش های حساسیتی خفیف در محل تزریق و همچنین سردرد، یبوست، تهوع، استفراغ، خواب آلودگی، آرامبخشی (سدایشن)، سرگیجه و خستگی می باشد.

• تداخل های دارویی

- با داروهایی که متابولیسم آنها توسط سیستم سیتوکروم کبدی CYP 3A4 است، تداخل های مهم دارد. داروهایی که منع کننده سیستم سیتوکروم کبدی CYP 3A4 هستند، موجب افزایش سطح سرمی بوپرنورفین میشوند. بعضی از این داروها عبارتند از: کتوکونازول، فلوکونازول، آنتی بیوتیک های ماکرولیدی مانند اریترومايسين،

نفاذودون، گریپ فرویت، دیلتیازم، سرترالین، کینیدین، فلووکسامین، ضد افسردگیهای سه حلقه ای، آمیودارون، فلوکستین و SSRI های دیگر، مترونیدازول، امپرازول و وراپامیل.

- داروهایی که باعث القای این سیستم آنزیمی میشوند، موجب میگردند سطح بوپرنورفین در خون کاهش یابد. نمونه این داروها فنوباریتال، فنیوتین، کاربامازپین، دگزامتازون و ریفامپین هستند.
- تضعیف کننده های سیستم عصبی مرکزی: در صورت استفاده همزمان از داروهایی مانند ضد دردهای اپیوئیدی، باید دوز دارو را کاهش داد، داروهای MAOI، ضد افسردگیهای سه حلقه ای، بنزودیازپینها، فنوتیازینها، داروهای آرامبخش و خواب آور، الکل. حتی در بعضی از متون، به دلیل گزارش چند مورد مرگ در افراد سوء مصرف کننده بنزودیازپین، که تحت درمان با بوپرنورفین بودند، مصرف داروهای آرامبخش و خواب آور به عنوان منع نسبی برای درمان با بوپرنورفین عنوان شده است.

اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز:

۱. انجام آزمایشهای عملکرد کبد
۲. گرفتن یک شرح حال کامل از بیمار در مورد مصرف داروهای دیگر بصورت همزمان
۳. گرفتن شرح حال کامل از بیمار در مورد واکنشهای آلرژیک دارویی

اشکال دارویی:

این دارو در دوزهای ۱۰۰ میلی گرم/۰,۵ میلی لیتر بوپرنورفین موجود است. محلولی استریل، بی رنگ، زرد و یا کهربایی است که در یک سرنگ از پیش پر شده با سوزن ۲۰ گیج ارائه می شود.

دوز و نحوه تجویز:

ابتدا برای بیمار قرص زیرزبانی بوپرنورفین را با دوز ۲ میلی گرم در روز شروع کرده و بتدریج و براساس پایش بیمار دوز را طی یک هفته افزایش داده تا حداقل به دوز روزانه ۱۰-۸ میلی گرم بوپرنورفین زیرزبانی برسد و بیمار با این دوز کنترل درد قابل قبولی داشته باشد و زمانی که بیمار با این دوز به مدت یک هفته کنترل درد قابل قبول داشت سپس می توان آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین ۱۰۰ میلی گرم را بصورت زیر جلدی برای بیمار تزریق کرد و در صورت نیاز هر ۲۶ الی ۳۰ روز تزریق این آمپول را تکرار کرد. لازم به ذکر است که با نظر و تشخیص پزشک معالج، در صورتیکه دوز روزانه مورد نیاز

برای کنترل مطلوب درد ۵-۴ میلیگرم در روز باشد می توان نصف آمپول ۱۰۰ میلیگرم (یعنی ۵۰ میلیگرم) را به بیمار تزریق کرد.

پس از تزریق آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین ، باید بیماران در مراکز درمانی تحت نظر باشند تا نشانه های تشدید علائم ترک یا آرام بخشی ارزیابی شود و یا اینکه علائم بیماران باید قبل از ترخیص از مراکز درمانی پایدار یا رو به بهبود باشد. از این رو نباید توسط خود بیمار و یا در مورد بیماران سرپایی این آمپول تزریق گردد. تزریق آمپول پیوسته رهش بوپرنورفین باید در بیماران بستری یا بستری موقت انجام پذیرد. لذا نمیتوان این آمپول را در داروخانه های سرپایی و داروخانه های سطح شهر توزیع کرد و پیشنهاد می گردد که توسط داروخانه بیمارستانها و مراکز درمانی دارای امکانات بستری موقت (بصورت منتخب) و با تجویز پزشکان رشته های ذیل برای بیماران تهیه و تجویز گردد.

افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز دارو:

این آمپول می تواند توسط پزشکان متخصص رادیوانکولوژی، اعصاب و روان، و فوق تخصص های هماتوانکولوژی، و فلوشیپ های درد و طب تسکینی تجویز گردد.

نکته: با توجه به پیچیدگی فرآیند تجویز داروی مذکور و لزوم رعایت بازه زمانی مصرف داروی خوراکی قبل از تزریق آمپول، پزشکان متخصص نورولوژی، ارتوپدی، جراح مغز و اعصاب و فوق تخصص روماتولوژی در فهرست افراد صاحب صلاحیت ارجاع بیماران به گروههای صاحب صلاحیت تجویز قرار می گیرند.

لازم به ذکر است که محل تزریق زیر جلدی باید بین دوزهای ماهانه جابجا شود و هر ماه در یک محل ثابت تزریق نگردد.

- Pe Scott M. Fishman, Jane C. Ballantyne, James P. Rathmell. Bonica's Management of Pain. ٨th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; ٢٠١٨.
- Stephen B. McMahon, Martin Koltzenburg, Irene Tracey, Dennis C. Turk. WALL AND MELZACK'S TEXTBOOK OF PAIN. ٦th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; ٢٠١٣.
- U.S. Food and Drug Administration. (٢٠٢٥). Buprenorphine prescribing information [PDF]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/٢٠١٨١٩/٢٠٢٥s٠٣١1bl.pdf
- Dwarkadas K. Baheti, Sanjay Bakshi, Sanjeeva Gupta, Ragbhir S. P. Gehdoo. Symptom Oriented Pain Management. ٢th Edition. London: Jaypee Brothers Medical Publishers; ٢٠١٨.
- Yury Khelemsky, Anuj Malhotra, Karina Gritsenko. Academic Pain Medicine. Switzerland: Springer; ٢٠١٩.
- Gary J. McCleane. Pain Management Expanding the Pharmacological Options. Chichester: Wiley-Blackwell; ٢٠٠٨.
- Alistair Gray. Jane Wright. Vincent Goodey. Lynn Bruce. Injectable Drugs Guide. Chicago: Pharmaceutical Press; ٢٠١١.
- Claudia D. Spies, Benno Rehberg, Stephan A. Schug, Gunnar Jaehnichen, Sarah J. Harper. Pocket Guide Pain Management. Berlin: Springer; ٢٠٠٨.
- Fishman MA, Kim PS. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. Curr Pain Headache Rep. ٢٠١٨ Oct ٥;٢٢(١٢):٨٣. doi: ١٠.١٠٠٧/s٢-٠٧٣٢-٠١٨-١١٩١٦. PMID: ٣٠٢٩١٥٧١.
- WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. ١ January ٢٠١٩. ISBN ٠-١٥٥-٣٩-٤-٩٢-٩٧٨.
- Vanessa Loukas, Andrea Jodat, Colleen T. LaBelle. Buprenorphine Extended-Release Injection Implementation Guide. Boston Medical Center. ٢٠٢٤.
- Gregory D. Rudolf, Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain, Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, Volume ٣١, Issue ٢, ٢٠٢٠, Pages ٢٠٤-١٩٥, <https://doi.org/١٠.١٠١٦/j.pmr.٢٠٢٠.٠٢.٠٠١>.

- Vu PD, Bansal V, Chitneni A, Robinson CL, Viswanath O, Urits I, Kaye AD, Nguyen A, Govindaraj R, Chen GH, Hasoon J. Buprenorphine for Chronic Pain Management: a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2023 Dec;27(12):820-833. doi: 10.1007/s12688-023-11916. Epub 2023 Oct 28. PMID: 37897092.
- Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. [Updated 2023 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Dalal S, Chitneni A, Berger AA, Orhurhu V, Dar B, Kramer B, Nguyen A, Pruitt J, Halsted C, Kaye AD, Hasoon J. Buprenorphine for Chronic Pain: A Safer Alternative to Traditional Opioids. *Health Psychol Res.* 2021 Aug 6;9(1):27231. doi: 10.1037/29660c.27231. PMID: 34746493; PMCID: PMC8067798.
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 2016.
- Suhani Dalal, Ahish Chitneni, Amnon A. Berger, Vwaire Orhurhu, Bilal Dar, Bennett Kramer, et al. Buprenorphine for Chronic Pain: A Safer Alternative to Traditional Opioids. *Health Psychology Research.* 2021;9(1). doi:10.1037/29660c.27231.