

Rola metadonu w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

The role of methadone in pain treatment in cancer patients

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Metadon należy do grupy analgetyków opioidowych III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*). U chorych na nowotwory metadon jest najczęściej stosowany w zamianie opioidów, przy niedostatecznej analgezji i nasilonych objawach niepożądanych podczas leczenia innymi opioidami: fentanylem, buprenorfiną, morfiną i oksykodonem. Rzadziej rozważa się podawanie metadonu jako pierwszego silnego analgetyku opioidowego. Coraz częściej metadon jest dodawany do innych opioidów przy braku skutecznej analgezji.

Metadon wykazuje specyficzne własności farmakodynamiczne i farmakokinetyczne w porównaniu z innymi opioidami. Do zalet leku można zaliczyć wielokierunkowe działanie przeciwbólowe i sugerowaną wysoką skuteczność w bólu neuropatycznym, wysoką biodostępność po podaniu drogą doustną i doodbytniczą, długi czas trwania analgezji, brak aktywnych metabolitów, wydalanie głównie drogą przewodu pokarmowego, a także niski koszt leczenia. Wśród wad leku wymienia się trudny do przewidywania, długi i zmienny okres półtrwania leku, co może prowadzić do kumulacji i wystąpienia objawów niepożądanych, metabolizm przy udziale cytochromu P-450, co powoduje ryzyko licznych interakcji lekowych, możliwość wydłużenia odcinka QT, trudności w przeliczaniu dawek innych opioidów na metadon i dawkowaniu leku. Wymienione zalety, zwłaszcza wysoka skuteczność analgetyczna, niskie koszty leczenia i brak istotnego efektu immunosupresyjnego, powodują, iż metadon jest ważną alternatywą bądź uzupełnieniem terapii innymi opioidami. Leczenie metadonem powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w terapii bólu przewlekłego.

W artykule opisano własności farmakodynamiczne i farmakokinetyczne metadonu, zasady przeliczania dawek innych opioidów na metadon i dawkowania leku. Dokonano przeglądu badań klinicznych metadonu w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i własnych doświadczeń zaproponowano sposób przeliczania dawek innych opioidów na metadon i dawkowania leku.

Słowa kluczowe: analgetyki opioidowe, ból nowotworowy, leczenie bólu, metadon, zamiana opioidów.

Abstract

Methadone belongs to step 3 opioid analgesics of the World Health Organization (WHO) analgesic ladder. Methadone is most frequently used in cancer pain when fentanyl, buprenorphine, morphine and oxycodone fail or cause severe adverse effects. Less frequently methadone is considered as a first strong opioid with more frequent use as an addition to other opioids when analgesia is unsatisfactory.

Methadone displays specific pharmacodynamic and pharmacokinetic properties comparing to other opioids. Methadone advantages include multimode analgesia and suggested high efficacy in neuropathic pain, high oral and rectal bioavailability, long-lasting analgesia, lack of active metabolites, excretion mainly with faeces and low cost. Methadone disadvantages are difficult to predict, long and changeable plasma half-life which may lead to accumulation and adverse effects, metabolism through cytochrome P-450, which may lead to many drug interactions, possibility of QT interval prolongation, difficulties in establishing equianalgesic dose ratio with other opioids and methadone dosing. The mentioned advantages of methadone, especially high analgesic efficacy, low cost of the treatment and lack of significant immunosuppressive effect causes that methadone is an important alternative or complement to other opioids. However, methadone treatment should be provided by physicians experienced in chronic pain therapy.

In the article basic pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of methadone, equianalgesic dose ratio calculation with other opioids and methadone dosing guidelines were described. A review of clinical studies of methadone in cancer pain patients was performed. On the base of literature review and own experience equianalgesic dose ratio of other opioids and methadone dosing guidelines were proposed.

Key words: opioid analgesics, cancer pain, pain treatment, methadone, opioid switch.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel./faks +48 61 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

WPROWADZENIE

Leczenie farmakologiczne bólu u chorych na nowotwory polega głównie na stosowaniu opioidów, samodzielnie bądź razem z analgetykami adiuwantowymi (koanalgetykami), według schematu drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) [1–5]. Najczęściej opioidy podaje się drogą doustną lub przezskórną, które są zwykle skuteczne i wygodne dla chorego. U osób z bólem o silnym lub bardzo silnym natężeniu zazwyczaj podawane są analgetyki opioidowe III stopnia drabiny analgetycznej WHO. Według zaleceń Europejskiego Stowarzyszenia Opieki Paliatywnej (*European Association of Palliative Care – EAPC*) lekami pierwszego rzutu z tej grupy, podawanymi najczęściej drogą doustną, są morfina i oksykodon (wraz z niedostępnym w Polsce hydromorfonem) [6].

W Polsce podstawowym opioidem III stopnia drabiny analgetycznej WHO pozostaje morfina. Coraz więcej pozytywnych polskich doświadczeń dotyczy również leczenia oksykodonom [7]. Często stosowane są również opioidy podawane drogą transdermalną. Przezskórny fentanyl może stanowić alternatywę dla morfiny u chorych z nasilonym zaparciem stolca [8–10], jednak lek ten stosowany jako jedyny opioid okazuje się mało skuteczny w leczeniu zespołów bólu neuropatycznego. Innym interesującym i coraz częściej stosowanym analgetykiem opioidowym jest buprenorfina [11]. W ostatnich latach lek ten jest często podawany drogą przezskórną, dzięki pozytywnym badaniom, szczególnie u chorych z komponentem neuropatycznym bólu [12]. Do tej pory nie ma polskich doświadczeń w stosowaniu hydromorfonu z powodu niedostępności leku.

Wymienione opioidy u większości leczonych chorych, stosowane umiejętnie wraz z koanalgetykami (adiuwantami analgetycznymi), najczęściej zapewniają właściwą analgezję. Niekiedy, pomimo właściwego zwiększania dawek opioidu, analgezja pozostaje niedostateczna lub pojawiają się nasilone objawy niepożądane bądź obie cechy równocześnie. Wszystkie trzy sytuacje mogą stanowić wskazanie do próby zamiany

albo równoczesnego leczenia dwoma opioidami. Lekiem o wysokiej skuteczności, zwłaszcza u chorych z bólem neuropatycznym, pozostaje metadon [13].

METODY ZWIĘKSZANIA SKUTECZNOŚCI LECZENIA ANALGETYKAMI OPIOIDOWYMI. ZAMIANA OPIOIDÓW

W celu złagodzenia objawów niepożądanych i poprawy analgezji podczas leczenia opioidami można zastosować kilka metod terapii. Jednym ze sposobów jest podawanie adiuwantów analgetycznych, poprawiających analgezję w określonym rodzaju bólu i stosowanie leków wspomagających, łagodzących objawy niepożądane [14]. Inną metodą postępowania jest zmiana drogi podania opioidu z doustnej lub transdermalnej na podskórną lub dożylną [15]. Metodę, która do tej pory nie została jednoznacznie oceniona w kontrolowanych badaniach klinicznych, stanowi dodanie drugiego opioidu (określane jako półrotacja), np. niskiej dawki morfiny do przezskórnego fentanylu [16]. Innym podejściem jest równoczesne podawanie analgetyku opioidowego i ketaminy [17]. Kolejną metodą jest zamiana (rotacja) opioidowa [18]. Poprawę skuteczności i lepszą tolerancję leczenia można uzyskać, podając analgetyk opioidowy drogą zewnątrzoponową lub podpajęczynówkową, zwykle razem ze środkami o działaniu miejscowo znieczulającym [19]. W ostatnich latach sugeruje się poprawę skuteczności analgetycznej poprzez dodanie do opioidu małej dawki antagonisty opioidowego (naloksonu) [20].

Wybór postępowania zależy od wielu czynników. Problemem pozostaje fakt, że do tej pory nie ustalono jednoznacznie, która z wymienionych metod leczenia jest z jednej strony najbardziej skuteczna, a z drugiej wywołuje najmniej działań niepożądanych i pozostaje najmniej uciążliwa dla chorych. Jedną z metod postępowania stanowi zamiana opioidów (ZO), co często pozwala na poprawę efektu przeciwbólowego i złagodzenie nasilonych objawów niepo-

żądanym występujących podczas terapii analgetykami opioidowymi [21]. Teoretyczne uzasadnienie dla ZO obejmuje niepełną tolerancję krzyżową pomiędzy poszczególnymi opioidami, genetycznie uwarunkowane różnice w powinowactwie i aktywacji poszczególnych rodzajów receptorów przez różne opioidy, tolerancję, która rozwija się niezależnie dla analgezji i objawów niepożądanych oraz poszczególnych podtypów receptorów, różne mechanizmy działania poszczególnych opioidów (wpływ na poszczególne receptory opioidowe, receptory NMDA i układ zstępujący hamowania bólu), indywidualne różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice poszczególnych opioidów i możliwości interakcji z innymi lekami [18, 21, 22].

Oprócz często obserwowanych korzyści ZO może powodować liczne problemy. Są one najczęściej związane z koniecznością wyboru innego opioidu, ustaleniem właściwego sposobu przeliczania dawek i optymalnego dawkowania. Zauważmy przy tym, że w chwili obecnej nie posiadamy rzetelnej wiedzy, która pozwalałaby na skuteczne przewidywanie efektów analgetycznych i objawów niepożądanych, występujących po zmianie opioidu, co może być powodem braku zadowalającej analgezji i pojawienia się lub nawet nasilenia dotychczas obserwowanych objawów niepożądanych [23]. Ponadto do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych, które porównywałyby skuteczność ZO i innych, wymienionych powyżej metod postępowania mających na celu poprawę analgezji i złagodzenie objawów niepożądanych opioidów. Opublikowane dane wskazują, że skuteczność ZO sięga 65–80% poddawanych tej procedurze chorych [21, 24]. Postępowaniem o podobnej skuteczności (poprawa analgezji i/lub złagodzenie objawów niepożądanych u ok. 70% chorych) jest zmiana drogi podawania opioidu z doustnej lub przezskórnej na podskórną, dożylną lub dokanałową [15, 19]. Do innych metod, które zwiększają skuteczność farmakoterapii bólu, można zaliczyć dołączenie do stosowanego opioidu ketaminy [17]. Postępowanie to, choć u wielu chorych skuteczne, często jednak wiąże się ze znacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych [25]. W ostatnich latach podejmowane są także próby równoczesnego podawania drugiego analgetyku opioidowego [16] lub też stosowania razem z analgetykiem opioidowym małych dawek antagonisty [20]. Obie te metody wydają się obiecujące, do tej pory jednak nie ma rzetelnych badań klinicznych dotyczących ich skuteczności.

METADON

W praktyce klinicznej metadon jest najczęściej stosowany u chorych poddawanych procedurze ZO, u których nie uzyskano skutecznej analgezji podczas

leczenia innymi opioidami (najczęściej są to morfina lub przezskórny fentanyl) i/lub wystąpiły nasilone, niepodatne na leczenie wspomagające objawy niepożądane podczas stosowania wymienionych opioidów. Drugim, znacznie rzadszym postępowaniem jest podawanie metadonu jako pierwszego silnego opioidu u chorych, u których nie uzyskano skutecznej analgezji podczas leczenia analgetykami II stopnia drabiny analgetycznej WHO bądź analgetykami nieopiodowymi.

Metadon (Hoechst 10820) został zsyntetyzowany w 1938 r. przez dwóch lekarzy: Maxa Bockmühla i Gustava Ehrharta I. G. Farbenindustrie w Hoechst-Am-Main w Niemczech, którzy opatentowali lek w 1941 r. Początkowo metadon nazywał się Polamidon lub Palamidon. Po rozpoczęciu produkcji leku przez amerykańską firmę Eli Lilly zmieniono jego nazwę na Dolophine (pochodząca od słów *dolor* – ból i *fin* – koniec). Nazwa metadon (ang. *methadone*) pochodzi od fragmentów nazwy chemicznej leku: 6-dimetylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone [26].

Od połowy lat 60. ubiegłego wieku metadon jest często stosowany na świecie jako leczenie substytucyjne w terapii uzależnienia psychicznego od opioidów. W Polsce metadon został zarejestrowany w 1997 r. jako lek stosowany w terapii zespołu abstynencji od alkaloidów opium i leczenia substytucyjnego uzależnień od heroiny i morfiny, wyłącznie w ramach specjalnych programów leczenia substytucyjnego i również jako lek drugiego rzutu w leczeniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po zabiegach chirurgicznych. Lek jest dostępny w postaci syropu, w opakowaniach o stężeniu 0,1% (1 ml syropu zawiera 1 mg chlorowodoru metadonu). Opakowania leku po 5, 10 i 20 ml przeznaczone są do lecznictwa otwartego, większe – zawierające 100 i 1000 ml metadonu – do lecznictwa zamkniętego. Metadon zapisywany jest na receptę z wtórnikiem, jest lekiem refundowanym. Istotny problem stanowi brak ampulek metadonu przeznaczonych do podawania drogą pozajelitową [27].

Wskazanie do podawania metadonu stanowi ból (zwykle somatyczny, kostny i neuropatyczny) u chorych na nowotwory, oporny na leczenie innymi, silnymi opioidami (morfina, przezskórnym fentanylem lub buprenorfina, oksykodonem). Ponadto mogą to być pacjenci z nasilonymi objawami niepożądanymi, najczęściej obserwowanymi podczas podawania innych opioidów: objawy neurotoksyczne (senność, splątanie, hiperalgezja, mioklonie), nudności i zaparcie stolca. Drugą grupę osób, u których można podawać metadon, stanowią pacjenci z zaburzeniami funkcji nerek. Rzadziej mogą to być chorzy, u których słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina) bądź analgetyki nieopiodowe nie spowodowały skutecznej analgezji.

Przeciwwskazanie do podawania metadonu, podobnie jak w przypadku stosowania morfiny, sta-

nowią niewydolność oddechowa, splątanie, zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego oraz równoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy [28]. Zaleca się ostrożne podawanie leku u chorych z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [29].

FARMAKODYNAMIKA I FARMAKOKINETYKA METADONU

Metadon stanowi racemat izomerów prawoskrętnego i lewoskrętnego. Enancjomer prawoskrętny (D-metadon) wykazuje głównie działanie przeciwkaszlowe (także przeciwbólowe), a lewoskrętny (L-metadon) powoduje analgezję (działa przeciwbólowo ok. 2-krotnie silniej niż związek racemiczny). W Polsce dostępny jest wyłącznie racemat metadonu, natomiast w niektórych krajach (np. w Niemczech) dostępny jest L-metadon [30].

Metadon wykazuje potrójny mechanizm działania: aktywuje receptory opioidowe μ , κ i δ (L-metadon), wykazuje umiarkowane działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA (oba enancjomery) oraz hamuje wychwyt zwrotny – głównie serotoniny i w mniejszym stopniu noradrenaliny – w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (D-metadon) [31–33]. Wielokierunkowe mechanizmy działania analgetycznego metadonu mogą wyjaśniać obserwowaną w badaniach eksperymentalnych [34] i u chorych większą skuteczność przeciwbólową oraz wolniejszy rozwój tolerancji na efekty analgetyczne leku, w porównaniu z morfiną [35]. Różnice w analgezji i nasileniu objawów niepożądanych w porównaniu z morfiną są także wyjaśniane większym powinowactwem metadonu do receptorów δ [26].

Metadon jest wysoce lipofilną zasadą, która wykazuje dużą objętość dystrybucji ($4,1 \pm 0,65$ l/kg) i wysokie powinowactwo do tkanek, gdzie po wielokrotnym podaniu ulega kumulacji (płuca, wątroba, nerki). Wysokie powinowactwo do tkanek, z następczym powolnym uwalnianiem do osocza, powoduje wydłużony okres półtrwania leku. Metadon ulega kumulacji w tkankach przy wielokrotnym podaniu, a następnie podczas dalszego etapu leczenia powstaje równowaga pomiędzy częścią leku związaną w tkankach, która „utrzymuje się” i pozostaje w równowadze z lekiem znajdującym się w osoczu. Niewielka ilość leku znajduje się w surowicy, gdzie metadon wiąże się w 60–90% z białkami osocza, głównie z kwaśną α 1-glikoproteina. Wysoki procent wiązania z białkami może być również jednym z powodów dłuższego utrzymywania się leku w surowicy. U chorych na nowotwory wolna frakcja metadonu jest niższa, z powodu zwiększenia stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny [36]. Biodostępność leku po podaniu drogą doustną waha się w granicach 80–90% [37, 38]. War-

to zauważyć, że stężenie wolnego metadonu w osoczu nie zawsze koreluje z efektem analgetycznym, co prawdopodobnie wynika z tego, że stężenie leku w surowicy nie oddaje stężenia leku znajdującego się w okolicy receptorów [39].

Metadon jest wykrywany w surowicy po ok. 30 min od podania drogą doustną, maksymalne stężenie obserwuje się po ok. 4 godz. od podania leku. Okres półtrwania wynosi średnio 24 godz., ale mieści się w zakresie 8–120 godz., analgezja utrzymuje się średnio przez 6–12 godz. Po podaniu leku drogą doustną następuje szybka faza dystrybucji z okresem półtrwania wynoszącym 14 ± 6 godz., a następnie wtórna faza eliminacji z okresem półtrwania 55 ± 27 godz. i faza przewlekła z okresem eliminacji $22,5 \pm 7$ godz. [37]. Po podaniu metadonu drogą parenteralną okres półtrwania wynosi 2–3 godz. w fazie dystrybucji i 15–60 godz. w fazie eliminacji [38]. Należy podkreślić, że okres półtrwania leku w surowicy jest osobniczo bardzo zmienny. Wielokrotne podawanie metadonu może prowadzić do kumulacji leku z powodu rozbieżności pomiędzy okresem półtrwania w surowicy a czasem analgezji. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku podeszłym, u których okres półtrwania leku może ulec wydłużeniu nawet do 120 godz. Czas do uzyskania stałego poziomu leku wynosi 2–5 dni [39].

Metadon jest metabolizowany głównie przy udziale enzymów mikrosomalnych w wątrobie, w mniejszym stopniu w ścianie jelita, poprzez reakcję *N*-detylacji do 2 głównych, nieaktywnych metabolitów (M1 i M2). Metadon może powodować indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby i przez to szybszy metabolizm leku, co może prowadzić do konieczności zwiększania dawek podczas długotrwałego leczenia. Lek jest wydalany głównie przez przewód pokarmowy, w niewielkim stopniu (do 20%) przez nerki. Metadon nie ulega usunięciu podczas hemodializy [36].

Wymienione własności stanowią o dość korzystnym profilu działań niepożądanych metadonu. Istotny jest brak aktywnych metabolitów, które mogą wywoływać objawy neurotoksyczne występujące np. podczas leczenia morfiną (senność, splątanie, pobudzenie, drgawki miokloniczne, alodynia, hiperalgezja, ból paradoksalny), zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności nerek [40]. W niektórych badaniach obserwowano mniej nasilone zaparcie stolca w porównaniu z występującymi przy zażywaniu morfiny, z powodu słabszego działania obwodowego metadonu [41, 42]. Inną zaletą może być mniejsze natężenie nudności i wymiotów, co wynika z łatwiejszego przenikania leku przez barierę krew–mózg i w konsekwencji z szybszego zahamowania ośrodkowego wymiotnego [43]. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, aby pamiętać o długim okresie półtrwania metadonu (nawet do kilkudziesięciu godzin), co odgrywa istotną rolę u chorych z depresją oddychania wywołaną metadonem i wiąże się z koniecznością stosowania naloksonu,

podawanego w powtarzanych dawkach frakcjonowanych lub w ciągłej infuzji dożylniej [44]. Porównanie farmakokinetyki metadonu i morfiny przedstawiono w tabeli 1.

INTERAKCJE METADONU Z INNYMI LEKAMI

Metadon jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P-450. Do niedawna uważano, że głównym enzymem metabolizującym metadon pozostaje CYP3A4, w mniejszym stopniu CYP1A2 i CYP2D6. Ostatnio przeprowadzone badania wskazują jednak, że główna rola przypada enzymowi CYP2B6 [46], z istotną rolą enzymu CYP3A4 [47] i mniejszą CYP2D6. Powoduje to istotne interakcje metadonu z innymi lekami, które hamują lub zwiększają aktywność wymienionych izoenzymów, a zwłaszcza CYP3A4 i CYP2B6. Istotne znaczenie praktyczne mogą mieć interakcje metadonu z lekami przeciwwirusowymi, metabolizowanymi drogą enzymu CYP2D6, zwłaszcza u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS). Inne badania wskazują, że aktywność P-glikoproteiny nie wpływa istotnie na wchłanianie metadonu z jelit [48].

Leki przeciwgrzybicze, przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), blokery receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej, niektóre antybiotyki, benzodwiazepiny, dekstropropoksyfen, sok grejpfrutowy i jednorazowe spożycie alkoholu powodują zahamowanie metabolizmu, zwiększenie stężenia leku i nasilenie objawów niepożądanych metadonu. Niektóre leki przeciwdrgawkowe i risperidon, glikokortykosteroidy, rifampicyna, kwas fusydowy, niektóre leki przeciwwirusowe i moczopędne, werapamil, estrogeny, przewlekłe spożywanie alkoholu i palenie papierosów powodują przyspieszenie metabolizmu metadonu i osłabienie analgezji lub objawy odstawienia [49].

Ryzyko toksyczności wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu benzodwiazepin (nie zaleca się łącznego podawania z metadonem). Efekty synergistyczne analgezji obserwuje się przy łącznym podaniu metadonu i ibuprofenu lub tetrahydrokanabinolu. Metadon powoduje zwiększenie stężenia nifedypiny i zidowudyny w surowicy. Zaleca się ostrożne kojarzenie z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), ponieważ metadon powoduje zahamowanie metabolizmu tej grupy leków. Z drugiej strony TLPD (amitryptylina, nortryptylina, imipramina), propranolol, chlorpromazyna, prochlorperazyna i tiorydazyna łączą się z kwaśną α 1-glikoproteina i mogą powodować usuwanie metadonu z wiązań z białkami osocza, choć z powodu silnego wiązania metadonu i wymaganych dużych stężeń wymienionych leków jest to mało prawdopodobne. Metadon jest inhibitorem

Tabela 1. Porównanie ważniejszych własności farmakokinetycznych metadonu i morfiny [45]

Parametr	Metadon	Morfina
biodostępność dla drogi doustnej	80%	35%
wiązanie z białkami	60–90%	35%
okres półtrwania	30 godz.	3–4 godz.
aktywne metabolity	nie	tak
wpływ schorzeń nerek	+	+++
wpływ chorób wątroby	+++	+

+ wpływ niewielki
+++ wpływ duży

CYP2D6, co powoduje podczas równoczesnego stosowania zwiększenie stężeń leków metabolizowanych przez ten izoenzym, m.in. TLPD, niektórych neuroleptyków i leków przeciwwymiotnych, nifedypiny, β -blokerów, tramadolu i kodeiny [50]. Warto zwrócić uwagę, iż wiele z leków, które mogą wywoływać interakcje, często stosuje się u chorych na nowotwory, co powinno skłaniać do rozważnego postępowania, zwłaszcza jeżeli interakcje z metadonem mogą powodować nasilenie objawów niepożądanych bądź przedawkowanie leku [51].

ZASADY PRZELICZANIA DAWEK INNYCH OPIOIDÓW NA METADON

W starszych badaniach klinicznych przyjmowano niewłaściwe kalkulacje dawek morfiny do metadonu dla drogi doustnej, wynoszące 1 : 1 [52] lub 3 : 1 [53], które dotyczyły jednorazowego, a nie stosowanego w praktyce klinicznej leczenia bólu u chorych na nowotwory wielokrotnego podania leków. Przeliczając dawki morfiny na metadon, można zastosować schemat Ripamonti i wsp. [54], w modyfikacji Mercadante i wsp. [55] lub De Conno i wsp. [56]. Niektórzy autorzy proponują przeliczanie dawek równoważnych, niezależnie od wielkości dobowej dawki doustnej morfiny (d.d.d.m.), wg kalkulacji 5 : 1 [56] i 15–21 : 1 [60].

Pomimo licznych badań klinicznych, które potwierdziły przydatność metadonu w ZO, w piśmiennictwie nadal brakuje jednoznacznie zalecanego sposobu przeliczania dawek innych opioidów, przy zamianie na metadon oraz najbardziej optymalnego sposobu dawkowania leku, szczególnie w pierwszych dniach leczenia [53–61]. W tym okresie leczenia analgezja często jest niedostateczna, a równocześnie występują nasilone objawy niepożądane dotychczas podawanego opioidu. Ponadto niezbędne jest szybkie zapewnienie analgezji, co zwykle wiąże się z podawaniem większych dawek opioidu i w konsekwencji może powodować kumulację metadonu i objawy niepożądane. Istotne jest zapewnienie całodobowego nadzoru nad

chorym na oddziale lub, jeśli jest to niemożliwe, w domu pod opieką lekarza specjalisty medycyny paliatywnej lub doświadczonego w leczeniu bólu przewlekłego.

Autorzy brytyjscy (Morley i Mankin) zalecają całkowite odstawienie uprzednio podawanego opioidu i początkowo podawanie metadonu na żądanie wg kalkulacji d.d.d.m. do jednorazowej dawki metadonu 10 : 1 (chorzy otrzymujący ekwiwalentne d.d.d.m. powyżej 300 mg, niezależnie od dawki uprzednio podawanego opioidu, otrzymują początkową dawkę jednorazową leku 30 mg). Początkowo metadon wypełnia rezerwuar tkankowy, dlatego w tym okresie lek podaje się na żądanie, jednak nie częściej niż co 3 godz., zapotrzebowanie na metadon spada w 2.–3. dniu leczenia, a stałe stężenie występuje po ok. 4–5 dniach. Po tym okresie obserwuje się równowagę pomiędzy stężeniem w surowicy a rezerwuarem tkankowym leku, dlatego po 5 dniach leczenia autorzy zalecają ustalenie stałej dawki, na podstawie ilości zużytego metadonu w 4. i 5. dniu leczenia, która jest podawana 2 razy dziennie [57].

Poniżej zaproponowano własny sposób przeliczania dawek leku na podstawie doniesienia Ripamonti i wsp. [54], które jest szczególnie istotne, ponieważ autorzy jednoznacznie wykazali silniejszy efekt analgetyczny metadonu u chorych leczonych uprzednio wysokimi dawkami opioidów. We wstępnej ocenie autora niniejszej pracy i jego współpracowników przyjęty sposób przeliczania morfiny na metadon podany w tabeli 2. okazał się bezpieczny, choć u 11 spośród 12 leczonych chorych wystąpiła konieczność zwiększania dawek początkowych leku. Propozycja podawania niższych dawek metadonu u chorych przyjmujących d.d.d.m. powyżej 1000 mg, wg kalkulacji 20 : 1 zamiast 12 : 1 wynika z obserwacji, w której u 2 chorych przyjmujących d.d.d.m. 1500 mg przelicznik 25 : 1 był skuteczny i bezpieczny [59]. Potwierdzenie celowości takiego postępowania stanowi podsumowanie badań klinicznych u chorych leczonych wysokimi dawkami uprzednio podawanego opioidu, u których zaobserwowano znacznie silniejszy efekt analgetyczny metadonu [60].

W jednym z badań u 20 chorych, u których zastosowano ZO, zaobserwowano wyższy stosunek równoważnych d.d.d.m. do d.d.d.met. (17 : 1), przyjmujących przed ZO powyżej 1165 mg d.d.d.m. w porównaniu z przelicznikiem 11 : 1 dla wszystkich chorych i 5 : 1 dla pacjentów leczonych d.d.d.m. poniżej 1165 mg [62]. W badaniu tym wykazano wysoką korelację pomiędzy dawkami równoważnymi morfiny i metadonu a wielkością dawki morfiny przed ZO (współczynnik korelacji Spearmana 0,86), podobnie jak w doniesieniu Ripamonti i wsp. (0,91) [54].

W kontekście przeliczania dawek równoważnych przy ZO na metadon warto zwrócić uwagę, iż proponowane przeliczniki dawek przy zamianie meta-

donu na inny opioid są zazwyczaj niższe, np. przy ZO z metadonu na morfinę wyniosły 8 : 1, a z morfiny na metadon 11 : 1 [63–65]. Obserwowane w jednym z badań niepowodzenie zamiany metadonu na inny opioid niemal u wszystkich chorych [66], potwierdzone w badaniach eksperymentalnych [67], powoduje, iż trafne ustalenie dawek równoważnych przy zamianie metadonu na inny opioid jest znacznie trudniejsze niż w sytuacji odwrotnej. Najczęściej jednak przyjmuje się przy zamianie metadonu na morfinę przelicznik 1 : 1 [28], a następnie koryguje się dawkę, zależnie od stopnia uzyskanej analgezji i nasilenia objawów niepożądanych.

Warto pamiętać, iż dawkowanie metadonu powinno być ostrożne u chorych wcześniej nieleczonych opioidami lub otrzymujących słabe opioidy. Zasady ostrożnego dawkowania dotyczą szczególnie starszych i wyniszczonych chorych, u których występuje zmniejszenie objętości dystrybucji i klirensu leku. Szczególną uwagę należy poświęcić chorym, którzy otrzymywali przed ZO duże dawki innych opioidów, ponieważ metadon wykazuje wówczas znacznie silniejszy efekt analgetyczny niż u pacjentów leczonych niższymi dawkami opioidów [68]. W tabeli 2. przedstawiono najczęściej stosowane sposoby przeliczania dawek morfiny na metadon i dawkowania leku.

Autorzy doniesień [54–59] zalecają w 1. dniu leczenia metadonem całkowite odstawienie dotychczas podawanego opioidu (najczęściej morfiny). Ripamonti i wsp. [53] zamieniali morfinę na metadon stopniowo, w ciągu 3 dni, zmniejszając dawkę morfiny o 30% w dniach 1. i 2. i o pozostałą dawkę (ok. 40%) 3. dnia, d.d.d.met. przeliczano wg kalkulacji 4 : 1 dla d.d.d.m. 30–90 mg, 6 : 1 dla d.d.d.m. 90–300 mg i 8 : 1 dla d.d.d.m. równej i większej od 300 mg. W innych doniesieniach zamiana na metadon następowała także przez 3 dni, d.d.d.m. na d.d.d.met. przeliczano wg kalkulacji 15–21 : 1 [60] i 10 : 1 [61].

Zasadniczo można wyróżnić dwa sposoby zamiany opioidów na metadon: zamianę całkowitą [natchmiastową, ang. *stop and go (stop and start) approach*], kiedy od początku leczenia metadonem odstawia się całkowicie poprzednio podawany opioid [54–59], i częściową (stopniową, ang. *partial approach*), kiedy zamiana na metadon dokonywana jest stopniowo, najczęściej w ciągu 3 dni [54, 60, 61].

W Europie, rozpoczynając leczenie, najczęściej zaleca się całkowite odstawienie morfiny (lub innego opioidu) i zastąpienie leku metadonem [54–59]. Z kolei w pracach autorów amerykańskich preferowane jest stopniowe odstawianie poprzedniego opioidu i również stopniowe wprowadzanie metadonu [60–65]. Całkowita zamiana na metadon, bez okresu stopniowego zmniejszania dawek, zapewnia zwykle szybkie uzyskanie analgezji i ustąpienie objawów niepożądanych uprzednio podawanego opioidu. Stopniowa zamiana na metadon jest zalecana zwykle w ciągu

Tabela 2. Przeliczniki dawek przy zamianie innych opioidów na metadon – podano przelicznik ekwiwalentnych dawek dobowych doustnej morfiny do dawek dobowych doustnego metadonu [44, 54–61, 71]

Autor	Przelicznik równoważnych dawek dobowych dla drogi doustnej morfina : metadon
Ripamonti i wsp. – model Mediolan [54]	dla d.d.d.m.: 30–90 mg 4 : 1 90–300 mg 8 : 1 > 300 mg 12 : 1
Mercadante i wsp. [55]	dla d.d.d.m.: < 90 mg 4 : 1 90–300 mg 8 : 1 > 300 mg 12 : 1
De Conno i wsp. [56]	dla d.d.d.m.: ≥ 60 mg – metadon 3 × 5 mg 70–90 mg 4 : 1 ≥ 100 mg 6 : 1
Mercadante i wsp. – model Palermo [57]	5 : 1
Morley i Mankin – model brytyjski [60]	10 : 1*
Nauck i wsp. – model niemiecki [59]	dla d.d.d.m. ≥ 600 mg L-metadon 5–10 mg co 4 godziny i nie częściej niż co godzinę w razie bólu**
Leppert i wsp. [44, 71] – model polski	dla d.d.d.m.: < 100 mg 4 : 1 100–300 mg 6 : 1 300–1000 mg 12 : 1 > 1000 mg 20 : 1
Gagnon i Bruera [58]	5–7 : 1***
Bruera i wsp. – model Edmonton [61]	10 : 1****

d.d.d.m. – ekwiwalentna dawka dobowo doustnej morfiny, tzn. przeliczona z dawek morfiny podawanej innymi drogami oraz z innych opioidów

* Podana kalkulacja 10 : 1 dotyczy stosunku d.d.d.m. do jednorazowej dawki doustnego metadonu, która podawana jest od początku leczenia na żądanie. Przelicznik ten dotyczy tylko chorych przyjmujących d.d.d.m. poniżej 300 mg. U chorych leczonych d.d.d.m. powyżej 300 mg jednorazowa dawka metadonu wynosi zawsze 30 mg (niezależnie od wielkości d.d.d.m.) i podawana jest również na żądanie. W obu przypadkach dawki na żądanie podawane są nie częściej niż co 3 godziny. Po 5 dniach leczenia łączna ilość podanego leku w dniach 4. i 5. jest dzielona przez 4 i w ten sposób ustala się stałą dawkę metadonu, podawaną 2 razy dziennie.

** Efekt analgetyczny L-metadonu jest ok. 2 razy większy niż związku racemicznego, stąd podane dawki w odniesieniu do racematu metadonu powinny być 2-krotnie wyższe. Podane dawkowanie odnosi się do 1. dnia leczenia, w dniu 2. i 3. przy niedostatecznej analgezji i braku objawów ubocznych dawki metadonu zwiększa się o do 30%. W dniu 4., po upływie dokładnie 72 godz. od rozpoczęcia leczenia, lek podawany jest co 8 godz., dawki dodatkowe nie częściej niż co 3 godz., w ilości jak w dniach 2. i 3. W 5. dniu leczenia i kolejnych przy niedostatecznej analgezji i braku objawów niepożądanych następuje zwiększenie dawki o do 30% podawanej co 8 godz. i w razie bólu co 3 godz. aż do uzyskania skutecznej analgezji.

*** Przelicznik dotyczy równoważnych dawek dobowych morfiny dla drogi podskórnej, do dawek dobowych metadonu podawanego drogą doustną.

**** Przy d.d.d.m. < 100 mg metadon podawano w dawce 5 mg regularnie, co 8 godz. i co 2 godz. w razie potrzeby. Przy d.d.d.m. > 100 mg w dniu 1. dawkę dotąd stosowanego opioidu zmniejszano o 30–50% i zastępowano metadonem w dawce dobowej wg kalkulacji 10 : 1, w dniu 2. zredukowano dawkę opioidu o dalsze 30–50% i zwiększano dawkę metadonu w przypadku bólu umiarkowanego i silnego. Ból przebijający usmierzano krótko działającym opioidem. W 3. dniu zakończono podawanie dotąd stosowanego opioidu i kontynuowano podawanie metadonu, co 8 godz. metadon podawano w bólu przebijającym (10% dawki dobowej), miareczkowano dawki dzienne metadonu.

3 dni. Postępowanie takie może być mniej skuteczne u chorych, u których powodem ZO jest niedostateczna analgezja i objawy niepożądane uprzednio stosowanego opioidu. Istnieje wówczas obawa o „nakładanie się” objawów niepożądanych metadonu i uprzednio podawanego opioidu. Ostatnio opublikowano pierwsze badanie z randomizacją, w którym zamiana stopniowa na metadon w ciągu 3 dni okazała się nieco skuteczniejsza i bezpieczniejsza od zamiany całkowitej. Badanie to jednak przeprowadzono na niewielkiej grupie chorych, a większość poważnych powikłań w grupie osób poddanych zamianie całkowitej wynikała

z postępu choroby nowotworowej [69]. Z kolei w innym, dużym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym na reprezentatywnej grupie ponad 300 chorych, wykazano, że arbitralnie ustalone stałe przeliczniki dawek innych opioidów (morfiny podawanej drogą doustną i dożylną, oksykodonu, hydromorfonu, transdermalnych preparatów fentanylu i buprenorfiny) na metadon i zastosowanie zamiany całkowitej okazały się skuteczne i bezpieczne u ponad 70% leczonych chorych, u których uprzednio podawany opioid był nieskuteczny w zakresie analgezji i powodował nasilone działania niepożądane [70]. Być może bardziej skuteczną

i bezpieczną metodą postępowania jest dołączanie niewielkich dawek metadonu do już stosowanych opioidów celem uzyskania skuteczniejszej analgezji, co jest stosowane w Katedrze i Klinice Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu [71] i prezentowane w literaturze [72].

ZASADY DAWKOWANIA METADONU. LECZENIE BÓLU PRZEBIJAJĄCEGO

Częstość podawania metadonu zależy od czasu utrzymywania się efektu analgetycznego i objawów niepożądanych. Ze względu na możliwość kumulacji i długi okres półtrwania zaleca się, aby nie stosować metadonu regularnie częściej niż co 6 godz. Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne, zwłaszcza autorów włoskich [54–57], a także amerykańskich [58, 61], podobnie jak własne obserwacje [71], wskazują na możliwość bezpiecznego i skutecznego podawania leku od początku leczenia co 8 godz., najczęściej przy użyciu sposobu przeliczania dawek podanego przez Ripamonti i wsp. [53]. Po ok. 3–5 dniach leczenia można rozważyć rzadsze podawanie leku, np. 2 razy dziennie, co związane jest z wysyceniem rezerwuaru tkankowego. Przy zwiększaniu dawek podawanych regularnie, najczęściej wzrost następuje o 50% przyjmowanej dawki w ciągu 2 dni bądź o 30% w tym samym dniu [59]. U chorych leczonych uprzednio słabymi opioidami początkowa dawka dobową metadonu wynosi zwykle 9–15 mg (najczęściej 3 razy dziennie po 3 mg lub 5 mg) [28, 56, 58].

W leczeniu bólu przebijającego dawka metadonu stosowana regularnie może być podana szybciej, przy czym ze względu na długi okres półtrwania leku zaleca się raczej wcześniejsze podanie kolejnej niż dodatkowej dawki leku. Przy częstych epizodach bólu przebijającego zalecane jest zwiększenie dawki podawanej regularnie. Wielkość dawki dodatkowej jest ustalana indywidualnie, przy dawkowaniu leku co 8 godz. najczęściej wynosi 1/6 (połowę dawki jednorazowej, podawanej regularnie) [54]. Alternatywą może być podawanie morfiny [28] lub rzadziej stosowanie analgetyków nieopiodowych [73]. We własnych doświadczeniach u kilku chorych autor niniejszej pracy wraz z zespołem stosowali z powodzeniem również ketaminę [44, 71]. W niektórych badaniach dobre efekty uzyskano, podając preparaty dopoliczkowe fentanylu [74].

DROGI PODAWANIA METADONU

Najczęściej lek podawany jest drogą doustną. Badania kliniczne wykazują, że metadon można stosować drogą doodbytniczą, w postaci mikrowlewów [75] i czopków [76]. Biodostępność po podaniu doodbyt-

niczym (średnio 76%) jest zbliżona jak po podaniu drogą doustną (średnio 86%), z szybszym początkiem działania leku (t_{max} dla drogi doodbytniczej 1,4 godz., dla doustnej 2,8 godz.), czas trwania analgezji wynosił 10 godz. [77]. Alternatywą dla doustnego podawania opioidów jest zwykle droga podskórna [78]. Istnieją sprzeczne dane co do odczynów podczas podawania leku drogą podskórną [79]. Często skuteczną analgezję zapewnia droga dożylna podawania leku, która okazała się skuteczna u chorych leczonych uprzednio bez efektu innymi opioidami: morfiną u dorosłych [80] oraz u dzieci [81], fentanylem [82], morfiną i hydro-morfonem [83].

Metadon może być podawany miejscowo w postaci roztworu o objętości 5 ml (stężenie 1 mg/ml) wraz z innymi lekami (difenhydramina, nystatyna, tetracyklina, deksametazon). Roztwór o objętości 5 ml jest utrzymywany przez minutę w jamie ustnej. Podanie roztworu zawierającego metadon zapewniło 75-procentową ulgę w bólu (pozostałe leki bez metadonu zapewniły 40% ulgi w bólu), spowodowanym bolesnymi owrzodzeniami jamy ustnej [84]. Metadon może być również stosowany dokanałowo, jednak tą drogą lek podawany jest rzadko [85].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE METADONU

Mimo że metadon uważa się za lek, który nie wywołuje objawów neurotoksycznych z powodu braku aktywnych metabolitów, w literaturze można znaleźć opisy przypadków chorych, u których obserwowano łagodne mioklonie [86] i ruchy płasawicze [87]. Mercadante i wsp. opisali 2 chorych, u których pomimo zamiany przezskórnego fentanylu i morfiny na metadon obserwowano hiperalgezję. Spowodowało to konieczność zakończenia podawania leku i założenia cewnika do kanału kręgowego, do którego podawano bupiwakainę samodzielnie bądź razem z morfiną, co zapewniło ustąpienie hiperalgezji i skuteczne uśmierzanie bólu [88].

W ostatnich latach niepokój wzbudziły obserwacje komorowych zaburzeń rytmu serca, które wystąpiły u chorych leczonych wysokimi dawkami metadonu. U 3 chorych leczonych bardzo wysokimi dawkami metadonu (powyżej 600 mg na dobę) podawanego drogą doustną, wystąpiły komorowe zaburzenia rytmu serca, związane prawdopodobnie z interakcjami lekowymi izoenzymu CYP3A4 [89]. U dwóch chorych wcześniej stwierdzono uszkodzenie mięśnia sercowego. Autorzy pracy zalecają uważną obserwację chorych otrzymujących dawki metadonu powyżej 600 mg na dobę, zwłaszcza jeśli równocześnie stosowane są inne leki, które wchodzi w interakcje z izoenzymem CYP3A4, lub ze schorzeniami mięśnia sercowego w wywiadzie. Podobne obserwacje zaburzeń komorowych rytmu serca poczyniono u 17 chorych, leczo-

nych z powodu bólu lub uzależnień, u których dobowe dawki leku wynosiły średnio 400 mg [90]. Wśród możliwych przyczyn wymienia się inne podawane leki (gabapentyna), schorzenia serca, lek wchodzący w interakcje z metadonem, obniżenie poziomu potasu w surowicy i zwolnioną czynność serca. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w badaniu, w którym stwierdzono wydłużenie czasu QT u chorych leczonych metadonem podawanym drogą dożylną, w porównaniu z pacjentami, u których stosowano morfinę podawaną tą samą drogą [91]. Manfredi i Houde zalecają wykonywanie badania elektrokardiograficznego przed rozpoczęciem wlewu dożylnego leku oraz po 24 i 72 godz., a także 24 i 72 godz. po zwiększeniu dawki metadonu. Monitorowane jest również stężenie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza potasu, nie stosuje się także leków, które mogą wydłużać odstęp QT. Autorzy nie wykonują powyższych procedur podczas podawania leku drogą doustną [92]. Podobnie postępują inni badacze [93]. W jednym z ostatnich badań podczas stosowania metadonu u 100 chorych na nowotwory nie stwierdzono zaburzeń komorowych rytmu serca u badanych chorych, a jedynie nieznaczne wydłużenie odcinka QT [94]. Jednak inni autorzy podważali ustalenia poczynione na podstawie wyników powyższego badania.

Niebezpiecznym objawem niepożądanym podczas terapii metadonem może być depresja ośrodka oddechowego. Objaw ten wystąpił u 80-letniego chorego w przebiegu guza Pancoasta, z pleksopatią splotu ramiennego, oporną na leczenie przeciwbólowe, u którego przez 5 dni zamieniano hydromorfon (60 mg/dobę) na metadon (30 mg/dobę), podawane drogą doustną. Piątego dnia pojawiła się depresja oddechowa, która ustąpiła po podaniu 0,4 mg naloksonu podskórnie, w domu chorego [95]. Depresję oddychania zaobserwowano również u 60-letniego pacjenta z nowotworem żołądka, leczonego doustnym metadonem w dawce dobowej 60 mg, a następnie 45 mg i omeprazolem w dawce 20 mg, u którego z powodu nasilonej grzybicy jamy ustnej i przełyku dołączono flukonazol stosowany w dawce 100 mg doustnie, a następnie dożylnie. Depresja oddechowa ustąpiła po jednorazowym podaniu 0,4 mg naloksonu dożylnie i wstrzymaniu leczenia metadonem [96].

Ostatni cytowany przypadek wskazuje na ryzyko związane z zahamowaniem metabolizmu metadonu przez równocześnie podawane leki przeciwgrzybicze i inhibitory pompy protonowej. Przypadek powyższego chorego, poza zwróceniem uwagi na możliwe interakcje metadonu z innymi lekami, uzasadnia zalecenie prowadzenia ZO w warunkach oddziału oraz stosowanie mniejszych dawek metadonu, zwłaszcza u chorych leczonych dużymi dawkami morfiny (powyżej 1000 mg na dobę), dlatego też uzasadniony wydaje się proponowany przelicznik d.d.d.m. do

d.d.d.met. 20 : 1 lub nieprzekraczanie jednorazowej dawki metadonu 30 mg [97]. Istotną rolę odgrywa stała obserwacja chorych, a w przypadku wystąpienia depresji oddychania wywołanej metadonem – stosowanie naloksonu w powtarzanych iniekcjach lub w ciągłym wlewie.

WNIOSKI

Metadon może być stosowany w ZO u chorych z niedostateczną analgezą i objawami niepożądanymi podczas podawania innych opioidów [6]. Metadon stanowi użyteczną alternatywę dla morfiny, osykodonu [98] i opioidów transdermalnych (fentanylu i buprenorfiny) w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, także u dzieci [99]. Stosowanie metadonu jest trudniejsze od leczenia wymienionymi opioidami z powodu długiego i zmiennego okresu półtrwania, ryzyka wystąpienia kumulacji i objawów niepożądanych, trudności w dawkowaniu i możliwych interakcji z innymi lekami, a w konsekwencji konieczności ścisłego monitorowania chorych. Z tych powodów metadon stanowi zazwyczaj drugi lub trzeci rzut leczenia opioidami, stosowany u chorych, u których rozwinęła się tolerancja na działanie analgetyczne i nasilone objawy niepożądane, szczególnie ze strony OUN i przewodów pokarmowych [100–103].

Metadon może być również podawany u chorych z niedostateczną analgezą, wcześniej nieleczonych silnymi opioidami [104–106]. Lek może być bezpiecznie stosowany u chorych z niewydolnością nerek [107, 108] i dializowanych [109]. Metadon jest z powodzeniem podawany chorym z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego przy braku efektu podczas przyjmowania innych opioidów [110, 111] bądź w bólu neuropatycznym, pochodzenia nienowotworowego, opornym na inne leki [112], mimo że przeglądy systematyczne nie wykazują przewagi metadonu nad morfiną [113]. Metadon jest skuteczny u chorych z bolesnym kurczem odbytu, niepodatnym na leczenie morfiną i ketorolakiem [114]. Jego ważną zaletą są niskie koszty leczenia (ok. 15-krotnie niższe od kosztów stosowania morfiny o kontrolowanym uwalnianiu i ponad 30-krotnie niższe od kosztów terapii przezskórnym fentanylem), zwłaszcza u chorych wymagających podawania wysokich dawek opioidów [115]. Badania eksperymentalne wskazują na niewielki wpływ metadonu na układ immunologiczny [116].

Ze względu na własności farmakokinetyczne, zwłaszcza długi i zmienny okres półtrwania, co może prowadzić do kumulacji leku i wystąpienia objawów niepożądanych, leczenie metadonem powinno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w terapii bólu przewlekłego. Podczas zamiany innych opioidów na metadon zalecane jest prowadzenie leczenia na oddziałach szpitalnych. Według EAPC

metadon może być stosowany głównie w ZO, ale także jako pierwszy silny opioid [6]. Przyszłe badania prawdopodobnie będą dotyczyły równoczesnego podawania metadonu i innych opioidów, działań niepożądanych, szczególnie kontrowersji dotyczących kardiotoxyczności [117], a także wpływu leczenia metadonem na jakość życia chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Foley K.M. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
- World Health Organization: Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva: World Health Organization 1996.
- Foley K.M., Inturrisi C.E. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. *Med Clin North Am* 1987; 71: 207-232.
- Hanks G., Cherny N.I., Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Kalman K. (eds.). Third Edition, Oxford University Press, Oxford 2004; 316-341.
- Krajnik M., Wordliczek J., Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010; 248-249: 3-9.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp., for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC): Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- Modlińska A., Buss T., Błaszczuk F. Oksykodon – słaby czy silny opioid? *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 31-36.
- Leppert W., Gorzelińska L., Łuczak J. Wstępne doświadczenia w stosowaniu fentanylu podawanego drogą „przezskórną” w leczeniu bólu nowotworowego. *Nowotwory* 1998; 48: 283-293.
- Leppert W., Łuczak J., Gorzelińska L., Kozikowska J. Doświadczenia Kliniki Opieki Paliatywnej w Poznaniu w leczeniu bólu nowotworowego preparatem Durogesic (przezskórny fentanyl). *Przegl Lek* 2000; 57: 59-64.
- Łuczak J., Gorzelińska L., Ramlau R. i wsp. Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania TTS fentanylu bezpośrednio po tramadolu, u pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego (na podstawie badania FEN-POL-2). *Nowotwory* 2002; 52: 216-220.
- Budd K. Evidence based medicine in practice. Buprenorphine: a review. Newmarket, UK: Hayward Medical Communications 2002; 1-24.
- Kress H.G. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 219-230.
- Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1095-1109.
- Lussier D., Portenoy R.K. Adjuvant analgesics in pain management. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Kalman K. (red.). Third Edition. Oxford University Press, Oxford 2004; 349-378.
- Enting R.H., Oldenmenger W.H., van der Rijt C.C.D. i wsp. A Prospective Study Evaluating the Response of Patients with Unrelieved Cancer Pain to Parenteral Opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-3056.
- Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer* 2004; 12: 762-766.
- Łuczak J., Dickenson A.H., Kotlińska-Lemieszek A. The role of ketamine an NMDA receptor antagonist, in the management of pain. *Progr Palliat Care* 1995; 3: 127-134.
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856-1866.
- Burton A.W., Rajagopal A., Shah H.N. i wsp. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004; 5: 239-247.
- Mercadante S., Villari P., Ferrera P. Naloxone in treating central adverse effects during opioid titration for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 691-693.
- De Stoutz N.D., Bruera E., Suazer-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.
- Mercadante S. Predictive factors and opioid responsiveness in cancer pain. *Eur J Cancer* 1998; 34: 627-631.
- Cherny N., Ripamonti C., Pereira J. i wsp. for the Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network: Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-2554.
- Kloke M., Rapp M., Bosse B., Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer* 2000; 8: 479-496.
- Leppert W. The role of ketamine in the management of neuropathic cancer pain – a Polish experience, Proceedings of the 3rd International Congress on Neuropathic pain, NeuPSIG, Athens (Greece), May 27–30, 2010. Wells ChD (ed.). *Medimond International Proceedings* 2010; 199-203.
- Fishman S.M., Wilsey B., Mahajan G., Molina P. Methadone Reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002; 3: 339-348.
- Manfredi P.L., Foley K.M., Payne R. i wsp. Parenteral methadone: an essential medication for the treatment of pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 687-688.
- Gannon G. The use of methadone in the care of dying. *Eur J Palliat Care* 1997; 4: 152-158.
- Krajnik M., Żylicz Z. Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. *Pol Med Paliat* 2002; 1: 15-22.
- Ostgathe C., Voltz R., Van Aaken A. i wsp. Practicability, safety, and efficacy of a “German model” for opioid conversion to oral levo-methadone. *Support Care Cancer* 2011; DOI 10.1007/s00520-011-1320-1328.
- Gorman A.L., Elliott K.J., Inturrisi C.E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223: 5-8.
- Ebert B., Andersen S., Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995; 187: 165-168.
- Codd E.E., Schank R.P., Schupsky J.J., Raffa R.B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1263-1270.
- Bulka A., Plesan A., Xu X.-J., Wiesenfeld-Hallin Z. Reduced tolerance to the anti-hyperalgesic effect of methadone in comparison to morphine in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 2002; 95: 103-109.
- Mercadante S., Casuccio A., Agnello A. i wsp. Morphine Versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3656-3661.
- Fainsinger R., Schoeller T., Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 1993; 52: 137-147.
- Gourlay G.K., Cherry D.A., Cousins M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986; 25: 297-312.
- Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients, clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 87-106.

39. Verebely K., Volavka J., Mule S., Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 180-190.
40. Mercadante S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med* 1999; 13: 95-104.
41. Mancini I.L., Hanson J., Neumann C.M., Bruera E. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: a retrospective study. *J Palliat Med* 2000; 3: 49-56.
42. Daeninck P.J., Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 303-309.
43. Twycross R., Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Palliat Care* 1998; 5: 39-45.
44. Leppert W., Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J., Kluziak M. Wstępne doświadczenia w leczeniu bólu nowotworowego metadonem. *Pol Med Palliat* 2004; 3: 9-19.
45. Ripamonti C., Bianchi M. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 543-555.
46. Totah R.A., Sheffels P., Roberts T. i wsp. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology* 2008; 108: 363-374.
47. Chen C.H., Wang S.C., Tsou H.H. i wsp. Genetic polymorphism in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1397-1406.
48. Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D. i wsp. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport. *Anesthesiology* 2009; 110: 660-672.
49. Davis M.P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
50. Bruera E., Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med* 2002; 5: 127-138.
51. Trąbka-Janik E., Woron J., Szczudlik A., Kostka-Trąbka E. Interakcje leków przeciwbólowych. *Ból* 2001; 2: 34-40.
52. Twycross R. Strong opioid analgesics. W: Twycross R. *Introducing Palliative Care*. Third edition. Radcliffe Medical Press 1999; 81-91.
53. Ashburn N.A., Lipman A.G. Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg* 1993; 76: 402-416.
54. Ripamonti C., Groff L., Brunelli C. i wsp. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-3221.
55. Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F. i wsp. Switching From Morphine to Methadone to Improve Analgesia and Tolerability in Cancer Patients: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2898-2904.
56. De Conno F., Groff L., Brunelli C. i wsp. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2836-2842.
57. Mercadante S., Cassuccio A., Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3307-3312.
58. Gagnon B., Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 120-125.
59. Nauck F., Ostgathe C., Dickerson E.D. A German model for methadone conversion. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 200-202.
60. Morley J., Mankin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Rev* 1998; 5: 51-58.
61. Bruera E., Rico M.A., Bertolino M. i wsp. A Prospective, Open Study of Oral methadone in the Treatment of Cancer Pain. *Proceedings of the 9th World Congress of Pain*. Progress in Pain Research and Management vol. 16. [red.] Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld – Hallin Z, IASP Press Seattle, 2000; 957-963.
62. Bruera E., Pereira J., Watanabe S. i wsp. Opioid rotation in patients with cancer pain. a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996; 78: 852-857.
63. Hagen N.A., Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 369-375.
64. Knotkova H., Fine P., Portenoy K. Opioid rotation: The science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 426-439.
65. Lawlor P.G., Turner K.S., Hanson J., Bruera E.D. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. A retrospective study. *Cancer* 1998; 82: 1167-1183.
66. Moryl N., Santiago-Palma J., Kornick C. i wsp. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96: 325-328.
67. Doherty M., Somogyi A.A., White J.M. i wsp. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93: 155-163.
68. Ripamonti C., Zecca A., Bruera E. An update on the clinical use of methadone in cancer pain. *Pain* 1997; 70: 109-115.
69. Mosknes K., Dale O., Rosland J.H. i wsp. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomized clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2463-2470.
70. Mercadante S. Switching Methadone: A 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit. *Pain Med* 2012; 13: 399-404.
71. Leppert W. The role of methadone in opioid rotation – a Polish experience. *Support Care Cancer* 2009; 17: 607-612.
72. McKenna M., Barnes A. Use of methadone as a coanalgesic. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: e4-e6.
73. Hilgier M. Ból przebijające w chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkol* 2001; 5: 168-174.
74. Mercadante S., Ferrera P., Arcuri E. The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: An open label preliminary study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 435-438.
75. Ripamonti C., Zecca E., Brunelli C. i wsp. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol* 1995; 6: 841-843.
76. Bruera E., Watanabe S., Fainsinger R.L. i wsp. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995; 62: 141-146.
77. Dale O., Sheffels P., Kharasch E.D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 156-162.
78. Bruera E., Fainsinger R., Moore M. i wsp. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991; 45: 141-143.
79. Mathew P., Storey P. Subcutaneous methadone in terminally III patients: manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 49-52.
80. Fitzgibbon D.R., Ready B. Intravenous high-dose methadone administered by patient controlled analgesia and continuous infusion for the treatment of cancer pain refractory to high-dose morphine. *Pain* 1997; 73: 259-261.
81. Sabatowski R., Kasper S.M., Radbruch L. Patient-controlled analgesia with intravenous L-methadone in a child with cancer pain refractory to high-dose morphine. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 3-5.
82. Santiago-Palma J., Khojainova N., Kornick C. i wsp. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain. safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer* 2001; 92: 1919-1925.
83. Manfredi P.L., Borsook D., Chandler S.W., Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. *Pain* 1997; 70: 99-101.
84. Gallagher R. Methadone mouthwash for the management of oral ulcer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 390-391.

85. Hassenbusch S.J., Portenoy R.K., Cousins M. i wsp. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: An Update on the Management of Pain by Intraspinal Drug Delivery – Report of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 540-563.
86. Sarhill N., Davis M.P., Walsh D., Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Med* 2001; 18: 51-53.
87. Lussier D., Cruciani R.A. Choreiform movements after a single dose of methadone. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 688-691.
88. Mercadante S., Ferrera P., Villari P., Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 769-775.
89. Walker P.W., Klein D., Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain* 2003; 103: 321-324.
90. Krantz M.J., Lewkowicz L., Hays H. i wsp. Torsade de pointes associated with very-high-dose-methadone. *Ann Intern Med* 2002; 137: 501-504.
91. Kornick C.A., Kilborn M.J., Santiago-Palma J. i wsp. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003; 105: 499-506.
92. Manfredi P.L., Houde R.W. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol* 2003; 1: 216-220.
93. Reddy S., Fisch M., Bruera E. Oral methadone for cancer pain: no indications of Q – T interval prolongation or torsades de pointes. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 301-303.
94. Reddy S., Hui D., Osta B.E. i wsp. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010; 13: 33-38.
95. Oneschuk D., Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J Palliat Care* 2000; 16: 50-54.
96. Tarumi Y., Pereira J., Watanabe S. Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 148-153.
97. Benitez-Rosario M.A., Salinas-Martin A., Aguirre Jaime A. i wsp. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: Analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 1061-1068.
98. Mercadante S., Ferrera P., Villari P. i wsp. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 191-194.
99. Shir Y., Shenkman Z., Shavelson V. i wsp. Oral methadone for the treatment of severe pain in hospitalized children: a report of five cases. *Clin J Pain* 1998; 14: 350-353.
100. Crews J.C., Sweeney N.J., Denson D.D. Clinical Efficacy of methadone in patients refractory to other μ -opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. *Cancer* 1993; 72: 2266-2272.
101. Galer B.S., Coyle N., Pasternak G.W., Portenoy R.K. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992; 49: 87-91.
102. Mancini I.L., Lossignol D.A., Body J.J. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 308-313.
103. Scholes C.F., Gonty N., Trotman I.F. Methadone titration in opioid – resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care* 1999; 8: 26-29.
104. Ventafridda V., Ripamonti C., Bianchi M. i wsp. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1986; 1: 203-207.
105. Mercadante S., Casuccio A., Agnello A., Barresi L. Methadone response in advanced cancer patients with pain followed at home. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 188-192.
106. Bruera E., Palmer J.N., Bosnjak S. i wsp. Methadone Versus morphine as a first – line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-192.
107. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Palliative Care Formulary*. Radcliffe Medical Press 2002; 194-196.
108. Twycross R., Wilcock A. *Pain Relief*. W: Twycross R., Wilcock A. *Symptom Management in Advanced Cancer*. 3rd ed. Radcliffe Medical Press, Oxon 2001; 49.
109. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patient. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
110. Gardner-Nix J.S. Oral methadone for managing chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 321-328.
111. Thomsen A.B., Becker N., Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 918-923.
112. Morley J.S., Bridson J., Nash T.P. i wsp. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-587.
113. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004847.
114. Mercadante S., Fulfaro F., Dabbene M. Methadone in treatment of tenesmus not responsive to morphine escalation. *Support Care Cancer* 2001; 9: 129-130.
115. Ripamonti C., Bianchi M., Bruera E. Methadone: an orphan drug? *J Palliat Med* 2004; 7: 73-74.
116. Maneckjee R., Minna J.D. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ* 1994; 5: 1033-1040.
117. Leppert W. Methadone cardiotoxicity in pain management – an important issue for clinicians. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2010; 2: 150-6.