

Efekt analgetyczny niskich dawek metadonu w leczeniu opornego bólu neuropatycznego u chorego na raka dna jamy ustnej – opis przypadku

Analgesic effect of the methadone in low doses in the treatment of resistant neuropathic pain in patient with the oral cavity cancer – a case study

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Metadon jest agonistą receptorów opioidowych należącym do leków z III stopnia drabiny analgetycznej. Spośród innych silnych leków opioidowych wyróżnia się dodatkowymi właściwościami antagonistycznymi względem receptorów NMDA oraz hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Metadon jest stosowany głównie jako leczenie drugiego rzutu w przypadkach nieskuteczności innych silnych opioidów i/lub ich nietolerancji. Rotacja leków opioidowych na metadon lub włączenie leku w małych dawkach jest postępowaniem z wyboru w przypadku szybko narastającej tolerancji oraz hiperalgezji wywołanej opioidami. W artykule przedstawiono przypadek pacjenta z silnym bólem o charakterze neuropatycznym w przebiegu raka dna jamy ustnej, u którego dodanie metadonu w dawce dobowej 15 mg nie tylko poprawiło analgezę, lecz także pozwoliło na redukcję dawek równocześnie stosowanych leków przeciwbólowych i koanalgetyków. Dołączenie metadonu w małych dawkach do innych, uprzednio stosowanych leków opioidowych może stanowić korzystną opcję terapeutyczną u pacjentów z silnym bólem nowotworowym z komponentem neuropatycznym słabo reagującym na standardowe leczenie.

Słowa kluczowe: metadon, ból neuropatyczny, koanalgetyk, ból oporny.

Abstract

Methadone is an opioid receptor agonist belonging to a third step of the analgesic ladder. Antagonism to NMDA receptors and inhibition of serotonin-norepinephrine reuptake in the central nervous system distinguishes methadone from other strong opioids. Methadone is mainly used as a second-line treatment in strong opioids ineffectiveness and/or its side-effects. Opioid rotation to methadone and its small doses added to other strong opioids are the first-choice procedures in cases of opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia. The case study presents a patient with strong neuropathic pain in the course of the oral cavity cancer, in whom methadone used in a daily dose of 15 mg improved analgesia and resulted in reduction of doses of previously used opioids and coanalgesics. Addition of methadone in small doses to previously used strong opioids can be a therapeutic option in patients with neuropathic pain resistant to standard therapy.

Key words: methadone, neuropathic pain, coanalgesic, resistant pain.

Adres do korespondencji

Anna Zasowska-Nowak, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl.

WPROWADZENIE

Ból neuropatyczny jest szczególnym rodzajem bólu, spowodowanym uszkodzeniem bądź chorobą ośrodkowego lub obwodowego układu somatosensorycznego [1]. Obszar głowy i szyi jest regionem szcze-

gólnie narażonym na wystąpienie tego rodzaju bólu z uwagi na jego bogate unerwienie i umiejscowienie wielu struktur anatomicznych na małej powierzchni [2]. Ból zgłaszany jest przez ponad połowę (57%) pacjentów z nowotworami głowy i szyi [3], a częstość jego występowania zwiększa się wraz z postępem choroby,

osiągając 84% w ostatnim tygodniu życia [4]. Badania epidemiologiczne wykazują, że ból neuropatyczny występuje w tej grupie chorych częściej niż w przypadku nowotworów innych umiejscowień [3] i w wielu przypadkach nie udaje się uzyskać odpowiedniej analgezji [5]. Stosowane obecnie strategie terapeutyczne w bólu neuropatycznym obejmują hamowanie pobudliwości neuronów przez modulację aktywności kanałów jonowych (gabapentyna, pregabalina) lub wzmacnianie endogennych mechanizmów hamujących (trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny) [5]. U pacjentów z neuropatycznym komponentem bólu nowotworowego należy rozważyć włączenie tramadolu lub silnych leków opioidowych [5], spośród których morfina i oksykodon wydają się mieć w tym przypadku szczególną skuteczność [6]. Jednakże brak danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych porównujących różne leki opioidowe u pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej, a przeglądy systematyczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi, który z nich jest w tym przypadku najskuteczniejszy [7]. W praktyce zazwyczaj zachodzi potrzeba kojarzenia opioidu z koanalgetykami (adiuwantami analgetycznymi) [8].

Badania nad patomechanizmem bólu neuropatycznego na poziomie molekularnym wskazują na szczególną rolę receptorów N-metylo-D-asparginowych (NMDA) w procesach plastyczności synaptycznej na poziomie rdzeniowym i korowym, odpowiadających za długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation* – LTP) w odpowiedzi na uszkodzenie nerwów [9], co może prowadzić do ośrodkowej sensytyzacji i hiperalgezji [10]. Właściwości antagonistyczne względem receptorów NMDA wykazuje metadon, będący jednocześnie agonistą receptorów opioidowych należącym do III stopnia drabiny analgetycznej wg WHO [11]. Morley i wsp. w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazali jego dużą skuteczność w przypadkach bólu nowotworowego z komponentem neuropatycznym [12]. Również autorzy polskich zaleceń dotyczących rozpoznawania i leczenia bólu neuropatycznego sugerują, że metadon, z uwagi na mechanizm działania, powinien być w powyższych przypadkach preferowanym lekiem opioidowym [7]. Dowiedziono, że już relatywnie niewielkie dawki leku (do 15 mg dziennie) znacząco poprawiają kontrolę bólu [13, 14] i zmniejszają częstość występowania objawów charakterystycznych dla bólu neuropatycznego, takich jak alodynia czy „bóle strzelające” [14], ale również pozwalają na redukcję dawek stosowanych jednocześnie leków opioidowych i koanalgetyków [15]. Istnieją zatem silne przesłanki dotyczące stosowania metadonu w przypadku bólu o charakterze neuropatycznym, zwłaszcza opornego na standardowo

stosowane leczenie przeciwbólowe. Co więcej, jego wielokierunkowe działanie – nie tylko jako agonisty receptorów opioidowych i antagonisty receptorów NMDA, lecz także inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, może w powyższych przypadkach skutkować uzyskaniem lepszego efektu przeciwbólowego w porównaniu z czystymi agonistami receptorów opioidowych [16].

W artykule przedstawiono przypadek pacjenta z silnym bólem o charakterze neuropatycznym w przebiegu raka dna jamy ustnej, u którego zwiększanie dawek silnych leków opioidowych oraz koanalgetyków nie skutkowało oczekiwaną redukcją natężenia bólu, a korzystny efekt terapeutyczny uzyskano dopiero po włączeniu metadonu.

OPIS PRZYPADKU

Na oddział medycyny paliatywnej został przyjęty 38-letni mężczyzna z zaawansowanym rakiem dna jamy ustnej z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych zlokalizowanych obustronnie. W badaniu tomograficznym uwidoczniono rozległe nacieki tkanki podskórnej oraz obszary wznowy ogniskowej z rozpadem w rzucie dna jamy ustnej, a także w dole podskroniowym, okolicy przedusznej lewej, poniżej wyrostka sutkowatego – tu naciek wkraczał w rozwidlenie tętnicy szyjnej wspólnej i naciekał tętnicę szyjną wewnętrzną. Chorobę nowotworową rozpoznano 10 miesięcy wcześniej, w badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego nisko zróżnicowanego rogowaciejącego. Wykonano wówczas zabieg usunięcia guza dna jamy ustnej z marginesem zdrowych tkanek, fragmentem żuchwy i skóry okolicy podbródkowej z rekonstrukcją przy użyciu płytki tytanowej i przełożeniem płata piersiowego wraz z limfadenektomią radykalną zmodyfikowaną typu III z usunięciem żyły szyjnej po stronie prawej oraz limfadenektomią selektywną piętra I, II, III i IV po stronie lewej. Dwa miesiące później chory był ponownie operowany z powodu wznowy w jamie ustnej i lewym kikucie żuchwy oraz w okolicy lewej żyły szyjnej poniżej wyrostka sutkowatego, a następnie poddany radioterapii na obszar wznowy. Wykonano tracheostomię oraz przezskórną gastrostomię odżywczą, dzięki której pacjent mógł być karmiony drogą dojelitową. Tą drogą możliwe było również podawanie niektórych leków. W wywiadzie dotyczącym przebytych chorób pacjent podawał stan po krwawieniu śród-mózgowym z następczą kraniotomią prawostronną i zaklipsowaniem tętniaka tętnicy łączącej przedniej oraz padaczkę. Pozostawał pod stałą opieką neurologa, przyjmował fenytoinę w dawce 3 × 100 mg oraz lewetyracetam 2 × 750 mg. Z uwagi na zaburzenia depresyjne przyjmował także sertralinę w dobowej

dawce 100 mg. Pacjent został skierowany do szpitala przez lekarza hospicjum domowego w celu modyfikacji leczenia przeciwbólowego. Przed przyjęciem na oddział pacjent był leczony fentanylem w postaci przezskórnej w dawce 100 µg/godz. co 72 godziny oraz siarczanem morfiny podawanym podskórnie, regularnie w dawce 30 mg co 6 godzin. Z powodu bólu epizodycznego miał zalecony siarczan morfiny w dawce 20 mg *s.c.* Chory od kilku dni stosował również deksametazon w jednorazowej dawce dobowej 8 mg *s.c.* Przy przyjęciu na oddział mężczyzna zgłaszał dolegliwości bólowe twarzy, okolicy przedusznej i zausznej oraz szyi po stronie lewej, którym towarzyszyło wrażenie drętwienia i mrowienia, stwierdzono również alodynię. Średnie natężenie bólu w ciągu doby pacjent oceniał na 4 pkt w 11-stopniowej skali numerycznej (NRS). Dolegliwości bólowe wielokrotnie w ciągu dnia nasilały się, osiągając 10 pkt podczas każdej zmiany pozycji ciała oraz pionizacji. Ból wybudzał chorego ze snu, uniemożliwiał jakąkolwiek aktywność fizyczną, a stosowany wielokrotnie w ciągu dnia doraźnie siarczan morfiny nie przynosił oczekiwanego efektu analgetycznego, co miało istotny negatywny wpływ na nastrój chorego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność masy patologicznej wypełniającej jamę ustną i jamy nosowe, zmianę guzowatą w okolicy podżuchwowej i przedusznej lewej z cechami zapalenia oraz masywny obrzęk lewej połowy twarzy.

Pacjentowi zaproponowano zmianę terapii bólu podstawowego poprzez rotację fentanylem w postaci przezskórnej na buprenorfinę w postaci przezskórnej początkowo w dawce 105 µg/godz., a następnie zwiększając dawkę leku do 140 µg/godz. co 84 godziny. Skrócono odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami siarczanu morfiny z 6 do 4 godzin, ustalając początkową dobową dawkę leku na 150 mg i miareczkując ją w kolejnych dniach w celu uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego. Włączono również deksketoprofen w dawce 50 mg co 12 godzin *i.v.* z uwagi na podejrzenie zapalny charakter zmiany obecnej w okolicy przedusznej lewej. Stosowane przez chorego leki przeciwpadaczkowe (fenytoina i lewetyracetam) po konsultacji neurologicznej stopniowo zmieniono na kwas walproinowy oraz gabapentynę w docelowej dawce dobowej 1800 mg. Stosowaną w leczeniu zaburzeń depresyjnych sertralinę zamieniono na wenlafaksynę w dawce dobowej 75 mg, zwiększając ją następnie do 150 mg. Powyższe leki stosowano drogą przezskórnej gastrostomii odżywczej. Kontynuowano włączony w warunkach domowych deksametazon, zmieniono jednak drogę podawania na dożylną i zwiększono dawkę dobową do 16 mg. W zaostrzeniach bólu w pierwszej dobie stosowano 20 mg siarczanu morfiny *s.c.*, jednak z uwagi na obserwowany brak skuteczności powyższej dawki w kolejnych dniach zwiększano ją, dosto-

sowując do potrzeb pacjenta. Po 7 dniach leczenia pacjent otrzymywał siarczan morfiny w dobowej dawce 400 mg z buprenorfiną w dawce 140 µg/godz. co 84 godziny, deksketoprofenem oraz koanalgetykami (gabapentyna 1800 mg/dobę, deksametazon 8 mg/dobę, wenlafaksyna 150 mg/dobę). Siarczan morfiny w dawce 40 mg *s.c.* stosowany doraźnie w zaostrzeniach bólu był optymalnym dla pacjenta lekiem ratunkowym. Średnie nasilenie dolegliwości bólowych pacjent nadal oceniał na 4 pkt w skali NRS, a jego zaostrzenia (do 8 pkt w skali NRS) pojawiały się nadal podczas każdej pionizacji. Z uwagi na podejrzenie rozwijającej się tolerancji na leki opioidowe oraz neuropatyczny charakter bólu zdecydowano o dołączeniu metadonu w małych dawkach do pozostałych leków przeciwbólowych i koanalgetyków. W pierwszej dobie pacjent otrzymał 5 mg leku w jednorazowej dawce do gastrostomii. Przez kolejnych 7 dni pacjent otrzymywał 5 mg metadonu co 8 godzin. Po tym okresie odnotowano istotną poprawę kontroli bólu; średni ból oceniany był przez pacjenta na 3 pkt w skali NRS, natomiast zaostrzenia bólu do 6–7 pkt w skali NRS występowały nie częściej niż 3 razy w ciągu doby. W kolejnych dniach podjęto próbę redukcji dawek leków przeciwbólowych, dążąc do uzyskania optymalnego efektu analgetycznego przy zastosowaniu jak najniższych dawek opioidów. Przez kolejne 2 dni stosowano metadon w dawce 5 mg co 12 godzin, a następnie 3 mg co 12 godzin, nie obserwując istotnych zmian w natężeniu zgłaszanych przez chorego dolegliwości bólowych. Kontynuując leczenie metadonem, w ciągu następnych dni stopniowo zmniejszano dawkę dobową siarczanu morfiny oraz buprenorfiny, odpowiednio do 120 mg i 52,5 µg/godz. co 84 godziny. Zredukowano dawkę wenlafaksyny, a następnie ją odstawił. W zaostrzeniach bólu pacjent otrzymywał doraźnie 20 mg siarczanu morfiny podskórnie, nie zgłaszał potrzeby stosowania dawek ratunkowych częściej niż 3 razy w ciągu doby. Zaparcie stolca było głównym objawem niepożądanym podczas równoczesnego stosowania trzech leków opioidowych. Od 21. doby stosowania metadonu u pacjenta obserwowano zwiększoną senność i splątanie, które ustąpiły po redukcji dawek dobowych pozostałych leków opioidowych. Leczenie kontynuowano przez kolejne 2 tygodnie. Zwiększenie nasilenia bólu i częstości jego zaostrzeń wraz z potrzebą zwiększenia dawki dobowej siarczanu morfiny do 180 mg wystąpiło na kilka dni przed śmiercią chorego. Zgon nastąpił w wyniku masywnego krwawienia z masy guza.

OMÓWIENIE

Przewlekły ból zgłaszany jest przez około połowę chorych na nowotwory, a jego nasilenie od umiarko-

wanego do silnego zgłasza jeden na trzech chorych. W grupie pacjentów w zaawansowanym stadium choroby odsetek zgłaszających ból zwiększa się, wzrasta również jego natężenie [17]. Pomimo uwagi zwracanej w ostatnich latach na ten niezwykle istotny problem i poprawy wiedzy dotyczącej patomechanizmów leżących u podłoża bólu nowotworowego, a także zaangażowania w rozwój nowych możliwości terapeutycznych oraz ogólnego zwiększenia zużycia leków opioidowych, ból nadal pozostaje dominującym objawem zgłaszanym przez chorych na nowotwór [17]. Jest również czynnikiem mającym istotny negatywny wpływ na jakość życia [18], zwiększając częstość występowania zaburzeń depresyjnych i lękowych [19], szczególnie w grupie młodych pacjentów (poniżej 40. roku życia) [20]. Od wielu lat mamy użyteczne narzędzia, aby zapewnić większości pacjentów ulgę w bólu w postaci zasad leczenia bólu opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [11] oraz zaleceń Europejskiego Stowarzyszenia Opieki Paliatywnej (EAPC) [8], jednak nawet co trzeci chory na nowotwór nie otrzymuje leczenia odpowiedniego do nasilenia bólu [21]. Niestety, u ok. 10–20% pacjentów obserwuje się ból oporny na standardową terapię, a jego czynnikami ryzyka są m.in.: młody wiek, neuropatyczny charakter, ból incydentalny oraz szybko postępująca tolerancja na leki opioidowe [22].

W prezentowanym przypadku pacjent pomimo stosowanych jednocześnie dwóch silnych leków opioidowych (fentanylu, a następnie buprenorfiny i siarczanu morfiny) oraz stopniowego zwiększania ich dawek odczuwał bardzo silny ból, mający negatywny wpływ nie tylko na dzienną aktywność, lecz także nastroj i sen. Bez wątplenia istotny w tym przypadku był komponent neuropatyczny bólu, o czym świadczyły jego lokalizacja i charakter. Należy jednak podkreślić, że przed hospitalizacją zarówno leczenie bólu podstawowego, jak i przebijającego było niewystarczające w stosunku do natężenia zgłaszanych dolegliwości. Siarczan morfiny podawany był co 6 godzin, podczas gdy efekt analgetyczny leku utrzymuje się przez 4 godziny [8]. Stosowanie leku w niewłaściwych odstępach czasu skutkowało koniecznością przyjmowania dodatkowych jego dawek wielokrotnie w ciągu doby. Co więcej, dawka siarczanu morfiny podawanego w zastrzeniach bólu była zbyt mała w stosunku do potrzeb chorego i nie zapewniała odpowiedniego efektu analgetycznego. W leczeniu bólu podstawowego, w warunkach domowych obok morfiny stosowany był fentanyl w postaci plastrów transdermalnych, którego skuteczność w bólu neuropatycznym nie została jednoznacznie potwierdzona [23]. Nie zastosowano ponadto żadnego z koanalgetyków zalecanych w terapii bólu neuropatycznego [5, 7, 8]. W pierwszych dniach hospitalizacji zmodyfikowano zatem

leczenie opioidami (dokonując rotacji fentanylu na buprenorfinę oraz miareczkując dobową dawkę siarczanu morfiny), włączono również koanalgetyki – gabapentynę oraz wenlafaksynę. Niestety, pomimo zwiększania dawek stosowanych leków nie uzyskano zadowalającej analgezji, wobec czego podjęto decyzję o włączeniu do leczenia metadonu w małych dawkach.

Metadon (6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone) został zsyntetyzowany w 1938 r., jednak właściwości przeciwbólowe leku nie zostały początkowo docenione. Od lat 50. XX wieku metadon stosowany był w leczeniu zespołu odstawienia opioidów, a następnie od lat 60. jako leczenie substytucyjne w terapii uzależnienia od opioidów [24]. Metadon występuje w postaci mieszaniny racemicznej dwóch enancjomerów: L-izomeru (R-metadon) oraz D-izomeru (S-metadon), charakteryzujących się odmiennymi właściwościami. Lewoskrętny izomer (R-metadon) jest agonistą receptorów opioidowych μ , κ oraz γ , natomiast prawoskrętny izomer (S-metadon) jest silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Oba enancjomery wykazują ponadto właściwości antagonistyczne względem receptorów NMDA [25]. To wielokierunkowe działanie metadonu niewątpliwie wyróżnia go spośród innych silnych agonistów receptorów opioidowych. Długi czas trwania analgezji, brak aktywnych metabolitów mogących wywoływać objawy neurotoksyczne, a także niski koszt leczenia stanowią niewątpliwe zalety leku [16]. Lek charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym (86%) [26], trzykrotnie wyższą niż morfina. Lek po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany z żołądka, a następnie wydalanany głównie drogą przewodu pokarmowego [25]. Po jednorazowej dawce metadonu podanego drogą doustną efekt przeciwbólowy pojawia się w ciągu 30–60 minut, ze szczytem działania pomiędzy 2,5 a 4 godzinami, a jego średni czas działania wynosi 6–8 godzin. Co ciekawe, czas utrzymywania się efektu przeciwbólowego metadonu zwiększa się wraz z wydłużaniem się okresu czasu stosowania, wynosząc 3–6 godzin po włączeniu leku i wydłużając się do 8–12 godzin podczas jego regularnego stosowania [25]. Niestety, metadon jest również lekiem o długim i zmiennym czasie półtrwania ($T_{1/2}$ wynosi około 22 godzin, ale może się wahać od 4 do 190 godzin) [25], co może prowadzić do kumulacji leku w tkankach i wystąpienia objawów niepożądanych, nawet odległych w czasie [27]. Lek metabolizowany jest przy udziale cytochromu P450, co warunkuje mnogość interakcji z innymi lekami stosowanymi u pacjentów w medycynie paliatywnej, m.in. lekami przeciwpadaczkowymi (fentytoina, karbamazepina), przeciwdepresyjnymi (paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram), benzodia-

zepinami (alprazolam, diazepam), a także antybiotykami (ryfampicyna, makrolidy, ciprofloksacyna), lekami przeciwgrzybiczymi (ketokonazol, flukonazol) i antyretrowirusowymi [25]. Niektóre z wymienionych leków mogą, podobnie jak metadon [28], wydłużyć odstęp QT, zwiększając ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca w postaci *torsade de pointes*.

U pacjentów z bólem nowotworowym stosowanie leków opioidowych może wiązać się z potrzebą regularnego zwiększania ich dawek, co może wynikać z progresji choroby podstawowej, rozwoju tolerancji na lek lub hiperalgezji wywołanej przez opioidy [29]. Jedną z metod poprawy analgezji jest wówczas zamiana (rotacja) opioidów lub dołączenie drugiego opioidu, określane jako półrotacja [16]. Zastosowanie metadonu w rotacji opioidów zazwyczaj rozważane jest jako leczenie kolejnego rzutu w przypadkach nieuzyskania pożądanego efektu analgetycznego przy użyciu innych silnych leków opioidowych (morfiny, oksykodonu, fentanylu lub buprenorfiny) i/lub gdy objawy niepożądane związane z ich stosowaniem w istotnym stopniu pogarszają jakość życia pacjenta [16]. Wskazaniem do włączenia metadonu jest również hiperalgezja wywołana lekami opioidowymi oraz szybko narastająca tolerancja na opioidy. W powyższych przypadkach rozważyć można pełną rotację leków opioidowych na metadon lub dołączenie metadonu w małych dawkach do innych leków opioidowych [29], traktując lek jako adiuwant analgetyczny.

Pierwsze doniesienie potwierdzające skuteczność metadonu jako koanalgetyku pochodzi z 2011 r. [15]. McKenna i Barnes opublikowali wówczas wyniki retrospektywnego badania, w którym włączenie metadonu w małych dawkach u pacjentów z silnym bólem neuropatycznym istotnie obniżyło nasilenie zgłaszanych dolegliwości, a w 40% przypadków pozwoliło na redukcję dawek dobowych równoległe stosowanych opioidów i koanalgetyków. W powyższym badaniu lek początkowo włączono w jednorazowej dawce od 2,5 do 20 mg (mediana 10 mg), a następnie w ciągu kolejnych 10 dni miareczkowano do wartości wahających się w przedziale od 5 do 30 mg (mediana 20 mg), zapewniających optymalną analgezję [15]. Również Haughey i wsp. obserwowali dobry efekt analgetyczny niskich dobowych dawek leku (od 2,5–5 mg w pierwszej dobie, miareczkowanych do 10–20 mg w ciągu kolejnych 15 dni) u pacjentów z neuropatycznym bólem twarzy w przebiegu nowotworów głowy i szyi [30]. Badacze zwracali uwagę na objawy toksyczności leku, warunkujące konieczność redukcji dawek pozostałych opioidów [30]. Również obserwacje innych autorów potwierdzają skuteczność niskich dobowych dawek metadonu (średnio od $4,4 \pm 1,4$ mg do $15,5 \pm 5,9$ mg) w bólu neuropatycznym [31] po względnie krótkim okresie stosowania (mediana 7 dni) [32].

W przedstawionym w niniejszym artykule przypadku metadon dołączono do pozostałych uprzednio stosowanych opioidów (siarczan morfiny i buprenorfiny) w pojedynczej dawce 5 mg, stopniowo zwiększając w następnych dniach dawkę dobową leku do 15 mg. Już po 7 dniach odnotowano istotną redukcję dolegliwości bólowych, co jest godne z obserwacjami Courtemanche i wsp. [32]. Dokonana w kolejnych dniach redukcja dobowych dawek leku do 10 mg, a następnie do 6 mg oraz wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami leku do 12 godzin nie wpłynęły istotnie na efekt przeciwbólowy leku oraz pozwoliły na redukcję dobowych dawek pozostałych opioidów.

Powyższy przykład pokazuje, że dołączenie metadonu w małych dawkach do innych silnych leków opioidowych jest rozwiązaniem skutecznym, pozwalającym na poprawę analgezji w przypadkach bólu neuropatycznego opornego na leczenie, jednak pod warunkiem uważnego monitorowania pacjenta i szybkiej reakcji na objawy niepożądane, które mogą wystąpić nawet w odległym czasie od włączenia leku.

Autorki deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain>.
2. Macfarlane TV, Wirth T, Ranasinghe S, et al. Head and neck cancer pain: systematic review of prevalence and associated factors. *J Oral Maxillofac Res* 2012; 3: e1.
3. Jain PN, Chatterjee A, Choudhary AH, et al. Prevalence, etiology, and management of neuropathic pain in an Indian cancer hospital. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23: 114-119.
4. Ethunandan M, Rennie A, Hoffman G, et al. Quality of dying in head and neck cancer patients: a retrospective analysis of potential indicators of care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 147-152.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173.
6. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 2: 57-66.
7. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society – part one. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 262-271.
8. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68.
9. Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain* 2011; 4: 31.
10. Wu LJ, Zhuo M. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 693-702.
11. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A i wsp. A Validation Study of the WHO Method for Cancer Pain Relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856.

12. Morley JS, Bridson J, Nash T, et al. Low dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomised crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-587.
13. Altier N, Dion D, Boulanger A, et al. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain* 2005; 21: 364-369.
14. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003; 8: 149-154.
15. McKenna M, Nicholson AB. Use of methadone as a coanalgesic. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: e4-6.
16. Leppert W. Rola metadonu w leczeniu bólu u chorych na nowotwory. *Med Palliat* 2012; 4: 1-12.
17. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach ML, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1070-1090.
18. Kroenke K, Theobald D, Wu J, et al. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 327-341.
19. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, et al. The association of depression and anxiety with health-related quality of life in cancer patients with depression and/or pain. *Psychooncology* 2010; 19: 734-741.
20. Green CR, Hart-Johnson T. Cancer pain: an age-based analysis. *Pain Med* 2010; 11: 1525-1536.
21. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149-4154.
22. Afsharimani B, Kindl K, Good P, et al. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain – what is the evidence? *Support Care Cancer* 2015; 23: 1473-1481.
23. Derry S, Stannard C, Cole P, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD011605.
24. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, et al. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002; 3: 339-348.
25. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med* 2008; 9: 315-344.
26. Dale O, Sheffels P, Kharasch ED. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 156-162.
27. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003971.
28. Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010; 13: 33-38.
29. Reddy A, Yennurajalingam S, Bruera E. Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 181-182.
30. Haughey C, Watson M, White C. Use of methadone as a coanalgesic: response to McKenna and Nicholson. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: e5-e6.
31. Wallace E, Ridley J, Bryson J, et al. Addition of methadone to another opioid in the management of moderate to severe cancer pain: a case series. *J Palliat Med* 2013; 16: 305-309.
32. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, et al. Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. *J Palliat Med* 2016; 19: 972-978.