

Wojciech Leppert, Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Jacek Łuczak, Maciej Kluziak

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstępne doświadczenia w leczeniu bólu nowotworowego metadonem

Preliminary experience with the use of methadone in the treatment of cancer pain

Streszczenie

Wstęp. W otwartym badaniu klinicznym dokonano oceny analgezji i objawów ubocznych metadonu oraz zastosowanego sposobu przeliczania dawek równoważnych morfiny i metadonu, podawanych drogą doustną.

Materiał i metody. Metadon podawano 12 chorym z bólem nowotworowym o silnym natężeniu, wcześniej leczonych innymi opioidami. Wskazaniem do stosowania metadonu była niedostateczna kontrola bólu (NRS > 5) (w nawiasach podano liczbę chorych) podczas leczenia morfiną (4), przezskórnym fentanylem (TF) (3), morfiną, ketaminą i przezskórnym fentanylem (1), tramadolem (1), nasilone bóle i senność podczas terapii morfiną i ketaminą (2) oraz bardzo silne bóle i nudności podczas leczenia morfiną (1). Przyjęto następujący sposób przeliczania dawek równoważnych opioidów: przy ekwiwalentnej dawce dobowej doustnej morfiny do 100 mg dawkę dobową doustnego metadonu obliczano według przelicznika 4:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny 100–300 mg według przelicznika 6:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny powyżej 300 mg według przelicznika 12:1, przy czym z powodu ekwiwalentnych dawek dobowych doustnej morfiny powyżej 100 mg w badaniu zastosowano tylko ostatnie dwa przeliczniki. U chorej leczonej tramadolem początkowa dawka dobową doustnego metadonu wynosiła 9 mg. Niezależnie od wielkości dawki dobowej doustnej morfiny początkowa jednorazowa dawka metadonu nie przekraczała 30 mg. Po rozpoczęciu leczenia metadonem u 10 chorych całkowicie odstawiano wcześniej przyjmowany opioid, 2 chorych otrzymywało równocześnie metadon i inne opioidy. Średnia ekwiwalentna dawka dobową doustnej morfiny, przed zamianą na metadon, wynosiła $750,8 \pm 464$ mg. Metadon podawano najczęściej 3 razy dziennie — 11 chorych otrzymywało lek doustnie w roztworze wodnym, 1 chorego leczono metadonem podawanym drogą doodbytniczą w postaci czopków.

Wyniki. Średni czas leczenia metadonem wynosił $31,7 \pm 21,2$ dni (zakres 7–82), średnie dawki dobowe leku zwiększyły się u 11 spośród 12 leczonych chorych i wynosiły na początku $46 \pm 19,9$ mg, maksymalnie $135,3 \pm 99,9$ mg, na końcu terapii $117,7 \pm 97,5$ mg. Korzystne efekty przeciwbólowe, wyrażające się zmniejszeniem natężenia bólu do NRS < 3, odnotowano u 6 leczonych chorych, efekt częściowy (NRS 3–5) stwierdzono u 5 chorych, u 1 pacjentki efekt analgetyczny oceniono jako niedostateczny (NRS > 5) i po 7 dniach zakończono leczenie. Spośród objawów ubocznych najczęściej występowały senność (5 chorych), zaparcie stolca (5 chorych) oraz nudności i wymioty (2 chorych). Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza depresji oddechowej, które spowodowałyby konieczność przerwania leczenia.

Wnioski. Wyniki wstępnego badania potwierdziły wysoką skuteczność analgetyczną i dobrą tolerancję metadonu oraz bezpieczeństwo i przydatność zastosowanego sposobu przeliczania dawek morfiny na dawki metadonu, podawanych drogą doustną.

Słowa kluczowe: analgetyki opioidowe, ból nowotworowy, leczenie bólu, metadon, rotacja opioidowa

Adres do korespondencji: dr med. Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Pallium
Osiedle Rusa 25 A, 61–245 Poznań, e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 9–19
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Abstract

Background. In an open clinical study analgesia and side effects of methadone were assessed and the calculation of equianalgesic doses of oral morphine and methadone used in our patients was appraised.

Material and methods. Methadone was administered in 12 opioid — tolerant patients with severe cancer pain. Patients received methadone because of inadequate pain control (NRS > 5) (number of patients in brackets) during treatment with morphine (4), transdermal fentanyl (3), morphine, ketamine and transdermal fentanyl (1), tramadol (1), unsatisfactory analgesia with severe drowsiness during morphine with ketamine treatment (2) and very strong pain with nausea during morphine treatment (1). We used the following dose ratios while converting oral morphine equivalent to oral methadone: 4:1 (up to 100 mg morphine daily), 6:1 (100–300 mg morphine daily) and 12:1 (daily dose of morphine over 300 mg) although in this study because of daily doses of oral morphine over 100 mg we applied only the last two dose ratios. The starting daily dose of oral methadone in patient treated with tramadol was 9 mg. The single dose of oral methadone did not exceed 30 mg regardless the daily dose of oral morphine before the switch to methadone. After starting methadone we withdrew previous opioid treatment completely in 10 patients and 2 patients were treated concomitantly with methadone and other opioids. The mean equivalent daily dose of oral morphine before switching to methadone was 750.8 ± 464 mg. Methadone was administered usually 3 times a day and 11 patients were treated with oral methadone in water solution, 1 patient received the drug rectally in suppositories.

Results. The mean time of the methadone treatment was 31.7 ± 21.2 (range 7–82) days and the starting doses were increased in 11 of 12 treated patients. The mean daily doses varied from 46 ± 19.9 mg at the beginning till maximal 135.3 ± 99.9 mg and 117.7 ± 97.5 mg at the end of methadone treatment. Good analgesia expressed by decrease in pain intensity to NRS < 3 was achieved in 6 patients, partial effect (NRS 3–5) was present in 5 patients, unsatisfactory analgesia was observed in 1 patient (NRS > 5) who ceased methadone after 7 days of the treatment. The most frequent side effects were drowsiness (5 patients), constipation (5 patients), nausea and vomiting (2 patients). We did not observe serious adverse reactions especially respiratory depression, which would cause cessation of the treatment.

Conclusions. The results of this preliminary study confirmed high analgesic efficacy, good adverse event profile of methadone, safety and the effectiveness of the applied method of morphine to methadone dose calculation for the oral route.

Key words: opioid analgesics, cancer pain, pain treatment, methadone, opioid rotation

Wstęp

Podstawowym analgetykiem opioidowym 3 stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest nadal morfina [1]. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie innymi silnymi analgetykami opioidowymi, które mogą stanowić alternatywne rozwiązanie, zwłaszcza przy niedostatecznej analgezji i/lub nasilonych objawach ubocznych, występujących podczas leczenia doustną morfina. Istnieje kilka możliwości terapeutycznych, które mogą złagodzić objawy uboczne i poprawić analgezję:

- podawanie adiuwantów analgetycznych (także ketaminy) poprawiających analgezję i leków wspomagających, które łagodzą objawy uboczne, czasami połączone z próbą zmniejszenia dawki morfiny;
- zmiana drogi podawania leku na podskórną lub rzadziej dożylną;
- rotacja opioidowa (RO) lub coraz częstsze:
- dodanie innego opioidu (określane jako „półrotacja”, *semi-switch*), np. przezskórnego fentanylu (TF), niekiedy połączone z próbą zmniejszenia dawki morfiny;

— podawanie morfiny drogą zewnątrzoponową, ewentualnie podpajęczynówkową, na ogół łącznie ze środkami o działaniu miejscowo znieczulającym.

Do tej pory jednoznacznie nie ustalono, jakie postępowanie jest najbardziej skuteczne. Jednym ze sposobów leczenia może być zamiana (rotacja) opioidów (*opioid rotation, opioid switch*) [2–4], co często pozwala na poprawę efektu przeciwbólowego i/lub złagodzenie nasilonych objawów ubocznych. Rotację opioidów można zastosować w kilku sytuacjach klinicznych, takich jak: objawy toksyczne i niedostateczna kontrola bólu, nasilone objawy uboczne przy dobrym efekcie przeciwbólowym, brak objawów ubocznych przy niedostatecznej analgezji i znacznym zwiększaniu dawek opioidu. Teoretyczne uzasadnienie dla RO stanowi niepełna tolerancja krzyżowa między poszczególnymi opioidami, genetycznie uwarunkowane różnice w powinowactwie i aktywacji poszczególnych receptorów przez różne opioidy, tolerancja, która rozwija się niezależnie dla analgezji i objawów ubocznych oraz poszczególnych podtypów receptorów, indywidualne różnice w farmakokinetyce poszczególnych opioidów, interakcje z innymi lekami oraz inne mechanizmy działania (wpływ na receptory NMDA i monoaminy) [5–7]. Do wad RO

można zaliczyć konieczność zmiany podawanego opioidu, problemy związane z przeliczaniem dawek i dawkowaniem, a przede wszystkim trudności w przewidywaniu efektów analgetycznych i objawów ubocznych po zmianie leku. Jednym z częściej stosowanych silnych analgetyków opioidowych w RO jest metadon.

Celem badania była wstępna ocena skuteczności analgetycznej i objawów ubocznych metadonu u chorych, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli bólu lub u których, oprócz niedostatecznej analgezji, wystąpiła nasilona senność lub nudności podczas leczenia innymi opioidami. Badanie wykonano również, aby określić przydatność zastosowanego sposobu przeliczania równoważnych dawek morfiny na dawki metadonu, podawanych drogą doustną.

Materiał i metody

Metadon zastosowano u 12 chorych (7 mężczyzn i 5 kobiet) w wieku 20–74 lat (średnia $49,5 \pm 14,2$ lat), z bólami wymagającymi podawania silnych analgetyków opioidowych w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej. Lek w roztworze wodnym podawany doustnie otrzymywało 11 chorych, zaś 1 choremu podawano go w postaci czopków. Wszyscy chorzy, z wyjątkiem pacjenta leczonego metadonem podawanym doodbytniczo w postaci czopków i pacjentki z rozsianym czerniakiem złośliwym, rozpoczęli leczenie na oddziale opieki paliatywnej. Początkowo metadon podawano doustnie w postaci roztworu co 8 godzin (u 2 chorych 2 razy dziennie co 12 godzin), jednocześnie całkowicie odstawiano morfinę lub TF (z wyjątkiem chorego leczonego metadonem w postaci czopków, który otrzymywał równocześnie kilka analgetyków, a metadon podawano mu co 8 lub 12 godzin, oraz chorej leczonej równocześnie TF, której metadon podawano również co 8 lub 12 godzin). Dawkę metadonu zwiększano o 25–50%, do uzyskania zadowalającej kontroli bólu lub wystąpienia senności. Chorzy mogli przyjmować do 3 dodatkowych dawek leku, równych połowie lub pełnej dawce podawanej regularnie, zależnie od efektu analgetycznego. Po ustaleniu stałej dawki leku, w zależności od stanu ogólnego, kontroli bólu i innych objawów oraz preferencji chorych, leczenie kontynuowano na oddziale opieki paliatywnej lub w warunkach domowych. Oprócz opioidów wszystkim chorym podawano analgetyki adiuwantowe: w bólu kostnym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i bifosfoniany, w bólu neuropatycznym leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne, przy czym po zamianie na metadon kontynuowano leczenie.

Przynajmniej 2 razy w tygodniu dokonywano oceny bólu i objawów ubocznych leku. Ocenę bólu prowadzono, stosując 11-stopniową skalę numeryczną (NRS, *numerical rating scale*: 0 — brak bólu, 10 — ból najsilniejszy). Występowanie objawów ubocznych oceniano za pomocą 4-stopniowej skali słownej (0 — brak, 1 — słaby, 2 — umiarkowany, 3 — silny). Przy ocenie uwzględniano różne objawy, takie jak: senność, nudności i wymioty, zaparcia stolca oraz inne objawy zgłaszane przez chorych. Wskazaniem do stosowania metadonu był niedostateczny efekt przeciwbólowy (NRS > 5) podczas leczenia innymi opioidami (w nawiasie podano liczbę chorych): morfiną (4), TF (3), morfiną, ketaminą i TF (1), tramadolem (1), a ponadto nasilona senność podczas leczenia morfiną i ketaminą (2) oraz niedostateczna analgezja i nasilone nudności podczas leczenia morfiną (1). Średnia ekwiwalentna dawka dobową doustnej morfiny przed zmianą na metadon wynosiła $750,8 \pm 464$ mg.

Przyjęto następujący sposób przeliczania dawek równoważnych opioidów: przy ekwiwalentnej dawce dobowej doustnej morfiny do 100 mg dawkę dobową doustnego metadonu obliczano według przelicznika 4:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny 100–300 mg według przelicznika 6:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny powyżej 300 mg według przelicznika 12:1. Ze względu na fakt, iż u wszystkich badanych ekwiwalentne dawki dobowe doustnej morfiny przekraczały 100 mg, nie zastosowano przelicznika 4:1. U chorej leczonej tramadolem początkowa dawka dobową doustnego metadonu wynosiła 9 mg. Niezależnie od wielkości dobowej dawki doustnej morfiny początkowa jednorazowa dawka metadonu nie przekraczała 30 mg. Podstawowe dane dotyczące badanych chorych przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki

Czas leczenia wynosił 7–82 dni (średnio $31,7 \pm 21,2$ dni), średnie dawki dobowe metadonu na początku leczenia wynosiły $46 \pm 19,9$ mg, maksymalnie $135,3 \pm 99,9$ mg, zaś na końcu terapii $117,7 \pm 97,5$ mg. Poniżej przedstawiono zaobserwowane efekty analgetyczne.

- U 6 chorych zanotowano efekt dobry (NRS < 3):
 - 3 chorych otrzymywało lek do końca życia;
 - 3 chorych z powodu utraty świadomości otrzymywało morfinę drogą pozajelitową w okresie przed zgonem.
- U 5 chorych obserwowano efekt częściowy (NRS 3–5):
 - 1 chora leczona metadonem do końca życia;
 - 1 chory otrzymywał pod koniec życia morfinę i ketaminę drogą podskórną z powodu utrudnionego polykania;

Tabela 1. Lokalizacja ogniska pierwotnego, rodzaje bólu, płeć i wiek, dawki morfiny, fentanylu (TF) i tramadolu przed rotacją opioidową (RO). Inne analgetyki podawane przed RO u badanych chorych. Początkowe dawki metadonu, sposób przeliczania ekwiwalentnych dawek morfiny na dawki metadonu i wskazania do zmiany opioidu

Table 1. Localization of primary tumor type of pain, sex and age of patients; dosage of morphine, fentanyl (TF) and tramadol before opioid rotation (RO). Other analgetics used before RO. Initial doses of methadone, calculation of equivalent morphine doses into methadone and indications for RO

Rozpoznanie i rodzaj bólu	Płeć i wiek (lata)	Dawka morfiny i TF przed RO	Leki podawane z morfiną i/lub TF przed zamianą na metadon	Dawka początkowa metadonu podawanego p.o. lub p.r.	Zastosowane przeliczniki równoważnej dobowej dawki morfiny p.o. do początkowej dawki dobowej metadonu p.o.	Wskazania do zamiany morfiny i/lub TF na metadon
Rak migdałka podniebiennego, ból somatyczny z tkanek miękkich, neuropatyczny	M (58)	Morfina 1500 mg p.o.		60 mg	25:1	Ból
Rak języka i migdałka podniebiennego, ból somatyczny z tkanek miękkich, neuropatyczny	M (52)	Morfina 840 mg p.o.		70 mg	12:1	Ból
Rak gardła, ból kostny, neuropatyczny	M (60)	Morfina 840 mg p.o.		70 mg	12:1	Ból i nudności
Rak dna jamy ustnej, ból somatyczny z tkanek miękkich, neuropatyczny	M (44)	Morfina 240 mg p.o.	Ketamina 170 mg p.o.	40 mg	6:1	Ból i senność
Rak płuca, ból kostny, neuropatyczny	K (40)	Morfina 180 mg p.o.		30 mg	6:1	Ból
Rak płuca, ból kostny, neuropatyczny	M (48)	Morfina 120 mg p.o., 24 mg ed	Bupiwakaina ed, ketamina 60 mg p.o.	24 mg	25:1	Ból i senność
Rak przełyku, ból trzewny, kostny, neuropatyczny	M (64)	Morfina 500 mg s.c.		60 mg	25:1	Ból
Rak szyjki macicy, ból kostny, neuropatyczny	K (34)	TF 200 mg (morfina 700 mg)		60 mg	12:1	Ból
Rak jelita grubego, ból trzewny, neuropatyczny	K (74)	TF 200 mg (morfina 700 mg)		60 mg	12:1	Ból
Rak przełyku, ból kostny, neuropatyczny	M (49)	Morfina 100 mg s.c., TF 200 mg (morfina 700 mg)	Ketamina 200 mg s.c.	30 mg p.r.*		Ból
Czerniak złośliwy skóry, ból kostny, neuropatyczny	K (20)	TF 50 mg (morfina 200 mg)		40 mg**		Ból
Rak jajnika, ból trzewny, kostny	K (51)	Tramadol 750 mg p.o. (morfina 150 mg)		9 mg		Ból

TF — przezskórny fentanyl (podano szybkość uwalniania w μg na godzinę); p.o. — doustnie; s.c. — podskórnie; ed — nadoponowo; p.r. — doodbytniczo; *metadon dołączono do morfiny, ketaminy i TF; **metadon dołączono do TF

Dawkę dobową doustnej morfiny przeliczono według przelicznika 3:1 dla drogi podskórnej, 20:1 dla drogi zewnątrzoponowej, 5:1 dla tramadolu podawanego doustnie, dawkę TF przeliczono na dawkę dobową doustnej morfiny według zaleceń producenta leku. W nawiasach, przy dawce dobowej tramadolu oraz dawkach TF, podano przybliżone odpowiadające dobowe dawki doustnej morfiny

- 1 chory przerwał leczenie na własną prośbę (był niezadowolony z leczenia i niezdiscyplinowany) i powrócił do leczenia morfiną podawaną doustnie;
- 1 chory otrzymywał lek do końca życia w postaci czopków, równocześnie był leczony morfiną z ketaminą w ciągłym wlewie drogą podskórną, plastrami fentanylu i bupiwakainą podawaną nadoponowo;
- 1 chorą leczono metadonem i równocześnie TF oraz morfiną podawaną w razie obecności bólu przebijającego.

U 1 chorej efekt analgetyczny był niedostateczny (NRS > 5) i po 7 dniach przerwano leczenie.

W leczeniu bólu przebijającego podawano następujące analgetyki:

- 5 chorym metadon doustnie w dawkach: 3–10 mg, 5–10 mg, 8–12 mg, 20 mg i 20–40 mg;
- 1 choremu metadon w czopkach w dawkach 10–15 mg lub fentanyl dożylnie w dawce 0,1 mg;
- 1 chorej metadon doustnie w dawce 20 mg lub morfinę doustnie w dawce 40 mg;
- 1 choremu początkowo metadon doustnie w dawkach 10–20 mg, a następnie ketaminę doustnie w dawkach 10–20 mg;
- 1 choremu metamizol w czopku w dawce 750 mg;
- 1 chorej morfinę doustnie w dawkach 40–60 mg;
- 1 chorej ketaminę doustnie w dawkach 10–20 mg;
- 1 chorej fentanyl w dawce 0,05–0,1 mg lub morfinę w dawce 10 mg, obydwa leki podawano podskórnie.

Do objawów ubocznych obserwowanych podczas leczenia należały senność u 5 chorych (silna u 1, umiarkowana u 3, słaba u 1), zaparcia stolca u 5 chorych (silne u 1, umiarkowane u 4), nudności i wymioty o umiarkowanym natężeniu u 2 chorych oraz pocenie się o słabym nasileniu u 1 chorego. W tabeli 2 podsumowano wyniki leczenia metadonem.

Dyskusja

Wyniki uzyskane u 12 chorych leczonych metadonem są zachęcające. Biorąc pod uwagę fakt występowania u 11 chorych komponentu neuropatycznego bólu, a u 8 kostnego (tab. 1), można stwierdzić, że badana grupa charakteryzuje się bólami trudnymi do uśmierzenia za pomocą typowego leczenia według zasad WHO [1]. Świadczy o tym również podawanie dużych dawek tramadolu, morfiny i TF (średnia ekwiwalentna doustna dobową dawkę morfiny dla wszystkich opioidów przed zamianą na metadon wynosiła $750,8 \pm 464$ mg) oraz konieczność zwiększenia początkowych dawek metadonu u 11 chorych. W doświadczeniu przeprowadzonym przez autorów

metadon okazał się przydatny w przypadku niedostatecznej analgezji u 4 chorych leczonych morfiną, u 2 pacjentów leczonych TF, u 1 chorej leczonej tramadolem, u 1 pacjenta leczonego morfiną, ketaminą i TF, u 2 chorych otrzymujących morfinę i ketaminę, u których występowała senność, oraz u 1 pacjenta, u którego występowały nudności, leczonego morfiną. U chorej z bardzo silnym bólem neuropatycznym, spowodowanym wznową nowotworu jelita grubego w obrębie miednicy małej i naciekiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego, efekt analgetyczny metadonu był niedostateczny. Być może jedną z przyczyn była zbyt mała dawka leku — pacjentka początkowo otrzymywała 60 mg, a następnie 90 i 120 mg metadonu na dobę, po 7 dniach zakończono leczenie. Próba powrotu do terapii TF nie poprawiła kontroli bólu (leczenie zakończono), zwiększanie dawek, podawanych w ciągłym wlewie drogą podskórną (morfiny do 700 mg i ketaminy do 525 mg na dobę) z NLPZ i lekami przeciwdrgawkowymi, nie zapewniło chorej satysfakcjonującej analgezji (częste bóle przebijające). Z tego powodu pod koniec życia zastosowano u niej sedację, podając morfinę i ketaminę z midazolamem w ciągłym wlewie drogą dożylną. W piśmiennictwie opisano przypadki 2 chorych z bólem opornym na leczenie dużymi dawkami opioidów (u jednego leczonego TF, metadonem, morfiną i ketaminą, u drugiego leczonego morfiną i metadonem), u których wystąpiła hiperalgezja (u pierwszego chorego z towarzyszącym splątaniem i pobudzeniem), mimo zwiększania dawek opioidów i RO. W obu przypadkach założono w przestrzeni Th 8–9 cewnik zewnątrzoponowy i podawano 5 ml 0,25-procentowej bupiwakainy nadoponowo (skuteczną sedację zapewniło podanie midazolamu) oraz 25 mg bupiwakainy z 2 mg morfiny na dobę w ciągłym wlewie, co pozwoliło na dobrą kontrolę bólu u obu chorych [8].

Wstępne doświadczenia autorów potwierdzają przydatność stosowania metadonu w RO, przy braku zadowalającej analgezji i występowaniu objawów ubocznych podczas leczenia morfiną [3, 9–17] i fentanylem [15]. Liczne doniesienia wskazują na pozytywne efekty stosowania metadonu w RO, przy niepowodzeniu leczenia hydromorfonem [3, 4, 14, 15, 18]. Pośrednie potwierdzenie skuteczności metadonu w RO stanowią wyniki prospektywnego badania, w którym spośród 13 chorych poddanych zamianie metadonu na inny opioid tylko u 1 uzyskano pozytywny efekt i kontynuowano leczenie hydromorfonem, podczas gdy u pozostałych pacjentów po krótkim czasie (najczęściej 1–2 dni) konieczny był powrót do leczenia metadonem z powodu nasilenia

Tabela 2. Wyniki leczenia metadonem
Table 2. Results of methadone treatment

Rozpoznanie	Płeć i wiek (lata)	Dawki metadonu	Inne analgetyki podawane razem z metadolem	Czas leczenia metadonem	Effekt analgetyczny	Objawy uboczne występujące podczas leczenia metadonem	Leczenie po zakończeniu podawania metadonu
Rak migdałka podniebiennego	M (58)	60–90 mg		15 dni	Dobry	Senność, pocenie	Morfina s.c.
Rak języka i migdałka podniebiennego	M (52)	70–210 mg		82 dni	Częściowy		Morfina p.o.
Rak gardła	M (60)	70–90 mg, dawka końcowa 70 mg		43 dni	Dobry	Senność, zaparcia	Morfina s.c.
Rak dna jamy ustnej	M (44)	40–160 mg	Ketamina 60–100 mg p.o.	26 dni	Częściowy		Morfina s.c., ketamina s.c.
Rak płuca	K (40)	30–150 mg, dawka końcowa 80 mg	Ketamina 30–80 mg p.o.	14 dni	Częściowy	Senność	Leczenie metadonem do końca życia
Rak płuca	M (48)	24–48 mg		12 dni	Dobry		Leczenie metadonem do końca życia
Rak przełyku	M (64)	60–180 mg		26 dni	Dobry	Senność, zaparcia	Morfina s.c.
Rak szyjki macicy	K (34)	60–400 mg, dawka końcowa 360 mg		55 dni	Dobry	Senność, zaparcia, nudności i wymioty	Leczenie metadonem do końca życia
Rak jelita grubego	K (74)	60–120 mg		7 dni	Niedostateczny		TF, morfina s.c., ketamina s.c.
Rak przełyku	M (49)	30 mg p.r.	Morfina 100 mg s.c., ketamina 200 mg s.c., TF 200 mg, bupiwakaina ed	32 dni	Częściowy		Leczenie metadonem do końca życia
Czerniak złośliwy skóry	K (20)	40–90 mg, dawka końcowa 40 mg	Morfina 20 mg s.c., TF 50 mg	42 dni	Częściowy	Zaparcia, nudności i wymioty	Leczenie metadonem do końca życia
Rak jajnika	K (51)	9–56 mg, dawka końcowa 24 mg		27 dni	Dobry	Zaparcia	Leczenie metadonem do końca życia

TF — przeskórny fentanyl (podano szybkość uwalniania w μg na godzinę); p.o. — doustnie; s.c. — podskórnie; ed — nadoponowo; p.r. — doodbytniczo

W przypadku metadonu podano zakres dawek dobowych, stosowanych doustnie i doodbytniczo oraz dawkę na końcu leczenia, jeżeli była mniejsza od dawki maksymalnej

bólu i zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (splątanie, sedacja, dysforia, mioklonie) [19].

Prawdopodobnie ze względu na złożony mechanizm działania (agonista receptorów opioidowych mi, kappa i delta, blokowanie receptora NMDA, hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) [7] metadon cechuje się korzystniejszym profilem analgezji niż morfina i TF. Mimo właściwego stosowania adiuwantów analgetycznych w praktyce niejednokrotnie występują znaczące trudności w leczeniu bólu, wymagającego podawania dużych dawek obu leków. U chorych leczonych morfiną zaburzenia czynności nerek mogą się przyczynić do nagromadzenia metabolitów i objawów toksycznych:

senności, nudności i wymiotów, rzadziej depresji oddechowej (wpływ morfino-6-glukuronianu) lub splątania, pobudzenia, mioklonii i hiperalgezji (efekty morfino-3-glukuronianu) [20]. Praktycznym problemem terapii TF jest brak możliwości szybkiego zwiększenia dawki leku, a w konsekwencji niedostateczna analgezja. Niejednokrotnie można temu zapobiec, podając podskórnie lub dożylnie dodatkowe dawki fentanylu (lek w ampułkach dostępny jest również dla chorych leczonych ambulatoryjnie). W leczeniu bólu neuropatycznego metadon może powodować późniejszy w porównaniu z morfiną rozwój tolerancji na działanie analgetyczne, na co wskazują wyniki badania eksperymentalnego przeprowadzo-

nego u szczurów [21]. Pozytywne efekty stosowania metadonu u 18 chorych z bólem neuropatycznym i u 16 z bólem receptorowym, wcześniej leczonych morfiną lub hydromorfonem, wykazano w badaniu, w którym stosunek równoważnych dawek morfiny podawanej drogą podskórną do dawek metadonu zastosowanego doustnie wynosił 5–7:1, przy czym nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeliczeniu dawek między chorymi z bólem receptorowym a chorymi z bólem neuropatycznym [14].

Warto zwrócić uwagę na przydatność metadonu stosowanego doodbytniczo w postaci czopków (10–15 mg podawane 2–3 razy dziennie) u chorego z rozsiałym rakiem przełyku, z bólem kostnym i neuropatycznym trudnym do uśmierzania, pomimo stosowania morfiny z ketaminą w ciągłym wlewie drogą podskórną, TF, bifosfonianów oraz radioterapii paliatywnej. Korzystne efekty stosowania metadonu doodbytniczo wykazali Bruera i wsp. — metadon w postaci czopków otrzymywała 16 chorych z powodu niedostatecznej analgezji, podczas leczenia dużymi dawkami podawanego podskórnym hydromorfonu [18], oraz Ripamonti i wsp. — lek w dawce 10 mg podawano 6 chorym, których wcześniej nie leczono opioidami, w mikrowlewach doodbytniczych [22].

Należy również zwrócić uwagę na korzyści wynikające z zastosowania metadonu u chorej z rakiem jajnika i współistniejącą niewydolnością nerek, u której analgeza podczas podawania tramadolu była niedostateczna. Metadon jest wydalany głównie przez przewód pokarmowy, co obok braku aktywnych metabolitów jest istotną zaletą w porównaniu z morfiną [23]. Możliwość stosowania metadonu jako pierwszego silnego opioidu potwierdzono w retrospektywnej analizie przeprowadzonej u 196 chorych, w większości leczonych wcześniej słabymi opioidami lub analgetykami nieopiodowymi, u których terapia metadonem podczas 90 dni obserwacji zapewniła dobrą analgezję przy nieznacznie nasilonych objawach ubocznych — tylko 11,2% chorych przerwało leczenie z powodu niedostatecznej analgezji, a 6,6% pacjentów z powodu objawów ubocznych (senności i zaparcia stolca) [12]. Na korzystne efekty podawania metadonu u chorych nieleczonych uprzednio silnym opioidami wskazują także wyniki innych badań [24–26].

Znaczącym problemem klinicznym i etycznym jest brak w Polsce preparatu metadonu do podawania drogą pozajelitową [27]. Fakt ten spowodował, iż u 3 chorych w ostatnich dniach życia, pomimo dobrego efektu analgetycznego metadonu, z powodu utraty świadomości zaistniała konieczność podawania morfiny drogą podskórną. Podawanie metadonu może drażnić tkankę podskórną, dlatego

często trzeba zmieniać miejsce wkłucia igły-motyłka, równocześnie stosować deksametazon lub hialuronidazę bądź podawać lek dożylnie [28, 29]. Metadon podawany dożylnie zapewnił skuteczne uśmierzanie bólu, przy dobrej tolerancji terapii, u chorych z niedostateczną analgezą i objawami ubocznymi (sedacja, splątanie), podczas stosowania dożylnie hydromorfonu [30], fentanylu [31] i morfiny [32].

U większości chorych w przypadku wystąpienia bólu przebijającego autorzy podawali metadon w dawce równej bądź mniejszej od ilości leku stosowanego regularnie. U 1 chorej leczonej wcześniej TF podawano doustnie morfinę, inna chora, u której nie udało się uzyskać pozytywnego efektu terapii metadonem, otrzymywała zarówno metadon, jak i morfinę doustnie. U 1 chorego z dobrą kontrolą bólu stosowano metamizol w czopkach, u 2 chorych, u których podczas leczenia metadonem dołączono doustną ketaminę, ten ostatni lek podawano również doraźnie. Chora z rozpoznaniem czerniaka w przypadku nasilenia bólu otrzymywała fentanyl lub morfinę podskórną. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie zasad leczenia bólu przebijającego podczas terapii metadonem.

Oprócz korzystnych efektów analgetycznych obserwowanych u większości leczonych chorych warto zwrócić uwagę na dobrą tolerancję leczenia. Autorzy nie obserwowali objawów ubocznych, które nakazywałyby przerwanie terapii, w szczególności depresji oddychania, opisaną w literaturze u 60-letniego chorego z nowotworem żołądka, leczonego metadonem podawanym doustnie w dawce 60 mg, a następnie 45 mg i omeprazolem w dawce dobowej 20 mg, u którego z powodu nasilonej grzybicy jamy ustnej i przełyku dołączono flukonazol stosowany doustnie, a następnie dożylnie w dawce 100 mg. Depresja oddechowa ustąpiła po jednorazowym podaniu 0,4 mg naloksonu dożylnie i wstrzymaniu leczenia metadonem [33]. Powyższy przypadek wskazuje na ryzyko związane z zahamowaniem metabolizmu metadonu w wyniku równoczesnego podawania leków przeciwgrzybiczych i inhibitorów pompy protonowej.

Spośród objawów ubocznych najczęściej obserwowano senność (5 chorych), która jednak najczęściej miała umiarkowane nasilenie (3 chorych) i ustępowała samoistnie lub po zmniejszeniu dawki metadonu. U chorej z rakiem szyjki macicy, która otrzymywała duże dawki metadonu (do 400 mg/dobę), senność stanowiła znaczący problem podczas niemal całego okresu leczenia. Występowanie tego objawu prawdopodobnie wiązało się z regularnym przyjmowaniem dużych dawek metadonu i podawanej w razie obecności bólu przebijającego morfi-

ny (20–40 mg), a dodatkowym czynnikiem mogło być równoczesne stosowanie amitryptyliny i karbamazepiny. U chorej z nowotworem płuca senność prawdopodobnie była wywołana zarówno zwiększeniem dawki metadonu, jak i równoczesnym zastosowaniem ketaminy i klonazepamu, przy czym objaw ten ustąpił po zmniejszeniu dawki metadonu. Senność okazała się najczęstszym objawem ubocznym (wystąpiła u 12 spośród 29 chorych) w doniesieniu [34], w którym zamianę opioidów na metadon prowadzono w warunkach domowych, najczęściej jednak nasilenie objawu było niewielkie — senność miała charakter przejściowy lub ustępowała po włączeniu do leczenia metylfenidatu. Rzadziej (u 9 z 45 leczonych chorych) obserwowano senność w innym badaniu [25], a u 10 spośród 196 chorych objaw ten był przyczyną przerwania leczenia metadonem [12]. Senność może być objawem kumulacji leku i wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki.

Drugim, równie często obserwowanym objawem ubocznym było zaparcie stolca. U chorej z rakiem szyjki macicy trudno było kontrolować zaparcie (mimo podawania leków przeczyszczających konieczne były wlewy doodbytnicze) i było ono bardziej nasilone niż podczas leczenia TF, czego przyczyną, oprócz wpływu leków (morfiny, metadonu, amitryptyliny), mogła być miejscowa progresja choroby. U 2 chorych z rozsiałym rakiem przełyku i rakiem gardła objaw ten obserwowano podczas leczenia morfiną, a jego nasilenie zmniejszyło się w trakcie terapii metadonem u pierwszego pacjenta, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [11, 35], u drugiego zaś nasiliło się, co mogło się wiązać ze spożywaniem niewielkiej ilości pokarmu i nieprzyjmowaniem leków przeczyszczających.

Podczas leczenia metadonem u 2 chorych zaobserwowano nudności i wymioty o umiarkowanym nasileniu, które w jednym przypadku (chora z rakiem szyjki macicy) można wiązać z miejscową progresją nowotworu, a w drugim (chora z czerniakiem) — z dużym prawdopodobieństwem przerzutów do mózgu (nudności i wymioty pojawiające się przy ruchu, z towarzyszącymi bólami głowy) i z leczeniem metadonem (objawy były mniej nasilone po zmniejszeniu dawki leku). U pozostałych pacjentów nie obserwowano tych objawów, co u 3 chorych można wiązać z przyjmowaniem leków przeciwwymiotnych (metoklopramid i haloperidol), u pozostałych ze słabszym działaniem obwodowym oraz szybszym, w porównaniu z morfiną, zahamowaniem ośrodka wymiotnego przez metadon, co potwierdzają obserwacje innych autorów [3, 13].

Istotne problemy wiążą się ze sposobem przeliczania dawek równoważnych innych opioidów oraz

dawkowaniem metadonu. Na podstawie doświadczeń innych autorów [10–12, 34, 36] autorzy niniejszego artykułu opracowali własne zasady przeliczania dawek równoważnych morfiny na dawki metadonu (przy ekwiwalentnej dawce dobowej doustnej morfiny do 100 mg dobową dawkę doustnego metadonu obliczano według przeliczenia 4:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny 100–300 mg według przelicznika 6:1, przy dawce dobowej doustnej morfiny powyżej 300 mg według przelicznika 12:1, niezależnie od dawki dobowej doustnej morfiny początkowa dawka jednorazowa metadonu nie przekraczała 30 mg, u chorej leczonej tramadolem początkowa dawka dobowo doustnego metadonu wynosiła 9 mg) [37]. Oprócz przeliczenia 4:1, którego nie stosowano z powodu ekwiwalentnych dawek dobowych doustnej morfiny powyżej 100 mg u wszystkich badanych chorych, przyjęty sposób przeliczania okazał się bezpieczny i skuteczny, choć u 11 pacjentów konieczne było zwiększanie dawek początkowych. U 3 chorych podawano mniejsze dawki dobowe doustnego metadonu według przeliczenia 25:1 zamiast 12:1 ze względu na duże ekwiwalentne dobowe dawki doustnej morfiny: 1500 mg (chorzy leczeni morfiną podawaną doustnie i podskórnie) i 600 mg (chory otrzymywał morfinę i bupiwakainę nadoponowo oraz morfinę i ketaminę doustnie). Takie postępowanie uzasadnia silniejszy efekt analgetyczny metadonu u chorych leczonych przed zamianą opioidów dużymi dawkami morfiny [17], przy czym w badaniu tym wykazano istotną korelację między dawkami równoważnymi morfiny i metadonu a wielkością dawki morfiny przed zamianą opioidów (współczynnik korelacji Spearmana 0,86), podobnie jak w innym doniesieniu (0,91) [10]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że proponowane w piśmiennictwie przeliczniki dawek przy zamianie metadonu na morfinę są zazwyczaj mniejsze niż przy zamianie morfiny na metadon (np. odpowiednio 8 i 11) [17]. Wspomniane niepowodzenia zamiany metadonu na inny opioid [19] potwierdzone przez badania eksperymentalne [38] i brak prób klinicznych powodują, iż ustalenie równoważnych dawek przy zamianie metadonu na inny opioid jest trudniejsze niż w sytuacji odwrotnej.

Podobnie jak inni autorzy [11–13, 36, 39], również autorzy niniejszej pracy uważają, że przy zamianie morfiny na metadon należy całkowicie odstawić morfinę. Zazwyczaj pozwala to na szybkie (w ciągu 1–2 dni) uzyskanie poprawy kontroli bólu i ustąpienie objawów ubocznych morfiny — ten sposób zamiany leków zastosowano w wyżej opisanym badaniu autorów. Stopniowa zamiana morfiny czy hydromorfonu na metadon, zalecana przez innych autorów, zwykle w ciągu 3 dni [3, 10, 14, 17] lub

dłużej [34], wydaje się mało celowa u chorych, u których powodem RO jest niedostateczna kontrola bólu i/lub objawy uboczne występujące po wcześniej stosowanym opioidzie. W większości doniesień opisuje się podawanie metadonu początkowo 3 razy dziennie [10–13], a po około 2–6 dniach leczenia zaleca się rozważenie próby zmniejszenia dawki jednorazowej lub rzadsze podawanie leku, np. 2 razy dziennie [36], co wiąże się z wysyceniem rezerwuaru tkankowego [40]. W doświadczeniu autorów tej pracy metadon był najczęściej podawany 3 razy, a rzadziej 2 razy dziennie (u 2 chorych). U 5 chorych po osiągnięciu odpowiedniej kontroli bólu zmniejszono dawki leku, co u 3 spośród nich wiązało się z wystąpieniem senności. Warto zauważyć, iż **dawkowanie metadonu powinno być ostrożne u chorych wcześniej nieleczonych opioidami lub otrzymujących słabe opioidy** (podaje się wówczas 3 razy dziennie po 3 mg) [12]. Zasady ostrożnego dawkowania dotyczą **starszych i wyniszczonych chorych** oraz, na co warto zwrócić szczególną uwagę, **pacjentów otrzymujących duże dawki morfiny i innych opioidów przed RO, u których metadon wykazuje znacznie silniejszy efekt analgetyczny niż podczas leczenia mniejszymi dawkami opioidów** [9, 10, 17].

Obserwowane w niniejszym badaniu zwiększenie średnich dawek dobowych doustnego metadonu (dawka początkowa — 46 mg, maksymalna — 135,3 mg, końcowa — 117,7 mg) było znacznie większe niż w innych badaniach [10–13, 24, 25], np. dawka dobowo doustnego metadonu początkowo wynosiła 20 mg, przy dobrej kontroli bólu — 26 mg [11], w 7. dniu leczenia — 13,5 mg, a w 90. dniu leczenia — 25 mg [12]. Istotne zwiększenie średnich dawek dobowych doustnego metadonu można uzasadnić występowaniem trudnych do uśmierzania bólów (neuropatycznych i kostnych), o czym świadczą duże ekwiwalentne dawki dobowe doustnej morfiny przed RO i brak skuteczności poprzedniej terapii. W doświadczeniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy ekwiwalentne średnie dawki dobowe doustnej morfiny przed RO wynosiły 750,8 mg (zakres 150–1500 mg) i były znacznie większe niż w innych badaniach, np. 145 mg (mediana) [10], 125 mg (średnia) [13] i poniżej 300 mg [11]. Grupa chorych była podobna jak w badaniu, w którym przed rotacją opioidów na metadon ekwiwalentne dawki dobowe doustnej morfiny wynosiły 30–2800 mg (średnio 1024 mg), a średnia dawka dobowo doustnego metadonu zwiększyła się z 27,3 mg na początku leczenia do 208 mg (zakres 12–1520 mg), po ustaleniu stałej dawki metadonu [34]. Identyczne średnie dawki dobowe doustnej morfiny równe 750 mg (zakres 150–4500 mg) przed RO podawano

146 chorym [36]. W innym doniesieniu [41] dobowe dawki doustnej morfiny były również podobne — średnia wynosiła 480 mg (zakres 20–1200 mg); w badaniu tym dobrą reakcją na leczenie metadonem obserwowano u 78% spośród 33 leczonych chorych.

Podsumowanie

Metadon stanowi użyteczną alternatywę dla morfiny i TF w leczeniu bólu nowotworowego, choć stosowanie tego leku może być trudniejsze z powodu długiego i zmiennego okresu półtrwania oraz wynikających z tego trudności w dawkowaniu i leczeniu bólu przebijającego, dość licznych interakcji z innymi lekami i konieczności ścisłego monitorowania stanu chorych [42]. Z tego powodu metadon jest zazwyczaj lekiem drugiego rzutu stosowanym u chorych, u których rozwinęła się tolerancja na działanie analgetyczne morfiny i/lub wystąpiły nasilone objawy uboczne, szczególnie ze strony ośrodkowego układu nerwowego i przewodu pokarmowego [10, 11, 13, 14]. Metadon można z powodzeniem podawać również chorym, którzy wcześniej nie otrzymywali silnych analgetyków opioidowych [12, 24, 25], także przy współistniejącej umiarkowanej niewydolności nerek [5, 9, 23]. Ważną zaletą metadonu są bardzo niskie koszty leczenia, zwłaszcza u chorych wymagających podawania dużych dawek opioidów [43].

Wnioski

1. Metadon okazał się skutecznym analgetykiem opioidowym u większości chorych z bólem neuropatycznym i kostnym, u których nie uzyskano skutecznej analgezji podczas leczenia morfiną i TF.
2. Do najczęstszych objawów ubocznych należały senność i zaparcie stolca, nie zaobserwowano poważnych reakcji, które spowodowałyby konieczność przerwania terapii metadonem.
3. Przyjęty sposób przeliczania dawek równoważnych doustnej morfiny i metadonu okazał się skuteczny i bezpieczny — wymaga jednak weryfikacji w badaniu z udziałem większej liczby chorych.
4. Ze względu na własności farmakokinetyczne, szczególnie długi i zmienny okres półtrwania, leczenie metadonem powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach leczenia bólu i medycyny paliatywnej.
5. Wskazane jest prowadzenie prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny analgezji, objawów ubocznych, dawkowania metadonu i jakości życia u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym oraz pochodzenia nienowotworowego.

Piśmiennictwo

- Zalecenia European Association for Palliative Care: Zastosowanie morfiny i alternatywnych opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Tłumaczenie: Leppert W., Łuczak J. *Medycyna Praktyczna* 2001; 12 (130): 165–179.
- Mercadante S. Opioid Rotation for Cancer Pain. Rationale and Clinical Aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856–1866.
- De Stoutz N.D., Bruera E., Suazer-Almazor M. Opioid Rotation for Toxicity Reduction in Terminal Cancer Patients. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10 (5): 378–384.
- Bruera E., Pereira J., Watanabe S., Belzile M., Kuehn N., Hanson J. Opioid Rotation in Patients with Cancer Pain. A Retrospective Comparison of Dose Ratios between Methadone, Hydromorphone, and Morphine. *Cancer* 1996; 78: 852–857.
- Krajnik M., Żylicz Z. Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1 (1): 15–22.
- Mercadante S. Predictive Factors and Opioid Responsiveness in Cancer Pain. *Eur. J. Cancer* 1998; 34 (5): 627–631.
- 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.
- Mercadante S., Ferrera P., Villari P., Arcuri E. Hyperalgesia: An Emerging Iatrogenic Syndrome. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 26 (2): 769–775.
- Ripamonti C., Zecca A., Bruera E. An update on the clinical use of methadone in cancer pain. *Pain* 1997; 70: 109–115.
- Ripamonti C., Groff L., Brunelli C., Polastri D., Stavakis A., De Conno F. Switching From Morphine to Oral Methadone in treating Cancer Pain: What Is the Equianalgesic Dose Ratio? *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (10): 3216–3221.
- Mercadante S., Casuccio A., Fulfaro F., Groff L., Boffi R., Villari P., Gebbia V., Ripamonti C. Switching From Morphine to Methadone to Improve Analgesia and Tolerability in Cancer Patients: A Prospective Study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (11): 2898–2904.
- De Conno F., Groff L., Brunelli C., Zecca E., Ventafridda V., Ripamonti C. Clinical Experience With Oral Methadone Administration in the Treatment of Pain in 196 Advanced Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 (10): 2836–2842.
- Mercadante S., Casuccio A., Calderone L. Rapid Switching From Morphine to Methadone in Cancer Patients With Poor Response to Morphine. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (10): 3307–3312.
- 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 (2): 120–125.
- 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 (7): 2266–2272.
- 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.
- 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 (6): 1167–1183.
- Bruera E., Watanabe S., Fainsinger R.L., Spachynski K., Suarez-Almazor M., Inturissi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995; 62: 141–146.
- Moryl N., Santiago-Palma J., Kornick C., Derby S., Fischberg D., Payne R., Manfredi P.L. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96: 325–328.
- Mercadante S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat. Med.* 1999; 13: 95–104.
- 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.
- Ripamonti C., Zecca E., Brunelli C., Rizzio E., Salta L., Lodi F., De Conno F. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 841–843.
- Fainsinger R., Schoeller T., Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 1993; 52: 137–147.
- Mercadante S., Casuccio A., Agnello A., Serretta R., Calderone L., Barresi L. Morphine Versus Methadone in the Pain Treatment of Advanced-Cancer Patients Followed Up at Home. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (11): 3656–3661.
- 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 (3): 188–192.
- Bruera E., Palmer J.N., Bosnjak S., Rico M.A., Moyano J. i wsp. Methadone Versus Morphine As a First-Line Strong Opioid for Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind Study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (1): 185–192.
- Manfredi P.L., Foley K.M., Payne R., Houde R., Inturissi C.E. Parenteral Methadone: An Essential Medication for the Treatment of Pain. *J. Pain Symptom Manage* 2003; 26 (2): 687–688.
- Bruera E., Fainsinger R., Moore M., Thibault R., Spoldi E., Ventafridda V. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991; 45: 141–143.
- Mathew P., Storey P. Subcutaneous Methadone in Terminally Ill Patients: Manageable Local Toxicity. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 18 (1): 49–52.
- 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.
- Santiago-Palma J., Khojainova N., Kornick C., Fischberg D.J., Primavera L.H., Payne R., Manfredi P. Intravenous Methadone in the Management of Chronic Cancer Pain. Safe and Effective Starting Doses When Substituting Methadone for Fentanyl. *Cancer* 2001; 92: 1919–1925.
- 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.
- Tarumi Y., Pereira J., Watanabe S. Methadone and Fluconazole: Respiratory Depression By Drug Interaction. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 23 (2): 148–153.
- Hagen N.A., Wasylenko E. Methadone: Outpatient Titration and Monitoring Strategies in Cancer Patients. *J. Pain Symptom Manage* 1999; 18 (5): 369–375.
- 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 (4): 303–309.
- Morley J., Mankin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Reviews* 1998; 5: 51–58.
- Leppert W., Łuczak J., Kotlińska-Lemieszek A., Mess E. Rola metadonu w leczeniu bólu nowotworowego. Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa 10 lat Opieki Paliatywnej w Łodzi, Łódź 11–12 października 2002.

38. Doherty M., Somogyi A.A., White J.M., Bochner F., Beare C.H., Menelaou A., Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93: 155–163.
39. Nauck F., Ostgathe C., Klaschik E., Dickerson E. D. German methadone conversion model. *Support Care Cancer* 2001; 9 (4), str. 304, abstract 90, 13th MASCC/ISOO International Symposium Copenhagen, Denmark.
40. Gannon G. The use of methadone in the care of dying. *Eur. J. Palliat. Care* 1997; 4 (5): 152–158.
41. Scholes C.F., Gonty N., Trotman I.F. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur. J. Cancer Care* 1999; 8: 26–29.
42. 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.
43. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Palliative Care Formulary*. Radcliffe Medical Press 2002: 194–196.