

Małgorzata Krajnik<sup>1</sup>, Zbigniew Żylicz<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy<sup>2</sup>Hospice Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia

# Metadon w leczeniu bólu nowotworowego

## Methadone in cancer pain treatment

### Streszczenie

W ostatnich latach coraz częściej metadon znajduje zastosowanie w leczeniu bólu nowotworowego jako opioid drugiego rzutu. Barię dla jego powszechniejszego wykorzystania jest przede wszystkim długi okres półtrwania, prowadzący nieraz do kumulacji i toksyczności leku. Korzyści natomiast wiążą się z brakiem aktywnych metabolitów, łatwym wchłanianiem po podaniu doustnym lub doodbytniczym oraz niską ceną leku. Stosowanie metadonu jako opioidu drugiego rzutu może być bardziej skomplikowane niż innych leków z tej grupy, ponieważ u chorych, którzy w wyniku szybko narastającej tolerancji na opioidy przyjmują ich duże dawki, siła działania analgetycznego metadonu jest większa niż wynikałoby to z przeliczników dawek równoważnych. Przyszłe badania powinny ocenić możliwość stosowania metadonu jako opioidu pierwszego rzutu w leczeniu bólu nowotworowego w niektórych wskazaniach, w leczeniu bólu neuropatycznego oraz u chorych, u których szybko rozwinęła się tolerancja na inne opioidy.

**Słowa kluczowe:** metadon, ból nowotworowy, rotacja opioidów, farmakologia opioidów

### Abstract

In recent years, methadone has been increasingly used as the second-line opioid for treatment of pain in patients with cancer. The main barrier in wider use of this drug is probably due to its long half-life that could lead to accumulation and toxicity. Advantages are mostly consequences of the lack of active metabolites, good absorption by oral and rectal routes and the low cost of the drug. Rotation to methadone as a second line opioid may be more complex comparing to other opioids, because in opioid tolerant patients who are on higher doses of other opioids, methadone seems to have increased potency. Future trials should answer the question about the place of methadone as a first line opioid in cancer pain in some indications, in neuropathic pain and in patients who develop rapid tolerance to other opioids.

**Key words:** methadone, cancer pain, opioid rotation, opioid pharmacology

### Wstęp

Metadon jest dosyć starym syntetycznym lekiem opioidowym, silnie oddziałującym na receptory  $\mu$ . Od lat stosuje się go jako alternatywny lek przeciwbólowy w przypadku nieskuteczności innych opioidów lub rozwinięcia tolerancji na ich działanie. Po za tym lek zrobił błyskotliwą karierę w leczeniu uzależnienia od

narkotyków. Dopiero od kilku lat zaczyna się rozumieć, dlaczego metadon jest „taki różny” od innych leków opioidowych. Pod tym względem metadon ponownie odkryto i powraca on na rynek farmaceutyczny. Zrozumienie farmakologii tego leku jest warunkiem jego dobrego i bezpiecznego stosowania.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik  
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy; e-mail: mkrajnik@poczta.onet.pl



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644-115X

## Farmakokinetyka

Metadon jest syntetycznym opioidem, stanowiącym racemat, w którym forma lewoskrętna odpowiada za większość działania analgetycznego, natomiast forma prawoskrętna głównie za efekt przeciwkaszlowy [1, 2]. Metadon jest lipofilną zasadą, o dostępności biologicznej po podaniu doustnym rzędu 80%, dużej objętości dystrybucji przy jedynie 1% leku znajdującym się w plazmie. Cechą charakterystyczną metadonu jest jego tendencja do kumulacji tkankowej przy powtarzającym podawaniu. Po wypełnieniu rezerwuarów tkankowych czas półtrwania leku może się wydłużyć z 8 do nawet 75 godzin [3]. Metadon jest metabolizowany w wątrobie do kilku nieaktywnych metabolitów [4]. Przy przewlekłym jego podawaniu dochodzi do autoindukcji enzymów mikrosomalnych. Za główny szlak metabolizmu metadonu, jakim jest N-demetylacja, odpowiada przede wszystkim izoenzym cytochromu P450–CYP 3A4, niemniej inne izoenzymy (CYP 1A2 oraz 2D6) odgrywają także ważną rolę. Metabolizm metadonu przy udziale cytochromu P450 cechuje się stereoselektywnością [5]. Większość leku i metabolitów wydalana jest w żółci przez jelita, a eliminacja przez nerki niezmiennego metadonu wynosi około 20% (gdy pH moczu < 6) [6]. Uszkodzenie wątroby nie wpływa znacząco na metabolizm metadonu i w okresie choroby stabilnej nie wymaga zmiany dawkowania leku, jednak w ostrych zaburzeniach funkcji wątroby istnieje konieczność dostosowania dawki. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z niewielką i umiarkowaną niewydolnością nerek, jedynie w ciężkiej niewydolności nerek (kreatynina > 700  $\mu\text{mol/l}$ ) zaleca się zmniejszenie dawki metadonu o 50%. Metadon jest więc wygodną opcją dla tych chorych, u których nietolerowane objawy uboczne morfiny, takie jak senność, są wywołane kumulacją jej metabolitów w niewydolności nerek.

## Siła działania w porównaniu z innymi opioidami

Pojedyncza dawka metadonu doustnie odpowiada 1/2 domięśniowej, natomiast pojedyncza dawka domięśniowa metadonu jest niewiele silniejsza niż morfiny (5 mg metadonu *i.m.* = 7,5 mg morfiny *i.m.*). Jednak przy powtarzalnych dawkach przyjmuje się, że metadon jest 5–10 razy silniejszy od morfiny. Początek działania analgetycznego obserwuje się po 30 minutach, a czas analgezji przy przewlekłym podawaniu trwa zazwyczaj 6–12 godzin, chociaż bywa określany jako 4–24 godziny. Nie ma prostego związku między stężeniami a analgezą: po pojedyn-

czej dawce maksymalny efekt przeciwbólowy ujawnia się po 1–2 godzinach, a maksymalne stężenie w plazmie po 4–6 godzinach (wtedy już analgezia obniża się do 25% wartości maksymalnej). Jak widać, długi okres półtrwania, możliwość kumulacji tkankowej oraz osobnicze odmienności w farmakokinezy warunkują konieczność indywidualnego dawkowania [4].

## Mechanizm działania

Metadon działa przeciwbólowo w wyniku interakcji z wieloma receptorami:

- metadon jest silnym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  (obok fentanylu najbardziej selektywny, co częściowo może tłumaczyć dużą skuteczność w terapii uzależnień);
- jest agonistą receptora opioidowego  $\delta$  (szczególnie ważne w analgezji rdzeniowej). Ostatnio podważono jednak znaczenie tego mechanizmu, wykazując, że metadon nie ma powinowactwa do sklonowanych receptorów  $\delta$ , co przeczy poprzednio wykonanym badaniom autoradiograficznym z receptorami  $\delta$  w heterogennych tkankach [7]. Jak do tej pory nie znaleziono satysfakcjonującego wyjaśnienia tej rozbieżności;
- metadon jest antagonistą receptora NMDA (N-Methyl D-asparagianu). Zarówno forma racemiczna, dl-metadon, jak i każdy z izomerów osobno są niekompetycyjnymi antagonistami receptora NMDA, co również częściowo może tłumaczyć wolniejszy rozwój tolerancji na stałe dawki metadonu stosowanego w leczeniu uzależnień i bólu [8]. Początkowo usiłowano w leczeniu bólu stosować l-metadon, obecnie jednak preferuje się racematy ze względu na rolę d-metadonu jako antagonisty NMDA [9]. Powinowactwo metadonu do receptora NMDA jest podobne jak ketaminy w niskim mikromolarnym przedziale [10];
- jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny w synapsach (w przedziałach stężeń nanomolarnych) [8].

## Zastosowanie kliniczne metadonu w leczeniu bólu

Obecnie metadon stosuje się jako alternatywny do morfiny lek opioidowy oraz, o wiele rzadziej niż morfinę, u chorych z kaszlem. Najczęściej jednak włączany jest w rotacji opioidów, jako opioid drugiego rzutu po morfinie, w przypadku słabej na nią odpowiedzi, szybkiego rozwoju tolerancji w stosunku do morfiny, nietolerowania morfiny jako leku przeciwbólowego, bólu „opornego” lub paradoksalnego bólu

po morfinie. Osobnym zagadnieniem jest leczenie substytucyjne uzależnień od opioidów. Ten aspekt nie będzie w niniejszym artykule szerzej omawiany. Jako analgetyk metadon najczęściej bywa stosowany w bólach nowotworowych, szczególnie o skomplikowanym mechanizmie, z komponentą bólu neuropatycznego [11]. Najnowsze badania oceniające bezpieczeństwo stosowania metadonu w leczeniu bólu nowotworowego przemawiają za podawaniem tego leku nawet jako opioidu pierwszego rzutu w niektórych sytuacjach klinicznych [12, 13].

### **Pojęcie rotacji opioidów. Zjawisko niepełnej tolerancji krzyżowej**

Dzięki indywidualnym różnicom w odpowiedzi na stosowanie poszczególnych opioidów zmiana na inny opioid może umożliwić względne zwiększenie dawki, pozwalające na lepszą kontrolę bólu przy zmniejszonych objawach ubocznych. Skuteczność rotacji opioidów w określonych sytuacjach próbuje się tłumaczyć różnymi mechanizmami:

- genetycznie uwarunkowaną odmienną wrażliwością podtypów receptora na poszczególne leki, a nawet istnieniem specyficznych podtypów receptora (np.  $\mu$ ) znacząco różniących się powinowactwem i efektywnością działania dla różnych opioidów [14],
- indywidualnymi różnicami w farmakokinetyce i metabolizmie opioidów,
- tolerancją rozwijającą się niezależnie dla poszczególnych podtypów receptora,
- różnicami w niepełnej tolerancji krzyżowej na różne opioidy,
- interakcjami z innymi lekami.

Metadon uważa się za lek z wyboru w wypadku, gdy istnieje konieczność rotacji opioidów z powodu objawów toksyczności wywołanej opioidami. Niektóre objawy uboczne ujawniają się przy przedłużonym podawaniu dużych dawek opioidów. Zalicza się do nich tak zwaną neurotoksyczność zależną od opioidów (senność, splątanie, halucynacje, pobudzenie, mioklonie, allodynie, hiperalgezę, ból paradoksalny po morfinie i inne), przynajmniej częściowo powodowaną przez kumulację aktywnych metabolitów (np. morfino-3-glukuronianu). Jedną z metod postępowania jest zmiana na inny opioid. Metadon w tej sytuacji jest bardzo użyteczny, a wynika to między innymi z braku aktywnych metabolitów oraz z większej lipofilności leku, co przy zmianie z morfiny na metadon może odpowiadać za mniejsze objawy uboczne obwodowe [15].

Zmiana opioidu na metadon jest także wskazana w przypadku szybkiego narastania tolerancji na

opioidy z koniecznością znacznego zwiększania ich dawek w krótkim czasie.

Jeżeli w takiej sytuacji zmienia się dotychczas stosowany opioid na metadon, to należy mieć na uwadze zjawisko częściowej tolerancji krzyżowej [13]. Przejawia się ono między innymi w taki sposób, że im większe dawki poprzedniego (nieskutecznego) opioidu podawano, tym silniejszy może się okazać metadon. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być fakt, że tolerancja na morfinę czy fentanyl dotyczy receptorów  $\mu$ , natomiast na efekt przeciwbólowy metadonu składa się także działanie poprzez receptory  $\delta$ . Poza tym blokowanie receptora NMDA powoduje zwolnienie rozwoju tolerancji na ten lek. Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających, że dodanie antagonisty receptora NMDA do opioidu zabezpiecza przed rozwojem tolerancji [16, 17]. Metadon jest lekiem o większej wewnętrznej aktywności receptorowej, co również zabezpiecza przed szybkim rozwojem tolerancji. U szczurów tolerancja na znoszenie hiperalgezji mechanicznej po przecięciu nerwu przy podawaniu metadonu rozwijała się znacząco wolniej niż przy podawaniu morfiny [18].

Metadon stosuje się w przypadku oporności bólu na leczenie opioidami. Jeśli ból słabo odpowiada na dany opioid, doradza się zmianę na inne opioidy. Metadon ma szerokie spektrum analgetyczne, przez co jest dobrym kandydatem do takiej zmiany. Skuteczność przeciwbólowa tego leku prawdopodobnie wynika z synergizmu jego działania — jako opioidu i jako antagonisty NMDA [1]. Do szerokiego spektrum analgetycznego przyczyniają się także inne mechanizmy działania metadonu (patrz wyżej).

Metadon ze względu na tak duże możliwości działania może znaleźć zastosowanie nawet jako opioid z wyboru w leczeniu skomplikowanych zespołów bólowych. Szczególnie skuteczny jest on w przypadku bólu z komponentą neuropatyczną [11, 13, 19].

### **Przechodzenie z metadonu na morfinę**

Jeśli podawanie metadonu doprowadziło do objawów neurotoksyczności związanej z kumulacją i istnieje potrzeba zmiany na morfinę, bardzo trudno określić właściwy przelicznik dawek. W takim przypadku zaleca się podawanie morfiny w stosunku 1:1 do poprzedniej dawki metadonu [20].

### **Przeciwwskazania i działania uboczne**

Zaleca się unikanie podawania metadonu u pacjentów starszych lub z otępieniem, splątanych, ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, z niewydolnością oddechową [20]. Niektóre podręczniki

zalecają unikanie stosowania metadonu także w przypadku niewydolności nerek lub wątroby. Metadon jest lekiem bezpiecznym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ale ze stabilną chorobą wątroby. Należy natomiast zachować ostrożność u chorych z nowotworami i z niewydolnością nerek oraz wątroby, szczególnie gdy występują one łącznie lub w okresach ich zaostrzenia. Objawy uboczne są podobne jak przy stosowaniu innych opioidów. Prawdopodobnie rzadziej niż przy podawaniu morfiny występują nudności, ponieważ bardziej lipofilny metadon, docierając do receptora opioidowego  $\mu$  w ośrodku wymiotnym znajdującym się za barierą krew-mózg, hamuje wymioty i równoważy tym samym swoje własne działanie prowymiotne na poziomie *area postrema* [21]. Obserwuje się także mniej nasilony efekt zapierający metadonu, wyrażający się mniejszym zapotrzebowaniem na leki przeczyszczające w porównaniu z innymi opioidami [22]. Przy depresji oddechowej z powodu długiego okresu półtrwania metadonu konieczna jest długotrwała obserwacja kliniczna (nawet do 72 godzin). Zahamowanie ośrodka oddechowego reaguje dobrze na podanie naloksonu we wlewie ciągłym [20]. Przy rotacji z morfiny na metadon można czasem obserwować objawy abstynencyjne, prawdopodobnie wynikające z różnic w lipofilności tych opioidów i dotarcia do receptorów zlokalizowanych w innych miejscach. Objawy te są znoszone za pomocą niewielkich dawek morfiny podawanych przez kilka dni.

## Interakcje lekowe

Interakcje lekowe metadonu wiążą się najczęściej z równoczesnym podawaniem innych leków mających wpływ na aktywność cytochromu P450 albo metabolizowanych przez ten cytochrom. Wiele leków, które przyspieszają metabolizm wątrobowy (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina), może wywołać zespół abstynencyjny [23]. Natomiast inhibitory różnych frakcji cytochromu P450, takie jak cymetyna, flukonazol, ketokonazol, ciprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, fluoksetyna czy paroksetyna, mogą zahamować metabolizm, a przez to prowadzić do toksyczności [5]. Ostatnio opisano depresję oddechową na skutek włączenia typowej dawki flukonazolu choremu leczonemu stabilnymi dawkami metadonu [24]. O tego typu interakcjach należy pamiętać, chociaż tak naprawdę tylko leczenie inhibitorami MAO uznano za przeciwwskazanie do włączania metadonu ze względu na ryzyko nasilenia depresyjnego wpływu metadonu na ośrodek oddechowy. Należy pamię-

tać, że u chorych leczonych zidovudine (AZT) metadon może podwyższać jego stężenia w plazmie [25]. Inny rodzaj interakcji wynika z możliwości wypierania metadonu z połączeń z białkami, na przykład przez duże stężenia trójcyklicznych leków antydepresyjnych, fenotiazyn czy propranololu.

## Schemat dawkowania metadonu

Istnieje bardzo wiele schematów dawkowania metadonu. We wszystkich jednak kładzie się nacisk na indywidualne dawkowanie i monitorowanie działania metadonu. Warto pamiętać, że stan równowagi farmakokinetycznej osiąga się zazwyczaj po 4–10 dniach, ale czasem dopiero po 2–3 tygodniach. We wszystkich schematach zaleca się stopniowe miareczkowanie metadonu. W początkowym okresie dawki podaje się częściej ze względu na nasycanie tkankowe metadonem, a po 3–5 dniach zmniejsza się częstość podawania leku, co wynika z wysycenia tkanek metadonem i przedłużeniem czasu półtrwania. W niektórych schematach zmniejsza się nawet z tego powodu dawki.

Przy miareczkowaniu metadonu konieczna jest współpraca z chorym. Czasem jest to jednak niemożliwe. W miareczkowaniu niekontrolowanym przez chorego przyjmuje się odgórnie dawkę wstępną, opierając się na poprzednio obliczonym zapotrzebowaniu dobowym na morfinę doustną. Dawkę tę podaje się zazwyczaj co 6–8 godzin, a po 3 dniach co 8–12 godzin. Jednym ze starszych zalecanych schematów był schemat opracowany w 1986 roku przez Ventafridda [26]. Przez 3 dni podawał on chorym metadon co 6 godzin, a następnie co 8 godzin. Dawkę podawaną co 8 godzin uzależniał od ekwiwalentu dobowej dawki doustnej morfiny (EDDM). Na przykład:

- 3 mg 3 × dziennie, u chorych, którzy nie przyjmowali silnych opioidów,
- 5 mg 3 × dziennie, gdy EDDM < 60 mg,
- 1/4 EDDM 3 × dziennie, gdy EDDM = 70–90 mg,
- 1/6 EDDM 3 × dziennie, gdy EDDM ≥ 100 mg.

Doradza się, żeby przy większych dobowych dawkach morfiny zachować jeszcze większą ostrożność (np. gdy EDDM ≥ 200 mg, stosować 1/10 EDDM 3 × dziennie).

Wydaje się jednak, że zasada przyjmowania odgórnie ustalonych dawek metadonu w zależności od wcześniejszego zapotrzebowania na morfinę nie jest najlepszym ani też najbezpieczniejszym rozwiązaniem, szczególnie przy włączaniu metadonu w przypadku nieskuteczności morfiny. W takich sytuacjach należy zmniejszyć jego dawkę nawet o 75–90% w porównaniu z dawką, której wielkość wynikałaby z prostego wyliczenia równoważnika dawki.

Przy pełnym współdziałaniu z chorym można miareczkować metadon bardziej agresywnie. Zamiast ściśle określonych interwałów, zaproponowanych wyżej, przyjmuje się dawkę wstępną, podawaną początkowo jedynie w razie potrzeby, a po kilku dniach, po obliczeniu zapotrzebowania dobowego na metadon, ustala się stałe dawkowanie. Jeżeli to konieczne, a pacjent znajduje się pod kontrolą kliniczną, można zastosować jeszcze bardziej agresywne leczenie, rozpoczynając je od dawki wysycającej. Potem przechodzi się do podawania dawek w razie potrzeby.

Przykładem miareczkowania *ad libitum* jest schemat zalecany w *Palliative Care Formulary* [27]. Przytaczamy tu kilka praktycznych uwag:

1. Odstaw morfina (lub inny silny opioid).
2. Podawaj ustaloną dawkę metadonu *p.o.*, równą 1/10 dawki dobowej doustnej morfiny *p.o.*, o ile dawka dobową doustnej morfiny jest mniejsza niż 300 mg.
3. Jeśli dawka dobową morfiny podawanej doustnie przekracza 300 mg, ustalona dawka metadonu wynosi 30 mg.
4. Następnie podawaj tę ustaloną dawkę metadonu doustnie w razie potrzeby, ale nie częściej niż co 3 godziny.
5. Szóstego dnia przyjrzyj się średniemu zużyciu dobowemu metadonu w ciągu ostatnich 2 dni. Oblicz dawkę dobową metadonu, przelicz ją na regularne podawanie co 12 godzin (ale utrzymuj też podawanie „w razie potrzeby”, nie częściej niż co 3 godziny, dawka „w razie potrzeby” powinna być wtedy mniejsza, np. 1/6–1/3 dawki dobowej).
6. Jeśli nadal musisz utrzymywać podawanie „w razie potrzeby”, zwiększ regularną dawkę metadonu o 33–50%. Tej zmiany nie dokonuj częściej niż co 4–6 dni.

W innych schematach *ad libitum* podkreśla się, by dawki „w razie potrzeby” podawać zaraz na początku bólu, ale nie częściej niż co 3 godziny, natomiast w okresie obniżenia zapotrzebowania na metadon i stabilizacji (zwykle 4–7 dzień) w przypadku bólu epizodycznego raczej przyspieszać przyjęcie kolejnej dawki niż podawać „dawkę ratującą”. Jeśli zdarza się to często, należy zwiększyć dawkę podstawową.

## Przechodzenie z innych opioidów na metadon

Autorzy, szczególnie amerykańscy i kanadyjscy, preferują stopniowe zmniejszanie morfiny przy przechodzeniu na metadon [13, 28]. Według nich, jeżeli chory uprzednio przyjmował opioidy, obliczano rów-

noważną dobową dawkę analgetyczną doustnej morfiny. Jeżeli była ona mniejsza niż 100 mg dziennie, odstawiano poprzednio stosowany opioid i włączano 5 mg metadonu co 8 godzin oraz 5 mg w przypadku bólów epizodycznych, lecz nie częściej niż co 2 godziny. Jeżeli jednak równoważna dobową dawką analgetyczną morfiny była większa niż 100 mg dziennie, przejście na metadon trwało 3 dni. Pierwszego dnia zmniejszono dawkę poprzedniego opioidu o 30–50%, zastępując odstawioną część dawki metadonem na podstawie przelicznika siły analgetycznej metadonu do morfiny — 10:1. Drugiego i trzeciego dnia w dalszym ciągu zmniejszono dawkę poprzednio stosowanego opioidu o kolejne 30–50%, dodając metadon w taki sposób, aby do 3 dnia chory otrzymywał już tylko metadon. Odstawianie wcześniej przyjmowanego opioidu i dołączanie metadonu może nawet trwać dłużej, na przykład przy 300 mg morfiny doustnej na dobę można przejść na 200 mg morfiny na dobę, dołączając 10 mg metadonu na dobę. Następnie po 3–4 dniach zmienić schemat leczenia na 100 mg morfiny na dobę oraz 20 mg metadonu na dobę i tak dalej.

## Uwagi dotyczące dawkowania

Metadon ze względu na swoją specyfikę często wymaga odmiennego podejścia do problemu „dawek ratujących”. W okresie równowagi farmakologicznej dawkowanie metadonu opiera się na ściśle określonych interwałach dawkowania. Metadon najczęściej podaje się 2 razy dziennie, a u niektórych pacjentów może wystarczyć stosowanie raz dziennie [13]. Ze względu na opóźnioną toksyczność tego leku w przypadku bólów epizodycznych w okresie równowagi farmakokinetycznej podaje się „dawki ratujące” morfiny, a nie metadonu. Metody tej nie należy stosować w przypadku bólu wcześniej opornego na morfinę.

## Inne drogi podawania metadonu

Metadon dobrze się wchłania po podaniu doodbytniczym. Działanie przeciwbólowe rozpoczyna się po 30 minutach i utrzymuje się do 6–8 godzin. Podawanie doodbytnicze metadonu rzadko prowadzi do zapalenia odbytu i może być długo tolerowane [13].

Metadon można podawać podjęzykowo lub podoliczkowo u chorych umierających. Wchłanianie przez śluzówkę jamy ustnej w dużej mierze zależy od panującego tam pH. Przy pH 6,5 dawka metadonu wchłania się w 34%, przy pH 8,5 wchłanianie wzrasta do 75%.

Wlewu podskórnego nie powinno się rozpoczynać u chorego, który przedtem nie przyjmował me-

tadonu doustnie lub u chorego splątanego. Najlepiej rozpocząć leczenie na oddziale, tak aby możliwe było kontrolowanie przez specjalistyczny zespół. Należy pamiętać, że w tym przypadku częściej niż przy innych opioidach dochodzi do powstania miejscowych odczynów, jak zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie. Wstępne dawkowanie zależy od uprzednio obliczonego zapotrzebowania na doustny metadon. Jeśli udało się wymiarać doustnie właściwą dawkę metadonu, całkowitą dawkę dobową przy podawaniu we wlewie podskórnie określa się jako 50% dobowej dawki doustnej. „Dawkę ratującą” w przypadku bólów epizodycznych oblicza się jako 1/6 dawki dobowej, przy czym nie powinno się jej podawać częściej niż co 3 godziny. Jeśli chory wymaga 2 lub więcej „dawk ratujących”, sugeruje to zwiększenie całkowitej dawki podawanej we wlewie o 30%. W celu zmniejszenia miejscowego podrażnienia tkanek zaleca się duże rozcieńczenie podawanego roztworu solą fizjologiczną lub wodą do iniekcji. Co 48 godzin wskazana jest zmiana miejsca iniekcji. Metadon można mieszać w strzykawce z deksametazonem (bez innych leków), haloperidolem, butylobromkiem hioscyny, ketorolakiem, lewomepromazyną lub midazolamem.

Metadon dożylnie stosowano u chorych po oparzeniach oraz w przypadku znacznych reakcji miejscowych po wlewie podskórnym. Opisano jego stosowanie przy rotacji z fentanylą *i.v.* podawanego dożylnie w pompie z PCA (analgezyja kontrolowana przez pacjenta) na metadon podawany dożylnie w PCA [29].

Metadon można też stosować zewnątrzoponowo. Możliwe jest tu dodatkowe działanie na receptory opioidowe  $\delta$  w rdzeniu kręgowym. Metodę tę rzadko wykorzystuje się w analgezji ciągłej u chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej [30].

### **Dawkowanie metadonu w innych wskazaniach**

Metadon czasem stosuje się w leczeniu uciążliwego i opornego na leczenie kaszlu. Dawki skuteczne w leczeniu kaszlu są zwykle o wiele mniejsze niż dawki stosowane w leczeniu bólu.

### **Leczenie bólu u chorych uzależnionych**

U około 60% osób leczonych metadonem z powodu uzależnienia występuje nieprawdłowo kontrolowany ból przewlekły. Wynika to między innymi z faktu, że u osób przyjmujących metadon z powodu uzależnienia dochodzi do rozwoju wysokiego stopnia tolerancji na jego efekt analgetyczny [31]. Wśród tych chorych stwierdza się też obniżoną to-

lerancję bólu, przejawiającą się na przykład hiperalgezą na zimno [32]. Oznacza to, że w leczeniu bólu u chorych uzależnionych od opioidów może być konieczne zastosowanie większych dawek niż u innych chorych nie tylko z powodu rozwoju tolerancji na działanie analgetyczne opioidów, ale także ze względu na gorsze znoszenie bólu. Bardzo często z powodu manipulacyjnego zachowania się tej grupy ludzi lekarze mają skłonności do zmniejszania dawek i ograniczania liczby wydawanych leków.

Uzależnienie od opioidów lub innych leków nie wyklucza skutecznego leczenia bólu opioidami, wymaga jednakże uważnej oceny i terapii zarówno bólu, jak i uzależnienia przez doświadczony zespół. W wytycznych leczenia chorych z AIDS z wywiadem uzależnienia, u których występuje ból przewlekły, zaleca się:

- stosowanie standardów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) leczenia bólu przewlekłego,
- branie pod uwagę aspektów farmakologii opioidów,
- stosowanie leków nieopiodowych i metod niefarmakologicznych, ale nie jako substytutów właściwej terapii opioidami,
- rozpoznawanie zachowań właściwych dla uzależnienia od leków [33–36].

Z powodu nieznamości farmakologii metadonu wielu lekarzy sądzi, że jako skuteczny lek przeciwbólowy powinien on w leczeniu uzależnienia zabezpieczać chorych przed bólem i że nie wymagają oni dodatkowej terapii opioidami, na przykład w leczeniu bólu pooperacyjnego czy innego ostrego bólu.

Odpowiednie stosowanie krótkodziałających opioidów (np. morfiny) podawanych w dawkach powtarzalnych, zwyczajowo przyjętych, ale częściej niż normalnie u chorych niebędących uzależnionymi od opioidów, jest skutecznym leczeniem ostrego bólu.

W przypadku ostrego bólu najczęściej zaleca się:

- kontynuację terapii metadonem z powodu uzależnienia;
- podawanie krótkodziałających opioidów z powodu bólu, odpowiednio zmiareczkowanych, aż do jego zniesienia. W związku z tolerancją krzyżową dawki czasem należy znacznie zwiększyć i podawać w krótszych odstępach czasu;
- nie należy stosować opioidów będących mieszanymi agonistami i antagonistami (np. pentazocyna) lub częściowymi agonistami (np. buprenorfina), ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia objawów z odstawienia.

Ostatnio opublikowano pierwsze badanie, które u pacjentów przyjmujących metadon z powodu uzależnienia wykazało gorszą skuteczność morfiny w ostrym bólu w porównaniu z grupą kontrolną

[32]. W tym badaniu wykazano istnienie tolerancji krzyżowej na morfinę. Byłoby to zgodne z wcześniejszą sugestią, że chorzy niezależni od opioidów, którzy w przeszłości przyjmowali długoterminowo opioidy, mogą wymagać przed zabiegiem chirurgicznym przynajmniej 3–4 razy większych dawek morfiny niż chorzy, którzy nigdy nie przyjmowali opioidów [32]. Dalsze badania powinny ustalić, czy w tej grupie chorych z ostrym bólem należy znacząco zwiększać dawki morfiny, czy też podawać opioidy z antagonistami NMDA lub szukać innych leków, jak tramadol czy niesteroidowe leki przeciwzapalne (ketorolak).

## Wnioski

Metadon jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i można go stosować w bardzo skomplikowanych sytuacjach klinicznych. Leczenie powinno być zapoczątkowane na oddziale i kontrolowane przez specjalistyczny zespół. Metadon wykazuje bardzo trudną do przewidzenia farmakokinetykę. Z tego powodu konieczna jest dobra znajomość farmakologii tego leku, a także jego interakcji z innymi lekami. Ponieważ metadon stosuje się na dużą skalę w leczeniu osób uzależnionych od opioidów, lekarze specjaliści zajmujący się zwalczaniem bólu będą coraz częściej spotykać tych pacjentów w swej praktyce. Skuteczne leczenie przeciwbólowe w tej grupie chorych jest bardzo trudne, ale możliwe.

## Piśmiennictwo

- Carpenter K. J., Chapman V., Dickenson A.H. Neuronal inhibitory effects of methadone are predominantly opioid receptor mediated in the rat spinal cord in vivo. *Eur. J. Pain* 2000; 4: 19–26.
- Kristensen K., Christensen C.B., Chrstrup L.L. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995; 56: PL 45–50.
- Nilsson M.I., Meresaar U., Anggard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1982; 26 (supl. 74): 66–69.
- Faisinger R., Schoeller T., Bruera E. Methadone in management of cancer pain: a review. *Pain* 1993; 52: 137–147.
- Begre S., von Bardeleben U., Ladewig D., Jaquet-Rochat S., Cosendai-Savary L., Golay K.P. i wsp. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22: 211–215.
- Farrell A., Rich A. Analgesic use in patients with renal failure. *Eur. J. Palliat. Care* 2000; 7: 201–205.
- Raynor K., Kong H., Chen Y., Yasuda K., Yu L., Bell G.I., Reisine T. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 330–334.
- 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.
- Gourlay G.K. Different Opioids — Same Action? W: Kalso E., McQuay H.J., Wiesenfeld-Hallin Z. red. *Opioid Sensitivity of Chronic Noncancer Pain. Progress in Pain Research and Management Volume 14.* IASP Press, Seattle 1999, 97–115.
- Morley J.S. New perspectives in our use of opioids. *Pain Forum* 1999; 8: 200–205.
- 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.
- Shir Y., Rosen G., Zeldin A., Davidson E.M. Methadone is safe for treating hospitalized patients with severe pain. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48: 1109–1113.
- Bruera E., Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J. Palliat. Med.* 2002; 5: 127–138.
- Chang A., Emmel D.W., Rossi G.C., Pasternak G.W. Methadone analgesia in morphine-insensitive CXBK mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 351: 189–191.
- Bruera E., Neumann C.M. Opioid toxicities — assessment and management. W: Max M. red. *Pain 1999 — An Updated Review.* IASP Press, Seattle 1999; 443–458.
- Bennett G. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (supl): S2–S6.
- Price D.D., Mayer D.J., Mao J., Caruso F.S. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (supl.): S7–S11.
- 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.
- Makin M.K., O'Donnell V., Skinner J.M., Ellershaw J.E. Methadone in the management of cancer related neuropathic pain. *Pain Clin.* 1998; 10: 275–279.
- Twycross R. *Pain Relief in Advanced Cancer.* Churchill Livingstone, London, 1994; 277–305.
- Ashby M.A., Martin P., Jackson K.A. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med. J. Aust.* 1999; 170: 68–71.
- 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.
- Kreek M.J., Garfield J.W., Gutjahr C.L., Giusti L.M. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1104–1106.
- Tarumi Y., Pereira J., Watanabe S. Methadone and fluconazole: Respiratory depression by drug interaction. *J. Pain Symptom Manage* 2002; 23: 148–153.
- Schwartz E.L., Brechbuhl A.B., Kahl P., Miller M.A., Selwyn P.A., Friedland G.H. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1992; 5: 619–626.
- Ventafridda V., Ripamonti C., Bianchi M., Sbanotto A., De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1986; 1: 203–207.
- Twycross R., Wilcock R., Thorp S. *Palliative Care Formulary.* Radcliffe Medical Press, Oxon 1998; 120–121.
- Bruera E., Rico M.A., Bertolino M., Moyano J.R., Allende S.R., Wenk R. i wsp. A prospective, open study of oral methadone in the treatment of cancer pain. W: Devor M., Rowbotham M.C., Wiesenfeld-Hallin Z. red. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management Volume 16.* IASP Press, Seattle 2000, 957–963.

29. Santiago-Palma J., Khojainova N., Kornick C., Fischberg D.J., Primavera L.H., Payne R. 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.
30. Villalonga A., Gomar C., Nalda M.A. [Effect of the peridural methadone concentration in postoperative analgesia]. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 1989; 36: 260–263.
31. Compton P., Charuvastra V.C., Kintaudi K., Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 20: 237–245.
32. Doherty M., Somogyi A.A., White J.M., Bochner F., Beare C.H., Menelaou A. i wsp. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93: 155–163.
33. Breitbart W., Passik S., McDonald M.V., Rosenfeld B., Smith M., Kaim M. i wsp. Patient-related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1998; 76: 9–16.
34. Passik S., Portenoy R. Substance abuse issues in palliative care. W: Berger A., Portenoy R., Rice A. red. *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 513–529.
35. Passik S., Portenoy R., Ricketts P.L. Substance abuse issues in cancer patients. Part 2: Evaluation and treatment. *Oncology (Huntingt)* 1998;12:729–34; dyskusja 736, 741–742.
36. Passik S.D., Portenoy R.K., Ricketts P.L. Substance abuse issues in cancer patients. Part 1: Prevalence and diagnosis. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 517–21; 524.A