

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 02.03.2026 • Zaakceptowano/Accepted: 11.03.2026

© Akademia Medycyny

Miejsce metadonu w farmakoterapii bólu u chorego na nowotwór – kiedy, komu, dlaczego i jak?

The place of methadone in the pharmacotherapy of pain in cancer patients – when, for whom, why, and how?



Jarosław Woron^{1,2,3}, Wojciech Pałys^{4,5}

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny

⁵ Poradnia Leczenia Bólu, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny

Streszczenie

Farmakoterapia bólu u chorego na nowotwór wymaga indywidualizacji. Jednym z leków, który potencjalizuje farmakoterapię bólu u chorego na nowotwór jest metadon. Jego profil farmakokinetyczny – farmakodynamiczny pozwala na stosowanie leku w racjonalnej polifarmakoterapii bólu, co jest przydatne w praktyce. W pracy na podstawie opisu 3 przypadków pacjentów wskazano na możliwości wykorzystania metadonu w racjonalnej terapii bólu u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2026; 20: 92-99. doi:10.53139/AIR.20262010*

Słowa kluczowe: metadon, ból, chory na nowotwór, terapia skojarzona, bezpieczeństwo

Abstract

Pharmacotherapy for pain in cancer patients requires individualization. One drug that enhances pharmacotherapy for pain in cancer patients is methadone. Its pharmacokinetic and pharmacodynamic profile allows for its use in rational polypharmacy of pain, which is useful in practice. Based on three case reports, this study demonstrates the potential use of methadone in rational pain management in patients with pain associated with cancer. *Anestezjologia i Ratownictwo 2026; 20: 92-99. doi:10.53139/AIR.20262010*

Keywords: methadone, pain, cancer patient, combination therapy, safety

W farmakoterapii bólu u chorego na nowotwór, nadal spotykamy się z suboptymalną analgezą, która w praktyce pogarsza funkcjonowanie pacjenta z bólem, pogarsza jakość jego życia oraz indukuje działania niepożądane, które mogą w praktyce prowadzić do

występowania powikłań, wśród których jednym z istotniejszych może być działanie proalgetyczne [1,2]. W tabeli I zebrano najistotniejsze elementy nieprawidłowo dobranej farmakoterapii bólu u chorego na nowotwór.

Tabela I. Najczęstsze przyczyny nieprawidłowo dobranej farmakoterapii u chorego na nowotwór

Table I. The most common causes of incorrectly selected pharmacotherapy in cancer patients

Niekontekstowy wybór leków w rozumieniu mechanizmu powstawania bólu, jego lokalizacji i natężenia
Wybór leków stosowanych w farmakoterapii bólu bez uwzględniania chorób współistniejących, które mogą mieć wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowanego leczenia
Nieprawidłowe dawkowanie, w tym brak miareczkowania dawki skutecznej
Nieprawidłowe skojarzenia leków w farmakoterapii bólu
Interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami, prowadzące do pogorszenia kontroli bólu
Brak uwzględnienia koanalgetyków w farmakoterapii bólu u chorego na nowotwór
Niewłaściwy wybór leków w bólu przebijającym
Indukowanie działań nipożądanych, w tym wynikających z farmakoterapii nieprawidłowo skojarzonej

Metadon w praktyce klinicznej – jak działa, kiedy warto zastosować ?

Metadon jest racematem izomerów prawoskrętnego i lewoskrętnego. Enancjomer prawoskrętny (D-metadon) wykazuje działanie przeciwkaszlowe oraz przeciwbólowe, natomiast lewoskrętny (L-metadon) indukuje analgezę, a jego efekt przeciwbólowy jest około 2 razy silniejszy od związku racemicznego. Metadon charakteryzuje się potrójnym mechanizmem – jest agonistą receptorów opioidowych μ , κ i δ i w tym zakresie działanie wykazuje L-metadon. Dodatkowo metadon wykazuje efekt antagonistyczny w stosunku do receptora NMDA, a także hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w zstępujących szlakach kontroli bólu, a efekt ten wykazuje głównie D-metadon. W wyniku wystąpienia wzajemnie potencjalizujących się mechanizmów działania dochodzi do powstania złożonego efektu farmakologicznego, klinicznego i terapeutycznego u pacjenta z bólem [3-5]. Metadon wykazuje działanie analgetyczne, antyhiperalgetyczne, antysensytyzacyjne oraz wykazuje istotny szczególnie w bólu nie receptorowym efekt nasilania hamowania w zstępujących szlakach kontroli bólu. Ten złożony efekt, niepowtarzalny w grupie analgetyków opioidowych, przekłada się wprost na przydatność zastosowania metadonu u pacjenta z bólem, a w szczególności dotyczy to bólu u chorego na nowotwór [4,6]. Warto pamiętać, że u chorego na nowotwór w wyniku zachodzących zmian patofizjologicznych, ból ulega zmianom, staje się coraz bardziej niereceptorowy, a zatem trudniejszy do zniesienia przez pacjenta. Jeżeli dołączymy do tego aspekt psychiczny chorowania na nowotwór, który przez współistnienie lęku, zaburzeń snu oraz zaburzeń nastroju doprowadza do mechanizmu błędnego koła ból – lęk – nasilenie bólu – zaburzenia snu – ból, w tym zmieniającym się fenotypie bólu jest

coraz więcej miejsca dla metadonu. Wynika to wprost z faktu, że w bólu u chorego na nowotwór same analgetyki nie są w większości przypadków wystarczające do opanowania spektrum objawów, które bólowi towarzyszą. Oczywiście w praktyce można stosować polifarmakoterapię bólu, jednak w przypadku kojarzenia różnych leków w tym analgetyków, koanalgetyków, a także innych leków przyczyniających się do poprawy profilu skuteczności terapii bólu, podstawowym problemem mogą być niekompatybilne profile farmakokinetyczne kojarzonych leków, co w praktyce pomimo addytywnych czy synergicznych profili farmakodynamicznych nie daje optymalnej możliwości uzyskania korzyści z terapii skojarzonej. W przypadku metadonu w jednej cząsteczce leku o znanym profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (PK/PD), wzajemnie przeplatają się efekty farmakologiczne, które kompatybilnie wzajemnie siebie potencjalizują [3,5,7-9]. Zrozumienie tego mechanizmu jest kluczowe dla zrozumienia praktycznej wartości metadonu jako plejotropowego leku, który może być z powodzeniem używany u pacjentów z dolegliwościami bólowymi o patomechanizmie powstawania jak i natężeniu, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną stanowią wskazania do zastosowania metadonu. Co więcej polifarmakoterapia w przeciwieństwie do stosowania leków o wielokierunkowych mechanizmach działania jest związana z większym ryzykiem występowania powikłań, szczególnie w grupie pacjentów z rozsiewem nowotworu. Jest to grupa szczególna, ponieważ w momencie wdrożenia leczenia bólu u kresu życia, musimy sobie zdawać sprawę ze zmian w profilu farmakokinetycznym, jakie są związane z tym szczególnym okresem choroby pacjenta. W tym szczególnym okresie, istotne znaczenie mają leki o działaniu plejotropowym z uwagi na łatwiejszą możliwość wpływania na stosunek korzyści do ryzyka w stosunku do stoso-

wania polifarmakoterapii z użyciem leków o niekompatybilnych profilach farmakokinetycznych i nierzadko sumujących się profilach działań niepożądanych. Warto także przypomnieć, że większość analgetyków opioidowych wykazując efekt analgetyczny, równocześnie może powodować hiperalgezę wtórną, a jednym z elementów prewencyjnych tego powikłania farmakoterapii bólu jest zastosowanie wybranych opioidów klasyfikowanych na III stopniu drabiny analgetycznej właśnie w połączeniu z metadonem. Połączenie to nie tylko potencjalizuje efekt analgetyczny, ale równocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia hiperalgezji wtórnej jak już wspomniano, a także ogranicza zapotrzebowanie na analgetyki opioidowe poprzez aktywację zstępujących szlaków kontroli bólu. Co więcej u pacjentów, u których doszło do powikłania jakim jest hiperalgezia wtórna, kontynuacja leczenia analgetycznego może być prowadzona z użyciem metadonu. W przypadku stosowania metadonu u pacjenta z bólem w porównaniu z opioidami będącymi czystymi agonistami receptorów opioidowych, w praktyce obserwowana jest większa skuteczność przeciwbólowa oraz wolniejszy rozwój tolerancji na efekty analgetyczne [3,6,7,9,10]. Istotną zaletą metadonu jest jego lipofilność, a także duża objętość dystrybucji wynosząca około 4,5 l/kg i wysokie powinowactwo do tkanek. Warto przypomnieć, że w przypadku wielokrotnego podania leku ulega on kumulacji, szczególnie w płucach, wątrobie i w nerkach. Wysokie powinowactwo do tkanek, z następczym powolnym uwalnianiem do osocza, powoduje przedłużony okres półtrwania leku. W przypadku wielokrotnego podania metadonu dochodzi do ustalenia równowagi dystrybucyjnej, co nie jest bez znaczenia dla utrzymania stabilności efektów terapeutycznych leku i cecha ta nie może być uważana za wadę, bo jest wręcz zaletą leku pod warunkiem znajomości i zrozumienia tego szczególnego profilu farmakokinetycznego. Metadon wykazuje zdolność do wiązania się z białkami osocza na poziomie 60-90%, wiąże się głównie z kwaśną α 1-glikoproteiną. Zdolność do wiązania z białkami jest jednym z elementów, który poza lipofilnością i powinowactwem do tkanek dłuższego utrzymywania się leku w surowicy. Warto przypomnieć, że u pacjentów chorych na nowotwór wolna frakcja metadonu jest niższa, co wprost wynika ze zwiększenia stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny. Biodostępność metadonu po podaniu drogą doustną wynosi 80-90%. Stosując metadon należy pamiętać, że stężenie wolnego metadonu

w osoczu nie musi korelować z efektami terapeutycznymi leku. Wynika to z faktu, że stężenie leku w surowicy nie musi oddawać stężenia leku znajdującego się w pobliżu receptorów. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie obserwuje się po około 4 godzinach od podania leku. Okres półtrwania wynosi średnio 24 godziny, ale z uwagi na zmienność profilu farmakokinetycznego waha się w przedziale czasowym 8-120 godzin. Wielokrotne podawanie metadonu może prowadzić do kumulacji leku z powodu rozbieżności pomiędzy okresem półtrwania w surowicy a czasem analgezji, jednak w sytuacji gdy stosujemy małe dawki metadonu w terapii skojarzonej, ryzyko klinicznych konsekwencji kumulacji nie ma większego znaczenia praktycznego, a zatem nie należy się go obawiać monitorując wszakże terapię. Konieczność monitorowania bezpieczeństwa stosowania metadonu wynika głównie ze zmiennej farmakokinetyki leku, która wynika np. z zaawansowania choroby nowotworowej. Ostrożność z uwagi na zmiany w farmakokinetyce leków należy zachować też w populacji senioralnej. W tej szczególnej grupie pacjentów okres półtrwania leku może ulec wydłużeniu nawet do 120 godzin. W praktyce czas osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosi około 2-5 dni. Metadon ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale enzymów mikrosomalnych w wątrobie, w mniejszym stopniu w ścianie jelita, poprzez reakcję N-demetylacji do 2 nieaktywnych metabolitów opisywanych jako M1 i M2. Istotny jest fakt, że metadon może powodować indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby, przez co przyspieszenie metabolizmu leku może indukować wzrost zapotrzebowania na lek w przedziale dawkowania, co z kolei nierzadko wymaga zwiększania dawek w trakcie leczenia. Lek jest wydalany głównie przez przewód pokarmowy, w niewielkim stopniu, do 20% przez nerki. Metadon nie ulega usunięciu podczas hemodializy, co jest informacją praktyczną w grupie pacjentów, którzy muszą być poddawani hemodializie. Te parametry decydują o korzystnym profilu działań niepożądanych metadonu. Istotny jest brak aktywnych metabolitów, które mogą wywoływać objawy neurotoksyczne, które mogą pojawiać się podczas stosowania innych analgetyków opioidowych np. morfiny. Objawy te mogą zarówno upośledzać jakość analgezji, jak i jakość życia pacjenta. Występują one pod postacią senności, splątania, pobudzenia, drgawek, hiperalgezji wtórnej, allodynii czy bólu paradoksalnego. Ich nasilenie jak i częstość występowania mogą być konsekwencją stosowania opioidów w skojarzeniu

z innymi lekami, które charakteryzują się sumowanymi profilami działań niepożądanych. W przypadku stosowania metadonu, w porównaniu z innymi analgetykami opioidowymi, rzadziej obserwujemy poopiodowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, co wynika ze słabszego obwodowego działania metadonu. Inną istotną zaletą metadonu może być mniejsze ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów, co jest związane z łatwiejszym przenikaniem leku przez barierę krew–mózg, co w konsekwencji powoduje szybsze zahamowanie ośrodka wpływającego na wystąpienie wymiotów [8,10-12].

Jak w praktyce zarządzać ryzykiem interakcji metadonu stosowanego w polifarmakoterapii?

Metabolizm metadonu odbywa się z udziałem kilku izoenzymów cytochromu P450 – CYP 2B6, CYP 3A4, CYP 2D6 i CYP 2C19, jednak CYP 2B6, CYP 3A4 mają dominującą rolę w metabolizmie leku [2]. Absorpcja metadonu z jelit oraz przechodzenie przez barierę krew–mózg są zależne od białka transportowego jakim jest P-glikoproteina (P-gp), a transport ten może być także przyczyną występowania interakcji farmakokinetycznych. Leki indukujące P-gp np. glikokortykosteroidy mogą powodować mniejszą absorpcję z jelit, i co za tym idzie ograniczenie przenikania przez barierę krew/mózg. W praktyce należy unikać stosowania metadonu z lekami będącymi silnymi inhibitorami izoenzymów CYP2B6 oraz CYP3A4, a także z induktorami CYP 3A4, gdyż interakcje te mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metadonu. Metadon może indukować odstęp QT w zapisie EKG, co w przypadku jednoczesowego stosowania z innymi lekami o działaniu torsadogennym i/lub indukującymi hipokaliemię może dochodzić do wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. W praktyce niebezpieczne dla pacjenta mogą być skojarzenia metadonu z hydroksyzyną, klarytromycyną, papaweryną, kwetiapiną, a także haloperidolem. W trakcie stosowania metadonu warto monitorować zapis EKG w aspekcie wydłużenia QTc. Leczenie należy przerwać, gdy QTc wynosi ponad 500 ms lub gdy w stosunku do wartości sprzed stosowania metadonu uległo wydłużeniu podane 60 ms. W przypadku stosowania metadonu jako leku dodatkowego w terapii bólu w niewielkich dawkach, ryzyko wystąpienia arytmii komorowej jest niewielkie. Z uwagi na efekt

serotonergicznego metadonu nie należy go jednocześnie podawać z innymi lekami serotonergicznymi. U pacjentów leczonych metadonem nie należy stosować ciprofloksacyny. Ostrożność należy zachować przy jednoczesnym podawaniu metadonu z flukonazolem i worikonazolem, szczególnie w terminalnym okresie choroby nowotworowej. Induktory CYP3A4 z kolei mogą redukować skuteczność metadonu. Interakcja ta dotyczy w szczególności ryfampicyny, barbituranów, deksametazonu oraz omeprazolu [2].

Porozmawiajmy o pacjentach

Przypadek 1

Pacjent HD lat 39 z rozsianym rakiem trzustki. Aktualnie ból o charakterze rozlanym w jamie brzusznej NRS=4-7 z intensywnym uczuciem palenia i rozpierania i okresowo pojawiającymi się epizodami bólu o charakterze skurczowym, wtedy NRS nawet do 10. Choroby współistniejące to depresja z towarzyszącą bezsennością. Aktualnie pacjent pod kontrolą domowej opieki paliatywnej, lekarza POZ oraz lekarza psychiatry. Z uwagi na współwystępujące dolegliwości zlecono morfina doustnie tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 2 × 120 mg – dawka wymiarczkowana, paracetamol 3 × 1 g, gabapentyna 3 × 300 mg, sertralina 100 mg rano, hydroksyzyna 25 mg na noc, przy zaostrzeniu bólu zlecono fentanyl donosowy 100-200 µg w przypadku nasilenia bólu. Po dołączeniu do leczenia przeciwbólowego sertraliny i hydroksyzyny, nastąpiło pogorszenie kontroli bólu, próba zwiększenia dawki morfiny doprowadziła do nasilonej sedacji nie tolerowanej przez pacjenta. Aktualnie ból NRS=4-6 z dominującym odczuciem palenia w jamie brzusznej i z napadami bólu skurczowego, z niewielką skutecznością donosowego fentanylu.

Jak można zmodyfikować aktualnie stosowaną farmakoterapię?

Z uwagi na fakt współistnienia bólu, depresji i bezsenności zmodyfikowano farmakoterapię w celu poprawy kontroli bólu oraz ograniczenia lęku, anhedonii i poprawy jakości snu. Z uwagi na mieszany patomechanizm bólu w rozsianym raku trzustki oraz objawy hiperalgezji wynikające z jednoczesowego stosowania leku z grupy SSRI i leku antycholinergicznego, dokonano następujących zmian w farmakoterapii:

- Morfina zamieniono na oksykodon w wymiarczkowanej de novo dawce doustnej 2 × 80 mg

- z uwagi na profil receptorowy oksykodonu oraz odmienne parametry farmakokinetyczne oksykodonu w porównaniu z morfiną.
- Odstawiono paracetamol – lek nieskuteczny w przypadku bólu trzewnego, w jego miejsce zastosowano metamizol 4×1 g w skojarzeniu z drotaweryną 3×80 mg – uzyskano synergizm działania spazmolitycznego z dodatkowym efektem analgetycznym.
- Gabapentynę w stosowanej dawce 3×300 mg, która w tej dawce w leczeniu bólu neuropatycznego jest nieskuteczna (minimalna dawka dobowo rekomendowana w bólu neuropatycznym to 1200 mg) zamieniono na pregabalinę 2×75 mg, także z uwagi na dodatkowe działanie przeciwlękowe.
- Odstawiono sertralinę i hydroksyzynę, zamieniając obydwie leki na agomelatynę w dawce 25 mg na noc, następnie dawkę zwiększono do 50 mg na noc. Agomelatyna jest lekkim przeciwdepresyjnym o działaniu antyanhedonicznym i poprawiającym jakość snu. Nie powoduje interakcji z lekami serotoninowymi.

Warto przypomnieć, że leki z grupy SSRI, w tym sertralina są przeciwwskazane u pacjenta z bólem, szczególnie niereceptorowym. SSRI, co do zasady nie są skutecznymi koanalgetykami. Ich zasadniczy brak skuteczności w leczeniu zespołów bólowych można tłumaczyć dwukierunkowym działaniem serotoniny (5-HT) na percepcję bólu – bierze ona udział zarówno w jego hamowaniu poprzez zstępującą drogę nocyceptywną, jak i w torowaniu jego percepcji na różnych etapach nocycepcji. 5-HT obwodowo posiada działanie pronocyceptywne, przez co w przypadku uszkodzenia neuronu SSRI mogą wykazywać działanie probólowe. Dowiedzono również, że 5-HT uczestniczy w powstawaniu zjawiska hyperalgezji. Swoje pronocyceptywne działanie wykazuje głównie poprzez aktywację receptorów 5-HT_{1b}, 5-HT₂, 5-HT₃ i, być może również, 5-HT₇. Z tego powodu stosowanie SSRI jako koanalgetyków jest przeciwwskazane – mogą być w tym zakresie nieskuteczne, ale również potencjalnie prowadzić do takich negatywnych zjawisk, jak zmiana charakteru bólu i hyperalgezja. Pewnym wyjątkiem w tym zakresie jest wortioksetyna, która poza hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny wykazuje również antagonizm wobec receptorów 5HT₃, 5HT₇ i częściowy antagonizm wobec receptora 5-HT_{1b}, przez co ryzyko powyższych powikłań

wyduje się mniejsze niż w przypadku SSRI. Z kolei hydroksyzyna powoduje pogorszenie kontroli bólu powodując jako działanie niepożądane bolesny sen (painsomnia) ze względu na potencjał antycholinergiczny leku i generowanie dysfunkcji czynnościowej cholinergicznego układu antynocycptywnego. SSRI i leki antycholinergiczne jako działanie niepożądane indukują hiperalgezję. Dodatkowo zlecono metadon w dawce 3×2 mg (2 ml syropu) w celu potencjalizacji działania analgetycznego i antyhiperalgetycznego. W wyniku modyfikacji farmakoterapii uzyskano poprawę kontroli bólu, aktualnie NRS=2-3, poprawę jakości snu, zmniejszenie lęku u pacjenta nie występują skurczowe bólu brzucha co w chwili obecnej powoduje brak konieczności stosowania analgetyków opioidowych w bólu przebijającym. Metadon zastosowany w farmakoterapii skojarzonej wykazuje działania analgetyczne, antyhiperalgetyczne.

Przypadek 2

Pacjent FG lat 56 z rozsianym rakiem pęcherzyka żółciowego. Aktualnie ból o charakterze rozlanym w jamie brzusznej NRS= 3-6 z uczuciem rozszadania i parzenia, szczególnie pod prawym łukiem żebrowym. Ból zaostrza się w godzinach nocnych wybudzając pacjenta ze snu. U pacjenta współwystępuje lęk i zaburzenia snu niezależnie od natężenia bólu. Choroby współistniejące to nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Aktualnie pacjent pod kontrolą domowej opieki paliatywnej i lekarza POZ. Z uwagi na współwystępujące dolegliwości zlecono fentanyl transdermalnie, aktualnie 50 ug/h, paracetamol 3×1 g, alprazolam $3 \times 0,5$ mg, kwetiapina 25 mg na noc. Z uwagi na choroby współwystępujące pacjent przyjmuje połączenie telmisartanu z indapamidem 80/2,5 mg 1 raz dziennie oraz rosuvastatynę 1×20 mg. U pacjenta występują zaostrzenia bólu, wtedy NRS do 8, z tego powodu zlecono fentanyl donosowy 200 ug w przypadku nasilenia bólu, aktualnie do 3 epizodów zaostrzenia bólu na dobę. Z uwagi na zaostrzenie bólu, szczególnie uczucie palenia i parzenia w jamie brzusznej zwiększono dawkę fentanylu do 100 ug/h, co przez około 7 dni spowodowało poprawę skuteczności analgetycznej z następowym nasileniem natężenia bólu, aktualnie NRS= 7-8.

Jak można zmodyfikować aktualnie stosowaną farmakoterapię?

U pacjenta z rozsiewem raka pęcherzyka żółciowego mamy do czynienia z bólem trzewnym,

który ma charakter mieszany. Z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny fentanylu nie powinien być stosowany w bólu trzewnym, jest co do zasady nieskuteczny w bólu neuropatycznym i nocyplastycznym. Ze względu na profil farmakokinetyczny i szybką penetrację przez barierę krew- mózg oraz dodatkowy efekt serotonergiczny, zwiększa ryzyko wystąpienia hiperalgezji w przypadku jego stosowania w bólu trzewnym i neuropatycznym, po wstępnej skuteczności analgetycznej, wynikającej wprost w odcięcia percepcji bólu. W opisywanym przypadku dokonano zmiany fentanylu na buprenorfinę w wymiarczkowanej dawce 70 ug/h drogą transdermalną, zmiana plastra co 72 godziny. W celu potencjalizacji efektu analgetycznego i antyhiperalgetycznego dołączono metadon w dawce 3 x 3 mg. Odstawiono paracetamol lek nieskuteczny w bólu trzewnym i w jego miejsce zastosowano metamizol 4 x 1 g w skojarzeniu z deksketoprofenem 3 x 25 mg. Sukcesywnie zmniejszano dawkę alprazolamu, redukując o 0,5 mg co tydzień, w jego miejsce włączając pragabalinę rozpoczynając od dawki 75 mg, następnie zwiększając ją do dawki 150 mg na dobę, uzyskując zarówno efekt przeciwlękowy jak i koanalgetyczny. Odstawiono także kwetiapinę, która z uwagi na efekt antycholinergiczny, w skojarzeniu z fentanylem i paracetamolem może zwiększać efekt hiperalgetyzujący takiego połączenia. Kwetiapina z uwagi na działanie antycholinergiczne, szczególnie w dawce dobowej do 150 mg może zwiększać ryzyko

sensytyzacji, hiperalgezji oraz zmiany fenotypu bólu u chorego na. Efekt antycholinergiczny ośrodkowy powoduje dysfunkcję nadrdzeniowych szlaków cholinergicznych, które są istotną częścią szlaków antynocyceptywnych. Szlaki antynocyceptywne to endogenne mechanizmy w ośrodkowym układzie nerwowym, które hamują i modulują impulsy bólowe, kontrolując ból w fizjologiczny sposób. Obejmują one głównie zstępujący układ hamowania bólu, który jest kluczowym elementem kontroli bólu w organizmie, podobnie jak szlaki cholinergiczne. Szlaki te są systemem regulującym przekazywanie sygnałów bólowych, aby zapobiec ich nadmiernemu przewodzeniu do mózgu. Efekt antycholinergiczny połączony jest z działaniem antagonistycznym w stosunku do ośrodkowych receptorów H1, a to jest podstawą efektu nasennego tej grupy leków, co z kolei generuje powikłanie zwane painsomnia albo bolesnym snem. W praktyce oznacza to, że złożony profil farmakodynamiczny tych leków powoduje, że ból chronifikuje się podczas snu. W celu regulacji snu u pacjenta zastosowano trazodon IR w dawce 50 mg przed snem.

Co oznacza efekt probólowy farmakoterapii u chorego na nowotwór?

W wyniku modyfikacji farmakoterapii uzyskano poprawę w zakresie kontroli bólu, aktualnie ból NRS=2, ograniczenie nasilenia lęku, poprawa jakości snu. W opinii pacjenta poprawiła się także jakość

Tabela II. Konsekwencje probólowego działania farmakoterapii

Table II. Consequences of proalgesic effects of pharmacotherapy

Nasilenie bólu	Pod wpływem farmakoterapii dochodzi do eskalacji dolegliwości bólowych wynikających z chorób współistniejących.
Eskalacja komponentu neuropatycznego bólu – pieczenie, palenie, dyzestezje	Ból dla pacjenta staje się coraz bardziej dolegliwy.
Zmiana fenotypu bólu	Nie zmienia się natężenie bólu, natomiast pojawiają się objawy bólu neuropatycznego jak i nocyplastycznego.
Nasilenie/wystąpienie bólu trzewnego	Hiperalgezja trzewno-trzewna indukowana przez farmakoterapię.
Sensytyzacja	Sensytyzacja bólowa, inaczej nadwrażliwość bólowa, to stan, w którym dochodzi do reakcji bólowej na bodźce, które normalnie są niebolesne, lub reaguje nadmiernie na bodźce, które normalnie wywoływałyby ból o znacząco mniejszym natężeniu. Sensytyzację dzielimy na obwodową oraz nadwrażliwość, która rozwija się w samym układzie nerwowym – rdzeniu kręgowym i mózgu.
Hiperalgezja wtórna	Może być wynikiem pobudzenia neuronów, zwiększonego przewodnictwa bólowego w obrębie układu nerwowego lub innych zmian podstawowych. U pacjentów z hiperalgezią wtórną w tym indukowaną przez farmakoterapię ból odczuwany jest jako bardziej intensywny niż normalnie. W przypadku hiperalgezji wtórnej ból może przyjmować postać rozlanego, samoistnego bólu, który narasta lub zmienia swój charakter.

Tabela III. Metadon w racjonalnej polifarmakoterapii bólu

Table III. Methadone in rational polypharmacy of pain

Uzupełnienie efektu analgetycznego, poszerzonego o działanie antyhiperalgetyczne. Istotny efekt działania w celu zmniejszenia ryzyka zmiany fenotypu bólu, w tym związanego z konsekwencjami postępu choroby nowotworowej
Jako element leczenia bólu jako konsekwencji terapii onkologicznych
Poszerza spektrum efektu analgetycznego
Ogranicza zużycie opioidów bez dodatkowych efektów poza receptorowych
Uzupełnia działanie innych analgetyków i koanalgetyków
Potencjalizuje działanie innych leków stosowanych w terapii bólu
Koryguje działania niepożądane innych leków stosowanych w farmakoterapii bólu np. hiperalgezja wtórna

wypróżnień, a zaburzenia defekacji mogły wynikać z jednoczesowego stosowania fentanylu oraz leku o działaniu antycholinergicznym, była to kwetiapina.

Przypadek 3

Pacjentka TK lat 56 z rozsiałym szpiczakiem, z neuropatią po leczeniu bortezomibem, ze zmianami osteolitycznymi i bólem kostnym. Ból neuropatyczny jest konsekwencją podawania bortezomibu. Neuropatia obwodowa wywołana bortezomibem (BIPN) objawia się jako czuciowa polineuropatia, powodująca ból, mrowienie, pieczenie lub drętwienie, szczególnie w kończynach. Aktualnie ból NRS=5-7, z intensywnym uczuciem palenia i pieczenia, znacznie nasilający się przy ruchach. Dodatkowo ból i mrowienie w zakresie kończyn, szczególnie dolnych. Z chorób współistniejących pacjentka leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego, dodatkowo występują zaburzenia defekacji oraz bezsenność. Ból kostny znacznie nasila się w nocy wtedy ból NRS do 9. Z uwagi na ból kostny i BIPN pacjentka otrzymuje oksykodon w dawce 2 × 60 mg w skojarzeniu z pregabaliną 2 × 75 mg, ketoprofenem 2 × 100 mg oraz z uwagi na zaburzenia snu dodatkowo przyjmuje doksyłaminą 25 mg na noc. W przypadku zaostrzenia bólu dodatkowo zlecono fentanyl donosowy 200 ug w napadzie bólu przebijającego. Z uwagi na współwystępujące nadciśnienie tętnicze pacjentka otrzymuje ramipryl 10 mg w skojarzeniu z amlodypiną w dawce dobowej 10 mg.

Jak można zmodyfikować aktualnie stosowaną farmakoterapię?

Z uwagi na nieoptymalną kontrolę bólu dokonano zmiany stosowanej aktualnie farmakoterapii. Z uwagi na BIPN kontynuowano stosowanie oksykodonu do

którego w celu potencjalizacji efektu dołączono metadon 3 × 2 mg. Kontynuowano pregabalinę, zamieniono ketoprofen na etorykoksyb w dawce 1x60 mg, z uwagi na fakt wysokiej aktywności COX-2 w ogniskach osteolitycznych. Odstawiono doksyłaminę, która z uwagi na działanie antycholinergiczne wpływa niekorzystnie na kontrolę bólu oraz przyczynia się do indukowania dyspulsji, która może nakładać się na poopioidowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego powodując zaburzenia defekacji. W zamian za doksyłaminę zastosowano opipramol w dawce 50 mg na noc oraz naldemadynę 1 × 0,2 mg w skojarzeniu z prukaloprydem 1 × 1 mg. W wyniku modyfikacji terapii uzyskano poprawę kontroli bólu, aktualnie NRS=1-2, poprawiła się jakość snu oraz jakość defekacji.

Jakie korzyści płyną z zastosowania metadonu w racjonalnej polifarmakoterapii bólu ?

W tabeli III zebrano korzyści wynikające z zastosowania metadonu w racjonalnej polifarmakoterapii bólu.

ORCID:

J. Woron: 0000-0003-3688-1877

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 421 11 68

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Red. Siwek M, Woron J. Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego, Medical Education, Warszawa 2024.
2. Woron J, Siwek J, Wojtasik-Bakalarz K, Gupało J. Interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu, aspekty wyłącznie praktyczne, Medical Education, Warszawa 2024.
3. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *Int J Clin Pract* 2009;63:1095-109.
4. Lussier D., Portenoy R.K. Adjuvant analgesics in pain management. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Kalman K. (red.). Third Edition. Oxford University Press, Oxford 2004;349-78.
5. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86:1856-66.
6. De Stoutz N.D., Bruera E., Suazer-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.
7. Mercadante S. Predictive factors and opioid responsiveness in cancer pain. *Eur J Cancer* 1998;34:627-31.
8. Fishman S.M., Wilsey B., Mahajan G., Molina P. Methadone Reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002;3:339-48.
9. Manfredi P.L., Foley K.M., Payne R. i wsp. Parenteral methadone: an essential medication for the treatment of pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:687-8.
10. Gannon G. The use of methadone in the care of dying. *Eur J Palliat Care* 1997;4:152-8.
11. Ostgathe C., Voltz R., Van Aaken A, et al. Practicability, safety, and efficacy of a “German model” for opioid conversion to oral levo-methadone. *Support Care Cancer* 2011; DOI 10.1007/s00520-011-1320-1328.
12. Gorman A.L., Elliott K.J., Inturrisi C.E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methylD-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997;223:5-8.