

METADON

„Quo vadis, Metadon?“

MUDr. Otakar Klein

OPIOIDY HISTORIE

přírodní alkaloidy, z nezralých makovic

OPIUM

- Opium je zaschlá šťáva získaná z nezralých makovic
- Doba kamenná , 6 000 BC, Celsius , Galén
Řekové → šťáva vytlačovaná z nezralých makovic zvanou MECONIUM
→ šťáva z naříznutých z nezralých makovic OPOS

MORFIN

- 1805 - lékárník Friedrich Sertürner → „principium somniferum“ – morfin acetát
- 1817 - Joseph Louis Gay-Lussac → název MORFIN - Morpheus-(syn boha Spánku HYPNA)
- 1844 - Alexandru Wood první s.c. aplikace
- **1863 -James Paget první zdokumentovaná aplikace po amputaci DK**

KODEIN

- 1832 - Pierre-Jeanem Robiquet- kódeia - makovice
- 1908 - Dihydrokodein
- 1920 - Dydrokodon

HEROIN

- 1874 - C. R. Alder Wright
- 1879 - Felix Hoffmann (Bayer) → hrdinský – heroisch
- Heroin byl nabízen jako ideální odvykací látka závislosti na Morfinu, lék proti kašli

OXYKODON

- 1919

PETIDIN

- 1937- první opioid strukturou odlišnou od morfinu

METADON

- **1939 AG FARBEN**
- **dostupný v ČR 2022**

FENTANYL

- 1960 - Paul Janssen – anestezie
- 1990 - transdermální aplikace

AGONISTÉ OPIOIDNÍCH RECEPTORŮ

- STEJNÝ FARMAKODYNAMICKÝ PROFIL
- ROZDÍLNÝ FARMAKOKINETICKÝ PROFIL
- **NEEXISTUJE DOSTATEK SILNÝCH DŮKAZŮ- STUDIÍ , KTERÉ BY DOKAZOVALI, ŽE NĚKTERÝ OPIOID JE ÚČINNĚJŠÍ NEBO MÁ LEPŠÍ PROFIL NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NEŽ MORFIN**

Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life

254 Journal of Pain and Symptom Management Vol. 13 No. 5 May 1997

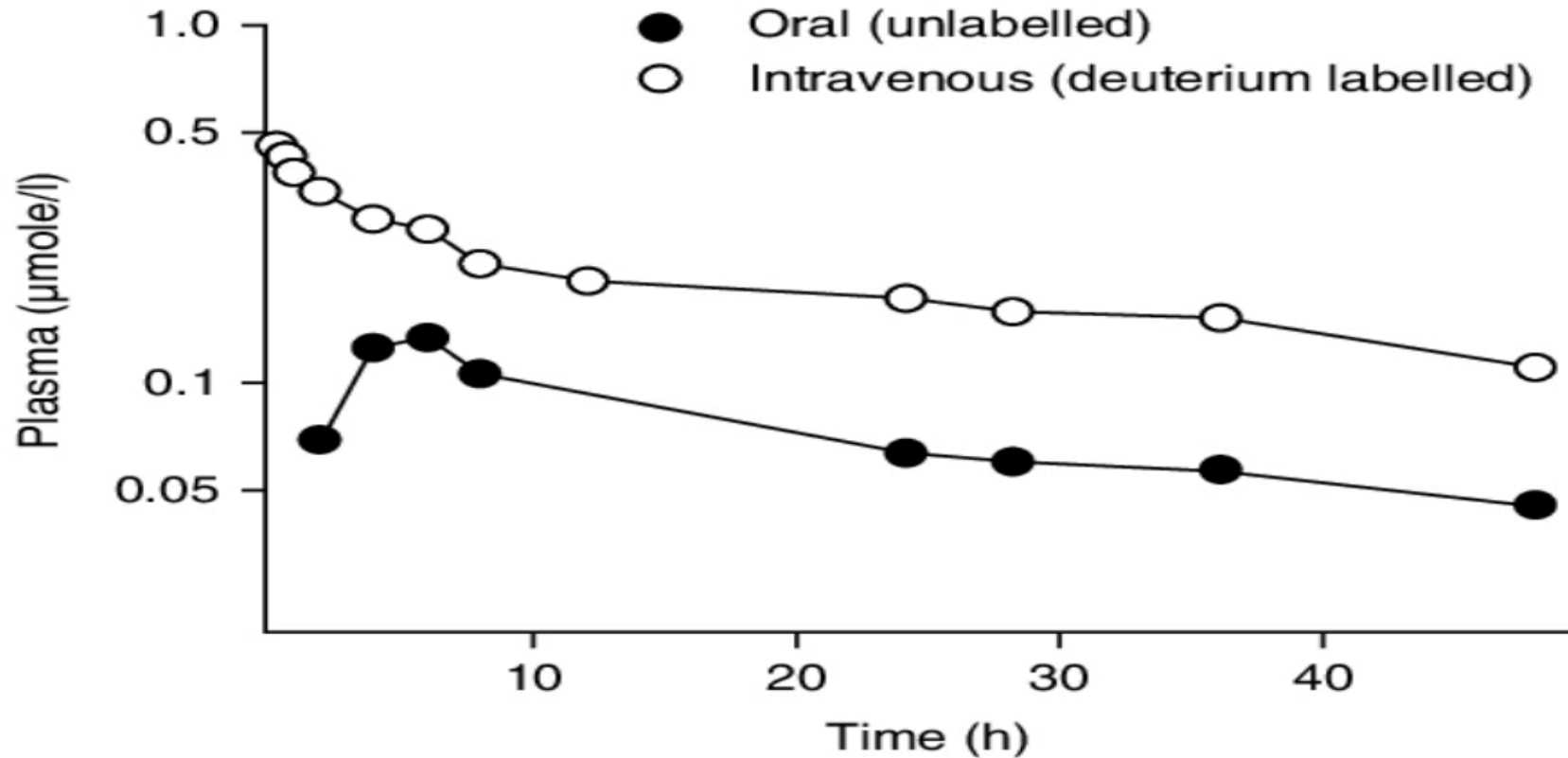
The EORTC functioning scales QL showed no difference between the treatments.

METADON

- METADON JE VYSOCE LIPOFILNÍ SYNTETICKÝ OPIOID
- **METADON** : $C_{21}H_{27}NO \rightarrow$ (MORFIN - $C_{17}H_{19}NO_3$, HEROIN- $C_{21}H_{23}NO_3$)
- **CHIRÁLNÍ MOLEKULA** $\rightarrow$ V POMĚRU 1 : 1 LEVOTOČIVÝ A PRAVOTOČIVÝ IZOMER
- **LEVOTOČIVÝ IZOMER** $\rightarrow$ SILNÝ ANALGETICKÝ ÚČINEK
ANALGETICKÝ ÚČINEK, KTERÝ JE DVAKRÁT SILNĚJŠÍ NEŽ U PRAVOTOČIVÉHO IZOMERU
- **PRAVOTOČIVÝ IZOMER** $\rightarrow$ MÁ SLABŠÍ ANALGETICKÝ ÚČINEK

METADON

- A LONG-ACTING PHARMACOKINETIC PROFILE OPIOID
- LOW DOSING OPIOID
- 80% BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST (VÝRAZNĚ VYŠŠÍ NEŽ MORFIN- 22%)
- VAZBA NA PLAZMATICKÉ PROTEINY : 60-90 %
- ÚČINNÁ PLASMATICKÁ KONCENTRACE 30 MIN.
- MAXIMÁLNÍ PLASMATICKÁ KONCENTRACE : 4 HOD.
- METABOLIZOVÁN V JÁTRECH - CYTOCHROM C450
- NEMÁ AKTIVNÍ METABOLITY
- POLOČAS ELIMINACE METADONU SE VÝZNAMNĚ LIŠÍ -> 15-60 HODIN S PRŮMĚREM **25 HODIN**
- ANALGETICKÝ EFEKT 6-12 HODIN



- Podání 20mg Methadonu (i.v , p.o)
- Plasmatická koncentrace přetrvává až 40 hodin po aplikaci

METADON

UNIKÁTNÍ DVOJÍ MECHANISMUS ÚČINKU

- **VAZBA NA OPIOIDNÍ RECEPTORY**

METADON JE **AGONISTA** OPIOIDNÍCH RECEPTORŮ
VAZBA NA JINÉ SUBTYPY NEŽ MORFIN

- **VAZBA NA N-METHYL-D-ASPARTÁTOVÉ (NMDA) RECEPTORY**

AFINITA K NMDA RECEPTORU → JAKO **ANTAGONISTA**.

- SPECIÁLNÍ VLASTNOSTI UMOŽŇUJÍ METADONU MODULOVAT ŠÍŘENÍ
BOLESTIVÝCH PODNĚTŮ → **SNÍŽENÍ ROZVOJ HYPERALGEZIE A
TOLERANCE OPIOIDŮ.**

- AKTIVITA NMDA RECEPTORŮ UMOŽŇUJE **ZVLÁDAT NEUROPATICKÉ
BOLESTI.**

- RENESANCE POUŽITÍ METADONU V INDIKACI CHRONICKÉ BOLESTI- DLOUHODOBÝ OPIOID
- OBAVY Z PŘEDEPISOVÁNÍ METADONU VZHLEDEM K ŠIROKÉ INDIVIDUÁLNÍ VARIABILITĚ JEHO FARMAKOKINETIKY
- OBAVA Z NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ
- NEJSOU ROBUSTNÍ DATA Z KONTROLOVANÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ → A NEBUDOU
- K DISPOZICI LIMITOVANÉ PROSPEKTIVNÍ NEBO RETROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE S REÁLNÝMI DATY (RWD)
- NA ROZDÍL OD KONTROLOVANÝCH STUDIÍ JSOU PACIENTI VE VÝŠE UVEDENÝCH STUDIÍCH LÉČENI PODLE MÍSTNÍCH KLINICKÝCH CHARAKTERISTIK A PREFERENCÍ.

POUŽITÍ METADONU JAKO ALTERNATIVY K MORFINU PRO LÉČBU CHRONICKÉ BOLESTI: RETROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE NON INFERIORITY

- Moreira de Barros, Guilherme Antonio; Baradelli, Ricardo; Rodrigues, Debora Garcia; Toffoletto, Odaly; Domingues, Flavia Seullner^a; Gayoso, Maisa Vitoria^a; Lopes, Alexandre; Barros Afiune, Jorge; Nunes Guimarães, Gabriel Magalhães
- PAIN REPORT - 12/2021, DOI: 10.1097/PR9.0000000000000979
- NONINFERIORNÍ, RETROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE V CENTRU U PACIENTŮ S CHRONICKOU BOLESTÍ
- LÉČBA METADONEM NEBO MORFINEM V AMBULANTNÍ SPECIALIZOVANÉ AMBULANCI.
- DATABÁZE 3 373 PACIENTŮ → ZAŘAZENO 262 PACIENTŮ

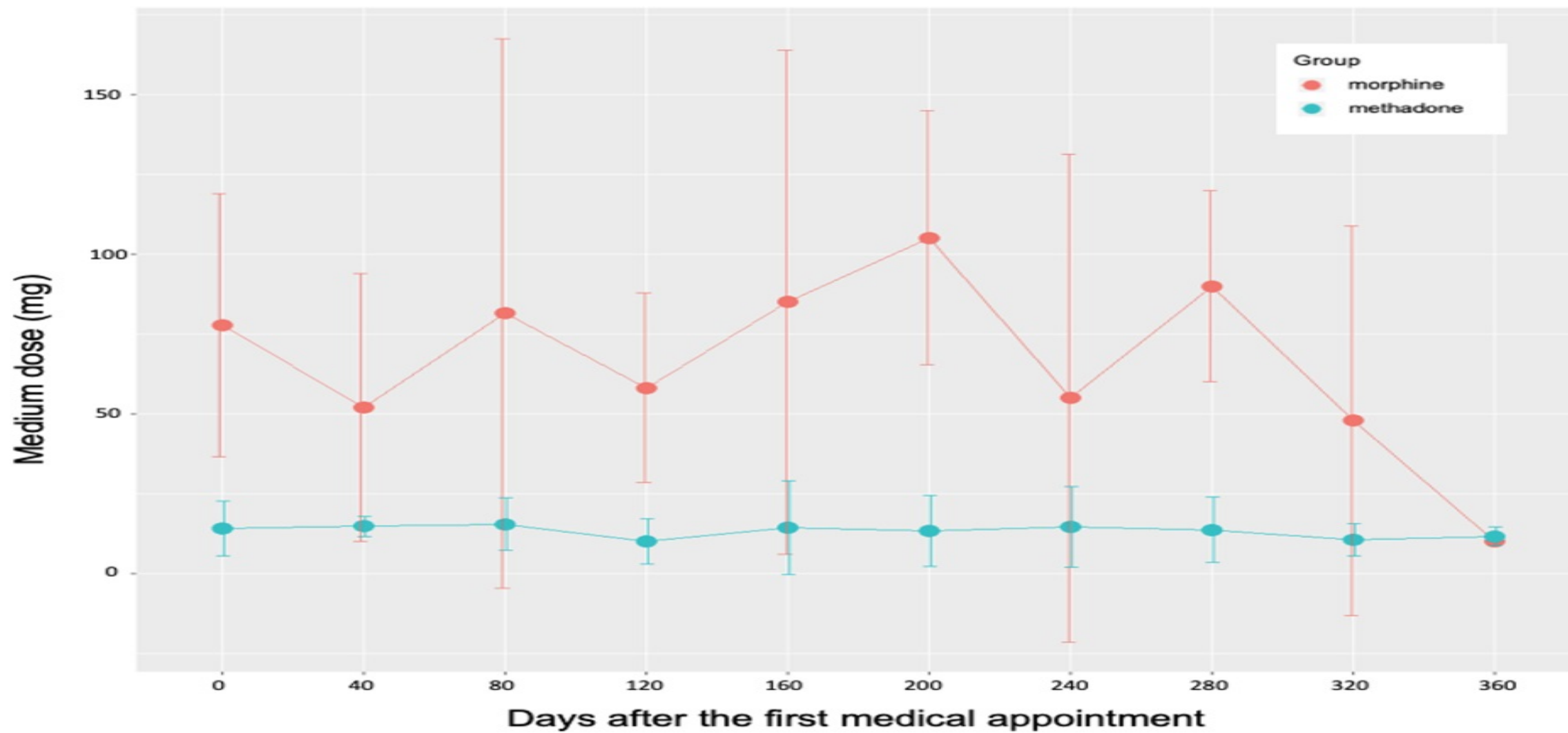
- PRŮMĚRNÝ VĚK VYBRANÝCH PACIENTŮ BYL 59,2 LET
- CHRONICKÁ BOLEST BYLA ČASTĚJŠÍ U ŽEN 72,3 %
- PACIENTI, KTEŘÍ DOSTÁVALI METADON, VYKAZOVALI VYŠŠÍ PRŮMĚRNÝ VĚK NEŽ TI, KTEŘÍ DOSTÁVALI MORFIN

(MOŽNÝ VLIV NEUROPATICKÉ A SMÍŠENÉ BOLESTI VE STARŠÍ POPULACI??)

METADON

- METADON ÚČINNĚJŠÍ NEŽ MORFIN - HODNOCENO NUMERICKÁ VERBÁLNÍ ŠKÁLA (SKÓRE NVS 0–10)
- SKUPINA METADON - SNÍŽENÍ SKÓRE BOLESTI O 1,2 BODU
- SNÍŽENÍ SKÓRE BOLESTI PŘIBLIŽNĚ O 2 BODY JE NEZBYTNÉ K TOMU, ABY PŘEDSTAVOVALO KLINICKY VÝZNAMNÝ ROZDÍL
- BEZ ZÁSADNÍCH KLINICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ V OBOU SKUPINÁCH
NEJČASTĚJŠÍ NAUSEA -17%
- STABILNÍ DÁVKY METADONU BĚHEM CELÉ STUDIE-POZOROVÁNÍ

- STABILNÍ DÁVKOVÁNÍ



QUO VADIS, METADON

- DLOHODOBÝ OPIOID
- POTVRZENÁ ÚČINNOST
- STUDIE NEPOTRVZUJÍ FOBII Z HIGH RISK Z PRODLOUŽENÍ QT INTERVALU**
- UNIKÁTNÍ DVOJÍ MECHANISMUS ÚČINKU
- PŘETRÝVAJÍ OBAVY Z KOMPLIKOVANÉHO DÁVKOVÁNÍ VZHLEDKEM K FARMAKOKINETICKÉMU PROFILU

**

Actual incidence in clinical practice remains **rare** and typically is limited to patients with multiple risk factors for QT prolongation and to patients who receive methadone doses more **than 200 mg/day**.

Comprehensive Review on Methadone-Induced QT Prolongation and Torsades

Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics | Volume 9 | Issue 2 | April-June 2018

VÝHODY METADON

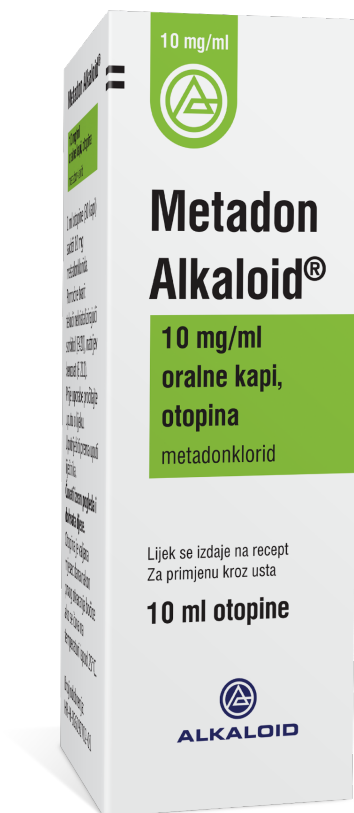
- NÍZKÉ DÁVKY METADONU NEZVYŠUJÍ V DUÁLNÍ LÉČBĚ MORFINOVÝ EKVIVALENT UMOŽŇUJE SNÍŽIT PŮVODNÍ DÁVKU OPIOIDU
- NAVOZUJE POMALEJI TOLERANCI, KDE NĚKTERÝCH STUDIÍ NIŽŠÍ VÝSKYT OBSTIPACE
- ALTERNATIVA NA PRVNÍ VOLBU PRO PACIENTY S NEUROPATICKOU BOLESTÍ
- ALTERNATIVA NA PRVNÍ VOLBU PRO PACIENTY NA HEMODIALÝZE
- ALTERNATIVA NA PRVNÍ VOLBU PŘI NESNÁŠENLIVOSTI MORFINU



Metadon Alkaloid 10 mg/ml perorální kapky, roztok 10 ml

CELKEM 100 MG METADONU

1 MG= 3 KAPKY



LEPŠÍ KONTROLA BOLESTI

STABILIZACE/ SNÍŽENÍ DÁVKY PŮVODNÍHO OPIOIDU

ZLEPŠENÍ STAVU DELIRIA A ÚZKOSTI

*RACIO : PŮSOBENÍ NA JINÉ SUBTYPY RECEPTORŮ
ANTAGONISTICKÝ ÚČINEK NA NMDA RECEPTORY-> SYNERGIE*

3–15 MG/DEN K ZAVEDENÉ OPIOIDNÍ MEDIKACI (MME 120–650 MG/DEN).

DÁVKOVÁNÍ 1XD NEBO 2X D

Start low, go slow



JE MOŽNÉ ZAČÍT DENNÍMI DÁVKAMI **NAPŘ. 2-5 MG -> DÁVKA 2x / DEN.**

POČÁTEČNÍ DENNÍ DÁVKA BY NEMĚLA PŘEKROČIT 7,5MG -> ROZDĚLENÝCH DO 2 DENNÍCH DÁVEK



TITRACE -> JE TŘEBA NA DANÉ DÁVKOVÉ HLADINĚ VŽDY VYČKAT TÝDEN

Example of methadone titration

Week 1	2.5 mg twice daily
Week 2	5 mg twice daily
Week 3	7.5 mg twice daily
Week 4	10 mg twice daily

Morphine dose (mg/day)	Morphine to methadone equianalgesic dose ratio	Methadone starting dose
30–90	4:1	e.g. 90 mg morphine per day = 22.5 mg methadone per day
90–300	8:1	e.g. 200 mg morphine per day = 25 mg methadone per day
>300	12:1	maximum = 30 mg methadone per day as outpatient

QUO VADIS, METADON

- DLOHODOBÝ OPIOID VHODNÝ PRO CHRONICKOU BOLEST
- NÍZKO DÁVKOVANÝ
- ROZŠIŘUJE NAŠE MOŽNOSTI LÉČBY BOLESTI
- INDIKOVANÝ VŠUDE KDE SELHÁVÁ VYSOKODÁVKOVANÁ LÉČBA OPIODY
- IDEÁLNÍ PRO DUÁLNÍ LÉČBU

Děkuji za pozornost

