

Užití methadonu jako koanalgetika v léčbě bolesti – kazuistika z klinické praxe

Anna Králová^{1,2}, Zuzana Křemenová^{2,3}

¹Oddělení klinické farmacie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Paliativní a podpůrný tým Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Methadon je nyní dostupný v České republice pro léčbu chronické bolesti. Jedná se o léčivou látku s unikátními farmakologickými vlastnostmi, které umožňují její využití při léčbě komplikovaných bolestivých stavů. Na kazuistice z paliativní medicíny je demonstrováno jeho nestandardní užití jako koanalgetika, dále principy nelineární rotace z jiného opioidu a zmíněn je i management specifických nežádoucích účinků methadonu.

Klíčová slova: methadon, léčba bolesti, farmakokinetika, nežádoucí účinky.

The use of methadone as a co-analgetic in the treatment of pain – a case report from clinical practice

Methadone is now available in the Czech Republic for treatment of chronic pain. It is a medicinal substance with unique pharmacological properties used in the treatment of complicated painful conditions. Non-standard application of methadone as a co-analgesic, principles of non-linear rotation from another opioid, and moreover, management of specific adverse effects of methadone are described in the palliative medicine case study.

Key words: methadone, treatment of pain, pharmacokinetics, adverse effects.

Úvod

Methadon byl vnímán především jako lék pro pacienty závislé na opioidech. V poslední době se postupně navrácí do klinického použití jako tzv. silný opioid pro léčbu bolesti. V České republice bylo recentně schváleno jeho užití v rámci specifického léčebného programu ve formě roztoku pro perorální použití (Methadon Alkaloid 10 mg/ml perorální kapky).

Farmakodynamické vlastnosti

Methadon je vysoce lipofilní syntetický opioid s diphenylheptanovou strukturou, odlišnou od ostatních opioidů (Obr. 1). Methadon představuje racemickou směs dvou enantiomerů, R (-) methadonu a S (+) methadonu,

zastoupených obvykle v poměru 50 : 50 (1). Podle písemné informace od zástupce distributora je tato forma na trhu v České republice.

Methadon působí jako agonista na μ -, κ -, δ -opioidních receptorech. Ve srovnání s morfinem vykazuje zejména R-methadon výraznější desenzitizaci δ -opioidních receptorů – tímto se vysvětluje významný rozdíl mezi morfinem a methadonem ve vztahu k rozvoji tolerance a lékové závislosti. R-methadon vykazuje 10× vyšší afinitu k μ - a δ -receptorům a 50× vyšší analgetickou aktivitu než S-methadon (2). Methadon se také váže jako antagonist na N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptorech. Právě bloádou aktivace NMDA receptorů se vysvětluje efekt methadonu v léčbě neuropatické bolesti (3). Oba enantiomery blokují

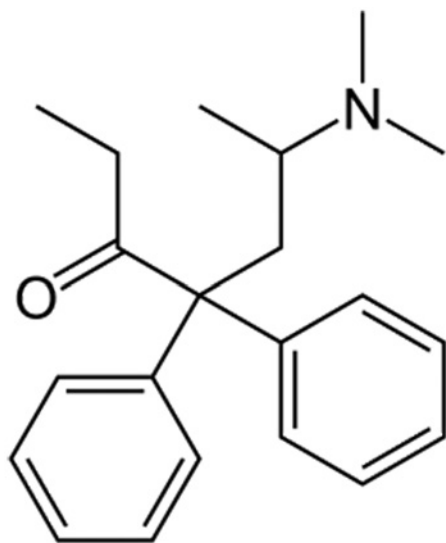
zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu a působí aktivačně na inhibiční receptory GABA_A a GABA_B (4).

Indikace pro použití methadonu

Nejčastěji je methadon v zahraničí užíván jako lék druhé volby v rámci rotace z jiného opioidu kvůli nedostatečnému analgetickému účinku nebo závažným nežádoucím účinkům (5). Možné důvody pro použití methadonu jako analgetika shrnuje tabulka 2.

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním často dochází k nutnosti zvyšování dávek opioidů v důsledku progresu nádoru, rozvoje tolerance nebo opioidy navozené hyperalgie. Methadon se váže na odlišné

Obr. 1. Chemická struktura methadonu



Tab. 1. Specifické důvody pro použití methadonu

Opioidem vyvolaná neurotoxicita
Opioidní tolerance a opioidy vyvolaná hyperalgezie
Nekontrolovaná neuropatická bolest
Hypersenzitivita na morfin
Léčba nádorové bolesti u pacientů se současnou chronickou substituční léčbou
Pacienti s renálním selháním nebo v chronickém dialyzačním programu

subpopulace opioidních receptorů, působí antagonisticky na NMDA receptorech, a proto může být jeho použití výhodné za specifických situací, jak je popsáno v tabulce 1.

Použití methadonu v kombinaci s jinými opioidy

Aktivace pro-nociceptivního glutaminergního systému, kde hrají roli NMDA receptory, implikuje rozvoj opioidní tolerance, opioidy vyvolanou hyperalgezií a opioid-rezistentní neuropatický syndrom. Řešením v této situaci může být rotace opioidu a použití NMDA receptorového antagonisty. NMDA receptoroví antagonisté jsou efektivní v léčbě neuropatické bolesti a mohou potencovat analgetickou odpověď, pokud jsou podávány spolu s opioidy u animálních modelů (6).

Přestože formální evidence o účinnosti kombinace malých dávek methadonu (3–15 mg/den) k zavedení opioidní medikaci (morfinový perorální ekvivalent MME 120–6250 mg/den) není vysoká, tento postup u velké části pacientů zmírňuje intenzitu bolesti, a to bez nutnosti zvyšovat v následujících týdnech dávku základního opioidu (7). Potvrzení nabíží

i nedávno publikovaná studie ze Švédska, která prokázala dobrou účinnost a bezpečnost tohoto postupu (8).

Dávkování

Methadon může být podáván perorálně, intravenózně, epidurálně a také subkutánně, nicméně subkutánní podávání není dobře tolerováno. V České republice jsou nyní dostupné pouze kapky pro perorální použití, v dalším textu je popisováno použití této lékové formy.

Vysoce variabilní farmakokinetika a dlouhý poločas vyžaduje obezřetnost a individualizaci terapie, zejména v počátku léčby. Pro opioid-naivní pacienty se doporučuje na začátku terapie nepřekračovat 7,5 mg rozdělených do tří denních dávek, někdy se začíná i nižšími dávkami, např. 2 mg po 12 hod. (9). V rámci titrace je třeba vždy vyčkat k dosažení ustáleného stavu (5–7 dnů). Poté lze dávku o 10–20 % navýšit, ale nejvýše o 5 mg/den.

Při podávání methadonu pacientům s poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost. Interval mezi dvěma dávkami by měl být pro-

dloužen na nejméně 32 hodin, pokud je rychlost glomerulární filtrace (GFR) 10–50 ml/min, nebo nejméně 36 hodin, pokud je GFR nižší než 10 ml/min.

Zvláštní opatrnost je nutná při podávání methadonu pacientům s poruchou funkce jater, protože methadon je u těchto pacientů metabolizován pomalu. U pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater by měl být methadon podáván v nižší dávce, než je obvyklá doporučená dávka, a další dávkování závisí na odpovědi pacienta na podanou počáteční dávku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je užívání methadonu kontraindikováno (10).

Rotace

Pro rotaci na methadon se v praxi používají dvě různé metody. Při tzv. overlap strategii se postupně snižuje dávka původního opioidu během 3–5 dnů a zároveň se navyšují dávky methadonu. Při stop-start strategii se úplně vysadí původní opioid a současně se nasadí methadon. Všechna doporučení se shodují, že by zahajovací

Tab. 2. Rotace metadonu na jiný opioid (volně podle Sláma) (12)

Overlap strategie	Den 1 Snížit původní opioid o třetinu; zahájit podávání methadonu ve 3 denních dávkách po 8 hod. Pro výpočet denní dávky methadonu použít následující poměr: p.o. Morfin < 30 mg 30–99 mg 100–299 mg 300–499 mg 500–999 mg 1000–1200 mg > 1200 mg p.o. Morfin : Methadon 2 : 1 morfinového p.o. ekvivalentu (MME) 4 : 1 MME 8 : 1 MME 12 : 1 MME 15 : 1 MME 20 : 1 MME konzultace specialisty
	Den 2 Pokud je bolest dobře zmírněná, snížit dávku původního opioidu na 30 % původní dávky; dávku methadonu zvýšit pouze v případě středně silné až silné bolesti. Řešení průlomové bolesti pomocí krátkodobě působících lékových forem opioidů
	Den 3 Vysadit původní opioid. Methadon zvýšit pouze při přetrvávající středně silné až silné bolesti. Jako záchrannou dávku lze podat 10 % celkové dávky methadonu, nejvýše pak 3x denně
Stop-start strategie	1. Vysadit původní opioid 2. Začít podávat methadon v denní stanovené dávce podle původního opioidu viz výše 3. Denní dávku opioidu rozdělit do 3 dávek po 8 hod. 4. Jako záchrannou medikaci užít 10 % denní dávky methadonu, nejvýše 3x denně
Ukončení – zahájení s podáváním methadonu podle potřeby	1. Vysadit původní opioid 2. Začít podávat methadon v jedné denní dávce odpovídající 10 % MME původního opioidu, nejvýše pak 30 mg/den 3. V případě středně silné až silné bolesti podávat methadon jako záchrannou dávku (10 % denní dávky), nejvýše každé 4 hodiny 4. V den 6 rozdělit celkovou dávku methadonu za posledních 48 hodin (den 4 + 5) na šestinu a tuto dávku dále podávat po 6 hod

celková denní dávka methadonu neměla překročit 30 mg (11).

Rotace methadonu není lineární proces, v tabulce 2 je popsán princip rotace z jiného opioidu na methadon.

Farmakokinetické vlastnosti

Základní farmakokinetické vlastnosti směřují obou enantiomerů jsou shrnuty v tabulce 3.

Po perorálním podání obvykle následuje rychlá absorpce během 15–45 min. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena za 2,5 až 4 hodiny po perorálním podání. Biologická dostupnost při perorálním podání dosahuje 75 % (13).

V zahraničí se ve zvláštních případech využívá i rektální podání methadonu, kdy je methadon rychle absorbován a má delší dobu účinku (13).

Farmakokinetika po intramuskulárním podání methadonu je silně ovlivněna místem aplikace (14).

Předpokládaný distribuční objem v průměru 4,0 l/kg (1,9–8,0 l/kg) indikuje jeho dobrou distribuci do tkání (15). Mimoto se methadon kumuluje ve tkáních a pomalu uvolňuje do plazmy během redistribuční a eliminační fáze, což odpovídá jeho dlouhému eliminačnímu poločas. Methadon prostupuje placentou a může být detekován v amniotické

tekutině, novorozenecké moči (16). Je také přítomen v mateřském mléku (17).

Methadon podléhá významnému hepatálnímu metabolismu cestou oxidativní biotransformace, a to především cestou jaterního cytochromu P450, dominantně pak formou CYP 3A4 a CYP2B6. Na metabolismu se mohou také podílet i formy CYP2C19 a CYP2D6. Současné podání inhibitorů nebo induktorů těchto enzymů může vést k ovlivnění plazmatických koncentrací methadonu, podobně jako genetický polymorfismus některých forem (18).

Jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí a stolicí. Vylučování parentní látky ledvinami je minimální, u anurických pacientů je pak exkrece převážně fekální (19).

Eliminační poločas methadonu je velmi variabilní a pohybuje se v rozpětí 8–59 hod. podle toho, zda jde o zdravé dobrovolníky, pacienty v pooperační péči nebo pacienty dlouhodobě užívající methadon. Doba k dosažení ustáleného stavu bývá 5–7 dnů (20).

Při srovnání obou enantiomerů methadonu z farmakokinetického hlediska dosahuje R-forma vyššího distribučního objemu, delšího eliminačního poločasu a vyšší systémové clearance (14).

Nežádoucí účinky methadonu

Nežádoucí účinky methadonu při jeho užití jako analgetika jsou shrnuty v tabulce 4.

Kromě nežádoucích účinků společných pro všechna opioidní analgetika (např. sedace, nevolnost, zvracení, zácpa, útlum dechového centra) se methadon vyznačuje tendencí k prodloužení QTc intervalu na EKG s rizikem vyústění do maligní komorové arytmie charakteru torsades de pointes, a to zejména u rizikových pacientů (s hypertrofií levé komory srdeční, se srdečním selháním,

s poruchou vnitřního prostředí, vrozeným prodloužením QTc intervalu) a také při současném užívání léků, které QTc interval také prodloužují. Tento typ nežádoucího účinku je typický zejména pro S-methadon, který se váže na Ether-a-go-go Related Gen (hERG) a inhibuje napěťově řízené draslíkové kanály (21).

Signifikantní prodloužení QT intervalu se udává především po podání vyšších dávek methadonu/den (od 65 mg) (22).

Při prolongovaném QTc intervalu > 450 ms se doporučuje podávání methadonu zahájit za současného monitorování QTc intervalu. Relativní kontraindikací je pak prodloužení QTc intervalu nad 500 ms pro muže a 470 ms pro ženy (23).

Tím, že methadon blokuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, je při jeho předepisování vhodné myslet i na zvýšené riziko vzniku serotoninového syndromu, ať už mechanismem farmakodynamické a/nebo farmakokinetické interakce. Větší tendenci k vyvolání serotoninového syndromu vykazuje R-methadon (24).

Při použití methadonu jako koanalgetika se objevily podobné nežádoucí účinky jako u ostatních opioidů, prodloužení QT intervalu nebylo sledováno (7, 25).

Kazuistika

Na onkologickou kliniku byl přijat 38letý muž s generalizovaným adenokarcinomem žaludku, s mnohočetným metastatickým poškozením nitrobrášínských lymfatických uzlin a skeletu. Byl přivezen s poruchou vědomí, v soporu, několik dnů nejdříve, pil minimálně. Dle rodičů doma pro bolesti zad opakovaně nadužíval náplasti s obsahem fentanyl. Kromě toho, že si náplasti aplikoval v dávce 300 µg/h až 3 dny transdermálně, je navíc ještě žvýkal.

Nyní na onkologii trpěl zejména zácpou, silnými bolestmi hlavy a krku, výrazným psychomotorickým neklidem v rámci syndromu z odnětí opioidů. Komunikace s pacientem byla obtížná pro somnolenci.

Laboratorně byl pacient bez alterace renálních či hepatálních parametrů. Kromě základního onemocnění nebyly zjištěny anamnesticky ani fyzikálním vyšetřením významné interní komorbidity.

Tab. 3. Základní farmakokinetické parametry methadonu (perorální podání)

	R-methadon	S-methadon
Biologická dostupnost	70–80 %	36–100 %
Tmax	2,5–4 hodin	1–5 hodin
Distribuční objem	4,0 l/kg	1,9–8,0 l/kg
Vazba na bílkoviny	87 %	81–97 %
Eliminační poločas	20–35 hodin	8–59 hodin

Tab. 4. Nežádoucí účinky methadonu

Časté nežádoucí účinky (podobné jako u ostatních opioidů)	Méně časté nežádoucí účinky (podobné jako u ostatních opioidů)	Specifické nežádoucí účinky
Nauzea	Pruritus	Prodloužení QT/QTc intervalu
Ospalost	Pocení	Zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu
Suchost v ústech	Neurotoxita: myoklonus, delirium atd.	
Zácpa	Útlum dechového centra	
	Endokrinní: snížení hladiny testosteronu	
	Syndrom spánkové apnoe	

EKG pacienta bylo fyziologické, QT interval 400 ms.

Farmakologická anamnéza při přijetí:

- escitalopram 20 mg tbl. 1× denně ráno,
- fentanyl TTS (transdermální forma) 300 µg/h á 3 dny,
- morfin 10 mg s.c. podle potřeby, maximálně 6× denně s minimálním odstupem 4 hodiny (podle rodiny bylo aplikováno pravděpodobně 2× denně),
- diazepam 10 mg i.v. při výrazném neklidu, lze opakovat po 4 hodinách,
- laktulosa sirup 15 ml 3× denně.

Stav konziliární lékař z podpůrného a paliativního týmu uzavřel jako závislost na opioidech v kombinaci s opioidy indikovanou hyperalgezií. Paliativem bylo rozhodnuto o zahájení podávání methadonu.

Jako první krok jsme provedli výpočet ekvianalgetické dávky perorálně podávaného morfinu a následně provedli rotaci na methadon:

- fentanyl 300 µg/h TTS + 2× morfin 10 mg s.c. = 780 mg p.o. morfinu

Vypočítaná denní dávka methadonu byla krácena poměrem 15 : 1, tj. 52 mg methadonu, byl použit postup podle Davis (4).

Ve druhém kroku jsme zvolili overlap strategie: vstupně jsme snížili dávku náplastové formy na 250 µg/h fentanylu a zahájili podávání methadonu 1,5 mg 3× denně perorálně. Při bolesti hlavy v rámci abstinčních příznaků byl s efektem použit metamizol 500 mg, pít fenoni hydrochloridum 5 mg v 1 ml, maximálně 30 kapek 3× denně.

Ve třetím kroku jsme po 6 dnech snižovali dávku transdermálního fentanylu na 200 µg/h á 3 dny a postupně během

6 dnů navyšovali dávku methadonu na finální 3,5 mg 3× denně perorálně.

Během vyšetření EKG a QT intervalu se neobjevily patologické hodnoty.

Vzhledem k přítomnosti escitalopramu a přidání methadonu do terapie jsme pečlivě monitorovali možný výskyt příznaků serotoninového syndromu během celé hospitalizace (například změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality anebo gastrointestinální příznaky).

Na celkové denní dávce 10,5 mg methadonu (tj. cca 20 % vypočítané dávky methadonu) plus 200 µg/h fentanylu v TTS formě neudával pacient výrazné bolesti, validně komunikoval, nevykazoval abstinční příznaky. Pacient i jeho blízcí preferovali paliativní péči v domácím prostředí za podpory mobilního hospice. Proto jsme se rozhodli v rotaci dále nepokračovat, přehodnotili jsme strategii na tzv. semi-switching a použili jsme methadon jako koanalgetikum ke stávajícímu opioиду. Jako záchrannou medikaci jsme doporučili i nadále používat morfin 10 mg s.c. maximálně 6× denně s rozestupem minimálně 4 hodiny.

Diskuze

U pacientů s prognózou v řádu několika týdnů je rotace na methadon v monoterapii nebo přidání methadonu k zavedené opioidní medikaci dobrou léčebnou alternativou. Především tam, kde pacient již dostává vysoké dávky opioidů bez uspokojivé léčebné odpovědi. V případě rotace je však potřeba počítat s delším trváním titrace účinné dávky a s klesající schopností terminálně nemocných pacientů přijímat léky per os. Proto není rotace na methadon vhodným postupem u pacientů bezprostředně umírajících.

Pro konverzi methadonu byl použit postup podle Davis, kdy denní dávku původního opioidu chápeme jako celkovou denní dávku opioidu, tj. součet dlouhodobě působícího opioidu plus záchrannou medikaci používanou na průlomovou bolest (4). Tento postup doporučuje např. i Palat a několikrát jsme jej úspěšně použili v naší klinické praxi (26).

Nicméně je třeba zdůraznit, že proces rotace methadonu je vždy komplexní záležitost a měl by být přísně individualizován pro každého pacienta, podobně jako použití methadonu jako koanalgetika.

Původní záměr pacienta zcela rotovat na methadon jsme v průběhu hospitalizace nahradili strategií přidání nízkých dávek methadonu k zavedené opioidní medikaci, kdy jsme modifikovali tzv. semi-switching postup (27). Vzhledem k relativně vysoké počáteční dávce bazální analgezie jsme nejprve snížili dávku bazálního opioidu na pacientem tolerovanou mez za současného zvyšování dávek methadonu s velmi dobrým efektem.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje na možnost použití methadonu k ovlivnění opioidy indikované hyperalgezie. Vzhledem k tomu, že se jednalo o pacienta závislého na opioidech s limitovanou prognózou, použili jsme nestandardní postupy, jejichž cílem za hospitalizace nebyla plná rotace z původního opioidu na methadon, ale především zvládnutí symptomů u pacienta s limitovanou prognózou. Již velmi nízká vstupní dávka methadonu měla u pacienta velmi výrazný pozitivní analgetický efekt a vedla také ke zmírnění abstinčních projevů.

Autorky prohlašují, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

LITERATURA

1. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesis and antagonists. In: Limbird LE, Hardman JG, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:521-55.
2. Liu JG, Anand KJ. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. Brain Res Rev. 2001;38(1-2):1-19.
3. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. Brain Res Rev. 1999;30(3):289-304.
4. Davis MP, Quirley C. Methadone. In Davis MP, Glare P, Quirley C, Hardy JR. Opioids in cancer pain. Sec. Edition. Oxford University Press. 2009:211-244.
5. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. Use of opioid analgesics in

- the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Onkol. 2012;13:58-68.
6. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61.
7. Courtemanche F, Dao D, Gagné F, Tremblay L, Néron A. Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients. J Palliat Med. 2016;19:972-978.
8. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. The use of low-dose methadone as add-on to regular opioid therapy in cancer-related pain at end of life: a national Swedish in specialized palliative care. J palliat Med. 2020;23(2):226-323.
9. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paine J. Safe and appropriate use of methadon in hospice and

- palliative care: expert consensus white paper. J Pain Symptom Manag. 2019;57(3):635-645.
10. SPC Methadon Alkaloid, online [cit. 09-10-2022].
11. Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL. Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. Cancer Treat Rep. 1979;63:457-459.
12. Sláma O. Methadon v léčbě nádorové bolesti. Bolest. 2020;2:52-56.
13. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet. 2002;41(14):1153-93.
14. Kristensen K, Blemmer T, Angelo HR, Christrup LL, Drenck NE, Rasmussen SN, et al. Stereoselektive pharmacokinetics

of methadone in chronic pain patients. *Ther Drug Monit.* 1996;18(3):221-7.

15. de Vos JW, Geerlings PJ, van den Brink W, Ufkes JG, van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(5):361-6.

16. Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 Mar 1;121(5):617-21.

17. Blinick G, Inturrisi CE, Jerez E, Wallach RC. Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt Sinai J Med.* 1974;41(2):254-259.

18. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(4):13-24.

19. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom manage.* 2004;25(5):497-504.

20. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl.):3-13.

21. Zünkler BJ, Wos-Maganga M. Comparison of the effects of methadone and heroin on human ether-à-go-go-related gene channels. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10:161-165.

22. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 17;137(6):501-4.

23. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al. Drug-Induced Long QT Syndrome in Injection Drug Users Receiving Methadone: High Frequency in Hospitalized Patients and Risk Factors. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1280-1287.

24. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Dec;31(6):444-69.

25. Duarte FCN, Ferraro L, Ferreira A, Sakata RK. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Analgesic Effect of the Combination of Methadone With Morphine for Cancer Related Pain. *Clin. J. Pain.* 2021;37:664-668.

26. Palat G, Chary S. Practical guide for using methadone in pain and palliative care practice. *Indian J Palliat Care.* 2018;2:21-9.

27. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: Preliminary data. *Support Care Cancer.* 2004;12:762-766.