

• 国外医学动态 •

阿片剂量递增对疼痛强度的影响：一项回顾性队列研究

摘要 开具处方的医师常需面临这样的决策：是否需要增加阿片类药物的剂量，以达到足够的镇痛效果。因此了解剂量增加对疼痛强度的影响是必要的。本文作者采用回顾性队列研究设计，确定患有慢性疼痛并使用慢性阿片类药物长期治疗的退伍军人，阿片类药物剂量逐渐递增。在连续2个6个月的窗口期，将平均毫克当量日剂量增加吗啡20%与维持剂量组（吗啡平均毫克当量日剂量变化 $\pm 20\%$ ）进行比较。疼痛强度采用数字评分法（NRS）进行测量。主要分析使用线性重复测量模型，在1:1剂量增加和剂量维持的样本匹配的倾向评分和在指数日期的 ± 180 天。敏感性分析采用调整的线性重复测量模型进行，并在模型中加入或不加入稳定的处理权重逆概率。尽管在随访期间NRS疼痛评分存在一致的显著差异，但差异幅度不大，随着时间的推移，NRS疼痛评分的这些差异并无明显的临床意义。敏感性分析提供了与主要分析相似的结果。表明阿片类药物剂量的增加与疼痛的改善无关，无论当前剂量如何，临床医师应仔细评估增加阿片类药物剂量的必要性。在确定是否逐步增加剂量时，决策重心应更多地集中在其他潜在获益和风险之间，而并非集中于改善疼痛强度。

1. 介绍

阿片类药物是治疗慢性疼痛常见的手段，约占全部治疗手段的20%。由于药物耐受性和疼痛控制不佳，阿片类药物剂量增加成为医师在进行疼痛治疗时必须面对的一个难题。阿片耐受是指阿片受体对阿片激动剂的药理反应减弱，这就需要持续增加剂量以达到预期效果。而增加阿片类药物剂量会导致不良反应的发生，如便秘、头晕、痛觉过敏，并增加药物滥用的风险。这些不良反应以及阿片类药物耐受性通常会给临床医师带来挑战。

由于缺乏客观量化疼痛的方式，疼痛强度是通过病人的自评价来衡量的。数字评分法（NRS）是最常见的疼痛强度等级量化表之一：0表示没有疼痛，10表示最严重的疼痛。其他自评价用于测量疼痛强度的工具包括视觉模拟评分法（VAS）和言语评定量表。

然而在慢性疼痛的治疗阿片类药物剂量增加时，可用于指导临床医师决策的证据非常局限。一项试验将135名退伍军人事务部（VA）病人随机分为稳定的阿片类药物给药治疗组和宽松的剂量递增治疗组，发现评价疼痛或功能性残疾的主要结果没有差异。一项对109名接受慢性阿片类药物治疗的慢性疼痛病人进行回顾性队列研究发现，阿片类药物剂量变化与疼痛强度之间缺乏关联，小样本可能

是缺乏关联性的原因。一项随访研究评估了阿片类药物剂量对疼痛严重程度和残疾的影响，发现随着剂量的增加，疼痛严重程度略有改善，但临床意义不大。这项研究是在一个以社区为基础的跨学科疼痛管理诊所内进行的，可能无法在临床中推广。

本研究的目的是深入了解阿片类药物剂量增加对病人NRS疼痛评分的影响，这些病人是在VA临床机构接受阿片类药物长期治疗慢性疼痛。研究假设，与使用慢性阿片类药物维持剂量的病人相比，接受剂量递增病人的疼痛强度在临床上不会有差异。

2. 方法

（1）数据源：使用2008年10月1日至2015年9月30日退伍军人健康管理局公司数据库（CDW）中的住院、门诊、人口统计、药房和生命体征数据。这项研究得到了阿肯色州中部退伍军人医疗保健系统机构审查委员会的批准。

（2）受试者：已确定患有慢性非癌症疼痛（CNCP）并接受至少连续2个180天周期慢性阿片类药物治疗的退伍军人。CNCP被定义为至少有一项关节炎、腰背痛、颈痛、神经性疼痛或头痛/偏头痛的诊断。慢性阿片类药物治疗被定义为在180天内接受至少90天的非注射用阿片类药物供应，且阿片类药物覆盖范围期没有30天的中断。

（3）研究设计、主要自变量和排除标准：采

用回顾性队列研究设计, 受试者根据在连续 2 个 6 个月期间观察到的阿片类药物剂量差异分为两组: 剂量递增组和剂量维持组。剂量变化的计算方法是, 将第 2 个 180 天的慢性阿片类药物治疗期间的平均日剂量 (单位为吗啡毫克当量) 除以第 1 个 180 天的平均日剂量。剂量递增定义为平均每日阿片类药物剂量增加 20% 以上, 剂量维持定义为第 2 个 180 天期间平均每日剂量变化小于 20%。剂量减少 20% 或更多的退伍军人被排除。指数日期是评估剂量变化的第 2 个 180 天周期的第 1 天, 也就是第 1 个 180 天慢性阿片类药物治疗周期后的第 1 天。

(4) 排除标准: 除非另有说明, 否则使用索引日期前 12 个月的电子病历和管理数据实施了 11 项排除标准: ①如前所述的阿片类药物剂量减少者; ②小于 18 岁; ③ 2009 年 10 月 1 日之前或 2014 年 10 月 1 日之后的索引日期, 以确保索引日期前后有一年的数据; ④诊断为药物滥用、阿片类药物相关不良后果或癌症 (非黑色素瘤皮肤癌除外); ⑤接受针对阿片类药物使用障碍的临终/姑息治疗或阿片类药物激动剂治疗; ⑥在索引日期之前或之后的 180 天内潜在的错误阿片类药物处方记录 (无法计算最大有效剂量, 平均日剂量超过 1000 最大有效剂量, 或处方量超过 1000 单位); ⑦退役军人事务所以外就诊次数超过退役军人事务所内就诊次数; ⑧就诊次数少于 2 次, 至少间隔 30 天; ⑨在指数日期之前的 180 天内少于 2 个 NRS 疼痛评分, 且在指数日期当天或之前的 90 天内至少有 1 个; ⑩在 6 个月随访期内的每个 90 天期间少于 1 个 NRS 疼痛评分 (在随访期内至少有 2 个疼痛评分总计); ⑪在指数日期之后的 180 天期间内死亡。

(5) 研究结果: 疼痛强度: 从 CDW 的生命体征文件中获得疼痛评分量表, 并在指数日期前 90 天和指数日期后 180 天内进行评估。Dobscha 等对 NRS 疼痛评分的研究表明, 在给定的 1 个月内, 病人的 NRS 疼痛评分具有临床相关的变异性。因此, 随着时间的推移使用多个 NRS 疼痛评分可以更好地估计疼痛强度的变化。对于这项研究, 如同 Dobscha 等的研究一样, NRS 疼痛评分被评估为 3 个月的平均值。NRS 疼痛评分的最小临床重要差异 (MCIDs) 对于解释对照组之间的差异很重要。对 NRS 个体的轻度认知障碍有几种估计, 范围从 1.4~2.0 个百分点。将个体轻度认知障碍应用于群体平均值会影响对治疗的反应。因此, 疼痛评分低于 0.5 的组之间的差异被认为无统计学意义, 0.5 和

1.0 之间的差异被认为有统计学意义, 大于 1.0 的差异被认为有显著性统计学差异。

(6) 协变量: 基线协变量在指数日期前 12 个月进行评估。人口统计协变量包括性别、种族、婚姻状况和城乡面积 (城市、农村和孤立的居住点)。医学协变量包括 CNCP 和精神健康状况 (精神分裂症、重度抑郁障碍、创伤后应激障碍、焦虑症、双相障碍、多种心理健康状况) 增强的查尔森共病评分和诊断。用于治疗疼痛或当与阿片类药物配对时增加阿片类药物相关不良后果风险的药物类别使用 VA 药物类别代码进行识别。这些药物类别包括抗抑郁药、苯二氮草类、骨骼肌松弛药、其他非阿片类镇痛药和安眠药/其他非苯二氮草类镇静剂。评估慢性阿片类药物治疗前 180 天的阿片类药物治疗情况, 包括时间表、作用持续时间 (长效和短效) 和平均吗啡等效剂量。医疗保健就诊 (物理治疗、疼痛门诊、脊椎指压治疗、药物/初级保健和精神健康就诊) 有两种特征: ①指数日期前 12 个月内的任何就诊; ②每种医疗保健访视类型的天数。在慢性阿片类药物治疗的第 1 个 180 天期间, 还确定了疼痛评分的数字评分特征, 包括平均疼痛评分、最后疼痛评分和疼痛评分变化 (最初和最后疼痛评分之间的差异)。

(7) 分析: 使用上述定义的协变量, 产生了剂量递增的倾向分数。使用 1:1 的贪婪匹配算法将剂量增加组与剂量维持组进行匹配, 不根据倾向评分和指数日期进行替换 (在 6~180 天内)。通过匹配前后的标准化差异评估剂量增加组和剂量维持组之间的协变量平衡。重复匹配, 直到两组之间的标准化差异小于 10%。在倾向分数匹配的样本中估计线性重复测量模型。NRS 疼痛评分的变化基于 90 天的指数前阶段 (基线阶段), 与指数日期后连续 2 个 90 天阶段的平均疼痛评分进行对比。为了评估剂量增加的影响, 主要的独立变量是剂量增加状态 (增加和维持) 的虚拟变量、划分时间间隔的变量 (前指数、第 1 个 90 天后指数和第 2 个 90 天后指数) 以及剂量增加状态的虚拟变量和时间间隔变量的相互作用, 这些是评价的主要变量。物理治疗、疼痛诊所、脊椎指压治疗、初级卫生保健和心理保健治疗的就诊次数是模型中唯一增加的协变量。退伍军人是否使用每种类型的医疗保健服务的倾向得分是平衡的。

(8) 敏感性分析: 为了探索初步分析的稳定性, 采用了 3 种替代分析方法。首先, 除了主要独立变量之外, 使用前面描述的协变量估计整个样本

中的调整后线性重复测量模型回归。第二,使用可公开获得的 SAS 代码计算的标准化倾向评分加权 (SIPTWs) 与线性重复测量模型一起使用。在最终样本中,对倾向得分分布的非重叠区域中的退伍军人进行修整。第三,使用疼痛评分中位数代替平均疼痛评分来重新评估模型。

两个队列的社会人口学特征和临床变量、前期精神健康、疼痛和药物滥用疾病诊断均使用国际疾病分类第 9 的代码 (支持信息) 进行分类。精神健康诊断包括情感障碍、焦虑、谵妄、精神障碍、重度抑郁障碍、其他急性反应障碍、创伤后应激障碍、精神分裂症、其他精神病和其他精神健康障碍。疼痛诊断包括关节炎、腰背痛、头痛、骨折痛、肌肉骨骼疼痛、神经性疼痛、会阴区疼痛、内脏疼痛、创伤/损伤和其他疼痛。物质使用障碍包括酒精、阿片类和非阿片类使用障碍。人口统计数据包括年龄 (18~25 岁、26~35 岁、36~45 岁、46~55 岁、56~65 岁、66~75 岁和大于 76 岁)、性别、种族 (白人/高加索人、非洲裔美国人、多种族、未知/拒绝和其他) 和婚姻状况 (已婚、未婚和未知)。

3. 结果

(1) 样本推导和特征: 最终样本中共保留了 53 187 名退伍军人, 32 420 名 (61%) 剂量维持组和 20 767 名 (39%) 剂量增加组。剂量增加组和剂量维持组大多数都是 50~64 岁的城市男性。最常见的疼痛症状是关节炎痛和腰背部、颈部疼痛, 其次是神经性疼痛和其他疼痛症状。大约一半的样本没有被诊断出患有精神疾病 (46% 的剂量增加者和 48% 的剂量保持者); 然而, 同时有多种心理健康状况却很常见 (分别为 26% 和 24%)。

匹配前, 剂量增加组和剂量维持组之间的阿片类药物治疗和疼痛评分特征不同。剂量增加组更常用长效和短效阿片类药物的组合 (20% vs. 7%) 以及不同时效阿片类药物的组合 (23% vs. 13%)。剂量维持组更常用的是仅使用短效阿片类药物 (90% vs. 77%) 和 schedule IV opioids 阿片类药物 (22% vs. 14%)。剂量维持组在基线期的首次、最后和平均疼痛评分也较低。倾向评分匹配后, 19 358 个剂量增加组和剂量维持组匹配 (93% 的剂量增加组和 60% 的剂量维持组)。在倾向评分匹配后, 剂量增加组和剂量维持组的基线特征得到了很好的平衡, 包括指数日期前 180 天内几乎相同的平均疼痛评分和疼痛评分变化。两组之间基线协变量的所有标准化差异均小于 10%。在 180 天的随访期内, 剂量增加组具有较高的平均 MME (45 MME vs. 28 MME), 并且更有

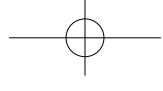
可能将长效阿片类药物与短效阿片类药物联合使用 (18% vs. 8%)。

(2) 数字等级量表疼痛评分: 倾向分数匹配样本中的线性重复测量模型: 剂量增加组和剂量维持组在基线和 2 个随访期的疼痛评分。值得注意的是, 由于发现了微小的变化, 这些数字的范围仅代表 NRS 疼痛范围的一小部分, 并且由于样本量大, 置信区间 (CIs) 很窄。在倾向分数匹配的样本中估计的线性混合模型具有相似的平均疼痛分数, 并且在 90 天的指数前基线期内 (剂量增加组: 4.64, 95% 置信区间: 4.61-4.68; 剂量维持组: 4.59, 95% 可信区间: 4.55-4.63, $P = 0.0551$)。剂量增加组之间的疼痛评分平均值从指数期前的基线期到指数期后的第 1 个 90 天没有显著变化 (指数期前 90 天: 4.64, 95% 置信区间: 4.61-4.68; 指数日期后 0~90 天: 4.68, 95% 置信区间: 4.64-4.72, $P = 0.1013$); 然而, 剂量增加组的疼痛评分在第 1 个随访期和最后 1 个随访期之间显著降低 (指数日期后 0~90 天: 4.68, 95% 置信区间: 4.64-4.72; 指数日期后 91~180 天: 4.53, 95% 置信区间: 4.49-4.57, $P < 0.0001$)。在剂量维持组中, 疼痛评分平均值在预指数基线期和随后的 2 个随访期之间显著下降 (基线: 4.59, 95% 可信区间: 4.55-4.63; 指数日期后 0~90 天: 4.32, 95% 置信区间: 4.28-4.36, $P < 0.0001$; 指数日期后 91~180 天: 4.25)。

(3) 敏感性分析: 调整并稳定治疗加权线性重复测量模型的逆概率: 在对战略规划和工作计划进行调整后, 53 187 名退伍军人中的 53 157 人被纳入战略规划和工作计划分析。SIPTW 分析提供了与主要倾向匹配样本相似的结果, 在基线前指数期, 剂量增加和维持的平均疼痛评分相似, 但剂量维持组在 2 个随访期的平均疼痛评分明显较低。使用完整样本的经调整的线性重复测量模型显示, 在指数日期之前的 90 天内, 剂量增加组具有较高的平均疼痛评分, 但与之前的分析一样, 剂量增加者在随访期的疼痛评分统计上显著高于剂量保持者。使用疼痛评分中位数的线性重复测量模型: 对于每项分析 (倾向评分匹配、SIPTW 和调整), 使用疼痛评分中位数的线性重复测量模型提供了与使用平均疼痛评分分析相似的结果。

4. 讨论

与剂量增加的病人相比, 维持慢性阿片类药物剂量的病人疼痛评分稍低。在获得相似基线疼痛评分的倾向匹配和 SIPTW 分析中, 剂量维持者和剂量增加者之间在随访期的差异似乎是由剂量维持者



平均疼痛评分随时间的推移而适度下降，而剂量增加者之间平均疼痛评分稳定或轻微上升所驱动的。没有一项分析发现剂量增加者的平均或中间疼痛评分低于保持剂量者。应该注意的是，尽管在随访期间 NRS 疼痛评分存在一致的显著差异，但差异幅度不大，在 0~10 的范围内约为 0.2。随着时间的推移，NRS 疼痛评分的这些差异并没有达到 0.5~1.0 的潜在有意义的 MCID 组。结果提供了令人信服的证据，表明阿片类药物剂量的增加与疼痛的改善无关。

这些结果证实了关于阿片类药物剂量增加的新证据。之前的两项队列研究发现，阿片类药物剂量增加要么与 NRS 疼痛评分的改善无关，要么与轻微但临床上不显著的改善有关。一项针对老年退伍军人的回顾性队列研究发现，阿片类药物处方实际上与 NRS 评分改善的可能性较低相关。另一项近期的前瞻性队列研究使用了退伍军人和商业保险个体，发现阿片类药物剂量越高，病人报告的疼痛结果越差。一项类似的中老年人慢性阿片类药物治疗的前瞻性队列研究也发现，在使用较高剂量阿片类药物的人群中，疼痛强度和活动能力更差。总的来说，这些发现表明阿片类药物剂量的增加并不能显著改善疼痛，临床医师在开始增加阿片类药物剂量以控制非癌性疼痛时应格外小心。

鉴于这项研究的观察性质，这些结果不应该被解释为因果关系。与阿片类药物剂量相关和无关的因素可能是 NRS 疼痛评分变化的原因。如疼痛状况的潜在病理变化、手术干预、精神健康障碍的改良治疗或基线期后疼痛治疗的其他非阿片类药物治疗方案的启动或优化，可解释疼痛的差异和增加阿片类药物剂量的决定；这些分析没有解释这些治疗或病理的指数后变化。在每个随后的 NRS 疼痛评分和潜在的随后阿片类药物剂量变化之间可能存在时变混杂。边缘结构模型是一类有可能解释时变混杂的模型，但需要描述这些事件时序的数据，这在本研究中是不可用的。值得注意的是，这项研究只要求每位退伍军人在每 90 天内记录 1 次 NRS 疼痛评分。平均而言，每个受试者在 90 天的每个时间段内均可获得 2.7 NRS 疼痛评分，这使得疼痛评分和阿片类药物剂量之间的时间顺序难以确定，特别是考虑到阿片类药物通常以 30 天的供应量进行分配。为了部分减轻混杂的影响，倾向匹配和 SIPTW 控制了一系列

可能影响疼痛评分的因素，并取得了良好的平衡，包括基线疼痛评分，重要的是，疼痛评分的变化至少部分解释了基线期观察到的不同疼痛轨迹。

不足之处：除了可能随时间变化的混杂因素外，还存在其他一些限制。首先，对 NRS 的验证研究是通过自我或研究人员/采访者的管理完成的。在 VA 中，NRS 的疼痛评分主要是由护士或医疗技术人员获得的，因此有效性可能不相同。其次，如本样本所示，退伍军人主要是在封闭的卫生系统中接受照料的老年男子，可能无法推广到普通人群。第三，来自 CDW 的 VA 数据不允许在 VA 之外获得有关阿片类药物使用的信息。该研究试图通过排除非 VA 访问次数比索引日期之前的 VA 访问次数更多的退伍军人来最大程度地减少不可衡量的非 VA 保健使用的影响。还排除了在索引日期后的 180 天内的每个 90 天内，NRS 疼痛评分均不低于 1 的病人。第四，倾向得分方法仅适用于测量的混杂因素。上面指出了可能有助于发现的不可测因素。最后，该研究报告了在 90 天内观察到的个人平均疼痛分数和中位疼痛分数的组平均值，这可能掩盖了经历了自我报告的疼痛显著改善或恶化的个体比例。

5. 结论

含丙氧芬产品的停用会导致丙氧芬停药病人药物快速甚至完全消除，并且该用药策略与减少阿片类药物使用和长期使用阿片类药物有关；然而，将近 90% 的丙氧芬普通使用者转用其他阿片类药物，并且四分之三的人继续长期使用阿片类药物。使用其他阿片类药物可能会降低丙氧芬相关的心脏传导障碍的风险；但是，停药对阿片类药物相关滥用、依赖、滥用和死亡风险的影响可能较小。与稳定的慢性阿片类药物剂量相比，在剂量增加的 180 天内，阿片类药物剂量增加 20% 或更高与 NRS 疼痛评分的改善无关。无论当前剂量如何，临床医师应仔细评估增加阿片类药物剂量的必要性。在确定是否逐步增加剂量时，决策过程应较少集中于改善疼痛强度的潜在益处，而应更多地集中在其他潜在获益和风险之间。

(Hayesa CJ, Krebs EE, Hudson T, *et al.* Impact of opioid dose escalation on pain intensity: a retrospective cohort study. *Pain*, 2020, 161: 979-988. 郑州大学第二附属医院, 黑光译, 上海交通大学医学院附属新华医院, 马柯校)