



• 指南与规范 •

盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗
中国专家共识

中国麻醉药品协会

世界卫生组织国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 2020 年统计数据显示: 目前全球癌症发病率居高不下, 中国癌症新发病例数以及死亡数位居全球第一, 给我国居民健康以及社会发展带来沉重负担^[1]。癌痛严重影响病人生活质量。在晚期癌症病人中, 80% 伴有癌痛, 其中 60%~80% 表现为中重度癌痛, 即便是初诊癌症病人, 伴有癌痛者占 25%^[2], 因此, 癌痛管理是癌症治疗中不可或缺的内容。慢性癌痛机制复杂, 会随着肿瘤进展而不断变化, 目前常用的阿片类药物 (如吗啡、羟考酮、芬太尼贴剂) 不能完全满足临床镇痛需求。现代医学在癌症的诊断、治疗上虽有迅猛发展, 但癌痛的治疗进展仍显缓慢^[3]。

由于历史等多方面原因, 我国阿片类药物处于使用量于不足的状态, 需要阿片类药物镇痛的癌痛病人仅有 16% 使用了吗啡, 吗啡消耗量仅占全球 2%^[4]。历经十余年的全国范围“癌痛规范化治疗”工作, 我国癌痛的管理水平有了明显提高, 阿片类药物消耗总量呈现上升趋势, 但阿片类药物使用量仍然低于 200 S-DDD (daily dose per million population, 每百万人口日剂量数), 处于全球较低水平, 且地区间阿片类药物使用存在不平衡现象, 说明我国癌痛的治疗还受到各地区医疗水准、经济水平等多种因素影响^[5]。

美沙酮 (methadone) 是一种强阿片类药物, 目前国内美沙酮口服液主要作为替代物用于戒毒的维持治疗, 而盐酸美沙酮片剂在癌痛治疗上未能得到充分应用。美沙酮生物利用度高、代谢产物活性低、对于复杂的慢性疼痛具有独特的镇痛效果。1993 年, 美沙酮被世界卫生组织 (WHO) 推荐为癌痛三阶梯镇痛治疗中的第三阶梯药物^[6], 2017 年被列入 WHO 基本药品目录用于癌痛治疗^[7]。健康管理科学 (management sciences for health, MSH) 国际医疗产品价格指南一项关于阿片类药物全球供应的横断面研究发现^[8], 相比吗啡、芬太尼、氢吗啡酮以及羟考酮, 美沙酮成本最低, 具有药物经济学优势, 可以作为吗啡的替代治疗, 从而增加发展中国家的癌痛病人获得阿片类镇痛药的机会。但美沙酮半衰期长, 个体差异大, 与其他阿片类药物之间的剂量转换较为复杂, 存在一些潜在安全风险^[9], 临床实践中需注意管理。

针对目前我国癌痛管理现状, 以及为了有效规范和指导美沙酮在慢性癌痛病人治疗中的临床应用, 中国麻醉药品协会组织国内相关领域专家, 借鉴国外相关指南, 并结合国内临床实践及治疗经验, 撰写本共识, 旨在引导我国临床医师安全、规范地使用美沙酮, 不断丰富经验和积累专业知识。

本共识依据的循证医学证据质量和推荐强度按

盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗中国专家共识编写组名单:

组长: 龚黎燕 (中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院))

副组长: 金毅 (南京大学医学院附属金陵医院)

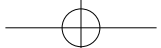
顾问 (按姓氏笔画排序):

王杰军 (海军军医大学附属长征医院)、于世英 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、田卫星 (中国麻醉药品协会)、罗素霞 (郑州大学附属肿瘤医院)、黄诚 (福建医科大学附属厦门弘爱医院)、樊碧发 (中日友好医院)

共识编写专家组成员 (按姓氏笔画排序):

方罗 (中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院))、庄莉 (昆明医科大学第三附属医院 (云南省肿瘤医院))、刘波 (山东省肿瘤医院)、刘勇 (南京医科大学徐州临床医学院 (徐州市中心医院))、邹慧超 (哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、陈钊 (北京大学肿瘤医院)、陈广义 (中国麻醉药品协会)、林小燕 (福建医科大学附属协和医院)、林榕波 (福建省肿瘤医院)、金毅 (南京大学医学院附属金陵医院)、赵同伟 (浙江省人民医院)、胡建莉 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、柳江 (新疆维吾尔自治区人民医院)、钟进才 (广西医科大学第一附属医院)、龚黎燕 (中国科学院大学附属肿瘤医院 (浙江省肿瘤医院))、谢广伦 (郑州大学附属肿瘤医院)、褚倩 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)

[△] 通信作者 龚黎燕 susanG409@hotmail.com; 金毅 Kimye@vip.163



照 GRADE 等级进行分级，证据质量分高、中、低、极低共 4 个级别，推荐等级分强和弱 2 个级别^[10]。

一、美沙酮的药理学特性

美沙酮是强效 μ 阿片受体激动剂，对 δ 阿片受体有激动作用，并且对 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 具有拮抗作用。美沙酮口服吸收完全，生物利用度为 80%。药物脂溶性高，口服后 30 min 起效，4 h 左右血药浓度达峰。在人体内分布广泛，消除半衰期 15~60 h (平均 24 h)，个别长达 120 h。由于药物半衰期较长，推荐美沙酮服药方法为每 8~12 h 口服 1 次^[11]。美沙酮通过肝脏细胞色素 P-450 代谢，代谢产物无活性，主要经粪便排泄，少量经尿排泄。鉴于药物半衰期长、人类肝脏细胞色素 P-450 的活性个体之间差异大，用药时应遵循个体化原则，防止药物蓄积，注意延迟性不良反应以及药物过量。

二、盐酸美沙酮片的临床应用

1. 盐酸美沙酮片适用人群

我国已上市盐酸美沙酮片剂（每片：5 mg，10 mg，20 mg）主要用于中、重度慢性癌痛的镇痛治疗且有口服药物能力者。

推荐盐酸美沙酮片用于下列癌痛病人：①对吗啡或其他阿片类药物镇痛效果欠佳或不能耐受药物不良反应的病人^[12]；②需要更高或更频繁剂量的短效阿片类药物解救的病人；③癌性神经病理性疼痛和慢性癌痛综合征病人^[13]；④对吗啡过敏或阿片类药物诱导的痛觉过敏病人^[14]；⑤轻、中度肾功能不全以及透析病人；⑥未达到阿片类药物耐受^[15]的病人如需要直接使用盐酸美沙酮片，建议在有经验的

专家指导下进行（证据质量：高；推荐级别：强）。

2. 盐酸美沙酮片使用禁忌（见表 1）

3. 美沙酮和其他阿片类药物的剂量转换

阿片类药物的转换目的在于优化镇痛效果，减少药物不良反应。美沙酮药代动力学个体差异大，需要个体化滴定。

使用盐酸美沙酮片之前应进行全面评估，除疼痛评估外，还应包括病人的年龄、疾病诊断、阿片类药物使用情况、合并疾病用药史，以及酗酒或药物滥用个人史。

在阿片药物转换前，首先必须确定并计算病人前 24 h 使用的阿片药物剂量，此剂量应包括前 24 h 内使用的缓释阿片药物以及用于解救爆发痛的短效阿片药物剂量，然后将其转换为每日等效口服吗啡剂量 (oral morphine equivalent daily dose, OMEDD)。

尽管缺乏足够的循证医学证据，但基于药物的药代动力学特征和临床经验，目前临床阿片药物之间的等效剂量转换大多还是基于其与吗啡的“镇痛效能比”^[17]。与其他强阿片药物不同，美沙酮具有非竞争性拮抗 NMDA 受体的效应，且可能与吗啡之间存在不完全的交叉耐药性^[18]，因此美沙酮与吗啡的镇痛效能比不是一个固定值，而是随着吗啡剂量不断增加而变化。

目前从其他阿片药物轮换为美沙酮时，临床实践中提供了多种转换方法。

推荐：从其他阿片药物（OMEDD < 每日 300 mg）轮换为美沙酮时按 NCCN 成人癌痛指南推荐比率转换（见表 2，证据质量：高；推荐级别：强）。

不管之前的阿片类药物剂量如何，转换美沙酮

表 1 美沙酮的绝对禁忌证以及须慎用的情况

内容	证据质量	推荐级别
美沙酮的绝对禁忌证		
1. 对美沙酮过敏者		
2. 阻塞性或中枢性睡眠-呼吸暂停综合征病人		
3. 急性疼痛或心理因素导致的疼痛		
4. 结构性心脏病（包括先天性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌病）和心功能不全，以及心电图 QT 间期，男性 > 500 ms 或女性 > 470 ms	高	强
5. 最近 14 天内使用单胺氧化酶抑制剂 ^[16] （如酮康唑、异烟肼、左旋多巴、甲基苯肼）		
6. 急性肝衰竭		
美沙酮须慎用的情况		
1. 重度慢性阻塞性肺病	高	强
2. 认知功能障碍且无人看护的病人		
3. 心电图 QT 间期 > 450 ms		
4. 某些合并用药可能会导致较明显的药物相互作用（见药物的相互作用章节）		
5. 长期酗酒者	中	强
6. 药物滥用者（如麻黄碱、海洛因、可卡因、阿片等）		
7. 从未使用过美沙酮的临终期癌痛病人	低	强



后起始剂量不超过每日 45 mg，观察 5~7 天后如有必要再上调美沙酮的剂量，增幅每日 10 mg。转换过程中需要提供足够的短效阿片药物作为补充。

对于临床所需阿片类药物剂量较大（OMEDD $\geq$ 每日 300 mg）的病人，上述转换方法可能导致转换初期美沙酮剂量偏低，镇痛不足，病人 2~3 周内无法达到疼痛缓解稳定状态。

推荐：OMEDD $\geq$ 每日 300 mg 的病人可以使用三天转换法（3 day switch, 3DS）或者按需转换法（证据质量：中；推荐级别：强）。

（1）美沙酮三天转换法（3DS）^[20]

转换流程：①按 Ayonrinde 推荐的转换比率（见附件），根据 OMEDD 确定美沙酮剂量；②第 1~3 天每日减少原阿片类药物剂量 1/3，转换为相应剂量盐酸美沙酮片剂替代，逐步过渡至第 3 天完成剂量转换，原阿片类药物完全停药；③第 4~5 天：继续观察，盐酸美沙酮片如需加量应在第 5 天后；④转换过程中按需补充短效阿片药物，观察并处理药物不良反应。

（2）美沙酮按需转换法（AL）^[21]

转换流程：①停原阿片药物；②在 NRS 评分 ≥ 4 服用盐酸美沙酮片开始滴定：D1：按 Ayonrinde 推荐的转换比率（见附件），取 OMEDD 的 10% 换算盐酸美沙酮片的滴定剂量（不能超过每次 30 mg）口服，按需给药，且 3 h 内盐酸美沙酮片不能重复。如疼痛控制仍不充分，应使用短效阿片药物作为补充；③ D2-5：继续按需给药滴定。如果前 24 h 内需服用盐酸美沙酮片 3 次以上，盐酸美沙酮片滴定剂量允许增加 30%~50%；④ D6：计算 D4 和 D5

表 2 NCCN 成人癌痛指南推荐的口服吗啡-口服美沙酮转换比率^[19]

24 h 口服吗啡剂量	剂量转换率（口服吗啡：口服美沙酮）
< 60 mg	每日 2~7.5 mg
60~199 mg	10:1（< 65 岁）
≥ 200 mg	20:1（> 65 岁）

注：起始剂量不超过每日 45 mg

美沙酮总量，相加再平均后作为转换后所需的每日美沙酮剂量，可以分成两份（每 12 h 1 次）或三份（每 8 h 1 次）给药；⑤转换过程中观察并处理药物不良反应。

在从其他阿片药物轮换为美沙酮的第 1 周需密切观察镇痛效应以及不良反应，故尽量在住院期间实行药物转换。美沙酮达到稳态血药浓度一般需要 3~7 天，个别长达 25 天^[22]。临床实践中应强调用药个体化，必要时延长滴定、转换时间。考虑到芬太尼贴剂的吸收特点，以及晚期恶性肿瘤病人由于虚弱、恶病质等原因药物代谢较为复杂，从芬太尼贴剂转换为盐酸美沙酮片剂时更强调个体化滴定^[23]。

4. 特殊人群的美沙酮应用

（1）肝功能不全的癌痛病人

美沙酮代谢产物无活性，肝脏首过清除率较低，肝病不会对美沙酮的生物利用度产生影响。但是美沙酮与 α -1 酸性糖蛋白高度结合，在肝病病人中 α -1 酸性糖蛋白减少可能影响美沙酮的体内分布和游离药物的血清浓度，导致美沙酮剂量差异加大^[24]。

推荐：肝功能不全的癌痛病人美沙酮使用方法见表 3。对于合并慢性乙肝、丙肝需要长期口服抗病毒药物（如司美匹韦、索非布韦等）的病人，与美沙酮一起使用无需调整美沙酮剂量^[25]（证据质量：中；推荐级别：强）。

（2）肾功能不全的癌痛病人

美沙酮可用于肾功能不全病人，包括需要透析的癌痛病人。但处于重度肾功能不全、肾小球滤过率（GFR） < 30 ml/min（非透析病人）状态时没有任何一个阿片药物是绝对安全的，考虑到药物易蓄积，此时不建议使用^[13]。

推荐：肾功能不全的癌痛病人美沙酮使用方法见表 4。

（3）吗啡过敏的癌痛病人

推荐：吗啡过敏的癌痛病人选择使用盐酸美沙酮片时，初始剂量不应超过每日 7.5 mg^[14]（证据质量：中；推荐级别：强）。

表 3 肝功能不全的癌痛病人美沙酮使用建议

Child-Pugh 改良分级法等级	美沙酮使用建议	证据质量	推荐级别
A	无需调整剂量	高	强
B	建议美沙酮剂量下调，对于镇痛不满意者建议延长滴定和增量观察时间至 10~14 天，同时密切观察不良反应	低	强
C	慎用美沙酮 对已使用者减量 ^[26] ，镇痛不满意者延长滴定和增量观察时间至 10~14 天 ^[27] ，同时密切观察不良反应	低	强
急性/慢性肝衰竭	禁用	高	强

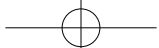


表 4 肾功能不全的癌痛病人美沙酮使用建议

肾功能不全	GFR (ml/min)	美沙酮使用建议	证据质量	推荐级别
轻-中度肾功能不全	30~89	无需调整剂量。适当延长滴定时间，降低起始剂量，监测肾功能变化以及药物不良反应 ^[28]	高	强
重度肾功能不全	< 30	禁用	高	强
透析病人	< 15	剂量降低为肾功能正常时的 75% ^[29]	中	强

吗啡的过敏反应^[30]包括皮肤反应（超敏反应导致瘙痒、荨麻疹、湿疹、变应性接触性皮炎）、低血压、心动过速，一旦出现上述情况建议阿片药物轮换。对于部分老年或体弱者^[14]甚至可以盐酸美沙酮片 1 mg，每日 1 次作为起始，缓慢滴定；如需增加剂量，每 5~7 天增加 1 次，且不超过当前美沙酮剂量的 50% 以上，并使用短效阿片药物作为补充。

5. 癌痛美沙酮维持治疗中爆发痛的处理以及剂量调整

推荐：盐酸美沙酮片治疗期间出现的爆发痛可采用短效阿片类药物解救，解救剂量为转换美沙酮前 OMEDD 的 10%~20%。如因疼痛控制不足需要调整美沙酮剂量，建议每 5~7 天以 10%~30% 的增幅调整（证据质量：高；推荐级别：强）。

盐酸美沙酮片不作为爆发痛的常规解救药物。如病人因吗啡过敏或其他阿片类药物禁忌使用的特殊情况下，美沙酮可以按 24 h 总剂量的 10% 进行爆发痛解救，这种解救方式 24 h 内不能超过 3 次，2 次服药之间的时间间隔必须大于 4 h^[9]。

6. 美沙酮向其他阿片类药物的剂量转换

推荐：重新进行个体化剂量滴定（证据质量：中；推荐级别：强）。

从美沙酮转换为其他阿片类药物时并非之前的镇痛效能比的简单反向过程，目前没有标准转换策略^[31]。有证据级别低的研究显示，可以采用口服美沙酮与口服吗啡的比例为 1:3（10 mg/d 美沙酮 = 30 mg/d 口服吗啡）^[32]，并在此基础上进一步滴定。

三、药物不良反应

1. 美沙酮的不良反应

美沙酮的主要不良反应为便秘、口干、嗜睡、恶心、呕吐、头晕头痛、出汗等^[33]，以口干、便秘、嗜睡最为常见，其发生率与口服缓释吗啡、芬太尼贴剂、氢吗啡酮、羟考酮相似^[34]，除便秘外其他不良反应随时间推移可产生耐受。美沙酮对食欲影响较小^[35]，其他如皮肤瘙痒、谵妄、睾酮分泌减少、睡眠-呼吸暂停、肌阵挛等较为少见^[36]，美沙酮口服剂量超过每日 40 mg 时可能出现低血糖现象^[37]。

呼吸抑制少见但后果严重。如美沙酮剂量滴定太快、药物过量时可以引起呼吸抑制导致死亡。美

沙酮因半衰期长，病人需要 4~5 天才能达到稳态状态（最大的治疗和毒性作用），在发展成呼吸抑制之前，病人通常会表现出越来越强的镇静作用，因此在用药最初 1 周内应注意观察。呼吸抑制的解救药物为纳洛酮，纳洛酮使用流程和吗啡导致的呼吸抑制解救流程一致。注意一旦发生呼吸抑制，可能需要多次重复使用纳洛酮。

2. 美沙酮对心脏 QTc 间期的影响和监测

美沙酮对心肌没有直接影响，但长期使用可能引起心脏 QTc 间期（心室去极化和复极时间）延长，发展成致死的尖端扭转性室性心动过速，尤其是美沙酮剂量偏大的病人^[38]。对于极低剂量美沙酮（不超过每日 15 mg）对心脏 QTc 间期影响不明显。大剂量美沙酮（每日 100 mg 及以上）可能导致 QTc 间期延长和尖端扭转型室性心动过速，故推荐：

（1）开始使用盐酸美沙酮片之前必须进行心电图检查，如 QTc 间期超出 470 ms（女性）/500 ms（男性）者禁用（证据质量：高；推荐级别：强）。

（2）建议口服盐酸美沙酮片剂量大于每日 30 mg（尤其每日 100 mg 以上）的病人，以及正在同时使用其他能延长 QTc 间期药物的病人或存在电解质异常（如低钾血症、低镁血症或低钙血症）的病人监测心电图，QTc 间期不超过 450~500 ms^[39]。一旦发现 QTc 间期 > 500 ms 时考虑下列措施：①立即降低美沙酮剂量；②转换到其他阿片类药物；③评估并纠正 QTc 间隔延长的可逆原因；④降低美沙酮剂量后重复心电图检查（证据质量：中；推荐级别：强）。

四、药物的相互作用

美沙酮需经肝酶广泛代谢，酶基因表达的多态性、个体差异导致众多药物与美沙酮产生相互作用，造成药效差异。如劳拉西泮、吗啡以及抗艾滋病病毒药物、5-羟色胺能药物、唑类抗真菌药物等^[40]。

推荐：使用美沙酮之前须明确病人正在使用的其他药物，考虑是否需要停药或减少其他药物的剂量（证据质量：中；推荐级别：强）。

根据现有用药经验以及药代动力学提出的和美沙酮产生相互作用的药物以及剂量变化建议^[41]见表 5，更多药物可通过 www.crediblemeds.org 查询。

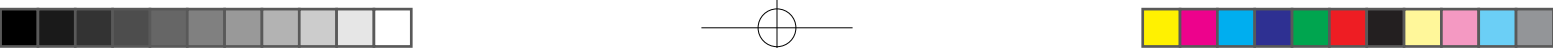


表 5 美沙酮的药物相互作用以及剂量建议

镇痛效果变化	药物	建议
和美沙酮合用可能引起美沙酮血药浓度升高、毒性增加	抗艾滋病病毒药物（如依法韦仑、安瑞那韦、奈法唑酮、茚地那韦、奈非那韦） 镇静催眠剂（如苯二氮草类药物、苯妥英钠） 其他（如利福平、螺内酯等）	美沙酮减量 25% 或以上，镇痛不足时使用短效阿片药物解救
和美沙酮合用可能引起美沙酮血药浓度下降、镇痛不足	大环内酯类抗菌素（如克拉霉素、红霉素、环丙沙星） 抗真菌药物（如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、酮康唑） 精神类药（如西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、地昔帕明等）	及时使用解救药物，并重新评估剂量需求

五、病人宣教
对病人以及家属进行宣教，包括治疗目标、治疗方法、可能出现的不良事件（见附件）。
六、结语
根据我国慢性癌痛的治疗现状，共识专家组经讨论对盐酸美沙酮片用于慢性癌痛治疗的相关问题达成以上共识。癌性疼痛的机制复杂，本共识内容供相关人员就慢性癌性疼痛病人临床管理中如何使用盐酸美沙酮片予以参考。



盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗中国专家共识附件（扫描二维码查阅）
利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] The International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 questions and answers (q&a). [EB/OL]. <https://www.iarc.who.int/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>, Accessed Oct 12, 2020.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范 2018 版 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.

[3] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 (CRPC) 难治性癌痛学组. 难治性癌痛专家共识 (2017 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-792.

[4] Berterame S, Erthal J, Thomas J, *et al.* Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10028):1644-1656.

[5] 田野, 徐子悦, 管晓东, 等. 我国 2014-2016 年阿片类药物使用情况分析 [J]. 中国药房, 2019, 30(9): 1153-1157.

[6] Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(7): 1095-1109.

[7] World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List (April 2017)[EB/OL]. <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>, Accessed Mar 9, 2017.

[8] De Lima L, Pastrana T, Radbruch L, *et al.* Cross-sectional pilot study to monitor the availability, dispensed prices, and affordability of opioids around the globe[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 48(4):649-659.

[9] Mercadante S. Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit[J]. *Pain Med*, 2012, 13(3):399-404.

[10] Gordon H, Andrew D, Gunn E, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336:924-926.

[11] Terpening CM, Johnson WM. Methadone as an analgesic: a review of the risks and benefits[J]. *W V Med J*, 2007, 103(1):14-18.

[12] 黄诚, 陈奕贵, 张晶, 等. 盐酸美沙酮片治疗重度或难治性癌症疼痛 310 例临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(12):1107-1113.

[13] King S, Forbes K, Hanks GW, *et al.* A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a european palliative care research collaborative opioid guidelines project[J]. *Palliative Med*, 2011, 25(5):525-552.

[14] Palat G, Chary S. Practical guide for using methadone in pain and palliative care practice[J]. *Indian J Palliat Care*, 2018, 24(Suppl 1):S21-S29.

[15] 李小梅, 董艳娟, 李慧, 等. 阿片耐受与慢性癌痛的阿片类药物治疗 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(9):561-563.

[16] Flockhart DA, Thacker D, McDonald C. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table[EB/OL]. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>.



- [17] Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, *et al.* Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(1):79-87.
- [18] Sugiyama Y, Sakamoto N, Ohsawa M. A retrospective study on the effectiveness of switching to oral methadone for relieving severe cancer-related neuropathic pain and limiting adjuvant analgesic use in Japan[J]. *J Palliat Med*, 2016, 19(10):1051-1059.
- [19] National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain (Version 2. 2022). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>, Accessed June 27, 2022.
- [20] Moksnes K, Dale O, Rosland JH, *et al.* How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(16):2463-2470.
- [21] Poulain P, Berleur MP, Lefki S, *et al.* Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: The EQUIMETH₂ trial (methadone for cancer-related pain)[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 52(5):626-636.
- [22] Melean S, Twomey F. Methods of rotation from another strong opioid to methadone for the management of cancer pain: a systematic review of the available evidence[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 50(2):248-259.
- [23] Benítez-Rosario MA, Fera M, Salinas-Martín A, *et al.* Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain[J]. *Cancer*, 2004, 101(12):2866-2873.
- [24] Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, *et al.* Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(4):e32636.
- [25] Ogbuaguo O, Friedland G, Bruce RD. Drug interactions between buprenorphine, methadone and hepatitis C therapeutics[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(7):721-731.
- [26] Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(5):451-458.
- [27] Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain[J]. *J Opioid Manag*, 2007, 3(2):113-114.
- [28] Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, *et al.* What do we know about opioids and the kidney?[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):223.
- [29] Raina R, Krishnappa V, Gupta M. Management of pain in end-stage renal disease patients: short review[J]. *Hemodial Int*, 2018, 22(3):290-296.
- [30] Brian A. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(8):2627-2642.
- [31] Walker PW, Palla S, Pei BL, *et al.* Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio?[J]. *J Palliat Med*, 2008, 11(8):1103-1108.
- [32] McPherson ML. Demystifying opioid conversion calculations: a guide to effective dosing[M]. Bethesda: MD ASHP, 2010:155-170.
- [33] Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(7):1095-1109.
- [34] Good P, Afsharimani B, Movva R, *et al.* Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2014, 28(3):197-205.
- [35] Nicholson AB, Watson GR, Derry S, *et al.* Methadone for cancer pain[J]. *CDSR*, 2017, 2:CD003971.
- [36] Ito S, Liao S. Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone[J]. *J Palliat Med*, 2008, 11(6):838-841.
- [37] Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, *et al.* Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(1):79-87.
- [38] Gil M, Sala M, Anguera I, *et al.* QT prolongation and torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(8):995-997.
- [39] Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(3):289-303.
- [40] McPherson ML, Costantino RC, McPherson AL. Methadone: maximizing safety and efficacy for pain control in patients with cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(3):405-415.
- [41] McPherson ML, Walker KA, Davis MP, *et al.* Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 57(3):635-645.e4.