



• 特约综述 •

盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗 中国专家共识解读 *

龚黎燕^{1△} 金 毅^{2△}

(¹ 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)疼痛康复科, 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 杭州 310022; ² 南京大学医学院附属金陵医院疼痛科, 南京 221004)

摘 要 美沙酮是世界卫生组织(WHO)癌痛三阶梯治疗中的第三阶梯强阿片药物, 具有独特的镇痛效果, 但在国内相关领域美沙酮并未得到充分应用。为了指导美沙酮在中国慢性癌痛病人中的临床应用, 中国麻醉药品协会组织国内相关领域专家撰写盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗中国专家共识(简称《共识》)。本文对《共识》中的重点内容进行解读, 旨在加深医护人员对《共识》的认识, 促进美沙酮规范应用于慢性癌痛的镇痛治疗。

关键词 美沙酮; 癌症疼痛; 专家共识; 解读

Interpretation of Chinese experts' consensus on clinical application of methadone in cancer pain *

GONG Liyan^{1△}, JIN Yi^{2△}

(¹ Department of Pain & Rehabilitation Medicine, The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; ² Department of Pain Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 221004, China)

Abstract Methadone is a synthetic opioid with unique characteristics utilized in the treatment of cancer pain, which incorporated in WHO ladder as step 3 opioid but lack of experience in China currently. In order to guide the clinical application of methadone in patients with cancer pain, experts from China National Narcotic Drugs Association has reached a consensus. This article aimed to interpret the key points of this experts' consensus and guide clinical practice.

Keywords methadone; cancer pain; experts' consensus; interpretation

美沙酮(methadone)是世界卫生组织(WHO)癌痛三阶梯治疗中的第三阶梯强阿片药物^[1]之一, 对于复杂的慢性疼痛具有独特镇痛效果, 2017年被列入WHO基本药品目录^[2]用于癌痛治疗。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, 在癌痛治疗上未能得到充分应用。因此, 中国麻醉药品协会撰写了《盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗中国专家共识》^[3](以下简称“共识”), 对美沙酮的药理学特性、药物不良反应、适用人群、和其他阿片药物的转换方法作了论述, 并提出推荐

意见, 现解读如下。

一、盐酸美沙酮片的临床应用

1. 盐酸美沙酮片的使用人群

共识指出, 盐酸美沙酮片主要用于中、重度慢性癌痛的镇痛治疗且有口服药物能力者。与吗啡不同, 美沙酮的镇痛作用可能和NMDA受体拮抗、以及抑制5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取相关, 此两者与疼痛信号传导、脊髓神经元可塑性等有关^[4]。虽然美沙酮治疗神经性疼痛的Cochrane综述^[5]显示, 关于其疗效和安全性的证据

* 基金项目: 浙江省医药卫生科技项目(2018KY312); 浙江省自然科学基金项目(LY19H290001)

△ 通信作者 龚黎燕 susanG409@hotmail.com; 金毅 kimye@vip.163.com



质量低,但当难治性癌痛的镇痛不足和/或不良反应不耐受时,40%~80%的病人通过阿片类药物轮换为美沙酮能成功改善镇痛、提高病人满意度^[6],故共识推荐美沙酮可用于治疗顽固的癌性神经病理性疼痛、复杂的慢性疼痛综合征。

有研究显示^[7],对于难治性癌痛病人将阿片类药物轮换为美沙酮后平均疼痛评分下降50%,轮换前的常见阿片类药物不良反应如口干、嗜睡、便秘明显减轻。且因药物费用较低,美沙酮较其他强阿片类药物更具有药物经济学优势,多达71%病人^[1]在比较转换前后2种药物后均倾向于继续使用美沙酮治疗。有学者对其他阿片药物治疗效果不佳的骨癌痛病人转换为美沙酮后53.2%的病人疼痛减轻50%以上,并且爆发痛次数减少,病人生活质量明显改善^[8]。故共识推荐盐酸美沙酮片剂可用于对吗啡或其他阿片类药物镇痛效果欠佳或不良反应较大不能耐受的慢性癌痛。

2. 盐酸美沙酮片的使用禁忌

共识将“阻塞性或中枢性睡眠-呼吸暂停综合征”列入美沙酮使用绝对禁忌。美沙酮剂量与睡眠-呼吸暂停综合征之间的相关性并不明确,但有报道长期服用美沙酮者约30%出现中枢性睡眠-呼吸暂停,如果合并使用抗抑郁药或苯二氮草类药物,或酒精摄入者更甚^[9]。对于睡眠紊乱者,长期使用美沙酮和呼吸暂停低通气指数直接相关^[10],因此阻塞性或中枢性睡眠-呼吸暂停综合征病人应避免使用美沙酮。

共识将“药物滥用者(如麻黄碱、海洛因、可卡因、阿片等)”列入美沙酮使用相对禁忌。尽管美沙酮可用于治疗癌痛和成瘾,但用药频率、剂量上完全不同,从美沙酮的替代治疗转向癌痛的镇痛治疗是一个相当复杂的过程。当美沙酮用于替代治疗时24~36小时内给药1次即可阻断滥用者阿片类药物的渴求,但用于镇痛时需要每天给药2次或3次以缓解疼痛(美沙酮口服1次镇痛持续时间6~12小时)^[11]。对药物滥用者,早期心理干预以及非阿片类药物的镇痛治疗十分重要。药物滥用史的癌痛病人对阿片药物的耐受性增加,对疼痛反应更为敏感,还伴有不同程度的心理问题、行为问题^[12],评估和治疗更为复杂,且所需阿片类药物剂量较无滥用史者更大,在镇痛不足和滥用之间判断常有冲突,药物不良反应发生率也更高。如果在使用美沙酮同时具有滥用海洛因的行为,除呼吸抑制外,还可能导致QTc间期延长,出现严重的心律失常。因此药物滥用者合并癌痛需要使用美沙酮治疗时必须咨询具有

美沙酮使用经验的医师进行全面评估、共同管理。

共识将“从未使用过美沙酮的临终期癌痛病人”列入美沙酮使用相对禁忌。对于临终期的癌痛病人,美沙酮证据质量非常低。临终期病人多处于恶病质状态,器官功能差,合并症多,而美沙酮的药物半衰期较长,容易因药物代谢延长导致不良反应加剧,镇静、谵妄、呼吸抑制发生率增加^[13],故对于从未使用过美沙酮的临终期癌痛病人应谨慎选择。如确实需使用美沙酮,推荐采用低剂量,缓滴定的模式,Chalker等^[14]研究显示,在居家临终关怀病人中使用低剂量美沙酮(不超过每日5mg)安全性良好,疼痛控制满意。

3. 美沙酮和其他阿片类药物的剂量转换

共识按每日等效口服吗啡剂量(oral morphine equivalent daily dose, OMEDD)是否超过300mg对其他阿片类药物轮换为盐酸美沙酮片的不同策略作了推荐。

阿片类镇痛药轮换目的在于优化镇痛效果,减轻不良反应。美沙酮的药代动力学个体差异很大,很难设计临床研究和其他阿片类药物比较滴定方法,因此和其他阿片药物的剂量转换至今没有形成“金标准”。表1中列举了目前临床实践中几种常用的美沙酮转换策略^[15],但普遍缺乏高质量的临床研究证据,其困难主要在于所需阿片剂量较大的病人美沙酮转换需要高度个体化滴定的方法。

20多年来,文献报道了多种美沙酮的转换比率数据。1996年Bruera提出建议OMEDD<1000mg者使用10:1的美沙酮转换比率。Ayonride, Morley和Makin的方法,以及Plonk方程对OMEDD<1200mg者均具备可行性,尤其初始OMEDD1000mg以内的病人,几种方法计算所得结果类似^[16]。但对于初始OMEDD>1200mg者何种转换方法最为安全依然缺少证据。2019年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)成人癌痛指南^[16]采用《美国临终关怀和姑息治疗美沙酮安全使用专家共识白皮书》所推荐的美沙酮转换方法,也就是共识中推荐的“NCCN成人癌痛指南推荐的口服吗啡-口服美沙酮转换比率”,此策略重在放缓转换节奏,突出转换中的安全性。同时,NCCN成人癌痛指南也指出“对于有经验的医师可以采取更为积极的滴定方法”,因为对于临床所需阿片类药物剂量较大的病人,这种转换方法极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。因此,共识推荐对于OMEDD≥每日300mg者使用3天转换

表 1 临床实践中常用的美沙酮转换策略及其特点

方法	转换方法描述	特点
3 天转换法 (3DS)	第 1 天原阿片药物减量 1/3，以美沙酮替代（每日分 3 次口服），第 2 天和第 3 天，每日美沙酮剂量增加 30%，原阿片类药物剂量减少 1/3 至停药。	安全性好，转换成功率高，不良反应较少，阿片剂量较大者适用
快速转换法 (RC)	停原阿片药物，并按现有 Ayonride 转换比率转换相应剂量美沙酮，每日分为 3 次给药。为实现有效镇痛可能需要以较高的美沙酮作为初始剂量（比转换比率计算所得剂量高 20%~30%）。	起效快，但转换中不良反应多
按需转换法 (AL)	停原阿片药物，取 OMEDD 的 1/10 计算为美沙酮固定滴定剂量（不超过 30 mg），按需滴定。在第 6 天，记录前 2 日的美沙酮总量并平均后为新的美沙酮剂量，分成 2 份，12 小时给药 1 次。	安全性好，转换成功率高，不良反应可耐受，阿片剂量较大者适用。
NCCN 推荐模式	OMEDD < 每日 60 mg 按比率直接转换；每日 60~199 mg，65 岁以下按 10:1 转换，OMEDD ≥ 每日 200 mg 和/或 65 岁以上按 20:1 进行转换。美沙酮起始剂量不超过每日 45 mg，观察 5~7 天后酌情调量。	安全性好且操作简单，但剂量需求较大者滴定起始易出现镇痛不足，并且滴定至镇痛满意时间较长
德国模式法	停原阿片药物，美沙酮每 4 小时口服 5~10 mg，必要时每小时口服 1 次。在第 2~3 天，美沙酮的剂量必要时上抬 30%，直至达到满意镇痛效果。72 小时后，美沙酮剂量频率改为每 8 小时 1 次。美沙酮剂量逐渐向上滴定直至达到满意镇痛效果。	滴定至镇痛满意时间较长

法 (3 day switch, 3DS) 或者按需转换法 (AL)，从现有经验中总结，这两种方法安全性好，转换成功率高，适用于阿片药物剂量较大的癌痛病人。

结合临床实践以及文献证据级别，共识所推荐的 3 种转换方法，总体转换策略我们将其概括为：起量低，慢慢加。对于需要从芬太尼透皮贴剂轮换为口服盐酸美沙酮片的病人，需要考虑到芬太尼贴剂的吸收特点^[17]：贴剂离开皮肤后芬太尼在 12~24 小时内仍将继续被皮肤吸收进入血液循环，我们认为此时按需转换法更为适用。在转换过程中经初始剂量后可以根据病人耐受情况以及不良反应情况灵活调整，必要时延长滴定、转换时间。无论哪种方法，在使用美沙酮的第 1 周需要密切观察镇痛效应以及不良反应，药物剂量达到平稳一般需要 3~7 天，个别长达 25 天。

4. 特殊人群的美沙酮应用

癌痛病人中伴有肝、肾功能不全者不在少数，可能为肿瘤侵犯引起，也可能为基础疾病或相关治疗所致。肝、肾功能不全影响药物的药代动力学，导致美沙酮的镇痛效果和和不良反应产生变化。

(1) 肝功能不全的癌痛病人：共识根据 Child-Pugh 改良分级法对轻、中、重度肝损伤时美沙酮的剂量调整作了推荐。恶性肿瘤病人中，合并病毒性肝炎后的肝硬化或者出现药物性肝损伤是常见的肝功能损害原因，肝功能的变化将影响阿片药物在肝脏的代谢以及药物半衰期变化。美沙酮的蛋白结合率较高 (60%~90%)，主要是与 α -1 酸性糖蛋白结合，在慢性肝病病人中 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^[18]。其次，美沙酮代谢需要肝酶参与，主要是 CYP3A4、CYP2B6^[19]，严重肝功能不

全时由于肝酶大幅度减少将导致药物清除率降低。由此可见，虽然美沙酮代谢产物无活性，慢性肝病也基本不影响口服美沙酮的生物利用度，但肝功能失代偿时药代动力学发生改变，故须对于已使用者应减量、需增加剂量者延长滴定时间，一旦出现急/慢性肝衰竭时应禁用。

(2) 肾功能不全的癌痛病人：共识指出，美沙酮代谢产物无活性，较之吗啡对肾功能要求更低，是可用于肾功能不全病人的强阿片药物，在轻中度肾功能不全中可以不调整剂量，但如伴有心脏 QTc 间期延长者需考虑轮换为其他阿片药物。对于已出现肾衰竭、需要接受透析治疗的癌痛病人，共识推荐需将美沙酮剂量降低为肾功能正常时的 75%，建议尽量在有经验的医师指导下使用。理想的镇痛药其药代动力学应尽量不受肾功能衰竭的影响，并且药物不易通过透析去除，否则由于药物积聚，透析前会出现药物毒性，透析期间或透析后会出现反弹性疼痛。美沙酮药物血液透析清除率低于 15%，临床经验证明用于需要透析的癌痛病人是有效的^[20]。

二、药物的不良反应

共识推荐美沙酮禁用于基线状态下 QTc 间期超出 470 ms（女性）/500 ms（男性）者，以及开始服用美沙酮前病人必须进行心电图检查。美沙酮的药物不良反应中最特别、最具争议性的是对心脏 QTc 间期的影响。QTc 间期代表心率校正的 QT 间期，反映心室去极化和复极时间，QTc 延长可导致尖端扭转型室性心动过速，这是一种潜在的致命性室性心律失常。

目前公认美沙酮和 QTc 间期延长之间存在因果关系，但其临床意义尚无定论。Bart 等^[21]的研究显示长期服用美沙酮者平均 QTc 间期确实大于不服



用美沙酮的受试者（分别为 436 ms 和 423 ms），但研究中服用美沙酮组心脏事件很少发生，心脏猝死率低于一般人群，故研究者认为美沙酮以非临床显著的剂量相关方式延长了 QTc 间期。Reddy 等^[22]对使用美沙酮的癌痛病人进行评估后发现，当美沙酮剂量低于每日 100 mg 时，晚期癌症病人很少出现伴发临床事件的 QTc 延长。因此，美沙酮与尖端扭转型室性心动过速之间的关联度更倾向于相对高剂量的美沙酮（> 每日 100 mg）。有回顾性病例研究显示^[23]，出现尖端扭转型室性心动过速的病人美沙酮平均剂量为每日 397 mg，平均 QTc 间期为 615 ms，并且这些病人往往伴有一些危险因素。除美沙酮以外 QTc 间期延长的危险因素^[4]还包括药物治疗（如部分抗抑郁药和抗心律失常药、抗真菌药等）、电解质紊乱（低钾血症、低镁血症和低钙血症）、结构性心脏病、心动过缓、女性、高龄和遗传因素等。

恶性肿瘤病人往往伴有其他疾病，至晚期病情更为复杂，QTc 间期延长在其他药物不良反应中也多有出现，故对于心电图监测频率目前无法形成共识，但对于正在使用美沙酮的病人应注意监测。对于长期使用美沙酮者，28%~33% 的^[24]病人或出现无症状的 QTc 延长，这不构成停药的理由。但如监测中发现 QTc 达到或超过 500 ms，或较自身基线状态增加超过 60 ms，或伴有临床症状（如胸闷、心悸）则必须停药。基于美沙酮对慢性癌痛治疗的重要性，潜在的风险不应成为局限用药的理由，故共识推荐需要将阿片类药物转换为美沙酮的病人（尤其高剂量阿片类药物者）应住院转换，以便监测不良反应。

三、药物的相互作用

具有尖端扭转型室性心动过速风险的药物除美沙酮以外，还包括氟哌啶醇、阿米替林、多塞平、环丙沙星和左氧氟沙星等，和美沙酮一起使用构成药效学上的药物相互作用，随使用时间累积导致心律失常风险增加。同样，苯二氮草类、巴比妥等药物和美沙酮一起使用因为药物相互作用可能增加镇静和呼吸抑制的风险。药物的相互作用和美沙酮需经肝酶广泛代谢相关，涉及 CYP3A4、CYP2B6^[4]等，并且酶基因表达的多态性、个体差异均可能造成药代动力学和药效学上的差异，因此共识推荐使用美沙酮之前须明确病人正在使用的其他药物。至于是否停美沙酮或减少其他药物的剂量主要在于权衡现阶段病人治疗的风险和收益。

综上所述，《共识》为盐酸美沙酮片剂用于慢性癌痛的镇痛治疗提供了具有实战意义的论述和推

荐，为不断丰富我国慢性癌痛的治疗提供了参考依据。通过临床实践中中国经验的逐步积累，今后的修订中共识将继续完善。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Verina H, Helen S. Methadone in pain management: a systematic review[J]. *J Pain*, 2021, 22(3):233-245.
- [2] 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.
- [3] 中国麻醉药品协会. 盐酸美沙酮片剂用于慢性癌疼痛治疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(8):563-566.
- [4] Denise K, Qutaiba AT. Methadone for pain management: a pharmacotherapeutic review[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(8):827-839.
- [5] McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5):CD012499.
- [6] Okayama S, Matsuda Y, Yoshikawa Y. A comparative study of opioid switching to methadone for cancer pain control in successful and unsuccessful cases[J]. *J Palliat Med*, 2019, 22(7):844-847.
- [7] Josep PS, Cristina GR, Jesús GB, *et al.* Efficacy and safety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatient clinic: a prospective open-label study[J]. *Oncologist*, 2016, 21(8):981-987.
- [8] Merlina S, Robert W, Seraphina K, *et al.* The role of methadone in cancer-induced bone pain: a retrospective cohort study[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(3): 1327-1335.
- [9] Davis MP, Behm B, Balachandran D. Looking both ways before crossing the street: assessing the benefits and risk of opioids in treating patients at risk of sleep-disordered breathing for pain and dyspnea[J]. *J Opioid Manag*, 2017, 13(13):183-196.
- [10] Talha M, Mahesh N, Nilufar E, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in opioid users with chronic pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(6):961-969.
- [11] 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.
- [12] Kreek MJ, Reed B, Butelman ER. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(10):eaax9140.



- [13] Fürst P, Lundström S, Klepstad P, *et al.* The use of low-dose methadone as add-on to regular opioid therapy in cancer related pain at end of life: a national swedish survey in specialized palliative care[J]. *J Palliat Med*, 2020, 23(2):226-232.
- [14] Chalker C, O'Neill H, Cranfield F. Efficacy of low-dose and/or adjuvant methadone in palliative medicine[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2022, 12(e6):e730-e735.
- [15] Sarah M, Feargal T. 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):248-59.e1.
- [16] National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain (Version 2. 2019). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>, Accessed March 15, 2019.
- [17] Jin SA, Johnson L, Setsuro O, *et al.* Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1963-1972.
- [18] Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari NK, *et al.* Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(4):e32636.
- [19] Katalin M, Adam FK, Ferenc F, *et al.* CYP2B6 allelic variants and non-genetic factors influence CYP2B6 enzyme function[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2984.
- [20] Payel JR, Melanie W, Laura MD, *et al.* Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(6):671-680.
- [21] Bart G, Wyman Z, Wang Q, *et al.* Methadone and the QTc interval: paucity of clinically significant factors in a retrospective cohort[J]. *J Addict Med*, 2017, 11(6): 489-493.
- [22] Reddy A, Schuler US, Cruz M, *et al.* Overall survival among cancer patients undergoing opioid rotation to methadone compared to other opioids[J]. *J Palliat Med*, 2017, 20(6):656-661.
- [23] Sebastiano M, Giovanna P, Claudio A, *et al.* Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(12):3421-3424.
- [24] Katherine MJ, Tina MK, David JH, *et al.* Methadone and corrected QT prolongation in pain and palliative care patients: a case-control study[J]. *J Palliat*, 2017, 20(7):722-728.

• 消 息 •

2023 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆），中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告（2022 科技版）等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京市海淀区学院路 38 号，北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

