

美沙酮按需转换法治疗癌痛的临床研究 *

杜美慧¹ 刘 越¹ 曾永芬² 陈浩飞² 贾宏彬² 金 毅^{1,2, Δ}

(¹ 徐州医科大学麻醉学院, 徐州 221004; ² 南京大学医学院附属金陵医院疼痛科, 南京 210002)

摘 要 目的: 探讨美沙酮按需转换法 (Ad libitum, AL) 治疗癌痛的有效性和安全性。**方法:** 选取南京大学医学院附属金陵医院疼痛科 2022 年 11 月至 2023 年 9 月全身大剂量使用阿片类药物疼痛控制不佳的癌痛病人 31 例, 采用每次 20 mg (间隔 ≥ 2 h) 按需口服美沙酮转换, 观察并记录美沙酮转换前、转换第 1~7 天和第 14 天病人平均疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分; 记录转换前、转换第 1 天、第 3 天及第 7 天不良反应; 转换第 1 天至第 5 天补救次数; 评估转换前和转换第 7、14 天病人生活质量 (quality of life, QOL); 评价并计算病人满意度和转换成功率 (NRS 评分降低 $\geq 50\%$, 且无不能耐受的不良反应)。**结果:** 与转换前相比, 转换第 1~7 天及第 14 天病人平均 NRS 评分均降低 ($P < 0.05$), 生活质量明显改善 ($P < 0.001$)。补救次数随滴定时间的延长而降低。病人均未出现不能耐受的药物不良反应, 总体满意度为 4.0 (1.0), 美沙酮转换成功率为 93.5%。**结论:** 全身大剂量阿片类药物使用病人, 采用每次 20 mg 口服美沙酮按需转换效果确切、不良反应少, 病人生活质量获得改善且满意度高, 适合中国人群, 可供临床参考。

关键词 美沙酮; 按需转换法; 癌痛

Clinical research with methadone Ad libitum method in the treatment of cancer pain *

DU Mei-hui¹, LIU Yue¹, ZENG Yong-fen², CHEN Hao-fei², JIA Hong-bin², JIN Yi^{1,2, Δ}

(¹ Anesthesia College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ² Pain Department of Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210002, China)

Abstract Objective: To investigate the effectiveness and safety of methadone with Ad libitum (AL) method for the treatment of cancer pain. **Methods:** A total of 31 patients with inadequately controlled cancer pain, despite the use of high-dose opioid analgesics, were selected from the Pain Department of Jinling Hospital affiliated to Medical School of Nanjing University, from November 2022 to September 2023. As-needed oral methadone conversion was administered at 20 mg per dose (with an interval ≥ 2 hours). Average pain numerical rating scale (NRS) scores were observed and recorded before and on day 1 to 7 and day 14 after methadone conversion. Adverse reactions were recorded before and on day 1, 3, and 7 after conversion. Rescue frequencies were recorded from day 1 to 5 after conversion. Patient quality of life (QOL) was assessed before and on day 7 and 14 after conversion. Patient satisfaction and conversion success rate (NRS reduction $\geq 50\%$, with no intolerable adverse reactions) were evaluated and calculated. **Results:** Compared to before conversion, average pain NRS scores were significantly reduced on day 1 to 7 and day 14 after conversion ($P < 0.05$), and QOL was significantly improved ($P < 0.001$). Rescue frequencies decreased with the extension of titration time. No intolerable adverse drug reactions occurred, and the overall satisfaction rate was 4.0 (1.0), with a methadone conversion success rate of 93.5%. **Conclusion:** In patients using high-dose systemic opioid analgesics, oral methadone conversion at 20 mg per dose as needed showed clear effectiveness, minimal adverse reactions, improved patient quality of life, and high satisfaction rate. This approach is suitable for the Chinese population and can be considered for clinical use.

Keywords methadone; Ad libitum method; cancer pain

* 基金项目: 江苏省社会发展医药项目 (竞争性) (BE2021728)

^Δ 通信作者 金毅 kimye@vip.163.com



近年来,随着姑息治疗学科的不断进步与发展,仍有 10%~20% 病人的疼痛属于难治性癌痛,仅通过常规的药物治疗效果不满意和(或)出现不能耐受的不良反应^[1]。慢性癌痛机制复杂,晚期难治性癌痛病人常需使用大剂量阿片类药物来镇痛,导致病人产生过度镇静、恶心呕吐、便秘、免疫抑制等一系列的不良反应。因此,在癌痛控制的同时降低阿片药物用量,减少不良反应,提高病人的生活质量和舒适度,是目前癌痛治疗中急需解决的重要难题。

盐酸美沙酮片(methadone)是一种强效的 μ -阿片受体激动剂,对 κ -和 δ -阿片受体也具有一定的亲和力,同时对突触前 NMDA 受体(*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor)具有拮抗效应,并可抑制大脑导水管周围灰质区域对单胺的再摄取^[2]。美沙酮生物利用度高、代谢产物活性低,且具有多重药理作用机制,临床主要用于癌症相关的神经病理性疼痛,以及全身大剂量阿片类药物使用疼痛控制不佳的癌症病人。美沙酮脂溶性高、起效快,但消除半衰期长且个体差异大,因此达到稳定的血药浓度往往需要 1 周左右的时间^[3,4]。

尽管已有许多安全有效的转换方案,但有关美沙酮最佳转换方法和最佳转换比率,国内外至今尚未达成共识^[5]。常用的转换方法包括“3 天”转换法、快速转换法、按需转换法(*Ad libitum*, AL)等,其中按需转换法成功率最高,尤其适用于正在全身使用大剂量阿片类药物的病人,在快速缓解疼痛的同时,几乎不产生镇痛不足的“窗口期”,且不易出现过量或严重的不良反应^[4]。一般认为,全身阿片类药物转换为口服美沙酮,后者每日剂量通常不超过 240 mg,因此目前国外指南推荐的方法为按需给药,每次口服美沙酮剂量为前 24 h 口服吗啡剂量的 1/10,最大不超过每次 30 mg,间隔时间 ≥ 3 h。但在我国人群中使用该方法,我们发现相当比例的病人会出现嗜睡,深度镇静,甚至呼吸抑制等严重不良反应,推测与单次剂量血药浓度峰值过高有关。我国部分临床医师采用每次 20 mg 进行滴定,但尚未有相关剂量在临床上的有效性及安全性的报道。因此,本研究拟采用每次口服 20 mg、间隔时间 ≥ 2 h 按需给药行美沙酮转换,探讨此按需给药方案转换的有效性和安全性。

方 法

1. 一般资料

本研究为单中心、前瞻性、观察性研究。经南

京大学医学院附属金陵医院伦理委员会批准(伦理批号 2022DZKY-095-01),于中国临床试验注册中心申请(注册号:ChiCTR2300077867)。取得入组病人的知情理解并签署知情同意书。选取南京大学医学院附属金陵医院疼痛科 2022 年 11 月至 2023 年 9 月全身大剂量使用阿片类药物后仍难以控制的癌痛病人 31 例。

纳入标准:①年龄 18~80 岁,性别不限;②大剂量使用阿片类药物的癌痛病人,即每日口服吗啡当量(oral morphine equivalent dose, OMED) ≥ 200 mg;③疼痛数字分级评分法(numerical rating scale, NRS)评分 ≥ 4 分。

排除标准:①美沙酮过敏;②禁食,无法口服或鼻饲;③心电图 QTc >450 ms;④重度心肺功能障碍、重度肝肾功能不全;⑤肿瘤脑转移,意识不清;⑥精神心理异常,不能配合体格检查及相关评估;⑦妊娠、哺乳期妇女。

剔除标准:①病人出现严重不良反应需停止使用美沙酮(如 QTc >500 ms);②病人失访;③病人因自身原因退出试验者。

2. 转换方案

符合纳入标准的病人签署知情同意书,停止正在使用的阿片类药物,采用按需给药法转换,即每次口服 20 mg 盐酸美沙酮片(规格:10 mg/片,天津市中央药业有限公司),服药间隔 ≥ 2 h;若病人疼痛缓解不足 2 h,给予吗啡静脉自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)补救,剂量为前 24 h OMED (mg) 的 1/20,补救间隔时间 ≥ 15 min。持续按需给药 5 天,第 6 天美沙酮按(第 4 天+第 5 天)日剂量 $\div 4$,每 12 h 口服 1 次。第 7 天至第 14 天根据病人疼痛程度予以调整剂量,增量原则:轻度疼痛($3 < \text{NRS 评分} < 5$):25%~50%,中度疼痛($5 \leq \text{NRS 评分} < 7$):50%~75%,重度疼痛(NRS 评分 ≥ 7):75%~100%,均取范围最小值。病人正在使用的辅助镇痛药物继续使用。美沙酮转换试验流程见图 1。

3. 观察指标

(1) 基线资料:包括年龄、性别、原发癌种类型、肝肾功能、疼痛性质、转换前药物种类、转换原因等。

(2) 观察指标:①疼痛程度:采用 NRS 评分评估病人转换前与转换第 1~7 天、第 14 天疼痛程度;②转换成功率:美沙酮口服 72 h 后,若 NRS 评分较前降低 $\geq 50\%$,且未出现不能耐受的不良反应视为转换成功;③补救给药次数:美沙酮转

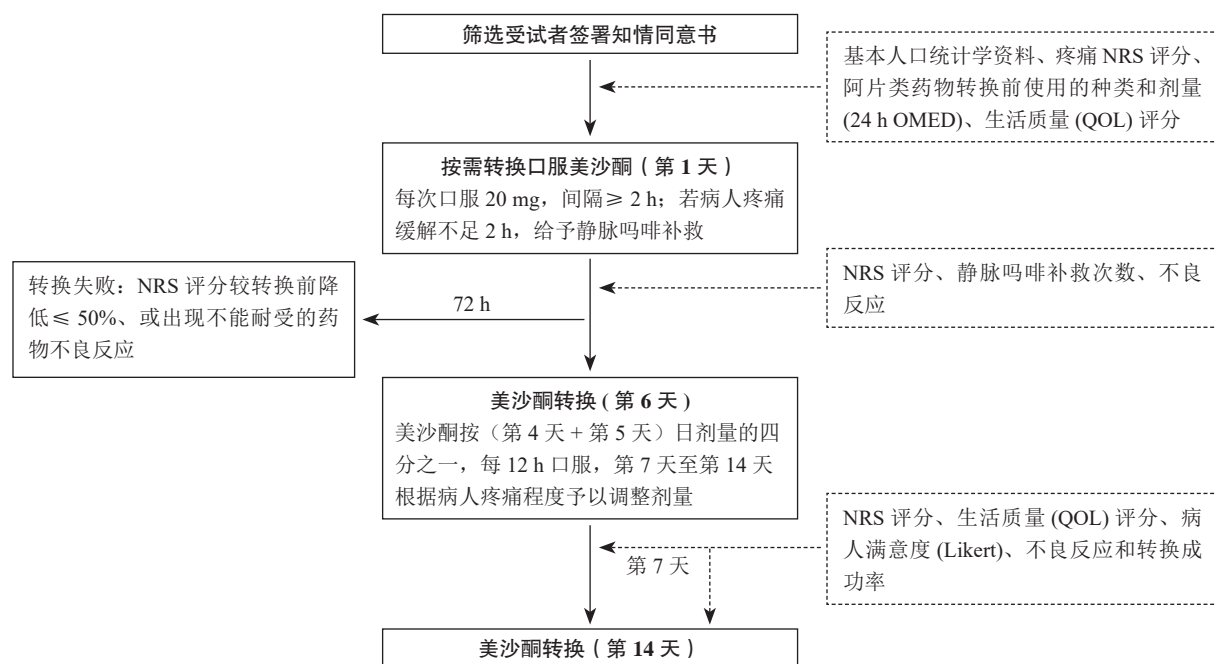


图1 美沙酮转换试验流程图

Fig. 1 Flow chart of methadone conversion test

换第1~5天吗啡静脉PCA 24 h的补救给药次数；④生活质量：美沙酮转换前1天与转换第7天、第14天，采用肿瘤病人生活质量 (quality of life, QOL) 量表评估，满分为60分，优秀为51~60分，较好为41~50分，一般为31~40分，差为21~30分，极差为<20分；⑤病人满意度：美沙酮转换第14天评估病人满意度 (Likert 评分，5分制)；⑥不良反应：转换过程中药物不良反应包括口干、恶心呕吐、便秘、尿潴留、头晕、嗜睡、冷汗等。

4. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理，Graph-Pad Prism 9.5 绘制统计图表；使用 Shapiro-Wilk 检验判断连续型数据是否服从正态分布，用 Levene 检验评估方差齐性；正态分布的计量数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，正态分布数据采用配对 t 检验进行前后比较；偏态分布则用中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR) 表示；多独立样本组间差异性采用 Kruskal Wallis 秩和检验，前后比较采用 Friedman 检验。计数资料用绝对数 (例数) 和相对数 (率/构成比) 表示，采用配对 χ^2 检验进行前后比较， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病人一般基线特征

本研究共纳入 31 例病人，男 19 例，女 12 例，

年龄 22~71 岁，其中肺癌 6 例，结肠癌 4 例，胰腺癌 4 例，食管癌 3 例，宫颈癌 3 例，胃癌 2 例，直肠癌 2 例，肝癌、胆囊癌、腮腺癌、肾癌、膀胱癌、滑膜肉瘤、纵隔肿瘤各 1 例；病人入院前较常使用的阿片类药物为盐酸羟考酮缓释片 (38.7%)、芬太尼透皮贴剂 (35.5%)；其中 93.5% (29/31) 病人因疼痛缓解不佳行美沙酮替代，其余 2 例因不能耐受目前使用阿片类药物的不良反应。病人的基线特征见表 1。

2. 转换前后平均 NRS 评分比较

与转换前相比，转换后最初 2 天病人平均疼痛 NRS 评分下降 ($P < 0.05$)，第 3~14 天降低更为明显 ($P < 0.001$)，且较最初 2 天比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见图 2)，其中 2 例病人转换后 72 h 因疼痛控制欠佳采用介入治疗。美沙酮总体转换成功率为 93.5% (29/31)。

3. 不同剂量组病人的补救次数及美沙酮等效转换比

根据病人转换前 24 h OMED 分为 4 个剂量组：一组：200~300 mg，二组：301~600 mg，三组 601~800 mg，四组 801~1000 mg^[6]。一组病人无需补救，其余三组的补救次数均随滴定时间延长而减少，且主要在前 2 天，每组病人补救次数为 0~2 次，组间比较差异无统计学意义。各组病人第 7 天，每日 OMED 与美沙酮的等效转换比分别为 5.0、8.0、10.5 和 15 (见表 2)。第 14 天有 3 例 (10.3%) 病人



表 1 病人的基线特征
Table 1 Baseline characteristics of patients

特征 Characteristics	数值 Value
年龄 (岁) Age (Years)	56 (20.0)
年龄段 Age group (n, %)	
青年 (≤ 44 岁) Young (≤ 44 Years)	5 (16.1)
中年 (45~59 岁) Middle age (45~59 Years)	14 (45.2)
年轻老年 (60~74 岁) Young old (60~74 Years)	12 (38.7)
老年 (≥ 75 岁) Old people (≥ 75 Years)	0 (0.0)
性别 (男/女) Gender (Male/Female)	19/12
原发癌种类型 (前 5 名) Primary diagnosis (Top 5) (n, %)	
肺癌 Lung cancer	6 (19.4)
结肠癌 Colon cancer	4 (12.9)
胰腺癌 Pancreatic cancer	4 (12.9)
食管癌 Esophageal cancer	3 (9.7)
宫颈癌 Cervical cancer	3 (9.7)
Child-Pugh 分级 The grade of Child-Pugh (n, %)	
A 级 Grade A	20 (64.5)
B 级 Grade B	11 (35.5)
C 级 Grade C	0 (0.0)
肾小球滤过率 (ml/min) 及慢性肾脏病分期 GFR (ml/min) and staging of chronic kidney disease (n, %)	
第 1 期, ≥ 90 Phase 1, ≥ 90	28 (90.3)
第 2 期, 60~89 Phase 2, 60~89	3 (9.7)
第 3~5 期, < 59 Phase 3-5, < 59	0 (0.0)
疼痛类型 Pain type (n, %)	
骨转移性癌痛 Metastatic bone pain	9 (29.0)
内脏痛 Visceral pain	4 (12.9)
神经侵犯或神经压迫性痛 Nerve invasion or nerve compression pain	3 (9.7)
内脏痛 + 骨转移性癌痛 Visceral pain + Metastatic bone pain	5 (16.1)
内脏痛 + 神经侵犯或神经压迫性痛 Visceral pain + Nerve invasion or nerve compression pain	4 (12.9)
骨转移性癌痛 + 神经侵犯或神经压迫性痛 Metastatic bone pain + Nerve invasion or nerve compression pain	6 (19.4)
轮换前药物种类 Previously prescribed opioids (n, %)	
盐酸羟考酮缓释片 Oxycodone hydrochloride prolonged-release tablets	12 (38.7)
芬太尼透皮贴剂 Fentanyl transdermal patches	11 (35.5)
芬太尼透皮贴剂 + 盐酸羟考酮缓释片 Fentanyl transdermal patches + Oxycodone hydrochloride prolonged-release tablets	5 (16.1)
芬太尼透皮贴剂 + 盐酸吗啡缓释片 Fentanyl transdermal patches + Morphine hydrochloride sustained release tablets	3 (9.7)
轮转原因 Reason for methadone rotation (n, %)	
疼痛控制欠佳 Inadequate pain relief	25 (80.6)
出现难以耐受的不良反应 Intolerable side effects	2 (6.5)
疼痛控制欠佳 + 出现难以耐受的不良反应 Inadequate pain relief + Intolerable side effects	4 (12.9)

美沙酮每日口服剂量增加了 25%，均为四组病人。

4. 美沙酮转换前后病人生活质量评分比较
与美沙酮转换前 (31.7±4.2) 相比, 转换后第 7 天 (42.5±3.9) 和第 14 天 (42.3±2.7) QOL 评分显著提高 ($P < 0.001$); 第 7 天与第 14 天相比差异无统计学意义, 病人总体满意度为 4.0 (1.0)。

5. 转换前后病人不良反应情况
美沙酮转换第 7 天病人便秘发生率较转换前和转换后第 1 天明显降低 ($P < 0.01$), 其余各时间点比较差异无统计学意义。口干、恶心呕吐、头晕、嗜睡、尿潴留、冷汗各时间点比较差异无统计学意义 (见表 3)。

讨 论

本研究表明, 与转换前相比, 转换后病人疼痛明显缓解 (NRS 评分显著下降), 生活质量明显改善。在转换第 14 天的随访中, 病人生活质量较转换第 7 天相仿, NRS 评分略有增加, 推测出现这种现象的原因可能与病人病情变化有关。本研究结果显示美沙酮转换成功率为 93.5%, 与国外推荐方法 (92.8%) 相近^[4], 证实美沙酮可有效用于其他阿片类药物治疗效果不佳的癌痛病人^[7-10]。但因美沙酮独特的药代动力学特点, 与其他阿片类药物的等效转换关系

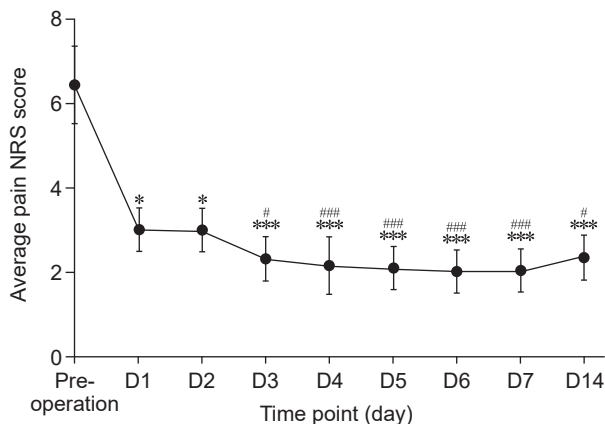


图2 转换前后平均疼痛 NRS 评分
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, 与转换前相比; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, 与转换第 1 天及第 2 天相比
Fig.2 Comparison of average pain NRS score before and after conversion
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, compared with before conversion; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, compared with 1 and 2 days after conversion.

比较要复杂得多。因此欧洲姑息治疗协会 (European Association for Palliative Care, EAPC) 等指南指出, 美沙酮处方应由经验丰富的专业人员开具^[11]。本研究中不同剂量组病人阿片类药物 (OMED) 转换为美沙酮的等效比较 Ayonrinde 等^[6] 推荐的比值小, 一方面由于本研究病人转换美沙酮前均为中、重度癌痛病人, 正在使用的阿片类药物剂量尚未达到病

人真正的需求量; 另一方面, 指南推荐的剂量通常相对保守, 美沙酮实际使用剂量往往要高于推荐的剂量。

本研究中老年病人居多, 无重度肝肾功能不全病人, 其中 Child A 级占比 64.5%, Child B 级占比 35.5%; 慢性肾脏病 2 期占比 9.7%, 其余均为慢性肾脏病 1 期。根据国内专家共识建议^[12], 美沙酮代谢产物无活性, 在轻中度肾功能不全中可以不调整剂量, 肝功能失代偿时需要减量、需增加剂量者延长滴定时间。对于 Child B 级病人本研究中滴定期单次剂量已降至每次 20 mg, 并且按需给药, 与单次剂量每次 30 mg 相比更为安全。

Sulistio 等^[13] 对快速转换法的回顾性研究中发现 36 例病人 (38.3%) 在不到 1 周的时间内完成转换过程, 54 例 (57.4%) 在 1~2 周内完成。Tse 等^[14] 采用按需转换法, 结果显示 24 例病人 (88.9%) 在第 7 天时疼痛控制良好, 并在第 11 天时全部实现疼痛控制良好。本研究中 29 例病人美沙酮口服后第 3 天 NRS 评分降低 $\geq 50\%$, 第 7 天转换后疼痛缓解平稳。第 14 天 3 例病人剂量增加了 25%, 考虑与病人病情变化疼痛加重有关, 因此病人美沙酮滴定后, 还应根据病人的疼痛程度进行剂量调整。Porta-Sales 等^[7] 采用快速转换法的前瞻性研究中结果显示, 基线值至第 14 天补救次数中位数从 4 (IQR: 3~8) 降至 2 (IQR: 0~3)。本研究中病人补救次数亦随着滴定时间的延长逐渐减少, 但补救次数

表2 不同剂量组病人美沙酮等效转换比
Table 2 Equivalent conversion ratio of methadone in different dosage groups of patients

转换前每日口服吗啡剂量 24 h OMED before conversion (mg)	例数 (n)	转换前每日口服吗啡剂量 24 h OMED before conversion (mg)	第 7 天每日口服美沙酮剂量 24 h OMED on day 7 (mg)	第 7 天转换比 CR on day 7
200~300	5	240.0 (75.0)	40.0 (20.0)	5.0 (4.0)
301~600	15	440.0 (240.0)	60.0 (20.0)	8.0 (4.0)
601~800	6	725.0 (83.0)	75.0 (23.0)	10.5 (4.0)
801~1000	3	920.0 (50.0)	60.0 (40.0)	15.0 (5.0)

表3 转换前后不良反应发生率 [n (%)]
Table 3 Incidence of side effects before and after conversion [n (%)]

不良反应 Side effects	转换前 Pre-rotation	第 1 天 Day1	第 3 天 Day3	第 7 天 Day7
口干 Dry mouth	1 (3.4)	3 (10.3)	2 (6.9)	1 (3.4)
恶心呕吐 Nausea & Vomiting	1 (3.4)	4 (13.8)	1 (3.4)	0 (0.0)
便秘 Constipation	13 (44.8)	13 (44.8)	9 (31.0)	4 (13.8)**
头晕 Dizziness	1 (3.4)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜睡 Drowsiness	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿潴留 Urinary retention	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷汗 Cold sweat	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)

** $P < 0.01$, 与转换前及转换第 1 天相比; ** $P < 0.01$, compared with before conversion and 1 day after conversion.



相对较少,以最初2天为主,且与转换前全身阿片类药物剂量可能有关,推测高剂量组病人每次口服20 mg(间隔时间 ≥ 2 h)在最初2天美沙酮的血药峰浓度相对较低,不足以维持2 h有关。

美沙酮与其他阿片类药物相比,不良反应相似,主要表现为口干、恶心呕吐、便秘、头晕、嗜睡、尿潴留及冷汗等,其中嗜睡比例较高^[15-17]。在另一项随机对照研究中^[18],108例对弱阿片类药物无效的病人接受了口服吗啡缓释片、透皮贴剂或口服美沙酮治疗,结果显示三组之间的不良反应差异无统计学意义。本研究尽管减少了美沙酮单次口服剂量,仍有2例(200~300 mg)病人出现短暂性嗜睡,因此美沙酮转换过程中,还需考虑到病人具体情况,并严密观察。本研究中便秘发生率较高,与病人长期口服大剂量阿片类药物、日常活动较少、胃肠道受累和癌症进展等因素相关。便秘是阿片类药物最常见但最不易耐受的不良反应^[19]。

心脏毒性是美沙酮致死最主要的原因。美沙酮可阻断 hERG (the human cardiac Ether-à-go-go-related gene) 通道,该通道编码延迟整流钾离子电流 (IKr),延长了心肌细胞动作电位的复极化,从而引起心脏 QTc 间期延长,严重者可发展成致死的尖端扭转型室性心动过速^[20]。美沙酮还通过钠通道阻滞、抗胆碱酯酶活性、钙通道阻滞介导的局部麻醉作用以及直接心肌抑制和负变时作用在心脏传导和收缩方面发挥作用。这可能会导致心动过缓、暂停依赖性早期后除极以及随后引发尖端扭转型室性心动过速,从而增加心律失常的易感性。

尖端扭转型室性心动过速的发生在临床上相对罕见,但在 QTc = 450 ms 左右风险会增加,主要发生在 QTc > 500 ms 的病人中^[21]。国内指南建议 QTc 间期超出 470 ms (女性)/500 ms (男性)者禁用^[12]。本研究筛选期病人 QTc 均 < 450 ms,尽管后继随访亦未发现 QTc > 450 ms 及出现严重心律失常的病例,临床还是建议对口服美沙酮剂量大于每日 30 mg (尤其 > 每日 100 mg 以上),或正在同时使用其他可延长 QTc 间期药物,以及存在电解质异常(如低钾血症、低镁血症或低钙血症)的病人需要常规监测心电图。因此,国内指南推荐住院转换^[12,22]。

本研究存在的局限性:本研究为单中心、前瞻性临床观察试验,样本量较小、缺乏对照组,且随访时间较短,结果可能存在一定的偏倚。有必要进行多中心、前瞻性随机对照研究来进一步证实该方法的有效性和安全性。

综上所述,全身大剂量阿片类药物使用病人,

采用每次 20 mg 口服美沙酮按需转换效果确切、不良反应少,病人生活质量获得改善且满意度高,适合中国人群,可供临床参考。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 王昆,金毅. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-793.
- [2] Kreutzweiser D, Tawfic QA. Methadone for pain management: a pharmacotherapeutic review[J]. CNS Drugs, 2020, 34(8):827-839.
- [3] Sunilkumar MM, Lockman K. Practical pharmacology of methadone: a long-acting opioid[J]. Indian J Palliat Care, 2018, 24(5):S10-S14.
- [4] Mclean 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):248-59.e1.
- [5] Treillet E, Giet O, Picard S, *et al.* Methadone switching for cancer pain: a new classification of initiation protocols, based on a critical literature review[J]. J Palliat Med, 2021, 24(12):1884-1894.
- [6] Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management[J]. Med J Aust, 2000, 173(10):536-540.
- [7] Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, *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] 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.
- [9] Khoo SY, Aziz FA, Nambbiar P. Opioid rotation to methadone for refractory cancer pain: a case series[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2019, 33(3-4):125-130.
- [10] Afsharimani B, Kindl K, Good P, *et al.* Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence?[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(5):1473-1481.
- [11] Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer pain management: a narrative review of current concepts, strategies, and techniques[J]. Curr Oncol, 2023, 30(7):6838-6858.
- [12] 龚黎燕,金毅. 盐酸美沙酮片剂用于慢性癌症疼痛治疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):563-568.
- [13] Sulistio M, Wojnar R, Key S, *et al.* The role of methadone in cancer-induced bone pain: a retrospective co-



- hort study[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(3):1327-1335.
- [14] Tse DM, Sham MM, Ng DK, *et al.* An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population[J]. Palliat Med, 2003, 17(2):206-211.
- [15] Courtemanche F, Dao D, Gagné F, *et al.* Methadone as a coanalgesic for palliative care cancer patients[J]. J Palliat Med, 2016, 19(9):972-978.
- [16] González-Barboteo J, Porta-Sales J, Nabal-Vicuña M, *et al.* Switching ratio from parenteral to oral methadone 1:1.2 is safer compared with ratio 1:2 in patients with controlled cancer pain: a multicenter randomized-controlled trial (RATIOMTD-010810)[J]. J Palliat Med, 2021, 24(3):382-390.
- [17] Duarte FCN, Ferraro LHDC, Ferreira A, *et al.* A randomized controlled trial evaluating the analgesic effect of the combination of methadone with morphine for cancer related pain[J]. Clin J Pain, 2021, 37(9):664-668.
- [18] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management[J]. Eur J Pain, 2008, 12(8):1040-1046.
- [19] Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, *et al.* Adult cancer pain, Version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(8):977-1007.
- [20] Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP. Cardiovascular complications of opioid use: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(2):205-223.
- [21] Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, *et al.* Methadone safety: a clinical practice guideline from the american pain society and college on problems of drug dependence, in collaboration with the heart rhythm society[J]. J Pain, 2014, 15(4):321-337.
- [22] 龚黎燕, 金毅. 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 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4):244-247.

• 消 息 •

第十七届全国疼痛科建设发展高峰论坛通知

“第十七届全国疼痛建设发展高峰论坛”将于 2024 年 5 月 24~26 日在重庆市召开。

“全国疼痛科建设发展高峰论坛”自创办以来，始终聚焦疼痛科发展难点，邀请相关专家在品牌推广、学科建设、人才培养、政策调研、临床科研等方面，结合实际经验进行分享，以期推动疼痛科进入高质量发展！峰会为广大疼痛学科建设者和疼痛界同仁传递新的信息、新的理念、新的启迪，在最大程度上推动疼痛学科的进步，助力疼痛基础研究和临床应用的交叉融合，带动疼痛领域产学研用的立体化发展，让更多的疼痛发展理念、管理制度、科研成果和临床进步能够惠及广大慢性疼痛患者，让他们得到科学、先进、规范、及时的诊断、治疗、预防和管理。

本次大会特别邀请到了国内外专业领域的著名专家，对疼痛诊疗质量控制、互联网医疗、大数据应用、智能医学、DRGs 政策、医疗改革、医工融合、商业保险等学科管理和时代发展的热点、焦点问题进行精彩演讲和热烈互动。

报名方法：

1. 网络报名（PC 端登录 <https://s.31url.cn/kGUjvCOL> 即可快速报名）
2. 二维码报名（手机端扫描右方二维码即可快速报名）

联系方式：任莉梅 13910566182 吴大胜 13904336883

电子邮箱：casp@vip.qq.com

