

# 阿片类镇痛药用于慢性非癌性疼痛的药物临床综合评价

那一凡\*,姜文亮,杨雪,夏路风,常涛,谭玲<sup>#</sup>(北京医院药学部,药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究所,北京 100730)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0346-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.020



**摘要** 目的:基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》,对我国批准用于治疗慢性非癌性疼痛的阿片类镇痛药进行综合评价,为医疗机构药品遴选、临床用药决策提供参考。方法:通过相关权威机构的信息化平台收集评价证据,从有效性、安全性、药学特性、经济性及其他属性5个方面对纳入的药品进行打分。结果:通过量化评分,纳入评价的阿片类镇痛药的平均得分为50.83分。但各药品之间差距较大,其中芬太尼透皮贴剂的制剂安全性高,适用人群广,综合评分最高,为62.27分;注射用盐酸曲马多得分最低,为36.28分。结论:阿片类镇痛药是治疗慢性非癌性疼痛的二线用药。对于经过非药物治疗和非阿片类镇痛药治疗无效的患者,可以采用阿片类镇痛药进行治疗。其中芬太尼透皮贴剂可以相对安全、有效地缓解患者疼痛,但仍应注意定期评估患者的风险和疗效,避免严重不良反应的发生。

**关键词** 阿片类镇痛药;慢性非癌性疼痛;综合评价

## Clinical Comprehensive Evaluation on Opioid Analgesics for Chronic Non-Cancer Pain

NA Yifan, JIANG Wenliang, YANG Xue, XIA Lufeng, CHANG Tao, TAN Ling (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine of Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** Based on A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition), to conduct a comprehensive evaluation on opioid analgesics approved for the treatment of chronic non-cancer pain in China, so as to provide reference for the drug selection and medication decision-making in medical institutions. **METHODS:** Evaluative evidence was collected through the informatization platform of relevant authoritative institutions, and the enrolled drugs were scored in 5 aspects, including effectiveness, safety, pharmacological properties, economical efficiency and other attributes. **RESULTS:** Through quantitative scoring, the average score of opioid analgesics enrolled in the evaluation was 50.83 points. However, there was a large gap between different drugs, among which fentanyl transdermal patch had a high formulation safety and a wide range of applicability, with the highest comprehensive score of 62.27 points; tramadol hydrochloride for injection had the lowest score of 36.28 points. **CONCLUSIONS:** Opioid analgesics are the second-line drugs for the treatment of chronic noncancer pain. Opioid analgesics can be used for the treatment of patients who are ineffective after non-pharmacologic treatment and non-opioid analgesic treatment. Fentanyl transdermal patche can safely and effectively relieve pain in patients, but attention should still be paid to regularly evaluate the risk and efficacy of patients to avoid the occurrence of severe adverse drug reactions.

**KEYWORDS** Opioid analgesics; Chronic non-cancer pain; Comprehensive evaluation

慢性非癌性疼痛(chronic non-cancer pain, CNCP)是非肿瘤性疾病或损伤引起的持续时间超过1个月的疼痛,主要包括以骨关节炎、慢性风湿性疾病、颈椎病、腰椎间盘突出症等

疾病为代表的慢性骨骼肌肉痛和以带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病变、三叉神经痛为代表的神经病理性疼痛<sup>[1]</sup>。1994—2008年加拿大进行的全国性调查结果显示,15%~19%的成年人患有CNCP<sup>[2]</sup>。2016年的一项研究结果显示,在美国约有5000万成年人患有CNCP;2012年的一项横断面研究结果显示,西班牙的CNCP患病率高达14.3%。CNCP干扰日

\* 药师。研究方向:医院药学。E-mail: yifan\_na@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: tanling642003@126.com

常生活活动,对生活质量和身体机能产生重大负面影响,并且是工作年龄成年人致残的主要原因之一。阿片类镇痛药在治疗急性疼痛方面具有广泛的疗效,在治疗慢性疼痛方面具有短期效益,但各种不良反应使其在 CNCP 中长期使用一直存在很多争议和不确定性。长期使用该类药物所导致身体依赖性和阿片类镇痛药使用障碍是其应用于临床的主要限制之一<sup>[3-4]</sup>。美国自 20 世纪 80 年代以来,阿片类镇痛药的滥用迅速增长,至今已成为滥用最严重的国家之一,美国疾病控制与预防中心(CDC)报告,2017 年有 47 600 人死于过量使用阿片类镇痛药<sup>[5]</sup>。药物滥用给美国社会带来严重危害,也给药品监管部门制造了巨大难题。本研究依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》<sup>[6]</sup>,对我国已被批准且在 CNCP 领域较为常用的阿片类镇痛药进行遴选与评价,为医疗机构药品遴选和临床合理用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》为依据,数据主要来源于国内外相关数据库和相关机构网站公开发布的信息、临床指南和药品说明书等,通过检索 PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方数据库等中英文数据库和国家医保信息数据库、国家药品监督管理局药品审评中心等权威信息查询平台,对我国批准用于治疗 CNCP 的阿片类镇痛药进行评价。

### 1.2 药物纳入与排除标准

(1)纳入标准:根据国际麻醉品管制局报告的 2009 年和 2018 年我国和全球主要麻醉药品的消耗量及各药品消耗量在全球消耗量中的占比<sup>[5]</sup>,并结合我国批准上市的阿片类镇痛药,本次评价的阿片类镇痛药包括吗啡、可待因、双氢可待因、羟考酮、美沙酮、芬太尼和曲马多,具体见表 1。阿片类镇痛药的价格参考该种药品试行的最高出厂价格、最高零售价格和实际销售价格进行评价。(2)排除标准:根据 2018 年我国丁丙诺啡的消耗量很少(仅为 4 kg/年),认为其消耗量对结果不构成影响,不纳入评价;哌替啶的镇痛作用仅为吗啡的 1/10,代谢产物中去甲哌替啶具有中枢神经毒性,易成瘾,长期应用可导致蓄积中毒,故不推荐应用于慢性疼痛<sup>[7]</sup>。

表 1 纳入评价的阿片类镇痛药

药品通用名	规格/mg	药品通用名	规格/mg
盐酸吗啡注射液	10	盐酸羟考酮注射液	10
硫酸吗啡缓释片	30	盐酸美沙酮口服液	10
硫酸吗啡缓释片(国产)	10	芬太尼透皮贴剂	4.2
磷酸可待因片	30	芬太尼透皮贴剂(国产)	4.12
磷酸可待因糖浆	500	盐酸曲马多缓释片	100
盐酸羟考酮缓释片(国产)	40	注射用盐酸曲马多	100
盐酸羟考酮缓释片	40		

### 1.3 评价方法

对纳入评价的药物根据指南对评价准则赋予评分。由 2 名药师独立评价,当其评价结果差异较大时(>3 分),由第 3 名药师确定。评价内容包含药品的有效性、安全性、经济性、药学特性和其他属性 5 个维度。(1)有效性总分为 27 分,通

过考察药品适应证(5 分)、临床疗效(12 分)和指南推荐(10 分)3 个方面,评价阿片类镇痛药应用于 CNCP 临床实践中的实际情况。(2)安全性总分为 25 分,主要从药品的不良反应(8 分)、特殊人群(11 分)、药物相互作用(3 分)和其他(3 分)4 个方面进行评价。(3)药学特性总分为 28 分,主要从药理作用机制(5 分,考察待遴选药品的临床疗效是否确切,药理作用机制、药效学研究是否明确)、体内过程(5 分)、药剂学与使用方法(12 分)、贮藏条件(4 分)以及药品有效期(2 分)5 个方面进行评价,相关资料来源于药品说明书、指南和中英文数据库。(4)经济性总分为 10 分,主要从同通用名药品(3 分)和主要适应证可替代药品的日均治疗费用(7 分)2 个方面进行评价。(5)其他属性总分为 10 分,通过评价药品纳入医保(3 分)、基本药物(3 分)、一致性评价(1 分)、国家集中采购(1 分)、生产企业情况(1 分)和全球使用情况(1 分)6 个方面,考察药品的可及性、供应链稳定性及全球化使用等特点。

## 2 结果

### 2.1 有效性评价

2.1.1 适应证:本研究所纳入的阿片类镇痛药在临床常被用于各种原因所造成的中度至重度疼痛,且在 CNCP 的多学科治疗中发挥着越来越重要的作用。现有国内外相关指南推荐吗啡、羟考酮、芬太尼、曲马多和美沙酮作为治疗 CNCP 的阿片类镇痛药。本研究纳入评价的阿片类镇痛药的相关适应证见表 2。

表 2 阿片类镇痛药的适应证

药品	适应证
吗啡	重度恶性肿瘤患者镇痛、急性锐痛、心源性肺水肿、手术和麻醉前可保持患者于安静入睡
可待因	较剧烈的频繁干咳、中度以上疼痛、局部麻醉或全身麻醉时镇静
羟考酮	缓解持续的中度至重度疼痛、恶性肿瘤或手术引起的中度至重度疼痛
美沙酮	主要用于恶性肿瘤患者中度至重度疼痛的治疗,用于各种阿片类镇痛药的戒毒治疗
芬太尼	治疗中度至重度疼痛、术后镇痛、患者自控镇痛
曲马多	用于中度至重度疼痛

2.1.2 指南推荐及临床疗效:对于 CNCP 患者的阿片类镇痛药选择主要遵循世界卫生组织的镇痛指南,按患者疼痛程度行三阶梯给药<sup>[8]</sup>。但也有研究指出取消或弱化以可待因为代表的第二阶梯药物治疗,认为可待因的镇痛疗效仅为吗啡的 1/12~1/6,在临床更常用于剧烈的干咳患者,在相同镇痛效应下其不良反应发生率较其他阿片类镇痛药高<sup>[8-9]</sup>。阿片类镇痛药应用于 CNCP 患者的剂量范围是从初始每日剂量滴定到最低有效剂量确定的,最大日剂量主要通过评估患者对药物的反应、耐受程度、致依赖风险而确定。中国香港指南推荐阿片类镇痛药最大剂量为 120 mg 口服吗啡或其等效物[吗啡毫克当量(MME)];欧洲指南、加拿大指南、美国介入疼痛医师协会指南、英国国家指南和美国 CDC 均推荐最大剂量为 90 mg/d MME;所有指南均未规定不能超过剂量上限,仅指出超过推荐的最大日剂量需要加强药学监护,预防药品不良反应的发生<sup>[3,10-15]</sup>。Noori 等<sup>[10]</sup>用累积排序概率曲线下面积(SUCRA)估计了各阿片类镇痛药之间的排序概率,结果显示,缓释可待因(94%)、缓释氢吗啡酮(89%)、缓释曲马多(73%)和缓释羟考酮(60%)是缓解疼痛的最佳阿片类镇痛药;但上

述排序仅得到低质量证据的支持,并且该研究者认为 SUCRA 排序可能产生偏倚。Farrar 等<sup>[3]</sup>的研究,共纳入了 3 192 例 12 个月连续使用阿片类镇痛药的患者,主要结局包括疼痛、身体功能(PF10)、疼痛干扰(BPI-I)和阿片类镇痛药剂量随时间变化的类别,结果显示,3 192 例患者中的 1 422 例患者(44.5%, 95% CI = 45.5% ~ 45.8%)疼痛稳定或减轻且阿片类镇痛药的使用稳定或减少;在 985 例参与 PF10 统计的患者中,有 636 例(占 64.6%)的身体功能有所改善或稳定;在 2 042 例测量 BPI-I 的患者中,有 1 341 例(占 65.7%)随着时间的推移有所改善或保持稳定;3 192 例患者中,有 2 167 例(占 67.9%)的阿片类镇痛药剂量变化在 360 d 内保持稳定或减少。目前,国内

外相关指南和专家共识均将阿片类镇痛药列为 CNCP 的二线用药<sup>[11-17]</sup>。建议对患者进行个体化评估,优先采用非阿片类镇痛药治疗和非药物治疗,若治疗无效或反应不佳,再采用阿片类镇痛药治疗。并且对于初始治疗的患者,均推荐采用速释阿片类镇痛药,缓释/长效或透皮吸收的阿片类镇痛药(如吗啡/羟考酮缓释片、美沙酮、芬太尼贴剂)仅推荐用于 CNCP 重度疼痛的维持治疗。阿片类镇痛药的临床有效性研究见表 3。

综上所述,根据相关指南推荐,本研究所纳入的阿片类镇痛药可用于 CNCP 的二线治疗,各药之间目前无首选、次选区别。有效性部分总分为 27 分,各药评分分别为:羟考酮、芬太尼 16 分;吗啡、美沙酮、曲马多 14 分;可待因 12 分,见表 4。

表 3 阿片类镇痛药的临床有效性研究

文献	研究类型	临床疗效结论
Busse 等(2018 年) <sup>[18]</sup>	Meta 分析	与安慰剂相比,阿片类镇痛药的使用与疼痛减轻相关,但长期并无此作用
Noori 等(2022 年) <sup>[10]</sup>	Meta 分析	阿片类镇痛药在镇痛和改善身体功能方面表现出优于安慰剂,阿片类镇痛药之间没有明显差异
Veiga 等(2018 年) <sup>[19]</sup>	前瞻队列研究	阿片类镇痛药使用者在 1 年的随访中疼痛症状、身体功能等有显著改善;但在 2 年时,与未使用阿片类镇痛药的患者相比,改善情况不具有显著差异
Cochrane(2023 年) <sup>[20]</sup>	综述	对于大剂量阿片类镇痛药治疗成人 CNCP 的有效性和安全性,缺乏 Cochrane 评价的高质量证据
Nury 等(2022 年) <sup>[21]</sup>	Meta 分析	极低至低确定性研究结果表明,与安慰剂相比,4~15 周阿片类镇痛药治疗可能会使临床相关的疼痛减轻
Farrar 等(2022 年) <sup>[3]</sup>	回顾性研究	12 个月的维持阶段,3 192 例患者中,1 422 例患者(占 44.5%)在不改变剂量的情况下疼痛稳定或减轻;664 例患者(占 20.8%) 在减少阿片类镇痛药剂量后疼痛加剧,722 例患者(占 22.6%)需要增加剂量来维持疗效

表 4 阿片类镇痛药的有效性评分(分)

项目	吗啡	羟考酮	芬太尼	可待因	美沙酮	曲马多
适应证	3	5	5	1	3	3
指南推荐	6	6	6	6	6	6
临床疗效	5	5	5	5	5	5
总分	14	16	16	12	14	14

## 2.2 安全性评价

2.2.1 不良反应:阿片类镇痛药的主要不良反应包括便秘、恶心和呕吐、呼吸抑制、成瘾。美国 CDC 指南提示,与不使用阿片类镇痛药相比,使用阿片类镇痛药与胃肠道不良反应、阿片类镇痛药使用障碍、用药过量、骨折、跌倒和心肌梗死的风险增加相关。加拿大的相关研究结果显示,阿片类镇痛药会增加胃肠道不良事件的风险,包括呕吐、恶心和便秘,胃肠道不良事件增加 5.8%<sup>[22]</sup>。长期阿片类镇痛药治疗(治疗超过 3 个月)的精神依赖性相关风险增加 5.5%。Oosten 等<sup>[23]</sup>的一项系统评价结果显示,接受阿片类镇痛药治疗的恶性肿瘤患者中,轻/中

度不良反应发生率方面,恶心为 3%~85%,呕吐为 4%~50%,便秘为 5%~97%,嗜睡为 3%~8%,口干为 1%~94%,意识不清为 70%~80%。Cochrane 综述也有类似报告,在服用强效阿片类镇痛药的患者中,14%~23%的患者出现恶心,7%~15%出现呕吐,17%~30%出现便秘,3%~47%出现口干<sup>[24]</sup>。Mubashir 等<sup>[25]</sup>进行了一项针对 CNCP 患者的 Meta 分析,结果显示,使用阿片类镇痛药患者的中枢性呼吸暂停症发生率为 11.5%~80%,高于未服用药物的患者(3.3%~4.7%);血氧饱和度 < 90%的时间显著延长( $P < 0.05$ ),数值也显著降低( $P < 0.05$ )。阿片类镇痛药的轻/中度不良反应个体差异很大,平均发生率约在 10%以上,并且随着时间的推移这些不良反应的持续性也有所不同。口干、恶心和呕吐的频率趋于稳定或逐步耐受,混乱和困倦的频率略有下降,而便秘的频率有所增加<sup>[23]</sup>。中重度不良反应发生率存在较大的个体差异,发生率在 10%~80%。阿片类镇痛药的临床安全性研究见表 5。

表 5 阿片类镇痛药的临床安全性研究

文献	研究类型	安全性结论
Busse 等(2018 年) <sup>[18]</sup>	Meta 分析	阿片类镇痛药的使用与恶心、呕吐、便秘、头晕、嗜睡、头痛、瘙痒和口干相关
Noori 等(2022 年) <sup>[10]</sup>	Meta 分析	与安慰剂相比,所有阿片类镇痛药都会增加胃肠道(呕吐、便秘)不良反应的风险,阿片类镇痛药之间风险相似
Altawili 等(2024 年) <sup>[26]</sup>	综述	约 40%接受阿片类镇痛药的患者报告出现恶心,15%~25%出现呕吐,并且这些不良反应对患者所造成的不适通常超过疼痛本身
Nury 等(2022 年) <sup>[21]</sup>	Meta 分析	阿片类镇痛药的使用可能会导致更多胃肠道和神经系统不良反应

2.2.2 特殊人群:吗啡不能用于妊娠期患者和严重肝功能损伤患者,其他特殊人群均可使用。除芬太尼外,其余阿片类镇痛药均不能用于妊娠期及哺乳期妇女。芬太尼可应用于 2 岁以下儿童,羟考酮尚无 18 岁以下儿童用药资料。阿片类镇痛药的特殊人群评分见表 6。

2.2.3 药物相互作用:吗啡主要在肝脏代谢,60%~70%在肝内与葡萄糖醛酸结合,10%脱甲基形成去甲基吗啡,20%为游离型。羟考酮、芬太尼、美沙酮主要通过 CYP3A4 酶代谢,可待因、曲马多、主要经 CYP2D6 酶代谢,这些药物与肝药酶强效抑

表 6 阿片类镇痛药的特殊人群评分(分)

药品	儿童	老人	妊娠期	哺乳期	肝/肾功能不全	评分
吗啡	1	2	0	0	1	4
羟考酮	1	2	0	0	1	4
芬太尼	2	2	1	1	1	7
可待因	0	1	0	0	1	2
美沙酮	0	1	0	0	1	2
曲马多	1	2	0	0	1	4

制剂或诱导剂同时使用时会发生显著的相互作用,导致血药浓度波动。此外,患者的个体差异也可能影响药物的代谢,如

CYP2D6 超快代谢者会更快、更完全地将可待因转化为吗啡,血液中吗啡浓度会远高于正常浓度,可能危及生命或发生致死性呼吸抑制,因此,CYP2D6 超快代谢者禁用该药。阿片类镇痛药的药物相互作用评分均为 1 分。

综上所述,在安全性方面,阿片类镇痛药的评分均不高,原因在于其广泛存在的不良反应(恶心、呕吐等)和成瘾性。评分最高的为芬太尼透皮贴剂,为 11 分,主要优势是特殊人群评分较高;其次为吗啡、羟考酮和曲马多,为 8 分,上述 3 种药物对于老人和儿童可在明确评估风险和获益后应用;美沙酮和可待因的安全性评分最低,为 6 分。

## 2.3 药学特性

2.3.1 药理作用机制:本次纳入评价的阿片类镇痛药均是通过与体内阿片受体结合模拟内源性阿片肽而产生镇痛作用。

表 7 阿片类镇痛药的药动学参数

药品	作用时间/h	达峰/稳态时间	半衰期/h	血浆蛋白结合率/%	主要代谢酶	主要结合受体	药理作用
吗啡	4~6(缓释片;12)	15~30 min(缓释片;2~3 h)	2.5~3	26~36	2 型结合反应	$\mu, \kappa, \delta$	重度癌性疼痛
羟考酮	12	3 h	3~4.5	45	CYP3A4	$\mu$	中至重度疼痛
芬太尼	3.3~6.7(透皮贴剂;72)	20 min(透皮贴剂;12~24 h)	17	95	CYP3A4	$\mu$	中至重度慢性疼痛
可待因	4	1~2 h	2.5~4	25	CYP2D6	$\mu, \kappa, \delta$	中度以上疼痛
美沙酮	24~36	4 h	7.6	90	CYP3A4, CYP2B9, CYP2C19, CYP2C9	$\mu$	慢性疼痛
曲马多	2~3(缓释片;12)	2~3 h(缓释片;10~12 h)	5.6	20	CYP3A4, CYP2D6	$\mu$	中至重度慢性疼痛,重度术后疼痛

2.3.3 药剂学与使用方法:阿片类镇痛药用于 CNCP 患者时的给药剂量需要根据患者对于药物的反应不断进行调整,各指南和专家共识均推荐由低剂量开始逐渐滴定至目标剂量。阿

吗啡和可待因(在体内代谢为吗啡发挥作用)通过激动  $\mu, \kappa$  和  $\delta$  受体发挥镇痛作用,羟考酮、芬太尼、美沙酮和曲马多主要通过激动  $\mu$  受体发挥作用。吗啡应用于临床时间最长、疗效确切,作用机制较为明确,可待因的镇痛作用弱于吗啡,两者对阿片受体均不具有选择性,评分分别为 4 分和 3 分。美沙酮和曲马多在受体选择性上相对于吗啡有优势,但在体内通过多种肝药酶代谢易发生药物相互作用,评分为 4.5 分。羟考酮和芬太尼受体作用单一,疗效确切,评分为 5 分。

2.3.2 药动学:阿片类镇痛药的药动学过程均较为明确,体内代谢过程和相关药动学参数比较完整,见表 7。吗啡(缓释)、羟考酮(缓释)、芬太尼(缓释)、曲马多(缓释片)和美沙酮作用时间超过 10 h,患者依从性较好,评分为 5 分;其余药品为 4 分。

片类镇痛药的缓释制剂均不可以随意掰开、碾碎或裁剪剂剂,否则药物可能迅速释放,甚至导致吸收致死剂量的药物。在储存条件和有效期方面均无特殊要求,详细评分见表 8。

表 8 阿片类镇痛药的药剂学、使用方法及药品储存评分

药品剂型(分)	主要成分与辅料(分)	规格与包装(分)	给药频次(分)	给药剂量与使用方法(分)	储存条件(分)	有效期/月(分)	总分/分
盐酸吗啡注射液(1)	吗啡,辅料(1)	适宜(2)	1 日 3~6 次(1)	定期评估调整剂量,医务人员给药(2.5)	避光、密闭(3)	60(2)	12.5
硫酸吗啡缓释片(2)	吗啡,辅料(1)	适宜(2)	每 12 h 给药 1 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	避光,密封(4)	36(1.5)	15.5
硫酸吗啡缓释片(国产)(2)	吗啡,辅料(1)	适宜(2)	每 12 h 给药 1 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	避光,密封(4)	36(1.5)	15.5
磷酸可待因片(2)	可待因,辅料(1)	适宜(2)	1 日 2 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	避光,密封(3)	60(2)	15
磷酸可待因糖浆(2)	可待因,辅料(1)	适宜(2)	1 日 2 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	避光,密封(2)	60(2)	14
盐酸羟考酮缓释片(国产)(2)	羟考酮,辅料(1)	适宜(2)	每 12 h 给药 1 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	25℃以下,避光,密封(3)	18(0.5)	13.5
盐酸羟考酮缓释片(2)	羟考酮,辅料(1)	适宜(2)	每 12 h 给药 1 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	25℃以下,避光,密封(3)	36(1.5)	14.5
盐酸羟考酮注射液(1)	羟考酮,辅料(1)	适宜(2)	每 4 h 给药 1 次(1)	定期评估调整剂量,医务人员给药(2.5)	10~30℃保存(3)	48(1.5)	12
盐酸美沙酮口服液(2)	美沙酮,辅料(1)	适宜(2)	1 日 1~2 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	避光、密闭、阴凉处(2)	24(1)	13
芬太尼透皮贴剂(2)	芬太尼,辅料(1)	适宜(2)	每 72 h 给药 1 次(2)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	15~25℃密封保存(4)	24(1)	15.5
芬太尼透皮贴剂(国产)(2)	芬太尼,辅料(1)	适宜(2)	每 72 h 给药 1 次(2)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	15~25℃密封保存(4)	24(1)	15.5
盐酸曲马多缓释片(2)	曲马多,辅料(1)	适宜(2)	1 日 1~3 次(1.5)	定期评估调整剂量,自行给药(3.5)	密封、避光(3)	36(1.5)	14.5
注射用盐酸曲马多(1)	曲马多,辅料(1)	适宜(2)	1 日 1~4 次(1)	定期评估调整剂量,医务人员给药(2.5)	密封、避光(3)	24(1)	11.5

综上所述,药学特性方面,芬太尼透皮贴剂评分最高,为 25.5 分;注射用盐酸曲马多评分最低,为 20 分;其他药物评分在 20.5~24.5 分。

## 2.4 经济性

经济性最好的是盐酸美沙酮口服液,为 10 分;费用最高的是进口盐酸羟考酮注射液,为 0.83 分;其他药物评分在 4.02~0.84 分,差异较大。

## 2.5 其他属性

硫酸吗啡缓释片是唯一被纳入医保甲类的原研药品,评分最高,为 8 分;盐酸美沙酮口服液评分最低,为 1 分;其他药物评分在 7~5 分。

## 2.6 综合评分

根据以上各项评分汇总,纳入评价的阿片类镇痛药的平均得分为 50.83 分,但分数差异较大,综合分数最高的药物为进口芬太尼透皮贴剂,为 62.27 分;最低的为注射用盐酸曲马多,为 36.28 分,见表 9。

## 3 讨论

阿片类镇痛药治疗 CNCP 的目标主要包括:疼痛控制;恢复功能状态和日常生活活动;加强患者评估,减少阿片类镇痛药滥用;返回工作岗位;改善家庭和社会互动;改善睡眠和心理健康;提高整体生活质量。

在药理学方面,本研究中所纳入的指南、专家共识等均不

表9 阿片类镇痛药的综合评分

药品通用名	药性/分	有效/分	安全/分	经济/分	其他属/分	总分/分
盐酸吗啡注射液	20.5	1	8	3.33	6.2	39.03
硫酸吗啡缓释片	24.5	14	8	1.28	8	55.78
硫酸吗啡缓释片(国产)	24.5	14	8	0.84	6	53.34
磷酸可待因片	22	12	6	4.02	5	49.02
磷酸可待因糖浆	21	12	6	2.02	1.2	42.22
盐酸羟考酮缓释片(国产)	23.5	16	8	3.02	6.8	57.32
盐酸羟考酮缓释片	24.5	16	8	2.81	7	58.31
盐酸羟考酮注射液	21	1	8	0.83	7	37.83
盐酸美沙酮口服液	22.5	14	6	10	1	53.50
芬太尼透皮贴剂	25.5	16	11	2.77	7	62.27
芬太尼透皮贴剂(国产)	25.5	16	11	3.03	5	60.53
盐酸曲马多缓释片	24	14	8	3.42	6	55.42
注射用盐酸曲马多	20	1	8	1.28	6	36.28

推荐将阿片类镇痛药作为 CNCP 的一线治疗。现有证据仅支持其在 CNCP 的短期治疗中可以改善疼痛和功能。有证据表明,在阿片类镇痛药的中/长期治疗(3~6个月及以上)中,其镇痛效果逐渐下降,患者寻求处方更大剂量的阿片类镇痛药,最终导致严重不良反应风险增加<sup>[27]</sup>。在安全性方面,芬太尼透皮贴剂得分最高,因其给药途径和作用时间较其他阿片类镇痛药具有一定优势。欧洲和美国 CDC 的指南推荐缓控释阿片类镇痛药制剂用于对阿片类镇痛药耐受的患者,或既往接受一定剂量阿片类镇痛药治疗的患者。但一些研究也提出了不同的意见,Miller 等<sup>[28]</sup>的研究结果表明,接受缓控释阿片类镇痛药治疗的患者比接受速释阿片类镇痛药治疗者服用过量的风险更高,尤其是在治疗的前2周内。临床证据审查没有发现按时使用缓控释阿片类镇痛药比速释制剂更有效或更安全,没有按时使用缓控释阿片类镇痛药可降低阿片类镇痛药成瘾风险的相关证据。总之,采用剂量调整、药物轮换和不良反应对症治疗(如积极给予大便软化剂预防、治疗便秘)等是可以最大限度降低不良反应严重程度的策略。应预见常见的阿片类镇痛药相关不良反应,并及时采取预防措施。

对于 CNCP 患者,最为关注的问题是因为不合理用药所导致的阿片类镇痛药精神依赖性,进而导致药物滥用。综合本研究所纳入的指南和专家共识,建议在 CNCP 患者使用阿片类镇痛药之前对患者进行详细评估,包括但不限于全面的诊断,以确定疼痛原因和强度;全面的病史和体格检查,以确定患者能否耐受当前剂量的阿片类镇痛药;还应了解患者的既往用药史、健康状况、家庭和个人的药物滥用史及精神疾病史,以评估阿片类镇痛药滥用的风险状况。对于确定使用阿片类镇痛药治疗的患者,推荐采用个体化治疗方案,通过治疗目标、患者对阿片类镇痛药的反应和风险因素(耐受性和成瘾风险),以剂量滴定的方式逐步达到最低有效剂量。持续评估和定期监测阿片类镇痛药的疗效及安全性,以便能够及时调整治疗方案,确保患者在整个治疗周期中获益。此外,所有指南均推荐在阿片类镇痛药治疗之前应获得知情同意,以书面的形式告知患者获益和风险。

综上所述,对于 CNCP 患者,首选非阿片类药物,只有当非阿片类药物无效时,才考虑使用阿片类镇痛药治疗。短期的阿片类镇痛药治疗具有一定的有效性,但证据质量不

高。长期使用阿片类镇痛药控制 CNCP 的疗效尚存在争议。在给药方面,应实施个体化给药方案,采用滴定的方法逐步达到患者的有效镇痛剂量,建议<90~200 MME/d。建议在启动阿片类镇痛药治疗前对患者进行全面的评估,告知患者获益与风险,合理用药。

## 参考文献

- [1] SILVA C, OLIVEIRA D, PESTANA-SANTOS M, et al. Chronic non-cancer pain in adolescents: a narrative review [J]. Braz J Anesthesiol, 2022, 72(5): 648-656.
- [2] REITSMA M L, TRANMER J E, BUCHANAN D M, et al. The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008 [J]. Chronic Dis Inj Can, 2011, 31(4): 157-164.
- [3] FARRAR J T, BILKER W B, COCHETTI P T, et al. Evaluating the stability of opioid efficacy over 12 months in patients with chronic noncancer pain who initially demonstrate benefit from extended release oxycodone or hydrocodone: harmonization of Food and Drug Administration patient-level drug safety study data [J]. Pain, 2022, 163(1): 47-57.
- [4] ARGOFF C, ARNSTEIN P, STANOS S, et al. Relationship between change in pain intensity and functional outcomes in patients with chronic pain receiving twice daily extended-release hydrocodone bitartrate [J]. J Opioid Manag, 2015, 11(5): 417-424.
- [5] 谢靳希, 邓艳萍, 史录文. 美国阿片类药物滥用危机与中国镇痛药使用与监管 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2020, 26(4): 192-197.
- [6] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版) [J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447-456.
- [7] 江苏省肿瘤科医疗质量控制中心. 江苏省成人癌症疼痛诊疗规范(2020年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(7): 325-333, 中插1-中插18.
- [8] 胡榕, 张传汉. 阿片类药物在慢性非癌性疼痛中的规范化应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(2): 133-137.
- [9] 国家卫生健康委员会. 关于印发癌症疼痛诊疗规范(2018年版)的通知: 国卫办医函[2018]734号 [EB/OL]. (2018-09-18) [2024-01-08]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201809/6725a91b9e424691b5c9e8ee6df1fad8.shtml>.
- [10] NOORI A, SADEGHIRAD B, WANG L, et al. Comparative benefits and harms of individual opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials [J]. Br J Anaesth, 2022, 129(3): 394-406.
- [11] HÄUSER W, MORLION B, VOWLES K E, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain-part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain [J]. Eur J Pain, 2021, 25(5): 949-968.
- [12] DOWELL D, RAGAN K R, JONES C M, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022 [J]. MMWR Recomm Rep, 2022, 71(3): 1-95.
- [13] HÉBERT H L, MORALES D R, TORRANCE N, et al. Assessing the impact of a national clinical guideline for the management of chronic pain on opioid prescribing rates: a controlled interrupted time series analysis [J]. Implement Sci, 2022, 17(1): 77.

- [14] KIM E D, LEE J Y, SON J S, et al. Guidelines for prescribing opioids for chronic non-cancer pain in Korea[J]. *Korean J Pain*, 2017, 30(1): 18-33.
- [15] 老年慢性非癌痛诊疗共识编写专家组. 老年慢性非癌痛药物治疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(5): 321-325.
- [16] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心, 中国药师协会治疗药物监测药师分会. 老年人疼痛治疗临床药学服务专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(6): 401-409.
- [17] CHEUNG C W, CHAN T C, CHEN P P, et al. Opioid therapy for chronic non-cancer pain: guidelines for Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(5): 496-505.
- [18] BUSSE J W, WANG L, KAMALELDIN M, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 320(23): 2448-2460.
- [19] VEIGA D R, MONTEIRO-SOARES M, MENDONÇA L, et al. Effectiveness of opioids for chronic noncancer pain: a two-year multicenter, prospective cohort study with propensity score matching[J]. *J Pain*, 2019, 20(6): 706-715.
- [20] ELS C, JACKSON T D, HAGTVEDT R, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3): CD012299.
- [21] NURY E, SCHMUCKER C, NAGAVCI B, et al. Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses[J]. *Pain*, 2022, 163(4): 610-636.
- [22] BUSSE J W, CRAIGIE S, JUURLINK D N, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain[J]. *CMAJ*, 2017, 189(18): E659-E666.
- [23] OOSTEN A W, OLDENMENDER W H, MATHIJSEN R H J, et al. A systematic review of prospective studies reporting adverse events of commonly used opioids for cancer-related pain: a call for the use of standardized outcome measures[J]. *J Pain*, 2015, 16(10): 935-946.
- [24] WIFFEN P J, DERRY S, MOORE R A. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(5): CD011056.
- [25] MUBASHIR T, NAGAPPA M, ESFAHANIAN N, 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.
- [26] ALTAWILI A A, ALTAWILI M A, ALZARAR A H, et al. Adverse events of the long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: a narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51475.
- [27] CHOU R, TURNER J A, DEVINE E B, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(4): 276-286.
- [28] MILLER M, BARBER C W, LEATHERMAN S, et al. Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(4): 608-615.

(收稿日期:2024-03-01 修回日期:2024-06-03)

(上接第 345 页)

- [4] 李海霞. 2019 至 2020 年宣城市人民医院碳青霉烯类抗菌药物不合理用药的影响因素[J]. *河北医药*, 2022, 44(4): 622-624, 628.
- [5] 国家卫生健康委员会. 关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知[EB/OL]. (2018-09-21) [2024-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- [6] 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊疗中国专家共识组. 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊疗中国专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(12): 1520-1526.
- [7] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知: 国卫办医发[2015]43号[EB/OL]. (2015-08-27) [2024-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [8] ASHP statement on the role of the medication safety leader[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(4): 308-312.
- [9] VORA A, TIWASKAR M. Biapenem[J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(1): 11-12.
- [10] PAHUJA I, VERMA A, GHOSHAL A, et al. Biapenem, a carbapenem antibiotic, elicits *Mycobacteria* specific immune responses and reduces the recurrence of tuberculosis[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0085823.
- [11] 黄俊超, 张鑫, 陆惠梅, 等. 比阿培南对临床常见菌的体外抗菌活性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(8): 1126-1129.
- [12] 黄本润, 林小青, 欧阳华, 等. 基于血药浓度监测的美罗培南药物利用评价探索与实践[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 102-106.
- [13] 张敏, 陆媛, 高松, 等. 基于 Delphi 法的社区人群轻度认知障碍疾病认知问卷编制研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(16): 1990-1997.
- [14] DONG J, CHEN Y C, XIONG W, et al. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *J Chemother*, 2016, 28(5): 403-410.
- [15] 刘世明, 郭小龙, 刘炎琴, 等. 根据药敏试验结果合理使用抗菌药物[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(16): 1297-1298.
- [16] HANG Y F, CHEN Y F, XUE L, et al. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 484-487.
- [17] 龚敬, 陆伟, 史刚, 等. 比阿培南联合莫西沙星对老年重症肺炎患者炎性指标及不良反应的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 721-727.

(收稿日期:2024-09-11 修回日期:2024-11-17)