



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

成人癌痛

版本 2.2024 — 2024 年 3 月 11 日

NCCN.org

续



***Robert A. Swarm, MD/Chair** ϕ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

***Jeanie M. Youngwerth, MD/Vice-Chair** £
University of Colorado Cancer Center

Julia L. Agne, MD £ P
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Magdalena Anitescu, MD, PhD ϕ £
The UChicago Medicine
Comprehensive Cancer Center

Madhuri Are, MD £
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Sorin Buga, MD £
City of Hope National Medical Center

Marcin Chwistek, MD £ P
Fox Chase Cancer Center

James Cleary, MD £
Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center
David Copenhaver, MD, MPH ϕ
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Christopher Coyne, MD, MPH \wedge §
UC San Diego Moores Cancer Center

David Craig, PharmD Σ £
Moffitt Cancer Center

Heidi Finnes, PharmD, BCOP Σ \ddagger
Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

Heather Greenlee, PhD, ND Y
Fred Hutchinson Cancer Center

Mona Gupta, MD £

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Eric Hansen, MD £
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Saba Javed, MD
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center

Mihir M. Kamdar, MD £ P
Mass General Cancer Center

Enas Kandil, MD, MSc
UT Southwestern Simmons

Comprehensive Cancer Center
Sean Mackey, MD, PhD Stanford Cancer
Institute

Andrew McDonald, MD, MS §
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Kathryn McGrath, MD £
Abramson Cancer Center at the University of
Pennsylvania

Natalie Moryl, MD £ P
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Suzanne Nesbit, PharmD, BCPS Σ £
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Joseph Norris Jr. ¥
Patient Advocate

Judith A. Paice, PhD, RN £ \#
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Lauren Poe, DO ϕ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Elizabeth Prsic, MD £ \dagger

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Michael W. Rabow, MD £ P
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Elizabeth Rickerson, MD £ ϕ
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

Alan Sag, MD \cap
Duke Cancer Institute

Jill Sindt, MD ϕ
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

Michael Smith, PharmD Σ £
University of Michigan Rogel Cancer Center

Kevin Vorenkamp, MD ϕ
Duke Cancer Institute

Justine Yang Bruce, MD \dagger
University of Wisconsin Carbone Cancer
Center

Sun Yoo, MD, MPH P
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

NCCN

Lisa A. Gurski, PhD
Frankie Jones

ϕ 麻醉学
 Y 补充和替代医学
 \wedge 急救医学
 \ddagger 血液学 / 血液肿瘤学
 P 内科学
 \cap 介入放射学
 \dagger 肿瘤内科学
 \# 护理学
 $\text{\text{¥}}$ 患者倡导组织

Σ 药理学
 Θ 精神病学、心理学, 包括
健康行为
 § 放射疗法 / 放射肿瘤学
 £ 维持疗法, 包括姑息治
疗、疼痛管理、牧养关
怀和肿瘤社会工作
& 肿瘤社会工作
* 讨论部分编写委员会



NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® 成人癌痛(版本 2.2024)中文版专家组

主审专家

樊碧发

中日友好医院

张达颖

南昌大学第一附属医院

王昆

天津医科大学肿瘤医院

主译专家

王永

航空总医院

王杰军

上海长征医院

罗素霞

河南省肿瘤医院

专家组成员(按姓氏拼音排序)

陈元

华中科技大学同济医学院附属同济医院 辽宁省肿瘤医院

崔文瑶

辽宁省肿瘤医院

黄诚

福建省肿瘤医院

蒋宗滨

广西医科大学第二附属医院

李水清

北京大学第三医院

罗芳

首都医科大学附属北京天坛医院

马柯

上海交通大学医学院附属新华医院

孟秀丽

北京大学第三医院

宋莉

四川大学华西医院

孙红

北京大学肿瘤医院

魏建梅

南昌大学第一附属医院

吴晓明

中国医学科学院肿瘤医院

杨立强

首都医科大学宣武医院

姚文秀

四川省肿瘤医院

余慧青

重庆大学附属肿瘤医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[NCCN 成人癌痛小组成员](#) [指南更新概要](#)

[癌痛管理原则 \(PAIN-1\)](#)

[全面筛查、评估和疼痛管理 \(PAIN-2\)](#)

[阿片类未耐受患者的疼痛管理 \(PAIN-3\)](#)

[阿片类耐受患者的疼痛管理 \(PAIN-4\)](#)

[疼痛危象管理 \(PAIN-5\)](#)

[持续护理和治疗目标 \(PAIN-6\)](#)

[疼痛强度等级 \(PAIN-A\)](#)

[综合疼痛评估 \(PAIN-B\)](#)

[心理社会支持 \(PAIN-C\)](#)

[综合干预 \(PAIN-D\)](#)

[非阿片类镇痛药 \(非甾体抗炎药 \(NSAIDs\) 和对乙酰氨基酚\) 处方 \(PAIN-E\)](#)

[神经病理性疼痛的辅助镇痛药 \(PAIN-F\)](#)

[阿片类药物原则、处方、起始、滴定、维持和安全性 \(PAIN-G\)](#)

[阿片类药物不良反应管理 \(PAIN-H\)](#)

[患者和家属 / 护理人员宣教 \(PAIN-I\)](#)

[操作相关疼痛和焦虑 \(PAIN-J\)](#)

[特殊癌痛综合征管理策略 \(PAIN-K\)](#)

[改善疼痛管理专业咨询 \(PAIN-L\)](#)

[干预策略 \(PAIN-M\)](#)

[药物遗传学原理 \(PAIN-N\)](#)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员组织:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>

NCCN 对证据和共识的分类:

所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2024。



所有NCCN指南中的术语都在不断地积极改进,以推进实现公平性、包容性和全面性。
NCCN成人癌痛指南2.2024版在1.2024版基础上进行了如下更新:

[PAIN-K](#)

- 特殊癌痛综合征的管理策略
 - ▶ 无肿瘤急症的骨痛
 - ◇ 为地舒单抗增加了脚注:FDA批准的生物仿制药可以作为合适的替代用药。

NCCN成人癌痛指南1.2024版在2.2023版基础上进行了如下更新:

[PAIN-1](#)

- 疼痛定义
 - ▶ 增加了脚注:癌痛和癌症相关疼痛这两个术语可以互换使用。
- 一般原则
 - ▶ 修改了第4点:……考虑早期转诊接受姑息治疗(参阅NCCN姑息治疗指南)和心理/社会/精神疗法(参阅NCCN癌症心理痛苦管理指南)。
 - ▶ 增加了第7点:由于疼痛具有生物心理社会性,健康不平等和健康差异会影响疼痛体验以及获得疼痛评估和治疗的机会。
- 评估
 - ▶ 修改了第5点:评估阿片类镇痛药滥用/流弊的风险因素。
- 管理/干预
 - ▶ 增加了第2点:制定治疗方案时要考虑药物的可及性和成本。
 - ▶ 修改了第5点:……以及使用补充剂量短效镇痛药治疗爆发性/操作性/偶发性疼痛。

[PAIN-2](#)

- 与肿瘤急症相关的疼痛
 - ▶ 增加了第5点:血栓栓塞急症

[PAIN-3](#)

- 中度/重度疼痛
 - ▶ 修改了文本:吗啡5 mg(溶液)或即释(IR)制剂7.5 mg(15 mg片剂,半片),(如适用)
 - ▶ 增加了子项:对于体弱或年老的患者,可考虑半片用于低剂量滴定
 - ▶ 修改了文本:如果一直需要每天接受多剂短效阿片类药物,则可*根据预期的疼痛轨迹(如适用)*,考虑在每日总剂量的基础上加用长效阿片类药物(也适用于PAIN-4)

[PAIN-6](#)

- 修改了标题:持续治疗*(疼痛得到合理控制后)*
 - ▶ 修改了第5点子项2:明确将由哪位临床医生为患者开具其持续使用的镇痛药处方,并确保患者获得了处方医生的联系方式
- 治疗目标;未实现
 - ▶ 修改了第5点:…评估可能导致身体(使用删除线)疼痛控制不佳的其他心理痛苦来源(如心理、社会、精神)(NCCN心理痛苦管理指南)

[PAIN-A 2/2](#)

- 无法进行口头表达的患者的疼痛评估
 - ▶ 增加了第7点:应记录替代评估方法和相应依据,以促进相应的随访和重新评估。

[PAIN-B 1/3](#)

- 疼痛体验(续)
 - ▶ 既往疼痛疗法
 - ◇ 修改了文本:使用原因、剂量、使用时长、缓解情况…
 - ▶ 与疼痛相关的特殊问题
 - ◇ 修改了子项8:评估阿片类镇痛药滥用/流弊和物质使用障碍(SUD)的风险
 - ◇ 增加了子项:评估影响公平获得疼痛疗法的因素

NCCN成人癌痛指南1.2024版在2.2023版基础上进行了如下更新:**PAIN-B 2/3**

• 心理社会支持

▶ 筛查工具:增加了CAGE-AID

◇ 增加了关于CAGE-AID的参考文献:

- Keall R, Keall P, Kiani C, et al. A systematic review of assessment approaches to predict opioid misuse in people with cancer. Support Care Cancer 2022;30:5645-5658.
- Yennurajalingam S, Arthur J, Reddy S, et al. Frequency of and Factors Associated With Nonmedical Opioid Use Behavior Among Patients With Cancer Receiving Opioids for Cancer Pain. JAMA Oncol 2021;7:404-411.

• 病史

- ▶ 修改了子项1: 肿瘤治疗包括当前和既往化疗 全身性抗肿瘤治疗、激素治疗、放疗 (RT) 和手术切除
- ▶ 修改了子项3: 既往慢性疼痛 和治疗史

PAIN-E 1/2

• 对乙酰氨基酚

▶ 增加了第5点:对乙酰氨基酚可能影响免疫疗法的疗效, 因此, 在免疫治疗中应慎用对乙酰氨基酚。

◇ 增加了相应的参考文献: Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, et al. Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. Ann Oncol 2022;33:909-915.

▶ 增加了第6点: 需注意, 免疫功能低下患者有发热症状被掩盖的风险。

PAIN-E 2/2

• 肾毒性

▶ 修改了第3点: 所有NSAIDs (包括COX-2抑制剂) 全身给药均可产生肾毒性。

• GI毒性

▶ 治疗

◇ 修改了子项1: 如患者出现胃部不适或恶心, 考虑停用NSAID, 并加用质子泵抑制剂, 或改用选择性COX-2抑制剂。

PAIN-F 1/2

• 辅助镇痛药的使用原则

▶ 增加了第10点: 还应与患者讨论辅助镇痛药的预期起效时间。

PAIN-F 2/2

• 对本页上的药物进行了重新排序。

PAIN-G 1/21

• 一般原则

▶ 增加了第3点: 建议所有接受阿片类镇痛药治疗亚急性或慢性疼痛的患者, 强烈考虑在基线(阿片类药物治疗开始前)和治疗期间(至少每年一次)进行UDT(PAIN-G 7/21)。

▶ 修改了第6点: 一般来说, 口服途径最为常用; 不过, 也可酌情考虑其他给药途径(即静脉给药 (IV)、皮下给药、直肠给药、透皮给药、经粘膜给药), 以最大限度地提高患者的舒适度 (特别是在胃肠道吸收不良的情况下)。

NCCN成人癌痛指南1.2024版在2.2023版基础上进行了如下更新:**[PAIN-G 2/21](#)**

• 阿片类药物维持治疗原则

- ▶ 修改了第3点:使用美沙酮长效阿片类药物时,还应按需使用短效阿片类药物缓解爆发性疼痛。
- ▶ 增加了第6点:建议使用单一短效药物缓解爆发性疼痛。
- ▶ 修改了第8点:……(处方医生和药剂师均需获得REMS认证才可向患者提供经芬太尼透皮贴剂……)
- ▶ 修改了第9点:持续监测患者是否出现了阿片类药物引起的不良反应以及患者/护理人员/患者家属……
- ▶ 增加了第11点:肾功能不全对芬太尼透皮贴剂、美沙酮和丁丙诺啡的药理学效应很小。对于肾功能不全患者,应考虑使用这些药物。

[PAIN-G 3/21](#)

• 阿片类药物减量的原则

- ▶ 增加了第4点:是否降低阿片类药物剂量,须根据具体情况确定,以实现患者的治疗目标并最大限度地减少戒断症状。如患者出现戒断症状,可能需要缓慢减量。

[PAIN-G 4/21](#)

• 阿片类药物和风险评估及缓解策略 (REMS)

- ▶ 修改了第4点:处方医生了解阿片类药物使用的各种模式以发现任何潜在异常用药行为非常重要。
- ▶ 修改了第4点子项1:处方镇痛药的滥用包括非医疗用途使用镇痛药(如治疗计划所述)和/或阿片类物质使用障碍 (OUD) 风险增加的潜在风险因素包括
- ▶ 增加了第6点:截至2023年6月27日,作为2023年综合拨款法案的一部分,缉毒局 (DEA) 要求,所有新申请或更新申请DEA注册的处方医生必须证明,其已完成总计至少8小时的OUD或其他物质使用障碍患者治疗和综合管理培训。

[PAIN-G 6/21](#)

• 长期使用阿片类药物期间的阿片类药物风险缓解策略

- ▶ 增加了CAGE-AID链接
- 所有接受阿片类镇痛药治疗的患者的风险缓解
 - ▶ 修改了第2点:讨论在患者出现呼吸抑制和镇静时护理人员给予患者纳洛酮的作用,并视需要或根据当地和/或州法规的要求提供纳洛酮。
 - ▶ 增加了子项:建议患者病情稳定后,对患者进行面对面再评估。在此期间,如需要补充的镇痛药,考虑降低给药剂量和频率,并评价其他起作用的呼吸抑制剂。

[PAIN-G 7/21~PAIN-G 9/21](#)

• 增加了新的尿液药物检测页面,其中包含原则、表格和参考文献。

[PAIN-G 10/21](#)

• 增加了表格标题内容:以下药物换算值是估计值;应考虑机构差异

[PAIN-G 11/21](#)

• 从一种阿片类药物转换或轮换为另一种阿片类药物

- ▶ 修改了第5点:……如果使用长效阿片类药物-,每12小时2剂缓释吗啡剂量和频率需取决于所用剂型)。密切监测长效阿片类药物两次给药之间是否发生了给药间期末疼痛。
- ▶ 增加了脚注:阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者,因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确定为每天接受至少25 μg/h芬太尼贴剂、每天至少使用60 mg吗啡、每天至少口服30 mg羟考酮、每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等镇痛剂量的另一种阿片类药物,持续用药一周或更长时间。(也适用于PAIN-G 12/21)

NCCN成人癌痛指南1.2024版在2.2023版基础上进行了如下更新：**[PAIN-G 12/21](#)**

• 关于芬太尼透皮贴剂的一般意见

- 修改了第2点：发热、局部热敷(或暴露于外部热源)或过度剧烈运动可能会加速芬太尼透皮吸收……

[PAIN-G 14/21](#)

• 丁丙诺啡 治疗OUD

- 增加内容：丁丙诺啡可作为OUD患者癌痛管理的一线阿片类药物。

[PAIN-G 15/21](#)

• 丁丙诺啡用药的法规要求(注：根据2023年初DEA法规变更进行修订)

- 删除内容：DEA将从2023年6月21日起对所有处方医生制定新的培训要求。

[PAIN-G 19/21](#)

• 混合机制药物

- 增加了子项：曲马多药物存在显著代谢差异，应慎用(有关药物遗传学考量，参阅PAIN-N)。

[PAIN-G 20/21](#)

• 更新了参考文献。

[PAIN-H 1/3](#)

• 阿片类药物不良反应的管理

▸ 便秘

◇ 修改了第1点子项7：多库酯是一种大便软化剂，对便秘的治疗效果可能有限不会提供获益。

◇ 修改了第3点子项7：对于难治性慢性便秘，可考虑将阿片类药物轮换为芬太尼透皮贴剂、丁丙诺啡或美沙酮。这些药物导致便秘的风险可能较小。

[PAIN-H 2/3](#)

• 恶心

- 增加内容：选择止吐剂时需考虑副作用，因为一些副作用可能缓解其他症状(例如，甲氧氯普胺可缓解便秘，奥氮平可缓解失眠)。

• 瘙痒

- 修改了第1点子项2：考虑使用抗组胺药，如西替利嗪，每日一次，口服5~10 mg，或每日静脉注射10 mg；……

• 谵妄

- 修改了第1点：评估导致谵妄的其他因素(例如感染、高钙血症、CNS异常、疾病转移、其他精神类药物、无法控制的疼痛)。

[PAIN-I 1/2](#)

• 为了评估对患者和家属/护理人员进行疼痛治疗宣教的必要性，医疗团队应：

- 修改了第5点：评估对阿片类镇痛药(包括阿片类药物)使用和风险的理解及意义。

• 有关阿片类镇痛药的信息，需要传达给患者和家属/护理人员：

- 修改了第2点子项2：有处方药、非法药物使用史或物质使用障碍史的患者/护理人员/患者家属的风险较高。



NCCN成人癌痛指南1.2024版在2.2023版基础上进行了如下更新:

[PAIN-K](#)

- 特殊癌痛综合征的管理策略
 - ▶ 各点内容已重新组织、排序
 - ▶ 口腔黏膜炎引起的疼痛
 - ◇ 修改了子项: *有关黏膜炎预防和治疗的更多信息, 包括胃肠道黏膜炎, 参阅……*
 - ▶ 神经性疼痛

增加了子项: 适当时优化局部疾病控制; 考虑放射治疗或其他治疗

[PAIN-L](#)

- 改善疼痛管理的专科咨询
 - ▶ 疼痛和/或姑息治疗专科咨询
 - ◇ 修改了第9项: *复杂的心理社会问题管理, 包括异常用药行为*
 - ▶ 物质使用障碍专科咨询
 - ◇ 修改了标题: *物质使用障碍专科 (成瘾医学) 咨询*
 - ▶ 心理健康咨询
 - ◇ 修改了第4点子项1: *综合医学执业医师、心理医生和其他心理健康专业人士可……*

[PAIN-M](#)

- 干预策略
 - ▶ 修改了第1点子项1: *疼痛可通过神经阻滞得到缓解(例如, 胰腺/上腹部通过腹腔神经丛阻滞得到缓解, 下腹部通过上腹下神经丛阻滞得到缓解, 肋间神经胸部通过肋间神经阻滞得到缓解)*
 - ▶ 增加了脚注: *大多数此类手术也可以通过非神经破坏的方式进行(例如神经阻滞)。*

癌痛管理原则

疼痛的定义

- 国际疼痛研究协会 (IASP) 将疼痛定义为与实际或潜在组织损伤相关或与之类似的不愉快的感觉和情感体验。^aIASP将慢性癌症相关疼痛定义为由原发性癌症本身或转移性疾病(慢性癌症癌痛)或其治疗(慢性癌症治疗后疼痛)所引起的慢性疼痛。^{b,c}

一般原则

- 优化使用疾病特异性治疗对于控制肿瘤相关疼痛至关重要。
- 患者的生存和症状控制与疼痛管理有关,症状控制和疼痛管理有助于广泛的生活质量改善。疼痛管理是肿瘤管理的一个重要组成部分,有益于提高患者整体机能和生活质量。
- 镇痛治疗与多种症状或症状群的管理相结合。考虑多种药物治疗的相互作用和镇痛药滥用的风险。
- 多学科团队是最佳选择 (PAIN-L);考虑早期转诊接受姑息治疗(NCCN姑息治疗指南)和心理/社会/精神疗法(NCCN癌症心理痛苦管理指南)。
- 提供/转诊接受心理社会学支持,包括情感和信息支持以及应对技能培训 (PAIN-C)。
- 根据患者明确的需求,提供可能获得的宣教材料,以改善疼痛评估、疼痛管理以及镇痛药的安全使用^b (PAIN-I)。
 - ▶ 让患者参与制定治疗计划,并设定有意义的、切合实际的期望和可衡量的目标,以便纳入患者的价值观和偏好。
- 由于疼痛具有生物心理社会性,健康不平等和健康差异会影响疼痛体验以及获得疼痛评估和治疗的机会。
- 从人文关怀的角度,解决“疼痛所致痛苦”对患者和护理人员的多层面影响。

评估

- 所有患者每次就诊时应该筛查疼痛 (PAIN-2)。
- 在可能的情况下,定期量化并记录由患者描述的疼痛强度和性质。包括患者对爆发性疼痛的报告、使用的治疗方法及其对疼痛的影响、对疼痛缓解的满意度、疼痛干预、医务人员对功能影响的评估,以及患者与疼痛治疗和护理相关的任何特殊问题。

- 如有必要,通过护理人员获取有关疼痛和对功能影响的更多信息。
- 如新发疼痛或原有疼痛加剧,则进行综合的疼痛评估,并定期对持续性疼痛进行评估 (PAIN-B)。
- 评估镇痛药滥用/流弊的风险因素。

管理/干预

- 疼痛管理的目标强调结局要达到“5A”:^d
 - 镇痛(优化镇痛)
 - 活动(优化日常生活活动)
 - 不良反应(尽量减少不良反应)(PAIN-H)
 - 异常行为(监测异常用药行为)(PAIN-G)
 - 情感(疼痛和情绪之间的关系)
- 制定治疗方案时要考虑药物的可及性和成本。
- 预防镇痛药的副作用(尤其是便秘)至关重要。
- 对于急性、重度疼痛或疼痛危象,考虑住院治疗或住院临终关怀。
- 定期给予镇痛药或使用长效镇痛药治疗持续性癌痛,以及使用补充剂量短效镇痛药治疗爆发性/操作性/偶发性疼痛。
- 对于癌症幸存者的慢性疼痛,参阅NCCN生存指南。

重新评估

- 在指定的时间间隔进行疼痛重新评估,确保镇痛治疗提供最大获益且不良反应最小,并遵守治疗计划。
- 根据需要,鼓励患者报告两次访视期间的持续性疼痛评估结果。

^a Raja SN, et al. Pain 2020;161:1976-1982.

^b Bennett MI, et al. Pain 2019;160:38-44.

^c 癌痛和癌症相关疼痛这两个术语可以互换使用。

^d 联合委员会。新修订版疼痛评估和管理标准。2018. <https://www.jointcommission.org/resources/patient-safety-topics/pain-management-standards-for-accredited-organizations/>.

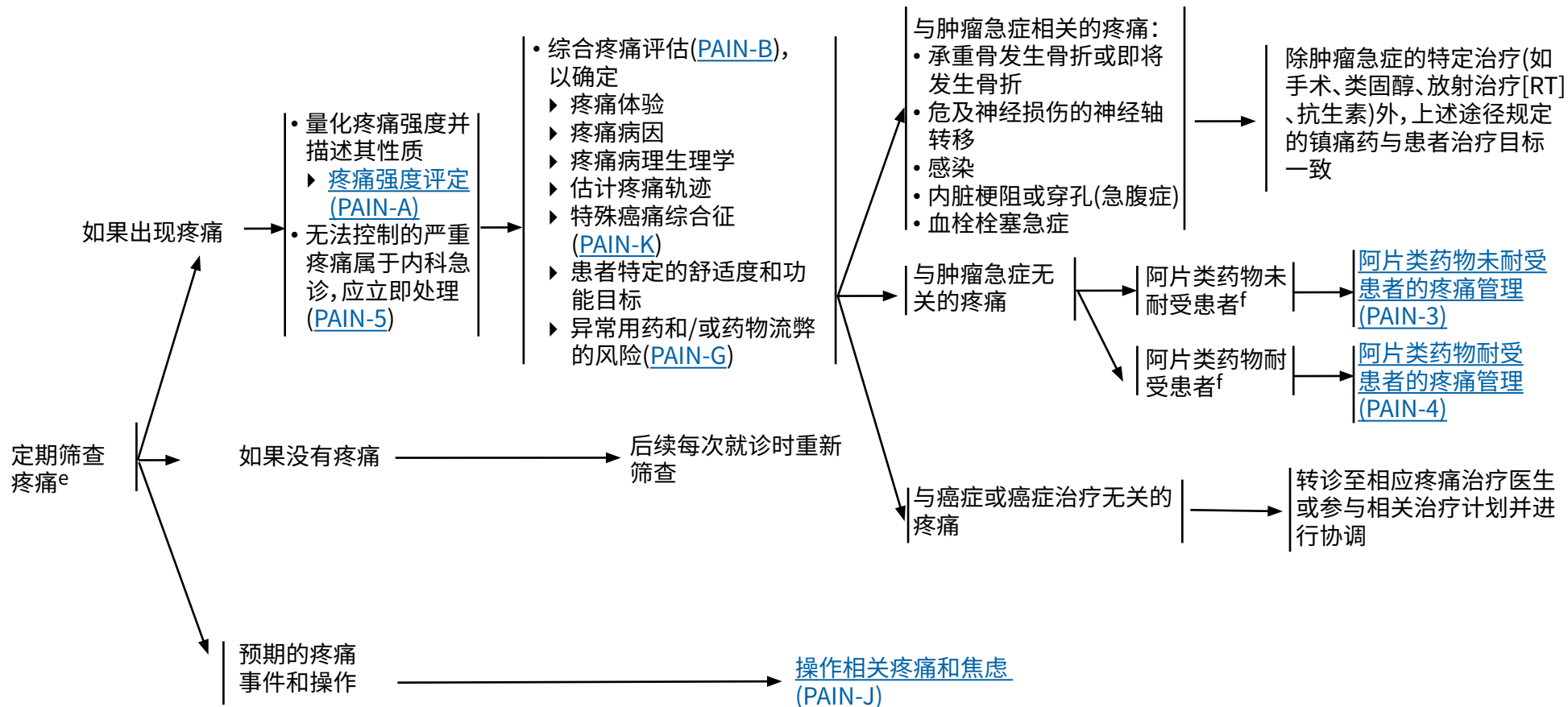
注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

[全面筛查PAIN-2](#)

全面筛查

评估

疼痛管理



^d 对于癌症幸存者的慢性疼痛, 参阅[NCCN生存指南](#)。

^f 阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者, 因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确定为每天接受至少25 μg/h芬太尼贴剂或每天至少服用60 mg吗啡或每天至少口服30 mg羟考酮或每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等镇痛剂量的另一种阿片类药物, 持续用药一周或更长时间。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛强度

阿片类药物未耐受患者的疼痛管理^f

疼痛强度评定
(PAIN-A)

一般原则
癌痛管理原则
(PAIN-1)

- 优化疼痛管理疗法,以改善患者功能并实现患者的护理目标
- 根据疼痛诊断 (PAIN-K)、合并症、安全性、潜在药物相互作用、预期的疼痛轨迹、药物可及性、费用/经济负担选择最合适的镇痛方案
- 镇痛方案可能包括阿片类药物 (PAIN-G)、对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药 (NSAIDs) (PAIN-E) 和/或辅助镇痛药 (PAIN-F)
 - ▶ 如果疼痛持续,考虑定期使用镇痛药
- 预测和治疗镇痛药的不良反应,包括阿片类药物引起的便秘 (PAIN-H)
- 提供心理社会支持 (PAIN-C)
- 对患者和家属/照护人员进行宣教 (PAIN-I)
- 优化综合干预 (PAIN-D) 和多学科护理 (PAIN-L)

每次就诊时根据需
要重新评估疼痛,以
实现患者特定的舒
适度、功能和安全性
目标

持续治疗
(PAIN-6)

轻度疼痛

- 参阅上文一般原则
以及
- 首先考虑非阿片类药物和辅助疗法,除非由于不良反应、潜在药物相互作用或合并症而禁用 (PAIN-G)

中度/重度疼痛

- 请参阅上文一般原则
以及
- 适当使用非阿片类药物和辅助疗法,并按需使用短效阿片类药物 (PAIN-G)
- 根据需要开始使用短效阿片类药物,并每3-4小时进行一次剂量滴定^{g,h}(PAIN-G, 10/21)
 - ▶ 吗啡5 mg(溶液)或即释 (IR) 制剂7.5 mg(15 mg片剂,半片)
 - ▶ 氢吗啡酮2 mg口服 (PO)
 - ▶ 羟考酮IR 2.5~5 mg,联用或不联用对乙酰氨基酚325 mgⁱ
 - ▶ 氢可酮5 mg联合对乙酰氨基酚325 mgⁱ
 - ▶ 对于体弱或年老的患者,可考虑半片用于低剂量滴定
- 如果一直需要每天接受多剂短效阿片类药物治疗,则可根据预期的疼痛轨迹和(如合适),考虑在每日总剂量的基础上加用长效阿片类药(也适用于PAIN-4)

- 根据需要进行进一步剂量滴定
- 如果疼痛稳定,参阅持续治疗 (PAIN-6)
- 如果疼痛控制不充分,通过综合疼痛评估 (PAIN-B) 重新做出最可能的诊断
- 考虑疼痛专科和/或姑息治疗咨询 (PAIN-L)
- 如果出现剂量限制性不良反应,考虑轮换阿片类药物

重度疼痛/疼痛
危象

对于急性、重度疼痛或疼痛危象,考虑住院治疗或住院临终关怀,以实现患者特定的舒适度和功能目标 (PAIN-5)

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

脚注参阅PAIN-3A



脚注

- f 阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者,因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确认为每天接受至少25 µg/h芬太尼贴剂或每天至少服用60 mg吗啡或每天至少口服30 mg羟考酮或每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等镇痛剂量的另一种阿片类药物,持续用药一周或更长时间。
- g 在极少数情况下,阿片类药物未耐受患者也可以选择缓释型阿片类药物。
- h 在一些特定的况下,可能有指征需要更频繁地给药。
- i [非阿片类镇痛药\(非甾体抗炎药\[NSAIDs\]和对乙酰氨基酚\)处方\(PAIN-E\)](#)。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛强度

阿片类耐受患者的疼痛管理^f

疼痛强度评定 (PAIN-A)

一般原则 癌痛管理原则 (PAIN-1)

- 优化疼痛管理疗法, 以改善患者功能并实现患者的治疗目标
- 根据疼痛诊断 (PAIN-K)、合并症、安全性、潜在药物相互作用、预期的疼痛轨迹、药物可及性和费用/经济负担选择最合适的镇痛方案
- 镇痛方案可能包括阿片类药物 (PAIN-G)、对乙酰氨基酚、NSAIDs (PAIN-E) 和/或辅助镇痛药 (PAIN-F)
 - ▶ 如果疼痛持续, 考虑定时使用镇痛药
- 预测和治疗镇痛药的不良反应, 包括阿片类药物引起的便秘 (PAIN-H)
- 提供心理社会支持 (PAIN-C)
- 对患者和家属/照护人员进行宣教 (PAIN-I)
- 优化综合干预 (PAIN-D) 和多学科护理 (PAIN-L)

每次就诊时根据需
要重新评估疼痛, 以
实现患者特定的舒
适度、功能和安全性
目标

持续治疗
(PAIN-6)

轻度疼痛

- 请参阅上文一般原则
以及
- 非阿片类药物和辅助疗法, 除非由于不良反应、潜在药物相互作用而禁用 (PAIN-G)
- 重新评估对阿片类药物的需求并酌情降低剂量 (PAIN-G, 3/21)

中度/重度疼痛

- 请参阅上文一般原则
以及
- 适当使用非阿片类药物和辅助镇痛药物, 并在必要时使用短效阿片类药物。 (PAIN-G)
- 短效阿片类药物剂量滴定(剂量可能需要提高30%~100%)(PAIN-5)
- 如果一直需要每天接受多剂短效阿片类药物治疗, 则可根据预期的疼痛轨迹, 考虑在每日总剂量的基础上加用长效阿片类药物或提高长效阿片类药物剂量

- 根据需要进行进一步剂量滴定
- 如果疼痛程度稳定, 参阅持续治疗 (PAIN-6)
- 如果疼痛控制不充分, 通过综合疼痛评估 (PAIN-B) 重新做出最可能的诊断
- 考虑疼痛专科和/或姑息治疗科咨询 (PAIN-L)
- 如果出现剂量限制性不良反应, 考虑轮换阿片类药物

重度疼痛/疼痛 危象

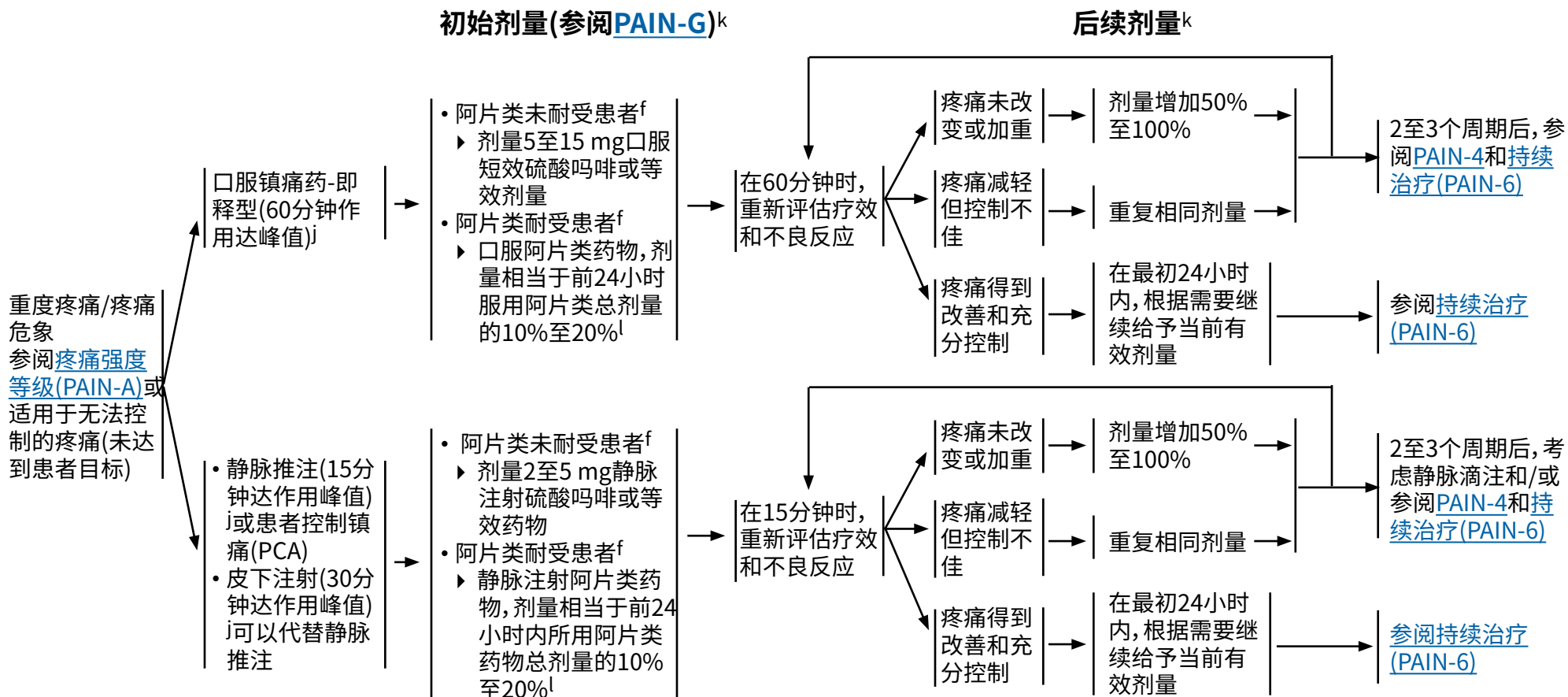
对于急性、重度疼痛或疼痛危象, 考虑住院治疗或住院临终关怀, 以实现患者特定的舒适度和功能目标 (PAIN-5)

^f 阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者, 因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确定为每天接受至少25 μg/h芬太尼贴片或每天至少服用60 mg吗啡或每天至少口服30 mg羟考酮或每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等镇痛剂量的另一种阿片类药物, 持续用药一周或更长时间。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛危象管理

监测急性和慢性不良反应。参阅[阿片类药物不良反应管理\(PAIN-H\)](#)



^f 阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者,因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确定为每天接受至少25 μg/h芬太尼贴片或每天至少服用60 mg吗啡或每天至少口服30 mg羟考酮或每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等效镇痛剂量的另一种阿片类药物,持续用药一周或更长时间。

^j 口服或静脉/皮下给药途径的偏好可能因治疗地点而异。

^k 对于有危险因素的患者,如肾/肝功能下降、慢性肺病、上呼吸道损害、睡眠呼吸暂停和体能状态不佳等,应谨慎给药和滴定。

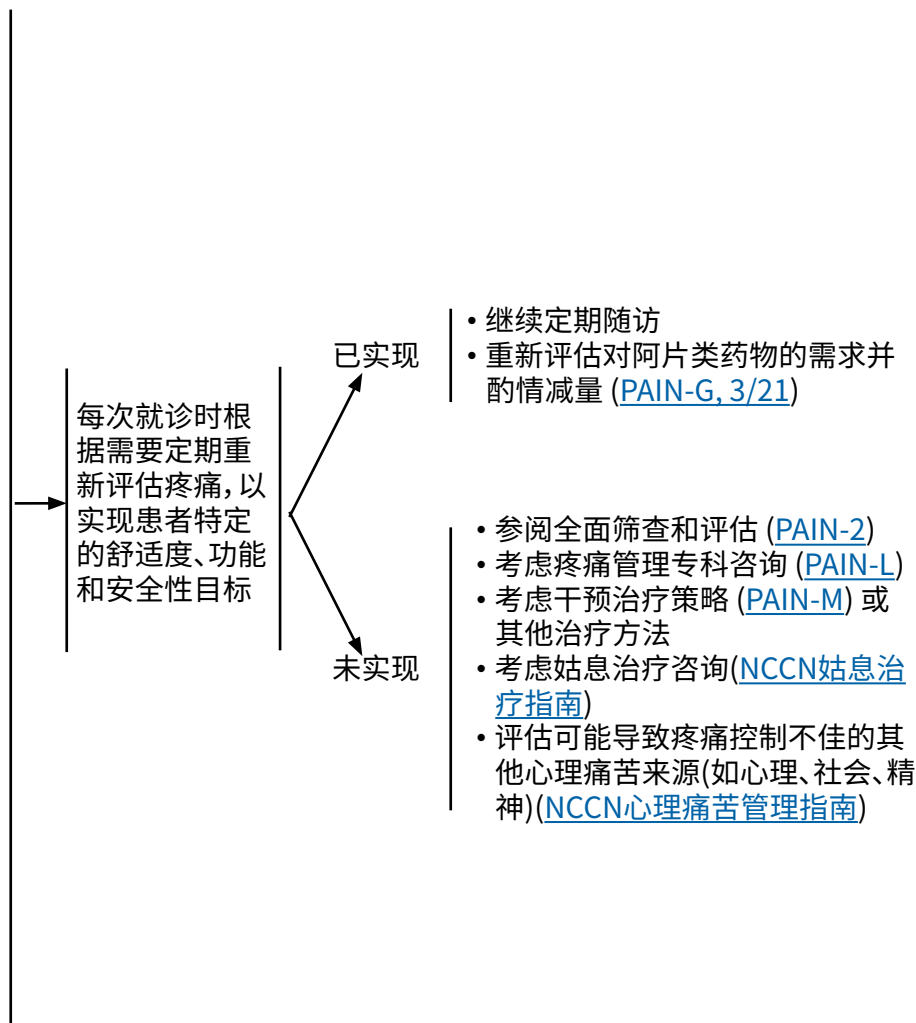
^l 不包括经粘膜芬太尼给药。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

持续治疗(疼痛得到合理控制后)

- 如适用, 将胃肠外阿片类药物用药转换为口服/经皮用药(如可行), 包括急救剂量的缓释或长效药物(剂量换算详细信息, 参阅[PAIN-G](#))
 - ▶ 如可行, 简化镇痛方案以提高患者的依从性。
- 制定定期随访计划, 以监测疼痛治疗效果
 - ▶ 在每次门诊就诊期间或住院期间至少每天一次评估疼痛, 或者基于以下情况更频繁地评估疼痛:
 - ◇ 患者的状况, 包括镇痛治疗的不良反应
 - ◇ 机构标准
 - ◇ 法规要求
- 监测处方镇痛药的使用情况, 尤其是有药物滥用/流弊或认知功能障碍风险因素或既往出现上述情况的患者
- 提供书面随访疼痛计划, 包括处方药物 ([PAIN-I](#))
- 在转院期间, 确保治疗的连续性
 - ▶ 如需要, 与患者的药剂师和保险公司合作
 - ▶ 明确将由哪位临床医生为患者开具其持续使用的镇痛药, 并确保患者获得了处方医生的联系方式
 - ▶ 确保镇痛药可以获得且供应充足
- 清除制度障碍, 并根据需要动员社会服务机构提供援助
 - ▶ 镇痛药费用/药房保险覆盖范围
 - ▶ 镇痛药的可及性
 - ▶ 当地法律/法规
- 告知患者以下事项的重要性:([PAIN-I](#))
 - ▶ 遵循记录的疼痛计划
 - ▶ 安排并按时进行门诊访视
 - ▶ 如疼痛加剧或不良反应未得到充分控制, 联系临床医生, 包括下班后提供协助以促进镇痛药剂量滴定
 - ▶ 安全处理、储存和处置止痛药
 - ▶ 考虑使用疼痛日记来促进患者和医务人员之间的沟通
- 根据当前疾病和可用疗法重新评估以患者为中心的治疗目标
- 保持沟通并考虑转诊至疼痛/姑息治疗专科医生和相关医务人员, 特别是在转院期间([NCCN姑息治疗指南](#))

治疗目标



注:所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛强度评定

- 疼痛强度评定量表可作为全面筛查和综合疼痛评估的一部分。至少应询问患者“当前”疼痛，以及过去24小时内“最严重”疼痛、“平均”疼痛和“最轻”疼痛的程度。对于每个疼痛强度等级，使用下面的任一量表。
- 对于综合评估，还包括“过去一周最严重的疼痛”、“休息时的疼痛”和“运动时的疼痛。”有关更多详细信息，参阅[综合疼痛评估\(PAIN-B\)](#)。

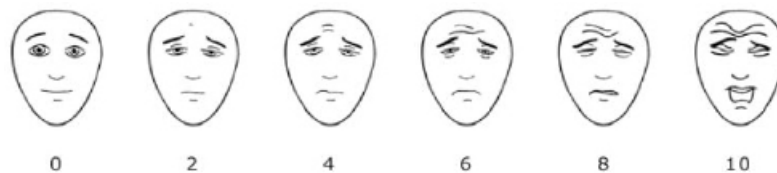
表1:数字评定量表

- 口头：“从0(无疼痛)到10(您能想象的最严重疼痛)，哪个数字描述了您的疼痛？”
- 书面：“圈出描述您疼痛的数字。”

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
无疼痛 您能想象的最严重疼痛

分类量表：“哪个词最能描述您的疼痛？”
无(0) 轻度(1-3) 中度(4-6) 重度(7-10)

表2:面部疼痛评定量表-修订版^{1,2}



说明：

“这些面部表情显示了疼痛强度。这张面部表情(最左边的)显示没有疼痛。这些面部表情显示出越来越严重的疼痛(从左到右)，直至最右边的面部表情—显示出非常剧烈的疼痛。指出显示您疼痛强度(现在)的面部表情”

¹ Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, et al. The Faces Pain Scale - Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93:173-183. FPS-R © 2001, International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

² Ware LJ, Epps CD, Herr K, Packard A. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults. Pain Manag Nurs 2006;7:117-125.

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN认为，对于任何癌症患者而言，最佳的治疗就是参加临床试验，特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛强度评定

无法进行口头表达的患者的疼痛评估³

- 由于认知或生理问题患者无法口头表达疼痛强度是疼痛评估和管理的一个主要障碍。因此，美国疼痛治疗护理学会 (www.aspmn.org) 制定了一份立场声明和临床实践建议，可协助临床医生解决在护理此类患者时遇到的困难。
- 在没有自我报告的情况下，行为观察是评估疼痛的一种有效方法，但要明白有些行为也可能源自其他心理痛苦来源，例如情绪压力或谵妄，这可能会使评估变得复杂 ([NCCN 心理痛苦管理指南](#))。在做出疼痛治疗决策时必须考虑潜在原因和行为背景。
- 建议采取多管齐下的方法，包括直接观察、家属/护理人员的意见以及对止痛药或非药物干预的反应评估。
- 对于患有晚期痴呆的患者，建议对目前已发布的工具进行全面审查，包括可在 https://prc.coh.org/pain_assessment_new.asp 上找到的工具。
- 对于插管和/或昏迷的患者，已在特定情况下测试了疼痛评估工具，包括但不限于
 - ▶ 在重症监护成人患者中测试的行为疼痛量表 (BPS): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801819>⁴
 - ▶ 在重症监护成人患者中测试的重症监护疼痛观察工具 (CPOT): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17575489>⁵
- 鼓励临床医生关注当前研究，了解有关自我报告困难患者的疼痛评估策略和工具的新发展。
- 应记录替代评估方法和相应依据，以促进相应的随访和重新评估。

文化和语言评估^{6,7}

- 医务人员应意识到文化和语言多样性在全面筛查和综合疼痛评估期间的影 响，并使用经过培训的口译员以及符合相应文化和语言的宣教材料。

³ Herr K, Coyne P, Key T, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: Position statement with clinical practice recommendations. Pain Manag Nurs 2006;7:44-52.

⁴ Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med 2001;29:2258-2263.

⁵ Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. Clin J Pain 2007;23:497-505.

⁶ Al-Atiyyat HNM. Cultural diversity and cancer pain. J Hosp Palliat Nurs 2009;11:154-164.

⁷ Ezenwa MO, Ameringer S, Ward SE, Serlin RC. Racial and ethnic disparities in pain management in the United States. J Nurs Scholarsh 2006;38:225-233.

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为，对于任何癌症患者而言，最佳的治疗就是参加临床试验，特别鼓励患者参与临床试验。

综合疼痛评估

- 患者自我报告的疼痛是治疗的标准。如果患者无法口头报告疼痛,则应采用替代方法来获得疼痛评定和反应 ([PAIN-A, 2/2](#))。
- 综合疼痛评估的目标是找到疼痛的原因并确定最佳治疗方法。根据疼痛的病因和特点、疼痛轨迹、患者的临床状况以及以患者为中心的护理目标进行个性化疼痛治疗。
- 应调查疼痛的病因和病理生理因素,包括病史(包括心理社会因素)、体格检查、实验室检查和影像检查。
 - ▶ 病因因素可能包括癌症本身、癌症治疗(即化疗、放疗、手术切除)或手术,以及偶发性或急性或慢性非癌性疼痛(例如关节炎)。
 - ▶ 病理生理因素可能包括伤害性、神经性、内脏性、情感性、行为性和认知性因素。
- 疼痛体验
 - ▶ 疼痛部位、牵涉模式和放射痛情况
 - ▶ 强度 [[疼痛强度评定 \(PAIN-A\)](#)]
 - ◇ 过去24小时:最严重和最轻微的疼痛以及目前的疼痛
 - ◇ 休息和运动时
 - ▶ 活动干扰 [[疼痛测量的影响 \(PAIN-B, 3/3\)](#)]
 - ◇ 日常活动、情绪、行走能力、工作能力、人际关系、睡眠、食欲和生活兴趣
 - ▶ 时间:发作、持续时间、过程、持续性或间歇性
 - ▶ 描述或性质
 - ◇ 酸痛、刺痛、搏动性疼痛或压迫性痛,通常为皮肤、肌肉和骨骼躯体疼痛
 - ◇ 咬蚀样痛、绞痛、酸痛或剧烈疼痛,通常为器官或脏器的内脏性疼痛
 - ◇ 烧灼样痛、麻刺感、电击样疼痛,通常为神经损伤引起的神经病理性疼痛
 - ▶ 加重和缓解因素
 - ▶ 当前其他症状;症候群
 - ▶ 当前的疼痛管理计划,包括药物治疗和非药物治疗。如果使用药物治疗,请确定:
 - ◇ 包括哪些药物,是处方药和/或非处方药 (OTC)?
 - ◇ 剂量、给药途径和频率?
 - ◇ 当前的处方医生?
- 疼痛体验(续)
 - ▶ 当前治疗的效果
 - ◇ 疼痛缓解
 - ◇ 患者遵从用药计划
 - ◇ 药物不良反应,如便秘、镇静、认知迟缓、恶心和其他
 - ▶ 爆发性疼痛是指无法通过现有疼痛治疗方案控制的发作性疼痛;请参阅爆发性疼痛, [PAIN-G, 2/21](#)。
 - ▶ 既往疼痛疗法
 - ◇ 使用原因、剂量、使用时长、缓解情况、停药原因和不良反应
 - ▶ 与疼痛相关的特殊问题
 - ◇ 疼痛对患者及其家属/护理人员的影响和导致的结果,包括患者接受的治疗或经历的其他痛苦
 - ◇ 患者和家属/护理人员对疼痛和止痛药的认识和信念
 - ◇ 对疼痛、疼痛表达和治疗的文化信仰
 - ◇ 精神、宗教因素和存在主义困扰
 - ◇ 患者对疼痛管理的目标和期望
 - ◇ 评估综合疗法的使用情况 ([PAIN-D](#))
 - ◇ 筛查潜在的不良相互作用或影响
 - ◇ 评估镇痛药滥用/流弊和物质使用障碍的风险
 - ◇ 评估影响公平获得疼痛疗法的因素
- 滥用的潜在风险因素列表 ([PAIN-G, 4/21](#))

[返回全面筛查\(PAIN-2\)](#)

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

综合疼痛评估

- 心理社会支持 ([PAIN-H](#))([NCCN姑息治疗指南](#))
 - ▶ 患者心理痛苦([NCCN心理痛苦管理指南](#))
 - ▶ 家庭和其他支持;评估对护理人员的影响和负担并酌情推荐资源
 - ▶ 精神病史,包括患者、家属/护理人员现病史或既往病史或家族物质使用障碍病史
 - ▶ 止痛药滥用或流弊的风险因素 ([PAIN-G, 4/21](#))
 - ◇ 在开始治疗时通过详细的患者评估¹和/或筛查工具(例如, SOAPP-R,² ORT³, CAGE-AID^{4,5})以及持续镇痛药使用监测(例如COMM)⁶确定的患者、环境和社会因素(特定的筛查工具尚未在癌症治疗方面得到验证)⁷([PAIN-G, 6/21](#))
 - ▶ 疼痛治疗不充分的风险因素
 - ◇ 年龄较大、女性*或历史上被边缘化的患者;沟通障碍;物质使用障碍史;神经病理性疼痛;文化因素
- 病史
 - ▶ 肿瘤治疗包括当前和既往全身性抗肿瘤治疗、激素治疗、放疗(RT)和手术切除
 - ▶ 其他重大疾病或病症
 - ▶ 既往慢性疼痛和治疗史
- 用于评估疾病进展的临床评估、体格检查、实验室和影像学检查

* 在此页面上,“女性”一词指的是获得的该人群的数据中的出生性别。但值得注意的是,变性患者也可能面临疼痛治疗不充分的风险。

- 1 Moore TM, Jones T, Browder JH, Daffron S, Passik SD. A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among patients receiving opioids for chronic pain management. *Pain Medicine* 2009;10:1426-1433.
- 2 Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008;9:360-372.
- 3 Webster LR and Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-442.
- 4 Keall R, Keall P, Kiani C, et al. A systematic review of assessment approaches to predict opioid misuse in people with cancer. *Support Care Cancer* 2022;30:5645-5658.
- 5 Yennurajalingam S, Arthur J, Reddy S, et al. Frequency of and factors associated with nonmedical opioid use behavior among patients with cancer receiving opioids for cancer pain. *JAMA Oncol* 2021;7:404-411.
- 6 Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, et al. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: diagnostic characteristics of the current opioid misuse measure (COMM). *Pain* 2011;152:397-402.
- 7 Anghelescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG, et al. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1023-1031.

[返回全面筛查\(PAIN-2\)](#)

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

疼痛测量的影响^{8,9}

标记过去(一周/24小时)疼痛对您影响程度的数字:

1. 日常活动	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
2. 情绪	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
3. 行走能力	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
4. 正常工作(包括外出工作和家务劳动)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
5. 与他人的关系	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
6. 睡眠	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响
7. 生活兴趣	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
无影响											完全影响

⁸ Used with permission from Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: New information from multidimensional scaling. Pain 1996; 67: 267-273.

⁹ 获取完整的简明疼痛量表评估工具, 参阅 mdanderson.org/bpi.

注:所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验:NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

心理社会支持

总纲

- 由于癌症相关疼痛和相关症状的复杂性,医护人员应在临床管理中预测到患者和家属对心理支持和健康宣教的需求。(参阅PAIN-I)。
- 评估每位患者对心理社会支持的需求是疼痛综合评估的重要组成部分。(参阅PAIN-B)。

支持

- 告知患者和家属/护理人员,对疼痛的情绪反应是正常的,其应该作为疼痛治疗的一部分进行评估和治疗。
- 向患者和家属/护理人员提供情感支持,认识到疼痛是一个需要解决的问题。
- 根据需要,协助患者获得治疗。
- 表明你将作为团队的一部分与患者和家属/护理人员一起解决疼痛问题。
- 与患者沟通治疗计划以及可能的疗效情况。
- 表明你将致力于帮助疼痛管理的态度。
- 告知患者和家属/护理人员,将持续性地参与管理疼痛和其他症状的工作。
- 评估肿瘤疼痛对家属和其他重要人员的影响;提供必要的宣教和支持。
- 口头重复你的关心和将要采取的行动计划。
- 考虑转诊给精神科医生。(参阅NCCN心理痛苦管理指南)。

患者技能培训

- 教授应对技能(与适当的镇痛治疗结合使用,而不是代替镇痛治疗),以缓解疼痛,增强个人控制感,并侧重于提高生活质量。
 - ▶ 考虑转诊给专业心理治疗医生,其接受过以下任一领域的培训:认知行为疗法(CBT)、催眠疗法、生物反馈疗法和正念减压疗法(MBSR)。
 - ▶ 急性疼痛的应对技能,包括呼吸练习和分散注意力的技术。
 - ▶ 慢性疼痛(非疼痛急症)的应对技能,包括以上所有技能,加上放松技巧、引导性想象法、分级任务分配、最大限度地发挥功能的催眠疗法、认知重建和行为激活。
 - ▶ 提供有关如何鼓励自信的培训,以最大限度地提高生活质量。
- 告知患者和家属/护理人员,在疼痛管理中,需要团队协作来综合评估和疼痛治疗。团队成员可能包括:肿瘤科医生、护士、姑息治疗临床医生、整合医学临床医生、物理治疗医生、神经科医生、心理医生、社会工作者、精神病医生、物理治疗医生和精神咨询医生。参阅[患者和家属/护理人员宣教\(PAIN-I\)](#)。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

综合干预措施

在肿瘤疼痛管理中,综合干预与药物干预相结合是非常必要的。综合干预措施在脆弱人群(如体弱者、老年人)中可能特别重要,因为在这些人群中,标准药物干预措施可能耐受性较差或患者更倾向于非药物治疗。综合干预治疗强调了团队协作在疼痛管理的必要性,这其中包含了更多的治疗方法。[\(PAIN-L\)](#)

通过认知、物理或干预方式可能缓解疼痛或改善功能:

• 认知方式

- ▶ 认知行为疗法(CBT), 认知重建
- ▶ 正念减压疗法(MBSR)
- ▶ 意象
- ▶ 催眠疗法
- ▶ 生物反馈疗法
- ▶ 接受性培训
- ▶ 分散注意力训练
- ▶ 放松训练
- ▶ 积极应对训练
- ▶ 分级任务分配、设定目标、调整进度和确定优先级
- ▶ 行为激活

• 营养方式

- ▶ 营养咨询
- ▶ 饮食建议
- ▶ 对草药、植物和膳食补充剂进行评估和宣教

• [精神护理\(NCCN心理痛苦处理指南\)](#)

• 物理模式

- ▶ 上下床,洗浴、行走等日常活动的支持
- ▶ 体位指导
- ▶ 治疗性训练和适应性训练的指导
- ▶ 保持体能、活动节奏
- ▶ 按摩
- ▶ 热敷和/或冷敷
- ▶ 经皮神经电刺激(TENS)
- ▶ 针灸、电针或指压疗法
- ▶ 超声波治疗

• [参阅干预策略\(PAIN-M\)](#)

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

非阿片类镇痛药(非甾体类抗炎药 [NSAIDs] 和对乙酰氨基酚)处方

对乙酰氨基酚

- 对乙酰氨基酚-肝功能正常的成人患者:每4小时650 mg或每6小时1 g(最多4 g/天)。老年患者或长期用药者:为避免肝毒性,每日最大剂量应限制为≤3 g。
- 对乙酰氨基酚具有肝毒性,应慎用,且不可与阿片类-对乙酰氨基酚复合制剂类药物联合使用,以防止对乙酰氨基酚过量。
- 有关对乙酰氨基酚不良反应和给药的最新信息,请访问FDA网站 (www.fda.gov)
- 考虑患者可能额外使用了对乙酰氨基酚OTC药物。
- 对乙酰氨基酚可能影响免疫疗法的疗效,因此,在免疫治疗中应慎用对乙酰氨基酚。¹
- 需注意,免疫功能低下患者有发热症状被掩盖的风险。

NSAIDs

- NSAIDs应慎用,尤其是长期使用,因为许多癌症患者发生肾、胃肠道(GI)(即上消化道手术、RT)或心脏毒性;血小板减少症;或出血性疾病风险较高 ([PAIN-E 2/2](#))。
 - ▶ 如果确定NSAIDs具有镇痛作用,则应与其他肿瘤疗法协调使用,以避免非预期不良反应风险。
 - ▶ FDA提醒道,使用NSAIDs会增加心脏病发作或卒中的风险(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>)。
- 请注意,合用NSAIDs会增加化疗(尤其是血管生成抑制剂)潜在副作用的发生风险,例如血液学(即血小板减少症、凝血病)、肾、肝和心血管毒性。
- 对于部分患者来说,阿片类镇痛药可能是替代NSAIDs的一种安全有效的镇痛药。
- 使用患者之前发现有效且耐受性良好的任何NSAIDs;否则,考虑使用最大剂量的布洛芬。应使用最短疗程、最低有效剂量的NSAID,同时制定更安全的长期疼痛管理策略。
 - ▶ 布洛芬,每次400~800 mg,每日4次(每日最大剂量=3200 mg);或萘普生,每次220-500 mg,每日2~3次(每日最大剂量1500 mg)。如果需要,可考虑短期使用酮咯酸,每6小时静脉注射15~30 mg,最多使用5天。
 - ▶ 不抑制血小板聚集的药物:
 - ◇ 非乙酰水杨酸(如双水杨酸酯),2-3 g/天,分2次或3次给药;水杨酸镁,OTC
 - ◇ 塞来昔布(选择性COX-2抑制剂)最高剂量200 mg/每日两次
- 考虑外用NSAIDs药物治疗外周关节疼痛,该方案具有全身吸收较少的优势-1%双氯芬酸凝胶,每天4次;或1.3%双氯芬酸贴剂,1-2贴/天。

[NSAIDs和毒性
\(PAIN-E, 2/2\)](#)

¹ Bessede A, Marabelle A, Guégan JP, et al. Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients. Ann Oncol 2022;33:909-915.

注:所有建议均为2A类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

非阿片类镇痛药(非甾体类抗炎药[NSAIDs] 和对乙酰氨基酚)处方

NSAIDs和毒性

• 监测NSAID毒性

- ▶ 基线血压、血尿素氮 (BUN)、肌酐、肝功能检查(即碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶 [LDH]、血清谷氨酸-草酰乙酸转氨酶 [SGOT]、血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶 [SGPT]) 和全血细胞计数 (CBC)。根据临床指征重复进行这些评估。
- NSAIDs进一步用药注意事项
 - ▶ 如果连续使用两种NSAIDs均无效, 则使用其他镇痛方法。
 - ▶ 如果某种NSAID有效, 但治疗受到了某些不被认为是严重的毒性的限制, 可以考虑试用另一种NSAID。
 - ▶ 如果全身用药不可行, 考虑外用NSAIDs制剂代替口服NSAIDs。
 - ▶ 抗癌治疗的毒性可能会增加抗炎治疗的风险。

心脏毒性

- 高风险患者: 有心血管病史或有心血管疾病或心血管疾病并发症风险。²
- NSAIDs与预防性阿司匹林合用可能会降低阿司匹林的有效性。因此, 建议避免合用或使用单药以避免上述影响。
- 治疗: 如发生充血性心力衰竭或高血压加重或恶化, 则停用NSAID。所有NSAIDs均具有心脏毒性。

血液学毒性

- NSAIDs与抗凝剂处方药(如华法林或肝素)合用可能会显著增加出血性并发症的风险。
- 避免在预防性或治疗性抗凝治疗期间合用口服NSAIDs。塞来昔布或外用NSAIDs(如双氯芬酸凝胶或贴剂)可能对此类人群有效。

肾毒性

- 高风险患者: 年龄>60岁、体液失调、多发性骨髓瘤、糖尿病、间质性肾炎、乳头坏死、合用其他肾毒性药物(包括环孢菌素、顺铂)和经肾脏排泄的化疗药物。
- 治疗: 如肾功能恶化或发生高血压或高血压恶化, 则重新评估NSAID用药情况。
- 所有NSAIDs(包括COX-2抑制剂)全身给药均可产生肾毒性。

GI毒性

- 高风险患者: 年龄>60岁、有消化性溃疡病史或大量饮酒史(每天3杯或以上的含酒精饮料)、主要器官功能障碍(包括肝功能障碍)、长期服用高剂量NSAIDs、合用类固醇、每日服用心脏保护剂量的阿司匹林、以及合用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)抗抑郁药。
- 治疗:
 - ▶ 如患者出现胃部不适或恶心, 考虑停用NSAIDs, 并加用质子泵抑制剂, 或改用选择性COX-2抑制剂。COX-2抑制剂的胃肠道不良反应发生率较低, 且不会抑制血小板聚集; 但尚未证明肾脏不良反应是否较少。
 - ▶ 为预防NSAIDs引起的消化性溃疡, 可考虑加用米索前列醇或质子泵抑制剂。如果患者出现胃肠道消化性溃疡或胃肠道出血, 则停用NSAIDs。
 - ▶ 如果肝功能指标升高至正常值上限的1.5倍, 停用NSAIDs。

² Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2007;115:1634-1642.

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

神经病理性疼痛的辅助镇痛药 (抗抑郁药、抗惊厥药和外用药物)

辅助镇痛药的使用原则

- 抗抑郁药和抗惊厥药是治疗癌症相关神经病理性疼痛的一线辅助镇痛药。
- 这些药物还可以与阿片类药物联用,用于疼痛无法得到充分控制的患者。
- 在癌症人群中使用辅助镇痛药的依据,通常基于非癌痛(非恶性疼痛)治疗指南或临床经验。
- 对疼痛性质的评估是非常必要的,因为大多数辅助镇痛药更有可能对神经病理性疼痛有效。
- 与阿片类药物一样,辅助镇痛药的有效性受神经病理性疼痛的病因和患者的个体差异影响。某一种药物无法控制疼痛并不意味着这所有的药物都不起作用。
- 药物选择还需考虑其他症状和合并症。例如,镇静药物可能对失眠患者有帮助。
- 患者宣教应强调治疗需经过反复试错,以免患者失去治疗信心。
- 可以增加剂量,直至达到镇痛效果、出现无法控制的不良反应或达到常规最大剂量。
- 有关大麻素和医用大麻的信息,参阅[讨论](#)。
- 还应与患者讨论辅助镇痛药的预期起效时间。

[用于神经病理性疼痛的辅助镇痛药
示例\(PAIN-F, 2/2\)](#)

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

神经病理性疼痛的辅助镇痛药 (抗抑郁药、抗惊厥药、外用药和皮质类固醇)

辅助镇痛药用药示例

- 根据非癌性神经病理性疼痛管理外推
- 抗抑郁药和抗惊厥药常作为辅助镇痛药与阿片类药物联用, 治疗神经病理性疼痛。

抗惊厥药:常作为辅助镇痛药与阿片类药物联用, 治疗神经病理性疼痛。

• 抗惊厥药示例:

- ▶ 加巴喷丁-起始剂量为每晚100~300 mg, 增加至每天900~3600 mg, 每天分2~3次给药。每3天可增加50%~100%的剂量。老年人或身体虚弱患者需要较慢的剂量滴定。肾功能不全患者需要调整剂量。
- ▶ 普瑞巴林-起始剂量为75 mg, 每天两次, 每3天增加50%~100%的剂量, 直至每日最大剂量为600 mg。老年人或身体虚弱患者需要较慢的剂量滴定。肾功能不全患者需要调整剂量。与加巴喷丁相比, 普瑞巴林能更有效地通过胃肠道吸收。
- ▶ 考虑使用其他抗惊厥药物, 其中许多药物显示对非癌性神经病理性疼痛有效。

抗抑郁药:镇痛效果并不依赖于其抗抑郁活性。有效镇痛剂量1)可能低于治疗抑郁所需的剂量; 2)镇痛缓解起效时间可能早于抗抑郁作用的起效时间。

- 常作为辅助镇痛药与阿片类药物联用, 治疗神经病理性疼痛。
- 注意药物相互作用, 特别注意含5-羟色胺的药物, 因为存在发生5-羟色胺综合征的风险。
- 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)(肾功能和/或肝功能不全患者需要调整剂量):
 - ▶ 度洛西汀-起始剂量每日20~30 mg; 1周后, 在可耐受的情况下, 根据需要/耐受特征增加至每天60 mg(剂量高至每天120 mg可能对情绪障碍有效)(有数据支持使用度洛西汀治疗化疗引起的周围神经病变)
 - ▶ 文拉法辛-起始剂量为每天37.5 mg, 根据需要每4天增加一次剂量, 最高可达每天75~225 mg(剂量必须为每天至少150 mg才能达到SNRI效果/镇痛

作用)。

- 三环类抗抑郁药 (TCAs)(例如阿米替林、丙咪嗪、去甲替林、地昔帕明)
 - ▶ 传导异常(包括QTc延长)或缺血性心脏病患者应慎用TCAs。
 - ▶ 老年人应慎用TCAs, 因其会增加跌倒、意识模糊和抗胆碱能不良反应的风险。
 - ▶ 从低剂量开始, 如果耐受, 每5~7天增加一次剂量(例如, 去甲替林和地昔帕明起始剂量为每晚10~25 mg, 增加到每晚50~150 mg)。叔胺类药物(即阿米替林、丙咪嗪)可能更有效, 但仲胺类药物(即去甲替林、地昔帕明)耐受性更好。阿米替林和丙咪嗪更容易出现镇静、口干和排尿缓慢等抗胆碱能不良反应。

外用药物:局部起作用, 可作为辅助镇痛药与阿片类药物、抗抑郁药和/或抗惊厥药联用。

• 外用药剂示例:

- ▶ 利多卡因贴剂 - 5% - 每天贴于疼痛部位; 全身吸收极少。持续贴于特定部位随时间推移可能会增加皮肤损伤的风险。
- ▶ 外用NSAIDs - 参阅[PAIN-E 1/2](#)

皮质类固醇:通常是地塞米松(因为盐皮质激素作用较小)。这些药物的半衰期较长, 因此可以每天一次用药, 但最好在早上用药, 因为这些药物具有兴奋作用, 早上用药可以防止夜间失眠。当累及神经结构或骨骼时, 对急性疼痛危象的治疗有效。长期用药的不良反应显著。

注: 一些SSRI和SNRI抗抑郁药可能会抑制他莫昔芬转化为其活性代谢物, 从而降低他莫昔芬的有效性。参阅[讨论](#)。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

• 一般原则	PAIN-G 1/ 21
• 阿片类药物维持治疗原则	PAIN-G 2/ 21
• 阿片类药物减量原则	PAIN-G 3/ 21
• 阿片类药物和风险评估及防治策略(REMS)	PAIN-G 4/ 21
• 表1: 阿片类药物滥用相关术语表	PAIN-G 5/ 21
• 长期使用阿片类药物期间的阿片类药物风险防治策略	PAIN-G 6/ 21
• 所有接受阿片类镇痛药患者的风险防治	
• 尿液药物检测	PAIN-G 7/ 21
• 表2. 基于单剂量研究的口服和静脉注射阿片类药物与吗啡相比的等效性相对药效	PAIN-G 10/ 21
• 从一种阿片类药物转换或轮替为另一种阿片类药物	PAIN-G 11/ 21
▶ 静脉注射吗啡转换为静脉注射氢吗啡酮的示例	
• 关于芬太尼透皮贴剂的一般性意见	PAIN-G 12/ 21
▶ 从一种阿片类药物转换或轮替为芬太尼透皮贴剂	PAIN-G 13/ 21
▶ 口服吗啡转换为芬太尼透皮贴剂的示例	
▶ 口服羟吗啡酮转换为芬太尼透皮贴剂的示例	
• 丁丙诺啡	PAIN-G 14/ 21
• 美沙酮	PAIN-G 17/ 21
• 混合多机制药物	PAIN-G 19/21
• 非阿片类镇痛药	

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
 临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

一般原则

- 根据临床需要和法规要求, 酌情审查处方药监测计划 (PDMP) 数据库。
- 根据法规要求记录阿片类药物和管制物质协议(如适用)。
- 建议所有接受阿片类镇痛药治疗亚急性或慢性疼痛的患者, 强烈考虑在基线(阿片类药物治疗开始前) 和治疗期间(至少每年一次) 进行UDT([PAIN-G 7/21](#))。
- 存在肾/肝功能减退、慢性肺病、上呼吸道受损、睡眠呼吸暂停和体能状态不佳等风险因素的患者, 应慎用并谨慎进行剂量滴定。
- 适当的阿片类药物剂量是在整个给药间隔内缓解患者疼痛并使其作用最大化的最低剂量, 且不会引起难以控制的不良反应。
- 一般来说, 口服途径最为常用; 不过, 也可酌情考虑其他给药途径(即静脉给药(IV)、皮下给药、直肠给药、透皮给药、经粘膜给药), 以最大限度地提高患者的舒适度(特别是在胃肠道吸收不良的情况下)。鞘内给药, 参阅[PAIN-M](#)。
- 根据过去24小时内接受的阿片类药物总剂量(全天24小时/计划和按需)计算剂量增加幅度, 并根据需要增加全天24小时剂量和按需剂量。剂量增加的速度应与症状的严重程度、预期的镇痛起效时间和持续时间以及剂量滴定过程中的监测能力有关。
 - ▶ 在开始阿片类药物治疗或进行较大幅度的剂量调整时, 应考虑密切随访。
- 根据FDA指南, 当需要更高剂量的镇痛药时, 可以将阿片类药物与其他药物(如阿司匹林或对乙酰氨基酚)复方制剂转换为单一阿片类制剂, 以优化两种药物的剂量滴定([PAIN-E](#))。
- 当常规给予稳定的药物剂量, 持续时间达到药物消除半衰期的5倍时长时, 即达到稳态药物水平。
- 如果疼痛不能得到充分控制, 并且进一步的剂量滴定受到不良反应的限制, 可以考虑阿片类药物轮换。改用不同阿片类药物的其他条件包括: 自付费用、保险目录限制, 或患者病情的变化(如吞咽困难、NPO[禁饮禁食]状态、开始管饲饮食、肾和/或肝功能)。
- 关于爆发性疼痛, 参阅[PAIN-G, 2/21](#)。
- 关于阿片类药物减量, 参阅[PAIN-G, 3/21](#)。
- 患者评估应包括异常使用止痛药的风险因素评估 ([PAIN-G, 6/21](#))。
- 针对阿片类药物的安全使用、储存和处置, 对患者和护理人员进行宣教 ([PAIN-I](#))。
- 阿片类药物与其他具有镇静作用的药物(如苯二氮卓类药物)联用时, 镇静和呼吸抑制的风险增加, 因此需谨慎联用。请参阅<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>。
- 考虑疼痛或姑息治疗咨询。参阅阿片类药物耐受患者的疼痛管理 ([PAIN-4](#))。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗和安全性

阿片类药物维持治疗原则

- 对于持续性疼痛,宜定期服用止痛药,并针对爆发性疼痛服用补充剂量。
- 在稳定剂量的短效阿片类药物基础上,加用缓释或长效制剂,为控制慢性持续性疼痛提供背景镇痛。
 - ▶ 根据预期的疼痛轨迹,转换为长效阿片类药物的初始剂量范围为每日所需剂量的50%~100%;
 - ▶ 如果使用不同剂型的长效和短效阿片类药物,必须特别注意药物之间的转换及适当的剂量。
- 使用美沙酮长效阿片类药物时,还应按需使用短效阿片类药物缓解爆发性疼痛。
- 如果患者需要持续按需使用阿片类药物或24小时阿片类药的剂量在峰值效应或给药结束时未能缓解疼痛,增加常规阿片类药物的剂量。
- 爆发性疼痛(无法控制或常规镇痛方式无法缓解的疼痛)可能需要补充剂量的镇痛药来缓解常规长效(如缓释)镇痛药无法缓解的疼痛。爆发性疼痛可进一步分为以下几类进行评价,它们对治疗有直接影响:
 - ▶ 偶发性疼痛:与特定活动或事件相关或偶发的疼痛,在预测到这些事件的情况下(例如,可能引起疼痛的物理治疗、运动或常规操作),可能通过短效阿片类药物来控制;
 - ▶ 给药间期末疼痛:常规阿片类药物给药期结束时复发的疼痛,可能通过增加常规阿片类药物的剂量或给药频率控制;
 - ▶ 无法控制的持续性疼痛:现有的常规阿片类药物通常无法控制的疼痛,可能通过调整常规阿片类药物的剂量来控制;
- 建议使用单一短效药物缓解爆发性疼痛。
- 根据需要,允许每3~4小时给予一次急救剂量的短效阿片类药物(长效或常规口服阿片类药物24小时总剂量的10%~20%)。根据需要进行急救剂量滴定。
 - ▶ 如果疼痛控制不充分,可进行剂量滴定,根据需要每小时给予一次短效阿片类药物(如果每小时一次给药需要持续超过3个周期,建议重新评估或采取其他干预措施)。
- 在阿片类耐受患者中,如果传统即释型阿片类药无法缓解短暂的偶发性疼痛且这一现象不能归因于24小时阿片类药物剂量不足,则考虑使用速效经粘膜给药的芬太尼(有多种剂型和给药系统)(处方医生和药剂师均需获得REMS认证才可向患者提供芬太尼透皮贴剂[PAIN-G, 4/21])
 - ▶ 以最低剂量开始经粘膜芬太尼(选定的制剂)给药,并进行剂量滴定至起效。请参阅特定的经粘膜药物处方信息,了解相应的给药间隔和初始给药建议。
- 持续监测患者是否出现了阿片类药物引起的不良反应,以及患者/护理人员/家属是否存在提示异常用药和/或药物流弊的阿片类药物异常使用模式 (PAIN-G, 6/21)。
- 考虑潜在的药物相互作用(讨论部分表1)。
- 肾功能不全对芬太尼透皮贴剂、美沙酮和丁丙诺啡的药理学效应很小。对于肾功能不全患者,可考虑使用这些药物。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗和安全性

阿片类药物减量原则

- 以下情况下可考虑将阿片类药物剂量降低5%~20% (<https://www.cms.gov/About-CMS/Story-Page/CDCs-Tapering-Guidance.pdf>):
 - ▶ 患者从不或很少因爆发性疼痛需要止痛药。
 - ▶ 急性疼痛事件已消退或癌症针对性治疗有效。
 - ▶ 通过使用非阿片类疼痛管理疗法可以改善疼痛控制。
- 如果患者发生了无法控制的阿片类药物相关不良反应且事件正在持续, 参阅 [PAIN-H](#)。如果疼痛为3级(轻度), 考虑将剂量降低约10%~25%, 然后重新评估。需要密切随访, 以确保疼痛不会加剧, 并且患者不会出现戒断症状。
 - ▶ 如果患者临床症状迅速恶化(例如, 由于脓毒症导致明显镇静), 可能需要暂时将阿片类药物剂量降低50%~75% ([PAIN-H 3/3](#))。
- 考虑降低阿片类药物剂量时, 回顾预期的疼痛轨迹和治疗/疼痛管理目标。
- 是否降低阿片类药物剂量, 须根据具体情况确定, 以实现患者的治疗目标并最大限度地减少戒断症状。如患者出现戒断症状, 可能需要缓慢减量。

注:所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验:NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

阿片类药物和风险评估及缓解策略 (REMS)

- 阿片类药物是治疗中度至重度疼痛的主要镇痛药，但阿片类药物对患者和社会存在风险。2021年，美国发生了106,699起药物过量死亡事件，其中80,411起涉及阿片类药物。药物中毒仍然是导致损伤相关死亡的首要原因。¹大多数患者服用的过量阿片类药物都不是医生处方的药物，而是来自朋友或家人(不是购买或盗窃)。查看[CDC药物过量死亡数据\(2022年12月\)](#)。
- 为了应对“成瘾、误用、滥用、过量和死亡公共卫生危机”，FDA针对所有强效阿片类产品制定了REMS计划。参阅[阿片类药物和风险评估与缓解策略 \(REMS\)](#)。对阿片类药物提供者和患者进行宣教是拟议的阿片类药物REMS计划的主要建议。重点内容包括：
 - ◇ 应根据患者的治疗目标，定期评估患者对阿片类药物治疗的疗效。
 - ◇ 处方医生应定期评估每例患者阿片类药物滥用/流弊相关的风险因素。
 - ◇ 处方医生应指导每例患者如何安全使用、储存和处置阿片类药物 ([PAIN-1](#))。
 - ◇ 处方医生应定期监测患者是否滥用阿片类药物。为此已经介绍了多种筛查工具，但尚未在癌症相关疼痛中进行评估。²
 - ◇ 利用州PDMP。全国州管制物质管理局协会 (<https://www.nascsa.org>) 维护州PDMP联系人数据库。
- REMS计划目前适用于所有阿片类镇痛药(<https://opioidanalgesicrems.com>)。
 - ▶ 开具经粘膜芬太尼处方产品需要注册(<https://www.tifremsaccess.com>)。
- 处方医生了解阿片类药物的使用的各种模式以发现潜在的异常行为非常重要 ([PAIN-G, 6/21](#))。
 - ▶ 非医疗用途使用镇痛药的潜在风险因素(如治疗计划所述)和/或阿片类物质使用障碍 (OUD) 风险增加的潜在风险因素包括：
 - ◇ 患者有阿片类药物的处方史、非法用药史或物质使用障碍史
 - ◇ 患者有酗酒史或有酗酒同伴
 - ◇ 患者有物质使用障碍家族史
 - ◇ 患者有精神疾病病史，包括焦虑症、抑郁症、注意缺陷多动障碍 (ADHD)、创伤后应激障碍 (PTSD)、双相障碍或精神分裂症
 - ◇ 患者如曾经是性虐待受害者，处方药滥用的风险可能增加
 - ◇ 年轻患者(<45岁)
 - ◇ 患者有违法或监禁史
- 应鼓励接受物质使用障碍治疗的患者继续治疗，疼痛管理应与物质使用障碍专科医生协调进行，并考虑转诊接受疼痛专科医生的治疗。
- 截至2023年6月27日，作为2023年综合拨款法案的一部分，缉毒局 (DEA) 要求，所有新申请或更新申请DEA注册的处方医生必须证明，其已完成总计至少8小时的OUD或其他物质使用障碍患者的治疗和全面管理培训。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN认为，对于任何癌症患者而言，最佳的治疗就是参加临床试验，特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

表1. 阿片类药物误用相关术语汇编²

成瘾	参阅药物不合理使用
化学药物的对策 ³	以非处方方式误用药物以应对与癌症诊断和治疗相关的各种紧急事件
流弊	将处方药转移给非处方患者使用
误用	无论是有意还是无意, 无论动机如何, 都属于处方药的不当使用
身体依赖	为某些药物的药理学特性, 在突然减少剂量、停药或使用拮抗剂后出现戒断综合征称之为身体依赖
假性成瘾	在疼痛未缓解的情况下发生的疼痛和本能的药物寻求行为, 当达到镇痛效果时, 这些行为会自行消退
物质使用障碍(包括阿片类物质使用障碍)	一些认知、行为和心理症状, 表明尽管存在严重的药物相关问题, 患者个人仍在继续使用该药物 ⁴
耐受	药理作用引起的一种或多种药物作用(有利或不利作用)减弱; 可能是药理学或机制所致(与认知有关)

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
 临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗和安全性

长期使用阿片类药物期间的阿片类药物风险缓解策略²

- 阿片类药物与其他具有镇静作用的药物(如苯二氮卓类药物)联用需谨慎 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>)。
- 建议在治疗之前和治疗期间进行风险评估,但目前的评估工具尚未在癌症治疗中得到验证,仍应进行临床判断。
 - ▶ [疼痛患者的筛查和阿片类药物评估修订版 \(SOAPP®-R\)](#)
 - ▶ [阿片类药物风险评估工具 \(ORT\)](#)
 - ▶ [当前阿片类药物滥用措施 \(COMM\)](#)
 - ▶ [CAGE-AID](#)
 - ▶ 综合的心理评估有助于评估物质使用障碍的风险。
- 对阿片类药物治疗的潜在风险和获益进行宣教;告知患者请勿与家人或朋友分享阿片类药物。
 - ▶ 讨论评估的目的并保证给出的回答不会妨碍接受相应的治疗。
 - ▶ 关于潜在的阿片类药物流弊和滥用,提供指导并进行宣教。
- 针对管制物质的安全使用、储存和处置进行宣教。这些干预措施有助于维护社区安全并最大限度地减少社区中阿片类药物的滥用 ([PAIN-I](#))。
 - ▶ 鼓励通过社区回收计划来处置不再需要的管制物质(如可用);否则,FDA法规建议将不再需要的阿片类药物通过马桶冲走:https://www.fda.gov/drugs/safe-disposal-medicines/disposal-unused-medicines-what-you-should-know#Flush_List

所有接受阿片类镇痛药治疗的患者风险缓解

- 根据临床需要和法规要求,适当时审查PDMP数据库
- 讨论在患者出现呼吸抑制和镇静时护理人员给予患者纳洛酮的作用,并视需要或根据当地和/或州法规的要求提供纳洛酮。
 - ▶ 确保对护理人员进行有关纳洛酮的适应证和用法的宣教(<https://store.samhsa.gov/system/files/sma18-4742.pdf>)。
 - ▶ 指导护理人员如不慎摄入纳洛酮,应拨打急救电话(911)。
 - ▶ 建议患者病情稳定后,对患者进行面对面再评估。在此期间,如仍需要补充的镇痛药,考虑降低给药剂量和频率,并评价其他起作用的呼吸抑制剂。
- 建议患者记录疼痛用药日记,记录用药剂量和/或药片数量以及用药日期和时间。
- 可以在门诊访视或居家护理/临终关怀时使用药丸计数来协助正确使用药物。

OUD高风险患者可能会通过额外的宣教和支持服务获益。行为和认知行为干预可能会提高患者实施问题解决策略的能力并减少可干预风险因素的影响。

- 如有可能,增加每周门诊就诊频率,和/或减少每次处方开具的药量。
- 考虑尽早转诊至疼痛干预治疗专科医生,以最大限度地利用非阿片类药物来控制疼痛。
- 考虑转诊至物质使用障碍专科医生等多学科团队。
- 告知OUD高风险患者,能否继续进行阿片类药物治疗取决于能否适当、安全地使用处方镇痛药。
- 考虑使用程序化电子药物分配器。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性尿液药物检测

癌痛管理中的尿液药物检测 (UDT)

一般原则

- UDT的目标是改善患者的结局和安全性。在进行UDT时必须小心谨慎,以减小检测应用/结果解读中的偏倚,避免给患者带来过重的负担(例如,经济影响、治疗延迟)和/或避免对患者的治疗产生负面影响(对非预期结果的惩罚性、判断性反应)。⁵
- 已发表的癌症患者研究通过随机UDT发现,1/4接受阿片类药物治疗的患者中,出现了一个或多个不同于处方治疗预期结果的异常结果。⁶
- 强烈建议所有接受阿片类镇痛药治疗亚急性或慢性癌痛的患者,应考虑在基线(阿片类药物治疗开始前)和治疗期间(至少每年一次)进行UDT,以帮助评估阿片类镇痛药的治疗依从性,检测非法物质使用,并识别阿片类药物的流弊。
- 如果患者出现阿片类药物滥用的风险因素,还应考虑在阿片类药物治疗期间进行UDT,作为镇痛治疗重新评估的一部分,以确保患者安全并最大限度地降低药物流弊的风险。

癌痛管理中的尿液药物筛查监测

- UDT应成为接受阿片类药物治疗亚急性和/或慢性癌痛患者的全面安全性监测计划的一部分。该计划应包括根据地方/州法律的要求定期审查州PDMP、阿片类药物处方患者协议以及阿片类药物治疗知情同意书。
- 目前发表的文献不支持基于阿片类药物风险分层问卷(即ORT、SOAPP-R)进行UDT,尤其是对于OUD患者和/或将阿片类药物用于非医疗用途(NMOU)的患者。^{7,8}因此,建议所有接受阿片类药物治疗亚急性或慢性癌症相关疼痛的患者,充分考虑在开始阿片类药物治疗之前以及在使用阿片类药物和其他管制物质治疗癌痛期间定期进行UDT。

监测局限性

- 通过UDT-免疫测定法(通常用于现场即时检测)可以识别天然存在的阿片类药物([PAIN-G 8/21](#)),例如可待因和吗啡,包括二乙酰吗啡(即海洛因);但是,除非使用特定的药物检测方法,否则无法可靠地检测到合成或半合成阿片类药物。UDT-免疫测定法也容易出现假阳性/阴性结果。
 - ▶ 如免疫测定测试出现非预期结果,处方医生应要求进行确证性测试(即气相色谱-质谱法 [GC-MS]、液相色谱-质谱法 [LC-MS])和/或获得经过认证的实验室专业人员或毒理学医师的意见(专家共识/专家意见)。
- 与免疫测定(现场即时)相比,更具特异性的质谱分析和/或定量UDT会显著增加药物成本,且结果的周转时间通常较长。
 - ▶ 保险公司可能不会全额报销尿液药物筛查检测费用,这些费用有时会转嫁给患者,造成严重的经济影响。
 - ▶ 质谱分析和定量检测可能需要1~2周的时间才能获得结果,而免疫测定结果可能在24~72小时内即可获得。
- 尿液是常规药物检测的首选途径,不过,也有其他替代途径,例如唾液、血液或血浆、毛发和汗液。对于无法提供足够尿液样本的患者来说,这些替代方案可能是一种选择,但可能无法提供相当的结果。⁹
- 对于定性或定量检测的任何非预期结果,处方医师应寻求熟悉UDT结果解读的临床药剂师、认证实验室专业人员或毒理学医师的意见。¹⁰

注:所有建议均为2A类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性尿液药物检测

尿液药物筛查测试中可能识别到的常见阿片类药物及其代谢物¹⁰⁻¹⁴

绿色(天然阿片类药物, 包括二乙酰吗啡)、黄色(半合成阿片类药物)、蓝色(合成阿片类药物)

阿片类药物	代谢物 — 通过确证性测试识别 *	检测时间 (天) †	备注
可待因	吗啡 (活性)、去甲可待因、氢吗啡酮、去甲氢可酮、氢可酮、二氢可待因、可待因-6-葡萄糖苷酸	1-4	吗啡是可待因代谢的活性 / 主要代谢物
吗啡	吗啡-6-葡萄糖苷酸 (活性)、吗啡-3-葡萄糖苷酸 (非活性)、氢吗啡酮、可待因 **	1-4	可待因是吗啡制造过程中产生的一种药物污染物
海洛因 (二乙酰吗啡)	6-单乙酰吗啡 (6-MAM)、吗啡、去甲吗啡、可待因 **	<1	海洛因 (二乙酰吗啡) 快速代谢为 6-MAM, 后者迅速水解为吗啡。由于 6-MAM 快速消除, 通常报告为吗啡
羟考酮	羟吗啡酮 (活性)、去甲羟考酮、氢可酮 **	1-4	氢可酮是羟考酮制造过程中产生的药物污染物
氢可酮	氢吗啡酮 (活性)、二氢可待因、去甲氢可酮	1-4	
氢吗啡酮	氢吗啡酮-3-葡萄糖苷酸	1-4	
羟吗啡酮	去甲羟吗啡酮、羟吗啡酮-3-葡萄糖苷酸、6-羟基羟吗啡酮	1-4	
丁丙诺啡	去甲丁丙诺啡、丁丙诺啡-3-葡萄糖苷酸	1-7	低剂量丁丙诺啡在尿液中可能无法达到可检测水平
芬太尼	去甲芬太尼	1-3	
羟甲左吗喃	羟甲左吗喃葡萄糖苷酸、右啡烷	1-5	LC-MS 检测无法区分羟甲左吗喃和右啡烷 (右美沙芬的代谢物) 的立体异构体; 可能需要进行额外的确证性测试
美沙酮	EDDP(2-乙烯-1,5-二甲基-3-3-二苯基吡咯烷)	1-14	
哌替啶	去甲哌替啶、哌替啶酸和去甲哌替啶酸	1-2	
他喷他多	他喷他多-o-硫酸盐, 去甲他喷他多 (N-去甲基他喷他多) 羟基-他喷他多	1-3	
曲马朵	O-去甲基曲马多 (活性)、N-去甲基曲马多	1-4	

注: 可能不会报告上面列出的所有代谢物, 但如果没有发现代谢物或检测到高浓度的单独原形药物, 则可能表明存在篡改或掺假(将药物添加到尿液样本中)。免疫测定或现场即时检测无法识别代谢物或检测掺假。按需服用阿片类药物的患者可能会因为不频繁的用药模式(检测窗之外)或最近开始服用药物而获得阴性结果。

*GC-MS、LC-MS、串联质谱法(LC-MS/MS)

** 由于存在杂质(制造或污染), 可能存在极少量

† 估计尿液检测时间(天)

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

[续](#)
[参考文献](#)

PAIN-G
8/21

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性尿液药物检测

尿液药物筛查测试中可能识别到的非阿片类药物和常见滥用药物¹⁵⁻¹⁸

药物	尿液 (天)
酒精 (乙醇)	<1
安非他明 / 右旋安非他明	1-5
巴比妥类	1-10
苯二氮卓类	1-10
卡西酮 (沐浴盐)	1-5
可卡因	1-5
芬太尼	3-5
海洛因	<1
氯胺酮	<3
卡痛 (Kratom)	1-7
大麻 /THC(长期使用)	≥ 3 周
大麻 /THC(轻度使用)	1-3
甲基苯丙胺	1-5
MDMA(摇头丸)	1-3
尼古丁	1-7
香料 /K2	1-3

注:上面列出的检测时间可变,并且可能受用药频率和患者特定变量的影响。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗和安全性

表2. 基于单次给药研究的口服和胃肠外阿片类药物与吗啡相比的等效性与相对药效
以下药物转换是估计值;应考虑机构差异

阿片类激动剂	胃肠外给药剂量	口服剂量	系数(IV到PO)	作用持续时间 ^j
吗啡 ^{a,b}	10 mg	30 mg	3	3-4 h
氢吗啡酮 ^a	1.5 mg	7.5 mg	2.5-5	2-3 h
芬太尼 ^c	0.1 mg	-	-	-
美沙酮 ^{d,e}	-	-	-	-
羟考酮	-	15-20 mg	-	3-5 h
氢可酮 ^{a,f}	-	30-45 mg	-	3-5 h
羟吗啡酮 ^a	-	10 mg	10	3-6 h
可待因 ^{a,g}	-	200 mg	-	3-4 h
曲马多 ^h	-	300 mg	3	6 h
他喷他多 ⁱ	-	75-100 mg	-	-

不推荐

哌替啶^k
混合激动-拮抗剂^l(喷他佐辛、纳布啡、布托啡诺)

[其它镇痛药](#)
([PAIN-G, 19/21](#))

^a 肾功能波动患者慎用可待因、吗啡、氢吗啡酮、氢可酮和羟吗啡酮,因为这些药物经肾脏清除的代谢物可能会发生蓄积—监测神经系统不良反应。

^b 列出的是长期给药换算系数。

^c 在单次给药中,静脉注射10 mg 吗啡相当于约 静脉注射 100 μg 芬太尼,但在长期给予芬太尼时,静脉注射 10 mg 吗啡相当于 静脉注射 约 250 μg 芬太尼。关于芬太尼透皮贴剂的换算,参阅[PAIN-G, 13/21](#)。

^d 半衰期长,具有显著变异性(可能在15~120小时之间[Chou R, et al. J Pain 2014;15:321-137]);观察药物蓄积和不良反应,尤其是在最初4~5天。某些个体患者可能在数天至两周内无法达到稳态。美沙酮通常每8~12小时给药一次 ([PAIN-G 17/21](#))。

^e 口服美沙酮的换算系数有所不同。如果执业医师不熟悉美沙酮处方,建议其咨询疼痛或姑息治疗专科医生(参阅关于口服美沙酮的特别说明, [PAIN-G, 17/21](#))。

^f 等效剂量数据尚未得到证实。依据临床经验,建议作为温和的、初次使用的阿片类药物使用,但有效剂量可能不同。市场上仅可获得即释氢可酮与对乙酰氨基酚(325 mg/片)或布洛芬(200 mg/片)复方制剂。FDA已将所有处方药产品中对乙酰氨基酚的含量限制为每个剂量单

位不超过325 mg。必须监测乙酰水杨酸或对乙酰氨基酚的剂量,确保在安全剂量范围内。

^g 可待因无镇痛作用,除非其通过肝酶CYP2D6代谢为吗啡,然后通过II相代谢途径代谢为其活性代谢产物吗啡-6-葡萄糖苷酸 ([PAIN-N](#))。

^h 制造商建议曲马多的最大单次给药剂量不超过100 mg,即释制剂的最大日剂量为400 mg(老年人为300 mg/天,肾功能损害患者为200 mg/天),缓释制剂的最大日剂量为300 mg ([PAIN-N](#))。

ⁱ 他喷他多的最大日剂量:缓释制剂为500 mg;即释制剂为600 mg(建议中度肝功能损害患者降低剂量;重度肝功能损害患者避免使用)。

^j 较短时间通常适用于胃肠外给药的阿片类药物(控释制剂除外,其具有一定的变异性);较长时间通常适用于口服药物。

^k 由于代谢物去甲哌替啶具有中枢神经系统 (CNS) 毒性,不建议用于癌痛治疗。

^l 混合激动-拮抗剂在癌痛治疗方面疗效有限;但可用于治疗阿片类药物引起的瘙痒。这类药物不可与阿片类激动剂药物联用。阿片类药物依赖患者从激动剂转换为激动-拮抗剂可能会出现戒断危象。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

[续](#)
[参考文献](#)

PAIN-G
10/21

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

从一种阿片类药物转换为另一种阿片类药物

1. 计算24小时内当前阿片类药物的用药量。
2. 计算新阿片类药物的等效镇痛剂量。参阅表2, [PAIN-G, 10/21](#)。
3. 考虑到不同阿片类药物之间的不完全交叉耐受性, 如果疼痛得到有效控制, 且患者对阿片类药物耐受,^m则将剂量减少25%~50%。在最初的24小时内, 根据需要进行剂量滴定以达到镇痛效果。
4. 如果上一剂量无效, 可以从100%的等效镇痛剂量开始给药。
5. 最后, 对于口服阿片类药物, 将新阿片类药物每日所需的总剂量除以每日给药次数, 确定个体剂量(例如, 如果使用短效阿片类: 每4小时一次常规口服吗啡, 给药6次; 如果使用长效阿片类药物, 剂量和频率需取决于所用制剂)。密切监测长效阿片类药物两次给药之间是否发现了给药间期末疼痛。此外, 对于爆发性疼痛, 应考虑按需给药, 剂量为每日总剂量的10%~20%。
6. 基于现有数据, 无法得出特定经粘膜芬太尼给药与其他阿片类药物或不同经粘膜给药制剂之间的等效镇痛剂量换算。请参阅特定经粘膜制剂的药品说明书, 了解相应的剂量信息 (<https://www.tirfremssaccess.com/TirfUI/remss/home.action>)。
7. 考虑肝肾功能损害(如有)对新阿片类药物代谢和清除的影响。参阅表2, [PAIN-G, 10/21](#)。

将静脉注射吗啡转换为静脉注射氢吗啡酮的示例

患者正在接受8 mg/h的吗啡静脉注射, 需要转换为静脉注射氢吗啡酮

1. 计算患者24小时内静脉注射吗啡的总量

$$(8 \text{ mg/h} \times 24 \text{ h}) = 192 \text{ mg/天}$$

根据表2, [PAIN-G, 10/21](#), 计算静脉注射氢吗啡酮的等效镇痛剂量

静脉注射10 mg吗啡 = 静脉注射1.5 mg氢吗啡酮; 因此,

$$\text{静脉注射} 192 \text{ mg/天吗啡} = \text{静脉注射} 28.8 \text{ mg/天氢吗啡酮} = \text{静脉注射} 1.2 \text{ mg/h氢吗啡酮}$$

如果患者通过静脉注射吗啡(192 mg/天)有效控制了疼痛, 则将氢吗啡酮的剂量减少25%~50%。

$$(28.8 \text{ mg/天, 减少} 25\%) = \text{静脉注射} 21.6 \text{ mg/天氢吗啡酮} = \text{静脉注射} 0.9 \text{ mg/h氢吗啡酮}$$

$$(28.8 \text{ mg/天, 减少} 50\%) = \text{静脉注射} 14.4 \text{ mg/天氢吗啡酮} = \text{静脉注射} 0.6 \text{ mg/h氢吗啡酮}$$

如果静脉注射吗啡剂量不能有效控制疼痛, 可以100%氢吗啡酮等效镇痛剂量开始给药: (静脉注射28.8 mg/天氢吗啡酮 = 静脉注射1.2 mg/h氢吗啡酮)

^m阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者, 因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性确定为每天接受至少25 µg/h芬太尼贴剂、每天至少使用60 mg吗啡、每天至少口服30 mg羟考酮、每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等效镇痛剂量的另一种阿片类药物, 持续用药一周或更长时间。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

续
参考文献

PAIN-G
11/21

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性

芬太尼透皮贴剂

关于芬太尼透皮贴剂的一般意见：

- 在使用芬太尼贴剂之前，应使用阿片类药物较好地控制疼痛。
 - ▶ 芬太尼贴剂仅用于阿片耐受患者。^m
 - ▶ 对于需要频繁调整剂量或剂量滴定的疼痛不稳定患者，不建议使用贴剂。
- 发热、局部热敷(或暴露于外部热源)或剧烈运动可能会加速芬太尼透皮吸收，是芬太尼透皮贴剂的禁忌。避免将芬太尼透皮贴的贴敷部位和周围区域直接暴露于外部热源，从而导致药物过量和死亡。
- 芬太尼透皮贴剂不可刺破或剪断。
- 在最初使用芬太尼透皮贴的8-24小时内，应为患者开具所需吗啡或其他短效阿片类药物。
- 在阿片类药物的镇痛效果稳定2-3天之后，根据每日用药的平均量增加透皮贴剂量。在贴片剂量稳定后，继续使用治疗爆发痛的药物。
- 从持续胃肠外输注芬太尼转换为芬太尼透皮贴剂时，可直接采用1:1的等效剂量比¹⁹，(即每小时胃肠外芬太尼的剂量/ μg 应大约等于每小时芬太尼透皮贴剂的剂量/ μg)。芬太尼贴剂贴敷6小时后，将基础输注速率降低50%，贴剂贴敷12小时后，停止基础输注。另一种方法是在贴片贴敷6小时后停止基础输注。²⁰对于某些患者，可能还需要对芬太尼贴剂进行剂量滴定。
- 芬太尼贴剂的镇痛持续时间通常为72小时，但出现治疗剂量未疼痛的患者可能需要每48小时更换一次芬太尼贴剂。

芬太尼透皮贴与其他阿片类药物的剂量转换 ([PAIN-G 13/21](#))

^m阿片类药物未耐受患者是指未长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者，因此这些患者没有产生明显耐受性。阿片类药物耐受患者包括长期每日接受阿片类镇痛药治疗的患者。FDA将耐受性为每天接受至少25 $\mu\text{g}/\text{h}$ 芬太尼贴剂或每天至少服用60 mg吗啡或每天至少口服30 mg羟考酮或每天至少口服8 mg氢吗啡酮或等镇痛剂量的另一种阿片类药物，持续用药一周或更长时间。

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN认为，对于任何癌症患者而言，最佳的治疗就是参加临床试验，特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、滴定、维持和安全性 芬太尼透皮贴剂

芬太尼透皮贴与其他阿片类药物的剂量转换

1. 确定吗啡的24小时镇痛需求用量。
2. 从口服吗啡转换为芬太尼透皮贴剂时, 可以参考以下比例: 200mg/天口服吗啡=100 μ g/h芬太尼贴剂
其他阿片类药物转换为吗啡当量, 随后转换为芬太尼透皮贴剂, 参阅表2, [PAIN-G, 10/21](#)。²¹
3. 尚无临床数据推荐芬太尼贴剂转换为口服吗啡的具体比率。(常见的临床用法是使用从口服吗啡转换为芬太尼透皮贴剂时的近似转换比率。小心滴定。)

说明: 由于患者对吗啡的反应存在差异, 该转换建议的剂量是近似值, 必须根据临床状况判断滴定至预期反应。

将口服吗啡转换为芬太尼贴剂的病例示例

患者正在每12小时服用30mg缓释型口服吗啡, 需要转换为芬太尼透皮贴剂。

1. 计算24小时内当前口服吗啡的总量。
(口服吗啡30 mg x 2=60 mg/天口服吗啡)
2. 使用200mg/天口服吗啡=100 μ g/h芬太尼贴剂的转换比率:
60 mg/天口服吗啡=30 μ g/h芬太尼透皮贴剂。
由于不完全交叉耐受性, 通常向下取整至最接近的等效贴片剂量, 即25 μ g/h。
芬太尼贴剂的剂量分别为12、25、50、75和100 μ g/h; 因此, 从25 μ g/h的贴剂开始。

将口服羟吗啡酮转换为芬太尼透皮贴剂的病例示例

患者正在每12小时服用10mg缓释型口服羟吗啡酮, 需要转换为芬太尼透皮贴剂。

1. 计算24小时内当前口服羟吗啡酮的总量
(口服羟吗啡酮10 mg x 2=20 mg/天口服羟吗啡酮)
2. 根据表2, [PAIN-G, 10/21](#), 转换为口服吗啡的等效镇痛剂量:
10 mg口服羟吗啡酮=30 mg口服吗啡; 因此
(20mg/天口服羟吗啡酮x 3)= 60mg每日口服吗啡总剂量
3. 使用2 mg/天口服吗啡: 1 μ g/h芬太尼透皮贴剂的转化比率:
60 mg/天口服吗啡=30 μ g/h芬太尼透皮贴剂。
由于不完全交叉耐受性, 通常向下取整至最接近的等效贴片剂量, 即25 μ g/h。
芬太尼贴剂的剂量分别为12、25、50、75和100 μ g/h; 因此, 从25 μ g/h的贴剂开始。

关于吗啡和其他阿片类药物转换为芬太尼透皮贴剂的转化表, 参阅[芬太尼透皮贴剂说明书](#)。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

续
参考文献

PAIN-G
13/21

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性 丁丙诺啡

丁丙诺啡的潜在优势:

- 与其他强效阿片类药物相比, 药物滥用风险较低。²²
- 与其他 μ -阿片受体激动剂相比, 其镇痛耐药性和便秘的发生率较低, 且对Oddi括约肌没有影响²³
- 对呼吸抑制具有封顶效应。²⁴
- 可能会影响QTc间期, 但影响程度低于美沙酮。²⁵
- 导致认知障碍的发生率低, 已安全应用于老年患者中。²⁶
- 肾衰竭或肾功能不全患者无需调整剂量。²⁷
- 药物依赖性较低, 戒断症状较轻。²⁸

丁丙诺啡治疗癌痛:

- 相对于某些强效阿片类药物, 丁丙诺啡被视为一种有效的镇痛药, 具有更高治疗指数, 但尚未在癌痛治疗中进行广泛研究。该药在癌痛中的使用依据是根据其在慢性非癌痛治疗中的有效数据推断得出的。²⁹
- 丁丙诺啡透皮贴剂已被证明可安全、有效用于癌痛患者, 并且可以作为长效阿片类药物用于阿片类药物初治患者。^{30,31}
 - ▶ 由于其作用持续时间长, 它最适用于具有稳定的和可预测的阿片类药物需求的患者。
 - ▶ 爆发痛治疗应使用即释阿片制剂。

丁丙诺啡治疗慢性疼痛:

- 丁丙诺啡属于三阶梯阿片类镇痛药, 是对 μ 阿片受体具有高亲和力的部分激动剂, 是对 δ 和 κ 阿片受体具有高亲和力的拮抗剂, 同时也是对阿片受体样受体1具有较低亲和力的激动剂。与 μ -阿片受体完全激动剂相比, 其具有更好的耐受性和安全性。也可与补充量一起使用。³²
- 对长期使用阿片类药物治疗疼痛的患者, 使用丁丙诺啡可以更好地控制疼痛, 且不会导致阿片类药物戒断。³³

丁丙诺啡治疗OUD:

- 在治疗癌痛的同时, 持续治疗OUD至关重要。^{34,35}
- 大多数治疗癌症的医院不提供OUD治疗服务。³⁶
 - ▶ OUD患者癌痛控制不佳的风险较高。此外, OUD患者在获取临床支持和心理社会支持服务方面可能较为困难。³⁴
 - ▶ 鼓励治疗癌痛的临床医生与已经参与患者治疗的当地物质使用障碍专家/丁丙诺啡处方医师合作与协调
 - ◇ 如果OUD患者入院时已经应用丁丙诺啡, 除非存在临床禁忌症, 否则可继续应用丁丙诺啡。
 - ◇ 如果OUD患者在门诊就诊时已经应用丁丙诺啡, 请丁丙诺啡处方医生继续开具丁丙诺啡处方治疗OUD, 并继续提供心理健康/咨询/支持。
 - 如果当地没有丁丙诺啡处方医生, 请咨询您所在机构有资质的疼痛、姑息治疗或心理健康临床医生开具丁丙诺啡治疗OUD。
 - 丁丙诺啡可作为OUD患者癌痛管理的一线阿片类药物。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗 and 安全性 丁丙诺啡

丁丙诺啡用药的法规要求(注:根据2023年初DEA法规变更进行修订)^{37,38}

- 开具治疗疼痛或OUD的处方时,不再需要经过特殊培训和/或DEA“X豁免”(只需要标准DEA注册)。
- 建议咨询疼痛或姑息治疗专科医生。³⁹
- 对于处方人员开具丁丙诺啡治疗OUD的患者数量,不再有任何DEA限制或患者上限。
- 限制用于治疗OUD的丁丙诺啡处方的州法律或法规可能仍然适用。
- FDA强烈建议医务人员在开具这些产品时应完成[REMS符合性培训计划](#)。

接受丁丙诺啡治疗OUD的患者加用阿片类药物(完全 μ 受体-激动剂)治疗疼痛:

- 丁丙诺啡可降低OUD患者的发病率和死亡率。⁴⁰
- 如果在开始使用丁丙诺啡后出现爆发性疼痛,可根据需要加用短效完全阿片类激动剂。
- 在肿瘤治疗领域缺乏相关数据和共识声明。
 - ▶ 对于某些癌痛患者,仅使用丁丙诺啡-纳洛酮可能是一种有效的镇痛方法。一般而言,OUD治疗药物可以互换使用。⁴¹
- 围手术期继续按照患者居家丁丙诺啡剂量用药。⁴²
 - ▶ 围手术期使用丁丙诺啡的患者阿片类药物用量要明显少于围手术期停用丁丙诺啡的患者。⁴³
 - ▶ 如果患者正在使用丁丙诺啡产品治疗OUD,请咨询机构麻醉医师、疼痛科医生或姑息治疗医生。
- 住院期间继续使用丁丙诺啡可减少住院期间对阿片类药物的需求。⁴⁴
 - ▶ 在停止治疗的患者中,50% OUD会复发。⁴⁵

在阿片类完全激动剂中加用丁丙诺啡的风险:

- 接受阿片类完全激动剂药物治疗的阿片类药物耐受患者如突然开始使用丁丙诺啡,可能会发生阿片类药物急性戒断反应^{46,47} ([PAIN-G 16/21](#))。
- 根据FDA的建议,在开始使用丁丙诺啡之前,将当前阿片类药物的剂量减少到不超过30 mg/天口服吗啡毫克当量 (MME)(仅限即释药物),以降低发生阿片类药物戒断症状的风险。对于有过丁丙诺啡转换的患者,可推荐其它给药策略。
- 开始使用丁丙诺啡时,应全天停用长效阿片类药物。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物使用原则、起始用药、滴定、维持和安全性
丁丙诺啡

丁丙诺啡口服片剂治疗慢性疼痛:⁴⁶

- 药物滴定期间, 给药间隔 ≤4 天, 每12小时用量不超过150 μg, 直至镇痛充分且不良反应最小。
- 滴定后可使用600 μg、750 μg和900μg规格的口颊溶片进行维持治疗。由于大剂量丁丙诺啡有QT间期延长的风险, 每天丁丙诺啡总量勿超过900 μg。

丁丙诺啡透皮贴剂治疗慢性疼痛:⁴⁷

- 无阿片类药物使用史患者滴定起始剂量以5 μg/h透皮贴剂开始; 每7天更换一次。
- 有过阿片类药物使用史患者以5 μg/h的剂量开始滴定, 最短滴定间隔为72小时, 最高剂量为20 μg/h, 直至可以提供充分镇痛且不良反应最小。
- 7.5、10、15和20 μg/h规格的透皮贴剂仅用于阿片类耐受患者。

表3. 每日口服吗啡与丁丙诺啡的剂量转换

- 使用丁丙诺啡治疗前, 将目前阿片类药物的使用剂量降至不超过30 mg/天口服吗啡当量, 然后从低剂量开始进行丁丙诺啡剂量滴定。
- 其他阿片类药物低剂量起始方案请查阅文末参考文献^{48,49}或咨询专业医生。

开始使用丁丙诺啡口服片剂/贴剂前每日口服吗啡毫克当量	丁丙诺啡口服片剂	丁丙诺啡透皮贴剂
<30 mg/天, 包括未使用阿片类药物患者	每天或每12小时75μg	5μg/小时, 每7天更换一次
30至80mg//天	每12小时150μg	7天内, 将口服阿片类药物剂量降至30 mg/天口服吗啡当量; 然后在下一个给药间隔开始使用10 μg/h的丁丙诺啡透皮贴剂; 直至达到镇痛效果。滴定期间如有爆发痛可使用短效镇痛药控制。
81至89mg/天		考虑替代性镇痛药
90至160 mg	每12小时300μg	
>160 mg	考虑替代性镇痛药	

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物使用原则、起始用药、滴定、维持和安全性

美沙酮

请注意:如果接诊医生不熟悉美沙酮处方,或个别患者需要短期内改用或停用美沙酮,请咨询专业医生。由于美沙酮半衰期长且不同患者体内代谢差异大(15-120小时⁵⁰)(同一患者不同时间之间存在差异及不同患者之间的个体差异),应谨慎用药,并应进行密切和仔细的评估。

口服美沙酮的注意事项:

- 转化率随患者吗啡(或其他阿片类药物)用药史而变化。之前口服吗啡剂量越高,时间越长,就需要更大量的美沙酮。
- 与其他阿片类药物相比,美沙酮会影响更多其他药物的吸收代谢。在开始使用美沙酮治疗之前,要考虑美沙酮与患者正在口服其他药物之间的相互作用。
- 美沙酮的滴定频率为每5至7天或更长时间,每次增加剂量不超过5mg。如果需要更快速滴定,请咨询专业医生。
 - ▶ 口服美沙酮后,在5-7天才能达到稳定状态,因此,在使用美沙酮最初2-3天内应密切观察,如果疼痛明显减轻或出现镇静/嗜睡等表现,可能剂量过高,如果不立即调整剂量,在第5-7天药物达到稳定浓度时,可能出现过度镇静或呼吸抑制。
- 美沙酮用于治疗慢性而非急性疼痛。以下几个时间点应进行心电图(ECG)检查:美沙酮开始使用前、剂量超过30-40mg/天时以及剂量超过100mg/天时,对于存在QT间期延长高危因素患者,或使用可延长QT间期的药物的患者(包括一些化疗和生物制剂),在使用美沙酮之前应进行心电图(ECG)检查。⁵⁰
 - ▶ 如果QT间期异常延长,应考虑影响QT间期的其他因素,如其他口服药物等。
 - ▶ 当QT间期>500ms时,不应使用美沙酮。
 - ▶ 当QT间期为450-500ms时,考虑替代性阿片类药物和/或调整可能延长QT间期的其他因素。
 - ▶ 对于临终关怀患者,可以免做心电图。

口服美沙酮的适应症:

- 美沙酮可用于痛觉过敏或其他阿片类药物镇痛效果差患者。
- 美沙酮可碾碎服用,也有液体剂型,便于吞咽不方便且需要长效阿片类药物患者。
- 其他阿片类药物无效时,可考虑使用美沙酮。

- 美沙酮的耐受性可能优于其他阿片类药物。
- 美沙酮是其他阿片类药物经济且有效的替代药物。
- 口服美沙酮具有非常好的生物利用度。
- 在某些情况下(例如,有物质使用障碍史、与恶性肿瘤相关的神经病理性疼痛、因缺乏经肾脏清除的活性代谢产物而导致肾功能不全的患者),美沙酮可能比其他阿片类药物更适合用于疼痛控制。

口服美沙酮使用特别注意事项:

- 市售美沙酮有5mg和10mg两种片剂以及1mg/mL、2mg/mL和10mg/mL口服溶液。
- 美沙酮片可以舌下给药,也可以压碎,以方便口服、经粘膜或肠内给药,而不影响吸收。
- 使用美沙酮前需要对患者及家属进行宣教,了解美沙酮治疗效果及不良反应。
- 美沙酮通常按常规方案给药,根据需要添加补充剂量的短效阿片类药物。

[口服吗啡转换为服美沙酮](#)
(PAIN-G, 15/18)

[参考文献](#)

注:所有建议均为2A类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

PAIN-G
17/21

阿片类药物使用原则、起始用药、滴定、维持和安全性
美沙酮

请注意：将美沙酮转换为其他阿片类药物时，不应使用表2中的转换比率。美沙酮转换很复杂，必须针对每位患者进行个体化治疗。建议在熟悉美沙酮用药的医师的协助下进行。

从口服吗啡转换为口服美沙酮：⁵¹

1. 计算患者正在使用的每天口服吗啡总剂量(或吗啡等效剂量)。
2. 根据口服吗啡剂量，用表4 确定合适的剂量转换比率，计算口服美沙酮剂量。这些比率考虑了不完全交叉耐药的可能性，并以专家共识为基础。
3. 将每日口服美沙酮的总剂量分为每日2-4次给药。

表4. 24小时口服吗啡总量转换为口服美沙酮的剂量转换⁵²

口服吗啡	剂量转换指南
<60 mg	每天2-7.5 mg美沙酮
60至199 mg	10:1(患者年龄 < 65岁)
≥200 mg	20:1 (和/或患者年龄 > 65岁)
	注意：初始剂量不要超过45mg/天

将口服吗啡转换为美沙酮的示例：

一名50岁的患者在转换为美沙酮治疗之前，每4小时口服吗啡30mg，已经持续3-5天或更长时间。(请注意，美沙酮应该用于治疗慢性疼痛，而非急性疼痛。)

1. 计算该患者24小时内口服吗啡的总量： $(30 \text{ mg} \times 6) = 180 \text{ mg/天}$ 。
2. 根据上表4，计算口服美沙酮的等效镇痛剂量。(该转换包括针对交叉耐药的适当减量)对于口服吗啡180 mg/天，按照吗啡：美沙酮的比率10:1进行剂量转换。
 $(180 \text{ mg/天吗啡} \div 10) = 18 \text{ mg/天口服美沙酮}$ ，即 $\approx 15 \text{ mg/天口服美沙酮}$ 。
3. 将每日口服美沙酮的总剂量分为每日3次给药。
 $(\text{减少剂量} 15 \text{ mg/天口服美沙酮} \div \text{每天3次给药}) = \text{每8小时口服} 5 \text{ mg美沙酮}$ 。
4. 如果在转换期间出现爆发痛，应使用短效阿片类药物控制疼痛。

关于口服美沙酮的特殊注意事项，参阅PAIN-G, 17/21

注：所有建议均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN认为，对于任何癌症患者而言，最佳的治疗就是参加临床试验，特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物原则、处方、起始用药、剂量滴定、维持治疗和安全性

混合机制药物:

- 曲马多是一种弱效 μ -阿片类激动剂,具有一定的去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制作用,用于治疗轻度至中度疼痛。对于肝肾功能正常的成人,建议最大日剂量为400 mg(每日4次,每次100 mg),对于老年人(≥ 75 岁)和肝肾功能障碍患者,建议降低日剂量,以降低癫痫发作的风险。即使给予最大日剂量,即每天4次,每次100mg,曲马多的效力也低于吗啡等其他阿片类镇痛药。
 - ▶ 曲马多药物存在显著代谢差异,应慎用(有关药物遗传学考量,参阅[PAIN-N](#))。
- 他喷他多⁵³是一种 μ -阿片类镇痛药,具有去甲肾上腺素再摄取抑制作用,用于治疗中度至重度疼痛。常规剂量根据需从每小时口服50-100 mg开始,由于缺乏关于更高剂量的已发表数据,最大日剂量为每天500mg(如果使用缓释制剂)或每天600 mg(如果使用即释制剂)。一些比较数据表明,他喷他多的胃肠道不良反应发生率可能低于羟考酮。
- 由于存在发生血清素综合征的风险,使用其他血清素药物或单胺氧化酶抑制剂(MAOI)类药物(如TCAs、SSRIs、SNRIs)的患者应谨慎使用或避免使用曲马多和他喷他多。

非阿片类镇痛药(由疼痛/姑息治疗专科医生提供):

- 氯胺酮⁵⁴是一种可阻断谷氨酸的非竞争性NMDA受体拮抗剂。低剂量(亚麻醉剂量)可产生镇痛作用并调节中枢敏感化、痛觉过敏和阿片类药物耐受性。关于使用氯胺酮作为阿片类药物的辅助药物来治疗癌痛的数据有限。
- 静脉注射利多卡因可能是治疗难治性疼痛的一种有效方法。⁵⁵

注:所有建议均为2A类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。



阿片类药物使用原则、起始用药、滴定、维持和安全性 参考文献

- ¹ Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241-248.
- ² Angheluescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: Risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1023-1031.
- ³ Kwon JH, Tanco K, Hui D, et al. Chemical coping versus pseudoaddiction in patients with cancer pain. *Palliat Support Care* 2014;12:413-417.
- ⁴ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013:541.
- ⁵ Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR Recomm Rep* 2022;71:1-95.
- ⁶ Arthur JA, Tang M, Lu Z, et al. Random urine drug testing among patients receiving opioid therapy for cancer pain. *Cancer* 2021;127:968-975.
- ⁷ Kumar PS, Saphire ML, Grogan M, et al. Substance abuse risk and medication monitoring in patients with advanced lung cancer receiving palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2021;35:91-99.
- ⁸ Patel JN, Jandrisevits E, Boselli D, et al. Opioid monitoring using urine toxicology screens in outpatient oncology palliative medicine. *JCO Oncol Pract* 2023;19:990-999.
- ⁹ Palamar JJ, Le A, Guarino H, Mateu-Gelabert P. A comparison of the utility of urine- and hair testing in detecting self-reported drug use among young adult opioid users. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:161-167.
- ¹⁰ Arthur JA. Urine drug testing in cancer pain management. *Oncologist* 2020;25:99-104.
- ¹¹ Nagpal G, Heiman H, Haymond S. Interpretation of urine drug screens: Metabolites and impurities. *JAMA* 2017;318:1704-1705.
- ¹² Watson AR, Roberts A. Identifying levorphanol ingestion using urine biomarkers in health care patients. *Pain Physician* 2018;21:E167-E171.
- ¹³ Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S10-24.
- ¹⁴ Donroe JH, Holt SR, O'Connor PG, Sukumar N, Tetrault JM. Interpreting quantitative urine buprenorphine and norbuprenorphine levels in office-based clinical practice. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:46-51.
- ¹⁵ Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Clinical Drug Testing in Primary Care*. Technical Assistance Publication (TAP) 32. HHS Publication No. (SMA) 12-4668. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2012.
- ¹⁶ Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit* 2004;26:200-205.
- ¹⁷ Clinical Reference Guide – Period of Detection. Aegis Sciences Corporation website. Available at <https://www.aegislabs.com/resources/clinical-reference-guide>. Accessed January 11, 2024.
- ¹⁸ Drug Plasma Half-Life and Urine Detection Window 2022. ARUP Laboratories website, Available at www.aruplab.com. Accessed January 11, 2024.
- ¹⁹ Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001;92:3056-3061.
- ²⁰ Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:132-136.
- ²¹ Breitbart W, Chandler S, Egel B, et al. An alternative algorithm for dosing transdermal fentanyl for cancer-related pain. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:695-702.
- ²² Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 6, 2021.
- ²³ Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res* 2015;8:859-870.
- ²⁴ Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20 Suppl 1:s3-s8.
- ²⁵ Kao DP, Haigney MC, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the Food and Drug Administration. *Addiction* 2015;110:1468-1475.
- ²⁶ Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008;3:421-430.
- ²⁷ Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006;20 Suppl 1:s17-s23.
- ²⁸ Ling W. Buprenorphine implant for opioid addiction. *Pain Manag* 2012;2:345-350.
- ²⁹ Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating chronic pain: An overview of clinical studies centered on the buprenorphine options. *Drugs* 2018;78:1211-1228.

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物使用原则、起始用药、滴定、维持和安全性
参考文献

- ³⁰ Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. Euromed Communications meeting. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517-1528.
- ³¹ Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res* 2017;10:1963-1972.
- ³² Gudin J, Fudin J. A narrative pharmacological review of buprenorphine: A unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain Ther* 2020;9:41-54.
- ³³ Powell VD, Rosenberg JM, Yaganti A, et al. Evaluation of buprenorphine rotation in patients receiving long-term opioids for chronic pain: A systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2124152.
- ³⁴ Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-term course of opioid addiction. *Harv Rev Psychiatry* 2015;23:76-89.
- ³⁵ Moryl N, Malhotra VT. A case for palliative care and addiction specialists collaboration and joint research. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2143436.
- ³⁶ Niazi SK, Spaulding A, Brennan E, et al. Mental health and chemical dependency services at US cancer centers. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:829-838.
- ³⁷ <https://www.samhsa.gov/>
- ³⁸ <https://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/docs/A-23-0020-Dear-Registrant-Letter-Signed.pdf>
- ³⁹ Heit HA, Covington E, Good PM. Dear DEA. *Pain Med* 2004;5:303-308. 40 Hawk K, Hoppe J, Ketcham E, et al. Consensus recommendations on the treatment of opioid use disorder in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2021;78:434-442.
- ⁴¹ Moryl N, Filkins A, Griffo Y, et al. Successful use of buprenorphine-naloxone medication-assisted program to treat concurrent pain and opioid addiction after cancer therapy. *J Opioid Manag* 2020;16:111-118.
- ⁴² Engle AL, Winans ARM, Demma L, Cleary J. The divided dose approach to perioperative buprenorphine -management in patients with opioid use disorder. *J Opioid Manag* 2021;17:101-107.
- ⁴³ Attaar A, Curran M, Meyenburg L, et al. Perioperative pain management and outcomes in patients who -discontinued or continued pre-existing buprenorphine
- ⁴⁴ therapy. *J Opioid Manag* 2021;17:33-41. Houchard G, Kullgren J, Saphire M, et al. Hospital opioid requirements following continuation versus discontinuation of buprenorphine for addiction - A retrospective cohort study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2019;33:98-106.
- ⁴⁵ Bentzley BS, Barth KS, Back SE, Book SW. Discontinuation of buprenorphine maintenance therapy: perspectives and outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2015;52:48-57.
- ⁴⁶ Prescribing information for buprenorphine buccal film is available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207932s019s0201bl.pdf. Accessed March 2, 2023. Prescribing information for buprenorphine transdermal system is available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021306s0391bl.pdf. Accessed March 2, 2023.
- ⁴⁷ Spreen LA, Dittmar EN, Quirk KC, Smith MA. Buprenorphine initiation strategies for opioid use disorder and pain management: A systematic review. *Pharmacotherapy* 2022;42:411-427.
- ⁴⁸ Ghosh S, Klaire S, Tanguay R, et al. A review of novel methods to support the transition from methadone and other full agonist opioids to buprenorphine/naloxone sublingual in both community and acute care settings. *Canadian J Addict* 2019;10:41-50.
- ⁴⁹ 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 Pain* 2014;15:321-337.
- ⁵⁰ Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol* 2003;1:216-220.
- ⁵¹ McPherson ML, Walker KA, Davis MP, et al. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper. *J Pain Symptom Manage* 2019;57:635-645.
- ⁵² Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283-286.
- ⁵³ Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;6:CD003351.
- ⁵⁴ Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol* 2004;2:90-94.

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物不良反应的管理

阿片类药物不良反应的管理原则

- 阿片类药物的不良反应常见, 应进行预测, 并积极管理。
- 阿片类药物的不良反应通常会随着时间的推移而改善, 但便秘除外。最大限度地利用非阿片类药物和非药物干预措施来限制阿片类药物的剂量并治疗不良反应。如不良反应持续存在, 考虑轮换阿片类药物。
- 对患者和家属/护理人员进行宣教对于成功预测和管理疼痛和阿片类药物的不良反应至关重要。
- 来自患者和家属/护理人员的不良反应信息对于适当进行阿片类药物剂量调整和治疗至关重要。
- 意识到癌痛很少能单独治疗, 且不良反应也可能因其他治疗或癌症本身导致。
- 长期阿片类药物治疗可能会抑制下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴并导致性腺功能低下。¹
- 必须进行多系统评估

便秘

- 预防措施
 - ▶ 尽管食物摄入量少, 仍需告知患者和家属排便的重要性。
 - ▶ 设定治疗目标, 并向患者和家属解释(例如, 软便、排便通畅、每2天或更短时间排便一次, 根据个人排便习惯进行调整)。
 - ▶ 每日接受阿片类药物治疗的患者几乎总是需要药物来治疗便秘。
 - ▶ 预防性用药
 - ◇ 刺激性泻药(例如, 番泻叶, 每天2片; FDA建议每天最多8片番泻叶)
 - ◇ 聚乙二醇17 gm=1满汤匙, 溶于8盎司水中, 口服, 每天1~2次
 - ◇ 增加阿片类药物剂量时也增加泻药剂量。
 - ▶ 保持足够的液体摄入量。
 - ▶ 虽然建议保持足够的膳食纤维摄入量, 但补充药用纤维(如车前草)不太可能控制阿片类药物引起的便秘, 而且可能会加重便秘。
 - ▶ 多库酯是一种大便软化剂, 对便秘的治疗效果可能有限。
 - ▶ 如果可行的话, 进行锻炼。
- 如果出现便秘
 - ▶ 评估便秘的原因和严重程度, 包括其他引起便秘的药物的影响。
 - ▶ 排除梗阻。
 - ▶ 根据需要对泻药进行剂量滴定, 目标是每1~2天进行一次非强迫排便。
 - ▶ 考虑使用辅助镇痛药来减少阿片类药物的剂量。
- 如果便秘持续
 - ▶ 重新评估便秘的原因和严重程度, 排除肠梗阻/嵌塞和高钙血症, 并评估可能与便秘相关的其他药物的影响。
 - ▶ 考虑加用其他药物, 如每日30~60 mL氢氧化镁; 每日5~15 mg口服比沙可啶; 每日10 mg直肠 (PR) 栓剂; 每日30-60 mL乳果糖; 每2小时30 mL山梨醇x 3, 然后根据需要给药; 每日8盎司口服柠檬酸镁; 或聚乙二醇(17 g/8盎司水, 每日两次口服)。
 - ▶ 口服磷酸钠仅用于急性肾功能不全患者, 且需谨慎使用。
 - ▶ 磷酸钠、盐水或自来水灌肠剂可能导致电解质异常, 应少量使用。
 - ▶ 中性粒细胞减少症或血小板减少症患者禁用直肠栓剂和/或灌肠剂。
 - ▶ 当泻药疗法对阿片类药物引起的便秘疗效不佳时, 可考虑使用作用于机体外周的 μ -阿片受体拮抗剂 (PAMORA), 如甲基纳曲酮、纳洛塞醇 (naloxegol) 或纳地美定 (FDA批准用于治疗阿片类药物引起的便秘)。
 - ◇ 还可以考虑其他药物, 包括芦比前列酮 (FDA批准用于治疗阿片类药物引起的便秘)。
 - ◇ 这些药物不可用于已知或疑似机械性肠梗阻、近期行肠道手术、发生透壁性肠转移或接受可影响胃肠道管腔完整性的其他治疗的患者, 因为可能会增加穿孔的风险。
 - ▶ 对于难治性慢性便秘, 可考虑将阿片类药物轮换为芬太尼透皮制剂、丁丙诺啡或美沙酮。这些药物引起便秘的风险可能会较小。
 - ▶ 考虑使用神经性镇痛药、神经消融术或其他干预措施来减轻疼痛、缓解便秘和/或减少阿片类药物的剂量。

¹ Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. Cancer 2004;15:100:851-858.

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

阿片类药物不良反应的管理

恶心(NCCN止吐指南)

- 预防措施
 - ▶ 确保患者规律排便。
 - ▶ 对于有阿片类药物引起恶心病史的患者, 强烈建议使用止吐剂进行预防性治疗(见下文)。
- 如果出现恶心:
 - ▶ 评估引起恶心的其他原因(例如中枢神经系统异常、化疗、放射治疗、高钙血症、肠梗阻)。
 - ▶ 考虑使用丙氯拉嗪(prochlorperazin), 根据需要每6小时口服10 mg; 或甲氧氯普胺, 根据需要每天口服4次, 每次10~15 mg; 或氟哌啶醇, 根据需要每6~8小时口服0.5~1 mg。长期使用这些药物中的任何一种都可能导致发生迟发性运动障碍, 尤其是对于年龄较大且体弱的患者。
 - ▶ 可以考虑的替代药物包括:
 - ◇ 5-羟色胺拮抗剂(中枢神经系统不良反应风险较低; 但需慎用, 因为可能发生便秘不良反应)
 - 昂丹司琼, 4~8 mg口服, 每日3次, 口服片或口崩片
 - 格拉司琼, 每日2 mg, 口服
 - ◇ 奥氮平2.5~5 mg QHS(每晚睡前服用)
 - ◇ 东莨菪碱(尤其适用于治疗运动相关恶心; 可能导致便秘或便秘加重)
 - ◇ 地塞米松
 - ◇ FDA批准的大麻素, 例如屈大麻酚
 - ◇ 米氮平
 - ▶ 如果采取了按需治疗方案后, 恶心症状仍然存在, 则连续1周定时服用止吐药, 然后根据需要变更给药方案。使用不同类别的多种药物可能提高治疗效果。
- 阿片类药物引起的恶心可能随着持续用药而缓解; 如果恶心持续1周以上:
 - ▶ 重新评估恶心的原因和严重程度。
 - ▶ 考虑轮换阿片类药物。
- 如果尝试几种阿片类药物和上述措施后, 恶心症状仍然存在:
 - ▶ 重新评估恶心的原因和严重程度。
 - ▶ 考虑使用神经性镇痛药、神经消融术和其他干预措施来尽可能减少阿片类药物的剂量。
- 选择止吐剂时需考虑副作用, 因为一些副作用可能缓解其他症状(例如, 甲氧氯普胺可缓解便秘, 奥氮平可缓解失眠)。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

瘙痒

- 如果出现瘙痒:
 - ▶ 如果瘙痒伴有皮疹、荨麻疹或呼吸短促, 则考虑为真正过敏, 并重新考虑选择阿片类药物治疗。
 - ▶ 考虑使用抗组胺药, 如西替利嗪, 每日一次, 口服5~10 mg或每日静脉注射10 mg; 苯海拉明, 每6小时口服或静脉注射25-50 mg; 异丙嗪, 每6小时口服12.5-25 mg; 或羟嗪, 每6小时口服或肌肉注射(IM) 25-50 mg。
 - ▶ 评估其他原因(例如其他药物)。
- 如果瘙痒持续:
 - ▶ 如果对症治疗失败, 考虑换用另一种阿片类药物。
 - ▶ 考虑补充镇痛方案: 根据需要, 每6小时静脉注射小剂量混合激动-拮抗剂纳布啡0.5~1 mg。
 - ▶ 考虑持续输注纳洛酮, 0.25 µg/kg/h, 并将剂量增加至1 µg/kg/h, 以缓解瘙痒, 而不会降低镇痛药的有效性。
 - ▶ 根据需要, 考虑服用昂丹司琼, 每8小时口服4~8 mg。

谵妄

- 评估导致谵妄的其他因素(例如感染、高钙血症、CNS异常、疾病转移、其他精神类药物、无法控制的疼痛)。
- 如果排除了谵妄的其他可能原因, 考虑降低当前阿片类药物的剂量或考虑更换阿片类药物。
- 考虑使用非阿片类镇痛药, 以减少阿片类药物的剂量。
- 如果谵妄行为必须通过医疗干预, 考虑:
 - ▶ 氟哌啶醇初步剂量滴定, 0.5~2 mg, 口服或静脉注射, 每4~6小时一次
 - ▶ 奥氮平, 2.5~5 mg, 口服或舌下含服, 每6~8小时一次
 - ▶ 利培酮, 0.25~0.5 mg, 每日1-2次
 - ▶ 考虑使用喹硫平, 尤其是对患有帕金森氏综合征的患者。
 - ▶ 考虑根据需要给予起始药量。
 - ▶ 这些药物长期使用, 由于消除半衰期较长, 可能需要减少剂量。
 - ▶ 抗精神病药物可能会延长QTc间期, 应考虑进行心电图监测。
- 有关谵妄的更多信息, 包括非药物治疗, 参阅[NCCN姑息治疗指南](#)。

阿片类药物不良反应管理

运动和认知障碍

- 研究表明, 稳定剂量的阿片类药物(>2周)不可能干扰精神运动和认知功能, 但在使用镇痛药和滴定期间应监测这些功能。
- 需谨慎对待联合治疗的补充的镇静作用, 尤其是联合使用苯二氮革类药物和加巴喷丁时。
- 考虑对驾驶障碍进行评估, 通常通过职业疗法进行评估。

呼吸抑制

- 镇静通常先于呼吸抑制发生; 因此, 应小心镇静进行性加重, 并在监护下进行调整。
- 呼吸频率<每分钟10次, 可能是呼吸抑制的早期体征。
- 心肺储备功能有限的患者更易发生。
- 高碳酸血症发生在缺氧之前。
- 关于呼吸抑制的问题:
 - ▶ 减少阿片类药物剂量
 - ▶ 增加阿片类药物给药间隔
 - ▶ 评估透皮制剂的使用(例如, 芬太尼贴剂的遗忘)
 - ▶ 密切监测
- 如果出现呼吸抑制或阿片类药物诱发的镇静, 且患者病情稳定, 则考虑提供无创呼吸支持, 并保持补充剂量的阿片类药物, 直到呼吸状态改善。
- 如果患者病情不稳定或反应不佳, 考虑使用纳洛酮, 但需谨慎使用拮抗剂。
 - ▶ 将一安瓿纳洛酮(0.4 mg/1 mL)稀释到9 mL生理盐水中, 总量为10 mL。每30-60秒给予1-2 mL(0.04-0.08 mg), 直至症状改善。
 - ▶ 重复该过程(阿片类药物的半衰期通常长于纳洛酮 [血浆半衰期为30-80分钟])。
 - ▶ 如果患者在10分钟内无反应, 且纳洛酮总剂量为1 mg, 则考虑导致神经系统状态变化的其他原因。
- 如果需要逆转半衰期较长的阿片类药物或缓释制剂, 则考虑输注纳洛酮。
- 在逆转期间, 密切监测阿片类药物代谢后疼痛的复发, 这可能需要谨慎地给予补充的阿片类药物。
- 预计仅接受舒适治疗的临终患者会出现呼吸减慢。纳洛酮给药可能与治疗目标不一致, 如果是这样, 不鼓励使用。

镇静

- 可以使用Pasero阿片类药物诱导镇静量表(POSS)等工具评估镇静:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19500754/>
- 认识癌症相关疲劳和阿片类药物所致镇静之间的差异至关重要。(参阅[NCCN 癌症相关疲劳指南](#))
- 如果出现显著或非预期的镇静作用:
 - ▶ 排除其他镇静原因(例如, CNS病变、其他镇静药物、高钙血症、脱水、感染、缺氧)
 - ▶ 如果镇静是由阿片类药物引起的, 考虑更频繁地给予较低剂量的阿片类药物, 以降低峰值浓度
 - ▶ 如果以较低的剂量可以控制疼痛, 则减少阿片类药物的剂量
 - ▶ 考虑阿片类药物轮换
 - ▶ 考虑非阿片类镇痛药, 以减少阿片类药物的剂量
 - ▶ 考虑添加咖啡因, 每6小时100-200 mg PO; 或哌甲酯, 5-10mg, 每天1-3次; 或右旋安非他明, 5-10mg PO, 每天1-3次; 或莫达非尼, 每天100-200mg; 或阿莫达非尼, 每日150-200mg。
 - ◇ 当使用CNS兴奋剂治疗镇静时, 应将给药时间限制在上午和下午早些时候, 以避免夜间失眠。
- 如果多次改变阿片类药物和采用上述干预措施, 镇静作用仍然持续存在:
 - ▶ 重新评估镇静的原因和严重程度。
 - ▶ 考虑使用神经性镇痛药、神经消融术和其他干预措施, 可能减少阿片类药物的剂量。
- 如果患者因疼痛控制不佳而出现明显的睡眠剥夺, 因调整镇痛药而改善疼痛后可能会导致持续2-3天的“补觉”状态。因此, 极度疲劳会导致嗜睡, 这可能很难与阿片类药物引起的镇静区分开来。如果与疲劳有关, 患者通常可以被完全唤醒, 尽管这可能需要一些努力。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

对患者和家属/护理人员宣教

为了评估对患者和家属/护理人员进行疼痛治疗宣教的必要性,医疗团队应:

- 提供宣教材料。
- 评估读写能力以确保理解宣教内容。
- 评估疼痛对患者及其家属/护理人员的影响和导致的结果。
- 评估患者和家属对疼痛管理、疼痛认识和疼痛治疗的期望。^{1,2}
- 评估对镇痛药(包括阿片类药物)使用和风险的理解和意义。

有关疼痛管理,需要传达给患者和家属/护理人员的信息:

- 疼痛缓解在医学上非常重要,忍受疼痛并没有任何医学获益。
- 疼痛通常可以通过止痛药得到充分控制。对于持续性疼痛,定期使用止痛药将改善疼痛控制。
- 疼痛患者通常还有其他需要控制的症状(如焦虑、便秘、恶心、乏力、失眠、抑郁);控制这些其他症状可能有助于控制疼痛。
- 向患者和家属讲解疼痛产生的过程。

有关阿片类镇痛药的信息,需要传达给患者和家属/护理人员:

- 吗啡和吗啡类药物是缓解重度疼痛的主要药物。
 - ▶ 如果您现在服用这些药物,这些药物以后仍然会起作用。
 - ▶ 如果这些药物不起作用,还有许多其他药物可以选择。
 - ▶ 阿片类镇痛药仅用于治疗疼痛,对睡眠、焦虑或其他情绪问题,没有帮助。
- 通过与医务人员密切配合,这些药物可安全、充分地缓解疼痛并可避免不良反应。
 - ▶ 有关误用的潜在风险因素,参阅 ([PAIN-G, 4/21](#)) 和 ([PAIN-G, 6/21](#)) 中有关纳洛酮的信息。
 - ▶ 有处方药、非法药物使用史或物质使用障碍史的患者/护理人员/患者家属的风险较高。
 - ▶ 有OUD病史的患者的耐药性可能增强,可能需要更高剂量才能达到最佳疼痛控制效果 ([PAIN-L](#))。
- 这些药物是管制物质,必须慎用:
 - ▶ 这些药物不可与酒精或非法物质混用。
 - ▶ 强效镇痛药应仅按处方使用且仅由开具处方的患者使用;建议患者不要自行增加剂量或频率;如果疼痛管理方案无法控制疼痛,建议患者联系医务人员。
 - ▶ 镇痛药必须放在安全的地方,最好放在带锁的盒子里,而不是放在药箱里,以避免对他人造成危险/药物流弊。
 - ▶ 未使用或不需要的药物(尤其是阿片类镇痛药)必须妥善处置:
 - ◇ 根据FDA的规定,除非可以立即实施药物回收计划,否则建议将多余的阿片类药物冲入水槽或马桶。
 - ◇ 阅读缓释/长效阿片类药品的药品处置信息。
 - ▶ 提供当地法规中有关服用可能具有镇静作用的药物时操作机械或机动车辆的相关规定,并向患者和家属/护理人员提供相应的建议和相应的医疗咨询服务。

¹ Stewart M, Brown JB, Donner A, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. J Fam Pract 2000;49:797-804.

² Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. Pain 2008;135:175-186.

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

患者和家属/护理人员宣教

与医疗保健提供者的沟通对于患者和家属/护理人员至关重要,以帮助实现照护目标。

- 确保患者/家属知道如何联系医生/医院。
- 需要解释医疗保健提供者是无法辨别患者疼痛程度的,患者描述疼痛并不被视为“抱怨”,而是使医疗保健提供者能够调整治疗的重要信息来源。
- 说明医疗保健提供者希望了解患者认为止痛药可能导致的任何问题,因为可能有缓解这些问题的方法。
- 告诉患者应该让医疗保健提供者了解患者获取药物的困难或对服药的担忧。向患者说明以前曾处理过此类问题,且可以为患者提供帮助。
- 预期对疼痛和不良反应进行最佳管理。告知患者有权预期将疼痛管理作为整体护理的一部分。

必须与每位患者和家属/护理人员一起审查以下内容,并以书面形式提供注明日期的表格:

- 每种处方药物的列表,每种药物的用途,以及每种药物如何和何时服用的说明
 - ▶ 获得后续处方药物的计划,特别是对于强效阿片类药物,如附表 II 中的麻醉剂是无法通过电话订购的。
- 应列出这些药物的潜在不良反应以及如果发生不良反应的应对措施
 - ▶ 列表可由临床医生和/或药房提供
- 所有停用药物的列表
- 合适的医疗保健提供者的联系电话号码列表,以及关于以下几方面的具体电话说明:
 - ▶ 获得处方或服用药物的任何问题
 - ▶ 新发疼痛、疼痛发生变化或药物治疗未缓解的疼痛
 - ▶ 恶心和呕吐导致1天无法进食
 - ▶ 排便问题,包括3天未排便
 - ▶ 患者在白天难以轻易唤醒
 - ▶ 意识模糊
- 随访复诊和/或电话复诊计划,包括提供下班后服务
- 适当储存和处置计划([PAIN-I, 1/2](#))

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

与操作或治疗相关的疼痛和焦虑

- 针对经常伴有疼痛和/或焦虑的操作或治疗过程, 预计并提供镇痛(局部、局部和/或全身)和抗焦虑治疗。(关于事件性疼痛/爆发性疼痛, 参阅 [PAIN-G, 2/21](#))
- 尽一切努力创造一个安静、舒适的操作或治疗环境。
- 预判会引起患者不适的事件, 如操作或治疗过程(例如, 伤口护理、静脉注射、建立动脉管道、中心管路、注射、操作、骨髓抽吸、腰椎穿刺、皮肤活检、骨髓活检、放射治疗), 以及患者的转运/体位变化所导致的疼痛, 需要预先进行镇痛干预。
- 建议在操作或治疗前提供以下有关镇痛技术的信息, 因为这可以让患者和家属/护理人员有时间了解信息、提出问题并学习自我管理, 以减少焦虑。
- 多模式镇痛干预, 可酌情包括以下一种或多种干预。
 - ▶ 镇痛药
 - ◇ 预计发生操作或治疗相关的疼痛时, 应给予补充剂量的镇痛药(60分钟前口服或15分钟前静脉注射)。
 - ◇ 如果操作或治疗/转运无法继续静脉注射 PCA, 则在操作或治疗/转运前10分钟给予处方的静脉注射剂量, 并考虑给予相当于2小时基础输注量的单次皮下给药。
 - ◇ 应提供补充的镇痛剂和/或局部麻醉剂, 并根据需要进行进一步滴定。
 - ▶ 焦虑症
 - ◇ 如果允许, 应预先给予抗焦虑药。例如咪达唑仑(如果患者既往有用药史, 可以现场立即使用), 或口服劳拉西泮或阿普唑仑。应在操作或治疗前至少30分钟至1小时口服抗焦虑药。
 - ◇ 应警告患者, 如果在操作或治疗前服用抗焦虑药, 应避免驾驶或操作机械。
 - ◇ 将抗焦虑药与其他具有镇静作用的药物(如阿片类药物)联用时应谨慎。<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>
 - ▶ 局部麻醉剂, 例如:
 - ◇ 将外用局部麻醉乳膏(含利多卡因、丙胺卡因或丁卡因)涂抹于完整皮肤处, 并根据包装说明书保留足够时间确保药物起效。
 - ◇ 用27号针头皮下注射利多卡因。
 - ▶ 由经过培训的人员给予镇静剂/镇痛药/全身麻醉。
 - ▶ 缓解疼痛和/或焦虑的综合治疗和非药物干预([PAIN-D](#))。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

特殊癌痛综合征的管理策略

中度至重度癌痛可根据指征使用阿片类药物进行治疗([PAIN-3](#)和[PAIN-4](#));这些干预措施旨在补充阿片类药物管理。根据疼痛诊断、合并症和潜在药物相互作用的可能性使用辅助镇痛药。此外,还应优化综合干预措施([PAIN-D](#))。

- 对抗肿瘤疗法可能缓解的疼痛病变:
 - ▶ 考虑尝试放射治疗、激素治疗或化疗。
- 疾病特异性疼痛:有关姑息放射治疗的详细信息,请参阅特定的肿瘤指南(如适用)。
- 口腔粘膜炎引起的疼痛:
 - ▶ 加巴喷丁口服或液体制剂
 - ▶ 局部麻醉制剂/口腔护理方案
 - ▶ 有关粘膜炎预防和治疗的更多信息,参阅
 - ◇ <https://www.ons.org/pep/mucositis>
 - ◇ [MASCC指南](#)
 - ◇ [ESMO指南](#)
- 神经疼痛
 - ▶ 神经受压或发炎:
 - ◇ 尝试皮质类固醇^a
 - ◇ 适当时优化局部疾病控制;考虑放射治疗或其他治疗
 - ▶ 神经病理性疼痛:
 - ◇ 尝试抗抑郁药(SNRI或TCA)([PAIN-F](#))
 - 和/或
 - ◇ 尝试抗惊厥药 ([PAIN-F](#))
 - 和/或
 - ◇ 考虑尝试局部用药 ([PAIN-F](#))
 - ◇ 对于难治性疼痛,可考虑转诊至疼痛专家和/或使用干预策略 ([PAIN-M](#))
- 无肿瘤急症的骨痛:
 - ▶ NSAIDs、对乙酰氨基酚或类固醇^a;参阅[非阿片类镇痛药\(非甾体类抗炎药 \[NSAIDs\] 和对乙酰氨基酚\)处方\(PAIN-E\)](#)
 - ▶ 考虑使用骨改良药物(例如双磷酸盐、地舒单抗^b)。
 - ▶ 弥漫性骨痛:考虑激素疗法或化疗、皮质类固醇^a和/或全身性放射性同位素给药。
 - ▶ 局部骨痛:
 - ◇ 考虑局部放射治疗、神经阻滞(例如肋骨疼痛)、椎体强化术或经皮消融术。
 - ◇ 通过普通X线片评估即将发生的骨折。
 - ▶ 考虑物理医学评估。参阅[改善疼痛管理的专科咨询\(PAIN-L\)](#)。
 - ▶ 如可行,考虑骨科会诊以达到疾病稳定状态。

考虑转诊至疼痛专科医生或干预治疗师,对疼痛进行干预,包括采用经皮消融术治疗骨损伤。参阅[干预策略\(PAIN-M\)](#)。

 - 对于濒临死亡患者的重度难治性疼痛,可考虑采用姑息镇静([NCCN姑息治疗指南](#))。
 - 免疫疗法相关的多关节痛([NCCN免疫疗法相关毒性管理指南](#))

^a 由于对免疫疗法或其他治疗产生潜在影响,使用类固醇应与肿瘤治疗团队协调。

^b FDA批准的生物仿制药可以作为合适的替代用药。

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

改善疼痛管理的专科咨询

转诊的主要适应症:

- 通过专业服务提供者提供的咨询,可能会缓解疼痛或改善功能,建议如下。请注意,这些服务的具体提供者可能在不同的治疗环境中有所不同。

疼痛和/或姑息治疗专科咨询

(NCCN姑息治疗指南)

- 考虑干预策略 (PAIN-M)
- 初始治疗无效的症状的管理
- 睡眠障碍的管理
- 基础疾病的诊断和治疗
- 考虑口服或静脉注射氯胺酮治疗对其他镇痛药耐受的疼痛
- 考虑使用美沙酮进行治疗考虑使用美沙酮治疗对其他阿片类药物耐受的疼痛
- 考虑对顽固性疼痛进行缓和镇静
- 药物和剂量调整不仅仅依据主要团队/肿瘤科医生的专业知识
- 复杂的心理社会问题管理
- 明确护理目标,尤其是关于疼痛和药物副作用

物理/职业疗法、康复/运动、综合医学咨询

- 物理疗法
 - ▶ 床、浴缸和助行器
 - ▶ 体位指导
 - ▶ 节省体能、活动节奏
 - ▶ 淋巴水肿管理
 - ▶ 按摩
 - ▶ 热敷和/或冰敷
 - ▶ TENS
 - ▶ 针灸或穴位按摩
 - ▶ 超声波刺激

社会工作者咨询

- 护理人员的负担和支持需求
- 建议使用社区护理资源

物质使用障碍专科(成瘾医学)咨询

- 异常用药行为的管理

心理健康咨询

(NCCN心理痛苦管理指南)

- 评估
 - ▶ 诊断性访谈:评估抑郁、焦虑、精神疾病和物质使用障碍
 - ▶ 对滥用/流弊和其他已确定问题的持续评价
- 药物管理和心理治疗
- 适应性应对技能
 - ▶ 心理意象
 - ▶ 分散注意力
 - ▶ 放松训练
 - ▶ 积极应对
 - ▶ 分级任务分配、设定目标、调整进度和确定优先顺序
- 循证治疗模式
 - ▶ 综合医学执业医师、心理医生和其他心理健康专业人士可提供循证治疗(例如,认知行为疗法 [CBT]、正念减压疗法[MBSR]、接受疗法、生物反馈、催眠疗法、音乐疗法、瑜伽/冥想)
- 宣教
 - ▶ 针对缓解疼痛的需求以及避免药物滥用/流弊进行沟通
 - ▶ 提供心理教育
 - ▶ 讨论影响疼痛体验和感知的心理社会因素
- 根据需要协助确立治疗共识、限值设置、单一处方医生/药房

精神关怀咨询

- 确定精神护理对患者和家属/护理人员的重要性以及当前支持的可获得性
- 管理存在的心理问题

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

干预策略

干预咨询¹

• 转诊的主要适应症:

- ▶ 疼痛可通过神经阻滞得到缓解(例如, 胰腺/上腹部腹腔神经丛阻滞, 下腹部上腹下神经丛阻滞, 胸部肋间神经)
- ▶ 未达到足够的镇痛效果和/或存在无法忍受的不良反应(可采用椎管内药物、阻滞、脊髓刺激或破坏性神经外科手术)
- ▶ 希望避免或限制全身性阿片类药物给药

• 常用的干预方法:

- ▶ 局部输液(需要输液泵)
 - ◇ 硬膜外: 易于放置, 需要使用外部导管/泵; 用于输注阿片类药物、局部麻醉剂和可乐定; 可有助于治疗急性术后疼痛; 由于担心导管移位和感染, 使用数天至数周会受到限制
 - ◇ 鞘内给药: 易于置入植入式泵; 用于输注阿片类药物、局部麻醉剂、可乐定和齐考诺肽; 植入式输液泵可能成本较高, 重新填充需要专业技术
 - ◇ 局部神经丛: 用于输注局部麻醉剂, 麻醉单肢; 由于担心导管移位和感染, 使用超过数天至数周受到限制
- ▶ 经皮椎体强化术和/或骨水泥成形术治疗骨病变
- ▶ 神经破坏性手术治疗局限性疼痛综合征(脊椎镇痛药的使用频率较高)²
 - ◇ 头颈部: 外周神经松解术, 通常与感觉和/或运动障碍有关
 - ◇ 上肢: 臂丛神经松解术
 - ◇ 背根进入区(DREZ)破坏术
 - ◇ 胸壁: 硬膜外或鞘内、肋间或背根神经节神经松解术
 - ◇ 上腹痛(内脏): 腹腔神经丛阻滞、胸内脏切除术
 - ◇ 盆腔疼痛: 上腹下神经丛阻滞
 - ◇ 直肠/会阴疼痛: 鞘内神经松解术、中线脊髓切开术、上腹下神经丛阻滞或奇神经节阻滞
 - ◇ 单侧疼痛综合征: 脊髓切断术
 - ◇ 考虑鞘内腰/骶苯酚神经阻滞
- ▶ 神经刺激疗法(即脊髓、背根神经节、周围神经刺激)用于治疗癌症相关症状(即周围神经病变、神经丛炎、神经痛、复杂区域疼痛综合征)
- ▶ 经皮消融术治疗骨病变
 - ◇ 骨痛特殊疗法不在本指南范围内。更多信息可参考其他资源(例如[Filippiadis 2019](#))

如果干预方法适用:

- 评估哪些疼痛部位可以缓解
- 验证确认干预技术是否能提供足够的益处
 - ▶ 如果进行了干预性治疗并且成功, 患者可能需要大幅减少全身阿片类药物剂量

如果干预性治疗不适用³:

- 重新评估治疗计划

¹ 在选择干预性疼痛疗法时, 应将患者预后告知疼痛干预性治疗同事, 这是一个重要考虑因素。

² 大多数此类手术也可以通过非神经破坏的方式进行(例如神经阻滞)。

³ 感染、凝血障碍、预期寿命极短、解剖结构扭曲、患者不愿意、增加出血风险的药物(例如, 贝伐珠单抗等抗血管生成药物)或缺乏专业知识。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN 认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。

药物遗传学原理

- 对于相同的适应症,患者可能对以相同剂量给予的相同药物治疗有不同的反应,这通常是影响药物代谢的基因改变导致药物处置的固有差异所致。这些差异可能导致很少或没有镇痛反应,也可能导致严重的不良反应。
- 遗传因素可通过药代动力学(代谢酶,即CYP P450)或药效学(受体和信号转导)途径影响对阿片类药物的镇痛反应。¹
- 当证实或怀疑存在毒性或缺乏镇痛反应时,可考虑在开始镇痛药物治疗前或在治疗期间进行药物遗传学测试。
- 许多常用的处方镇痛药通过P450(CYP)代谢,例如,CYP2D6、CYP2C19或CYP2C9。
- 阿片类药物介导的镇痛作用可受到儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)基因和 μ -阿片受体(OPRM1)A118G单核苷酸多态性的影响;然而,目前尚不清楚这些在临床上的重要性。
- 目前已有FDA批准的 *CYP2D6*、*CYP2C19*和*CYP2C9* 药物遗传学检测;然而,保险报销和批准实验室的可用性可能受到限制。
- 考虑咨询临床药剂师或临床药物基因组学专家,以帮助根据药物基因组学检测结果的解释和评价选择药物和调整剂量。
 - ▶ CYP2D6:可待因,曲马多¹
 - ◇ 对于已知为CYP2D6超快代谢者(UM)的患者,应避免使用可待因和曲马多,因为存在毒性增加的风险。如果患者被确定为CYP2D6 UM,则改用另一种阿片类药物(吗啡、羟吗啡酮或氢吗啡酮)和/或考虑非阿片类镇痛剂替代药物。
 - ◇ 由于缺乏镇痛作用,对于已知弱代谢者(PM)的患者,应避免服用可待因和曲马多。如果患者被确定为CYP2D6 PM,则轮换使用另一种阿片类药物(吗啡、羟吗啡酮或氢吗啡酮)。不推荐曲马多作为可待因的替代药物。
 - ◇ 监测中间代谢型患者使用可待因和曲马多的反应是否低于最佳水平,必要时,使用替代性镇痛药。
 - ▶ CYP2C19 & CYP2D6:阿米替林、多塞平^{2, 3}
 - ◇ CYP2C19 PM和UM:考虑多塞平和阿米替林替代治疗,例如,去甲替林或地昔帕明
 - ◇ CYP2D6 UM:考虑阿米替林替代治疗。CYP2D6 PM:考虑降低阿米替林的起始剂量或降低50%的剂量。
 - ▶ CYP2C9:塞来昔布、美洛昔康、布洛芬⁴
 - ◇ CYP2C9 PM:考虑塞来昔布或布洛芬替代治疗,或以最低推荐起始剂量的25%-50%开始治疗(即:剂量降低50%-75%),并仔细滴定剂量至起效。
 - ◇ CYP2C9中间型代谢者或PM:考虑美洛昔康替代治疗。

¹ Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther 2021;110:888-896.

² Hicks JK, et al. Clin Pharmacol Ther 2013;93:402-408.

³ Hicks JK, et al. Clin Pharmacol Ther 2017;102:37-44.

⁴ Theken KN, et al. Clin Pharmacol Ther 2020;108:191-200.

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。

缩略语

ADHD	注意缺陷多动障碍	LC-MS	液相色谱-串联质谱	PR	经直肠
		LDH	乳酸脱氢酶	PTSD	创伤后应激障碍
BPS	疼痛行为量表	MAOI	单胺氧化酶抑制剂	QHS	每晚睡前
BUN	血尿素氮	MASCC	癌症支持疗法多国学会	QTc	校正的QT间期
CBC	全血细胞计数	MBSR	MBSR正念减压疗法		
CBT	认知行为疗法	MME	吗啡毫克当量	REMS	风险评估和缓解策略
CNS	中枢神经系统				
COMM	当前阿片类药物滥用量表	NMOU	非医学目的的阿片类药物使用	SC	皮下
CPOT	重症监护疼痛观察工具	NPO	禁饮食	SGOT	血清谷草转氨酶
		NSAIDs	非甾体消炎镇痛药物	SGPT	血清谷丙转氨酶
DEA	缉毒局			SNRI	5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂
DREZ	脊髓背根入髓区	ORT	阿片类药物风险评估工具	SOAPP-R	修订版疼痛患者阿片类药物评估筛查表
		OTC	非处方药		
ECG	心电图	OUD	阿片类药物使用障碍	SSRI	选择性血清素再吸收抑制剂
				SUD	物质使用障碍
GC-MS	气相色谱-质谱	PAMORA	外周作用的 μ 阿片受体拮抗		
GI	胃肠道	PCA	患者自控镇痛	TCA	三环类抗抑郁药
		PDMP	处方药监测项目	TENS	经皮神经电刺激
HPA	下丘脑-垂体-肾上腺	PM	低代谢者		
		POSS	帕赛罗阿片类药物相关镇静量表	UDT	尿液药物检测
IASP	国际疼痛研究协会			UM	超快代谢者
IM	肌内				
IR	即释				

注:所有建议均为 2A 类,除非另有说明。
临床试验:NCCN认为,对于任何癌症患者而言,最佳的治疗就是参加临床试验,特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN证据分类和共识	
1类	基于高级别证据, NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低级别的证据, NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低级别的证据, NCCN基本认为干预是适当的。
3类	基于任何级别的证据, NCCN专家小组针对干预适当存在重大分歧。

除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

注: 所有建议均为 2A 类, 除非另有说明。
临床试验: NCCN认为, 对于任何癌症患者而言, 最佳的治疗就是参加临床试验, 特别鼓励患者参与临床试验。



讨论

目录

概述 MS-2

指南更新方法 MS-2

文献搜索标准 MS-2

敏感/包容性语言的使用 MS-3

癌痛综合症的病理生理学分类 MS-3

综合疼痛评估 MS-3

 选择评估疼痛的工具 MS-4

 评估疼痛 MS-4

成人癌痛管理 MS-5

 肿瘤急症相关疼痛管理 MS-6

 肿瘤急症无关疼痛管理 MS-6

 疼痛危象管理 MS-7

 操作相关疼痛和焦虑管理 MS-8

 癌痛的后续管理 MS-8

 持续护理 MS-9

 癌症存活者疼痛 MS-9

癌症疼痛治疗的药物干预 MS-10

本讨论与NCCN成人癌痛指南对应。
上次更新日期: 2023年7月31日

 辅助镇痛药 MS-11

 阿片类药物和各种镇痛药 MS-12

 阿片类药物使用与风险评估和缓解策略 MS-22

 特异性癌症疼痛综合征的治疗策略 MS-23

 药物遗传学考虑因素 MS-25

专业咨询 MS-26

癌症疼痛治疗的非药物干预 MS-26

 综合干预 MS-26

 干预策略 MS-27

总结 MS-28

推荐阅读 MS-28

 表1 MS-21

 表2 MS-22

参考文献 MS-31

概述

疼痛是癌症最常见的症状之一。国际疼痛研究协会(IASP)将疼痛定义为与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验以及与之类似的感觉和情感体验。¹IASP将慢性癌症相关疼痛定义为由原发性癌症本身或转移(慢性癌痛)或其治疗(慢性癌症治疗后疼痛)所引起的慢性疼痛。²癌痛或癌症相关疼痛将癌症患者经历的疼痛与无恶性肿瘤患者经历的疼痛区分开来。一项荟萃分析显示,接受癌症治疗的患者中有59%的患者报告疼痛,晚期患者中有64%的患者报告疼痛,治愈性治疗后患者中有33%的患者报告疼痛。³此外,疼痛也是患者最害怕的症状之一。未缓解的疼痛使患者感到不适,并极大地影响了他们的活动、动力、与家属和朋友的互动以及整体生活质量。⁴肿瘤学中有越来越多的证据表明,生活质量和生存率与包括疼痛管理在内的早期有效的姑息治疗有关。⁵⁻¹⁰尽管已观察到改善,但在相当一部分癌症患者中,疼痛治疗不足仍是一个问题。在美国阿片类药物流行的背景下,不恰当地为癌症患者给出使用阿片类药物的建议可能会加剧这个问题。¹¹⁻¹³

疼痛管理的目标是在5个方面优化疼痛治疗结局,这5个方面通常称为疼痛管理的“5A”目标(由最初Passik和Weinreb¹⁴提出的“4A”后来修改为包括“情绪”在内的“5A”):

- 镇痛:优化镇痛(缓解疼痛)
- 活动:优化日常生活活动(心理社会功能)
- 副作用:尽量减少不良事件
- 异常用药:监控异常的药物使用行为
- 情绪:疼痛与情绪之间的关系

缓解疼痛的重要性和有效疗法的可用性使得卫生保健提供者必须擅长癌痛评估和治疗。¹⁵⁻¹⁷这需要熟悉癌痛的发病机理、疼痛评估技术和提供适当镇痛所面临的常见障碍。要治疗癌痛,提供者应熟悉相关药理学、麻醉剂、神经外科和行为方面的干预,以及理疗/职业治疗等补充疗法。早期转为姑息治疗也可能有助于管理癌痛,以及与癌症及其治疗相关的其他症状。

世界卫生组织(WHO)开发了最广为接受的癌痛治疗算法。^{18,19}该算法建议癌痛患者开始服用对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药(NSAIDs)。如果疗效不足,则应将治疗升级到可待因等“弱阿片类药物”,然后再升级到吗啡等“强阿片类药物”。虽然该算法已成为一种优秀的教学工具,但癌痛的管理比这种三层“癌痛阶梯”所显示的要复杂得多。

这些NCCN成人癌痛肿瘤学临床实践指南(NCCN指南®)在多个重要方面具有其独特性。NCCN指南确定了评估和管理成人癌痛的核心原则。首先,指南列出了疼痛管理的一般原则,随后又列出了评估、管理/干预和再评估的指导原则。NCCN指南承认,在管理这些患者时需要做出一系列复杂的决定。因此,指南给出了关于阿片类药物、非阿片类镇痛药和辅助镇痛药给药的指导原则。指南还为阿片类药物的滴定和轮换、阿片类药物剂量的增加、阿片类药物副作用的管理以及何时和如何采用其他技术/干预措施来管理癌痛给出了具体建议。

指南更新方法

制定和更新NCCN指南的完整详情见www.NCCN.org。

文献搜索标准

在更新NCCN成人癌痛指南前即对PubMed数据库进行了电子搜索,以获得自上次指南更新以来发表的成人癌痛方面的关键文献,使用的搜索词为:“癌痛、肿瘤疼痛、癌症相关疼痛”选择PubMed数据库是因为它仍然是使用最为广泛的医学文献数据库和经同行评审的生物医学文献索引。²⁰

通过选择以英语发表的人类研究缩小了搜索结果的范围。结果限于以下文章类型:临床试验、实践指南、随机对照试验、荟萃分析、多中心研究、观察性研究、系统综述和验证性研究。来自PubMed关键文章的数据以及来自其他来源的,专家组在指南更新期间所讨论的被认为与指南相关的文章,均已列于本指南版本的讨论部分。缺乏高层次证据的建议是基于专家小组对低层次证据和专家意见的审查。

敏感/包容性语言的使用

NCCN指南尽量使用能够推进术语公平、包容和代表性的语言。²¹NCCN指南尽量使用以人为本、非污名化、反种族主义、反阶级主义、反厌女症、反年龄歧视、反能力歧视和反体重歧视,且包容所有性取向和性别认同个人的语言。NCCN指南的重点不是针对特定器官的建议,而是纳入了非性别语言。这种语言更准确、更具包容性,有助于充分满足所有性取向和性别认同个人的需求。引用来自未使用包容性术语的组织或来源的统计数据、建议或数据时,NCCN指南将继续使用术语“男性”、“女性”、“雌性”和“雄性”。大多数研究并未报告性别数据是如何收集的,并且其对这些术语的使用也存在交替和不一致的情况。如果信源未对性别与出生时指定的性别或存在的器官进行区分,则假定该信息主要代表顺性别个体。NCCN鼓励研究人员在未来的研究中收集更具体的数据,

并鼓励组织在未来的分析中使用更具包容性和准确性的语言。

癌痛综合征的病理生理学分类

癌症患者会出现不同类型的疼痛。已进行诸多尝试来根据不同的标准对疼痛进行分类。疼痛分类包括区分与肿瘤相关的疼痛、与治疗相关的疼痛以及与肿瘤无关的疼痛。在决定使用哪种疗法时,急性和慢性疼痛也应相互区分。治疗策略取决于疼痛的病理生理学,这是由患者的检查和评价来决定。疼痛的病理生理学有两种主要机制:伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛。^{22, 23}

伤害感受性疼痛是躯体和内脏结构损伤以及由此引起的伤害感受器激活所致。伤害感受器存在于皮肤、内脏、肌肉和结缔组织中。伤害感受性疼痛可进一步分为躯体疼痛和内脏疼痛。²⁴描述为尖锐、局部性、搏动性和压力样的疼痛可能是躯体伤害感受性疼痛。其经常发生在外科手术后或骨转移时。内脏伤害感受性疼痛则通常描述为更加弥散的疼痛、隐痛以及绞痛。其继发于腹部或胸部脏器压迫、浸润或膨胀。

神经病理性疼痛是外周或中枢神经系统(CNS)损伤所致。这种类型的疼痛可能描述为灼痛、刺痛或抽痛。神经病理性疼痛示例包括椎管狭窄或糖尿病性神经病变所引起的疼痛,或化疗(如长春新碱)、放疗或神经手术损伤后副作用引起的疼痛。

综合疼痛评估

如需确保进行适当的疼痛管理,综合评价必不可少。未能充分评估疼痛经常导

致疼痛管理不善。因此,重要的是找到疼痛原因,并确定最佳治疗方法。采用这种算法的前提是,所有癌症患者在初始评价期间、每次后续接触时以及每次开始新的治疗时均应进行疼痛和生活质量筛查。如果筛查评价包括疼痛,患者必须量化疼痛强度(如有可能)。由于疼痛本身是主观感觉,因此患者对疼痛的自我报告是目前评估的标准方法。

选择评估疼痛的工具

有各种方法和工具来评估疼痛的严重程度。疼痛强度应使用数字评定量表(即0-10)、视觉模拟量表、分类量表或图片量表(如面部疼痛评定量表)进行量化。²⁵⁻²⁸尽管疼痛通常会使用数字或分类评定量表来评估,但一些患者在进行这些分级时可能会面临困难。面部疼痛评定量表可能对使用其他量表有困难的患者有效,例如,儿童、老年人和有语言或文化差异或其他交流障碍的患者。如果患者无法口头报告疼痛,则必须使用其他替代方法来获得疼痛评定并进行疼痛评估。除疼痛强度外,还应要求患者描述其疼痛的特征(如隐痛、灼痛)。

简明疼痛量表(BPI)从两个重要方面评估癌症患者的疼痛严重程度:疼痛强度和疼痛对患者生活的干扰。^{26, 29, 30}研究表明,与慢性非癌痛患者相比,癌症患者的疼痛可能会在不同程度上干扰着日常功能。³¹因此,在评估癌症患者的疼痛时,疼痛干扰(即衡量疼痛对日常功能影响的指标)尤为重要。BPI使用0到10这一数值范围来量化这些指标。为开展治疗计划,已基于这些数字分级建立分界点,以便将疼痛严重程度分为轻度、中度或重度。^{26, 29, 30}

已为特殊癌痛综合征开发了专门评估工具。例如,粘膜研究小组开发的口腔粘膜评估量表(OMAS)³²和患者报告的口腔粘膜炎症状(PROMS)量表^{33, 34}已

在因化疗、放疗或骨髓移植而出现粘膜炎的癌症患者中得到验证。研究者已经开发出包括神经病理性疼痛评估在内的多种工具,其中包括神经病理性疼痛量表、利兹神经病理性症状和体征评分(LANSS)和神经病理性疼痛问卷等。^{35, 36}癌症治疗功能评估-骨痛(FACT-BP)量表-骨痛患者生活质量是一种能够有效评估骨相关疼痛及其对生活质量影响的临床评估工具。³⁷FACT-BP专门用于评估癌症相关骨痛,并反映了体能状况差异所证明的临床变化。

在建立患者特定的舒适度和功能目标时,应对疼痛强度和疼痛对日常功能影响的评估加以考量。

另一已经过心理测量评价的评估工具是患者报告的结局测量信息系统-疼痛干预(PROMIS-PI)库;早期验证研究表明,作为基于BPI的标准评估方法的替代方法,这种疼痛评估方法具有其潜在效用。³⁸目前尚需其他研究来评估PROMIS-PI在评估癌痛严重程度方面的应用。

评估疼痛

如果患者没有疼痛,则应在随后的每次访视或有此要求时重新进行筛查。鉴于已发现对于个体患者而言,癌症相关疼痛随着时间的推移变化很大,因此通过重复筛查确定疼痛的存在对于实施有效的疼痛管理至关重要。³⁹

如果疼痛评定量表得分高于0分,则启动综合疼痛评估。综合疼痛评估应关注疼痛的类型和质量;疼痛史(如发病、持续时间、病程);疼痛强度(即静息、运动时感受到的疼痛);疼痛的估计轨迹;位置;转诊模式;疼痛的辐射;疼痛影响(即干扰工作、睡眠、人际交往等活动);加剧或缓解疼痛的相关因素;当前疼痛

管理计划;患者的疼痛经历和对当前治疗的反应;既往疼痛治疗;现有的疼痛疗法不足以管理的突发性或偶发性疼痛;重要的心理社会因素(例如,患者的精神痛苦、家属/护理人员和其他支持、精神病史、疼痛治疗不足的风险因素¹²);以及其他与疼痛相关的特殊问题(例如,疼痛对患者及其家属/护理人员意味着什么,包括患者的医疗经历或其他创伤经历;对疼痛、疼痛表达和治疗的文文化信念;精神或宗教因素以及存在性痛苦)。^{40, 41}最后,还应与家属/护理人员讨论包括舒适度和功能水平在内的患者的疼痛管理目标和期望。

此外,综合身体检查和适当的实验室和影像学检查对综合疼痛评估至关重要。通过此评价,护理人员应可确定疼痛是否与需要特殊治疗的潜在原因有关。例如,仅向有脊髓压迫疼痛的患者提供阿片类药物是不适当做法。如果不适用糖皮质激素和局部放疗,疼痛不太可能得到很好的控制,患者仍将面临很高的脊髓损伤风险。对于疼痛确定为与癌症或癌症治疗无关的患者,应将其转介给适当的疼痛治疗提供者或疼痛治疗计划,或协调进行相应的护理。

NCCN专家小组建议对镇痛药异常使用或流弊的风险因素进行监测,这些风险因素可以在护理开始时通过诸如癌痛患者筛查及阿片类药物应用评估(SOAPP-R)及阿片类药物风险评估工具(ORT)进行识别。虽然特定筛查工具尚未在癌症护理环境中得到验证,但其在评价非癌痛患者风险方面的有效作用为其在该环境中的使用提供了支持。⁴²SOPP旨在预测哪些正在考虑长期阿片类药物治疗的患者在未来可能出现异常的药物行为。⁴³SOPP-R是SOPP的修订版本。⁴⁴与SOPP-R类似,ORT是以高度的敏感性和特异性来评估患者在接受阿片类药物治疗慢性疼痛时的异常行为风险,以确定哪些人会面临阿片类药物误用的风险。^{45, 46}SOAPP-R和ORT对阿片类药物误用的高风险或低风

险患者进行了区分。⁴⁷SOAPP-R或ORT的高风险分数与药物误用的可能性增加有关。⁴⁸根据临床必要性和监管要求,还可酌情随机进行尿液药物筛查和处方药监测计划审查(PDMP,也称PMP),以监测镇痛药的异常使用或流弊。一项针对552名正接受阿片类药物治疗癌痛并接受随机尿液药物筛查的患者的研究发现,24%的患者有一项或多项异常结果,并且与接受靶向尿液药物筛查的历史队列相比,随机药物筛查更早发现异常。⁴⁹

综合疼痛评估的终点是诊断疼痛的病因和病理生理学(躯体疼痛、内脏疼痛、神经病理性疼痛)。治疗必须根据临床情况和患者意愿进行个性化,其目标是最大限度地提高患者的身体功能和生活质量。

成人癌痛管理

对于成人癌症相关疼痛的管理,该算法区分了三个级别的疼痛强度。这三个级别的疼痛强度是由用作综合疼痛评估一部分的数字或图片评定量表确定。算法中提到的三个疼痛强度级别分别是轻度疼痛、中度疼痛和重度疼痛。

NCCN专家小组建议提供者在患者舒适度、功能和安全性这些特定目标方面考虑所有疼痛管理干预措施。个性化疼痛治疗还应考虑疼痛的病因和特征以及患者的临床状况。出现急性、重度疼痛或疼痛危象的患者可能需要住院治疗,以实现患者特定的舒适度和功能目标。将与肿瘤急症相关的疼痛和与肿瘤急症无关的疼痛分开十分重要。

此外,该算法还区分了非长期服用阿片类药物的患者(阿片类药物初治)与既往或正在长期服用阿片类药物治疗癌痛的患者(阿片类药物耐受)的疼痛管理方

法。其还区分了与预期操作相关疼痛和焦虑相关的情况。

阿片类药物耐受患者是指那些长期服用阿片类药物治疗疼痛的患者，美国食品药品监督管理局(FDA)将其定义为“每天至少口服60mg吗啡、每小时至少经皮施用25μg芬太尼、每天至少口服30mg羟考酮、每天至少口服8mg氢吗啡酮、每天至少口服25mg羟吗啡酮或在1周或更长时间内施用等效剂量的另一种阿片类药物的患者。”⁵⁰因此，不符合上述阿片类药物耐受标准的患者(基于未暴露于至少与上述剂量相同的阿片类药物达1周或更长时间)被视为阿片类药物初治患者。

肿瘤急症相关疼痛管理

肿瘤急症定义为与患者的癌症或癌症治疗直接或间接相关的危及生命的事件。与肿瘤急症相关的疼痛包括因骨折或承重骨即将骨折而引起的疼痛、因晚期癌症患者出现的硬膜外或软脑膜转移而引起的疼痛；与感染相关的疼痛；因内脏阻塞或穿孔而引起的疼痛。与肿瘤急症相关的疼痛应在治疗基础疾病的同时直接进行治疗。

肿瘤急症无关疼痛管理

对于所有经历疼痛的患者，医护人员均应为其提供心理支持并开始开展教育活动。需为其提供心理社会支持，以确保遇到适当疼痛管理所面临的常见障碍(例如，对物质使用急症或副作用的恐惧，无法获得阿片类药物)或在管理其他问题(例如，抑郁症，功能状态迅速下降)方面需要帮助的患者能够获得适当的帮助。必须对患者及其家属/护理人员进行有关疼痛管理和相关问题的教育。⁵¹

⁵²每次接触患者及有需要时，应重新评价其是否满足舒适度和功能目标。

尽管包括非阿片类药物(如NSAIDs或对乙酰氨基酚)、阿片类药物和辅助镇痛药(如抗抑郁药、抗惊厥药、局部用药和皮质类固醇)在内的药物镇痛剂是癌痛管理的基础，但其并非总是足够有效，并且也可能与副作用有关。非药物综合干预(物理干预、认知模式干预和精神干预)和多学科护理的优化利用可作为药物干预的有价值的补充。

在决定最合适的镇痛方案时，应考虑患者的疼痛诊断、共病情况、安全性、潜在的药物相互作用、估计的疼痛轨迹、药物可用性以及费用或经济毒害性。所有患者组均应考虑加入针对特殊疼痛综合征的辅助镇痛药。辅助镇痛药可用作主要镇痛药(尤其是对于神经病理性疼痛)，也可用于增强阿片类或非阿片类(如NSAIDs、对乙酰氨基酚)镇痛药的效果。⁵³

对于经历轻度疼痛的阿片类药物初治(定义如上)患者，应考虑在使用阿片类镇痛药之前使用非阿片类镇痛药(如NSAIDs或对乙酰氨基酚)以及辅助镇痛药，此类药物因不良反应或潜在的药物相互作用而禁用时除外。经历中度疼痛的阿片类药物初治患者应酌情接受非阿片类药物和辅助治疗，并根据需要滴定短效阿片类药物(见下文关于阿片类药物处方开具、开始用药、滴定和维持的章节)。短效制剂具有镇痛作用快速生效这一优点。阿片类药物的给药途径(口服还是静脉注射[IV])取决于哪种给药途径最适合患者的持续镇痛需求。如果全天持续需要多剂短效阿片类药物，则可考虑加入长效阿片类药物。

经历轻度疼痛的阿片类药物耐受(如上定义)患者应酌情继续接受非阿片类药

物和辅助治疗。应重新评估患者对阿片类镇痛药的需求，并可根据病情逐渐减少剂量。经历中度疼痛的阿片类药物耐受患者应酌情继续接受非阿片类药物和辅助治疗，并根据需要使用短效阿片类药物。短效阿片类药物滴定时可将每日剂量增加30%至100%，直到疼痛缓解。如果全天持续需要多剂短效阿片类药物，则可考虑加入长效阿片类药物或增加阿片类药物的剂量。

出现急性、重度疼痛或疼痛危象的情况下，可考虑提供医院或住院临终关怀，快速滴定镇痛剂，并快速实现患者特定的舒适度和功能目标(见下文关于 *疼痛危象管理* 的章节)。

使用阿片类镇痛药可能会产生严重的副作用。常见阿片类药物引起的不良反应的管理应与阿片类药物治疗同时开始。根据指示，应预先考虑阿片类药物诱发的肠功能障碍，并使用刺激性泻药进行预防性治疗，以增加肠蠕动。⁵⁴

对于接受稳定剂量短效阿片类药物治疗的慢性持续性疼痛患者，应为其提供全天缓释(ER)或长效(LA)阿片类药物，并规定“抢救剂量”，以管理疼痛的突破性恶化或短暂恶化。抢救剂量通常相当于阿片类药物每日总消耗量的10%至20%，在疼痛严重恶化期间，可根据需要每小时按该剂量给药一次。起效快、持续时间短的阿片类药物是施用抢救剂量的首选。每天重复需要大量抢救剂量可能表明有必要调整基线治疗。

疼痛危象管理

为获得足够的镇痛效果，应确定短效阿片类药物的初始剂量，并将其用于出现重度疼痛(或在疼痛管理和功能未达目标时出现无法控制的疼痛)的患者。⁵⁵对

于阿片类药物初治患者，该剂量应为口服5-15mg或静脉注射 2-5mg硫酸吗啡或等效药物。皮下给药途径可代替静脉注射；但其药效达到峰值的时间一般较长(约30分钟)。对于阿片类药物耐受患者，应施用相当于前24小时服用的阿片类药物总量10%-20%的抢救剂量，以作为患者LA(慢性)阿片类药物给药的补充。然而，一项针对216名因急性疼痛而到急诊科就诊的阿片类药物耐受癌症患者的回顾性队列研究发现，尽管口服吗啡当量小于200的患者中有77.4%的患者接受了足够的抢救剂量，但在口服吗啡当量超过400的患者中，只有3.2%的患者接受了足够的突破性药物治疗。⁵⁶可以考虑继续使用患者之前的阿片类药物，也可增加剂量以适应剂量要求。^{57, 58}对于具有肾功能或肝功能下降、慢性肺部疾病、上呼吸道损害、睡眠呼吸暂停或体能状况不佳等风险因素的患者，应谨慎使用阿片类药物镇痛的初始剂量和增加剂量。

对于口服阿片类药物，约每60分钟评估一次疗效和不良反应，对于静脉注射/皮下注射阿片类药物，约每15分钟评估一次疗效和不良反应，以确定后续剂量。评估后，如果疼痛评分保持不变或有所增加，建议将阿片类药物抢救剂量进一步增加50%-100%。如果疼痛减轻但仍未得到充分控制，则重复施用相同的阿片类药物剂量。口服阿片类药物在60分钟时重新进行评估，静脉注射/皮下注射阿片类药物每15分钟重新进行一次评估。如果中度至重度疼痛患者在使用阿片类药物2-3个周期后重新评估时疼痛评分仍然保持不变，则应考虑将给药途径从口服改为静脉注射/皮下注射或考虑其他替代管理策略。如果疼痛评分下降至可充分控制的水平，则在实施后续管理策略之前，可在最初的24小时内“按需”继续使用当前的有效剂量。

操作相关疼痛和焦虑管理

操作相关疼痛是一种急性短暂性体验,可能伴随着大量焦虑的产生。已经报导的能够引起疼痛的医疗操作包括骨髓抽吸;伤口护理;腰椎穿刺;皮肤和骨髓活检;以及对静脉注射管路、动脉管路或中心管路的注射或操作。许多关于操作相关疼痛的可用数据均来自儿科癌症患者研究,这些数据随后又外推至成人身上。

管理操作相关疼痛的干预措施应考虑操作类型、预期疼痛程度以及年龄和身体状况等其他患者个体特征。干预可以是多模式,并且可以包括药理学方法和/或非药理学方法。在预计操作相关疼痛时,应给予补充剂量的镇痛药;可以考虑使用表面局部、局部和/或全身制剂。咪达唑仑、劳拉西泮或阿普唑仑等抗焦虑药旨在治疗焦虑及其相关的心理和身体症状。可行时,应在术前30-60分钟服用抗焦虑药物,以管理操作相关焦虑。在服用抗焦虑药物时,应提醒患者不得驾驶车辆或操作机器。

根据药品说明书,局部麻醉剂可用于管理操作相关疼痛,并有足够的时间来发挥作用。利多卡因、丙胺卡因和布比卡因等都属于局部麻醉剂。皮肤加热、激光或喷射注射以及超声波(US)等物理干预方法可能会加快皮肤麻醉起效,也可使用镇静剂。然而,深度镇静和全身麻醉只能由训练有素的专业人员进行。此外,使用非药物干预措施也可能有助于管理与操作相关的疼痛和焦虑。包括物理干预和认知模式干预在内的非药物干预的主要目标是提高患者的自控感,从而令癌痛患者燃起希望并减少其无助感。创造一个平静、舒适的手术环境有助于实现这一目标。

当知道预期会发生的情况时,患者通常对手术更具忍耐性。因此,患者和家庭

成员/护理人员应收到关于疼痛管理的书面说明。包括手术详情和疼痛管理策略在内的术前患者教育至关重要,以便患者有时间去吸收信息、提出问题、学习自我管理技巧,从而减少其预期焦虑。

癌痛的后续管理

后续治疗是基于患者的持续疼痛评分、身体功能和适当使用既往治疗的证据。所有疼痛强度级别的治疗方法均须涵盖对患者及其家属/护理人员的心理支持和教育。对于需要持续使用阿片类药物的所有级别的疼痛,阿片类药物应按常规方案给药,并根据需要给予抢救剂量。应对便秘进行常规评价和管理。

如果疼痛在任何时候都很严重且并未得到改善甚至有所增加,则必须重新评价工作诊断并进行综合疼痛评估。对于因副作用而无法耐受当前阿片类药物剂量增加的患者,必须考虑使用替代阿片类药物。应重新评价辅助镇痛药的添加,此类药物旨在增强阿片类药物的镇痛效果,或者,在某些情况下旨在抵消与阿片类药物相关的副作用。⁵⁴非药物综合干预(物理干预、认知模式干预和精神干预)的优化利用可作为药物干预的有价值的补充。鉴于癌痛的多面性,为提供足够的镇痛效果,必须考虑针对特殊癌痛综合征和专科咨询的额外干预。如果患者正经历中等强度的疼痛,且正在进行的阿片类药物治疗无法充分缓解此类疼痛,则可继续用药或增加阿片类药物的剂量。此外,对于正经历重度疼痛的患者,则必须考虑加入辅助镇痛药、针对特殊癌痛综合征的其他干预措施以及专科咨询。

对于经历轻度疼痛的患者,如果镇痛治疗充分,但出现不可耐受或不可控制的不良反应,则镇痛药剂量可减少至当前阿片类药物剂量的10%-25%。可考虑

添加辅助镇痛药。应经常重新评估阿片类镇痛药的需求，并酌情减少剂量。

持续护理

虽然在镇痛药滴定过程中可能会经常获得疼痛强度评定，但每次治疗时都需要进行正式的疼痛重新评估，以确保疼痛管理治疗成功满足患者特定的舒适度、功能和安全性目标。

如果患者已达到可接受的舒适度和功能水平，并且24小时阿片类药物需求稳定，则NCCN专家小组建议转换为ER口服药物(如可行)或其他ER制剂(即芬太尼透皮贴剂)。后续治疗基于患者的持续疼痛评分。在维持治疗期间，可提供相同LA阿片类药物短效制剂抢救剂量，用于ER阿片类药物无法缓解的癌症患者的疼痛管理。

应启动定期随访计划，监测镇痛治疗预后，包括不良反应。根据患者情况、机构标准和监管要求，应在每次门诊治疗期间或至少每天评估住院患者疼痛。

存在与系统相关的障碍，特别是在低收入社区或对于经济弱势群体，这包括镇痛药的成本和缺乏镇痛药的获得/可用性。因为有经济负担或来自历史边缘化种族和族裔群体的人获得疼痛治疗的机会较少，所以研究已经记录持续存在的平等。^{41,59}NCCN专家小组建议解决这些系统障碍，包括根据需要从社会服务机构招募援助。⁶⁰⁻⁶³

必须向患者提供书面随访疼痛计划，包括处方药物。必须确保患者能够充分获得处方药物，特别是因为研究表明，癌症患者和癌症存活者越来越难获得其阿

片类药物处方。⁶⁴因此，特别是在护理单位之间转诊时，应鼓励患者与相关医生保持沟通和护理协调。与患者药剂师和保险公司合作有助于实现这一目标。应向患者说明哪位临床医生将为其持续疼痛护理开处方，并确认患者/护理人员知道如何联系医生和医院。记录疼痛日记可以促进患者与其医生之间的沟通。⁶⁵

特别是在有药物使用障碍、误用或认知功能障碍风险因素或病史的患者中，同样必须监测处方镇痛药的使用情况。虽然阿片类镇痛药迅速增加，但是应特别注意无效镇痛的早期识别，这可能表明阿片类药物滥用。应告知患者及其家属/护理人员阿片类药物只能用于治疗疼痛，不能用于治疗睡眠、焦虑或其他情绪问题。但如果密切配合医生，阿片类药物可以安全有效地缓解癌症相关疼痛。

如果尚未达到患者可接受的舒适度和功能水平，则必须开展全面筛查和评估，并且必须考虑其他疼痛缓解策略。还应识别、记录和治疗其他方面的痛苦(例如心理、社会、精神)，因为这些做法可能有助于减缓控制不良的身体疼痛。有关更多信息，参阅[NCCN痛苦管理指南](#)。

癌症存活者疼痛

与癌症患者经历的疼痛相比，癌症存活者的长期疼痛可能具有独特的病因学和症状学。多达三分之一的治疗后癌症存活者会经历长期疼痛，这可能会导致心理痛苦和生活质量影响。^{66,67}2016年，ASCO发布一份关于成年癌症存活者长期疼痛管理的指南。⁶⁸有关癌症存活者的疼痛以及其他存活者相关问题的更多信息，请参阅[NCCN生存指南](#)。

癌症疼痛治疗的药物干预

癌痛的最佳治疗通常是通过药物和非药物联合治疗来实现。药物治疗可能包括非阿片类镇痛药(例如对乙酰氨基酚或NSAIDs)、辅助镇痛药(抗抑郁药、抗惊厥药、局部用药和皮质类固醇)和/或阿片类镇痛药。

非阿片类镇痛药

对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚具有镇痛和解热作用,但不具有抗炎作用。⁶⁹对乙酰氨基酚相对有限的疗效和显著的不良反应(特别是肝脏毒性和可能的肾损害)引起了人们的关注。^{70, 71}将对乙酰氨基酚纳入各种复方阿片类药物制剂(例如与氢可酮或可待因联合使用)以及各种非处方药物的情况更加令人担忧。出于对肝脏毒性的担忧, NCCN 专家小组成员建议, 对乙酰氨基酚应谨慎使用或绝不与阿片类药物-对乙酰氨基酚产品联合使用, 防止对乙酰氨基酚过量给药。

FDA 建议患者将每日对乙酰氨基酚摄入量限制在最多4g, 并规定处方产品中每片、每粒胶囊或其他剂量单位的对乙酰氨基酚限量为325mg, 以降低对乙酰氨基酚过量给药导致的严重肝脏损伤风险, 这种不良事件可能导致肝功能衰竭和死亡。⁷²FDA 已发布一份黑框警告, 向医疗专业人士传达与对乙酰氨基酚相关的严重肝脏损伤风险。此外, 还要求这些公司在所有含对乙酰氨基酚的处方药标签上增加一条关于过敏反应风险(包括过敏性反应)的新警告。⁷²出于对肝脏毒性的担忧, NCCN 专家小组建议医生考虑将对乙酰氨基酚的长期给药或老年人对乙酰氨基酚的使用限制在每天3g或以下。

NSAIDs

NSAIDs通过阻断前列腺素的生物合成产生镇痛作用, 前列腺素是引发、引起、加剧或维持疼痛的炎症介质。在NSAIDs给药之前, 应考虑消化性溃疡疾病或消化道出血病史、高龄(>60岁)、男性和并行选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)抗抑郁药⁷³、皮质类固醇或抗凝治疗, 以防上消化道出血和穿孔。未经治疗的幽门螺杆菌感染患者和长期而非短期使用NSAIDs的患者胃肠道出血风险增加。作为NSAIDs消化性溃疡的预防, 考虑添加米索前列醇或质子泵抑制剂。推荐使用耐受性良好的质子泵抑制剂来减少NSAIDs引起的胃肠道不良反应。FDA警告称, NSAIDs与阿司匹林同时使用可能会降低阿司匹林的心脏保护疗效,⁷⁴同时使用NSAIDs与低剂量(或心脏保护)阿司匹林可能会增加胃肠道出血风险。^{75, 76}NCCN 专家小组建议避免同时使用或分别服用这些药物。

对于60岁以上的患者或体液状态受损、肾功能不全、同时给药其他肾毒性药物和肾排泄化疗药物的患者, 应谨慎使用NSAIDs, 以防肾毒性。NSAIDs的使用应与其他肿瘤治疗相配合。虽然缺乏优质证据支持NSAIDs在癌症疼痛镇痛中的作用,^{77, 78}但是在阿片类药物镇痛治疗的镇静、认知功能或其他CNS效应变得难以承受时, 将NSAIDs添加到阿片类药物具有减少阿片类药物剂量的潜在益处。

对于心脏毒性风险高的患者, 例如有心血管疾病史或有心血管疾病或并发症风险的患者, 如果充血性心力衰竭或高血压进展或恶化, 应停用NSAIDs。FDA 已经发布一份警告: NSAIDs的使用可能会增加心脏病发作或卒中的风险。⁷⁹即使短期使用NSAIDs, 也会存在这种风险, 并且这种风险会随着剂量的增

加而增加。⁸⁰与处方抗凝剂(例如华法林或肝素)一起服用NSAIDs可能会显著增加出血并发症的风险。由于全身吸收的降低,双氯芬酸凝胶或贴剂等局部NSAIDs可能有助于治疗该人群的外周关节疼痛。

非阿片类镇痛药(NSAIDs和对乙酰氨基酚)处方流程中列出了NSAIDs和对乙酰氨基酚处方指南。

辅助镇痛药

“辅助镇痛药”是指通过允许使用较低剂量阿片类药物来共同给药,以增强阿片类药物镇痛作用并可能减少阿片类药物不良反应的药物。这些药物可以帮助治疗那些阿片类药物只能缓解部分疼痛的患者。临床上,辅助镇痛药由多种药物类别组成,包括抗惊厥药⁸¹(例如加巴喷丁、普瑞巴林)、抗抑郁药(例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环类抗抑郁药(TCAs)、皮质类固醇和局部麻醉剂/外用药物(例如局部利多卡因贴剂或局部NSAIDs)。辅助镇痛药通常用于帮助控制骨痛、神经病理性疼痛和内脏疼痛,并且如有需要或指示,用于减少阿片类药物的需求。这些药物在治疗神经病理性疼痛中特别重要(参阅 *特殊癌症疼痛综合征的管理策略,神经病理性疼痛*)。^{82,83}

医生在开抗抑郁药物处方时应检查药物的相互作用,应特别注意血清素能药物(例如SSRI),因为有出现血清素综合征的风险。已知多种抗抑郁药是通过细胞色素P450酶(特别是CYP2D6)抑制实现其作用的肝脏药物代谢抑制剂。他莫昔芬是一种雌激素受体阻滞剂,常用于激素受体阳性乳腺癌患者。他莫昔芬在肝脏多次代谢,而且CYP2D6的抑制会减少他莫昔芬活性代谢物的产生,从而

可能限制他莫昔芬的疗效。虽然一些临床研究表明,在接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者中,同时接受SSRI抗抑郁剂治疗比单独接受他莫昔芬治疗的患者乳腺癌复发的风险更高,⁸⁴但其他研究并未显示出这种作用。^{85,86}如果接受他莫昔芬的患者需要同时使用SSRI,轻度的CYP2D6抑制剂(即舍曲林、西酞普兰、文拉法辛、艾司西酞普兰)可能优于中等至强效的抑制剂(即帕罗西汀、氟西汀、氟伏沙明、安非他酮、度洛西汀)。⁸⁴

癌症疼痛治疗最常用的抗惊厥药是加巴喷丁和普瑞巴林。⁸⁷虽然有数据支持这些药物与阿片类药物联合用于癌症疼痛治疗。^{89,90}但是主要是在非癌症神经病变综合征⁸⁸研究这些药物。据报道,加巴喷丁可以减轻接受同时放疗和化疗的患者的粘膜炎疼痛。⁹¹在一项前瞻性、随机、开放性试验中进行比较时,普瑞巴林比芬太尼透皮贴剂更有效地缓解了神经病理性癌症相关疼痛。⁹²

长期以来,皮质类固醇一直用于缓解神经病理性疼痛综合征,由于其抗炎作用可以缓解恶性肠梗阻引起的疼痛,还可有效治疗骨痛。^{53,93}一项2015年Cochrane综述汇总了皮质类固醇用于癌症疼痛的现有数据。⁹⁴

大麻素和医用大麻/大麻制品

在合法性发生转变的背景下,许多癌症患者正在使用大麻素或医用大麻来治疗癌症或癌症治疗相关症状。^{95,96}迄今为止,FDA已经批准三种大麻素:屈大麻酚、大麻隆和大麻二酚(CBD)。⁹⁷屈大麻酚和大麻隆(四氢大麻酚[THC]或THC模拟物两者)已获准用于治疗与癌症治疗相关的难治性恶心和呕吐;屈大麻酚已获准用于治疗与AIDS相关的厌食症和体重减轻。CBD已获准用于治疗与罕见严重癫痫相关的癫痫发作。医用大麻虽然在许多州已经合法化,但是尚未被

FDA批准用于任何适应症。⁹⁷此外,美国禁毒署(DEA)将大麻归类为Schedule I 类物质,这意味着大麻很有可能被滥用,目前在美国没有认可的医疗用途,并且缺乏在医疗监督下使用的认可安全性。⁹⁸尽管如此,医用大麻的使用在癌症患者中很常见。一些研究报告称,美国多达24%至40%的癌症患者使用大麻。⁹⁹,¹⁰⁰因此,医生应评估大麻素/医用大麻的使用情况,并酌情提供有关州和联邦法规的教育。

支持使用大麻素作为辅助镇痛药治疗癌症疼痛的数据极其有限,而且从现有少量数据中得出的结果有些矛盾。虽然两项随机、安慰剂对照试验表明,与安慰剂相比,在长期阿片类药物给药但镇痛不充分的患者中,nabiximols(含有THC和CBD的大麻制品提取物 – 该药物未准在美国使用)显著减轻癌症相关疼痛。^{101,102}与安慰剂相比,单独的THC提取物未显示出显著效益,¹⁰¹而且另一项随机研究报告称,与安慰剂相比,nabiximols在化疗诱导的神经病性疼痛治疗方面并无显著益处。¹⁰³在这些研究中,与nabiximols相关的最常见的不良事件是嗜睡、疲劳、头晕、意识模糊、恶心、口干和低血压,但这些事件具有剂量依赖性,并且通常是可控的。¹⁰¹⁻¹⁰³随机对照试验(RCT)的系统综述和荟萃分析还报告了混合性结果,其中一些报告了大麻素对癌症疼痛的效益很少或没有效益,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷而另一个则报告了一些大麻素根据给药途径可以减轻某些类型的癌症疼痛(特别是神经病理性疼痛)。¹⁰⁸

给药途径也会影响医用大麻的安全性。在大麻合法化的一个州进行的一项观察性研究报告称,虽然食用大麻制品产品在2014年至2016年期间仅占销售额的0.32%,但在此期间却占急诊科就诊人数的10.7%。¹⁰⁹促使急诊科就诊的不良反应也因暴露途径而异,其中对于吸入大麻制品,大麻素剧吐综合征更常

见,而对于食用大麻制品,急性精神症状、中毒和心血管症状更常见。¹⁰⁹作者提出,与食用途径相关的延迟发作可能会导致使用者重复用药,从而可能导致较高血浆浓度的延迟。

阿片类药物和各种镇痛药

在开始治疗时,应尝试确定潜在疼痛机制并诊断疼痛综合征。最佳镇痛剂的选择将取决于患者的疼痛强度、当前的任何镇痛治疗以及伴随的内科疾病。应采用个体化方法来确定阿片类药物的起始剂量、频率和剂量,以便在缓解疼痛和药物不良反应之间取得平衡。

纯激动剂(如吗啡、羟考酮、羟吗啡酮和芬太尼)是治疗癌症疼痛最常用的药物。短半衰期阿片受体激动剂(吗啡、氢吗啡酮、芬太尼和羟考酮)为优选,因为它们比长半衰期阿片类药物(美沙酮和左啡诺)更容易滴定。¹¹⁰一项随机试验比较了低剂量吗啡(一种“强”阿片受体激动剂)和“弱”阿片类药物(即可待因、可待因加对乙酰氨基酚、曲马多)治疗中等强度癌症疼痛的疗效。在参加该试验的240名癌症患者中,与弱阿片类药物相比,低剂量吗啡具有显著更高的应率和更早开始反应。两个治疗组的阿片类药物相关不良反应相当,低剂量吗啡组的总体健康状况/症状负担显著改善。¹¹¹

对于肾功能波动的患者,应慎用吗啡、氢吗啡酮、氢可酮、羟吗啡酮和可待因,因为肾脏清除的代谢物可能会蓄积,导致产生神经毒性。¹¹²⁻¹¹⁴

吗啡

吗啡是 μ -型阿片受体激动剂和弱 κ 型受体激动剂。吗啡有多种剂型和给药途

径,包括口服、肠外和直肠给药。¹¹⁵对于既往未接触过阿片类药物的患者,吗啡通常视为首选的标准起始药物。^{116,117}口服给药是首选给药途径。对于阿片未耐受患者,建议口服短效硫酸吗啡或等效物的初始口服剂量为5 - 15 mg。对于出现需要紧急缓解的严重疼痛的患者,应用肠外阿片类药物常通过静脉注射或皮下注射(SC)给药。如果肠外给药,等效剂量为口服剂量的三分之一。¹¹⁸对于阿片未耐受患者,建议静脉注射硫酸吗啡或等效物的初始剂量为2-5mg。吗啡-6-葡萄糖醛酸是吗啡的一种活性代谢产物,有助于镇痛,但当其在肾功能不全患者体内蓄积时,可能会加重不良反应。^{119,120}

芬太尼

芬太尼是一种高度脂溶性 μ -型阿片受体激动剂,可通过肠外、脊髓、经皮、经粘膜、口腔和鼻内途径给药。^{121,122}芬太尼透皮贴不适用于快速阿片类药物滴定,只有在阿片耐受患者通过其他阿片类药物充分镇痛后,才推荐使用。¹²³它通常是无法吞咽的患者、吗啡耐受性差的患者和依从性差的治疗选择。Cochrane数据库审查的结果支持芬太尼透皮贴能缓解中度至重度癌症疼痛,并表明与口服吗啡方案相比,阿片类药物相关的便秘反应减少。¹²⁴另一项RCT荟萃分析报告了类似的结果,表明芬太尼透皮贴和口服吗啡之间的癌痛控制效果相似,但便秘、恶心、呕吐、嗜睡和尿潴留的风险降低。¹²⁵通过患者控制镇痛,可以有效地从连续静脉输注芬太尼转换为芬太尼透皮贴剂,转换比率是1:1。¹²⁶放置芬太尼透皮贴后6小时,输注基础率应降低50%,然后在放置透皮贴后12小时停止基础输注。另一种方法是在放置透皮贴后6小时停止基础输注。¹²⁷对于因非全天候阿片类药物剂量不足导致短暂偶发疼痛的阿片耐受患者,可考虑使用芬太尼透粘膜贴。有数据显示,速释(IR)芬太尼透粘膜贴可有效

治疗癌症患者的爆发性疼痛。¹²⁸⁻¹³⁰

氢可酮

氢可酮是 μ 型和 δ 型阿片受体激动剂,可能与口服吗啡大致等效;然而,其等效性数据尚未得到证实。¹²¹临床经验建议作为轻度、初始使用的阿片类药物,但有效剂量可能有所不同。氢可酮可与对乙酰氨基酚或布洛芬混合制成IR剂型。氢可酮ER制剂(未添加非阿片类镇痛剂)可用。

可待因

可待因是一种弱 μ 型和 δ 型阿片受体激动剂,几乎没有直接镇痛作用;它是一种前药,在肝脏代谢为可待因-6-葡萄糖醛酸、去甲可待因、吗啡、吗啡-3-葡萄糖醛酸、吗啡-6-葡萄糖醛酸和去甲吗啡。^{121,131}该过程主要通过细胞色素P450酶CYP2D6的作用实现。需要注意的是,CYP2D6在不同种族和个体之间表现出多态性。很大一部分代谢不良的患者服用可待因后镇痛效果降低或无镇痛效果。¹³²相反,快速代谢者在服用可待因后可能会因更快生成吗啡而出现毒性。¹³²

氢吗啡酮

氢吗啡酮主要是 μ -型阿片受体激动剂和弱 δ 型阿片受体激动剂,具有类似于吗啡的特性,可用于口服片剂、液体、栓剂和肠外制剂。^{121,133}有证据表明氢吗啡酮的代谢物可能导致出现阿片类神经毒性,包括肌阵挛、痛觉过敏和癫痫发作。¹³⁴这种代谢物的神经毒性可能比吗啡代谢物更强。¹³⁵在一项对879名癌症患者进行的前瞻性开放标签试验中,氢吗啡酮有效减轻了其他镇痛剂无法充分控制的疼痛。¹³⁶此外,RCT已证明,在缓解中度至重度癌症疼痛方面,每日一

次氢吗啡酮IR与每日两次羟考酮控释剂¹³⁷相比,以及每日四次氢吗啡酮IR与每日四次羟考酮IR¹³⁸相比,其具有临床非劣效性。一项Cochrane审查发现,氢吗啡酮在疼痛控制方面的效果与羟考酮或吗啡的效果相似。¹³⁹

羟考酮和羟吗啡酮

羟考酮是一种对 μ -型、 δ 型和 κ 型阿片受体具有激动活性的阿片类药物,可用于IR和ER剂型。¹⁴⁰⁻¹⁴²羟考酮也可与对乙酰氨基酚合用;因此,必须监测对乙酰氨基酚剂量的安全限值,以避免出现潜在的肝毒性。Cochrane审查和其他荟萃分析发现了总体证据,表明羟考酮具有与吗啡相似的镇痛作用和不良反应,结论是这些药物在癌症相关疼痛的一线治疗中可以互换。¹⁴³⁻¹⁴⁵对羟考酮/纳洛酮制剂的研究表明,长期使用可有效镇痛,减少阿片类药物引起的便秘,用于癌症相关疼痛。^{146, 147}

羟吗啡酮是一种阿片受体激动剂,主要作用于 μ -型阿片受体。它可用于IR剂型。

美沙酮

美沙酮是 μ -型阿片受体激动剂和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的拮抗剂;市场上可买到多种浓度的口服片剂或口服溶液或静脉注射试剂。¹²¹美沙酮药代动力学的个体差异(半衰期长且可变,从15小时到120小时不等)使其在癌症患者中的使用变得复杂。¹⁴⁸由于其半衰期长、效力高以及药代动力学的个体差异,在出现适应症时应由经验丰富的疼痛或姑息治疗专家开始使用美沙酮或根据其医嘱使用。

尽管有许多关于美沙酮轮换的建议,但NCCN小组成员发现临终关怀和姑息医学白皮书中概述的关于美沙酮起始剂量的建议最容易实施。¹⁴⁹关于开始使用美沙酮方法的优越性,证据较为混杂。一些证据支持,与快速转换(打打停停)或随意转换方法相比,3天转换法的不良事件较少。在开始使用美沙酮的3天转换法中,通过在3天内将每日剂量降低1/3而逐渐停用最初剂量的阿片类药物。同时,以计算剂量的1/3开始使用美沙酮,并在3天内增加1/3达到计算剂量。^{150, 151}

因为起始剂量可能需要逐步增加,所以在逐步增加期间,为患者提供足够的、短效的、爆发性疼痛药物至关重要。NCCN指南建议监测药物蓄积和不良反应,特别是在最初的5-7天,并警告可能在几天至2周内达不到稳定状态。美沙酮的滴定频率不应超过5-7天或更长时间。如果需要更快速的滴定,咨询疼痛或姑息治疗专家或有经验的美沙酮处方医生。在美沙酮治疗的第五天之前,任何显著的镇静作用或疼痛的显著改善可能表明剂量太高,如果不立即调整剂量,患者在第5至7天可能有过度镇静或呼吸抑制的风险。

一般来说,RCT数据表明,适当滴定的美沙酮虽然比吗啡更难镇痛,但具有相似的疗效和耐受性,并且在治疗癌症疼痛方面具有一定作用。¹⁵²研究表明,癌症患者可以成功完成美沙酮的门诊初始治疗和轮换治疗,而不会产生严重的不良反应。¹⁵³回顾性研究还报告称,对于定期接受不同阿片类镇痛剂治疗的癌症相关疼痛患者,低剂量美沙酮作为一种辅助镇痛药物可能会改善疼痛控制。^{154, 155}

有证据表明高剂量的美沙酮(120 mg及以上)可能导致QTc延长和尖端扭转型

室性心动过速,这可能导致心脏性猝死。¹⁵⁶⁻¹⁵⁸一项在癌症患者中进行的研究表明,QT间期变化在基线时普遍存在,且不会因添加美沙酮而改变。¹⁵⁹NCCN小组支持对接受剂量超过30-40mg/天美沙酮治疗的患者使用基线和随访心电图(ECG),如已公布的建议中所述;对于心脏病患者,或者给服用其他也已知会延长QTc的药物(包括TCA)的患者使用美沙酮时,^{148,149}应考虑在患者的护理目标和与患者讨论的风险收益比内进行ECG监测。可考虑采取以下措施来纠正QTc延长:

- 1) 纠正低钾血症、低镁血症或低钙血症
- 2) 避免使用其他可能延长QTc的药物
- 3) 避免使用其他可能抑制美沙酮生物转化的药物,如CYP3A4抑制剂

QTc大于500毫秒的患者需要使用替代阿片类药物,建议QTc为450至500毫秒的患者使用替代阿片类药物,同时进行干预以纠正QTc延长的任何可逆原因。¹⁴⁸必须根据个人临床情况和护理目标做出决定。患者、家属和护理提供者之间的良好沟通是决策过程的关键组成部分。

患者及其家属可能需要了解美沙酮的镇痛效用。有些人可能只熟悉美沙酮用于阿片类物质使用障碍(OUD)的维持治疗,并不知道它作为一种有效的阿片类镇痛剂的效用。患者和护理人员应了解延迟镇静和呼吸抑制的症状,这些症状可能在开始使用美沙酮或增加剂量后5-7天或更长时间出现。

左啡诺

左啡诺是 μ -型、 δ 型和 κ 型阿片受体激动剂。与美沙酮一样,左啡诺也可作为NMDA受体的拮抗剂,但其半衰期较短,代谢更易预测。¹⁶⁰与美沙酮相似,左啡

诺与吗啡的等效性剂量不同。在一个包含20名接受姑息治疗或临终关怀治疗的患者的病例系列中,吗啡与左啡诺的转换因子如下:吗啡剂量小于100 mg时为12:1,吗啡剂量在100 mg和299 mg之间时为15:1,吗啡剂量在300 mg和599 mg之间时为20:1,吗啡剂量大于600 mg时为25:1。¹⁶⁰对于某些人群(如年龄较大的患者),左啡诺可能提供与美沙酮相似的益处,但开具处方复杂性和不良反应较少。¹⁶¹一项研究表明,左啡诺可能对治疗神经病理性疼痛有效。¹⁶²

其他镇痛剂和混合机制药物

曲马多和他喷他多

曲马多和他喷他多是非典型阿片类药物,具有对阿片受体和神经递质再摄取(如去甲肾上腺素、血清素)的双重作用机制。由于存在血清素综合征的风险,服用其他血清素能或单胺氧化酶抑制剂(MAOI)类药物(如TCA、SSRI、SNRI和MAOI)的患者应慎用或避免使用曲马多和他喷他多。¹⁶³

曲马多是一种弱 μ -型阿片受体激动剂,具有一定的去甲肾上腺素和血清素再摄取抑制作用,适用于治疗中度至中度疼痛。¹⁶⁴曲马多有IR和ER两种剂型。NCCN小组建议肝肾功能正常的成年人使用IR制剂时最大每日剂量为400mg(100mg,一天四次),使用ER制剂时最大每日剂量为300mg。建议年龄 ≥ 75 岁的成年人和肝和/或肾功能不全的人使用较低剂量,以降低癫痫发作的风险。曲马多的效力低于其他阿片类药物,视为约为吗啡效力的十分之一。¹⁶⁴一项针对癌症患者的非随机观察性研究发现,高剂量曲马多(即 ≥ 300 mg/天)和低剂量吗啡(即 ≤ 60 mg/天)的镇痛效力相当,但观察到接受低剂量吗啡的患者便秘、出现神经心理症状和瘙痒的发生率较高。¹⁶⁵然而,在一项针对癌症患者的双盲研究中,与使用氢可酮和可待因相比,使用曲马多产生了更多的不

不良反应,包括呕吐、头晕和虚弱。¹⁶⁶一项关于曲马多(含或不含对乙酰氨基酚)的Cochrane审查得出结论,支持曲马多用于治疗癌症疼痛的证据有限,且曲马多在这种情况下可能不如吗啡有效。¹⁶⁷

他喷他多是一种与 μ 型阿片受体结合并抑制去甲肾上腺素再摄取的阿片类药物。^{168,169}它有ER和IR剂型,用于治疗中度至重度疼痛以及神经病理性疼痛。由于缺乏关于更高剂量的公开数据,根据需要,典型剂量从每4小时口服50-100 mg开始,最大日剂量为每天500 mg(如果使用ER)或每天600 mg(如果仅使用IR)。中度肝功能损害的患者建议使用较低剂量,严重肝或肾功能损害的患者应避免使用他喷他多。在各项II-III期比较研究中,证实了他喷他多相较于安慰剂和羟考酮在治疗非癌性疼痛方面的效果和安全性。¹⁷⁰⁻¹⁷²关于他喷他多治疗非癌性疼痛的数据也表明,他喷他多的胃肠道不良反应发生率可能低于羟考酮。¹⁷⁰有限数据表明,他喷他多在治疗癌性疼痛方面发挥作用,^{173,174}但需要进一步临床试验。

丁丙诺啡

丁丙诺啡是一种部分 μ 激动剂,已获批用于治疗未使用阿片类药物或对阿片类药物耐受的患者的慢性疼痛。在开具丁丙诺啡的任何制剂处方来治疗疼痛或OUD时,不再需要特别培训和/或DEA“X-豁免”。尽管关于丁丙诺啡治疗癌性疼痛的RCT数据有限,但有若干病例系列、前瞻性非对照研究和一些随机试验支持使用丁丙诺啡治疗癌性疼痛。¹⁷⁵⁻¹⁷⁹因此,可按5 μ g/小时的剂量对未使用阿片类药物治疗但需要开始LA阿片类药物疗法的患者使用经皮丁丙诺啡。经皮丁丙诺啡是一种延时释放制剂,最适合用于具有可预测和稳定阿片类药物需求的患者。^{176,180}在某些情况下,考虑到经粘膜丁丙诺啡的可用剂量更

广泛、最大剂量更高和皮肤反应可能性更低,经粘膜丁丙诺啡可能比经皮丁丙诺啡更合适。

与其他阿片类药物相比,使用丁丙诺啡的潜在优势包括:与其他 μ -阿片受体激动剂相比,滥用丁丙诺啡的可能性更低¹⁸¹,镇痛药耐受性更低,便秘情况更少发生,不影响狄氏括约肌。¹⁸²丁丙诺啡对呼吸抑制也有上限效应,引起的认知障碍更少、药物依赖性更低和戒断症状更温和。^{183,184}

根据丁丙诺啡的药代动力学,丁丙诺啡可能特别适合治疗肾功能损害患者的癌性疼痛。¹⁷⁸若干丁丙诺啡研究表明,丁丙诺啡是一种部分 μ -阿片受体激动剂,给予目前正在服用高剂量阿片类药物的患者后,会显示出镇痛效果上限,并可能引起戒断症状。¹⁸⁵虽然在延长QT的癌症治疗中,经皮丁丙诺啡可能相对于美沙酮有一些优势,但由于担心QT延长,FDA指南建议将经皮丁丙诺啡的剂量限制在最大20 μ g/小时。经皮丁丙诺啡和口腔丁丙诺啡的给药建议见“阿片类药物原则、处方、滴定、维持和安全性-丁丙诺啡”下的治疗算法。从其他阿片类药物至丁丙诺啡的剂量转换较为复杂,NCCN专家组建议提供者考虑对复杂病例进行疼痛专科咨询。目前已介绍微剂量给药及其他低剂量丁丙诺啡开始方法。¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

一项系统综述和荟萃分析报告称,在癌症相关慢性疼痛患者中,OUD的发生率为8%(95% CI:1-20),OUD风险因素的发生率为23.5%(95% CI:19.5-27.8)。¹⁸⁹必须继续治疗OUD,同时仍然充分治疗癌性疼痛。因此,建议临床医生与可能已参与患者护理的物质使用障碍专家和/或丁丙诺啡开方医生合作并协调护理。

氯胺酮

氯胺酮是一种非竞争性N-甲基D-天冬氨酸受体拮抗剂，可阻断谷氨酸。低(亚麻醉)剂量可产生镇痛作用，并可能限制中枢敏化、痛觉过敏和阿片类药物耐受。目前关于使用氯胺酮作为阿片类药物佐剂来治疗癌性疼痛的数据有限。¹⁹⁰一项双盲、随机、安慰剂对照试验发现，使用氯胺酮治疗癌性疼痛的患者与使用安慰剂治疗癌性疼痛的患者的结局无显著性差异。¹⁹¹但随后对氯胺酮治疗癌性疼痛的证据进行的系统综述得出如下结论：所得数据确实表明氯胺酮具有适度的镇痛潜力，尽管数据有限。¹⁹²还有一些数据表明，氯胺酮可改善抑郁症患者的情绪。¹⁹³⁻¹⁹⁵

利多卡因

虽然利多卡因最常用作局部镇痛药，但也可在难治性癌性疼痛患者中静脉注射。虽然支持使用静脉注射利多卡因治疗癌性疼痛的数据有限，但有病例报告和小型研究支持使用静脉注射利多卡因治疗阿片类药物难治性癌性疼痛或术后疼痛。¹⁹⁶⁻¹⁹⁹一项针对50名阿片类药物难治性癌性疼痛患者的2期、随机、双盲、交叉研究发现，与安慰剂相比，静脉注射利多卡因缓解疼痛的效果更好($P < 0.001$)。此外，与安慰剂相比，在静脉注射利多卡因后对镇痛药需求减少的患者人数更多($P = 0.0012$)。副作用包括耳鸣、口周麻木、镇静、头晕和头痛，均为自限性，无需干预，一名患者中断利多卡因输注除外。¹⁹⁶对RCT合并数据的荟萃分析表明，在60名患者中，与安慰剂相比，利多卡因输注可显著减少癌性疼痛。²⁰⁰可在20-30分钟内以1-3 mg/kg的剂量开始大量输注静脉注射利多卡因。如果耐受大剂量并能有效减轻疼痛，则可使用缓解患者疼痛的最低剂量，开始以0.5-2 mg/kg/小时(最大100 mg/小时)的剂量持续静脉注射利多卡因。¹⁹⁸有些报告表明，静脉注射利多卡因可能对癌性神经病理性疼痛特别有

用。¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

选择阿片类镇痛药和混合机制药物的给药途径

为确保充分镇痛，应提供侵入创伤最少、最简单、最安全的阿片类药物给药途径。口服是慢性阿片类药物疗法的首选给药途径。^{57, 201, 202}可口服药物的患者应首先考虑口服途径，除非需要快速镇痛或患者出现与口服给药有关的副作用。对于不能通过肠道吞咽或吸收阿片类药物的患者，建议采用持续胃肠外输注(静脉注射或皮下注射)。与口服或经皮阿片类药物相比，不经肠道给予的阿片类药物可快速产生有效的血药浓度。与口服给药(峰值为60分钟)相比，注射与起效(峰值为15分钟)之间的滞后时间较短，因此认为静脉注射途径更快产生镇痛效果。²⁰³与静脉注射途径相比，皮下注射途径起效更慢，峰值(峰值为30分钟)效应更低。

不推荐的镇痛药

不建议癌症患者使用以下药物：1)混合激动剂-拮抗剂(如布托啡诺、喷他佐辛)；2)哌替啶；3)安慰剂。混合激动剂-拮抗剂不应与阿片受体激动药联合用于治疗癌性疼痛。如果给予在身体上依赖于纯阿片受体激动药的患者，从激动剂转变为激动剂-拮抗剂可能会导致出现戒断综合征(戒断危机)。禁止使用哌替啶治疗慢性疼痛，尤其是肾功能受损或脱水患者，因为肾脏清除的代谢物积聚可能会导致神经毒性(癫痫发作)或心律失常。²⁰¹使用安慰剂治疗疼痛是一种不道德的做法。

阿片类药物的处方开具、开始用药、滴定和维持

适当剂量的阿片类药物可限制不良和不可治疗的药物副作用，应根据患者的

疼痛强度和目標确定适当剂量。

在确定治疗计划时，医生应意识到可能的药物-药物和药物-疾病相互作用。化疗药物、镇痛药及其他常用处方药之间的常见药物-药物相互作用总结见表1。修改治疗计划时也要考虑患者的目标和生活质量。

在临床实践中，广泛使用以下持续镇痛药给药方法：“全天候”、“按需”和“患者自控镇痛”。对于大多数患者，应使用LA给药来持续缓解疼痛。如果定期服用LA(例如ER)阿片类药物仍不能缓解疼痛，可能需要补充剂量的阿片类药物。

NCCN专家组建议，如果尽管进行足够剂量滴定，仍未充分治疗疼痛，或者如果当前疗法出现持续不良反应，应考虑阿片类药物轮换。改用不同阿片类药物的其他适应症包括患者病情变化(吞咽困难、NPO[禁食]状态或开始胃管喂食)、个人支付费用和基于保险处方集的限制。

对于在无痛间隔期间出现间歇性疼痛的患者，可“按需”给予IR阿片类药物，但美沙酮除外，因为美沙酮的作用持续时间长。需要快速剂量滴定时，也使用“按需”方法。患者自控镇痛技术允许患者控制“按需”(根据医生设定的参数，并受该参数限制)推注镇痛药的器械。²⁰⁴但是，如果患者持续要求“按需”给予阿片类药物，或者如果“全天候”阿片类药物方案未能在峰值效应或给药间期末时缓解疼痛，则应考虑增加常规阿片类药物的剂量。

爆发性疼痛定义为未能得到充分治疗或“突破”常规镇痛药方案的疼痛，可进一步分类为：

- 偶发性疼痛：可能通过在预期发生这些事件时给予“挽救剂量”的短效阿片

类药物来治疗与特定活动或事件(如物理疗法、锻炼或可能诱发疼痛的常规手术)有关的疼痛；

- 剂量终止性疼痛：可能通过增加常规阿片类药物的剂量或频率来治疗在常规阿片类药物给药间隔即将结束时复发的给药间期末出现的疼痛；
- 持续性疼痛：可能通过调整常规阿片类药物的剂量来治疗现有常规阿片类药物不能充分治疗的疼痛。

癌症患者常常报告爆发性疼痛。在一项针对1000名肿瘤患者的调查中，44%的患者报告了偶发性疼痛，41.5%的患者报告了自发性疼痛，14.5%的患者报告了偶发性和自发爆发性疼痛。²⁰⁵尽管关于爆发性癌性疼痛的有效疗法的文献相对较少，但多项RCT表明，芬太尼的口腔、舌下或口服/鼻腔经粘膜制剂是缓解偶发性爆发性疼痛的有效方案。²⁰⁶⁻²⁰⁹

阿片类药物未耐受患者开始使用短效阿片类药物

必须根据患者的需要来选择阿片类药物的给药途径(口服或静脉注射)。NCCN成人癌痛治疗指南为阿片类未耐受患者开始使用短效阿片类药物提供指导。

对于阿片类药物未耐受但出现中度/重度疼痛或在禁用非阿片类药物治疗时出现轻度疼痛的患者，建议根据需要每3-4小时口服硫酸吗啡5-7.5 mg的起始剂量或等效剂量。该算法还建议阿片类药物未耐受患者开始使用羟考酮速释剂、氢可酮、氢吗啡酮的起始剂量。应定期重新评估疼痛，并根据需要进一步滴定剂量。如果每天持续需要四剂或更多剂量的短效阿片类药物，则可根据日总剂量考虑添加长效阿片类药物。

阿片类药物剂量减少

NCCN专家组建议监测患者有无可能需要减少阿片类药物剂量的情况。可考虑减少阿片类药物剂量的情况包括患者很少或从不需要突破性镇痛药、完成急性疼痛事件、对针对癌症的疗法有反应或通过使用非阿片类药物或干预性疼痛治疗疗法改善疼痛控制。²¹⁰在这些情况下,可将阿片类药物剂量减少5%至20%,之后可重新评价疼痛控制是否充分,适当时,可考虑进一步减少剂量。当疼痛轻微且患者出现无法治疗的阿片类药物相关副作用和/或快速临床恶化时,也可考虑减少阿片类药物剂量。在考虑减少阿片类药物剂量时,应仔细审查疼痛的预期轨迹以及护理和疼痛治疗目标。有关逐渐减少阿片类药物的更多信息,请参阅算法中的“阿片类药物剂量减少原则”和[VA/DoD《在治疗慢性疼痛时使用阿片类药物的临床实践指南》](#)。²¹¹

防止阿片类药物滥用

NCCN专家组建议在治疗过程中使用阿片类药物滥用状况量表(COMM)等工具监测异常药物相关行为。COMM工具有助于临床医生确定目前正在接受长期阿片类药物疗法的患者是否表现出与阿片类药物滥用相关的异常行为。²¹²、²¹³COMM工具检查并发滥用;相比之下,SOAPP-R或ORT用于预测哪些正在考虑长期阿片类药物疗法的患者在未来可能表现出异常药物行为。滥用处方镇痛药的潜在风险因素包括以下患者特征:⁴²

- 癌症诊断/治疗前有处方药、非法药物或酒精依赖或滥用史
- 有酗酒史或酗酒同伴
- 有物质使用障碍家族史
- 有精神疾病史,包括焦虑、抑郁症、注意力缺陷多动障碍、创伤后应激障碍、

双相情感障碍或精神分裂症

- 有性虐待受害史
- 年轻(45岁以下)
- 有法律问题或监禁史

如果出现异常使用阿片类药物迹象,提供者应考虑限制使用,以避免流弊风险。应建议积极接受物质使用障碍治疗的患者继续接受疗法,并应与其专家协调护理。请参阅流程中的“[长期使用阿片类药物期间阿片类药物风险缓解策略](#)”中给出的其他建议。

阿片类药物的副作用

使用阿片类镇痛药会产生许多副作用。便秘、恶心和呕吐、瘙痒、谵妄、呼吸抑制、运动和认知障碍以及镇静相当常见,尤其是在使用多种药物时。²¹⁴⁻²¹⁹长期阿片类药物疗法可能会抑制下丘脑-垂体轴,并导致性腺功能减退。²²⁰每种副作用均需要详细评估和治疗策略。治疗阿片类药物引起的副作用是阿片类药物疼痛治疗不可缺少的部分。^{214, 221-229}

在该流程中,[阿片类药物不良反应管理](#)中提供预防阿片类药物引起不良反应所采用的预防方案和其他措施的详细信息。

便秘

可以预见,使用阿片类药物治疗几乎总是会出现便秘,并且患者不会对便秘产生耐受;因此,几乎所有服用阿片类药物的患者均推荐使用预防性肠道疗法。然而,可用于选择最合适的预防性肠道疗法的证据仍十分有限。一项研究表明,在泻药番泻苷中添加粪便软化剂多库酯的效果不如单独使用番泻苷。²³⁰最

近, 一项针对临终关怀患者的RCT表明, 与单独使用番泻苷相比, 在番泻苷中
添加多库酯并无受益。²³¹因此, 为预防起见, NCCN成人癌症疼痛专家组成员
指南推荐使用刺激性泻药或一大汤匙(17g)聚乙二醇(PEG)和8盎司水进行治
疗, 每天1至2次, 同时保持足够的液体摄入。根据现有文献, 多库酯并未显示出
受益, 因此不推荐使用。虽然仍建议保持足够的膳食纤维摄入, 但车前草等补
充药用纤维并无效果, 并可能导致便秘恶化。

一旦出现便秘, 就必须评估便秘的原因和严重程度, 以排除肠梗阻。泻药可根
据需要滴定, 目标是每1至2天实现一次非强迫性排便。可以考虑使用辅助镇痛
药来减少阿片类药物的剂量。

如果便秘持续存在, 则必须再次评估便秘的原因和严重程度, 以排除肠梗阻和
高钙血症。服务提供者应评估其他可能导致便秘的药物。添加镁基产品、比沙
可啶(片剂或栓剂)或渗透性泻药(如山梨醇、乳果糖和PEG)等刺激性泻药可能
会有所帮助。可以考虑阿片类药物轮换, 转用芬太尼或美沙酮。用磷酸钠, 生理
盐水或自来水灌肠可能会有帮助, 因为它能扩张肠道, 刺激蠕动, 润滑粪便, 以
促进排便。然而, 考虑到其可能导致电解质异常, 此类灌肠剂应谨慎使用。中性
粒细胞减少症或血小板减少症患者应避免使用直肠栓剂或灌肠剂。此外, 对于
有肾功能不全风险的患者, 含磷酸钠的口服泻药或灌肠剂的最大剂量应限制
在每天一次; 最好应使用其他替代制剂。

对泻药疗法反应不充分时, 口服甲基纳曲酮²³²⁻²³⁷纳洛昔醇²³⁸或纳曲米定²³⁹等
作用于胃肠系统受体的外周作用 μ -阿片受体拮抗剂(PAMORA)可在便秘与阿
片类药物治疗明显相关时²⁴⁰用作治疗便秘的补救手段(甲基纳曲酮是经FDA

批准, 用于治疗姑息疗法晚期疾病成人中阿片类药物引起的便秘的药物; 纳洛
昔醇和纳曲米定则是经FDA批准, 用于治疗慢性非癌症疼痛成人(包括经历与
先前癌症或其治疗相关的慢性疼痛的成人)中阿片类药物引起的便秘的药物。
可考虑其他二线药物, 包括鲁比前列酮(FDA已批准用于治疗非癌性疼痛成人
因阿片类药物而引起的便秘, 包括有与先前癌症或其治疗相关的慢性疼痛的
成人)。^{241, 242}已知或疑似机械性肠梗阻、近期接受过肠道手术、透壁性肠转移
或其他影响胃肠道腔完整性的过程的患者不应使用这些药物, 否则可能会增
加穿孔风险。²⁴³有关这些药物使用的更多信息和建议, 请参考美国胃肠病协会
研究所关于阿片类药物引起的便秘的药物治疗指南。²⁴⁴

也可考虑使用椎管内镇痛药、神经消融技术或其他干预措施来缓解疼痛和/或
减少全身阿片类药物剂量, 以减少与阿片类药物相关的不良反应。

恶心和呕吐

对于有阿片类药物引起恶心病史的患者, 强烈建议使用止吐药进行预防性治
疗。如出现恶心, 则必须评估恶心的其他原因(如便秘、CNS病变、化疗、放疗、
高钙血症、肠梗阻)。可以考虑的有效药物包括丙氯哌嗪或硫乙基哌嗪等吩噻
嗪类药物, 或甲氧氯普胺或氟哌啶醇等多巴胺受体拮抗剂。

如果按需给药时, 恶心仍持续, 请连续1周全天候施用止吐药, 然后根据需要改
变剂量。在处理阿片类药物引起的持续性恶心时, 有用方法不是用一种止吐药
代替另一种止吐药, 而是加入针对不同作用机制所进行的治疗, 从而产生协同
效应。添加格拉司琼或昂丹司琼等5-羟色胺受体拮抗剂可能有所帮助, 并且其
影响CNS的几率也较小。也可以考虑使用东莨菪碱、奥氮平或米氮平等替代药

物来控制恶心。奥氮平可能对肠梗阻患者尤其有用。^{245,246}地塞米松等皮质类固醇也有助于减少阿片类药物引起的恶心和呕吐,尤其是在与甲氧氯普胺和昂丹司琼联合使用时效果更佳。²⁴⁷

如果恶心持续超过1周,则需要重新评估恶心原因,且必须考虑阿片类药物轮换。²⁴⁸如果已尝试阿片类药物轮换和上述措施,但恶心仍持续,则可使用椎管内镇痛药、神经消融技术及其他干预技术,以潜在地减少阿片类药物剂量。在这种情况下,也可考虑使用FDA批准用于治疗化疗引起的恶心和呕吐的大麻素(如屈大麻酚、大麻隆)。²⁴⁹⁻²⁵²应注意的是,在合法性发生变化的背景下,许多癌症患者使用医用大麻制品来治疗恶心及其他癌症或癌症治疗相关症状。⁹⁵尽管医用大麻制品在许多州已合法,但尚未获得FDA批准。⁹⁶应提供关于医用大麻的州和联邦法规的教育(更多信息见 [辅助镇痛药和大麻素以及医用大麻/大麻制品](#))。

瘙痒

瘙痒是一种特别常见和令人苦恼的主诉。10%至50%接受阿片类药物治疗的患者会出现瘙痒。即使已细心护理皮肤,阿片类药物也会引起顽固性瘙痒。如果出现瘙痒,必须首先评估瘙痒的其他原因,如使用了任何其他药物。瘙痒更可能发生在治疗的早期阶段。如在尝试管理症状后瘙痒仍持续存在,则可考虑改用另一种阿片类药物。应谨慎滴定混合阿片类激动剂-拮抗剂(如纳布啡)或 μ -阿片类受体拮抗剂(如纳洛酮)可能有助于减少阿片类药物引起的副作用,同时保持镇痛效果。 μ -受体拮抗剂(如纳洛酮)也可用于逆转阿片类药物引起的副作用,²⁵³并且其谨慎剂量滴定可在不逆转镇痛效果的情况下缓解疼痛。也可考虑使用昂丹司琼等5-羟色胺拮抗剂。西替利嗪(非镇静)、苯海拉明(镇静)或异

丙嗪(镇静)等抗组胺药也可能带来受益。口服或肌肉注射羟嗪也有效果。

谵妄

谵妄是一种以意识改变和注意力不集中、认知功能障碍和精神运动行为障碍为特征的病理生理学状况。可通过各种非药物干预来预防或减少谵妄,或者当谵妄严重且极度活跃时,可根据需要使用神经安定药(如氟哌啶醇、奥氮平、利培酮)或改用另一种阿片类药物予以治疗。²⁵⁴⁻²⁵⁷各项研究表明,稳定剂量的阿片类药物(>2周)不太可能干扰精神运动和认知功能,但应在服用和滴定镇痛药期间监测这些功能。²⁵⁸奎硫平可能有用,尤其是在帕金森综合征患者中。²⁵⁹如果有指征,可筛查服用阿片类药物的患者有无驾驶能力损害情况。患者是否适合驾驶通常通过职业治疗来进行筛选。

药物镇静

关键是要认识到癌症相关疲劳和阿片类药物诱导的镇静之间的差异,因为一些管理镇静的技术可能对疲劳不起作用。Pasero阿片类药物诱导的镇静量表(POSS)已经过验证,建议用其监测阿片类药物诱导的镇静,尤其是在住院治疗和增加阿片类药物剂量时。^{260,261}有关管理癌症相关疲劳的更多信息,参阅 [NCCN癌症相关疲劳指南](#)。镇静可能会阻碍阿片类药物剂量滴定至能够提供充分镇痛效果的水平。⁵⁴如出现阿片类药物诱导的镇静,可通过服用哌醋甲酯、右旋安非他命、莫达非尼或阿莫达非尼等精神兴奋剂或添加咖啡因来进行控制。在使用CNS兴奋剂进行镇静时,给药应限制在早晨和下午早些时候进行,以避免夜间失眠。镇静后通常会出现呼吸抑制;因此,对进行性镇静应予以警惕,并对护理进行调整。

联用阿片类药物与其他具有镇静作用的药物(如苯二氮卓类)时应谨慎,否则会增加镇静和呼吸抑制风险。FDA已发布一项黑框警告,警告这种组合可能会产生包括呼吸缓慢、呼吸困难以及死亡等严重影响。²⁶²

呼吸抑制

呼吸抑制是医生和患者都关心的另一个副作用。医生应意识到,心肺储备有限的患者更易受此影响,而高碳酸血症则发生在缺氧之前。在担心出现呼吸抑制时,可采取的初始措施包括减少阿片类药物剂量、增加阿片类药物给药间隔、确认患者没有遗忘任何阿片类药物透皮贴剂以及对其进行密切监测。如果患者病情稳定,则可考虑提供非侵入性呼吸支持和/或暂停使用补充剂量的阿片类药物,直至患者的呼吸状况得到改善。

在患者病情不稳定或对上述干预措施反应不充分的情况下,纳洛酮仍是逆转阿片类药物引起的呼吸和CNS抑制的有效解毒剂,但其给药应谨慎进行,以免在阿片类药物耐受患者中引起急性阿片类药物戒断综合征。阿片耐受患者阿片类药物抑制的突然逆转可能导致恶心、呕吐、出汗、心动过速、血压升高、震颤和癫痫发作。纳洛酮给药也与肺水肿、心律失常和心脏骤停有关。²⁶³对于仅接受舒缓治疗的患者,预计其生命末期会出现呼吸减缓。纳洛酮给药可能与这些患者的治疗目标并不一致。

在出现呼吸抑制和镇静的情况下,可以让接受阿片类镇痛药的患者护理人员使用纳洛酮。虽然无RCT,但一项非随机干预研究的结果显示,与未开具纳洛酮处方的患者相比,接受长期阿片类药物镇痛药并同时开具纳洛酮处方的患者因阿片类药物而前往急诊室的次数较少。²⁶⁴提供者应熟悉有关开具纳洛

酮处方的州法规。使用无针纳洛酮制剂(如鼻喷雾剂)可能有助于纳洛酮在门诊环境中的使用。进行纳洛酮给药的护理人员必须接受关于其适应症和用法的正确教育,以防给药不当。如果施用纳洛酮,则应指示护理人员拨打急救电话(911)。在某些地区,无需处方即可获得纳洛酮。

阿片类药物轮换

没有任何一种阿片类药物能够普遍适用于所有患者。²⁶⁵如果阿片类药物不良反应显著,则可通过改用其他药物进行替代来改善镇痛效果与不良反应之间的平衡。该方法被称为阿片类药物轮换。^{214, 266, 267}一项针对498名随机IV期临床试验患者的事后分析发现,有79名患者的阿片类药物进行过轮换,其中51.45%的轮换造成疼痛得到更好的控制,43.5%的轮换导致阿片类药物的副作用得到更好的控制。²⁶⁸确定等效镇痛药的剂量是一项具有挑战性的工作;已有多项研究试图建立安全的转换比率和方法。^{151, 269-273}在口服和胃肠外给药途径之间进行转换时,应考虑相对有效性以避免随后的给药过量或不足情况,这点十分重要。算法中的*阿片类药物原则、处方、剂量滴定、维持和安全性*部分列出了已知的等效镇痛药剂量比、阿片类药物剂量滴定和维持以及从一种阿片类药物转为另一种阿片类药物的临床实例。

阿片类药物使用与风险评估和缓解策略

虽然阿片类药物是癌症确诊后治疗中重度疼痛的主要镇痛药,但它们对患者和社会均有风险。阿片类药物滥用引起了越来越多的关注。2021年,美国有106,699例药物过量死亡,包括80,411例涉及阿片类药物的药物过量死亡。²⁷⁴在美国,药物中毒仍是与伤害相关死亡的首要原因。²⁷⁵尽管确保继续为适合的

患者开具阿片类药物处方很重要,但确保谨慎开具这些药物处方且管理得当也非常重要,尤其是在长期使用期间。为减少药物滥用、误用、用药过量和死亡风险,FDA已经建立阿片类药物的风险评估和缓解策略(REMS)这一计划。²⁷⁶阿片类药物REMS计划所给出的主要建议是对施药者、患者和家庭/护理人员进行相关教育。

REMS中所包含服务提供者的责任重点是:

- 确定阿片类药物镇痛治疗的患者特异性目标,并定期评价阿片类药物的治疗反应,以进一步指导治疗。
- 评价每名患者与误用阿片类药物相关的风险因素。
- 教育每名患者阿片类药物的安全使用、储存和处置。
- 常规监测患者的阿片类药物滥用或流弊。

2018年9月18日,FDA批准了阿片类镇痛剂REMS计划,其涵盖了所有用于门诊的阿片类镇痛剂。²⁷⁷本计划要求向所有参与疼痛患者治疗的医疗保健提供者(如护士、药剂师)提供培训,并要求教育涵盖更广泛的疼痛治疗信息,包括非阿片类镇痛剂和非药物干预。²⁷⁸FDA网站上提供了目前批准的REMS计划完整列表。²⁷⁹

鼓励所有开具处方的医生与其患者讨论阿片类药物的风险和益处。制造商将提供经REMS批准的患者咨询文件,以协助医生进行相关讨论。医生还应定期筛查阿片类药物滥用或流弊的患者。为此,介绍了各种筛查工具,但尚未在癌症患者中进行评价。⁴²一个例外情况是ORT,已在114名癌症患者的回顾性病历审查中评价ORT使用情况。²⁸⁰需要进行更多研究来确定筛查方法的最佳实

践。如果观察到药物使用异常的表现,强烈建议进行患者咨询和尿液药物检测,并相应地限制其使用。然而,尿液的药物检测结果很难解释,容易出现假阳性和假阴性结果;因此,应对意外结果进行跟踪,并进行确认性测试和/或由经认证的实验室专业人员或毒理学家进行输入。²⁸¹

专家小组建议临床医生利用州PDMP。国家受管制物质管理局协会(NASCA)维护州PMP联系人数据库(参阅[NASCA网站](#))。书面协议或指南可能有助于阐明阿片类镇痛药安全使用的预期和参数。虽然需要进一步研究来评价其对癌症患者的效用,但此类协议符合不断发展的CDC和FDA建议,并且可能在某些州是必需的。

特异性癌症疼痛综合征的治疗策略

中度至重度癌症疼痛可根据需要使用阿片类药物进行治疗;然而,单独使用阿片类药物可能无法提供最佳镇痛效果。当疑似或记录了特异性癌症疼痛综合征时,可针对该疼痛综合征进行额外干预。非阿片类镇痛剂(如NSAIDs)、辅助镇痛剂(抗抑郁药、抗惊厥药、局部用药和皮质类固醇)、综合干预(心理和身体方法)和/或干预策略可与阿片类药物联合使用,以帮助改善患者结局。⁵⁴

神经病理性疼痛

癌症相关神经病理性疼痛很常见,可能与癌症本身或癌症治疗的急性或慢性效应有关。^{282,283}辅助镇痛剂在治疗神经病理性疼痛时尤为重要。^{82,83}用于治疗神经病理性癌症疼痛的最常见辅助镇痛剂包括抗惊厥药、抗抑郁药和局部治疗。关于这些药剂的更多信息,包括其使用的重要注意事项,请参阅辅助镇痛剂。皮质类固醇也长期用于缓解神经病理性疼痛综合征,特别是与椎体压缩性

骨折相关的神经根病。

虽然支持抗抑郁药作为神经病理性癌症疼痛辅助镇痛剂的RCT数据有限,但TCA缓解神经病理性癌症疼痛的有效性可以从非癌症相关神经病理性疼痛的研究中推断出来。²⁸⁴⁻²⁸⁶一些RCT研究表明,抗惊厥药(普瑞巴林或加巴喷丁)可缓解神经病理性癌症相关疼痛。^{92, 287}同样,对癌症疼痛患者试验的一些系统性综述表明,将辅助镇痛剂(抗抑郁药和抗癫痫药)加入阿片类药物可额外缓解神经病理性疼痛,²⁸⁸尽管另一项研究得出结论,将阿片类镇痛剂与加巴喷丁类药物联合使用并不能显著改善疼痛缓解(阿米替林、氟伏沙明和苯妥英的数据尚不明确)。²⁸⁹临床医生在考虑辅助镇痛剂治疗神经病理性疼痛时,应权衡可能的获益和不良反应之间的风险。

局部麻醉剂可用于预防手术疼痛和缓解某些类型的癌症相关神经病理性疼痛。其在局部发挥作用,并对疼痛有一定的中枢抑制作用。其可与阿片类药物、抗抑郁药和/或抗惊厥药联合用作镇痛剂。凝胶和贴剂形式的利多卡因均表明可减轻疱疹后神经病理性疼痛和癌症相关疼痛。²⁹⁰⁻²⁹²

无肿瘤急症的骨痛治疗

骨转移的临床并发症包括使人虚弱的骨痛,这往往在运动、病理性骨折、脊髓压迫、神经系统并发症和恶性高钙血症时最为显著。术语骨骼相关事件(SRE)是指一系列骨骼并发症,包括骨折、骨骼手术需求、骨骼放射需求和脊髓压迫。在某些情况下,恶性高钙血症也会被列为SRE。NSAIDs、对乙酰氨基酚或类固醇与阿片类镇痛剂联合使用时,可改善骨痛控制。²⁹³⁻²⁹⁵局部使用双氯芬酸(包括凝胶或贴剂)可缓解骨转移引起的疼痛,且系统影响最小。²⁹³

尽管二膦酸盐和核因子-kappa-B配体的受体激活剂(RANKL)等骨修饰剂抑制剂主要用于降低总体SRE,但临床试验已经证实这些药剂对患有各种肿瘤引起的转移性骨痛患者具有镇痛作用。临床试验证明了双膦酸盐(如唑来膦酸、伊班膦酸盐)²⁹⁶⁻³⁰⁰和地诺单抗(一种RANKL抑制剂)^{298,301}对骨转移相关疼痛的缓解作用。随机试验表明,与唑来膦酸相比,地诺单抗可类似地缓解现有骨痛,并且对于防止骨痛恶化可能更为优异。^{298,301,302}尽管没有足够证据推荐其中一种药剂优于其他药剂。³⁰³由于患者群体和评估骨痛的方法存在差异,因此很难跨研究直接比较双膦酸盐以确定其对骨痛的相对影响。文献综述表明,骨修饰剂的镇痛作用一般,因此,这些药剂不应作为治疗骨痛的主要疗法。³⁰³

对骨转移进行外科手术和放射治疗,以缓解局部骨痛,提供稳定性,并防止即将发生的骨折或脊髓压迫。³⁰⁴在某些情况下,与单独进行放射治疗相比,干预措施(如椎体扩张术)更有可能恢复行走状态。平片可以用来识别即将发生的骨折,以便患者可以转到骨科专家处进行治疗,提高骨骼稳定性。建议咨询疼痛或姑息治疗专家和/或干预治疗师,以确定椎体扩张术的最佳治疗策略。

消融策略如图像引导消融术也可用于减轻疼痛和预防SRE。影像引导骨损伤消融术已经证明可成功治疗疼痛,尤其是对于在没有不可忍受影响的情况下无法实现充分止痛的患者。³⁰⁵⁻³⁰⁸几项小型研究也证明了高强度聚焦US(HIFU)治疗骨损伤的缓解效果。³⁰⁹⁻³¹¹

物理和职业治疗也有利于预防与SRE相关的并发症。³¹²⁻³¹⁴

粘膜炎的疼痛治疗

某些癌症治疗方法-包括全身治疗、头颈部放疗或造血干细胞移植-可能会导致口腔、咽部和食道疼痛。³¹⁵来自肿瘤护理学会(ONS)、³¹⁶多国癌症支持护理协会/国际口腔肿瘤学会(MASCC/ISOO)³¹⁷和欧洲医学肿瘤学会(ESMO)³¹⁸的资源和指南详细介绍了口腔和胃肠道黏膜炎的预防和治疗策略。

为预防口腔黏膜炎,在可能出现黏膜炎的药物快速输注之前、期间和/或之后,让患者吮吸冰块或在其口中含冰水来进行冷冻疗法。研究表明,这种方法对接受美法仑治疗多发性骨髓瘤和接受5-氟尿嘧啶治疗实体瘤的患者有效。^{319, 320}加巴喷丁可与阿片类或非阿片类镇痛剂联合用于治疗黏膜炎,尽管此方法有效性的研究报告了不同的结果。^{91, 321}

包括良好的口腔卫生和预防性漱口在内的口腔护理方案可用于预防黏膜炎。³²²预防性漱口液(也称为“神奇漱口水”)的成分差异很大,包括抗生素、抗组胺药、抗真菌药、皮质类固醇和抗酸剂等成分,^{323, 324}这些成分预防或治疗黏膜炎的有效性以及支持其使用的证据各不相同。因此,经常推荐使用含碳酸氢钠等成分的温和漱口液。³¹⁵NSAIDs 芬达明也有一些数据支持其在漱口液中用于预防和治疗黏膜炎。^{355, 326}局部麻醉剂(如利多卡因)可用于治疗黏膜炎,可作为漱口液的成分,也可单独用于液体或凝胶制剂中。

药物遗传学考虑因素

药物遗传学可以定义为研究基因差异如何决定药物代谢,从而决定对镇痛剂的反应。另一方面,药物基因组学通常是指对基因组中所有基因如何与疼痛感知和对镇痛药物的反应相关的更广泛理解。然而,这些术语有相当多重叠,因此经常互换使用。³²⁷出于本指南的目的,将使用术语药物遗传学,因为其是指

特异性等位变异的检测,而非整个基因组。此术语与临床药物遗传学实施联盟(CPIC)指南中使用的术语一致。^{328, 329}

几类镇痛药物具有遗传药理学意义,可能会导致很少或没有镇痛反应或显著的副作用。其中值得注意的是阿片类药物³³⁰、TCAs^{331, 332}和NSAIDs³³³,其均由细胞色素P450(CYP)代谢,CYP是代表药物氧化代谢主要系统的一系列酶。在人类中,至少有57个记录在案的CYP基因分布在18个不同系列和44个子系列中。CYP系列1-3与药物代谢的药物遗传学最为相关。³³⁴CYP酶以字母“CYP”命名,后跟代表系列的数字,然后是代表子系列的字母,最后是代表单个基因或同种型的另一个数字。证据也支持 *OPRM1*(μ -受体)和儿茶酚-o-甲基转移酶(*COMT*)在阿片类药物反应中的作用,尽管目前对临床实践的影响尚不清楚。³³⁰

FDA公布了药物遗传学关联表,其认为有足够证据表明具有某些基因变异的患者亚组改变了药物代谢和/或治疗效果。³³⁵值得注意的是,本指南的列表中包括可待因(*CYP2D6*)、曲马多(*CYP2D6*)、阿米替林(*CYP2D6*)、多塞平(*CYP2D6*)、*CYP2C19*、塞来昔布(*CYP2C9*)和美洛昔康(*CYP2C9*)。常见处方药的潜在药物相互作用参阅表1,CYP 450阿片类药物代谢途径和相关药物相互作用的更完整列表参阅表2。目前可提供FDA批准的CYP2D6、CYP2C19和CYP2C9药物遗传学测试。然而,保险报销、药理遗传学检测可用性及其他实施障碍可能会限制其在临床实践中的使用。³³⁶有关如何根据特定药物遗传学检测的结果调整或选择药物剂量的建议,请参阅算法中的“*药物遗传学原理*”。

NCCN专家小组建议,在开始治疗前,或在镇痛治疗期间出现毒性或缺乏镇痛

反应的问题时,可以考虑进行遗传药理学测试。必要时,咨询临床药剂师或临床药物基因组学/药物遗传学专家可能有助于解读遗传药理学测试结果,并有助于药物选择和/或剂量调整。

专业咨询

应持续进行疼痛评估并记录在病历中,以确保患者的疼痛得到良好控制,并实现治疗目标。专业咨询有助于提供干预措施,以帮助解决棘手的癌症疼痛问题。转诊到专业服务提供者的主要指征是疼痛是否可能缓解或有助于患者恢复日常活动。这些模式由专业服务提供商提供,通过建立个性化目标,然后为患者提供特异性治疗和教育来完成疼痛治疗。专业包括物理/职业疗法;整合医学;心理健康支持服务(包括精神病咨询、心理咨询和/或药物滥用咨询,视需要而定);疼痛和姑息治疗服务;抑郁/忧虑咨询;精神护理咨询;或者社会工作服务。咨询癌症专家可能有助于管理有滥用止痛药史或风险因素的患者的异常药物行为。

癌症疼痛治疗的非药物干预

综合干预

由于疼痛包括身体、心理和精神层面,癌症疼痛治疗必然需要包括非药物干预在内的综合治疗。越来越多的证据表明,使用非药物干预(身体、认知、心理和精神)可以作为药物干预有价值的补充。³³⁷⁻³³⁹身体、认知、心理和精神模式的整合应基于对文化和经济因素的评估,最好作为联合和知情决策的一部分。

物理干预

物理干预包括但不限于治疗或调节运动、物理或职业治疗、按摩、使用热和/或

冷、针灸、电针和针压法。³⁴⁰⁻³⁴⁶

认知行为干预

认知干预的目的是增强对疼痛或潜在疾病的控制感。认知行为疗法(CBT)、认知重建、正念减压疗法(MBSR)、呼吸锻炼、放松、瑜伽、意象、催眠、生物反馈、音乐及其他行为疗法可能非常有用。³⁴⁷⁻³⁵³基于患者的教育干预对缓解疼痛具有重大影响。³⁵⁴技能培训有助于改变患者的疼痛体验,帮助患者获得疼痛治疗技术,如深度肌肉松弛法。³⁵⁵可将可从技能培训中受益的患者转介给接受过CBT、催眠、生物反馈或MBSR培训的持牌心理健康专业人员教育为患者和家属/护理人员提供了正确使用镇痛剂和解决副作用或未缓解疼痛的知识。

心理社会干预

注意力应集中在心理社会支持上,并为患者和家属提供教育。^{356,357}心理社会支持可以极大地增强患者的控制感,并极大地减少家属/护理人员的无助感。³⁵¹一项关于心理社会干预对癌症疼痛影响的荟萃分析强调了多模式方法对癌症疼痛治疗的重要性。³⁵⁸

精神干预

在癌症护理中,人们越来越关注通常与疼痛相关的精神需求和生存问题。许多患者对此类治疗持有的文化信仰,家庭疗法、仪式、祈祷和其他精神实践可能对疼痛缓解或应对有帮助,文化上有着合适精神背景的能够提供此类精神护理的人的参与在精神干预的治疗中是至关重要。³⁵⁹应定期评估癌症患者的精神需求,并将精神护理作为疼痛综合治疗的组成部分。

营养干预

向在癌症患者营养咨询方面有着丰富经验的营养护理提供者进行咨询可能有助于提供饮食建议,帮助患者保持健康体重并避免营养不良。有些研究报告指出,约30%至40%的癌症患者存在营养不良^{360,361},营养不良会增加治疗毒性,降低生活质量,并提高癌症死亡率。营养护理提供者也可帮助评估患者可能服用的草药补充剂、植物补充剂和膳食补充剂及其对治疗效果和副作用的潜在影响并指导患者用药。

干预策略

一些患者尽管接受了药物治疗,但仍表现出疼痛治疗不充分,或者由于副作用,可能无法耐受阿片类药物滴定方案。一些患者可能更喜欢干预法而不是长期药物疗法。在某些情况下,干预技术已证明可消除或显著降低疼痛程度和/或可显著减少全身性镇痛药。³⁶²可用于缓解癌性疼痛的干预疗法包括神经阻滞、椎体强化、局部注入镇痛药、影像引导消融技术等。^{54,307,308,363-368}

推荐进行干预治疗的主要适应症包括患有有可能通过神经阻滞(例如,胰腺/上腹部腹腔神经丛阻滞、下腹部上腹神经丛阻滞、肋间神经、外周神经/神经丛阻滞)缓解疼痛的患者和/或无法实现充分镇痛和/或存在不可忍受副作用的患者。例如,对于不能耐受阿片类药物或未接受足够镇痛的胰腺癌患者,可施用神经松解性腹腔神经丛阻滞。与全身性镇痛剂相比,神经松解性腹腔神经丛阻滞可能会对疼痛治疗提供一些改善,但通常与不良效应减少相关。^{369,370}

局部输注镇痛剂(硬膜外、鞘内和区域神经丛)可最大限度地减少药物在脑内受

体中的分布,并降低血清阿片类药物水平,从而可能避免全身用药的副作用。因此,对于出现无法忍受的镇静、意识模糊、便秘和/或全身性阿片类药物治疗疼痛不充分的患者,应考虑采用阿片类药物鞘内给药途径。³⁷¹⁻³⁷³这种方法是一种有价值的工具,可改善各种解剖部位(如头部和颈部、上肢和下肢、躯干)疼痛患者的镇痛效果。³⁷⁴⁻³⁷⁷但由于存在导管迁移和感染风险,请考虑将使用时间限制在几天内。

经皮椎体扩张术和/或骨水泥成形术可用于治疗溶骨性破骨细胞性脊柱转移瘤,或用于手术不可行或不适用的椎体压缩性骨折或脊柱不稳定病例。椎体扩张术有助于恢复机械稳定性,同时减少疼痛和神经症状。³⁷⁸⁻³⁸³消融技术也有助于药物治疗缓解不充分患者的疼痛治疗。经皮消融技术的前瞻性试验(许多试验使用热能)表明,在之前接受或未接受放射治疗的患者中,骨转移患者的疼痛有所减轻。³⁸⁴⁻³⁹³非电离热消融技术可作为放射治疗的替代和/或辅助方法,或提供给拒绝或无法接受放射治疗的患者。早期数据表明,放射疗法具有协同效应,这些不同治疗方式经证明可能会互补。^{394,395}同样,椎体扩张术/骨水泥成形术可缓解疼痛,并具有改善稳定性的额外收益,这可能会预防或阻止病理性骨折。³⁹⁶

神经毁损术可用于完全定位的疼痛综合征(例如,由小关节或骶髂关节病引起的背痛;由于腹部或骨盆恶性肿瘤引起的内脏疼痛)。骨损伤的消融治疗(如影像引导消融术、US消融术)也有助于减轻疼痛。³⁰⁵⁻³¹¹更多信息请参阅算法中的**特异性癌症疼痛综合征治疗策略,无肿瘤急症的骨痛**。神经刺激手术表明有助于疼痛化疗诱发的周围神经病、神经痛和复杂的局部疼痛综合征。³⁹⁷



如果患者不愿意或患有感染、凝血病或预期寿命非常短,则上述干预策略不适用。此外,实施干预的专家必须了解患者正在服用的可能增加出血风险的任何药物(即,抗凝剂[华法林、肝素]、抗血小板剂[氯吡格雷、双嘧达莫]、抗血管生成剂[贝伐单抗])。如果发生此情况,患者可能需要在疼痛干预前停药一段适当时间,并且可能需要在手术后继续停药一段特定时间。如果没有技术专家,则不应进行干预。此外,如果进行干预治疗并成功改善了疼痛控制,可能需要显著减少阿片类药物剂量。

总结

在大多数患者中,癌症疼痛可以通过适当的技术和安全药物成功进行控制。这些指南中包含的疼痛治疗总体方法是多模式和综合的。其基于常规疼痛评估,利用药物和非药物干预,并需要对患者进行持续重新评价。NCCN成人癌症疼痛指南小组建议,如果系统地应用所提出的算法,仔细监测,并根据个体患者需求进行定制,则绝大多数患者的癌症疼痛都可以得到很好控制。

推荐阅读

Brant JM, Rodgers BB, Gallagher E, Sundaramurthi T. Breakthrough cancer pain: A systematic review of pharmacologic management. Clin J Oncol Nurs 2017;21:71-80.

Cherny N. Cancer Pain Syndromes. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, et al., eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (5th ed). Oxford: Oxford University Press; 2015:819-840.

Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. J Clin Oncol 2014;32:1727-1733.

Liu WC, Zheng ZX, Tan KH, Meredith GJ. Multidimensional treatment of cancer pain. Curr Oncol Rep 2017;19:10.

Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. CA Cancer J Clin 2011;61:157-182.

Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. Neuroscientist 2014;20:546- 562.

Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain-an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017;7:CD012592.

表 1: 潜在药物间相互作用: 化疗药物、镇痛剂和其他常用处方药^{*, β}

药物	丁丙诺啡、芬太尼、氢可酮、美沙酮和羟考酮	美沙酮和丁丙诺啡		恩杂鲁胺、阿帕他胺、米托坦和地塞米松 ^{ε, φ}		
相互作用	有可能增加上述阿片类药物的血浆水平	与上述阿片类药物合用时可能延长 QTc		可能降低以下药剂的血浆水平		
相互作用的药物	克拉红霉素 可比司他 考尼伐坦 红霉素 氟康唑 伊马替尼 茚地那韦 伊曲康唑	酮康唑 (全身) 奈非那韦 萘法唑酮 泊沙康唑 利托那韦 沙奎那韦 异搏定 伏立康唑	阿巴瑞克 色瑞替尼 西酞普兰 克唑替尼 硼替佐米 贝伐珠单抗 达拉菲尼 达沙替尼 地加瑞克 多拉司琼 阿霉素 表柔比星 氟喹诺酮 格拉司琼 氟哌啶醇 依鲁替尼 艾代拉里斯	拉帕替尼 仑伐替尼 甲氧氯普胺 尼罗替尼 奥氮平 昂丹司琼 帕唑帕尼 丙氯拉嗪 瑞博西尼 维思通 鲁索利替尼 索拉菲尼 舒尼替尼 托瑞米芬 范德他尼 威罗菲尼 伏立康唑 齐拉西酮	阿瑞匹坦 丁丙诺啡 硼替佐米 色瑞替尼 克唑替尼 达拉菲尼 厄洛替尼 依维莫司 芬太奴 吉非替尼 氢可酮 依鲁替尼 艾代拉里斯 伊马替尼	拉帕替尼 美沙酮 纳地美定 纳洛塞醇 羟考酮 帕唑帕尼 鲁索利替尼 西罗莫司 索拉菲尼 舒尼替尼 他克莫司 坦罗莫司 范德他尼 威罗菲尼

*本表中的数据来自FDA药物开发和药物相互作用:底物、抑制剂和诱导剂³⁹⁸和Lexicomp Online(俄亥俄州哈德逊市:Lexicomp, Inc.)、可用出版文献和药品处方信息。信息于2021年5月10日更新。

^β 本列表并不全面,可能不代表新数据或最近投入使用的其他制剂。建议临床医生参考单独药物标签或寻求专家咨询。

^ε 许多化疗药剂会产生免疫抑制,伴随使用地塞米松会加重此类抑制;医生在考虑与其他免疫抑制剂合用时,应考虑治疗目标、使用地塞米松的理由、使用持续时间和其他因素。

^φ 地塞米松是细胞色素P450 3A的诱导剂

表 2: CYP P450 阿片类药物代谢和潜在的药物间相互作用

阿片类药物	CYP P450 代谢途径 ³⁹⁹⁻⁴⁰⁸	CYP 3A4 诱导剂 ³⁹⁸	CYP 3A4 抑制剂 ³⁹⁸
丁丙诺啡	CYP 3A4	酰胺咪嗪 ^Ω 依法韦仑 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英 ^Ω 普里米酮 利福布丁	伊曲康唑** 酮康唑** 萘法唑酮** 泊沙康唑** 伏立康唑** 阿扎那韦** 波西普韦** 利托那韦** 沙奎那韦** 特拉匹韦**
可待因	CYP2D6		
芬太尼	CYP3A4		
氢可酮	CYP2D6, CYP3A4		
美沙酮	CYP2B6, CYP 3A4 CYP2C8, CYP2C19 CYP2D6, CYP2C9		
羟考酮	CYP2D6, CYP3A4		
他喷他多	CYP2C9, CYP2C19 CYP2D6 ^β	CYP 2D6 诱导剂 ³⁹⁸	CYP 2D6 抑制剂 ³⁹⁸
曲马多	CYP2D6, CYP3A4	无数据	奎纳定 ** 帕罗西汀 ** 氟西汀 ** 安非他酮 **
吗啡	无		
氢吗啡酮	无		
羟吗啡酮	无		
由 Rebecca Nelson(PharmD) 和 David Craig(PharmD) 合作创建, 并由 NCCN 专家小组审核 (最后更新于 2021 年 5 月 10 日)			

**表示强抑制剂(暴露增加>5倍, 或底物清除减少>80%)

*表示中度抑制(暴露增加>2至<5倍, 或底物清除减少50%至80%)。

^β 他喷他多不会通过CYP 450酶大量代谢, 因此, 通过此代谢途径介导的临床相关相互作用不太可能发生。⁴⁰⁷

^Ω表示强诱导剂(底物AUC降低>80%)

参考文献

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976-1982. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32694387>.
2. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 2019;160:38-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586069>.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-1449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355955>.
4. Te Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, et al. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician* 2013;16:379-389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877454>.
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>.
6. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1721-1730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559581>.
7. Grudzen CR, Richardson LD, Johnson PN, et al. Emergency Department-Initiated Palliative Care in Advanced Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2:591-598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768772>.
8. Ferrell B, Sun V, Hurria A, et al. Interdisciplinary Palliative Care for Patients With Lung Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:758-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296261>.
9. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438-1445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800768>.
10. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:741-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690306>.
11. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149-4154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403222>.
12. Fairchild A. Under-treatment of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:11-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040878>.
13. Enzinger AC, Ghosh K, Keating NL, et al. US Trends in Opioid Access Among Patients With Poor Prognosis Cancer Near the End-of-Life. *J Clin Oncol* 2021;39:2948-2958. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34292766>.
14. Passik SD, Weinreb HJ. Managing chronic nonmalignant pain: overcoming obstacles to the use of opioids. *Adv Ther* 2000;17:70-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11010058>.
15. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7508092>.
16. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:99-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262040>.
17. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060007>.



18. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988;7:195-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2454740>.

19. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:65-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8754982>.

20. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed May 11, 2023.

21. Freedman-Cass DA, Fischer T, Alpert AB, et al. The Value and Process of Inclusion: Using Sensitive, Respectful, and Inclusive Language and Images in NCCN Content. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:434-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37156485>.

22. Caraceni A, Weinstein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:1627-1640, 1642; discussion 1642-1623, 1646-1627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780704>.

23. Hewitt DJ. The management of pain in the oncology patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:819-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766154>.

24. Portenoy RK. Cancer pain. Epidemiology and syndromes. *Cancer* 1989;63:2298-2307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2655867>.

25. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, et al. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93:173-183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427329>.

26. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995;61:277-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659438>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659438>.

27. Soetenga D, Frank J, Pellino TA. Assessment of the validity and reliability of the University of Wisconsin Children's Hospital Pain scale for Preverbal and Nonverbal Children. *Pediatr Nurs* 1999;25:670-676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024390>.

28. Ware LJ, Epps CD, Herr K, Packard A. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults. *Pain Manag Nurs* 2006;7:117-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931417>.

29. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, et al. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 1996;67:267-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951920>.

30. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994;23:129-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080219>.

31. Holen JC, Lydersen S, Klepstad P, et al. The Brief Pain Inventory: pain's interference with functions is different in cancer pain compared with noncancer chronic pain. *Clin J Pain* 2008;24:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287827>.

32. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer* 1999;85:2103-2113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326686>.

33. Kushner JA, Lawrence HP, Shoval I, et al. Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. *J Can Dent Assoc* 2008;74:59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18298885>.

34. Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, et al. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral



mucositis experience questionnaire. PLoS One 2014;9:e91733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614512>.

35. Callin S, Bennett MI. Assessment of neuropathic pain. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain 2008;8:210-213. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743181617304559>.

36. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007;127:199-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182186>.

37. Broom R, Du H, Clemons M, et al. Switching breast cancer patients with progressive bone metastases to third-generation bisphosphonates: measuring impact using the Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Pain. J Pain Symptom Manage 2009;38:244-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364633>.

38. Amtmann D, Cook KF, Jensen MP, et al. Development of a PROMIS item bank to measure pain interference. Pain 2010;150:173-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554116>.

39. Schumacher KL, Plano Clark VL, Rabow MW, et al. The Experience of Complex Pain Dynamics in Oncology Outpatients: A Longitudinal Qualitative Analysis. Cancer Nurs 2021;44:136-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31569180>.

40. Al-Atiyyat H, Mohammed N. Cultural diversity and cancer pain. Journal of Hospice & Palliative Nursing 2009;11:154-164. Available at: http://journals.lww.com/jhpn/Abstract/2009/05000/Cultural_Diversity_and_Cancer_Pain.9.aspx.

41. Ezenwa MO, Ameringer S, Ward SE, Serlin RC. Racial and ethnic disparities in pain management in the United States. J Nurs Scholarsh 2006;38:225-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044339>.

42. Anghelescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1023-1031. Available at: <https://www>.

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946178](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946178).

43. Akbik H, Butler SF, Budman SH, et al. Validation and clinical application of the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP). J Pain Symptom Manage 2006;32:287-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939853>.

44. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). J Pain 2008;9:360-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203666>.

45. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Med 2005;6:432-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336480>.

46. Cheatle MD, Compton PA, Dhingra L, et al. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain. J Pain 2019;20:842-851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690168>.

47. Passik SD, Kirsh KL. The interface between pain and drug abuse and the evolution of strategies to optimize pain management while minimizing drug abuse. Exp Clin Psychopharmacol 2008;16:400-404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837636>.

48. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. J Pain 2009;10:131-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187890>.

49. Arthur JA, Tang M, Lu Z, et al. Random urine drug testing among patients receiving opioid therapy for cancer pain. Cancer 2021;127:968-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33231885>.

50. U.S. Food and Drug Administration. Extended-Release (ER) and



Long-Acting (LA) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Silver Spring, MD: 2015. Available at:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM311290.pdf>. Accessed June 21, 2023.

51. Stewart M, Brown JB, Donner A, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract* 2000;49:796-804. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032203>.

52. Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. *Pain* 2008;135:175-186. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093738>.

53. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007;24:13-19. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347500>.

54. American Pain Society. Principles of Analgesic Use. (ed 7th). Glenview, IL: American Pain Society; 2016.

55. Moryl N, Coyle N, Foley KM. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: “this is as much of a crisis as a code”. *JAMA* 2008;299:1457-1467. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364488>.

56. Patel PM, Goodman LF, Knepel SA, et al. Evaluation of Emergency Department Management of Opioid-Tolerant Cancer Patients With Acute Pain. *Lancet* 1999;353:1695-1700. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335806>.

58. Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, et al. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:485-491. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310622>.

59. Green CR, Anderson KO, Baker TA, et al. The unequal burden of pain:

confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain Med* 2003;4:277-294. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974827>.

60. Gordon DB, Pellino TA, Miaskowski C, et al. A 10-year review of quality improvement monitoring in pain management: recommendations for standardized outcome measures. *Pain Manag Nurs* 2002;3:116-130. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454804>.

61. Sun VC, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:359-369. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616336>.

62. Lin CC, Chou PL, Wu SL, et al. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. *Pain* 2006;122:271-281. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545909>.

63. Chang MC, Chang YC, Chiou JF, et al. Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients. A pilot study. *Cancer Nurs* 2002;25:470-476. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464839>.

64. Key findings summary: Opioid access research project. American Cancer Society Cancer Action Network (ACS CAN) and the Patient Quality of Life Coalition (PQLC); 2018. Available at:<https://www.acscan.org/sites/default/files/ACS%20CAN%20PQLC%20Opi>. Accessed June 21, 2023.

65. Schumacher KL, Koresawa S, West C, et al. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:1304-1313. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370700>.

66. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3687-3696. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008320>.



67. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011;61:157-182. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.2016.014837>.
68. Paice JA, Lacchetti C, Bruera E. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *Journal of Oncology Practice* 2016;12:757-762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27460497>.
69. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389-3394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310785>.
70. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older P. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-1346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573219>.
71. Israel FJ, Parker G, Charles M, Reymond L. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:548-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083373>.
72. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>. Accessed June 21, 2023.
73. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:811-819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777151>.
74. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. 2006. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161282.pdf>. Accessed June 21, 2023.
75. Tielemans MM, Eikendaal T, Jansen JB, van Oijen MG. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf* 2010;33:443-453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20486727>.
76. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1240-1248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955443>.
77. Magee DJ, Jhanji S, Poulgiannis G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence. *Br J Anaesth* 2019;123:e412-e423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31122736>.
78. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700091>.
79. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. 2015. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-warning-non-aspirin-nonsteroidal-anti-inflammatory>. Accessed June 21, 2023.
80. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487435>.



81. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancerpain management. *Oncologist* 2004;9:571-591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477643>.
82. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R, et al. Neuropathicpain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12955928>.
83. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:581-590 e581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415040>.
84. Jin Y, DestaZ, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.
85. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2015;108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631176>.
86. Azoulay L, Dell' Aniello S, Huiart L, et al. Concurrent use of tamoxifen with CYP2D6 inhibitors and the risk of breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:695-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20848186>.
87. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22:27-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072813>.
88. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD007076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673120>.
89. Chen DL, Li YH, Wang ZJ, Zhu YK. The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759644>.
90. DouZ, Jiang Z, Zhong J. Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13:e57-e64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530068>.
91. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2010;116:4206-4213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564146>.
92. Raptis E, VadaloucaA, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014;14:32-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464813>.
93. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:225-234; discussion 234-226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252935>.
94. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908299>.
95. Donovan KA, Chang YD, Oberoi-Jassal R, et al. Relationship of Cannabis Use to Patient-Reported Symptoms in Cancer Patients Seeking Supportive/Palliative Care. *J Palliat Med* 2019;22:1191-1195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30794025>.
96. Steele G, Arneson T, Zylla D. A Comprehensive Review of Cannabis in Patients with Cancer: Availability in the USA, General Efficacy, and Safety. *Curr Oncol Rep* 2019;21:10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30707319>.



97. National Center for Complementary and Integrative Health. Cannabis (Marijuana) and Cannabinoids: What You Need To Know. 2019. Available at: <https://nccih.nih.gov/health/marijuana>. Accessed June 21, 2023.
98. U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration. Drugs of Abuse: a DEA Resource Guide. 2022. Available at: https://www.dea.gov/sites/default/files/2022-12/2022_DOA_eBook_File_Final.pdf. Accessed July 6, 2023.
99. Pergam SA, Woodfield MC, Lee CM, et al. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer* 2017;123:4488-4497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28944449>.
100. Tringale KR, Huynh-Le MP, Salans M, et al. The role of cancer in marijuana and prescription opioid use in the United States: A population-based analysis from 2005 to 2014. *Cancer* 2019;125:2242-2251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31006849>.
101. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:167-179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896326>.
102. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012;13:438-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483680>.
103. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742737>.
104. Hauser W, Welsch P, Klose P, et al. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz* 2019;33:424-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073761>.
105. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10:14-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959586>.
106. Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021;374:n1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34497047>.
107. Hauser W, Welsch P, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;6:CD014915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37283486>.
108. Rabgay K, Waranuch N, Chaiyakunapruk N, et al. The effects of cannabis, cannabinoids, and their administration routes on pain control efficacy and safety: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2020;60:225-234 e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31495691>.
109. Monte AA, Shelton SK, Mills E, et al. Acute Illness Associated With Cannabis Use, by Route of Exposure: An Observational Study. *Ann Intern Med* 2019;170:531-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30909297>.
110. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:1499-1515; discussion 1516, 1520-1491, 1522, 1524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609474>.
111. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000000>.

[gov/pubmed/26644526](https://pubmed/26644526).

112. Andersen G, Jensen NH, Christrup L, et al. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. *Palliat Med* 2002;16:107-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11969141>.

113. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:524-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874511>.

114. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer* 2017;25:661-675. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27744535>.

115. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol* 2010;11:484-489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434717>.

116. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:713-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10663448>.

117. Klepstad P, Kaasa S, Skauge M, Borchgrevink PC. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:656-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903012>.

118. Foley KM. The treatment of pain in the patient with cancer. *CA Cancer J Clin* 1986;36:194-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2425909>.

119. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995;61:47-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7644248>.

120. Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991;47:13-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1771088>.

121. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443637>.

122. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2015;23:1349-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351457>.

123. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860>.

124. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096644>.

125. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, Peng CB. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther* 2018;14:S14-S21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578144>.

126. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001;92:3056-3061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753984>.

127. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;48:132-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291296>.



128. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057563>.

129. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: A long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009;115:2571-2579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373888>.

130. Kleeberg UR, Filbet M, Zeppetella G. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: why titrate? *Pain Pract* 2011;11:185-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807349>.

131. Srinivasan V, Wielbo D, Tebbett IR. Analgesic effects of codeine-6-glucuronide after intravenous administration. *Eur J Pain* 1997;1:185-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102399>.

132. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819548>.

133. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:S57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15907647>.

134. Thwaites D, McCann S, Broderick P. Hydromorphone neuroexcitation. *J Palliat Med* 2004;7:545-550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353098>.

135. Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci* 2001;69:409-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459432>.

136. Han HS, Lee KH, Lee KH, et al. A prospective, open-label, multicenter study of the clinical efficacy of extended-release hydromorphone in treating cancer pain inadequately controlled by

other analgesics. *Support Care Cancer* 2014;22:741-750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24203087>.

137. Yu S, Shen W, Yu L, et al. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in Chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain* 2014;15:835-844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846822>.

138. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydromorphone hydrochloride immediate-release tablets versus oxycodone hydrochloride immediate-release powder for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:542-547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659913>.

139. Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727452>.

140. Davis MP, Varga J, Dickerson D, et al. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003;11:84-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560936>.

141. Ordonez Gallego A, Gonzalez Baron M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9:298-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525040>.

142. Gabrail NY, Dvergsten C, Ahdieh H. Establishing the dosage equivalency of oxycodone extended release and oxycodone controlled release in patients with cancer pain: a randomized controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:911-918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200750>.

143. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD003870.



Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829910>.

144. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2018;8:117-128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331953>.

145. Guo KK, Deng CQ, Lu GJ, Zhao GL. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018;18:132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249205>.

146. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26:50-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937568>.

147. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015;23:823-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218610>.

148. 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 Pain* 2014;15:321-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685458>.

149. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage* 2019;57:635-645 e634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578934>.

150. 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. *Eur J Cancer* 2011;47:2463-2470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775131>.

151. 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 Pain Symptom Manage* 2015;50:248-259 e241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896106>. 152. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177515>.

153. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010;116:520-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924788>.

154. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, et al. Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients. *J Palliat Med* 2016;19:972-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399839>.

155. Furst P, Lundstrom S, Klepstad P, et al. Improved Pain Control in Terminally Ill Cancer Patients by Introducing Low-Dose Oral Methadone in Addition to Ongoing Opioid Treatment. *J Palliat Med* 2018;21:177-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792784>.

156. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, et al. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:501-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230351>.

157. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23:802-805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820821>.

158. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain*



2003;105:499- 506. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527710>.

159. Reddy S, Hui D, El Osta B, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010;13:33-38. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19824814>.

160. McNulty JP. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J Palliat Med* 2007;10:293-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17472497>.

161. Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. *Clin Ther* 2013;35:1669-1689. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161287>.

162. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-1232. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660386>.

163. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015;18:395-400. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218943>.

164. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509185>.

165. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:174-179. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10517038>.

166. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007;10:56-60. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298254>.

167. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012508. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28510996>.

168. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: acentrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804-2818. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110020>.

169. Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283-286. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192161>.

170. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586515>.

171. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787-1804. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578811>.

172. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-162. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162697>.

173. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1775-1779. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057488>.



174. Mercadante S, Porzio G, Adile C, et al. Tapentadol at medium to high doses in patients previously receiving strong opioids for the management of cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2063-2068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24926734>.

175. Naing C, Aung K, Raclou V, Yeoh PN. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine for the relief of cancer pain. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1963-1970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922192>.

176. Pergolizzi JV, Jr., Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1517-1528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19435402>.

177. Deandrea S, Corli O, Moschetti I, Apolone G. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:707-718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774212>.

178. Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *J Opioid Manag* 2014;10:85-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715663>.

179. Lundorff L, Sjogren P, Hansen OB, et al. Switching from high doses of pure mu-opioid agonists to transdermal buprenorphine in patients with cancer: a feasibility study. *J Opioid Manag* 2013;9:255-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353018>.

180. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res* 2017;10:1963-1972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860851>.

181. Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022.

182. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine - an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain*

Res 2015;8:859-870. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672499>.

183. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008;3:421-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982913>.

184. Ling W. Buprenorphine implant for opioid addiction. *Pain Manag* 2012;2:345-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654720>.

185. Johnson RE, FudalaPJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781180>.

186. Ghosh SM, Klaire S, Tanguay R, et al. A Review of Novel Methods To Support The Transition From Methadone and Other Full Agonist Opioids To Buprenorphine/Naloxone Sublingual In Both Community and Acute Care Settings. *Canadian Journal of Addiction* 2019;10:41-50. Available at: https://journals.lww.com/cja/Fulltext/2019/12000/A_Review_of_Novel_Methods_To_Support_The.7.aspx.

187. Quirk K, Stevenson M. Buprenorphine Microdosing for the Pain and Palliative Care Clinician. *J Palliat Med* 2022;25:145-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34978915>.

188. Spreen LA, Dittmar EN, Quirk KC, Smith MA. Buprenorphine initiation strategies for opioid use disorder and pain management: A systematic review. *Pharmacotherapy* 2022;42:411-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35302671>.

189. Preux C, Bertin M, Tarot A, et al. Prevalence of Opioid Use Disorder among Patients with Cancer-Related Pain: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022;11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35329919>.

190. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657160>.



191. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3611-3617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965960>.
192. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013;14:1505-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23915253>.
193. DeWilde KE, Levitch CF, Murrough JW, et al. The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1345:47-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649308>.
194. Fond G, Loundou A, Rabu C, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:3663-3676. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038867>.
195. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:178-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698228>.
196. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:85-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599258>.
197. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth* 2017;11:177-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442956>.
198. Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. *J Support Oncol* 2004;2:90-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330376>.
199. Carroll I. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: diagnostic utility and therapeutic efficacy. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:20-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214917>.
200. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, Agar M. Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Palliat Med* 2019;22:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30614748>.
201. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA* 2003;290:2476-2479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612485>.
202. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:132-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10783817>.
203. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003;17:248-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725478>.
204. Nijland L, Schmidt P, Frosch M, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2019;27:33-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30056529>.
205. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:619-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523361>.
206. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD004311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142465>.



207. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 2012;72:181-190. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233484>.

208. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:573-580. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380337>.

209. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:772-785 e775. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981487>.

210. Davis MP, Digwood G, Mehta Z, McPherson ML. Tapering opioids: a comprehensive qualitative review. *Ann Palliat Med* 2020;9:586-610. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008341>.

211. VA/DoD clinical practice guideline for the use of opioids in the management of chronic pain. Version 4.0. 2022. Available at:<https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/VADoDOpioidsCPG.pdf>. Accessed June 21, 2023.

212. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130:144-156. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493754>.

213. Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, et al. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 2011;152:397-402. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177035>.

214. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-256. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622694>.

215. Mercadante S. Comments on Wang et al., *PAIN*, 67 (1996) 407-416.

Pain 1998;74:106-107. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9514568>.

216. Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain* 1998;74:5-9. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9514554>.

217. Wilson RK, Weissman DE. Neuroexcitatory effects of opioids: patient assessment #57. *J Palliat Med* 2004;7:579. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353102>.

218. Moryl N, Carver, A, Foley, KM. , ed *Pain and palliation*. In: Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. Vol. 17th ed. Hamilton, ON: BC Decker Inc; 2006:1113-1124.

219. Moryl N, Obbens EA, Ozigbo OH, Kris MG. Analgesic effect of gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2006;4:111. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553135>.

220. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851-858. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770444>.

221. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005;3:227-237. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16594462>.

222. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8561204>.

223. Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:427-435. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908823>.



224. Challoner KR, McCarron MM, Newton EJ. Pentazocine (Talwin) intoxication: report of 57 cases. *J Emerg Med* 1990;8:67-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2351801>.

225. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:70-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919868>.

226. Marinella MA. Acute colonic pseudo-obstruction complicated by cecal perforation in a patient with Parkinson's disease. *South Med J* 1997;90:1023-1026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9347813>.

227. Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005;39:727-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755795>.

228. Tarcatu D, Tamasdan C, Moryl N, Obbens E. Are we still scratching the surface? A case of intractable pruritus following systemic opioid analgesia. *J Opioid Manag* 2007;3:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027543>.

229. Prommer E. Modafinil: is it ready for prime time? *J Opioid Manag* 2006;2:130-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319446>.

230. Hawley PH, Byeon JJ. A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med* 2008;11:575-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18454610>.

231. Tarumi Y, Wilson MP, Szafran O, Spooner GR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:2-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889861>.

232. Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract* 2017;17:820-828. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968171>.

pubmed/27860208.

233. Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429809>.

234. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440447>.

235. Chappell D, Rehm M, Conzen P. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;359:1071; author reply 1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18777614>.

236. Sanz Rubiales A, del Valle Rivero ML. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;359:1070-1071; author reply 1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768955>.

237. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-2343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509120>.

238. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014;370:2387-2396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24896818>.

239. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3859-3866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968171>.



240. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1569-1584 e1562. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374616>.

241. Cryer B, Katz S, Vallejo R, et al. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. Pain Med 2014;15:1825-1834. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716835>.

242. Jamal MM, Adams AB, Jansen JP, Webster LR. A randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone for opioid-induced constipation in chronic noncancer pain. Am J Gastroenterol 2015;110:725-732. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916220>.

Mackey AC, Green L, Greene P, Avigan M. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. J Pain Symptom Manage 2010;40:e1-3. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619194>.

244. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. Gastroenterology 2019;156:218-226. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30340754>.

245. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. J Pain Symptom Manage 2012;44:604-607. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771132>.

246. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2013;21:1655-1663. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314603>.

247. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. J Pain Symptom Manage 1996;11:147-153.

Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8851371>.

248. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. J Palliat Med 2019;22:90-97. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30239277>.

249. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1979;300:1295-1297. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/375088>.

250. Steele N, Gralla RJ, Braun DW, Jr., Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. Cancer Treat Rep 1980;64:219-224. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250699>.

251. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9- tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. N Engl J Med 1980;302:135-138. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6985702>.

252. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E, 3rd. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1975;293:795-797. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1099449>.

253. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. Am J Emerg Med 1994;12:650-660. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7945608>.

254. Gagnon P, Allard P, Masse B, DeSerres M. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. J Pain Symptom Manage 2000;19:412-426. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908822>.

255. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med



2017;177:34-42. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918778>.

256. Hirst JM, Vaughan CL, Irwin SA. Delirium: Use Antipsychotics When Appropriate and Appropriately. *J Palliat Med* 2017;20:799. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410450>.

257. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1047-1056. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975307>.

258. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald NR. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39:13-16. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2812850>.

259. Vardy ER, Teodorczuk A, Yarnall AJ. Review of delirium in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2015;262:2401-2410. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957635>.

260. Pasero C. Assessment of sedation during opioid administration for pain management. *J Perianesth Nurs* 2009;24:186-190. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500754>.

261. Nisbet AT, Mooney-Cotter F. Comparison of selected sedation scales for reporting opioid-induced sedation assessment. *Pain Manag Nurs* 2009;10:154-164. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706353>.

262. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. 2016. Available at:<https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm518672.pdf>. Accessed June 21, 2023.

263. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Naloxone hydrochloride nasal spray. 2023. Available at:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208411s0071_bl.pdf.

Accessed June 16, 2023.

264. Coffin PO, Behar E, Rowe C, et al. Nonrandomized Intervention Study of Naloxone Coprescription for Primary Care Patients Receiving Long-Term Opioid Therapy for Pain. *Ann Intern Med* 2016;165:245-252. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27366987>.

265. Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2133-2150. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601703>.

266. Vissers KC, Besse K, Hans G, et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain Pract* 2010;10:85-93. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070552>.

267. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:135-142. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563006>.

268. Corli O, Roberto A, Corsi N, et al. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Support Care Cancer* 2019;27:2321-2327. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30357556>.

269. Reddy A, Yennurajalingam S, Desai H, et al. The opioid rotation ratio of hydrocodone to strong opioids in cancer patients. *Oncologist* 2014;19:1186-1193. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342316>.

270. Davis MP, McPherson ML. Tabling hydromorphone: do we have it right? *J Palliat Med* 2010;13:365-366. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233019>.

271. Reddy A, Tayjasanant S, Haider A, et al. The opioid rotation ratio of strong opioids to transdermal fentanyl in cancer patients. *Cancer* 2016;122:149-156. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451687>.

272. Reddy A, Yennurajalingam S, Reddy S, et al. The Opioid Rotation



Ratio From Transdermal Fentanyl to “Strong” Opioids in Patients With Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1040-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26826675>.

273. Reddy A, Vidal M, Stephen S, et al. The Conversion Ratio From Intravenous Hydromorphone to Oral Opioids in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:280-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711751>.

274. Spencer MR, Miniño AM, Warner M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001–2021. *NCHS Data Brief* 2022;457:1-8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db457.pdf>.

275. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25587948>.

276. U.S. Food and Drug Administration. Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-analgesic-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems>. Accessed June 21, 2023.

277. U.S. Food and Drug Administration. FDA takes important steps to encourage appropriate and rational prescribing of opioids through final approval of new safety measures governing the use of immediate-release opioid analgesic medications. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620935.htm>. Accessed

278. U.S. Food and Drug Administration. FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Treatment and Monitoring of Patients with Pain. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/rems/Opioid_analgesic_2018_09_18_FDA_Blueprint.pdf. Accessed

279. U.S. Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm>. Accessed June 21, 2023.

280. Barclay JS, Owens JE, Blackhall LJ. Screening for substance

abuse risk in cancer patients using the Opioid Risk Tool and urine drug screen. *Support Care Cancer* 2014;22:1883-1888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563103>.

281. Arthur JA. Urine Drug Testing in Cancer Pain Management. *Oncologist* 2020;25:99-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043770>.

282. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111:105-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794652>.

283. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, et al. Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer. *Pain* 2021;162:866-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32947548>.

284. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034979>.

285. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1372-1373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543189>.

286. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705215>.

287. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-2917. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254060>.

288. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011;25:553-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671006>.

289. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic



review and meta-analysis. Palliat Med 2018;32:276-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604172>.

290. Fleming JA, O' Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer centre. Pain Res Manag 2009;14:381-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19862373>.

291. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. J Clin Pharmacol 2003;43:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12616661>.

292. Garzon-Rodriguez C, Casals Merchan M, Calsina-BernaA, et al. Lidocaine 5 % patches as an effective short-term co-analgesic in cancer pain. Preliminary results. Support Care Cancer 2013;21:3153-3158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000041>.

293. Liu Z, Xu Y, Liu ZL, et al. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. Int J Clin Oncol 2017;22:980-985. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484877>.

294. Sima L, Fang WX, Wu XM, Li F. Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double- blinded, placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 2012;37:27-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208247>.

295. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:1463-1472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489389>.

296. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase

III studies. Br J Cancer 2004;90:1133- 1137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026791>.

297. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. Pain 2004;111:306-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363874>.

298. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. Cancer 2013;119:832-838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951813>.

299. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001;7:377-387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693896>.

300. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. Br J Cancer 2005;92:1869-1876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870721>.

301. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. Ann Oncol 2012;23:3045-3051. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851406>.

302. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. Clin Cancer Res 2012;18:4841-4849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893628>.

303. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of Bone-



Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3978-3986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035643>.

304. Malviya A, Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. *Palliat Med* 2012;26:788-796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930647>.

305. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010;116:989-997. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041484>.

306. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>.

307. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722039>.

308. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:536-541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093621>.

309. Li C, Zhang W, Fan W, et al. Noninvasive treatment of malignant bone tumors using high-intensity focused ultrasound. *Cancer* 2010;116:3934-3942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564113>.

310. Napoli A, Anzidei M, Marincola BC, et al. Primary pain palliation and local tumor control in bone metastases treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Invest Radiol* 2013;48:351-358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571832>.

311. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:140-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002530>.

312. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:S5-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765263>.

313. Silver JK, Baima J, Mayer RS. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2013;63:295-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23856764>.

314. Jones L, Fitzgerald G, Leurent B, et al. Rehabilitation in advanced, progressive, recurrent cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:315-325 e313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182307>.

315. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs* 2014;18 Suppl:80-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427611>.

316. Oncology Nursing Society. Mucositis. 2023. Available at: <https://www.ons.org/pep/mucositis>. Accessed June 21, 2023.

317. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126:4423-4431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32786044>.

318. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v139-151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142468>.

319. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for



preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD011552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695736>.

320. Idayu Mat Nawi R, Lei Chui P, Wan Ishak WZ, Hsien Chan CM. Oral Cryotherapy: Prevention of Oral Mucositis and Pain Among Patients With Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy. Clin J Oncol Nurs 2018;22:555-560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30239519>.

321. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Auris Nasus Larynx 2016;43:677-684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992271>.

322. McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:3165-3177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018908>.

323. Kwong KK. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? Cancer Nurs 2004;27:183-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238805>.

324. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, et al. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. Oncol Nurs Forum 2002;29:1063-1080. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12183755>.

325. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer 2018;26:879-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942587>.

326. Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from

a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cancer 2001;92:875-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550161>.

327. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Br J Clin Pharmacol 2001;52:345-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678777>.

328. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) .Guidelines. 2021. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Accessed June 21, 2023.

329. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. Clin Pharmacol Ther 2020;107:171-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562822>.

330. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. Clin Pharmacol Ther 2021;110:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387367>.

331. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther 2013;93:402-408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486447>.

332. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther 2017;102:37-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27997040>.

333. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Clin Pharmacol Ther 2020;108:191-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



pubmed/32189324.

334. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets* 2018;19:38-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124606>.

335. U.S. Food & Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Associations. 2022. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>. Accessed June 21, 2023.

336. Smith DM, Weitzel KW, Cavallari LH, et al. Clinical application of pharmacogenetics in pain management. *Per Med* 2018;15:117-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29714124>.

337. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e420S-e436S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649450>.

338. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2017;67:194-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436999>.

339. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:2647-2655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29889605>.

340. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853524>.

341. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer:

A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:167-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29998338>.

342. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2565-2570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406930>.

343. Zick SM, SenA, HassettAL, et al. Impact of Self-Acupressure on Co- Occurring Symptoms in Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687806>.

344. He Y, Guo X, May BH, et al. Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2020;6:271-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855257>.

345. Zhang J, Wu W, RenY, et al. Electroacupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023;4:1186506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37255718>.

346. Dai L, Liu Y, Ji G, Xu Y. Acupuncture and Derived Therapies for Pain in Palliative Cancer Management: Systematic Review and Meta-Analysis Based on Single-Armand Controlled Trials. *J Palliat Med* 2021;24:1078- 1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33691493>.

347. Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:872-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456069>.

348. Stoelb BL, Molton IR, Jensen MP, Patterson DR. The Efficacy of Hypnotic Analgesia in Adults: A Review of the Literature. *Contemp*



Hypn 2009;26:24-39. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20161034>.

349. Huang ST, Good M, Zauszniewski JA. The effectiveness of music in relieving pain in cancer patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;47:1354-1362. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403600>.

350. Kwekkeboom KL, Cherwin CH, Lee JW, Wanta B. Mind-body treatments for the pain-fatigue-sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:126-138. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900778>.

351. Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15 Suppl 2:19-23. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489193>.

352. Montgomery GH, Wertz CR, Seltz M, Bovbjerg DH. Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn* 2002;50:17-32. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11778705>.

353. De Paolis G, Naccarato A, Cibelli F, et al. The effectiveness of progressive muscle relaxation and interactive guided imagery as a pain-reducing intervention in advanced cancer patients: A multicentre randomised controlled non-pharmacological trial. *Complement Ther Clin Pract* 2019;34:280-287. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30712739>.

354. Bennett MI, Bagnall AM, Closs JS. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2009;143:192-199. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285376>.

355. Check DK, Winger JG, Jones KA, Somers TJ. Predictors of Response to an Evidence-Based Behavioral Cancer Pain Management Intervention: An Exploratory Analysis From a Clinical Trial. *J Pain Symptom Manage* 2021;62:391-399. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387606>.

[nlm.nih.gov/pubmed/33387606](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387606).

356. Keefe FJ, Abernethy AP, L CC. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601-630. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709948>.

357. Lovell MR, Lockett T, Boyle FM, et al. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1712-1720. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799486>.

358. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:539-547. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253460>.

359. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med* 2009;12:885-904. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807235>.

360. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20:1919-1928. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314972>.

361. Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:196-204. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748626>.

362. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiol Clin* 2016;34:317-339. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208713>.

363. Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8:52-59. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464881>.

364. Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for



cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. J Natl Compr Canc Netw 2007;5:753-760. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17927931>.

365. Tay W, Ho KY. The role of interventional therapies in cancer pain management. Ann Acad Med Singap 2009;38:989-997. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19956822>.

366. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1092-1099. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996778>.

367. Cheville AL, Basford JR. Role of rehabilitation medicine and physical agents in the treatment of cancer-associated pain. J Clin Oncol 2014;32:1691-1702. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799472>.

368. Raslan AM, Ben-Haim S, Falowski SM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Neuroablative Procedures for Patients With Cancer Pain. Neurosurgery 2021;88:437-442. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33355345>.

369. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011:CD007519. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412903>.

370. Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. Dig Dis Sci 2008;53:856-860. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17676392>.

371. Zheng S, He L, Yang X, et al. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6354. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296770>.

372. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. Anesth Analg 2020;130:289-297. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31567325>.

373. Brogan SE, Sindt JE, Jackman CM, et al. Prospective Association of Serum Opioid Levels and Clinical Outcomes in Patients With Cancer Pain Treated With Intrathecal Opioid Therapy. Anesth Analg 2020;130:1035-1044. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31206429>.

374. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. J Clin Oncol 2002;20:4040-4049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351602>.

375. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. Neuromodulation 2012;15:436-464; discussion 464-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748024>.

376. Gulati A, Puttanniah V, Hung J, Malhotra V. Considerations for evaluating the use of intrathecal drug delivery in the oncologic patient. Curr Pain Headache Rep 2014;18:391. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407749>.

377. Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. Br J Cancer 2013;108:259-264. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23322191>.

378. Rastogi R, Patel T, Swarm RA. Vertebral augmentation for compression fractures caused by malignant disease. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1095-1102. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876546>.



379. Tancioni F, Lorenzetti MA, Navarra P, et al. Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art. J Support Oncol 2011;9:4-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465731>.

380. Gofeld M, Bhatia A, Burton AW. Vertebroplasty in the management of painful bony metastases. Curr Pain Headache Rep 2009;13:288-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586592>.

381. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:225-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333599>.

382. Eleraky M, Papanastassiou I, Setzer M, et al. Balloon kyphoplasty in the treatment of metastatic tumors of the upper thoracic spine. J Neurosurg Spine 2011;14:372-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250808>.

383. Zou J, Mei X, Gan M, Yang H. Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma. J Surg Oncol 2010;102:43-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578077>.

384. Wallace AN, McWilliams SR, Connolly SE, et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Musculoskeletal Metastases: Pain Palliation and Local Tumor Control. J Vasc Interv Radiol 2016;27:1788-1796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745968>.

385. Tomasian A, Gangi A, Wallace AN, Jennings JW. Percutaneous Thermal Ablation of Spinal Metastases: Recent Advances and Review. AJR Am J Roentgenol 2018;210:142-152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112473>.

386. Scipione R, Anzidei M, Bazzocchi A, et al. HIFU for Bone Metastases and other Musculoskeletal Applications. Semin Intervent Radiol 2018;35:261-267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402009>.

387. Kurup AN, Morris JM, Callstrom MR. Ablation of Musculoskeletal

Metastases. AJR Am J Roentgenol 2017;209:713-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777648>.

388. Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24760791>.

389. Huisman M, ter Haar G, Napoli A, et al. International consensus on use of focused ultrasound for painful bone metastases: Current status and future directions. Int J Hyperthermia 2015;31:251-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677840>.

390. Deib G, Deldar B, Hui F, et al. Percutaneous Microwave Ablation and Cementoplasty: Clinical Utility in the Treatment of Painful Extraspinal Osseous Metastatic Disease and Myeloma. AJR Am J Roentgenol 2019;212:1377-1384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917019>.

391. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. Cancer 2013;119:1033-1041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065947>.

392. Bagla S, Sayed D, Smirniotopoulos J, et al. Multicenter Prospective Clinical Series Evaluating Radiofrequency Ablation in the Treatment of Painful Spine Metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:1289-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343124>.

393. Anchala PR, Irving WD, Hillen TJ, et al. Treatment of metastatic spinal lesions with a navigational bipolar radiofrequency ablation device: a multicenter retrospective study. Pain Physician 2014;17:317-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054391>.

394. Greenwood TJ, Wallace A, Friedman MV, et al. Combined Ablation and Radiation Therapy of Spinal Metastases: A Novel Multimodality Treatment Approach. Pain Physician 2015;18:573-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606009>.

395. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, et al. A feasibility study of



percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol* 2011;21:2004-2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21533865>.

396. Sorensen ST, Kirkegaard AO, Carreon L, et al. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine J* 2019;19:1067-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30822527>.

397. Flagg A, 2nd, McGreevy K, Williams K. Spinal cord stimulation in the treatment of cancer-related pain: “back to the origins”. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610506>.

398. U.S. Food & Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Accessed June 21, 2023.

399. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Tramadol hydrochloride extended-release tablets for oral use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021692s015l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

400. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Methadone hydrochloride tablets, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/006134s045l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

401. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Hydromorphone hydrochloride for intravenous, intramuscular, or subcutaneous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/019034s035l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

402. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing Information. Codeine sulfate tablets, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022402s014l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

[accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022402s014l_b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022402s014l_b1.pdf). Accessed June 16, 2023.

403. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Hydrocodone bitartrate extended-release capsules, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202880s020l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

404. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Oxycodone hydrochloride extended-release tablets, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022272s047l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

405. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Fentanyltransdermal system. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019813s081l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

406. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Oxymorphone hydrochloride extended-release tablets, for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021610s028l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

407. U.S. Food & Drug Administration. Prescribing information. Tapentadol tablets for oral use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022304s023l_b1.pdf. Accessed June 16, 2023.

408. Coffman BL, King CD, Rios GR, Tephly TR. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug Metab Dispos* 1998;26:73-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9443856>.