

• 指南与规范 •

慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识 (2018)

中国医师协会疼痛科医师分会 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体
北京市疼痛治疗质量控制和改进中心

慢性肌肉骨骼疼痛 (chronic musculoskeletal pain, CMP) 是指发生在肌肉、骨骼、关节、肌腱或软组织等部位超过 3 个月的疼痛。依据 WHO 2018 年 6 月发布的最新国际疾病分类 (ICD-11) 网络预览版, 其包含了原发性和继发性 CMP^[1]。CMP 涉及人体运动系统的 150 多种疾病, 包括常见的慢性关节痛、颈肩痛、腰背痛、肢体疼痛、脊柱相关疼痛、纤维肌痛及肌筋膜炎等。病人不仅罹患迁延不愈的疼痛, 同时影响生活质量, 易并发心理障碍和增加其他慢性疾病风险^[2-8]。近年来, 随着中国人口老龄化和各种创伤增多等因素, CMP 发病率逐年增加, 且易患群体也不断扩大。

药物是治疗 CMP 的基石。由中国医师协会疼痛科医师分会、国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体和北京市疼痛治疗质量控制改进中心联合组织国内专家多次研讨, 在参考借鉴国外最新指南、广泛收集临床证据的同时, 结合临床经验和中国国情, 制定了《慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识 (2018)》, 以期规范、促进国内 CMP 的药物治疗工作。

一、CMP 分类

目前尚无统一的分类标准, 本共识依据 WHO 2018 年 6 月发布的最新国际疾病分类 (ICD-11) 网络预览版进行分类^[1]。

(一) 按照 ICD-11 分类

1. 慢性原发性肌肉骨骼疼痛

是指发生在肌肉、骨骼、关节或肌腱的慢性疼痛, 伴有明显的情感障碍 (焦虑、愤怒/沮丧或抑郁情绪) 或功能障碍 (干扰日常活动和社交)。慢性原发性肌肉骨骼疼痛由生物、心理和社会等多因素共同导致。

2. 慢性继发性肌肉骨骼疼痛

是指骨骼 (包括脊柱与关节)、肌肉、肌腱或

相关软组织的慢性疼痛。是一组表现各异的慢性疼痛, 源于局部或全身病因引起的骨骼 (包括脊柱与关节)、肌肉、肌腱和相关软组织的持续伤害感受性刺激, 也可与深部躯体损伤有关。疼痛可能是自发的或运动诱发的。根据病因又可分为:

(1) 持续性炎症引起的疼痛: 指由于骨骼 (包括脊柱与关节)、肌腱、肌肉、软组织的炎症机制引起的慢性疼痛。疼痛可能是自发的或运动诱发的临床特点以炎症为特征, 包括对疼痛刺激敏感性增加。

(2) 结构改变相关的疼痛: 指由于骨骼 (包括脊柱与关节) 或肌腱的解剖学结构改变引起的慢性疼痛。结构改变需要从临床检查来推断和 (或) 影像学检查来证明, 疼痛可能是自发的或运动诱发的。临床特征包括局部肿胀、痛觉超敏或运动功能受限等。

(3) 神经系统疾病引起的疼痛: 指与外周或中枢神经功能障碍相关的骨骼 (包括脊柱与关节)、肌腱或肌肉的慢性疼痛, 包括运动功能改变和感觉功能改变引起的疼痛。神经系统疾病引起的生物力学功能改变能够激活肌肉骨骼组织中伤害性感受器, 疼痛可能是自发的或运动诱发的。

(二) 按照发病部位分类

1. 骨骼疼痛

通常是隐痛、刺痛或钝痛, 其最常见的原因是骨折等损伤。CMP 病人评估和诊断时需明确疼痛与骨折或肿瘤是否相关, 如骨质疏松症、骨质减少和相关的脆性骨折、创伤性骨折等。

2. 肌肉疼痛

疼痛程度通常没有骨痛剧烈。产生的原因有肌肉损伤、自身免疫反应等导致肌肉组织血流减少、肌肉痉挛和激痛点形成等。CMP 病人评估和诊断时需排除感染或肿瘤。

慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识 (2018) 编写组名单 (姓名按拼音排序):

樊碧发 冯智英 傅志俭 刘慧 刘荣国 吕岩 孙永海 万丽 吴大胜 熊东林 杨阳 张达颖 朱谦

△ 通讯作者 樊碧发 fbf1616@yeah.net; 吕岩 13488156067@163.com

3. 肌腱和韧带疼痛

肌腱或韧带疼痛通常由损伤引起,包括扭伤等。当活动或者拉伸损伤部位时,疼痛通常会加剧。

4. 关节疼痛

创伤和病变通常会导致关节僵硬和疼痛,也可能出现肿胀感。疼痛程度可能从轻微到严重,并且在活动关节时会加重。炎症是关节疼痛的常见原因,如骨关节炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、痛风、强直性脊柱炎等。

5. 脊柱源性疼痛

往往是由脊柱及其附件的退行性改变导致,如腰背痛、颈肩痛、椎管狭窄、椎间盘突出、脊柱畸形等。

6. 多部位疼痛

多部位广泛性疼痛和炎性表现,往往是一些结缔组织疾病的症状,如系统性红斑狼疮等。纤维肌痛则是全身对称性、弥漫性疼痛,持续在3个月以上,伴有睡眠障碍、躯体僵硬感、疲劳、认知功能障碍等。骨质疏松导致的疼痛往往也涉及到多个部位。

二、流行病学

全球20%~33%人口罹患肌肉骨骼疾病^[4,5]。虽然各个文献报道的CMP患病率不一致,但可以肯定的是随着年龄的增长而增加^[3,4],其中腰背痛最为常见,成年人的发病率为30%~40%^[4]。美国最近的一份报告表明每两名成年人中就有一人患有CMP,其发病率相当于心血管疾病和慢性呼吸道疾病病人的总和^[4,6]。

CMP是最常见的慢性疼痛,他与身体退行性改变息息相关,是导致老年人晚年生活痛苦和残疾的重要因素,且通常与抑郁相关^[2-6]。

三、CMP发病机制

CMP的机制尚未完全明确,可能机制包括:

1. 炎性反应

机体受到伤害刺激后,组织和全身促炎症细胞活性和介质水平升高,并导致外周疼痛感受器的敏化,激活初级传入神经纤维,并产生异常放电增加。

2. 纤维化

局部损伤的炎性反应可导致纤维化瘢痕的形成,最终形成进一步损伤,造成疼痛的恶性循环。

3. 神经递质大量释放和神经免疫异常改变

主要指肌腱、背根神经节和脊髓背角的P物质、CGRP、NMDA等水平的升高。由于神经递质、炎症介质水平的增高,外周疼痛感受器敏化,导致机体的疼痛阈值下降。

4. 外周敏化和中枢敏化

持续的疼痛和损伤、炎性因素的存在,造成外周、脊髓和中枢水平的炎性因子、受体、突触、信号通路等异常表达,门控钠通道钙通道等异常开放,脊髓和中枢的调控能力下降;内源性血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片类药物等释放异常,导致病人痛阈下降,出现痛觉超敏,同时容易并发睡眠障碍和心理障碍。

四、疼痛的评估

CMP的诊断需要详细采集病史、仔细检查身体、细致的实验室和影像学检查,以排除感染、肿瘤等疾病。一旦确诊为CMP,务必进行疼痛及其相关情况评估,有利于病情判断和药物治疗方案的确定。

1. 疼痛强度评估

包括数字评分法(numerical rating scale, NRS)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、口述分级评分法(verbal rating scale, VRS)、面部表情疼痛量表(faces pain scale, FPS)等,根据病人的具体情况选用适合的评估方法。

2. 疼痛性质评估

包括ID pain量表、利兹神经病症状和体征评估表、NPQ神经性疼痛问卷、DN4问卷,以评估是否伴发神经病理性疼痛等因素。

3. 疼痛问卷表

用于综合评估疼痛性质及疼痛强度的评估量表,包括McGill疼痛问卷、简版MPQ表、简明疼痛问卷表等。

4. 心理评估

包括GAD-7、PHQ-9和PHQ-15等量表,以评估其心理障碍是否存在及其程度。

5. 功能评估

包括SF-36评估表和睡眠评估等,WOMAC疼痛评分、北欧标准化肌肉骨骼症状调查问卷(NMQ)等一些相关疾病的评估表。

6. 其他

疼痛时常测定的生理相关指标是心率、血压、皮肤的电活动、心电图和皮层诱发电位等。

五、CMP的药物镇痛治疗

(一) 药物治疗原则^[9-23]

1. 临床上导致CMP的疾病较多,在镇痛药物治疗的同时应积极治疗原发病。

2. 对于镇痛药物,建议按照不同病因选择相对应药物^[7-9],要注意区分伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛。

3. CMP常伴有明显的情感障碍或功能障碍,是由生物、心理和社会等多因素共同导致的疼痛

综合征^[1-3,7-10]。要重视心理状态评估,酌情应用抗焦虑、抗抑郁药物等治疗。

4. CMP不是单纯的急性肌肉骨骼疼痛的继续,而是一种疾病,需要长时间程的药物治疗和评估-治疗-再评估,反复调整药物的剂量和种类^[7-10]。若疗效不佳务必进一步检查明确诊断,排除其他肿瘤、感染疾病,以免漏诊误诊。

5. 多模式综合治疗,采用不同机制、不同途径的药物联合使用,以提高治疗效果,减少药物的不良反应^[7-12]。同时提倡联合应用康复治疗、自我管理和社会心理干预等综合措施^[10-12]。保守治疗效果不佳时应及时应用疼痛科微创介入技术,包括冲击波疗法、激痛点注射、银质针疗法、神经射频、脊髓电刺激等治疗,均能不同程度的缓解CMP,达到事半功倍的疗效^[11,12]。

6. 目前尚无快速根治CMP的方法,药物治疗目的是通过控制疼痛达到病人可耐受的合理水平,恢复功能,重回工作岗位和社会角色,提高生活质量。CMP的治疗是一个长期、持续的过程。

(二)的常用镇痛药物选择^[9-23]

CMP疾病种类很多,就主要疾病类型药物方案总结如下(见表1)。

(三)常用镇痛药物及其注意事项

1. 非甾体消炎镇痛药

非甾体消炎镇痛药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制细胞膜花生四烯酸代谢过程中环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的生物活性,减少前列腺素(prostaglandins, PGs)的合成与聚积,从而发挥解热、镇痛、抗炎及抗风湿作用^[24]。它是治疗类风湿关节炎、骨性关节炎、颈肩腰腿痛、痛风以及各类轻中度疼痛的一线用药,尤其是急、慢性炎性疼痛等,但是对某些CMP疗效欠佳。

NSAIDs使用不当可能增加胃肠道溃疡、出血、心血管不良事件等风险^[25-27]。如果病人上消化道不

良反应的危险性较高,可使用选择性COX-2抑制剂^[28]。如使用非选择性NSAIDs类药物,应同时加用H2受体拮抗剂、质子泵抑制剂或米索前列醇等胃黏膜保护剂。

此外,NSAIDs相关心血管事件值得注意,心血管风险是所有NSAIDs的类效应^[29]。其他不良反应包括:影响血小板功能、影响肾功能、如出现水钠潴留、肾功能不全、肝功能损伤、精神病及其他心理状况改变、哮喘或鼻炎发作、皮肤损坏等。在具有相关高危因素的人群中应尤其谨慎使用,当临床怀疑不良反应与NSAIDs相关时,应及时调整治疗方案。因此:①用药前进行危险因素评估:对于合并上消化道溃疡、出血史、缺血性心脏病或脑血管病史(冠状动脉搭桥围术期禁用,脑卒中或脑缺血发作史慎用)、肾功能障碍、出血机制障碍(包括使用抗凝药)的病人慎用或者禁用。②治疗剂量个体化:尽量使用最低有效剂量,NSAIDs药物有天花板效应:剂量增加疗效不增加,而不良反应增加;③避免过量及同类重复或叠加使用两个NSAIDs药物;④不建议和激素合用。⑤长期用药,根据病情选择相应的实验室检查,包括大便隐血检查。

自1898年阿司匹林首次合成,上市品种已近百种,如双氯芬酸、吲哚美辛、萘普生、布洛芬、氟比洛芬、氯诺昔康、塞来昔布、依托考昔、帕瑞昔布等;同时具备各种用药途径制剂,包括口服制剂、静脉注射或者肌注制剂和外用制剂等。在CMP病人以口服制剂和外用制剂最为常用,静脉或者肌注往往用于急性疼痛或者慢性疼痛急性发作,包括氟比洛芬酯针、酮咯酸和帕瑞昔布钠等。

2. 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚是常用的解热镇痛药物,单用对轻、中度疼痛有效。与NSAIDs不同,对乙酰氨基酚无外周COX抑制作用,抗炎作用弱。对乙酰氨基

表1 常见CMP疾病药物治疗推荐方案

疾病	一线药物	二线药物	三线药物
慢性腰痛	非甾体抗炎药、5%利多卡因贴剂、曲马多、抗抑郁药 ^[10,13,14]	抗惊厥药物、替扎尼定 ^[10]	低剂量缓释阿片类药物、丁丙诺啡透皮贴剂 ^[13,14]
慢性骨关节炎	非甾体药物外用制剂 ^[15,18-20] 、非甾体抗炎药 ^[16,18-20] 、曲马多 ^[10]	辣椒素乳膏、丁丙诺啡透皮贴剂、度洛西汀 ^[16,20]	低剂量缓释阿片类药物 ^[16,20]
骨质疏松症	钙剂、维生素D ^[22]	一线治疗方案联合抗骨质疏松药:包括降钙素类、双磷酸盐等 ^[22]	中医药治疗等 ^[22]
慢性创伤后肢体疼痛	5%利多卡因贴剂、抗惊厥药、抗抑郁药、曲马多、辣椒素乳膏 ^[10]	双氯芬酸凝胶 ^[10]	低剂量缓释阿片类药物 ^[10]
慢性神经性肢体疼痛	抗惊厥药物、度洛西汀、辣椒素乳膏、5%利多卡因贴剂 ^[10]	其他类型抗抑郁药、曲马多 ^[10]	低剂量缓释阿片类药物 ^[10]

基酚主要通过中枢发挥镇痛、解热作用，并能抑制下行 5-羟色胺能通路和抑制中枢一氧化氮合成发挥解热镇痛作用，其具体机制仍有待阐明。联合给药或复方制剂使用时，每日剂量需 < 2 000 mg。除口服剂型外，对乙酰氨基酚注射剂也已用于临床，为临床使用提供了更多选择。对乙酰氨基酚不损伤胃粘膜，对血小板功能也不产生影响，但过量使用可引起严重的肝功能损伤和急性肾功能损伤。对乙酰氨基酚可以与其他非同类的 NSAIDs 联合使用，而其他 NSAIDs 之间通常均不能联合使用。

3. 肌肉松弛剂

肌肉松弛剂包括苯二氮草类药物（如地西泮）和非苯二氮草类药物（如乙哌立松、环苯扎林等）。乙哌立松是临床上应用较多的非苯二氮草类中枢性肌肉松弛剂，其作用于脊髓运动神经元和骨骼肌，解除肌痉挛，改善血液局部微循环，阻断“疼痛-肌紧张-局部血液循环障碍”恶性循环，从而改善 CMP，尤其常用于慢性腰痛。最常见的不良反应为恶心、厌食等。替扎尼定是 α_2 肾上腺受体激动剂，抑制脊髓水平的疼痛中间神经元的递质释放，从而改善病人因肌肉紧张导致的疼痛，有利于肌肉功能康复，具有一定的镇静及降压作用，因此建议小剂量开始应用，逐渐递增药量以减少头晕低血压等不良反应的发生。苯二氮草类肌肉松弛剂，具有中枢性肌肉松弛作用，但是嗜睡、过度镇静等中枢抑制的不良反应较常见。

4. 曲马多^[32]

曲马多为人工合成的中枢性强效镇痛药，具有独特的镇痛机制：①与阿片受体结合，但亲和力很弱，对 μ 受体的亲和力为吗啡的 1/6 000。②抑制神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取，并增加神经元外 5-羟色胺的浓度，从而影响痛觉的传递，产生镇痛作用。曲马多的镇痛强度为吗啡的 1/8 ~ 1/10，镇痛效应具有剂量依赖性，可以减轻慢性疼痛带来的抑郁和焦虑症状。曲马多是慢性腰痛、骨关节炎等多重机制的 CMP 疾病的二线药物和慢性疼痛急性发作的控制药物。可酌情长期治疗，但无抗炎效果。

和阿片类药物相比，曲马多缓释片疗效类似，但其人体耐药性和副反应等更小，但因曲马多的 μ 受体激动作用，其也同样存在一定的类阿片药物副反应，如恶心、呕吐、头晕、嗜睡、多汗、镇静、成瘾等。其不良反应大多与剂量相关，应遵循从低剂量开始，逐渐加量的原则。初始日剂量为 50 ~ 100 mg，每日 1 ~ 2 次；最大日剂量 400 mg。

它能与某些药物发生相互作用：如曲马多与昂丹司琼共同使用时，会减少曲马多的镇痛作用及昂丹司琼的止吐作用。曲马多与血清素药物共同作用时，有可能导致 5-羟色胺综合征，严重可致神经肌肉疾病、精神状态改变、胃肠道症状，甚至死亡；这类血清素类的药物包括 SSRIs, SNRIs, 三环抗抑郁药等。该药滥用率低，但也会发生身体依赖，需逐步停药。

5. 阿片类药物^[33-35]

阿片类药物通过与外周和中枢神经系统内的 μ 、 κ 、 σ 阿片受体结合，抑制伤害性传入信号的产生和传递而产生镇痛作用。在目前临床使用的阿片类药物中，吗啡、美沙酮、羟考酮、可待因、芬太尼等属于 μ 受体完全激动剂。丁丙诺啡是部分激动剂，喷他佐辛、布托啡诺和纳布啡则是混合激动-拮抗剂，对不同阿片受体有不同作用。常见的剂型包括透皮贴剂、缓释片剂、短效片剂、注射剂、经黏膜、鼻腔给药等多种剂型。对于慢性 CMP 病人，作为阶梯治疗方案，阿片类药物常常是二线或者三线药物^[34]，仅仅用于常规 NSAIDs 药物、抗惊厥药物、抗抑郁药物疗效欠佳时或者慢性疼痛急性发作等时选用，且一般选择缓释制剂或者透皮制剂，尽量避免使用短效即刻释放剂型以及注射用阿片类药物（除非急性疼痛）。

阿片类药物的常见不良反应有恶心、呕吐、头晕、便秘、嗜睡、瘙痒、呼吸抑制等，除便秘外，其他不良反应大多是暂时性或可耐受的，可以预防性给予通便药物，预防便秘的发生。对未服用过阿片类药物的老年病人，应在处方前询问病人是否有晕车（船）史，必要时可预防性给予甲氧氯普胺等止吐药，防止恶心、呕吐等不良反应。增加阿片药物剂量时应谨慎，以避免因药物过量引起的呼吸抑制风险。阿片类药物在慢性非癌性疼痛包括 CMP 的治疗始终争议不断，担心耐受、依赖、滥用、成瘾等问题。尤其是目前一些欧美国家，慢性疼痛滥用阿片类药物导致严重不良反应居高不下，2016 年美国 CDC^[33] 认为只有当缓解疼痛和功能的益处大于风险时，才使用阿片类药物。使用阿片类之前，医师应先开具最低的有效剂量，但剂量增至 50 mg 当量吗啡或更多时，应仔细权衡利弊，反复评估，避免同时使用阿片类药物和苯二氮草类。临床医师应每 3 个月进行一次风险和收益评估，对高风险的联用或大剂量应用者应更频繁监管处方。对有滥用嫌疑者，建议用丁丙诺啡或美沙酮的药物辅助疗法^[33-35]。使用阿片类药物的病人疼痛程度

应为中度到重度,没有阿片类药物滥用史。病人须签署知情同意书^[33-35]。按时给药,以功能改善、缓解疼痛为目的。要重视用药物不良反应,并评估药物依赖性,平衡阿片类药物及其他治疗的效果和潜在风险,出现不可耐受的不良反应时应减量、轮替或停用阿片类药物^[33-35]。

6. 抗抑郁药

抗抑郁药物按化学结构和作用机制,分为三环类抗抑郁药(TCAs)、单胺氧化酶抑制药(MAOIs)、5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制药(SSRIs)、5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制药(SNRIs)、去甲肾上腺素及特异性5-羟色胺受体拮抗药(NaSSAs)。抗抑郁药可以增高中枢、脊髓等神经系统中5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素及多巴胺等的浓度从而进而抑制兴奋性神经递质的释放,钝化痛觉通路,增强下行抑制系统作用;对存在心理障碍的CMP病人,可通过缓解病人心理障碍而改善疼痛。抗抑郁药物治疗慢性疼痛的治疗剂量远低于其治疗精神疾病的剂量。也有研究证据表明,对不存在抑郁症状的病人,单独使用抗抑郁药物也可以获得疼痛症状的改善,同时改善病人的疲劳感、睡眠障碍提高生活质量。

临床上常用治疗CMP等慢性非癌痛的代表药物像阿米替林为三环类抗抑郁药(TCAs),度洛西汀为5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素再摄取抑制药类(SNRIs),度洛西汀是目前唯一获FDA批准治疗CMP的抗抑郁药物^[36]。SNRIs的常见不良反应有恶心、口干、出汗、乏力、焦虑、震颤等,建议小剂量开始应用。

7. 抗惊厥药

慢性肌肉骨骼性疼痛中由于炎症、缺血、营养缺乏、代谢障碍、外伤、卡压等因素导致神经病理性疼痛。常用的抗惊厥药物包括钙通道调节剂(加巴喷丁、普瑞巴林)和钠通道阻断剂(卡马西平和奥卡西平)。加巴喷丁、普瑞巴林是目前治疗慢性骨骼肌肉疼痛(背痛、神经痛)的一线药物^[10]。两者不良反应相似,均为嗜睡和头晕。两药均应遵循:夜间起始、逐渐加量和缓慢减量的原则。钠通道阻断剂则常用于三叉神经痛等的治疗,不常用于CMP。

8. 复方镇痛药

对乙酰氨基酚、NSAIDs与阿片类药物在镇痛方面有相加或协同作用,制成复方制剂后,单药剂量减少,镇痛作用增强、不良反应减少^[37],适用于中度至重度疼痛。如氨酚曲马多片、氨酚羟考酮片、

洛芬待因缓释片、氨酚双氢可待因片等。复方镇痛药的主要不良反应包括:对乙酰氨基酚超量使用、误用或重复用药引起肝毒性^[37],NSAIDs过量、叠加所致消化道、心脑血管事件等。对乙酰氨基酚和NSAIDs有剂量封顶作用,当复方镇痛药中的对乙酰氨基酚和NSAIDs的剂量达到封顶剂量,则应由复方制剂转化为单纯阿片类药物。因此,尤其是老年CMP病人使用含有对乙酰氨基酚、NSAIDs的复方制剂应谨慎。

(四) 外用制剂

外用镇痛药包括外用局麻药、外用NSAIDs、外用辣椒碱等。相比于口服途径,外用制剂直接用于病变部位,经皮肤渗透直达病变组织而发挥镇痛作用,具有起效快、局部浓度高、系统暴露量少从而全身不良反应少等优势,更适合CMP的长期应用^[10,15,20]。

1. NSAIDs类药物外用制剂^[10,15,20]

目前已经上市的外用NSAIDs包括氟比洛芬、双氯芬酸、酮洛芬、布洛芬等,尽管这些外用NSAIDs作用机制相似,但剂型有所不同,如凝胶贴膏、乳剂(膏)、溶液剂、贴剂、喷雾剂等,临床疗效也存在一定差异。氟比洛芬酯是目前已知的丙酸类非甾体抗炎药中作用最强的一种。氟比洛芬凝胶贴剂具有皮肤相容性好,渗透性好及重复揭扯性好等优点,适用于伴有或者不伴有发热的CMP病人使用。多个CMP相关疾病指南如骨关节炎^[10,15,20]提出外用NSAIDs具有明确的镇痛效果,是临床证据最充分、处方数量最多的外用镇痛药,可作为肌肉骨骼系统疾病所致轻至中度疼痛的一线治疗用药。对于CMP,外用NSAIDs可提供与口服NSAIDs相当的镇痛效果;如果仅有局部轻至中度疼痛(急性疼痛或慢性疼痛的急性发作),可优先选用外用NSAIDs。中、重度疼痛病人可NSAIDs外用与口服制剂联合使用。外用NSAIDs可作为口服制剂局部增效剂;也可通过减少口服NSAIDs剂量从而降低胃肠道等不良反应;对口服NSAIDs疗效不佳的部位可加外用NSAIDs以增强局部镇痛效果,达到最佳的治疗效果。一般病人外用NSAIDs耐受性良好,较少发生口服NSAIDs常见的全身不良反应;常见不良反应主要为用药部位轻度或一过性红斑、瘙痒等。单独应用外用NSAIDs镇痛效果不佳时,可换用其他途径的同类药物,或者联合其他作用机制的药物。

2. 利多卡因外用制剂^[10]

利多卡因外用制剂^[10]利多卡因可阻断周围神

经痛觉感受器的门控钠通道,可缓解轻度至中度骨关节炎、腰痛、神经病理性疼痛等。尤其伴有皮肤痛觉超敏的病人。常用剂型为5%利多卡因凝胶贴膏和复方利多卡因软膏,不良反应主要为轻微局部皮肤刺激。

3. 辣椒素(碱)制剂

包括贴剂和软膏。辣椒碱主要是通过影响C型感觉神经元上的神经传导介质P物质的释放、合成和储藏而起镇痛和止痒作用。P物质是一种十一肽,可把疼痛和瘙痒由外周神经传入脊髓神经和高级中枢神经。局部外用辣椒碱作用于外周神经轴突,导致来自所有神经元(外周和中枢)的P物质减少从而实现镇痛的功效。适用于短期缓解肌肉关节轻度疼痛。

4. 丁丙诺啡贴剂

丁丙诺啡作为μ阿片类受体部分激动剂,具有产生药物依赖呼吸抑制风险低等优势。其长效制剂丁丙诺啡透皮贴剂具有7天持续释放,依从性高,老年、肾功能不全者不需调整剂量等特点,用于老年慢性非癌痛尤其是CMP治疗有明显优势^[38]。多个CMP指南提出其为二线药物控制CMP相关疾病疼痛,改善病人生活质量。

(五) 注射制剂

NSAIDs类药物、对乙酰氨基酚、曲马多和阿片类药物等均有注射制剂,一般不适于CMP的长期使用,仅仅用于慢性疼痛急性发作、爆发痛明显的病人,或者急性创伤、围术期使用。

(六) 中成药和改善病情药物

改变病情药物包括抗骨质疏松药物、双醋瑞因、氨基葡萄糖等,根据病人情况酌情使用。中成药可通过多种途径减轻疼痛、延缓骨性关节炎等疾病进展,具有一定的抗炎和调节免疫的作用,促进微循环,具有改善骨关节等功能,但对于其作用机制和长期疗效尚需高级别的研究证据。

参 考 文 献

[1] 吕岩,程建国,樊碧发,等. ICD-11 慢性疼痛分类中文编译版. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(11):801~805.
 [2] Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, *et al.* Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *Gerontologist*, 2016, 56 (Suppl 2):S243~255.
 [3] Wave SL, Brennan-Olsen S, Cook MT, *et al.* Prevalence

of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017.
 [4] Briggs AM, Woolf AD, Karsten D, *et al.* Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 2018, 96(5):366~368.
 [5] Jordan K, Clarke AM, Symmons DP, *et al.* Measuring disease prevalence: a comparison of musculoskeletal disease using four general practice consultation databases. *Br J Gen Pract*, 2007, 57(534):7~14.
 [6] The Impact of Musculoskeletal Disorders on Americans-Opportunities for Action. <http://www.boneand-jointburden.org/docs/BMUSExecutiveSummary> 2016. Bone and Joint Initiative USA, 2016.
 [7] Clauw, Daniel J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2015, 29(1):S1521694215000315.
 [8] Parsons S, Symmons DPM. The burden of musculoskeletal conditions. *Medicine*, 2010, 38(3):126~128.
 [9] 韩济生,樊碧发. 疼痛学. 北京:北京大学出版社, 2012.
 [10] Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, *et al.* Management of Chronic Musculoskeletal Pain. *J Am Acad Orthop Sur*, 2014, 22(2):101.
 [11] Babatunde OO, Jordan JL, Da VDW, *et al.* Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *Plos One*, 2017, 12(6):e-0178621.
 [12] 于涛. 我国慢性肌肉骨骼疼痛现状与运动疗法. *中国体育科技*, 2016, 52(6):58~61.
 [13] Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, *et al.* Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7):514~530.
 [14] Somerville S. Guideline: In low back pain, nonpharmacologic treatments are recommended. *Ann Intern Med*, 2017, 166(12):C62.
 [15] 中华医学会运动医疗分会. 外用NSAIDs疼痛治疗中国专家委员会. 外用非甾体抗炎药治疗肌肉骨骼系统疼痛的中国专家共识. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2016, 8(7):24~27.
 [16] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3):363~388.
 [17] Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline,

- 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(9):577 ~ 579.
- [18] Hochberg MC, Altman RD, April KT, *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4):465 ~ 474.
- [19] Meneses S, Goode A, Nelson A, *et al.* Clinical algorithms to aid osteoarthritis guideline dissemination. *Osteoarthr Cartilage*, 2016, 24(9):1487 ~ 1499.
- [20] 王坤正. 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12):705 ~ 715.
- [21] 中华医学会风湿病学分会. 纤维肌痛综合征诊断和治疗指南. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(8):559 ~ 561.
- [22] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). *中国全科医学*, 2017, 20(32):3963 ~ 3982.
- [23] Opeyemi O, Babatunde, Joanne L. Jordan, Danielle A. Van der Windt, *et al.* Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *Plos One*, 2017: 12(6):e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621. eCollection 2017.
- [24] Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 1989, 32(1):1 ~ 9.
- [25] Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase Inhibition and Cardiovascular Risk. *Circulation*, 2005, 112(5):759 ~ 770.
- [26] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2519 ~ 2529.
- [27] Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015, 8:105 ~ 118.
- [28] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3):728 ~ 738. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453941.pdf>
- [29] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2519 ~ 2529.
- [30] Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW, *et al.* NSAIDs for Chronic LowBack Pain. *JAMA*, 2017, 317(22): 2327 ~ 2328.
- [31] Miotto K, Cho AK, Khalil MA, *et al.* Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia & Analgesia*, 2017, 124(1):44 ~ 51.
- [32] Dowell D, Haegerich TM. Using the CDC Guideline and Tools for Opioid Prescribing in Patients with Chronic Pain. *American Family Physician*, 2016, 93(12):970.
- [33] Krebs EE, Gravely A, Nugent S, *et al.* Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018, 319(9):872.
- [34] Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. *JAMA*, 2016, 315(15):1624 ~ 1645.
- [35] Williams AM, Knox ED. When to prescribe antidepressants to treat comorbid depression and pain disorders. *Curr Psychiat*, 2017, 16(1):55 ~ 58.
- [36] Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, *et al.* Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Family Med*, 2013, 11:2013:638469.
- [37] 于生元, 王国春, 戈晓东, 等. 老年慢性非癌痛药物治疗中国专家共识. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(5):321 ~ 325.

《中国疼痛医学杂志》编辑部, 北京海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部, 100191

电话: 010-82801712; 传真: 010-82801705

邮箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群: 222950859 微信公众平台微信号: pain1712

