

他喷他多速释剂用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛有效性和安全性的Meta分析^Δ

何淼泉^{1*}, 王继生^{1#}, 肖京平¹, 王昀子², 刘阳¹, 郭濠宁¹(1.绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心药品调剂科, 四川绵阳 621000; 2.四川省科学城医院病理科, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R971¹.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1117-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.20

摘要 目的:系统评价他喷他多速释剂(Tap IR)用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的有效性与安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆、中国知网、维普数据库、万方数据库、美国临床试验网数据库,收集Tap IR(试验组)对比羟考酮速释剂或安慰剂用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用改良Jadad量表评价文献质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,共计2 378例患者。Meta分析结果显示,试验组患者48 h疼痛缓解总值(TOTPAR₄₈)显著高于对照组[MD=35.60, 95% CI(27.31, 43.88), $P<0.000 01$]。亚组分析结果显示,试验组中使用50 mg[MD=28.68, 95% CI(18.18, 39.17), $P<0.000 01$]、75 mg[MD=39.97, 95% CI(34.21, 45.73), $P<0.000 01$]、100 mg[MD=38.50, 95% CI(1.46, 75.54), $P=0.04$]患者的TOTPAR₄₈显著高于对照组;试验组中使用75 mg患者的TOTPAR₄₈显著高于使用50 mg者[MD=9.04, 95% CI(4.31, 13.77), $P=0.000 2$]。两组患者补救药物使用率(URM)比较差异无统计学意义[RR=1.23, 95% CI(0.84, 1.80), $P=0.29$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的URM显著低于使用50 mg者[RR=0.62, 95% CI(0.41, 0.94), $P=0.02$]。试验组患者48 h疼痛强度差总值(SPID₄₈)显著低于对照组[MD=-18.96, 95% CI(-37.28, -0.64), $P=0.04$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的SPID₄₈显著高于使用50 mg者[MD=21.66, 95% CI(8.93, 34.39), $P=0.000 9$]。两组患者总体疼痛印象改变值(PGIC)比较差异无统计学意义[RR=0.95, 95% CI(0.88, 1.03), $P=0.23$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的PGIC显著高于使用50 mg者[RR=1.07, 95% CI(1.01, 1.13), $P=0.02$],显著低于使用100 mg者[RR=0.86, 95% CI(0.77, 0.97), $P=0.01$]。试验组患者恶心、呕吐、便秘、头晕、头痛发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。结论:Tap IR用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的疗效与安全性均较好,且75 mg可能为其最佳用药剂量。

关键词 他喷他多速释剂;羟考酮速释剂;拇囊炎;术后;中重度急性疼痛;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate-release Preparation for Relieving Moderate and Severe Acute Pain after Brachiocephalic Arteritis

HE Miaoquan¹, WANG Jisheng¹, XIAO Jingping¹, WANG Yunzi², LIU Yang¹, GUO Haoning¹ (1. Dept. of Pharmacy, Mianyang Third People's Hospital/Sichuan Mental Health Center, Sichuan Mianyang 621000, China; 2. Dept. of Pathology, Sichuan Science City Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Tapentadol immediate-release preparation (Tap IR) for relieving severe acute pain after brachiocephalic arteritis, and to provide evidence-based reference for rational drug use. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, Cochrane library, CNKI, VIP, Wanfang database and American clinical trial

[20] FIELD SK. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD Patients with a History of exacerbations[J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2011. DOI:10.4137/CCRP.M.S7049.

[21] YASUDA SU, ZHANG L, HUANG SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84

Δ 基金项目:四川省卫生计生委科研课题(No.140036);四川省医学科研课题(No.S16038)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:416597657@qq.com

通信作者:主任药师,博士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:24475434@qq.com

(3):417-423.

[22] CHONG J, POOLE P, LEUNG B, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.

[23] RENNARD SI, MARTINEZ FJ, RABE KF, et al. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed-dose combination: RE (2) SPOND rationale and study design[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016. DOI:10.2147/COPD.S109661.

(收稿日期:2018-11-01 修回日期:2019-03-04)

(编辑:陈宏)

database, randomized controlled trials (RCTs) about Tap IR (trial group) versus Oxycodone immediate-release preparation or placebo for relieving severe acute pain after brachiocephalic arteritis were collected. After literature screening, data extraction and literature quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 6 RCTs were included, involving 2 378 patients. Results of Meta-analysis showed that 48 h total pain relief value (TOTPAR₄₈) of trial group was significantly higher than control group [MD=35.60, 95% CI(27.31, 43.88), $P<0.000\ 01$]. Results of sub-group analysis showed that TOTPAR₄₈ of trial group using Tap IR 50 mg [MD=28.68, 95% CI (18.18, 39.17), $P<0.000\ 01$], 75 mg [MD=39.97, 95% CI (34.21, 45.73), $P<0.000\ 01$] and 100 mg [MD=38.50, 95% CI (1.46, 75.54), $P=0.04$] were significantly higher than control group; TOTPAR₄₈ of patients who received Tap IR 75 mg were significantly higher than patients who received Tap IR 50 mg [MD=9.04, 95% CI(4.31, 13.77), $P=0.000\ 2$]. There was no statistical significance in the utilization rate of rescue medicine (URM) between 2 groups [RR=1.23, 95% CI(0.84, 1.80), $P=0.29$]. Subgroup analysis showed that URM in patients who received Tap IR 75 mg was significantly lower than those receiving Tap IR 50 mg [RR=0.62, 95% CI(0.41, 0.94), $P=0.02$]. The total difference of 48 h pain intensity (SPID₄₈) in trial group was significantly lower than control group [MD=-18.96, 95% CI(-37.28, -0.64), $P=0.04$]. Subgroup analysis showed that SPID₄₈ in patients who received Tap IR 75 mg was significantly higher than those receiving Tap IR 50 mg [MD=21.66, 95% CI(8.93, 34.39), $P=0.000\ 9$]. There was no statistical significance in the total change of pain impression (PGIC) between 2 groups [RR=0.95, 95% CI (0.88, 1.03), $P=0.23$]. Subgroup analysis showed that PGIC in patients who received Tap IR 75 mg was significantly higher than those receiving Tap IR 50 mg [RR=1.07, 95% CI(1.01, 1.13), $P=0.02$] but significantly lower than those receiving Tap IR 100 mg [RR=0.86, 95% CI(0.77, 0.97), $P=0.01$]. The incidence of nausea, vomiting, constipation, dizziness and headache in trial group were significantly lower than control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Tap IR shows good therapeutic efficacy and safety for severe acute pain after brachiocephalic arteritis, and the efficacy of Tap IR might be better when the dose of Tap IR is 75 mg.

KEYWORDS Tapentadol immediate-release preparation; Oxycodone immediate-release preparation; Brachiocephalic arteritis; Post-operative; Moderate and severe acute pain; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis

手术后的患者常受到中重度急性疼痛的困扰,若治疗不善很可能转变为神经病理性或混合性疼痛,从而增加如深静脉血栓等严重并发症的发生风险。因此,术后中重度疼痛的治疗是临床亟待解决的问题^[1-3]。

目前,治疗中重度疼痛的药物主要为阿片类药物,如羟考酮、吗啡、哌替啶等,但该类药因不良反应较多,如恶心、呕吐、便秘、眩晕、嗜睡和头痛等,而限制了其使用^[4-6]。他喷他多速释剂(Tap IR)是一种新型的中枢型镇痛药物,其镇痛效果与阿片类药物相似,但不良反应更少^[7]。有研究显示,Tap IR用于拇囊炎术后中重度急性疼痛的镇痛效果与羟考酮速释剂(Oxy IR)相似,且胃肠道不良反应发生率更低^[7]。但也有研究者对Tap IR的有效性和安全性提出了不同的看法^[8-9]。为此,本研究采用Meta分析系统评价了Tap IR用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的有效性与安全性,以期临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)及美国临床试验网注册的临床试验;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 拇囊炎术后经疼痛数字评分法(NRS)测定为中重度疼痛的患者;各组例数 ≥ 10 例;患者年龄 ≥ 16 岁,性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予Tap IR(50或75或100 mg);对照组患者给予Oxy IR(10或15 mg)或安

慰剂。

1.1.4 结局指标 ①48 h疼痛缓解总值(TOTPAR₄₈);②补救药物使用率(URM);③48 h疼痛强度差总值(SPID₄₈);④患者总体疼痛印象改变值(PGIC);⑤不良反应。

1.1.5 排除标准 ①未采用盲法随机分配的文献;②非临床试验;③综述、会议报道;④使用剂量为非固定剂量,数据不完整的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆、中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、美国临床试验网数据库。中文检索词为“他喷他多”“速释剂”“整形”“拇指外翻”“拇囊炎”“疼痛”;英文检索词为“Tapentadol”“Immediate release”“Orthopedic”“Hallux valgus”“Bunionectomy”“Pain”。检索时限均为各数据库建库起至2018年5月。采用主题词与自由词相结合的检索方式,同时手工检索纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与数据提取

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献并交叉核对,若遇分歧则由第三位研究者协助裁定。提取的数据包括第一作者、发表年份、患者例数、患者年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用改良Jadad量表对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机序列的产生(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、随机化隐藏(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、

是否盲法(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、撤出或退出(描述1分、未描述0分);总分为7分,0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究^[10]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。二分类变量以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示;连续型变量以均数差(MD)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验或 I^2 对研究结果进行异质性检验。若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献178篇,排除重复发表、综述、会议文献、非RCT文献后,最终纳入6篇文献^[8-9, 11-14],共计2 378例患者,其中试验组1 419例,对照组959例。文献

筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

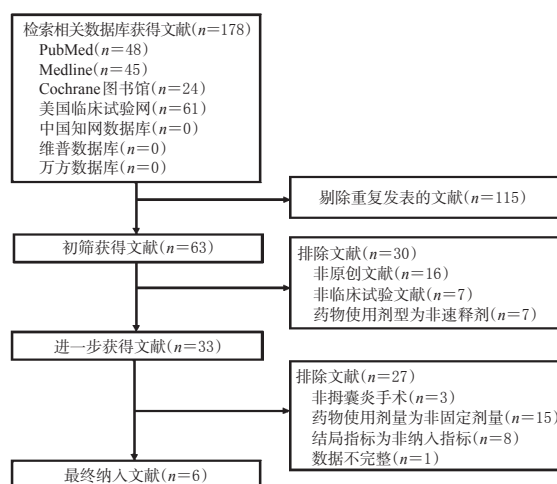


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flowchart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁		例数		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Daniels S 2009 ^[8]	42.4±13.2	43.4±13.3	275	278	Tap IR 50 mg,口服,q4 h	Oxy IR 10 mg,口服,q4 h	①②③④⑤
	43.5±12.6	42.8±13.7	278	69	Tap IR 75 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	
Stegmann JU 2008 ^[9]	40.3±13.5	36.8±11.5	67	67	Tap IR 50 mg,口服,q4 h	Oxy IR 10 mg,口服,q4 h;	①②④⑤
	40.9±13.3	41.8±13.5	68	67	Tap IR 100 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	
Daniels SE 2009 ^[11]	41.5±13.3	46.4±13.0	119	125	Tap IR 50 mg,口服,q4 h	Oxy IR 15 mg,口服,q4 h;	①②③④⑤
	44.8±13.6	44.3±14.5	120	120	Tap IR 75 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	
Lee YK 2014 ^[12]	44.4±13.7		118		Tap IR 100 mg,口服,q4 h		①③④
	51.8±11.9	51.3±11.6	121	114	Tap IR 50 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	
NCT00609466 2011 ^[13]	50.7±13.5		117		Tap IR 75 mg,口服,q4 h		①
	44.6±12.6	43.8±13.9	96	99	Tap IR 75 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	
NCT01813890 2014 ^[14]	42.3±14.3	44.4±15.0	21	20	Tap IR 50 mg,口服,q4 h	安慰剂,口服,q4 h	①③④
	43.3±11.8		19		Tap IR 75 mg,口服,q4 h		

2.2 纳入研究质量评价结果

6项研究^[8-9, 11-14]均为RCT,均提及随机化隐藏、双盲、撤出或退出试验的患者例数及原因;4项研究^[9, 11, 13-14]未描述随机序列的产生;6项研究^[8-9, 11-14]均为高质量研究。纳入研究质量评价结果见表2。

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation result of included studies

第一作者及发表年份	是否随机序列的产生	是否随机化隐藏	是否实施盲法	是否描述有无撤出或退出	Jadad评分,分
Daniels S 2009 ^[8]	是	是	是	是	7
Stegmann JU 2008 ^[9]	未描述	是	是	是	6
Daniels SE 2009 ^[11]	未描述	是	是	是	6
Lee YK 2014 ^[12]	是	是	是	是	7
NCT00609466 2011 ^[13]	未描述	是	是	是	6
NCT01813890 2014 ^[14]	未描述	是	是	是	6

2.3 Meta分析结果

2.3.1 TOTPAR₄₈ 6项研究^[8-9, 11-14]均报道了TOTPAR₄₈,各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=85\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者TOTPAR₄₈显著高于对照组,差异有统计学

意义[MD=35.60, 95% CI(27.31, 43.88), $P<0.000 01$],详见表3。

表3 两组患者TOTPAR₄₈及亚组的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of TOTPAR₄₈ in 2 groups and subgroups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	MD(95% CI)	P
两组	6 ^[8-9, 11-14]	$P<0.000 01, I^2=85\%$	随机效应模型	35.60(27.31, 43.88)	$<0.000 01$
50 mg亚组	5 ^[8-9, 11-14]	$P=0.002, I^2=76\%$	随机效应模型	28.68(18.18, 39.17)	$<0.000 01$
75 mg亚组	5 ^[8-11-14]	$P=0.41, I^2=0$	固定效应模型	39.97(34.21, 45.73)	$<0.000 01$
100 mg亚组	2 ^[9, 11]	$P<0.000 01, I^2=97\%$	随机效应模型	38.50(1.46, 75.54)	0.04

①按试验组用药剂量的不同对比对照组进行亚组分析。结果显示,试验组中使用50 mg[MD=28.68, 95% CI(18.18, 39.17), $P<0.000 01$]、75 mg[MD=39.97, 95% CI(34.21, 45.73), $P<0.000 01$]、100 mg[MD=38.50, 95% CI(1.46, 75.54), $P=0.04$]的患者的TOTPAR₄₈均显著高于对照组,差异均有统计学意义,详见表3。

②按对照组使用Oxy IR进行亚组分析。有3项研究^[8-9, 11]报道了对照组使用Oxy IR的TOTPAR₄₈,各研究

间有统计学异质性($P < 0.000 01, I^2 = 84\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者TOTPAR₄₈比较差异无统计学意义[MD = -3.21, 95% CI(-10.52, 4.11), $P = 0.39$]。

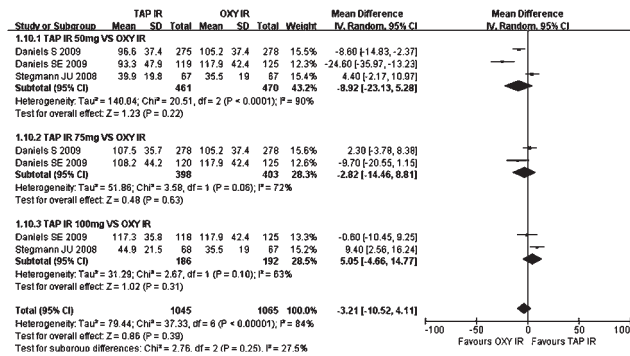


图2 两组患者TOTPAR₄₈的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of TOTPAR₄₈ in 2 groups

③按用药剂量不同进行试验组内亚组分析。有4项研究^[8, 11-12, 14]报道了不同剂量试验组的TOTPAR₄₈,各研究间无统计学异质性($P = 0.19, I^2 = 37\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见表4。Meta分析结果显示,试验组中使用75 mg的患者的TOTPAR₄₈显著高于使用50 mg的患者,差异有统计学意义[MD = 9.04, 95% CI(4.31, 13.77), $P = 0.000 2$],而与使用100 mg的患者比较差异无统计学意义[MD = -9.10, 95% CI(-19.31, 1.11), $P = 0.08$]。

表4 试验组不同剂量亚组TOTPAR₄₈的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis results of TOTPAR₄₈ in different doses subgroup in trial group

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	MD(95%CI)	P
50 mg亚组	4 ^[8, 11-12, 14]	$P = 0.19, I^2 = 37\%$	固定效应模型	9.04(4.31, 13.77)	0.000 2
100 mg亚组	1 ^[11]			-9.10(-19.31, 1.11)	0.08

2.3.2 URM 3项研究^[8-9, 11]报道了URM,各研究间无统计学异质性($P = 0.11, I^2 = 42\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者URM比较差异无统计学意义[RR = 1.23, 95% CI(0.84, 1.80), $P = 0.29$]。

①按对照组使用Oxy IR进行亚组分析。结果显示,试验组中使用50 mg患者的URM显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.64, 95% CI(1.09, 2.48), $P = 0.02$];使用75 mg[RR = 0.92, 95% CI(0.26, 3.22), $P = 0.90$];100 mg[RR = 0.85, 95% CI(0.47, 1.54), $P = 0.59$]患者的URM与对照组比较差异均无统计学意义,详见图3。

②按用药剂量不同进行试验组内亚组分析。有3项研究^[8-9, 11]报道了不同剂量试验组的URM,各研究间无统计学异质性($P = 0.02, I^2 = 0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见表5。Meta分析结果显示,试验组中使用75 mg的患者的URM显著低于使用50 mg的患者,差

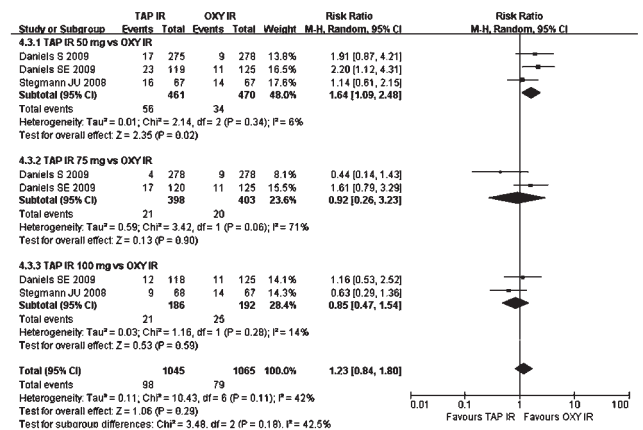


图3 两组患者URM的Meta分析森林图

异有统计学意义[RR = 0.62, 95% CI(0.41, 0.94), $P = 0.02$],而与使用100 mg的患者比较差异无统计学意义[RR = 1.16, 95% CI(0.53, 2.52), $P = 0.72$]。

表5 试验组不同剂量亚组URM的Meta分析结果

Tab 5 Meta-analysis results of URM in different dose subgroups in trial group

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg亚组	3 ^[8, 9, 11]	$P = 0.02, I^2 = 0$	固定效应模型	0.62(0.41, 0.94)	0.02
100 mg亚组	1 ^[11]			1.16(0.53, 2.52)	0.72

2.3.3 SPID₄₈ 2项研究^[8, 11]报道了SPID₄₈,各研究间有统计学异质性($P = 0.01, I^2 = 70\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者SPID₄₈显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -18.96, 95% CI(-37.28, -0.64), $P = 0.04$]。

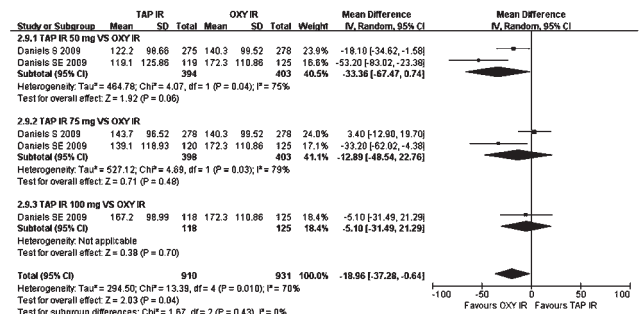


图4 两组患者SPID₄₈的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of SPID₄₈ in 2 groups

①按对照组使用Oxy IR进行亚组分析。结果显示,试验组中使用50 mg[MD = -33.36, 95% CI(-67.47, 0.74), $P = 0.06$], 75 mg[MD = -12.89, 95% CI(-48.54, 22.76), $P = 0.48$], 100 mg[MD = -5.10, 95% CI(-31.49, 21.29), $P = 0.70$]的患者SPID₄₈与对照组比较差异均无统计学意义,详见图4。

②按用药剂量不同进行试验组内亚组分析。有4项研究^[8, 11-12, 14]报道了不同剂量试验组的SPID₄₈,各研究间无统计学异质性($P = 1.00, I^2 = 0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见表6。Meta分析结果显示,试验组中

使用75 mg患者的SPID₄₈显著高于使用50 mg的患者, 差异有统计学意义[MD=21.66, 95% CI(8.93, 34.39), $P=0.000\ 9$], 而与使用100 mg的患者比较差异无统计学意义[MD=-28.10, 95% CI(-55.88, -0.32), $P=0.05$]。

表6 试验组不同剂量亚组SPID₄₈的Meta分析结果

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	MD(95%CI)	P
50 mg亚组	4 ^[8,11-12,14]	$P=1.00, I^2=0$	固定效应模型	21.66(8.93, 34.39)	0.000 9
100 mg亚组	1 ^[11]			-28.10(-55.88, -0.32)	0.05

2.3.4 PGIC 3项研究^[8-9,11]报道了PGIC, 各研究间有统计学异质性($P=0.000\ 5, I^2=75%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 两组患者PGIC比较, 差异无统计学意义[RR=0.95, 95% CI(0.88, 1.03), $P=0.21$]。

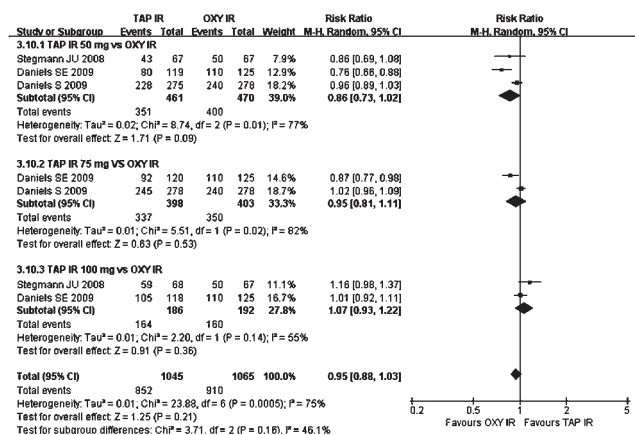


图5 两组患者PGIC的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of PGIC in 2 groups

①按对照组使用Oxy IR进行亚组分析。结果显示, 试验组中使用50 mg[RR=0.86, 95% CI(0.73, 1.02), $P=0.09$]、75 mg[RR=0.95, 95% CI(0.81, 1.11), $P=0.53$]、100 mg[RR=1.07, 95% CI(0.93, 1.22), $P=0.36$]的患者PGIC与对照组比较差异均无统计学意义, 详见图5。

②按使用剂量不同进行试验组内亚组分析。有4项研究^[8,11-12,14]报道了不同剂量试验组的PGIC, 各研究间无统计学异质性($P=0.80, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见表7。Meta分析结果显示, 试验组使用75 mg患者的PGIC显著高于使用50 mg的患者[RR=1.07, 95% CI(1.01, 1.13), $P=0.02$], 显著低于使用100 mg的患者[RR=0.86, 95% CI(0.77, 0.97), $P=0.01$], 差异均有统计学意义。

表7 试验组不同剂量亚组PGIC的Meta分析结果

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg亚组	4 ^[8,11-12,14]	$P=0.80, I^2=0$	固定效应模型	1.07(1.01, 1.13)	0.02
100 mg亚组	1 ^[11]			0.86(0.77, 0.97)	0.01

2.3.5 不良反应 ①恶心。3项研究^[8-9,11]报道了恶心发生率, 各研究间有统计学异质性($P=0.004, I^2=53%$), 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示, 试验组患者恶心发生率显著低于对照组[RR=0.68, 95% CI(0.58, 0.79), $P<0.000\ 01$], 差异有统计学意义。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析, 结果显示, 试验组中使用50 mg[RR=0.58, 95% CI(0.51, 0.67), $P<0.000\ 01$]、75 mg[RR=0.68, 95% CI(0.48, 0.96), $P=0.03$]患者的恶心发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义; 使用100 mg的患者与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.82, 95% CI(0.65, 1.04), $P=0.10$], 详见表8。

表8 两组患者恶心发生率的Meta分析结果

Tab 8 Meta-analysis results of the incidence of nausea in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.60, I^2=0$	固定效应模型	0.58(0.51, 0.67)	<0.000 01
75 mg亚组	2 ^[8,11]	$P=0.02, I^2=81%$	随机效应模型	0.68(0.48, 0.96)	0.03
100 mg亚组	2 ^[8,11]	$P=0.14, I^2=53%$	随机效应模型	0.82(0.65, 1.04)	0.10

②呕吐。3项研究^[8-9,11]报道了呕吐发生率, 各研究间有统计学异质性($P=0.000\ 4, I^2=76%$), 采用随机效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示, 试验组患者呕吐发生率显著低于对照组[RR=0.63, 95% CI(0.47, 0.86), $P=0.003$], 差异有统计学意义。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析, 结果显示, 试验组中使用50 mg患者的呕吐发生率显著低于对照组[RR=0.46, 95% CI(0.35, 0.59), $P<0.000\ 01$], 差异有统计学意义; 使用75 mg[RR=0.74, 95% CI(0.35, 1.57), $P=0.44$]、100 mg[RR=0.82, 95% CI(0.63, 1.07), $P=0.15$]的患者与对照组比较差异均无统计学意义, 详见表9。

表9 两组患者呕吐发生率的Meta分析结果

Tab 9 Meta-analysis results of the incidence of vomiting in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.93, I^2=0$	固定效应模型	0.46(0.35, 0.59)	<0.000 01
75 mg亚组	2 ^[8,11]	$P=0.002, I^2=89%$	随机效应模型	0.74(0.35, 1.57)	0.44
100 mg亚组	2 ^[8,11]	$P=0.57, I^2=0$	固定效应模型	0.82(0.63, 1.07)	0.15

③便秘。3项研究^[8-9,11]报道了便秘发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=29%$), 采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示, 试验组患者便秘发生率显著低于对照组[RR=0.50, 95% CI(0.35, 0.71), $P=0.000\ 1$], 差异有统计学意义。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析, 结果显示, 试验组中使用50 mg患者的便秘发生率显著低于对照组[RR=0.56, 95% CI(0.37, 0.86), $P<0.008$], 差异有统计学意义; 使用75 mg[RR=0.20, 95% CI(0.02, 1.88), $P=0.16$]、100 mg[RR=0.57, 95% CI(0.33, 1.00), $P=0.05$]的患者与对照组比较差异均无统计学意义, 详见表10。

表 10 两组患者便秘发生率的 Meta 分析结果

Tab 10 Meta-analysis results of the incidence of constipation in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg 亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.35, I^2=6\%$	固定效应模型	0.56(0.37, 0.86)	<0.008
75 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.03, I^2=79\%$	随机效应模型	0.20(0.02, 1.88)	0.16
100 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.42, I^2=0$	固定效应模型	0.57(0.33, 1.00)	0.05

④头晕。3项研究^[8-9,11]报道了头晕发生率,各研究间有统计学异质性($P=0.006, I^2=67\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,试验组患者头晕发生率显著低于对照组[RR=0.83, 95% CI(0.72, 0.95), $P=0.007$],差异有统计学意义。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析,结果显示,试验组中使用 50 mg 患者的头晕发生率显著低于对照组[RR=0.60, 95% CI(0.47, 0.76), $P<0.000 01$],差异有统计学意义;使用 75 mg[RR=0.95, 95% CI(0.74, 1.21), $P=0.65$]、100 mg[RR=1.10, 95% CI(0.87, 1.39), $P=0.41$]的患者与对照组比较差异均无统计学意义,详见表 11。

表 11 两组患者头晕发生率的 Meta 分析结果

Tab 11 Meta-analysis results of the incidence of dizziness in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg 亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.85, I^2=0$	固定效应模型	0.60(0.47, 0.76)	<0.000 01
75 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.16, I^2=49\%$	固定效应模型	0.95(0.74, 1.21)	0.65
100 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.75, I^2=0$	固定效应模型	1.10(0.87, 1.39)	0.41

⑤嗜睡。3项研究^[8-9,11]报道了嗜睡发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.16, I^2=35\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组患者嗜睡发生率比较差异无统计学意义[RR=1.13, 95% CI(0.91, 1.39), $P=0.27$]。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析,结果显示,试验组中使用 100 mg 患者的嗜睡发生率显著高于对照组[RR=1.64, 95% CI(1.11, 2.43), $P=0.01$],差异有统计学意义;使用 50 mg[RR=0.84, 95% CI(0.60, 1.18), $P=0.32$]、75 mg[RR=1.17, 95% CI(0.81, 1.69), $P=0.41$]的患者与对照组比较差异无统计学意义,详见表 12。

表 12 两组患者嗜睡发生率的 Meta 分析结果

Tab 12 Meta-analysis results of the incidence of somnolence in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg 亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.26, I^2=25\%$	固定效应模型	0.84(0.60, 1.18)	0.32
75 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.75, I^2=0$	固定效应模型	1.17(0.81, 1.69)	0.41
100 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.33, I^2=0$	固定效应模型	1.64(1.11, 2.43)	0.01

⑥头痛。3项研究^[8-9,11]报道了头痛发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.16, I^2=35\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示,试验组患者头痛发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.79, 95% CI(0.67, 0.95), $P=0.01$]。按试验组用药剂量的不同进行亚组分析,结果显示,试验组中使用 75 mg 患

者的恶心发生率显著低于对照组[RR=0.73, 95% CI(0.55, 0.97), $P=0.03$],差异有统计学意义;使用 50 mg[RR=0.80, 95% CI(0.62, 1.04), $P=0.10$]、100 mg[RR=0.96, 95% CI(0.60, 1.52), $P=0.85$]的患者与对照组比较差异均无统计学意义,详见表 13。

表 13 两组患者头痛发生率的 Meta 分析结果

Tab 13 Meta-analysis results of the incidence of headache in 2 groups

组别	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
50 mg 亚组	3 ^[8-9,11]	$P=0.94, I^2=0$	固定效应模型	0.80(0.62, 1.04)	0.10
75 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.78, I^2=0$	固定效应模型	0.73(0.55, 0.97)	0.03
100 mg 亚组	2 ^[8,11]	$P=0.69, I^2=0$	固定效应模型	0.96(0.60, 1.52)	0.85

2.4 发表偏倚分析

以 TOTPAR₄₈ 为指标绘制漏斗图,详见图 6。由图 6 可知,有部分研究散点在倒漏斗图范围外,散点呈一定的偏态分布,但倒漏斗图基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

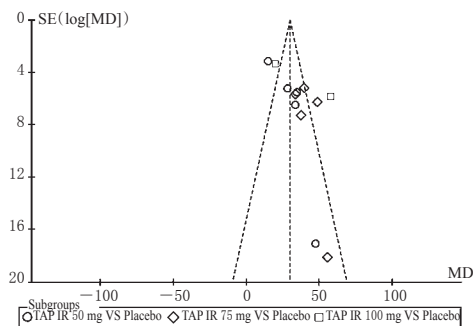


图 6 TOTPAR₄₈ 的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of TOTPAR₄₈

3 讨论

他喷他多作为一种双重机制的镇痛药物,具有 μ 受体激动作用和去甲肾上腺素再摄取抑制作用,因此在用于缓解拇囊炎术后急性疼痛方面可能具有较好的有效性和安全性^[15]。本研究对 Tap IR 用于缓解拇囊炎术后急性中重度疼痛的 RCT 进行系统评价,以分析该药的临床作用,同时尝试得出其用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的最佳用药剂量。

本研究结果显示, Tap IR 用于缓解拇囊炎术后急性中重度疼痛具有较好的镇痛效果,且 Tap IR 75、100 mg 能达到与 Oxy IR 相似的镇痛效果。安全性方面,与 Oxy IR 相比, Tap IR 50 mg 在消化系统耐受性方面具有显著优势,而 Tap IR 75 mg 在部分消化系统耐受性方面具有显著优势;但在神经系统耐受性方面 3 种剂量的 Tap IR 均无显著性优势,且以 Tap IR 100 mg 耐受性较差,提示 Tap IR 75 mg 可能是用于缓解拇囊炎术后急性中重度疼痛的最佳用药剂量,同时提示在使用该药前需对患者神经系统疾病进行评估。

本研究局限性:(1)纳入文献虽然均为高质量文献,但各研究中患者组间例数存在较大差异,且样本量较

小,可能会具有一定的发表偏倚风险;(2)纳入的研究均为外文文献,纳入的患者基线资料可能与国内患者存在差异。因此,本文所得结论有待大样本、高质量RCT进一步验证。

参考文献

- [1] DOLIN SJ, CASHMAN JN, BLAND JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I : evidence from published data[J]. *Br J Anaesth*, 2002, 89(3): 409-423.
- [2] KEHLET H, JENSEN TS, WOOLF CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention[J]. *Lancet*, 2006, 367(9522):1618-1625.
- [3] CARR DB, GOUDAS LC. Acute pain[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2051-2058.
- [4] American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(2):248-273.
- [5] WHEELER M, ODERDA GM, ASHBURN MA, et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review[J]. *J Pain*, 2002, 3(3):159-180.
- [6] SCHUG SA, ZECH D, GROND S. Adverse effects of systemic opioid analgesics[J]. *Drug Saf*, 1992, 7(3): 200-213.
- [7] TZSCHENTKE TM, CHRISTOPH T, KOGEL B, et al. (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(1):265-276.
- [8] DANIELS S, CASSON E, STEGMANN JU, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(6):1551-1561.
- [9] STEGMANN JU, WEBER H, STEUP A, et al. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(11):3185-3196.
- [10] JADAD AR, MOOR RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [11] DANIELS SE, UPMALIS D, OKAMOTO A, et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(3):765-776.
- [12] LEE YK, KO JS, RHIM HY, et al. Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(12): 2561-2570.
- [13] Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. *A trial to evaluate CG5503 efficacy and safety in acute pain after bunionectomy*[EB/OL]. (2011-10-03) [2018-03-13]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609466>.
- [14] Janssen-Cilag International NV. *A study to evaluate the effectiveness and safety of tapentadol (CG5503) in the treatment of acute pain from bunionectomy compared with placebo*[EB/OL]. (2015-01-09) [2018-03-13]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813890>.
- [15] VORSANGER G, XIANG J, BIONDI D, et al. Post hoc analyses of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients[J]. *Pain Res Manag*, 2011, 16(4):245-251.

(收稿日期:2018-08-27 修回日期:2019-02-20)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅