

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.022

羟考酮/对乙酰氨基酚组合药物缓解术后急性疼痛有效性和安全性的 Meta 分析

肖京平, 王国俊[△], 罗恒丽, 杨 婷, 胡功利
(四川医科大学附属医院药剂科, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 系统评价羟考酮/对乙酰氨基酚术后急性疼痛治疗的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、MEDLINE(Ovid)、Cochrane 图书馆、CNKI、万方等电子数据库, 查找羟考酮/对乙酰氨基酚术后疼痛治疗的随机对照试验(RCT), 检索时间均从建库至 2014 年 9 月。对符合纳入标准的 RCT, 由两位评价员按 Cochrane 系统评价的方法, 独立进行资料提取、质量评价并交叉核对后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 本系统评价纳入 19 个研究, 合计 2 213 例患者。结果显示: 羟考酮/对乙酰氨基酚组在疼痛缓解有效率上明显优于安慰剂组与单用同剂量羟考酮组($P<0.01$), 而与单用高剂量羟考酮组及单用对乙酰氨基酚组在疼痛缓解有效率上差异无统计学意义($P>0.05$)。不良反应方面发生率, 组合药物与单用羟考酮组相似, 多于安慰剂组及单用对乙酰氨基酚组, 但程度一般为轻度到中度, 无因严重不良反应而退出治疗的报道。**结论** 目前研究表明羟考酮/对乙酰氨基酚在缓解术后急性疼痛方面效果良好且安全性高。

[关键词] 羟考酮; 对乙酰氨基酚; 术后疼痛; 系统评价

[中图分类号] R964; R971+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)30-4239-05

Effectivity and safety of oxycodone plus acetaminophen for postoperative acute pain relief: a Meta-analysis

Xiao Jingping, Wang Guojun[△], Luo Hengli, Yang Ting, Hu Gongli

(Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effectivity and safety of oxycodone plus acetaminophen for postoperative acute pain relief. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) on combination of oxycodone plus acetaminophen treating postoperative pain relief were searched from the following data-bases as PubMed, EMbase, MEDLINE(Ovid), the Cochrane Library, CNKI and WAN-FANG from the date of their establishment to September 2014. The data of RCT meeting the inclusive criteria were extracted according to Cochrane methods by two reviewers independently, and after the quality was evaluated and cross checked, meta analyses were conducted using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 18 studies involving 2 213 patients were included. The results of Meta-analyses showed that compared with placebo group or the equal dosage oxycodone alone group, the combinations of oxycodone plus acetaminophen were more effective in postoperative pain relief ($P<0.01$). However, there are no significant difference in the effective between the combinations of oxycodone plus acetaminophen and the higher dosage oxycodone alone group or the acetaminophen alone group for postoperative pain relief ($P>0.05$). Adverse events occurred more frequently with combination therapy than placebo or acetaminophen alone group, but were generally described as mild to moderate in severity and rarely led to withdrawal. There are no significant difference in the adverse events between the combination of oxycodone plus acetaminophen and the oxycodone alone group. **Conclusion** The present study showed that combination of oxycodone plus acetaminophen is effective and high safe in postoperative acute pain relief.

[Key words] oxycodone; acetaminophen; postoperative pain; systematic review

手术常造成大部分患者术后很快出现中度到重点急性疼痛, 给患者造成极大痛苦, 因此术后疼痛缓解是临床关注的重点之一, 而目前新型的含有阿片类和非甾体抗炎类组合镇痛药物常被考虑用来治疗急性疼痛, 如羟考酮与对乙酰氨基酚组合药物^[1-2]。本研究将基于该类临床研究, 采用 Cochrane 系统评价的方法, 通过直接对安慰剂组及阳性对照组的比较来呈现相对止痛效果的证据, 客观评价羟考酮/对乙酰氨基酚的安全性和有效性, 以期治疗急性术后疼痛提供更可靠的循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 **纳入标准:** 所有涉及羟考酮/对乙酰氨基酚缓解术后疼痛的临床随机对照试验(RCT), 均采用盲法, 文种不限。年龄为 16 岁及以上, 性别、种族不限, 术后疼痛经视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)测定为中度至重度疼痛的患者^[3], 且每个治疗组随机分配人数至少 10 人。排除标准:

(1)报告的疼痛非术后疼痛;(2)使用健康志愿者作为研究对象;(3)疼痛 6 h 后未能测得数据;(4)肝、肾功能不全者;(5)妊娠期妇女、精神病患者、过敏体质及多种药物过敏者。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 本次系统试验组为羟考酮/对乙酰氨基酚, 对照组为安慰剂、单用羟考酮、单用对乙酰氨基酚。

1.2.2 结局指标 疼痛缓解有效率、补救止痛药使用率、不良反应发生率。

1.2.3 检索策略 计算机检索 PubMed、EMbase、MEDLINE(Ovid)、Cochrane 图书馆、CNKI、万方等数据库, 英文检索词为 oxycodone、acetaminophen、pain、postoperative、randomised controlled trial、Meta-analysis、systematic review。中文检索词为羟考酮、对乙酰氨基酚、疼痛、手术、RCT、Meta-分析、系统评价。检索时限为各数据库建库至 2014 年 9 月。检索策略采用

主题词与自由词相结合的方式,并辅以手工检索会议资料和追溯纳入文献的参考文献。

1.2.4 资料提取 2 位研究者根据纳入标准和排除标准独立筛选文献、提取数据,如遇分歧讨论或请第 3 位研究者裁决。

1.2.5 数据分析 本研究将原始疼痛缓解有效率的连续性变量数据,通过相应公式^[4]将其转化成分类性变量数据,即将经过 6 h 完全疼缓解值(total pain relief,TOTPAR₆)和经过 6 h 总疼痛强度差值(summed pain intensity difference,SPID₆)转化成至少 50%疼痛缓解的比例数,并以该数据作为疼痛缓解有效率的指标进行统计分析。若研究中没有上述评价指标,则纳入完全疼痛缓解人数(excellent)指标作为数据进行换算得到疼痛缓解大于 50%的比例数。

1.2.6 质量评价 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.0.1 推荐工具评价纳入 RCT 的偏倚风险,包括:是否描述具体随机分

配方法、分配方案隐藏情况、是否采用盲法、结果数据是否完整性、是否描述了失访、退出发生的情况及其他偏倚来源。

1.3 统计学处理 应用 Review Manager5.2 进行 Meta 分析。分类变量采用相对危险度(RR),各效应量均以 95%CI 表示。采用 χ^2 检验并计算统计量 I^2 对纳入研究的数据行异质性分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 根据入选标准和排除标准,最终纳入 18 篇符合要求的文献(英文 17 篇,中文 1 篇),共 19 个研究,2 213 人纳入研究特征,见表 1。其中,4 个^[2,5,9,16]研究为多中心的 RCT,10 个^[1-3,7,11-14,16-17]研究提及具体随机分组方法,7 个^[3,6-8,13,17-18]研究提及采用分配隐藏,17 个^[1-3,5-16,18,19]研究为双盲,6 个^[1-2,5,7,12-13]研究进行了详细描述,纳入研究的偏倚风险评估结果,见图 1。

表 1 纳入研究的基本特征				
纳入研究	受试者	干预措施		结局指标
		试验组	对照组	
Desjardins 等 ^[1] 2007	例数:142 年龄:22.1(4.5)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②⑤
彭宇等 ^[3] 2010	例数:40 年龄:38.4(5.7)岁	羟+对(5 mg/325 mg)	安慰剂	①⑤
Johnson 等 ^[5] 1997	例数:95 年龄:40.0(12.0)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②③⑤
Gammaitoni 等 ^[6] 2003	例数:150 年龄:19.1(3.3)岁	羟+对(10 mg/350 mg)	羟 20 mg 安慰剂	①②⑤
Sunshine 等 ^[7] 1993	例数:144 年龄:26.1 岁	羟+对(10 mg/650 mg)	对 650 mg 安慰剂	①③⑤
Cooper 等 ^[8] 1980	例数:247 年龄:23.2 岁	羟+对(5 mg/500 mg) 羟+对(5 mg/1000 mg) 羟+对(10 mg/1000 mg)	羟 5 mg 对 500 mg 安慰剂	①⑤
David 等 ^[9] 1994	例数:142 年龄:40.7 岁	羟+对(5 mg/325 mg)	安慰剂	①②③
Firicke 等 ^[10] 1997	例数:65 年龄:24.5(5.2)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②⑤
Korn 等 ^[11] 2004	例数:122 年龄:20.8(4.4)岁	羟+对(5 mg/325 mg)	安慰剂	①②④⑤
Chang 等 ^[12] 2004a	例数:125 年龄:22.7(4.4)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②④⑤
Chang 等 ^[12] 2004b	例数:150 年龄:22.2(4.7)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①⑤
Sunshine 等 ^[13] 1996	例数:121 年龄:32.3 岁	羟+对(10 mg/650 mg)	羟 10 mg 羟 30 mg 安慰剂	①②⑤
Malmstrom 等 ^[14] 2005	例数:152 年龄:23.1(6.1)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②④⑤
Daninels 等 ^[15] 2002a	例数:103 年龄:22.9(4.6)岁	羟+对(10 mg/1000 mg)	安慰剂	①④⑤

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	受试者	干预措施		结局指标
		试验组	对照组	
Daninels 等 ^[15] 2002b	例数:103 年龄:22.5(4.6)岁	羟+对(10 mg/1000 mg)	安慰剂	①④⑤
Litkowski 等 ^[16] 2005	例数:124 年龄:19.3(4.2)岁	羟+对(5 mg/325 mg)	安慰剂	①②⑤
Richards 等 ^[17] 2013	例数:29 年龄:67.2(11.0)岁	羟+对(5 mg/325 mg)	安慰剂	①⑤
Palangio 等 ^[18] 2000	例数:119 年龄:41.4(9.1)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①③⑤
Malmstrom 等 ^[19] 2006	例数:30 年龄:22.8(4.5)岁	羟+对(10 mg/650 mg)	安慰剂	①②⑤

羟:羟考酮;对:对乙酰氨基酚;①:疼痛缓解有效率;②、③、④:6、8、24 h 使用补救止痛药的患者比例;⑤:总体不良反应发生率。

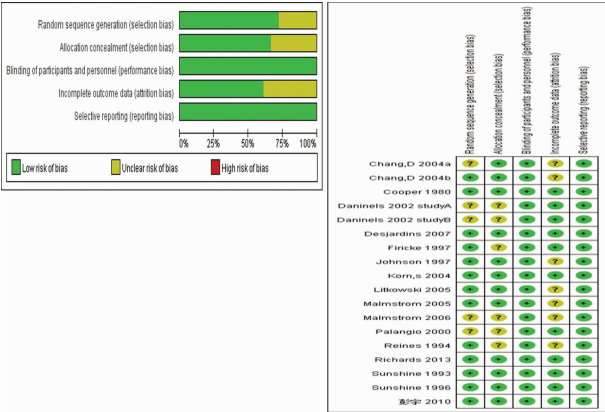


图 1 纳入研究的偏倚风险评估结果

2.2 有效性评价

2.2.1 羟考酮/对乙酰氨基酚与安慰剂比较 纳入 5 个^[3,9,11,16,17]研究显示:与安慰剂组相比,羟考酮 5 mg/乙酰氨

基酚 325 mg 组疼痛缓解有效率更高 $[RR = 2.98 (1.96, 4.55), P < 0.01, I^2 = 0]$,见图 2。有 3 个研究^[9,11,16]显示:组合药物 6 h 内补救止痛药使用率更低 $[RR = 0.77 (0.68, 0.86), P < 0.01]$ 。

纳入 10 个^[1,2,5,7,10,12-14,18,19]研究显示:与安慰剂组相比,羟考酮 10 mg/对乙酰氨基酚 650 mg 组疼痛缓解有效率更高 $[RR = 3.93 (2.95, 5.23), P < 0.01, I^2 = 71\%]$,见图 3。有 6 个研究^[1,5,10,12,13,19]显示:组合药物 6 h 内补救止痛药使用率更低 $[RR = 0.67 (0.60, 0.76), P < 0.01]$ 。有 3 个研究^[5,7,18]显示:组合药物与安慰剂组 8 h 内补救止痛药使用率差异无统计学意义 $[RR = 0.98 (0.90, 1.06), P = 0.58]$ 。

纳入 2 篇^[8,15]文献的 3 个研究显示:与安慰剂组相比,羟考酮 10 mg/乙酰氨基酚 1 000 mg 组疼痛缓解有效率更高 $[RR = 4.94 (3.23, 7.56), P < 0.01, I^2 = 81\%]$ (图 4)。纳入 1 篇^[15]文献的 2 个研究显示:组合药物 24 h 内补救止痛药使用率更低 $[RR = 0.77 (0.63, 0.93), P = 0.009]$ 。

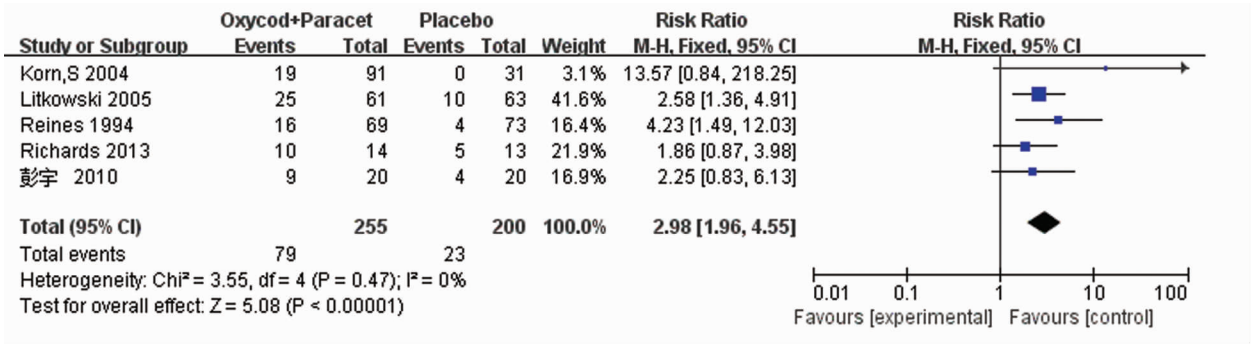


图 2 羟考酮 5 mg/对乙酰氨基酚 325 mg 组和安慰剂组疼痛缓解有效率比较

2.2.2 羟考酮/对乙酰氨基酚与阳性对照组比较 纳入 2 篇文献^[8,13]的 3 个研究显示:与单用同剂量羟考酮组相比,组合药物疼痛缓解有效率更高 $[RR = 1.79 (1.36, 2.36), P < 0.01, I^2 = 0]$ 。纳入 2 个研究^[6,13]显示:组合药物与单用高剂量羟考酮组疼痛缓解有效率差异无统计学意义 $[RR = 1.26 (0.96, 1.64), P = 0.09, I^2 = 29\%]$;6 h 内补救止痛药使用率方面:两组间差异亦无统计学意义 $[RR = 1.10 (0.86, 1.42), P = 0.45]$ 。纳入 2 个研究^[7,8]显示:组合药物与对乙酰氨基酚组疼痛缓解

有效率差异无统计学意义 $[RR = 1.36 (0.98, 1.87), P = 0.06, I^2 = 0]$ 。其中 1 个研究^[7]显示:两组间 8 h 内补救止痛药使用率亦差异无统计学意义 $[RR = 0.83 (0.68, 1.02), P > 0.05]$ 。
2.3 安全性评价 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,3 种剂量组合羟考酮/对乙酰氨基酚的不良反应发生率更高 $[RR_{5/325} = 1.57 (1.30, 1.90), P < 0.01; RR_{10/650} = 1.68 (1.42, 1.98), P < 0.01; RR_{10/1000} = 1.44 (1.15, 1.79), P = 0.001]$ 。与单用对乙酰氨基酚组相比,组合药物不良反应发生率亦更高

[$RR=10.08(3.95,25.47)$, $P<0.01$].而羟考酮/对乙酰氨基酚组与单用羟考酮组不良反应发生率差异无统计学意义 [$RR=1.14(0.75,1.73)$, $P=0.55$].

2.4 敏感性分析 进行有效性及安全性的系统评价时,逐一排除某研究后重新进行系统评价的结果与未排除前的结果一致。

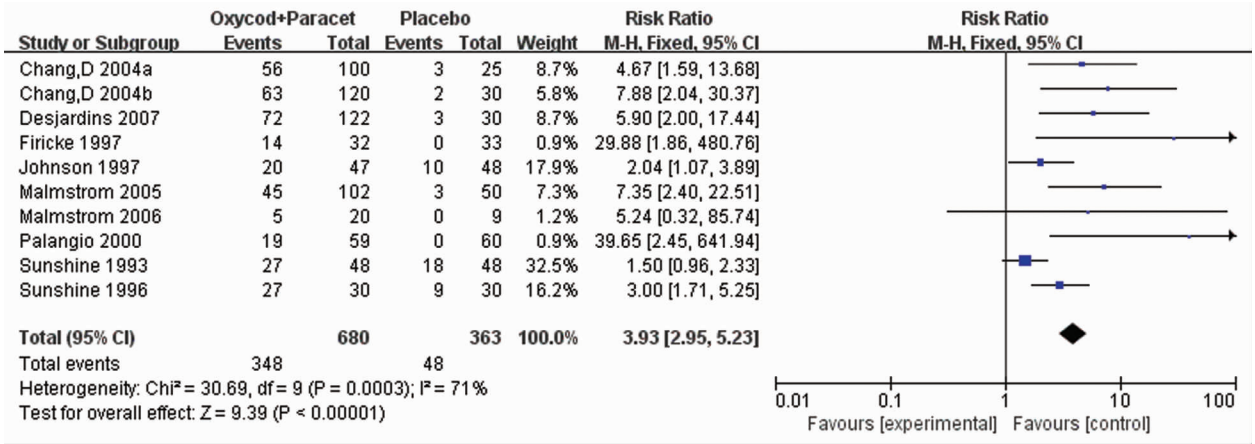


图 3 羟考酮 10 mg/对乙酰氨基酚 650 mg 组和安慰剂组疼痛缓解有效率比较

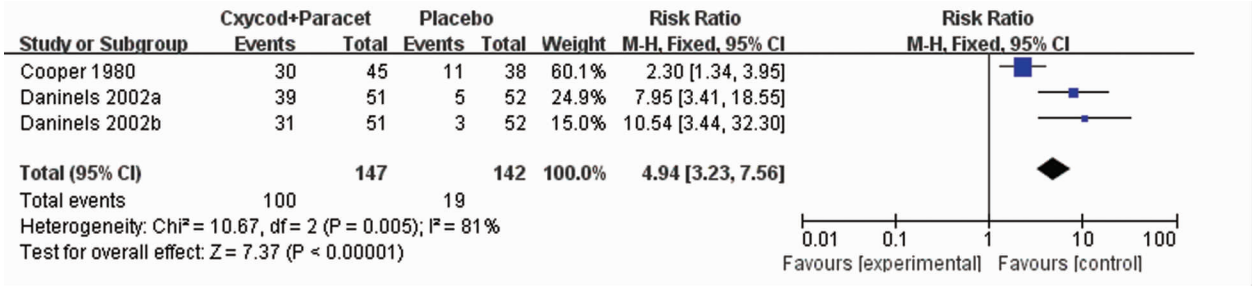


图 4 羟考酮 10 mg/对乙酰氨基酚 1 000 mg 组和安慰剂组急性疼痛缓解有效率比较

3 讨 论

本研究对几种不同剂量的羟考酮/对乙酰氨基酚与安慰剂、单用羟考酮及单用对乙酰氨基酚的比较进行了系统评价。结果显示:不同剂量羟考酮/对乙酰氨基酚在有效性方面显著优于安慰剂与单用同剂量羟考酮,而与单用高剂量羟考酮及单用对乙酰氨基酚差异无统计学意义($P>0.05$)。在不良反应发生率方面,羟考酮/对乙酰氨基酚显著高于安慰剂与单用对乙酰氨基酚,而与单用羟考酮差异无统计学意义($P>0.05$)。在所有研究报道中,组合药物的不良反应均为轻度到中度,且无受试者因严重不良反应而退出。

与安慰剂相比,疼痛缓解有效率随羟考酮/乙酰氨基酚剂量增加而增加。而其中羟考酮 10 mg/对乙酰氨基酚 650 mg 在补救止痛药使用率及研究人数上显示出相对更好的效果。另有 3 种剂量组合因文献过少(均只有一篇),未纳入进行 Meta 分析,但都显示出对安慰剂的明显治疗优势。

综上所述,基于当前临床研究,羟考酮/对乙酰氨基酚组合对于术后急性疼痛的缓解效果良好,安全性高,能达到高剂量单用羟考酮效果,但未显示出对单用对乙酰氨基酚的显著优势。由于各研究纳入的患者中重度疼痛比例数很难做到完全一致,致使部分合并数据异质性较大,所以仍需纳入更多高质量的 RCT 以增加证据的强度。但所有研究均为采用随机、双盲的高质量 RCT,所得结果可靠度高。

参考文献

[1] Desjardins P, Black P, Daniels S, et al. A double-blind ran-

domized controlled trial of rofecoxib and multidose oxycodone/acetaminophen in dental impaction pain [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2007, 65(8): 1624-1632.

[2] Chang D, Desjardins P, Bird S, et al. Comparison of rofecoxib and a multidose oxycodone/acetaminophen regimen for the treatment of acute pain following oral surgery: a randomized controlled trial [J]. J Curr Med Res Opin, 2004, 20(6): 939-949.

[3] 彭宇. 氢酚羟考酮、塞来昔布用于腹腔镜胆囊切除术后镇痛的临床研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2010.

[4] Moore A, Moore O, McQuay H, et al. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics: use of pain intensity and visual analogue scales [J]. J Pain, 1997, 69(3): 311-315.

[5] Johnson G, Van J, Brown J, et al. Bromfenac sodium, acetaminophen/oxycodone, ibuprofen, and placebo for relief of postoperative pain [J]. J Clinical Therap, 1997, 19(3): 507-519.

[6] Gammaitoni A, Galer B, Bulloch S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy of oxycodone 10 mg/acetaminophen 325 mg versus controlled-release oxycodone 20 mg in postsurgical pain [J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(3): 296-304.

[7] Sunshine A, Olson N, Zigelboim I, et al. Ketoprofen, ac-

- etaminophen plus oxycodone, and acetaminophen in the relief of postoperative pain [J]. *J Clin Pharmacol Ther*, 1993, 54(5): 546-555.
- [8] Cooper S, Precheur H, Rauch D, et al. Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain [J]. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1980, 50(6): 496-501.
- [9] David RH, David A, Thomas H, et al. Evaluation of oral ketorolac, oxycodone plus acetaminophen, and placebo for pain relief after orthopedic surgery [J]. *J Curr Therap Res*, 1994, 55(6): 615-624.
- [10] Fricke J, Reynolds D. Double-masked, single-dose comparison of bromfenac sodium, acetaminophen plus oxycodone, and placebo after oral surgery [J]. *J Curr Therap Res*, 1997, 58(10): 773-783.
- [11] Korn S, Vassil T, Kotey P, et al. Comparison of rofecoxib and oxycodone plus acetaminophen in the treatment of acute pain; a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate to severe postoperative pain in the third molar extraction model [J]. *J Clin Ther*, 2004, 26(5): 769-778.
- [12] Chang D, Desjardins P, King T, et al. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model; a randomized, double-blind clinical trial [J]. *J Anesth Analg*, 2004, 99(3): 807-815.
- [13] Sunshine A, Olson N, Colon A, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(7): 595-603.
- [14] Malmstrom K, Ang J, Fricke J, et al. The analgesic effect of etoricoxib relative to that of cetaminophen analgesics; a randomized, controlled single-dose study in acute dental impaction pain [J]. *J Curr Med Res Opin*, 2005, 21(1): 141-149.
- [15] Daniels S, Desjardins P, Talwalker S, et al. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery [J]. *J Am Dent Assoc*, 2002, 133(5): 611-621.
- [16] Litkowski L, Christensen S, Adamson D, et al. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain; a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model [J]. *J Clin Ther*, 2005, 27(4): 418-429.
- [17] Richards P, Gimbel J, Minkowitz H, et al. Comparison of the efficacy and safety of dual-opioid treatment with morphine plus oxycodone versus oxycodone/acetaminophen for moderate to severe acute pain after total knee arthroplasty [J]. *J Clin Ther*, 2013, 35(4): 498-511.
- [18] Palangio M, Wideman G, Keffer M, et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of postoperative obstetric or gynecologic pain [J]. *J Clinical Therap*, 2000, 22(5): 600-612.
- [19] Malmstrom K, Kotey P, McGratty M, et al. Dental impaction pain model as a potential tool to evaluate drugs with efficacy in neuropathic pain [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(8): 917-924.

(收稿日期: 2015-03-16 修回日期: 2015-05-24)

(上接第 4238 页)

- Ciclesonide pediatric growth study group. assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e1-14.
- [17] Skoner DP, Meltzer EO, Milgrom H, et al. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function; a placebo-controlled trial in children 4~9 years old with mild persistent asthma [J]. *J Asthma*, 2011, 48(8): 848-859.
- [18] Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma; the Pediatric Asthma Controller Trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1): 64-72.
- [19] Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma [J]. *Arch Dis Child*, 1986, 61(3): 270-273.
- [20] Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, et al. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children [J]. *Pediatrics*, 1993, 92(1): 64-77.
- [21] Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(3 Pt 1): 688-695.
- [22] Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2007, 42(5): 465-470.
- [23] Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(15): 1064-1069.

(收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-03-16)