

## 治疗成人中重度急性疼痛新药 oliceridine

吴禧敏, 张晓静, 冯 汨, 常惠礼

(广州医科大学附属第六医院, 清远 511500)

**[摘要]** oliceridine 是一种对 G 蛋白通路具有偏向性的新型阿片  $\mu$  受体激动剂。2020 年 8 月 7 日, 美国 FDA 批准 oliceridine 用于静脉注射治疗成人中重度急性疼痛。临床研究显示, oliceridine 有不劣于吗啡的良好镇痛功效, 同时降低了传统阿片类药物不良反应 (opioid-related adverse events, ORAEs) 的发生风险。现对 oliceridine 的作用机制、药动学、药效学、临床研究、安全性评价等进行概述。

**[关键词]** oliceridine; 中重度急性疼痛; 阿片  $\mu$  受体激动剂; G 蛋白偏向性激动剂

**[中图分类号]** R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0469-07

### Oliceridine: a new drug for the treatment of moderate to severe acute pain in adults

WU Xi-min, ZHANG Xiao-jing, FENG Mi, CHANG Hui-li

(The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan 511500, China)

**[Abstract]** Oliceridine is a G-protein-biased  $\mu$ -opioid receptor agonist. It was approved by the U. S. FDA for the treatment of moderate to severe acute pain in adults by intravenous injection on August 7, 2020. Clinical studies have shown that oliceridine has a favorable analgesic efficacy which is noninferior than morphine with a lower risk of opioid-related adverse events than conventional opioids at the same time. This review focuses on the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical studies and safety evaluation of oliceridine.

**[Key words]** oliceridine; moderate to severe acute pain;  $\mu$ -opioid receptor agonist; G protein-biased agonist

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历<sup>[1]</sup>。疼痛不仅是医学问题, 还涉及社会问题。疼痛决定着患者的生活质量, 世界卫生组织将疼痛列为“第五大生命体征”。国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 定义急性疼痛为新近产生的、持续时间较短的、有明确病因的疼痛<sup>[2]</sup>。急性疼痛不仅会增加患者的痛苦和并发症, 甚至会演变成慢性疼痛, 降低患者生存质量。美国的一项调查研究发现超过 75% 的患者在术后会经历中度或重度急性疼痛<sup>[3]</sup>。戴云颖等<sup>[4]</sup>对温州某

三甲医院外科手术患者的调查显示, 术后 3 个月、6 个月慢性疼痛的发生率分别为 34.1% 和 15.5%。2020 年陈丽琼等<sup>[5]</sup>对某三甲医院术后疼痛情况调查显示, 75% 以上手术患者经历了术后急性疼痛, 半数以上为中度疼痛。缓解疼痛仍然是一项重大的公共卫生挑战。目前, 药物治疗是急性疼痛最主要的治疗手段。其中, 吗啡等阿片类药物是治疗中重度疼痛的主要药物且具有良好的疗效<sup>[6]</sup>。2017 年针对我国围手术期疼痛治疗的调查发现, 阿片类药物的使用率为 79.74%<sup>[7]</sup>。目前, 阿片  $\mu$  受体激动剂是临床上治疗急性疼痛最有效的阿片类药物<sup>[8]</sup>, 包括吗啡、羟考酮和芬太尼等, 尽管这些药物在临床上治疗急性疼痛最有效, 但其成瘾性高、呼吸系统和消化系统不良反应发生频率高, 这很大程度地限制了其临床应用<sup>[6]</sup>。传统的阿片类药物与  $\mu$  受体结合,

**[作者简介]** 吴禧敏, 女, 硕士研究生, 研究方向: 医院药学。

E-mail: wuximin246@163.com。

**[通讯作者]** 常惠礼, 男, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事医院药事管理。联系电话: (0763)3113874, E-mail: 10057723@qq.com。

非选择性地激活与受体偶联的 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 信号通路,其中,镇痛作用被认为是通过 G 蛋白信号传导发生的,而呼吸抑制和便秘等阿片类不良反应是通过  $\beta$ -arrestin 相关信号传导发生的<sup>[9]</sup>。近年来, $\mu$ -阿片受体的 G 蛋白偏向性激动剂是阿片类药物研究的重要方向,它们可以选择性地激活  $\mu$ -阿片受体偶联的 G 蛋白信号通路,利用  $\beta$ -arrestin-2 敲除的小鼠证明,偏向性激活 G 蛋白信号通路会产生有效的镇痛作用且降低了阿片类药物引起的呼吸抑制 (opioid-induced respiratory depression, ORID) 或便秘等不良反应的发生风险<sup>[10-11]</sup>。

oliceridine 注射剂 (商品名: Olinvyk™, 研发代码: TRV130), 化学名称为 [(3-甲氧基噻吩-2-基)-甲基]({2-[(9R)-9-(吡啶-2-基)-(6-氧杂螺-[4.5]-癸-9-基]-乙基)}胺; 英文名称为 [(3-Methoxythiophen-2-yl) methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl] ethyl)} amine; 分子式  $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ ; 分子量 386.5540, 化学结构式见图 1。该药是由美国 Trevena 公司开发的  $\mu$ -阿片受体的 G 蛋白偏向性激动剂,也是美国 FDA 批准的第一个 G 蛋白偏向性激动剂,用于治疗成人中重度急性疼痛,目前尚未在国内上市。本文对该药物的作用机制、药理学、药效学、临床研究、安全性评价等进行概述。

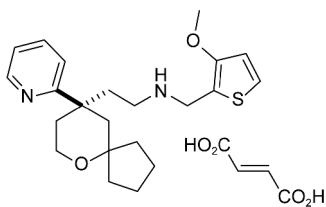


图 1 oliceridine 的化学结构式

## 1 作用机制

阿片类药物是治疗中重度疼痛最有效的镇痛药物,该类药主要通过作用于阿片  $\mu$  受体发挥其药理作用,但由于恶心呕吐、呼吸抑制等不良反应发生频率高,限制了其临床应用<sup>[12]</sup>。在细胞水平上,传统的阿片类药物与  $\mu$  受体结合,非选择性地激活与受体偶联的 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 信号通路,G 蛋白信号通路可发挥其镇痛作用,而  $\beta$ -arrestin 信号通路为 G 蛋白介导,与镇痛反馈抑制和阿片类药物不良反应的发生有关<sup>[13]</sup>。

oliceridine 是一种新型阿片  $\mu$  受体激动剂,用于静脉注射治疗成人中重度急性疼痛,可选择性激

活 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 信号通路。它在偏向性激活 G 蛋白信号通路的同时可减轻  $\beta$ -arrestin 的反馈抑制。研究表明,oliceridine 具有不弱于吗啡的镇痛效果,但与吗啡不同,它不存在磷酸化代谢产物,且减少了  $\beta$ -arrestin 募集和阿片  $\mu$  受体磷酸化。因此,与现有的  $\mu$  受体激动剂相比,oliceridine 在发挥镇痛作用的同时可减少阿片类药物不良反应的发生<sup>[14-16]</sup>。

## 2 药理学

在健康受试者的临床研究中,静脉给予单剂量 oliceridine 0.15 ~ 7 mg,平均暴露量和血药峰浓度 ( $C_{max}$ )呈线性关系,在剂量范围内,药时曲线下面积 ( $AUC_{0-inf}$ )为 2.52 ~ 205.97  $ng \cdot h \cdot mL^{-1}$ ,  $C_{max}$ 为 1.04 ~ 102.36  $ng \cdot mL^{-1}$ ,半衰期为 ( $t_{1/2}$ ) 1.6 ~ 2.7 h<sup>[17]</sup>。oliceridine 的平均稳态分布容积 ( $V_d$ )为 90 ~ 120 L,血浆蛋白结合率为 77%<sup>[13]</sup>。主要通过 CYP3A4 和 CYP2D6 在肝脏中代谢,肾脏清除率为血浆清除率 (CL)的 2% ~ 5%,大约 70% 的代谢物随尿液排出,其余随粪便排出。对于不同年龄、性别、种族、体重和肝/肾功能状态的患者,不需要替代给药方案,可以通过个体化给药进行镇痛治疗。群体药理学分析表明,年龄和种族的变化不能解释药理学参数的变异性。从尿液排泄的原形药物百分比很低(为用药剂量的 0.97% ~ 6.75%),这表明与年龄相关的肾功能变化不会影响 oliceridine 的药理学<sup>[18]</sup>。研究表明,终末期肾病 (ESRD) 患者与健康受试者的 CL 不存在差异,但其  $t_{1/2}$  较长,分布容积随肝功能损害的加重而增加,因此肾功能不全或轻中度肝功能不全的患者无需调整剂量,在严重肝功能不全时则应考虑减少初始剂量,并且由于在这些患者中观察到的  $t_{1/2}$  较长,应适当减少患者给药剂量<sup>[19]</sup>。

## 3 药理学

oliceridine 作为一种新型阿片  $\mu$  受体激动剂,其中重度急性疼痛治疗中的作用机制尚不完全清楚,但研究表明,其对 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 信号通路具有相对选择性且具有不弱于吗啡的镇痛效果<sup>[16,20]</sup>。oliceridine 起效迅速且疗效持久,大多数患者在给予初始剂量后 2 ~ 5 min 内出现镇痛作用且疗效持续约 3 h<sup>[21]</sup>。大多数阿片类药物在滴定过程没有特定的每日剂量限制。然而 oliceridine 每日总剂量不应超过 27 mg,大于 27 mg 可能会增加 QTc 间期延长的风险。当患者达到每日总剂量 27 mg 时,应给予替代镇痛方案,直到 d 2 再恢复使用<sup>[18]</sup>。oliceridine 没有活性代谢物,其药物疗效与血浆药物

浓度密切相关,Fossler等<sup>[13]</sup>的药动力学和药效学模型的半数最大效应浓度(EC<sub>50</sub>)为10.1 ng·mL<sup>-1</sup>,其浓度的增减和药效发挥之间的延迟很短。oliceridine发挥其镇痛作用的同时会影响体内多个器官系统,包括中枢神经系统、消化系统以及心血管、内分泌和免疫系统。其中最常见的是通过作用于延髓控制的呼吸中枢产生呼吸抑制;这种新型阿片 $\mu$ 受体激动剂还可能会导致肠道蠕动和收缩力下降,延缓食物的消化,从而导致便秘;也可能通过使外周血管扩张引起晕厥和直立性低血压<sup>[22]</sup>。

#### 4 临床评价

NCT 02100748 是一项针对拇囊炎切除术后中度至重度急性疼痛患者的随机、双盲、适应性设计的Ⅱ期临床研究。该研究的主要目的是通过与安慰剂、吗啡相比,评估 oliceridine 的安全性、有效性、耐受性。共有 333 例患者参与研究,受试者为初次接受单侧拇囊炎切除术(89%为女性,平均年龄 41.4 岁),且术后患者出现中重度疼痛,疼痛程度根据数字疼痛评分法(NRS)评分(中重度疼痛:NRS $\geq$ 4)。该研究分为 2 个阶段:第一阶段,141 例患者随机分配,分别接受静脉注射 oliceridine 1, 2, 3 或 4 mg q4h、吗啡 4 mg q4h 或安慰剂(方案 A);第二阶段,192 例患者随机分配接受 oliceridine 0.5, 1, 2 或 3 mg q3h 与吗啡 4 mg q4h 或安慰剂(方案 B)。主要疗效终点是 48 h 内,与安慰剂相比,oliceridine 组和吗啡组基于模型的 NRS 时间加权平均值(TWA NRS 0~48 h)的变化。研究结果显示,与安慰剂相比,48 h 内,oliceridine 组和吗啡组 TWA NRS 0~48 h 的最小二乘均值(95%置信区间)均降低,方案 B oliceridine 治疗组:0.5 mg, -0.5(95% CI: -1.6~0.6,  $P=0.1832$ );1 mg, -0.3(95% CI: -1.3~0.6,  $P=0.2311$ );2 mg, -1.4(95% CI: -2.3~-0.4,  $P=0.0024$ );3 mg, -2.4(95% CI: -3.3~-1.4,  $P<0.0001$ );吗啡 4 mg, -1.3(95% CI: -2.3~-0.4,  $P=0.0023$ )。oliceridine 组和吗啡组较安慰剂组的 TWA NRS 0~48 h 具有显著的改善。在第二阶段的试验中,与吗啡 4 mg 相比,oliceridine 3 mg 的 TWA NRS 0~48 h 显著改善( $P=0.0144$ )。试验研究阶段均未出现严重不良反应的报告,最常见的不良反应是恶心、头晕、头痛和呕吐,oliceridine 组呕吐事件的发生率与剂量相关,并且在 oliceridine 3 mg 时发生率最大<sup>[23]</sup>。

NCT 02335294 是一项随机、双盲Ⅱb期临床研

究,旨在研究与吗啡和安慰剂相比,oliceridine 在腹壁成形术后中度至重度疼痛患者自控镇痛(PCA)中的有效性、安全性和耐受性。研究共纳入了 200 例患者(99%为女性,平均年龄 38.2 岁),计划进行腹部整形手术且不需要进行二次手术,患者术后报告有中重度疼痛(中重度疼痛:NRS $\geq$ 5)。该研究分为 2 个阶段:第一阶段,患者随机接受 2 次 oliceridine 0.75 mg 负荷剂量,间隔 10 min,通过 PCA 给予需求剂量 0.1 mg,  $n=39$ (方案 A),2 次吗啡 2 mg 负荷剂量,间隔 10 min,通过 PCA 给予需求剂量 1 mg,  $n=83$ ;安慰剂组  $n=39$ ;第二阶段,oliceridine 的需求剂量增加到 0.35 mg,  $n=39$ (方案 B)。主要的疗效终点是 24 h 内,与安慰剂相比,oliceridine 组和吗啡组基于模型的 NRS 时间加权平均值(TWA NRS 0~24 h)的变化。结果显示,与安慰剂相比,24 h 内,oliceridine 方案 A 和方案 B 的 TWA NRS 分别降低了 2.3 分( $P=0.0001$ )和 2.1 分( $P=0.0005$ ),吗啡降低了 2.1 分( $P<0.0001$ ),具有统计学意义。尽管 oliceridine 组和吗啡组在镇痛效果方面没有显著差异,但 oliceridine 比吗啡在疼痛缓解方面起效更快(oliceridine 0.35 mg:0.3 h;吗啡 1 mg:1.0 h)。此外,试验观察到 oliceridine 组与吗啡组的耐受性有统计学上的显著差异,oliceridine 治疗组的患者出现恶心的患者比例较低,oliceridine 治疗组方案 A 和方案 B 分别为 41%和 46%;吗啡治疗组为 72%,oliceridine 方案 A 和方案 B 与吗啡治疗组相比, $P<0.01$ ;发生呕吐的患者百分比,oliceridine 2 种方案均为 15%;吗啡治疗组 42%, $P<0.01$ ;发生呼吸困难的患者百分比,oliceridine 治疗组方案 A 和方案 B 分别为 15%和 31%;吗啡治疗组为 53%, $P<0.05$ 。oliceridine 治疗组与吗啡组相比具有更好的耐受性和安全性<sup>[24]</sup>。

APOLLO-1(NCT 02815709)是一项针对拇囊炎切除术后中度至重度疼痛患者的双盲、随机Ⅲ期临床试验。该试验通过与安慰剂、吗啡相比,评估了 oliceridine 的安全性、有效性、耐受性。共有 389 例患者参与研究,患者为初次接受单侧拇囊炎切除术(85%为女性,平均年龄 45 岁),患者术后出现有中重度急性疼痛(中重度疼痛:NRS $>$ 4)。将选取的患者随机分配,各治疗组按需给药前需给予药物负荷剂量,再通过 PCA 镇痛泵按需给药或临床医生盲法给予静脉补充剂量,分组如下:安慰剂组,  $n=79$ ;oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.1 mg 按需给药,

$n = 76$ ; oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.35 mg 按需给药,  $n = 79$ ; oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.5 mg 按需给药,  $n = 79$ ; 吗啡 4 mg 负荷剂量/1 mg 按需给药,  $n = 76$ 。临床医生盲法给予的静脉补充剂量 (oliceridine 0.75 mg 和吗啡 2 mg), 根据需要以每小时 1 次的频率进行。主要观察指标是与安慰剂组相比, 术后 48 h 内符合预先指定反应标准的患者百分比, 指定反应标准包括满足以下所有标准: ① 48 h 疼痛强度差总值 (SPID-48) 比基线改善  $\geq 30\%$ 。② 未接受方案指定的急救止痛药。③ 没有提前停药。④ 没有达到剂量限制 (所有 oliceridine 治疗组在前 12 h 内的剂量限制为 60 mg, 即前 12 h 内 3 个 PCA 镇痛泵剂量和 6 个临床医生给予的补充剂量)。关键次要观察指标为术后 48 h 内每个治疗组患者经历的呼吸安全负担 (respiratory safety burden, RSB), 即治疗组中呼吸安全事件 (respiratory safety events, RSE) 的累积持续时间 (以 h 为单位), 计算为每组观察到的 RSE (呼吸频率的变化、氧饱和度和镇静水平的变化) 的发生率与这些事件的平均累积持续时间的乘积。在 APOLLO-1 研究中, oliceridine 治疗组均观察到有效镇痛, oliceridine 0.1, 0.35, 0.5 mg 各治疗组术后 48 h 内符合预先指定反应标准的患者百分比分别为 50%, 62% 和 65.8%, 吗啡 1 mg 治疗组 71.1%, 均高于安慰剂治疗组 15.2% ( $P < 0.0001$ ), 根据非劣性分析, oliceridine 0.35 和 0.5 mg 治疗组镇痛效果不劣于吗啡 1 mg 治疗组。oliceridine 治疗组中 RSB 显示为剂量依赖性, 所观察到的 RSB 平均小时数分别为 oliceridine 0.1 mg 组 [0.04 (SD: 0.33)], oliceridine 0.35 mg 组 [0.28 (SD: 1.11)], oliceridine 0.5 mg 组 [0.8 (SD: 3.33)], 安慰剂组 [0 (SD: 0)], 吗啡 1 mg 组 [1.1 (SD: 3.03)], oliceridine 治疗组与吗啡组之间差异均无统计学意义。研究中最常见的不良反应是胃肠道反应, 在 oliceridine 治疗组中观察到胃肠道不良反应 (恶心、呕吐或使用急救止吐药物) 的发生有剂量依赖性, oliceridine 0.1, 0.35 和 0.5 mg 各治疗组的胃肠道不良反应发生率分别为 40.8%, 59.5% 和 70.9%; 安慰剂 24.1%; 吗啡 72.4%。oliceridine 0.1, 0.35 和 0.5 mg 各治疗组使用急救止吐药的比率分别为 18.4%, 35.4% 和 41.8%, 安慰剂 10.1%, 吗啡 60.5%, 与吗啡相比, oliceridine 治疗组对急救止吐药的需求显著降低 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 研究表明, oliceridine 治疗组与吗啡治疗组相比, 其胃肠道不良反应发生风险较低<sup>[25]</sup>。

APOLLO-2 (NCT 02820324) 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂和活性药物对照的 III 期临床研究, 评估了 oliceridine 治疗腹部整形术后急性疼痛的有效性和安全性。共有 401 例患者接受了研究药物 (99% 为女性, 平均年龄 41.4 岁), 计划进行腹部整形手术, 不需要进行二次手术, 且患者术后报告有中重度疼痛 (中重度疼痛: NRS  $\geq 5$ )。将纳入患者随机分配, 各治疗组按需给药前需给予药物负荷剂量, 分组如下: 安慰剂组,  $n = 81$ ; oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.1 mg 按需给药,  $n = 76$ ; oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.35 mg 按需给药,  $n = 79$ ; oliceridine 1.5 mg 负荷剂量/0.5 mg 按需给药,  $n = 79$ ; 吗啡 4 mg 负荷剂量/1 mg 按需给药,  $n = 76$ 。主要观察指标是与安慰剂组相比, 术后 24 h 内符合预先指定反应标准的患者百分比, 指定反应标准包括满足以下所有标准: ① 24 h 疼痛强度差总值 (SPID) 比基线改善  $\geq 30\%$ 。② 未接受方案指定的急救止痛药。③ 没有提前停药。④ 没有达到剂量限制。关键次要指标为术后 24 h 内每个治疗组患者经历的 RSB, 即治疗组中 RSE 的累积持续时间 (以 h 为单位), 计算为每组观察到的 RSE 的发生率与这些事件的平均累积持续时间的乘积。在 APOLLO-2 研究中, oliceridine 治疗组均观察到有效镇痛, oliceridine 0.1, 0.35 和 0.5 mg 各治疗组术后 24 h 内符合预先指定反应标准的患者百分比与安慰剂相比分别为 50% ( $P = 0.029$ ), 62% ( $P < 0.0001$ ) 和 65.8% ( $P = 0.0004$ ), 吗啡组 78.3% ( $P < 0.001$ ), 均高于安慰剂治疗组 15.2% ( $P < 0.05$ ), 根据非劣性分析, oliceridine 0.35 和 0.5 mg 治疗组镇痛效果不劣于吗啡 1 mg 治疗组。oliceridine 治疗组中 RSB 显示为剂量依赖性, 所观察到的 RSB 平均小时数分别为 oliceridine 0.1 mg 组 [0.43 (SD: 1.56)], oliceridine 0.35 mg 组 [1.48 (SD: 3.83)], oliceridine 0.5 mg 组 [1.59 (SD: 4.26)], 安慰剂组 [0.6 (SD: 2.82)], 吗啡 1 mg 组 [1.72 (SD: 3.86)], oliceridine 治疗组与安慰剂组之间差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 吗啡与安慰剂相比, 显示有更大的呼吸负担 ( $P < 0.05$ )。研究表明, oliceridine 治疗组与吗啡治疗组相比, 其呼吸系统安全性更高。研究中最常见的不良反应是胃肠道反应, 在 oliceridine 治疗组中观察到胃肠道不良反应 (恶心、呕吐或使用急救止吐药物) 的发生有剂量依赖性, oliceridine 0.1, 0.35 和 0.5 mg 各治疗组的胃肠道不良反应发生率分别为 49.4%, 65.8% 和 78.8%;

安慰剂 47% ; 吗啡 79.3%。与接受吗啡治疗的患者相比,接受 0.35 mg 或更低剂量的 oliceridine 的患者发生率通常较低。oliceridine 0.1, 0.35 和 0.5 mg 各治疗组使用急救止吐药的比率分别为 32.5%, 55% 和 61.3%, 与吗啡 65.1% 相比,oliceridine 治疗组对急救止吐药的需求显著降低( $P$  均  $< 0.05$ )<sup>[26]</sup>。

ATHENA (NCT 02656875) 是一项多中心、开放标签 III 期临床研究,旨在评估 oliceridine 在术后和非手术患者中重度急性疼痛治疗中的安全性和有效性。共有 768 例患者接受了 oliceridine 药物治疗(65% 为女性,平均年龄 54.1 岁),为术后或非手术患者且患有中重度急性疼痛(中重度疼痛:NRS  $\geq 4$ )。纳入的患者中,94% 的患者为术后患有中重度急性疼痛,最常见的手术是骨科(30%)、结直肠(15%)或妇科(15%)手术。对于静脉注射给药,给予 1~2 mg 的负荷剂量,可在 15 min 内给予 1 mg 的补充剂量,根据需要 (PRN) 每 1~3 h 给予 1~3 mg 的后续剂量。对于需要快速镇痛的患者(如急诊科或麻醉后的患者),给予 1~3 mg 的负荷剂量,并允许每 5 min PRN 补充 1~3 mg 的剂量,PRN 每 1~3 h 给予 1~3 mg 的后续剂量。对于 PCA,负荷剂量为 1.5 mg,然后是 0.5 mg 的需求剂量,锁定间隔时间为 6 min。允许补充 1 mg 剂量,剂量限制为 12 h 内 60 mg oliceridine,超过剂量后患者接受常规治疗。主要结局指标是使用 NRS 疼痛评分中疼痛强度相对于基线的变化来评估 oliceridine 药物的镇痛效果。NRS 疼痛评分在首次给药前 30 min 内和首次给药后 30 min ( $\pm 10$  min) 内进行评估。同时在第一次服用 oliceridine 后 30 min 内和最后一次服用 oliceridine 后 1 h 内,使用 Moline-Roberts 药物镇静评价量表 (MRPSS) 评估患者的嗜睡和镇静情况。在 ATHENA 研究中,oliceridine 显示出持续的有效镇痛。NRS 疼痛评分在 30 min 时从  $6.3 \pm 2.1$  (mean  $\pm$  SD) (基线时) 的评分快速降低为  $2.2 \pm 2.3$ , 该评分一直保持到治疗结束。同时,oliceridine 表现出良好的安全性和耐受性。研究过程最常报告的不良反应是恶心(31%)、便秘(11%)和呕吐(11%),且发生率呈剂量依赖性。NRS 疼痛评分在基线时有 46% 的患者,给药后 30 min 时有 66% 的患者,研究结束时有 93% 的患者在 MRPSS 中报告“无镇静至最小镇静”。根据主观阿片类药物戒断症状评价量表 (SOWS) 问卷调查显示,共有 97% 的患者报告了“无至轻度”戒断症状(即 SOWS 评分  $< 17$ ), 3% 报告了

中度症状( $17 \leq$  评分  $\leq 32$ ), 不到 1% 的患者报告了严重症状(评分  $> 32$ ), 未报告死亡或重大心肺不良反应事件<sup>[27]</sup>。

## 5 安全性

上述的相关临床研究表明,oliceridine 具有与吗啡相当的镇痛疗效,可以有效缓解术后中重度急性疼痛,同时降低了呼吸系统和消化系统等阿片类不良反应的发生风险。

Ayad 等<sup>[28]</sup> 使用 APOLLO-1 和 APOLLO-2 这 2 项 III 期临床试验的数据,通过衡量患者的给药中断 (DI) 和给药中断的平均累积持续时间 (CDDI), 对 oliceridine 和吗啡的呼吸抑制发生率进行探索性分析。DI 定义为临床医生评估患者呼吸系统不良反应发生的程度,中断患者的药物使用。结果显示,0.35 和 0.5 mg oliceridine 治疗组的患者因 RSE 导致 DI 的患者比例较低。在 APOLLO-1 研究中,oliceridine (0.35 mg: 7.6%, 0.5 mg: 1.4%), 吗啡 17.1%; 在 APOLLO-2 研究中,oliceridine (0.35 mg: 20.3%, 0.5 mg: 18.8%), 吗啡 25.6%。在零膨胀 Gamma 分布所建模型的统计下,oliceridine 治疗组的 CDDI 也较吗啡治疗组短,APOLLO-1 研究中,oliceridine (0.1 mg: 0.02 h, 0.35 mg: 0.1 h, 0.5 mg: 0.8 h), 吗啡 0.9 h; 在 APOLLO-2 研究中,oliceridine (0.1 mg: 0.05 h, 0.35 mg: 0.4 h, 0.5 mg: 0.8 h), 吗啡 1.2 h。该研究表明,oliceridine 相比吗啡,其 ORID 的发生风险更低。

Bergese 等<sup>[29]</sup> 进行了一项回顾性观察研究,对比来自 ATHENA 试验中 oliceridine 治疗组的患者与常规阿片类药物治疗组(单独使用吗啡或与其他阿片类药物联合使用)(CO 队列) ORID 的发生率。结果显示,与 CO 队列相比,oliceridine 治疗组的 ORID 显著降低 (8.0% vs 30.7%, OR: 0.139; 95% CI: 0.09 ~ 0.21,  $P < 0.000 1$ )。该研究表明,接受 oliceridine 治疗中重度急性疼痛的患者与单独接受吗啡或同时合用其他常规阿片类药物的患者相比, OIRD 发生率较低。同样使用来自 ATHENA 试验中的相关数据进行的一项回顾性探索研究<sup>[30]</sup>, 分析了老年患者(年龄  $\geq 65$  岁)和肥胖 (BMI  $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 手术患者的 OIRD 发生率。结果显示,老年患者和年轻患者的 OIRD 发生率没有差异, (10.8 vs 15.1%, OR: 0.68; 95% CI: 0.42 ~ 1.1,  $P = 0.11$ ); 同样,肥胖患者和非肥胖患者的 OIRD 发生率也没有差异 (14.0 vs 13.4%, OR: 1.06; 95% CI: 0.69 ~ 1.62,

$P=0.80$ )。该研究表明,高龄或肥胖且经历中重度急性疼痛的患者,在术后使用 oliceridine 进行镇痛治疗不会增加呼吸抑制的发生风险。因此,oliceridine 在临床上适用于 OIRD 高发生风险的肥胖或老年患者。可见,oliceridine 相较常规阿片类药物具有更好的安全性和耐受性,而且使用 oliceridine 治疗中重度急性疼痛、肾功能不全或轻中度肝功能不全患者无需调整剂量<sup>[19]</sup>。在一项 QT 研究中,62 例健康受试者分别接受了单次给药 oliceridine 3 和 6 mg;oliceridine 3 mg 组对心脏复极没有显著影响,oliceridine 6 mg 组的 QTc 间期也只有轻微、短暂的增加<sup>[31]</sup>。另一项多剂量 QT 研究报告显示,oliceridine 每日给药总剂量高达 27 mg 会导致 QTc 平均延长 10.7 ms<sup>[32]</sup>。Oliceridine 尚未在孕妇或哺乳期妇女中进行过研究,其出生缺陷、流产和母乳转移的风险尚不清楚。但常规阿片类药物可以通过胎盘,长时间使用会产生呼吸抑制或新生儿戒断综合征,只有在益处大于潜在风险时才应将其用于孕妇<sup>[21]</sup>。

## 6 结语

oliceridine 是美国 FDA 批准的第一个新型  $\mu$ -阿片受体的 G 蛋白偏向性激动剂,该药适用于治疗成人中重度急性疼痛,起效快且疗效持久,具有不劣于吗啡的镇痛疗效,同时可以降低 ORAEs 的发生风险,具有良好的安全性和耐受性。尽管多项临床研究证明了 oliceridine 具有较好的呼吸系统安全性,且在老年和肥胖患者、肝肾功能不全的患者中,相较吗啡具有更好的安全性和耐受性,但仍需要进一步研究分析以充分了解 oliceridine 在这些特殊人群中的安全性。总之,oliceridine 为临床医生在中重度疼痛治疗上提供了一种新的选择,也为新型阿片  $\mu$  受体激动剂药物开发提供一个新的方向。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 曹伯旭,林夏清,吴莹,等. 慢性疼痛分类目录和定义[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1): 2-8.
- [2] BATEMAN C. Pain management-the global sound of silence[J]. *South African Med J*, 2015, 105(8): 621-623.
- [3] GAN TJ, HABIB AS, MILLER TE, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(1): 149-160.
- [4] 戴云颖,吴蓓茸,林宜静,等. 某三甲医院外科患者术后疼痛的现状分析[J]. 医院管理论坛, 2018, 35(1): 32-35.
- [5] 陈丽琼,吴斌,洪阿梅,等. 术后急性疼痛的现状调查[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(11): 1200-1203.
- [6] EHRlich AT, KIEFFER BL, DARCQ E. Current strategies toward safer mu opioid receptor drugs for pain management[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(4): 315-326.
- [7] 张庆芬,张冉,何苗,等. 我国围术期疼痛治疗及管理现状调查[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(12): 1409-1413.
- [8] AZEVEDO NETO J, COSTANZINI A, DE GIORGIO R, et al. Biased versus partial agonism in the search for safer opioid analgesics[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3870.
- [9] VALENTINO RJ, VOLKOW ND. Untangling the complexity of opioid receptor function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2514-2520.
- [10] RAEHAL KM, WALKER JK, BOHN LM. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1195-1201.
- [11] MANGLIK A, LIN H, ARYAL DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects[J]. *Nature*, 2016, 537(7619): 185-190.
- [12] EHRlich AT, DARCQ E. Recent advances in basic science methodology to evaluate opioid safety profiles and to understand opioid activities[J]. *Facul Rev*, 2021, 10: 15.
- [13] FOSSLER MJ, SADLER BM, FARRELL C, et al. Oliceridine (TRV130), a novel G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor, demonstrates a predictable relationship between plasma concentrations and pain relief. I: development of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(6): 750-761.
- [14] FOSSLER MJ, SADLER BM, FARRELL C, et al. Oliceridine, a novel G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor, demonstrates a predictable relationship between plasma concentrations and pain relief. II: simulation of potential phase 3 study designs using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(6): 762-770.
- [15] URITS I, VISWANATH O, ORHURHU V, et al. The utilization of mu-opioid receptor biased agonists: oliceridine, an opioid analgesic with reduced adverse effects[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 23(5): 31.
- [16] CHEN XT, PITIS P, LIU G, et al. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased  $\mu$  opioid receptor ligands, [(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(20): 8019-8031.
- [17] SOERGEL DG, SUBACH RA, SADLER B, et al. First clinical experience with TRV130: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3): 351-357.
- [18] FDA. Multi-discipline review [EB/OL]. [2020-09-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/210730Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/210730Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [19] NAFZIGER AN, ARSCOTT KA, COCHRANE K, et al. The influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of oliceridine[J]. *Clin Pharmacol Drug Develop*, 2020, 9(5): 639-650.
- [20] DEWIRE SM, YAMASHITA DS, ROMINGER DH, et al. A G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3): 708-717.
- [21] TREVENA. Olinvyk [EB/OL]. [2021-07-01]. <https://www.drugs.com/pro/olivyk.html>.
- [22] KAYE AD, EDINOFF AN, BABIN KC, et al. Pharmacological Advances in Opioid Therapy: A Review of the Role of Oliceridine in Pain Management[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2): 1003-1012.
- [23] VISCUSI ER, WEBSTER L, KUSS M, et al. A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the  $\mu$ -opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain[J]. *Pain*, 2016, 157(1): 264-272.
- [24] SINGLA N, MINKOWITZ HS, SOERGEL DG, et al. A randomized, Phase IIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel  $\mu$ -receptor G-protein pathway selective ( $\mu$ -GPS) modulator,

- for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2413 – 2424.
- [25] VISCUSI ER, SKOBIERANDA F, SOERGEL DG, *et al.* APOLLO-1: a randomized placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor, for management of moderate-to-severe acute pain following bunionectomy[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 927 – 943.
- [26] SINGLA NK, SKOBIERANDA F, SOERGEL DG, *et al.* APOLLO-2: a randomized, placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor, for management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty [J]. *Pain Pract*, 2019, 19(7): 715 – 731.
- [27] BERGESE SD, BRZEZINSKI M, HAMMER GB, *et al.* ATHENA: a phase 3, open-label study of the safety and effectiveness of oliceridine (TRV130), A G-protein selective agonist at the  $\mu$ -opioid receptor, in patients with moderate to severe acute pain requiring parenteral opioid therapy [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 3113 – 3126.
- [28] AYAD S, DEMITRACK MA, BURT DA, *et al.* Evaluating the incidence of opioid-induced respiratory depression associated with oliceridine and morphine as measured by the frequency and average cumulative duration of dosing interruption in patients treated for acute postoperative pain [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(8): 755 – 764.
- [29] BERGESE S, BERKOWITZ R, RIDER P, *et al.* Low incidence of postoperative respiratory depression with oliceridine compared to morphine: a retrospective chart analysis [J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 7492865.
- [30] BRZEZINSKI M, HAMMER GB, CANDIOTTI KA, *et al.* Low incidence of opioid-induced respiratory depression observed with oliceridine regardless of age or body mass index: exploratory analysis from a phase 3 open-label trial in postsurgical pain [J]. *Pain Ther*, 2021, 10(1): 457 – 473.
- [31] FDA. Risk assessment and risk mitigation review(s) [EB/OL]. [2020 – 09 – 04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/210730Orig1s000RiskR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/210730Orig1s000RiskR.pdf).
- [32] FDA. Highlights of prescribing information: olinvyk (oliceridine) [EB/OL]. [2020 – 09 – 04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/210730s0011bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210730s0011bl.pdf).

编辑:王宇梅/接受日期:2022-07-04