

· 综述 ·

度洛西汀在术后镇痛中的应用

税敏 吴安石

【摘要】 度洛西汀是一种 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药,近年有学者探索其用于术后镇痛。但由于度洛西汀的药理特性,可能引起术中高血压、出血增加、影响围术期药物代谢等,其用法相对保守。本文对现有研究中度洛西汀用于手术患者的作用机制、用药方案、不良反应等进行阐述,综合分析现有研究结果,以期为该药物的安全、高效应用提供参考。

【关键词】 度洛西汀;手术;术后疼痛

Application of duloxetine in postoperative analgesia SHUI min, WU Anshi. Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WU Anshi, Email: wuanshi88cy@163.com

【Abstract】 Duloxetine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, has been used for postoperative acute and subacute pain by researchers in recent years. However, it may cause intraoperative hypertension and increased bleeding due to the pharmacological properties of duloxetine. And the drug interactions can affect pharmacodynamics and pharmacokinetics of common drugs perioperatively used. Therefore, the use of duloxetine for surgical patients is conservative. This review focuses on the purposes, mechanisms, medication regimens and adverse reactions of the use of duloxetine for surgical patients in recent studies in order to provide valuable references for efficient and safe application.

【Key words】 Duloxetine; Surgery; Postoperative pain

随着加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念的深入,以减少阿片类镇痛药物用量、减少镇痛不良反应、达到最优镇痛效果为目的的多模式镇痛被广泛提倡。度洛西汀是一种 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI),临床主要用于治疗抑郁症、广泛焦虑障碍。由于度洛西汀的药理特性,可能引起术中高血压、出血增加、影响围术期药物代谢等,其术前用法相对保守,且探索阶段药物用量、疗程差异较大。这可能影响度洛西汀在围术期应用时发挥最优作用。近年逐渐有学者探索其用于术后急性疼痛的疗效。本文将对度洛西汀的作用机制、用药方案及不良反应等进行阐述,以期为该药物的围术期安全应用提供参考。

镇痛机制

现有研究中度洛西汀用于手术患者的主要目的为术后急性疼痛及亚急性疼痛的辅助用药^[1-2],也有用于前列腺切除术后压力性尿失禁的辅助治疗^[3],多数为术后远期使用,最早用药时间在术后拔除尿管后约 7 d^[4],故对术后早期康复影响较小。度洛西汀的镇痛机制包括中枢作用和外周作用两种:中枢镇痛机制产生快速短暂的镇痛作用,依赖于

中枢去甲肾上腺素能下行通路,由 α_{2A} 肾上腺素能受体介导,并需要阿片系统 μ 受体及 δ 受体的参与;外周镇痛作用比中枢作用滞后但更持久,通过外周神经末端、 β_2 肾上腺素能受体及阿片系统的 δ 受体实现^[5]。此外,度洛西汀还通过抑制中枢及外周神经系统的电压门控钠离子通道产生镇痛作用^[6]。

用药方案

度洛西汀用于精神类疾病时,推荐长期规律服用缓慢减量停药,且一般认为服药 2 周以上可出现临床疗效。其用于治疗慢性疼痛,一般连续服药 2 周内起效^[7]。但度洛西汀用于术后急性、亚急性镇痛还处于研究阶段,其用法差异较大。虽然动物研究^[6,8-9]中度洛西汀经皮下注射、口服、腹腔注射、鞘内注射等多种给药方式均有镇痛作用,但目前临床常用剂型仍为口服制剂。

度洛西汀用于术后镇痛时,目前主要用于骨科、妇科手术,多数服药方案为术前 1~2 h 口服 60 mg,术后 24 h 再次服用 60 mg^[1]。而 Kassim 等^[10]研究仅术前 2 h 单次服用 60 mg 用于妇科腹腔镜术后辅助镇痛,但其合用地塞米松时镇痛效果更好。另有方案为术前 1~2 d 每日 1 次服用 30 mg 或 60 mg,术前最长用药时间为 3 d^[11],该研究中受试者均为蛛网膜下腔阻滞麻醉,未报道术中不良事件,结果表明此用药方案不增加术后 48 h 内恶心呕吐、眩晕、嗜睡等不良反应。对于度洛西汀镇痛的术后疗程,研究^[12-13]中每日 1 次

DOI: 10.12089/jca.2021.10.022

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科
通信作者:吴安石,Email: wuanshi88cy@163.com

服药至术后数周甚至 6 个月,但术后 6 个月服药方案是术后 2 周内每日 60 mg,之后降为每日 30 mg^[14]。在用药疗程较长的方案中,大多无逐渐减量停药的过程。YaDeau 等^[12] 研究中每日 1 次 60 mg 服药至全膝关节置换术后 2 周,可有效减少术后 2 周阿片类药物用量及术后 1 d 恶心程度,瘙痒、嗜睡、眩晕等不良反应及撤药反应与安慰剂组差异无统计学意义。而 Koh 等^[13] 研究采用术后长疗程的用药方案(每日 30 mg 服药至术后 6 周)结果表明,度洛西汀组与对照组术后 3 天芬太尼用量、术后 1 周内疼痛评分差异无统计学意义;术后 2 周开始,度洛西汀组疼痛评分明显降低。该研究中受试者未逐渐停药,也未报道撤药反应。

目前临床工作中,度洛西汀并未广泛用于术后急性疼痛的治疗,研究中用药方案参差不齐,但多数方案为围术期短期用药,最优用药方案尚需进一步探索。

不良反应

度洛西汀作为神经元 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取的强抑制药,细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶 CYP1A2、CYP2D6 参与其代谢,可影响 CYP2D6 作用底物(如美托洛尔)的药代动力学;与 CYP1A2 抑制药(如部分喹诺酮类抗菌药物)合用,度洛西汀血浆浓度明显增高;与 5-羟色胺能药物(如曲马多)合用可能导致 5-羟色胺综合征;此外,它还可增强苯二氮草类药物镇静作用^[15]。故应避免度洛西汀与单胺氧化酶抑制药(如抗菌药物异烟肼、呋喃唑酮,降压药物优降宁等)、5-羟色胺能药物同时用药。这也可能是现有研究中仅术前单次服用或者短期服用度洛西汀的原因。

术前长期服用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)可影响血小板聚集,增加出血风险。度洛西汀属于 SNRI,对 CYP2D6 有中度抑制作用,也有增加出血的潜在风险^[16]。度洛西汀是否影响围术期出血尚不明确。有患者单次服用度洛西汀 60 mg 出现国际标准化比值(international normalized ratio, INR)降低,且在停用度洛西汀 3 周后 INR 值仍低;也有患者服用度洛西汀导致 INR 值升高。但 Knadler 等^[15] 一项涉及 60 例健康志愿者的随机对照研究表明,与单用华法林比较,每天服用 1 次度洛西汀 60 mg 或 120 mg 达 14 d,并不明显影响受试者 INR 值。Smith 等^[16] 大样本回顾性研究纳入心肺转流下心脏手术患者,通过倾向性评分匹配,结果表明围术期 SSRI/SNRI 的使用并不增加心脏手术患者出血、输血风险。度洛西汀用于术后镇痛的研究中,仅有两项分别纳入 63、77 例妇科手术患者的研究报道术中出血量,两项研究均为短期用药方案,仅术前 2 h 及术后 24 h 分别服用 60 mg 度洛西汀,结果表明度洛西汀不影响术中出血量^[17-18]。Koh 等^[13] 研究表明,度洛西汀对全膝关节置换术后引流量无明显影响。大部分研究未关注度洛西汀对术后引流量的影响。若延长术前用药时间或用于不同手术类型,是否增加围术期出血,需进一步研究探索。

度洛西汀常见的不良反应包括血压升高、失眠、头痛、嗜睡、晕眩、易激惹、恶心、食欲缺乏、口干、便秘、乏力、瘙痒等。现有研究中,仅少数提示度洛西汀可能增加围术期不良反应。如 Govil 等^[19] 研究中腰椎椎管狭窄手术后 7 d 度洛西汀组口干、恶心呕吐发生率明显升高;Mantay 等^[20] 研究中度洛西汀增加乳腺切除术后口干、眩晕发生率。但 De Oliveira Filho 等^[1] 研究表明,围术期应用度洛西汀不增加瘙痒、嗜睡、头痛、眩晕等不良反应并可能减少术后恶心呕吐发生。YaDeau 等^[12] 研究表明,服药时间至术后 2 周且并无缓慢减量停药过程也不增加相关不良反应。在部分用药疗程较长的研究^[13,19-20] 中,联合使用曲马多用于术后镇痛,也未发现严重不良反应。遗憾的是,这些研究并未关注术中高血压、心动过缓等事件,大多数研究也未关注麻醉苏醒期不良反应。

现有研究局限性

度洛西汀用于手术患者主要集中在骨科领域术后镇痛(包括膝关节置换术、髋关节手术、腰椎间盘修复术、腰椎脊柱融合术等),少数用于为妇科腹腔镜或开腹子宫切除术以及乳腺切除术。不同手术创伤程度不同,患者特点亦有所不同,度洛西汀能否广泛应用于各类手术患者,还需进一步研究证实。此外,部分患者因慢性疼痛等原因易合并焦虑、抑郁状态,特殊群体中术前焦虑、抑郁评分异常的患者可高达 40% 左右^[21]。另外,全麻、女性患者术前更容易焦虑^[22]。但现有研究大多排除了术前焦虑抑郁患者,若度洛西汀用于此类患者,可能增加获益。

度洛西汀用于手术患者的方案也需进一步探索优化。现有研究中,用药方案各不相同,得出结论也不尽相同。Kassim 等^[10] 研究表明,术前单次服用度洛西汀 60 mg 即可减轻术后 6 h 内疼痛,降低术后 2 h 血浆皮质醇水平。而 Koh 等^[13] 研究中患者术前 1 晚至术后 6 周每日服用度洛西汀 30 mg,但受试组术后 1 周内的静息、活动时及夜间 VAS 疼痛评分与对照组差异无统计学意义,术后 2、6、12 周受试组各项疼痛评分才明显低于对照组,情绪、生理功能状态也优于对照组。目前证据尚无法确定围术期使用度洛西汀可使患者临床获益^[1-2]。据现有研究结果,适当延长术前用药时间,增加用药剂量是否增加术后早期镇痛疗效,尚待验证。

现有研究多为短期用药方案,术前用药时间极短,对度洛西汀可能导致的术中及麻醉苏醒期不良反应关注度稍显不足。此类研究并未关注术中高血压、心动过缓等不良反应,仅两项小样本研究^[17-18] 关注术中出血量,提示手术前后分别单次服用度洛西汀 60 mg,不影响术中出血量。若延长术前用药时间,应该提高术中、术后早期不良反应关注度。

小 结

度洛西汀可通过多种机制发挥镇痛作用。术前短期服用度洛西汀并不增加严重不良事件的发生,其可安全地用于术后镇痛。结合其药理作用,若度洛西汀用于术前合并焦

虑、抑郁状态的患者,可能使患者进一步获益。但度洛西汀能否广泛应用于各类手术患者、最优用药方案,未来还需进一步研究探索,同时需关注术中、麻醉苏醒期度洛西汀相关不良反应。

参 考 文 献

- [1] de Oliveira Filho GR, Kammer RS, Dos Santos HC. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Anesth*, 2020, 63: 109785.
- [2] Zorrilla-Vaca A, Stone A, Caballero-Lozada AF, et al. Perioperative duloxetine for acute postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*, 2019.
- [3] Kotecha P, Sahai A, Malde S. Use of duloxetine for postprostatectomy stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(3): 618-628.
- [4] Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. *Eur Urol*, 2007, 51(6): 1559-1564.
- [5] Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline. *J Neurosci*, 2018, 38(46): 9934-9954.
- [6] Wang CF, Russell G, Wang SY, et al. R-duloxetine and N-methyl duloxetine as novel analgesics against experimental postincisional pain. *Anesth Analg*, 2016, 122(3): 719-729.
- [7] Weng C, Xu J, Wang Q, et al. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(6): 721-734.
- [8] Sun YH, Li HS, Zhu C, et al. The analgesia effect of duloxetine on post-operative pain via intrathecal or intraperitoneal administration. *Neurosci Lett*, 2014, 568: 6-11.
- [9] Ito S, Suto T, Saito S, et al. Repeated administration of duloxetine suppresses neuropathic pain by accumulating effects of norepinephrine in the spinal cord. *Anesth Analg*, 2018, 126(1): 298-307.
- [10] Kassim DY, Esmat IM, Elgendy MA. Impact of duloxetine and dexamethasone for improving postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: a randomized clinical trial. *Saudi J Anesth*, 2018, 12(1): 95-102.
- [11] El-Beahry MS, El-Hawary SI, El-Sheikh NA, et al. Efficacy of duloxetine on the duration of spinal anesthesia and acute postoperative pain after hip surgery prospective randomized controlled study. *Med J Cairo Univ*, 2019, 87(5): 3535-3540.
- [12] YaDeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, et al. Duloxetine and subacute pain after knee arthroplasty when added to a multimodal analgesic regimen: a randomized, placebo-controlled, triple-blinded trial. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 561-572.
- [13] Koh IJ, Kim MS, Sohn S, et al. Duloxetine reduces pain and improves quality of recovery following total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: a prospective, randomized controlled study. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 101(1): 64-73.
- [14] Nasr D. Efficacy of perioperative duloxetine on acute and chronic postmastectomy pain. *Ain-Shams J Anaesth*, 2014, 7(2): 129.
- [15] Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 281-294.
- [16] Smith MM, Smith BB, Lahr BD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors are not associated with bleeding or transfusion in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 2018, 126(6): 1859-1866.
- [17] Takmaz O, Bastu E, Ozbasli E, et al. Perioperative duloxetine for pain management after laparoscopic hysterectomy: a randomized placebo-controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(3): 665-672.
- [18] Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros AC, Neves SP, et al. Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, doubleblinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 98-104.
- [19] Govil N, Parag K, Arora P, et al. Perioperative duloxetine as part of a multimodal analgesia regime reduces postoperative pain in lumbar canal stenosis surgery: a randomized, triple blind, and placebo-controlled trial. *Korean J Pain*, 2020, 33(1): 40-47.
- [20] Mantay A, Pasuthamchat K, Pukwilai S. Efficacy of perioperative administration of duloxetine for prevention of post-mastectomy pain syndrome. *Thai J Anesthesiol*, 2016, 42(4): 279-290.
- [21] Jones AR, Al-Naseer S, Bodger O, et al. Does pre-operative anxiety and/or depression affect patient outcome after primary knee replacement arthroplasty. *Knee*, 2018, 25(6): 1238-1246.
- [22] Celik F, Edipoglu IS. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 41.

(收稿日期:2020-10-14)