

# Progress in the Perioperative Use of Esketamine

Shihong Li Qingbao Li Deli Zhang\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Ketamine is an intravenous anaesthetic drug, while esketamine is its pure dextro isomer. It acts as a more potent N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. As a new type of anaesthetic analgesic, this drug has stronger sedative and analgesic effects and fewer adverse effects than ketamine. It also has less respiratory depression, faster elimination in vivo, and a clear antidepressant effect. It is widely used in the disciplines of surgical anaesthesia, pain management, psychiatric disorders, and the diagnosis and treatment of acute and critical illnesses. The objective of this article is to examine the pharmacological properties of esketamine, its perioperative anaesthetic applications, and its common adverse effects, in order to provide a comprehensive understanding of the perioperative use of this versatile drug.

## Keywords

Esketamine; anesthesia; perioperative period

# 艾司氯胺酮围术期应用进展

李世宏 李庆宝 张德利\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

氯胺酮是一款经典静脉麻醉药物, 艾司氯胺酮是氯胺酮的纯右旋异构体, 是一种更有效的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。作为一种新型的麻醉镇痛药, 其具有比氯胺酮更强的镇静和镇痛作用和更少的不良反应的特点, 且呼吸抑制较轻, 体内消除更快, 抗抑郁作用明确, 广泛应用于手术麻醉, 疼痛管理, 精神疾病和急危重症诊疗等学科。论文旨在综述艾司氯胺酮的药理学特性、围术期麻醉应用以及其常见不良反应, 以便提供对这种多功能药物的围术期应用更深入的理解。

## 关键词

艾司氯胺酮; 麻醉; 围术期

## 1 引言

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体<sup>[1]</sup>, 相比于氯胺酮, 艾司氯胺酮是一种更有效的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 艾司氯胺酮对NMDA受体的苯环利定位点有更大的亲和力<sup>[2,3]</sup>。艾司氯胺酮催眠和止痛效果是氯胺酮的2倍, 且更少产生精神不良反应<sup>[2,4]</sup>。艾司氯胺酮自2019年在中国上市以来, 因为其更强的镇痛镇静作用, 及其抗抑郁作用, 有多种给药途径, 越来越多地应用于临床麻醉, 疼痛管理, 精神疾病以及重症患者的诊疗。艾司氯胺酮因为其镇痛效果强, 起效迅速, 消除时间短, 更小的呼吸抑制, 维持血流动力学的稳定, 且在短小手术, 小儿手术以及烧伤患者手术的麻醉中, 优势明显, 被广泛应用于手术麻醉的镇静和

镇痛<sup>[5-7]</sup>。论文旨在总结艾司氯胺酮围术期应用进展, 以期为其临床应用和研究提供参考。

## 2 艾司氯胺酮的药理机制

艾司氯胺酮是一种更有效的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂, 其对NMDA受体的亲和力受体的亲和性是左旋氯胺酮的3~4倍, 镇痛效果是氯胺酮的2~2.5倍<sup>[1]</sup>, 其药理作用位点与氯胺酮基本一致。在麻醉中, NMDA受体也在镇静、镇痛和遗忘中发挥重要作用<sup>[8]</sup>, s-氯胺酮作为NMDA受体拮抗剂, 其麻醉镇痛作用与NMDA受体的这些功能密切相关。经典的阿片受体包括 $\mu$ 、 $\delta$ 和 $\kappa$ 受体, 早在1999年, Hirota等人就发现氯胺酮与这三种类型的阿片受体相互作用, s-氯胺酮对 $\mu$ 和 $\kappa$ 受体的作用比r-氯胺酮强2~3倍; 这种对 $\mu$ 和 $\kappa$ 受体的效力可能是s-氯胺酮具有更强镇痛效力的原因<sup>[9]</sup>。但虽然 $\kappa$ 受体不参与s-氯胺酮的镇痛过程, 但它们似乎与这些过程产生的精神副作用有关。原因是s-氯胺酮产生与 $\kappa$ 受体激动剂类似的解离和致幻作用, 而 $\kappa$ 受体拮抗剂可部分阻断此类精神症状<sup>[10,11]</sup>。艾司

【作者简介】李世宏(1993-), 男, 中国河北石家庄人, 在读硕士, 从事临床麻醉研究。

【通信作者】张德利(1979-), 男, 中国吉林松原人, 硕士, 副主任医师, 从事临床麻醉研究。

氯胺酮的交感兴奋作用与两个方面有关：①艾司氯胺酮阻断脑干副交感神经元钠通道，抑制副交感神经活动；②艾司氯胺酮抑制 NO 释放并增强交感神经活动<sup>[12,13]</sup>。交感神经激活可增加体内去甲肾上腺素和儿茶酚胺水平，导致心率和血压升高、心排量增加和支气管舒张。

### 3 围术期应用

①麻醉的诱导和维持：艾司氯胺酮复合用于全身麻醉时，可以减少其他镇静或镇痛药物的用量，从而减轻血流动力学波动、降低呼吸抑制发生率，提高麻醉安全性。用于全身麻醉诱导和维持时，静脉注射诱导剂量 0.5~1.0mg/kg，维持剂量不超 0.3mg/kg/h，可酌情减少丙泊酚、咪达唑仑或阿片类药物的剂量，以加快全身麻醉复苏<sup>[14,15]</sup>。丙泊酚复合艾司氯胺酮进行全麻诱导，可改善血流动力学，减少其他麻醉药物及血管活性药物的应用，其中艾司氯胺酮 0.25mg/kg 复合丙泊酚麻醉诱导，呼吸循环影响小且无不良反应<sup>[16]</sup>。甲状腺切除手术结束前 30min 静脉注射 0.25mg/kg 艾司氯胺酮，低剂量艾司氯胺酮能显著降低甲状腺切除术后苏醒期拔管时的呛咳反应，降低术后渗血量，且无严重不良反应<sup>[17]</sup>。有研究将艾司氯胺酮用于腹腔镜妇科手术的围术期镇痛，与应用阿片类镇痛药对比，减轻了术后的免疫功能抑制及炎症反应<sup>[18]</sup>。

②门诊和日间等短小手术：艾司氯胺酮是唯一具有镇痛作用的静脉麻醉药，单独使用艾司氯胺酮可以完成部分短小手术麻醉，建议用法为静脉注射诱导剂量 0.5~1.0mg/kg，给药时间持续 30~60s；通常单次用药即可满足短小手术的需要，如果手术时间延长，可追加一半的诱导剂量或以 0.5~3.0 mg/kg/h 的输注速度维持<sup>[14]</sup>。艾司氯胺酮与丙泊酚、瑞马唑仑等镇静药物复合使用有助于血流动力学稳定，减少呼吸抑制，提高麻醉的安全。艾司氯胺酮 0.25-0.5mg/kg 复合丙泊酚应用于无痛胃肠镜，无痛人流等短小手术和检查，对患者血流动力学及呼吸影响较小，苏醒时间较短<sup>[19-22]</sup>。

③小儿手术：相较于小儿术前常用镇静药物咪达唑仑，术前静脉注射 0.5mg/kg 艾司氯胺酮，镇静效果明显，起效迅速，且呼吸抑制较小<sup>[23]</sup>。有研究表明麻醉诱导前给予艾司氯胺酮 0.25mg/kg 能够有效预防小儿斜视矫正术后苏醒期躁动的发生，有利于术后恢复<sup>[17]</sup>。在小儿包皮环切手术中，静脉给予艾司氯胺酮 1mg/kg 复合骶管麻醉，能明显减少术中体动及低氧血症的发生，且减轻术后疼痛，躁动<sup>[24]</sup>。

④区域麻醉的辅助：实施区域麻醉时，静脉应用艾司氯胺酮可减少区域麻醉药物用量，降低追加辅助镇痛药的比例及其引起呼吸抑制、恶心呕吐的发生率，并维持血流动力学的稳定<sup>[14,15]</sup>。有研究用艾司氯胺酮辅助股神经阻滞的麻醉方式应用于膝关节镜手术，相比对照组用舒芬太尼辅助股神经阻滞，观察组呼吸抑制发生率及术中追加镇痛药的比例小

于对照组，呼吸循环稳定，不良反应少，可安全应用于临床<sup>[6]</sup>。臂丛神经阻滞老年手术患者经静脉给予 0.5mg/kg 的艾司氯胺酮预处理，能够提供良好的镇痛效果，对循环呼吸影响较小，能够有效降低炎症水平和不良反应的发生率<sup>[25]</sup>。有研究将艾司氯胺酮复合罗哌卡因用于超声引导锁骨上臂丛神经阻滞，艾司氯胺酮组使用 0.125mg/kg 艾司氯胺酮复合 0.3% 罗哌卡因 25mL。对照组罗哌卡因组使用 0.3% 罗哌卡因 25mL，结果表明艾司氯胺酮复合罗哌卡因用于超声引导锁骨上臂丛神经阻滞，能缩短阻滞起效时间，延长阻滞持续时间，减少术后镇痛药物使用，提高镇痛满意度<sup>[26]</sup>。对于椎管内麻醉的患者，复合静脉注射艾司氯胺酮 0.15mg/kg 可以减少椎管内局麻药的用量，同时延长镇痛时间，减轻内脏牵拉痛<sup>[14,27]</sup>。

⑤术后镇痛：艾司氯胺酮应用于术后镇痛，可有效减少阿片类药物消耗，降低炎症应激水平，减少恶心呕吐的发生率<sup>[28]</sup>。腹腔镜妇科手术患者麻醉诱导前 30min 静脉注射艾司氯胺酮 0.25mg/kg 可有效地抑制瑞芬太尼复合麻醉诱发的术后痛觉过敏，延长术后镇痛药首次使用时间及减少患者术后镇痛药使用量<sup>[29]</sup>。艾司氯胺酮与阿片类药物复合型 PCA 镇痛时艾司氯胺酮背景输注剂量为 0.05~0.10mg/kg/h<sup>[14]</sup>。艾司氯胺酮 (0.01mg/kg/h) 作为 PCIA 辅助用药可显著降低剖宫产后术后抑郁症的发生率，缓解剖宫产后 48h 内疼痛，且不增加不良反应发生率<sup>[30]</sup>。

### 4 艾司氯胺酮不良反应

艾司氯胺酮可引起精神方面不良反应，其中最常见不良反应是恶心、分离、头晕、眩晕和头痛，但这些不良反应通常被丙泊酚咪达唑仑所抑制，且由于氯胺酮的剂量依赖性副作用，小剂量的艾司氯胺酮可以减少麻醉副反应的发生<sup>[1,14,31]</sup>。艾司氯胺酮可引起儿茶酚胺释放，进而导致血压升高、心率加快，增加心肌耗耗<sup>[14]</sup>。应用艾司氯胺酮可能使呼吸道分泌物增加，应提前应用抗胆碱药物，并及时吸分泌物。艾司氯胺酮复合右美托咪定滴鼻可能导致恶心呕吐，且与使用剂量有关<sup>[32]</sup>。

### 5 结语

艾司氯胺酮作为一种新型的麻醉镇痛药，其镇痛镇静效果明显，体内清除率高，呼吸抑制作用较轻，抗抑郁作用明确，在麻醉诱导、维持以及辅助镇痛方面有较大优势，随着研究深入必将拥有更加广阔的应用。

### 参考文献

- [1] Wang J, Huang J, Yang S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 4135.
- [2] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms

- [J]. *Pharmacological Reviews*, 2018,70(3):621.
- [3] Kohrs R, Durieux M E. Ketamine: teaching an old drug new tricks [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 1998,87(5):1186.
- [4] Paul R, Schaaff N, Padberg F, et al. Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases [J]. *The World Journal of Biological Psychiatry : the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 2009,10 (3):241.
- [5] 王晋,陆文博,杜津.艾司氯胺酮用于缓解小儿骨折术后应激反应的临床研究[J].*浙江创伤外科*,2022,27(1):30.
- [6] 于沙双,马传根,侯婷婷.艾司氯胺酮辅助股神经阻滞在膝关节镜手术中的应用[J].*河南大学学报(医学版)*,2021,40(6):411.
- [7] 张乃心,张晓曦,董良.颈部瘢痕挛缩患者艾司氯胺酮和舒芬太尼辅助可视软性喉镜清醒插管一例[J].*海南医学*,2021,32(15):2035.
- [8] Petrenko A B, Yamakura T, Sakimura K, et al. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014,723:29.
- [9] Hirota K, Okawa H, Appadu B L, et al. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells [J]. *Anesthesiology*, 1999,90 (1):174.
- [10] Nemeth C L, Paine T A, Rittiner J E, et al. Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2010,210(2):263.
- [11] MacLean K A, Johnson M W, Reissig C J, et al. Dose-related effects of salvinorin A in humans: dissociative, hallucinogenic, and memory effects [J]. *Psychopharmacology*, 2013,226 (2):381.
- [12] Okamoto H, Hoka S, Kawasaki T, et al. L-arginine attenuates ketamine-induced increase in renal sympathetic nerve activity [J]. *Anesthesiology*, 1994,81(1):137.
- [13] Irnaten M, Wang J, Chang K S K, et al. Ketamine inhibits sodium currents in identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus [J]. *Anesthesiology*, 2002,96(3):659.
- [14] 艾司氯胺酮临床应用专家指导意见专家组.艾司氯胺酮临床应用专家指导意见[J].*国际麻醉学与复苏杂志*,2023,44(8):785.
- [15] Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms [J]. *Pharmacological Reports: PR*, 2021,73(2):323.
- [16] 姚婧,蔡英敏,郑娟.不同剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚用于全麻诱导气管插管的比较[J].*临床麻醉学杂志*,2023,39(10):1111.
- [17] 王晶晶,张伟,金楠.艾司氯胺酮对小儿斜视矫正术全身麻醉苏醒期躁动和术后恢复的影响[J].*临床与病理杂志*,2023,43(3):508.
- [18] 王亭,路瑶,郭庆宏.艾司氯胺酮与阿片类镇痛药对妇科腹腔镜手术患者术后细胞免疫功能影响的比较[J].*中华麻醉学杂志*,2021,41(11):1321.
- [19] 张宁丽,周臣,思永玉.艾司氯胺酮复合丙泊酚在无无痛人流术中的应用[J].*昆明医科大学学报*,2023,44(5):102.
- [20] 马苒苒,王晓艳,王燕.艾司氯胺酮在无痛苦人工流产术中的临床应用[J].*安徽医学*,2023,44(2):147.
- [21] 杨航,陆方舟,袁鹏.艾司氯胺酮复合不同剂量丙泊酚在无无痛人流术中的应用分析[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2023,43(10):1407.
- [22] 肖小青,程善飞,黄娟娟.艾司氯胺酮联合丙泊酚在无痛苦胃肠镜中的麻醉效果[J].*中国乡村医药*,2023,30(17):28.
- [23] 刘杰,姜丽华,董正华.艾司氯胺酮在小儿胃肠镜检查中麻醉效果分析[J].*新疆医学*,2023,53(7):836.
- [24] 张登程.艾司氯胺酮复合骶管麻醉在小儿包皮环切术中的应用分析[J].*北方药学*,2023,20(10):95.
- [25] 孙艳,霍文文,金晓菲.艾司氯胺酮预处理对臂丛神经阻滞老年手术患者术后疼痛循环呼吸及炎症因子的影响[J].*中华老年医学杂志*,2021,40(12):1546.
- [26] 香效明,梁葵娣,冯书文.艾司氯胺酮复合罗哌卡因用于超声引导锁骨上臂丛神经阻滞的效果[J].*现代养生*,2023,23(5):341.
- [27] Zhang X, Wang J, An X-H, et al. Optimum dose of spinal ropivacaine with or without single intravenous bolus of S-ketamine during elective cesarean delivery: a randomized, double-blind, sequential dose-finding study [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2021,21(1):746.
- [28] 周瑰艳,刘咏春,卢锡华.艾司氯胺酮对胸腔镜肺叶切除术后疼痛及炎症应激的影响[J].*重庆医学*,2023,52(19):2924.
- [29] 付宝军,姜静静,黄玉琼.腹腔镜妇科手术患者超前注射艾司氯胺酮镇痛对瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的影响[J].*广西医学*,2021,43(24):2907.
- [30] Han Y, Li P, Miao M, et al. S-ketamine as an adjuvant in patient-controlled intravenous analgesia for preventing postpartum depression: a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiology*, 2022,22(1):49.
- [31] Bozymski K M, Crouse E L, Titus-Lay E N, et al. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression [J]. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2020,54(6):567.
- [32] 张玉凤,孙剑.艾司氯胺酮复合右美托咪定滴鼻用于患儿疝囊高位结扎术前镇静的效果[J].*临床麻醉学杂志*,2023,39(1):29.