

亚麻醉剂量的艾司氯胺酮用于术后镇痛的研究进展

尤锦涛¹ 张满和² 赵璇¹ 李同舟¹ 李梦涛³

(1.华北理工大学 2.唐山市工人医院 3.河北医科大学)

摘要：围术期术后疼痛的发生率居高不下，因为得不到有效控制和缓解，为病人的心理和生理带来了巨大的影响。因此，充分的术后镇痛是必要的。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋光学异构体，通过非竞争性拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体，发挥麻醉、镇痛和拟交感神经的特性。亚麻醉剂量的艾司氯胺酮既可减少围手术期阿片类药物的消耗，又可使患者的术后疼痛得到缓解，并减少不良反应的发生。本文就艾司氯胺酮在术后镇痛中应用的研究进展进行综述，为临床术后镇痛的合理用药提供参考。

关键词：术后镇痛 艾司氯胺酮 药理学 临床应用

Abstract: The incidence of perioperative postoperative pain is high, because can not be effectively controlled and relieved, for the patient's psychological and physiological brought a huge impact. Therefore, adequate postoperative analgesia is necessary. As a dextral optical isomer of ketamine, esketamine exerts anesthetic, analgesic and sympathetic properties by noncompetitive antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors. The subanesthetic dose of esketamine can not only reduce the perioperative opioid consumption, but also relieve the postoperative pain of patients and reduce the occurrence of adverse reactions. This article reviews the research progress of the application of esketamine in postoperative analgesia, so as to provide reference for the rational use of postoperative analgesia in clinical practice.

Key words: postoperative analgesia; esketamine; pharmacology; clinical application

引言

几十年来，虽然我们对于疼痛机制有了显著的认识和提高，但是术后疼痛仍然是我们需要面临的重要临床问题。术后镇痛的标准治疗药物阿片类药物在临床中被广泛应用，可长时间快速发挥镇痛作用，但其易引发多种不良反应，且大剂量用药易致急性耐受与痛觉过敏^[1]。目前，多模式镇痛得到广泛推广和认同，允许多种药物联合应用，以减少阿片类药物的用量，既能维持有效的镇痛效果，也能减少不良反应的发生。艾司氯胺酮作为非选择性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抑制剂和阿片受体抑制剂^[2]。亚麻醉剂量时可用于良好的术后镇痛且不良反应少，这使得它成为了一个良好的麻醉镇痛用药的选择，但由于在我国上市时间短，临床经验较少，现就艾司氯胺酮在药理学，术后镇痛的临床应用及不良反应的现有研究基础上予以综述。

1. 艾司氯胺酮的临床药理学

艾司氯胺酮是氯胺酮的纯右旋对映体，用于临床镇痛和麻醉。艾司氯胺酮的主要作用是通过对 N-甲基-D-天冬氨酸受体的非竞争性抑制介导，此外，也有几种离子通道介导的局部麻醉作用该化合物还与阿片类受体，单胺受体和腺苷受体相互作用^[3]。艾司氯胺酮是水溶性和脂溶性双性结构，可以方便地通过各种途径使用，同时能快速通过血脑屏障。其代谢是由肝微粒体酶介导的，通过肝脏生物转化，细胞色素 P450 (CYP) 3A4 是负责转化的主要酶，艾司氯胺酮及其代谢物与前述水溶性络合物发生羟基化和络合随尿液排出体外^[4]。

2. 艾司氯胺酮在术后镇痛中的临床应用

2.1 静脉镇痛

静脉输注艾司氯胺酮用于各种术后急性疼痛的治疗已经变得越来越普遍。在一项低剂量艾司氯胺酮输注作为剖宫产术“预防性”镇痛治疗的疗效研究^[5]表明，围手术期静脉给予艾司氯胺酮，可以更好地防止疼痛敏感，减少吗啡的总消耗量，且不良反应与对照组无显著差异，最重要的是剖宫产术给予艾司氯胺酮是安全的，不影响母乳喂养。Zhang 等^[6]进行了一项关于剖宫产术中用罗哌卡因腰麻与艾司氯胺酮单次静脉滴注的最佳剂量的探究，发现术后研究组罗哌卡因消耗量减少了 19.7%，VAS 评分低于对照组，PCIA 应用时间更长且术后下肢活动恢复时间更短。

艾司氯胺酮静脉自控镇痛(PCIA)在术后镇痛应用中最为广泛。吕帅国等^[7]的一项随机对照研究将 100 例行腹腔镜直结肠癌手术的患者分为艾司氯胺酮加舒芬太尼和舒芬太尼两组，结果表明艾司氯胺酮镇痛良好，术后下床活动时间和排气时间明显缩短，不良反应少且减少了阿片类药物用量。与我们的数据一致。

2.2 椎管内镇痛

艾司氯胺酮作为谷氨酸受体 NMDA 亚型的拮抗剂，由于 L-谷氨酸是中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质，阻断谷氨酸受体可以减少脊髓的传入刺激，从而阻断疼痛的传递。关于一项胸外科手术中持续硬膜外输注艾司氯胺酮术后镇痛的疗效研究^[8]表明，艾司氯胺酮组术中和术后镇痛药消耗均显著减少，术后镇痛效果比罗哌卡因要更好并且没有患者经历过拟精神药物的副作用。Weber 等^[9]开展的一项关于硬膜外输注布比卡因和艾司氯胺酮用于儿童术后镇痛的研究，结果显示后者显著延长了术后镇痛的持续时间，而且研究还显示了艾司氯胺酮在硬膜外间隙起到的局部镇痛的效果，而不是通过全身的效应来调节镇痛作用的。

2.3 鼻内喷雾镇痛

鼻腔内部血管丰富，对于药物的吸收迅速有效。适用于门诊镇痛，特别是在静脉注射困难的情况下。此外，可用于胃肠病学或肺病学或儿童用药前的短期干预。Riediger 等^[10]将 22 名脊柱手术患者分为鼻内艾司氯胺酮和咪达唑仑与标准吗啡患者自控镇痛(PCIA)两组进行了比较，发现与吗啡镇痛相比，艾司氯胺酮鼻内喷雾剂联合鼻内咪达唑仑在有效性、满意度、需求的数量以及不良事件的数量/严重程度方面与其相似。

2.4 关节腔内镇痛

关节腔内注射制剂用来镇痛的研究相对较少。在一项关节内注射两种不同剂量艾司氯胺酮与对照组生理盐水作比较来观察全膝关节置换术后患者的镇痛效果的研究中^[11]，结果显示了低剂量制剂减轻疼痛评分的最佳趋势，也证明了艾司氯胺酮在较低剂量下通过关节内途径获得更好效果的可能性。

2.5 不良反应

艾司氯胺酮常见的中枢不良反应为头晕、头痛、乏力和精神障碍；瘙痒或荨麻疹；恶心、呕吐^[12]。也可能出现心动过速，血压升高，心输出量增加的现象。因此例如恶性高血压，甲状腺功能亢进，严重心血管疾病等此类患者应慎用此药。艾司氯胺酮的其他潜在副作用包括多涎、反射亢进、肌张力增高、一过性阵挛、眼压升高；拟精神反应包括躁动、谵妄、精神分裂症样症状和妄想症^[13]。

3. 小结

艾司氯胺酮是一种全身麻醉药，已被证实主要作用于 NMDA 受体和阿片类受体产生术后镇痛作用，由于其独特的药理学特性，亚麻醉剂量的艾司氯胺酮用于术后镇痛既可以减少阿片类药物用量，提高病人的舒适度和术后恢复时间，又减少了不良反应的发生。同时需要注意的是艾司氯胺酮也存在滥用和误用的风险，因此在使

(下转第 119 页)

(上接第 104 页)

用过程中应该合理的规范化用药,降低意外发生的风险。由于艾司氯胺酮在我国上市时间短,临床经验相对较少,希望将来可以通过更加深入的大样本,多样式的研究,去探索最佳给药的方式、时间和剂量,从而提高患者的满意度。

参考文献

- [1] 李峰,沈通桃. 围术期非阿片类镇痛药的应用进展[J]. 系统医学, 2021, 6(2): 195-198.
- [2] Ng J., Rosenblat J.D., Lui L.M.W. et al. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review[J]. *J. Affect. Disord.*, 2021, 293(1573-2517 (Electronic)): 285-294.
- [3] Trimmel H., Helbok R., Staudinger T. et al. S(+)-ketamine : Current trends in emergency and intensive care medicine[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9-10): 356-366.
- [4] Fanta S., Kinnunen M., Backman J. et al. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing[J]. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2015, 71(4): 441-447.
- [5] Suppa E., Valente A., Catarci S. A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects[J]. *Minerva Anesthesiol.*, 2012, 78(7): 774-781.
- [6] 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 Childbirth*, 2021, 21(1): 746.
- [7] 吕帅国, 卢锡华, 孙亚林 et al. 右旋氯胺酮复合舒芬太尼自控静脉镇痛对腹腔镜直肠癌根治术老年患者术后早期康复的影响[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(39): 3238-3243.
- [8] Feltracco P., Barbieri S., Rizzi S. et al. Brief report: perioperative analgesic efficacy and plasma concentrations of S+ -ketamine in continuous epidural infusion during thoracic surgery[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(6): 1371-1375.
- [9] Weber F., Wulf H. Caudal bupivacaine and s(+)-ketamine for postoperative analgesia in children[J]. *Paediatr. Anaesth.*, 2003, 13(3): 244-248.
- [10] Riediger C., Haschke M., Bitter C. et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study[J]. *J Pain Res*, 2015, 8: 87-94.
- [11] Guaró Sobrinho H., Garcia J.B.S., Vasconcelos J.W. et al. Analgesic Efficacy of the Intra-articular Administration of S(+)-Ketamine in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty[J]. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2012, 62(5): 665-675.
- [12] 康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛 et al. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(5): 470-476.
- [13] Gautam C.S., Mahajan S.S., Sharma J. et al. Repurposing Potential of Ketamine: Opportunities and Challenges[J]. *Indian J. Psychol. Med.*, 2020, 42(1): 22-29.

第一作者简介: 尤锦涛 性别: 男 学历: 硕士 研究方向: 术后镇痛

通讯作者: 姓名: 张满和 性别: 男 学历: 博士 研究方向: 小儿麻醉 老年麻醉 介入麻醉 主任医师 硕士生导师