

瑞马唑仑用于短时间手术镇静中有效性和安全性的研究

吴馨婷^{1*}, 闫锦威¹, 杨靖梅¹, 王学军^{2#}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海红十字医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

随着现代麻醉技术的革新及加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念的深入, 临床短小手术日益增多, 选择合适的镇静药物是保证手术有效性和安全性的关键。然而, 并没有研究能证实哪一种镇静药物具备应用于短小手术的绝对优势。瑞马唑仑是一种新型的超短效苯二氮卓类镇静药物, 作用时间短于咪达唑仑和丙泊酚, 并且对血流动力学及呼吸的影响较小。目前, 它有望成为一种被广泛应用于程序性镇静的超短效药物。本文就瑞马唑仑的药物特点、药代动力学类型、与传统镇静药物对比的优势、对心电图的影响、在短小内镜检查中的应用方面进行综述, 为其更好的应用于临床提供理论支持。

关键词

镇静, 丙泊酚, 咪达唑仑, 瑞马唑仑

Efficacy and Safety Profile of Remimazolam for Sedation in Short Surgical Procedures

Xinting Wu^{1*}, Jinwei Yan¹, Jingmei Yang¹, Xuejun Wang^{2#}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

With the innovation of modern anesthesia technology and the deepening of the concept of En-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 吴馨婷, 闫锦威, 杨靖梅, 王学军. 瑞马唑仑用于短时间手术镇静中有效性和安全性的研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4783-4787. DOI: 10.12677/acm.2022.125694

hanced Recovery after Surgery (ERAS), clinical short surgery is increasing, and the selection of appropriate sedatives is the key to ensure the effectiveness and safety of surgery. However, no study has proved which sedative has absolute advantage in short surgery. Remimazolam is a new type of ultra short acting benzodiazepine. Duration is shorter than midazolam and propofol, and less effect on the hemodynamics and breathing. Currently, it is expected to become a widely used ultra short-acting drug in procedural sedation. This article mainly reviews progress in Remimazolam's mechanism of action, pharmacokinetics, advantages of remimazolam vs conventional sedatives. Effects on electroencephalography and application in short endoscopy provide theoretical basis for clinical application.

Keywords

Sedation, Propofol, Midazolam, Remimazolam

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 药物特点

瑞马唑仑是一种新型的超短效苯二氮卓类镇静药物,作用时间比同类药物短。其药理作用与咪达唑仑相似,瑞马唑仑通过增强 γ -氨基丁酸 A (GABAA)受体的活性,诱导细胞膜超极化,通过增加氯离子内流抑制神经活动,从而引起机体产生镇静、遗忘等作用[1]。在代谢途径上不同于咪达唑仑,咪达唑仑在肝脏和肠道内进行代谢,主要通过细胞色素 P-450 CYP3A4 酶系统代谢为 α -羟基咪达唑仑后与葡萄糖醛酸结合[2]。瑞马唑仑被非特异性组织酯酶(主要是肝脏羧酸酯酶)迅速广泛代谢为一种药理上无活性的羧酸代谢物(CNS 7054) [3] [4]。此外,咪达唑仑的代谢物 α -羟基咪达唑仑的镇静作用是咪达唑仑的 1/8,而瑞马唑仑的代谢物 CNS7054 的镇静作用是瑞马唑仑的 1/400,两者代谢途径、代谢产物、药代动力学特征的差异表明瑞马唑仑起效迅速,恢复迅速[5]。苯二氮卓类拮抗药氟马西尼可有效的逆转瑞马唑仑产生的镇静作用[4],与丙泊酚相比,具有拮抗剂是瑞马唑仑的优势。

2. 药代动力学类型

一项比较单次静脉注射咪达唑仑和瑞马唑仑的研究报道[5],瑞马唑仑清除率高,分布体积小,半衰期短并表现出剂量依赖性的镇静作用,在给药后 60 秒内开始镇静。当给予瑞马唑仑的剂量为 0.075 mg/kg 和 0.25 mg/kg 时,镇静时间分别为 8 min 和 40 min,给药后未见呼吸抑制或低血压。

Schuttler 等人对 20 名健康男性志愿者连续静脉滴注瑞马唑仑的药代动力学进行了研究[6]:开始时以 5 mg/min 的速度输注 5 min 后以 3 mg/min 的速度输注 15 min 最后以 1 mg/min 的速度输注 15 min,以三室模型来描述药代动力学。瑞马唑仑表现出更高的清除率[(1.15 ± 0.12) L/min],较小的稳态分布体积[(35.4 ± 4.2) L]和较短的终末半衰期[(70 ± 10) min]。使用本研究获得的药代动力学参数计算出的时-量相关半衰期最短为 6.8 ± 2.4 min。在研究期间,志愿者平均血压下降 24%,心率增加 28%,在整个研究过程中保留自主呼吸。此研究结果显示,瑞马唑仑起效快,恢复快,对血流动力学影响小。

3. 瑞马唑仑与传统镇静剂对比的优势

与咪达唑仑相比瑞马唑仑的作用时间更短,因此它能更好地调节镇静水平。但是,由于其作用时间短,可能需要根据程序性镇静的时间追加剂量以延长镇静时间。咪达唑仑的时-量半衰期会随着给药时

间延长[7],从而显著延长咪达唑仑的镇静作用时间,导致患者苏醒延迟的几率增加并可能发生呼吸抑制。相反,瑞马唑仑的时-量半衰期并不受输注时间的影响[5]。因此,瑞马唑仑在持续输注时并不会出现苏醒延迟。

与丙泊酚相比瑞马唑仑麻醉引起的注射痛更轻,其他不良事件的发生率也更低。在一项单中心、单盲、随机、平行组试验中比较了瑞马唑仑与丙泊酚在全身麻醉中的有效性和安全性[8]。瑞马唑仑组的术中低血压率(22%)低于丙泊酚组(49%),两者的时-量半衰期几乎相同。因此,麻醉后的苏醒时间几乎相同。然而,氟马西尼可快速逆转瑞马唑仑的镇静作用是其特异优势。综上所述,有理由认为在全身麻醉中瑞马唑仑优于丙泊酚。Zhang [9]等人比较了瑞马唑仑和丙泊酚在宫腔镜检查患者中有效性和安全性。瑞马唑仑的诱导剂量为 0.2 mg/kg,维持剂量为 1 mg/kg/h。丙泊酚的诱导剂量为 1.5~2 mg/kg,维持剂量为 3~6 mg/kg/h,并在丙泊酚或瑞马唑仑诱导后注射瑞芬太尼。目的是使观察者的改良警觉/镇静评分(modified observer's assessment of alertness/sedation score, MOAA/S) ≤ 2 。研究发现瑞马唑仑(2.4%)的注射痛发生率远低于丙泊酚(80.5%)。其他不良事件的发生率如:低氧、心动过缓和低血压在瑞马唑仑组发生率更低,提示在宫腔镜检查中,瑞马唑仑相对于丙泊酚是更有利于患者安全的镇静药物。

4. 对脑电图的影响

随着现代麻醉学的发展及麻醉水平的提高,麻醉深度评估得到了越来越多的关注。它与患者围术期的安全和预后直接相关[10]。大量研究证实,脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)是当前一个非常可靠的被应用于麻醉深度的监测指标,在全身麻醉深度监测中受到了很高的关注并展开了一系列研究[11]。

Eisenried A. [12]等研究监测了瑞马唑仑血药浓度、MOAA/S 评分和 BIS 之间的关系,并观察到血液中瑞马唑仑浓度的增加与 MOAA/S 评分和 BIS 的降低相关,提示 BIS 是判断瑞马唑仑镇静作用的一个有用指标。并且研究发现[12] [13]在注射瑞马唑仑过程中,脑电图的变化主要表现为 β 频带的增加和 δ 频带的增加,这种变化可以通过计算 BIS 的 β 比来评估。因此, BIS 是一个有用的指标来衡量瑞马唑仑诱导的镇静程度。

5. 在内镜检查术中的应用

在 Borkett [14]等人进行的一项随机双盲研究中,将进行上消化道内镜检查的患者随机分为咪达唑仑组或瑞马唑仑组。在这项研究中,研究人员观察到,咪达唑仑的镇静起效作用时间为 5 min,而瑞马唑仑的起效作用时间仅为 1.5~2.5 min。总之,研究发现接受上消化道内镜检查镜的患者使用剂量为 0.10~0.20 mg/kg 的瑞马唑仑可以产生很好的镇静效果,并且没有任何不良事件发生。Chen [15]等人进行了另一项研究,在接受结肠镜检查的患者中观察了瑞马唑仑相对于丙泊酚的有效性和安全性。在这项双盲、随机、主动对照试验中,384 例患者被随机分为瑞马唑仑组或丙泊酚组。研究认为,瑞马唑仑的疗效不劣于丙泊酚,且瑞马唑仑组的不良事件发生率较丙泊酚组明显降低。同样,Chen [16]等人进行的另一项研究也评估了接受胃肠道内镜检查的患者使用瑞马唑仑的情况。在这项研究中,共有 384 名计划接受内镜检查的患者被随机分配为瑞马唑仑治疗组或丙泊酚治疗组。该研究的结论是,与丙泊酚相比瑞马唑仑在镇静后恢复更快,而且低血压和呼吸抑制等不良事件的发生率更低。另一项由 Pastis [17]等人进行的研究观察了在支气管软镜检查中使用瑞马唑仑镇静的有效性和安全性。在这项研究中,将瑞马唑仑与安慰剂和咪达唑仑进行了比较。该研究的结论是,瑞马唑仑组成功率为(80.6%),而咪达唑仑组的成功率为(32.9%)。总的来说,瑞马唑仑组的支气管镜检查开始时间更快,停药后达到完全警觉的时间更短,且瑞马唑仑组的神经精神功能恢复更快。总的来说,在这四项研究中,瑞马唑仑被证明在短时间镇静手术中是比丙泊酚和咪达唑仑更好的选择。

6. 总结

综上所述, 瑞马唑仑与咪达唑仑相比起效快, 恢复快与丙泊酚相比注射痛更轻, 对血流动力学的影响小, 并可被氟马西尼拮抗。可以作为一种安全有效的镇静剂, 替代目前临床上广泛应用的丙泊酚和咪达唑仑, 应用于接受各种短小手术患者的静脉镇静。

参考文献

- [1] Sigel, E. and Buhr, A. (1997) The Benzodiazepine Binding Site of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, **18**, 425-429. Erratum in: *Trends in Pharmacological Sciences*, 1998; 19: 256. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(97\)90675-1](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(97)90675-1)
- [2] Wandel, C., Böcker, R., Böhrer, H., Browne, A., Rügheimer, E. and Martin, E. (1994) Midazolam Is Metabolized by at Least Three Different Cytochrome P450 Enzymes. *British Journal of Anaesthesia*, **73**, 658-661. <https://doi.org/10.1093/bja/73.5.658>
- [3] Sneyd, J.R. (2012) Remimazolam: New Beginnings or Just a Me-Too? *Anesthesia and Analgesia*, **115**, 217-219. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823acb95>
- [4] Kilpatrick, G.J., McIntyre, M.S., Cox, R.F., et al. (2007) CNS 7056: a Novel Ultra-Short-Acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, **107**, 60-66. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267503.85085.c0>
- [5] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., et al. (2012) A Placebo- and Midazolam-Controlled Phase I Single Ascending-Dose Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, Efficacy, and Basic Pharmacokinetics. *Anesthesia and Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823f0c28>
- [6] Schuttler, J., Eisenried, A., Lerch, M., et al. (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*, **132**, 636-651. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003103>
- [7] Kanto, J.H. (1985) Midazolam: The First Water-Soluble Benzodiazepine. Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy in Insomnia and Anesthesia. *Pharmacotherapy*, **5**, 138-155. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1985.tb03411.x>
- [8] Doi, M., Morita, K., Takeda, J., et al. (2020) Efficacy and Safety of Remimazolam versus Propofol for General Anesthesia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Parallel-Group, Phase IIb/III Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 545-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [9] Zhang, X., Li, S. and Liu, J. (2021) Efficacy and Safety of Remimazolam Besylate versus Propofol during Hysteroscopy: Single-Centre Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01373-y>
- [10] Lee, H.C., Ryu, H.G., Park, Y., et al. (2019) Data Driven Investigation of Bispectral Index Algorithm. *Scientific Reports*, **9**, 13769-13778. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50391-x>
- [11] Shi, D., Shen, C., Wu, J., et al. (2021) Evaluation of Prognosis of Coma Patients with Acute Brain Injury by Electroencephalogram Bispectral Index Monitoring. *Journal of Trauma Nursing*, **28**, 298-303. <https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000607>
- [12] Eisenried, A., Schuttler, J., Lerch, M., et al. (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part II. Pharmacokinetics of Electroencephalogram Effects. *Anesthesiology*, **132**, 652-666. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003102>
- [13] Upton, R., Martinez, A. and Grant, C. (2008) A Dose Escalation Study in Sheep of the Effects of the Benzodiazepine and the Respiratory and Cardiovascular Systems. *British Journal of Pharmacology*, **155**, 52-61. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.228>
- [14] Borkett, K.M.C., Riff, D.S., Schwartz, H.I., et al. (2015) A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia and Analgesia*, **120**, 771-780. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000548>
- [15] Chen, S., Wang, J., Xu, X., et al. (2020) The Efficacy and Safety of Remimazolam Tosylate versus Propofol in Patients Undergoing Colonoscopy: A Multicentered, Randomized, Positive-Controlled, Phase III Clinical Trial. *American Journal of Translational Research*, **12**, 4594-4603.
- [16] Chen, S.H., Yuan, T.M., Zhang, J., et al. (2020) Remimazolam Tosilate in Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Multicenter, Randomized, Non-Inferiority, Phase III Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, **36**, 474-481. <https://doi.org/10.1111/jgh.15188>

-
- [17] Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. *Chest*, **155**, 137-146.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>