

瑞马唑仑在临床应用中的研究进展

辛德贤*, 王彩霞#, 张末娇

内蒙古医科大学第二附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

镇静类药物在临床麻醉与危重症监护中发挥着不可替代的作用, 主要分为苯二氮卓类与非苯二氮卓类二种。苯二氮卓类药物是临床麻醉中广泛应用的中枢神经系统抑制剂, 如咪达唑仑、地西洋和瑞马唑仑 (remimazolam) 等。苯二氮卓类药物与其他麻醉药物合用能舒缓患者术前紧张焦虑的情绪, 加强其他麻醉药物的作用, 减少其他麻醉药物的剂量, 增加麻醉过程中的安全性和稳定性。瑞马唑仑是一种水溶性苯二氮卓类镇静药物, 近期被众多国家批准应用于临床, 现阶段已用于全身麻醉、程序性麻醉、局部麻醉和重症监护等领域。对比其他类别常用的镇静药物, 瑞马唑仑具有起效快、代谢快、恢复快、无蓄积和不良反应较轻微等优点。在本文中, 作者拟从瑞马唑仑的化学结构、作用机制、应用剂量、临床应用与不良反应等方面进行综述, 就目前为止瑞马唑仑在临床麻醉镇静中的适用性与安全性做出阐述。

关键词

瑞马唑仑, 苯二氮卓类, 程序性镇静, 静脉麻醉, 局部麻醉

Research Progress of Remazolam in Clinical Application

Dexian Xin*, Caixia Wang#, Mojiao Zhang

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Sedative drugs play an irreplaceable role in clinical anesthesia and critical care, which are mainly

*第一作者。

#通讯作者。

divided into benzodiazepines and non-benzodiazepines. Benzodiazepines are widely used as central nervous system inhibitors in clinical anesthesia, such as midazolam, diazepam and remimazolam. The combination of benzodiazepines and other narcotic drugs can relieve the nervous anxiety of patients before surgery, strengthen the effect of other narcotic drugs, reduce the dose of other narcotic drugs, and increase the safety and stability of the anesthesia process. Remazolam, a water-soluble benzodiazepine sedative, has recently been approved for clinical use in many countries, and has been used in general anesthesia, procedural anesthesia, local anesthesia and intensive care. Compared with other commonly used sedative drugs, remazolam has the advantages of rapid onset, rapid metabolism, rapid recovery, no accumulation and mild adverse reactions. In this paper, the author intends to review the chemical structure, mechanism of action, dose, clinical application and adverse reactions of remazolam, and explain the applicability and safety of remazolam in clinical anesthesia and sedation so far.

Keywords

Remimazolam, Benzodiazepines, Procedural Sedation, Intravenous Anesthesia, Local Anesthesia

Copyright © 2024 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. 瑞马唑仑的化学结构与作用机制

瑞马唑仑是一种超短效苯二氮卓类药物，与咪达唑仑化学结构相似，其分子式为 $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ ，对 GABA-A 受体具有高亲和力，通过作用于 GABA-A 受体与氯离子通道复合物，使氯离子通道产生构象变化，大量氯离子进入细胞内进而导致细胞膜超极化，产生中枢神经系统的抑制作用，抑制大脑黑质网状部神经元的放电，达到镇静遗忘抗惊厥的作用[1]。相较于咪达唑仑，瑞马唑仑同瑞芬太尼一样具有一个脂类结构，在人体内可被羧酸酯酶(肝羧酸酯酶)迅速水解代谢为一种无活性的羧酸代谢物(CNS 7054)，并且代谢不受肾功能的影响[2]。这种代谢产物对 GABA-A 受体的亲和力相较于瑞马唑仑大约低 300 倍，几乎没有药理活性，瑞马唑仑经过代谢后大部分通过尿液排出，镇静结束后药物蓄积的风险也大大降低[3][4]。因此我们可以通过对瑞马唑仑起效时间和代谢时间的预测，提高麻醉镇静过程的可控性。

2. 瑞马唑仑的药代动力学

瑞马唑仑与咪达唑仑具有相似的结构，同样作用于 GABA-A 受体产生中枢抑制作用[5]。但是相比与咪达唑仑，瑞马唑仑和瑞芬太尼一样具有脂类药物的特性，独立于肾脏代谢，转化为无活性的 CNS-7054 后经尿液排出，故瑞马唑仑代谢快，半衰期短，在体内无蓄积。一项 I 期的对照研究，随机单次 1 分钟静脉输注剂量递增的瑞马唑仑、咪达唑仑和安慰剂，对比不同镇静药物的药代动力学差异。结果显示：瑞马唑仑的清除速度为 70.3 ± 13.9 L/h，平均稳态分布体积为 34.8 ± 9.4 L，咪达唑仑的全身清除率约为瑞马唑仑的三分之一，稳态分布体积是瑞马唑仑的 2 倍。瑞马唑仑代谢物 CNS-7054 的表现清除率为 4.22 ± 1.25 l/h，表现分布体积为 17.5 ± 3.8 h，代谢物的终末半衰期为 2.89 ± 0.65 h，约为瑞马唑仑的 4 倍，并未发现体重与瑞马唑仑清除率存在明显关系[6]。这表明与固定剂量给药相比，根据体重计算给药剂量并不会瑞马唑仑在体内的代谢清除产生明显的影响。另一项对 20 健康男性志愿者静脉持续输注瑞马唑仑的研究，根据志愿者血浆浓度测定瑞马唑仑及其代谢产物的药代动力学。结果显示，瑞马唑仑表现出较高的

清除率(1.15 ± 0.12 L/min), 分布体积小(35.4 ± 4.2 L), 消除半衰期为较短(70 ± 10 min), 其代谢产物 CNS 7054 的清除率较低(0.078 ± 0.017 L/min), 分布半衰期和消除半衰期分别为(1.5 ± 0.5 min)和(116 ± 22 min)[7]。可见瑞马唑仑的药代学具有清除率高、分布体积小和半衰期短、可控性较强等特点, 在麻醉镇静中具有不俗的潜力。

3. 瑞马唑仑的合理用药

瑞马唑仑目前在临床上主要通过静脉给药, 相比于咪达唑仑, 瑞马唑仑的预先处理可以有效降低丙泊酚注射痛的发生率, 同时因其有起效快, 恢复快等优点, 减少了麻醉监护的工作量[8]。一项研究报道, 通过静脉滴注高浓度的瑞马唑仑时可能会引起沉淀导致静脉堵塞, 故静脉滴注瑞马唑仑时需要把控瑞马唑仑溶液的浓度和输注速度, 同时在滴注过程中注意输液管路防止产生沉淀阻塞静脉[9]。瑞马唑仑静脉注射用于短小手术的镇静或者程序性镇静中, 根据一项研究表明, 目前推荐瑞马唑仑的剂量为 $0.075 \sim 0.3$ mg/kg, 可产生满意的镇静效果并且恢复迅速。在瑞马唑仑用于全射麻醉的麻醉前诱导和术中维持时, 使用 0.2 mg/kg/min 进行诱导, 1 mg/kg/h 进行维持可以产生满意的疗效[10], 在 $0.075 \sim 0.40$ mg/kg 的剂量范围内, 瑞马唑仑与咪达唑仑的起效时间相仿。当瑞马唑仑用于椎管内麻醉下维持镇静, 胡光俊等人的一项研究中得出, $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 剂量的瑞马唑仑在腰-硬联合麻醉中镇静的效果较好[11]。此外, 有一项动物实验指出瑞马唑仑通过吸入也有增强瑞芬太尼的镇痛作用, 并且不会产生对呼吸道和肺部刺激和损害。Tatjana Bevans 和他的团队分别让小鼠单独吸入瑞马唑仑和瑞马唑仑与瑞芬太尼联合吸入, 最终得出瑞马唑仑有增强瑞芬太尼镇痛作用的功能[12]。关于口服唑仑, 有一项研究指出, 口服瑞马唑仑存在快速而大范围的首过消除, 并且与酒精合用并不会抑制瑞马唑仑的首过消除, 所以瑞马唑仑经过口服在体内的生物利用度微乎其微, 不会产生明显的镇静作用。恰当的用药途径与药物剂量对整个治疗中患者的稳定和安全十分重要, 现阶段关于瑞马唑仑用药剂量的安全范围与不同剂量与不良反应的联系尚不是十分明确, 仍需要大量临床试验数据来证明。

4. 瑞马唑仑的临床应用

4.1. 瑞马唑仑在无痛胃肠镜中的应用

胃肠镜检查逐步成为了目前临床上大部分消化道疾病诊断的金标准, 在消化道疾病的治疗中也广泛应用。胃肠镜是一种侵入性、刺激性的操作, 如无麻醉的情况下会使患者产生痛苦的感觉、刺激患者的生理反射进一步影响胃肠镜操作的成功率, 所以满意的麻醉镇静对于胃肠镜检查操作者和患者本身来说都至关重要[13]。丙泊酚与咪达唑仑是目前使用最广泛的程序性镇静的药物, 丙泊酚因其起效快, 半衰期短, 可控性强, 苏醒恢复快、镇静效应强并且合并一定水平的镇痛效应而广泛用于无痛胃肠镜的诊疗过程中。但是由于丙泊酚在使用期间有呼吸道抑制、剂量依赖性的低血压、明显的注射痛并且没有拮抗剂等不足之处, 使得胃肠镜诊疗过程中存在了一定的风险[14][15]。瑞马唑仑的问世, 似乎会成为无痛胃肠镜诊疗中更加安全的镇静药物。瑞马唑仑是一种新型的苯二氮卓类镇静剂, 具有起效快、代谢迅速、苏醒时间短、镇静效果好、不依赖肝肾代谢等优点, 其次, 瑞马唑仑对呼吸道没有刺激, 对心肺功能影响较小, 无注射痛等优势增加了其在无痛胃肠镜中的适用性。在一项国内的随机比较中, 程晓辉及其小组比较了瑞马唑仑与丙泊酚用于老年患者的无痛胃肠镜检查的镇静效果, 将 100 例进行无痛胃肠镜的老年患者随机分为两组, 每组 50 人。p 组静脉注射丙泊酚(1.5 mg/kg) + 布托啡诺, r 组静脉注射瑞马唑仑(0.12 mg/kg) + 布托啡诺, 结果显示, r 组、p 组老年患者镇静起效时间与镇静效果相似, r 组患者苏醒比 p 组快, r 组患者平均动脉压下降幅度总体较 p 组患者小, 镇静过程中的注射痛、低血压和低氧血症的发生率均低于 p 组[16]。在另一项 III 期试验中, 将计划接受上消化道内镜检查的 377 名患者随机分为 2 组(r 组

合 p 组),rt 组患者接受瑞马唑仑(5 mg),p 组丙泊酚(1.5 mg/kg),结果显示,rt 组患者的镇静成功率为 97.34%,p 组患者的镇静成功率为 100%,rt 组的镇静持续时间较 p 组长,而警觉时间却短于丙泊酚组,在安全性方面,rt 组患者低血压和呼吸抑制的发生率均低于 p 组,值得一提的是,rt 组的注射痛发生率明显低于 p 组[17]。由此可见,瑞马唑仑在镇静要求上可以满足胃痛胃肠镜检查的要求,尤其对于老年患者相对丙泊酚来说,镇静效果满意,生命体征更加稳定,不良反应发生率更低。一项国外的随机双盲的临床研究将随机挑选的 100 名拟实施胃肠镜检查的患者随机分为 4 组,分别接受 0.10 mg/kg、0.15 mg/kg 和 0.20 mg/kg 瑞马唑仑,0.075 mg/kg 咪达唑仑进行镇静,通过静脉快速注射,结果显示,3 组接受不同剂量(低、中、高)瑞马唑仑镇静的患者胃肠镜检查成功率分别为 32%、56%和 64%,接受咪达唑仑(0.075 mg/kg)进行镇静的患者胃肠镜检查成功率为 44%,瑞马唑仑组起效的起效时间在 1.5 至 2.5 分钟,咪达唑仑组的起效时间为 5 分,瑞马唑仑组较咪达唑仑组患者检查结束后认知功能的恢复较好,在安全性方面不具有统计学差异[18]。由此项研究可见,瑞马唑仑继承了苯二氮卓类镇静药物镇静效果好,起效快,不良反应少的优势,并且相较于咪达唑仑,瑞马唑仑代谢更快,认知功能的恢复更好。在一项国内的研究中,评价了瑞马唑仑复合阿芬太尼在肥胖患者无痛胃肠镜检查中的镇静效果及不良反应。研究表明,与正常体重的患者相比,肥胖患者在无痛胃肠镜的检查过程中发生呼吸抑制与低氧血症的概率高于正常患者[19]。结果显示,所有患者都完成了胃肠镜检查,并且没有出现严重的呼吸抑制与低血压,达到相同的镇静效果时肥胖患者诱导需要的瑞马唑仑剂量低于正常体重的患者[20]。一直以来,由于肥胖患者本身在镇静过程中呼吸道并发症较多,传统镇静药物丙泊酚和咪达唑仑用量过大也容易导致呼吸抑制,瑞马唑仑一方面为肥胖患者提供满意的镇静效果,另一方面对肥胖患者的呼吸道不会产生明显的抑制作用,对各项生命体征影响小,显示出瑞马唑仑在肥胖患者无痛胃肠镜检查中的安全性与适应性。综上所述,在无痛胃肠镜检查这样的短小手术的程序性镇静中,瑞马唑仑相比丙泊酚、咪达唑仑这些传统的镇静药物,既可以提供满意的镇静效果,又能有效降低患者呼吸抑制,低血压,注射痛等不良反应发生率,尤其在老年患者和肥胖患者等高危患者的镇静中,在提高患者镇静安全方面表现出极大的潜力。

4.2. 瑞马唑仑在全身麻醉中的应用

随着对瑞马唑仑临床应用研究的不断深入,目前日本已经批准瑞马唑仑应用于全身麻醉中,日本滨松大学 DIO 等人进行的一项多中心、随机、双盲、平行的比较试验,目的是研究瑞马唑仑用于全身麻醉镇静诱导和维持的有效性和安全性。试验将 67 位 ASA 评分 III 级和 III 级以上,拟进行外科手术的患者分为两组,分别以 A 组 6 mg/(kg·h)和 B 组 12 mg/(kg·h)瑞马唑仑进行静脉诱导至患者意识消失,再以瑞马唑仑 2 mg/(kg·h)行麻醉维持。结果显示,两组患者应用瑞马唑仑诱导和维持的镇静有效率皆为 100%,体现出瑞马唑仑优秀的镇静效率,B 组自诱导开始至意识消失的平均时间少于 A 组,两组血压下降的发生率分别为 54.8%和 67.7%,可见血压下降的发生率与诱导所使用的瑞马唑仑剂量无明显关系,整个实验共有两名患者在镇静结束后使用了拮抗剂氟马西尼并且均立即苏醒,证明了氟马西尼对于拮抗瑞马唑仑镇静效应的有效性。总体来说,瑞马唑仑作为一种用于全身麻醉的镇静诱导或维持药物,具有满意的镇静功能,对危重患者血流动力学的影响轻微且与剂量关联性较小,且可通过氟马西尼有效拮抗镇静效应,表现出可靠的安全性[21]。之后这个团队又进行了一项比较试验,比较了瑞马唑仑和丙泊酚在全身麻醉中诱导效果和维持效果的差异,分别将患者随机以瑞马唑仑 6 mg/kg/h 或 12 mg/kg/h 诱导至意识消失,再以 1 mg/kg/h 的剂量维持直到手术结束,或者静脉注射丙泊酚 2.0~2.5 mg/kg 进行麻醉诱导之意识消失再以 4~10 mg/kg/h 麻醉维持至手术结束,对比三种不同的全麻方案产生的效果与影响。结果显示,3 组患者的镇静有效率均为 100%,瑞马唑仑组患者自诱导开始至意识消失的时间与拔管时间均长于丙泊酚组,在接受 6 和 12 mg/kg/h 瑞马唑仑诱导的小组中,分别有 20%和 24%的患者发生了血压下降,丙泊酚组有

49.3%的患者发生了血压下降,另外有 18.7%的患者发现了注射部位的疼痛,而瑞马唑仑组没有注射部位疼痛的报告[22]。国内一项关于瑞马唑仑和丙泊酚在全麻下心脏手术患者中应用的对比试验中,80 名患者被随机实施俩总不同的诱导方案,瑞马唑仑组(R 组) 30 s 内接受 0.3 mg/kg 瑞马唑仑进行诱导,丙泊酚组(P 组) 30 s 内接受 1.5 mg/kg 丙泊酚进行诱导,药物注射结束后待 BIS ≤ 60 时,静脉注射顺阿曲库铵和芬太尼后完成诱导行气管插管。分别记录患者术前术后各项生理指标和不良反应的发生进行比较。结果显示,麻醉前诱导时俩组患者的生理指标无明显差异,在气管导管插入时和胸骨切开时 R 组患者平均动脉压、氧合指数高于 P 组,术后 2 小时 R 组患者体内肾上腺素,血糖和皮质醇的增加明显低于 P 组,R 组与 P 组的不良反应发生率为 10.00%和 30.00%。由此可见,瑞马唑仑在手术中对患者血流动力学和肺功能影响低于丙泊酚,可能更加适用于对心肺能影响较大的手术[23]。日本 Toshiyuki Nakanish 等人研究了全麻下瑞马唑仑诱导对行重度主动脉瓣置换术老年患者血流动力学的影响,这项研究对 20 名 65 岁以上患者先静注 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ 瑞芬太尼,三分钟后以 6 mg/kg/h 的速度静注瑞马唑仑进行诱导至患者意识消失,意识消失后行气管插管。记录患者诱导和插管过程中血管升压药物使用的剂量、自给药至完成气管插管的时间、生命体征的变化和不良事件的发生。结果显示静注瑞马唑仑后 80 (69~86)秒患者意识消失,322 (292~346)秒后插管完成,总剂量为 0.13 (0.12~0.14) mg/kg,14/20 名患者使用的血管升压药物,过程中无严重不良事件发生。这项研究显示了瑞芬太尼复合瑞马唑仑用于 ASA 分级较高的老年患者诱导的可能性和安全性[24]。综上所述,瑞马唑仑在全身麻醉中,其对于 ASA 分级较高、年龄较大或肥胖的患者表现出可靠的安全性,可有效的预防给药后的低血压、呼吸抑制、苏醒时间延长和注射痛等不良事件的发生,更由于氟马西尼对瑞马唑仑拮抗的有效性,大大增加了患者麻醉期间的安全性,其在全麻中的应用值得继续深入研究。

4.3. 瑞马唑仑在局部麻醉中的应用

除全身麻醉外,临床上对一些患者情况较好,操作时间短并且对循环呼吸影响较轻的下腹部或四肢的手术常采用局部麻醉的方式,例如椎管内麻醉和区域神经阻滞是目前比较常用的麻醉方式。一项关于髌、膝关节手术中局部麻醉和全身麻醉的对比中显示,局部麻醉有利于减少全关节置换术患者的手术时间、输血需求、术后恶心和呕吐以及血栓栓塞疾病的术后并发症的发生率[25]。但在麻醉期间,患者由于术中紧张、恐惧等情绪因素会增加患者术中或术后并发症的发生率,故麻醉医生常在局部麻醉期间对情绪紧张的患者实施一定程度的麻醉镇静。在一项随机报临床试验中显示,局部麻醉时复合一定程度的镇静可以减少患者紧张焦虑等情绪,增加患者围术期的安全性[26]。目前在局部麻醉中常见的镇静药物包括咪达唑仑和右美托咪定,关于瑞马唑仑在局部麻醉镇静中效果的有待研究。一项关于不同剂量瑞马唑仑在老年患者髌关节置换术中镇静效果的比较中,全部 90 例老年患者在 L₃₋₄ 间隙行腰-硬联合麻醉后先静注 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 瑞马唑仑,之后随即分为三组,R2 组、R3 组和 R4 组分别泵注瑞马唑仑 2、3、4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,结果显示,椎管内麻醉下一不同剂量的瑞马唑仑进行持续镇静,对患者术中血压与氧饱和度的抑制作用较轻,镇静起效时间短,镇静效果满意,患者术中未感到不适[11]。纪洪波等人的一项临床实验中,在 BIS 引导下随机对 120 例蛛网膜下腔阻滞下施行下肢手术的患者使用瑞马唑仑和右美托咪定进行持续镇静。120 例患者分为四组:瑞马唑仑 0.3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和 0.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,右美托咪定 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结果显示,3 种剂量的瑞马唑仑较右美托咪定组镇静后低血压等不良结果的发生率低、起效时间短、苏醒快,总体上在蛛网膜下腔阻滞瑞马唑仑的镇静效果与安全性优于右美托咪定[27]。除椎管内麻醉外,周围神经阻滞也是一种常见的麻醉方式。在一项最近的研究中,60 例股骨粗隆间骨折的老年患者被随机分为二组进行麻醉,每组 30 例。丙泊酚组采取静脉注射丙泊酚保留自主呼吸的喉罩全麻,瑞马唑仑组则是采取腰丛-坐骨神经阻滞+小剂量瑞马唑仑(0.2~0.4 mg/kg 诱导,0.15~0.35 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持)

静注保留自主呼吸的喉罩全麻。结果显示,瑞马唑仑组的患者在手术开始、术中和手术结束时的平均动脉压和心率高于丙泊酚组,术后拔除喉罩的时间较短,术后恢复情况(术后 OAA/S 评分及认知功能)较好,说明腰丛-坐骨神经阻滞复合小剂量瑞马唑仑全麻对股骨粗隆间骨折老年患者围术期血流动力学与认知功能的影响轻微,相较于传统丙泊酚喉罩全麻有效降低了患者围术期不良结果的发生率[28]。综上所述,瑞马唑仑起效快、恢复迅速、呼吸循环抑制轻、不良反应发生率低,与椎管内麻醉和或周围神经阻滞复合实施可缓解患者术中的不利情绪,提高患者的麻醉体验,增加患者围术期的安全性。但目前局部麻醉复合瑞马唑仑镇静的研究较少,关于其在椎管内麻醉与周围神经阻滞的适用性与安全性仍需要临床试验探究。

5. 不良反应与防治

研究一个药物的适用性,其不良反应与应对方法是不可忽视的。在众多国内外瑞马唑仑的研究与应用过程中,出现了一些轻微不良反应的报道,包括血压下降、呼吸抑制、缺氧和低氧血症、头痛、呕吐等。现有临床研究中报道了部分患者诱导或者维持期间出现剂量依赖性低血压和苏醒延迟,但程度较轻[22][29],故在瑞马唑仑诱导或者麻醉维持期间,需要重点关注患者血流动力学表现,及时应用血管活性药物干预。另外在瑞马唑仑和丙泊酚的比较试验中,发现瑞马唑仑组患者恶心和呕吐的发生率较丙泊酚组高,这一点值得注意[21][22]。有研究指出大剂量应用瑞马唑仑会增加低氧血症的发生[7],故对于合并相关肺部疾病影响患者呼吸与肺功能的患者,或者体型肥胖、呼吸睡眠暂停综合征者,我们可以通过减少给药剂量或改用其他镇静药物、开放气道、机械通气、应用拮抗药物等方法预防或减轻低氧血症及其他不良反应。有的报告中建议在严重肝功能不全的患者中使用丙泊酚等其他镇静药物代替[30]。由于酒精可抑制羧酸脂酶的代谢反应,故在临床急诊中遇到饮酒者需斟酌瑞马唑仑的适用性与可控性。Atanabe 等人研究表示瑞马唑仑与恶性高热的发生无直接关系,可以安全的作为麻醉剂来使用[31]。一项关于瑞马唑仑耐受性的动物实验中,得出在猪身上瑞马唑仑的耐受性较咪达唑仑低,由此推断出瑞马唑仑在长期人类镇静中耐受性可能低于咪达唑仑[32]。在日本曾出现过一例瑞马唑仑过敏的男性患者,该患者在 4 周前曾接受过咪达唑仑全身麻醉,在患者以一 6 mg/kg/h 持续输注瑞马唑仑 2 分钟后,患者出现了面部潮红、血压下降和外周血氧饱和度下降,立即经过反复注射肾上腺素后患者血压和血氧饱和度恢复,术后 4 周皮内过敏试验瑞马唑仑和咪达唑仑过敏阳性。所以,在术前麻醉医生应该注意询问患者是否有苯二氮卓类药物的过敏史,在麻醉过程中应该密切观察,一旦出现过敏反应立即采取措施进行治疗[33]。就目前的研究进展来说,瑞马唑仑镇静时不良反应的发生率较低、程度较轻,在安全性方面表现出不俗的潜力。关于瑞马唑仑的不良反应发生机制与应对措施仍然需要大量探索。

6. 小结与展望

随着社会老龄化的加剧,外科手术中大龄患者的比重在近几年越来越大,并且很多患者伴随着众多危险因素,例如心肺功能不全、肝肾功能不全等,大大提升了患者麻醉围术期的危险性。传统的镇静药物如丙泊酚、咪达唑仑、右美托咪定和氯胺酮的在长期的使用中发现较多的并发症,在危重症患者的使用过程中危险性较高,术后苏醒较慢等各种不足之处是达到理想麻醉需要共同解决的问题,发现一种安全性高的镇静药物是麻醉学发展的迫切要求。瑞马唑仑是一种超短效镇静药物,作为苯二氮卓类药物新的延伸,也是提高麻醉镇静安全性的一个重要研究方向。作为苯二氮卓类的新药物,瑞马唑仑同样具有起效快、恢复快、代谢迅速等优势,同时由于其对心肺功能影响轻微,独立于器官代谢,不受器官功能的影响,镇静作用可被氟马西尼快速逆转,故瑞马唑仑在大龄患者、肥胖患者和伴发多种疾病的危重症患者的镇静中发挥出独特的效果,这显示出瑞马唑仑在危重症患者麻醉中的巨大潜力。目前瑞马唑仑已

在宫腔镜和胃肠镜等程序性镇静、静脉全麻诱导和维持、ICU 患者镇静和局部麻醉镇静等很多方面开始初步应用,但是由于瑞马唑仑在临床投药使用的时间较短,关于瑞马唑仑使用过程中血压下降、呼吸抑制的程度,术后、恶心、呕吐、谵妄和认知功能障碍的发生率,瑞马唑仑给药途径、剂量或性别对镇静效果的影响,在儿童或新生儿患者镇静方面的适用性等众多问题,仍需要大量临床研究和动物实验数据来解答。在该药物在各种临床环境中广泛推广之前,进一步的研究对于全面评估其效果和安全性至关重要。

参考文献

- [1] 旷光华, 徐伟, 夏瑞. 瑞马唑仑的应用现状及其研究进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(13): 1695-1700.
- [2] 袁君晓寒, 白晓峰, 张霞. 新型镇静药瑞马唑仑药代动力学及药效学研究进展[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(3): 216-221.
- [3] Kilpatrick, G.J. (2021) Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 690875. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690875>
- [4] Kilpatrick, G.J., McIntyre, M.S., Cox, R.F., Stafford, J.A., Pacofsky, G.J., Lovell, G.G., 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] 蓝金辛, 李森, 杨铎, 等. 瑞马唑仑在围术期改善认知功能作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 773-777.
- [6] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., Tilbrook, G.S. and Borkett, K.M. (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 & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823f0c28>
- [7] Schüttler, J., Eisenried, A., Lerch, M., Fechner, J., Jeleazcov, C. and Ihmsen, H. (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>
- [8] Guan, X., Jiao, Z., Gong, X., Cao, H., Liu, S., Lan, H., et al. (2021) Efficacy of Pre-Treatment with Remimazolam on Prevention of Propofol-Induced Injection Pain in Patients Undergoing Abortion or Curettage: A Prospective, Double-Blinded, Randomized and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 4551-4558. <https://doi.org/10.2147/dddt.s334100>
- [9] Yoshida, K., Tanaka, S. and Watanabe, K. (2021) A Case of Intravenous Line Occlusion When Using Acetated Ringer's Solution and Remimazolam. *Journal of Clinical Anesthesia*, **70**, Article ID: 110190. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110190>
- [10] Sheng, X., Liang, Y., Yang, X., Li, L., Ye, X., Zhao, X., et al. (2019) Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Single Ascending Dose and Continuous Infusion of Remimazolam Besylate in Healthy Chinese Volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02800-3>
- [11] 胡光俊, 蒋筱杨, 汪刚, 等. 不同剂量瑞马唑仑在老年患者腰-硬联合麻醉术中镇静效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(3): 238-241.
- [12] Bevans, T., Deering-Rice, C., Stockmann, C., Rower, J., Sakata, D. and Reilly, C. (2017) Inhaled Remimazolam Potentiates Inhaled Remifentanyl in Rodents. *Anesthesia & Analgesia*, **124**, 1484-1490. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002022>
- [13] 张俊伟, 胡艳辉, 李之明. 环泊酚在无痛胃肠镜麻醉中的应用研究[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(16): 35-38.
- [14] Stogiannou, D., Protopapas, A., Protopapas, A., et al. (2018) Is Propofol the Optimal Sedative in Gastrointestinal Endoscopy? *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, **81**, 520-524.
- [15] Lee, C.K., Lee, S., Chung, I., Lee, T.H., Park, S., Kim, E., et al. (2011) Balanced Propofol Sedation for Therapeutic GI Endoscopic Procedures: A Prospective, Randomized Study. *Gastrointestinal Endoscopy*, **73**, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.09.035>
- [16] 程晓辉, 齐丽君, 屈常伟, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚在老年患者无痛胃镜检查中的镇静效果比较[J]. 中国实用医药, 2022, 17(13): 12-15.
- [17] Chen, S., Yuan, T., Zhang, J., Bai, H., Tian, M., Pan, C., et al. (2020) Remimazolam Tosilate in Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Multicenter, Randomized, Non-Inferiority, Phase III Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 474-481. <https://doi.org/10.1111/jgh.15188>

- [18] Borkett, K.M., Riff, D.S., Schwartz, H.I., Winkle, P.J., Pambianco, D.J., Lees, J.P., *et al.* (2015) A Phase Iia, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **120**, 771-780. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000548>
- [19] Wani, S., Azar, R., Hovis, C.E., Hovis, R.M., Cote, G.A., Hall, M., *et al.* (2011) Obesity as a Risk Factor for Sedation-Related Complications during Propofol-Mediated Sedation for Advanced Endoscopic Procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*, **74**, 1238-1247. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.09.006>
- [20] 李平乐, 杨智虎, 邢飞, 等. 肥胖因素对复合阿芬太尼瑞马唑仑用于无痛胃镜检查术量效关系的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(6): 712-715.
- [21] Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., Morisaki, H., Morimatsu, H. and Sakamoto, A. (2020) Safety and Efficacy of Remimazolam in Induction and Maintenance of General Anesthesia in High-Risk Surgical Patients (ASA Class III): Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Comparative Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 491-501. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02776-w>
- [22] Doi, M., Morita, K., Takeda, J., Sakamoto, A., Yamakage, M. and Suzuki, T. (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**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [23] Tang, F., Yi, J., Gong, H., Lu, Z., Chen, J., Fang, B., *et al.* (2021) Remimazolam Benzenesulfonate Anesthesia Effectiveness in Cardiac Surgery Patients under General Anesthesia. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 10595-10603. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i34.10595>
- [24] Nakanishi, T., Sento, Y., Kamimura, Y., Tsuji, T., Kako, E. and Sobue, K. (2021) Remimazolam for Induction of Anesthesia in Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis: A Prospective, Observational Pilot Study. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01530-3>
- [25] Hu, S., Zhang, Z.Y., Hua, Y.Q., Li, J. and Cai, Z. (2009) A Comparison of Regional and General Anaesthesia for Total Replacement of the Hip or Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, **91**, 935-942. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.91b7.21538>
- [26] Lim, T.W., Choi, Y.H., Kim, J.Y., Choi, J.B., Lee, S.K., Youn, E.J., *et al.* (2019) Efficacy of the Bispectral Index and Observer's Assessment of Alertness/sedation Scale in Monitoring Sedation during Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/0300060519893165>
- [27] 纪洪波, 陈静, 王国林. 在 BIS 目标导向镇静下瑞马唑仑用于蛛网膜下腔阻滞患者的镇静效果[J]. 江苏医药, 2022, 48(5): 466-469, 473.
- [28] 何欣, 朱茂恩, 刘畅, 等. 腰丛-坐骨神经阻滞复合小剂量瑞马唑仑麻醉在老年患者股骨近端防旋髓内钉手术中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(7): 793-797.
- [29] Dai, G., Pei, L., Duan, F., Liao, M., Zhang, Y., Zhu, M., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Propofol in Induction of General Anesthesia. *Minerva Anestesiologica*, **87**, 1073-1079. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.21.15517-8>
- [30] Zhou, Y., Hu, P. and Jiang, J. (2017) Metabolite Characterization of a Novel Sedative Drug, Remimazolam in Human Plasma and Urine Using Ultra High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Synapt High-Definition Mass Spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **137**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.01.016>
- [31] Watanabe, T., Miyoshi, H., Noda, Y., Narasaki, S., Morio, A., Toyota, Y., *et al.* (2021) Effects of Remimazolam and Propofol on Ca^{2+} Regulation by Ryanodine Receptor 1 with Malignant Hyperthermia Mutation. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 8845129. <https://doi.org/10.1155/2021/8845129>
- [32] Io, T., Saunders, R., Pesic, M., Petersen, K. and Stoehr, T. (2021) A Miniature Pig Model of Pharmacological Tolerance to Long-Term Sedation with the Intravenous Benzodiazepines; Midazolam and Remimazolam. *European Journal of Pharmacology*, **896**, Article ID: 173886. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173886>
- [33] Tsurumi, K., Takahashi, S., Hiramoto, Y., Nagumo, K., Takazawa, T. and Kamiyama, Y. (2021) Remimazolam Anaphylaxis during Anesthesia Induction. *Journal of Anesthesia*, **35**, 571-575. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02934-8>