

ICU镇静药物新进展

——注射用甲磺酸瑞马唑仑

姜 杉

大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月8日

摘 要

瑞马唑仑是新型苯二氮卓类药物, 具有超效性、水溶性, 通过非特异性酯酶快速代谢, 代谢物几乎不具备药理活性, 可被氟马西尼快速逆转, 镇静成功率高, 镇静深度可调控, 低血压等不良反应少, 且可抑制细胞因子分泌和通过调节细胞增殖来影响免疫细胞功能。

关键词

瑞马唑仑, 镇静药, ICU, 不良反应

New Progress of Sedatives in ICU

—Remimazolam Mesylate for Injection

Shan Jiang

Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 8th, 2023

Abstract

Remimazolam is a new benzodiazepine drug, which is super-effective and water-soluble. It is rapidly metabolized by non-specific esterase, and its metabolites have almost no pharmacological activity. It can be quickly reversed by Flumazenil, with high sedation success rate, adjustable sedation depth and few adverse reactions such as hypotension, and can inhibit cytokine secretion and affect immune cell function by regulating cell proliferation.

Keywords

Remimazolam, Sedative, ICU, Adverse Effect

Copyright © 2023 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. 引言

ICU 患者治疗的重要部分是镇静与镇痛。大部分 ICU 患者住院治疗期间存在焦虑与躁动。在一项回顾重症监护病房危重病人焦虑的研究中, 30% 的患者存在显著的焦虑水平, 40% 至 50% 的患者中有中度焦虑或平均焦虑水平高于正常水平[1]。为了减轻 ICU 患者治疗期间的疼痛、焦虑、躯体不适, 进而改善患者睡眠, 诱导遗忘, 减少或消除 ICU 治疗期间的病痛记忆[2]。将镇静与镇痛作为 ICU 患者的常规治疗。目前常用的 ICU 镇静药物包括苯二氮卓类、丙泊酚和右美托咪定。丙泊酚起效快, 作用时间短, 撤药后能快速清醒, 镇静深度呈剂量依赖性, 丙泊酚可产生遗忘作用和抗惊厥作用, 具有减少脑血流, 降低颅内压, 降低脑氧代谢率的作用, 用于颅脑损伤患者可减轻 ICP (颅内压) 的升高, 但常有低血压、心动过缓或心律失常等不良反应[2]。右美托咪定能减轻交感兴奋风暴、抗焦虑和轻度的镇痛作用, 没有抗惊厥作用[2]。没有一种镇静药物有足够优势确保其对临床所有情况适用, 必须根据个体化选择药物。

依据 2018 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[2]要求, 尽可能祛除 ICU 中导致疼痛、焦虑和躁动的诱因, 以达到良好的镇静目的。镇痛、镇静不足与过深都有不良影响, 合适的镇静和镇痛治疗对于 ICU 患者有益, 但 ICU 患者中常伴有血流动力学不稳定、肝肾功能不全等。新型镇静药瑞马唑仑不经肾脏代谢, 不增加肝肾负担, 代谢产物无活性, 或可作为新型的镇静药选择应用。本文综述瑞马唑仑的药理学特点及其临床实践中的应用情况。

2. 药理学特点

2.1. 药效动力学

ICU 镇静药不断推陈出新, 新型镇静药瑞马唑仑是一种超短效、水溶性苯二氮卓类药物, 用于麻醉和程序性镇静, 2018 年在中国提交了使用申请[3]。瑞马唑仑是 γ 氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体激动剂, 通过苯二氮卓受体结合位点促进 γ 氨基丁酸与 γ 氨基丁酸受体结合而发挥作用。诱导 γ 氨基丁酸受体耦联的氯离子通道开放, 促进氯离子流入胞内产生超极化, 抑制突触后电位, 减少中枢神经元放电, 降低神经元的兴奋性, 从而达到作用[4]。在一项双盲交叉试验中, 对 6 名志愿者进行了单次高剂量瑞马唑仑镇静, 然后用氟马西尼或安慰剂进行拮抗, 在接受了拮抗后的患者基本都能在 1.3 min 内苏醒, 而安慰剂组则在给药后 16.3 min 苏醒[5]。

结果证明瑞马唑仑可通过非特异性酯酶快速代谢, 代谢物几乎不具备药理活性, 可被氟马西尼快速逆转, 且不依赖于肝、肾功能具有镇静、安眠、抗焦虑、抗惊厥的作用[6]。

2.2. 药代动力学

瑞马唑仑药动学呈线性分布。在一项健康志愿者中进行的 I 期剂量研究试验中, 当单次静脉注射 0.01~0.30 mg/kg 剂量超过 1 min 时, 瑞马唑仑的药代动力学特征呈线性变化。瑞马唑仑的平均稳态分布体积(V_{ss})为 34.8 L, 咪达唑仑为 81.8 L [7]。另一项在健康志愿者中进行的 I 期试验中, 瑞马唑仑连续给药 35 分钟(5 mg/min, 给药 5 min, 随后 3 mg/min, 给药 15 min, 组后 15 min 以 1 mg/min 速度给药)的 V_{ss} 为 35.4 L [8]。其可被组织酯酶(主要是肝羧酸酯酶)快速水解为一种不具有药理活性的羧酸代

谢物代谢产物,对患者血流动力学影响轻微[9]。瑞马唑仑静脉给药 1 min 达血液浓度峰值,代谢迅速,药物在体内的平均滞留时间仅为咪达唑仑的 1/7 [6]。在 51 例接受结肠镜检查的健康志愿者中,评估瑞马唑仑给药的安全性和有效性,同时评估镇静逆转剂弗马西尼的镇静逆转作用的实验中。研究方法为将研究分为两部分,第一部分是双盲、安慰剂对照,交叉试验,志愿者(N = 6)连续两天接受瑞马唑仑(0.25 mg/kg iv, 单次)此后第一天接受弗马西尼或安慰剂,第二天交叉给药。通过实验得出瑞马唑仑的镇静在注射弗马西尼后迅速扭转,可在 1.0 min 内恢复,未观察到再度镇静的情况,而安慰剂需要在给药后 10.5 min 恢复[15]。同咪达唑仑及丙泊酚相比,瑞马唑仑时量相关半衰期不受输注时间影响,苏醒可以预测。

瑞马唑仑的药代动力学在老年人(中位年龄 66.0 岁)和年轻(中位年龄 21.0 岁)患者或肾功能正常(eGFR ≥ 80 mL/min/1.73m²)和终末期肾功能衰竭(eGFR < 15 mL/min/1.73m²)的患者之间没有差异。在严重肝功能障碍患者(ChildPughC 级)中,与肝功能正常患者相比,AUC $_{\infty}$ 、V_{ss} 和 t_{1/2} 升高。对于有严重肝损害的患者,建议谨慎滴定治疗[10]。

3. 非全麻手术的镇静效果的观察

3.1. 无痛结直肠镜

将无痛结直肠镜检查的 76 例患者,随机分为试验组应用瑞马唑仑联合瑞芬太尼和对照组应用丙泊酚联合瑞芬太尼镇静,每组各 38 例,监测心率、血压和脉搏氧饱和度,采用 MOAA/S 评估患者镇静深度,观察成功率、麻醉苏醒时间,记录两组患者镇静期间低血压、呼吸抑制、恶心、呕吐等不良事件发生率。结果证明,瑞马唑仑与丙泊酚的镇静成功率都是 100.0%,但瑞马唑仑组的苏醒时间明显更短,不良反应发生率明显低于丙泊酚组,低血压发生率显著低于丙泊酚,在老年患者无痛结直肠镜麻醉,其镇静有效性和安全性均较高[11]。

3.2. 支气管镜检查

在一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验中,瑞马唑仑为接受支气管镜检查(446 例)的患者提供了有效的镇静,该试验还对比了静脉注射咪达唑仑组的镇静效果。瑞咪唑仑(=310)的成功率明显高于安慰剂(=63) (80.6% vs 4.8%; $p < 0.0001$); 咪达唑仑组(=73)的成功率为 32.9%。在支气管镜检查结束后,瑞马唑仑的完全清醒时间比安慰剂(中位数 6 vs 13.6 min; $p = 0.0001$)或咪达唑仑(平均 12 min)更短;安慰剂患者因镇静不足而接受咪达唑仑补救治疗,因此恢复完全清醒需要时间[12]。另一项基于年龄分组的支气管镜检查分析发现,老年(年龄 > 65 岁)患者使用瑞咪唑仑的成功率与年轻患者的成功率(84% vs 77%)一致,与完全清醒的时间也一致(7 vs 6 min) [13]。

3.3. ICU 机械通气

将 ICU 机械通气的患者 90 例,分为 3 组,研究 1 组采用瑞马唑仑 0.2 mg/(kg·h)、研究 2 组 0.3 mg/(kg·h)和研究 3 组 0.4 mg/(kg·h)。经观察后三组镇静效果比较,研究 2 组、研究 3 组达到目标镇静时间短于研究 1 组,停药后恢复时间也长于 1 组。三组比较提示瑞马唑仑可造成患者血流动力学变化,但无明显影响,三组间相同时间 MAP、HR 比较证明镇静效果与作用剂量有关。研究 3 组较研究 2 组、研究 1 组的不良反应发生率更高,高剂量瑞马唑仑可增加不良反应发生率[14]。

4. 不良事件

瑞咪唑仑 6 或 12 mg/kg/h 和丙泊酚组最常见的不良反应为低血压(20.0%、24.0%和 49.3%)、注射部位疼痛(0%、0%和 18.7%)呕吐(4.7%、7.3%和 4.0%)和恶心(7.3%、6.7%和 5.3%)。41.3%的瑞马唑仑(n = 300)

和 64.0% 的丙泊酚(n = 75)患者需要血管加压药治疗低血压, 两种治疗组中 6.3% 和 9.3% 的患者需要治疗心动过缓[15]。

5. 小结

瑞马唑仑与丙泊酚、右美托咪定比较, 具有血流动力学优势, 低血压发生率更低, 且可被氟马西尼拮抗, 水溶性药物持续输注不易出现蓄积, 因此不易出现再镇静, 可降解为完全无活性代谢物。瑞马唑仑结合了咪达唑仑的安全性和丙泊酚的有效性, 是比较理想的 ICU 镇静药物。根据目前临床研究, ICU 中应用瑞马唑仑的镇静效果推荐剂量为 0.2~0.4 mg/(kg·h), 应用不同剂量的瑞马唑仑期间血压只有轻微变化[16]。瑞马唑仑在脓毒症小鼠的应用中, 可以证明短时间内具有免疫保护作用, 对肾皮质功能无显著影响, 瑞马唑仑可抑制细胞因子分泌和调节细胞增殖来影响免疫细胞功能[17]。目前对于应用瑞马唑仑镇静的重症患者的近期或远期转归是否有更好的收益, 谵妄的发生率尚未可知, 应用瑞马唑仑最佳用量及优化方案有待后期进一步研究。

参考文献

- [1] Perpiñá-Galvañ, J. and Richart-Martínez, M. (2009) Scales for Evaluating Self-Perceived Anxiety Levels in Patients Admitted to Intensive Care Units: A Review. *American Journal of Critical Care*, **18**, 571-580. <https://doi.org/10.4037/ajcc2009682>
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(6): 497-514.
- [3] 李彦峰, 王钝. 瑞马唑仑[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 13(7).
- [4] 李亚琦. 甲苯磺酸瑞马唑仑对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能及术后恢复的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [5] 罗凯, 符黄德, 姚洁民. 瑞马唑仑临床研究进展[J]. 中国重症医学电子杂志, 2021, 7(1): 71-74.
- [6] Pambianco, D.J. and Cash, B.D. (2016) New Horizons for Sedation: The Ultra Short Acting Benzodiazepine Remimazolam. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, **18**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.02.004>
- [7] 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 & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823f0c28>
- [8] 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>
- [9] 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>
- [10] Mundipharma Co. Ltd. (2020) Remimazolam Besylate (Anerem): Japanese Prescribing Information.
- [11] 李思彤, 张毅, 叶刚, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合舒芬太尼在老年患者无痛结肠镜镇静中的有效性和安全性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(3): 480-484.
- [12] 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>
- [13] Hill, N., Pastis, N.J., Schippers, F., et al. (2019) Comparing the Efficacy and Safety of Remimazolam versus Midazolam Based on Age and ASA Class in Sedation for Bronchoscopy [Abstract No. A1399]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, A1399. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A1399
- [14] 黄世杰. 用于结肠镜操作的超短效镇静/麻醉药瑞马唑仑[J]. 国际药学研究杂志, 2015(3): 369-369.
- [15] Sato, S., Doi, M., Morita, K., et al. (2015) Remimazolam a New Ultra-Short Acting Anesthetic Shows Similar Efficacy and Superior Hemodynamic Stability vs. Propofol in General Surgery Patients with TIVA: Results of a Randomised, Non-Inferiority, Phase IIb/III Trial [Abstract No. A5018]. *2015 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists*.

- [16] 叶冲冲, 谢永鹏, 骆继业, 等. 不同剂量瑞马唑仑在 ICU 机械通气患者中的镇静效果及对血流动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 121-124.
- [17] 孙加晓, 郑娟娟, 谢文钦. 瑞马唑仑诱导对脓毒症小鼠免疫和肾上腺皮质功能的影响[J]. 福建医科大学学报, 2021, 55(4): 300-304.