

瑞马唑仑在麻醉学科的应用进展

李燕菲¹, 张 鲲^{1*}, 秦 鹰²

¹长江大学附属荆州医院麻醉科, 湖北 荆州

²松滋市人民医院麻醉科, 湖北 松滋

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘 要

根据“软药”策略而研发的新型超短效水溶性苯二氮卓类镇静药——瑞马唑仑(Remimazolam), 具有起效快、消除快、长时间用无蓄积、基本无注射痛、顺行性遗忘、对肝肾功能依赖小、羧酸代谢物唑仑丙酸(CNS 7054)无药理作用、对呼吸系统和循环系统的影响甚微、有特异拮抗剂——氟马西尼等特点, 在麻醉学科应用前景良好, 并有望成为静脉镇静药的新选择。本文就瑞马唑仑的研发史、药理特点、麻醉学科应用及使用注意事项等做阐述, 旨在为瑞马唑仑在麻醉学科的应用提供参考。

关键词

瑞马唑仑, 研发史, 药理特点, 麻醉学科

Application Progress of Rimazzolam in Anesthesiology

Yanfei Li¹, Kun Zhang^{1*}, Ying Qin²

¹Anesthesia Department, Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou Hubei

²Anesthesia Department, Songzi People's Hospital, Songzi Hubei

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Remimazolam, a new type of ultra-short-acting water-soluble benzodiazepine sedative developed according to the strategy of “soft medicine”, has the characteristics of quick onset, rapid elimination, no accumulation after long-term use, basically no injection pain, anterograde amnesia, little dependence on liver and kidney functions, no pharmacological effect of the carboxylic acid metabolite zolampropionic acid (CNS 7054), little influence on the respiratory system and circulatory system, and a specific antagonist-flumazenil and has a good application prospect in anesthesiology. It is expected to be a new option for intravenous sedatives. This article expounds the research and development history, pharmacological characteristics, application and precautions of remimazolam in anesthesiology, aiming at providing reference for the anesthesiology application of Rimazzolam.

文章引用: 李燕菲, 张鲲, 秦鹰. 瑞马唑仑在麻醉学科的应用进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2759-2768.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441355

Keywords

Remimazolam, The Developing History, Pharmacological Characteristics, Anesthesiology

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. 引言

根据国家统计局发布的年度统计数据,我国 2017 年的手术总量为 55.96 万例,年增长率为 10.1% [1],手术是临床不可或缺的治疗手段,适用于多种疾病的治疗[2]。麻醉学科的蓬勃发展保证并支撑了医学科学不断进步[3],并且为手术学科的成长提供了广袤的空间。丙泊酚是目前最常用的静脉镇静药,具有镇静作用强,半衰期短、恢复快等优点,但其有低血压、心动过缓、呼吸抑制、严重的注射痛等不良事件,长时间大剂量输注可能会引起罕见但可能致命的相关综合征——丙泊酚输注综合征[4] (propofol infusion syndrome)。“软药”是一种药物研发策略,活性化合物经过特别设计可快速生物转化为非活性代谢物[5]。瑞马唑仑是基于“软药”策略研发的新型超短效水溶性苯二氮卓类镇静药[6],与丙泊酚相比,在镇静成功率上具有非劣效性,而低血压等不良事件的发生率更低。

2. 研发史

20 世纪 50 年代合成了第一种具有“镇静”特性的 BZDs——氯二氮卓。20 世纪 60 年代传统的 BZDs 开始投入使用,地西洋(Diazepam)又名安定,作为第一代苯二氮卓类药物,1963 年被批准使用,1966 年首次用于麻醉诱导。长效的 BZDs 咪达唑仑(Midazolam)又名咪唑安定,作为第一个水溶性苯二氮类药物,于 20 世纪 70 年代末得到关注,1978 年被首次报道了在麻醉诱导中的应用,自 1982 年广泛应用于临床镇静和全麻诱导。

瑞马唑仑的研发历时 20 多年,20 世纪 90 年代末制药公司葛兰素威康(Glaxo Wellcome)发现瑞芬太尼后,就开始了研发超短效苯二氮卓类药物的目标,并于 2010 年正式命名为瑞马唑仑[7]。在开发的过程中,曾多次易手并成功地与苯磺酸盐配对用于临床,现有甲苯磺酸与苯磺酸等两种盐的形式[8]。甲苯磺酸瑞马唑仑(Remimazolam Tosilate)是我国恒瑞医药公司研发生产,于 2019 年 12 月 26 日在我国上市;苯磺酸瑞马唑仑(Remimazolam Besylate)是德国 Paion AG 公司开发,2020 年 7 月在美国批准上市。自确立研发超短效苯二氮卓类药物的目标,历时 8 年多,瑞马唑仑于 2008 年被德国制药公司 PAION AG 收购,并成功向美国食品和药物管理局(FDA)申请进行 I-III 期药物试验。随后分别在日本、美国、中国申请上市,并被批准用于胃镜检查期间的镇静、全身麻醉、结肠镜检查期间的镇静、程序性镇静、重症监护病房(ICU)镇静[7] (如图 1)。

3. 药理特点

瑞马唑仑是在咪达唑仑的苯二氮母环上引入一可以代谢的丙酸甲酯侧链(如图 2) [9]。目前上市的瑞马唑仑:苯磺酸瑞马唑仑和甲苯磺酸瑞马唑仑,均为冻干粉针剂,使用前需用 0.9%氯化钠注射液溶解。苯磺酸瑞马唑仑的化学名称为:3-[(4S)-8-溴-1-甲基-6-(2-吡啶基)-4H-咪唑[1,2-a] [1,4]苯并二氮杂-4-基]丙酸甲酯苯磺酸盐,分子式: $C_{21}H_{19}BrN_4O_2 \cdot C_6H_6O_3S$, 分子量: 597.48。甲苯磺酸瑞马唑仑的化学名称为:3-[(4S)-8-溴-1-甲基-6-(2-吡啶基)-4H-咪唑[1,2-a] [1,4]苯并二氮杂-4-基]丙酸甲酯甲苯磺酸盐,分子式: $C_{21}H_{19}BrN_4O_2 \cdot C_7H_8O_3S$, 分子量: 611.51。

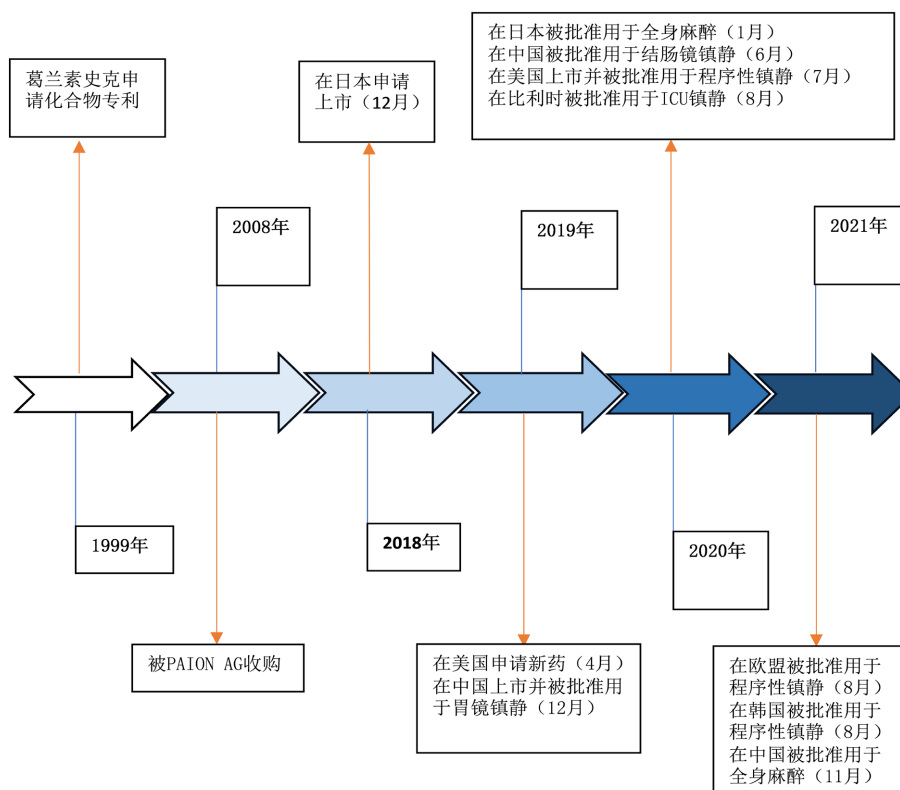


Figure 1. Research and develop history of Rimazzolam

图 1. 瑞马唑仑研发史

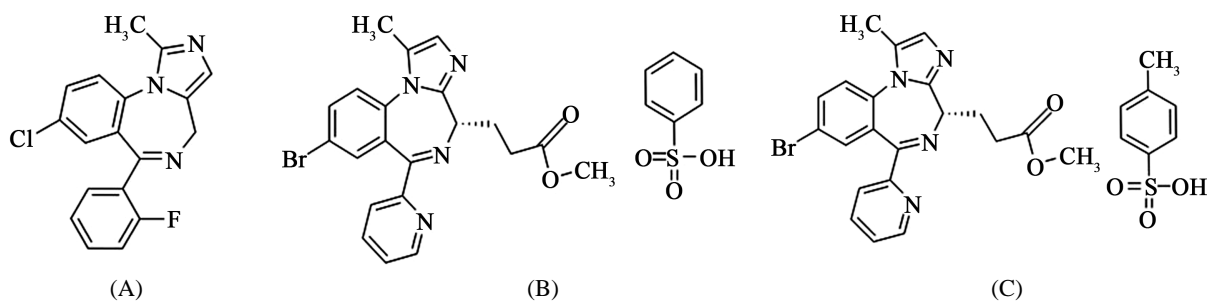


Figure 2. Chemical constitution (A) Midazolam; (B) Remimazolam besylate; (C) Remimazolam tosilate

图 2. 化学结构(A) 咪达唑仑; (B) 苯磺酸瑞马唑仑; (C) 甲苯磺酸瑞马唑仑

瑞马唑仑作为 γ -氨基丁酸 A 型受体(γ -aminobutyric acid type A receptor, $GABA_A R$)激动剂, 显示出 $GABA_A$ 受体苯二氮卓位点的高度选择性和亲和力[10]。瑞马唑仑是通过结合咪达唑仑和瑞芬太尼作为传统镇静剂的替代品制成, 有明显的剂量相关镇静作用, 在短时间内没有明显的心血管和呼吸抑制, 与瑞芬太尼之间存在很强的协同作用。其在体内主要由血液中非特异性酯酶代谢为基本无活性的唑仑丙酸(唑仑丙酸与 $GABA_A$ 受体亲和力远低于瑞马唑仑)。 $GABA_A$ 受体功能由苯二氮卓受体配体调节, 氟马西尼作为一种苯二氮卓类拮抗剂, 能竞争性结合苯二氮卓受体并抑制瑞马唑仑的镇静作用[11]。

4. 麻醉领域应用

4.1. 术前用药

术前焦虑包括对麻醉和手术的焦虑, 过度焦虑会影响术后疼痛的强度以及麻醉和镇痛需求, 甚至可

能增加术后发病率和死亡率[12]。术前焦虑在儿科患者中更普遍(发生率为 50%~75%)、更严重和痛苦[13]。BZDs 因有抗焦虑、顺行性遗忘的特点而常被用作术前用药,目前最常用的是咪达唑仑和右美托咪定,多采用口服给药,近年来已普遍使用。上市的 2 种瑞马唑仑均为超短效镇静药且均属于冻干粉针剂,无口服剂型,且患者术前可能等待较长时间,多需应用长效药物缓解术前焦虑。瑞马唑仑口服味苦且生物利用度可以忽略不计,使其口服给药途径不占优势,滥用药物的可能性低。有研究[14]指出,瑞马唑仑经鼻给药绝对生物利用度约为 50%,达峰时间为 10 min,但会引起轻、中度不适,严重者甚至会有烧灼感和剧烈疼痛,限制了其使用。

4.2. 程序性镇静和镇痛(PSA)

程序性镇静和镇痛(Procedural sedation and analgesia, PSA)涉及使用催眠和/或镇痛药物,以有效地进行诊断或治疗,同时密切监测患者的潜在不良反应。随着舒适化医疗理念深入人心,为了提高患者的耐受性和满意度,尽量减少并发症,PSA 已被广泛使用。几乎所有麻醉剂都有可能引起不必要的副作用,例如血流动力学不稳定、呼吸抑制或术后时间延长导致恢复缓慢镇静[15]。丙泊酚是目前全球使用最广泛的镇静药,与其相比,瑞马唑仑具有起效快、消除快、镇静效果可控性好、对循环和呼吸系统的抑制作用轻、几乎无注射痛的优势。在美国、欧盟和中国,瑞马唑仑最初被批准用于成人程序性镇静,剂量为 5 mg,静脉注射 1 min,然后 2.5 mg 静脉注射 15 s,作为追加剂量。

4.2.1. 消化内窥镜检查

消化内窥镜检查常作为门诊手术进行,镇静是其重要组成部分,旨在减少患者的焦虑和不适,降低检查过程中受伤的可能性。现有安全、低成本和良好药代动力学的新药用于消化内窥镜检查,其中,瑞马唑仑的安全性和有效性已得到国际认可,是一种非常有前景的药物。

上消化道内窥镜检查(esophagogastroduodenoscopy, EGD): 瑞马唑仑作为一种短效 GABA_A受体激动剂,已被证明对程序性镇静 esophagogastroduodenoscopy 是安全有效的,特别是在 EGD 中。一项探索瑞马唑仑在程序镇静的安全性和有效性的研究:瑞马唑仑(CNS 7056)与咪达唑仑在上消化道内窥镜检查中镇静的 IIa 期、随机、双盲研究[16]结果显示,在接受诊断性上消化道内窥镜检查的患者中,单次给药瑞马唑仑(0.10~0.20 mg/kg)能够诱导快速镇静并快速恢复,安全性良好。

下消化道内窥镜检查:大量研究证明瑞马唑仑对结肠镜检查镇静安全有效。Douglas K. Rex 等[17]在美国 12 个地点 461 名随机分配的患者中进行了一项随机双盲研究:一项评估瑞马唑仑(CNS 7056)与安慰剂和咪达唑仑在接受结肠镜检查的患者中的疗效和安全性的 III 期研究,结果显示瑞马唑仑可以在门诊结肠镜检查的内窥镜医师的监督下安全给药,与安慰剂(咪达唑仑抢救)和咪达唑仑相比,神经精神功能恢复更快。Rex DK 等[18]进行了一项关于瑞马唑仑在高危结肠镜检查中的安全性和有效性的双盲、随机、多中心、平行试验,将 79 名接受结肠镜检查的 ASAIII/IV 患者随机分配:31 例接受瑞马唑仑,16 例接受安慰剂,30 例接受咪达唑仑,结果显示,瑞马唑仑在接受结肠镜检查的高危 ASA 患者程序性镇静中安全有效,其安全性与低危 ASA 相当。

经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP): ERCP 具有复杂、持续时间长和侵入性等特点,会导致患者焦虑、不适和疼痛。因此深度镇静和全身麻醉越来越多地用于 ERCP。瑞马唑仑是苯二氮卓类镇静催眠药,可降低神经元兴奋性,具有起效快,觉醒时间短,对机体循环系统影响小等特点,但没有镇痛作用,只能与其它镇痛药联合使用。有研究[19]表明,苯磺酸瑞马唑仑与艾氯胺酮联合治疗 ERCP 显示出良好的安全性和疗效。

4.2.2. 纤维支气管镜检查(Flexible Fiberoptic Bronchoscopy, FFB)

纤维支气管镜检查(FFB)是一种诊断和治疗各种呼吸系统疾病的侵入性手术。瑞马唑仑作为新型超短

效苯二氮卓类药，起效迅速，可广泛用于诱导易于控制的镇静。美国的一项关于瑞马唑仑与安慰剂和咪达唑仑相比在支气管镜检查期间中度镇静的安全性和有效性的前瞻性、双盲、随机、多中心、平行组试验[20]表明，在肺科医生的监督下给药的瑞马唑仑是有效的，并且在纤维支气管镜检查期间对中度镇静是安全的。

4.2.3. 妇科日间手术

近年来，日间手术在欧美国家普及，我国虽起步较晚，但发展迅速，至 2017 年全国有 50% 以上的三级医院开展日间手术；至 2019 年我国日间手术种类增至 1093 种。随着妇科微创手术普及，大部分妇科良性疾病微创手术可纳入日间手术管理。

无痛人流：意外怀孕的妇女多会选择人工流产终止妊娠，人流可能会给患者带来疼痛和不适。有研究称，瑞马唑仑和丙泊酚都可以为人工流产手术提供必要的麻醉深度和持续时间，但与丙泊酚相比，艾氯胺酮与瑞马唑仑联合给药的作用持续时间更短，代谢更快，发生严重不良事件(如低血压和呼吸抑制)的风险更低，可以替代常规门诊手术，例如手术流产[21]。

宫腔镜检查：大多数宫腔镜检查患者需要麻醉干预，因宫颈扩张和子宫内膜刮除术引起的剧烈疼痛。一项关于宫腔镜检查期间瑞马唑仑与异丙酚的比较[22]：安全性和有效性分析的临床试验中，100 名计划接受宫腔镜检查的患者被随机分配接受瑞马唑仑组或异丙酚组，结果表明瑞马唑仑避免了丙泊酚镇静产生的注射疼痛，具有更好的镇静前体验，与丙泊酚相比具有注射后血流动力学稳定的优点，并且研究患者的呼吸抑制率较低。

宫颈锥切：宫颈锥切因持续时间长，通常在办公室进行或作为日间手术进行。一项单盲、平行、随机对照的冷刀宫颈锥切日间手术临床试验[23]中，204 名患者被随机分为瑞马唑仑 - 阿芬太尼麻醉(瑞马唑仑组)或丙泊酚 - 阿芬太尼麻醉(丙泊酚组)，结果显示在瑞马唑仑组冷刀宫颈锥切的患者比丙泊酚组的患者发生更少的心肺不良事件；与丙泊酚组相比，瑞马唑仑组的患者表现出低血压和低氧血症发生率的显著降低。

4.2.4. 牙科门诊

牙科焦虑很常见，可以发生在牙科治疗之前、治疗期间甚至治疗之后。广泛的痛苦会导致牙科治疗和预约失败，影响口腔和整体健康。牙医清醒镇静常用的组合：一氧化二氮/氧气吸入镇静、地西洋进行口服镇静、咪达唑仑的单药静脉镇静。在一项前瞻性随机对照试验[24]中，将 83 例接受阻生牙拔除术的患者，42 例随机分配至瑞马唑仑组，41 例随机分配至咪达唑仑组，结果显示与咪达唑仑相比，瑞马唑仑的使用起效更快，恢复更快，术后副作用发生率更低。另一项在日本进行的前瞻性探索性研究旨在探讨瑞马唑仑在接受牙科手术的门诊患者镇静的疗效和安全性，并确定瑞马唑仑的适当剂量，结果显示瑞马唑仑在牙科手术期间用于中度镇静是安全的，不会显著抑制呼吸或循环；连续静脉注射瑞马唑仑镇静剂因其起效早且神经精神功能恢复快，适用于门诊牙科手术的镇静作用[25]。

4.2.5. 婴幼儿检查镇静

婴幼儿对病情的表述常有困难且不准确，全面准确的检查对临床诊断至关重要。婴幼儿检查需要保持安静并配合，这对婴幼儿特殊群体来说是一个重大挑战，常需药物镇静。理想的儿科程序性镇静特点是：快速、可预测起效、半衰期短、自主通气和血流动力学状态稳、无注射疼痛和存在逆转。瑞马唑仑是一种超短效苯二氮卓类镇静药，在成人中，与丙泊酚和咪达唑仑相比，显示出如半衰期短、恢复快、不良事件少等许多优势。有研究称瑞马唑仑需与其他镇静或镇痛药共同给药，表明瑞马唑仑虽有效，但用作某些儿科手术的单一药物，可能无法提供足够的镇静或镇痛作用。应仔细考虑辅助镇静或镇痛药的选择，因为它们可能会影响患者的血流动力学参数和恢复情况[26]。瑞马唑仑具有逆转剂和无注射部位疼

痛, 未来可考虑作为婴幼儿检查的主要镇静药物。这需要进行更大规模的研究, 以确定瑞马唑仑在儿科中的临床效用和局限性, 以及对术后恢复和功能恢复的影响。

4.2.6. 医疗美容手术

截至 2017 年, 美国美容整形外科学会(American Society for Aesthetic Plastic Surgery)报告了 1750 万例整容手术。对 200 例进行择期面部自体脂肪填充 + 自体吸脂(大腿或腹部)整形手术患者的研究中, 苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼可作为整形外科的舒适麻醉和无痛麻醉方案, 具有起效快、患者安全舒适、恢复快、配合性好等优点。

4.3. 麻醉诱导与维持

手术是目前治疗外科疾病、延长生存时间、改善生活质量的有效方法之一, 但患者术后常面临并发症的风险。在普通外科患者中, 超过 30% [27]的患者会出现并发症。术后并发症的出现显著延长了患者的住院时间, 增加其术后早期死亡率。目前临床所有静脉麻醉药都会引起不良副作用, 理想的静脉麻醉药尚未开发出来。瑞马唑仑是近年来开发的新型超短效苯二氮卓类镇静药, 在日本和中国已被批准用于成人全身麻醉。推荐用于麻醉诱导的瑞马唑仑的输注速率为 12 mg/kg/h, 可根据患者的年龄和临床背景进行调节, 维持阶段的剂量为 1 mg/kg/h, 可根据临床参数(如心率和血压等)进行调节。可能存在个体差异, 因此需要监测脑电图(EEG)指数; 然而目前尚无可靠数据可用于适当范围的脑电图指数。一项在日本进行的旨在确认瑞马唑仑与丙泊酚在手术患者全身麻醉诱导和维持方面的非劣效性的多中心、单盲、随机、平行组、IIb/III 期试验[28]表明, 瑞马唑仑耐受性良好, 在作为全身麻醉镇静催眠药的疗效方面不劣于丙泊酚。另一项在日本的 6 个试验地点进行的多中心、随机、双盲、平行组试验[29], 受试者接受了两种瑞马唑仑诱导剂量(6 mg/kg·h 组和 12 mg/kg·h 组)全身麻醉, 瑞马唑仑输注至 2 mg/kg·h 用于维持两组的麻醉, 结果显示两种诱导方案在 ASA III 级手术患者中同样有效和安全, 同时观察到瑞马唑仑剂量越高, 达到平均意识丧失时间(LoC)的时间明显更短。研究表明瑞马唑仑可用于全麻诱导, 低血压、呼吸抑制和注射痛的发生率明显降低, 可降低诱导期间的并发症。其可用于全麻诱导, 按成年人剂量 0.2~0.3 mg/kg 静脉推注, 或以 6 mg/kg·h 速率持续泵注 ≤ 3 min, 若麻醉深度不足, 以 12 mg/kg·h 追加 1 min, 也可联合阿片类药物维持合适的麻醉深度, 术中可按需调整用量, 建议泵注速率为 0.2~1.0 mg/kg·h, 期间可采用 BIS 监测麻醉深度。对于虚弱患者或 ASA 分级 III 级以上的患者建议选择较小的剂量, 必要时给予氟马西尼拮抗。

4.4. 区域阻滞辅助镇静

区域阻滞辅助镇静的目的是消除或减轻患者的焦虑和不适, 从而增强患者对于区域麻醉操作和手术的耐受性和满意度, 最大限度地降低其在围术期中发生损伤和意外的风险, 为区域麻醉操作和手术创造最佳诊疗条件。瑞马唑仑因具有起效快、时量相关半衰期较短、呼吸循环抑制较轻等特点, 而适用于区域阻滞辅助镇静。已有研究称[30], 瑞马唑仑可安全地用于接受腹部肿瘤手术的患者在超声引导下神经阻滞给药期间的程序镇静, 镇静效果快, 无明显血流动力学波动, 且优于咪达唑仑或右美托咪定。在另外一项改良的 Dixon 序贯法试验中, 瑞马唑仑用于老年脊髓硬膜外联合麻醉髋关节置换术患者镇静的 ED50 和 ED95 分别为 0.212 mg/kg/h 和 0.288 mg/kg/h [31]。建议成年人负荷剂量 0.1~0.15 mg/kg, 随后持续泵注 0.1~0.4 mg/kg·h 维持合适的镇静深度。

4.5. 重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)镇静

瑞马唑仑作为短效水溶性制剂, 不易蓄积, 长时间使用不会发生高脂血症, 可作为 ICU 镇静用药。

同时,瑞马唑仑对循环系统抑制较轻,对肝肾功能依赖小,对于肝肾功能不全或多器官功能障碍的重症患者具有一定优势,可能是ICU重症患者的合理镇静药物,但有待进一步研究证实。目前,瑞马唑仑已于2020年8月在比利时被批准用于重症监护病房(ICU)镇静。因其具有与丙泊酚相似的快速和短效特性,在ICU中的应用已在逐步开展,有望成为ICU中同样有效的镇静药。与丙泊酚相比,苯磺酸瑞马唑仑对机械通气患者的长期镇静有效且安全[32]。其用于机械通气建议负荷剂量0.1~0.2 mg/kg 静脉注射,维持剂量0.1~0.3 mg/kg·h 静脉持续泵注以维持适宜的镇静深度;用于有创机械通气时负荷剂量为0.02~0.05 mg/kg,随后维持剂量为0.20~0.35 mg/kg/h,获得令人满意的镇静效果,呼吸和血流动力学参数没有明显不稳定[33]。结合已有证据和临床经验,ICU患者进行短时操作时镇静如床旁纤维支气管镜诊疗、血管穿刺和脱机拔管等的镇静,建议给药剂量为0.2~0.3 mg/kg,按需追加2.5~3.0 mg。丙泊酚相关输注综合征是一种与长期使用丙泊酚相关的致命疾病,其限制了丙泊酚在ICU的应用。瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮卓类药物,长期输注和高剂量不太可能引起蓄积或延长效应,其也可被氟马西尼拮抗。一项旨在评估接受长期机械通气的危重患者使用苯磺酸瑞马唑仑的疗效和安全性的多中心、随机、多中心试验[34]表明在危重患者中,低剂量的瑞芬太尼(0.5/kg/min)即可导致镇静。

4.6. 特殊患者中的应用

老年患者对麻醉药物敏感性增加,与丙泊酚相比,瑞马唑仑可显著降低呼吸抑制、低血压和心动过缓等不良事件发生率,有望提高麻醉安全性。对于疾病负担较重的老年患者或ASA III级患者,可以考虑使用较低剂量。此外老年患者易发生术后谵妄,目前研究尚未发现瑞马唑仑可增加术后谵妄发生率。

对于儿科患者的静脉麻醉,由于丙泊酚注射痛和输注综合征的风险,瑞马唑仑可能是有优势的。目前,瑞马唑仑没有用于全身麻醉或镇静的儿科标签。2021年4月,美国联邦药品管理局(Federal Drug Administration, FDA)启动了一项大型多中心儿科试验,旨在获取镇静标签。预计儿科批准还需要数年时间。未来需要进行大型多中心试验,以确定瑞马唑仑在儿科麻醉中的优劣势以及用药指导。当研究证实瑞马唑仑用于小儿麻醉的安全性和有效性后,其用于儿科麻醉是值得期待的[35]。

肝硬化患者的全身麻醉管理具有挑战性,其原因一方面是很难将麻醉药的循环和浓度维持在安全范围内,另一方面是受损的肝脏会抑制药物代谢,从而导致麻醉苏醒延迟。大多数药物由细胞色素P450酶(CYP)代谢,与许多其它由细胞色素P450酶代谢的麻醉药不同,瑞马唑仑由人羧酸酯酶1(HCE1)代谢。在肝硬化患者中,肝脏中CYP表达受到抑制,咪达唑仑和丙泊酚的代谢降低。代谢瑞马唑仑的HCE1主要分布在肝脏中,肝硬化患者仍有60%~70%的功能,相对于CYP仍能保持相对较高的功能。理论上肝功能损害对瑞马唑仑代谢影响甚微,但Stohr等[36]报道了瑞马唑仑在肝功能损害患者中的代谢可能延长。肝功能损害对瑞马唑仑的代谢影响观点不一,还需大量相关实验进行进一步研究。

瑞马唑仑目前已完成了结肠镜检查、纤支镜检查、全身麻醉诱导与维持等多个领域的三期临床研究,均显示了其安全性及有效性。且其已在日本、美国、中国申请上市,并被批准用于胃镜检查期间的镇静、结肠镜检查期间的镇静、程序性镇静、ICU镇静和全身麻醉诱导与维持。还有成功应用于如老年患者、儿科麻醉、肝肾功能不全患者等特殊患者相关个案病例报道,但目前为止仅见于相关研究有限的个案报道,尚处于探索阶段,需谨慎用药,对特殊患者的麻醉仍需进一步总结经验。

5. 使用注意事项

瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮卓类药物,具有起效快、消除快,几乎无注射痛,产生顺行性遗忘,对呼吸系统和循环系统抑制轻微,对肝肾功能依赖小,同时具有特异性拮抗剂等特点。在目前的研究和试验中,瑞马唑仑的一些优势已有初步显现,临床使用场景也越来越广泛,特别是在麻醉领域,

但在其研究试验或临床应用过程中,也有一些药物不良反应或者其他相关不良事件的报道。瑞马唑仑主要的不良反应为低血压和呼吸抑制,其他不良反应包括恶心呕吐、血胆红素升高、头晕、不自主体动[37]、氟马西尼拮抗后再镇静[38]、罕见的过敏反应,严重者甚至发生循环衰竭,其原因尚不明确。有相关文献报道含有葡聚糖 40 的瑞马唑仑可以引发非 IgE 介导的过敏反应,较高的输注速度可能与此类反应有关,但需进一步的前瞻性研究来确定瑞马唑仑过敏反应的患病率和危险因素[39]。故使用瑞马唑仑时应避免输注速率过快,一旦发生过敏反应,立即按照过敏反应的治疗原则进行治疗。临床观察发现长时间、大剂量应用瑞马唑仑麻醉可能导致苏醒延迟,对于时间较长的手术,需提前停药或降低给药速度以加快拔管和苏醒,仍需进一步的临床研究来验证。临床在围手术期时一般会使用林格氏液,当使用高浓度瑞马唑仑低速率输液时,会发生输液导管阻塞的情况,原因在于瑞马唑仑在 pH > 4.0 时溶解度显著降低,从而导致沉淀的出现[40]。

6. 小结与展望

瑞马唑仑的上市打破了国内 30 多年无镇静药上市的局面,为静脉镇静提供了新的选择。该药属于冻干粉针剂,使用操作复杂,有望研发类似于丙泊酚和咪达唑仑的即用型制剂。瑞马唑仑有快速的药代动力学和药效学,理论上受年龄、性别、体重和 ASA 分级影响较小,但该药临床长时间用药的药代动力学特征、特殊患者的临床应用特点、对术后谵妄与术后认知障碍的影响等目前研究有限,有待进一步观察研究。

参考文献

- [1] National Bureau of Statistics of China (2020) Number of Surgeries in Chinese Healthcare Institutions 2018. <http://www.stats.gov.cn/english/>
- [2] 肖颜, 陶广华. 择期手术患者术前焦虑状态及其影响因素分析[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(1): 37-40.
- [3] 薛庆生, 罗艳, 于布为. 现代麻醉学的发展与展望[J]. 健康管理, 2014(5): 16-18.
- [4] Absalom, A.R., Glen, J.I., Zwart, G.J., et al. (2016) Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. *Anesthesia and Analgesia*, **122**, 70-78. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001009>
- [5] Egan, T.D. (2009) Is Anesthesiology Going Soft? Trends in Fragile Pharmacology. *Anesthesiology*, **111**, 229-230. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ae8460>
- [6] Chen, S.-H., Yuan, T.-M., Zhang, J., et al. (2021) 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>
- [7] Kilpatrick, G.J. (2021) Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 690875. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690875>
- [8] (2021) Remimazolam Besylate. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, **78**, 935-938. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab091>
- [9] 刘颜. 瑞马唑仑衍生物的设计合成及其生物活性研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [10] Wang, M., Zhao, X., Yin, P.F., et al. (2022) Profile of Remimazolam in Anesthesiology: A Narrative Review of Clinical Research Progress. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 3431-3444. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S375957>
- [11] Brogden, R. and Goa, K. (1991) Flumazenil. A Reappraisal of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy as a Benzodiazepine Antagonist. *Drugs*, **42**, 1061-1089. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142060-00010>
- [12] Stamenkovic, D.M., Rancic, N.K., Latas, M.B., et al. (2018) Preoperative Anxiety and Implications on Postoperative Recovery: What Can We Do to Change Our History. *Minerva Anestesiologica*, **84**, 1307-1317. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12520-X>
- [13] Kassai, B., Rabilloud, M., Dantony, E., et al. (2016) Introduction of a Paediatric Anaesthesia Comic Information Leaflet Reduced Preoperative Anxiety in Children. *British Journal of Anaesthesia*, **117**, 95-102. <https://doi.org/10.1093/bja/aew154>

- [14] Pesic, M., Schippers, F., Saunders, R., *et al.* (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Remimazolam—A Randomized Controlled Clinical Trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 1505-1516. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02984-z>
- [15] Kim, S.-H. and Fechner, J. (2022) Remimazolam—Current Knowledge on a New Intravenous Benzodiazepine Anesthetic Agent. *Korean Journal of Anesthesiology*, **75**, 307-315. <https://doi.org/10.4097/kja.22297>
- [16] Borkett, K.M., 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>
- [17] Rex, D.K., Bhandari, R., Desta, T., *et al.* (2018) A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared with Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 427-437.E6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>
- [18] Rex, D.K., Bhandari, R., Lorch, D.G., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam in High Risk Colonoscopy: A Randomized Trial. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, **53**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>
- [19] Yi, X.N., Xu, W.W. and Li, A.Z. (2022) The Clinical Application of Remimazolam Benzenesulfonate Combined with Esketamine Intravenous Anesthesia in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 5628687. <https://doi.org/10.1155/2022/5628687>
- [20] 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>
- [21] Yue, L.L., Ma, X.L., Li, N., *et al.* (2023) Remimazolam versus Propofol in Combination with Esketamine for Surgical Abortion: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Clinical and Translational Science*, **16**, 1606-1616. <https://doi.org/10.1111/cts.13572>
- [22] Fan, S.Y., Zhu, Y., Sui, C.Z., *et al.* (2023) Remimazolam Compared to Propofol during Hysteroscopy: A Safety and Efficacy Analysis. *Pain and Therapy*, **12**, 695-706. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00483-4>
- [23] Wang, L.N., Wang, Y., Ma, L., *et al.* (2023) Cardiopulmonary Adverse Events of Remimazolam versus Propofol during Cervical Conization: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 1233-1243. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S405057>
- [24] Li, X., Tian, M.J., Deng, Y.L., *et al.* (2023) Advantages of Sedation with Remimazolam Compared to Midazolam for the Removal of Impacted Tooth in Patients with Dental Anxiety. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **81**, 536-545. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.02.001>
- [25] Oue, K., Oda, A., Shimizu, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Remimazolam Besilate for Sedation in Outpatients Undergoing Impacted Third Molar Extraction: A Prospective Exploratory Study. *BMC Oral Health*, **23**, Article No. 774. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03538-2>
- [26] Hirano, T., Kimoto, Y., Kuratani, N., *et al.* (2023) Remimazolam for Pediatric Procedural Sedation: Results of an Institutional Pilot Program. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 5937. <https://doi.org/10.3390/jcm12185937>
- [27] Ghaferi, A.A., Birkmeyer, J.D. and Dimick, J.B. (2009) Complications, Failure to Rescue, and Mortality with Major Inpatient Surgery in Medicare Patients. *Annals of Surgery*, **250**, 1029-1034. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bef697>
- [28] 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**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [29] Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., *et al.* (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>
- [30] Xiao, Y.M., Wei, R., Chen, L.R., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Remimazolam for Procedural Sedation during Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block and Rectus Sheath Block in Patients Undergoing Abdominal Tumor Surgery: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 381. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01927-8>
- [31] Song, Y. and Zou, X.J. (2023) Remimazolam Dosing for Intraoperative Sedation in Elderly Patients Undergoing Hip Replacement with Combined Spinal-Epidural Anesthesia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **27**, 7485-7491.
- [32] Tang, Y., Yang, X.B., Yu, Y., *et al.* (2022) Remimazolam Besylate versus Propofol for Long-Term Sedation during Invasive Mechanical Ventilation: A Pilot Study. *Critical Care*, **26**, Article No. 279. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04168-w>

-
- [33] Chen, X.Y., Zhang, J.C., Yuan, S.Y., *et al.* (2022) Remimazolam Besylate for the Sedation of Postoperative Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation in the ICU: A Prospective Dose-Response Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 19022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20946-6>
- [34] Yang, X.B., Tang, Y., Du, R.F., *et al.* (2023) Long-Term Sedation with Remimazolam Besylate versus Propofol in Critically Ill Patients during Invasive Mechanical Ventilation: A Study Protocol for a Multicenter Randomized Non-Inferior Trial. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1139872. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1139872>
- [35] Masui, K. (2020) Remimazolam Besilate, a Benzodiazepine, Has Been Approved for General Anesthesia! *Journal of Anesthesia*, **34**, 479-482. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02755-1>
- [36] Stöhr, T., Colin, P.J., Ossig, J., *et al.* (2021) Pharmacokinetic Properties of Remimazolam in Subjects with Hepatic or Renal Impairment. *British Journal of Anaesthesia*, **127**, 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.027>
- [37] Schüttler, 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>
- [38] Yamamoto, T., Kurabe, M. and Kamiya, Y. (2021) Re-Sleeping after Reversal of Remimazolam by Flumazenil. *Journal of Anesthesia*, **35**, Article No. 322. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02915-x>
- [39] Kim, K.M., Lee, H., Bang, J.-Y., *et al.* (2022) Anaphylaxis Following Remimazolam Administration during Induction of Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **129**, E122-E124. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.07.047>
- [40] Sasaki, H., Hoshijima, H. and Mizuta, K. (2021) Ringer's Acetate Solution-Induced Precipitation of Remimazolam. *British Journal of Anaesthesia*, **126**, E87-E89. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.11.021>