

瑞马唑仑的临床应用现状分析

Analysis of the clinical application status of remazolam

崔博¹ 刘红梅² 齐贺彬¹ 赵林枫¹ 王宝忠¹Cui Bo¹ Liu Hongmei² Qi Hebin¹ Zhao Linfeng¹ Wang Baozhong¹

(1. 华北理工大学 2. 唐山市工人医院)

(1. North China University of Science and Technology; 2. Tangshan City Workers' Hospital)

摘要: 瑞马唑仑(Remimazolam)是全球同步研发的 1.1 类新药,其安全性、稳定性等优势已被全球多家药企认可,并于 2020 年 7 月正式获批上市,打破了国内外临床镇静药物领域近 30 年无创新药上市的局面。随着瑞马唑仑的上市,因其相较于其他类型的镇静药有显著的优势,迅速的走进了全球各个临床大夫的视野,也为麻醉医师的镇静药物选择提供了更多的选择,本文就瑞马唑仑目前在临床应用中的进展进行综述,以期临床治疗提供参考。

Abstract: Remimazolam is a new class 1.1 drug developed globally, its safety and stability advantages have been recognised by many pharmaceutical companies around the world, and was officially approved for marketing in July 2020, breaking the situation of domestic and foreign clinical sedation drugs in the field of nearly 30 years without innovative drugs on the market. With the listing of remazolam, due to its significant advantages over other types of sedative drugs, it has rapidly entered the vision of clinical doctors around the world, and also provides more options for anaesthesiologists in the selection of sedative drugs. This article reviews the current progress of remazolam in clinical application, with a view to providing references for clinical treatment.

关键词: 瑞马唑仑, 镇静药物, 咪达唑仑, 丙泊酚, 麻醉

Keywords: remimazolam, sedative drugs, midazolam, propofol, anaesthesia

引言:

现代麻醉学研究的不断深入及技术水平的逐步提高为临床检查及手术的顺利进行提供了前提与保障,为满足各类疾病及各年龄阶段患者的需求,麻醉用药需要保证快速起效、镇静充分、镇痛完善、安全指数高、良好抑制应激反应、对非活性代谢物清除作用可预测等,是麻醉领域一直以来发展的主要方向,亦是现阶段研发麻醉药物的热点与难点^[1]。

镇静是临床上重要的环节。良好的镇静不仅可以减少患者的紧张、焦虑等不良情绪,维持患者生命体征的平稳,也可以减少患者的应激反应,现有的镇静药物尽管有效,但并不理想。丙泊酚是临床上使用最广的镇静药物,自其首次给药以来一直被认为是“理想药物”,于 1986 年首次投入临床使用。然而,丙泊酚也有一些明显的缺点例如:丙泊酚会造成明显的心肺功能抑制和注射疼痛。咪达唑仑也不是最佳的麻醉药物,尽管其对心肺抑制的影响较小,但它具有过度镇静的风险。它可以在肾功能损害和长时间输注等情况下积累,细胞色素 P450-3A4 活性的个体差异也可导致药物的发作和持续时间不可预测地波动。同时右美托咪啶也会引起一些不良反应如心动过缓和低血压等^[2-3]。

瑞马唑仑(Remimazolam)是药物研究者在依托咪酯和瑞芬太尼合成的启发下摒弃以往仅从主环修饰苯二氮卓类药物的观念,从软药角度着手,在苯二氮卓母环上引入侧链,即在咪达唑仑结构上引入可代谢的丙酸甲酯侧链,得到了瑞马唑仑为苯二氮卓类药物研发提供了新思路。瑞马唑仑是咪达唑仑类似物,属新型超短效镇静药物。^[4-5]

1. 瑞马唑仑的药理学特性:

1.1 瑞马唑仑的化学结构特点:

瑞马唑仑是咪达唑仑类似物,属新型超短效镇静药物,分子式为 C₂₁H₁₉BrN₄O₂, 相对分子量为 439.305, 被设计为软性药物酯基,具有易代谢的酯成分^[6]。

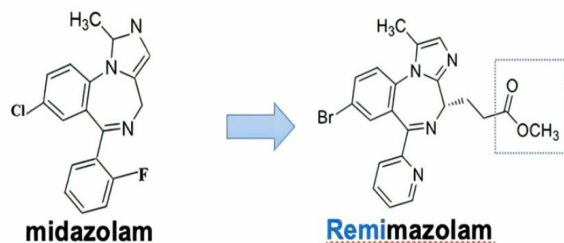


图 1 咪达唑仑和瑞马唑仑结构

1.2 瑞马唑仑的镇静机制:

瑞马唑仑是咪达唑仑类似物,属新型超短效镇静药物。总结相关药理学研究发现,瑞马唑仑主要作用于脑内抑制性神经递质 GABA 受体,增强含有 γ 亚基 GABA 受体活性,通过开放 Cl^- 通道、增加 Cl^- 内流等作用产生中枢抑制效应,增加细胞膜内电位,使神经细胞膜超极化,抑制神经元活动,可对神经元兴奋性发挥缓解作用,进而减少机体活动,产生镇静、遗忘等作用。^[4-5]

1.3 瑞马唑仑的药代动力学特点:

国内外近期临床研究发现,瑞马唑仑血药浓度达峰时间为 1 min 左右,短于咪达唑仑,与丙泊酚类似,平均滞留时间仅为咪达唑仑的 1/7,其药代动力学呈线性,清除与机体体重质量无关,清除率可达咪达唑仑的 3 倍,可经血液中非特异性酯酶快速水解代谢为无药理活性的唑仑丙酸,同时其对 GABA 受体的亲和力仅为咪达唑仑的 1/400,因此瑞马唑仑不依赖细胞 P450 酶、肝脏代谢,具有药效迅速、消除半衰期短、维持时间短、无蓄积、恢复快等特点;并有特异性拮抗剂氟马西尼,麻醉作用可被迅速逆转,其时-量相关半衰期不受输注时间影响,长时间或高剂量用药均不会引起并药物蓄积。^[7]

2. 瑞马唑仑的临床使用:

2.1 瑞马唑仑用于程序性镇静:

2.1.1 瑞马唑仑在无痛胃肠镜中的应用:

胃肠镜检查能够直接观察患者胃肠道的病变情况,具有较高的诊断率和准确率,是消化系统的一项重要检查和治疗手段。随着舒适化医疗的开展,无痛胃肠镜检查已经广泛应用于临床实践,麻醉辅助下的无痛胃肠镜检查可有效减少患者在手术过程中的不适感,提高患者的舒适度,方便胃肠镜医生进行操作^[8]。目前临床常用的镇静药物有丙泊酚和咪达唑仑等。丙泊酚是一种静脉麻醉药,具有起效快、作用时间短、短时间内不蓄积的特点,但大剂量时容易引起低血压和呼吸抑制,同时还有注射痛的缺点^[9]。咪达唑仑也有作用时间长,麻醉恢复慢等缺点,特别是对于肝肾功能异常的患者来说咪达唑仑的消除半衰期达到了 1.8-6.6 个小时^[10],而瑞马唑仑起效和恢复时间快,且呼吸和循环抑制轻,无注射痛,其也为无痛内镜检查提供了新的麻醉药物选择。Lin Zhang 等^[11]对进行无痛胃肠镜检查的 528 例患者进行荟萃分析发现,瑞马唑仑(5mg 初始剂量)和咪达唑仑(8mg 初始剂量)的镇静效果相当,但是瑞马唑仑的镇静起效时间更短,镇静满意程度瑞马唑仑(82.5%)也明显优于咪达唑仑 46.3%,瑞马唑仑术后苏醒时间和咪达唑仑相比也有明显优势。此外瑞马唑仑的安全性也要优于咪达唑仑,瑞马唑仑组低血压发生

率为 35.8%，咪达唑仑组为 50.4%，两组不良事件发生率分别为 71% 和 83.5%。不良反应主要有低血压、高血压、心动过缓、心动过速、缺氧、恶心呕吐等。Zhao MJ 等^[12]对进行无痛胃肠镜的 1147 例患者进行荟萃分析发现，在注射疼痛、低血压、呼吸抑制、麻醉后心动过缓等不良反应方面，瑞马唑仑优于丙泊酚。但是瑞马唑仑在手术后达到完全清醒时间更长。

以上研究均表明，瑞马唑仑可以安全、有效的用于消化道内镜检查，且和咪达唑仑以及丙泊酚相比，不良反应少，效果满意。

2.1.2 瑞马唑仑在支气管镜检查中的应用：

随着纤维支气管镜在各种肺部疾病诊治中的发展，对麻醉/镇静的要求越来越高，在保证检查/手术过程顺利进行的同时，对患者的安全也提出了很大的挑战。丙泊酚和咪达唑仑是临床支气管镜检查中最常用的静脉镇静剂。这两种药物都被广泛应用于临床，但它们也有其局限性。Zhou 等^[13]研究发现在支气管镜检查中使用 2mg/kg 的丙泊酚相比，使用 0.2mg/kg 的瑞马唑仑可以减少注射痛，低血压以及呼吸抑制的发生，但是瑞马唑仑组术后意识恢复时间长于丙泊酚组。

研究表明瑞马唑仑可以安全的应用于支气管镜检查，并且相较于丙泊酚，瑞马唑仑对于呼吸、循环系统的影响更小。

2.1.3 瑞马唑仑在内镜下逆行胰胆管造影术（ERCP）中的应用：

目前丙泊酚和阿片类药物的组合被用作 ERCP 期间的首选镇静方案。然而，丙泊酚大剂量应用时会引起低血压和呼吸抑制的风险，并且丙泊酚的注射痛也会给患者带来不适。据报道，使用异丙酚镇静的 ERCP 患者中，近 43% 出现低氧血症，低血压发生率高达 19%，但可能需要进一步干预^[14]。因此，探究对呼吸循环影响更小的镇静药物瑞马唑仑在 ERCP 中的应用是必要的。Dong SA 等^[15]对比瑞马唑仑联合阿芬太尼和丙泊酚联合阿芬太尼在 ERCP 中的镇静效果分析发现瑞马唑仑组 9.6% 的患者出现缺氧，丙泊酚组 15.7% 的患者出现缺氧。同时瑞马唑仑组中出现低血压（17.6%）、高血压（8.8%）、心动过缓（6.0%）的比例均低于丙泊酚组（35.2%、9.0%、11.4%），瑞马唑仑组没有注射痛的情况发生，而丙泊酚组出现注射痛的比例为 21.2%。但是瑞马唑仑组的患者术后苏醒时间要长于丙泊酚组。

2.1.4 瑞马唑仑在小儿核磁共振检查中的应用：

磁共振成像(MRI)在儿科人群中的应用正在扩大。儿童通常需要全身麻醉或镇静才能保持静止，以获得足够的 MRI 图像，Kim 等人对随机对照试验进行了系统回顾和荟萃分析^[16]。他们评估了右美托咪定镇静与丙泊酚、氯胺酮和咪达唑仑相比用于儿童 MRI 的有效性和安全性。他们得出的结论是右美托咪定具有与其他药物相同的镇静效果，但对呼吸的影响较小。同时，镇静延迟起效和恢复时间较长是右美托咪定用于儿童 MRI 镇静的局限性。程序性镇静在儿科越来越普遍^[17]。因为儿童有生长发育方面的顾虑，所以了解镇静药物对儿童的潜在影响非常重要。在提供儿童镇静时，选择合适的药物是至关重要的，理想的特征是：快速且可预测的起效速度，剂量依赖的作用，快速消除，对呼吸系统和循环系统无影响或影响轻微，无注射疼痛，可以逆转^[18]。

目前尚缺少瑞马唑仑在儿科方面的试验，但是不可否认瑞马唑仑在儿科镇静方面具有很大的潜力。

2.2 瑞马唑仑在全身麻醉诱导和维持中的应用：

目前，在全身麻醉的诱导和维持中最常用的镇静剂为丙泊酚，瑞马唑仑和丙泊酚相比，丙泊酚用于麻醉诱导和维持有以下缺点：注射时疼痛，血压降低，心率降低，呼吸抑制，异丙酚输液综合征（非常罕见）。下面，我们将比较瑞马唑仑和丙泊酚在全身麻醉的诱导和维持中的临床试验结果。

Dai 等^[19]在 190 例 ASA PS I 或 II 型患者中，与 2mg/kg 的丙泊酚相比，评估了瑞马唑仑用于麻醉诱导的安全性和有效性。麻醉诱导前 1 分钟给药舒芬太尼(0.3 ~ 0.5μg/kg)。0.2 mg/kg (R1 组)、0.3 mg/kg

(R2 组)和 0.4 mg/kg (R3 组)的瑞马唑仑在 1 min 内诱导麻醉成功率分别为 89%、94% 和 100%。R2 组、R3 组和丙泊酚组诱导成功率无显著差异。Dai 等^[19]也比较了三种诱导剂量(0.2 mg/kg、0.3 mg/kg 和 0.4 mg/kg)的瑞马唑仑诱导剂量的低血压发生率和 2mg/kg 的丙泊酚(p 组)的低血压发生率的关系。诱导过程中的低血压，定义为平均动脉血压 < 65 mmHg 或收缩压降至<基线值的 70%，R1 组中 13% 的患者发生低血压，R2 组中 24% 的患者发生低血压。与 P 组(44%)相比，R1 组和 R2 组的低血压发生率显著降低。在本试验中，瑞马唑仑在麻醉诱导过程中表现出优越的血流动力学稳定性，且瑞马唑仑组均未发生注射痛，而丙泊酚组有 27% 的患者出现了注射痛。

Ruta 等^[20]报道了一例 81 岁严重主动脉瓣狭窄的女性患者全乳切除术期间，瑞马唑仑成功诱导并维持全身麻醉的病例。他们的结论是：全身麻醉使用瑞马唑仑可以保护该患者的心输出量，因此，瑞马唑仑可能是严重主动脉瓣狭窄患者的安全选择。

以上的研究表明，在诱导和维持全身麻醉方面，瑞马唑仑不逊于丙泊酚。和丙泊酚相比，瑞马唑仑还具有对呼吸系统和心血管系统影响小的优点。

3. 小结：

近年来在无痛内镜检查中的镇静应用越来越广泛，与此同时日间手术等短小手术数量增加，对于镇静药物的选择提出了更高的要求，作为最新研发出的超短效镇静药物瑞马唑仑，它具有药效迅速、消除半衰期短、维持时间短、无蓄积、恢复快等特点；并有特异性拮抗剂氟马西尼，麻醉作用可被迅速逆转，其时-量相关半衰期不受输注时间影响，长时间或高剂量用药均不会引起并药物蓄积等优点。因其相较于其他类型的镇静药有显著的优势，迅速的走进了全球各个临床大夫的视野，也为麻醉医师的镇静药物选择提供了更多的选择。

参考文献：

- [1] Sear, John W.. Challenges of bringing a new sedative to market!. Current Opinion in Anaesthesiology 31(4):p 423-430, August 2018. | DOI: 10.1097/ACO.0000000000000614
- [2] Hu Q, Liu X, Wen C, Li D, Lei X. Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic. Drug Des Devel Ther. 2022 Nov 15;16:3957-3974. doi: 10.2147/DDDT.S384155. PMID: 36411859; PMCID: PMC9675580.
- [3] Noor N, Legendre R, Cloutet A, Chitneni A, Varrassi G, Kaye AD. A comprehensive review of remimazolam for sedation. Health Psychol Res. 2021 Jun 11;9(1):24514. doi: 10.52965/001c.24514. PMID: 34746482; PMCID: PMC8567764.
- [4] Goudra, Basavana Gouda; Singh, Preet Mohinder1. Remimazolam: The future of its sedative potential. Saudi Journal of Anaesthesia 8(3):p 388-391, Jul - Sep 2014. | DOI: 10.4103/1658-354X.136627
- [5] 刘爱芬,卢悦淳.瑞马唑仑优势分析及在麻醉领域应用进展[J].沈阳药科大学学报,2022,39(07):893-898.DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0679.
- [6] Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. Anesth Pain Med (Seoul). 2022 Jan;17(1):1-11. doi: 10.17085/apm.21115. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35139608; PMCID: PMC8841266.
- [7] 窦亚茹,栗亚茹,王璐,冯艺,姜陆洋.新型镇静药物瑞马唑仑的研究进展[J].中国医药,2023,18(03):453-457.
- [8] Liu G, Xiong Y. Analysis of Stress Response and Analgesic Effect of Remazolam Combined with Etomidate in Painless Gastroenteroscopy. Contrast Media Mol Imaging. 2022 Aug 3;2022:4863682. doi: 10.1155/2022/4863682. PMID: 35992545; PMCID: PMC9365612.
- [9] 王晓阁.丙泊酚临床应用进展[J].天津药学,2019,31(01):67-70.

(下转第 232 页)

(上接第 226 页)

[10]Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A: Midazolam. StatPearls [Internet], Treasure Island (FL); 2021

[11]Zhang L, Li C, Zhao C, You Y, Xu J. The comparison of remimazolam and midazolam for the sedation of gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Afr Health Sci.* 2022 Jun;22(2):384–391. doi: 10.4314/ahs.v22i2.44. PMID: 36407397; PMCID: PMC9652671.

[12]Zhao MJ, Hu HF, Li XL, Li XM, Wang DC, Kuang MJ. The safety and efficacy between remimazolam and propofol in intravenous anaesthesia of endoscopy operation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2023 Aug 3. doi: 10.1097/JS9.0000000000000638. Epub ahead of print. PMID: 37534687.

[13] Zhou YY, Yang ST, Duan KM, Bai ZH, Feng YF, Guo QL, Cheng ZG, Wu H, Shanguan WN, Wu XM, Wang CH, Chai XQ, Xu GH, Liu CM, Zhao GF, Chen C, Gao BA, Li LE, Zhang M, Ouyang W, Wang SY. Efficacy and safety of remimazolam besylate in bronchoscopy for adults: A multicenter, randomized, double-blind, positive-controlled clinical study. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 13;13:1005367. doi: 10.3389/fphar.2022.1005367. PMID: 36313321; PMCID: PMC9606208.

[14]Goyal R, Hasnain S, Mittal S, Shreevastava S. A randomized, controlled trial to compare the efficacy and safety profile of a dexmedetomidine-ketamine combination with a propofol-fentanyl combination for ERCP. *Gastrointest Endosc* 2016;83(5):928 – 33.

[15]Dong SA, Guo Y, Liu SS, Wu LL, Wu LN, Song K, Wang JH,

Chen HR, Li WZ, Li HX, Zhang L, Yu JB. A randomized, controlled clinical trial comparing remimazolam to propofol when combined with alfentanil for sedation during ERCP procedures. *J Clin Anesth.* 2023 Jun;86:111077. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111077. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36764022.

[16]Kim JY, Kim KN, Kim DW, Lim HJ, Lee BS. Effects of dexmedetomidine sedation for magnetic resonance imaging in children: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00540-021-02946-4>.

[17]Kamat PP, McCracken CE, Simon HK, Stormorken A, Mallory M, Chumpitazi CE, Cravero JP. Trends in outpatient procedural sedation: 2007 – 2018. *Pediatrics.* 2020;145

[18]Mahmoud M, Mason KP. A forecast of relevant pediatric sedation trends. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:56 – 67

[19]1. Dai G, Pei L, Duan F, Liao M, Zhang Y, Zhu M, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2021; 87: 1073–9.

[20]Furuta M, Ito H, Yamazaki M. Anaesthetic management using remimazolam in a patient with severe aortic stenosis: a case report. *BMC Anesthesiol* 2021; 21: 202.

作者简介：作者简介：崔博，男，汉族，1997年10月18日，籍贯河南义马，学历：硕士研究生，专业：麻醉学

通讯作者简介：刘红梅，女，汉族，1972年6月，籍贯：河北唐山 学历：硕士研究生，专业：麻醉学