

瑞马唑仑的临床应用与研究进展

朱智琦¹ 刘红梅²

(1.华北理工大学 河北唐山 063000 2.唐山市工人医院疼痛科 河北唐山 063000)

摘要: 瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮卓类镇静药物, 瑞马唑仑结合了咪达唑仑和瑞芬太尼的特性, 具有起效快、代谢快、不良反应小、无注射痛、个体变异率小、可控性强、蓄积有限、呼吸抑制风险小、具有特异性拮抗剂、代谢产物几乎不具备药理活性, 对血流动力学影响小等药理学特点。瑞马唑仑已在多个国家获批用于程序性镇静及全身麻醉。目前关于瑞马唑仑的临床应用以及瑞马唑仑的药理特点的相关研究仍在进行中。本文以瑞马唑仑的药理特点、临床应用以及安全性等为核心作一综述。

关键词: 瑞马唑仑; 苯二氮卓类; 全身麻醉; 程序性镇静

全身麻醉起源于乙醚、一氧化氮和氯仿这些吸入麻醉药, 在临床麻醉中, 麻醉药可以通过多种途径进入患者体内, 从而达到麻醉诱导和维持的目的。全身麻醉的维持一般采用全凭静脉麻醉技术、吸入麻醉技术或两者相结合来实现。常用的静脉麻醉药有巴比妥类、苯二氮卓类、氯胺酮、依托咪酯、丙泊酚和右美托咪啶。

常用静脉麻醉药有其自身局限性。巴比妥类药物通过抑制脑干中控制意识的网状激活系统, 可以通过结合 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA_A), 增强 GABA 延长氯离子通道开放产生作用。但巴比妥类药物在不同患者中可以产生不同的心血管效应, 应用巴比妥类药物进行麻醉诱导可能引起血压下降、心率增快, 控制欠佳的高血压患者在诱导过程中血压波动更加剧烈。同时巴比妥类药物可以对呼吸中枢产生抑制, 诱导时可能发生呼吸暂停。哮喘患者应用巴比妥类诱导插管时可能发生喉痉挛。

苯二氮卓类药物对心血管的抑制作用较小, 但静脉注射苯二氮卓类药物可能出现呼吸暂停的现象。在诱导时应用苯二氮卓类药物患者意识消失及恢复较慢。

氯胺酮是唯一具有镇痛作用的静脉麻醉药。但氯胺酮可以升高血压、增加心率和心输出量并能够增加脑血流升高颅内压。依托咪酯对心血管系统影响最小, 对于老年患者麻醉的诱导应用较多, 但单独应用依托咪酯进行麻醉诱导并不能提供足够的麻醉深度。并且对于脓毒症患者依托咪酯可以增加其死亡率。丙泊酚为乳剂制剂较易引起细菌繁殖, 对心血管系统影响较大, 容易引起低血压、心动过缓、呼吸抑制和潜在性呼吸暂停。右美托咪啶仅用于镇静剂或作为全身麻醉的补充剂。

随着舒适化医疗概念的提出, 麻醉过程不仅是保证患者的生命安全, 为手术提供充分的准备与保障, 而且更关注于患者的舒适度以及心理因素。因此我们需要更加理想的静脉麻醉药物, 在 1985 年, 贝尔法斯特教授约翰·邓迪曾表明, 理想情况下, 人们会想要一种水溶性、无刺激性、起效快、对心血管及呼吸抑制轻微, 诱导平稳且没有镇痛作用的静脉麻醉药^[1]。瑞马唑仑是麻醉领域的一种新型超短效苯二氮卓类静脉麻醉药, 为一种新型软药物。它结合了咪达唑仑和瑞芬太尼两种药物的特性, 作用于 GABA 受体, 具有器官非依赖性代谢。因其安全性高、起效快, 成为一些静脉麻醉药的良好替代品。目前瑞马唑仑在全球范围内得到了较为广泛的临床应用。在日本, 2020 年 1 月 23 日瑞马唑仑获批用于成人全身麻醉的诱导和维持。在韩国, 2021 年 3 月瑞马唑仑获得了全身麻醉使用许可。在中国, 2020 年 6 月 20 日中国国家医药产品管理局批准了瑞马唑仑在程序性镇静中的使用。在美国, 2020 年 7 月 3 日瑞马唑仑被食品药品监督管理局批准用于进行成人持续 30 分钟或更短的手术的诱导和维持。在欧洲, 瑞马唑仑在 2021 年 3 月获得了成人程序性镇静的使用许可。^[2]

瑞马唑仑药理学特点

丙酸甲酯为一种可代谢物, 通过将丙酸甲酯作为侧链引入到咪达唑仑的苯二氮卓母环上形成同时具有咪达唑仑与瑞芬太尼特性的瑞马唑仑。目前瑞马唑仑有两种主要的形式: 苯磺酸瑞马唑仑和甲苯磺酸瑞马唑仑。

瑞马唑仑可以与大脑中 γ -氨基丁酸受体(GABA)结合, 产生抑制神经元活动的效果, 这种效果是通过增加氯离子内流和神经细胞膜超极化实现的。而瑞马唑仑的代谢产物唑仑丙酸对 GABA 受体的亲和力较瑞马唑仑明显降低, 只有原药物的 1/300~1/400。^[3] 唑仑丙酸几乎不具备药理活性。因此瑞马唑仑在使用过程中很少发生蓄积和代谢产物的持续作用^[4]。据报道, 氟马西尼是一种选择性苯二氮卓受体拮抗剂, 可以对抗瑞马唑仑的镇静作用。^[5]

1 瑞马唑仑的临床应用

1.1 程序性镇静

随着舒适化医疗的提出与发展, 程序性镇静在门诊内镜检查中的应用逐渐增多, 程序性镇静应用于门诊内镜检查可以缓解患者紧张焦虑的情绪, 有助于提高患者的配合度。可以应用于程序性镇静理想镇静的特性包括应用方便, 起效迅速, 恢复快速以及较小的镇静残留^[6]。苯二氮卓类镇静剂已被应用于程序性镇静, 咪达唑仑因其起效时间短, 镇静时间长、血性静脉炎风险较低、遗忘潜力较高而被作为首选^[7]。但由于咪达唑仑的代谢产物为一种有效的镇静剂, 可以延长镇静时间, 苏醒时间长, 因此咪达唑仑在门诊内镜检查中的应用受限。研究表明瑞马唑仑比咪达唑仑起效更快, 恢复时间也更快, 用于全身麻醉时, 副作用更小, 血流动力学影响也较小^[8]。丙泊酚是内镜检查中应用最为广泛的静脉麻醉药物, 但是丙泊酚会引起呼吸抑制、低血压以及注射痛, 丙泊酚对循环系统的影响较大, 对于老年人及心功能障碍者影响更为显著。一篇关于瑞马唑仑在程序性镇静的应用的荟萃分析表明, 瑞马唑仑具有较弱的镇静作用, 镇静效果显著高于咪达唑仑, 但低于丙泊酚。瑞马唑仑组低血压发生率较咪达唑仑组低, 但在其他方面无明显不同, 如缺氧、心动过缓、恶心、呕吐和注射痛。与丙泊酚相比, 瑞马唑仑组患者低血压、低氧血症和注射痛的发生率明显降低。但在心动过缓、恶心和呕吐的发生率上无显著差异。研究结果表明瑞马唑仑具有良好的安全性和令人满意的内镜镇静效果, 在心动过缓、恶心和呕吐的发生率上无显著差异。但瑞马唑仑可能用于老年患者和心肺功能较差的内镜手术患者的镇静安全性更高^[9]。在一项 ASA III/IV 的患者应用瑞马唑仑进行结肠镜检查的研究表明, 瑞马唑仑的镇静效果优于咪达唑仑, 并且瑞马唑仑组拥有更低的不良反应发生率^[10], 研究表明瑞马唑仑可以安全用于高风险结肠镜手术。

1.2 全身麻醉

丙泊酚是全身麻醉中诱导和维持最常应用的静脉麻醉药, 但其存在注射痛, 以及诱导过程中易发生低血压, 术中长时间输注会引起药物蓄积。在一项关于丙泊酚和瑞马唑仑应用于全身麻醉诱导和维持的对比研究中, 丙泊酚组和瑞马唑仑组有效率均为 100%, 瑞马唑仑组的非劣效性被证明[95%置信区间(-0.0487;0.0250)]。与丙泊酚组相比, 瑞马唑仑 6mg/kg/h 组 ($p < 0.0001$) 和 12 mg/kg/h 组 ($p = 0.0149$) 到达意识丧失所需时间更长。瑞马唑仑组和丙泊酚组拔管时间均较长 ($p \leq 0.0001$)。而不同剂量瑞马唑仑组的药物不良反应发生率相似。应用 6 mg/kg/h 和 12 mg/kg/h 瑞马唑仑的患者中分别有 20.0% 和 24.0% 的患者血压下降, 而应用丙泊酚的患者中血压下降比例为 49.3%。丙泊酚组中有 18.7% 的患者存在注射部位疼痛, 而瑞马唑仑组的患者中无注射痛发生。该试验表明, 瑞马唑仑的耐受性良好, 作为全麻镇静催眠药的疗效不逊于丙泊酚^[11]。一项关于瑞马唑仑和丙泊酚在全身麻醉对术后恢复质量的比较的研究表明瑞马唑仑为基础的全静脉麻醉提供了与丙泊酚相似的恢复质量^[12]。一篇关于瑞马唑仑应用于妇科腔镜手术的麻醉的研究表明, 苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚一样可以满足妇科腔镜手术的麻醉深度要求, 且对术中的血流动力学影响更加轻微, 术中的麻醉深度可以维持在满意的水平, 苯磺酸瑞马唑仑较丙泊酚苏醒时间延长 190 秒^[13]。但苯磺酸瑞马唑仑的作用可被特异性拮抗药氟马西尼所拮抗。此外 Guangrong Dai^[14]等也证实瑞马唑仑是一种安全有效的用于 ASA I 或 II 级全麻患者诱导镇静药物, 不良反应较小。

1.3 重症医学科患者的镇静

瑞马唑仑遵循一级药代动力学, 长时间输注或高剂量应用几乎不会引起药物体内蓄积也不会延长药物作用时间, 同时瑞马唑仑对肝肾功能影响小, 可以应用于重症监护病房镇静^[15]。一项关于瑞马唑仑应用于重症医学科机械通气患者的镇静的研究表明瑞马唑仑

可以满足气管插管的患者镇静要求,增加患者的舒适度,并且苏醒迅速,不易蓄积,对血流动力学影响小,一般0.3 mg/(kg·h)剂量即可提供满意的镇静效果^[6]。瑞马唑仑在重症医学科多器官衰竭患者的镇静中存在优势。

2 瑞马唑仑拮抗氟马西尼

氟马西尼为苯二氮草类药物的拮抗药,能够高效结合中枢苯二氮口(BDZ)受体,逆转GABA释放带来的中枢抑制作用,在临床实践中氟马西尼主要应用于拮抗BDZ受体激动产生的各类症状^[7],促进患者术后苏醒,缩短术后苏醒时间。瑞马唑仑作为一种新型的苯二氮草类药物,其药效可以被氟马西尼逆转,使瑞马唑仑的用药可控性及安全性较丙泊酚更高。

3 肾功能不全者的药代动力学特性和瑞马唑仑的安全性

应用对肝肾功能影响小或不依赖肝肾代谢的药物对肝或肾功能不全患者进行麻醉和程序性镇静是对此类患者的最佳选择。肝肾功能障碍患者对药物消除特性下降可能导致麻醉管理和术后恢复困难。许多静脉注射镇静剂和麻醉药在肝肾功能不全患者中表现出不同的药代动力学(PK)特征,从而增加此类患者用药的风险。一项关于肝功能不全患者和肾功能不全患者的临床研究表明,与健康志愿者相比,严重肝功能损害的受试者暴露量高38.1%(即清除率低38.1%)。这一增加导致轻微延迟恢复(健康者8.0分钟,中度者12.1分钟,重度者16.7分钟)。肾损害时,血浆清除率与健康受试者相当。10mg剂量后的C_{max}模拟显示没有相关的肝或肾损害影响。肾功能损害到终末期肾病的程度并不影响利咪唑仑在试验剂量下的药代动力学,因此,对于不需要透析的肾损害患者,在任何阶段都可以使用利咪唑仑,无需调整剂量。同样,轻度或中度肝功能损害的患者不需要调整瑞马唑仑的应用剂量^[8]。瑞马唑仑的药代动力学不受慢性肾病、年龄、性别、种族或体重的影响^[9]。

有文献表明在接受瓣膜置换术的患者中应用瑞马唑仑诱导麻醉可明显降低低血压发生率,同时可以减少血管加压药的使用。在老年重度主动脉瓣狭窄患者的麻醉中应用瑞马唑仑进行麻醉诱导,无严重不良反应,提示瑞马唑仑对心血管功能受损的患者可能是有益的。并且瑞马唑仑的内在血流动力学稳定性在心血管储备降低的患者中可能具有价值^[9]。

4 小结与展望

瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮草类药物,具有起效快、代谢快、不良反应小、个体变异率小、可控性强、蓄积有限、呼吸抑制风险小,具有特异性拮抗剂等药理学特点^{[20][21]}。瑞马唑仑的临床应用前景广泛,目前瑞马唑仑可应用于门诊内镜检查,全麻诱导与维持以及重症医学科患者镇静。瑞马唑仑的成瘾情况与咪达唑仑非常相似。因此,使用瑞马唑仑不会额外增加药物成瘾的风险。与咪达唑仑类似,瑞马唑仑的药效可以被氟马西尼所逆转,增加了瑞马唑仑的用药安全性与可控性。瑞马唑仑作为一种新型的苯二氮草类药物,对患者术后认知功能影响小,对肝肾功能影响小,可以适用于肝肾功能障碍患者的手术麻醉及重症医学科患者镇静。瑞马唑仑对血流动力学影响较小,可用于心血管储备降低的患者的麻醉。脑电双频谱指数(BIS)已被广泛用于评估麻醉药物的镇静效果,与吸入麻醉药相比,静脉麻醉药个体间差异更大。因此,评估瑞马唑仑对麻醉期间脑电图衍生催眠指标的影响是一个关键的实际问题。脑电双频谱指数(BIS)算法优化后对丙泊酚剂量的增加产生近似线性和单调的响应。但是用于开发BIS指数的数据库不包括瑞马唑仑麻醉患者的脑电图数据。迄今为止,瑞马唑仑产生的脑电图变化尚未完全阐明,为术中监测患者的镇静深度,提高麻醉质量,仍需要进一步研究^[22]。有临床试验表明瑞马唑仑存在头晕、恶心、呕吐等不良反应。关于瑞马唑仑不良反应方面的研究尚不充分,有待进一步完善相关研究。由于手术及麻醉的刺激以及患者围术期紧张焦虑的情绪所引起的患者术后应激反应对患者的病情恢复有不利影响。因此术中需要一种对患者应激反应影响小的药物应用于术中麻醉维持,研究瑞马唑仑对患者术后应激反应的影响可以更好的指导麻醉,促进患者的术后恢复。在未来的研究中可进一步完善相关研究。

参考文献:

[1]Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Aug;33(4):506-511. doi:10.1097/AC.0.0000000000000877. PMID: 32530890.
[2][22]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.

[3][5]窦豆,栗亚茹,王璐等.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.

[4]李彦峰,王钝.瑞马唑仑[J]. *中国药物化学杂志*,2021,31(07):572. DOI: 10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.07.013.

[6][7]Lee A, Shirley M. Remimazolam: A Review in Procedural Sedation. *Drugs*. 2021 Jul;81(10):1193-1201. doi: 10.1007/s40265-021-01544-8. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34196946.

[8]Pantos MM, Kennedy DR, Nemecek EC. Remimazolam: A Novel Option for Procedural Sedation in High Risk Patients. *J Pharm Pract*. 2023 Feb;36(1):149-154. doi: 10.1177/08971900211027303. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34155946.

[9]Zhu X, Wang H, Yuan S, Li Y, Jia Y, Zhang Z, Yan F, Wang Z. Efficacy and Safety of Remimazolam in Endoscopic Sedation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 26;8:655042. doi: 10.3389/fmed.2021.655042. PMID: 34381792; PMCID: PMC8350069.

[10]田有利,金明根.新药瑞马唑仑未来的潜力[J]. *中国处方药*,2022,20(07):163-166.

[11]Doi M, Morita K, Takeda J, Sakamoto A, Yamakage M, Suzuki T. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):543-553. doi: 10.1007/s00540-020-02788-6. Epub 2020 May 16. PMID: 32417976.

[12]Choi JY, Lee HS, Kim JY, Han DW, Yang JY, Kim MJ, Song Y. Comparison of remimazolam-based and propofol-based total intravenous anesthesia on postoperative quality of recovery: A randomized non-inferiority trial. *J Clin Anesth*. 2022 Nov;82:110955. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110955. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36029704.

[13]王泽鹏,史创国,段磊等.苯磺酸瑞马唑仑用于妇科腔镜手术的效果观察[J]. *中国现代医药杂志*,2023,25(01):60-63.

[14]Dai G, Pei L, Duan F, Liao M, Zhang Y, Zhu M, Zhao Z, Zhang X. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2021 Oct;87(10):1073-1079. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15517-8. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34263581.

[15]赵宇晗,王婷婷,胡静等.新型镇静药物瑞马唑仑的临床研究进展[J]. *中国新药杂志*,2022,31(20):2006-2010.

[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]. *中国医药学报*,2021,18(22):121-124.

[17]侯成,卢光照,李文清等.氟马西尼的药理、药效和剂型应用进展[J]. *药事实践杂志*,2017,35(06):485-489.

[18]Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, Pesic M, Borkett K, Winkle P, Struys MMRF, Schippers F. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Anaesth*. 2021 Sep;127(3):415-423. doi: 10.1016/j.bja.2021.05.027. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246461.

[19]Useinovic N, Jevtovic-Todorovic V. Novel anesthetics in pediatric practice: is it time? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022 Aug 1;35(4):425-435. doi: 10.1097/ACO.0000000000001156. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35787582; PMCID: PMC10104442.

[20]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.

[21]Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, Kaye AD, Urman RD. Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. *Pharmacotherapy*. 2016 Sep;36(9):1021-7. doi: 10.1002/phar.1806. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27496519.

作者简介:姓名:朱智琦,性别:女,民族:汉族,出生年月:1997年8月,籍贯:河北唐山,学历:硕士研究生,专业:麻醉学。
通讯作者:姓名:刘红梅,性别:女,民族:汉族,出生年月:1972年6月,籍贯:河北唐山,学历:硕士研究生,专业:麻醉学。