

新型麻醉药物瑞马唑仑的临床应用进展

陈琦¹ 刘红梅² 王宝忠¹ 崔博¹

(1.华北理工大学; 2.唐山市工人医院)

摘要: 瑞马唑仑是一种新型的超短效苯二氮䓬类药物, 作用于 γ -氨基丁酸 A 型受体产生类似咪达唑仑的镇静效果。其具有起效快、镇静效果确切、对呼吸循环抑制轻、不依赖肝肾代谢且代谢产物无活性、无蓄积作用、可被氟马西尼拮抗等特点, 是一种应用前景广泛的新型镇静药物。本文从瑞马唑仑的药理学特点、临床应用和安全性方面进行综述, 为其进步广泛应用提供参考。

关键词: 瑞马唑仑 苯二氮䓬类 镇静药 麻醉 ICU 镇静

Progress in clinical application of new anesthetic drug remazolam

Chen Qi 1 Liu Hongmei 2 Wang Baozhong 1 Cui Bo 1

2. Tangshan Workers' Hospital

Abstract: Remazolam is a new type of ultra short acting benzodiazepine drug that acts on γ -Aminobutyric acid type A receptor produces a sedative effect similar to midazolam. It has the characteristics of fast onset, precise sedative effect, mild respiratory and circulatory inhibition, no dependence on liver and kidney metabolism, and no activity or accumulation of metabolites. It can be antagonized by flumazenib and is a new type of sedative drug with broad application prospects. This article reviews the pharmacological characteristics, clinical applications, and safety of Remazolam, providing reference for its progress and widespread application.

Keywords: Remazolam benzodiazepine sedative anesthesia ICU sedation

苯二氮䓬类药物是临床常用的抗惊厥药、抗焦虑药和镇静催眠药。其中咪达唑仑作为一种水溶性苯二氮䓬类药物广泛应用于程序性镇静、全麻的诱导和维持以及 ICU 镇静等领域, 其具有起效快 (2~5 min 起效), 作用时间相对短和血浆清除率高的特点, 但长时间应用咪达唑仑有出现代谢产物蓄积、代谢减慢以及增加麻醉深度的风险, 从而进一步延长机械通气时间及住院时间^[1]。新型苯二氮䓬类药物瑞马唑仑 (remazolam) 为国家 1.1 类新药, 是通过在苯二氮䓬母环上引入可代谢的丙酸甲酯侧链合成而来。瑞马唑仑有起效快, 作用时间短、不经肝肾代谢、代谢产物无活性、对呼吸、循环抑制小及可被氟马西尼拮抗等特点, 是一种应用前景广泛的超短效镇静催眠药物^[2]。目前瑞马唑仑主要应用于无痛诊疗, 亦有相关研究将其应用于全身麻醉的诱导及维持, 本文对瑞马唑仑的临床应用进展进行综述, 以期为其临床应用提供参考。

1 瑞马唑仑的药理学特点

瑞马唑仑与其他的苯二氮䓬类药物类似, 可以与中枢的 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_A)结合引起神经细胞膜上的氯离子通道开放频率增加, 氯离子内流增加, 从而使细胞出现超极化, 细胞膜兴奋性下降, 从而抑制神经细胞电生理活动, 产生镇静、遗忘等作用^[3]。另外, 瑞马唑仑的代谢不依赖肾功能, 而是被体内的非特异性组织酶水解为无活性的唑仑羧酸, 因此瑞马唑仑使用过程中几乎不产生蓄积作用^[4]。

Wiltshire 等^[5]进行的一项 I 期临床试验当中采用单剂量递增用药的方式比较瑞马唑仑 (1 min 内给药 0.01~0.3 mg/kg) 和咪达唑仑 (1 min 内给药 0.075 mg/kg) 的药代动力学特点, 发现瑞马唑仑拥有超短的半衰期 (0.75 ± 0.15) h、较高的清除率 (70.3 ± 13.9) L/h、较小的稳态分布容积 (34.8 ± 9.4) L, 且瑞马唑仑的清除率约为咪达唑仑的 3 倍 (70.3 L/h : 23.0 L/h), 稳态分布容积约为咪达唑仑的 1/2 (34.8 L : 81.8 L), 年龄、性别、体重 ($60 \sim 100$ kg) 对瑞马唑仑清除率的没有影响。

在 Schuttler 等^[7]进行的 20 名健康男性志愿者持续输注瑞马唑仑 (先以 5 mg/min 输注 5 min, 后以 3 mg/min 输注 15 min, 再以 1 mg/min 输注 15 min) 的研究当中, 瑞马唑仑同样表现出了高清除率 (1.15 ± 0.12) L/min、较小的稳态分布容积 (35.4 ± 4.2) L 和较短的终末半衰期 (70 ± 10) min 的特点, 与 I 期临床试验的结论相同。另外, Schuttler 等还发现瑞马唑仑的时-量相关半衰期为 (6.8 ± 2.4) min, 且不随输注时间的延长而延长。

上述研究表明与传统的苯二氮䓬类药物相比, 瑞马唑仑有着更高的高清除率、更小的稳态分布容积和更短的终末半衰期。这些特点使瑞马唑仑拥有更广泛的临床应用前景。

2 瑞马唑仑的临床应用

2.1 程序性镇静 目前瑞马唑仑最主要的应用领域为程序性镇静, 其中有关无痛胃肠镜检查的研究较多。在余婉秋^[6]等进行的一项随机、单盲的对照研究中比较了瑞马唑仑与传统药物丙泊酚应用于无痛结肠镜检查时的有效性及安全性, 结果发现在镇静成功率都为 100% 的情况下, 瑞马唑仑引起血压下降的发生率为 12.8% 显著低于丙泊酚的 26.7% ($P < 0.05$), 且瑞马唑仑组血压和心率的整体波动幅度较小; 此外瑞马唑仑的不良事件发生率为 42.6% 低于丙泊酚的 86.7% ($P < 0.05$)。杨婉等^[9]比较了瑞马唑仑和丙泊酚在老年患者无痛胃肠镜检查中的效果, 结果表明瑞马唑仑组的诱导时间 (31.6 ± 4.8 s)、苏醒时间 (8.3 ± 1.7 min)、离院时间 (29.7 ± 6.5 min) 明显低于丙泊酚组 ($P < 0.05$), 在不同时间点的监测中瑞马唑仑组患者血压、心率波动较小, 然而丙泊酚组不良反应发生率显著高于瑞马唑仑组。另外, 李长坤^[10]在无痛宫腔镜检查的麻醉中对比了瑞马唑仑和丙泊酚的效果也得出了相似的结论。

以上的研究表明瑞马唑仑用于程序性镇静时镇静效果确切, 与传统的常用药物相比起效更快、苏醒时间更短、血流动力学波动更小且不良事件的发生率更小、安全性更高, 在无痛检查领域值得推广应用。

2.2 全身麻醉 目前瑞马唑仑应用于全身麻醉的临床研究逐渐展开, 日本在 2020 年 1 月批准瑞马唑仑成为全身麻醉的一种镇静药物, 因此日本的相关研究较多。日本学者 DOI 等^[11]进行了一项多中心、单盲、随机、平行对照的 II b/III 期临床研究, 对比瑞马唑仑和丙泊酚在全身麻醉中的应用效果。该研究选取了 391 例进行普外科手术的患者 (ASA I 或 II 级) 随机分为 3 组, 分别为瑞马唑仑低剂量组 ($n=158$)、瑞马唑仑高剂量组 ($n=156$) 和丙泊酚组 ($n=77$); 其中瑞马唑仑低剂量组和高剂量组分别以 6 和 12 mg/kg/h 进行麻醉诱导, 两组均以瑞马唑仑 1 mg/kg/h 进行麻醉维持, 维持剂量根据需要进行调整; 而丙泊酚组以 2.0~2.5 mg/kg/h 进行麻醉诱导, 以 4~10 mg/kg/h 进行维持, 手术时间均超过 2 h。结果表明, 3 组的镇静有效率均为 100%, 证明瑞马唑仑的镇静效果不劣于丙泊酚; 瑞马唑仑高剂量组和低剂量组患者意识消失时间分别为 (88.7 ± 26.6 s) 和 (102.0 ± 22.7 s), 都长于丙泊酚组的 (78.7 ± 38.4 s) ($P < 0.0001$); 另外瑞马唑仑低剂量组、高剂量组和丙泊酚组气管导管拔出时间分别为 (19.2 ± 14.1)、(19.2 ± 10.8)、(13.1 ± 6.5) s, 丙泊酚组的拔管

时间要短于其他 2 组 (均 $P < 0.0001$) ; 但是瑞马唑仑低剂量组和高剂量组的低血压发生率分别为 40.0% 和 42.7%, 均低于丙泊酚组 (64.0%), 且需要使用升压药的几率更小; 此外使用瑞马唑仑的患者没有出现注射部位疼痛。之后他们又对 ASA III 级的普外科患者进行了类似的多中心、双盲试验, 结果发现瑞马唑仑在 ASA III 级的患者中也具有良好的有效性和安全性^[12]。目前我国也有学者针对瑞马唑仑在全身麻醉的应用方面进行了相关研究。赵晓咏等^[13]对瑞马唑仑用于腹部手术患者麻醉诱导和维持的效果进行了研究, 将 100 例进行腹部手术的患者随机分为瑞马唑仑组和丙泊酚组每组各 50 人, 分别以瑞马唑仑和丙泊酚进行麻醉诱导和维持, 结果发现瑞马唑仑组睫毛反射消失的时间比丙泊酚组长 ($50 \pm 18s$ vs $29 \pm 8s$, $P < 0.05$), 但瑞马唑仑组的苏醒时间更短 ($P < 0.05$); 另外瑞马唑仑组诱导时各时间点 MAP 降低的程度减小, 术中窦性心动过缓发生率降低。

以上的实验研究提示瑞马唑仑用于全身麻醉的诱导和维持时有镇静效果明确、无明显蓄积作用、无注射痛和不良反应发生率低等特点, 在全身麻醉方面拥有良好的应用前景。

2.3 重症监护病房 (ICU) 中的镇静 重症患者通常处于强烈的应激状态当中, 导致患者出现焦虑、疼痛、躁动乃至谵妄, 这在增加患者痛苦的同时还会增加各器官的代谢负担, 以至于加重患者病情影响预后, 而镇静镇痛可以减少应激保护器官功能, 因此适当的镇静镇痛治疗是 ICU 诊疗中的重要内容。然而 ICU 患者通常伴随着不同程度的器官功能不全, 尤其是肝肾肾功能不全, 一些依赖肝肾代谢的镇静镇痛药物会加重肝肾的负担, 所以选择合适的镇静药物的 ICU 镇静治疗的关键。目前咪达唑仑、丙泊酚和右美托咪定是常用的 ICU 镇静药, 但是咪达唑仑代谢较慢, 易产生蓄积作用, 增加麻醉深度, 延长住院时间^[14]; 丙泊酚引起低血压、心动过缓和呼吸抑制; 而右美托咪定相较于咪达唑仑、丙泊酚在减少谵妄发生、缩短机械通气时间和 ICU 住院时间上存在优势, 但其

发生心动过缓的风险也相对较大^[15]。瑞马唑仑不经肝肾代谢、代谢迅速、无明显蓄积作用以及对呼吸循环影响较小, 这些特点使其在 ICU 镇静领域拥有良好的应用前景。戴永淦等^[16]对比了瑞马唑仑和咪达唑仑对于 ICU 机械通气患者的镇静效果, 发现瑞马唑仑对呼吸、心率和血压的影响更小 ($P < 0.05$), 且苏醒时间、拔管时间、通气时间及住院时间均明显短于咪达唑仑, 为瑞马唑仑在 ICU 镇静中的应用提供了证据支持。

3 安全性

相关研究表明瑞马唑仑的主要不良反应是头痛、缺氧、嗜睡和校正的 QT 间期延长, 但是瑞马唑仑并不延长心脏复极化^[17]。国外的一项 III 期临床试验显示瑞马唑仑引起低血压的情况较少, 且未引起严重的不良事件^[18]。另外, 瑞马唑仑的一大优势在于其作用可以被氟马西尼快速拮抗, 即使发生严重的不良反应也有抢救的有效措施。此外, 有关瑞马唑仑对术后认知功能、药物成瘾性、细胞免疫等功能影响的临床试验也在开展当中, 未来有关瑞马唑仑的不良反应也会通过样本量的增加而进一步被揭示。

4 结语

瑞马唑仑作为一种新型的超短效苯二氮䓬类药物具有起效快、代谢迅速、镇静效果确切、代谢产物无活性、无蓄积作用、可被氟马西尼拮抗等特点, 是一种较为理想的镇静药物。目前, 瑞马唑仑在无痛胃肠镜等程序性镇静方面得到了较为广泛的应用, 对其有效性和安全性有了一定程度的证实。与丙泊酚相比, 瑞马唑仑对循环和呼吸的抑制更小、不良事件发生较少; 与咪达唑仑相比, 其代谢更为迅速、蓄积作用小且对术后认知功能影响较小, 因此对于全身麻醉的诱导和维持方面也有广泛的应用前景, 相关的研究也在日益增多。另外, 瑞马唑仑代谢不依赖肝肾肾功能使其成为 ICU 患者镇静的一个重要选择。虽然基于目前的研究表明瑞马唑仑是一种有着广泛应用前景的镇静药物, 但是对于老年患者等特殊人群的应

用、不良反应的研究、对远期预后的影响等方面都需要进一步的探讨。瑞马唑仑的临床应用仍然需要更多的研究数据来支撑。

参考文献:

- [1]中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2018,4(02):90-113.
- [2]王春艳,于泳浩.瑞马唑仑临床研究进展[J].中华麻醉学杂志,2019,39(3):261-263.
- [3]Rogers W K, McDowell T S. Remimazolam, a short-acting GABA (A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures[J]. IDrugs: the investigational drugs journal, 2010, 13(12): 929-937.
- [4]李彦峰,王钝.瑞马唑仑[J].中国药物化学杂志,2021,31(07):572.
- [5]Antonik L J, Goldwater D R, Kilpatrick G J, et al. 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[J]. Anesthesia & Analgesia, 2012, 115(2): 274-283.
- [6]Wiltshire H R, Kilpatrick G J, Tilbrook G S, et al. A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation[J]. Anesthesia & Analgesia, 2012, 115(2): 284-296.
- [7]Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4): 636-651.
- [8]余婉秋,李禹琼,朱圣姬等.苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛结肠镜检查的有效性及安全性的随机、单盲、平行对照研究[J].贵州医药,2020,44(06):846-849+1009.
- [9]杨婉,孔令锁,陈兰仁.甲苯磺酸瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜检查的应用[J].实用医学杂志,2021,37(20):2665-2669.
- [10]李长坤.甲苯磺酸瑞马唑仑在无痛宫腔镜检查中的麻醉效果及安全性分析[J].中国药物滥用防治杂志,2022,28(04):458-462.
- [11]Doi M, Morita K, Takeda J, et al. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial[J]. Journal of Anesthesia, 2020, 34: 543-553.
- [12]Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al. 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[J]. Journal of Anesthesia, 2020, 34: 491-501.
- [13]赵晓咏,夏瑞,刘香玉,刘伟伟,唐丽,徐伟,李启飞.瑞马唑仑用于腹部手术患者全麻诱导与维持的效果[J].中华麻醉学杂志,2021,41(7):823-826.
- [14]梁智.丙泊酚与咪达唑仑在重症肺炎患者有创机械通气中的镇静效果比较[J].临床合理用药杂志,2021,14(10):22-24.
- [15]王妮,龚勋,谭柏栋等.右美托咪定、咪达唑仑和丙泊酚在 ICU 机械通气患者镇静治疗中的有效性和安全性: 基于贝叶斯的网状 Meta 分析[J].巴楚医学,2021,4(01):69-80.
- [16]戴永淦,邱德胜,薛小兰等.苯磺酸瑞马唑仑对 ICU 机械通气患者镇静的临床观察[J].医学理论与实践,2023,36(09):1522-1524.
- [17]Rex D K, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. Gastrointestinal endoscopy, 2018, 88(3): 427-437. e6.