

环泊酚在临床应用中的研究进展

王淑爱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)

摘要: 环泊酚是一种新型的非巴比妥类静脉麻醉药,是丙泊酚的衍生物,具有代谢迅速,不良反应(如呼吸和循环系统抑制、注射痛等)少、效价强的优点。其效价约为丙泊酚的4~5倍,具有广泛的临床应用前景。目前环泊酚已被批准上市,适应症包括气管插管手术/手术过程中的镇静麻醉、全麻诱导及维持、重症监护期间的镇静。目前关于环泊酚在各类手术临床应用中的潜力仍在进一步研究探索中。本文就环泊酚的药理特点、临床应用及其安全有效性作一综述。

关键词: 环泊酚; 临床应用; 安全性; 有效性

全身麻醉起源于气态乙醚,随着第一例医疗麻醉的成功演示,现代麻醉医学也随之展开。麻醉医学的发展使全身麻醉方式分为吸入麻醉、全凭静脉麻醉以及静吸复合麻醉。全凭静脉麻醉依托于各类静脉麻醉药。静脉麻醉药是经过静脉注射后,通过血液循环作用于中枢神经系统从而产生全身镇静、催眠和镇痛等作用的药物。理想的静脉麻醉药应具有易于给药、起效迅速、作用时间短、清除率高、体内蓄积少、副作用少、代谢产物无活性的特点^[1]。但现有且常用的静脉麻醉药品都或多或少有自身局限性。

目前临床上使用最为广泛的静脉麻醉药是丙泊酚,但其产生的注射痛仍是应用过程中不可忽视的问题。据报道,28%~90%通过手背静脉注射丙泊酚的患者会感受到不同程度的疼痛。注射痛会使患者产生不愉快的就医体验,甚至影响整台手术的麻醉质量。同时,丙泊酚对循环系统产生的抑制作用较大,因此容易引起低血压、心动过缓等不良反应。基于此,我们希望找到一种更加理想的静脉麻醉药,能具有与丙泊酚同等甚至更强的效用,并且能一定程度的克服其不良反应。

环泊酚(HSK3486)是我国自主创新的首个1类静脉麻醉药,是一种新型非巴比妥类药物。其化学名称为2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚,与丙泊酚同属于GABAA受体激动剂。环泊酚是在丙泊酚的化学结构基础上加入了环丙基,形成了手性结构,从而增加了立体效应,它是丙泊酚的类似物,与氨基丁酸A型(GABA_A)受体结合更紧密,亲脂性相对较低,具有更合适的分子空间结构^[2]。现有的临床研究表明,环泊酚具有起效快、恢复快、注射痛少、效价高及安全窗宽等优势,与丙泊酚相比,呼吸抑制及心血管不良事件的发生率少,因此而具有广泛的临床应用前景。

环泊酚的药代动力学及药效动力学特点

Bian等人用带有¹⁴C放射性标记的环泊酚进行了一项研究,结果表明:肝脏是其主要代谢器官,其代谢产物通常没有活性,主要经肾脏由尿液排泄,少量由粪便

排泄^[3]。在国内外健康受试者中评估了环泊酚初始剂量后的安全性及其药代动力学-药效学(PK/PD)特性^[4],受试者均耐受良好,表明了环泊酚的安全性和有效性。研究表明,环泊酚和丙泊酚的药理作用相似,但其效价约为丙泊酚的4~5倍。朱峰等人的研究表明,0.4 mg/kg环泊酚具有相当于2 mg/kg丙泊酚的麻醉效能,并且环泊酚具有更快的起效及消退时间、更少的注射痛及不良反应^[5]。

1. 环泊酚的临床应用

环泊酚目前已获批的临床适应症包括成人麻醉的诱导与维持,以及非气管插管手术/操作中的镇静和麻醉,已进行I~III期临床试验,多项研究均证明了环泊酚的安全性和有效性。

1.1 全身麻醉诱导与维持

现有研究表明,环泊酚在需要气管插管的全麻手术诱导和维持中具有较好的安全性和有效性。一项I期多组随机对照的临床试验表明,健康成人受试者中,0.4~0.6mg/kg的环泊酚与1.5~2.5mg/kg的丙泊酚产生的麻醉效果相当,且恢复时间无明显差异^[6]。随后一项在择期行全身麻醉手术的患者中进行的III期试验中,环泊酚组和丙泊酚组诱导成功率均为100%,且环泊酚组的药物不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)特别是心血管不良事件发生率更低,这表明环泊酚可能更适合老年人及合并基础疾病人群的麻醉诱导^[7]。随后在健康受试者中研究了大剂量连续输注环泊酚的镇静效果,表明与环泊酚相比丙泊酚同样适用于麻醉维持,具有良好的安全性和有效性。在一些需用肾上腺素等对循环影响较大的药物的手术中,环泊酚除具备良好镇静效果的同时,与丙泊酚相比术中血流动力学变化更趋平稳^[8]。

1.2 胃肠镜

随着舒适化医疗的发展,目前在胃肠镜检查中,约48.3%的患者选择接受麻醉镇静。梁文波等人探讨了不同剂量的环泊酚用于无痛胃肠镜中的镇静效果,单药应用环泊酚时,0.5mg/kg镇静成功率高,呼吸抑制及注射痛

发生率低,镇静效果安全有效^[9]。在老年患者胃镜检查中,0.2mg/kg的环泊酚与1mg/kg的丙泊酚镇静效果相当,诱导和苏醒时间相当,但由于环泊酚不良反应少,在老年患者中同样值得临床推广^[10]。与丙泊酚一样,环泊酚也可以同时复合其他麻醉镇痛类药物使用,以达到更加舒适、安全有效的镇静效果,提高患者的医疗体验。

1.3 纤维支气管镜

纤维支气管镜是临床上除胃肠镜外另一项非常重要的内窥镜技术,在帮助诊断、治疗呼吸系统疾病上起着重要作用。一项前瞻性研究表明,当静脉前给药50 μ g芬太尼时,环泊酚-瑞芬太尼与丙泊酚-瑞芬太尼在纤维支气管镜的成功镇静效果相当,且患者满意度有明显提高^[11]。另有研究表明,0.4mg/kg的环泊酚与2.0mg/kg的丙泊酚在进行纤维支气管镜检查时的成功率均为100%,且环泊酚的TEAEs发生率低于丙泊酚^[12]。综合多项研究,结果都表明环泊酚在纤维支气管镜检查中镇静效果不弱于经典静脉麻醉药丙泊酚,且具有明显优点,有良好的应用前景。

1.4 重症监护室镇静

据统计,在重症监护病房(ICU)中,约有12~70%的危重患者均会出现躁动,因此合适的镇静药物在ICU治疗中至关重要。目前,丙泊酚、右美托咪啶和苯二氮卓类是ICU镇静中的常用药物。然而,右美托咪啶有着不可忽视的不良反应,如心动过缓、低血压及精神神经反应等。苯二氮卓类药物虽然对循环影响不大,但由于其清除缓慢,可控性差,会不可避免地延长患者机械通气时间,从而影响预后。而环泊酚作为一种新型的丙泊酚的类似物,由于其效价强于丙泊酚,总的用药量也会少于丙泊酚,从而减少因脂质输注过量引起的不良反应,如高甘油三酯血症等。多中心试验研究证明,在ICU镇静治疗中,无论是需要机械通气还是非机械通气的躁动和谵妄的患者,环泊酚均具有很大的应用潜力。

1.5 妇科日间手术

宫腔镜检查作为妇科疾病一种重要的诊疗方式,又因其手术时间短、创伤小等特点多以日间手术的形式开展。这就对麻醉药物的安全性及舒适性有了较高的要求。同时,部分妇科疾病也会合并心血管系统疾病,导致患者循环调节能力减弱。环泊酚以其对循环系统抑制较丙泊酚弱的特点,在此有很有应用潜力。殷歆瑜等的研究也证明了这一点^[13]。另一项王如等学者的研究表明环泊酚用于日间手术除具备良好的镇静效果,血流动力学更平稳的特点外,注射痛的发生率也有很大降低,这也提高了患者的舒适度和满意度^[14]。

1.6 老年患者手术

根据第七次全国人口普查数据显示,我国60岁及以

上的人口占比为18.7%^[15]。老年人较弱的呼吸和循环系统调节能力是其手术风险的主要来源。而丙泊酚诱导剂量即可引起呼吸暂停、血压下降、注射痛等不良反应。与丙泊酚相比,依托咪酯对血流动力学的抑制作用虽然相对较弱,但其对肾上腺皮质功能的抑制作用可以长达48~72小时,且这种抑制作用有剂量依赖性,不利于术后恢复。Li等学者的研究结果显示老年组(65~73岁)给药剂量为0.3mg/kg与非老年组(21~44岁)给药剂量为0.4mg/kg临床效果相当^[16]。Duan等学者的研究结果也与此相符,即使在老年人这类需要减量使用麻醉药物的群体中,0.3mg/kg的环泊酚在老年患者进行全身麻醉的诱导过程中具有较好的安全性和有效性^[17]。综上所述,环泊酚也为老年患者的麻醉镇静提供了新的选择。

1.7 特殊人群

稳定的血流动力学是任何手术成功的关键,在一些特殊类型如肾移植手术中,术中及术后的低血压都不利于移植术后的肾脏恢复。因此,我们应尽量选择对循环系统影响小的静脉麻醉药,同时应避免药物蓄积,以免增加患者肾脏负担。有学者对肾移植手术的麻醉药物进行了研究,结果表明环泊酚用于肾移植手术的诱导及维持安全有效,且镇静效果优于丙泊酚^[18]。同时,在糖尿病患者越来越多的现代,张月灏等学者的研究表明环泊酚同丙泊酚一样,均能改善糖尿病患者的高凝状态,因此对于2型糖尿病患者,尤其有合并微血管病变者,环泊酚可能是更合适的静脉麻醉药物^[19]。需要注意的是,有研究假设了环泊酚联合亚低温对脑缺血再灌注的保护作用,这可能为心肺复苏及心脏骤停后心肌和神经元再灌注损伤的预防提供新的见解^[20]。

2. 环泊酚的安全性及有效性研究

环泊酚一经批准上市,就有一系列的临床试验就其临床应用的安全性和有效性进行了研究,结果均证实了环泊酚具有良好的应用前景。综合分析目前已有的各项临床研究,都证明了环泊酚能够安全且有效地用于各类手术的麻醉诱导与维持。

3. 小结与展望

现有的一系列实验研究都证实了环泊酚具有代谢迅速、效价高、对呼吸循环系统抑制较小,注射痛发生率少等优点。目前也有一部分研究探索了环泊酚与其他药物联合应用时的优点,但其探索还较为局限。已有研究证明经典静脉麻醉药物丙泊酚可通过减轻活性氧自由基发生的脂质过氧化反应,从而避免机体发生过度的氧化应激反应。而环泊酚与丙泊酚化学结构相似,是否具有同样的保护效果还需进一步研究。关于环泊酚对各类手术过程中的炎症和应激反应的具体影响还尚不十分明确。

参考文献:

- [1]郑斯聚. 镇静安定药[M]. 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 495-513.
- [2]Liao J, Li M, Huang C, et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of HSK3486, a Novel 2,6-Disubstituted Phenol Derivative as a General Anesthetic. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830791.
- [3]Bian Y, Zhang H, Ma S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87:93-105.
- [4] Teng Y, Ou M, Wang X, Zhang W, Liu X, Liang Y, Zuo Y, Zhu T, Liu B, Liu J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm, dose-escalation phase 1 study. *Am J Transl Res*. 2021 (in press)
- [5] 朱锋, 邓义江, 周再银, 钟粤. 环泊酚与丙泊酚的药效动力学特性比较[J]. 中外医学研究, 2023(24):1-5.
- [6] Ludbrook G, Li F, Sleight J, et al. Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/ male subjects: A phase I multiarm randomized controlled clinical trial. *Anesth Analg*, 2021, 133, 1: e16.
- [7] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26:1607-1617.
- [8] 梅凤美, 杨坤, 吴姗姗, 金晶星, 陆军, 王宁, 曾琼. 环泊酚与丙泊酚在经鼻内镜垂体瘤切除术中的比较[J]. 临床神经外科杂志, 2023(05):531-535.
- [9] 梁文波, 任志强, 秦卫民, 郑龙彬, 张晓静, 马晴, 刘晓宇, 范国祥, 尹宁. 不同剂量环泊酚用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2023(05):481-485.
- [10] 易强林, 莫怀忠, 胡慧, 向梅. 环泊酚与丙泊酚在老年患者无痛胃镜检查中的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2022(07):712-715.
- [11] Bin W, Wenchao Z, Qinghe W, et al. Efficacy and safety of ciprofol-remifentanil versus propofol-remifentanil during fiberoptic bronchoscopy: A prospective, randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022.
- [12] Luo Z, Tu H, Zhang X, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for anesthesia/sedation in patients undergoing Fiberoptic bronchoscopy: A multicenter, double-blind, propofol-controlled, randomized, phase 3 study. *CNS Drugs*, 2022, 36:301-313.
- [13] 殷歆瑜, 刘锦辉, 袁碧英, 石艳艳, 刘彤, 陈本祯. 环泊酚用于妇科日间手术全身麻醉诱导的有效性和安全性[J]. 中国药业, 2023(05):101-104.
- [14] 王如, 蔺祎, 王益敏, 张辉, 聂瑞霞, 张伟华, 刘宗博, 刘冰冰. 环泊酚与丙泊酚用于日间宫腔镜手术的麻醉效果比较[J]. 广东医学, 2023(02):188-193.
- [15] “银发经济”时代, 养老何解[J]. 今日中国, 2024, 73(1):50-51.
- [16] Li X, Yang D, Li Q, et al. Safety, Pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy chinese elderly and non-elderly. *Frontiers in Pharmacology* vol. 12 735700.
- [17] Duan G, Lan H, Shan W, Wu Y, Xu Q, Dong X, Mei P, You M, Jin L, Wu J. Clinical effect of different doses of ciprofol for induction of general anesthesia in elderly patients: A randomized, controlled trial. *Pharmacol Res Perspect*. 2023 Apr; 11(2):e01066. doi: 10.1002/prp2.1066. PMID: 36811327; PMCID: PMC9944862.
- [18] Qin K, Qin WY, Ming SP, Ma XF, Du XK. Effect of ciprofol on induction and maintenance of general anesthesia in patients undergoing kidney transplantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Jul; 26(14):5063-5071. doi: 10.26355/eurrev_202207_29292. PMID: 35916802.
- [19] 张月灏, 吕洁萍, 张涵云, 等. 环泊酚与丙泊酚在全麻诱导期对 2 型糖尿病患者凝血功能影响的比较[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(08):714-718. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202308008.
- [20] Wang YC, Wu MJ, Zhou SL, Li ZH. Protective effects of combined treatment with ciprofol and mild therapeutic hypothermia during cerebral ischemia-reperfusion injury. *World J Clin Cases*. 2023 Jan 26; 11(3):487-492. doi: 10.12998/wjcc.v11.i3.487. PMID: 36793629; PMCID: PMC9923870.