

瑞马唑仑用于全身麻醉的研究进展

俞琦波 陈益君

摘要 瑞马唑仑是一种新型的超短效镇静催眠药,由于其各种良好的特点,日渐成为备受欢迎的麻醉药物。多项临床研究证实了瑞马唑仑在全身麻醉中应用的安全性与有效性。本文主要综述近年来瑞马唑仑用于全身麻醉诱导、维持及其苏醒特征的研究进展。

关键词 瑞马唑仑 全身麻醉 安全性与有效性

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.041

咪达唑仑、丙泊酚等静脉麻醉药通常用于临床镇静和麻醉,适用于不同的患者群体及临床环境,有效地实施麻醉诱导、维持,具有较好的镇静、遗忘和催眠作用。然而,原有静脉麻醉药都可能产生多种不良反应,目前临床应用最广泛的丙泊酚,起效迅速,半衰期短,但会引发低血压、呼吸抑制和注射痛等。因此,临床更需要一种较为理想的镇静催眠药物^[1]。

瑞马唑仑是一种水溶性、超短效静脉注射苯二氮草类药物,于2020年在中国上市。由于其良好的特性,包括起效快、不依赖器官的代谢、持续时间短、恢复可预测、逆转药的可用性、血流动力学稳定、无明显呼吸抑制等,瑞马唑仑有望超过目前用过的其他短效镇静药^[2]。瑞马唑仑上市后先是应用于手术室外镇静或非插管全身麻醉,后来逐步应用于气管插管全身麻醉的诱导、维持。由于瑞马唑仑的特定药代动力学和药效学特征,可安全有效地应用于全身麻醉^[3]。

一、全身麻醉的诱导与维持

全身麻醉诱导可以采用瑞马唑仑持续静脉注射、单次静脉注射两种方式进行。持续静脉注射诱导采用瑞马唑仑以6或12mg/(kg·h)恒速注射,当患者意识丧失(loss of consciousness, LOC)(睁眼或言语反应)停止诱导剂量,转为维持剂量,患者在两种不同剂量分别持续注射开始97.2s、81.7s后出现LOC。6mg/(kg·h)的瑞马唑仑诱导剂量下,75岁的患者达到LOC的时间比30岁的患者快5~10s,虽然对于大多数患者来说年龄影响相关不大,但对于一些脆弱的

老年患者来说,可能需要较低的瑞马唑仑剂量,这和其他麻醉药相类似^[4]。单次静脉注射诱导时,采用0.2~0.4mg/kg剂量的瑞马唑仑进行静脉注射。瑞马唑仑全身麻醉诱导的95%有效药物剂量(ED95)在青年组为0.37mg/kg(95% CI:0.28~0.39mg/kg),中年组为0.37mg/kg(95% CI:0.27~0.39mg/kg),老年组为0.25mg/kg(95% CI:0.20~0.29mg/kg),研究期间未发现需要药物治疗干预的低血压或心动过缓^[5]。

瑞马唑仑麻醉维持采用在诱导后1mg/(kg·h)剂量持续静脉滴注,根据脑电双频指数(bispectral index, BIS)、生命体征、患者反应等进行调节。赵晓咏等^[6]通过瑞马唑仑用于腹部手术患者全身麻醉诱导与维持效果的研究,结果表明瑞马唑仑可安全有效地用于腹部手术患者全身麻醉诱导与维持,且术中窦性心动过缓发生率较低。虽然瑞马唑仑为超短效静脉镇静药物,但仍建议在不同时长手术中采用不同的麻醉维持方案:≤1h的手术,瑞马唑仑1mg/(kg·h)维持+瑞芬太尼;≥1h的手术,静吸复合维持,开始用七氟烷1%~2%,术毕前40min改用瑞马唑仑维持,如苏醒慢可用氟马西尼进行快速拮抗;或与丙泊酚静脉复合麻醉,瑞马唑仑采用0.4~1.0mg/(kg·h),根据BIS调节丙泊酚维持剂量,手术结束前30min停用瑞马唑仑。

瑞马唑仑的出现为重新评估苯二氮草类药物作为全身麻醉药物提供了机会。麻醉诱导过程中,瑞马唑仑其安全性和有效性不亚于丙泊酚。Dai等^[7]研究发现,ASA I或II级患者采用瑞马唑仑进行麻醉诱导,与丙泊酚比较,不良反应较少,诱导过程中血流动力学更加稳定,瑞马唑仑是一种安全、有效的诱导期镇静药物。瑞马唑仑在高危手术患者(ASA III级

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY1056)

作者单位:315211 宁波大学医学部(俞琦波);315010 宁波大学附属第一医院(陈益君)

通信作者:陈益君,主任医师,硕士生导师,电子信箱:fychenyijun@nbu.edu.cn

或更高)全身麻醉诱导和维持中的安全性和有效性亦受到研究者的重视。Doi等^[8]通过对高危患者的临床研究,得出瑞马唑仑在ASA III级患者中也具有良好安全性和有效性的结论,并且无论诱导剂量是6mg/(kg·h)还是12mg/(kg·h),在血流动力学稳定方面可以被认为是同等安全的。Nakayama等^[9]对2例超高龄患者(≥95岁)在BIS引导下进行了全身麻醉的诱导和维持,结果表明瑞马唑仑可用于超高龄患者的全身麻醉,但值得注意的是,诱导和维持麻醉的剂量应根据BIS或生命体征慎重考虑。

Doi等^[10]研究表明,瑞马唑仑作为一种全身麻醉的镇静催眠药,具有良好的耐受性且不劣于丙泊酚,甚至比丙泊酚更为安全。采用瑞马唑仑进行麻醉诱导和维持,患者发生的低血压的事件较少,且需要血管加压药或心动过缓治疗的患者更少。另外,瑞马唑仑可以降低全身麻醉诱导过程中的自主神经活动,并且保持交感神经和副交感神经活动的平衡^[11]。此外,静脉注射瑞马唑仑后不受肝脏、肾脏功能损害的影响,因此无需调整剂量,在肾脏或肝脏功能不全的受试者中未观察到与瑞马唑仑相关的意外不良事件^[12]。

二、特殊手术全身麻醉的诱导与维持

1. 心脏手术全身麻醉:在瑞马唑仑出现前,全身麻醉使用的静脉麻醉药和挥发性麻醉药均有心血管抑制作用,心脏手术围术期应用尤为谨慎,以避免心功能不全的患者出现严重低心排出量和心动过缓。心脏手术中应用瑞马唑仑行麻醉诱导与维持,无明显心肌抑制作用,明显适合于心脏手术的全身麻醉。行心脏瓣膜置换手术的患者,瑞马唑仑比丙泊酚的麻醉诱导与维持过程中血流动力学更加稳定,使全身麻醉心脏手术患者受益更多。有研究发现,即使对于合并严重心血管疾病如严重主动脉狭窄或需要进行瓣膜置换手术等的患者来说,瑞马唑仑可以替代丙泊酚,安全应用于围术期麻醉管理^[13-15]。瑞马唑仑的使用可以使手术应激反应和呼吸功能抑制减轻,从而减少麻醉相关的不良反应的发生^[16]。

2. 其他特殊手术全身麻醉:瑞马唑仑的安全性已经使其开始应用于一些特殊类型的手术。颅脑功能区手术常需要麻醉术中唤醒,既往常使用右美托咪定、瑞芬太尼及丙泊酚进行全身麻醉,丙泊酚由于缺乏相应的拮抗剂使唤醒时间可预测性降低。瑞马唑仑作为超短效苯二氮草类药物,氟马西尼的可拮抗性使其可能成为开颅术中唤醒的有力工具^[17,18]。

强直性营养不良患者可能对麻醉药物的敏感度增加。Morimoto等^[19]成功地将瑞马唑仑应用于一位强直性营养不良患者的全身麻醉,瑞马唑仑和其拮抗剂的使用可能是高危患者(包括强直性营养不良患者)麻醉管理的良好选择。杜氏肌营养不良症(Du muscular dystrophy, DMD)是最常见和最严重的肌营养不良症类型,随着疾病的进展,DMD患者由于心脏和呼吸功能受损,全身麻醉相应的并发症明显增加,麻醉中应用循环功能稳定且有相应拮抗剂的麻醉药物显得非常重要。Horikoshi等^[20]研究发现,瑞马唑仑可安全地用于儿童DMD患者的全身麻醉。

Alström综合征是一种罕见的遗传性疾病,以肥胖、糖尿病、心肌病和肝功能障碍为特征。心肌损伤和肝功能障碍决定Alström综合征患者的预后。对于患有高甘油三酯血症的此类患者来说,应尽可能避免使用丙泊酚,而此时瑞马唑仑变得更为适宜^[21]。

食管胃底静脉曲张出血是肝硬化患者常见的严重并发症之一,对于接受内镜下静脉曲张结扎术的肝硬化患者来说,麻醉药物的选择尤为重要。Shi等^[22]研究发现,瑞马唑仑可以为此类手术提供满意的麻醉效果,同时也降低了低血压和低氧血症的发生率。瑞马唑仑比丙泊酚更安全、更有效,不失为新型全身麻醉替代药物。

三、全身麻醉的苏醒

丙泊酚为无相应拮抗剂的短效静脉麻醉药物,全身麻醉后可能存在不可预测的苏醒延迟。而瑞马唑仑为苯二氮草类药物,氟马西尼是苯二氮草类药物的有效拮抗剂,使用氟马西尼可以完全逆转瑞马唑仑的镇静作用。拮抗苯二氮草类药物的镇静作用时,推荐0.2mg氟马西尼作为初始药量,15s内缓慢静脉注射,以避免可能的不良事件(高血压、心动过速和焦虑)。如果在初始药量60s后仍未达到所需的意识水平,则可注射第2剂即0.2mg,并可以以60s的间隔重复相同剂量,最多4次,最大用药量为1mg。随后,应根据患者的反应给予药量。如果发生重新镇静,可以每隔20min重复给药1次。对于重复治疗,任何一次给药不超过1mg,任何1h内注射剂量不可超过3mg。氟马西尼对苯二氮草类药物的拮抗机制仅表现出竞争性拮抗作用,随着血浆氟马西尼浓度的降低,瑞马唑仑的镇静作用可能会重新出现^[23]。因此,在应用氟马西尼后应在足够长的时间内持续监测患者,避免出现再次镇静、呼吸抑制和其他持续或反复的镇静作用。临床实践中不推荐常规使用氟马西尼来逆转瑞马唑仑

诱导的镇静作用,因为可能会出现再次镇静作用。

四、全身麻醉后的影响

1. 恢复质量:瑞马唑仑在全身麻醉中的疗效和安全性不劣于丙泊酚,是一种很有前途的麻醉药物,其患者麻醉后的恢复情况亦倍受大家关注。Mao 等^[24]研究发现,瑞马唑仑虽然在泌尿外科手术患者麻醉过程中可以提供较稳定的血流动力学,但在手术后 1 天,瑞马唑仑全身麻醉患者的恢复质量会暂时下降,主要表现在生理舒适度及情绪状态等方面,在手术后 3 天恢复到与丙泊酚麻醉水平大致相当的水平。李会新等^[5]对老年全身麻醉患者采用术中目标导向血流动力学管理策略,发现瑞马唑仑可以改善这些老年患者的术后恢复质量,其效果优于丙泊酚。不过瑞马唑仑对其他类型手术后恢复质量的影响(包括中长期)仍需要更多的临床研究来确定。

2. 呼吸循环系统、应激反应和认知功能:老年患者术后认知功能障碍的发生率较高,对患者的手术效果和预后会产生很大的影响,选择何种麻醉方案一直是临床上亟待解决的问题。与丙泊酚比较,瑞马唑仑对老年髋关节置换患者的麻醉和镇静效果相当,但可明显减少呼吸循环抑制、应激反应和认知功能障碍的发生,安全性好^[6]。

3. 恶心、呕吐:恶心、呕吐是术后常见的不良事件,会延长患者在麻醉后恢复室的滞留时间,降低患者满意度。Hari 等^[27]研究发现,与地氟醚全身麻醉比较,瑞马唑仑可降低腹腔镜妇科手术后恶心、呕吐的发生率。但是在清醒开颅手术中,与丙泊酚的疗效比较,瑞马唑仑组出现的恶心频率明显更高^[18]。

五、不良反应

瑞马唑仑作为平衡麻醉的镇静催眠成分具有出色的疗效和安全性,但在镇静与麻醉期间也有与瑞马唑仑相关的不良反应。Miyaniishi 等^[28]报道了 3 例患者应用瑞马唑仑麻醉过程中出现药物耐受,后改用丙泊酚进行全身麻醉,其中 2 例患者有苯二氮草类药物史。对于长期使用苯二氮草类药物史的患者,应考虑使用除瑞马唑仑以外的麻醉剂或镇静剂^[29]。另有报道,多名患者在使用瑞马唑仑进行全身麻醉诱导期间出现过敏反应,其中 2 例出现了严重循环衰竭表现^[30,31]。正常人群使用瑞马唑仑出现过敏反应的发生率尚不清楚,需要开展进一步的研究予以证实。使用瑞马唑仑时应特别注意对葡聚糖或含有葡聚糖的药物过敏的患者,他们可能是过敏反应的高危人群。Sato 等^[32]报道了 1 例在心脏手术麻醉中使用瑞马唑

仑行麻醉诱导后出现意外的心动过速和高血压的案例。临床应用中需要更多的瑞马唑仑临床应用研究及 Meta 分析,以提高瑞马唑仑在全身麻醉中应用的可靠性。瑞马唑仑的处方信息指出,当与乳酸林格溶液混合给药时,可能会发生沉淀。当醋酸林格溶液联合瑞马唑仑同时给药时可能会引起静脉管路阻塞,如果混合使用不可避免,建议使用较低浓度的瑞马唑仑和较高浓度的林格溶液输注速度,以防止沉淀物的形成。

研究表明,瑞马唑仑在镇静治疗、全身麻醉的诱导和维持中均具有良好的安全性和有效性。为了确保患者的安全,今后关于瑞马唑仑与患者舒适度、与其他麻醉药物的相互作用、新剂型(如鼻内或吸入)的开发、特殊人群的安全性、脑电图(electroencephalogram, EEG)变化特征、术后恶心、呕吐、术后谵妄、术后认知障碍和上市后成本效益分析的临床研究将对于掌握瑞马唑仑的全貌至关重要,临床研究数据越多越有助于进一步全面阐明瑞马唑仑作为静脉麻醉药的各种特性。因而,仍需开展进一步的临床研究来全面评估该药物在各种临床环境中全身麻醉的安全性和有效性,同时也期望在一系列临床研究指导下,瑞马唑仑能在全身麻醉中得以更广泛应用。

参考文献

- Oka S, Satomi H, Sekino R, *et al.* Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine[J]. *J Oral Sci*, 2021, 63(3): 209 - 211
- Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology[J]. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 2022, 17(1): 1 - 11
- Kim SH, Fechner J. Remimazolam - current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(4): 307 - 315
- Lohmer LL, Schippers F, Petersen KU, *et al.* Time - to - event modeling for remimazolam for the indication of induction and maintenance of general anesthesia[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(4): 505 - 514
- Oh J, Park SY, Lee SY, *et al.* Determination of the 95% effective dose of remimazolam to achieve loss of consciousness during anesthesia induction in different age groups[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(6): 510 - 517
- 赵晓咏, 夏瑞, 刘香玉, 等. 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
- Dai G, Pei L, Duan F, *et al.* Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(10): 1073 - 1079
- 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]. *J Anesth*, 2020, 34(4): 491 - 501

(转第 9 页)

- Biomed Res Int, 2020, 2020: 6458204
- 16 Arroyo AB, De Los Reyes – García AM, Rivera – Caravaca JM, *et al.* MiR – 146a regulates neutrophil extracellular trap formation that predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 892 – 902
 - 17 Shen XB, Zhang SH, Li HY, *et al.* Rs12976445 polymorphism is associated with post – ablation recurrence of atrial fibrillation by modulating the expression of microRNA – 125a and interleukin – 6R [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6349 – 6358
 - 18 Llobart V, Garcia – Berrocoso T, Bustamante A, *et al.* Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2013, 9(4): 340 – 352
 - 19 胡雪红, 谭琛, 安立敏, 等. 非瓣膜性心房颤动病人血浆 miR – 486 和 miR – 150 表达水平及临床意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(12): 1943 – 1947
 - 20 Zou R, Zhang D, Lv L, *et al.* Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation – related stroke [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 45
 - 21 Kocher O, Comella N, Tognazzi K, *et al.* Identification and partial characterization of PDZK1: a novel protein containing PDZ interaction domains [J]. *Lab Invest*, 1998, 78(1): 117 – 125
- (接第 208 页)
- 9 Nakayama J, Ogihara T, Yajima R, *et al.* Anesthetic management of super – elderly patients with remimazolam: a report of two cases [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 71
 - 10 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 II b/III trial [J]. *J Anesth*, 2020, 34(4): 543 – 553
 - 11 Hasegawa G, Hirata N, Yoshikawa Y, *et al.* Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction [J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 239 – 245
 - 12 Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, *et al.* Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 415 – 423
 - 13 Satoh T, Nishihara N, Sawashita Y, *et al.* Remimazolam anesthesia for mitralclip implantation in a patient with advanced heart failure [J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2021, 2021: 5536442
 - 14 Liu T, Lai T, Chen J, *et al.* Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: a randomized, double – blind, controlled trial [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(5): e00851
 - 15 Nakanishi T, Sento Y, Kamimura Y, *et al.* Remimazolam for induction of anesthesia in elderly patients with severe aortic stenosis: a prospective, observational pilot study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 306
 - 16 Tang F, Yi JM, Gong HY, *et al.* Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10595 – 10603
 - 17 Yoshida A, Kurata S, Kida K, *et al.* Anesthetic management for the sleep – awake – sleep technique of awake craniotomy using a novel benzodiazepine remimazolam and its antagonist flumazenil [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 14
 - 18 Sato T, Nishiwaki K. Comparison of remimazolam and propofol in anesthetic management for awake craniotomy: a retrospective study [J]. *J Anesth*, 2022, 36(1): 152 – 155
 - 19 Morimoto Y, Yoshimatsu A, Yoshimura M. Anesthetic management for a patient with myotonic dystrophy with remimazolam [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 10
 - 20 Horikoshi Y, Kuratani N, Tateno K, *et al.* Anesthetic management with remimazolam for a pediatric patient with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(49): e28209
 - 21 Arashiro A, Shinzato H, Kamizato K, *et al.* Spinal fusion with motor evoked potential monitoring using remimazolam in Alström syndrome: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(47): e27990
 - 22 Shi F, Chen Y, Li H, *et al.* Efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol for general anesthesia in cirrhotic patients undergoing endoscopic variceal ligation [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 583 – 591
 - 23 Yamamoto T, Kurabe M, Kamiya Y. A mechanism of re – sedation caused by remimazolam [J]. *J Anesth*, 2021, 35(3): 467 – 468
 - 24 Mao Y, Guo J, Yuan J, *et al.* Quality of recovery after general anesthesia with remimazolam in patients' undergoing urologic surgery: a randomized controlled trial comparing remimazolam with propofol [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1199 – 1209
 - 25 李会新, 邢飞, 张卫, 等. 瑞马唑仑和丙泊酚对目标导向血流动力学管理策略老年患者术后恢复质量影响的比较 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(12): 1433 – 1436
 - 26 Zhang J, Wang X, Zhang Q, *et al.* Application effects of remimazolam and propofol on elderly patients undergoing hip replacement [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 118
 - 27 Hari Y, Satomi S, Murakami C, *et al.* Remimazolam decreased the incidence of early postoperative nausea and vomiting compared to desflurane after laparoscopic gynecological surgery [J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 265 – 269
 - 28 Miyaniishi M, Yaguramaki T, Maehara Y, *et al.* Three cases of difficulty in achieving definitive loss of consciousness with remimazolam [J]. *JA Clin Rep*, 2022, 8(1): 4
 - 29 Yoshikawa H, Hosokawa M, Kashima Y, *et al.* Remimazolam tolerance in long – term benzodiazepine users: a case report of 2 cases [J]. *A A Pract*, 2021, 15(5): e01460
 - 30 Tsurumi K, Takahashi S, Hiramoto Y, *et al.* Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction [J]. *J Anesth*, 2021, 35(4): 571 – 575
 - 31 Uchida S, Takekawa D, Kitayama M, *et al.* Two cases of circulatory collapse due to suspected remimazolam anaphylaxis [J]. *JA Clin Rep*, 2022, 8(1): 18
 - 32 Sato T, Ohno S, Maeda M, *et al.* Unexpected tachycardia and hypertension during anesthetic induction with remimazolam in cardiac surgery: a case report [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 58

(收稿日期: 2022 – 09 – 11)
(修回日期: 2022 – 09 – 13)