

# Research Progress of Remifentanil in Clinical Anesthesia

Yunchao Qie Yingchun Song\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Benzodiazepine sedatives are widely used in general anesthesia. As a new benzodiazepine, it has obvious advantages of rapid effect, rapid metabolism, no accumulation in vivo, and can be rapidly antagonized by the specific antagonistic drug flumazenil. These unique features make it an effective choice for the induction and maintenance of anesthesia, enabling anesthesiologists to more accurately grasp the depth and duration of anesthesia, thus reducing the postoperative recovery time and associated complications. This review provides extensive research on the use of remazolam in clinical anesthesia, including its mechanism of action, pharmacological properties, and clinical applications, explores ongoing research and clinical investigations, and clarifies the future prospects of remazolam in the practice of anesthesia.

## Keywords

Remazolam; pharmacology; clinical anesthesia; adverse symptoms

# 瑞马唑仑在临床麻醉中的研究进展

郟韵超 宋莺春\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

苯二氮卓类药物镇静药被广泛用于全身麻醉中。苯磺酸瑞马唑仑作为新型苯二氮卓类药物,起效快、代谢迅速、体内无蓄积、可被特异性拮抗药物氟马西尼快速拮抗是其明显的优势。这些独特的特点使其成为麻醉诱导和维持的有效选择,使麻醉师能够更加精准把握麻醉的深度和持续时间,从而减少术后恢复时间和相关并发症。本综述对瑞马唑仑在临床麻醉中的应用进行了广泛的研究,包括其作用机制、药理学特性、临床应用等方面,探讨了正在进行的研究和临床调查,阐明了瑞马唑仑在麻醉实践中的未来前景。

## 关键词

瑞马唑仑; 药理学; 临床麻醉; 不良反应

## 1 引言

镇静药在麻醉方面也具有很重要的作用,它广泛地应用于围术期,包括了术前镇静,以减轻焦虑和术前麻醉的诱导和维持的镇静深睡眠状态。但是,在医学上所用的镇静药也各有优缺点,最常见的镇静剂主要有丙泊酚、咪达唑仑、依托咪酯和右美托咪定等:丙泊酚虽然作用迅速苏醒速度快但其副作用指数较狭窄,对呼吸系统和循环系统明显的抑制作用,以及注射痛及术后恶心、呕吐等不良反应发生率<sup>[1]</sup>;咪达唑仑起效时间长,有顺行性遗忘作用,但频繁给药会导致药物蓄积,且有研究表明咪达唑仑能产生记忆损害,导致老年患者发生术后认知功能障碍<sup>[2]</sup>;依托咪酯对循环的危害

虽然很小,但是却无法有效控制呼吸道插管反应,并可引起恶心呕吐、注射后疼痛、心肌阵挛等严重不良反应<sup>[3]</sup>;右美托咪定不仅镇静还可镇痛改善心肌缺血,但可引起低血压和心动过缓、苏醒延迟等不良反应<sup>[4]</sup>;伴随着时代的发展和医学的进步,人们也越来越渴望临床上出现更加理想化的镇静药物,其应具备起效快、代谢快,对呼吸、循环抑制小,不良反应发生率低等特点。瑞马唑仑作为一种新型的苯二氮卓类药物,目前已有大量临床研究证明其临床应用的安全性及有效性,或许可以成为理想的麻醉药。

## 2 瑞马唑仑的药理学特点

### 2.1 瑞马唑仑的作用机制

瑞马唑仑是在咪达唑仑的苯二氮母环上引入可以水解代谢的丙酸甲酯侧链修饰而成<sup>[5]</sup>,与其他苯二氮卓类药物具有相似的机制:作用于 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体,特别是GABA<sub>A</sub>受体。GABA<sub>A</sub>受体广泛分布在大脑中,在调节神经元兴奋性方面起着重要作用。当瑞马唑仑与这些受体结合时,受体被激活,允许氯离子流动,导致神经元超极化,

【作者简介】郟韵超(1999-),女,中国河北石家庄人,在读硕士,从事麻醉学研究。

【通讯作者】宋莺春(1980-),女,满族,中国河北承德人,硕士,副教授,从事临床麻醉研究。

增强 GABA 的抑制作用,从而抑制其放电并降低神经系统的整体兴奋性,从而产生镇静作用<sup>[6-7]</sup>。

## 2.2 药代动力学特征

瑞马唑仑在静脉给药后迅速分布。在中国健康成年人受试者中,瑞马唑仑在单次静脉给药 0.01~0.45mg/kg 内,给药后约 1min 达到血药浓度峰值,分布体积为 32.68~147.75L,清除率为 52.77~82.42L/h,终末半衰期约 1h<sup>[5]</sup>。

Wiltshire 和他的团队在研究中<sup>[8]</sup>发现瑞马唑仑通过静脉给药后迅速于人体分布不到 3min 即可达到其最大效果,平均分布半衰期为 0.5~2min,给药后的消除半衰期为 37~53 分钟,这与咪达唑仑相比显著更快,后者的健康成人消除半衰期为 1.8~6.4 小时;同时在研究的体重范围内(65~90kg)按体重给药与按固定剂量给药比较是没有优劣之分的,这说明瑞马唑仑的药代动力学在所研究体重范围内是与体重无关的;除此之外,瑞马唑仑在血浆中的终末半衰期为 37~53min,其清除率(54~75L/h)同样与体质量无关,这使得瑞马唑仑的恢复时间相比咪达唑仑显著缩短<sup>[9-10]</sup>。这些特点使麻醉医生对药物的使用更有可控性,从而大大提高了患者的苏醒质量。

## 2.3 给药途径

瑞马唑仑目前在临床上主要通过静脉给药,起效迅速,恢复快,疼痛敏感性低等优点<sup>[11]</sup>,但是如果使用林格氏液输液的同时给予瑞马唑仑静脉输注,有可能会发生输液导管阻塞的情况,原因在于瑞马唑仑在 pH>4.0 时溶解度显著降低,从而导致沉淀的出现<sup>[12]</sup>。此外,有研究显示,瑞马唑仑可以经鼻给药<sup>[13]</sup>,但此方式绝对生物利用度为 50%,起效时间较慢,达峰时间长达 10min,而且经鼻给药后会引引起患者严重的不适感,所以一般不使用这种给药方式。临床常见给药方式口服则差强人意,因为其第一关卡效应会导致药物的生物利用度衰退式减弱到几乎没有作用,所以在临床上极其不推荐。综上,瑞马唑仑首选给药途径是静脉给药。

## 3 瑞马唑仑在临床中的应用

### 3.1 在门诊辅助检查中的应用

#### 3.1.1 消化内镜及宫腔镜中的应用

目前临床上消化内镜及宫腔镜常用的药物为丙泊酚加舒芬太尼,但其明显的呼吸循环抑制带来了极大的限制,并且明显的注射痛使病人的舒适化大打折扣。瑞马唑仑作为刚投入使用的新药,其具有起效快、代谢产物无活性、无注射痛等优点<sup>[14]</sup>。有研究认为瑞马唑仑行镇静麻醉并不会产生较多的氧自由基,并且可降低血清中氧化脂质水平,避免对肝细胞的损伤,同时其代谢产物不会诱发肾毒性,因此避免了对肝肾功能损伤,因而也避免了对肝肾功能异常患者因药物蓄积而造成苏醒延迟<sup>[15-16]</sup>,从而有效地提高检查质量并缩短手术时间。

在一项随机双盲的临床试验中<sup>[17]</sup>,将 132 名患者结肠镜检查的成年患者随机均匀分配实验组丙泊酚组以及对照组瑞马唑仑组,对照组有 17% 的患者出现了注射疼痛,而实验组高达 49% 的患者出现注射疼痛;低血压的发生率分别为 20% 与 47%,心动过缓的发生率分别为 6% 与 20%。此实验可得结论,与丙泊酚相比,瑞马唑仑有更少的注射疼痛,且低血压低灌注和心动过缓的风险也较低;另一项研究中,ZHANG 等人<sup>[18]</sup>纳入 90 例接受宫腔镜检查的患者,将其分为 3 组,A 组给予 2mg·kg<sup>-1</sup> 丙泊酚麻醉诱导,维持剂量为 5mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,B 和 C 组给予 0.25mg·kg<sup>-1</sup> 瑞马唑仑麻醉诱导,维持剂量分别为 0.48mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 和 0.6mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,结果发现 3 组的镇静成功率均为 100%;与丙泊酚相比,瑞马唑仑组未发生注射痛,对血流动力学与呼吸的影响较小,觉醒质量高,这与 zhu 等人<sup>[19-22]</sup>的研究结果是一致的,相比丙泊酚,瑞马唑仑可以维持更好且较稳定的血流动力学。由此可见,在宫腔镜这种短小手术的麻醉中,瑞马唑仑可能会更加具有吸引力。

#### 3.1.2 支气管镜中的应用

一项 III 期临床研究显示,在接受纤维支气管镜检查的患者中,瑞马唑仑组的镇静成功率为 80.6%,显著高于咪达唑仑组及安慰剂组,且起效时间及苏醒时间更短<sup>[23]</sup>。另一项研究结果显示,0.2mg/kg 的瑞马唑仑用于纤维支气管镜镇静安全、有效,其镇静效果与 2mg/kg 丙泊酚相当,但意识丧失和恢复时间稍长<sup>[24]</sup>。在无痛纤维支气管镜检查中应用瑞马唑仑镇静的推荐初始剂量为 0.04~0.20mg/kg (1min 内单次静脉注射)<sup>[25]</sup>,追加剂量一般为 2.5mg 静脉推注,1.5~6.4min 起效,一般以改良警觉/镇静评分 ≤3 分定义为镇静成功<sup>[26]</sup>。

#### 3.2 瑞马唑仑在全麻手术中的应用

陆续开展的临床研究未给予一个明确的单次静脉诱导的最佳剂量,同时其临床剂量与适应证相关,不同患者及手术类型对于药物剂量的选择也是不同的<sup>[26]</sup>。一项用马尔科夫混合效应模型模拟人群药效学的研究表明,5mg 的瑞马唑仑与芬太尼的镇静效果更好;而在另外一项研究不同剂量瑞马唑仑用于喉罩诱导的结果显示<sup>[27]</sup>,与丙泊酚和 0.4mg/kg 瑞马唑仑比较,使用 0.2mg/kg 和 0.3mg/kg 剂量的瑞马唑仑进行麻醉诱导时会使低血压发生率更低,较高剂量(0.4mg/kg)的瑞马唑仑可引起更高的低血压发生率和心血管抑制,低剂量(0.2mg/kg)瑞马唑仑增加了补救镇静次数。因此,0.3mg/kg 瑞马唑仑可能是用于麻醉诱导和镇静维持的更合适剂量。此研究考虑了老年患者生理情况常常伴有营养不良及虚弱状态,可以用较少的瑞马唑仑剂量达到充分的镇静效果。这一点与 Liu 等<sup>[28]</sup>的研究一致,他们发现 70 岁以上的患者麻醉诱导的有效剂量中值(ED50)和 ED95 都低于年轻患者。虽然体重并不影响瑞马唑仑的全身清除率,但瑞马唑仑的镇静水平确实随着其剂量的增加而增加。在全

麻插管中同样有研究证明 0.3mg/kg 瑞马唑仑麻醉诱导在维持气管插管全身麻醉腹部手术患者血流动力学水平稳定的同时,可明显减轻患者的应激反应,且镇静效果和安全性较好,值得临床应用<sup>[29]</sup>。

瑞马唑仑已经被证实无论是麻醉诱导还是麻醉维持中均对循环系统的影响较小。在一项腹腔镜结直肠癌根治术患者免疫功能研究中<sup>[30]</sup>,患者随机分配到丙泊酚组或瑞马唑仑组,瑞马唑仑以 1.0~2.0mg/kg/h 和瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/kg/min 泵注维持麻醉,依据患者血流动力学情况随时调整瑞马唑仑、丙泊酚、瑞芬太尼的微量泵泵速,同时维持 BIS40~60,结论显示与丙泊酚比较,瑞马唑仑用于全身麻醉对结直肠癌根治术患者细胞免疫功能影响更小,术中低血压、心动过缓的发生率更低,术后恢复质量更高;姚文壮等人<sup>[31-34]</sup>的研究均证实了相似的结论:瑞马唑仑术中血流动力学稳定,不良反应更少,苏醒质量恢复质量更优。

#### 4 药物的不良反应

瑞马唑仑在临床使用,也出现了不少不良反应或者其他相关不良事件的报道<sup>[35]</sup>,主要的不良反应包括低血压和呼吸抑制,尤其是在剂量较大、注射速度较快时,且长时间、大剂量使用可能发生嗜睡、苏醒延迟。另外 Huang 等<sup>[36]</sup>的研究中可以看出,如果手控快速以 0.2~0.3mg/kg 的剂量给瑞马唑仑有一定的概率会导致膈肌痉挛,并且持续数分钟。关,马祥等人<sup>[37-38]</sup>在研究关于瑞马唑仑与术后谵妄的相关性中发现瑞马唑仑组术后谵妄发生率为 15.00%;此外,近期多项病例报道<sup>[39-40]</sup>中患者在使用瑞马唑仑诱导后出现了类过敏反应,出现不同程度的外周血氧饱和度和血压降低,甚至有患者出现心搏骤停,经反复给予肾上腺素和生命支持后得以恢复。

#### 5 小结

综上所述,瑞马唑仑作为新型超短效的苯二氮卓类药物,代谢主要由血液中非特异性酯酶代谢为基本无活性的唑仑丙酸,主要由肾脏排出,长时间应用无蓄积作用,对于轻中度肝功能损伤以及肾功能不全患者,不需要考虑调整剂量;同时瑞马唑仑对呼吸循环影响小,并且有特异性拮抗药物氟马西尼,提高了患者的苏醒质量,可以作为镇静药物的另一种安全有效的选择,在临床应用中具有广阔的应用前景。在门诊手术、诊断性检查以及手术室各专科大手术的全身麻醉中瑞马唑仑的优势和应用前景已经显露,但是相比于丙泊酚、咪达唑仑来说本药运用相对不成熟,副作用也不可忽视,如术后嗜睡谵妄等,因为这对术后快速恢复有重要意义。同时,瑞马唑仑在临床应用中未普遍使用尤其是在特殊患者中如孕妇、婴幼儿、抑郁焦虑精神分裂等人中的应用是否有优势,还需要进一步探索。总之,瑞马唑仑的应用是越来越广泛,具有广阔的发展空间和无限的发展前景,但需要研究学者付出更多的时间与心血在临床实验中来探究其潜

在的作用机制、临床效用、不良反应,提高药物的安全性从而提高患者舒适满意度。

#### 参考文献

- [1] 顾庆玲,黄民,李嘉丽.丙泊酚药物不良反应潜在机制的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2023,39(12):1815-1819.
- [2] 钱焕丽,李元海,何川.瑞马唑仑与咪达唑仑对全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术患者术后认知功能影响的对比研究[J].河北医科大学学报,2021,42(6):704-707+712.
- [3] 曲倩倩,王海英.依托咪酯的临床应用研究进展[J].现代医药卫生,2019,35(5):702-704.
- [4] 杨峰,林成新.右美托咪定心血管效应的机制[J].临床麻醉学杂志,2021,37(9):999-1002.
- [5] 瑞马唑仑临床应用专家指导意见专家组.瑞马唑仑临床应用专家指导意见[J].国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(6):561-566.
- [6] Soejima, T., Ueda, K., Hasegawa, S., et al. Change in cerebral circulation during the induction of anesthesia with remimazolam. *Journal of anesthesia*, 37(1), 92-96.
- [7] Gao, J., Yang, C., Ji, Q., et al. Effect of remimazolam versus propofol for the induction of general anesthesia on cerebral blood flow and oxygen saturation in elderly patients undergoing carotid endarterectomy. *BMC anesthesiology*, 23(1), 153.
- [8] PANTOS M M, KENNEDY D R, NEMEC E C. Remimazolam: A novel option for procedural sedation in high risk patients[J]. *J Pharm Pract*, 2021.
- [9] PANTOS M M, KENNEDY D R, NEMEC E C. Remimazolam: A novel option for procedural sedation in high risk patients[J]. *J Pharm Pract*, 2021.
- [10] 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(13):38.
- [11] GUAN X H, JIAO Z, GONG X F, et al. Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: A prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:4551-4558.
- [12] SASAKI H, HOSHIJIMA H, MIZUTA K. Ringer's acetate solution-induced precipitation of remimazolam[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(3):e87-e89.
- [13] PESIC M, SCHIPPERS F, SAUNDERS R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam: a randomized controlled clinical trial[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(11):1505-1516.
- [14] 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.

- [15] 何江,付宝军,叶艳霞,等.瑞马唑仑在肝硬化患者无痛胃镜检查中的应用[J].今日药学,2022,32(8):618-622.
- [16] 朱伟波,于建民,王建越,等.不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑对经肠道内镜黏膜下剥离术者抗感染效果分析[J].临床和实验医学杂志,2022,21(22):2462-2465.
- [17] Yao, Y., Guan, J., Liu, L., et al. Discharge readiness after remimazolam versus propofol for colonoscopy: A randomised, double-blind trial. *European journal of anaesthesiology*, 39(12), 911-917.
- [18] Zhang, S., Wang, J., Ran, R., et al. Efficacy and safety of remimazolam tosylate in hysteroscopy: A randomized, single-blind, parallel controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 47(1), 55-60.
- [19] Zhu, X., Wang, H., Yuan, S., et al. Efficacy and Safety of Remimazolam in Endoscopic Sedation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 8, 655042.
- [20] Qiu Y, Gu W, Zhao M, et al. The hemodynamic stability of remimazolam compared with propofol in patients undergoing endoscopic submucosal dissection:a randomized trial[J].*Front Med(Lausanne)*,2022,9:938940.
- [21] Wang, X., Hu, X., Bai, N., et al. Safety and efficacy of remimazolam besylate in patients undergoing colonoscopy: A multicentre, single-blind, randomized, controlled, phase III trial. *Frontiers in pharmacology*, 13, 900723.
- [22] 郑敏,贾桂花,刘晶.苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于宫腔镜手术麻醉效果及对苏醒时间影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(1):63-66.
- [23] 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. *Journal of anesthesia*, 34(4), 543-553.
- [24] Zhou, Y. Y., Yang, S. T., Duan, K. M., et al. Efficacy and safety of remimazolam besylate in bronchoscopy for adults: A multicenter, randomized, double-blind, positive-controlled clinical study. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1005367.
- [25] Rex, D. K., Bhandari, R., Lorch, D. G., et al. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 53(1), 94-101.
- [26] Oka, S., Satomi, H., Sekino, R., et al. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine. *Journal of oral science*, 63(3), 209-211.
- [27] 薛小云,徐成,韩小莉,等.不同剂量瑞马唑仑用于老年患者喉罩全麻诱导时对血流动力学参数影响的双盲随机对照研究[J].*同济大学学报(医学版)*,2023,44(4):574-579.
- [28] LIU M A, SUN Y A, ZHOU L X, et al. The Median effective dose and bispectral index of remimazolam tosylate for anesthesia induction in elderly patients:an up-and-down sequential allocation trial[J].*Clin Interv Aging*,2022,17:837-843.
- [29] 刘志杰,陈永学,赵兴,等.不同剂量瑞马唑仑麻醉诱导对气管插管全身麻醉腹部手术患者血流动力学水平及应激反应的影响[J].*中国医刊*,2024,59(8):895-898.
- [30] 刘艳,王迎斌,张丽,等.瑞马唑仑对腹腔镜结直肠癌根治术患者细胞免疫功能和术后恢复质量的影响[J].*临床麻醉学杂志*,2024,40(8):797-803.
- [31] 姚文壮,刘苏漫,贺小玲,等.瑞马唑仑对老年患者腹腔镜术后苏醒质量的影响[J].*临床麻醉学杂志*,2023,39(10):1031-1035.
- [32] 李会新,邢飞,张卫,等.瑞马唑仑复合瑞芬太尼麻醉用于衰弱老年患者胃癌根治术的效果[J].*中华麻醉学杂志*,2021,41(11):1343-1346.
- [33] 任燕玲,周莉,张豪勇,等.瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于眼科手术患者全身麻醉的效果[J].*国际麻醉学与复苏杂志*,2023,44(5):500-503.
- [34] 汪威廉,龚洁,吴晓琴,等.瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于支撑喉镜下声带手术的效果[J].*临床麻醉学杂志*,2023,39(12):1270-1275.
- [35] 张思童,王妮,肖昭扬.瑞马唑仑在全身麻醉中的应用进展[J].*临床麻醉学杂志*,2024,40(7):751-756.
- [36] Huang, Q., Zou, Y., & Kong, G. (2022). Hiccup, a neglected side-effect of remimazolam bolus?. *Minerva anesthesiologica*, 88(3), 193-194.
- [37] 马祥,孙鹏,董春山.瑞马唑仑和丙泊酚对老年脊柱手术患者全身麻醉苏醒期躁动的影响[J].*颈腰痛杂志*,2024,45(4):683-687.
- [38] Yang JJ, Lei L, Qiu D, et al. Effect of Remimazolam on Postoperative Delirium in Older Adult Patients Undergoing Orthopedic Surgery: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Drug Des Devel Ther*,2023,17:143-153.
- [39] Hasushita Y, Nagao M, Miyazawa Y, et al. Cardiac arrest following remimazolam-induced anaphylaxis:a case report.A *Pract*,2022,16(9):e01616.
- [40] Hu X, Tang Y, Fang X. Laryngeal edema following remimazolam-induced anaphylaxis: a rare clinical manifestation. *BMC Anesthesiol*,2023,23(1):99.