

· 临床研究 ·

瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的半数有效剂量

陈瑾 马红 刘美玉

【摘要】 目的 测定瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查时的半数有效剂量(ED_{50})及95%有效剂量(ED_{95})。**方法** 本研究共纳入患者73例,分为三组:第一组纳入患者性别不限($n=22$),第二组仅纳入男性患者($n=29$),第三组仅纳入女性患者($n=22$)。根据Dixon改良序贯法,所有患者缓慢静注瑞芬太尼 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$,随后注射瑞马唑仑 $0.2\text{mg}/\text{kg}$,待睫毛反射消失后行胃镜检查。若在进镜时及检查过程中出现呛咳、吞咽、皱眉、体动影响检查操作等反应为阳性反应,下一例患者增加 $0.05\text{mg}/\text{kg}$,否则降低 $0.05\text{mg}/\text{kg}$,以阳性反应转为阴性反应为交叉点,当出现七个交叉点时终止研究。采用概率单位Probit回归分析法计算第一组瑞马唑仑的 ED_{50} 和 ED_{95} 及其95%CI,并分别测定第二组、第三组瑞马唑仑的 ED_{50} 及其95%CI。**结果** 第一组瑞马唑仑 ED_{50} 为 $0.19\text{mg}/\text{kg}$ (95%CI $0.155\sim0.229\text{mg}/\text{kg}$), ED_{95} 为 $0.31\text{mg}/\text{kg}$ (95%CI $0.248\sim0.492\text{mg}/\text{kg}$)。第二组瑞马唑仑 ED_{50} 为 $0.161\text{mg}/\text{kg}$ (95%CI $0.135\sim0.192\text{mg}/\text{kg}$),第三组瑞马唑仑 ED_{50} 为 $0.194\text{mg}/\text{kg}$ (95%CI $0.159\sim0.235\text{mg}/\text{kg}$)。**结论** 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 、 ED_{95} 分别为 $0.19\text{mg}/\text{kg}$ 和 $0.31\text{mg}/\text{kg}$,且男性患者瑞马唑仑 ED_{50} 低于女性患者。

【关键词】 瑞马唑仑;瑞芬太尼;无痛胃镜;半数有效剂量

Median effective dose of remimazolam combined with remifentanyl used in painless gastroscopy and Clinical validation CHEN Jin, MA Hong, LIU Meiyu. Department of Anesthesiology, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China
Corresponding author: LIU Meiyu, Email: myliu@yzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To determine the 50% effective dose (ED_{50}) and 95% effective dose (ED_{95}) of remazolam combined with remifentanyl in painless gastroscopy. **Methods** Seventy-three patients were selected to receive painless gastroscopy and were divided into 3 groups: the first group had no limit to the gender ($n=22$), the second group only included males ($n=29$), and the third group only included females ($n=22$). According to up-and-down method, they were slowly injected remifentanyl $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ in advance, then remimazolam $0.2\text{mg}/\text{kg}$, and gastroscopy was performed after the eyelash reflex disappeared. The standard for a positive response in patients undergoing gastroscopy: coughing, swallowing, frowning, and physical movement affecting the operation during the examination. The next patient would be increased remimazolam $0.05\text{mg}/\text{kg}$ if there is a positive standard, otherwise it would be decreased $0.05\text{mg}/\text{kg}$. And the study was terminated when seven crossing points occurred. Probit regression analysis method was used to calculate the ED_{50} , ED_{95} and corresponding 95% CI of remimazolam in the first group. The same method was used to calculate the ED_{50} and 95% CI of remimazolam in the second group and the third group. **Results** The ED_{50} of remimazolam was $0.19\text{mg}/\text{kg}$ and 95% CI was $0.155\sim0.229\text{mg}/\text{kg}$, the ED_{95} was $0.31\text{mg}/\text{kg}$ and 95% CI was $0.248\sim0.492\text{mg}/\text{kg}$ in the first group. The ED_{50} of remimazolam in the second group was $0.161\text{mg}/\text{kg}$ and 95% CI was $0.135\sim0.192\text{mg}/\text{kg}$. The ED_{50} of remimazolam in the third group was $0.194\text{mg}/\text{kg}$ and 95% CI was $0.159\sim0.235\text{mg}/\text{kg}$. **Conclusion** The ED_{50} and ED_{95} of remimazolam combined with remifentanyl for painless gastroscopy respectively are $0.19\text{mg}/\text{kg}$ and $0.31\text{mg}/\text{kg}$. The ED_{50} value of male patients is lower than that of female patients.

【Key words】 Remimazolam; Remifentanyl; Painless gastroscopy; Median effective dose

随着舒适化医疗的不断普及,无痛胃镜技术应用日趋广泛,检查时常需要中到深度的镇静,常规

应用的丙泊酚经常引起呼吸抑制和低血压^[1]。作为新型苯二氮草类药物,瑞马唑仑具有起效快、维持和苏醒时间短、无蓄积等特点^[2],且与丙泊酚比较,术中低血压和呼吸抑制的发生率均降低,可用于如上消化道内窥镜检查的短时间镇静^[3-4]。但在临床

DOI:10.12089/jca.2021.09.012

作者单位:225001 扬州大学附属医院麻醉科

通信作者:刘美玉,Email: myliu@yzu.edu.cn

单独应用过程中常发现其镇静不足,且个体应用剂量差异较大,常需复合阿片类镇痛药使用^[5]。瑞芬太尼是一种超短效的 μ 阿片受体激动药,具有起效快、消除半衰期短、无蓄积、可控制好、术后恢复快的特点,是无痛胃镜的常用麻醉药,且与镇静药物合用产生更好的临床效果^[6-7]。因此本研究采用瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查并测定瑞马唑仑半数有效剂量(median effective dose, ED_{50})及 95%有效剂量(95% effective dose, ED_{95}),为临床安全用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2020-YKL12-23),患者或家属均签署知情同意书。本研究选择无痛胃镜检查患者,性别不限,年龄 18~65 岁, BMI 19~24 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:哮喘,对涉及的药物过敏和使用禁忌,有呼吸暂停睡眠综合征、严重呼吸系统、心血管系统疾病和肝功能凝血功能不全。本研究分为三组:第一组纳入患者性别不限,第二组仅纳入男性患者,第三组仅纳入女性患者。

麻醉方法 检查前常规禁饮禁食,口服达克罗宁胶浆 10 mg。入室后左侧卧位,开放上肢外周静脉,鼻导管吸氧 6 L/min,常规接监护监测 BP、HR、 SpO_2 、RR 等基本生命体征。缓慢静脉注射瑞芬太尼 0.5 μ g/kg,注射时间 30 s。注射瑞芬太尼后 1 min 注射序贯法对应剂量瑞马唑仑(批号:200814AK),30~60 s 内注射完毕。当患者 MOAA/S 评分 ≤ 3 分时行进镜检查。检查过程中出现 $SpO_2 \leq 93\%$ 即加大吸入氧流量,托下颌开放气道, $SpO_2 \leq 80\%$ 行面罩加压吸氧;SBP 下降超过基础值 30%给予麻黄碱 5 mg;HR ≤ 50 次/分给予阿托品 0.5 mg。

序贯方法 采用 Dixon 改良序贯法,根据 Borkett 等^[8]研究结果选择瑞马唑仑的初始剂量为 0.2 mg/kg。下一例患者的给药剂量由上一例患者的反应决定,相邻间隔剂量为 0.05 mg/kg,即出现阳性反应则下一例增加 0.05 mg/kg,出现阴性反应则下一例减少 0.05 mg/kg。阳性反应标准为:患者在进镜及胃镜检查过程中出现呛咳、吞咽、皱眉、体动影响检查操作等,未出现以上反应的病例视为阴性。若 3 min 时患者 MOAA/S 评分仍 ≥ 4 分或操作过程中出现任何影响操作的阳性反应,酌量给予丙泊酚 25~50 mg 以完成检查,出现七个阳性反应-阴性反应交叉点时终止研究。

统计分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用概率单位 Probit 回归分析法计算 ED_{50} 、 ED_{95} 及 95%CI。

结 果

本研究第一组采用 Dixon 改良序贯法随机入选患者 22 例,男性 11 例,女性 11 例,年龄(47.1 ± 10.0)岁,身高(165.8 ± 5.8)cm,体重(69.2 ± 10.6)kg,ASA I 级 16 例、II 级 6 例。与术前比较,给药后有 4 例血压下降超过基础值 20%;3 例进镜后出现呃逆;2 例出现 $SpO_2 < 93\%$,加大氧流量托下颌后恢复至正常值。

第一组完成 7 个阳性反应-阴性反应交叉点时,阳性反应 11 例,阴性反应 11 例。瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 为 0.19 mg/kg (95%CI 0.155~0.229 mg/kg), ED_{95} 为 0.31 mg/kg (95%CI 0.248~0.492 mg/kg)(图 1)。

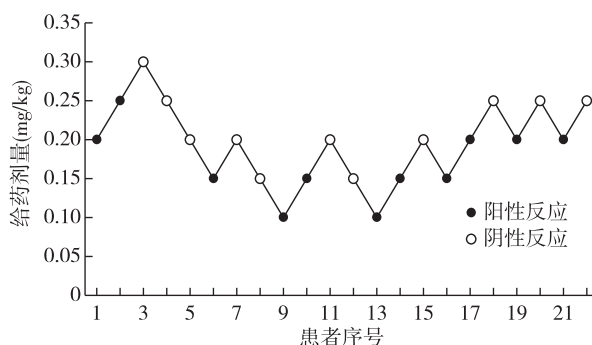


图 1 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的序贯图

观测值拟合的线性回归方程为 $Y = 493.34X - 46.002$,决定系数 R^2 为 0.991(图 2)。

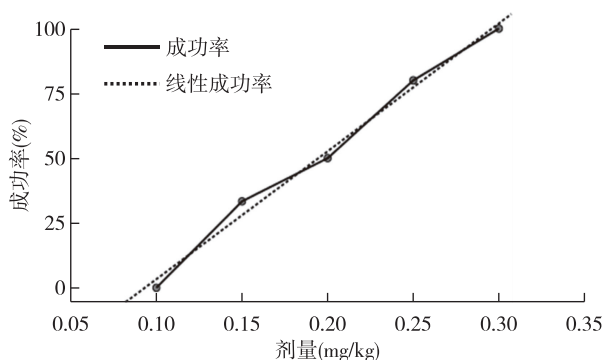


图 2 瑞马唑仑量-效关系图

本研究第二组仅纳入男性患者,完成 7 个阳性

反应-阴性反应交叉点时入选患者 29 例, 年龄 (46.7 ± 3.6) 岁, 体重 (65.7 ± 4.1) kg, 瑞马唑仑 ED_{50} 为 0.161 mg/kg (95%CI $0.135 \sim 0.192 \text{ mg/kg}$) (图 3)。

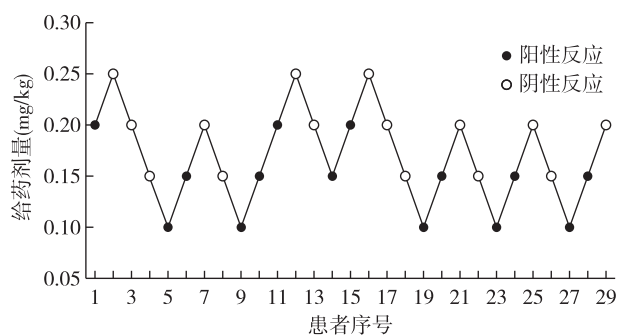


图 3 男性患者瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的序贯图

本研究第三组仅纳入女性患者, 完成 7 个阳性反应-阴性反应交叉点时入选患者 22 例, 年龄 (42.1 ± 4.1) 岁, 体重 (58.2 ± 8.3) kg, 瑞马唑仑 ED_{50} 为 0.194 mg/kg (95%CI $0.159 \sim 0.235 \text{ mg/kg}$) (图 4)。

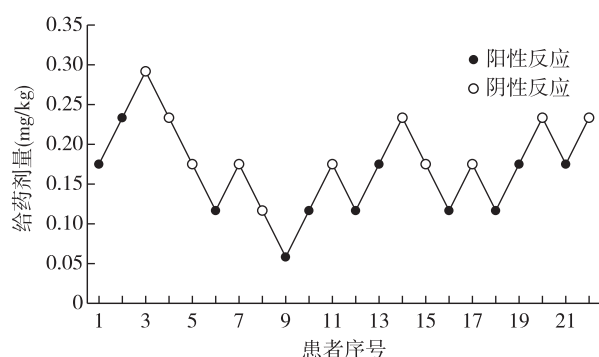


图 4 女性患者瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的序贯图

讨 论

胃肠镜检查是目前消化系统疾病诊断和治疗中普遍应用的最直接有效的方法, 但检查过程中会给患者带来一定程度的痛苦^[9]。因此无痛胃镜检查的开展尤为重要, 目前临床上多采用丙泊酚复合阿片类镇痛药静脉麻醉, 其具有良好的镇静、镇痛效果, 但对呼吸和循环系统具有明显的抑制作用^[1]。因此, 本研究拟探讨瑞马唑仑复合瑞芬太尼应用于无痛胃镜检查的效果, 并测定瑞马唑仑 ED_{50} 及 ED_{95} 。

瑞马唑仑作为一种新型苯二氮䓬类药物, 它作用于中枢 GABA_A 受体, 使通道开放, 氯离子内流增

加, 引起神经细胞膜超极化从而抑制神经元活动起到镇静作用^[10], 在体内可被非特异性血浆酯酶快速水解为唑仑丙酸, 唑仑丙酸对 GABA_A 受体的亲和力仅为瑞马唑仑的 1/400, 药理活性非常弱^[11-12], 因此患者术后清醒较快恢复时间较短, 清醒质量较好, 且可被氟马西尼迅速逆转^[13], 适合快节奏的无痛胃镜检查, 但单独应用时个体应用剂量差异较大, 常出现镇静不足^[5]。瑞芬太尼是一种超短效阿片类药物, 含有酯键可被组织和血浆中非特异性胆碱酯酶迅速水解, 主要代谢不依赖肝肾功能, 肝肾功能衰竭时, 药物敏感性并不升高。其强效的镇痛作用能有效抑制检查过程中对咽喉的应激反应和咳嗽反射, 具有较强地抑制神经-内分泌系统应激反应的作用; 瑞芬太尼本身半衰期较稳定, 清除不会受到输注时间长短的影响, 可安全用于门诊短小手术^[14], 并且可以降低患者术后疲劳综合征^[15], 无需担心术后恢复延迟。肖兴鹏^[16]等研究表明, 采用瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 缓慢静推的方式用于无痛胃镜检查, 具有良好的镇痛效果又有较高的安全性, 是较为理想的药物剂量^[17]。Kops 等^[18]研究表明, 深度镇静时, 与瑞芬太尼复合使用时的瑞马唑仑平均镇静剂量下降, 提示瑞马唑仑与瑞芬太尼有很强的协同作用, 这种协同作用可以减少镇静药的剂量, 降低低血压的风险, 因此本研究选用瑞马唑仑复合瑞芬太尼的麻醉方案, 以期既能提高镇静镇痛成功率, 又减少了低血压、呼吸抑制等不良反应的发生。

ED_{50} 和 ED_{95} 能准确地反应药物的量-效关系, 本研究采用的改良序贯法是计算 ED_{50} 和 ED_{95} 的常用方法之一。选定初始剂量后, 病例的用药剂量由上一个病例的反应决定, 其优点是方法简单、有效, 所需样本量少, 是临床研究药物量效曲线的经典方法之一^[19]。同时概率回归法也是计算药物 ED_{50} 及 ED_{95} 的常用方法。

本研究结果显示, 男性患者瑞马唑仑使用剂量明显少于女性患者, 提示瑞马唑仑的药代学和药效学存在一定性别差异。性别差异明显影响药代动力学, 对药物的吸收、生物利用度、在体内的分布和代谢均有不同程度的影响^[20]。女性脂肪储量比男性多, 因而药物的分布容量更大, 同时还可能有体内雌激素和代谢酶的影响, 瑞马唑仑性别差异的具体机制还待进一步明确。

本研究仍存在局限性, 试验仅探讨了瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于一般人群行无痛胃镜检查时的

剂量探讨,而对老年、肥胖、ASA Ⅲ级以上等特殊患者的有效剂量待进一步研究。

综上所述,瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 为 0.19 mg/kg (95% CI 0.155~0.229 mg/kg), ED_{95} 为 0.31 mg/kg (95% CI 0.248~0.492 mg/kg), 且男性患者瑞马唑仑的 ED_{50} 低于女性患者,可为临床安全用药提供参考。

参 考 文 献

- [1] Adler AC. Propofol: review of potential risks during administration. AANA J, 2017, 85(2): 104-107.
- [2] Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 506-511.
- [3] 陈瑜, 蔡姝, 朱晓刚, 等. 瑞马唑仑用于老年患者全麻诱导时的镇静效果. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 974-976.
- [4] 王春艳, 于泳浩. 瑞马唑仑临床研究进展. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(3): 261-263.
- [5] 管忍, 董希玮, 马宁, 等. 基于计算机模拟概述创新性软药瑞马唑仑. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(10): 946-954.
- [6] 郝云忠. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者胃肠镜麻醉中的应用价值研究. 中国医药指南, 2018, 16(29): 38.
- [7] Liu M, Wu H, Yang D, et al. Effects of small-dose remifentanyl combined with index of consciousness monitoring on gastroscopic polypectomy: a prospective, randomized, single-blinded trial. Trials, 2018, 19(1): 392.
- [8] Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, et al. A phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. Anesth Analg, 2015, 120(4): 771-780.
- [9] 李妍蔚. 麻醉药物在无痛消化内镜中的应用研究. 胃肠病学, 2010, 15(10): 632-634.
- [10] Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. Pharmacotherapy, 2016, 36(9): 1021-1027.
- [11] Keam SJ. Remimazolam: first approval. Drugs, 2020, 80(6): 625-633.
- [12] Sear JW. Challenges of bringing a new sedative to market! Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(4): 423-430.
- [13] Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100.
- [14] 曹金仪, 吴少龙. 瑞芬太尼的药理学和临床应用方法初探. 中国药物经济学, 2017, 12(10): 37-39.
- [15] 刘昕, 周文珍, 葛亚丽, 等. 不同阿片类镇痛药对无痛肠镜术后疲劳综合征的影响. 中国临床实用医学, 2018, 9(4): 5-8.
- [16] 肖兴鹏, 贾一帆, 余奇劲, 等. 脑电双频指数指导无痛胃镜检查中瑞芬太尼最适剂量的选择. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(7): 605-607, 612.
- [17] 刘民强, 李仁宰, 石浩文, 等. 意识指数 2 与瑞芬太尼剂量在无痛胃镜中的关系. 广东医学, 2017, 38(8): 1274-1276.
- [18] Kops MS, Pesic M, Petersen KU, et al. Impact of concurrent remifentanyl on the sedative effects of remimazolam, midazolam and propofol in cynomolgus monkeys. Eur J Pharmacol, 2021, 890: 173639.
- [19] 张素素, 毛毛, 李彩娟, 等. 改良序贯法测定氢吗啡酮用于潜伏期硬膜外分娩镇痛的半数有效剂量. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(6): 552-554.
- [20] 牟永晓, 曹云超, 王艳春. 性别差异对药物作用影响的研究进展. 吉林医药学院学报, 2017, 38(1): 69-71.

(收稿日期: 2021-01-31)