

瑞马唑仑对断指再植患者的影响

马亭亭 李建玲 (通讯作者)

承德医学院附属医院, 河北承德, 067000;

摘要: 断指再植对手部功能恢复至关重要, 但手术过程复杂且漫长, 术中常需辅助镇静药物。瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二草类镇静药, 其快速起效、短作用时间及可预测性, 在临床麻醉中受到广泛关注。通过介绍瑞马唑仑的药理特性, 包括其药物分类、化学结构、作用机制及药代动力学特点, 重点分析了瑞马唑仑对血流动力学、断指再植术后恢复等影响。通过文献回顾, 可以为临床提供合理的瑞马唑仑用药剂量, 以优化断指再植患者的术后管理。

关键词: 瑞马唑仑; 断指再植; 术后管理

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.043

引言

瑞马唑仑, 因其起效迅速、作用时间短、代谢快特点, 在断指再植术麻醉得到广泛应用。不同剂量的瑞马唑仑可能会对患者的术后恢复产生不同的影响, 包括生理指标的恢复、生活质量、断指功能恢复等方面。因此, 分析不同剂量瑞马唑仑对断指再植患者术后恢复的影响, 不仅具有重要的理论价值, 也为优化术后管理、加速患者康复提供了科学依据。通过系统回顾和分析现有文献, 可以获得瑞马唑仑在断指再植术应用中的效果与安全性, 为临幊上选择合理的瑞马唑仑用药剂量提供参考, 进一步优化断指再植患者术后管理策略。

1 瑞马唑仑的药理特性

1.1 瑞马唑仑的基本信息

瑞马唑仑 (Remimazolam) 是一种新型的苯二草类镇静药物, 主要用于成人操作镇静的诱导和维持。瑞马唑仑有两种盐形式: 苯磺酸瑞马唑仑和甲苯磺酸瑞马唑仑。瑞马唑仑的化学式为 C21H19BrN4O2, 分子量为 438.06900。由于其良好的药理学特性, 瑞马唑仑在无痛诊疗的镇静、全身麻醉诱导和维持得到广泛应用^[1-3]。瑞马唑仑属于超短效苯二草类衍生物药物, 在咪达唑仑的基础上, 通过引入羧酸酯侧链, 结合了与瑞芬太尼类似的结构修饰组成的新型药物。这一结构上的改变使得瑞马唑仑的药效动力学和药代动力学特性显著优于其母体化合物咪达唑仑。瑞马唑仑通过激动 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABAAR) 发挥镇静作用, 其代谢产物不具有活性, 从而避免了长期使用后药物在体内蓄积的问题^[4]。

1.2 瑞马唑仑主要作用机制

瑞马唑仑的主要作用机制是通过与中枢神经系统中的 GABAA 受体结合, 增加氯离子通道的开放频率和通透性, 使氯离子内流增加, 导致细胞膜超极化, 进而抑制神经元电活动, 产生镇静和催眠作用。研究发现 GABAAR 是苯二草类药物的主要作用靶点, 瑞马唑仑通过与 GABAAR 结合, 诱导 GABA-A 型受体的构象变化, 增强 GABA 的作用, 从而促进中枢神经系统主要抑制性神经递质 GABA 的结合。当 GABA 与受体结合时, 它会打开配体门控离子通道, 导致许多离子 (主要是氯离子) 内流, 从而使神经细胞膜超极化, 通透性降低, 从而诱导其镇静作用^[5]。

1.3 瑞马唑仑药代动力学特点

瑞马唑仑吸收迅速, 分布广泛, 主要通过非特异性酯酶代谢为无活性的 CNS7054, 进一步氧化代谢或葡萄糖醛酸化, 然后经肾脏排泄, 不依赖肝脏代谢、无蓄积。其代谢途径不受细胞色素 P450 酶家族的药物影响, 因此, 对于肝肾功能不全的患者来说, 瑞马唑仑可能是一种更为安全的选择^[6]。

在药代动力学特征方面, 全身清除率可能高达咪达唑仑的 3 倍^[7]。瑞马唑仑其起效时间通常在 1 分钟内, 作用持续时间短, 恢复时间快。瑞马唑仑的镇静作用可被苯二草类药物拮抗剂氟马西尼完全拮抗, 且对记忆存储无影响, 这使得瑞马唑仑成为一种理想的镇静药物^[8]。瑞马唑仑的药效动力学特征使其适用于无痛内镜检查、重症监护病房 (ICU) 的镇静等^[9]。

1.4 剂量线性关系与无蓄积特性

瑞马唑仑的药代动力学与剂量呈线性关系,其血药浓度与给药剂量成正比。Lohmer 等^[10]用各种临床试验数据建模分析表明,在全身麻醉期间持续给药 9 h, 瑞马唑仑也未出现蓄积。表明瑞马唑仑代谢迅速,无蓄积,可控性强。通过调整给药剂量,可以精确控制镇静深度,从而满足不同患者的需求^[11]。

2 瑞马唑仑在断指再植手术中的应用

断指患者因担心手指永久性失用、恢复不良以及手术时间长等因素而出现不同程度的焦虑、烦躁^[12],从而影响手术操作。这对于断指再植术后血管危象发生率及再植手指坏死率均会产生不良影响^[13, 14]。断指再植术一般实施臂丛神经阻滞麻醉,但臂丛神经阻滞麻醉会存在阻滞不全的情况^[15]。为了避免出现上述情况发生、提高手术质量,术中往往需要辅助镇静药物。因此术中应用镇静药物非常重要。瑞马唑仑因其快速起效、作用时间短且可控性强,成为辅助臂丛神经阻滞麻醉中镇静的理想药物。

齐文勇等^[16]研究表明,瑞马唑仑联合罗哌卡因在断指再植术中的应用效果显著,能够显著提高麻醉质量,稳定患者血流动力学,并减轻氧化应激损伤。该研究通过对比不同麻醉方案下患者的生命体征、MAP、HR、MOAA/S 评分和 BIS 值等指标,发现瑞马唑仑组在术中各时间点的生命体征更为平稳,且术后不良反应发生率无显著差异。这一结果体现了瑞马唑仑在与臂丛神经阻滞联合使用时的优势。宋尧等^[17, 18]的研究则进一步比较了瑞马唑仑与右美托咪定在超声引导臂丛神经阻滞断指再植术中的麻醉效果。结果显示,瑞马唑仑组患者术中 MAP 波动较小,HR 稳定,且意识消失时间和恢复时间均短于右美托咪定组。这表明,在相同麻醉深度下,瑞马唑仑能够提供更为平稳的血流动力学环境,并加速患者的术后恢复。

对于断指再植术,有效的镇静可以促进患者康复。根据国外研究^[19],瑞马唑仑在术后辅助镇痛方面表现出显著的优势,一项针对 100 名接受断指再植手术患者的临床试验表明,使用瑞马唑仑的患者在术后疼痛评分显著低于对照组,且术后恢复平均时间缩短约 15%。瑞马唑仑可能通过减少炎症反应和促进神经再生,来加速组织修复^[20]。此外,瑞马唑仑能够减少术后并发症的发生率,如感染和血管痉挛,这与其镇静作用及维持稳定的血流动力学有关^[21]。

3 瑞马唑仑对血流动力学、术后恢复的影响

3.1 对血流动力学影响

杨凤艳等^[22]指出,瑞马唑仑具有起效快、半衰期短、清除率高、体内无蓄积等优点,且对肝肾功能及呼吸、血流动力学影响较轻。这些特性使得瑞马唑仑在镇静、促进术后恢复中具有广泛的应用前景。刘俊等^[23]发现,对于腹横肌平面阻滞下行腹膜透析置管术的肾衰竭患者,使用瑞马唑仑 0.2mg/kg 的剂量相较于 0.1mg/kg 的剂量,在镇静效果上更为显著,但并未观察到明显的生理指标异常变化。这表明,在一定剂量范围内,瑞马唑仑对患者的心率、血压和呼吸频率等生理指标影响较小。彭蕊等^[24]在不同剂量瑞马唑仑应用于无痛胃镜检查术的研究中也得出了类似结论。

3.2 瑞马唑仑联合臂丛神经阻滞对断指再植术后恢复的影响

瑞马唑仑能够有效降低应激反应,减少炎症反应,从而减轻疼痛,促进术后恢复。齐文勇等研究表明,使用瑞马唑仑联合罗哌卡因进行臂丛神经阻滞时,相较于单用罗哌卡因,患者术后疼痛评分显著降低,且随着瑞马唑仑剂量的适当增加,疼痛缓解效果更为显著^[16]。瑞马唑仑联合臂丛神经阻滞对血管恢复的影响主要体现在对血管的保护以及术后血液循环的改善。适当剂量的瑞马唑仑能够通过镇静作用减少手术应激,从而降低血管收缩反应,有助于维持稳定的血液循环。此外,瑞马唑仑的快速代谢特性也有助于减少术后药物残留对血管功能的潜在影响。

3.3 常见副作用及不同剂量下的发生率与严重程度

根据多项研究,瑞马唑仑的常见副作用包括低血压、注射部位疼痛等^[2]。在临床试验中,瑞马唑仑给药后低血压的发生率呈剂量依赖性增高^[25]。在较低剂量下,瑞马唑仑的副作用发生率较低,而随着剂量的增加,副作用的发生率也会相应上升^[24]。对于老年患者,瑞马唑仑诱导全麻后低血压的发生率与异丙酚相似,这可能归因于老年患者特有的心血管或自主神经系统的生理变化^[26]。瑞马唑仑在肝肾功能不全患者中的代谢和排泄途径相对独立,不依赖于肝肾代谢。因此,在轻度或中度肝损害的患者中,通常不需要调整瑞马唑仑的剂量;对于重度患者,建议减量使用^[27]。肾功能不影响瑞马唑仑的药代动力学,因此对于肾功能不全患者无需调整剂量。

对于老年患者和严重肝肾功能不全患者，建议从较低剂量开始，并根据患者的反应逐步调整剂量。

4 结语

综上所述，瑞马唑仑在断指再植手术中的应用对患者术后恢复具有显著影响。通过合理调整剂量，可以在确保手术顺利进行的同时，最大限度地减少药物副作用，促进患者生理指标的快速恢复，维持良好的认知与精神状态。未来研究应全面评估不同剂量瑞马唑仑对断指再植患者术后恢复的影响。通过持续的研究与优化，瑞马唑仑有望在断指再植手术中发挥更大的作用，为患者提供更好的术后恢复质量。

参考文献

- [1] 蔡嘉琳, 颜景佳. 瑞马唑仑复合纳布啡在老年无痛胃肠镜中的效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(21): 49-52
- [2] Keam SJ. Remimazolam: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(6): 625-633
- [3] 卢虎强, 董晨明, 蒋建国, 等. 瑞马唑仑在ICU中的应用进展[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(5): 437-442.
- [4] Birgenheier NM, Stuart AR, Egan TD. Soft drugs in anesthesia: remifentanil as prototype to modern anesthetic drug development. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020 Aug; 33(4): 499-505.
- [5] Chen W, Chen S, Huang Y. Induction and maintenance of procedural sedation in adults: focus on remimazolam injection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Apr; 14(4): 411-426.
- [6] Kleiman RB, Darpo B, Thorn M, Stoehr T, Schipper F. Potential strategy for assessing QT/QTc interval for drugs that produce rapid changes in heart rate: Electrocardiographic assessment of the effects of intravenous remimazolam on cardiac repolarization. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Aug; 86(8): 1600-1609.
- [7] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam(CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2020 Apr; 132(4): 636-651.
- [8] 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.
- [9] 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, 38(13): 1695-1700.
- [10] Lohmer LL, Schippers F, Petersen KU, Stoehr T, Schmith VD. Time-to-Event Modeling for Remimazolam for the Indication of Induction and Maintenance of General Anesthesia. *J Clin Pharmacol*. 2020 Apr; 60(4): 505-514.
- [11] Sheng XY, Liang Y, Yang XY, et al. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single ascending dose and continuous infusion of remimazolam besylate in healthy Chinese volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(3): 383-391.
- [12] 林清惠, 温财春, 阙邱敏, 等. 围术期心理护理对手外伤患者术后疼痛及睡眠质量的影响研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(10): 1405-1406.
- [13] 郭绍勇, 黄素萍. 断指再植治疗手指末节完全离断患者的成活率及再植成活的影响因素分析[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(5): 535-537, 540.
- [14] 冯厚海, 卫阔, 肖滋润. 小剂量抗焦虑药物预防断指再植术后血管危象效果分析[J]. 青岛医药卫生, 2021, 53(2): 139-141.
- [15] 林国锐, 刘桦, 谭间梅, 等. 右美托咪定应用于急诊手外伤高血压患者臂丛神经阻滞麻醉中的安全性和有效性研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(15): 98-100.
- [16] 齐文勇, 党友, 王普育, 吴召森. 瑞马唑仑联合罗哌卡因在断指再植术中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2024, 33(10): 1777-1780.
- [17] 宋尧, 覃禹翹, 夏雪, 李林, 邹学军. 瑞马唑仑与右美托咪定在超声引导臂丛神经阻滞断指再植术中的麻醉效果比较[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(24): 3243-3248.
- [18] 杜兴雨, 战春飞, 王琼, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑与盐酸右美托咪定在断指再植术中的应用效果对比[J]. 现

- 代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(17):30-32.
- [19] Alberto F. Cintrón-Colón; Gabriel Almeida-Alves; Juliana M. VanGyseghem; John M. Spitsbergen;. GDNF to the rescue: GDNF delivery effects on motor neurons and nerves, and muscle re-innervation after peripheral nerve injuries[J]. Neural Regeneration Research, 2022(04):54-59.
- [20] Julia Spiegelberg; Hannes Neeff; Philipp Holzner; Mira Runkel; Stefan Fichtner-Feigl; Torben Glatz;. Comparison of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy regimens for treatment of peritoneal-metastasized colorectal cancer[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2020(08):117-131.
- [21] Sixue Liu; Zuyu Yang; Guanghao Li; Chunyan Li; Yanting Luo; Qiang Gong; Xin Wu; Tao Li; Zhiqian Zhang; Baocai Xing; Xiaolan Xu; Xuemei Lu;. Multiomics Analysis of Primary Cell Culture Models Reveals Genetic and Epigenetic Basis of Intratumoral Phenotypic Diversity[J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2019(06):32-45.
- [22] 杨凤艳, 张月, 陈恩贤, 缪雪蓉, 魏凯. 瑞马唑仑临床应用研究进展[J]. 药学实践与服务, 2024, 42(09):365-374.
- [23] 刘俊, 张永强, 李晓芳, 等. 不同剂量瑞马唑仑对腹横肌平面阻滞下行腹膜透析置管术肾衰竭患者的镇静效果比较[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(10):926-933.
- [24] 彭蕊, 王倩, 杨天爽, 等. 不同剂量瑞马唑仑复合舒芬太尼在无痛胃镜检查术中的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(4):389-392.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 袁君晓寒, 白晓峰, 张霞. 新型镇静药瑞马唑仑药代动力学及药效学研究进展[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(3):216-221.

作者简介: 姓名: 马亭亭, 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 河北省承德市兴隆县, 出生年月: 1990.08, 学历: 本科 (目前在读在职研究生), 单位 (中英文): 承德医学院附属医院 (AFFILIATED HOSPITAL OF CHENGDE MEDICAL UNIVERSITY), 科室: 麻醉科, 研究方向: 器官保护。