

· 临床研究 ·

瑞马唑仑在衰弱老年患者麻醉诱导致意识消失的半数有效量

沈博文¹, 韩宝佳¹, 李雨衡^{1,2}, 王惠霞^{1,2}, 高成杰^{1,2}, 赵晓虹^{1,2*}

(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院:¹ 锦州医科大学研究生培养基地,² 麻醉科, 济南 250031)

【摘要】 目的 测定衰弱老年患者行择期非心脏手术时使用瑞马唑仑进行全身麻醉诱导致意识消失的半数有效量(ED_{50})。**方法** 纳入2023年4月至8月于中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院行择期全身麻醉非心脏手术的衰弱老年患者23例。采用序贯法测定瑞马唑仑半数有效剂量,瑞马唑仑首次静脉注射剂量为0.2 mg/kg,记录患者用药后2 min内患者意识消失情况,患者意识消失后予以舒芬太尼、罗库溴铵后置入喉罩。通过Probit回归法建立回归方程,测定其应用于组内患者的 ED_{50} 、95%有效剂量(ED_{95})及对应的95%CI并绘制量效关系图;同时观察瑞马唑仑注射后1 min(T_2)、3 min(T_3)、喉罩置入时(T_4)患者血流动力学指标较麻醉诱导前(T_1)测量值是否发生变化,并记录不良反应发生情况。采用SPSS 26.0软件进行数据分析。组内比较采用重复测量方差分析。**结果** 瑞马唑仑在衰弱老年患者致意识消失的 ED_{50} 为0.091 mg/kg (95%CI 0.057~0.118 mg/kg), ED_{95} 为0.142 mg/kg (95%CI 0.116~0.352 mg/kg);入组患者的 T_2 、 T_3 、 T_4 测得的平均动脉压较 T_1 测量值显著降低($P<0.05$),但其下降幅度低于基线值20%;各时间点心率,脉搏血氧饱和度差异无统计学意义;2例患者在瑞马唑仑注射后2 min内观察到呃逆,均为一过性。**结论** 瑞马唑仑在衰弱老年患者全身麻醉诱导时致意识消失的 ED_{50} 为0.091 mg/kg,诱导过程血流动力学稳定,不良反应发生率低。

【关键词】 老年人;瑞马唑仑;衰弱;全身麻醉诱导;半数有效量

【中图分类号】 R592; R614.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.127

Median effective dose of remimazolam for loss of consciousness during anesthesia induction in frail elderly patients

Shen Bowen¹, Han Baojia^{1,2}, Li Yuheng^{1,2}, Wang Huixia^{1,2}, Gao Chengjie^{1,2}, Zhao Xiaohong^{1,2*}

(¹Postgraduate Training Base of Jinzhou Medical University, ²Department of Anesthesiology, No.960 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China)

【Abstract】 Objective To determine the median effective dose (ED_{50}) of remimazolam for inducing loss of consciousness during general anesthesia induction in frail elderly patients undergoing elective non-cardiac surgery. **Methods** A total of 23 frail elderly patients who underwent elective non-cardiac surgery with general anesthesia in our hospital from April 2023 to August 2023 were enrolled in this study. Sequential method was used to determine the median effective dose of remimazolam. After a first intravenous injection dose of 0.2 mg/kg was given, their consciousness status within two minutes after medication was recorded. After the disappearance of consciousness, sufentanil and rocuronium were administered before placement of a laryngeal mask. Regression equations were established with Probit regression. The 50% effective dose (ED_{50}), 95% effective dose (ED_{95}), and corresponding 95%CI were measured for the patients, and a dose-effect relationship diagram was plotted. The hemodynamic indicators at one (T_2) and three minutes after anesthesia (T_3), as well as the time of laryngeal mask placement (T_4) were noted and compared with these indicators before anesthesia induction (T_1). The occurrence of adverse reactions were recorded as well. SPSS statistics 26.0 was used for statistical analysis. Repeated measures ANOVA was performed to compare the data within the group. **Results** Remimazolam's ED_{50} of causing loss of consciousness in frail elderly patients was 0.091 mg/kg (95%CI 0.057–0.118 mg/kg), and its ED_{95} was 0.142 mg/kg (95%CI 0.116–0.352 mg/kg). The mean arterial pressure at T_2 , T_3 and T_4 was significantly lower than that at T_1 ($P<0.05$), but the decline was 20% lower than the baseline. There were no statistical differences in heart rates and pulse oxygen saturation at all above points. Hiccup was observed in two patients within two minutes after remimazolam injection, and both of them were transient. **Conclusion** For frail elderly patients, the ED_{50} of remimazolam is 0.091 mg/kg in inducing loss of consciousness during general anesthesia induction, with stable hemodynamic parameters and low incidence of adverse reactions.

收稿日期: 2023-08-18; 接受日期: 2023-12-07

基金项目: 山东省医药卫生科技项目(202318001599)

通信作者: 赵晓虹, E-mail: jinanmazuizhx@163.com

【Key words】 aged; remimazolam; frailty; induction of general anesthesia; median effective dose

This work was supported by Shandong Province Medical and Health Technology Project (202318001599).

Corresponding author: Zhao Xiaohong, E-mail: jinanmazuizhx@163.com

老年患者随身体机能下降,一般存在基础疾病多、药物代谢缓慢等生理特征,给临床麻醉的实施带来挑战。衰弱是生理储备功能下降导致的应激后器官功能恢复能力下降的状态,老年患者衰弱发生率明显增加^[1]。衰弱导致老年患者对麻醉药物的灵敏度增加,显著增高围术期病死率、心脑血管意外等并发症发生风险^[2],进一步增加老年患者围术期麻醉意外发生的风险。寻找和确定适用于衰弱老年患者的麻醉药物是医患双方共同的迫切需求。瑞马唑仑因其对呼吸及循环功能影响轻微等优势^[3],在高危患者中的应用较丙泊酚更为安全^[4]。其药理特性预示其在衰弱老年患者的麻醉诱导中可能发挥理想效果。由于衰弱老年患者呼吸循环功能、药物分布和代谢能力等方面的衰退,标准剂量瑞马唑仑可能造成此类患者用药不良反应的发生。为确保此类人群用药安全,本研究拟测定瑞马唑仑在衰弱老年患者致意识消失的半数有效量(50% effective dose, ED₅₀),并通过对其测量值及用药不良反应发生情况的观察,为瑞马唑仑在此类患者麻醉应用方式的优化提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年4月至8月于中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院行择期非心脏全身麻醉手术的衰弱老年患者作为受试对象。使用序贯法对瑞马唑仑麻醉诱导的ED₅₀进行测定,出现7个交叉点后停止患者入组,共纳入衰弱老年患者23例。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院医学伦理委员会批准[(2023)科研伦理审第(049)号]并签署知情同意书。

纳入标准:(1)埃德蒙顿衰弱量表评分≥8分;(2)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅰ~Ⅲ级;(3)年龄60~85岁;(4)体质量指数(body mass index, BMI)20~30 kg/m²。排除标准:(1)长期服用苯二氮草类药物;(2)患神经系统疾病或外伤导致睫毛反射引出异常;(3)患有心房颤动等可能导致心率发生突然变化的疾病;(4)患有嗜铬细胞瘤等可能导致动脉血压发生剧烈变化的疾病;(5)严重肝、肾功能损害;(6)严重肺功能障碍;

(7)已知对麻醉药物过敏。

1.2 方法

患者术前禁食8 h、禁饮6 h,无术前用药。入手术室后,开放上肢静脉通路并输注乳酸钠林格氏液10 ml/(kg·h)。常规监测有创桡动脉血压、心电图及脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)。诱导前,给予充分面罩吸氧,面罩吸纯氧流量为6 L/min。静脉泵注对应剂量的瑞马唑仑(注射用苯磺酸瑞马唑仑,25 mg,宜昌人福,国药准字H20200006),瑞马唑仑使用生理盐水稀释,浓度1 mg/ml,30 s注射完毕。泵注瑞马唑仑的剂量依据序贯法确定:首次剂量为0.2 mg/kg,下一位患者的剂量由上一位患者睫毛反射是否消失决定,如前一患者在2 min内睫毛反射未消失,则下一患者使用高一级别的药物剂量;如睫毛反射消失,则下一患者使用低一级别剂量,两相邻间隔剂量为0.03 mg/kg,入选样本从出现第一个交叉点的前一个病例开始计算,根据序贯法的升降原则,出现7个交叉点后停止患者入组。给药过程均在30 s内完成,若2 min内患者意识未消失,则使用依托咪酯进行补救,待患者意识消失,静脉注射0.2 μg/kg舒芬太尼(枸橼酸舒芬太尼注射液,50 μg,宜昌人福,国药准字H20054171),0.4 mg/kg罗库溴铵(罗库溴铵注射液,50 mg,广东星昊,国药准字H20103495),补救依托咪酯(依托咪酯乳状注射液,20 mg,江苏恩华,国药准字H32022999)剂量为0.2 mg/kg,肌松完善后置入喉罩进行机械通气。

1.3 观察指标

本研究主要观察指标为瑞马唑仑注射后衰弱老年患者意识消失情况;次要观察指标为患者瑞马唑仑麻醉诱导前(T1)、瑞马唑仑注射后1 min(T2)、瑞马唑仑注射后3 min(T3)、喉罩置入时(T4)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、SpO₂等监测值,以及呼吸抑制、恶心、呕吐、呃逆等不良反应是否发生。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量方差分析。采用Probit回归法计算ED₅₀、ED₉₅和95%CI,建立线性回归方程;采用GraphPad软件制作量效关系图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

根据序贯法的升降原则,本研究出现7个交叉点后停止患者入组,共入组患者23例,年龄(68.39±4.04)岁,身高(162.35±8.06)cm,体质量(68.87±8.57)kg,BMI(26.14±2.67)kg/m²,ASA II级18例、ASA III级5例。

2.2 瑞马唑仑致衰弱老年患者意识消失的ED₅₀与ED₉₅

入组衰弱老年患者在瑞马唑仑剂量降至0.08mg/kg时意识未消失,因此以其上一级剂量0.11mg/kg作为第一例入组患者。通过序贯法纳入患者共计23例,其中意识消失12例,意识未消失11例(图1)。通过Probit回归分析计算出瑞马唑仑致患者意识消失的ED₅₀为0.091mg/kg(95%CI 0.057~0.118mg/kg),ED₉₅为0.142mg/kg(95%CI 0.116~0.352mg/kg),线性回归方程为 $y=1041.7x-45.833$, $R^2=0.9542$ (图2)。

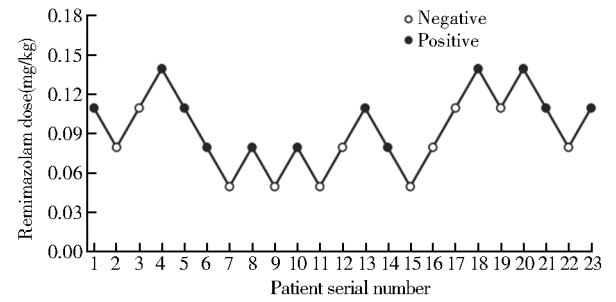


图1 瑞马唑仑注射后患者意识消失序贯图
Figure 1 Sequential diagram of patients' consciousness loss after remimazolam injection
Hollow dots represent patients with negative reactions, and solid dots represent patients with positive reactions.

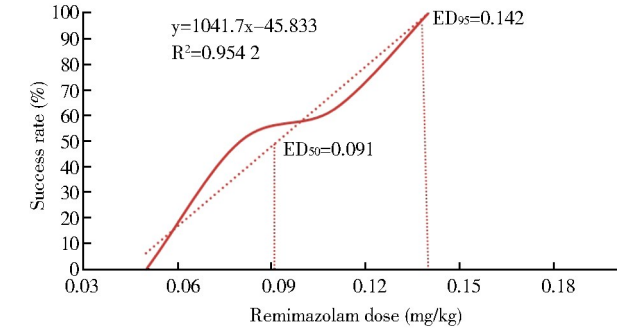
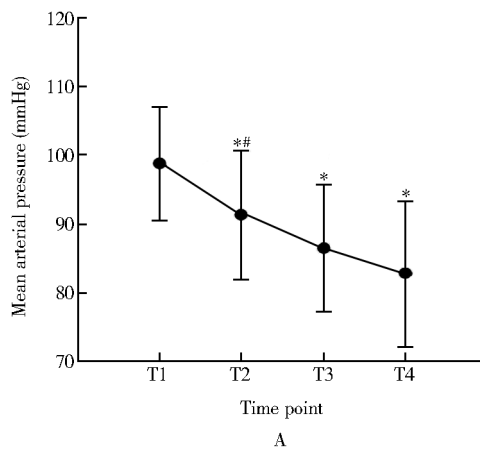


图2 瑞马唑仑全身麻醉诱导致意识消失量效关系图
Figure 2 Dose-effect relationship diagram of remimazolam induced consciousness loss
ED₅₀: 50% effective dose; ED₉₅: 95% effective dose.

2.3 入组患者各时间点MAP、HR及SpO₂比较

入组患者MAP测量值,T1:(98.74±8.23)mmHg(1mmHg=0.133kPa),T2:(91.39±9.25)mmHg,T3:(86.52±9.14)mmHg,T4:(82.83±10.57)mmHg;经格林豪斯-盖斯勒检验,样本数据符合假设球形度检验,重复测量方差分析可得各时间点的血压差异有统计学意义($P<0.001$);各时间点数据两两比较提示T2、T3、T4血压测量值较T1时间点血压测量值显著下降($P<0.05$),T4测量值较T2显著降低($P<0.05$;图3A)。患者于各时间点测得HR值,T1:(75.87±11.96)次/min,T2:(79.39±11.54)次/min,T3:(79.26±9.81)次/min,T4:(76.39±11.34)次/min;经重复测量方差分析,各组各时间点测量值均不存在统计学差异(图3B)。组内患者在各时间点测得SpO₂均大于98%,各组各时间点测量值均无统计学差异。

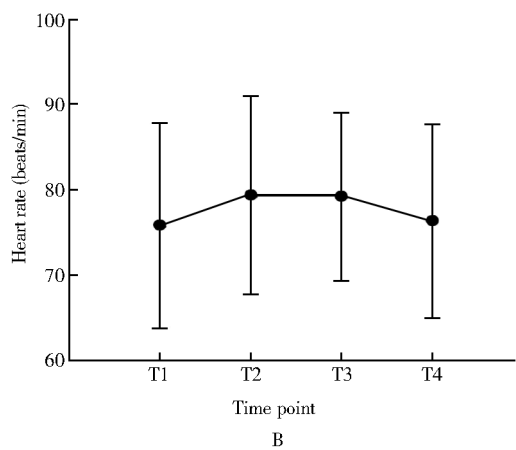


图3 患者各时间点平均动脉压及心率变化
Figure 3 Mean arterial pressure and heart rate of patients at four time points
A: MAP of patients showed a decreasing trend after injection of remimazolam, the MAP at T2, T3, T4 were decreased comparing with T1, MAP at T4 was also lower than that of T2; B: the HR of patients showed no significant difference at all 4 time points. MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate. 1mmHg=0.133kPa. Compared with T1, * $P<0.05$; compared with T4, # $P<0.05$.

2.4 不良反应的发生情况

2例患者在瑞马唑仑注射后2 min内观察到呃逆,均为一过性;呼吸抑制、恶心、呕吐等不良反应均未发生。

3 讨论

高龄患者接受外科手术治疗时年龄特异性合并症的风险更高,合理的术前评估可用于预计老年患者围术期不良事件的发生风险,衰弱在老年患者围术期风险预测的可靠性已受到广泛认可^[5]。衰弱作为归因于年龄和疾病相关缺陷累积的多维状态,可引起围术期特别是麻醉诱导和苏醒期间血流动力学剧烈波动,增加心脑血管意外、苏醒延迟等围术期风险^[6-8]。老年患者循环、肝肾功能的退化可致药物分布代谢减缓,因而临床用药时应保持较低剂量,防止药物蓄积带来不利影响^[9],衰弱老年患者的循环、肾功能更为脆弱^[10],因此更需注意对用药剂量进行调整,针对瑞马唑仑这一新型苯二氮䓬类药物在衰弱老年人群中的有效剂量进行测量有利于优化其临床应用的安全性,具有重要临床意义。

现行衰弱评估方法较多,Rolfson等提出的埃德蒙顿衰弱量表从生理、心理、社会等多个维度对患者的衰弱进行评估,简便易行且信效度良好,已被英国老年医学会推荐作为择期老年手术患者衰弱的评估工具^[11];本研究以患者睫毛反射而非脑电双频指数(bispectral index, BIS)监测作为判断患者镇静效果的指标,其原因在于有研究指出BIS测量值与丙泊酚麻醉相关性更好,用于监测瑞马唑仑等苯二氮䓬类药物的镇静效果时测量值偏高^[12],可能造成研究者低估患者的镇静状态,并增加给药剂量;对于衰弱老年患者,给药量增加可能升高其呼吸循环不良反应的发生风险。为确保患者安全,我们选择睫毛反射这一较为保守的评估方式并设置依托咪酯补救以确保手术的顺利进行。

现有研究表明瑞马唑仑在0.075~0.300 mg/kg的剂量范围递增可使镇静加深,陈瑜等^[13]通过试验表明0.2、0.3 mg/kg剂量的瑞马唑仑均可成功用于全身麻醉诱导。本课题组经预试验发现ASA I~Ⅲ级的老年患者使用0.2 mg/kg瑞马唑仑静脉注射可成功进行全身麻醉诱导,故在本研究中,选择0.2 mg/kg瑞马唑仑作为首次剂量,并测得瑞马唑仑在衰弱老年患者致意识消失的ED₅₀

为0.091 mg/kg(95%CI 0.057~0.118 mg/kg),ED₉₅为0.142 mg/kg(95%CI 0.116~0.352 mg/kg)。Oh等^[14]研究数据表明老年群体使用瑞马唑仑诱导的ED₉₅为0.249 mg/kg(95%CI 0.199~0.288 mg/kg),较本研究测得数据偏高,原因可能在于衰弱状态导致患者身体成分的改变,而瑞马唑仑作为亲水性药物由于中央室的减少会导致更高峰值的血药浓度^[11],因而较低剂量的药物即可达到同等镇静效果。王芸等^[15]将0.3 mg/kg瑞马唑仑30 min内推注的方法应用于老年全身麻醉手术患者中,其研究数据提示全身麻醉诱导镇静深度理想,与本项研究测得ED₅₀、ED₉₅数据存在差异,其入组研究对象并非限定于衰弱老年患者可能是其测得ED₅₀、ED₉₅更高的原因;此外注射瑞马唑仑的速度也可能对测量结果产生影响,本研究以较快注射速度(30 s)泵注较小剂量的瑞马唑仑,其药物分布速度可能与慢速泵注更大剂量的瑞马唑仑相似;另一方面,此项研究使用BIS作为镇静效果评估方法,如前所述可能低估患者的镇静效果,因而可能造成患者用药量的增加。

本研究纳入患者的MAP在瑞马唑仑注射1 min后降低,可能由于瑞马唑仑对循环的抑制作用导致,但其下降幅度低于基线值20%,且不需血管活性药物进行调控,提示本研究所用剂量瑞马唑仑可维持患者在诱导期血流动力学稳定。这与之之前一项研究结论相同,其研究结果亦证实低剂量使用瑞马唑仑后低血压的发生率显著降低^[4]。2例患者出现呃逆的不良反应发生,但均为一过性,其原因可能与镇静深度暂时的缺乏及瑞马唑仑推药速度过快有关^[16],而造成该反应的机制尚需进一步探索。总体而言,依据本研究瑞马唑仑ED₅₀测量值进行麻醉诱导时,可维持患者血流动力学平稳,不良反应发生率较低。

本研究依然存在一定局限,采用埃德蒙顿衰弱量表对筛选虚弱老年患者的评估过程基于患者主观回答,因此在筛选入组患者的过程中可能产生偏倚。此外本研究以2 min“睫毛反射消失”作为判断意识消失的标准,虽然有临床研究也采用此方法,但可能由于个体的差异性,造成药物的起效、达峰时间有差异,从而对测量结果产生影响。在睫毛反射测量、BIS测量之外开发或选择更为科学精确的评估工具可能对结果的进一步优化带来积极影响。

综上,本研究测量数据表明瑞马唑仑在衰弱老年非心脏全身麻醉手术患者的麻醉诱导中致意识消失的ED₅₀为0.091 mg/kg,ED₉₅为0.142 mg/kg。基于本研究数据剂量的瑞马唑仑用于全身麻醉诱导时不引起严重血流动力学变化,更为安全。此外提倡老年患者应在术前对衰弱状态进行评估,使用瑞马唑仑对此类患者进行全身麻醉诱导时注意剂量调整以防止药物过量带来的不良反应。

【参考文献】

[1] 樊迪,纪木火,杨建军. 衰弱患者术前评估及围术期管理的研究进展[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(3): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201211.00333.

[2] 魏华,张乐,李璐,等. 瑞马唑仑复合阿芬太尼用于衰弱老年患者胃镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(6): 708-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20211222.00613.

[3] Hu Q, Liu X, Wen C, *et al.* Remimazolam: an updated review of a new sedative and anaesthetic[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 3957-3974. DOI: 10.2147/DDDT.S384155.

[4] Morimoto Y. Efficacy and safety profile of remimazolam for sedation in adults undergoing short surgical procedures[J]. Ther Clin Risk Manag, 2022, 18: 95-100. DOI: 10.2147/TCRM.S304556.

[5] Anaya DA, Johanning J, Spector SA, *et al.* Summary of the panel session at the 38th annual surgical symposium of the association of VA surgeons: what is the big deal about frailty? [J]. JAMA Surg, 2014, 149(11): 1191-1197. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.2064.

[6] Lin HS, McBride RL, Hubbard RE. Frailty and anesthesia-risks during and post-surgery[J]. Local Reg Anesth, 2018, 11: 61-73. DOI: 10.2147/LRA.S142996.

[7] Engel JS, Tran J, Khalil N, *et al.* A systematic review of peri-operative clinical practice guidelines for care of older adults living with frailty[J]. Br J Anaesth, 2023, 130(3): 262-271. DOI:

10.1016/j.bja.2022.12.010.

[8] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 中国老年患者围手术期麻醉管理指导意见(2020版)(二)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(33): 2565-2578. DOI: 10.3760/cma.j.cn1121-37-20200503-01407.

[9] Lim BG, Lee IO. Anesthetic management of geriatric patients[J]. Korean J Anesthesiol, 2020, 73(1): 8-29. DOI: 10.4097/kja.19391.

[10] Shem Tov L, Matot I. Frailty and anesthesia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(3): 409-417. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000456.

[11] 赵丽莉,陈兰. 埃德蒙顿衰弱量表在老年患者术前衰弱筛查中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2022, 28(20): 2676-2680. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20211203-05462.

[12] Shirozu K, Nobukuni K, Tsumura S, *et al.* Neurological sedative indicators during general anesthesia with remimazolam [J]. J Anesth, 2022, 36(2): 194-200. DOI: 10.1007/s00540-021-03030-7.

[13] 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[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 974-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20191224.00820.

[14] 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. DOI: 10.4097/kja.22331.

[15] 王芸,苏俊宏. 不同剂量瑞马唑仑全麻诱导对老年患者镇静深度及血流动力学的影响[J]. 系统医学, 2022, 7(5): 52-55. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.05.052.

[16] Ye E, Wu K, Ye H, *et al.* Comparison of 95% effective dose of remimazolam besylate and propofol for gastroscopy sedation on older patients: a single-centre randomized controlled trial[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(11): 3401-3410. DOI: 10.1111/bcp.15839.

(编辑:温玲玲)