

· 临床研究 ·

联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的半数有效剂量

乔迎帅 冯爱敏 张震 李喜龙 卢锡华 缪长虹

【摘要】 目的 评价联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的半数有效剂量 (ED_{50})。**方法** 选择全身麻醉置入单腔气管导管手术患者 49 例,男 29 例,女 20 例,年龄 18~64 岁, BMI $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$, ASA I 或 II 级。首例患者给予瑞马唑仑 0.20 mg/kg ,待患者意识消失,警觉/镇静评分(OAA/S 评分) ≤ 1 分且 BIS ≤ 60 后,给予舒芬太尼 $0.25 \mu\text{g/kg}$,根据上一例患者气管插管心血管反应情况,采用抛偏倚硬币法决定下一例瑞马唑仑剂量。若上一例气管插管心血管反应为阳性,下一例患者瑞马唑仑升高 1 个剂量梯度;若上一例气管插管心血管反应为阴性,则下一例随机有 11% 的概率降低瑞马唑仑 1 个剂量梯度,有 89% 的概率维持上一例的剂量梯度。设定瑞马唑仑相邻剂量差值为 0.01 mg/kg 。计算瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED_{50} 、95% 有效剂量 (ED_{95}) 及其 95% 可信区间 (CI)。**结果** 瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED_{50} 为 0.190 mg/kg (95% CI $0.131 \sim 0.194 \text{ mg/kg}$), ED_{95} 为 0.202 mg/kg (95% CI $0.198 \sim 0.220 \text{ mg/kg}$)。**结论** 联合舒芬太尼 $0.25 \mu\text{g/kg}$ 时,瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED_{50} 为 0.190 mg/kg (95% CI $0.131 \sim 0.194 \text{ mg/kg}$)。

【关键词】 气管插管;瑞马唑仑;量-效关系;药效学;半数有效剂量

Median effective dose of remimazolam required to prevent cardiovascular response to tracheal intubation when combined with sufentanil QIAO Yingshuai, FENG Aimin, ZHANG Zhen, LI Xilong, LU Xihua, MIAO Changhong. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: FENG Aimin, Email: fengaiminhappy@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the median effective dose (ED_{50}) of remimazolam required to prevent cardiovascular response to tracheal intubation when combined with sufentanil. **Methods** Forty-nine patients with tracheal intubation under general anesthesia, 29 males and 20 females, aged 18–64 years, BMI $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$, ASA physical status I or II, were selected in this study. The first patient was given remimazolam 0.20 mg/kg , after the patient's consciousness disappeared, observer's assessment of alertness / sedation (OAA/S) score ≤ 1 and BIS ≤ 60 , sufentanil $0.25 \mu\text{g/kg}$ was given. The dose of remimazolam for the next patient was determined by using the biased coin design method and based on the situation of tracheal tube insertion in the previous patient. If the cardiovascular response of the previous patient was positive after endotracheal intubation, the dose gradient of remimazolam was increased one dose gradient in the next patient. If the cardiovascular response was negative in the previous patient, the next patient had an 11% chance of reducing one dose gradient of remimazolam and an 89% chance of maintaining the previous dose gradient. The adjacent dose of remimazolam was set as 0.01 mg/kg . According to the observation results, the ED_{50} and ED_{95} with corresponding 95% confidence interval (CI) of remimazolam required to prevent cardiovascular response to tracheal intubation were analyzed and calculated. **Results** The ED_{50} and ED_{95} of remimazolam required to prevent cardiovascular response to tracheal intubation were 0.190 mg/kg (95% CI $0.131 \sim 0.194 \text{ mg/kg}$) and 0.202 mg/kg (95% CI $0.198 \sim 0.220 \text{ mg/kg}$), respectively. **Conclusion** The ED_{50} of remimazolam required to prevent cardiovascular response to tracheal intubation is 0.190 mg/kg (95% CI $0.131 \sim 0.194 \text{ mg/kg}$) when combined with sufentanil $0.25 \mu\text{g/kg}$.

【Key words】 Intubation; Remimazolam; Dose-response relationship; Pharmacodynamics; Median effective dose

DOI: 10.12089/jca.2021.10.005

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190665);河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200184)

作者单位:450003 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)麻醉与围术期医学科(乔迎帅、冯爱敏、张震、李喜龙、卢锡华);复旦大学附属中山医院麻醉科(缪长虹)

通信作者:冯爱敏,Email: fengaiminhappy@163.com

气管插管操作刺激程度强,导致插管期间患者循环波动较大,循环系统并发症发生率增高。瑞马唑仑是一种新型的苯二氮䓬类药物,属超短效镇静/麻醉药物,它作用于中枢 GABA_A 受体,具有起效快、维持和恢复时间短、无蓄积、代谢不依赖肝肾功能以及无严重不良反应等特点^[1-2]。研究^[3-4]表明,瑞马唑仑可安全有效地应用于门诊无痛胃肠镜麻醉。但对于瑞马唑仑用于全身麻醉诱导中抑制气管插管心血管反应的有效剂量,却少见报道。本研究探讨联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀)和安全性,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2019166),患者或家属签署知情同意书。选择拟行全身麻醉置入单腔气管导管手术患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 20~25 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准: SBP ≥ 160 mmHg, DBP ≥ 110 mmHg, HR ≥ 110 次/分,酗酒史,试验药物过敏史,神经系统疾病史或不能正常沟通。

麻醉方法 术前禁食水 6 h,术前约 30 min 接入术前准备间,入室后监测 BIS、BP、HR、SpO₂,开放外周静脉,无麻醉前用药。6 L/min 面罩吸氧 3 min 后开始麻醉诱导。根据前期预试验和既往研究^[1-2]确定首例患者瑞马唑仑剂量。首例患者给予瑞马唑仑(批号:20011421)0.2 mg/kg,待患者意识消失,警觉/镇静评分(OAA/S 评分) ≤ 1 分且 BIS ≤ 60 后,给予舒芬太尼(批号:01A03121)0.25 μg/kg,随后给予罗库溴铵(批号:200306)0.6 mg/kg,3 min 后由主治医师以上职称麻醉科医师采用可视喉镜置入气管导管。

根据上一例患者气管插管心血管反应情况,参照 Tran 等^[5]采用的抛偏倚硬币(biased coin design, BCD)法决定下一例瑞马唑仑剂量。若上一例患者气管插管心血管反应为阳性,下一例患者瑞马唑仑升高 1 个剂量梯度;若上一例患者气管插管心血管反应为阴性,则下一例患者随机有 11% 的概率降低瑞马唑仑 1 个剂量梯度,有 89% 的概率维持上一例的剂量梯度。设定瑞马唑仑相邻剂量差值为 0.01 mg/kg。如出现低血压(SBP 下降幅度超过基础值 20% 或 SBP < 90 mmHg),则给予甲氧明 1 mg 或麻黄碱 3 mg;如出现心动过缓(HR < 45 次/分),则给予阿托品 0.3 mg。

参考袁静等^[6]文献介绍的方法,设定气管插管心血管反应阳性的标准:插管后 3 min 内 MAP 或 HR 较基础值波动幅度 ≥ 20% 或气管导管置入时心动过速(HR > 120 次/分)或血压过高(SBP > 180 mmHg)。如给予瑞马唑仑注射 3 min 后患者 OAA/S 评分 > 1 分或者 BIS > 60,亦记录为阳性,给予瑞马唑仑 2 mg 直至 OAA/S 评分 ≤ 1 分且 BIS ≤ 60 后再置入气管导管。下一例患者瑞马唑仑升高一个剂量梯度。

观察指标 记录置入气管导管时心血管反应情况。记录给予瑞马唑仑至初次 BIS ≤ 60 的时间。记录麻醉诱导前(T₁)、初次 BIS ≤ 60 时(T₂)和麻醉诱导后(T₃) MAP、HR、SpO₂。记录 OAA/S 评分 > 1 分或者 BIS > 60 的例数。记录给药后低血压、心动过缓和注射痛等不良反应的发生情况。

统计分析 根据统计学的要求^[7-8],至少需要 45 例阴性反应患者(大于 40 例且为 9 的倍数)可得出 ED₉₅。采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。采用 Probit 法计算瑞马唑仑的 ED₅₀、95% 有效剂量(95% effective concentration, ED₉₅)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

在第 45 例气管插管心血管反应阴性时停止试验。至试验终止最终纳入患者 49 例,男 29 例,女 20 例,年龄(47.2 ± 7.5)岁, BMI (22.1 ± 1.8) kg/m², ASA I 级 19 例, II 级 30 例。

气管导管置入时,瑞马唑仑剂量反应情况见图 1。联合舒芬太尼时,瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED₅₀ 为 0.190 mg/kg (95% CI 0.131 ~ 0.194 mg/kg), ED₉₅ 为 0.202 mg/kg (95% CI 0.198 ~ 0.220 mg/kg)。

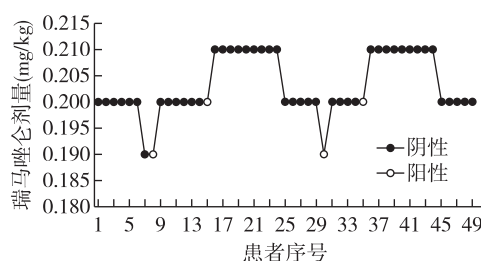


图 1 患者气管导管置入时瑞马唑仑剂量反应图

给予瑞马唑仑 0.19、0.20 和 0.21 mg/kg 剂量

的患者,从给药至初次 BIS≤60 的时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 不同心血管反应患者给予不同剂量瑞马唑仑至初次 BIS≤60 时间的比较($\bar{x}, \bar{x} \pm s$)

组别	瑞马唑仑剂量(mg/kg)		
	0.19	0.20	0.21
阳性组	85.0±11.1 (n=2)	87.5±10.6 (n=2)	-
阴性组	83.0 (n=1)	83.6±7.8 (n=26)	85.6±7.3 (n=18)

T₁—T₃ 时 MAP 差异无统计学意义。与 T₁ 时比较, T₂、T₃ 时 HR 明显减慢, SpO₂ 明显升高(表 2)。患者给予不同剂量瑞马唑仑后均未出现 OAA/S 评分>1 分或者 BIS>60 的情况。给药后无一例出现低血压、心动过缓和注射痛。

表 2 患者不同时点 MAP、HR 和 SpO₂ 的比较($\bar{x} \pm s$, n=49)

指标	T ₁	T ₂	T ₃
MAP(mmHg)	78.5±9.6	76.8±7.8	79.2±7.1
HR(次/分)	78.9±5.4	69.5±6.5 ^a	70.2±6.2 ^a
SpO ₂ (%)	98.7±2.1	99.4±0.6 ^a	99.6±0.4 ^a

注:与 T₁ 比较, ^aP<0.05

讨 论

气管插管是全身麻醉诱导过程中诱发循环波动的主要伤害性刺激。气管插管造成对上呼吸道的机械性刺激和损伤,引起交感肾上腺髓质兴奋,导致体内儿茶酚胺浓度升高,肾上腺素髓质激素分泌增加,引起 BP 升高、HR 增快,对于合并心脑血管疾患的患者可引起重要脏器血氧供需失衡甚至心脏骤停^[9-10]。瑞马唑仑现在无痛内镜诊疗过程中的应用逐渐增多,国内外也多有报道瑞马唑仑在无痛内镜诊疗中应用的研究,但瑞马唑仑作为全身麻醉诱导药物的应用研究较少,其抑制气管导管置入时心血管反应缺乏准确的研究数据,给临床工作带来了隐患。本研究结果显示,瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED₅₀ 和 ED₉₅ 分别为 0.190 mg/kg (95%CI 0.131~0.194 mg/kg) 和 0.202 mg/kg (95%CI 0.198~0.220 mg/kg)。理论上来说,瑞马唑仑时

效与剂量相关,越高的给药剂量,患者达到 BIS≤60 的时间越短^[11]。但本研究其不同药物组之间药物剂量间隔为 0.01 mg/kg,间隔差异较小,对患者影响较少,从给药至患者 BIS≤60 的时间间隔差异不明显。

气管导管置入 30~45 s 后插管引起的心血管反应最为激烈^[12],所以本研究选择了麻醉诱导前、初次 BIS≤60 和麻醉诱导后 3 个时点记录观察生命体征改变情况。患者给予瑞马唑仑后至患者插管,其 MAP 无明显改变,HR 减慢,SpO₂ 升高,患者整个诱导期生命体征基本平稳。患者给予麻醉诱导后 HR 减慢,可能与瑞马唑仑和舒芬太尼抑制交感神经有关;SpO₂ 升高主要与麻醉诱导期吸入氧气有关。

本研究采用抛偏倚硬币设计试验设计,满足统计学上随机性的要求,得到的数据符合随机性和正态分布,可以采用 Probit 回归方法进行统计分析,预测概率^[13]。如采用序贯法,上一例瑞马唑仑药物剂量满足患者需求,则下一例患者 100%降低 1 个剂量梯度。因为本试验设计采用 BCD 法,如上一例气管导管置入反应阴性,只有 11%的概率降低瑞马唑仑 1 个剂量梯度,有 89%概率维持上一例瑞马唑仑的剂量梯度,相比序贯法可以减少无治疗效果剂量水平下的患者数,保护患者的同时也避免不必要的风险^[14-15]。

综上所述,联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的 ED₅₀ 和 ED₉₅ 分别为 0.190 mg/kg (95%CI 0.131~0.194 mg/kg) 和 0.202 mg/kg (95%CI 0.198~0.220 mg/kg)。

参 考 文 献

- [1] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 636-651.
- [2] Pesic M, Schippers F, Saunders R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam—a randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(11): 1505-1516.
- [3] Chen S, Wang J, Xu X, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4594-4603.
- [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] Tran DQ, Dugani S, Correa JA, et al. Minimum effective volume of lidocaine for ultrasound-guided supraclavicular block. *Reg*

- Anesth Pain Med, 2011, 36(5): 466-469.
- [6] 袁静, 丁素娟, 夏江燕, 等. 丙泊酚靶控输注时经考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1050-1052.
- [7] Sotthisopha T, Elgueta MF, Samerchua A, et al. Minimum effective volume of lidocaine for ultrasound-guided costoclavicular block. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(5): 571-574.
- [8] 王雪丽, 张忠占, 陶剑, 等. 基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法. 应用概率统计, 2008, 24(5): 522-530.
- [9] Zou Y, Kong G, Wei L, et al. The effect of intravenous lidocaine on hemodynamic response to endotracheal intubation during sufentanil-based induction of anaesthesia. Anaesthesiol Intensive Ther, 2020, 52(4): 287-291.
- [10] 张志捷, 祁宾, 苏珍, 等. 不同剂量右美托咪定对视频喉镜清醒镇静插管时心血管反应的影响. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(5): 460-463.
- [11] Gao C, Li B, Xu L, et al. Efficacy and safety of ramosetron versus ondansetron for postoperative nausea and vomiting after general anesthesia: a meta-analysis of randomized clinical trials. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 2343-2350.
- [12] Adachi YU, Takamatsu I, Watanabe K, et al. Evaluation of the cardiovascular responses to fiberoptic orotracheal intubation with television monitoring; comparison with conventional direct laryngoscopy. J Clin Anesth, 2000, 12(7): 503-508.
- [13] Chunrong A, Norton EC. Interaction items in logit and probit models. Econ Lett, 2003, 80(1): 123-129.
- [14] Stylianou M, Flourmoy N. Dose finding using the biased coin up-and-down design and isotonic regression. Biometrics, 2002, 58(1): 171-177.
- [15] Wages NA, Reed DR, Keng MK, et al. Adapting isotonic dose-finding to a dynamic set of drug combinations with application to a phase I leukemia trial. Clin Trials, 2021, 18(3): 314-323.

(收稿日期: 2021-01-02)

· 消息 ·

本刊被《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》收录

2021 年《临床麻醉学杂志》入选了《世界期刊影响力指数(WJCI)报告(2020 科技版)》(简称:WJCI 报告)。这是本刊首次入选 WJCI 报告, 报告共收录全世界范围内 72 本“麻醉学”专业期刊。

WJCI 报告是由中国科学技术信息研究所、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司、清华大学图书馆、万方数据有限公司、中国高校科技期刊研究会联合研制的期刊评价报告。该报告是中国科学技术协会专题资助课题《面向国际的科技期刊影响力综合评价方法研究》(2019KJQK004)的成果, 入选了“科创中国”项目。WJCI 报告更加全面、客观、综合地评价科技期刊在当今社会对全球科技创新活动提供的出版传播服务及其学术影响力, 客观反映了以中国为代表的新兴科技大国的真实贡献, 为世界学术期刊的学术影响力提供更为客观的统计方法和综合排序, 推动世界科技期刊公平评价、同质等效使用。

WJCI 报告最终经严格评议, 收录全球科技期刊 14 287 种, 约占全球活跃科技期刊 6 万种的四分之一(Q1), 很好地体现了地区代表性和学科代表性。WJCI 报告共收录中国科技期刊 1 426 种。该报告可通过网络(网址: <http://wjci.cnki.net>)查询详情数据。