

· 临床经验 ·

瑞马唑仑与右美托咪定用于经鼻清醒纤维支气管镜下气管插管的比较

和娜娜 何龙 张禄凤 杨紫薇 田丹丹 艾艳秋

对经鼻清醒纤维支气管镜下气管插管(awake fibreoptic intubation, AFOI)的患者进行保留自主呼吸的镇静,可减轻患者的痛苦,维持血流动力学平稳。目前临床上进行清醒气管插管辅助镇静用药主要包括右美托咪定、丙泊酚和咪达唑仑等^[1]。丙泊酚有明显的循环、呼吸抑制以及注射痛,而咪达唑仑起效时间、作用时间较长。右美托咪定可以达到不抑制自主呼吸的理想镇静水平,被广泛用于清醒气管插管^[2]。瑞马唑仑是苯二氮草类药物,为超短效的水溶性 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动药^[3],用于无痛胃镜、支气管镜、结肠镜等诊疗^[4-5],产生抗焦虑、遗忘和剂量依赖性镇静效应。瑞马唑仑用于面部巨大肿物困难气道患者清醒气管插管时可提供满意的镇静效果^[6]。与右美托咪定比较,瑞马唑仑的镇静效应更快,且可产生遗忘效应,可以提高患者插管过程舒适度^[7],但在 AFOI 中应用瑞马唑仑的效果尚不明确。因此,本研究比较 AFOI 中使用瑞马唑仑或右美托咪定镇静时患者总舒适度的差异,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院科研和临床试验伦理委员会批准(2020-KY-342),并在中国临床试验中心注册(ChiCTR2000031965),患者或其委托人签署知情同意书。选择 2020 年 12 月至 2022 年 1 月行 AFOI 的口颌面外科择期手术患者,先天性或继发性上气道异常, Mallampati I 或 II 级,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 18~28 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:苯二氮草类或右美托咪定过敏史,不适宜镇静或睡眠状态,较为严重呼吸抑制风险,酒精依赖,长期服用镇静药物或在一个药物半衰期内服用过镇静药物,严重骨骼肌、呼吸或心脑血管系统疾病,以及妊娠、哺乳期妇女。采用随机数字表法将患者分为两组:瑞马唑仑组(R 组)和右美托咪定组(D 组)。

麻醉方法 所有患者入室后常规监测 ECG、BP、SpO₂,面罩吸纯氧 6 L/min,并静注戊乙奎醚 0.5 mg。依次将 2%利多卡因 5 ml 与麻黄碱 6 mg(1 ml)喷于患者鼻腔及鼻咽部,再使用 2%利多卡因 5 ml 喷于口咽、扁桃体、舌基部并令患者含漱,最后经环甲膜穿刺至气管内喷洒 2%利多卡因 5 ml。局麻充分完善后开始镇静,R 组静脉注射瑞马唑仑负荷

剂量 5 mg,给药时间 1 min,随后每隔 1 min 根据需要追加 2.5 mg,15 min 内追加不超过 5 次(12.5 mg)。D 组静脉输注右美托咪定负荷剂量 1 μ g/kg 且于 15 min 内输完,继以 0.3 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹维持。在给药后每隔 1 min 进行改良镇静/警觉(modified observer's assessment of alertness/sedation, MOAA/S)评分,至 MOAA/S 评分 $\leq$ 3 分开始进行 AFOI。若给镇静药后 15 min,MOAA/S 评分 $>$ 3 分,由研究者根据患者情况决定直接开始进行 AFOI 或者静注咪达唑仑 0.5~1 mg 进行补救。退出纤维支气管镜(纤支镜)且导管连接麻醉机后可见连续正常 P_{ET}CO₂ 波形视为插管成功;操作者尝试 3 次,且麻醉科副主任医师尝试 1 次仍未顺利将纤支镜或气管导管置入气道定义为插管失败。

观察指标 主要指标:纤支镜进入声门即刻(T₄)患者对插管的总舒适度评分^[8],包括警觉性、冷静度、呼吸、哭泣、体动反应以及全身和面部肌肉张力共 7 项指标评分相加,总分 7~35 分,分值越低患者越舒适。次要指标:入室后(T₀)、给予镇静药后即刻(T₁)、MOAA/S 评分 $\leq$ 3 分即插管前即刻(T₂)、纤支镜进入鼻腔即刻(T₃)、T₄、插管成功即刻(T₅)患者对插管的总舒适度评分,镇静起效时间(T₁至T₂的时间),插管次数,插管时间(从开始插管至插管成功的时间)。术后 24 h 内患者对鼻腔麻醉、环甲膜穿刺、气管插管过程的记忆(患者完全记得能主动回忆起定义为清晰,患者在提示下部分回忆起定义为记忆模糊,患者完全不记得该事件定义为遗忘);镇静后至插管成功时段内呼吸抑制(SpO₂ $\leq$ 90%持续 15 s)、高血压(MAP 升高幅度超过基线值的 15%)、低血压(MAP 降低幅度超过基线值的 15%)、窦性心动过缓(HR $<$ 60 次/分持续 15 s)、窦性心动过速(HR $>$ 100 次/分持续 15 s)及呛咳等不良反应发生情况。

统计分析 采用 SPSS 22.0 进行数据处理。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用重复测量方差分析;非正态分布或方差不齐的数据以中位数和四分位数间距[M(IQR)]表示,组间比较使用 Mann-Whitney *U* 检验,不同时点比较采用广义估计方程(generalized estimated equation, GEE)。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P* $<$ 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 60 例患者,R 组 1 例在用药后改为经口插管,1 例患者因难以忍受主动要求退出;D 组 1 例更改插管方式,1 例患者手术方式改变要求退出,最终每组纳入

DOI:10.12089/jca.2024.04.020

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部[和娜娜(现在郑州大学附属洛阳市中心医院麻醉科)、何龙、张禄凤、杨紫薇、田丹丹、艾艳秋]

通信作者:艾艳秋,Email: aiyankiu82@163.com

28 例。两组患者性别、年龄、身高、体重、ASA 分级和 Mallampati 分级差异无统计学意义(表 1)。

T₁ 时 R 组总舒适度评分明显低于 D 组($P<0.05$), 两组评分的平均差值为 2.43 分(95%CI 1.04~3.81 分)。其余时点两组舒适度评分差异无统计学意义(表 2)。

R 组镇静起效时间明显短于 D 组($P<0.05$)。两组插管次数和插管时间差异无统计学意义(表 3)。

R 组对鼻咽部表面麻醉、环甲膜穿刺注药和纤支镜进入这三个重点事件的遗忘程度均明显高于 D 组($P<0.05$) (表 4)。

D 组窦性心动过缓和高血压发生率明显高于 R 组($P<0.05$)。两组插管过程中呼吸抑制、窦性心动过速和呛咳发生率差异无统计学意义(表 5)。R 组 1 例患者发生较为严重呛咳。

讨 论

AFOI 是困难气道管理必需的技术, 尤其适用于患者颈椎不稳定、颞下颌关节运动受限或先天性或继发性上气道异常者^[9], 辅以镇静可以缓解患者的紧张焦虑, 减少哭泣、呛咳, 和保护性体动反应, 达到舒适化医疗的目的。

瑞马唑仑是将羧酸酯掺入苯二氮䓬结构中的合成酯类化合物, 化学合成法类似于瑞芬太尼, 在体内被肝羧酸酯酶迅速分解成无活性代谢物^[10], 具有起效和消除快, 几乎无注射痛, 产生顺行性遗忘, 对呼吸系统和循环系统抑制轻微, 对肝肾功能依赖小, 同时具有特异性拮抗剂等特点^[11], 为 AFOI 创造了良好的条件^[5]。本研究结果显示, 在保持患者

清醒状态下, 纤支镜进入鼻腔到插管的过程中, 瑞马唑仑镇静与右美托咪定在患者总舒适度方面相比无差异, 这证实了使用瑞马唑仑或右美托咪定都可以为 AFOI 创造良好的镇静条件。瑞马唑仑组的总舒适度评分在给药后即刻低于右美托咪定组, 亦证实了瑞马唑仑起效快, 给药后即刻即可发挥镇静作用。此外, 瑞马唑仑已被证实用于区域麻醉联合镇静时, 浅镇静状态下即可以消除外显记忆^[12]。本研究中瑞马唑仑组的患者在术后问卷调查时也表现出了对 AFOI 过程的遗忘效应, 而右美托咪定组更多的回忆起这段不愉快的回忆。

瑞马唑仑起效快速, 给药后 1~3 min 即产生镇静效果, 半衰期短^[13]。本研究结果显示, 瑞马唑仑镇静起效时间平均为 2 min。而在需要 AFOI 的患者, 这意味着可以缩短患者的插管前镇静时间或者说是处于不安全气道环境的时间, 提高患者的通气安全性。此外, 瑞马唑仑在体内由血浆酯酶代谢, 药代动力学呈线性^[14], 使用瑞马唑仑不会在患者体内发生蓄积^[15], 且瑞马唑仑镇静作用可被氟马西尼逆转^[16]。如 AFOI 时发生插管失败, 瑞马唑仑在体内很快代谢失活, 或者可通过氟马西尼拮抗, 因此麻醉科医师可以在极短时间内唤醒患者, 使其恢复意识进行自主呼吸, 避免镇静后通气失败发生的不良事件。AFOI 对患者产生的强烈刺激往往会导致插管时间的延长和插管次数的增加。本研究结果显示, 与右美托咪定比较, 给予瑞马唑仑后行 AFOI 的患者的插管结局、插管次数、插管时间和一次插管成功率无明显差异, 显示瑞马唑仑可以作为经鼻 AFOI 的一个临床用药选择。

本研究存在局限性: 首先患者对 AFOI 的耐受性存在差

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	ASA I/II 级 (例)	Mallampati I/II 级(例)
R 组	28	14/14	51.2±11.4	165.1±7.4	66.8±8.5	9/19	26/2
D 组	28	14/14	48.0±11.9	168.6±6.5	63.5±7.8	11/17	24/4

表 2 两组患者不同时间点总体舒适度评分的比较[分, $M(IQR)$]

组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
R 组	28	15(13~15)	11(10~14) ^a	10(9~10)	16(14~19)	16(14~19)	11(11~12)
D 组	28	15(13~15)	15(13~15)	10(10~11)	17(15~18)	15(14~21)	12(10~14)

注: 与 D 组比较, ^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者插管情况的比较

组别	例数	镇静起效时间 (min)	插管时间 (min)	插管尝试次数[例(%)]		
				0	1	2
R 组	28	2.0(1.0~3.0) ^a	3.0(2.0~3.0)	27(96)	1(4)	0(0)
D 组	28	12.0(11.3~13.8)	3.0(2.0~3.8)	26(93)	1(4)	1(4)

注: 与 D 组比较, ^a $P<0.05$ 。

表 4 两组患者插管过程中关键事件记忆程度的比较
[例(%)]

事件	组别	例数	遗忘	模糊	清晰
鼻咽部表面麻醉	R 组 ^a	28	15(54)	6(21)	7(25)
	D 组	28	2(7)	0(0)	26(92)
环甲膜穿刺注药	R 组 ^a	28	16(57)	6(21)	6(21)
	D 组	28	2(7)	7(25)	19(67)
纤支镜进入	R 组 ^a	28	23(82)	5(17)	0(0)
	D 组	28	11(39)	10(35)	7(25)

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$ 。**表 5 两组患者不良反应的比较[例(%)]**

组别	例数	呼吸抑制	窦性心动过速	窦性心动过缓	高血压	呛咳
R 组	28	1(4)	5(18)	1(4) ^a	1(4) ^a	9(32)
D 组	28	0(0)	3(11)	9(32)	11(39)	8(29)

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$ 。

异,需要更大样本量研究来进一步验证结果;其次研究药物的给药方式不同,右美托咪定过快的给药速度容易导致严重的心率减慢或血流动力学的波动,且镇静深度不易控制,临床一般采用静脉泵注给药方式,其推荐负荷剂量的输注时间较长,而瑞马唑仑起效迅速,负荷剂量的瑞马唑仑静脉推注,不会出现类似右美托咪定的心率和血压的变化,所以在本研究右美托咪定选择了静脉泵注的给药方式,而瑞马唑仑选用了静脉推注的给药方式,并且瑞马唑仑快速起效、简便的给药方式也可能是其在清醒气管插管镇静时,相对右美托咪定的优势;最后考虑在本研究主要纳入研究对象为年龄 18~64 岁的成年患者,仅有单一负荷剂量,没有按体重给药,也未探究量效关系,因此,适宜剂量有待进一步探讨。

综上所述,瑞马唑仑用于经鼻纤维支气管镜下气管插管的镇静,患者舒适度与右美托咪定相似,但瑞马唑仑镇静起效时间更短,不良反应更少。

参 考 文 献

- [1] Ahmad I, El-Boghdady K, Bhargava R, et al. Difficult airway society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. *Anaesthesia*, 2020, 75(4): 509-528.
- [2] Cabrini L, Baiardo Redaelli M, Ball L, et al. Awake fiberoptic intubation protocols in the operating room for anticipated difficult airway: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 2019, 128(5): 971-980.
- [3] Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 60-66.
- [4] Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3): 427-437.e6.
- [5] Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest*, 2019, 155(1): 137-146.
- [6] 文江帆, 陈秋妙, 沈浩林, 等. 瑞马唑仑用于面部巨大肿物困难气道患者清醒气管插管镇静一例. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(5): 559-560.
- [7] 田彩, 齐忠志, 刘佳. 瑞马唑仑与右美托咪定联合瑞芬太尼对行支气管镜检查患者血流动力学、应激反应的影响. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(8): 891-895.
- [8] Bergese SD, Patrick Bender S, McSweeney TD, et al. A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. *J Clin Anesth*, 2010, 22(1): 35-40.
- [9] Alhomary M, Ramadan E, Curran E, et al. Videolaryngoscopy vs. fiberoptic bronchoscopy for awake tracheal intubation: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 2018, 73(9): 1151-1161.
- [10] Paton DM. Remimazolam: a short-acting benzodiazepine for procedural sedation. *Drugs Today (Bare)*, 2021, 57(5): 337-346.
- [11] 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. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(6): 561-566.
- [12] 张林峰, 郭志佳, 王春燕, 等. 不同镇静深度下瑞马唑仑对区域麻醉患者外显记忆和内隐记忆的影响. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(7): 695-699.
- [13] 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.
- [14] Zhou J, Leonowens C, Ivaturi VD, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for remimazolam in the induction and maintenance of general anesthesia in healthy subjects and in surgical subjects. *J Clin Anesth*, 2020, 66: 109899.
- [15] Lohmer LL, Schippers F, Petersen KU, et al. Time-to-event modeling for remimazolam for the indication of induction and maintenance of general anesthesia. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(4): 505-514.
- [16] Chen X, Sang N, Song K, et al. Psychomotor recovery following remimazolam-induced sedation and the effectiveness of flumazenil as an antidote. *Clin Ther*, 2020, 42(4): 614-624.

(收稿日期:2023-07-05)