

## 研究方案

### 项目名称

不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑用于结肠镜检查有效性与安全性的单中心、随机、双盲、对照研究

### 研究目的

探究不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑在结肠镜诊疗镇静的有效性与安全性, 从而为甲苯磺酸瑞马唑仑在无痛肠镜中的使用提供实验依据。

### 研究背景

胃肠镜检查是诊断和治疗消化道相关疾病的重要手段, 但胃肠镜检查往往难以令患者配合, 并给患者留下不愉快的印象, 镇静药物的使用能改善这一状况, 使得此类检查的进行更加顺利、减轻病人的痛苦。近年来随着麻醉药物及技术地不断进步, 无痛舒适化诊疗已逐渐普及。尤其无痛胃肠镜技术在临床上广泛开展, 提高了疾病的诊断能力和患者的舒适度, 减少因侵入性检查给患者带来的恐惧感、因检查的刺激产生的应激反应所导致心肺功能异常和诱发心脑血管疾病的发生率。目前无痛胃肠镜检查中常用的麻醉药物有丙泊酚、咪唑安定、依托咪酯、阿片类药物如芬太尼、舒芬太尼、地佐辛等, 麻醉药物的选择根据消化内镜种类和患者情况, 以保障患者的安全和麻醉质量为前提。虽然目前的麻醉方案基本上能够满足门诊手术的镇静需求, 但都存在一些不容忽视的安全性问题, 尤其对于现在日益增长的老年人群。

丙泊酚为国内外最常用于无痛胃肠镜检查的麻醉镇静药物, 能够提高患者对操作过程的接受度, 提高诊断的精确性<sup>[1]</sup>, 丙泊酚通过激活 GABA 受体-氯离子复合物, 发挥镇静催眠作用, 其麻醉效价是硫喷妥钠的 1.8 倍, 起效迅速, 起效时间短, 并在体内迅速代谢和清除<sup>[2]</sup>。虽然丙泊酚是消化道内镜检查术的首选药物, 但是关于安全性和适应证仍存在争议, 丙泊酚在使用过程中有导致心血管、呼吸系统抑制及低氧血症发生的风险, 包括引发心肺衰竭和紧急插管的可能, 在使用时还需要准备人工供氧设备。因此丙泊酚在使用时需要专业的麻醉师来进行给药、监测病人, 从而给那些并不需要全身麻醉的门诊手术增加了风险。Tsai 等<sup>[3]</sup>一项对 73029 例胃肠内窥镜检查术患者的回顾性研究发现, 使用丙泊酚的患者与使用咪达唑仑-芬太尼的患者心搏骤停发生率和死亡率较高 (分别为 8.07/10000 和 4.28/10000 vs 0.67/10000 和 0.44/10000), 其中 72% 与气道管理困难有关; 大约 90% 心搏骤停为使用丙泊酚的患者。由于丙泊酚有强



烈的舒张血管作用，老年高血压患者因全身小动脉粥样硬化，血管自身调节功能减退，此作用引起的血压下降更为明显。

咪达唑仑是最常用于手术镇静的苯二氮类药物，具有作用迅速、副作用少、排泄快、无蓄积作用、无残留效应、安全限宽、临床用途广和治疗指数高等特性。咪唑安定具有抗焦虑，催眠，抗惊厥，肌松和顺行性遗忘等作用。然有可能引起呼吸循环抑制的缺点<sup>[4]</sup>。

依托咪酯亦是短效静脉麻醉药，属于非巴比妥类镇静药，较适用于老年或体弱患者<sup>[5]</sup>。近年来为预防老年患者的不良反应也有依托咪酯联合丙泊酚应用的相关报道，但大剂量应用或注射速度过快时，也会引起呼吸抑制，且有术后恶心、呕吐及肌肉痉挛的不良反应发生<sup>[6]</sup>。

阿片类药物，如芬太尼、舒芬太尼、地佐辛等，有镇痛和镇静双重作用，但其呼吸抑制作用令人警惕。

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑是由恒瑞公司自主研发的麻醉镇静药，属于一种新型短小水溶性苯二氮卓类药物，是短效的 GABA<sub>A</sub> 受体激动剂，通过加强含有  $\gamma$  亚基的 GABA<sub>A</sub> 受体的活性而发挥作用，它作用于中心 GABA<sub>A</sub> 受体，使得通道开放、增加氯离子内流，引起神经细胞膜超极化从而抑制神经元活动。甲苯磺酸瑞马唑仑会被血清酯酶迅速分解生成与 GABA<sub>A</sub> 受体亲和力明显减弱的代谢产物。

甲苯磺酸瑞马唑仑有诸多优点，如起效、失效迅速，心血管和呼吸系统抑制程度可控，通过血浆酯酶代谢，代谢产物无活性，患者认知能力恢复快且完全，药物间相互作用的潜在性较低，具有逆转剂等，既保留了咪达唑仑、丙泊酚的优点，又同时摒弃其不足。III 期研究证实甲苯磺酸瑞马唑仑在胃镜诊疗的镇静成功率与丙泊酚相当，较丙泊酚苏醒更迅速，低血压及需治疗的镇静低血压发生率较丙泊酚低，呼吸抑制的发生率低于丙泊酚，无注射痛发生，且可被氟马西尼拮抗。因此，甲苯磺酸瑞马唑仑在消化内镜诊疗镇静、全身麻醉和 ICU 镇静等方面都有较好的应用前景。

目前已有临时实验证实 0.1mg/kg、0.15mg/kg 以及 0.2mg/kg（超说明书剂量）的甲苯磺酸瑞马唑仑可以安全有效的用于无痛胃镜的检查，与对照组 0.075mg/kg 咪达唑仑相比，0.15mg/kg、0.2mg/kg 的甲苯磺酸瑞马唑仑镇静有效率明显提高，且剂量的增加而增加。与咪达唑仑相比，甲苯磺酸瑞马唑仑镇静起效更快（1.5 ~ 2.0 min vs 5min），恢复时间也更短；甲苯磺酸瑞马唑仑和咪达唑仑在安全性方面无差异<sup>[7]</sup>，均未见严重不良反应。甲苯磺酸瑞马唑仑 Ia 期剂量爬坡的临床实验证实，0.01mg/kg-0.45mg/kg 为安全剂量，镇静剂量范围是 0.075mg/kg-0.45mg/kg，且镇静成功率比丙泊酚相当。对无痛



扫描全能王 创建



扫描全能王 创建



胃肠镜的 III 期研究结果分析显示,成功率最高的剂量区间为 0.1-0.25mg/kg,但超过 0.2mg/kg 后,不良反应的发生率增高。除了用于内镜操作的镇静,甲苯磺酸瑞马唑仑也已经运用到全麻的诱导和维持<sup>[8,9]</sup>中,6 或 12 mg/kg/h 的甲苯磺酸瑞马唑仑可以安全有效的用于全麻的诱导,随着剂量的增加,意识消失时间缩短,并且低血压的发生率明显低于丙泊酚<sup>[10]</sup>。

鉴于目前临床经验以及参考文献的剂量均超过说明书剂量,因此,本研究旨在探讨无痛肠镜检查时甲苯磺酸瑞马唑仑的最优剂量,以更好的指导临床使用,给患者带来更舒适的体验。

## 研究内容、方案

### 样本量

样本量 120 例。参研单位 1 家,苏州大学附属第一医院。甲苯磺酸瑞马唑仑购自医药公司。

### 一般资料

纳入标准: 18≤年龄≤65 岁,性别不限;接受常规结肠镜诊疗的患者;ASA 评分为 I 级或 II 级;18 kg/m<sup>2</sup><BMI<30 kg/m<sup>2</sup>;预计结肠镜操作时间不超过 30min;清楚了解、自愿参加该项研究,并由其本人签署知情同意书。

排除标准:需要进行操作复杂的内镜诊疗技术(如胰胆管造影术、超声内镜、内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下层剥离术、经口内镜下肌离断术等);拟行气管插管的患者;怀疑存在胃十二指肠流出道梗阻伴有内容物潴留的患者;怀疑为上消化道出血的患者;心力衰竭;不稳定型心绞痛;筛选前 6 个月内发生心肌梗塞;静息心电图心率<50 次/分;三度房室传导阻滞;严重的三尖瓣关闭不全;严重心率失常;QTc: 男性≥450 ms,女性≥470 ms;被判定为呼吸道管理困难(改良马氏评分为 IV 级)患者;患有严重呼吸道病变(阻塞型睡眠呼吸暂停综合征、张口障碍、颈项或下颌活动受限、病态肥胖,急性呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病急性发作期、未受控制的哮喘等)的患者;筛选期坐位收缩压≤90 mmHg;妊娠或哺乳期的女性;对苯二氮卓类药物、阿片类药物、丙泊酚、利多卡因、氟马西尼等药物及其药物组分过敏或有禁忌者;近 3 个月内作为患者参加过药物临床试验;研究者认为不宜参加此试验。

退出标准:患者任意时间主动撤回知情同意;研究过程中,患者发生妊娠事件;出现任何临床不良事件、实验室检查异常或其他医疗状况,导致继续用药患者可能不再获益;在随机分组后发现患者不合格;研究者认为无法继续试验治疗的其他原因。



扫描全能王 创建



扫描全能王 创建

本研究拟列入 120 例无痛肠镜患者，采用随机数字表法，将患者分为 3 组：试验组 1 (0.1mg/kg 组)；试验组 2 (0.15mg/kg 组)；试验组 3 (0.2mg/kg 组) 按 1: 1: 1 设计，综合考虑脱落因素，估计出 3 个试验组量各为 40 例。

### 研究方案

静脉缓慢推注芬太尼注射液 1 $\mu$ g/kg，在芬太尼注射液给药结束后 1min，患者根据随机结果按如下方法开始给予注射用甲苯磺酸瑞马唑仑。结肠镜操作开始前镇静诱导：注射用甲苯磺酸瑞马唑仑初始给药剂量分别为 0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg，静脉推注 1min ( $\pm$ 5s)。在初始剂量给药结束后 1min，如患者达到足够镇静 (MOAA/S 评分 $\leq$ 3分)，即开始结肠镜进镜操作；如初始剂量结束后的 1min 时，患者 MOAA/S 评分仍  $>$ 3 分或 MOAA/S 评分 $\leq$ 3 分但尝试结肠镜进镜失败，允许追加注射用甲苯磺酸瑞马唑仑至患者达到充分镇静 (MOAA/S 评分 $\leq$ 3分)。结肠镜操作开始后镇静维持：在结肠镜进镜后，为维持一定的镇静深度 (MOAA/S 评分 $\leq$ 4分)，在必要时允许甲苯磺酸瑞马唑仑追加给药。

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑追加给药：追加剂量为 0.05mg/kg/次，静脉注射给药，每次追加给药至少间隔 1 分钟。

整个过程遵循双盲原则。一位住院麻醉医生根据患者的组别选择不同负荷量的甲苯磺酸瑞马唑仑。患者负荷剂量和姓名、门诊号保存在一个编号的信封中，并在内镜检查前交给主治麻醉医生。主治麻醉医生负责患者的整个给药过程。患者和主治麻醉医生对分组均不知情。

### 观测指标

主要观测指标为结肠镜诊疗过程中不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑的镇静成功率。次要指标为注射部位疼痛，镇静诱导时间，镇静苏醒时间，镇静低血压发生率，需治疗的镇静低血压发生率，镇静过程中呼吸抑制发生率，镇静过程中低氧血症发生率，患者苏醒后有无术中知晓，检查过程中及检查后呛咳、恶心、呕吐的发生，检查结束后晕、谵妄的发生，麻醉医生、内镜医生以及患者的满意度。

### 随访计划

术后 1 天进行随访，获取患者术后不良反应情况，并对可能的原因进行分析。

### 不良事件的处理方案

呼吸抑制：抬起下颌或面罩加压给氧，必要时调整剂量或中断给药；血压降低：必要时使用升压药维持血压，必要时调整剂量或中断给药。

### 统计分析



扫描全能王 创建

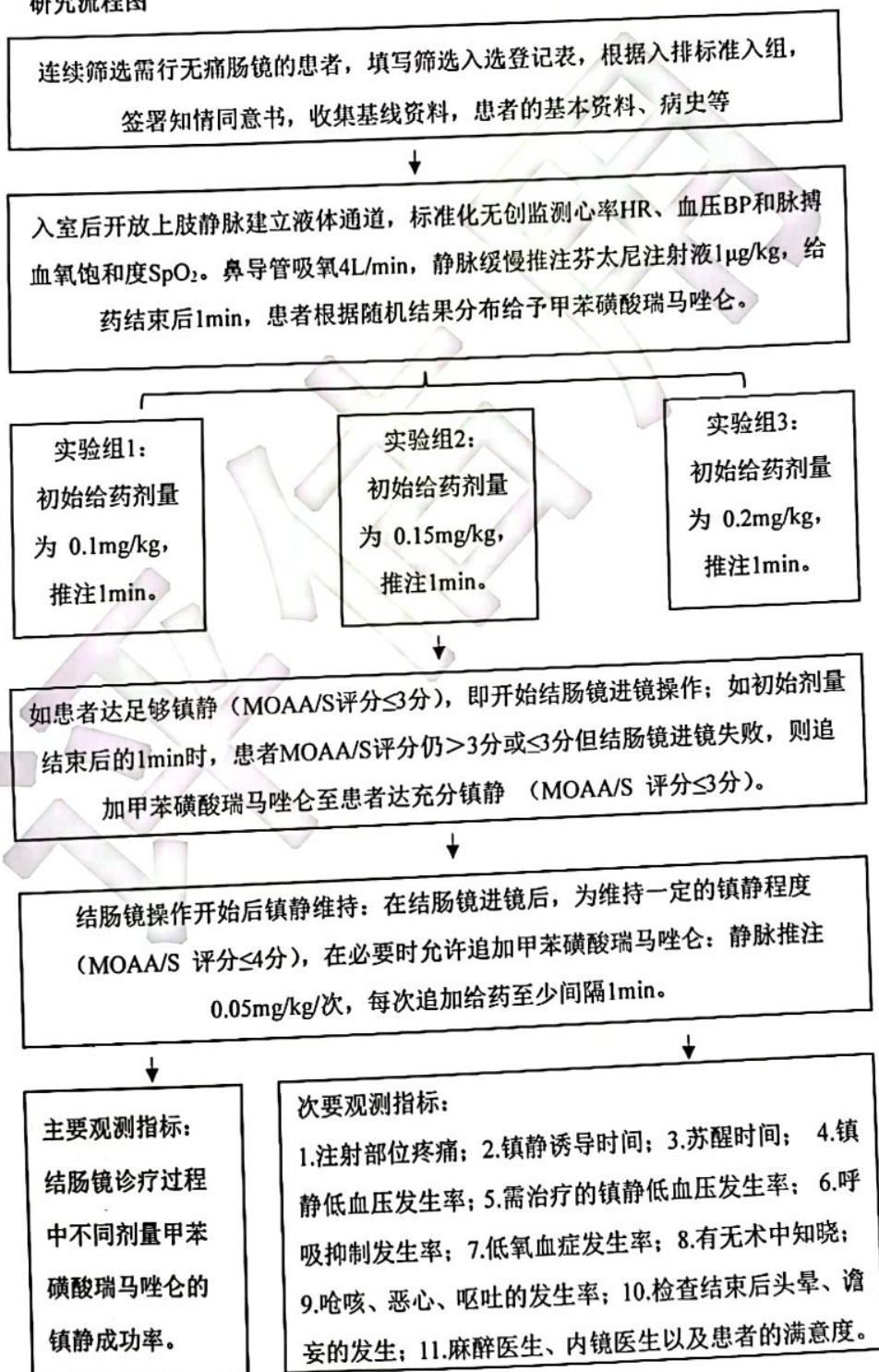


扫描全能王 创建



本研究数据分析采用 SPSS 22.0 软件。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; 非正态分布计量资料以中位数[四分位间距]表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类数据以率 (%) 表示, 采用 Fisher 确切概率法或卡方检验。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

### 研究流程图



扫描全能王 创建



扫描全能王 创建

## 参考文献

- [1]. Meining A, Semmler V, Kassem AM, et al. The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(4): 345-349
- [2]. 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物[M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 267-294.
- [3]. Tsai HC, Lin YC, Ko CL, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): 0117585
- [4]. 王厚力, 赵静, 丁学忠. 急诊快速诱导插管药物对循环的影响[J]. *中国急救医学*, 2003, 23(12): 57—59.
- [5]. 刘孜. 依托咪酯并瑞芬太尼在高龄胃肠镜诊疗中的临床应用研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(5): 44-47.
- [6]. 刘永强, 阮定红, 谢静, 等. 瑞芬太尼联合依托咪酯在 200 例老年患者胃肠镜麻醉中的临床效果[J]. *重庆医学*, 2014, 43(23): 3000-3001.
- [7]. 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 [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(4): 771-780.
- [8]. Doi M, Morita K, Shiraishi Y, et al. Remimazolam dose finding studies for anesthetic/sedative in the indication general anesthesia in Japanese volunteers / patient [DB/OL]. *American Society of Anesthesiologists*. [2015-10-26]. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?absnum=4025&index=7&year=2015>.
- [9]. Sato S, Doi M, Morita K, et al. Remimazolam a new ultra-short acting anesthetic shows similar efficacy and superior hemodynamic stability vs. propofol in general surgery patients with TIVA: Results of a randomized, non-inferiority, phase IIb/III trial [DB/OL]. *American Society of Anesthesiologists*. [2015-10-28]. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?absnum=4153&index=5&year=2015>.
- [10]. Probst S, Bevilacqua C, Eibel S, et al. Difference in vasopressor use and usage patterns in patients undergoing cardiac surgery with remimazolam versus propofol/sevoflurane for general anesthesia. [DB/OL]. *American Society of Anesthesiologists*. [2015-10-27]. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?absnum=4561&index=7&year=2015>.

