

· 临床研究 ·

瑞马唑仑与咪达唑仑用于心脏同步电复律镇静效果的比较

陈玲玲 管忍 卢慕婷 张其银

【摘要】 目的 比较瑞马唑仑与咪达唑仑在心房颤动患者心脏同步电复律中的镇静效果与安全性。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月行心脏同步电复律的心房颤动患者 32 例,男 22 例,女 10 例,年龄 18~80 岁, BMI 20~30 kg/m², ASA II 或 III 级。采用随机数字表法将患者随机分为两组:瑞马唑仑组和咪达唑仑组,每组 16 例。瑞马唑仑组静注瑞马唑仑 0.2 mg/kg 进行镇静,咪达唑仑组静注咪达唑仑 0.025 mg/kg 进行镇静,两组推药时间均为 1 min。记录麻醉起效时间、苏醒时间和定向力恢复时间。记录麻醉诱导前(T₁)、睫毛反射消失时(T₂)、电复律完成后(T₃)、苏醒时(T₄)的 SBP、DBP 和 SpO₂。在患者清醒后 5 min 行神经行为认知状态检查(NCSE),包括语言能力、结构能力、记忆力、计算能力和推理能力,计算每项能力测试的通过率。记录术中(体动、呼吸暂停)及术后 12 h 内(恶心呕吐、胸痛)不良反应的发生情况。**结果** 与咪达唑仑组比较,瑞马唑仑组麻醉起效时间、苏醒时间、定向力恢复时间明显缩短($P < 0.05$)。两组不同时点 SBP、DBP 和 SpO₂ 差异无统计学意义。与咪达唑仑组比较,清醒后 5 min 瑞马唑仑组推理能力测试的通过率明显升高($P < 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 与咪达唑仑比较,瑞马唑仑用于心房颤动同步电复律术前镇静起效更快、苏醒更快、定向力恢复更快,术后患者 NCSE 中的推理能力恢复更快。

【关键词】 瑞马唑仑;咪达唑仑;心房颤动;电复律;镇静

Comparison of remazolam and midazolam for sedation of synchronous electrical cardioversion

CHEN Lingling, GUAN Ren, LU Muting, ZHANG Qiyin. Department of Anesthesiology, Changshu Hospital Affiliated to Soochow University, Changshu First People's Hospital, Suzhou 225500, China

Corresponding author: GUAN Ren, Email: 281911841@qq.com

【Abstract】 **Objective** To compare the sedative effect and safety of remazolam and midazolam in synchronous electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. **Methods** Thirty-two patients with atrial fibrillation receiving synchronous electrical cardioversion from January 2021 to December 2022 were enrolled, 22 males and 10 females, aged 18–80 years, BMI 20–30 kg/m², ASA physical status II or III. The patients were randomly divided into two groups using random number table method: remazolam group and midazolam group, 16 patients in each group. The remazolam group was sedated with 0.2 mg/kg of intravenous remazolam, and the midazolam group was sedated with 0.025 mg/kg of midazolam intravenously, and the drug injection time in both groups was 1 min. The anesthesia onset time, awakening time, and orientation recovery time were recorded. SBP, DBP, and SpO₂ were recorded before anesthesia induction (T₁), when the eyelash reflex was absent (T₂), after the completion of electrical cardioversion (T₃), and at the time of awakening (T₄). Neurobehavioral cognitive state examination (NCSE) was performed 5 minutes after the patients were awake, including language ability, structural ability, memory, calculation ability and reasoning ability, and the pass rate of each ability test was calculated. The occurrence of adverse reactions during surgery (body movement, apnea) and within 12 hours after surgery (nausea, vomiting, and chest pain) was recorded. **Results** Compared with the midazolam group, the anesthesia onset time, awakening time, and orientation recovery time in the remazolam group were significantly shortened ($P < 0.05$). There was no significant difference in SBP, DBP, and SpO₂ between the two groups at different time points. Compared with the midazolam group, the pass rate of the reasoning ability test was higher in the remazolam group 5 minutes after awakening ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Compared with midazolam, remazolam has faster onset of sedation, faster awakening, faster recovery of orientation in synchronous electrical cardio-

DOI: 10.12089/jca.2024.06.011

基金项目:常熟市卫生健康委员会科技计划项目(csws202006)

作者单位:225500 苏州大学附属常熟医院 常熟市第一人民医院麻醉科(陈玲玲、管忍、卢慕婷),心血管内科(张其银)

通信作者:管忍, Email: 281911841@qq.com

version of atrial fibrillation, and faster recovery of reasoning ability in NCSE after synchronous electrical cardioversion.

【Key words】 Remazolam; Midazolam; Atrial fibrillation; Electrical cardioversion; Sedation

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常之一。2020年,EAST-AFNET4研究^[1]结果表明,房颤患者早期节律控制明确改善预后,以恢复并维持窦性心律为房颤治疗首选的时代自此开始。常用的恢复窦性心律的方法包括药物复律和同步电复律。依据房颤诊断和治疗中国指南(2023),对于有症状的阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)患者,应将导管消融作为一线治疗^[2]。随着房颤导管消融术的开展,术中和术后的同步电复律呈现明显增多的趋势,并且电复律的成功率亦较高^[3]。在同步电复律术前实施镇静,有助于提高患者的耐受性并使其产生遗忘作用。近十年来,咪达唑仑被越来越多地用于心脏电复律前的镇静。瑞马唑仑作为一种苯二氮䓬类药物,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、循环抑制轻微等特点,但其应用于心脏同步电复律中的研究报道较少。本研究旨在观察瑞马唑仑与咪达唑仑在房颤电复律中的镇静效果和安全性,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2020伦审L2020023号),患者签署知情同意书。选择2021年1月至2022年12月行心脏同步电复律的房颤患者,性别不限,年龄18~80岁,BMI 20~30 kg/m²,ASA II或III级。排除标准:对苯二氮䓬类药物及本品任何成分过敏,重症肌无力,精神分裂症及严重抑郁状态,阻塞性睡眠呼吸暂停,哮喘发作期,未控制的严重高血压,不稳定心绞痛,严重肝功能障碍,严重贫血,胃肠道梗阻伴胃内容物滞留,闭角型青光眼,长期镇静镇痛药物服用史。采用随机数字表法将患者随机分为两组:瑞马唑仑组和咪达唑仑组。

麻醉方法 术前常规禁食禁饮>8 h,取出假牙等可能堵塞气管的异物,并给予多功能监护,监测SBP、DBP和SpO₂等。患者在心内科监护病房(coronary care unit, CCU)或心导管室(digital subtraction angiography, DSA)完成心脏同步电复律。准备急救气管插管用具、负压吸引器等,抢救车床边备用。瑞马唑仑组静注瑞马唑仑(批号:OOT07021)0.2 mg/kg进行镇静,咪达唑仑组静注咪达唑仑(批号:

MD200513)0.025 mg/kg进行镇静,两组推药时间均为1 min。待患者呼之不应且睫毛反应消失后,立即行电复律。

电复律 使用双向除颤仪,电极板涂导电糊分置于胸骨右缘第2肋间(心底)和左锁骨中线第5肋间(心尖),采用同步模式,充电至200 J,同时按下两侧按钮放电。如果放电一次转复窦性心律,则为完成;否则继续行电复律直至成功转复为窦性心律或已放电3次。在电复律术前和术后常规给予鼻导管吸氧,吸氧流量3 L/min。若电复律期间SBP低于基础值的80%,静注麻黄碱6~12 mg;若SpO₂≤90%和(或)RR≤10次/分,则给予辅助通气。

观察指标 记录麻醉起效时间(开始静脉用药至睫毛反射消失的时间)、苏醒时间(停止静脉用药至呼之能睁眼的的时间)和定向力恢复时间(苏醒后至能正确回答自己是谁以及身在何处和当天日期的时间)。记录麻醉诱导前(T₁)、睫毛反射消失时(T₂)、电复律完成后(T₃)、苏醒时(T₄)的SBP、DBP和SpO₂。记录术中(体动、呼吸暂停)及术后12 h内(恶心呕吐、胸痛)不良反应的发生情况。在患者清醒后5 min行神经行为认知状态检查(neurobehavioral cognitive status examination, NCSE)^[4],评估5个主要的认知功能区域(语言能力、结构能力、记忆力、计算能力和推理能力),计算每项测试能力的通过率。

统计分析 本研究主要观察指标为麻醉起效时间。预试验瑞马唑仑组麻醉起效时间为(50.8±9.3)s,咪达唑仑组麻醉起效时间为(62.5±8.3)s,设 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$,脱落率=10%。计算得出受试者总人数至少需要28例,每组至少14例。实际共计纳入患者32例,每组16例。

采用SPSS 23.0软件分析数据。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量数据方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者32例,每组16例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA分级、高血压、糖尿病和饮酒史差异无统计学意义(表1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	瑞马唑仑组 (n=16)	咪达唑仑组 (n=16)
男/女(例)	11/5	11/5
年龄(岁)	65.9±8.6	63.8±6.7
BMI(kg/m ²)	25.6±2.1	24.5±2.1
ASA II/III级(例)	8/8	6/10
高血压[例(%)]	6(38)	8(50)
糖尿病[例(%)]	3(19)	2(13)
长期饮酒[例(%)]	5(31)	6(38)

与咪达唑仑组比较,瑞马唑仑组麻醉起效时间、苏醒时间和定向力恢复时间明显缩短($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者麻醉起效时间、苏醒时间和定向力恢复时间的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	麻醉起效时间 (s)	苏醒时间 (min)	定向力恢复时间 (min)
瑞马唑仑组	16	44.9±8.4 ^a	16.2±1.6 ^a	14.0±2.6 ^a
咪达唑仑组	16	58.5±11.3	22.3±4.8	27.4±4.7

注:与咪达唑仑组比较,^a $P<0.05$ 。

两组不同时点 SBP、DBP 和 SpO₂ 差异无统计学意义(表 3)。

与咪达唑仑组比较,清醒后 5 min 瑞马唑仑组推理能力测试的通过率明显升高($P<0.05$)(表 4)。

两组术中体动、呼吸暂停及术后 12 h 内恶心呕吐、胸痛发生率差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

心脏同步电复律时的镇静,从最早的地西洋,到本世纪初以丙泊酚为基础联合右美托咪定等药

物成为主流^[5-6],但丙泊酚易引起呼吸抑制和心脏抑制。近十年来,咪达唑仑被应用于心脏电复律术前镇静,但咪达唑仑的意识恢复时间明显长于丙泊酚^[7]。瑞马唑仑目前已经用于心脏外科手术中^[8]。本研究结果显示,与咪达唑仑比较,瑞马唑仑用于心房颤动电复律术前镇静起效更快、苏醒更快。

本研究结果显示,瑞马唑仑平均起效时间 44.9 s,相较咪达唑仑平均起效时间 58.5 s,平均缩短了 14 s。用于镇静,瑞马唑仑相较咪达唑仑起效更快,这有利于尽快给患者进行心脏同步电复律,缩短心脏同步电复律整个治疗时间。管忍等^[9]通过基于文献的计算机模拟发现,瑞马唑仑起效时间为 1~3 min。研究^[10]表明,用于冠状动脉旁路移植术麻醉诱导,瑞马唑仑组自麻醉诱导开始至 BIS<60 的平均时间 84.2 s,显著短于咪达唑仑组的 214.9 s,亦证实了瑞马唑仑在快速麻醉诱导上优于咪达唑仑。在本研究中,瑞马唑仑的起效时间较上述研究中更短,可能与本研究中入选人群大部分为老年患者有关。

与此同时,使用瑞马唑仑的患者相较使用咪达唑仑的患者苏醒更早,平均提前了接近 6 min,这有利于心脏同步电复律后的快速苏醒,缩短心电监护的时间,进一步缩短心脏同步电复律整个治疗的时间。因为,咪达唑仑的代谢产物则仍具有一定的药理活性,而瑞马唑仑主要代谢产物唑仑丙酸(CNS7054)对 GABA_A 型受体的亲和力仅为瑞马唑仑的 1/400,几乎不具有药理活性,且可通过血液中的非特异性酯酶在体内快速水解^[9]。

本研究中使用瑞马唑仑的患者定向力恢复时间相较使用咪达唑仑的患者亦更短。同时,使用瑞马唑仑的患者清醒后 5 min 时的推理能力测试通过率亦高于使用咪达唑仑的患者。这有利于患者尽快恢复神志和正常的思维应变能力,亦能更迅速地

和患者恢复正常交流,记录患者的感受,观察有无

表 3 两组患者不同时点 SBP、DBP 和 SpO₂ 的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
SBP (mmHg)	瑞马唑仑组	16	129.63±5.05	120.56±5.93	121.69±4.98	122.75±4.89
	咪达唑仑组	16	132.44±10.08	124.13±6.80	124.75±6.86	125.69±7.63
DBP (mmHg)	瑞马唑仑组	16	78.13±6.65	77.88±4.87	78.00±6.54	77.94±6.53
	咪达唑仑组	16	81.56±6.61	76.88±6.51	77.68±6.44	77.56±6.65
SpO ₂ (%)	瑞马唑仑组	16	96.63±0.50	95.56±1.41	95.94±1.34	96.06±1.06
	咪达唑仑组	16	96.63±0.50	95.25±1.98	95.44±1.90	95.69±1.66

表 4 两组患者清醒后 5 min 的 NCSE 测试通过率的比较[例(%)]

组别	例数	语言能力	结构能力	记忆力	计算能力	推理能力
瑞马唑仑组	16	16(100)	15(94)	14(88)	15(94)	15(94) ^a
咪达唑仑组	16	16(100)	14(88)	11(69)	12(75)	10(63)

注:与咪达唑仑组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者术中及术后 12 h 内不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	术中体动	术中呼吸暂停	术后 12 h 内恶心呕吐	术后 12 h 内胸痛
瑞马唑仑组	16	4(25)	3(19)	1(6)	2(13)
咪达唑仑组	16	6(38)	2(13)	2(13)	3(19)

不良反应并得到及时处理,提高心脏同步电复律治疗过程的安全性。

本研究结果还显示,在麻醉诱导后,瑞马唑仑对 BP、SpO₂ 的影响与咪达唑仑相比未见明显统计学差异。卞新荣等^[11]研究表明,对于甲状腺手术患者,采取瑞马唑仑静脉麻醉,相较咪达唑仑可更好地稳定手术过程中的心率和平均动脉压。但在本研究中未见两组 SBP、DBP 存在明显差异,这可能与本研究中使用瑞马唑仑与咪达唑仑剂量略低以及仅采用外周测量血压的方式有关。

在不良反应方面,使用瑞马唑仑与使用咪达唑仑的患者不良反应发生率均较低,未见明显统计学差异。术中体动的患者继续观察,呼吸暂停的患者给予面罩辅助通气,术后恶心呕吐的患者给予甲氧氯普胺肌注,胸痛患者给予心电图检查未见明显 ST-T 动态改变,考虑为胸壁皮肤烧灼所致表皮痛。提示瑞马唑仑和咪达唑仑均可以安全地用于心脏同步电复律术中镇静。

本研究不足之处:(1)本研究为小样本量临床研究,研究结果尚有待大型临床研究进一步证实;

(2)本研究中用药剂量为经验性给药,后续研究将进一步观察不同剂量药物对患者的影响;(3)本研究未进行丙泊酚与瑞马唑仑的比较,拟瑞马唑仑相较丙泊酚在心脏电复律镇静中的优势有待后续研究进一步证明。

综上所述,与咪达唑仑比较,瑞马唑仑用于心房颤动同步电复律术前镇静起效更快、苏醒更快、定向力恢复更快,术后患者 NCSE 中的推理能力恢复更快,具有一定的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1305-1316.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.
- [3] 刘俊鹏,杨杰孚,佟佳宾,等. 200J 体外电复律在心房颤动导管消融术中的应用. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2022, 36(1): 38-41.
- [4] Logue PE, Tupler LA, D'Amico C, et al. The neurobehavioral cognitive status examination: psychometric properties in use with psychiatric inpatients. *J Clin Psychol*, 1993, 49(1): 80-89.
- [5] 张子云,张祥玖,邢志娟,等. 丙泊酚在持续性心房颤动患者行电复律前镇静治疗的安全性和可行性. *医学理论与实践*, 2019, 32(10): 1494-1496.
- [6] 刘超,李珂,赵海娟,等. 右美托咪定联合丙泊酚在房颤电复律中的镇静效果研究. *现代生物医学进展*, 2022, 22(7): 1396-1400.
- [7] 张蜀,孙常丽,周毅武. 异丙酚和咪达唑仑运用于急诊紧急电复律时的疗效对比. *华西医学*, 2007, 22(2): 355-356.
- [8] Saito K, Ohno S, Maeda M, et al. Remimazolam anesthesia for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case report. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 21.
- [9] 管忍,董希玮,马宁,等. 基于计算机模拟概述创新性软药瑞马唑仑. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, 41(10): 946-954.
- [10] 高俊威,林多茂,马骏. 瑞马唑仑应用于冠状动脉旁路移植术麻醉诱导的研究. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(12): 1267-1271.
- [11] 卞新荣,杨梅. 瑞马唑仑与咪达唑仑对甲状腺手术患者的麻醉效果及安全性分析. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(22): 1975-1978.

(收稿日期:2023-09-02)