

· 临床经验 ·

复合羟考酮时瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查的半数有效剂量

张擎 洪红 纪木火 彭慧

胃肠镜检查是临床诊断和治疗胃肠道疾病的常用手段。随着健康体检的普及,接受无痛胃肠镜检查的超重患者逐年增多。超重增加了患者接受麻醉和检查的风险^[1],尤其呼吸系统相关并发症显著增加。通气技术的改进如高流量吸氧,虽然在一定程度上减少了并发症的发生,但也带来新的风险^[2]。因此,更加安全有效的麻醉方案值得探索。瑞马唑仑和羟考酮镇静镇痛效果好,不良反应少,常与其他镇痛或镇静药物联合用于无痛胃肠镜检查^[3-5]。但两者复合用药的临床研究较少,尤其在超重患者的无痛胃镜检查中,瑞马唑仑复合羟考酮使用的临床经验未见报道。因此,本研究拟探索复合羟考酮时瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查的半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀),为临床精准用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2023-KY-156-01),患者及家属签署知情同意书。选择 2023 年 5—7 月行门诊无痛胃镜检查的患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 25~35 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:急性上呼吸道感染、哮喘发作期、高血压 3 级、低血压、恶性心律失常等严重心肺疾病,重度肾功能不全,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者,有上消化道手术史、放化疗史,长期服用镇静镇痛药物史,对苯二氮草类、阿片类药物及其成份过敏。

麻醉方法 患者常规禁食、禁饮,入室后建立静脉通路,监测 HR、MAP、SpO₂,面罩吸氧 6 L/min,约 3 min 后置入咬口。根据预试验结果,依据改良 Dixon 序贯法,静脉羟考酮剂量为 0.05 mg/kg^[21]。3 min 后给予瑞马唑仑,初始剂量为 0.15 mg/kg(按患者实际体重计算^[20]),相邻剂量梯度 0.03 mg/kg。待患者睫毛反射消失,轻拍无反应,改良警觉镇静(modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S)评分<2 分时开始进镜。如胃镜过咽喉部出现剧烈呛咳,体动影响操作(体动分级≥2 级),则记为进镜反应阳性,下一例患者瑞马唑仑剂量增加 1 个浓度梯度;反之则记为进镜反应阴性,下一例患者瑞马唑仑剂量降低 1 个浓度梯度。当出现 7 个由阳性反应转阴性反应的转折点时终止试验。对于出现阳性反应的患者,可追加瑞马唑仑 2.5 mg;

如仍不能完成检查,则记为镇静失败,后继续追加瑞马唑仑或者丙泊酚完成检查。检查完毕患者转入 PACU,监测下静脉推注氟马西尼 0.3 mg。围镜检查期若 MAP 降低幅度超过基础值的 20%,静脉注射麻黄碱 6 mg,可重复使用;若 HR<50 次/分,静脉注射阿托品 0.5 mg,可重复使用;若 SpO₂<93%,立即加大吸入氧流量、轻托下颌,持续 SpO₂<90%不能缓解者,立即置入喉罩。

观察指标 记录一般资料、胃镜检查时间、苏醒时间和苏醒时 Ramsay 评分。记录进镜反应阳性及阴性例数、镇静成功和失败例数及药物追加情况。记录入室后(T₀)、麻醉诱导后 1 min(T₁)、胃镜置入即刻(T₂)、胃镜退出即刻(T₃)、入 PACU 时(T₄)及苏醒时(T₅)的 HR、MAP、SpO₂。记录麻醉诱导期间注射痛及呃逆、T₁—T₅ 时低血压(MAP 降低幅度超过基础值的 20%)及低氧血症(SpO₂<90%)的发生情况,出 PACU 时询问患者有无术中知晓、恶心呕吐、头晕及腹痛等不良反应。

统计分析 采用 SPSS 27 统计学软件包进行统计分析。正态分布计量资料以均数±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 概率法计算 ED₅₀ 和 95% 有效剂量(95% effective dose, ED₉₅)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。应用 Origin 2021 软件进行剂量-效应曲线拟合。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究纳入患者 22 例,患者一般资料、胃镜检查时间、苏醒时间和苏醒时 Ramsay 评分见表 1。进镜反应阳性、阴性患者各 11 例,镇静成功患者 21 例,失败患者 1 例(追加丙泊酚 50 mg 完成检查)。进镜反应阳性患者中 8 例(73%)麻醉诱导后追加瑞马唑仑一次,1 例(9%)追加瑞马唑仑两次。

复合羟考酮 0.05 mg/kg 时,瑞马唑仑用于超重患者胃镜检查的改良 Dixon 序贯试验流程图见图 1。Probit 回归结果显示瑞马唑仑 ED₅₀ 为 0.149 mg/kg(95% CI 0.116~0.182 mg/kg), ED₉₅ 为 0.200 mg/kg(95% CI 0.173~0.451 mg/kg),拟合剂量-效应曲线见图 2。

与 T₀ 时比较, T₁、T₄、T₅ 时患者 HR 减慢, T₂、T₃ 时 HR 增快,但波动幅度均在基础值的 10% 以内。与 T₀ 时比较, T₁、T₄、T₅ 时患者 MAP 明显降低($P<0.05$),但波动幅度在基础值的 20% 以内。与 T₀ 时比较, T₄ 时患者 SpO₂ 明显降低($P<0.05$),但均未出现 SpO₂<90%(表 2)。

患者均未出现注射痛、低血压、低氧血症、术中知晓、恶心呕吐、腹痛等不良反应。4 例出现 SpO₂<93%,加大吸入氧

表 1 患者一般情况 (n=22)

指标	数值
男/女(例)	9/13
年龄(岁)	49.4±11.8
体重(kg)	75.5±10.1
BMI(kg/m ²)	27.8±1.7
ASA I/II级(例)	7/15
胃镜检查时间(min)	4.5±1.9
苏醒时间(min)	2.5±1.0
苏醒时 Ramsay 评分(分)	2.5±0.7

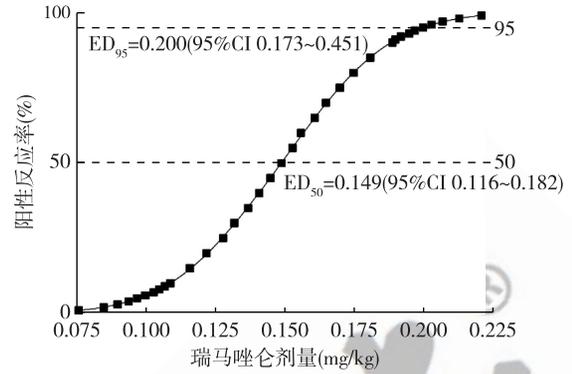


图 2 复合羟考酮时瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查的剂量-效应曲线图

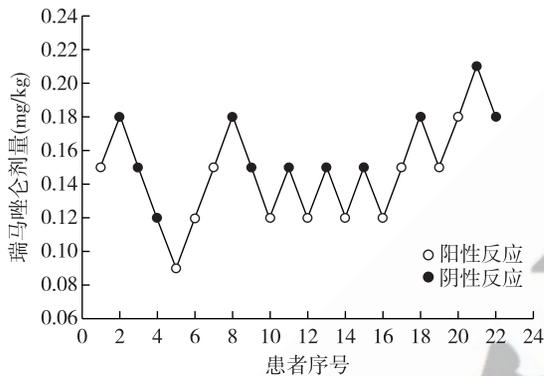


图 1 复合羟考酮时瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查的改良 Dixon 序贯图

流量及轻托下颌后缓解。3 例发生呃逆, 2 例出现头晕, 其余患者未见明显不良反应。

讨论

超重患者由于特殊解剖结构及生理病理改变, 接受无痛胃肠镜检查的风险远高于普通人^[1]。肥胖患者接受无痛胃镜检查时低氧血症发生率高达 20.2%~22%^[1]。目前用于无痛胃肠镜检查的首选药物丙泊酚存在显著的呼吸、循环抑制和注射痛^[8], 在肥胖患者中, 因丙泊酚具有强亲脂性, 需增大剂量才能达到理想镇静水平, 由此可导致更加严重的不良反应^[6]。瑞马唑仑是一种苯二氮草类镇静药物, 作用于

GABA_A 受体, 与苯二氮草结合位点亲和力高, 可诱导剂量相关的镇静。瑞马唑仑起效快、半衰期短、清除与体重不相关, 经组织酯酶代谢, 代谢物几乎无活性^[7]。本研究采用改良 Dixon 序贯法进行试验, 探讨复合羟考酮时瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查的 ED₅₀。

改良 Dixon 序贯法又称上下法, 用于测定实验药物的半数有效剂量, 适用于起效迅速的药物。该方法能使剂量集中在最有效反应率的 50% 左右, 避免出现效率不高的反应率, 故有高效^[9]、所需样本量小^[11]的优点。本研究瑞马唑仑 ED₅₀ 为 0.149 mg/kg, ED₉₅ 为 0.200 mg/kg, 略高于李平乐等^[3]研究(复合阿芬太尼 5 μg/kg 用于肥胖患者无痛胃镜检查时, 瑞马唑仑 ED₅₀ 为 0.125 mg/kg), 可能与本研究中患者术前均未服用达克罗宁胶浆及与纳入患者的肥胖程度有关^[13]; 也略高于张昕^[10]研究结果(瑞马唑仑复合 0.03 mg/kg 羟考酮抑制老年患者胃镜检查进镜反应的 ED₅₀ 为 0.137 mg/kg), 考虑年龄因素可能影响瑞马唑仑用量, 与 Oh 等^[14]研究报道一致。此外, 在 Oh 等^[14]研究中, 使中老年患者意识消失的瑞马唑仑单药 ED₉₅ (0.369 mg/kg) 远高于本研究, 提示复合羟考酮可显著减少瑞马唑仑的麻醉诱导剂量。羟考酮是双阿片受体激动药, 可同时激动 μ 和 κ 受体, 起效迅速, 镇痛效果好, 呼吸抑制轻^[12], 还可抑制咳嗽反射, 用于无痛胃肠镜检查安全有效^[4-5, 15]。本研究中 22 例患者均未出现低氧血症 (SpO₂ < 90%), 有 4 例患者出现 SpO₂ < 93%, 加大吸入氧流量及轻托下颌后即缓解, 与康鑫鑫等^[16]研究结果一致。本组 22 例患者均未出现恶心呕吐症状, 低于瑞马唑仑 III 期研究结果 (6%)^[17], 推测瑞马唑仑复合羟考酮降低

表 2 患者不同时点 HR、MAP 和 SpO₂ 的比较 (n=22, $\bar{x} \pm s$)

指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
HR(次/分)	74.3±9.1	72.7±10.5	81.6±11.1	80.9±8.5	74.0±10.1	73.0±9.3
MAP(mmHg)	94.8±15.2	82.1±11.9 ^a	87.7±11.6	83.8±15.6	80.3±11.9 ^a	81.4±11.5 ^a
SpO ₂ (%)	98.7±1.5	99.7±0.6	99.0±1.4	98.4±1.6	96.8±2.4 ^a	98.9±0.9

注: 与 T₀ 比较, ^aP < 0.05。

了其恶心呕吐的发生率。瑞马唑仑推注后的呃逆现象也备受关注,具体机制尚不清楚,从用药经验推测和短时间内大剂量快速推注瑞马唑仑有关。本研究中有 3 例患者出现呃逆现象,其中 1 例持续时间超过 5 min,3 例均自行缓解,未用药物及其他手段干预。本研究中患者平均苏醒时间仅为 2.5 min,苏醒后即刻的 Ramsay 评分为 2.5 分,与丙泊酚相比,苏醒快速^[2,18]且苏醒质量更高^[19]。尤其联合使用特异性拮抗药氟马西尼^[20]后,镇静水平可预测且可控,为精准麻醉的实施提供新的可能^[17]。

本研究存在局限性:未使用 BIS 监测镇静水平,削弱了评估的精确性和客观性;未纳入病态肥胖患者(BMI>40 kg/m²),后续拟进一步扩大受试人群研究。

综上所述,复合羟考酮 0.05 mg/kg 时,瑞马唑仑用于超重患者无痛胃镜检查安全有效,瑞马唑仑抑制进镜反应的 ED₅₀ 为 0.149 mg/kg(95%CI 0.116~0.182 mg/kg),ED₉₅ 为 0.200 mg/kg(95%CI 0.173~0.451 mg/kg)。

参 考 文 献

- [1] Laffin AE, Kendale SM, Huncke TK. Severity and duration of hypoxemia during outpatient endoscopy in obese patients: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*, 2020, 67(9): 1182-1189.
- [2] Shao LJ, Hong FX, Liu FK, et al. Prospective, randomized comparison of two supplemental oxygen methods during gastroscopy with propofol mono-sedation in obese patients. *World J Clin Cases*, 2021, 9(20): 5479-5489.
- [3] 李平乐, 杨智虎, 邢飞, 等. 肥胖因素对复合阿芬太尼时瑞马唑仑用于无痛胃镜检查术量效关系的影响. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(6): 712-715.
- [4] Zhou Y, Li YP. Safety and efficacy of etomidate in combination with oxycodone in painless gastroscopic procedures in the elderly: a prospective randomized controlled trial study. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(1): e32612.
- [5] Wang X, Zhang M, Sun H, et al. Dexmedetomidine-oxycodone combination for conscious sedation during colonoscopy in obese patients: a randomized controlled trial. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16370.
- [6] Wang H, Gao X, Wei W, et al. The optimum sevoflurane concentration for supraglottic airway device blockbuster insertion with spontaneous breathing in obese patients: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 156.
- [7] Oka S, Satomi H, Sekino R, et al. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine. *J Oral Sci*, 2021, 63(3): 209-211.
- [8] Nakasuji M, Nakasuji K. Causes of arterial hypotension during anesthetic induction with propofol investigated with perfusion index and ClearSight™ in young and elderly patients. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(6): 640-647.
- [9] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 144-152.
- [10] 张昕. 瑞马唑仑复合羟考酮抑制老年患者胃镜检查进镜反应的半数有效剂量. 河北医科大学, 2022.
- [11] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15(1): 47-50.
- [12] Kim JH, Kim JY, Lee N, et al. The impact of drug interactions on adverse effects of oral oxycodone in male geriatric patients. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 976-982.
- [13] 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.
- [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. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(6): 510-517.
- [15] Li YP, Zhou Y. Differential dosing of oxycodone in combination with propofol in diagnostic painless gastroscopy in elderly patients: a prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(51): e32427.
- [16] 康鑫鑫, 王中玉, 周俊飞, 等. 苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼在肥胖患者无痛胃镜检查麻醉中的应用. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(7): 744-746.
- [17] Kilpatrick GJ. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690875.
- [18] Xin YY, Chu TT, Wang JX, et al. Sedative effect of remimazolam combined with alfentanil in colonoscopic polypectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 262.
- [19] 赵晨辰. 瑞马唑仑在无痛胃镜检查中对肥胖患者苏醒和安全性的影响. 郑州大学, 2022.
- [20] Chen SH, Yuan TM, Zhang J, et al. Remimazolam tosylate in upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(2): 474-481.

(收稿日期:2023-11-21)