

环泊酚临床应用指导意见

“环泊酚临床应用指导意见”专家小组

通信作者:刘进, Email: scu jinliu@foxmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201

Guidelines on clinical application of ciprofol

Expert Group for Guidelines on Clinical Application of Ciprofol

Corresponding author: Liu Jin, Email: scu jinliu@foxmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201

一、概述

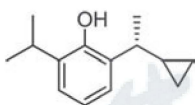
1. 环泊酚简介

环泊酚是 1 类静脉麻醉新药, 为 (*R*)-构型异构体小分子化合物, 属于短效 GABA_A 受体激动剂, 其作用机制是通过增强 GABA 介导的氯离子内流而产生镇静或麻醉作用。适用于各类检查术的镇静或麻醉、外科手术的全身麻醉及 ICU 镇静等。目前已审批的适应证包括: 消化道内镜检查术镇静和成年患者全身麻醉诱导。

2. 化学名称及结构

化学名称: 2-[(1*R*)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚

分子式:



3. 药物特点

环泊酚在丙泊酚化学结构的基础上引入环丙基, 形成手性结构, 增加了立体效应, 从而增强了与 GABA_A 受体的亲和力^[1]。环泊酚是具有起效快、恢复快、效价高、注射痛少等特点的新型静脉麻醉药物。

二、药理学

1. 药效动力学

①作用机制

环泊酚主要通过 GABA_A 受体结合, 使氯离子内流, 激活 GABA 能神经元, 从而实现对中枢神经系统的抑制, 产生麻醉作用。

②作用靶点

环泊酚对于 GABA_A 受体氯离子通道的 2 个竞争性结合靶点 TBPS 和 TBOB, 具有较高选择性, 且与 GABA_A 受体的亲和力约为丙泊酚的 5 倍。

③药物基本作用

基础研究和临床试验均显示环泊酚具有明确的镇静或麻醉作用。临床研究显示, 环泊酚 0.3~0.9 mg/kg 剂量范围内, 其血浆药物浓度越高, 镇静或麻醉程度越深, 表现为改良警觉/镇静评分 (MOAA/S) 逐渐降低, 直至意识消失, 对伤害性刺激反应减弱; BIS 值随剂量增加而降低并达到 60 以下; 环泊酚单次给药后镇静或麻醉时间较短, MOAA/S 评分和 BIS 值随药物分布代谢而快速恢复, 其恢复时间呈剂量依赖性; 环泊酚 0.4~0.6 mg/kg 与丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 产生的镇静或麻醉效应相当, 且恢复时间相近^[2]。

2. 药代动力学

①体内过程

环泊酚单次静脉给药后分布广泛, 人体血浆药物浓度与剂量成正比, 血浆蛋白结合率约为 95%, 易透过血脑屏障。环泊酚血浆浓度呈三相消除特征, 对应的半衰期分别为 2.0 min ($t_{1/2, \alpha}$)、34.9 min ($t_{1/2, \beta}$) 和 6.2 h ($t_{1/2, \gamma}$)。环泊酚主要通过氧化、葡萄糖醛酸结合、硫酸结合等方式在肝脏代谢。在人体血浆中能检测到的主要代谢物为 M4, 是环泊酚与葡萄糖醛酸的结合物, 此类代谢产物通常无活性。I 相细胞色素 P450 (CYP) 2B6 和 II 相葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 为环泊酚主要代谢酶, 贡献率分别为 24.5% 和 54.0%, 其他酶的贡献率均低于 10%。环泊酚在绝大多数组织中消除较快, 清除率无剂量依赖性趋势。健康受试者静脉注射 0.4 mg/0.8 μ Ci/kg 的 [¹⁴C] 环泊酚后, 10 d 内总放射性回收率约为 87.2%, 其代谢产物主要经肾脏排泄 (84.6%), 较少经粪便排泄 (2.7%)^[3]。

②药物单次静脉给药的浓度-时间曲线

在环泊酚剂量爬坡试验中, 记录了环泊酚 0.4、

0.6 和 0.9 mg/kg 3 个剂量组健康受试者单次静脉给药后的血药浓度变化($n=6$),各剂量组的血药浓度在 2~3 min 即可达峰值,10 min 降至最低有效浓度以下。见图 1,2。

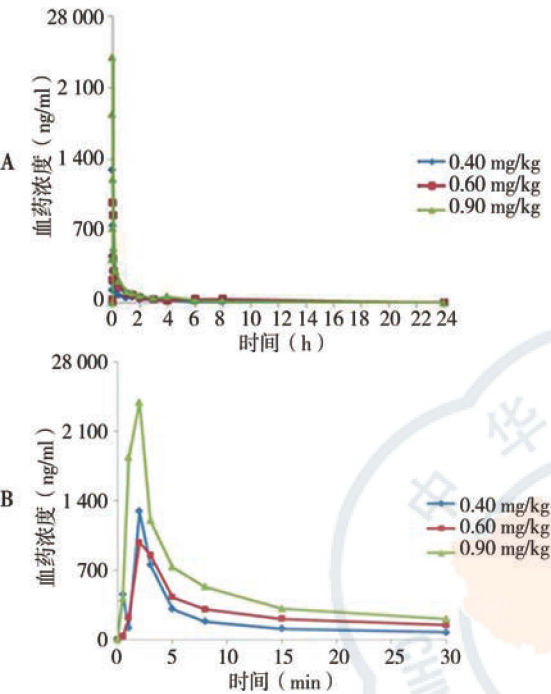


图 1 健康受试者单次静脉注射环泊酚后平均血药浓度-时间曲线

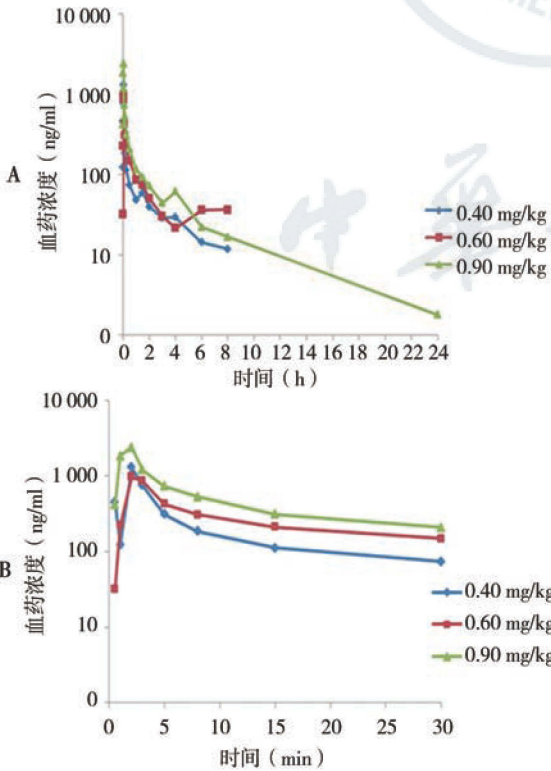


图 2 健康受试者单次静脉注射环泊酚后平均血药浓度对数-时间曲线

3.安全性

①临床前安全性研究

小鼠实验中,环泊酚半数有效量(ED_{50})为 1.5 mg/kg,半数致死剂量(LD_{50})为 9.9 mg/kg,治疗指数(TI) 6.6,约为丙泊酚的 2.4 倍,安全范围更宽^[4]。

②临床安全性研究

环泊酚相关常见(发生率 $\geq 1\%$)不良反应与丙泊酚相似。其中需要重点关注的不良反应包括低血压、心动过缓、呼吸暂停、呼吸抑制、缺氧和注射痛。环泊酚注射痛发生率显著低于丙泊酚。等效剂量下心血管相关不良事件(包括低血压、心动过缓、QTc 间期延长)发生率与丙泊酚无差异;呼吸系统相关不良事件(呼吸抑制、呼吸暂停和低氧血症)发生率与丙泊酚无差异(9% vs 16%, $P=0.2087$)。

4.毒理学

①急性毒性和慢性毒性

急性毒性实验中实验动物单次给药后未见明显药物相关毒性反应发生。SD 大鼠的最大耐受剂量为 6 mg/kg;比格犬的最大耐受剂量为 5 mg/kg。

慢性毒性实验中实验动物均隔天给予 1 次实验药物,共给药 14 次。SD 大鼠 3 组给药剂量分别为 1.2、2.5 和 5.0 mg/kg,比格犬 3 组给药剂量分别为 1、2 和 4 mg/kg。低剂量组给药及恢复期均未见明显毒性反应和靶器官毒性发生。高剂量组中,SD 大鼠有 3%因呼吸抑制死亡,比格犬无死亡。

②遗传毒性和生殖发育毒性

鼠伤寒沙门菌回复突变试验(Ames 试验)、染色体畸变试验、小鼠骨髓微核实验结果均为阴性,均未见明显遗传毒性。生殖发育毒性实验分别观察了环泊酚对大鼠生育力、早期胚胎发育、胚胎-胎仔发育及致畸,对 F_0 代雌鼠的分娩、哺乳和 F_1 代仔鼠生长发育、神经行为发育和生殖能力及 F_2 代仔鼠存活和对新西兰兔胚胎-胎仔发育和致畸,均未见明显生殖发育毒性。

③其他

环泊酚局部刺激性、溶血性及过敏性的动物实验结果均为阴性。环泊酚在动物模型上未发现躯体依赖及精神依赖。

三、临床应用

目前,环泊酚临床应用数据均来自 I ~ III 期临床试验。已批准的适应证包括消化道内镜检查术镇静、成年患者全身麻醉诱导。常规按体重计算首次负荷剂量,建议为 0.4 mg/kg。以后根据诊疗操作或手术及复合用药情况进行药物追加,每次追加剂量

建议不超过 0.2 mg/kg。根据患者反应个体化调整剂量。

1. 消化道内镜检查术的镇静或麻醉

环泊酚可用于消化道内镜检查术的镇静或麻醉,与镇痛药物联合使用有协同作用。可预先静脉注射小剂量阿片类药物(如芬太尼 50 μ g),2~3 min 后再静脉注射环泊酚负荷剂量 0.4 mg/kg。诊疗过程中需严密观察患者的反应,如患者出现镇静或麻醉变浅表现(如呼吸变深、呼吸频率加快、体动、睁眼等)可追加给药。建议每次追加剂量不超过 0.2 mg/kg,间隔时间 $\geq$ 2 min,每 15 min 内不超过 5 次。

Ⅲ期临床试验比较了环泊酚(0.4 mg/kg)与长链丙泊酚(1.5 mg/kg)用于结肠镜/胃镜检查术镇静或麻醉的效果。试验定义结肠镜/胃镜检查术镇静或麻醉成功为完成结肠镜诊疗且未使用替代镇静/麻醉药物(从首次给予研究药物到完成结肠镜诊疗期间的任何 15 min 内给药次数 $\leq$ 5 次),其结果显示,2 组成功率均达到 100%^[5]。两种药物人均总用量分别为环泊酚组(30.5 $\pm$ 10.0)mg 和丙泊酚组(123.5 $\pm$ 38.0)mg,环泊酚镇静或麻醉作用的效价约为丙泊酚的 4~5 倍。两者用于结肠镜检查术镇静时,环泊酚组最后一次给药至患者清醒时间[环泊酚组(10.4 $\pm$ 2.9)min 和丙泊酚组(8.5 $\pm$ 2.7)min, $P<0.01$]和拔除结肠镜至患者清醒时间[环泊酚组(3.2 $\pm$ 3.2)min 和丙泊酚(1.8 $\pm$ 2.0)min, $P<0.001$]略长于丙泊酚组。用于胃镜检查术镇静时,两组最后一次给药至患者清醒时间[环泊酚组(8.7 $\pm$ 2.2)min 和丙泊酚组(7.9 $\pm$ 2.7)min, $P=0.158$]和拔除胃镜至患者清醒时间[环泊酚组(4.4 $\pm$ 2.3)min 和丙泊酚组(3.0 $\pm$ 2.7)min, $P=0.07$]无差异。

用于结肠镜检查术时,环泊酚组患者对镇静或麻醉的满意度评分高于丙泊酚组[(9.9 $\pm$ 0.4)分 vs (9.7 $\pm$ 0.7)分, $P<0.05$],两组麻醉医师、内镜医师对镇静或麻醉的满意度评分无差异;用于胃镜检查术时,环泊酚组和丙泊酚组患者、麻醉医师、内镜医师对镇静或麻醉的满意度评分无差异。

Ⅲ期临床试验的结果显示:结肠镜/胃镜检查术镇静期间,环泊酚组注射痛发生率明显低于丙泊酚组(4.9% vs 52.4%, $P<0.001$),2 组呼吸系统不良事件发生率差异无统计学意义(6.3% vs 11.0%, $P=0.2087$),其他不良事件发生率差异无统计学意义。环泊酚组主要不良事件(发生率 $>2\%$)包括低血压(12.5%)、头晕(4.2%)、心动过缓(3.5%)、呼吸抑制(2.8%)、低氧血症(2.8%)、总胆红素升高

(2.8%)、结合胆红素升高(2.8%)、心电图 QT 间期延长(2.1%);丙泊酚组主要不良事件包括低血压(7.6%)、头晕(6.2%)、呼吸抑制(5.5%)、低氧血症(5.5%)、呼吸暂停(4.1%)。

综上,环泊酚应用于结肠镜/胃镜检查术镇静效果确切,效价是丙泊酚的 4~5 倍,注射痛的发生率显著低于丙泊酚,清醒时间与丙泊酚相近或略长。常见的不良反应为低血压、头晕、心动过缓和呼吸相关不良事件,其他还包括注射痛、血胆红素升高、肌肉抽搐和 QT 间期延长等。

2. 全身麻醉诱导

环泊酚可用于全身麻醉诱导。根据患者情况和手术需求复合镇痛药物、肌肉松弛药物,并根据药物代谢特点选择给药时机。建议在气管插管前 2~3 min 静脉注射环泊酚 0.4 mg/kg,给药时间 10~30 s。若麻醉深度未达到要求可追加给药,追加剂量不超过 0.2 mg/kg。

Ⅲ期临床试验中全身麻醉诱导成功的定义为给予研究药物后达到 MOAA/S 评分 ≤ 1 分且未使用替代麻醉药物(最多允许追加 2 次),其结果显示,环泊酚用于全身麻醉诱导的成功率为 100%^[6]。环泊酚组麻醉诱导成功时间(从首次开始给予研究药物到 MOAA/S 评分 ≤ 1 分的时间)、睫毛反射消失时间与丙泊酚组无差异,给药次数也无差异,需要追加的给药次数均不超过 1 次。环泊酚麻醉作用的效价约为丙泊酚的 4.6 倍。在给药后 30 min 内 BIS 值均呈现先下降后上升的趋势,BIS 最低值和达到最低值的时间 2 组无差异,但回升后的 BIS 值 >60 的受试者比率丙泊酚组明显高于环泊酚组(27.3% vs 10.2%, $P=0.0038$)。

在不良反应方面,环泊酚组注射痛发生率较丙泊酚组明显降低(6.8% vs 20.5%, $P=0.0084$),诱导后 30 min 内的低血压(63.0% vs 87.5%, $P=0.0584$)、心动过缓(3.7% vs 12.5%, $P=0.3314$)等常见不良反应发生率无差异。麻醉医师对两种药物麻醉诱导的满意度无差异。

四、药物相互作用

1. 理化相互作用

推荐在非稀释条件下使用,必要时可用 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液稀释。

2. 药物代谢相互作用

CYP2B6 是环泊酚最主要的代谢酶。试验数据表明 CYP2B6 强诱导剂利福平及抑制剂伏立康唑对

环泊酚代谢无影响,推测应用 CYP2B6 诱导药物或抑制药物可能不影响环泊酚的代谢。

体外实验表明,环泊酚临床剂量下,对 CYP1A2、2B6 和 3A4 无诱导作用;对 CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2D6、2E1 和 3A4 基本无抑制作用;对 CYP2B6 和 2C19 仅有微弱的抑制作用。

3. 临床常用药物的影响

在已完成的 I ~ III 期临床试验过程中,环泊酚与咪达唑仑、罗库溴铵、瑞芬太尼、芬太尼、舒芬太尼、七氟烷、阿托品、麻黄碱、间羟胺、甲氧明、去氧肾上腺素等药物合用,均未见明显不良反应发生。

五、注意事项

1. 特殊人群应用

目前尚无环泊酚在 18 岁以下患者用药的资料。环泊酚在老年患者中的用药经验较少,建议对 65 岁以上患者应选择从较低剂量开始缓慢给药,根据患者情况及时进行调整,并在给药过程中密切监测生命体征。轻/中度肝功能不全患者 (Child Pugh 分级 A 或 B 级) 或轻/中度肾功能不全患者 ($eGFR: 30 \sim 89 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 一般无需进行剂量调整。重度肝或肾功能不全患者尚未获得临床数据,需谨慎使用。

2. 人员设备要求

本药只限麻醉医师使用,用于镇静或麻醉过程中应监测患者呼吸及循环等基本生命体征指标,并应具有气道辅助设备、人工通气设备设施及抢救复苏条件。

“环泊酚临床应用指导意见”专家组成员:

专家组组长:刘进(四川大学华西医院)

专家组共同组长:米卫东(解放军总医院第一医学中心)、姚尚龙(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、俞卫锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)

执笔人:王东信(北京大学第一医院)、左云霞(四川大学华西医院)

专家组成员:艾艳秋(郑州大学第一附属医院)、柴小青(中国科技大学附属第一医院)、郭曲练(中南大学湘雅医院)、嵇富海(苏州大学第一附属医院)、李洪(陆军军医大学第二附属医院)、李军(温

州医科大学附属第二医院)、李雅兰(暨南大学附属第一医院)、刘存明(江苏省人民医院)、罗爱林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、马虹(中国医科大学第一附属医院)、欧阳文(中南大学湘雅三医院)、王古岩(首都医科大学附属北京同仁医院)、王晨(广东省人民医院)、王晓(四川大学华西医院)、魏新川(四川省人民医院)、徐铭军(首都医科大学附属北京妇产医院)、于泳浩(天津医科大学总医院)、郑宏(新疆医科大学第一附属医院)、朱昭琼(遵义医科大学附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wei YG, Qiu GP, Lei BL, et al. Oral delivery of propofol with methoxymethylphosphonic acid as the delivery vehicle[J]. J Med Chem, 2017, 60(20): 8580-8590. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01133.
- [2] Ludbrook G, Li FQ, Sleight J, et al. Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/male subjects: a phase I multiarm randomized controlled clinical trial[J]. Anesth Analg, 2021, In press. DOI: 10.1213/ANE.00000-00000005343.
- [3] Bian YC, Zhang H, Ma S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(1): 93-105. DOI: 10.1111/bcp.14363.
- [4] Qin LL, Ren L, Wan SL, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2, 6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics[J]. J Med Chem, 2017, 60(9): 3606-3617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00254.
- [5] Li JX, Wang X, Liu J, et al. The efficacy and safety of ciprofol versus propofol for deep sedation during colonoscopy: a phase III, multi-center, randomized, double-blind, non-inferiority trial[C/OL]// Zuo YX. The European Anaesthesiology Congress, virtual meeting, 2020; 5698. <http://www.ejanaesthesiology.com>.
- [6] Wang X, Wang X, Zhu QM, et al. The efficacy and safety of ciprofol for the induction of general anaesthesia in selective surgery: a phase III, multi-centre, randomized, propofol-controlled, double-blind Trial[C/OL]// Zuo YX. The European Anaesthesiology Congress, virtual meeting, 2020; 4652. <http://www.ejanaesthesiology.com>.

(收稿日期:2020-10-11)

(本文编辑:周晓云)