

· 综述 ·

环泊酚临床应用现状及研究进展

李玲瑶 李术榕 李响 马骏

〔关键词〕 环泊酚;全身麻醉

〔中图分类号〕 R54 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1007-5062 (2023) 01-097-03

环泊酚是一种新型非巴比妥类全身静脉麻醉药,现有的临床试验表明环泊酚具有起效快、恢复快、注射痛少、效价高及安全窗宽等优势,与丙泊酚相比具有较少发生呼吸抑制及心血管不良事件,因此,具有良好的临床应用前景。本文就环泊酚作用机制、药代动力学及临床应用研究进展进行综述,为临床合理应用环泊酚提供理论依据,并对环泊酚未来的研究方向进行展望。

一、环泊酚药代动力学及药理学研究

环泊酚是中国首个自主创新 1 类静脉麻醉药,为 (R) - 构型异构体小分子化合物,化学名称: 2- [(1R) -1- 环丙基乙基] -6- 异丙基苯酚,同样属于 GABAA 受体激动剂。环泊酚在丙泊酚的结构基础上加入环丙基,形成手性结构,增加了立体效应,与 GABAA 受体的亲和力约为丙泊酚 4~5 倍^[1-2]。Qin 等^[3]在 2017 年发表的多种丙泊酚类似物的小鼠实验中发现,环泊酚的半数有效量 (median effective dose, ED₅₀) 为 1.5mg/kg, 50% 致死剂量 (median lethal dose, LD₅₀) 为 9.9mg/kg, 治疗指数 (therapeutic index, TI) 为 6.6, 约为丙泊酚的 2.4 倍, 并且安全窗更宽。

Bian 等^[4]在 6 名健康受试者静脉注射 14C 放射性标记的 0.4mg/kg 环泊酚,并收集血液、尿液和粪便样本,确定了环泊酚及其 20 种代谢物的质量平衡和主要的代谢途径,对血浆中的主要循环代谢物进行了检测和定量,研究了环泊酚的药效学,并对主要代谢物的潜在药理作用进行了评估。结果表明,肝脏是环泊酚主要代谢器官, I 相细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2B6 和 II 相葡萄糖醛酸转移酶 (uridine 5' -diphospho-glucuronosyl

transferase, UGT) 为其主要代谢酶,与葡萄糖醛酸共轭结合为环泊酚主要循环代谢产物,通常无活性,主要经肾脏通过尿液排泄,少量经粪便排泄。该研究从环泊酚药代学和药效学特点及安全性,证明环泊酚是一种具有临床应用前景的全身静脉麻醉药物。

二、环泊酚临床应用研究进展

环泊酚已经获批的临床适应症包括成人麻醉的诱导与维持,以及非气管插管手术/操作中的镇静和麻醉。而根据环泊酚目前已发表的文献研究,有关其临床应用的数据大部分来自 2020 年至 2022 年, I-III 期临床试验,但随着上市时间增长,麻醉医生应用环泊酚至临床的反馈和相关研究逐渐增多。

1. 气管插管手术或操作中的镇静和麻醉

内镜诊疗是临床诊断疾病的重要手段,麻醉医生适当应用镇静镇痛药物及维持呼吸等镇静/麻醉技术,不仅能够提高患者诊疗的舒适度和耐受性,也可为操作者提供更好的诊疗条件。目前丙泊酚为内窥镜操作的首选镇静药物,但注射痛发生率较高,且心血管系统及呼吸系统抑制作用较强,仍是应用于老年患者或基础病患者的主要受限制的因素。

Teng 等^[5]进行的一项多中心、非随机、丙泊酚对照结肠镜检查 II 期临床试验,通过对比使用不同剂量的环泊酚与丙泊酚,统计结肠镜检查的成功率和完成检查所需的药物总剂量,观察并记录药物相关不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAEs) 如注射痛、低血压、呼吸抑制及肌颤等的发生率及生命体征评估等,探究完成结肠镜检查的环泊酚最佳剂量。II A 期研究发

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院 - 北京市心肺血管疾病研究所 麻醉中心

通信作者: 马骏, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心血管手术麻醉。E-mail: majun@mail.ccmu.edu.cn

现,在递增环泊酚剂量 0.2~0.5mg/kg 时,与丙泊酚 2.0mg/kg 相比,所有剂量结肠镜检查成功率均为 100%,且患者耐受良好,II B 期试验结果表明,环泊酚 0.4~0.5mg/kg 诱导的镇静/麻醉效果与丙泊酚 2.0mg/kg 相当,安全性相似,无严重不良反应,可作为环泊酚用于结肠镜检查的推荐剂量。2022 年 6 月,发表的一项多中心、非劣效性随机对照的 III 期临床试验,给药剂量即为环泊酚组 0.4mg/kg,丙泊酚组 1.5mg/kg,比较二者的完成结肠镜检查的成功率及 TEAEs 的发生情况,结果表明两组患者深度镇静特性无明显差异,且环泊酚组 TEAEs 发生率显著低于丙泊酚组^[6]。由此可知,在结肠镜检查中环泊酚给药剂量 0.4mg/kg,可基本满足操作需要,与等效剂量的丙泊酚无明显差异,且 TEAEs 的发生甚至优于丙泊酚。

纤维支气管镜技术为另一常见的内窥镜操作,是诊断和治疗肺部疾病的重要临床手段。Luo 等^[7]进行的一项多中心、双盲、随机对照丙泊酚的非劣效性研究显示,环泊酚、丙泊酚给药剂量分别为 0.4mg/kg 和 2mg/kg 时,行纤维支气管镜检查的成功率均为 100%。环泊酚组的患者完全清醒时间和离监护室时间略长,但 TEAEs 发生率,如低氧血症、低血压及心律失常等,均低于丙泊酚组。该研究表明,在行纤支镜检查的患者中,环泊酚同样具有丙泊酚的镇静及麻醉作用,具有良好的安全性及临床应用前景。

2. 全身麻醉诱导和维持

有研究表明,环泊酚用于气管插管全身麻醉诱导及维持亦具有较好的有效性和安全性。一项评估单次静脉注射环泊酚在短时间行全身麻醉诱导的耐受性的 I 期临床实验,给药剂量范围在 0.4~0.9mg/kg 时,患者耐受性良好,表现出快速起效和迅速恢复的特性,安全范围较宽^[8]。

有研究者在 2021 年,发表的一项有关环泊酚安全性的 I 期临床试验结果显示,在健康成人受试者中,环泊酚 0.4~0.6mg/kg 与丙泊酚 1.5~2.5mg/kg 产生的麻醉作用相当,恢复时间相近,且二者 TEAEs 无明显区别^[9]。随后 Wang 等^[10]进行的一项随机、双盲的 3 期临床研究,将 176 例患者随机分为两组,诱导剂量分别为环泊酚组 0.4mg/kg,丙泊酚组 2.0mg/kg,结果显示,两组麻醉诱导成功率均为 100%,表明环泊酚诱导成功率不劣于丙泊酚,且几乎无注射痛,同时环泊酚诱导成功时间与丙泊酚相当,说明环泊酚效价更高,TEAEs 发生率更低,尤其是心血管不良事件显著低于丙泊酚,血压和心率升幅较小。这表明环泊酚可能比丙泊酚更适用于老年患者

及合并基础疾病患者的麻醉诱导,因为不会引起明显的血流动力学波动。

Hu 等^[11]评估了健康受试者长时间持续输注环泊酚的药效和药代动力学特性及安全性,首先快速推注环泊酚组 0.4mg/kg,丙泊酚组 2mg/kg,2min 内输注完成,然后持续 12h 以注射速度为环泊酚组 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,丙泊酚组 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,在注射期间留取血液标本测定血药浓度。结果显示两组安全性和耐受性相同,药效动力学参数相似,且环泊酚组显示长时间 TEAEs 发生率更低,表明环泊酚同样适于作为长时间麻醉维持用药,与丙泊酚相比具有良好的安全性和有效性。

3. 重症监护室镇静

镇静是 ICU 患者治疗过程中的重要环节,适度的镇静可以提高患者舒适度,减轻患者应激反应及机械通气时人机对抗,增加患者对各种操作的耐受性,降低机体负荷,保护器官功能。Liu 等^[12]进行的一项多中心、随机、II 期临床试验,评估环泊酚在 ICU 行机械通气的患者中长时间镇静的安全性和有效性,将 39 例患者按环泊酚组:丙泊酚组 2:1 的比例随机分组,环泊酚组起始剂量为 0.1~0.2mg/kg 持续 0.5~5.0min,之后维持剂量为 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,调整区间为 $0.06 \sim 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;丙泊酚组起始剂量为 0.5~1.0 mg/kg 持续 0.5~5.0 min,之后维持剂量为 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,调整区间剂量为 $0.3 \sim 4.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,维持 6~24 小时。结果表明二者镇静依从性值中位数相等,镇静期间 TEAEs 发生率差异无统计学意义,血药浓度时间曲线也无明显差异,证明了环泊酚应用于 ICU 行机械通气患者中,同样具有优于丙泊酚的镇静效果。

4. 老年患者的环泊酚使用

在对老年患者进行麻醉时,由于老年患者各器官功能退行性改变^[13],麻醉药物的分布与代谢发生变化^[14],其使用剂量及安全性亦需要进一步评估。Li 等^[15]研究了剂量和年龄对环泊酚药代动力学特性和安全性的潜在影响,以及是否有必要调整老年患者的给药剂量,该研究将 24 例 65~73 岁的老年受试者,随机分为三个相等的组别,分别接受剂量为 0.2、0.3、0.4mg/kg,根据 MOAA/S 评分和 BIS 值等,评估环泊酚的临床效果和安全性,并计算药代动力学参数。结果表明,老年组药物相关不良反应发生率略高于非老年组,老年受试者给药剂量 0.3mg/kg 和非老年组给药剂量 0.4mg/kg 具有相同的临床效果,因此老年患者可选择 0.3mg/kg 环泊酚的给药剂量应用于临床。

三、展望

目前环泊酚用于普通患者麻醉诱导和维持的安全性及有效性已得以证实。环泊酚快速起效和快速代谢的药代动力学曲线,使其临床应用更加可控,可以广泛应用于各类手术和检查患者。作为一种新型药物,由于相关的大型研究仍较少,药物使用时面临的风险相对更大,需要麻醉医生在临床应用时更加小心谨慎。同时仍有极大的领域亟待探索,如与其它镇静药物相比,环泊酚对心血管功能抑制作用较弱,使其在心脏手术、神经外科手术、移植类手术及危重症患者手术中应用,可能存在较好的应用前景,在麻醉诱导和维持是否具有优于丙泊酚的临床效果,以及是否更有利于围术期血流动力学的稳定,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Wei Y, Qiu G, Lei B ,et al.Oral Delivery of propofol with methoxymethylphosphonic acid as the delivery vehicle. J Med Chem, 2017 ,60:8580-8590.
- [2] Liao J, Li M, Huang C,et al.Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of HSK3486, a Novel 2,6-Disubstituted Phenol Derivative as a General Anesthetic. Front Pharmacol,2022 ,13: 830791
- [3] Qin L, Ren L, Wan S,et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. J Med Chem, 2017,60:3606-3617.
- [4] Bian Y, Zhang H, Ma S,et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects. Br J ClinPharmacol, 2021, 87:93-105.
- [5] Teng Y, Ou M, Wang X et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: Phase IIa and IIb multi-center clinical trials. Eur J Pharm Sci, 2021, 164 : 105904.
- [6] Li J, Wang X, Liu J,et al. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial. Basic ClinPharmacolToxicol, 2022 ,131:138-148.
- [7] Luo Z, Tu H, Zhang X,et al. Efficacy and safety of HSK3486 for anesthesia/sedation in patients undergoing Fiberoptic bronchoscopy: A multicenter, double-blind, propofol-controlled, randomized, phase 3 study. CNS Drugs,2022 ,36:301-313.
- [8] Teng Y, Ou MC, Wang X,et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm dose-escalation phase I study. Am J Transl Res. 2021 15;13:13791-13802.
- [9] Ludbrook G, Li F, Sleigh J, et al. Assessments of onset and duration of drug effects and pharmaco- kinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/ male subjects: A phase I multiarm randomized controlled clinical trial. AnesthAnalg, 2021,133,1: e16.
- [10] Wang X, Wang X, Liu J,et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26:1607-1617.
- [11] Hu C, Ou X, Teng Y,et al. Sedation Effects Produced by a Ciprofol initial infusion or bolus dose followed by continuous maintenance infusion in healthy subjects: A phase I Trial. AdvTher, 2021, 38:5484-5500.
- [12] Liu Y, Yu X, Zhu D,et al.Safety and efficacy of ciprofol vs. propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation: a multi-center, open label, randomized, phase 2 trial. Chin Med J (Engl) , 2022, 135:1043-1051.
- [13] 中国心血管健康与疾病报告 2019 [J] . 心肺血管病杂志 , 2020,39 (09) :1145-1156.
- [14] Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology,1986, 65:19-27.
- [15] Li X, Yang D, Li Q,et al.Safety, Pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy chinese elderly and non-elderly. Frontiers inPharmacologyvol. 12 735700.

(2022-07-24 收稿)

(本文编辑 吴桂贤)