

磷丙泊酚二钠临床应用指导意见

磷丙泊酚二钠临床应用指导意见专家组

通信作者:刘进,四川大学华西医院麻醉手术中心,成都 610041,Email:scujinliu@fox-mail.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230727.00803

Guidance on clinical application of fospropofol

Guidance on Clinical Application of Fospropofol Task Force

Corresponding author: Liu Jin, Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: scujinliu@foxmail.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230727.00803

一、概述

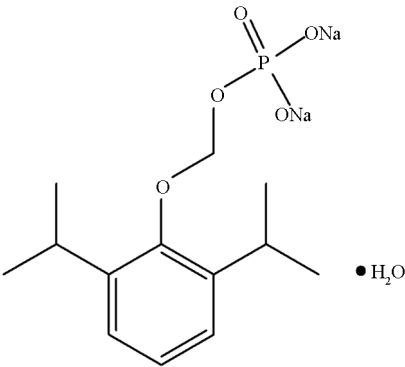
1.磷丙泊酚二钠简介

磷丙泊酚二钠是 1 类新药,也是中国首款水溶性丙泊酚前体药物。其进入体内后主要通过内皮细胞表面的碱性磷酸酶转换成丙泊酚发挥作用,作用机制与丙泊酚一致,通过增强 GABA 受体介导的氯离子内流以及抑制 NMDA 受体介导的钙离子内流而产生镇静或麻醉作用。目前已获批的适应证为成人全身麻醉的诱导。

2.化学名称与结构

化学名称:2,6-二异丙基苯酚甲缩醛磷酸酯二钠盐一水合物。

分子式:



3.药物特点

磷丙泊酚二钠为丙泊酚的磷酸酯,作为前体药物,易溶,且辅料为甘露醇,不含脂肪乳。较丙泊酚而言,磷丙泊酚二钠具有作用持续时间长,注射痛、呼吸和循环系统等相关不良事件发生率低,无脂质代谢相关不良反应等特点。

二、药理学

1.药代动力学

(1)磷丙泊酚二钠单次静脉给药浓度-时间曲线
磷丙泊酚二钠剂量爬坡试验中,分别记录了 10、20 和 30 mg/kg 剂量组下健康受试者(30 名)血药浓度的变化。各组磷丙泊酚二钠在 4~5 min 平均血药浓度达到峰值,代谢物丙泊酚在 9~15 min 达到峰值。见图 1A、1B。

(2)体内代谢过程

Ⅲa 期临床试验(国家药品监督管理局药品审评中心报告),在健康受试者中单次静脉注射磷丙泊酚二钠 20 mg/kg,对照组受试者单次静脉注射丙泊酚 2 mg/kg。结果显示,磷丙泊酚二钠以及代谢生成的丙泊酚、对照组丙泊酚达峰时间(t_{max})分别为 2.8 ± 1.1 、 9.5 ± 2.7 、(5.1 ± 4.0) min,峰浓度分别为 138.4 ± 20.0 、 3.4 ± 1.0 、(1.7 ± 1.4) $\mu\text{g/ml}$ 。磷丙泊酚二钠和对照组丙泊酚的表观分布容积(V_z)分别为 394 ± 75 和 ($6\ 277\pm3\ 598$) ml/kg。未对磷丙泊酚二钠代谢生成的丙泊酚计算 V_z 。磷丙泊酚二钠以及代谢生成的丙泊酚、对照组丙泊酚终末端消除半衰期($t_{1/2\alpha}$)分别为 27 ± 6 、 478 ± 287 、(88 ± 48) min。磷丙泊酚二钠和对照组丙泊酚表观清除率(CL_z)分别为 10.4 ± 1.4 和 (56.6 ± 26.2) $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。未对磷丙泊酚二钠代谢生成的丙泊酚计算 CL_z 。

人体物料平衡研究结果显示(国家药品监督管理局药品审评中心报告),注射用磷丙泊酚二钠静脉注射进入体内的主要代谢途径是首先进行 O-去烷基代谢生成具有药理活性的丙泊酚,再由丙泊酚开始产生麻醉效应,然后丙泊酚进行进一步的代谢,

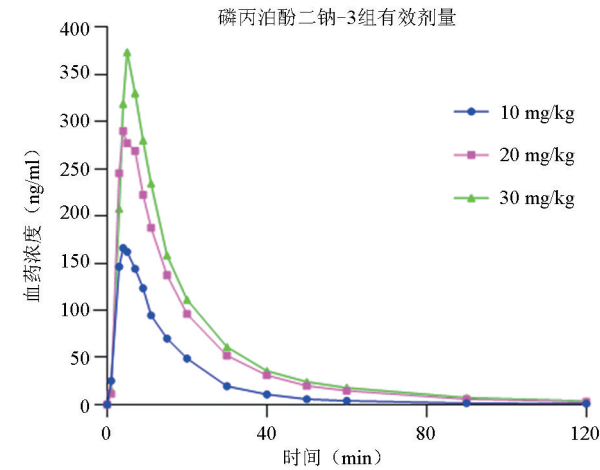


图 1A 健康受试者单次静脉注射磷丙泊酚二钠后平均血药浓度-时间曲线

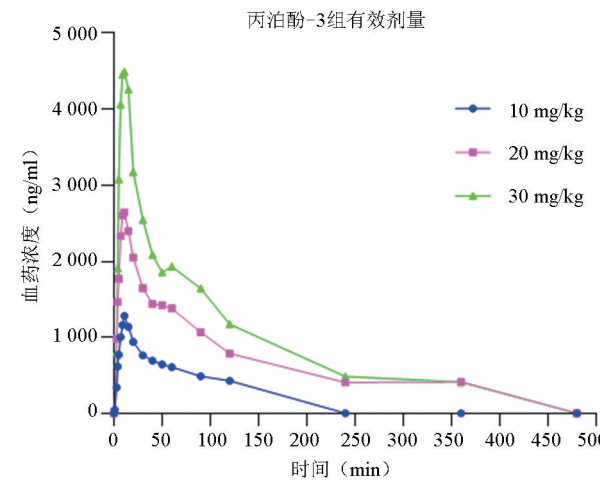


图 1B 健康受试者单次静脉注射磷丙泊酚二钠后代谢产物丙泊酚的平均血药浓度-时间曲线

在血样、尿样、粪便中检测到的代谢产物种类与对照组丙泊酚中长链脂肪乳注射液的一致,可推测两者排泄途径一致。

2. 药效动力学

(1) 作用机制

磷丙泊酚二钠是丙泊酚的前体药物,通过碱性磷酸酶代谢为丙泊酚产生麻醉作用,每 1 mmol 磷丙泊酚二钠产生 1 mmol 丙泊酚(磷丙泊酚二钠 1.86 mg 摩尔当量相当于丙泊酚 1 mg)。丙泊酚由于其特殊的分子结构进入血脑屏障后,通过选择性地减少不同脑区域的血流并降低脑糖代谢率,减少了神经元的兴奋性活动。一方面通过增强抑制性神经递质 GABA 与 GABA_A 受体复合体的结合或直接作用于 GABA_A 受体复合体,开放氯离子通道增强了 GABA 的神经抑制作用;另一方面通过抑制谷氨酸在中枢的释放,减少钙离子内流,从而抑制了大脑皮

层、皮质下区、丘脑和中脑,产生麻醉作用。

(2) 药物作用效果

磷丙泊酚二钠在 10~30 mg/kg 范围内,随着给药剂量的增加,镇静或麻醉起效时间越快,表现为改良/警觉镇静(MOAA/S)评分逐渐降低,MOAA/S 评分 ≤ 1 分时间、睫毛反射消失时间以及 BIS 值降至 60 的时间缩短。磷丙泊酚二钠单次给药,起效时间稍长,随着给药剂量的递增,持续时间逐渐延长,恢复时间呈剂量依赖性。当磷丙泊酚二钠给药剂量为 20 mg/kg 时,睫毛反射消失时间为 (3.1 ± 0.7) min, BIS 值 <60 持续时间为 (29.1 ± 8.8) min,苏醒时间为 (37 ± 9) min。与丙泊酚相比,磷丙泊酚二钠 20 mg/kg 镇静成功率非劣效于丙泊酚 2 mg/kg^[1]。常见镇静药物 PK-PD 的比较见表 1。

表 1 常见镇静药物 PK-PD 的比较					
参数	丙泊酚 ^[2-3]	丙泊酚(磷丙泊酚二钠代谢)	环泊酚 ^[4-5]	咪达唑仑 ^[2]	瑞马唑仑 ^[2]
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.7	7.9	2.1	2~6	0.7
睫毛反射消失时间	9~51 s	3 min	NA	3~5 min	1~3 min
BIS 值 <60 持续时间(min)	2.1	29.1	6	NA	NA

注: $t_{1/2\alpha}$ 为终末端消除半衰期,BIS 为脑电双频指数,NA 为未查到数据

3. 安全性

(1) 临床前安全研究

小鼠/大鼠实验中,磷丙泊酚二钠抑制翻正反射的半数有效剂量分别为 82.15 和 41.2 mg/kg,半数致死剂量分别为 295.42 和 163.52 mg/kg,治疗指数分别为 3.61 和 3.97,与丙泊酚相近,表明其安全性高^[6]。

(2) 临床安全性研究

耐受性试验中磷丙泊酚二钠单次注射剂量为 0.2~40.0 mg/kg,结果显示,最低有效剂量为 10 mg/kg,100%有效剂量为 20 mg/kg,最大耐受剂量为 40 mg/kg。由于磷丙泊酚二钠代谢产物为丙泊酚,因此其常见不良反应与丙泊酚相似,包括一过性的、可逆的血压降低和呼吸抑制,另外还存在较为明显的感觉异常(Ⅲ期临床试验中发生率为 62%,表现为患者主诉给药后某部位瘙痒或感觉异常,感觉异常可能是针刺感、麻木感、灼烧感和触电感等)。在Ⅲ期临床试验中,等效剂量下磷丙泊酚二钠组未见严重不良反应,低血压发生率相似(13.5% vs. 11.4%, $P>0.05$)。2 组呼吸抑制发生率(8.1% vs. 9.1%)和呼吸暂停发生率(7.2% vs. 9.7%)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。但磷丙泊酚二钠组注射痛发生率低于丙泊酚组(13.3% vs. 31.3%, $P<0.05$)^[7]。

4. 遗传毒性和生殖发育毒性

磷丙泊酚二钠 Ames 实验、CHL 细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓细胞微核实验结果均为阴性。生殖毒性实验分别观察了磷丙泊酚二钠不同剂量对大鼠生育力(5~20 mg/kg)、早期胚胎发育、胚胎/胎仔发育及母体毒性(5~45 mg/kg),对兔的早期胚胎发育及母体毒性(14~70 mg/kg)的影响,均未见明显的生殖发育毒性。

三、临床应用

1. 全身麻醉诱导

目前磷丙泊酚二钠获批的适应证为成人全身麻醉的诱导。以北京世纪坛医院、空军军医大学西京医院为主的全国 17 家单位就磷丙泊酚二钠进行了上市后临床观察研究,共纳入 1 591 例成年患者。根据临床观察结果调整麻醉诱导时实际用法用量,按体重首次负荷剂量为 10~15 mg/kg,根据患者情况及手术需求调整合并用药方案及给药时机。若无明显心功能不足,建议麻醉诱导前,快速补液 200~300 ml,可预防低血压的发生。单次给予磷丙泊酚二钠前 1~3 min,给予舒芬太尼 0.3~0.5 $\mu\text{g/kg}$,以减少患者瘙痒等不适并加快镇静起效时间。给予磷丙泊酚二钠时应缓慢静脉注射或分次静脉注射,60 s 内完成给药。建议在肌松剂完全起效后气管插管,保证间隔 5~6 min。当复合小剂量咪达唑仑(2~3 mg)、苯磺酸瑞马唑仑(5~7 mg)或其他镇静药物时,推荐剂量 10.0~12.5 mg/kg。

Ⅲ 期临床试验^[7]比较了磷丙泊酚二钠(20 mg/kg)与中长链丙泊酚(2 mg/kg)在麻醉诱导中的有效性和安全性。主要指标是麻醉诱导成功率,定义为给药 5 min 内 MOAA/S 评分 ≤ 1 分(5 min 内不追加任何药物)。次要指标包括研究药物补充率、MOAA/S 评分 ≤ 1 分所需时间、麻醉维持期间镇静镇痛药的单位时间使用量等。麻醉诱导前 2 组均补充 500 ml 晶体液,分别在 60 s 内静脉注射磷丙泊酚二钠或中长链丙泊酚。当 MOAA/S 评分 ≤ 1 分时予以咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 3 $\mu\text{g/kg}$ 、罗库溴铵 0.9 mg/kg 完成麻醉诱导。2 min 后行气管插管,若受试者 MOAA/S 评分在研究药物起始剂量给药后 5 min 内未能达到 1 分,则在 30 s 间隔内分别注射补充剂量(起始剂量的 50%)。若补充剂量注射后 20 min 内 MOAA/S 评分达到 1 分,则继续复合给药,否则认为全身麻醉诱导失败,受试者退出本研究。麻醉维持均采用丙泊酚 4~8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉

泵注,维持 BIS 值 40~60,并根据血压、心率调整。结果显示,2 组药物用于麻醉诱导成功率均为 97.7%,给药 25 min 后磷丙泊酚二钠组 MOAA/S 评分 ≤ 1 分比率为 100%。磷丙泊酚二钠组睫毛反射消失时间稍长于丙泊酚组(2.80 min *vs.* 1.42 min, $P < 0.001$),2 组研究药物补充率比较差异无统计学意义(0.9% *vs.* 2.3%, $P = 0.232$)。给药 30 min 后 2 组患者 BIS 值均呈先下降后上升的趋势,在 6~30 min 内磷丙泊酚二钠 BIS 值低于丙泊酚组。麻醉维持阶段,磷丙泊酚二钠组丙泊酚和瑞芬太尼单位时间用量均小于丙泊酚组($P < 0.001$),磷丙泊酚二钠平均每小时可节省丙泊酚 1.6 mg/kg 和瑞芬太尼 0.96 $\mu\text{g/kg}$,其中磷丙泊酚二钠组在该阶段未使用丙泊酚维持的受试者数量高于丙泊酚组(6.1% *vs.* 1.1%)。研究提示,磷丙泊酚二钠在麻醉诱导至维持过程中的药效衔接更为平稳,其药效持续时间长,可节省后续镇静镇痛药物的用量,满足实际临床需求的同时符合药物经济学要求。

安全性方面,2 组均未发生严重不良事件,无认知功能障碍等中枢神经系统不良反应。磷丙泊酚二钠组主要以感觉异常为主(发生率为 62.0%),丙泊酚组则以注射痛为主(发生率为 31.3%),均为自限性和一过性,通常无需特殊干预。预防性使用阿片类药物和咪达唑仑,可减弱该不良反应。低血压(13.5% *vs.* 11.4%)、呼吸抑制(8.1% *vs.* 9.1%)等不良反应发生率相似。

2. 全身麻醉维持

磷丙泊酚二钠麻醉维持的推荐速率为 10~20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,起始速率通常为 10~15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。不同伤害性刺激强度的手术类型,用药剂量存在差异,建议根据手术应激大小、患者年龄、性别、BIS 值的变化等因素进行个体化给药。

由于磷丙泊酚二钠组恢复时间呈剂量依赖性,其睁眼时间及完全苏醒时间(MOAA/S 评分=5 分)稍长于丙泊酚组(14 min *vs.* 8 min, 20 min *vs.* 12 min),因此建议手术结束前逐步降低磷丙泊酚二钠的输注速率并提前停药。根据现有数据推测的经验性停药时机为:手术时间 3 h 以下:提前停药时间(min)=预计手术时间(h) $\times 10$;手术时间 3 h 及以上:提前停药时间(min)=预计手术时间(h) $\times 10 + (10 \sim 20)$ 。停药后,应密切观察患者 BIS 值、血压和心率等生命体征的变化,必要时接续短效类麻醉药,如七氟烷或瑞马唑仑,以避免术中知晓发生。

四、药物相互作用

1. 理化相互作用

磷丙泊酚二钠用于静脉给药。给药前须用以下注射液之一溶解并配制成 50 mg/ml 磷丙泊酚二钠溶液:0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、灭菌注射用水。该药与葡萄糖酸钙注射液、硫酸镁注射液、门冬氨酸钾镁注射液、钠钾镁钙葡萄糖注射液不相溶,因此不推荐注射用磷丙泊酚二钠与上述溶液混合。

2. 药物代谢相互作用

磷丙泊酚二钠进入体内后通过碱性磷酸酶代谢为丙泊酚。最新研究显示,血清碱性磷酸酶水平与其起效时间呈负相关^[8],表明影响该酶代谢的药物可能会促进或抑制磷丙泊酚二钠的代谢。

3. 临床常用药物的影响

Ⅲ期临床试验中^[7],本品联合使用了镇静药(咪达唑仑)、镇痛药(芬太尼)、肌松剂(罗库溴铵)及血管活性药物,尚未发现药理学禁忌。与其他镇静催眠药一样,磷丙泊酚二钠与其他心肺功能抑制剂(如苯二氮草类和麻醉性镇痛药)复合使用时,可增加对心肺功能的影响。

五、注意事项

1. 特殊人群应用

目前磷丙泊酚二钠在 65 岁以上老年患者用药经验较少,建议对该年龄段患者从较低剂量开始缓慢给药,根据患者情况及时调整用药方案,并严密监测患者生命体征。在儿童、孕产妇及哺乳期妇女中的临床研究未开展,其安全性和有效性尚不明确,且已知活性代谢产物丙泊酚可通过胎盘,可能引起新生儿呼吸和循环抑制,因此不推荐磷丙泊酚二钠用于产妇,其他人群非必要不使用。对于肝功能受损患者,尚未获得有效临床数据,但碱性磷酸酶水平的改变可能会影响药物代谢,需谨慎使用。

2. 其他

本品应该在保持呼吸道通畅、人工通气、给氧和其他复苏设备随时可及的条件下,由受到专业训练的麻醉科医师给患者使用,确保呼吸抑制、血压下降等常见不良反应能够及时发现并处理。

磷丙泊酚二钠临床应用指导意见专家组:

专家组组长:刘进(四川大学华西医院)

执笔人:朱涛(四川大学华西医院)

专家组成员:朱涛(四川大学华西医院)、王锬(中南大学湘雅医院)、顾小萍(南京鼓楼医院)、思永玉(昆明医科大学第二附属医院)、王海英(遵义医科大学附属医院)、倪新莉(宁夏医科大学总医院)、陈世彪(南昌大学第一附属医院)、李治松(郑州大学第二附属医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu R, Luo CZ, Liu J, et al. Efficacy and safety of fospropofolFD compared to propofol when given during the induction of general anaesthesia: a phase II, multi-centre, randomized, parallel-group, active-controlled, double-blind, double-dummy study [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 119(1): 93-100. DOI: 10.1111/bcpt.12552.
- [2] Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(9): 1021-1027. DOI: 10.1002/phar.1806.
- [3] Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, et al. Propofol [J]. J Pain Symptom Manage, 2010, 40(3): 466-470. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.07.001.
- [4] 环泊酚临床应用指导意见.环泊酚临床应用指导意见[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201.
- [5] 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 1 study [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 13791-13802.
- [6] Zhou Y, Yang J, Liu J, et al. Efficacy comparison of the novel water-soluble propofol prodrug HX0969w and fospropofol in mice and rats [J]. Br J Anaesth, 2013, 111(5): 825-832. DOI: 10.1093/bja/aet218.
- [7] Wu CM, Zhang WS, Liu J, et al. Efficacy and safety of Fospropofol disodium for injection in general anesthesia induction for adult patients: a phase 3 trial [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 687894. DOI: 10.3389/fphar.2021.687894.
- [8] 何涛,王永徽,付静文,等.血清碱性磷酸酶水平与择期手术患者磷丙泊酚钠起效时间及不良反应发生率的关系分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(33): 50-52. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.33.013.

(收稿日期:2023-07-27)

(本文编辑:葛胜辉)