



# Remimazolam: sigurnost i zadovoljstvo bolesnika za proceduralnu sedaciju

## Remimazolam: Patient satisfaction and safety for procedural sedation

Matteo Škrčić<sup>1</sup>, Lada Lijović<sup>1</sup>, Nataša Kovač<sup>1</sup>, Iva Pažur<sup>1</sup>, Bruna Bodulica<sup>1</sup>, Nikola Periša<sup>1</sup>, Ognjen Ožegić<sup>1</sup>, Marinko Vučić<sup>1</sup>, Tomislav Radočaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

### Deskriptori

BENZODIAZEPINI – farmakokinetika, farmakologija, terapijska uporaba;  
INTRAVENSKI ANESTETICI – farmakokinetika, farmakologija, terapijska uporaba;  
HIPNOTICI I SEDATIVI – farmakokinetika, farmakologija, terapijska uporaba; PROCEDURALNA SEDACIJA; PROCEDURALNA BOL – prevencija; KOLONOSKOPIJA; GASTROSKOPIJA; ZADOVOLJSTVO PACIJENTA

### Descriptors

BENZODIAZEPINES – pharmacokinetics, pharmacology, therapeutic use;  
ANESTHETICS, INTRAVENOUS – pharmacokinetics, pharmacology, therapeutic use;  
HYPNOTICS AND SEDATIVES – pharmacokinetics, pharmacology, therapeutic use;  
CONSCIOUS SEDATION – methods;  
PROCEDURAL PAIN – prevention and control;  
COLONOSCOPY; GASTROSCOPY; PATIENT SATISFACTION

**SAŽETAK.** Remimazolam je novi intraveniski anestetik iz skupine benzodiazepina. Molekularna struktura remimazolama omogućuje mu poseban farmakokinetički profil te ga izdvaja od drugih lijekova u istoj skupini. Zbog bočnoga esterskog lanca u strukturi remimazolam metaboliziraju nespecifične esteraze na inaktivne metabolite, što rezultira njegovim ultrakratkim djelovanjem i brzim oporavkom koji nije ovisan o funkciji niti jednog organskog sustava. S mehanizmom djelovanja nalik klasičnim benzodiazepinima, prvenstveno midazolamu, i jedinstvenom farmakokinetikom u ovoj skupini lijekova, remimazolam se čini kao idealan sedativ za proceduralnu sedaciju za vrijeme kratkih zahvata. Učinkovitost remimazolama za proceduralne sedacije ispitivana je u tri multicentrična klinička istraživanja. Sva tri ispitivanja pokazala su učinkovitost remimazolama u proceduralnoj sedaciji, s visokim stopama uspjeha, brzim početkom i kratkim vremenom oporavka uočenim u skupinama s remimazolomom. U našoj ustanovi ispitivali smo djelovanje remimazolama za proceduralnu sedaciju za dijagnostičke gastrokopije i kolonoskopije. Cilj istraživanja bio je ustanoviti djelotvornost i sigurnost remimazolama kao sedativa za proceduralnu sedaciju. Iako na manjem uzorku, naši rezultati su u skladu s rezultatima velikih kliničkih studija.

**SUMMARY.** Remimazolam is a new intravenous anesthetic from the benzodiazepine group. The molecular structure of remimazolam enables it to have a special pharmacokinetic profile and sets it apart from other drugs in the same group. Due to the ester side chain in the structure, remimazolam is metabolized by non-specific esterase into inactive metabolites resulting in its ultra-short action and rapid recovery, which is not dependent on the function of any organ system. With a mechanism of action similar to classic benzodiazepines, primarily midazolam, and unique pharmacokinetics in this group of drugs, remimazolam appears to be an ideal sedative for procedural sedation during short procedures. The efficacy of remimazolam for procedural sedation was investigated in three multicenter clinical trials. All three trials demonstrated the efficacy of remimazolam in procedural sedation with a high success rates and rapid onset and short recovery times observed in the remimazolam groups. In our institution, we examined the effect of remimazolam for procedural sedation for diagnostic gastroscopies and colonoscopies. The goal of our study was to establish the effectiveness and safety of remimazolam as a sedative for procedural sedation. Although based on a smaller sample, our results are consistent with the results of large clinical studies.

Remimazolam je novi, ultrakratkodjelujući intraveniski anestetik iz skupine benzodiazepina. U Republici Hrvatskoj odobren je u siječnju 2021. godine za proceduralnu sedaciju, a njegova prva klinička upotreba bila je u listopadu u KBC-u Sestre milosrdnice. Zbog svoga farmakološkog profila, brzog nastupa djelovanja, kratkog trajanja sedacije nakon prestanka primjene lijeka te dostupnosti antagonista (flumazenila), postoji velik potencijal za njegovu primjenu za sedaciju prilikom kratkih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata. U nastavku će biti opisane farmakološke karakteristike remimazolama, kratak pregled dosadašnjih kliničkih istraživanja te naša iskustva u radu s remimazolomom.

### Farmakološke karakteristike

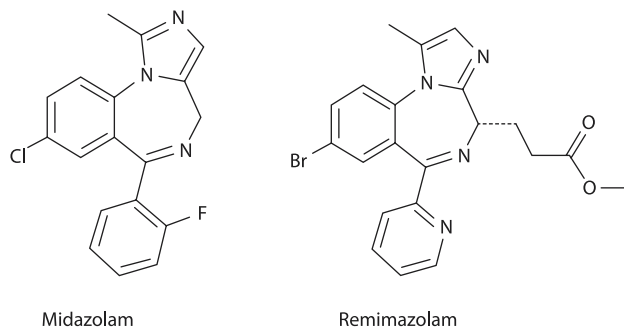
Molekularna struktura remimazolama omogućuje mu poseban farmakokinetički profil te ga izdvaja od

drugih lijekova iz iste skupine. Struktura mu je bazirana na strukturi srodnog benzodiazepina midazolama uz dodatak esterskog lanca (slika 1), što mu i mijenja metabolizam u usporedbi s njim.<sup>1</sup> Midazolam se metabolizira putem citokrom P450 enzima u jetri, dok remimazolam metaboliziraju nespecifične esteraze.<sup>2,3</sup> Razlika je i u sekundarnim metabolitima. Alfa-hidroksimidazolam, metabolit midazolama, ima 1/8 sedativnog učinka midazolama, dok CNS7054, metabolit remimazolama, ima 1/400 afiniteta za GABA (engl. *gamma-aminobutyric acid*; hrv.  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina) receptore u odnosu na remimazolam.<sup>3,4</sup> Lijekovi s

#### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Tomislav Radočaj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3272-7963>,  
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli,  
KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [tomislav.radočaj@kbcsrn.hr](mailto:tomislav.radočaj@kbcsrn.hr)

Primljeno 19. siječnja 2023., prihvaćeno 21. travnja 2023.



SLIKA 1. RAZLIKA U MOLEKULARNOJ STRUKTURI MIDAZOLAMA I REMIMAZOLAMA<sup>2</sup>

FIGURE 1. DIFFERENCE IN MOLECULAR STRUCTURE BETWEEN MIDAZOLAM AND REMIMAZOLAM<sup>2</sup>

esterskom grupom koji podliježu brzom razgradnji na neaktivne metabolite, tzv. laki lijekovi (engl. *soft drugs*), već se koriste u kliničkoj praksi.<sup>5</sup> Iz te skupine lijekova u anesteziji je najzastupljeniji ultrakratkodjelujući opioid remifentanil. Kliničke studije koje su proučavale farmakokinetičke karakteristike remimazolama nakon jednostrukog bolusa i nakon kontinuirane infuzije pokazale su da remimazolam ima mali volumen distribucije, kratko vrijeme poluraspada te kratko kontekst-senzitivno vrijeme poluraspada.<sup>1,6,7</sup> U usporedbi s midazolamom nakon jednostruke bolus doze pokazalo se da remimazolam ima manji volumen distribucije i brži klirens od midazolama.<sup>1,6</sup> Prednosti navedenih farmakokinetičkih karakteristika jesu bolja kontrola i predvidljivost remimazolama nad ostalim lijekovima iste skupine. U plazmi je remimazolam predominantno, 92%, vezan za proteine plazme.<sup>1,4</sup> Primarno se izlučuje urinom u obliku neaktivnih metabolita.<sup>8</sup> Klinička istraživanja provedena su i na posebnim populacijama među kojima su bili ljudi stariji od 65 godina, kao i bolesnici s bubrežnim i jetrenim zatajenjima, te bolesnici ASA-statusa 3 i 4 (engl. *American Society of Anesthesiologists*; hrv. Američko udruženje anesteziologa). Pokazalo se da nema značajnih razlika u farmakokinetici između mlađe i starije populacije (medijan 21 i 66 godina starosti).<sup>1</sup> Također, pokazalo se da nema razlike između zdravih ispitanika i ispitanika u svim stadijima bubrežnog zatajenja, kao i ispitanika s blagim do umjerenim jetrenim zatajenjem, te u tim skupinama nije potrebno korigirati dozu lijeka.<sup>9</sup> Skupina ispitanika s teškim stupnjem zatajenja jetre imala je sporiji klirens lijeka od zdravih ispitanika te je u toj skupini potrebno pažljivo titrirati dozu lijeka.<sup>9</sup> Mehanizam djelovanja remimazolama nalik je djelovanju drugih benzodiazepina. Veže se na GABA<sub>A</sub> receptore u središnjem živčanom sustavu, što dovodi do povećanja ulaska iona klora u stanicu, što uzrokuje hiperpolarizaciju i inhibiciju. Navedenim mehanizmom benzodiazepini stvaraju sedaciju, anksiolizu, hipnozu i amneziju. Remimazolam je neselektivan za

GABA<sub>A</sub> podtipove receptora s blago većim afinitetom za podtipove koji sadrže  $\alpha_1$  podjedinicu.<sup>4,10</sup> U interakciji s opioidima pokazuje sinergistički učinak pojačanjem sedativnog učinka remimazolama, iako su dosadašnja istraživanja rađena samo u kombinaciji s remifentanilom.<sup>11,12</sup>

## Materijali i metode

U našoj ustanovi ispitivali smo djelovanje remimazolama za proceduralnu sedaciju za dijagnostičke gastroskopije i kolonoskopije. Cilj istraživanja bio je ustanoviti djelotvornost i sigurnost remimazolama kao sedativa za proceduralnu sedaciju. Primarni ishod je bila uspješnost izvedbe zahvata bez korištenja propofola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma (tzv. „*rescue drug*“). Sekundarni ishodi su bili zadovoljstvo pacijenta za vrijeme zahvata i utjecaj remimazolama na hemodinamiku i respiraciju. Zadovoljstvo pacijenta utvrđeno je Briceovim upitnikom unutar 10 minuta nakon razbuđivanja. Briceov upitnik je strukturirani intervju koji se koristi za procjenu pacijentovog prisjećanja nakon sedacije ili anestezije. Upitnik je osmišljen tako da se dobiju detaljne informacije o pacijentovom sjećanju na događaje tijekom zahvata.<sup>20</sup> Ukupno je bilo 43 ispitanika (30 žena i 13 muškaraca), medijan dobi 57 godina te ASA-statusa 1, 2 i 3 (tablica 1). Nakon što

TABLICA 1. BROJ PACIJENATA U ODNOSU NA STATUS ASA  
TABLE 1. NUMBER OF PATIENTS ACCORDING TO ASA STATUS

ASA status*	Broj pacijenata / Number of patients
I	11 (25,6%)
II	27 (62,8%)
III	5 (11,6%)

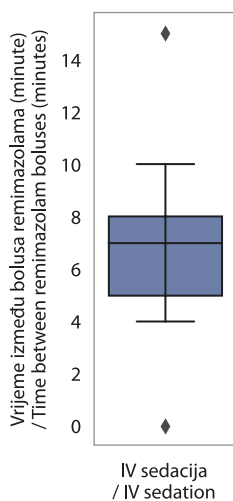
\* American Society of Anesthesiologists  
/ Američko udruženje anesteziologa

je pacijentima objašnjen postupak i postavljen monitoring započelo se sa sedacijom. Za analgeziju je u svih pacijenata korišteno 10–15 mcg sufentanila (*Sufentanil Altamedics* 5 mcg/ml) intravenski (IV) bolusno prije početka sedacije. Remimazolam (*Byfavo* 20 mg) u dozi od 2,5 do 5 mg IV bolusno koristio se za sedaciju, uz dodavanje 5 mg IV u bolusima prema procjeni anesteziologa radi održavanja zadovoljavajuće razine sedacije. U slučaju nedovoljne razine sedacije i/ili žalbe pacijenta na nelagodu prilikom zahvata koristio se propofol (*Propofol MCT Fresenius* 10 mg/ml) u dozi od 0,5 mg/kgTT IV bolusno kao lijek za hitno ublažavanje simptoma. Svi pacijenti primali su kisik putem nosnog katetera protoka 2L u minuti. Monitoring tijekom zahvata uključivao je neinvazivno mjerenje krvnog tlaka i perferne saturacije kisikom putem pulsno oksimetra, a parametri su bilježeni u razmacima od 5

minuta. Zabilježene su pojave negativnih učinaka lijeka: bradikardija definirana kao srčana frekvencija manja od 60 otkucaja u minuti, hipotenzija definirana kao sistolički tlak manji od 90 mmHg te depresija disanja definirana kao periferna saturacija manja od 90%. Za statističku analizu korištene su metode deskriptivne statistike. Kontinuirane varijable su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon, a kategoričke varijable kao broj pacijenata i postotak. Korišten je *SciPy v1.10.0 Manual software* za statistiku, a *Matplotlib 3.6.3* za izradu grafova.

## Rezultati

Zahvat je uspješno izveden u 32 pacijenta (74,42%) sedirana remimazolomom, dok je kod 11 (25,58%) pacijenata korišten propofol kao lijek za hitno ublažavanje simptoma. Raspon trajanja zahvata bio je između 10 i 27 minuta. Vremenski razmak između dvije ponovljene bolus doze remimazolama za održavanje sedacije bio je od 5 do 8 minuta (medijan 7 minuta)

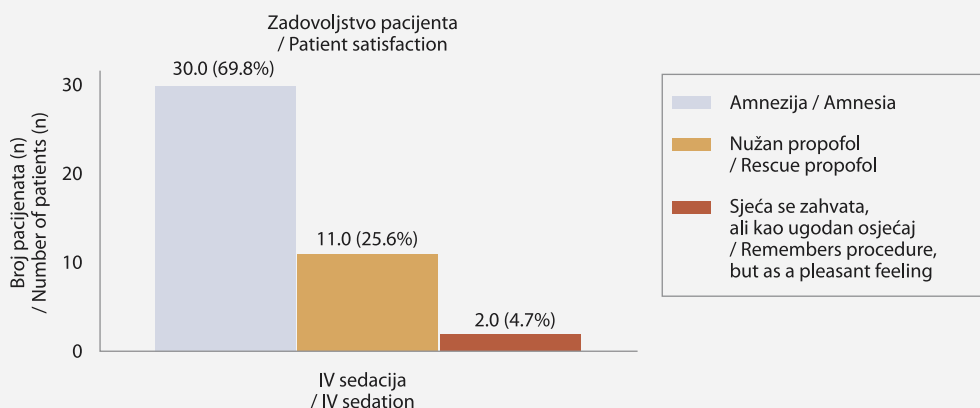


SLIKA 2. VRIJEME IZMEĐU BOLUS DOZA REMIMAZOLAMA  
FIGURE 2. TIME BETWEEN REMIMAZOLAM BOLUS DOSES

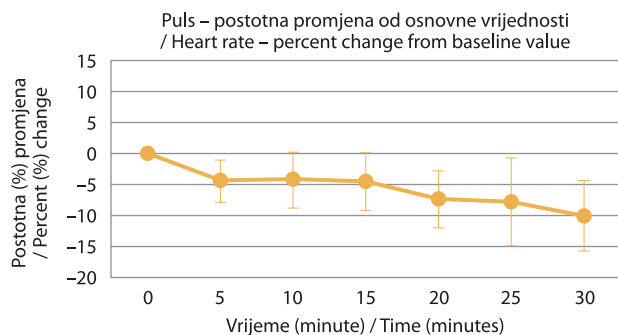
(slika 2). Briceovim upitnikom utvrđeno je da je kod 30 ispitanika bila prisutna potpuna amnezija za zahvat, dok su se dva ispitanika sjećala zahvata, ali kao ugodnog osjećaja (slika 3). U svih pacijenata zabilježen je blagi do umjereni pad srčane frekvencije te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (slike 4 i 5) uz održanu perifernu saturaciju.

## Rasprava

Proceduralna sedacija uključuje korištenje hipnotika radi bolje tolerancije bolnih i/ili neugodnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Cilj je postići umjerenu sedaciju, odnosno razinu sedacije koja omogućuje pacijentima da odgovore na verbalnu ili taktilnu stimulaciju, a pritom su hemodinamski stabilni i održanoga spontanog disanja bez potrebe za intervencijom.<sup>13,14</sup> Idealan sedativ za proceduralnu sedaciju trebao bi biti jednostavan za upotrebu, imati brzi početak djelovanja i rezultirati brzim oporavkom s minimalnom rezidualnom sedacijom.<sup>15</sup> Kratko vrijeme početka djelovanja i brzi oporavak mogu smanjiti troškove i povećati učinkovitost zahvata. Midazolam je najčešće korišten lijek za proceduralnu sedaciju i smatra se zlatnim standardom.<sup>16</sup> Remimazolam zbog svojih farmakoloških karakteristika odgovara profilu idealnog sedativa više od midazolama. Učinkovitost remimazolama za proceduralne sedacije ispitivana je u tri randomizirane, dvostruko slijepe, multicentrične kliničke studije.<sup>17,18,19</sup> U navedenim studijama pacijenti su bili nasumično raspoređeni u skupine koje su primale remimazolam, placebo ili midazolam. Svi pacijenti su primili opioid fentanil za analgeziju. Primarni ishod u dvjema studijama bila je stopa uspješnosti postupka definirana kao uspješan završetak postupka bez prekoračenja maksimalnog broja dopuštenih doza i bez potrebe za dodatnom sedacijom, odnosno lijekom za hitno ublažavanje simptoma, tzv. „rescue drug“.<sup>17,18</sup> Primarni ishod treće studije bio je procijeniti sigurnost remimazolama u bolesnika s većim ASA statusom, uz

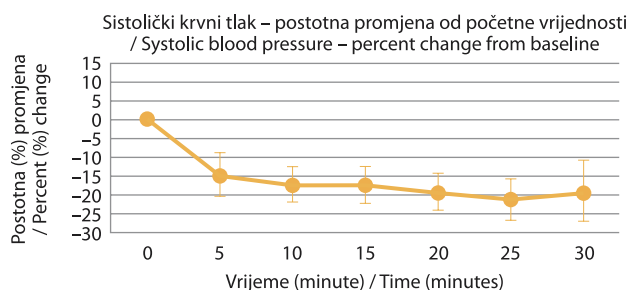


SLIKA 3. – FIGURE 3. ZADOVOLJSTVO PACIJENTA / PATIENT SATISFACTION



SLIKA 4. POSTOTAK PROMJENE SRČANE FREKVENCIJE OD POČETNE VRIJEDNOSTI

FIGURE 4. PERCENT CHANGE IN HEART RATE FROM BASELINE



SLIKA 5. POSTOTAK PROMJENE SISTOLIČKOG TLAKA OD POČETNE VRIJEDNOSTI

FIGURE 5. PERCENT CHANGE IN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE FROM BASELINE

procjenu njegove učinkovitosti kao sekundarnog cilja.<sup>19</sup> Sve tri kliničke studije pokazale su učinkovitost remimazolama za proceduralnu sedaciju, s visokim stopama uspjeha, brzim početkom i kratkim vremenom oporavka uočenim u skupinama s remimazolomom. Najčešće nuspojave bile su blaga do umjerena hipotenzija i blaga depresija disanja, koje su bile slične u svim skupinama ispitanika.<sup>17,18,19</sup> Naše ispitivanje učinkovitosti remimazolama dizajnirano je prema trima velikim studijama faze III kliničkog ispitivanja lijeka.<sup>17,18,19</sup> Uspješnost provedbe zahvata u navedenim studijama bila je >80% (80,6%<sup>17</sup>, 90,3%<sup>18</sup>, 87,1%<sup>19</sup>), dok je u našem istraživanju uspješnost bila 74,42%. Utjecaj remimazolama na hemodinamiku pacijenata bio je očekivan s obzirom na farmakološke karakteristike lijeka. Hipotenzija je bila zabilježena u šest ispitanika (18,75%), dok je bradikardija bila zabilježena u pet ispitanika (15,63%). Blagi do umjereni pad srčane frekvencije te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u skladu je s rezultatima ranijih ispitivanja. Za vrijeme proceduralne sedacije pacijent mora biti u mogućnosti sam održavati dišni put otvorenim, suficijentno disati te održavati zadovoljavajuću perifernu saturaciju. Benzodiazepini djeluju depresivno na centar za disanje, a kada se koriste zajedno s opioidima aditivni učinci na središnji živčani sustav povećavaju rizik respiratorne depresije. Stoga je bitno da sedativ za proce-

duralnu sedaciju mora uzrokovati dovoljnu razinu sedacije bez značajne depresije disanja. Kod naših ispitanika nije zabilježena značajna depresija disanja, a periferna saturacija bila je održana u svih pacijenata (SpO<sub>2</sub> > 94%) što pokazuje da remimazolam niti u kombinaciji s opioidima ne uzrokuje značajnu depresiju centra za disanje. U ovom ispitivanju sudjelovalo je 5 (11,6%) pacijenta ASA 3 statusa. Nije primijećena razlika u učinkovitosti i sigurnosti remimazolama u ovoj skupini ispitanika, što odgovara rezultatima studije na ispitanicima s povišenim rizikom za zahvat.<sup>19</sup> Unatoč znatno manjem uzorku našeg ispitivanja, rezultati su usporedivi s rezultatima navedenih kliničkih studija te prema našem iskustvu potvrđuju učinkovitost i sigurnost remimazolama za adekvatnu proceduralnu sedaciju i amneziju za vrijeme kratkih dijagnostičkih i/ili terapijskih zahvata.

### Zaključak

Remimazolam je novi u nizu tzv. lakih lijekova (engl. *soft drugs*) iz skupine benzodiazepina koji zbog esterskog lanca u molekularnoj strukturi podliježu vrlo specifičnom metabolizmu. Iako nije prvi lijek ove vrste koji se primjenjuje u anesteziji, prvi je intraven-ski anestetik ove skupine. S karakterističnim i poznatim mehanizmom djelovanja nalik drugim benzodiazepinima i farmakokinetičkim profilom koji omogućuje brzi i predvidivi oporavak pacijenta predstavlja idealnu kombinaciju za proceduralnu sedaciju za kratke zahvate. Naše iskustvo u korištenju remimazolama potvrđuje glavne karakteristike lijeka i rezultate dosadašnjih studija. Potrebna su dodatna ispitivanja na većem uzorku kako bi se bolje definirao režim doziranja remimazolama, kao i njegova primjena u posebnim populacijama. Također, u tijeku su klinička ispitivanja za primjenu remimazolama za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja kao i za uvođenje u opću anesteziju. Remimazolam zbog svojih karakteristika i dosadašnjih rezultata bez dvojbe ima svoje mjesto u budućnosti anestezije.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MŠ, LL, NK, IP, BB, NP, OO, MV, TR

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MŠ, LL, NK, IP, BB, NP, OO, MV, TR

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MŠ, LL

KRITIČKA REVIZIJA: NK, IP, MV, TR

## LITERATURA

1. Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med* (Seoul). 2022;17(1):1–11.
2. Goudra BG, Singh PM. Remimazolam: The future of its sedative potential. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(3):388–91.
3. Morimoto Y. Efficacy and Safety Profile of Remimazolam for Sedation in Adults Undergoing Short Surgical Procedures. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:95–100.
4. Kilpatrick GJ. Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Front Pharmacol*. 2021;12:690875.
5. Birgenheier NM, Stuart AR, Egan TD. Soft drugs in anesthesia: remifentanyl as prototype to modern anesthetic drug development. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(4):499–505.
6. Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 2012;115(2):274–83.
7. Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2020;132(4):636–51.
8. Zhou Y, Hu P, Jiang J. Metabolite characterization of a novel sedative drug, remimazolam in human plasma and urine using ultra high-performance liquid chromatography coupled with synapt high-definition mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;137:78–83.
9. Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, Pesic M, Borkett K, Winkle P i sur. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Anaesth*. 2021;127(3):415–23.
10. Noor N, Legendre R, Cloutet A, Chitneni A, Varrassi G, Kaye AD. A comprehensive review of remimazolam for sedation. *Health Psychol Res*. 2021;9(1):24514.
11. Kops MS, Pesic M, Petersen KU, Schmalix WA, Stöhr T. Impact of concurrent remifentanyl on the sedative effects of remimazolam, midazolam and propofol in cynomolgus monkeys. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173639.
12. Zhou J, Leonowens C, Ivaturi VD, Lohmer LL, Curd L, Ossig J i sur. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for remimazolam in the induction and maintenance of general anesthesia in healthy subjects and in surgical subjects. *J Clin Anesth*. 2020;66:109899.
13. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E i sur. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(1):6–24.
14. Lee A, Shirley M. Remimazolam: A Review in Procedural Sedation. *Drugs*. 2021;81(10):1193–201.
15. Brohan J, Goudra BG. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2017;31(10):845–56.
16. Sneyd JR. Remimazolam: new beginnings or just a me-too? *Anesth Analg*. 2012;115(2):217–9.
17. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J i sur. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*. 2019;155(1):137–46.
18. Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etkorn K i sur. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):427–37.
19. Rex DK, Bhandari R, Lorch DG, Meyers M, Schippers F, Bernstein D. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):94–101.
20. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970;42(6):535–42.

