

DOI: 10.31636/prmd.v6i1.3

Мідазолам для процедурної седації у дорослих та дітей. Огляд літератури

Бабіна Ю. М., Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Анотація. Використання медикаментозної процедурної седації в амбулаторній хірургії та у відділеннях інтенсивної терапії набуло значної популярності завдяки розширенню лікувальних можливостей для лікаря і збільшенню комфорту для пацієнта. Метою даного огляду літератури є висвітлення досліджень, що повідомляють про ефективність і безпеку мідазоламу як седативного засобу у дорослих та дітей, які потребують процедурної седації.

Ключові слова: Мідазолам, процедурна седація, ВАІТ

Вступ

Седация та аналгезія є важливими компонентами в лікуванні пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії (ВАІТ) [1]. Здебільшого пацієнти у ВАІТ потребують інвазивних методів лікування (ендотрахеальної інтубації та інвазивної механічної вентиляції, постановки центральних венозних катетерів, для моніторингу та введення ліків тощо), які сприймаються як тривожні для пацієнтів. Біль є найпоширенішим спогадом пацієнтів про перебування у відділенні інтенсивної терапії [2]. Отже, седативні засоби та анальгетики є одними з найчастіше вживаних препаратів у ВАІТ.

Процедурна седация (*Procedural sedation, PS*) — це метод введення седативних або дисоціативних препаратів з або без анальгетиків для створення стану, який дозволяє пацієнту переносити неприємні про-

цедури при збереженні кардіореспіраторних функцій [3]. Окрім активного використання PS у ВАІТ, вона набула широкої популярності в амбулаторній хірургії. Перевагами амбулаторної анестезіології є зменшення економічних витрат на лікування та перебування пацієнтів, зручність для хворого, рання післяопераційна активізація, зниження ризику тромбоемболічних та інфекційно-запальних ускладнень [4–5].

На сьогодні відомо багато методик та ліків для проведення анестезіологічного забезпечення амбулаторних операцій та процедурної седації у ВАІТ, проте питання пошуку раціональної схеми для седації, оцінки її адекватності та засобів моніторингу стану пацієнта залишаються актуальними й потребують поглибленого вивчення. У даній статті пред-

ставлено огляд застосування мідазоламу при процедурній седації, при седації у ВАІТ, переваги та недоліки застосування.

Мідазолам

Фізико-хімічні властивості

Мідазолам — препарат із класу бензодіазепінів з ансіолітичними, седативними, міорелаксуючими, протисудомними та амнезійними фармакологічними властивостями, який використовується в анестезіології для PS [6–9].

Цей препарат є унікальним серед інших у цьому класі завдяки швидкому настанню ефекту та короткому терміну дії [6]. Мідазолам доступний для перорального, ректального, інтраназального, внутрішньом'язового (в/м) і внутрішньовенного (в/в) шляхів і використовується в різних медичних цілях, включаючи стоматологію, кардіохірургію та ендоскопічні процедури як препарат перед анестезією та як допоміжний засіб до місцевої анестезії [7].

Хімічна структура мідазоламу (рис. 1) відрзняється від інших бензодіазепінів: при рН4 діазепінове кільце зворотно розкривається між положеннями 4 і 5, утворюючи високорозчинну у воді стабільну похідну первинного аміну. При рН більше 4 — діазепінове кільце закривається з періодом напіввиведення приблизно 10 хвилин, що призводить до підвищення ліпофільності при фізіологічному рН [8–9]. Це явище сприяє швидкому початку дії після внутрішньовенного введення.

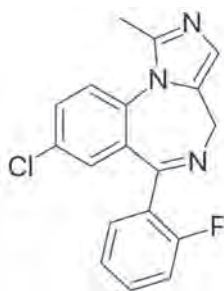


Рис. 1. Хімічна формула мідазоламу

Фармакодинаміка

Імідазольне кільце в молекулі мідазоламу надає щонайменше три важливі якості: валентність, стабільність у водних розчинах і короткий термін дії. На відміну від діазепінового кільця в інших похідних бензодіазепіну, імідазольне кільце є відносно основним,

і це дозволяє утворювати багато зв'язків з кислотами (наприклад, із соляною, малеїною або молочною кислотами), з яких, зокрема, ін'єкційний розчин соляної кислоти може використовуватися як для внутрішньовенного, так і для внутрішньом'язового введення. Водний розчин гідрохлориду (5 мг мідазоламу в 1 мл, рН 3,3) на 80–85 % складається з форми із закритим кільцем і на 15–20 % — із форми з відкритим кільцем. Коефіцієнт розподілу вільної основи мідазоламу між н-октанолом і фосфатним буфером з рН 7,5 становить близько 475, що наближається до діазепаму (580) і пояснює його ліпофільність [9]. Злите імідазольне кільце мідазоламу забезпечує підвищену стійкість до гідролізу, а метильна група в 1 положенні відповідає за дуже короткий термін дії препарату. Через швидку метаболічну інактивацію печінковими окисними ферментами цієї метильної групи короточасні фармакологічні ефекти були виявлені у всіх досліджених групах. Це явище відбувається набагато швидше, ніж окислення метиленової групи діазепінового кільця в інших бензодіазепінах [8].

Механізм дії

Дія бензодіазепінів, таких як мідазолам, опосередкована гальмівним нейромедіатором гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), який є одним із основних гальмівних нейромедіаторів у центральній нервовій системі (ЦНС). Бензодіазепіни збільшують активність ГАМК, тим самим виробляючи седативний ефект, розслабляючи скелетні м'язи, викликаючи сон, анестезію та амнезію. Бензодіазепіни зв'язуються з ділянкою бензодіазепіну на рецепторах ГАМК-А, що посилює ефекти ГАМК шляхом збільшення частоти відкриття хлоридних каналів [10]. Ці рецептори були виявлені в різних тканинах організму, включаючи серце і скелетні м'язи, хоча в основному вони присутні в центральній нервовій системі.

Фармакокінетика мідазоламу

Всмоктування мідазоламу після внутрішньом'язової ін'єкції відбувається швидко і повністю. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 30 хвилин. Абсолютна біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції становить понад 90 % [11].

Після внутрішньовенного введення мідазоламу площа під фармакокінетичною кривою “концентрація — час” (AUC) характеризується однією або двома чітко вираженими фазами розподілу. Об'єм розподілу в рівноважному стані становить 0,7–1,2 л/кг. 96–

98 % мідазоламу зв'язуються з білками плазми крові. Основна частина зв'язування білків плазми крові відбувається за рахунок альбуміну. У спинномозкову рідину мідазолам проходить повільно і в незначних кількостях [11].

Мідазолам також доступний для перорального використання у вигляді сиропу, призначається переважно в педіатрії. Мідазолам швидко всмоктується після перорального прийому та піддається значному метаболізму першого проходження у кишечнику та печінці. Мідазолам демонструє лінійну фармакокінетику між пероральними дозами від 0,25 до 1,0 мг/кг (до максимальної дози 40 мг) у вікових групах від 6 місяців до < 16 років. Абсолютна біодоступність сиропу мідазоламу у педіатричних пацієнтів становить близько 36 %, на що не впливають вік або вага дитини. Співвідношення $AUC_{0-\infty}$ α -гідроксимідазоламу та мідазоламу для пероральної дози у педіатричних пацієнтів вище, ніж для внутрішньовенної дози (0,38–0,75 проти 0,21–0,39 у віковій групі від 6 місяців до < 16 років), а $AUC_{0-\infty}$ співвідношення α -гідроксимідазоламу до мідазоламу для пероральної дози вище у дітей, ніж у дорослих (0,38–0,75 проти 0,40–0,56) [12].

Згідно з даними клінічних досліджень відомо, що у людей мідазолам повільно проходить крізь плацентарний бар'єр і потрапляє у кровотік плода. Невеликі кількості мідазоламу виявляються в грудному молоці.

Мідазолам майже повністю виводиться шляхом біотрансформації. Частка дози, що виділяється печінкою, оцінюється у 30–60 %. Мідазолам гідрокслюється ізоферментом цитохрому P4503A4, а основним метаболітом у сечі і плазмі є α -гідроксимідазолам. Концентрація α -гідроксимідазоламу в плазмі крові становить 12 % від концентрації вихідної речовини. α -гідроксимідазолам має фармакологічну активність, та лише мінімально (приблизно 10 %) обумовлює ефекти внутрішньовенно введеного мідазоламу. Дані про роль генетичного поліморфізму в окиснювальному метаболізмі мідазоламу відсутні.

У здорових добровольців період напіввиведення мідазоламу становить 1,5–2,5 години. Плазмовий кліренс складає від 300 до 500 мл/хв. Мідазолам виводиться переважно нирками (60–80 % від введеної дози) і відновлюється у вигляді глюкуроніду α -гідроксимідазоламу. Менше 1 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення α -гідроксимідазоламу становить менше 1 години [11].

При введенні мідазоламу шляхом внутрішньовенної інфузії кінетика його виведення не відрізняється від кінетики після болюсної ін'єкції [11].

Сфера застосування

Враховуючи механізм дії мідазоламу, його фармакокінетику та фармакодинаміку, а також широкий вибір шляхів введення препарату, його можна застосовувати в процедурній седації та у ВАІТ: внутрішньом'язово або внутрішньовенно для передопераційної седації/анксіолізу/амнезії; внутрішньовенно як засіб для седації/анксіолізу/амнезії перед або під час діагностичних, терапевтичних або ендоскопічних процедур, таких як бронхоскопія, гастроскопія, цистоскопія, коронарографія, катетеризація серця, онкологічні процедури, радіологічні процедури, накладання швів на розриви та інші процедури окремо або в комбінації з іншими седативними та знеболюючими препаратами; внутрішньовенно для індукції загальної анестезії, перед введенням інших анестетиків. При застосуванні в премедикацію наркотичних препаратів індукція анестезії може бути досягнута у відносно вузькому діапазоні доз і за короткий проміжок часу. Внутрішньовенне введення мідазоламу також можна використовувати як компонент внутрішньовенної седації в комбінації з інгаляційними розчинами закису азоту та кисню (збалансована анестезія); безперервна внутрішньовенна інфузія для седації інтубованих пацієнтів та пацієнтів на штучній вентиляції легенів як компонент анестезії або під час лікування в реанімації. Використовується в дитячій практиці та в геріатрії. Мідазолам показаний майже всім пацієнтам на всіх етапах анестезії: під час премедикації, індукції та підтримання анестезії. Препарат використовують при невідкладних станах з протисудомною та седативною метою [13].

Порівняння мідазоламу з діазепамом

Загалом бензодіазепіни посилюють фізіологічні гальмівні механізми, опосередковані у-аміномасляною кислотою (ГАМК) у мозку. Експериментальні дослідження за участі тварин та людей продемонстрували, що бензодіазепіни зв'язуються з рецепторами головного мозку вибірково, у стереоспецифічний спосіб. Анксіолітичний ефект цих агентів є наслідком їхньої здатності підвищувати інгібіторний нейромедіатор гліцину. Ще у 1977 році дослідники описали специфічні ділянки рецепторів бензодіазепіну;

було показано, що мідазолам має високий рівень, тобто вдвічі більшу, ніж у діазепаму, спорідненість до цих рецепторів [14].

Мідазолам викликає помірну седацию та амнезію, а також сплутаність мови при внутрішньовенному введенні [15]. Седация відбувається без пригнічення дихального рефлексу. Мідазолам викликає меншу післяопераційну сонливість, а також характеризується швидшим початком. Час відновлення після седации мідазоламом залишається предметом суперечок, але останні дослідження вказують на те, що він коротший, ніж у діазепаму [16].

Мідазоламу приписують помірну аналгетичну активність під час внутрішньовенної седации. Повідомляється, що больова реакція після місцевої анестезії та введення мідазоламу пригнічується, і цей м'який знеболювальний ефект пояснюється седативним впливом, а також можливим центральним пригніченням сприйняття болю.

Залежно від дози мідазоламу можна контролювати рівень седации та сонливості у людей. Частота і тривалість антероградної амнезії безпосередньо пов'язані з дозою мідазоламу і є більшими, ніж у діазепаму [14]. У зарубіжних дослідженнях визначення діапазону доз виявлено, що мідазолам (0,05–0,15 мг/кг внутрішньовенно) викликає спектр активності центральної нервової системи (наприклад, седативний ефект, амнезія), подібний до діазепаму (0,1–0,3 мг/кг внутрішньовенно). Однак нахил кривої "доза – відповідь мідазоламу" для седации виявився крутішим (тобто вузький діапазон терапевтичних доз).

При порівняльній оцінці їх відносних седативно-амнестичних властивостей і характеристик відновлення порівнювали середні ефективні дози двох бензодіазепінів. Встановлено, що мідазолам (0,1 мг/кг внутрішньовенно) викликає глибший седативний ефект і амнезію, ніж діазепам (0,2 мг/кг в/в) [15]. Швидкий початок дії, сон під час операції і пов'язана з ним амнезія свідчать про те, що ця форма премедикації мідазоламом є кращою, ніж при застосуванні діазепаму. Нудота і блювання виникають відносно рідше, частота тромбофлебиту значно менша, ніж при застосуванні діазепаму; його ін'єкції не супроводжуються болем і, на відміну від діазепаму, він не викликає подразнення вен загалом. Проте на відміну від діазепаму мідазолам спричиняє частіше зниження артеріального тиску та дещо більше зниження системного судинного опору [16].

Загальне сприйняття пацієнтами мідазоламу було вищим порівняно з діазепамом [14–16].

Порівняння препарату мідазолам з пропофолом та дексметомідіном для процедурної седации в амбулаторній хірургії та у ВАІТ

У медичній літературі описано велику різноманітність седативних препаратів, які можуть використовуватися інгаляційно, внутрішньовенно, перорально, ректально, інтраназально тощо [13]. На даний час поширеним методом PS є *Total intravenous anesthesia* (TIVA). Це техніка загальної анестезії, при якій вводять один або комбінацію кількох анестетиків внутрішньовенно, без використання інгаляційних агентів [17]. Методика TIVA має ряд переваг порівняно з інгаляційною анестезією. Як-от: зменшення випадків післяопераційної нудоти, екологічність для медичного персоналу, вища керованість глибиною сну, більш передбачуване та швидке відновлення, гемодинамічна стабільність, зменшення токсичного впливу на органи [17]. Для індукції анестезії нині у практиці анестезіолога є достатньо широкий арсенал анестетиків, таких як пропофол, мідазолам, тіопентал, дексметомідин, опіоїдні анальгетики. Для підтримки анестезії застосовують постійну довенну інфузію внутрішньовенних анестетиків.

В даний час комбінація бензодіазепінів і опіоїдів найчастіше використовується для седации і знеболення, особливо в ургентних умовах. Проте ця комбінація має як свої переваги, так і суттєві недоліки. Комбінація мідазоламу й кетаміну створює ідеальний анестетик, який знімає тривогу, викликає амнезію, зменшує біль і полегшує співпрацю та нерухомість пацієнта. Комбінація також забезпечує стабільність серцево-судинної системи та підтримку дихальних рефлексів у поєднанні зі швидшим відновленням та мінімальними побічними ефектами, нвж у монотерапії кетаміном [39]. Проте такі недоліки, як подовжений час дії ліків, що зумовлює затримку виписки пацієнтів після втручання; а також такі побічні дії, як можлива нудота, блювота, апное, ригідність м'язів, передумовляють подальші дослідження нових методик та комбінацій препаратів для процедурної седации [37].

Незважаючи на те, що й бензодіазепіни, і пропофол мають свої потенційні переваги та недоліки для процедурної седации, — літератури, яка безпосередньо порівнює ефективність і ускладнення обох седа-

тивних препаратів в одній популяції, мало, а зроблені висновки обмежені невеликими популяціями дослідження.

Так, згідно з науковими джерелами, комбінація пропофолу та мідазоламу має синергичний ефект [18, 19] і може мати переваги перед використанням пропофолу як монопрепарату. Таким чином, комбінований режим седації з бензодіазепінами зберігає можливість для часткової фармакологічної оборотності при застосуванні флумазенілу. Крім того, дозу пропофолу можна значно зменшити, і стає можливим точніше титрування дози з меншими болюсними дозами. Це було показано в обсерваційному дослідженні з понад 200 пацієнтами, де 59 % зниження дози пропофолу було можливим за допомогою індукції мідазоламом з подальшим титруванням пропофолу для інтервенційної ендоскопії. Значних ускладнень не спостерігалося [20]. Цей висновок було підтверджено в кількох проспективних дослідженнях, де для комбінованої седації мідазоламом/пропофолом були потрібні нижчі дози порівняно з монопрепаратом пропофолом під час діагностичної або терапевтичної ендоскопії [21].

Таким чином, ризик дозозалежних побічних ефектів, таких як пригнічення гемодинаміки та дихання або необоротна надмірна седація, може бути мінімізований, а комбінація мідазоламу/пропофолу може бути цінною альтернативою, особливо для пацієнтів літнього віку з високим ступенем супутніх захворювань [21].

Повідомляється про застосування комбінації мідазоламу та пропофолу для процедурної седації в стоматології та в педіатричній практиці для седації при діагностичних процедурах (МРТ, КТ) та в амбулаторній хірургії. Дозування препаратів для PS в педіатрії починається з 0,025–0,1 мг/кг внутрішньовенно (в/в) мідазоламу для анкіолізу з наступним болюсом 1–2 мг/кг пропофолу та інфузією пропофолу, починаючи з 5 мг/кг/год [22].

У наукових дослідженнях порівняння використання мідазоламу з пропофолом та введення пропофолу в монотерапії для індукції при малих гінекологічних і травматологічних операціях показали, що мідазолам у дозі 30 мкг/кг дійсно зменшував час до втрати свідомості; однак це зниження було невеликим (приблизно 31 секунда) і не мало клінічних наслідків [23]. В обох групах профілі настрою показали передбачувані зміни від передопераційного до післяопераційного періоду; пацієнти були менш

тривожними та продемонстрували більш позитивний вплив в групі мідазолам/пропофол [23].

Проте, крім ряду переваг комбінованого застосування пропофолу та мідазоламу, в літературі наведено дані, де описується, що в групах мідазоламу частота пацієнтів, які потребували додаткового призначення анальгетиків у ВАІТ, була більшою [23]. Окрім того, додавання додаткового препарату збільшує ймовірність лікарської реакції, підвищує вартість анестезії та створює додаткову можливість для ймовірної помилки у введенні препаратів [24].

Для PS та седації у ВАІТ широко використовують препарат дексметомідин. Згідно з офіційною інструкцією, препарат рекомендований для проведення седації від легкого до помірного ступеня у відділеннях інтенсивної терапії [13]. За даними літератури, препарат застосовують інтраназально та внутрішньовенно для процедурної седації. Дексметомідин є високоселективним агоністом альфа-2-рецептора з широким спектром фармакологічних властивостей. Завдяки дії на ділянку блакитної плями, основного норадренергічного ядра, що знаходиться у стовбурі мозку, дексметомідин виявляє седативний та знеболювальний ефект, набуваючи здатності чинити седативну дію й одночасно дозволяючи пацієнту перебувати у пробудженому та активному стані [25].

Таким чином, використання опіоїдних анальгетиків у комбінації з мідазоламом і дексметомідином забезпечує хорошу седативну дію для пацієнтів із збереженням свідомості у періопераційний період. Дексметомідин може мати певний ступінь знеболювального ефекту і таким чином може зменшити дозу опіоїдів. Згідно з даними наукових досліджень, частота брадикардії у пацієнтів у групі дексметомідину була вищою, ніж у групі мідазоламу. Проте частота випадків депресії дихання та частота марення у пацієнтів відділення інтенсивної терапії була вищою у мідазоламу [25–26].

Фармакокінетика дексметомідину у дітей віком понад 4 роки відповідає фармакокінетиці у дорослих. У дозі 0,1–0,25 мкг/кг/год дексметомідин зменшує потребу в бензодіазепінах та опіоїдах, як моноседація в дозі 0,25 мкг/кг/год зіставний із мідазоламом, а в дозі 0,5 мкг/кг/год — перевищує останній за ефективністю.

При порівнянні застосування мідазоламу та дексметомідину для седації хворих у ВАІТ перевага була на стороні дексметомідину. Так, Dasta

та ін. [27] провели дослідження загалом 366 інтубованих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, які потребували седації протягом > 24 годин, і дійшли висновку у своєму дослідженні, що седація на основі дексметомідину для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії була значно дешевшою, ніж безперервна інфузія мідазоламу. Зменшення загальних витрат на реанімацію було пояснено в першу чергу зниженням вартості ШВЛ та перебування у реанімації. Рікер та ін. [28–29] у своєму дослідженні порівнювали дексметомідин і мідазолам у пацієнтів на штучній вентиляції легень і дійшли висновку, що при порівнянних рівнях седації пацієнти, які отримували дексметомідин, були значно раніше екстубовані; у них менше розвивалось марення та відмічалось менше випадків тахікардії та гіпертензії. Найпомітнішим побічним ефектом дексметомідину була брадикардія. Середній час екстубації був на 1,9 дня коротшим, а тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії була на 1,7 дня менша у групі дексметомідину.

При виборі седативного препарату у відділенні інтенсивної терапії потрібно враховувати, якого ефекту для пацієнта потрібно досягти. Так, мідазолам, бензодіазепіновий заспокійливий засіб, що пов'язаний з такими ефектами, як заспокійливі, седативні та снодійні, антиконвульсивні, викликає розслаблення м'язів та антерограду амнезію [30]. Навпаки, дексметомідин надає такі переваги, як седативний ефект, співпраця та спілкування після пробудження, що дозволяє зменшити потребу в анальгетиках [31].

Окрім того, в анестезіологічному забезпеченні тактика седації та вибір препаратів відрізнятимуться при плановій седації та ургентних маніпуляціях. Так, при PS ургентних хворих найчастіше використовуються препарати з мінімальним впливом на гемодинаміку та економічно меншовартісні препарати, до яких на даний час відносяться такі, як опіоїдний анальгетик кетамін у поєднанні з бензодіазепінами та тіопентал натрію.

А при проведенні планових PS важливим для лікаря є комфорт та належний рівень безпеки пацієнта. В такому випадку найчастіше використовують сучасніші засоби для седації (такі як пропофол та дексметомідин) [36].

Побічні дії мідазоламу

Токсичність мідазоламу зустрічається рідко, але може виникнути при поєднанні з іншими депре-

сантами ЦНС, такими як алкоголь, опіоїди та інші трициклічні антидепресанти. Ризик підвищується при внутрішньовенному введенні та в осіб літнього віку з хронічними захворюваннями легень. При передозуванні можуть виникати атаксія, ністагм, гіпотензія, невиразне мовлення, порушення координації рухів, кома та смерть. Також можуть спостерігатися порушення рефлексів, порушення рівноваги й запаморочення, дизартрія та вазомоторний колапс.

Флумазеніл є антидотом мідазоламової токсичності [30–32].

Схеми дозування мідазоламу

Мідазолам входить до Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (Затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333). Форма випуску: розчин оромукозний: 5 мг/мл; 10 мг/мл; ін'єкційні форми: 1 мг/мл; 5 мг/мл; 10 мг/мл.

Препарат потребує індивідуального режиму дозування.

Рекомендована доза препарату з метою премедикації для дорослих пацієнтів менше 60 років становить 0,07–0,08 мг/кг в/м і вводиться приблизно за 1 год до хірургічного втручання. Дозу потрібно знижувати для пацієнтів з коморбідними захворюваннями: з хронічними обструктивними захворюваннями легень, пацієнтам старше 60 років і для пацієнтів, які одночасно приймають опіоїдні препарати або інші депресанти ЦНС. При в/м застосуванні варто вводити глибоко у м'яз; якщо препарат застосовується з метою премедикації перед проведенням оперативних втручань під місцевою анестезією, звичайна доза становить 2,5–5 мг.

У разі в/в застосування для седації із збереженням свідомості дозу варто індивідуалізувати і титрувати; для підтримання бажаного рівня седації можна збільшувати дозу на 25 % щодо тієї дози, яка використовувалася для першого досягнення седативного результату, але тільки шляхом повільного титрування, особливо у хворих похилого віку або ослаблених пацієнтів [32].

За відсутності премедикації дорослому пацієнту молодше 55 років для індукції анестезії потрібна початкова доза 0,3–0,35 мг/кг, яка повинна вводитися за 20–30 секунд (період очікування ефекту 2 хв); якщо необхідно, можна додатково ввести дозу, яка може становити до 25 % від початкової; у резистент-

них випадках для введення в анестезію може знадобитися до 0,6 мг/кг, але такі великі дози можуть пролонгувати відновлення.

Пацієнтам без премедикації старше 55 років рекомендована початкова доза для таких хворих становить 0,3 мг/кг; пацієнти без премедикації з тяжкою системною хворобою або іншою супутньою патологією звичайно потребують менших доз препарату для індукції в анестезію; початкової дози 0,2–0,25 мг/кг зазвичай достатньо; у деяких випадках може вистачити 0,15 мг/кг; якщо пацієнт приймав седативні або наркотичні препарати, діапазон рекомендованих доз становить 0,15–0,35 мг/кг; дорослим до 55 років дози 0,25 мг/кг, що вводиться за 20–30 сек із наступним очікуванням ефекту ще 2 хв, звичайно буде достатньо; початкова доза 0,2 мг/кг рекомендується для хірургічних пацієнтів старше 55 років [32].

У педіатричній практиці дози повинні розраховуватися на основі мг/кг. Для дітей віком від 6 місяців до 5 років початкова доза становить 0,05–0,1 мг/кг. Для досягнення бажаної кінцевої точки може знадобитися повільне титрування загальної дози до 0,6 мг/кг. Для дітей віком від 6 до 12 років початкова доза становить 0,025–0,05 мг/кг із загальною дозою до 0,4 мг/кг для досягнення бажаного седативного ефекту [33].

Мідазолам є найчастіше використовуваним препаратом для премедикації у дітей. Було показано, що він ефективніший, ніж присутність батьків або плацебо, у зниженні тривоги та покращенні комплаєнсу під час індукції анестезії [34]. З метою премедикації у дітей використовують мідазолам пероральний за 30 хв. перед процедурою в дозі 0,5–0,75 мг/кг [35].

Висновки

Отже, на основі даних огляду літератури можна виділити основні переваги мідазоламу: розчинність у воді, швидкий початок дії та короткочасна дія, підвищує ефективність ввідного наркозу, протисудомна дія, викликає міорелаксацію та антероградну амнезію, володіє відносно високим профілем безпеки, оборотною дією, має різноманітні шляхи введення. Враховуючи його основні переваги, широко використовується в педіатричній практиці. Поеднується з опіоїдними анальгетиками (кетамін, фентаніл) та іншими седативними препаратами (пропофол).

Незважаючи на широкий арсенал препаратів для процедурної седації, мідазолам залишається безпечним і ефективним засобом для седації у відділенні невідкладної допомоги та анестезіології, з точки зору надійності, аналгезії та задоволеності пацієнтів і клініцистів. Більше того, у рамках цього огляду мідазолам, дексметомідин та пропофол мають схожий профіль безпеки серцево-респіраторної системи. У поєднанні з пропофолом та в монотерапії, мідазолам досі залишається хорошою альтернативою для процедурної седації.

References

1. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, Riker R, Takala J. Intensive care sedation: the past, present and the future. *Critical Care* [Internet]. 2013;17(3):322. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc12679>
2. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. *Am J Crit Care* [Internet]. 2000 Jan;9(1):20-7. PMID: 10631387. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631387/>
3. Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, Jagoda AS, Charles R, Marette BE, et al. Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. 2005 Feb;45(2):177–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.11.002>
4. Wilmore DW. Recent advances: Management of patients in fast track surgery. *BMJ* [Internet]. 2001 Feb 24;322(7284):473–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7284.473>
5. Maessen JMC, Dejong CHC, Kessels AGH, von Meyenfeldt MF, Enhanced recovery after surgery (ERAS) Group. Length of Stay: An Inappropriate Readout of the Success of Enhanced Recovery Programs. *World Journal of Surgery* [Internet]. 2008 Jan 29;32(6):971–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-007-9404-9>
6. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: A review of therapeutic uses and toxicity. *The Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 1997 May;15(3):357–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679\(97\)00022-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0736-4679(97)00022-x)
7. Wheless JW. A critical evaluation of midazolam nasal spray for the treatment of patients with seizure clusters. *Expert Review of Neurotherapeutics* [Internet]. 2021 Mar 12;21(11):1195–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2021.1890033>
8. Zhou S, Zhu J, Sun X, Xie L, Zhao Y, Ding S, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Midazolam Gel After Rectal Administration in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. 2023 Jun;43(6):421–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-023-01276-5>
9. Berg AK, Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 Jun;71:51–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.023>

10. Midazolam Injection, USP. FDA [Internet]. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208878Orig1s000lbl.pdf
11. Midazolam. Compendium of medicines [Internet]. [Cite 24 Jun 2023]. Available from: <https://compendium.com.ua/uk>. [In Ukrainian].
12. Flores-Pérez C, Moreno-Rocha LA, Chávez-Pacheco JL, Noguez-Méndez NA, Flores-Pérez J, Alcántara-Morales ME, et al. Sedation level with midazolam: A pediatric surgery approach. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2022 Jul;30(7):906–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2022.05.002>
13. Cherniy V, Kolhanova K, Paykush V, Vasylieva I. An overview of clinical practice guidelines for outpatient sedation [Ohlyad suchasnykh klinichnykh nastanov iz ambulatornoï sedatsiyi]. *Emergency Medicine* [Internet]. 2018 Dec. 27;(8.95):19–30. Available from: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.95.2018.155151> [In Ukrainian].
14. Midtling JI. Midazolam: a new drug for intravenous sedation. *Anesthesia progress*. 1987 May-Jun;34(3):87–9. PMID: 3318566
15. Martinez JL, Sutters KA, Waite S, Davis J, Medina E, Montano N, et al. A Comparison of Oral Diazepam Versus Midazolam, Administered With Intravenous Meperidine, as Premedication to Sedation for Pediatric Endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. [Internet]. 2002 Jul;35(1):51–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200207000-00012>
16. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 May 20;2018(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009491.pub2>
17. Campbell L, Engbers FH, Kenny GN. Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia*. 2001;3(3):109–19.
18. Adachi YU, Watanabe K, Higuchi H, Satoh T. A small dose of midazolam decreases the time to achieve hypnosis without delaying emergence during short-term propofol anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. 2001 Jun;13(4):277–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0952-8180\(01\)00265-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0952-8180(01)00265-3)
19. Paspatis GA, Manolaraki M, Xirouchakis G, Papanikolaou N, Chlouverakis G, Gritzali A. Synergistic sedation with midazolam and propofol versus midazolam and pethidine in colonoscopies: a prospective, randomized study. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2002 Aug;97(8):1963–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05908.x>
20. Cordruwisch W, Doroschko M, Wurbs D. Deep sedation in gastrointestinal endoscopic interventions: safety and reliability of a combination of midazolam and propofol. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2000 May 19;125(20):619–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11256044/>
21. Kerker A, Hardt C, Schlieff H-E, Dumoulin FL. Combined sedation with midazolam/propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2010 Jan 27;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-10-11>
22. Sebe A, Yilmaz HL, Koseoglu Z, Ay MO, Gulen M. Comparison of Midazolam and Propofol for Sedation in Pediatric Diagnostic Imaging Studies. *Postgraduate Medicine* [Internet]. 2014 May;126(3):225–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2014.05.2770>
23. Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E, Orser BA. The Effects of Midazolam on Propofol-Induced Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 1997 Sep;85(3):553–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00005339-199709000-00013>
24. Gu J, Yang T, Kuang Y, Huang H, Kong B, Shu H, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: A meta-analysis. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2014 Apr;29(2):287–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.021>
25. Kumar V, Tripathi M, Kalashetty M, Malviya D, Bais P, Sanjeev O. Comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in mechanically ventilated patients guided by bispectral index and sedation-agitation scale. *Anesthesia: Essays and Researches* [Internet]. 2017;11(4):828. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/aer.aer_48_17
26. Gurudatt C. Sedation in intensive care unit patients: Assessment and awareness. *Indian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2011;55(6):553. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.90607>
27. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2010 Feb;38(2):497–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181bc81c9>
28. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Critical Care Medicine* [Internet]. 1999 Jul;27(7):1325–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199907000-00022>
29. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 4;301(5):489–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.56>
30. Swart EL, Zuideveld KP, De Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RMJ. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2004 Feb;57(2):135–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01957.x>
31. Ma C. Effect of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients with severe diseases. *Chin J Geriatr* [Internet]. 2015;34:141–3. Available from: http://caod.oriprobe.com/articles/44404148/Effect_of_dexmedetomidine_on_postoperative_delirium_in_elderly_patient.htm
32. Ministry of Health of Ukraine. Order № 173 17 Mar 2009 On the approval of the Formula Guide for the use of medicinal products in anesthesiology and resuscitation [Pro zatverdzhennya Formulyarnoho dovidnyka iz vykorystannya likars'kykh zasobiv u anesteziolohiyi ta reanimatolohiyi]. [In Ukrainian]
33. Blumer JL. Clinical Pharmacology of Midazolam in Infants and Children. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 1998;35(1):37–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199835010-00003>

34. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yuen MK. A Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Pre-medication in Pediatric Anesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2008 Jun;106(6):1715–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e31816c8929>
35. Bergendahl HTG, Lonnqvist PA, Eksborg S, Ruthstrom E, Nordenberg L, Zetterqvist H, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adeno-tonsillectomy: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. 2004 Nov;48(10):1292–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00525.x>
36. Pylypenko MM, Mykhaylov BV. Justification for the combined use of propofol and dexmedetomidine in elective procedural sedation (literature review and personal experience [Pere-dumovy dlya poyednannya propofolu ta deksmedetomidynu pry planovykh protsedurnykh sedatsiyakh (ohlyad literatury ta opysannya vlasnoho dosvidu)]. *Pain, Anaesthesia & Intensive care* [Internet]. 2021;3(96):9–27. Available from: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(96\).2021.242135](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(96).2021.242135)
37. Nashibi M, Mottaghi K, Faraji M, Delavari A, Taghipour H, Amiri M. Comparison of Analgesic and Sedative Effects of Ketamine-Propofol (Ketofol) and Fentanyl-Midazolam (Fentazolam) Combinations in Outpatient Orthopedic Procedures. *Trauma Monthly* [Internet]. 2016 Nov 27;inpress(inpress). Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/trauma-mon.41315>
38. Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine With and Without Midazolam for Emergency Department Sedation in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. 2011 Feb;57(2):109–114.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.09.010>
39. Jeffries M, Bender C. Non-IV Sedation And the MKO Melt. In: *Ophthalmic Anesthesia Society 32nd Annual Scientific Meeting*; September 29, 2018; Chicago, IL. Available from: <https://eyeanesthesia.org/2018-Program>.

Midazolam for procedural sedation in adults and children. Literature review

Babina Yu. M., Dmitriev D. V., Nazarchuk O. A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. The use of medicated procedural sedation in ambulatory surgery and in intensive care units has become popular due to increased treatment options for the doctor and increased comfort for the patient. The purpose of this literature review is to highlight studies **reporting the efficacy and safety of midazolam as a sedative in adults and children for procedural sedation.**

Key words: Midazolam, procedural sedation, ICU