

А.Е. Александров, А.Э. Добровольский, М.С. Рябцев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование мидазолама в педиатрической практике

ДАННЫЙ ОБЗОР ПОСВЯЩЕН ПРОБЛЕМЕ НЕПРИЯТНЫХ ЭМОЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРОВ. У ДЕТЕЙ ПОСТУПЛЕНИЕ В СТАЦИОНАР СОПРОВОЖДАЕТСЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ ВЛИЯНИЯ АДРЕНАЛОВОГО ЗВЕНА СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ, ЧТО НА ФОНЕ ЧРЕЗМЕРНЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПСИХИЧЕСКИХ ИЛИ ПРИСОЕДИНИВШИХСЯ БОЛЕВЫХ НАГРУЗКАХ, МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ИСТОЩЕНИЮ ЕЕ РЕЗЕРВОВ. ДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ИСПЫТЫВАЮТ СТРАХ ПЕРЕД ПРЕДСТОЯЩИМ ЛЕЧЕНИЕМ И ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ МАНИПУЛЯЦИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, СТРЕСС, СЕДАЦИЯ, БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ.**Контактная информация:**

Александров Андрей Евгеньевич,
доктор медицинских наук,
заведующий отделением анестезиологии
и реанимации Научного центра здоровья
детей РАМН

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 935-64-25

Статья поступила 06.04.2007 г.,
принята к печати 09.08.2007 г.

102

Эмоции страха занимают у детей особое место и могут проявляться достаточно бурно, в некоторых случаях — непредсказуемо, что формирует крайне негативную психоэмоциональную реакцию на проведение каких-либо манипуляций [1, 2]. Страх может быть вызван различными причинами (в том числе социальными фобиями и недоверием к медицинскому персоналу) и часто является отражением общих психологических проблем пациента. Для предотвращения таких реакций необходимо создать адекватный седативный фон и тем самым снизить психоэмоциональную составляющую в период ожидания лечения [3]. С этой целью применяется медикаментозное и психологическое воздействие. В настоящее время внедряются новые методики лечения, основанные на познавательной реструктуризации ситуации и релаксации; осуществляется повышенный контроль над пациентом, используются методы, фокусирующие внимание. Также разработаны эффективные лечебные программы, основанные на систематическом снижении чувствительности, позволяющие снять страх перед лечебными манипуляциями и исследованиями у большинства пациентов и повысить эффективность лечения. Необходимость использования седации или общей анестезии (если для отвлечения внимания использование психотерапии, видеосистем или музыки не помогает) диктуется наличием у пациента страха, физических или психических отклонений, или просто неспособностью сидеть неподвижно даже в течение короткого периода времени. В настоящее время под термином «седация» понимается такое фармакологически контролируемое состояние депрессии сознания, при котором обеспечиваются полное сохранение защитных рефлексов и поддержание проходимости дыхательных путей, равно как и способность отвечать на вербальные команды самостоятельно или при стимуляции [4]. Традиционно ее проводят больному, которому предстоит хирургическое вмешательство, хотя необходимость в ней возникает и при многих других лечебных манипуляциях. Нередко пациенты, испытывающие страх, после лечения отмечают, что боль во время лечения была меньше ожидаемой. Седация у детей часто необходима при проведении различных даже не болезненных вмешательств. В таких случаях есть необходимость использо-

A.Ye. Aleksandrov, A.E. Dobrovolsky, M.S. Riabtsev

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Midazolam in pediatric practices

THE PRESENT OVERVIEW IS DEDICATED TO THE ISSUE OF THE UNPLEASANT EMOTIONS AMONG THE PATIENTS OF THE PEDIATRIC IN-PATIENT DEPARTMENTS. AMONG THE CHILDREN, THE ADMISSION TO THE IN-PATIENT DEPARTMENT IS ACCOMPANIED WITH THE RELATIVE EFFECTS PREDOMINANCE OF THE ADRENAL LINK OF THE SYMPATHOADRENAL SYSTEM, WHICH MAY LEAD TO THEIR DEPLETION AGAINST THE BACKGROUND OF THE RAPID DECREASE OF THEIR RESERVES IF ACCOMPANIED WITH THE EXCESSIVE EMOTIONAL AND PSYCHIC OR ATTACHED PAINFUL LOADS. THE AUTHORS GIVE RECOMMENDATIONS AS TO THE USE OF THE BENZODIAZEPINES AMONG CHILDREN, WHO ARE FRIGHTENED ABOUT THE TREATMENT AND DIAGNOSTIC MANIPULATIONS TO COME.

KEY WORDS: CHILDREN, STRESS, SEDATION, BENZODIAZEPINES.

вать мощные седативно-гипнотические препараты, что требует создания специальной анестезиологической службы, обеспеченной соответствующим оборудованием и помещением. Очень важен вопрос подбора лекарственных препаратов, используемых для седации, анальгезии и иммобилизации. Они должны обеспечить безопасность, легкость введения в организм, предсказуемые начало и длительность эффекта, обратимость действия, не должны оказывать побочных эффектов и проявлений остаточной психологической и кардиоваскулярной депрессии при завершении лечения, а так же быть приятными для пациента [5].

Из всех предлагаемых препаратов для седации у детей особого внимания заслуживают транквилизаторы бензодиазепинового ряда, в частности, препарат последнего поколения — мидазолам (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) [6–9]. Бензодиазепины по сравнению с другими фармакологическими группами не только обеспечивают оптимальный уровень седации и безопасность пациентов, но и являются препаратами, непосредственно воздействующими на стресслимитирующую систему (ГАМК-ергические синапсы). Не вызывает сомнения тот факт, что современные анксиолитики, влияющие на эту точку приложения при стрессе и имеющие короткий период выведения, — это препараты выбора для седации как самостоятельно, так и в комбинации с другими фармакологическими средствами [10, 11]. Кроме того, поскольку бензодиазепины уменьшают тревогу и ослабляют стресс, они могут устранить основные причины бессонницы накануне как хирургических вмешательств, так и других лечебных манипуляций, способных вызвать стресс у пациентов. Они практически не влияют на физиологическую структуру сна, а их терапевтический индекс высок.

Мидазолам, по сравнению с остальными бензодиазепинами, имеет самый короткий период полувыведения — от 1,5 до 2,5 ч, а вследствие этого — относительно непродолжительный клинический эффект, которым легко управлять. В фармакологическом отношении мидазолам обладает классическими свойствами бензодиазепинов: анксиолитическим, седативно-снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным. Введение постепенно возрастающих доз позволяет достичь необходимой степени угнетения сознания — от легкой седации с анксиолитическим эффектом вплоть до глубокого сна, что позволяет использовать данный препарат в различных клинических ситуациях.

После быстрого внутривенного введения концентрация мидазолама в плазме в первые 15 мин падает до 10–20% от исходной. Эффект мидазолама начинает проявляться при концентрациях его в плазме выше 40 нг/мл. При концентрациях выше 80 нг/мл, развивается выраженная седация, при превышении концентрации 100 нг/мл пациент в большинстве случаев засыпает. Основной метаболит в плазме — 1-гидроксиметилмидазолам, в пределах 24 ч 60–80% его выводится в виде глюкуронида с мочой. Общий плазменный клиренс равен 300–400 мл в минуту.

По данным L. Saarinväara et al. мидазолам в дозе 0,4–0,6 мг/кг массы тела недостаточен для седации у детей младше пяти лет, в связи с чем ряд авторов у детей данной возрастной группы рекомендует применять препарат в дозе 0,75 мг/кг массы тела, которая дает максимальный анксиолитический эффект [9, 12, 13]. Прове-

**Вовремя
уснул!**

**Вовремя
проснулся!**

**Коротко-
действующий
гипнотик**

**Уникальный
антагонист
бензодиазепинов**



Дормикум
МИДАЗОЛАМ

АНЕКСАТ
ФЛУМАЗЕНИЛ

Roche

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
(Швейцария)
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

денные исследования, показали, что безопасной и эффективной дозой препарата у детей в возрасте старше 6 лет является 0,5 мг/кг массы тела [7]. При этом ребенка можно забрать для проведения процедуры через 10 мин после введения мидазолама [14]. У детей в возрасте старше 12 лет достаточно применения препарата в дозе 0,3 мг/кг для достижения хорошего анксиолитического эффекта. Во всех методиках доза мидазолама не превышала 15 мг.

После внутримышечной инъекции концентрация мидазолама в плазме крови через 1,5 ч практически такая же, как после внутривенного введения. Всасывание из мышечной ткани быстрое и полное. Период полувсасывания составляет около 10 мин, через 20 мин после внутримышечной инъекции три четверти введенной дозы уже всасываются. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются примерно в пределах 20 мин. Биодоступность составляет 90%. Показатели плазменного клиренса практически такие же, как после внутривенного введения. Через 2–3 ч действие препарата заканчивается, а концентрация в плазме падает до уровня ниже 100 нг/мл.

По литературным данным, с физиологической точки зрения, введение через рот является наименее инвазивным методом и, к сожалению, менее всего распространенным в повседневной практике. После перорального введения мидазолам быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 9–29 мин после введения. Биодоступность мидазолама составляет порядка 50%, что связано с эффектом «первого пассажа» через печень, который требует увеличения дозы препарата [15].

В связи с тем, что в Россию не поступают пероральные формы препарата, а он, в свою очередь, имеет горький вкус, возможно применение раствора мидазолама вместе с улучшающим вкус раствором следующего состава: сахарина натриевой соли 2 г, перечной мяты 0,15 г, растворенных в 3 г 70%-го раствора этанола, дистиллированной воды до 400 г. При этом, содержимое десяти ампул мидазолама (15 мг в 3 мл) доводят до 90 мл улучшающим вкус раствором. 1 мл этого раствора содержит 1,667 мг мидазолама; 0,6 мл раствора содержит 1 мг мидазолама [15].

Данная микстура остается физически стабильной в течение 14 дней, имеет pH 3,7 и опалесцирующий вид. При использовании для седации объемов, не превышающих 10 мл, риск аспирации не увеличивается [16].

Раствор мидазолама в ампулах так же хорошо действует при ректальном введении в виде микроклизм. Средний период полувыведения сопоставим с таковым после перорального назначения [17]. Биодоступность мидазолама после ректального введения сходна с биодоступностью препарата после приема внутрь (около 50%), что позволяет предположить аналогичный эффект «первого пассажа» через печень. Такого рода эффект можно объяснить тем, что всасывание происходит через верхние вены прямой кишки, которые соединяются с портальной системой кровообращения.

Одним из вариантов использования мидазолама является интраназальное введение, благодаря быстрому предсказуемому наступлению эффекта и неинвазивности процедуры [11, 12, 18]. Однако, по некоторым сообщениям это сопровождается более выраженным беспокойством ребенка, и не имеет преимуществ по сравнению с пероральным применением [19].

Мидазолам метаболизируется в печени (гидроксилирование и последующая глюкоронизация), которая тем самым выводит его из плазмы крови. При тяжелых заболеваниях печени, в частности при циррозе, нарушается печеночный кровоток и функции ферментных систем, что нарушает кинетику и метаболизм лекарственных препаратов. Касается это и мидазолама, период полувыведения которого увеличивается, а клиренс достоверно снижается. В отношении фармакодинамики это означает, что эффект мидазолама, особенно седативный, усиливается и удлиняется. Поэтому при назначении его больным с хроническим поражением печени необходимо уменьшать дозу препарата.

При хронической почечной недостаточности (ХПН) достоверно увеличивается объем распределения и клиренс мидазолама, главным образом, за счет изменения в связывании с белками. Это означает, что доля несвязанного препарата в плазме крови повышается и, соответственно, чувствительность к нему так же увеличивается. Поэтому у данной группы пациентов дозу препарата необходимо титровать. Метаболизм мидазолама при ХПН не страдает.

Этот препарат может использоваться не только в плане подготовки пациентов к хирургическому вмешательству, но и при подготовке и проведении различных лечебно-диагностических процедур (смотровые цистоскопии, эндоскопические исследования, КТ, МРТ, ЭКГ и т.д.).

Таким образом, мидазолам (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) обладает минимумом побочных эффектов, широким терапевтическим интервалом, и может вводиться разными путями, что делает возможным его широкое применение в педиатрической практике.

Нами была проведена оценка седации после назначения мидазолама перед диагностическими исследованиями (бронхо-, гастро-, колоноскопии). Исследование проводилось у 119 пациентов (92 мальчика и 27 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет. Проводилось внутримышечное введение М-холинолитика (атропина) и транквилизатора (мидазолам) за 30–40 мин до начала исследования. Доза мидазолама зависела от возраста и составляла у детей в возрасте младше 5 лет 0,75 мг/кг массы тела. Детям в возрасте 5–10 лет мидазолам применяли в дозе 0,5 мг/кг массы тела, детям в возрасте старше 10 лет — 0,3 мг/кг массы тела. Доза мидазолама во всех случаях не превышала 15 мг. Не менее чем за 40 мин до проведения седации проводилась обработка места инъекции анестезирующим кремом EMLA.

Дети в возрасте до 6 лет обычно не испытывают страха перед исследованием, если конечно у них не было предварительного неприятного опыта, но крайне негативно относятся к разлучению с родителями и к чужой обстановке с незнакомыми людьми. Для коррекции этих негативных явлений и был включен в премедикацию мидазолам. Все инвазивные диагностические исследования (бронхо-, гастро-, колоноскопия) в данной возрастной группе проводились под общим наркозом.

Через 15–20 мин после введения седативных препаратов дети становились вялыми, апатичными и обычно не проявляли негативных эмоций при разлучении их с родителями. В 1 (0,8%) случае ребенок расплакался во время транспортировки в диагностический кабинет, но достаточно быстро успокоился при отвлечении его внимания от происходящего.

По результатам нашего исследования 91% опрошенных 6–17 лет испытывают тревогу перед диагностическими исследованиями, у 59% от общего числа пациентов тревога была клинически выражена. Эти данные свидетельствуют о том, что детям этой возрастной группы желательно назначать седативные препараты перед диагностическими исследованиями и манипуляциями.

Через 15–20 мин после введения мидазолама отмечалась седация на достаточном уровне для начала проведения общей анестезии, не отмечалось отрицательных эмоциональных реакций. Дети при поддержке могли самостоятельно дойти до кабинета, где проводились исследования, выполняли команды во время процедуры. После исследования пациенты с помощью медицинского персонала могли дойти до палаты наблюдения, где находились под наблюдением около 1 ч, затем переводились в профильное отделение. При опросе детей на следующий день 67% из них не могли вспомнить и описать проведенную диагностическую процедуру, что подтверждает хороший анксиолитический эффект и согласуется с данными литературы [8, 13, 14].

В 16,8% случаев (20 пациентов) дети засыпали, но сон обычно был не глубокий и при торможении дети просыпались, данное состояние расценивалось нами как избыточная седация. В 5% случаях (6 пациентов) сон был глубокий, и его продолжительность была более 40 мин, что потребовало введения антидота бензодиазепинов флумазенила (Анексат) в дозе 0,1–0,2 мг после проведения исследования. Каких-либо других побочных эффектов (нарушения дыхания, сердечной деятельности, десатурации и т.д.) в нашем исследовании зафиксировано не было.

Таким образом, применение мидазолама (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) при подготовке детей к проведению различных диагностических процедур позволяет достигнуть комфортных психологических условий для пациентов. Благодаря использованию этого препарата 2/3 больных не имели неприятных воспоминаний о проведенных исследованиях.

Детям перед различными диагностическими исследованиями необходимо назначать седативные препараты для предотвращения развития стрессорных реакций.

Мидазолам является препаратом с легко управляемым действием, который обладает минимальными побочными эффектами. В фармакологическом отношении мидазолам обладает классическими свойствами бензодиазепинов: анксиолитическим, седативно-снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным. Введение постепенно возрастающих доз позволяет достичь необходимой степени угнетения сознания — от легкой седации с анксиолитическим эффектом вплоть до глубокого сна, что позволяет использовать данный препарат в различных клинических ситуациях.

Доза мидазолама должна зависеть от возраста и составлять у детей в возрасте младше 5 лет 0,75 мг/кг, у детей в возрасте 5–10 лет — 0,5 мг/кг, у детей в возрасте старше 10 лет — 0,3 мг/кг массы тела. Возможно, требуется коррекция дозы препарата в зависимости от типа нервной системы. Этот аспект применения мидазолама нуждается в дополнительном исследовании. Доза мидазолама во всех случаях не должна превышать 15 мг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондратьев А.Н., Никитин А.А. Седация с сохраненным сознанием при диагностических и лечебных процедурах // Вестник интенсивной терапии. Приложение. — 1988. — С. 14–18.
2. Срыбник А.Д., Евтюхин А.И., Азорова В.И. Анестезиологическое обеспечение в амбулаторной стоматологической практике // Анестезиология и реаниматология. — 1988. — № 2. — 60 с.
3. Smith I., White P.F. Anesthesia for day case surgery // Current Anaesthesia and Critical Care. — 1992. — V. 3. — P. 77–83.
4. Miller R.D. Anaesthesia // Churchill Livingstone, 2005. — 340 p.
5. Cohen M.M., Cameron C.B., Dunkan P.J. Pediatric anesthesia, morbidity and mortality in the perioperative period // Anaesth. Analg. — 1990. — V. 70 — P. 160–167.
6. Бадзило-Ягелло Х., Магера П. Избранные аспекты практической фармакотерапии боли // Новости фармации и медицины. — 1993. — № 3. — С. 75–78.
7. Острейков И.Ф., Пивоваров С.А., Миленин В.В. и др. Пероральная премедикация мидазоламом у детей в однодневном хирургическом стационаре // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — № 3. — С. 12–14.
8. Lindgren L., Saarivaara L., Klemola V. Comparison of oral triclofos, diazepam and flunitrazepam as premedications in children undergoing otolaryngological surgery // Br. J. Anaesthesiology. — 1980. — V. 52. — P. 283–290.
9. Saarivaara L., Lindgren L., Himberg J. Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedications in children undergoing otolaryngological surgery // Br. J. Anaesth. — 1988. — V. 61. — P. 390–396.
10. Litman R.S. Conscious sedation with remifentanyl and midazolam during brief painful procedures in children // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 1999. — V. 153, № 10. — P. 1085–1088.
11. Ljungman G., Kreuger A., Andreasson S. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 1. — P. 73–78.
12. Karl H.W., Keifer A.T., Rosenberger J.L. et al. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients // Anesthesiology. — 1992. — V. 76. — P. 209–215.
13. Riva J., Lejbusiewicz G., Papa M. et al. Oral premedication with midazolam in paediatric anaesthesia. Effects on sedation and gastric contents // Paediatric Anaesthesia. — 1997. — V. 7. — P. 191–196.
14. Levine M.F., Spahr-Schopfer L.A., Hartley E. et al. Oral midazolam premedication in children: the minimum time interval for separation from parents // Can. J. Anaesth. — 1993. — V. 40. — P. 726–729.
15. Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии. Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. // Универсум Публишинг, 1988. — 99 с.
16. Morton N.S. Practical pediatric day case anesthesia and analgesia // Oxford: Bios Scientific Publishers. — 1997. — 148 p.
17. Burkhardt U., Wild L., Vetter B., Olthoff D. Modulation der Strebantwort bei Kindern Während der präoperativen Vorbereitung // Anesthesist — 1997. — V. 46. — P. 850–855.
18. Davis P.J., Tome J.A., McGowan F.X. Jr. et al. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times // Anesthesiology. — 1995. — V. 82. — P. 2–5.
19. Karl H.W., Rosenberger J.L., Larach M.G., Ruffle J.M. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes // Anesthesiology. — 1993. — V. 78. — P. 885–891.