

# میدازولام و تجربیات کاربرد آن برای شروع بیهوشی در ۱۰۰ بیمار

دکتر فهیمه فرخ‌نیا، دانشیار گروه بیهوشی انستیتو سرطان بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## *Midazolam and Its Use in 100 Patients for Induction of Anesthesia*

### SUMMARY

Midazolam (Dormicum) is a benzodiazepine in general anesthesia. Midazolam is very suitable for premedication, induction, and maintenance pronounced anxiolytic action, sedation and amnesia, rapid onset of the action, virtually no impairment of cardiovascular or respiratory parameters in therapeutic doses, short duration of action, and excellent local tolerance are among its most important effects. The rate of midazolam in intravenous anesthesia has been highly confirmed. The required dose for the induction is between 0.15 and 0.6 mg/Kg, depending on the intervention, patient status (age and condition of his/her health) and premedication.

### خلاصه

میدازولام داروی بسیار خوب و بدون ایجاد عوارض جانبی و روانی است. در کبید متابولیزه شده و متابولیت آن ایجاد عارضه نمی‌کند. بیمارانی که با این دارو بیهوش شده‌اند، در طول عمل و روز بعد از آن حال عمومی بسیار خوبی داشته‌اند. اینجانب از مصرف این دارو در بیماران سرطانی که اغلب دچار اختلال فیزیولوژیکی به علت وجود بیماری در بدن هستند، و بیشتر بعلت

سن بالاتر از چهل سال مبتلا به عوارض قلبی - عروقی و ریوی می‌باشند، بسیار راضی بوده‌ام و نتایج کار از نظر من و به‌ویژه بیماران بسیار رضایتبخش بوده‌است.

### مقدمه

میدازولام (Midazolam) یا دورمیکوم (Dormicum) داروی خواب‌آور غیرباربیتوراتی از گروه بنزودیازپین‌ها است که در سال ۱۹۷۲ ساخته شد و امروزه در اکثر کشورهای جهان از آن

هم بعلت نوع عمل و خونریزی شدید بوده است. تنها در یک مورد فشار خون بیمار به حدود ۷۰ میلی‌متر جیوه سقوط کرد که در تمام طول عمل در این حد باقی ماند و جراح از این کاهش فشار خون بیمار راضی بود.

در پایان عمل، با تجویز آنتاگونیست آن یعنی بطور متوسط ۱-۳ سی‌سی یا ۰/۱-۰/۳ میلی‌گرم Flumazenil بیماران هوشیاری کامل خود را بدست آورده و به سئوال‌ات در کمال هوشیاری پاسخ دادند و بدون انتقال به اتاق ریکاوری به بخش مربوطه منتقل شدند. پس از خاتمه عمل جراحی و انتقال به بخش، برای یک ساعت، شش ساعت و یک روز بعد از عمل بیماران ویزیت شدند که حال آنها بسیار خوب و نه تنها خاطره ناخوشایندی از بیهوشی و اطاف عمل نداشتند، بلکه بسیار هم راضی بودند.

در بیمارانی که مصرف تیوپنتون خطرناک بنظر می‌رسد مصرف این دارو بسیار مطمئن و بدون ایجاد عارضه بوده (۳)، باعث تغییر فشارخون، کاهش بازده قلب و یا دیرسیون قلب نمی‌گردد. نکته مهمی که ضمن کاربرد این دارو متوجه آن گردیدیم، بهبودی وضعیت ضربان قلب بیمارانی بود که اختلالات شدید ریتم قلب داشتند و الکتروکاردیوگرام بیمارانی که قبل از بیهوشی اختلال شدیدی نشان می‌داد و حین بیهوشی و بعد از آن تقریباً به حد طبیعی رسیده بود که در صورت مصرف تیوپنتون شاید باعث ایست قلبی می‌شد. گرچه تیوپنتون راسالهای زیادی است که بعنوان داروی خواب‌آور در شروع بیهوشی مصرف کرده‌اند و هم‌اکنون اینجانب نیز استفاده می‌کنم ولی در مقایسه، میدازولام داروی کم خطر تر و قابل مصرف در تمام بیماران در سنین مختلف و با ناراحتیهای گوناگون می‌باشد.

نتایج کار در ۱۰۰ مورد بیمار بوسیله شرکت Roche سوئیس بصورت نمودارهایی درآمده است که در پایان مقاله چاپ شده است.

فارماکولوژی و اثرات میدازولام در اندامهای اساسی بدن

برای شروع بیهوشی (induction) و نگهداری بیهوشی (maintenance) و بخش ICU استفاده می‌شود (۱). این دارو عوارض قلبی عروقی، ریوی، کلیوی، آلرژیک و روانی نداشته و اثر آن بوسیله آنتاگونیست خود بنام Flumazenil یا Anexate در پایان عمل، به کلی از بین می‌رود، در نتیجه بهبودی (recovery) حاصل از آن بسیار کوتاه می‌باشد.

### نتایج تجربیات شخصی در مصرف میدازولام برای شروع بیهوشی

این دارو را در ۱۰۰ مورد بیمار برای عملهای گوناگون بکار برده‌ام و نتایج بسیار خوبی نیز بدست آورده‌ام. بویژه در بیماران high risk با داشتن بیمارهای گوناگون قلبی و ریوی داروی بسیار خوب و قابل تحمل و بدون هیچگونه عارضه سوء بوده است.

پنجاه نفر از بیماران زن و ۵۰ نفر دیگر مرد و سن آنها بین ۷۰ - ۳۰ سال بوده که تحت عمل جراحی تومورهای دستگاه گوارش (مری، معده، روده، رکتوم)، تومورهای بزرگ فک، نومور پستان، تیروئید و سرطانهای پوست قرار گرفتند.

در این بیماران ابتدا بعنوان پیش‌دارو (premedication) از ۰/۵ میلی‌گرم Atropine و داروی مخدر (فتانیل یا مرفین یا پتیدین و یا تالامونال) استفاده گردیده (۲) و سپس بطور متوسط ۱۰ - ۵ میلی‌گرم میدازولام (دورمیکوم) برای شروع بیهوشی تجویز گردیده که بعد از ۴۰ تا ۶۰ ثانیه رفلکس مؤه از بین رفت. فقط در مورد ۱۵٪ بیماران بویژه بیمارانی که در زمان شروع مصرف این دارو که بعلت عدم آشنایی کامل من با نحوه مصرف و اثر آن بوده، ۱۰۰ میلی‌گرم تیوپنتون برای کمک به خواب رفتن آنها تجویز شده است، از ساکسی‌نیل کولین (اسکولین) برای لوله‌گذاری تراشه (intubation) استفاده شد. سپس بیماران در طول عمل جراحی با اکسیژن و halothane و در صورت لزوم شل‌کننده عضلانی طولانی - اثر (کورار-پانکرانیوم) بیهوش نگه‌داشته شدند. فشار خون بیماران در طول عمل جراحی ثابت بود و تنها چند بیمار دچار تغییرات فشار خون شدند که آن مورد

۱۵ - ۵ ثانیه تزریق شود، نیمه عمر دارو بین ۲/۵ - ۱/۵ ساعت می‌باشد.

### اثرات فارماکولوژی

این دارو دارای خاصیت خواب‌آور (hypnotic)، آرامبخش (sedative)، ضد اضطراب (anxiolytic)، فراموشی (amnesic)، ضد تشنج (anti-convulsant) و بالاخره شلی عضلات (muscle relaxation) می‌باشد. اثرات آن باعث اشغال گیرنده‌های (receptor) گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، که مهمترین مهارکننده انتقال عصبی در مغز است، می‌باشد. این گیرنده‌ها مختص گروه داروهای بنزودیازپینها می‌باشند و در تمام قسمتهای مغز وجود دارد اما در پایه مغز و نخاع کمتر می‌باشد (۱۵،۹).

### اثر بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS)

دوز مصرفی باعث کاهش میزان متابولیک مغز برای مصرف اکسیژن ( $CMRO_2$ ) و جریان خون مغز (CBF) می‌شود. میدازولام میزان جریان خون مغز را در اندازه طبیعی حفظ می‌کند، اما مصرف اکسیژن را کم می‌کند.

در یک شخص طبیعی و سالم مصرف ۰/۱۵ میلی گرم در کیلوگرم میدازولام ایجاد خواب می‌کند و باعث کاهش ۳۴٪ جریان خون مغز و اندکی افزایش در  $CO_2$  خون شریانی ( $PCO_2$ ) از میزان ۳۴ به ۳۹ میلیمتر جیوه می‌شود. این دارو آستانه تشنج را نسبت به داروهای بیحسی موضعی بالایی برد که در نتیجه دوز خطرناک داروی بیحسی به حد بالا می‌رسد (۱۶).

### اثر بر روی دستگاه تنفس

میدازولام ایجاد دپرسیون تنفسی می‌کند؛ حداکثر این دپرسیون حدود سه دقیقه بعد از مصرف و حداکثر تا پانزده دقیقه باقی می‌ماند، البته در بیماران مبتلا به ناراحتیهای انسدادی ریه این دپرسیون طولانی‌تر می‌شود. مصرف توأم با داروهای مخدر

این دارو از گروه بنزودیازپینها می‌باشد که دارای حلقه ایمیدازول (Imidazol) بوده و اثر آن کوتاه می‌باشد؛ اولین دارو در این گروه است که برای استفاده در شروع بیهوشی و نگهداری بیهوشی بکار می‌رود (۴-۷،۱). محلول دورمیکوم حاوی یک m/ml یا پنج میلی گرم در میلی لیتر است که همراه با ۸٪ سدیم کلراید و ۱/۰٪ دی سدیم ادیتیت (Disodium Edetate) و ۱٪ بنزیل الکل (Benzyl Alcohol) برای محافظت آن می‌باشد (۸). میدازولام بیشتر از سایر بنزودیازپینها در چربی محلول است، اما باعث اسیدی بودن ( $pH=3$ ) در آب نیز محلول می‌باشد. حلقه ایمیدازول (Imidazol) موجود در فرمول آن باعث متابولیزه شدن سریعتر آن می‌گردد و باعث حلالیت شدید آن در چربی خیلی زود بر روی سیستم عصبی (CNS) اثر می‌کند (۱۰،۹).

### متابولیسم

از طریق اکسیداسیون و احیاء در کبد متابولیزه می‌شود و تبدیل به هیدروکسی میدازولام می‌شود که اثر بسیار ضعیفی دارد و از راه کلیه دفع می‌گردد. الکل باعث افزایش دفع آن می‌شود و به همین جهت در بیماران معتاد به الکل مقدار بیشتر آن برای بیهوشی لازم است (۱۲،۱۱،۸).

### اثرات دارویی

میدازولام از دسته بنزودیازپینهای کوتاه - اثر می‌باشد که میزان دفع آن بین ۱۱ - ۶ میلی گرم در کیلوگرم در دقیقه است. سن، جنس، نژاد، آنزیمها، بیماریهای کبدی و کلیوی در میزان دفع دارو و در نتیجه میزان احتیاس آن در خون و سرانجام در مقدار مصرف دارو مؤثر می‌باشند. بالا رفتن سن باعث کاهش مصرف بنزودیازپینها می‌شود، ولی این حساسیت در مورد میدازولام کمتر از سایر داروهای این خانواده است (۱۴،۱۳). وزن، عامل مؤثری در میزان مصرف میدازولام است. میزان مصرف آن ۰/۱۵ میلی گرم در کیلوگرم می‌باشد که باید در مدت

این اثر را شدت می‌بخشد (۱۷).

### اثر بر روی دستگاه قلب و عروق

مصرف میدازولام به تنهایی اثر بسیار کمی در همودینامیک دستگاه قلب و عروق دارد و حداکثر زمان تأثیر آن ده دقیقه پس از تجویز است که در بیماران دارای قلب سالم و یا مبتلایان به بیماریهای ایسکمیک و دریچه‌ای قلب یکسان است. این اثر موجب کاهش بسیار کمی در فشار خون بعلت کاهش مقاومت سیستمیک عروقی می‌گردد. سایر اعمال قلب از جمله نبض، فشار پرشدن قلب و بازده قلب ثابت باقی می‌ماند. میدازولام داروی بسیار مطمئنی برای شروع بیهوشی در انسداد شدید آئورت است. در بیمارانی که دچار بالابودن فشار پرشدن بطن چپ هستند، میدازولام مانند نیتروگلیسرین باعث کم شدن این فشار و بالارفتن بازده قلب می‌گردد. تجویز میدازولام باعث کاهش ترشح کاتکولامینها می‌شود (۱۸).

### مصرف دارو

بعنوان آرامبخش داخل وریدی - بعنوان پیش‌دارو در بیماران تحت عمل موضعی بکار می‌رود. اثر این دارو ۲-۳ دقیقه پس از تزریق بارز می‌شود و مدت اثر آن بستگی به مقدار مصرفی دارو دارد. ریکاوری آن خیلی آسان است (۱۹،۴).

بعنوان داروی خواب‌آور در شروع بیهوشی و نگهداری بیهوشی - میدازولام داروی انتخابی از گروه بنزودیازپینها برای این منظور است. اثر سریع و نداشتن عوارض وریدی باعث این انتخاب شده است (۲۰،۵).

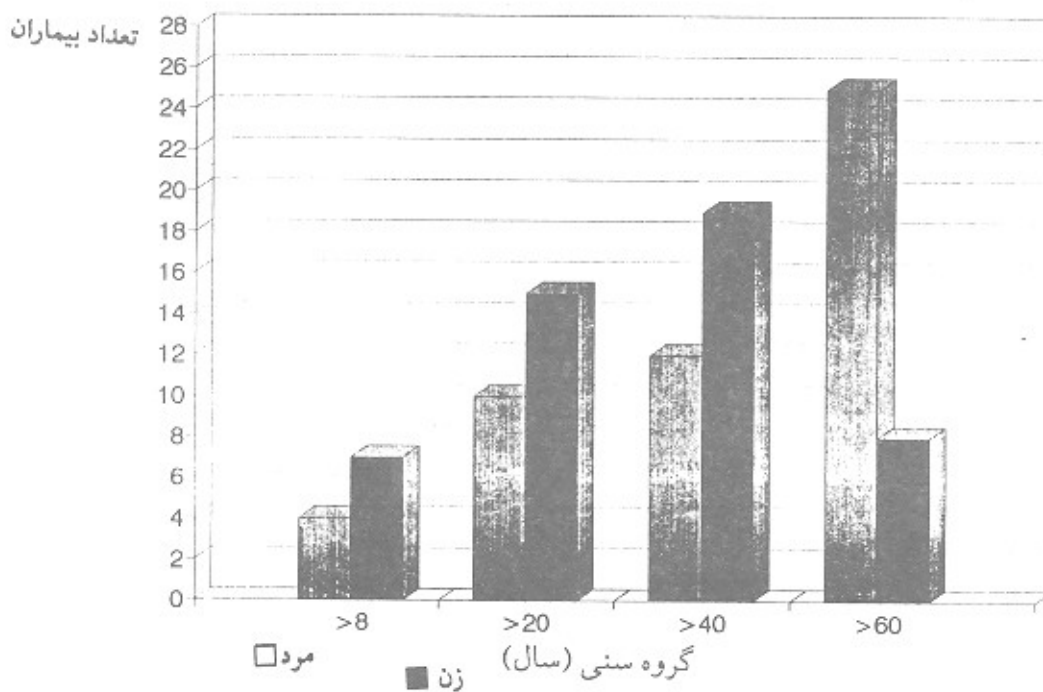
در بیمارانی که پیش‌داروی کافی گرفته باشند و ASA آنها یک باشد، مصرف ۰/۲ میلی گرم در کیلوگرم میدازولام در مدت ۱۵ - ۵ ثانیه ایجاد خواب و در عرض سی ثانیه ایجاد بیهوشی می‌کند. اشخاص پیر به مقدار کمتر احتیاج دارند که احتمالاً بعلت حساسیت بیشتر این افراد به دارو می‌باشد (۸). بیمارانی که مقدار معمولی میدازولام را گرفته‌اند در حدود پانزده دقیقه بعد هوشیاری کامل پیدامی‌کنند و این مزیتی برای

این دارو نسبت به تیوپنتون سدیم (Nesdonal) در عملهای جراحی کوچک است. در عملهای جراحی بزرگ بعلت خواب‌آوری بهتر و نداشتن اثرات سوء بر روی قلب و عروق بر تیوپنتون ارجحیت دارد (۲۱،۵،۳). میزان مصرف داروهای مخدر با میدازولام کمتر است و MAC، halothane نیز به کمتر از ۳۰٪ می‌رسد. حالت فراموشی بعد از مصرف میدازولام حداکثر ۲ - ۱ ساعت پس از مصرف رفع می‌گردد.

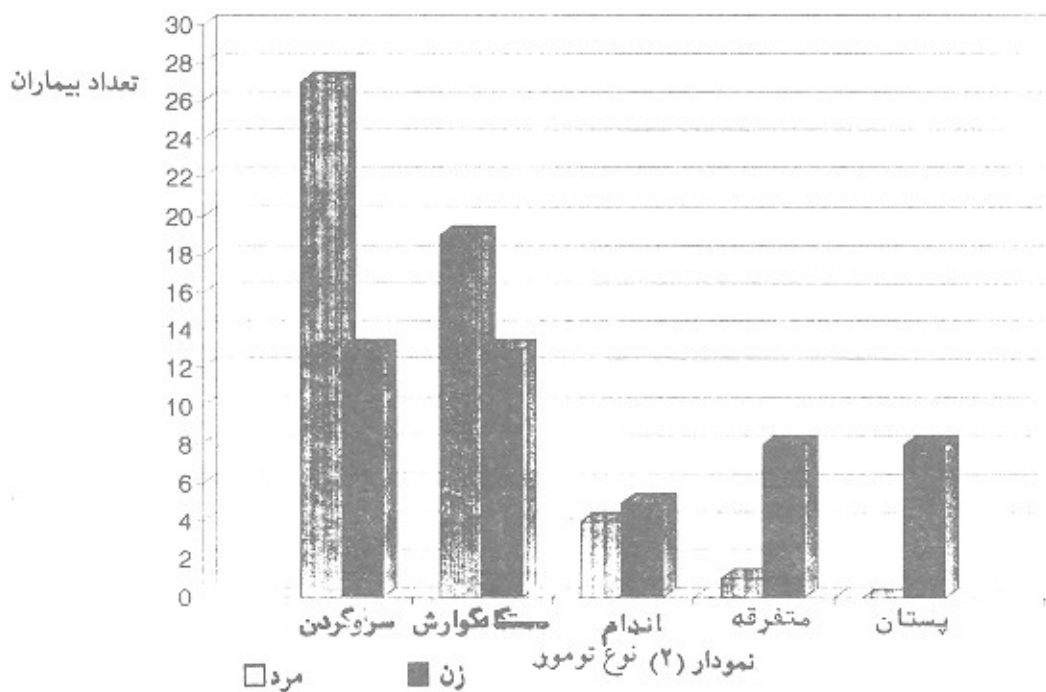
### عوارض و ممنوعیت مصرف

داروی بسیار مطمئنی است؛ بویژه در مقایسه با باربیتوراتها (تیوپنتون) ایجاد حساسیت نمی‌کند و باعث تحریک آدرنال نمی‌گردد. بنابراین می‌توان گفت که عارضه ندارد و ممنوعیت مصرف نیز ندارد، فقط هنگامی که بعنوان آرامبخش در خارج از اطاق عمل مصرف می‌شود، باید در تجویز دوز مناسب دقت نمود، زیرا دوز بالای آن ایجاد دپرسیون تنفسی می‌کند. بعلت داشتن آنتاگونیست مخصوص بنام Flumazenil در پایان بیهوشی اثرات فراموشی و آرامبخشی برطرف شده و بیمار کاملاً هوشیار و بدون احتیاج به ریکاوری از اطاق عمل به بخش منتقل می‌شود.

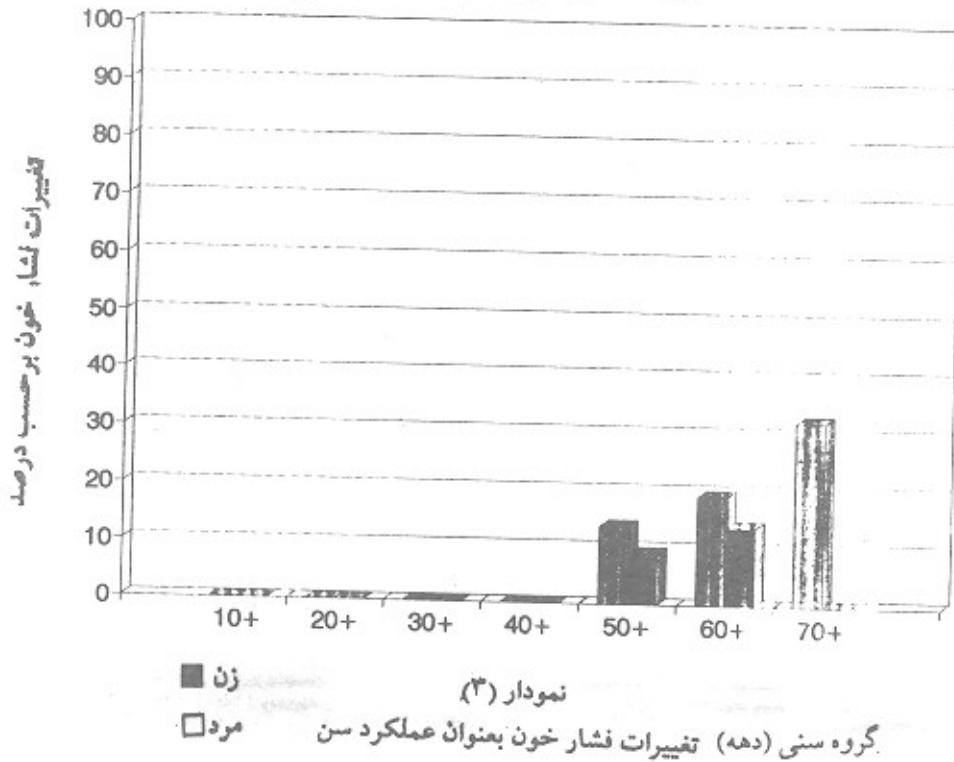
نمودار (۱)  
میدازولام در جراحی سرطان



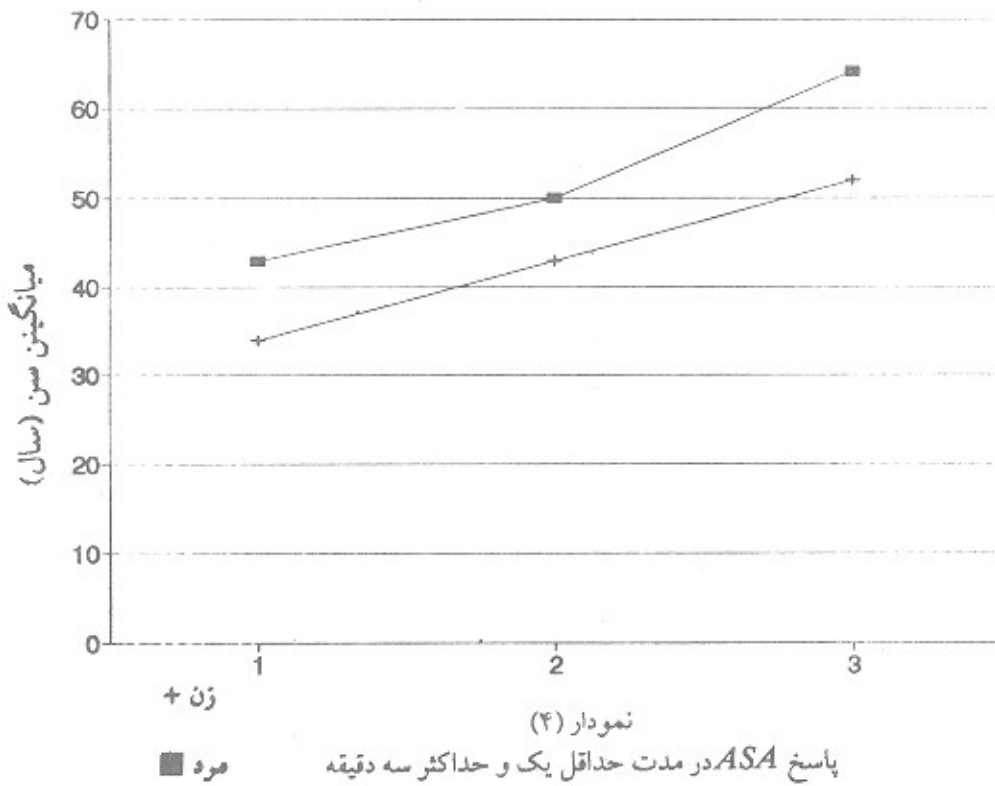
میدازولام در جراحی سرطان



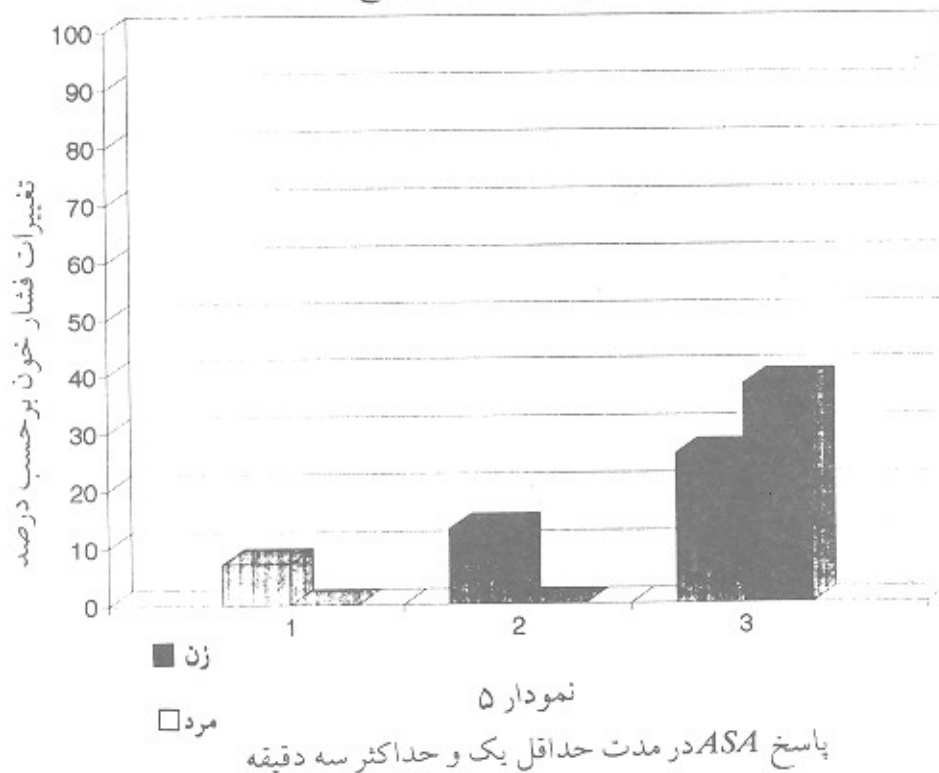
تغییرات فشار خون بعنوان عملکرد سن



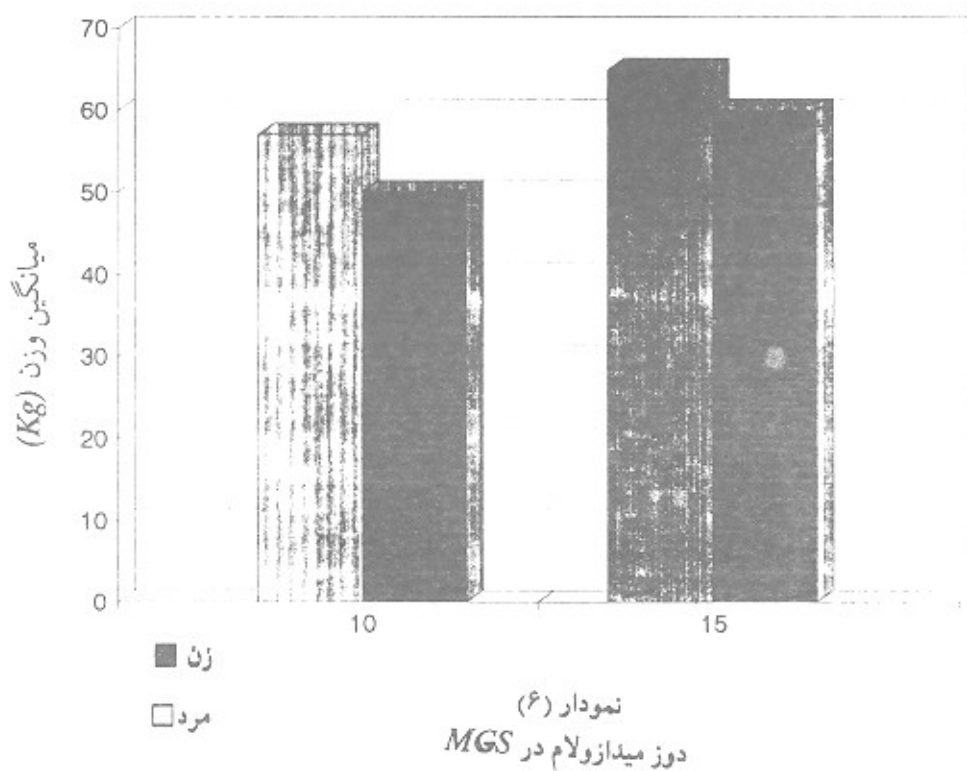
نقش سن در پاسخ ASA



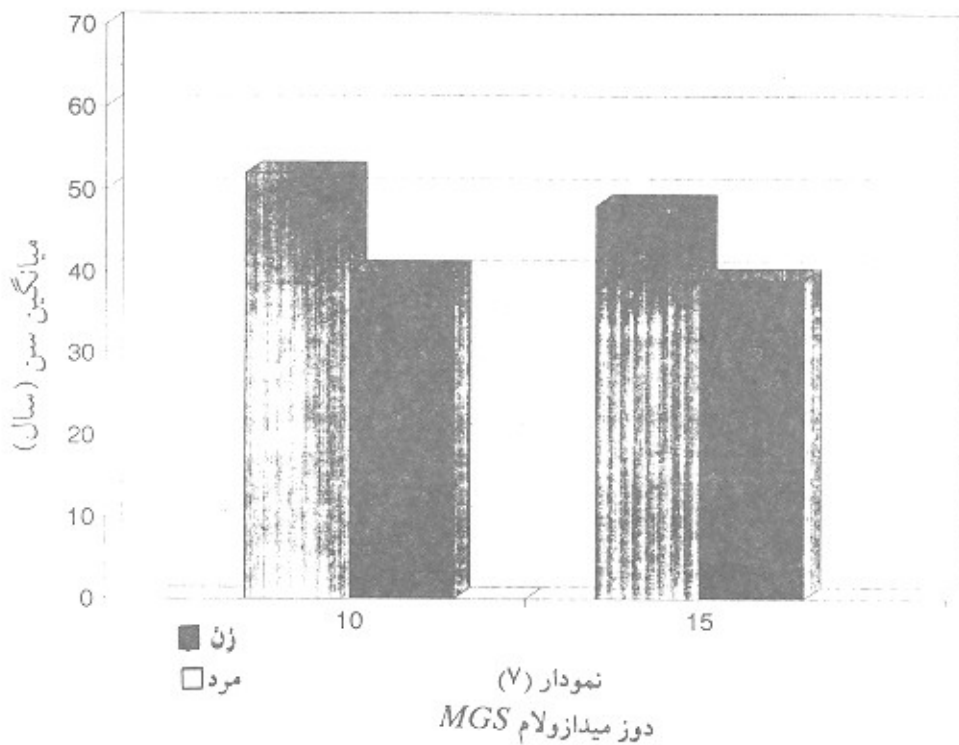
نقش فشار خون در پاسخ ASA



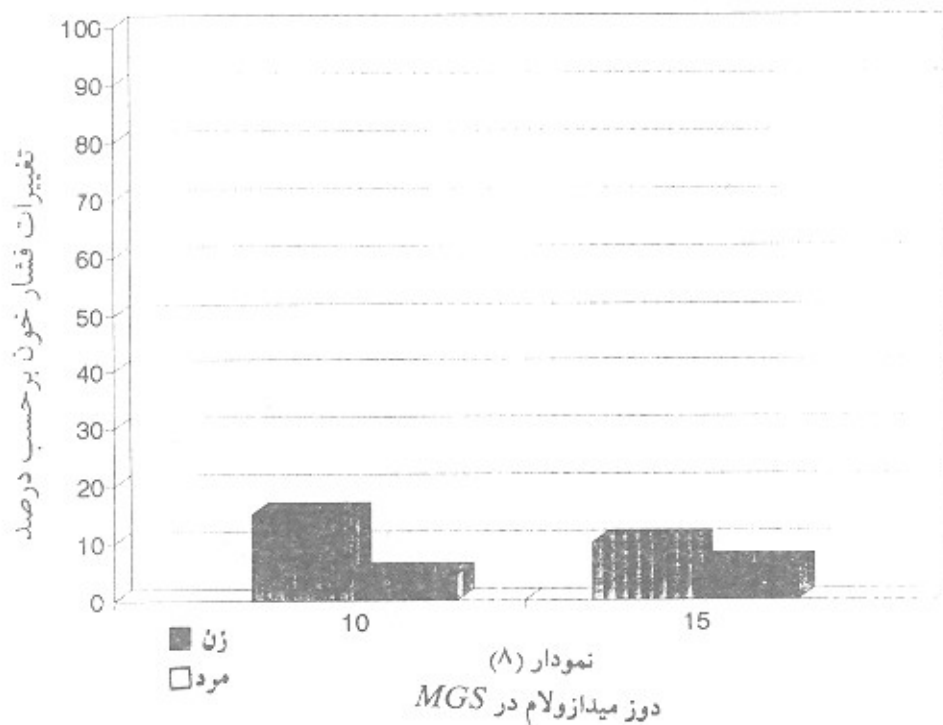
نقش وزن در دوز میدازولام



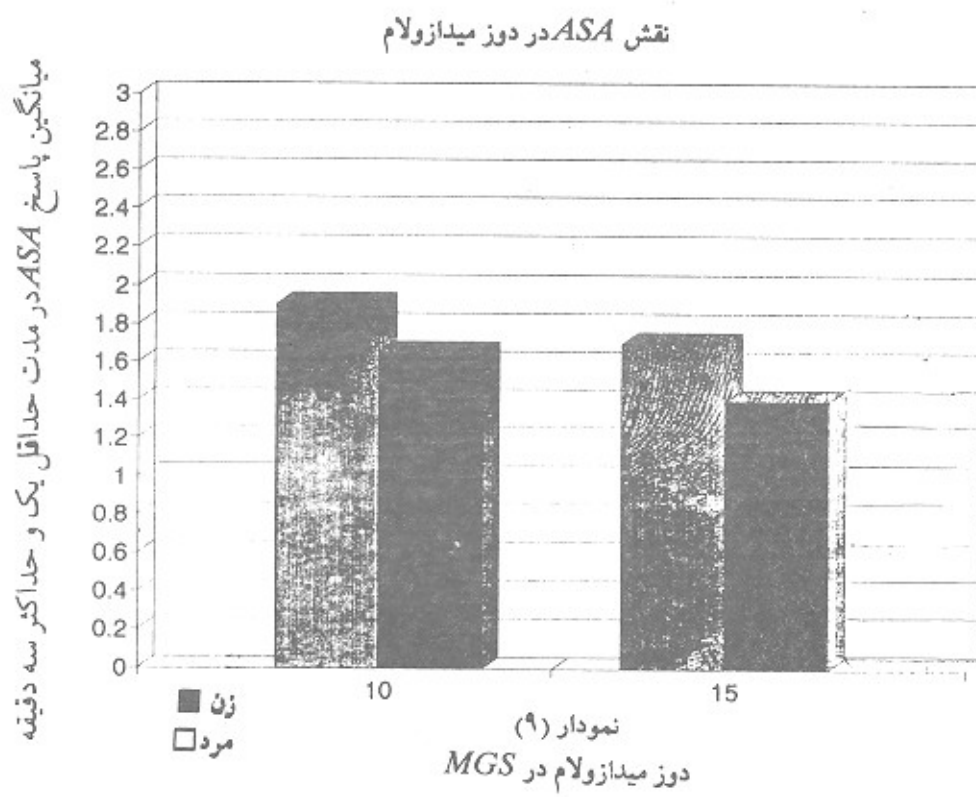
نقش سن در دوز میدازولام



نقش فشار خون در دوز میدازولام







## REFERENCES

- 1) Antakly, MC, Yazbeck, P, Madl, S, & Narchi, P. (1987). Induction anesthesique par midazolam-thiopental. *Cah. Anesthesiol.*, 35, 191-193.
- 2) Chasapakis, G, Karatasalou, I, Partsalidou, A, & Constantopoulos, B. (1985). Comparative study of midazolam and diazepam (valium) in premedication. *Anest. Intern. Ter.*, 17, 246-249.
- 3) Ayre-Smith, G. (1987). Fentanyl and midazolam: An alternative to diazepam. *Radiology.* 164, 285.
- 4) Berggren, L, & Erickson, I. (1981). Midazolam for induction of anesthesia in outpatients: A comparison with thiopental. *Acta Anesthesiol. Scand.*, 25, 492-496.
- 5) Byrne, A, Yeoman, P, & Mace, P. (1984). Accumulation of midazolam. *Br. Med. J.*, 289, 1309.
- 6) Crawford, M, Carl, P, Andersen, R, & Mikkelsen, B. (1982). Midazolam as an induction agent for outpatient anesthesia. VI European Congress of Anesthesiology, No. 225. London: Academic Press.
- 7) Crevoisier, C, Zaegler, W, Eckert, M, & Holzmann, P. (1983). Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 51-61.
- 8) Dawson, D, Sear, JW. (1986). Influence of induction of anesthesia with midazolam on the neuroendocrine response to surgery. *Anesthesia*, 41, 268-271.
- 9) Dundee, J, Halliday, N, Loughran, P, & Harper, K. (1985). The influence of age on the onset of anesthesia with midazolam. *Anesthesia*, 40, 441-443.
- 10) Gamble, J, & Kwar, P. (1981). Evaluation of midazolam as an intravenous induction agent. *Anaesthesia*, 36, 858-873.
- 11) De Castro, J. (1987). The use of midazolam and opioid associations in anesthesia (ataranalgesia). *Acta Anesthesiol. Belg.*, 38, Suppl., 33-44.
- 12) Haefely, W. (1987). Structure and function of the benzodiazepine receptor. *Chimia.*, 41, 389-396.
- 13) Forster, A, Gardaz, JP, Suter, P, & Gemperle, M. (1980). Midazolam as an induction agent for anesthesia: A study in volunteers. *Br. J. Anesth.*, 52, 907-911.
- 14) Dundee, J, Halliday, N, Harper, K, & Brogden, R. (1984). Midazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 28, 519-543.
- 15) Derbyshire, D, Hunt, P, Achola, K, & Smith, G. (1984). Midazolam and thiopentone: Catecholamine and arterial pressure responses to induction tracheal intubation in the elderly. *Br. J. Anaesth.*, 56, 429.
- 16) Greenblatt, D, & Abernethy, D. (1985). Midazolam pharmacology and pharmacokinetics. *Anesthesiol. Rev.*, 12, Suppl., 17-20.
- 17) Fragen, R, Gahl, F, & Calowell, N. (1978). A water soluble benzodiazepine. Ro 21-3981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 49, 41.
- 18) Driessen, J, Direksen, M, Rutten, J, Santman, F, & Van Egmond, J. (1987). Midazolam infusion during major maxillofacial surgery and postoperative sedation in ICU. *Acta Anesthesiol. Scand.*, 31, 86, Abstract, No. 142.
- 19) Conner, JT, Katz, RL, & Pagano, CW. (1987). Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anest. Analg.*, 57, 1-5.
- 20) Forster, A, Gardaz, JP, Suter, P, & Gemperle, M. (1980). Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiol.*, 53, 494-497.
- 21) Dundee, J, Halliday, N, & Harper, K. (1986). Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly. *Anesth. Analg.*, 65, 1089-1093.