

MIDAZOLAM B.BRAUN 5mg/ml



Tên chung quốc tế: Midazolam.

Mã ATC: N05C D08.

Loại thuốc: Thuốc an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Viên nén 15 mg.

Thuốc tiêm: Ống 5 mg/1 ml; 5 mg/5 ml; 50 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Midazolam là dẫn chất của nhóm imidazobenzodiazepin, là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngắn được dùng trong gây mê. Thuốc có tính chất hóa lý rất đặc biệt: Ở pH < 4 thuốc bền vững và tan trong nước nhưng ở pH sinh lý thuốc lại tan trong mỡ. Điều này cho phép tiêm vào tĩnh mạch thuốc tan trong nước, có tác dụng nhanh nhưng kích thích rất ít lên tĩnh mạch. Với cùng một lượng, midazolam mạnh hơn diazepam từ 1,5 đến 2 lần. Tác dụng của midazolam thông qua cơ chế gắn vào các thụ thể với benzodiazepin trong hệ thần kinh trung ương. Thuốc chặn các sóng thức tỉnh trên điện não đồ do kích thích thân não và hệ lưới. Midazolam được dùng như một thuốc gây ngủ ngắn, dùng

trong tiền mê và để giảm đau trong một số trường hợp can thiệp gây khó chịu nhưng cần người bệnh thức tỉnh và tiếp xúc được (nội soi ruột non, soi phế quản...). Do thuốc ít độc nên có nhiều ứng dụng điều trị. Thuốc còn được dùng để điều trị mất ngủ nặng.

Midazolam hydroclorid được dùng theo đường tiêm hoặc đặt vào trực tràng còn midazolam maleat dùng để uống. Tác dụng của thuốc khi tiêm tĩnh mạch phụ thuộc vào liều dùng, từ an thần nhẹ đến mê hoàn toàn. Nếu dùng thuốc thường xuyên có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc và xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Midazolam là thuốc có tác dụng an thần và gây ngủ nhanh, mạnh và ngắn do thuốc bị chuyển hóa nhanh và mất hoạt tính. Thuốc cũng còn có tác dụng chống co giật và làm giãn cơ. Sau khi dùng midazolam có thể bị quên trong một thời gian ngắn: người bệnh không nhớ lại các sự kiện xảy ra trong lúc thuốc có tác dụng mạnh nhất.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Khả dụng sinh học trên 90%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện sau khi uống 0,4 - 0,7 giờ. Nồng độ thuốc trong máu do hấp thu từ trực tràng, thấp hơn so với đường uống. Khi dùng theo đường tĩnh mạch, biến thiên nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian cho thấy phân bố và đào thải thuốc có hai pha khác biệt. 40 - 50% thuốc chuyển hóa ở gan; độ thanh thải huyết tương là 300 - 500 ml/phút. Thể tích phân bố tính ở giai đoạn ổn định là 0,8 - 1,7 lít/kg. 95% midazolam gắn vào protein huyết tương. Midazolam chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Trong huyết tương có vết chất chuyển hóa chính của midazolam (a - hydroxy - midazolam); nửa đời của chất này ngắn hơn so với thuốc gốc. Ngay sau khi được tạo thành, chất này bị khử hoạt do liên hợp glucuronic và 60 - 70% liều đào thải qua thận. Khoảng dưới 1% đào thải trong nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn. Nửa đời thải trừ khoảng 1,5 - 3 giờ; ở người cao tuổi thì $t_{1/2}$ beta dài hơn. Đặc điểm dược động học của midazolam là nếu dùng thuốc dạng uống thì sinh khả dụng trong máu của thuốc tăng và độ thanh thải giảm; kết quả là nửa đời thải trừ kéo dài. Do vậy, cần giảm liều khi uống.

Chỉ định

Dùng an thần khi cần can thiệp để chẩn đoán hoặc mổ có gây tê cục bộ.

Tiền mê trong gây mê theo đường thở hoặc để gây ngủ trong gây mê phối hợp.

Để duy trì mê.

Chống chỉ định

Người bị quá mẫn với benzodiazepin.

Người bị sốc, hoặc hôn mê hoặc nhiễm độc rượu cấp, kèm theo các dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.

Người bị glôcôm cấp góc đóng.

Chống chỉ định tiêm vào trong khoang màng nhện hoặc tiêm ngoài màng cứng (trong ống sống).

Thận trọng

Cần rất thận trọng khi dùng cho người cao tuổi (>70 tuổi), cho người bị tổn thương thực thể ở não hoặc bị suy tim và suy hô hấp. Cần phải xem xét và cân nhắc tình trạng riêng của từng người bệnh.

Cần đặc biệt theo dõi khi dùng midazolam cho người bị bệnh nhược cơ.

Dùng midazolam cho người bệnh bị tổn thương thần kinh cấp thường gặp nguy cơ làm tăng áp lực nội sọ.

Không được dùng thuốc theo đường tĩnh mạch nếu không có oxy và các phương tiện hồi sức cấp cứu sẵn sàng trong tay.

Người bệnh chỉ ra khỏi viện hoặc phòng khám sau khi được tiêm midazolam ít nhất là 3 giờ và phải có người đi kèm để theo dõi.

Nếu dùng midazolam cùng với các thuốc giảm đau mạnh thì phải dùng thuốc giảm đau trước để có thể đánh giá được tác dụng gây ngủ của midazolam một cách an toàn trên nền tác dụng an thần của thuốc giảm đau.

Người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc ít nhất 12 giờ sau khi được tiêm midazolam.

Người bệnh không được dùng đồ uống có rượu ít nhất 12 giờ sau khi tiêm midazolam.

Giống diazepam và các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên midazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thời kỳ mang thai

Midazolam và chất chuyển hóa qua được nhau thai. Dùng midazolam trước khi mổ lấy thai gây ức chế ở trẻ sơ sinh. Không nên dùng midazolam trong thời kỳ mang thai 3 tháng đầu nếu không thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Midazolam được bài tiết theo sữa mẹ nhưng chỉ vài giờ sau khi dùng thuốc thì nồng độ midazolam và chất chuyển hóa có trong sữa rất thấp (không định lượng được). Nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này với các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn (khoảng 9% số người dùng thuốc). Đã có trường hợp gặp tác dụng phụ nặng là suy hô hấp có thể gây tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp động mạch.

Khác: Phản ứng tại chỗ bao gồm viêm tắc tĩnh mạch, đau, buồn nôn sau phẫu thuật, nấc, ngừng thở.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tuần hoàn: Mạch nhanh.

Hệ thần kinh trung ương: Lú lẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ức chế hô hấp, quá mẫn bao gồm cả phản vệ và nổi mẩn da (mày đay).

Hệ thần kinh trung ương: Co giật cơn lớn, run cơ.

Tâm thần: Hưng phấn, tăng hoạt động, hưng hãn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

An thần:

Tiêm chậm 2 mg vào tĩnh mạch trong vòng 30 giây (ở người cao tuổi tiêm từ 1 đến 1,5 mg). Nếu chưa đạt kết quả mong muốn thì cứ sau 2 phút lại tiêm thêm 0,5 - 1 mg; phạm vi liều thường dùng là từ 2,5 đến 7,5 mg (khoảng 70 microgam/kg); ở người cao tuổi là 1 - 2 mg.

Tiền mê:

Tiêm bắp 70 - 100 microgam/kg 30 - 60 phút trước khi mổ; liều thường dùng là 5 mg (ở người cao tuổi là 2,5 mg).

Khởi mê:

Tiêm tĩnh mạch chậm 200 - 300 microgam/kg (người cao tuổi: 100 - 200 microgam/kg); trẻ > 7 tuổi: 150 microgam/kg. Thường thì 2 - 3 phút sau người bệnh đã ngủ say. Ở trẻ em nên phối hợp với tiêm ketamin bắp thịt. Tác dụng xuất hiện sau 2 - 3 phút.

An thần cho người bệnh đang được chăm sóc tăng cường:

Truyền tĩnh mạch, thoát tiên là truyền 30 - 300 microgam/kg trong 5 phút; sau đó truyền tiếp 30 - 200 microgam/kg/giờ. Giảm liều (hoặc bỏ qua, không dùng liều ban đầu) trong trường hợp người bệnh bị giảm thể tích tuần hoàn, bị co mạch hoặc bị giảm thân nhiệt. Nếu có dùng opioid để giảm đau thì nên dùng midazolam với liều thấp. Tránh ngừng thuốc đột ngột sau khi đã dùng thuốc dài ngày (vẫn chưa xác định được độ an toàn sau 14 ngày).

Điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ nặng:

Liều thường dùng là liều tương đương với 7,5 - 15 mg midazolam uống vào buổi tối.

Đối với trẻ em:

Khởi mê: 0,15 mg/kg/liều ban đầu, tiếp theo là 0,05 mg/kg/liều, cách nhau 2 phút/1 lần, từ 1 đến 3 lần khi cần để khởi mê.

An thần trước các thủ thuật tiền mê: Tiêm bắp: 0,08 mg/kg/liều (1 lần).

Hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 0,05 - 0,1 mg/kg/liều trong 5 phút cho tới khi nhắm mắt, mất phản xạ mi mắt hoặc cả liều 0,1 mg/kg hoặc 0,05 mg/kg/liều/1 lần, 3 - 4 phút trước thủ thuật, liều có thể lặp lại nếu cần trong khi làm thủ thuật, cho tới tổng liều tối đa 0,15 mg/kg.

Không dùng cho trẻ đẻ non.

An thần trong chăm sóc tăng cường:

Liều tấn công: 0,2 mg/kg/lần, tiêm tĩnh mạch.

Duy trì: Tiêm truyền liên tục 2 microgam/kg/phút hoặc 0,1 mg/kg/giờ. Tăng tốc độ truyền khoảng 1 microgam/kg/phút hoặc 0,05 mg/kg/giờ, cách 30 phút/1 lần, cho tới khi giấc ngủ nhẹ.

Con co giật nặng: 0,05 - 0,2 mg/kg/liều, tối đa 5 mg/liều, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch; có thể truyền liên tục tiếp theo 0,1 - 0,2 mg/kg/liều.

Đối với người cao tuổi, hoặc tổn thương gan, hoặc suy yếu: liều ban đầu giới hạn ở mức 1,5 mg. Sau khi chờ ít nhất 2 phút, có thể thêm liều nhỏ hơn.

Tương tác thuốc

Midazolam tăng cường tác dụng an thần trung ương của các thuốc an thần kinh, thuốc bình thần, thuốc chống trầm cảm, thuốc gây ngủ, thuốc giảm đau và thuốc mê.

Midazolam và rượu làm tăng tác dụng của nhau và có thể gây ra những phản ứng không lường trước được.

Midazolam và erythromycin: Nếu đồng thời dùng erythromycin thì nồng độ trong huyết thanh và tác dụng của midazolam tăng lên và kéo dài đáng kể. Cần giảm 50 - 75% liều midazolam nhằm tránh tác dụng thái quá (ngủ gà, mất trí nhớ).

Midazolam có thể làm giảm nhẹ lidocain.

Midazolam và fentanyl: Có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt ở trẻ sơ sinh. Cần người có kinh nghiệm theo dõi người bệnh, do midazolam thường hay được dùng kết hợp với fentanyl hoặc opioid liều thấp.

Flumazenil: Kháng lại tác dụng an thần và gây quên của midazolam. Flumazenil được coi là thuốc kháng benzodiazepin.

Quá liều và xử trí

Tuy midazolam được dung nạp tốt, vẫn có một số tai biến nặng có thể xảy ra ở người cao tuổi và ở người bệnh vốn bị suy hô hấp, đặc biệt nếu tiêm thuốc quá nhanh hoặc dùng thuốc với liều cao. Cần phải có phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Có thể dùng flumazenil.

Tuy nhiên, thuốc này không tuyệt đối an toàn và có thể gây ra tác dụng không mong muốn như buồn nôn, nôn, và giải phóng các catecholamin làm huyết áp tăng và nhịp tim nhanh gây nguy hiểm cho người bị bệnh tim - mạch.

