

آشنایی با ژنریک: میدازولام

آنژیوگرافی عروق کرونر و سونداژ قلبی انجام می‌شود. میدازولام داخل وریدی همچنین برای ایجاد آرامش هوشیارانه قبل از اعمال جراحی کوچک و یا بعضی اقدامات دندانپزشکی نیز مصرف می‌شود. این دارو به دلیل شروع اثر سریعترا، فراموشی آنتروگراذ پایدارتر و فقدان مشکلات روحی ناشی از تزریق داخل وریدی بر دیازپام ترجیح دارد.

تزریق داخل وریدی میدازولام به منظور القا بیهوشی عمومی قبل از سایر عوامل بیهوشی‌دهنده مصرف می‌شود. ممکن است میدازولام همراه با یک پیش داروی مخدر مصرف شود و از طریق آن با یک دوز نسبتاً کم و در مدت زمان کوتاه القاء بیهوشی نماید. میدازولام داخل وریدی ممکن است به عنوان داروی کمکی به همراه نیترواکساید و اکسیژن (بیهوشی متعادل) جهت انجام اعمال جراحی کوتاه مصرف شود، ولی در این مورد مدت زمان بهوش آمدن در مقایسه با تیوپنتال طولانی‌تر خواهد بود. مصرف میدازولام در جراحی‌های طولانی مدت مطالعه نشده است.

مشخص شده است که مصرف میدازولام به عنوان داروی کمکی در بیحسی‌های موضعی یا منطقه‌ای جهت تشخیص یا درمان بعضی بیماریها مفید می‌باشد. این دارو ممکن است برای ایجاد آرامش در بیمارانی که بیحسی را از طریق پرده عنکبوتیه و یا خارج سخت شامه‌ای دریافت می‌کنند مصرف شود.

میدازولام یک داروی آرام‌بخش و خواب‌آور است که به عنوان داروی کمکی در بیهوشی عمومی و بیحسی موضعی مصرف می‌شود. تزریق داخل وریدی میدازولام فقط باید در بیمارستان و یا در محلی انجام پذیرد که دستگاه‌های مراقبت ویژه در دسترس باشد تا ارزیابی مدام از عملکرد دستگاه تنفس و قلب به عمل آید. همچنین دسترسی به داروها و وسایل به هوش آورنده و افراد آموزش دیده جهت به کارگیری آنها ضروری است.

مصرف داخل وریدی میدازولام همراه با ضعف تنفسی و ایست تنفسی است. این عوارض در زمان مصرف توأم میدازولام و ضددردهای اپیوئیدی که به منظور ایجاد آرامش همراه با هوشیاری به کار میرود و یا هنگامی که سرعت مصرف میدازولام زیاد می‌شود، بروز بیشتری دارد. در مواردی نیز مرگ یا انسفالوپاتی هیپوکسیک اتفاق افتاده است.

تزریق داخل عضلانی میدازولام به منظور ایجاد آرامش قبل از عمل جراحی (القا خواب‌آلودگی و تسکین تشویش) و از بین بردن خاطره حوادث مربوط به عمل مصرف می‌شود. همچنین تزریق داخل وریدی میدازولام به تنهایی و یا همراه با یک داروی مخدر به منظور ایجاد یک آرامش هوشیارانه جهت پروسه کوتاه تشخیص یا پروسه اندوسکوپی از قبیل برونکوسکپی، گاستروسکپی، سیستوسکپی،

میدان‌ولام یک بنزودیازپین نسبتاً کوتاه اثر است که مضعف سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. اثر میدان‌ولام وابسته به دوز، روش تجویز و مصرف همزمان با سایر داروها می‌باشد.

میدان‌ولام دارای آثار ضداضطراب، خواب‌آور، ضدتشنج، شل‌کننده عضلات و فراموشی گذشته می‌باشد که از ویژگیهای مربوط به بنزودیازپین‌ها است. مکانیسم عمل میدان‌ولام بطور دقیق مشخص نیست ولی احتمالاً مشابه سایر بنزودیازپین‌ها است.

گرچه مکانیسم دقیق عمل بنزودیازپین‌ها مشخص نشده، ولی مسلم است که عمل آنها از طریق واسطه مهاري گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) که از نوروترانسمیترهای مهاري اصلی مغز است صورت می‌گیرد. اعتقاد بر این است که بنزودیازپین‌ها فعالیت GABA را افزایش می‌دهند و از این طریق باعث آرامش بیمار، شلی عضلات اسکلتی و ایجاد خواب در دوزهای بالا می‌شوند.

بر مبنای گزارشات، بنزودیازپین‌ها در گیرنده‌های بنزودیازپینی به عنوان آگونیست عمل می‌کنند و کمپلکسی از بنزودیازپین - گیرنده گابا - یون کلر بوجود می‌آورند. اعمال دیگر بنزودیازپین‌ها از قبیل آرام‌بخشی، ضدتشنجی و شل‌کنندگی عضلات، ممکن است بواسطه مکانیسم‌های مشابه باشد، گرچه ممکن است زیرمجموعه رسپتورهای مختلف در اینجا دخالت داشته باشند.

به نظر میرسد که اثر خواب‌آور میدان‌ولام

مربوط به تجمع گابا و اشغال گیرنده‌های بنزودیازپینی است. میدان‌ولام تمایل نسبتاً زیادی (دو برابر دیازپام) به گیرنده‌های بنزودیازپینی دارد. اعتقاد بر این است که گیرنده‌های مجزای بنزودیازپین‌ها و گابا به کانال معمولی یون کلر متصل شده و در نتیجه اشغال این گیرنده‌ها هایپروپولاریزاسیون غشایی و مهار نورونی حاصل می‌شود. بر مبنای گزارشات، میدان‌ولام با ایجاد اختلال در بازجذب گابا موجب تجمع گابا می‌شود. همچنین مسلم شده است که اثر القاء بیهوشی میدان‌ولام مربوط به دخالت این دارو در افزایش گابا در سیناپسهای عصبی است.

محل و مکانیسم اثر فراموشی دهندۀ میدان‌ولام مشخص نیست، ولی معمولاً نه همیشه، با اثر خواب آلودگی آن تطابق دارد.

آثار دیگر میدان‌ولام

میدان‌ولام باعث کاهش متوسط فشار مایع مغزی نخاعی می‌شود (اندازه‌گیری مایع گرفته شده از کمر) و این اثر شبیه اثر تولید شده توسط تیوپنتال است که در زمان القاء بیهوشی در بیماران بدون ضایعات داخل جمجمه‌ای ایجاد می‌شود.

با مصرف میدان‌ولام ضعف تنفسی وابسته به دوز ایجاد می‌شود.

بنظر می‌رسد میدان‌ولام حداقل آثار قلبی عروقی را داشته باشد. مطالعات همودینامیک قلبی نشان داده است که مصرف میدان‌ولام به منظور القاء بیهوشی باعث کاهش کم تا متوسط فشار متوسط شریانی، برون ده قلبی، حجم

ضربه‌ای و مقاومت عروقی سیستمیک می‌شود. میدان‌ولام ممکن است باعث کاهش ضربان قلب شود (کمتر از ۶۵ در دقیقه) که به آرامی افزایش می‌یابد. این اثر بویژه در بیماران آنژیینی که پروپرانولول دریافت می‌کنند بارزتر است. میدان‌ولام ممکن است باعث افزایش ضربان قلب (۸۵ در دقیقه) شود که به آرامی کاهش می‌یابد.

فراهمی زیستی میدان‌ولام پس از تزریق داخل عضلانی آن بیش از ۹۰ درصد است. این دارو بطور وسیع در بدن از جمله مایع مغزی نخاعی و مغز توزیع می‌شود. در افراد سالم نیمه عمر میدان‌ولام حدود ۲/۵ ساعت است.

اثر آرامبخشی میدان‌ولام با تزریق داخل عضلانی پس از ۱۵ دقیقه و با تزریق داخل وریدی پس از ۱/۵ تا ۵ دقیقه ظاهر می‌شود. اثر القاء بیهوشی میدان‌ولام همراه با پیش داروی فارقوتیک، ۰/۷۵ تا ۱/۵ دقیقه پس از زمان تزریق داخل وریدی و بدون پیش داروی فارقوتیک ۱/۵ تا ۳ دقیقه پس از تزریق ظاهر می‌شود.

حداکثر اثر میدان‌ولام ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق عضلانی ظاهر می‌شود و بیمار معمولاً طی ۲ ساعت به هوش می‌آید. این دارو از طریق کلیه دفع می‌شود.

● محل و مکانیسم اثر فراموشی دهنده میدان‌ولام مشخص نیست، ولی معمولاً (نه همیشه) با اثر خواب آلودگی آن تطابق دارد.

احتیاط‌ها

بیمارانی که به سایر بنزودیازپین‌ها حساس هستند ممکن است نسبت به میدان‌ولام نیز حساس باشند. مصرف طولانی مدت میدان‌ولام در موش ماده باعث ایجاد تومورهای در کبد و سلولهای فولیکولی تیروئید می‌شود. در حالی که در انسان میدان‌ولام فقط بصورت تک دوز و یا چند دوز به کار می‌رود. میدان‌ولام هیچگونه فعالیت موتاژنیک در لنفوسیت‌های انسان نشان نداده است.

یک مطالعه بر روی موشهای صحرایی نر و ماده نشان می‌دهد که مصرف ده برابر دوز مصرفی آن در انسان هیچگونه نقصی در باروری ایجاد نکرده است.

میدان‌ولام از جفت عبور میکند. با توجه به گزارشات ارائه شده در مورد افزایش خطر ایجاد نقص عضو مادرزادی ناشی از مصرف کلر دیازپوکساید و دیازپام در سه ماهه اول حاملگی، احتمال دارد که مصرف میدان‌ولام نیز همراه با چنین خطری باشد. در چنین مواردی منافع مصرف دارو در مقابل مضار آن باید بطور دقیق بررسی شود. میدان‌ولام جزء گروه D دسته‌بندی FDA جهت مصرف داروها در دوران حاملگی است.

مطالعات بالینی در مورد مصرف میدان‌ولام در مامایی انجام نگرفته است، ولی به دلیل اثرات تضعیف ثانویه بر سیستم اعصاب مرکزی نوزاد، مصرف این دارو در بیهوشی‌های قبل از سزارین توصیه نمی‌شود. تجویز بنزودیازپین‌های دیگر در هفته‌های آخر حاملگی باعث ضعف سیستم اعصاب مرکزی

نوزاد می‌شود.

تداخل‌های دارویی

میدانزولام با الکل، تضعف‌های سیستم اعصاب مرکزی، سایمتیدین، رانیتیدین و داروهای پایین آورنده فشار خون تداخل دارد. مهار سیستم آنزیمی سیتوکرم ۴۵۰ بوسیله سایمتیدین و یا رانیتیدین باعث کاهش متابولیسم کبدی میدانزولام و در نتیجه کاهش دفع و افزایش غلظت خونی آن می‌شود.

همچنین ممکن است اثر پایین آورنده فشار خون داروهای ضد افزایش فشار خون در حضور میدانزولام تقویت شود. به همین دلیل می‌بایست کاهش بیش از حد فشار خون این بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد.

- اثر آرام بخشی میدانزولام با تزریق داخل عضلانی پس از ۱۵ دقیقه و با تزریق داخل وریدی پس از ۱/۵ تا ۵ دقیقه ظاهر می‌شود.

موارد منع مصرف

در صورت وجود مشکلات پزشکی که ذیلاً به آنها اشاره می‌شود، منافع مصرف دارو در مقابل مضار آن باید مورد بررسی قرار گیرد: مسمومیت شدید با الکل همراه با علائم اساسی ضعف، کوما، شوک، نارسایی احتقانی قلب، نقص عملکرد کبد، میاستنی گراو، اختلالات عصبی عضلانی یا اختلالات دیگر نظیر دیستروفی عضلانی و اسپاسم عضلانی،

همچنین مصرف بنزودیازپین‌ها قبل و یا در زمان زایمان ممکن است باعث شلی بدن نوزاد شود. ترشح میدانزولام در شیر مشخص نیست و تاکنون سندی مبنی بر ایجاد مشکل در انسان به دست نیامده است.

گرچه تاکنون مطالعات مناسبی در مورد رابطه سن و اثر میدانزولام در جوانان زیر ۱۸ سال انجام نگردیده ولی مشکل خاصی نیز در این مورد گزارش نشده است.

زمانیکه میدانزولام برای ایجاد آرامش همراه با هوشیاری در بیماران شصت سال به بالا که طبیعتاً ضعیف و یا مبتلا به بیماری‌های مزمن هستند، بصورت داخل وریدی مصرف می‌شوند، می‌بایست افزایش دوز با احتیاط کامل و تزریق نسبت به جوانان آهسته‌تر صورت پذیرد، زیرا خطر کاهش و نتیلیاسیون و آپنه در بیماران مسن بسیار زیاد است. همچنین اگر مصرف میدانزولام با پیش‌داروهای تضعف CNS همراه بود، مقدار آن باید حداقل به نصف کاهش یابد.

زمانی که میدانزولام برای القاء بیهوشی در بیماران ۵۵ سال به بالا مصرف می‌شود، باید بدون توجه به اینکه پیش‌دارو مصرف شده است یا نه، دوز آن کاهش یابد.

ممکن است زمان به هوش آمدن بیماران مسنی که بوسیله میدانزولام بیهوش شده‌اند طولانی باشد. علاوه بر این چون احتمال ابتلا به نارسایی مزمن کلیه مرتبط با سن، در افراد سالمند بیشتر است، باید دوز مصرفی میدانزولام در این بیماران کاهش یابد.

چاقی، بیماریهای تنفسی انسدادی مزمن یا شدید، بی‌کفایتی شدید تنفسی، نارسایی مزمن کلیه، حساسیت به میدان‌ولام و دیگر بنزودیازپین‌ها.

عوارض جانبی

عوارض جانبی که مکرراً توسط میدان‌ولام در حین بیهوشی و عمل جراحی اتفاق می‌افتد شامل کاهش حجم تنفسی و یا ریت تنفسی (در ۲۳/۳٪ بیماران در پی تزریق داخل وریدی و در ۱۰/۸٪ بیماران به دنبال تزریق داخل عضلانی) و آپنه (در ۱۵/۴٪ بیماران در پی تزریق وریدی) می‌باشد. علاوه بر این ممکن است در فشار خون و ضربان نبض تغییری ایجاد شود.

عوارض جانبی قلبی تنفسی شدید در سالمندان مبتلا به بیماریهای مزمن، در مصرف همزمان با دیگر تضعف‌های قلبی تنفسی (مثل ضددردهای اوپیوئیدی) و در موقع مصرف سریع میدان‌ولام ایجاد می‌شود. این عوارض شامل ضعف تنفسی، آپنه، ایست تنفسی و یا ایست قلبی گاه منتهی به مرگ می‌شود.

به دنبال آرامش و بیهوشی حاصل از مصرف میدان‌ولام، ممکن است نقصی در مهارت مربوط به حرکات ارادی و یا طولانی شدن زمان بیهوشی که وابسته به داروهای همراه و دوز مصرف می‌باشد ایجاد شود.

در زمانی که میدان‌ولام برای بیماران سرپایی تجویز می‌شود باید احتمال بروز اثرات نامطلوب در رانندگی و اجرای وظایفی که نیاز به هوشیاری و هماهنگی دارد، مورد توجه قرار گیرد. توصیه شده است که بیماران تا

حذف اثرات خواب‌آلودگی و فراموشی آور میدان‌ولام یا حداقل یک روز بعد از جراحی (هرکدام که طولانی‌تر است) از کار با ماشین‌آلات خطرناک یا رانندگی اجتناب نمایند.

علائمی که نیاز به توجه پزشکی دارند عبارتند از:

لرزش عضلانی، حرکات پرشی و غیرقابل کنترل بدن، هیجان غیرمعمول، تحریک‌پذیری و ناآرامی.

- **زمانیکه میدان‌ولام برای القاء بیهوشی در بیماران ۵۵ سال به بالا مصرف می‌شود، باید بدون توجه به اینکه پیش‌دارو مصرف شده است یا نه، دوز آن کاهش یابد.**

حوادثی که معمولاً در زمان مصرف میدان‌ولام ظاهر می‌شوند عبارتند از:

کاهش فشار خون، بروز هیجان (هذیان) تنفس سریع، ضربان قلب تند یا نامنظم، فلجیت، بثورات جلدی، کهیر و خارش، خس خس یا اشکال در تنفس.

علائمی که در صورت تداوم و یا ایجاد مزاحمت نیاز به توجه پزشکی دارند عبارتند از:

سکسکه، درد در محل تزریق داخل عضلانی، درد در زمان تزریق داخل وریدی، درد در محل تزریق داخل وریدی.

مقدار و نحوه مصرف میدانزولام

مقدار مصرف میدانزولام بر مبنای خصوصیات فردی بیمار متفاوت است. تزریق داخل وریدی میدانزولام میبایست فقط در بیمارستان و یا در مراکز درمانی مجهز صورت پذیرد.

قبل از تزریق داخل وریدی هر دوز از میدانزولام، وسایل مناسب و لازم جهت تجدید حیات، اکسیژن، افراد ماهر برای بازنگاهداری مجاری تنفسی و کمک به تهویه باید در دسترس باشند.

زمانیکه میدانزولام به منظور ایجاد آرامش همراه با هوشیاری مصرف می‌شود، تزریق داخل وریدی باید به آهستگی صورت پذیرد. در چنین حالتی تزریق داخل وریدی نباید سریع و یا یکجا انجام شود.

مقدار مصرف میدانزولام قبل از عمل جراحی و جهت ایجاد آرامش و فراموشی بستگی به بیمار دارد، ولی به عنوان یک دستورالعمل کل برپایه ۷۰ تا ۸۰ میکروگرم (۰/۰۷ تا ۰/۰۸ میلی‌گرم) به ازاء هرکیلوگرم از وزن بدن و به صورت تزریق داخل عضلانی خواهد بود، که نیم ساعت تا یکساعت قبل از عمل انجام می‌شود. در افراد سالمند و ضعیف ممکن است مقادیر کمتری از دارو مورد نیاز باشد.

جهت ایجاد آرامش همراه با هوشیاری (اندوسکپی یا عمل‌های قلبی عروقی) در افراد تا سن ۶۰ سال، مقدار میدانزولام مصرفی وابسته به بیمار است، ولی به عنوان یک دستورالعمل کلی، دوز اولیه بر مبنای حداکثر ۲/۵ میلی‌گرم

در مدت حداقل ۲ دقیقه به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود. در صورتیکه میدانزولام همراه با ضد دردهای اوپیوئیدی و یا سایر مضعف‌های سیستم اعصاب مرکزی مصرف شود، مقدار آن باید حدوداً ۳۰ درصد کاهش یابد.

مقدار مصرف میدانزولام به عنوان کمک بیهوشی عمومی (قبل از مصرف بیهوش کننده‌های عمومی دیگر) تا سن ۵۵ سالگی وابسته به بیمار است، ولی به عنوان یک دستورالعمل کلی، دوز اولیه ۲۰۰ تا ۲۵۰ میکروگرم (۰/۲ تا ۰/۳۵ میلی‌گرم) به ازاء هرکیلوگرم از وزن بدن می‌باشد که به صورت داخل وریدی و در مدت ۵ تا ۳۰ ثانیه تزریق می‌شود و اثر آن بعد از ۲ دقیقه ظاهر می‌شود.

مقدار مصرف میدانزولام به عنوان داروی کمکی در بیحسی موضعی (خارج سخت شامه‌ای یا مسدود کننده کمکی) بستگی به بیمار دارد، ولی به عنوان دستورالعمل کلی برپایه ۳۰ تا ۶۰ میکروگرم (۰/۰۳ تا ۰/۰۶ میلی‌گرم) برای هرکیلوگرم از وزن بدن و بصورت تزریق داخل وریدی می‌باشد.

بسته‌بندی

میدانزولام در بازار دارویی ایران به صورت آمپول ۵ میلی‌گرمی و در جعبه‌های ده عددی موجود است.

منبع:

U S P DI, Drug information for the health care professional vol.IA, Rockville MD: USP publication, pp 1876,1880,1995.