

УДК 616-083.98:616-085.214.24

БОНДАР М.В., ДОМОРАЦЬКИЙ О.Е.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## БЕНЗОДІАЗЕПІНИ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ МЕДИЦИНИ НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

*Резюме. Стаття містить характеристику класу бензодіазепінів. Наведено клінічну фармакологію, фармакокінетику, фармакодинаміку й дані з клінічного застосування окремих видів бензодіазепінів.*

Термін «бензодіазепіни» відображає хімічну приналежність до лікувальних препаратів з 5-арил-1,4-бензодіазепіновою структурою, яка з'явилась у результаті об'єднання бензольного кільця в семи-членне бензодіазепінове.

Зараз у клінічній практиці використовують близько 25 похідних бензодіазепіну, серед яких в ін'єкційних формах існують наступні: діазепам (валіум, діаземульт, стесолід, реланіум, седуксен, сибазон), флюнітразепам (рогіпнол), лоразепам (ативан), мідазолам (гіпновел, дормікум, добралам, фульсед), клоназепам (рivotрил, клоноптин), хлордіазепоксид (лібріум). Для потреб анестезіології в усіх країнах світу добре вивчені і найбільш широко застосовуються три препарати: мідазолам, діазепам і лоразепам.

Бензодіазепіни проявляють свої клінічні ефекти завдяки взаємодії зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами ЦНС. Висока щільність цих рецепторів знайдена в корі головного мозку, трохи менша — у структурах лімбічної системи, корі мозочка, таламусі та гіпоталамусі, гіпокампі, нюховій цибуліні, чорній субстанції, нижньому пагорбку і найменша — у волосатому тілі, стовбурі головного мозку та спинному мозку. Біла речовина мозку не містить специфічних бензодіазепінових рецепторів. Оскільки ГАМК-рецептори розміщені переважно у ЦНС, це пояснює мінімальний вплив бензодіазепінів за її межами (мінімальні циркуляторні впливи).

На сьогодні ідентифіковані три різновиди бензодіазепінових рецепторів. Два різновиди центральних бензодіазепінових рецепторів (омега-1 та омега-2) пов'язані з рецепторами типу А гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Бензодіазепіни посилюють гальмівний вплив ГАМК на міжнейрональний зв'язок. ГАМК взаємодіє з ГАМКергічними рецепторами клітинних мембран нейронів. Ці рецептори є складовою частиною мембранних хлоридних каналів. У разі активації ГАМКергічних рецепторів збільшується плин іонів хлору всередину нейронів, у результаті чого розвивається гіперполяризація клітинної мембрани, і нейрони стають більш реф-

рактерними (стійкими) до будь-яких збуджуючих стимулів. Virізнюють 5 різновидів ГАМКергічних рецепторів, кожен із яких має декілька підвидів — альфа, бета, гамма тощо. Усі вони можуть входити до одного ГАМКергічного рецепторного комплексу. Бензодіазепінові рецептори головним чином пов'язані з альфа-підвидом ГАМКергічних рецепторів. Взаємодія з різними підвидами ГАМКергічних рецепторів визначає різні варіанти дії бензодіазепінів.

Третій різновид бензодіазепінових рецепторів (омега-3) не взаємодіє з ГАМКергічними рецепторами і не впливає на функцію мембранних каналів хлору. Ці рецептори ще називають периферичними бензодіазепіновими рецепторами.

Остаточний ефект активації кожного різновиду бензодіазепінових рецепторів не встановлений. Однак визначено, що активація омега-1-рецепторів більш селективно зумовлює седативний і гіпнотичний ефекти бензодіазепінів, а активація омега-2-бензодіазепінових рецепторів пов'язана насамперед з протисудомним ефектом і атаксією. Бензодіазепінові рецептори типу омега-3 не беруть участі в реалізації седативного ефекту бензодіазепінів.

Virізнюють 3 типи лігандів, що впливають на бензодіазепінові рецептори: агоністи, антагоністи та інверсовані агоністи. Агоністи й антагоністи зв'язують одні і ті ж ділянки рецепторів, формуючи різні зворотні зв'язки з ними. Антагоністи (наприклад, флумазеніл) не мають власної активності, але зв'язуються з рецепторами і блокують дію агоністів та інверсованих агоністів. Інверсовані агоністи (наприклад, бета-карболіни) зменшують гальмівний вплив ГАМК, що призводить до виникнення тривоги і судом. Існують також ендogenous агоністи з бензодіазепіновими властивостями.

Агоністи центральних бензодіазепінових рецепторів прямо не впливають на переміщення іонів

© Бондар М.В., Доморацький О.Е., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

хлору через клітинні мембрани нейронів, але підвищують чутливість ГАМКергічних рецепторів до ГАМК. Цим пояснюється і велика широта терапевтичної дії бензодіазепінів, оскільки їх активність обмежується природженою, генетично зумовленою, максимально можливою відповіддю ГАМКергічних структур на ГАМК.

Бензодіазепіни розрізняються між собою за ефективністю кожної фармакологічної дії, яка залежить від спорідненості, стереоспецифічності та інтенсивності зв'язування з рецепторами. Сила ліганду визначається його спорідненістю з бензодіазепіновими рецепторами, а тривалість ефекту — швидкістю видалення бензодіазепіну з рецепторів. За силою своєї гіпнотичної дії бензодіазепіни розташовуються в такій послідовності: лоразепам > мідазолам > флунітрозепам > діазепам.

Для більшості бензодіазепінів на відміну від усіх інших седативно-гіпнотичних препаратів специфічним рецепторним антагоністом є флумазеніл.

На сьогодні встановлено, що з ГАМК-бензодіазепіновим рецепторним комплексом у певних ділянках можуть зв'язуватись барбітурати (тіопентал натрію включно) та деякі небензодіазепінові седативні препарати, такі як зопіклон і золпідем, які впливають на бензодіазепінреактивні структури. Барбітурати збільшують тривалість відкриття іонних каналів, а бензодіазепіни підвищують частоту відкриття цих каналів.

## Клінічна фармакологія окремих бензодіазепінів

### Мідазолам

Мідазолам (дормікум, фульсед, гіпновел, добралам). Мідазолам — це перший водорозчинний бензодіазепін для внутрішньовенного введення, який був всебічно описаний у 1978 році групою авторів на чолі з J. Coppe (Салтанов А.И., 2007). На сьогодні мідазолам є базовим препаратом для премедикації і седації в анестезіології дорослих і дітей. Мідазолам широко використовується в Європі та інших країнах, а в США є єдиним бензодіазепіном, який рекомендовано U. S. Food and Drug Administration для використання в новонароджених.

За хімічною будовою мідазолам є 8-хлор-6-(2-фторфеніл)-1-метил-4Н-імідазол[1,5-а] бензодіазепіном (Неймарк М.И., 2005). Хімічна формула мідазоламу складається зі з'єднаних між собою імідазольного й діазепамного кілець, рН — нижче 4,0. В умовах нормального рН плазми відбувається утворення в молекулі мідазоламу ще одного кільця, що підвищує його жиророзчинність. Цей процес триває протягом 10 хвилин. Відсутність у розчині мідазоламу органічних розчинників забезпечує відсутність подразнюючої дії на стінку судини, що спостерігається в разі внутрішньовенного застосування розчину діазепаму. Розчин мідазоламу не можна змішувати з розчинами кислот.

Імідазольне кільце в положеннях 1 і 2 змінює властивості, які притаманні класичним бензодіазепінам, а саме: субстанція має властивості основи,

стабільна у водному розчині і дуже швидко метаболізується. Мідазолам-основа має ліпофільні властивості, тому легко проникає через ГЕБ і діє на ЦНС.

**Фармакокінетика.** Мідазолам швидко метаболізується в організмі шляхом гідроксилювання і глюкуронізації. Після одноразового швидкого в/в введення протягом перших 15 хвилин концентрація мідазоламу в плазмі крові знижується до 10–20 % від вихідної. Через 2 години концентрація мідазоламу становить близько 5 % від вихідного показника. Від 30 до 60 % мідазоламу метаболізується в печінці. 60–80 % основного метаболіту мідазоламу 1-гідроксиметилмідазоламу у вигляді глюкуроніду протягом 24 годин виводиться з організму з сечею. Загальний плазматичний кліренс мідазоламу становить у середньому 400 мл/хв. Кліренс мідазоламу залежить від метаболічної здатності печінки, частки вільного мідазоламу і печінкового кровотоку. Для швидкого досягнення врівноважених концентрацій мідазоламу в плазмі спочатку необхідно ввести його в/в болюсно і відразу ж розпочати його в/в інфузію з постійною швидкістю. Клінічний ефект мідазоламу починає проявлятися в разі його концентрації в плазмі 40 нг/мл, на фоні концентрації понад 80 нг/мл розвивається виражена седація, а при концентрації понад 100 нг/мл хворі, як правило, засинають. Урівноважена концентрація мідазоламу в плазмі 100 нг/мл досягається підтримуючою в/в інфузією його зі швидкістю 30 мкг/кг/год.

У хворих з абдомінальною патологією період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) мідазоламу з організму може дещо подовжуватись у зв'язку зі зменшенням печінкового кровотоку.

Печінковий метаболізм у дітей віком від 3 до 9 років відповідає такому у дорослих.

У хворих похилого віку період  $T_{1/2}$  мідазоламу з організму подовжується, загальний кліренс зменшується, а об'єм розподілу і ступінь зв'язування з білками не змінюються. Таким чином, хворим похилого віку показане зменшення дози мідазоламу на 25–50 %, оскільки з віком чутливість ЦНС до мідазоламу збільшується. Деякими дослідниками для досягнення бажаного ефекту рекомендується ретельне титрування дози мідазоламу у хворих похилого віку.

У разі в/м введення мідазоламу останній через 20 хвилин практично повністю всмоктується, біодоступність дорівнює 90 %. У результаті цього концентрація мідазоламу в плазмі досягає свого максимуму приблизно протягом 20 хвилин і через 1,5 години практично відповідає концентрації, як після в/в введення.

У хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) об'єм розподілу і кліренс мідазоламу збільшується, однак період  $T_{1/2}$  не змінюється. У цієї категорії хворих для досягнення бажаного ефекту рекомендується титрування дози мідазоламу, оскільки у них частка нез'язаного з білками плазми мідазоламу більша, ніж в інших хворих, а чутливість ЦНС до фармакологічної дії мідазоламу може збільшуватись.

Мідазолам метаболізується в основному в печінці. У випадках тяжких захворювань печінки можна очікувати порушень із боку ферментних систем печінки і печінкового кровотоку. У хворих із цирозом печінки спостерігається значне збільшення періоду  $T_{1/2}$  мідазоламу і вірогідне зниження його кліренсу, що клінічно проявляється подовженням і посиленням седативного ефекту. Ось чому хворим із тяжким хронічним ураженням печінки рекомендується обережне призначення мідазоламу. Вважається, що після одноразового в/в болюсного введення мідазоламу хворим із компенсованим цирозом печінки фармакокінетика мідазоламу змінюється мало. Якщо препарат вводиться одноразово, то ці зміни не мають великого клінічного значення. Якщо ж здійснюється в/в інфузія або багаторазове введення мідазоламу, то слід очікувати сповільненого виведення й посилення фармакологічних ефектів.

Мідазолам має високу спорідненість із бензодіазепіновими рецепторами (удвічі вищу за діазепам). Препарат має анксиолітичну, снодійну, протисудомну, міорелаксуючу, антеградно-амнестичну дію, і тому його використовують як снодійний засіб. В організмі людини 95 % введеного препарату зв'язується з білками плазми крові, однак цей показник менший, ніж у діазепаму. Цим пояснюється більш сильний седативний ефект мідазоламу у хворих із гіпопротеїнемією. Після надходження в організм мідазолам спочатку розподіляється в добре перфузованих/васкуляризованих тканинах (наприклад, у головному мозку), а тільки потім в малоперфузованих — наприклад, у жировій тканині. Виведення мідазоламу з організму залежить від його трансформації в печінці з утворенням 4-гідроксимідазоламу. Цей метаболіт майже не має седативного ефекту. Початкова фаза перерозподілу у мідазоламу коротша, ніж у діазепаму, що зумовлює більш швидке і раннє пробудження. Мідазолам виводиться з організму переважно нирками у вигляді глюкуронідів. Період  $T_{1/2}$  мідазоламу з організму становить 2–3 години, що менше, ніж у діазепаму, але більше, ніж у тіопенталу натрію і пропофолу. Цей період подовжується майже удвічі у хворих похилого віку і на фоні об'ємних оперативних втручань, імовірно, за рахунок зниження перфузії печінки і змін метаболізму. Мідазолам меншою мірою проникає через плацентарний бар'єр порівняно з діазепамом.

**Фармакодинаміка.** Мідазолам проявляє свою дію через взаємодію зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами, які розташовані в корі головного мозку, гіпокампі та мозочку. Мідазолам потенціює депресивну дію гамма-аміномасляної кислоти на міжнейрональні зв'язки. ГАМК відкриває мембранні канали нейронів для іонів хлору, які накопичуються внутрішньоклітинно, зумовлюють гіперполяризацію клітинних мембран і зниження функціональної активності нейронів.

Як і діазепам, мідазолам викликає дозозалежні ефекти — від транквілізації до повної анестезії, зі значними відмінностями в різних пацієнтів. Мі-

дазолам у дозах від 0,05 до 1,0 мг/кг викликає сонливість і амнезію, які часто є бажаними в багатьох клінічних ситуаціях (наприклад, під час проведення ендоскопічних досліджень). Антеградна амнезія є обов'язковим ефектом усіх бензодіазепінів.

Мідазолам, як і інші бензодіазепіни, має протисудомну дію — може використовуватись у випадках лікування епілепсії; протигалюцинаторний ефект — може використовуватись для попередження галюцинацій після введення кетаміну або для лікування алкогольного делірію.

Бензодіазепіни, навіть у високих дозах, справляють слабкий депресивний вплив на серце і кровообіг. Мідазолам швидше й ефективніше, ніж тіопентал натрію, знижує периферичний судинний опір за рахунок зменшення перед- і післянавантаження. У зв'язку з поступовим початком дії препарату цей ефект мідазоламу часто залишається непоміченим, але він може бути небезпечним у хворих з гіповолемією.

У разі в/в введення мідазоламу в дозі 0,15 мг/кг за 15 секунд через 3 хвилини систолічний і діастолічний тиск знижуються в середньому на  $6 \pm 2$  мм рт.ст. і на  $8 \pm 2$  мм рт.ст. відповідно, частота серцевих скорочень зростає через 1 хвилину після введення в середньому на  $13 \pm 2$ /хв. Вважається, що така динаміка показників гемодинаміки під дією мідазоламу клінічного значення не має.

Мідазолам, як і діазепам, у разі в/в введення безпосередньо пригнічує дихальний центр, хоча, з урахуванням його міорелаксуючої дії, пригнічення дихання частково може бути зумовлене певним порушенням функцій дихальної мускулатури. Однак, як показали клінічні дослідження, в/в введення мідазоламу в рекомендованих дозах не супроводжується клінічно значимим пригніченням дихання.

Місцева переносимість у разі парентерального застосування мідазоламу дуже добра, побічні місцеві явища виникають рідко.

**Клінічне застосування.** Ампульний розчин мідазоламу використовується в/м і ректально для премедикації в разі проведення загальної анестезії. Мідазолам, як препарат для премедикації, має такі переваги:

- виражені анксиолітична дія, седация і антеградна амнезія;
- швидкий початок дії;
- практично повна відсутність впливу на показники гемодинаміки і дихання у разі використання терапевтичних доз;
- коротка тривалість дії;
- чудова місцева переносимість.

Для премедикації у дорослих за 30 хвилин до початку загальної анестезії рекомендується в/м ін'єкція мідазоламу в дозі 0,07–0,1 мг/кг залежно від віку і загального стану пацієнта. Дітям для премедикації мідазолам призначається в/м у дозі 0,15–0,2 мг/кг. В/м введення мідазоламу можна комбінувати з холінолітичними препаратами і анагетиками, якщо у пацієнта перед оперативним втручанням наявний больовий синдром.



У дітей для премедикації може використовуватись ампульний розчин мідазоламу ректально в дозі 0,35–0,45 мг/кг за 20–30 хвилин до початку загальної анестезії. Препарат вводиться ректально за допомогою пластикового аплікатора, який одягається на шприц. Об'єм рідини може бути збільшений до 10 мл за рахунок додавання води (Эпштейн С.Л., 2005).

Згідно з даними літератури, дози мідазоламу для індукції в загальну анестезію коливаються від 0,1 до 0,6 мг/кг в/в. Режим дозування залежить від віку, премедикації, стану здоров'я, необхідної швидкості введення в наркоз і концентрації альбуміну в сироватці.

Хворі віком понад 60 років більш чутливі до мідазоламу, і у них процес введення в наркоз за допомогою цього препарату відбувається швидше.

У хворих у тяжкому стані (III і IV клас за ASA) дози мідазоламу для індукції в наркоз необхідно зменшувати на 20–30 %. Встановлено, що у хворих високого ризику (III клас за ASA) мідазолам є хорошою альтернативою діазепаму. Ниркова недостатність може сприяти процесу прискорення введення в наркоз і збільшенню тривалості анестезії.

У разі швидкого в/в введення мідазоламу анестезія розвивається скоріше, ніж у випадках повільного його введення. Крім того, час індукції в наркоз скорочується у випадках більш низьких концентрацій альбуміну в плазмі крові.

Виявилось, що для підтримки загальної анестезії мідазоламом необхідна менша кількість додаткових введень анестетиків і аналгетиків, ніж коли для підтримки анестезії використовується тіопентал натрію. Мідазолам також викликає більш виражену амнезію.

Швидка індукція в наркоз і коротка тривалість дії, гладкий перебіг періоду індукції в наркоз, виражена амнезія і відсутність місцевопозрадноючої дії роблять мідазолам ідеальним препаратом для індукції в наркоз і його підтримання.

Для індукції в наркоз рекомендуються дози мідазоламу від 0,15 до 0,6 мг/кг в/в залежно від різновиду оперативного втручання, стану хворого і різновиду премедикації.

Без попередньої премедикації хворим віком до 55 років мідазолам для індукції в наркоз вводиться в/в у дозі 0,3–0,35 мг/кг протягом 20–30 с. Якщо необхідно подовжити індукцію, то додатково вводиться в/в 25 % від початкової дози мідазоламу з інтервалом 2 хв. У рефрактерних випадках можна вводити мідазолам у дозі 0,6 мг/кг, однак за таких обставин час пробудження відповідно подовжується.

Хворим віком понад 55 років для індукції в загальну анестезію мідазолам вводять в/в у дозі 0,3 мг/кг. У хворих з тяжким загальним станом початкова індукційна доза мідазоламу становить 0,2–0,25 мг/кг в/в.

Для хворих, які отримали таблетовану премедикацію напередодні операції (флюнітрозепам, діазепам), а за годину до початку операції в/м атропін та наркотичний аналгетик або атарактик, достатньою дозою мідазоламу для ввідної анестезії є доза

0,15–0,35 мг/кг в/в. У хворих молодше 55 років ця доза дорівнює 0,25 мг/кг, в осіб віком понад 55 років — 0,2 мг/кг, у хворих у тяжкому загальному стані — 0,15 мг/кг.

Мідазолам в основному використовується як компонент атаралгезії в комбінаціях з фентанілом, альфентанілом і кетаміном. J. de Castro рекомендує таку послідовність в/в анестезії мідазоламом і фентанілом без премедикації: ввідна анестезія — мідазолам у дозі 15–30 мг/70 кг маси тіла (МТ) + фентаніл у дозі 100–200 мкг/70 кг МТ + панкуроніум у дозі 0,25–1,0 мг/70 кг МТ; інтубація трахеї на фоні інгаляції 100% кисню; підтримка анестезії (у разі потреби) — фентаніл у дозі 100–200 мкг/70 кг МТ + закис азоту (60 %) + міорелаксант; пробудження — атропін + неостигмін (у разі потреби). J. de Castro підкреслює, що ризик залишкового седативного ефекту збільшується, якщо доза мідазоламу перевищує 0,15 мг/кг.

У випадках короточасних оперативних втручань можлива одноразова в/в ін'єкція мідазоламу в дозі 0,15–0,3 мг/кг разом, наприклад, з фентанілом у дозі 1,0–1,5 мкг/кг. У разі проведення тривалих оперативних втручань більшість авторів рекомендують застосовувати інфузії мідазоламу, зазвичай з початковою навантажувальною дозою мідазоламу, яка вводиться ін'єкційно. В таких випадках рекомендують індукцію в наркоз здійснювати в/в введенням мідазоламу в дозі 0,3 мг/кг і в/в введенням фентанілу в дозі 200–300 мкг/70 кг МТ. Відразу ж після болюсного введення розпочинають в/в інфузію мідазоламу з постійною швидкістю 0,25 мг/кг/год, закінчуючи її тільки за 30 хвилин до закінчення операції. Інтубацію трахеї здійснюють на фоні введення міорелаксантів. У разі необхідності протягом операції додатково вводять по 100–200 мкг фентанілу. Для вентиляції використовують киснево-повітряну суміш. Така методика використання мідазоламу забезпечує швидке засинання протягом 45 с, при цьому інтубація трахеї супроводжується мінімальними змінами артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а незначні зниження АТ і ЧСС після ввідного наркозу повертаються до вихідного рівня після початку операції. Рекомендовані інфузійні дози мідазоламу: 0,03–0,1 мг/кг/год у комбінації з кетаміном і 0,03–0,3 мг/кг/год у комбінації з наркотичними аналгетиками. У хірургічних хворих із групи високого ризику, у хворих похилого віку і ослаблених дози мідазоламу повинні бути зменшеними. Основну проблему застосування мідазоламу (тривалу післяопераційну седацию) можна вирішити шляхом в/в застосування специфічного антагоніста бензодіазепінів — флوماзенілу (Смордников А.А., 2005).

У разі проведення в/в седативної терапії зі збереженням свідомості мідазолам не варто вводити швидко або болюсно. Його вводять методом титрування дози. Для поступового титрування дози краще брати розчин в ампулах, що містить 1 мг мідазоламу в 1 мл, хоча також може використовуватись розчин із концентрацією 5 мг мідазоламу в 1 мл. Ці розчини можна

розводити ізотонічними розчинами натрію хлориду або глюкози.

Індивідуальна реакція хворого на в/в введення мідазоламу залежить від віку і загального стану здоров'я хворого (наявності порушень із боку серцево-судинної системи і/або системи органів дихання), а також від препаратів, що використовуються одночасно.

У дорослих віком до 60 років мідазолам вводять в/в шляхом повільного титрування до появи бажаного ефекту (наприклад, нерозбірливої мови). Початкова доза мідазоламу не повинна перевищувати 2,5 мг в/в; її вводять протягом 2 хвилин. Якщо необхідно поглибити седацию, то через 2 хвилини препарат вводять повторно у дозі 25 % від початкової. Зазвичай необхідна глибина седации досягається після в/в сумарної дози мідазоламу, яка не перевищує 5 мг.

Якщо одночасно з мідазоламом вводяться інші препарати, що пригнічують ЦНС, то дозу мідазоламу необхідно зменшити приблизно на 30 % і швидкість його в/в введення повинна бути зменшена. Початкова доза не повинна перевищувати 1,5 мг, а повторні — 1 мг. Швидкість в/в введення болюсної дози мідазоламу та інтервал між повторними введеннями не повинні бути меншими за 2 хвилини. У цієї категорії хворих не рекомендується перевищувати сумарну дозу мідазоламу 3,5 мг. Одночасне застосування препаратів, що пригнічують ЦНС, вимагає зменшення дози мідазоламу на 50 %.

Основним показанням для використання мідазоламу в практиці інтенсивної терапії (ІТ) є седация, що застосовується для забезпечення можливості тривалої штучної вентиляції легень або для проведення ендоскопії, кардіоверсії тощо. Залежно від обставин мідазолам вводять в індивідуально підібраних дозах шляхом ін'єкції або інфузії, можливе також уведення в комбінації з анальгетиком. Як правило, одночасно призначають такі анальгетики, як морфін, фентаніл, альфентаніл, петидин або кетамін.

Для седации хворих відділень ІТ дозу мідазоламу необхідно підбирати індивідуально, титруючи її до отримання бажаного рівня седации залежно від клінічної потреби, тяжкості стану і віку хворого, а також від різновиду препаратів, які застосовуються одночасно.

Навантажувальна доза мідазоламу може становити 0,03–0,3 мг/кг в/в. Інфузійна доза мідазоламу для підтримання достатнього рівня седации може коливатися від 0,03 до 0,2 мг/кг/год.

У хворих із гіповолемією, судинним спазмом і гіпотермією дозу мідазоламу необхідно зменшувати (можна обійтись без навантажувальної дози).

Ампульний розчин мідазоламу можна розводити 0,9% розчином натрію хлориду, 5% і 10% розчинами глюкози, 5% розчином фруктози, розчинами Рінгера і Гартмана у співвідношенні 15 мг мідазоламу на 100–1000 мл інфузійного розчину. Ці розчини залишаються фізично і хімічно стабільними при кімнатній температурі протягом 24 годин.

Кінетика виведення мідазоламу з організму після болюсного введення не відрізняється від такої після його в/в інфузії. У хворих старечого віку, а також у пацієнтів із синдромом поліорганної дисфункції, яким мідазолам вводиться інфузійно з метою тривалої седации, період  $T_{1/2}$  може збільшуватись у 6 разів. Таким чином, швидкість інфузії мідазоламу необхідно постійно коригувати залежно від клінічних ознак рівня седации.

Мідазолам може використовуватись у програмі лікування прееклампсії та еклампсії як протисудомний препарат у початковій дозі 0,03–0,3 мг/кг, підтримуюча доза — 0,03–0,2 мг/кг/год. Для забезпечення седации після вилучення плода мідазолам використовується в/в у дозі 3–5 мг. З метою седации і адаптації до апарату ШВЛ в акушерській практиці мідазолам застосовується у дозі 0,03–0,2 мг/кг/год. Вважається, що седация є невід'ємним компонентом терапії тяжких форм прееклампсії і анестезіологічного забезпечення пологів. Седация в акушерській практиці може бути успішно досягнута за допомогою мідазоламу (Неймарк М.И., 2005).

### Діазепам

**Клінічна фармакологія діазепаму.** Діазепам (валіум, діаземільс, стесолід, реланіум, седуксен, сибазон, фауста) є похідним бензодіазепіну. Він не розчиняється у воді, тому розчинником препаратів діазепаму є пропіленгліколь у поєднанні з етанолом, бензоатом натрію і бензойною кислотою. Саме з цими розчинниками пов'язують подразнюючу дію препаратів діазепаму на венозну стінку і помутніння розчинів у разі їх розведення іншими розчинами, крім води для ін'єкцій та автокрові.

Мінімальною седативною дозою діазепаму є доза 0,1 мг/кг в/в, а середньою — 0,3 мг/кг в/в. Введений в/в діазепам зв'язується з білками плазми крові і частково депонується в жировій тканині. Ось чому його концентрація в плазмі спочатку швидко знижується, а через 6–8 годин знову наростає за рахунок перерозподілу з жирової тканини. Гепарин конкурентно витісняє діазепам зі зв'язків з білками і збільшує вільну фракцію препарату: після введення 1000 ОД гепарину вільна фракція діазепаму збільшується на 200 %. У разі повторного введення препаратів діазепаму спостерігається кумуляція дії. Якщо в/в вводиться 20 мг препарату, то діазепам і його метаболіти виявляються в крові протягом 50 годин і більше.

Вважається, що молекулярний механізм центральної дії діазепаму реалізується через взаємодію зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами. Вони морфологічно і функціонально зв'язані з ГАМКергічними рецепторами і утворюють з ними бензодіазепін-ГАМКергічний рецепторний хлорпровідний канал у цитоплазматичній мембрані нейронів. По цьому каналу іони хлору з надлишком надходять всередину нейрону, зумовлюючи гіперполяризацію цитоплазматичної мембрани і зниження її чутливості до сприйняття і проведення збуджувачої, у тому числі і больової, імпульсації. Діазепам,

знижуючи таким чином збудливість гіпокампа, таламуса, лімбічної системи й ретикулярної формації, пригнічує активність кори великих півкуль мозку і полегшує розвиток медикаментозного сну. Бензодіазепіни, впливаючи на структури сприйняття, проведення й модуляцію больових імпульсів, підвищують поріг стійкості до болю за рахунок пригнічення його емоційного компонента. Це, можливо, здійснюється шляхом взаємодії з ГАМКергічними структурами, які, в свою чергу, впливають на функції ендогенних опіоїдергічних систем. Діазепам має протисудомний ефект. Виражена протисудомна дія спостерігається у випадках епілепсії і центральної м'язової гіпертензії (наприклад, у разі токсичних реакцій на місцеві анестетики). Вона реалізується через переривання патологічної імпульсації на рівні таламуса і лімбічних структур за рахунок підвищення порогу їх збудливості. Ймовірно, що такий же механізм розвитку має ефект центральної міорелаксації, який розвивається на фоні застосування бензодіазепінів. Діазепам викликає розширення артерій і вен головного мозку. Як і інші бензодіазепіни, він справляє вегетотропний ефект — запобігає виникненню передопераційних тахікардії, аритмії, артеріальної гіпертензії емоційного генезу.

У разі в/в введення седативних доз діазепаму клінічно значимого пригнічення дихання не спостерігається. У рідкісних випадках на фоні швидкого в/в введення препарату може виникати апное, що пояснюють підвищеною індивідуальною чутливістю. У процесі діазепамового сну виникає розслаблення мускулатури ротоглотки, яке може супроводжуватись западанням язика з порушенням прохідності верхніх дихальних шляхів. Введення в ротоглотку повітроводу з метою відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів, як правило, супроводжується кашлем, блюотною реакцією і пробудженням хворого. Коли діазепам вводиться в/в у дозах для індукції в наркоз, то на фоні втрати свідомості і виникнення центральної міорелаксації розвивається гіповентиляція зі зниженням хвилинного об'єму дихання на 20–38 %, зниженням  $pO_2$ , підвищенням  $pCO_2$  на фоні збереження чутливості дихального центру до  $CO_2$ . Така особливість вимагає проведення допоміжної штучної вентиляції легень за допомогою маски на фоні діазепамової ввідної анестезії до інтубації трахеї. Синергізм дії діазепаму і міорелаксантів під час загальної анестезії не супроводжується тривалою депресією дихання в післяопераційному періоді.

У разі введення седативних доз діазепаму кровопостачання міокарда у хворих з ІХС збільшується більш ніж на 70 %, а у здорових людей — на 22,5 %. Збільшення коронарного кровотоку зумовлене безпосередньо коронародилатаційною дією препарату. Діазепам попереджує прямий коронарозвужуючий ефект вазопресину. Він має центральну антиаритмічну дію: препарат підвищує поріг збудливості міокарда і посилює антиаритмічний ефект лідокаїну. Діазепам незначно підвищує загальний легеневий судинний опір і тиск у легеневій артерії.

У разі його використання розвивається помірна артеріальна гіпотензія, особливо на фоні суттєвої гіповолемії.

Препарати діазепаму не впливають на печінковий кровотік, порталний тиск і функції печінки.

Під дією діазепаму відбувається деяке збільшення клубочкової фільтрації і зменшення ниркового судинного опору, що призводить до деякого зменшення екскреції осмотично активних субстанцій із сечею. Вищевказане зменшення однакове для пацієнтів з практично здоровими нирками і хворих із хронічною нирковою недостатністю, що дозволяє застосовувати препарати діазепаму для премедикації і ввідної загальної анестезії у хворих із нирковою недостатністю. Зміни функцій нирок на фоні дії діазепаму мають оборотний характер.

Діазепам не впливає на скоротливість матки, що дозволяє застосовувати його в дозах 0,1–0,5 мг/кг у випадках патологічного перебігу вагітності. У дозах, що перевищують 0,5 мг/кг, діазепам незначно знижує системний артеріальний тиск, що може погіршувати матково-плацентарний кровообіг. Діазепам легко проникає через плацентарний бар'єр, і концентрація препарату в крові плода досягає концентрації в крові матері.

Діазепам не викликає суттєвих змін активності ендокринної системи. У дозі 0,2 мг/кг діазепам знижує концентрацію вільного кортизолу в крові на фоні передопераційного стресу.

**Клінічне застосування.** Клінічна стадійність сну у разі застосування діазепаму відсутня; очні рефлексі збережені. У разі в/в введення 10–20 мг діазепаму відчуття страху зменшується через 30–90 с, а тривалість седативного ефекту становить 15–20 хв і більше. Снодійний ефект після в/в введення діазепаму розвивається через 1–2 хв. Для досягнення рівня пригнічення свідомості, який нагадував би фізіологічний сон, використовують дози діазепаму 0,25–0,5 мг/кг. Тривалість медикаментозного сну не перевищує 10 хв, після чого свідомість починає відновлюватись, хоча орієнтація пацієнта в навколишньому середовищі протягом наступних 10 хв залишається різко порушеною. На відміну від нейролептиків, діазепам не має виражених антипсихотичних властивостей з тривалим пригніченням свідомості. Він є одним з основних компонентів збалансованої загальної анестезії, що носить назву «атаралгезія». Оптимальною дозою діазепаму для забезпечення атаралгезії вважається доза 0,3 мг/кг. Аналгетичний компонент атаралгезії забезпечується опіоїдами (частіше фентанілом). Повноцінна атаралгезія характеризується стабільністю показників кровообігу, помірною блокадою симпатoadреналової системи, збереженням функціональної активності печінки і нирок, стабільністю кислотно-основного стану крові, а також спокійним пробудженням хворого. Після проведення атаралгезії відмічається чітке зниження больової чутливості протягом перших 5–6 год після завершення анестезії.

Переваги діазепінової анестезії полягають у тому, що діазепам потенціює дію снодійних, за-



гальних анестетиків, наркотичних анагетиків і нейрелептиків (галоперидолу, дроперидолу). Завдяки властивостям центрального міорелаксанта діазепам дозволяє зменшити дози периферичних міорелаксантів. Тривалість нейром'язового блоку недеполяризуючих міорелаксантів збільшується, а депольаризуючих — скорочується. Діазепам має чітку антигіпоксичну дію, подібну до натрію оксibuтирату, але переважає останній за тривалістю дії, що зберігається до 4–5 год після введення.

До недоліків діазепамової анестезії зараховують відсутність блокади вагусних реакцій. Для їх блокади необхідно комбiнувати діазепам із холінолітичними препаратами (атропіном, скополаміном). Основним недоліком, який не дозволяє віднести діазепам до «справжніх» в/в анестетиків, вважають відсутність точної дозозалежної дії і в результаті цього — непостійність наркотичного ефекту, що примушує індивідуально підбирати анестетичну дозу препарату. У разі болюсних в/в введень діазепаму підвищується ризик розвитку післяінфузійних тромбофлебітів.

Діазепін має синергічну дію з міорелаксантами. Введення останніх обмежують у другій половині загальної анестезії. Це необхідно для попередження затримки відновлення м'язового тону й адекватного самостійного дихання.

### Флумазеніл

Флумазеніл є антагоністом бензодіазепінових рецепторів і рецепторів гамма-аміномасляної кислоти у структурах ЦНС.

За хімічною структурою він належить до групи імідобензодіазепінів. Як конкурентний антагоніст, флумазеніл не витісняє агоніста з рецептора, а зв'язується з рецептором у момент відокремлення від нього агоніста. У зв'язку з тим, що період зв'язування ліганда з рецептором триває декілька секунд, відбувається динамічне оновлення зв'язку рецептора з агоністом або антагоністом. Рецептор займає той ліганд, який має більшу спорідненість із рецептором і чия концентрація є вищою. Афіність флумазенілу до бензодіазепінового рецептора дуже висока і перевищує таку в агоністів, особливо в діазепаму. Концентрація препарату в зоні рецептора визначається його дозою і швидкістю його елімінації. Флумазеніл чинить слабкий фармакологічний вплив на центральну нервову систему. Він не впливає на ЕЕГ і метаболізм мозку. Послідовність усунення ефектів бензодіазепінів є оборотною до порядку їх прояву. Снодійна і седативна дія бензодіазепінів після в/в введення флумазенілу усувається швидко (протягом 1–2 хв). Флумазеніл не викликає депресії дихання, не впливає на кровообіг навіть у високим дозах і в пацієнтів з шемічною хворобою серця. Дуже важливим є те, що він не викликає синдрому гіпердинамії серцево-судинної системи (як, наприклад, налоксон) і не збільшує рівень катехоламінів. Вплив флумазенілу на бензодіазепінові рецептори селективний, і тому він не усуває анагезію і депресію дихання, зумовлені застосуванням опіоїдів, не змінює мінімальну альвео-

лярну концентрацію летючих анестетиків, не впливає на ефекти барбітуратів і етанолу. Флумазеніл має властивість розчинятися і в жирах, і у воді, що дозволяє випускати його у вигляді водного розчину. Можливо, відносно слабкий зв'язок з білками плазми сприяє швидкому початку дії флумазенілу. Останній має найкоротший період  $T_{1/2}$  і найвищий кліренс. Ця особливість фармакокінетики пояснює можливість ресадації у разі введення агоніста бензодіазепінових рецепторів із більшим періодом  $T_{1/2}$ . Період  $T_{1/2}$  флумазенілу більш варіабельний у дітей старше одного року (від 20 до 75 хв), але в цілому коротший, ніж у дорослих. Флумазеніл майже повністю метаболізується в печінці. Сумарний кліренс флумазенілу наближається до швидкості печінкового кровотоку. Його метаболізм та елімінація сповільнюються у пацієнтів із порушенням функції печінки. Агоністи і антагоністи бензодіазепінових рецепторів не впливають на фармакокінетику один одного. Основними показаннями до застосування флумазенілу є передозування та отруєння бензодіазепінами.

Препарат вводиться в/в болюсно в дозі 0,2–1,0 мг зі швидкістю 0,2 мг/хв. Зазвичай препарат титрують до отримання клінічного ефекту пробудження. Максимальна разова доза — 1 мг. За необхідності повторна доза вводиться через 20 хв.

Початок дії препарату настає через 1–2 хв, пік клінічного ефекту — через 2–10 хв, тривалість ефекту — 45–90 хв (варіабельна, залежить від рівня концентрації бензодіазепіну в плазмі).

Флумазеніл може застосовуватись у вигляді в/в інфузії з швидкістю 0,5–1,0 мг/кг/хв. Максимальна загальна доза становить 3 мг/год.

Якщо через 5 хв після в/в введення кумулятивної дози флумазенілу (5 мг) не настає пробудження, то необхідно думати, що седативний ефект не пов'язаний із застосуванням бензодіазепінів.

У разі передозування таких бензодіазепінів, як діазепам, флоразепам, лоразепам, мідазолам, блокада бензодіазепінових рецепторів флумазенілом призводить до усунення пригнічення дихання, седативного і міорелаксуючого ефектів. Гіповентиляція й амнезія можуть бути не повністю усунені в/в введенням флумазенілу. Для усунення седативного ефекту, зумовленого передозуванням лоразепаму, дози флумазенілу повинні бути більшими, ніж у випадках передозування діазепаму. На фоні застосування флумазенілу може спостерігатись ефект ресадації, особливо якщо використовувались великі дози бензодіазепінів (наприклад, мідазолам у дозі, що перевищує 20 мг).

Флумазеніл не усуває побічних ефектів опіоїдів у разі їх передозування.

Застосування флумазенілу може супроводжуватись симптомами пробудження, судомою, сплутаністю свідомості, підвищеною руховою активністю, серцевими аритміями. Небезпека виникнення судом зростає у випадках поєднаних отруєнь бензодіазепінами і трициклічними антидепресантами. Таким чином, застосування флумазенілу не показане

у разі отруєнь трициклічними антидепресантами. Лікують судоми, які виникли на фоні застосування флумазенілу, бензодіазепінами, фенітоїном, барбітуратами. Ще однією причиною виникнення судом може бути застосування флумазенілу в дозах, які перевищують оптимальні дози, необхідні для нейтралізації бензодіазепінів.

Пацієнти, які лікувались від передозування бензодіазепінів за допомогою флумазенілу, повинні уважно моніторуватись протягом 2 годин у зв'язку з можливою реседацією, респіраторною депресією або іншими залишковими побічними ефектами бензодіазепінів.

Не показане застосування флумазенілу у хворих із залишковою міорелаксацією (після використання м'язових релаксантів).

Після в/в введення флумазенілу в місцях введення можуть виникати симптоми запалення і біль, тому флумазеніл бажано вводити у вени великого діаметра. У разі потрапляння флумазенілу за межі судини може виникати болючість.

Серед побічних реакцій на введення флумазенілу слід відмітити такі: з боку серцево-судинної системи — передсердні та шлуночкові екстрасистоли,

тахікардію, брадикардію, артеріальну гіпертензію, стенокардію, почервоніння обличчя; з боку ЦНС — реседацію, судоми, рухову активність, емоційну лабільність; з боку ШКТ — нудоту, блювання; у місці ін'єкції — біль, тромбофлебіт, висип.

## Список літератури

1. Неймарк М.И., Геронимус В.Ю. Тактика интенсивной терапии и анестезиологического пособия у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией // Вестник интенсивной терапии. — 2005. — № 4.
2. Салтанов А.И., Бархударова Н.Ч., Илларионов Ю.В. и др. Мидазолам у детей. Альтернативные пути введения // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — 1. — 1. — С. 66-70.
3. Смородников А.А. Опыт применения фулседа в НИИ травматологии и ортопедии // Мат-лы 2-й межрегиональной конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии», 2005.
4. Эпштейн С.Л., Шабловская И.А. Эффективность и безопасность Фулседа как средства премедикации и интраоперационной седации // Вестник интенсивной терапии. — 2005. — 3.
5. Walder B., Elia N., Henzi I., Romand J.R., Tramer M.R. A Lack of Evidence of Superiority of Propofol Versus Midazolam for Sedation in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Qualitative and Quantitative Systematic Review // Anesth. Analg. — 2001. — 92. — 975-83.

Отримано 01.10.13 □

Бондар М.В., Доморацкий О.Е.  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

### БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА МЕДИЦИНЫ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

**Резюме.** Статья содержит характеристику класса бензодиазепинов. Представлены клиническая фармакология, фармакокинетика, фармакодинамика и данные по клиническому применению отдельных видов бензодиазепинов.

Bondar M.V., Domoratsky O.E.  
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

### BENZODIAZEPINES IN THE PRACTICE OF EMERGENCY PHYSICIAN

**Summary.** The article contains a description of the class of benzodiazepines. Clinical pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics and data on the clinical use of certain types of benzodiazepines are given.