

## Legemidler i praksis

# Sedering av barn med midazolammikstur

Medikamentell sedering kan være nødvendig for å få barn til å akseptere, samarbeide og holde seg i ro ved undersøkelser og behandlinger. Forskjellige medikamenter benyttes for dette formål. Mest vanlig er benzodiazepiner, og i de senere år særlig midazolam. I artikkelen redegjør vi for erfaringer med sedering av barn med peroral midazolam i anestesivdelinger og i tannlegepraksis.

Interessekonflikter: Ingen

### Per Løkken

perl@odont.uio.no  
Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi  
Universitetet i Oslo  
Postboks 1057 Blindern  
0316 Oslo

### Sigrd Hanem

Anestesivdelingen  
Rikshospitalet

Mange barn motsetter seg nødvendige inngrep eller prosedyrer på grunn av angst, tidligere negative erfaringer eller umodenhet. Behandling mot barnets vilje kan føre til generell angst for helsepersonell, nattlige mareritt, personlighetsforandringer og atferdsregresjon. Medikamentell sedering er berettiget når psykologiske metoder alene ikke muliggjør akseptabel behandling. Det er holdepunkter for at sedering ikke bare reduserer preoperativ angst, men også fører til signifikant færre negative postoperative atferdsendringer (1).

Benzodiazepiner virker ved å forsterke effekten av GABA (gammaaminosmørsyre), den dominerende fysiologiske hemmende overføringssubstans i hjernen. Dermed fremkalles effekter som sedasjon, anxiolyse og anterograd amnesi samt redusert muskeltonus og konsentrasjonsevne.

Midazolam er et relativt kortvarig virkende benzodiazepin. Det kan administreres

intravenøst, rektalt, nasalt eller per os, men markedsføres i de fleste land kun som injeksjonspreparat. Som tidligere rapportert i Tidsskriftet kan inndrypping av midazolam i nesen gi sikker og god sedering av barn (2). Injeksjonspreparatet smaker imidlertid bitert og svir i nesen, slik at barna ofte har ubehag og gråter. Peroral midazolam er mindre ubehagelig for barnet.

### Aktuelle indikasjoner

Peroral midazolam er et vanlig premedikasjonsmiddel før generell anestesi av barn. En annen hovedanvendelse er «våken sedering» (svarer/reagerer på tiltale) når barnet skal ligge rolig, ved f.eks. ultralyd- eller CT-undersøkelser, spinalpunksjon, innleggelse av venekanyler eller suturering og fjerning av suturer.

Ved tannbehandling kan våken medikamentell sedering være et verdifullt og nødvendig supplement til adekvat psykologisk tilnærming (3, 4). Barna blir mer suggestive og mottakelige for psykologisk tilvenning, slik at de er mindre engstelige og mer samarbeidsvillige når de kommer til neste behandling. Amnesieffekten bidrar til dette.

### Perorale midazolampreparater

Smakskorrigerte miksturer av injeksjonspreparatet brukes i mange land. Ved Ullevål universitetssykehus har anestesileger gitt apotekfremstilt midazolammikstur (2 mg midazolam/ml) som sedativ til flere tusen barn før operasjoner, uten at dette har ført til noen alvorlige komplikasjoner (John H. Johansson, personlig meddelelse). Slik mikstur er også gitt med gode erfaringer til behandlingsu villige barn ved andre anestesivdelinger og ved de odontologiske fakulteter (fig 1). Miksturen appliseres bak i barnets munn med en 2 ml eller 5 ml sprøyte (uten kanyler) ca. 20 minutter før planlagt behandling, 0,4–0,5 mg midazolam/kg kroppsvekt, vanligvis med 12–15 mg som maksimaldose. Barna kan bli ganske kraftig påvirket, søvnige og ustø.

I 1998 ble et kommersielt preparat, Versed (midazolam) sirup, godkjent i USA for peroral sedering av barn i sykehus eller på lege/tannlegekontor med adekvat utstyr og kompetanse. Det fikk betydelig anvendelse også i Norge, rekvirert på godkjenningss fritak. I 2002 trakk imidlertid firmaet preparatet fra markedet, angivelig på grunn av utfelling av krystaller. Som i de fleste andre land må vi derfor atter benytte apotekfremstilt midazolammikstur.

### Farmasøytisk formulering og farmakokinetikk

I oppløsning eksisterer midazolam i en pH-avhengig likevekt mellom to strukturelle former. Ved lav pH, som i injeksjonspreparatet (pH 3,3), har midazolammolekylet en åpen diazepinring og er polart og vannoppløselig. Med økende pH tiltar andelen med lukket ring. Fra pH ca. 4,5 dominerer den fettoppløselige lukkede ringstrukturen som raskere penetrerer membraner og er farmakologisk aktiv.

I to nylig publiserte sammenliknende studier av ekvivalente midazolamdosser i Versedmikstur og i en magistrell mikstur gav sistnevnte raskere og større angstreduksjon og bedre sedativ effekt, samsvarende med at plasmakonsentrasjonen steg raskere og til et høyere nivå. Det kan bero på at den magistrelle miksturen var mer viskøs (sukker versus sorbitol) og hadde høyere pH (4,5–5,0 versus 2,8–3,6), slik at mer av den lipofile og aktive formen ble absorbert fra munnhule og svelg direkte over i den systemiske sirkulasjon (5, 6).

Når midazolam absorberes fra mage-tarm-kanalen og passerer leveren, metaboliseres enzymatisk (CYP3A4) en varierende andel til  $\alpha$ -hydroksymidazolam. I en studie varierte biotilgjengeligheten av peroral midazolam hos 2–12-åringer fra 9% til 71%, gjennomsnittlig 36% (7).  $\alpha$ -hydroksymidazolam bidrar til de kliniske effektene, men inaktiveres forholdsvis raskt ved glukuronidering (7–9).

### Variasjon i effekt og dosebehov

De fleste barn blir tilfredsstillende sedert i løpet av 20–30 minutter, men ikke alle (fig 2). Signifikant flere barn ble tilfredsstillende

### Hovedbudskap

- Barn bør ikke utsettes for psykisk traumatiserende behandlinger eller undersøkelser
- For visse prosedyrer og inngrep er «våken sedering» med peroral midazolam et godt hjelpemiddel som gjør barna mindre engstelige og mer samarbeidsvillige
- Medikamentell sedering krever kjennskap til komplikasjonsrisiko og bivirkninger, samt til hvordan disse forebygges og behandles



**Figur 1** Toåring henvist akutt for ekstraksjon av fire fortenner med karies til pulpa. Hun hadde siste døgn vært hos to tannleger som ikke klarte å ekstrahere. Foreldrene ønsket ikke immobilisering ved å holde barnet selv om de hadde hatt to våkenetter. Peroral midazolam (0,5 mg/kg) gav god sedering, og tennene ble ekstrahert uten problemer under lokalanestesi. Svært tilfredse foreldre. Foto og personlig meddelelse, tannlege Kari G. Kvakestad

sedert med 1,0 mg midazolam/kg sammenliknet med 0,25 mg/kg (8). Verken mellom 0,25 og 0,5 mg/kg eller mellom 0,5 og 1,0 mg/kg var det signifikante forskjeller. 87 % av barna hadde tilfredsstillende angstskåre ved atskillelse fra de foresatte og 91 % ved induksjon av anestesi med maske.

For de fleste barn gir 0,5 mg midazolam/kg peroralt optimal balanse mellom angst-dempende effektivitet og bivirkningsrisiko (3–6, 8). Totaldosen bør vanligvis ikke overskride 12,0–15,0 mg midazolam. Ved uteblitt eller utilstrekkelig effekt kan imidlertid dosen økes ved neste behandling. Dette forutsetter nøye vurdering og observasjon av pasienten.

Lang kontakttid i munnhulen, som når en klebende mikstur med pH over ca. 4,5 appliseres i små porsjoner, gir økt transmukosal passasje av midazolam over i blodbanen slik at det oppnås en noe raskere og mer konform effekt (5, 6).

Det er holdpunkter for at midazolam-mikstur (2 mg midazolam/ml) som leveres fra norske apoteker har en relativt gunstig

pH og sammensetning. Mange har funnet det påfallende at det kun er «ikke godkjente» magistrelle preparater som er tilgjengelig i de fleste land, til tross for at perorale midazolampreparater sannsynligvis er de mest benyttede midler for sedering av barn verden over (5, 6, 8).

### Forutsetninger og forsiktighetsregler

Adekvat lokalanestesi eller andre former for smertekontroll er en forutsetning for vellykket sedering. Benzodiazepiner er trygge og effektive hjelpemidler ved korttidsbruk. De gir sjelden alvorlige bivirkninger og har lav toksisitet. Kontroll av akutt situasjonsangst krever imidlertid relativt høy dosering. Den som premediserer, må ha kjennskap til komplikasjonsrisiko og bivirkninger samt til hvordan komplikasjoner forebygges og behandles.

Behandles barnet med hemmere av enzymet CYP3A4 (f.eks. erytromycin), er det risiko for sterkere og forlengede effekter av midazolam. For å unngå respirasjonskom-

plikasjoner må det utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av andre medikamenter med depressiv effekt på sentralnervesystemet, f.eks. overflateanestesi og injeksjon av lokalanestesi. Utenfor sykehus bør pasienter som får opioider ikke sederes med benzodiazepiner.

Barn som sederes, bør faste (to timer for klare væsker og seks timer for fast føde). De under skolealder bør drikke sukkerholdig væske inntil to timer før sedering. Både internasjonalt og i Norge er det delte oppfatninger av om det er nødvendig med seks timers faste for fast føde ved våken sedering av friske pasienter (ASA I) og pasienter med mild systemsykdom (ASA II) (tab 1). Mens noen autoriteter anbefaler de samme fastekrav som ved generell anestesi, hevder andre at det normalt kan inntas lett føde og klare væsker før våken sedering (10).

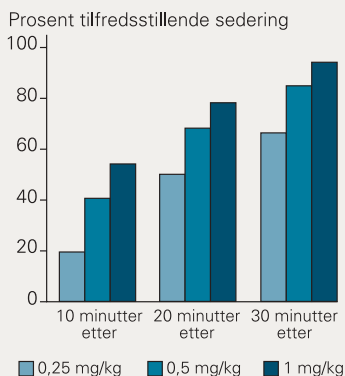
Det er ønskelig at pulsoksimeter benyttes til å overvåke hjertefrekvens og blodets oksygenmetning. Respirasjon og våkenhetsgrad må fortløpende observeres. Det er meget viktig å informere foreldre/ledsagere om at barnet må holdes under oppsyn noen timer etterpå, slik at det ikke skader seg ved f.eks. å falle.

Uten anestesyndig personell til stede bør vanligvis kun pasienter med klassifisering I eller II i henhold til American Society of Anesthesiologists (ASA) sederes med midazolammikstur.

### Litteratur

1. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children. *Anesthesiology* 1999; 90: 758–65.
2. Brunvand L, Bjerre A. Lett sedasjon av barn. Midazolam som nese-dråper er et aktuelt alternativ. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3932–4.
3. Dionne R. Oral midazolam syrup: a safer alternative for pediatric sedation. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20: 221–30.
4. Løkken P, Kvakestad KG. Medikamentell kontroll av tannbehandlingsangst. *Nor Tannlegeforen Tid* 2002; 112: 160–70.
5. Brosius KK, Bannister CH. Midazolam premedication in children: a comparison of two oral dosage formulations on sedation score and plasma midazolam levels. *Anesth Analg* 2003; 96: 392–5.
6. Khalil SN, Vije HN, Kee SS, Farag A, Hanna E, Chuang AZ. A paediatric trial comparing midazolam/Syrpalta mixture with premixed midazolam syrup (Roche). *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 205–9.
7. Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, Khoo K-C, Akbari B, Pou S et al. The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1359–69.
8. Marshall J, Rodarte A, Blumer J, Khoo KC, Akbari B, Kearns G. Pediatric pharmacodynamics of midazolam oral syrup. *Pediatric Pharmacology Research Unit Network. J Clin Pharmacol* 2000; 40: 578–89.
9. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth* 2002; 89: 428–37.
10. Department of Health: Guidelines for conscious sedation in the provision of dental care. A consultation paper from the standing advisory committee. December 2002. [www.doh.gov.uk/sedation-consult/sedationconsult.pdf](http://www.doh.gov.uk/sedation-consult/sedationconsult.pdf) (14.10.2003).

**Figur 2**



Prosent tilfredsstillende sedering av 85 barn (0,5–15 år) som fikk en enkelt dose peroral midazolam sirup (0,25, 0,5 eller 1 mg midazolam/kg legemsvekt; høyeste dose 40 mg) før generell anestesi eller før diagnostiske eller terapeutiske inngrep. Modifisert etter Marshall og medarbeidere (8)

**Tabell 1** Kortversjon av «American Society of Anesthesiologists' (ASA) Physical Status Classification System»

Klasse	Beskrivelse
ASA I	Frisk pasient
ASA II	Pasient med mild systemsykdom som ikke medfører funksjonell begrensning. F.eks. lett organisk hjertesykdom, mild astma, lett bronkitt
ASA III	Pasient med begrenset fysisk kapasitet med generell allmennpåvirkning. F.eks. invaliderende hjertesykdom, sykkelig fedme
ASA IV	Pasient som ved hvile har tegn på sviktende vitale funksjoner. F.eks. sterkt fremskreden lunge- eller leverdysfunksjon eller endokrin dysfunksjon
ASA V	Dødssyk pasient