

Midazolam: Safety of use in palliative care- A systematic critical review

Midazolam 於安寧緩和療護使用的安全性--系統性批判回顧

文獻出處:Reference: Zaporowska-Stachowiaka, I., Szymański, K., Oduah, M. T., Stachowiak-Szymczak, K., Luczak, J., & Sopata, M. (2019). Midazolam: Safety of use in palliative care- A systematic critical review. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 114*, 1-7.

摘要

目的: Midazolam 的不良作用可能危及生命。本篇描述了與藥物動力學，不良反應和藥物 - 藥物相互作用相關的研究結果以及安全 Midazolam 使用的相關治療。

方法: 文獻系統性回顧。

結果: Midazolam 的藥物動力學取決於肝腎功能、脂肪組織質量、給藥途徑和持續時間、以及藥物間的潛在相互作用。安寧緩和療護病人由於多種治療和多重器官衰竭，也是使用此藥物副作用的高危險群。

結論: Midazolam 是安寧緩和療護中最常用的三種藥物之一。其使用的適應症包括焦慮、呼吸困難、癲癇發作、治療難以控制的嘔吐、躁動、肌陣攣、癲癇持續狀態、煩躁不安、譫妄、搔癢、打嗝、失眠、鎮痛、緩和鎮靜以及預防或降低 ketamine 的不良作用。

一、引言

在安寧緩和療護中，病人容易出現難以治癒的症狀，經常疲勞（88%）、厭食症（56%）、疼痛（45%）、呼吸困難（39%）、頭暈（38%）、口乾症（34%）、焦慮症（30%）、便秘（29%）、混淆（24%）、噁心（17%）和失眠（14%）。Midazolam 是在安寧安寧緩和療護藥物中最常用的三種藥物之一，另兩種藥物是 Morphine 和 Haloperidol。根據一些報告，有 11% 的病人在入住安寧緩和療護單位時給予 Midazolam，並有 58% 的病人在死亡當天有使用 Midazolam。給予 Midazolam 的適應症包括：焦慮、失眠、煩躁不安、激動、譫妄、呼吸困難、鎮痛、肌陣攣、癲癇發作、癲癇持續狀態、緩和鎮靜、搔癢、打嗝、難治性嘔吐、預防或是降低 Ketamine 的不良反應。

腫瘤疾病的發病率上升和安寧緩和療護病人數增加有密切相關，因此藉由系統性回顧關於安寧緩和療護中最常用藥物之一的 Midazolam，以了解接受安寧緩和療護病人與使用該藥物有

關的問題：副作用、藥物間交互作用、多種藥物的影響，伴隨多器官衰竭病人的藥物使用，特別是肝腎衰竭。

二、Midazolam - 藥物動力學

Midazolam 是短效 BZD 類藥物。由於其親脂性特性，在靜脈或肌肉給藥後起效迅速(1.5-15分鐘)。BZD 類藥物迅速穿過血腦屏障 (BBB)，輕易穿過胎盤並分泌到母乳中。Midazolam 可以經由靜脈給藥、肌肉注射、皮下給藥、口服、黏膜給藥、鼻內和直腸給藥，在安寧緩和療護中經常使用皮下給藥的途徑。

Midazolam 的代謝產物是細胞色素 P450 酶氧化產物，Midazolam 的半衰期 ($t_{1/2}$) 為 1.36-4 小時，Midazolam 及其活性代謝物均被稱為短效 BZD 類藥物 (<10 h)。

三、Midazolam 的藥物動力學參數 (Table 1. Selected pharmacokinetic parameters of midazolam)

Table 1
Selected pharmacokinetic parameters of midazolam [32,36,38-40,45-63].

$T_{1/2} D$	6-15 minutes	
$T_{1/2}$	1-4 hours for parent compound; variable for metabolites: 105-108 mins, approx. 1-3 hrs; context sensitive half-life should be taken into account during chronic treatment or repeated drug administration	
Vd	1-2.5l/kg	
Plasma protein binding	97%	
Cl	0.25-0.54l/kg/h	
Onset of action	i.v.: 2-2.5 minutes (1.5 minutes after pre-medication) i.m.: 15 minutes p.o.: 20 minutes s.c. 5-10 minutes	
Bioavailability		Concentration peak
i.v.	100%	
p.o. (in tablets)	up to 50% (strong first-pass effect), in children up to 27%	44-55 min
p.o. (in solution)	40-50%	22 min
i.m.	> 90%	20 min
s.c.	96%	31 min
p.r.	750%	31 min
for colostomy	52%	10 min
buccal pills	75%	30 min
i.n.	64-83%	20-25 min

四、Midazolam 的劑量 (Table 3 Midazolam dosage in selected diseases)

I. Zaporowska-Stachowiak, et al.

Biomedicine & Pharmacotherapy 114 (2019) 108838

Table 3
Midazolam dosage in selected diseases [4–28,81].

Symptom	Dose	Practical remarks
Anxiety/terminal restlessness/ agitation	<ul style="list-style-type: none"> • 0,25-0,5 mg i.v. • 0,5-1 mg s.c. PRN • 10-60 mg CSCI/ 24 hrs. 	<ul style="list-style-type: none"> • start with smaller doses, gradually increasing the dose • if the patient does not respond to the dose of 60 mg CSCI, consider the administration of antipsychotics (e.g. levomepromazine)
Dyspnea	<ul style="list-style-type: none"> • 0,25-1 mg i.v. • 0,5- 1 mg s.c. PRN 	<ul style="list-style-type: none"> • start with smaller doses, gradually increasing the dose • the dose can be increased up to 2.5 to 5 mg s.c./i.v. PRN or 30-60 mg / 24 hours CSCI • add morphine – modification of the central perception of dyspnea by the inhibition of the respiratory centre's response to hypercapnia and hypoxia • Simon and colleagues believe that the use of BDZ in the treatment of dyspnea should be 2nd- or 3rd-line treatment (after opioids and other methods), because there is inconclusive evidence for the effectiveness of BDZ in the treatment of dyspnea
Palliative sedation	<ul style="list-style-type: none"> • initial dose 0.25 mg i.v. or 0.5 mg s.c. 	<ul style="list-style-type: none"> • following the starting dose, introduce constant infusion: 0.25-1.0 (and more) mg/h (usually 0.02-0.1 mg/kg mc./h) • onset of action after 1-3 min (i.v.) or 10-15 min (s.c.) • administration aiming at palliative sedation should be performed at hospital; in exceptional cases the drug can be administered at home by an experienced nurse in contact with the physician who introduced the treatment
Seizures/myoclonus	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg s.c. • 1-2,5 mg i.v. • 7,5 mg s.l. or 7,5 mg buccally PRN • 10-20/ 24 hrs. mg CSCI 	<ul style="list-style-type: none"> • start with smaller doses, gradually increasing the dose • dose may be increased up to 30-60 mg CSCI • if the patient does not respond to the dose of 60 mg CSCI, consider phenobarbital • consider the cause of myoclonus (consider the possibility of accumulated toxic metabolites of medications in diseases that are associated with renal failure) • drug administered s.l. or buccal is recommended for children
Hiccups	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mg i.v. or 2,5 mg s.c. • 10 mg /24 hrs CSCI 	<ul style="list-style-type: none"> • start with small doses, gradually increasing dose • target 10-60 mg / 24 h CSCI • midazolam can be the cause of hiccups
Vomiting	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5-4 mg every 4-6 hrs s.c./s.l 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5-4 mg every 4-6 hrs s.c./s.l • midazolam affects the cerebral cortex • especially useful in cases of nausea and vomiting associated with fear
Addition to ketamine	<ul style="list-style-type: none"> • initial dose 0.25 mg i.v./ 1 mg s.c. 	<ul style="list-style-type: none"> • alleviating undesired effects of ketamine • dose is ketamine- and patient respiratory status-dependent

五、Midazolam 相互作用 (Table4 Significant drug interactions with midazolam)

Midazolam 的主要代謝途徑是通過 CYP3A4，該酶的抑制劑或誘發劑很大程度上影響 Midazolam 藥物動力學。表 4 顯示 Midazolam 與其他藥物相互作用有關。

Table 4
Significant drug interactions with midazolam [84–99].

Drug	Mechanism of Interaction	Practical remarks
Buprenorphine	Drugs' additive effect	<ul style="list-style-type: none"> • increases the depressant effect on respiratory system • ↑ risk of opioid overdose – lower the dose adjusting it to the patient's condition • intensification of sedation
Dexamethasone	CYP3A4 inducer	<ul style="list-style-type: none"> • In patients chronically using GCS, noticeable ↓ AUC and ↓ of clearance midazolam and ↑ excreted in the urine of 1-hydroxymidazolam glucuronide - consider increasing the dose of midazolam
Haloperidol	CYP3A4 Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ toxicity risk midazolam • intensification of depressive action on the respiratory center
Carbamazepine	CYP3A4 inducer	<ul style="list-style-type: none"> • significantly lowers the effect of oral midazolam – use other route of administration or titrate dose to patient's condition
Clarithromycin	CYP3A4 inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ risk of midazolam toxicity • concomitant administration of midazolam with clarithromycin increases the AUC of midazolam by 174% after i.v. and by 600% after p.o. administration
Diltiazem	CYP inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ plasma concentration of midazolam - start with smaller doses of midazolam
Fentanyl	CYP3A4 substrate	<ul style="list-style-type: none"> • inhibits the metabolism of midazolam competing for CYP3A4
Fluoxetine/Olanzapine	CYP3A4 and/or 2C19 inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CNS hypersensitivity to midazolam • increases respiratory depressant effect • ↓ blood pressure
Fluconazole	CYP3A4 inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • slight increase in plasma concentration of midazolam, possible prolonged sedation and ↑ psychomotor function impairment – lower the dose of midazolam or consider other BDZ which are not metabolized by CYP3A4 (e.g. lorazepam, oxazepam)
Ketoconazole/Itraconazole/ Voriconazole	CYP3A4 strong inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • significant ↑ AUC of midazolam – consider changing antifungal drug or observe the guidelines given above
Miconazole gel	CYP3A4 inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • topical administration of the drug in gel does not exclude drug-drug interactions, especially midazolam p.o.

六、Midazolam 的副作用

如同其他 BZD 類藥物一樣，給予 Midazolam 也存在著風險。Midazolam 的主要副作用包括：過度嗜睡、鎮靜和意識混亂、注意力不集中、頭暈和相關跌倒和骨折、運動協調受損、言語障礙、複視、打嗝、噁心和嘔吐。

Midazolam 的解毒劑是 Flumazenil，給藥劑量為 10mcg/kg (最大 0.2mg/次)，可以在 45 秒後給第二劑，然後每 1 分鐘重複幾次，總劑量為 50mcg/kg 或 1 mg。

七、治療注意事項

1. 避免使用 Midazolam 在嚴重呼吸衰竭病人;除非(1)病人患有慢性、無法治癒之疾病並且遭受難以忍受之痛苦，對其他治療無效，使用 Midazolam 控制和減輕他們的痛苦(如：嚴重轉移性肺部擴散引起呼吸性恐慌和呼吸困難、淋巴管炎性呼吸道呼吸困難、或緩和鎮靜)，(2)患有呼吸抑制的受苦病人，病人需要仔細滴定 Midazolam 劑量並嚴格控制監測(緩和鎮靜的適應症)。
2. 對重症肌無力病人、慢性腎病、肝功能受損、心血管疾病疾病和/或慢性呼吸衰竭，需慎用 Midazolam。
3. 對於肥胖、嚴重惡病質或患有 BZD/酒精成癮，需考量使用 Midazolam 的劑量。
4. 長期使用 Midazolam 的病人需考慮身體依賴和藥物耐受性。
5. 若有計畫將 Midazolam 逐漸停藥時，應告知病人及其親人有可能出現的情況，如：焦慮、煩躁、激動、煩躁、混亂、幻覺、頭痛和癲癇發作。
6. 服用 Midazolam 的病人不應駕駛或操作機器。
7. 避免藥物相互作用和不良影響。考慮到與 Midazolam 同時給藥增加相關的風險，如：clarithromycin、fluoxetine、olanzapine、抗真菌藥或鴉片類藥物。
8. 不要同時給予 Midazolam(整個劑量在給藥後不久到達肝臟)和 CYP 抑制劑(即抗真菌劑、Miconazole 凝膠)，雖然只用於局部，但會導致藥物相互作用(通過 CYP3A4)。
9. 如果出現症狀，需小心其發生的原因(例如：罹患糖尿病之神經系統疾病的病人，需辨識低血糖或是 Midazolam 的影響)。

八、結論

Midazolam 是安寧緩和療護中常用的藥物之一，對於器官功能逐漸衰退病人仍有其適應症。Midazolam 藥物(在肝臟中代謝)及其活性代謝物，是短效 BZD 類，面對安寧緩和療護病人提供安全治療，使用 Midazolam 是一項挑戰。須注意到老年病人對 Midazolam 的敏感性增加，以及當 Midazolam 與某些常用於安寧緩和療護的藥物(buprenorphine, fentanyl, dexamethasone, haloperidol, clarithromycin, carbamazepine, fluoxetine, olanzapine, fluconazole, itraconazole, miconazole and diltiazem)共同給藥時必須特別小心。關於 Midazolam 劑量調整，應考慮以上相關因素。