

Midazolam

Verwendung:

Schlafmittel, Prämedikation

Vorkommen:

Seit 1982 im Handel.

Dosierung: 10-20 mg/die.

Dormicum (Roche)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat. Midazolam ist ein Imidazo-Benzodiazepin-Abkömmling. Zur parenteralen Applikation liegt die Substanz als wasserlösliches Maleat oder Hydrochloridsalz vor, wodurch eine geringfügige Venenirritation bei i.v.-Gabe hervorgerufen werden dürfte. Unter physiologischen pH-Bedingungen ist Midazolam jedoch äußerst fettlöslich mit einem entsprechend hohen Verteilungsvolumen, fiktives Verteilungsvolumen 0,5-11/kg. Midazolam ist eines der neuen Benzodiazepine mit einer relativ hohen hepatischen Clearance. Totale Clearance 300-400 ml/min. Der hauptsächliche Abbauweg verläuft beim Menschen über Hydroxylierung an zwei verschiedenen Positionen des Moleküls. Diese hydroxylierten Metabolite sind pharmakologisch nur noch geringfügig aktiv und es ist nicht klar, inwieweit sie insgesamt zur Midazolam-Wirkung beitragen. Nach intravenöser Applikation erfolgt beim Menschen eine rasche und äußerst umfangreiche Verteilung mit einer terminalen oder Beta-Eliminationsphase von 1 bis 4 Stunden. Nach oraler Applikation wird Midazolam mittelschnell absorbiert bei einer absoluten biologischen Verfügbarkeit von etwa 30 bis 50 %. Diese unvollständige biologische Verfügbarkeit ist hauptsächlich auf eine hepatische First-Pass-Extraktion zurückzuführen. Daraus läßt sich ableiten, daß nach oraler Applikation im Vergleich zur i.v.-Gabe entsprechend höhere Dosen erforderlich sind. Die Proteinbindung von Midazolam ist ebenfalls sehr hoch (96 %) wobei die freie Fraktion zwischen 3 und 6 % liegt. Bisher gibt es so gut wie keine vollständigen Untersuchungen, die Auskunft darüber geben, wie verschiedene Krankheiten, Arzneimittel-Interaktionen oder Patientencharakteristika (Gewicht, Geschlecht, Alter) die Kinetik von Midazolam beeinflussen.

Symptome:*ZNS:*

Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression), Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen

Gastrointestinal:

Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe

Allergisch:

Pruritis, Urtikaria

Nachweis:*Qualitativ:*

Dünnschichtchromatographie; Radioimmunoassay; Midazolam kann auch gaschromatographisch nach Einmalgabe im menschlichen Plasma bestimmt werden. Die gaschromatographische Analyse mit Stickstoff-Phosphor-Detektor und HPLC kann zwar ebenfalls benutzt werden, jedoch liegen die Sensitivitätsgrenzen sehr viel höher.

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Antidot Imidazobenzodiazepin (Anexat®, Ro 17-1988 0,3-1 mg i.V.). In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Besonderheiten:

Amnestische Episoden nach oraler Einnahme von 7,5 bis 15 mg werden beschrieben. Die Patienten führten dabei verschiedene geordnete Handlungen aus oder diskutierten mit Drittpersonen. In zwei Fällen war ein Drang zur Nahrungsaufnahme zu beobachten. Die motorischen Fähigkeiten scheinen eingeschränkt. Gezielte Untersuchungen und eine Überprüfung der Dosisempfehlung sind zweifellos angezeigt, da die Möglichkeit für eine Selbst- oder Fremdgefährdung gegeben ist (HACKI).

Literatur:

- ALLONEN, H., ZIEGLER, G., KLOTZ, U.: Clin. Pharmacol. Ther. 30: 653-661, 1981.
HACKI, M.: Amnestische Episoden nach Einnahme des Hypnotikums Midazolam, Wirkung oder Nebenwirkung, Schweiz. med. Wochenschr. 116 (1986) 2, 42⁴.
LAUVEN, P.M., SMITH, H., SCHWILDEN, H.: Anaesthesist 31: 15-20, 1982.
SJÖVALL, S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. 22: 184-188, 1984.
SMITH, T.H., EADIE, M.J., BROPHY, T.O.: Europ. J. Clin. Pharmacol. 19: 271-278, 1981.