

VYUŽITÍ MIDAZOLAMU V DĚTSKÉ STOMATOLOGII

Přehledový článek

USE OF MIDAZOLAM IN PAEDIATRIC DENTISTRY

Review

Vašáková J.¹, Dokoupilová E.², Poláčková P.^{1,3}

¹Stomatologická klinika, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Stomatologická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

³Stomatologická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, a Fakultní nemocnice Plzeň

Věnováno prof. MUDr. Janě Duškové, DrSc., MBA, k životnímu jubileu.

SOUHRN

Úvod a cíl: Midazolam je krátkodobě působící efektivní sedativum ze skupiny benzodiazepinů, mezi jeho výhody patří rychlý nástup a minimum vedlejších účinků. Sdělení se zabývá problematikou využití midazolamu při zubním ošetření dětí, jehož historie sahá do 90. let minulého století. Důvodem jeho obliby při ošetřování dětí jsou právě jeho sedativní a amnestické účinky, které pomáhají jak dětem – vyrovnat se s ošetřením, tak lékařům – vyrovnat se s emoční zátěží, kterou ošetřování dětí bezesporu je. Dále má krátký poločas rozpadu a dětmi preferovaný perorální způsob podání. Autoři v článku popisují fyzikální vlastnosti, mechanismus účinku, farmakokinetiku a nejčastěji se vyskytující vedlejší a nežádoucí účinky midazolamu. Autoři vnímají nejednotnost odborné veřejnosti v náhledu, postupu, dávkování a rozsahu ošetření v sedaci při vědomí aplikací midazolamu u dětí. Cílem sdělení je s pomocí dostupné literatury revidovat aktuální indikace a kontraindikace ošetření dětských pacientů v sedaci při vědomí midazolamem vzhledem k věku dítěte, rozsahu a charakteru prováděného výkonu. Rovněž diskutovat o způsobech aplikace a bezpečném průběhu podání midazolamu v ambulantní praxi.

Metodika: Vyhledávání a průzkum literatury byl zaměřen na klíčová slova „midazolam“, „zubní ošetření“, „dětí“ a „sedace při vědomí“. Použita byla databáze PubMed. Dále jsme informace čerpaly z odborných knih zabývajících se danou tematikou. Dostupná literatura byla následně kriticky hodnocena pro potřeby odborného sdělení.

Závěr: Ošetření dětského pacienta je často komplikováno strachem dítěte z ošetření. Vhodný způsob aplikace midazolamu v odpovídajícím zázemí nabízí bezpečnou, rychlou, dostupnou a účinnou variantu ošetření v sedaci při vědomí s minimálními nežádoucími účinky.

Při správné indikaci může být zásadní pomocí při získávání spolupráce dětského pacienta.

Klíčová slova: zubní ošetření, děti, sedace při vědomí, midazolam

SUMMARY

Introduction and aim: Midazolam is a short-acting, effective sedative with a rapid onset and minimal side effects, belonging to the benzodiazepine group. The work deals with the use of the midazolam in the dental treatment of children, the history of which dates back to the 1990s. The reason for its popularity in treating children is mainly its sedative and amnestic effects which help both children to cope with the treatment and doctors to cope with the emotional burden, that treating children undoubtedly is. Furthermore, it has a short half-life time and the oral route of administration is preferred by children. The authors describe the physical properties, mechanism of action, pharmacokinetics and the most common side and adverse effects of midazolam. The authors perceive the inconsistency of the professional public in the view, procedure, dosage, and the extent of treatment in sedation while aware of the application of midazolam in children. The aim of the work is to revise the current indications and contraindications for the treatment of paediatric patients in conscious sedation with midazolam, with the help of the available literature, with regard to the age of the child, the extent and nature of the performed procedure. Also, to discuss the methods of administration and safe course of midazolam in outpatient practice.

Methods: The literature search and survey was focused on the keywords “midazolam”, “dental treatment”, “children”, and “conscious sedation”. The PubMed

database was used to find it. Furthermore, we drew information from the specialized books dealing with the given topic. The available literature was subsequently critically evaluated for the needs of this review.

Conclusion: Treatment of children is often complicated by the fear of dental treatment. The appropriate method of midazolam administration in the suitable

background offers a safe, fast, affordable, and effective treatment option of conscious sedation with minimum side effects. When properly indicated, it can be of a great help in gaining the children's cooperation.

Key words: dental treatment, children, conscious sedation, midazolam

Vašáková J, Dokoupilová E, Poláčková P.

Využití midazolamu v dětské stomatologii.

Čes stomatol Prakt zubní lék. 2023; 123(1): 3–9. doi: 10.51479/cspzl.2023.002

ÚVOD

Midazolam je jedním ze zástupců široké rodiny benzodiazepinů. Jedná se o krátkodobě působící efektivní sedativum s rychlým nástupem a minimem vedlejších účinků. Patří do skupiny imidazobenzodiazepinů a byl syntetizován v roce 1976 Fryerem a Walserem [1]. V téže roce byl schválen pro klinické použití. Hlavní indikace midazolamu v medicíně byla zpočátku v terapii křečových stavů. Midazolam byl také užíván pro premedikace, sedace při vědomí intravenózním podáním, jako indukční agens před celkovou anestezí a v nízké míře i pro sedaci při vědomí u dětí [2].

V současné době je při léčbě status epilepticus stále po prvotním podání benzodiazepinů (diazepam, lorazepam) aplikován intravenózně jeden ze skupiny léků druhé volby, do níž se řadí fenytoin, valproát, fenobarbital, levetiracetam a midazolam [3]. Midazolam patří mezi nejvíce užívaná sedativa v neonatální intenzivní péči. Jeho efekt je prospěšný při provádění bolestivých a stresujících procedur, např. u mechanické ventilace [4]. Diskutuje se o anestetických účincích midazolamu u novorozenců, ale do současné doby nebyly přesvědčivě prokázány [4]. Nelze opominout ani zařazení midazolamu mezi jeden ze čtyř esenciálních léků podávaných v paliativní péči [5]. Pro své sedativní účinky je stále vyhledávaným lékem pro premedikaci a sedaci při vědomí nejen u dětských, ale i u dospělých pacientů [6]. U invazivních a více bolestivých procedur je vhodné midazolam kombinovat s analgetiky, jako jsou opioidy (např. fentanyl) [7].

Cílem tohoto přehledového článku bylo zjistit, zda a v jakých indikacích má použití midazolamu v dětské stomatologii v současné době své opodstatnění. Dále za jakých podmínek je vhodné jej podávat a jaký způsob podání je nejefektivnější.

METODIKA

Pro tento přehledový článek byly vyhledány studie v anglickém jazyce za pomoci klíčových slov: midazolam, dental treatment, children a conscious sedation v databázi PubMed a ve zdrojích tuzemské literatury. Preferovány byly studie vydané v rozmezí let 2000 až 2020. Celkem bylo v uvedeném rozmezí vyhledáno na základě použití výše jmenovaných klíčových slov 150 studií. Byly vyloučeny studie, u kterých nebyl dostupný celý článek, studie, které se zabývaly podáním midazolamu v kombinaci s dalšími sedativy, studie, které popisovaly podání midazolamu ve vyšších dávkách, než je doporučeno guidelines EAPD a ČSK, a studie, které byly provedeny u dětí s kognitivními dysfunkcemi. Některé citace byly zařazeny jako reference článků vybraných prostřednictvím vyhledávání. Výjimečně byly zařazeny starší literární zdroje z důvodů citování původní literatury.

FARMAKOKINETIKA MIDAZOLAMU A MECHANISMUS PŮSOBENÍ

Midazolam je bezbarvá hořká látka, málo rozpustná ve vodě, při pH > 4 má lipofilní charakter. Jeho chemická struktura se liší od ostatních benzodiazepinů a je příčinou jeho rychlé absorpce a rychlého metabolismu. Za stabilitu midazolamu ve vodném roztoku ve formě solí (hydrochlorid nebo maleát) a za jeho rychlý metabolismus zodpovídá imidazolové jádro. Díky tvorbě solných roztoků má minimální lokální iritační účinky jak při intravenózním, tak při intramuskulárním podání. Lipofilní charakter zefektivňuje průchod přes hematoencefalickou bariéru, resorpci z gastrointestinálního traktu a je zodpovědný za rychlý nástup účinku. Z místa podání se midazolam vždy vsřebává do krevní plazmy. V plazmě je jeho převážná část, u dospělých až 98 % [4], navázána na plazmatické

bílkoviny (albumin). Aktivní je pouze volný midazolam.

Po perorálním podání se midazolam z gastrointestinálního traktu vstřebává do venózního portálního systému. Hovoříme o tzv. first-pass efektu, kdy je midazolam transportován do jater, kde je jaterními enzymy cytochrom P-450 CYP3A4 a CYP3A5 metabolizován na 1-hydroxy-midazolam a inaktivní metabolity. Tento 1-hydroxymidazolam je poté konjugován s kyselinou glukuronovou a vzniklý produkt má také sedativní účinky odpovídající přibližně polovině efektu midazolamu [8]. Vznikající metabolicky neaktivní produkty jsou eliminovány do moči.

Nazální a bukalní podání eliminuje first-pass efekt a biologická dostupnost midazolamu v organismu je vyšší. Po bukalní (transmukózní) aplikaci se midazolam přes sliznici vstřebává rovnou do krevního oběhu. Po intranazálním podání se midazolam dostává přes čichovou nosní sliznici do venózní krve a odtud přímo do intrakraniálních věn. Rektální podání obchází first-pass efekt pouze ze dvou třetin, protože horní rektální žíla je součástí venózního portálního systému.

Maximální plazmatické koncentrace midazolamu jsou tedy dosaženy v různých časech od podání v závislosti na způsobu podání. U intramuskulárního podání hovoříme o 15–30 minutách, u rektálního podání o 10 minutách, u intranazálního podání o 5–15 minutách, zatímco maximální hladiny po perorálním podání dosahuje midazolam za 30–60 minut po podání [9]. Odbourávání midazolamu je u dětí rychlejší než u dospělých pro jejich aktivnější jaterní metabolismus. Poločas eliminace je u dětí 45–60 minut ve srovnání s 2–6 hodinami u dospělých. Ve srovnání s diazepamem, jehož poločas rozpadu je 24–57 hodin, je midazolam odbouráván výrazně rychleji.

U novorozenců je metabolismus midazolamu pomalejší, protože výše zmíněné jaterní enzymy se po narození teprve tvoří. Enzym CYP3A5 je přítomný jen u 10–30 % novorozenců [4]. Hladin shodných s dospělými jedinci dosáhne až mezi 3.–12. měsícem věku. Hladina plazmatické koncentrace midazolamu koreluje s úrovní sedace. Nejhlubší sedace je v době nejvyšší plazmatické koncentrace midazolamu, s jejím poklesem se sedace změkčuje.

FARMAKODYNAMIKA MIDAZOLAMU

Po podání má midazolam účinky sedativní, hypnotické, anterográdně amnestické, cent-

rálně myorelaxační, antikonvulzivní a anxiolytické, které souvisí s jeho vazbou na GABA receptory v mozkové tkáni. Typ účinku souvisí s množstvím obsazených receptorů. Sedativní účinek nastupuje při obsazení 25–50 % GABA receptorů, hypnotický při obsazení 60–90 % [8]. Tento účinek vzniká navázáním midazolamu na určité místo GABA receptoru (konkrétně na podjednotku alfa). Tím se změní modulace vazby a současně i účinek inhibitoru GABA (gama-amino-másečná kyselina). Midazolam tedy neovlivňuje GABA receptor přímo, ale zvyšuje afinitu GABA pro tento receptor. V této souvislosti hovoříme o tzv. ceiling efektu. Zvýšení afinity GABA je v rozmezí, které je dáno jeho fyziologickým účinkem. Při zvyšování dávky midazolamu za tuto mez již nedochází ke zvýšení sedativního účinku. Midazolam má třikrát až čtyřikrát vyšší afinitu na inhibiční GABA receptory neuronů v mozkové tkáni než diazepam [8].

Anterográdní amnézie je v určité míře očekávaným efektem po podání všech benzodiazepinů, ale u midazolamu se vyskytuje ve větším procentu a v delším časovém intervalu. Přesný účinek jejího vzniku není znám. Studie hovoří o 75 % pacientů, kteří si nepamatovali endoskopické vyšetření po podání midazolamu [1]. Stupeň amnézie nezávisí na způsobu podání. Nebyl prokázán rozdíl v úrovni amnézie při perorálním či intramuskulárním podání midazolamu [10]. Při odběru kostní dřeviny byla u 90 % dětských pacientů prokázána částečná nebo úplná amnézie po podání midazolamu [11].

Centrálně myorelaxační účinek je dán depresivním vlivem midazolamu na spinální a supraspinální motorické reflexy. Na míšní úrovni se jedná o efekt midazolamu, který odpovídá působení inhibičního glycinového neurotransmiteru.

Antikonvulzivní efekt odpovídá základnímu efektu midazolamu na GABA receptory, který vede k útlumu centrální nervové soustavy. Na míšní úrovni se uplatňuje glycinomimetický efekt midazolamu.

Anxiolytický efekt nastupuje při obsazení 20–30 % GABA receptorů [8]. Tento efekt je dán ovlivněním několika neurotransmiterových systémů. Obsazením receptorů inhibičního neurotransmiteru glycinu v mozkovém kmeni, snížením aktivity 5-hydroxytryptaminu a snížením hladiny noradrenalinu, jehož vyšší hladina koreluje se stresem a úzkostí.

Mezi vedlejšími účinky midazolamu byly popsány diplopie, škytavka, ztráta koordinace,

halucinace, nauzea a paradoxní reakce [12], v literatuře nazývaná i „angry child syndrom“, která je dána nezrálostí receptorů hlavně u dětí do třetího roku věku. Jejimi typickými projevy jsou agitovanost, excitace dítěte a jeho agresivita vůči okolí a rodičům a její prevalence je 2 % [13]. Při potvrzení paradoxní reakce je indikováno podání antidota midazolamu – flumazenilu. Ten může být podán jak intravenózně, tak intranazálně do maximální dávky 1 mg. Vzhledem k chování dítěte při probíhající paradoxní reakci je preferováno intranazální podání flumazenilu, intravenózní podání patří do rukou lékaře specialisty oboru Intenzivní medicína. Intranazální podání léčiv se stává populárním nejen v urgentní medicíně, ale i v ambulantní praxi [14]. Pro tuto aplikaci je používán tzv. atomizér (MAD – Mucosal Atomization Device) (**obr. 1**). Toto zařízení při intranazální aplikaci vytváří aerosol podávané tekutiny, který se absorbuje přímo na nosní sliznici a nestéká do krku. Dráždění a kýchání po podání byly častými důvody, proč se od intranazálního podání ustupovalo, protože při něm zároveň docházelo k eliminaci části podaného léčiva [1]. Intravenózně je doporučeno podávat 10 µg/kg hmotnosti v průběhu 15 vteřin u dítěte staršího jednoho roku (maximálně 200 µg), a to opakovaně, 4× za 1 minutu. Poločas rozpadu flumazenilu je 30 minut, což je kratší doba než poločas rozpadu midazolamu, proto je třeba při výskytu paradoxní reakce podat flumazenil opakovaně a zvážit prodloužení observace dítěte po sedaci. Rutinní aplikace flumazenilu po skončení ošetření pro rychlejší rehabilitaci dítěte není doporučována [1, 12].

Obr. 1
Atomizér, foto
archív autorky.

Fig. 1
MAD device, photo from
the author's archive.



Midazolam má při dodržení doporučených dávek minimální riziko závažného poklesu funkce dýchacího [1] a kardiovaskulárního systému [15]. Dýchací systém ovlivňuje midazolam snížením svalového tonu při myorelaxaci, která může vést k obstrukci dýchacích cest, a snížením ventilační odezvy na oxid uhličitý.

INDIKACE MIDAZOLAMU

Před podáním midazolamu je nutné zhodnotit zdravotní stav pacienta použitím systému ASA [16] (**tab. 1**). Dětem skórováním jako ASA I a II je možné midazolam pro sedaci při vědomí podat v ambulantní zubní praxi, děti ze skupin ASA III a IV by měly být ošetřeny s nemocničním zázemím po zvážení jejich stavu odpovídajícími specialisty [12]. Dále by pro indikaci podání midazolamu měl být zvážen i rozsah, charakter ošetření a schopnost dítěte vyrovnat se s ošetřením. Dítě by mělo být ve věku vyšším než jeden rok a rozsah ošetření by měl být proveditelný v době maximálního efektu sedativa, tj. během 20–25 minut.

KONTRAINDIKACE MIDAZOLAMU

Podání midazolamu pro stomatologické ošetření v sedaci při vědomí není indikované u dětí mladších než jeden rok věku a s váhou do 10 kg. Dítě navíc nemá v tomto věku žádnou schopnost vyrovnat se s ošetřením [12] a není dostatečná produkce jaterních enzymů pro odbourávání midazolamu [4]. Další kontraindikací je porucha funkce jater nebo podání léků, které jaterní metabolismus ovlivňují: antiepileptika, antihistaminika, opioidy, antidepresiva, hypnotika, anxiolytika, některá antivirotika, erytromycin [1, 12] a grapefruitový džus [12].

Kontraindikací jsou i onemocnění a stavy, jako je myasthenia gravis, porfyrie, spánková apnoe, alergie na benzodiazepiny, výskyt akutního onemocnění a onemocnění dýchacího a kardiovaskulárního systému takové závažnosti, že ovlivňuje denní režim dítěte [12].

ZPŮSOBY PODÁNÍ MIDAZOLAMU

Midazolam je možné podat perorálně, intravenózně, intranazálně, intramuskulárně a rektálně (**tab. 2**). Intravenózní a intramuskulární způsob podání je používán výhradně u dospělých pacientů. Intravenózní podání je nejefektivnější způsob podání. Aplikuje se 1 mg v průběhu 60 vteřin, následovaný dalším 1 mg v průběhu 60 vteřin do dosažení takového efektu, který umožňuje pro-

Tab. 1 ASA klasifikace; čerpáno z Doporučeného postupu interního předoperačního vyšetření před elektivními operačními výkony, MZ ČR 2011–2017.

Tab. 1 ASA classification, source Guidelines for internal preoperative examination before elective procedures, Ministry of Health, CR 2011–2017.

| | |
|------|---|
| I. | Zdravý pacient bez klinického patologického nálezu. Chorobný proces, jenž je indikací k operaci, je lokalizovaný a nezpůsobuje systémovou poruchu. |
| II. | Pacient s lehkým, kontrolovaným, funkčně nelimitujícím systémovým onemocněním. |
| III. | Pacient s těžkým nebo obtížně kontrolovatelným systémovým onemocněním, pacienta funkčně limitujícím, neohrožujícím však trvale pacienta na životě. |
| IV. | Pacient s funkčně limitujícím onemocněním, které ho trvale ohrožuje na životě, dále pacienti po transplantacích, chemoterapiích, radioterapiích, klinicky imunodeficientní a pacienti ve střední a těžké malnutrici (dle ESPEN 2010). |
| V. | Moribundní pacient, u kterého je předpoklad úmrtí do 24 hodin a operační výkon je poslední možností záchrany života (tzv. vitální indikace). |

vedení ošetření. Efekt nastupuje za 1–2 minuty, dávka se pohybuje v rozmezí 2–7,5 mg. Protože zajištění intravenózního vstupu je u dětí častou příčinou úzkosti a u dětí primárně úzkostných vůbec nepřichází v úvahu, je tento způsob podání využíván u dětí minimálně. Také intramuskulární podání midazolamu dětem je kvůli použití jehly nevhodné. Perorální podání (0,3–0,5 mg na 1 kg váhy dítěte) je preferováno v dětské stomatologii pro svůj primárně úzkost nevzbuzující kontext před ošetřením v mírné a střední sedaci při vědomí [1, 17]. Pro hořkou chuť byl midazolam dětem většinou smíchán se sladkým sirupem [1]. Pro tuto přípravu byla použita tekutina pro intravenózní použití (tzv. off-labeled podání). Na českém trhu není suspenze s midazolamem mezi hromadně vyráběnými léčivými přípravky dostupná. Příprava léčivých přípravků je podle zákona č. 378/2007 Sb. možná pouze v lékárně nebo jiných pracovištích definovaných § 79 téhož zákona. Proto je pro perorální podání výhodné nechat si připravit magistraliter suspenzi midazolamu v optimální koncentraci (např. 1 mg/ml). Výrazně vyšší perorálně podávaná dávka na 1 kg váhy dítěte souvisí s prvním průchodem midazolamu játry, kdy dojde k jeho výrazné metabolizaci. Do systémového oběhu se tak dostane pouze 15–30 % podaného léčiva. Biologická dostupnost po perorálním podání je tedy velmi nízká [18]. Další

v současné době používanou cestou podání midazolamu je intranazální aplikace (0,2 mg na 1 kg váhy dítěte), biologická dostupnost je 50 % [4]. Komfortnější je podání s použitím atomizéru [12]. Podání per rectum (0,3–0,4 mg na 1 kg váhy dítěte) je v České republice ze zkušeností autorů rodiči společensky méně preferovanou cestou podání, ač se jedná o způsob, který má vysokou biologickou dostupnost podaného léčiva [12]. Minimálně používaným způsobem podání midazolamu je submukózní podání. Absorpce takto podaného midazolamu rychlostí odpovídá intramuskulárnímu podání, nevýhodou u dětského pacienta je opět použití jehly. Proto takovému podání většinou předchází prvotní perorální podání sedativa [19].

POUŽITÍ MIDAZOLAMU V DĚTSKÉ STOMATOLOGII

Midazolam je v dětské stomatologii používán pro mírnou a střední sedaci při vědomí. Sedace při vědomí je obecně způsob ošetření podáním odpovídající dávky sedativa určitou dobu před výkonem se současně zachovaným vědomím a obrannými reflexy. V závislosti na podaném léčivu je požadována příprava pacienta ve smyslu lačnění a omezeného příjmu tekutin. Jedná se o farmakologické ovlivnění úrovně vědomí, a tím i vnímání při zachovaných obranných reflexech. Ponechává průchodné dýchací cesty, pacient

Tab. 2 Doporučené dávky midazolamu podle způsobu podání, zdroj EAPD guidelines 2021 [12].

Tab. 2 Recommended dosing of midazolam according to the way of administration, EAPD guidelines 2021 [12].

| Způsob podání midazolamu u dětí | Dávka mg/kg váhy dítěte | Maximální dávka v mg |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|
| perorální | 0,3–0,5 | 12 |
| intranazální | 0,2–0,3 | 10 |
| rektální | 0,3–0,4 | 10 |

Tab. 3 Souhrnné informace k podání midazolamu v zubní praxi.**Tab. 3** General information for midazolam administration in dental outpatient practice.

| | |
|---------------------|---|
| Požadované vybavení | pulzní oxymetr, tonometr, zdroj kyslíku, nosní brýle nebo obličejová maska, flumazenil |
| Doporučené vybavení | atomizér, běžná analgetika, chladicí polštářky |
| Kritéria pro podání | podepsaný informovaný souhlas, přítomnost zákonného zástupce dítěte, 4 h před podáním lačnit, 2–3 h nepřijímat ani čiré tekutiny, zdravé dítě, ASA I nebo II, starší než jeden rok věku |
| Kontraindikace | ASA III nebo IV, dítě s akutním onemocněním, váha nižší než 10 kg |

tak může nezávisle dýchat, a protože má zachované vědomí, může reagovat na fyzické i verbální podněty. Proto neoddiskutovatelnou součástí sedace při vědomí je behaviorální vedení ošetření lékařem. Délka sedace závisí na vlastním sedativu, způsobu podání a podaném množství. S tím souvisí i možné vedlejší účinky.

Sedace při vědomí má v dětské stomatologii tři hlavní důvody. Farmakologická podpora redukuje strach ze zubního ošetření a bolest v průběhu sedace. Pomáhá dětem vyrovnat se s vlastním ošetřením a je prevencí vzniku nebo rozvoje strachu ze zubního ošetření. Zároveň znamená možnost dokončit plánované ošetření dítěte a provést ošetření s menší mírou stresu i pro zubního lékaře [12]. Typicky ošetřovanou skupinou jsou předškolní děti, u nichž je ještě vyjádřen některý z primárních strachů [20] a úroveň komunikace a vyrovnávacích schopností je nízká [21]. Druhou typickou skupinou dětí ošetřovaných v sedaci jsou děti „nespolupracující“. U nich většinou nějaký zákrok v minulosti proběhl, vulnerabilní dítě tuto zkušenost subjektivně vyhodnotilo jako traumatizující [22] a při další návštěvě zubního lékaře nespolupracuje. Amnézie po výkonu pomáhá dítěti obnovit spolupráci při dalších návštěvách. Ve stomatologii je sedace při vědomí midazolamem používána od konce 80. let minulého století [2].

Sedace při vědomí midazolamem je vhodná pro provedení kratších chirurgických výkonů u předškolních dětí a dětí mladšího školního věku (např. vybavení výhodně uloženého nadpočetného zubu, prohloubení vestibula, provedení frenulektomie atd.). Tyto výkony vyžadují k ošetření delší čas a podání lokální anestezie pro přítomnost procedurální bolesti. Nižší tolerance při podání lokální anestezie a potřebná trpělivost bez sedace většinou u dítěte ve výše zmiňované věkové skupině chybí. Dále jsou prováděny výkony související se sanací chrupu (např. zhotovení výplně, pulpotomie, aplikace prefabrikovaných korunek, prosté extrakce atd.). Jejich množ-

ství je limitováno délkou sedace, lokalizací a rozsahem kariézní léze, podávaným množstvím lokální anestezie a zkušenostmi zubního lékaře. Preferuje se tzv. kvadrantové ošetření, kdy v sedaci zubní lékař provádí ošetření v jednom z kvadrantů dočasného chrupu.

VLASTNÍ APLIKACE MIDAZOLAMU V AMBULANTNÍ PRAXI

Pro každou sedaci musí zákonný zástupce dítěte dostat a podepsat informovaný souhlas. Rovněž by měl být i ústně poučen. Sedace při vědomí perorálním podáním midazolamu je hrazena z veřejného zdravotního pojištění dvakrát za 365 dní dětem ve věku 3–15 let, a to lékařům, kteří jsou držiteli Osvědčení praktický zubní lékař Pedostomatolog vydávaného Českou stomatologickou komorou. Písemné pokyny, jak dětského pacienta připravit před vlastní sedací a co očekávat po ní, jsou doporučené Odborným stanoviskem představenstva České stomatologické komory č. 1/2021 [23] a doporučeními Evropské akademie pro dětskou stomatologii z roku 2021 [12]. Před podáním midazolamu by mělo dítě čtyři hodiny lačnit a dvě až tři hodiny nepřijímat ani čiré tekutiny (dětí předškolního věku mohou sladké čiré tekutiny přijímat do dvou hodin před podáním sedativa).

Dítě je po celou dobu pobytu ve zdravotnickém zařízení kontinuálně klinicky sledováno. Průběh sedace je monitorován klinickým týmem. Je zaznamenána váha dítěte, podaná dávka midazolamu, jeho krevní tlak, tepová frekvence, saturace krve O₂, event. bolest po sedaci a výskyt vedlejších účinků. Vitální funkce by měly být změřeny minimálně před podáním sedativa a před propuštěním dítěte do domácí péče. Jakákoli změna klinického stavu dítěte by měla být indikací ke změření a zhodnocení vitálních funkcí pracovníkem klinického týmu. Dítě by mělo opouštět zdravotnické zařízení v doprovodu dvou dospělých osob (alespoň jedna by měla být zákonný zástupce), ve stabilizovaném stavu, bez bolesti a s hodnotami vitálních funkcí

ve fyziologickém rozmezí, saturace krve kyslíkem by měla být vyšší než 95 % [12].

Povinným vybavením ordinace, která se věnuje ošetřování dětí v sedaci při vědomí midazolamem, je zdroj kyslíku a nosní brýle nebo obličejová maska, pulzní oxymetr a tonometr [12] (**tab. 3**).

ZÁVĚŘ

Midazolam je v indikovaných dávkách bezpečné, efektivní, krátkodobé anxiolytikum a sedativum, které má v dětské stomatologii stálé místo. Děti skórované ASA I, II mohou být ošetřeny v běžné ambulantní praxi. Nejzávažnější vedlejší účinek – paradoxní reakce – má velmi malé procento výskytu. Intranazální aplikace je výhodná pro vysokou

dostupnost léčiva v krevním oběhu brzy po aplikaci, pro krátký poločas rozpadu a je vhodná pro úzkostné děti, protože intranazální podání není závislé na jejich spolupráci. Aplikace atomizérem zvyšuje komfort dítěte. Sedace při vědomí midazolamem je indikovaná pro konzervační ošetření a krátké chirurgické výkony. Vzhledem ke způsobům podání a jeho metabolismu není midazolam žádným rizikem pro zdravotnický personál.

MUDr. Jana Vašáková, Ph.D.

Stomatologická klinika

3. LF UK a FNKV

Šrobárova 1150/50

100 00 Praha

e-mail: Jana.vasakova@fnkv.cz

LITERATURA

1. Kupietzky A, Houpt MI.

Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent.* 1993; 15(4): 237–241.

2. Giovannitti JA.

Midazolam: Review of a versatile agent for use in dentistry. *Anesth Prog.* 1987; 34(5): 164–170.

3. Lee SK.

Diagnosis and treatment of status epilepticus. *J Epilepsy Res.* 2020; 10(2): 45–54.

4. Pacifici GM.

Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease – a review. *Int J Pediatr.* 2014; 2014: 309342. doi: 10.1155/2014/309342

5. Prommer E.

Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliat Care Soc Pract.* 2020; 2020(14): 2632352419895527. doi: 10.1177/2632352419895527

6. Sivaramakrishnan G, Sridharan K.

Nitrous oxide and midazolam sedation: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Prog.* 2017; 64(2): 59–65.

7. Pansini V, Curatola A, Gatto A,

Lazzareschi I, Ruggiero A, Chiaretti A. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021; 9(2): 189.

8. Flores-Perez C, Moreno-Rocha LA,

Chavez-Pacheco JL, Noguez-Mendez NA, Flores-Perez J, Alcantara-Morales MF, et al. Sedation level with midazolam: A pediatric surgery approach. *Saudi Pharm J.* 2022; 30(7): 906–917.

9. Jones RD, Chan K, Roulson CJ,

Brown AG, Smith ID, Mya GH. Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br J Anaesth.* 1993; 70(3): 286–292.

10. Payne KA, Coetzee AR, Mattheyse FJ.

Midazolam and amnesia in pediatric premedication. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1991; 42(2): 101–105.

11. Sievers TD, Yee JD, Foley ME,

Blanding PJ, Berde CB. Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures: safety and recovery parameters. *Pediatrics.* 1991; 88(6): 1172–1179.

12. Ashley P, Anand P, Andersson K.

Best clinical practice guidance for conscious sedation of children undergoing dental treatment: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021; 22(6): 989–1002.

13. Uldum B, Hallonsten AL, Poulsen S.

Midazolam conscious sedation in a large Danish municipal dental service for children and adolescents. *Int J Paediatr Dent.* 2008; 18(4): 256–261.

14. Bailey AM, Baum RA, Horn K,

Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of intranasally administered medications for use in the emergency department. *J Emerg Med.* 2017; 53(1): 38–48.

15. Vasakova J, Duskova J, Lunackova J,

Drapalova K, Zuzankova L, Starka L, et al. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. *Physiol Res.* 2020; 69(Suppl 2): S305–S314.

16. Dripps DR.

American Society for Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963; 24: 111.

17. Manso MA, Guittet C, Vandenhende F, Granier LA.

Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Anesth.* 2019; 29(9): 1–13.

18. Payne K, Mattheyse FJ,

Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 37(3): 267–272.

19. Alfonso-Echeverri E, Troutman KC, George W.

Absorption and elimination of midazolam by submucosal and intramuscular routes. *Anesth Prog.* 1990; 37(6): 277–281.

20. Rantavuori K.

Aspects and determinants of children's dental fear. *disertace.* 2008: 19–20.

21. Alwin NP, Murray JJ, Britton PG.

An assessment of dental anxiety in children. *Br Dent J.* 1991; 171(7): 201–207.

22. Berge MT, Veerkamp JSJ, Hoogstraten J.

The etiology of childhood dental fear: the role of dental and conditioning experiences. *J Anxiety Dis.* 2002; 16(3): 321–329.

23. Česká stomatologická komora.

Odborné stanovisko představenstva Komory č. 1/2021 k sedaci v dětské stomatologii. [cit. 1. 11. 2022]. Dostupné z: https://old.dent.cz/wp-content/uploads/2022/01/eapd_guidelines_on_sedation_in_pediatic_dentistry-_rev_2021.pdf