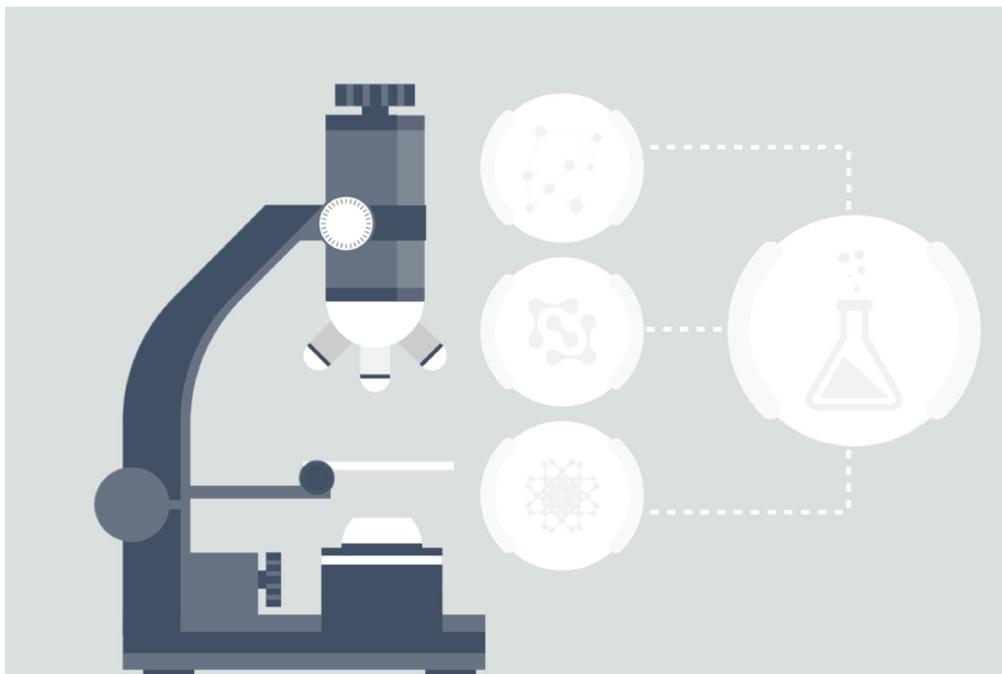


Uutta lääkkeitä: Midatsolaamihydrokloridi

Pauliina Ikkäheimo



Buccolam 2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7,5 mg/1,5 ml, 10 mg/2 ml liuos suuonteloon, esitötetty ruisku, ViroPharma SPRL

Suuonteloon annosteltava midatsolaamihydrokloridiliuos on uusi lääkevalmiste pitkittyneiden epileptisten kouristuskohtausten ensihoitoon. Se on tarkoitettu yli 3 kuukauden ikäisille epilepsiaa sairastaville lapsille ja nuorille. Tällä valmisteella ei ole käyttöaihetta aikuisten hoitoon.

Epileptinen kohtaus on aivojen sähköisen toiminnan ohimenevä häiriö. Yli 90 % epileptisistä kohtauksista loppuu 1–4 minuutin kuluessa omia aikojaan. Pitkittynyt epileptinen kohtaus vaatii välitöntä hoitoa. Epileptisen kohtauksen hoidon yksiselitteisenä tavoitteena on aivojen poikkeavan sähköisen purkaustoiminnan – ja samalla kliinisten kohtausoireiden – lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Midatsolaamiliuos tarjoaa uuden vaihtoehdon lasten ja nuorten epileptisten kohtausten ensihoitoon tilanteissa, joissa hoito suonensisäisesti annosteltavalla diatsepaamilla ei syystä tai toisesta ole mahdollista.

Midatsolaamiliuos annostellaan hitaasti suuhun posken ja ikenen väliseen tilaan. 3–6 kuukauden ikäisten lasten hoito saadaan toteuttaa vain sairaalaolosuhteissa. Uusi annostelutapa nopeuttaa ja helpottaa akuutin hoidon toteuttamista käytännössä suonensisäisiin valmisteisiin verrattuna. Se on myös sosiaalisesti helpommin hyväksyttävä kuin esimerkiksi diatsepaami-peräruiske. Annokset ovat ikä- ja painoriippuvaiset.

Suosittelut annokset kohderyhmässä ovat 0,25–0,5 mg painokiloa kohden. Suositetut käytettävät annokset eri ikäryhmissä ovat seuraavat:

3 kuukautta – < 1 vuotta: 2,5 mg

1 vuosi – < 5 vuotta: 5 mg

5 vuotta – < 10 vuotta: 7,5 mg

10 vuotta – < 18 vuotta: 10 mg.

Eri valmistevahvuudet on merkitty erivärisin etiketein.

Farmakologia

Midatsolaami on imidatsobentsodiatsepiini johdos, jonka vaikutusmekanismi on samanlainen kuin muidenkin bentsodiatsepiinien: se sitoutuu bentsodiatsepiinireseptoreihin aivojen eri alueilla. Midatsolaamilla on antikonvulsivinen, sedatiivinen, anksiolyyttinen ja lihaksia relaxoiva vaikutus. Se hillitsee epileptiseen kohtaukseen liittyvän sähköisen aktiviteetin leviämistä aivoissa. Midatsolaami säätelee GABA-A-reseptoreiden kloridikanavia ja estää GABAn takaisinottoa soluun. Midatsolaami lisää GABAn neurotransmissiota limbisillä, talaamisilla ja hypotalaamisilla aivoalueilla.

Suuonteloon annettusta valmisteesta imeytyvän midatsolaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 25 minuutissa ja puoliintumisaika on noin 50 minuuttia. Suun limakalvolta imeytyessään midatsolaami välttää ensikierron metabolian ja siten midatsolaamin hyötyosuus on suuri (75 %). Midatsolaami sitoutuu vahvasti plasman proteiineihin (94–98 %). Se metaboloituu täysin maksassa, pääasiassa CYP3A4:n ja vähäisemmässä määrin 3A1:n välityksellä, aktiiviseksi 1-OH-midatsolaamiksi ja muiksi inaktiiviksi metaboliiteiksi. Vain 1 % midatsolaamista erittyy muuttumattomana virtsaan.

Tunnetut CYP3A4:n induktorit (kuten rifampisiini, karbamatsepiini ja fenytoiini) pienentävät oraalisen midatsolaamin kokonaisaltistusta. Kokonaisaltistus sen sijaan merkitsevästi kasvaa muun muassa erytromysiinin, atsolisienilääkkeiden, diltiatseemin ja verapamiilin kanssa käytettynä, ja jopa 15-kertaiseksi yhteiskäytössä itrakonatsolin (200 mg/vrk) ja ketokonatsolin (400 mg/vrk) kanssa. Myös greippimehu ja ranitidiini nostavat midatsolaamin pitoisuuksia.

Yhteiskäyttöä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa pitää välttää. Vasta-aiheita ovat myastenia gravis, vaikea hengitysvajaus (myös uniapnoireyhtymä) ja vaikea maksan vajaatoiminta.

Teho

Midatsolaamin tehoa lasten ja nuorten akuttien kouristuskohtausten hoidossa on tutkittu viidessä vertailevassa tutkimuksessa, joihin osallistui 932 lasta ja 28 aikuista. Midatsolaamin teho suuonteloon annettuna vastaa standardihoitoa, vaikutus alkaa nopeasti (kohtausaktiiviteetin loppuminen alle 5–10 minuutissa), jopa nopeammin kuin rektaalisesti annostellulla lääkkeellä. Midatsolaamilla näyttäisi olevan myös tuntien ajan kohtauksen uusiutumista estävää vaikutusta.

Haittavaikutukset

Turvallisuutta koskevista farmakokineettisistä ja julkaistuista tutkimuksista saatiin tietoa 53 lapsesta ja 18 aikuisesta koskevista tiedoista. Valmiste on yleisesti ja paikallisesti hyvin siedetty. Väsymystä, kardiorespiratorista lamaa ja pahoinvointia raportoitiin yleisesti. Pikkuvauvat ovat alttiimpia midatsolaamin hengitystä lamaaville vaikutuksille ja ilmasteiden obstruktiolle. Lyhytkestoista anterogradista amnesiaa ja paradoksaalisia reaktioita voi ilmetä. Varovaisuutta tämän lääkkeen käytössä edellyttävät keuhkojen vajaatoiminta (hengityslama) sekä sydämen, munuaisten ja maksan vajaatoiminta (kumuloituminen elimistössä).

Pohdinta

3–6 kuukauden ikäisten lasten hoito midatsolaamilla pitää toteuttaa aina sairaalaolosuhteissa. Yli 40 kg painaville (yli 12-vuotiaille) nuorille lääkkeen annostusta voidaan joutua sovittamaan riittävän vasteen saavuttamiseksi. Midatsolaamin vaikutus alkaa nopeasti, ja on diatsepaamin veroinen (ja jopa rektaalisesti annosteltua diatsepaamia parempi) akuutin kouristuskohtauksen laukaisemisessa ja epileptisen sarjakohtauksen estämisessä. Varsinkin tilanteissa, joissa suonihteyttä ei ole, suuonteloon annosteltu midatsolaami saattaa olla paras ensihoitovaihtoehto.

Midatsolaamia ei pidä käyttää epileptisten kohtausten ennaltaehkäisemiseksi, vaan lähiomaisia tai avustajia ohjeistetaan antamaan ensiapua kohtauksen tullen. Buccolam annetaan siis vain kerran kohtauksen hoitamiseksi. Mikäli potilaan tila edellyttää lääkkeen lisäännostelua, se pitää toteuttaa harkiten ja vain sairaalaolosuhteissa valvotusti.

Midatsolaamivalmisteen mahdollinen väärinkäyttö päihteenä ja katukaupassa on myös pidettävä mielessä.

Pauliina Ikäheimo

LL, psykiatrian ja oikeuspsykiatrian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

KIRJALLISUUTTA

Baysun S, ym. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 771–6.

McIntyre J, ym. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205–10.

Mpimbaza A, ym. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121:e58–64.

Scott RC, ym. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623–6.

Talukdar B ja Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009; 31: 744–9.