



DOI: 10.31636/pmju.v10i3-4.1

## Мідазолам у сучасній анестезіології та інтенсивній терапії

Лісний І. І., Закальська Х. А.

ДНП «Національний інститут раку», Київ, Україна

**Резюме.** Статтю присвячено вивченню можливостей використання мідазоламу в анестезіологічній практиці. Цей бензодіазепіновий гіпнотик короткої дії може посилювати знеболювальну дію інших анестетиків, але сам по собі не володіє таким ефектом. Перевагою цього препарату є його мінімальний вплив на серцево-судинну систему. Показано, що мідазолам є одним із найчастіше використовуваних седативних засобів під час діагностичних інвазивних процедур, а також у відділеннях інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** мідазолам, бензодіазепіни, седація, інтенсивна терапія

**Мідазолам** — це бензодіазепіновий гіпнотик короткої дії, який посилює інгібування і блокування кортикального та лімбічного збудження шляхом стимуляції інгібіторного передаючого рецептора  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у активації висхідної ретикулярної системи. Мідазолам викликає сприятливий седативний ефект і антероградну амнезію. Сучасні дослідження показали, що мідазолам є одним із найчастіше використовуваних седативних засобів під час діагностичних інвазивних процедур завдяки своїм анксиолітичним і амнезійним властивостям, а також сприятливим фармакокінетичним характеристикам, таким як швидкий початок і короткочасний інгібуючий ефект на центральну нервову систему. Отже, цей препарат має широкий спектр функцій, найважливішими з яких є анксиолітична, протисудомна, міорелаксуюча, снодійна та антеградна амнезична. Антагоністом мідазоламу є флумазеніл,

конкурентний антагоніст бензодіазепінових рецепторів, що забезпечує швидке пробудження та відновлення пацієнтів після маніпуляцій [1].

Мідазолам зв'язується з білками на 94–98%, має короткий розподіл  $t_{1/2}$ , великий  $V_d$  (обсяг розподілу) препарату, [0,68 до 1,77 л/кг], [2] середній загальний кліренс у плазмі (CL), в середньому від 18 до 39 л/год, [3, 4, 2] і короткий кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2z}$ ) (від 1,5 до 5 годин) [5].

Мідазолам майже повністю метаболізується в організмі (печінковий коефіцієнт вилучення,  $ER = 0,3-0,5$ ) [6, 7] і виводиться здебільшого шляхом біотрансформації (лише менше 1% виводиться в незміненому вигляді з сечею) [2]. Початковий метаболіт мідазоламу — 1-гідроксимідазолам — є майже таким само ефективним, як і сам препарат [8], тоді як глюкуронідний метаболіт 1-гідроксимідазоламу зберігає лише одну десяту активності вихідної спо-

луки [9]. Останній може накопичуватися в надзвичайно високих концентраціях у плазмі та тканинах при нирковій недостатності, він відповідає за тривалу седацию у важкохворих [9]. Мідазолам є водорозчинним засобом при низькому рН, що дозволяє вводити його на неліпідному носії [10]. Однак відразу після потрапляння в організм завдяки закритому імідазольному кільцю стає ліпофільним і здатним легко проникати крізь клітинні мембрани [6].

Фармакокінетика мідазоламу була вивчена після болюсних доз [2, 11] і короточасних інфузій [12] у здорових осіб різних вікових груп, а також у людей похилого віку [13], при гіпопротеїнемії [14], великих хірургічних втручаннях, [15] нирковій недостатності [16] і хронічному захворюванні печінки [17].

Незважаючи на те, що мідазолам є найбільш передбачуваним і легко титрованим бензодіазепіном, тривалість його дії може значно відрізнятися у критично хворих пацієнтів. Його інактивація також відрізняється у різних пацієнтів [18]. Michalk та співавт. [19] не виявили накопичення мідазоламу у хворих, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, яким проводили ШВЛ, без значної дисфункції органів. Але незабаром з'явилися спорадичні повідомлення про подовження  $t_{1/2}$  мідазоламу у критично хворих пацієнтів [20] ( $t_{1/2}$  від 4,3 до 53 годин) після введення рекомендацій щодо цього препарату для седации у пацієнтів інтенсивної терапії. У відділенні інтенсивної терапії тривалу седацию спостерігали у пацієнтів, які перебували на штучній вентиляції легень [18, 21], у пацієнтів із септичним шоком [7], із гострою нирковою недостатністю [22] та після хірургічного втручання на серці [23].

Основними причинами накопичення мідазоламу у важкохворих пацієнтів є зміни  $V_z$  (обсяг розподілу), порушення зв'язування з білками та метаболізму в печінці. Найбільш суттєві зміни у фармакокінетиці мідазоламу у важкохворих можуть бути наслідком зміненого метаболізму в печінці. Shelly та співавт. [24] показали, що у важкохворих пацієнтів на піку їх хвороби значно зменшується або відсутня концентрація 1-гідроксимідазоламу, що й свідчить про порушення метаболізму в печінці. Концентрація метаболітів згодом зростає, коли пацієнт одужує.

Вважається, що зменшення ефективності метаболізму пов'язане або зі зниженою перфузією печінки, або з дефектом печінкових ферментів. Park та співавт. [25] продемонстрували, що у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, спостерігається ін-

гібування CYP3A4 (цитохром P3A4), який відповідає за гідроксилування мідазоламу. Імовірні механізми, за допомогою яких це відбувається, включають наявність інгібітора ферменту та стимульовану фактором некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) продукцію оксиду азоту (NO) [26], що знижує експресію CYP [27].

Помітні варіації  $V_d$  мідазоламу спостерігалися у здорових осіб і можуть бути відповідальними за подовжений  $t_{1/2}$  (понад 8 годин) у цих пацієнтів, оскільки вони мають нормальні значення кліренсу. Ожиріння є найпоширенішою причиною такого збільшення  $V_d$  [28]. Збільшення  $V_z$  для мідазоламу (3,1 проти 0,9 л/кг), вірогідно, відповідає за тривале виведення мідазоламу, яке спостерігається у багатьох пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [29]. Після корекції змін у  $V_d$  та змін у зв'язуванні з білками плазми не спостерігалось відхилень порушень у метаболізмі внаслідок ниркової недостатності [30]. Maitre та співавт. [31] показали подовження  $t_{1/2}$  (10,6 години) і зниження метаболічного кліренсу (від 15 до 18 л/год) у пацієнтів, які відновлювалися після операції на серці.

Мідазолам має швидкий початок дії після внутрішньовенного введення, оскільки при фізіологічному рН він є високоліпофільним і швидко долає гематоенцефалічний бар'єр, легко проникаючи до бензодіазепінових рецепторів центральної нервової системи [32, 33]. Він метаболізується цитохромом P450 (CYP450) з утворенням низки сполук, серед яких і активний метаболіт альфа-гідроксимідазолам (1-OHMDZ) [34]. Він виводиться з плазми майже виключно шляхом окислювальних процесів у печінці за участю CYP450 [35], що каталізуються підродиною CYP3A, яка бере участь в окисленні багатьох лікарських засобів [36]. 1-OHMDZ становить 50–70% метаболізму мідазоламу, а період напіввиведення препарату зазвичай становить 1,5–3,5 години. Завдяки відмінностям в експресії та активності CYP3A4 у печінці та кишківнику пацієнтів різних вікових груп кліренс (Cl) мідазоламу був нижчим у дітей, ніж у дорослих [37]. У дітей час досягнення клінічного ефекту для мідазоламу триваліший, ніж для будь-якого іншого седативного засобу [38]. Дослідження показують, що процеси метаболізму лікарських препаратів у жінок відбуваються швидше, ніж у чоловіків, що особливо виражено для субстратів основного метаболічного компонента цитохрому P450, CYP3A4 [39]. Очевидно, це один із механізмів, що пояснює

відмінності в об'ємі розподілу та концентрації ліків в організмах чоловіків і жінок.

Хоча більшість анестетиків підтверджено як безпечні, деякі з них проявляють нейротоксичну дію навіть у звичайних клінічних дозах [40]. Існують суперечливі дані про вплив анестетиків на фізіологію та ріст нейронів. У деяких дослідженнях показано, що у новонароджених мишей, які отримували анестетики, зокрема ізофлуран, пропофол і мідазолам, спостерігалось зниження загибелі нейрональних клітин, а дендритні зміни гістологічно покращилися разом із збільшенням щільності дендритних шипів [41]. Раніше було показано, що анестетики ізофлуран і мідазолам забезпечують захист від дегенерації нейронів і апоптозу, покращують гістологічні параметри і поведінкові та рухові показники у новонароджених щурів [42].

Мідазолам виявляє захисну дію на нейрональні клітини та мозок, що розвивається, в умовах фізіологічного та окисного стресу. Перехідна апоптотична дегенерація нейронів, спричинена оклюзією, та індукований етанолом нейроапоптоз у мишачому мозку після лікування мідазоламом не спостерігалися. Крім того, мідазолам відновлює інгібований окислювальним стресом ріст клітин кортикальних нейронів шляхом пригнічення реактивних форм кисню (ROC) і модуляції сигнальних шляхів JNK-ERK [c-Jun N-terminal kinases (JNK), phosphorylated (p)JNK, extracellular signal-regulated kinases (ERK)] і nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Посткондиціонування мідазоламом у мишей після оклюзії середньої мозкової артерії (МСаО) покращувало нейрональну фізіологію, зменшувало нейрональний дефіцит і розмір інфаркту шляхом пригнічення ROC та інгібування апоптозу. Мідазолам також пригнічував апоптоз у мозку новонароджених мишей, які отримували етанол. Однак доза і тривалість анестезії залишаються важливими факторами для росту і загибелі нейронних клітин.

Мідазолам є агоністом рецептора  $\gamma$ -аміномасляної кислоти А (GABA<sub>A</sub>) класу бензодіазепінів, широко використовується для індукції седативності. Показано, що введення мідазоламу зберігає дендритні структури та не впливає на розвиток нейронів під час анестезії [43]. Мідазолам активує апоптоз ракових клітин різного походження, зокрема гематологічні, ектодермальні та мезенхімальні клітини [44]. Мідазолам переважно діє як агоніст ГАМК-рецепторів і бензодіазепінових рецепторів периферичного

типу (PBR) [45]. PBR трансдукують клітинні функції, ріст і смерть клітин, проліферацію та процеси окислення. Мідазолам в умовах окисативного стресу демонструє захисну дію проти окисних пошкоджень нейрональних клітин *in vitro* та *in vivo* шляхом пригнічення АФК та запобігання загибелі нейрональних клітин.

Goneppanavar U. та співавт. порівнювали вплив дексмететомідину і мідазоламу на сновидіння пацієнтів, яким проводили бронхоскопію під час загальної анестезії, де оцінювали частоту і характеристики сновидінь та ступінь седативності [46], показали незначні переваги дексмететомідину, хоча дані були статистично не значущі.

Згідно з дефініцією, сновидіння під час анестезії визначається як будь-які переживання та думки, які виникають між введенням у наркоз і моментом пробудження. Під час фізіологічного сну більшість видінь, які люди можуть згадати після пробудження, відбуваються на стадії сну зі швидкими рухами очей. На виникнення сновидінь під час анестезії впливає декілька факторів, зокрема раса, стать, глибина анестезії, тривалість анестезії та анестетики. Попередні дослідження показали, що легка анестезія може бути одним із факторів, що сприяють появі сновидінь [47].

Попри суттєвий поступ анестезіології та інноваційні розробки анестетиків, післяопераційні порушення сну залишаються джерелом незадоволення пацієнтів [48,49]. Дані електроенцефалографії показали природу післяопераційних змін сну [50]. Впродовж перших післяопераційних ночей фази сну можуть бути серйозно порушеними: помітно зменшується як загальний час сну, так і тривалість фази повільного сну, а також зменшується кількість або сповільнюється швидкість рухів очей, які є ознаками, пов'язаними з частим пробудженням [51–53].

Седативні засоби відіграють важливу роль у проведенні анестезії. Існує взаємозв'язок між якістю сну пацієнтів безпосередньо після операції та седативним ефектом введення дексмететомідину або мідазоламу під час операції. Автори [54] дослідили вплив мідазоламу на якість сну після планової трансуретральної резекції простати (ТУРП) у пацієнтів літнього віку порівняно з дексмететомідином. Дексмететомідин індукує електроенцефалографічну активність, подібну до природного сну під час операції. Через глибший седативний стан, який забезпечується дексмететомідином, природний цикл сну

пацієнтів порушувався у першу ніч після операції. Схожі результати були отримані у пацієнтів відділень інтенсивної терапії [55]. Пацієнти в групі мідазоламу не тільки отримували легку седативну дію під час регіонарної анестезії, але й менше хвилювалися. Найважливіше те, що природний цикл їхнього сну не порушувався мідазоламом і вони міцно спали в ніч після операції. Додаткові дослідження можуть прояснити точний молекулярний механізм поліпшення сну після седації мідазоламом. Було показано, що мідазолам при седації під час спінальної анестезії зберігає якість сну пацієнтів після операції.

Рутинне використання седації під час ендоскопічних процедур зростає у всьому світі [56]. В опитуванні, проведеному в Сполучених Штатах у 2006 році, понад 98% ендоскопій і колоноскопій проводилися під седацією [57]. Подібна тенденція спостерігається у Швейцарії, Німеччині та Австралії [58, 59]. Комбінація бензодіазепіну й опіюду використовується приблизно в 75% усіх закладів охорони здоров'я у Сполучених Штатах [57] і вважається комбінацією вибору більшості ендоскопістів у всьому світі [60, 61]. Завдяки своїм анксиолітичним і седативним властивостям, здатності викликати антероградну амнезію та короткому періоду напіввиведення мідазолам є найширше використовуваним бензодіазепіном. Під час ендоскопії седація та аналгезія покращують ефективність процедури, якість результатів і комфорт пацієнта [58, 59]. Однак седація також є причиною більшості ускладнень, пов'язаних із діагностичною ендоскопією [62]. Рівень седації, глибший від запланованого, пов'язаний з вищим рівнем ускладнень [62, 63]. Автори порівнювали використання пропофолу-фентанілу з мідазоламом-фентанілом для седації пацієнтів, яким проводили ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Основним ускладненням, яке виникало у пацієнтів під час дослідження, була гіпоксемія, яка спостерігалася в 42% пацієнтів у групі пропофолу-фентанілу та 26% у групі мідазоламу-фентанілу. Автори зробили висновок, що хоча використання режиму мідазолам-фентаніл призводить до глибокої седації рідше, ніж режим пропофол-фентаніл, ця різниця не є клінічно значущою.

Також повідомлялося, що комбінація бензодіазепіну з опіюдом може краще зменшити відповідь на кашель і покращити комфорт і переносимість діагностичної процедури на відміну від бензодіазепіну окремо [64]. Нещодавно в Новій Зеландії та Австралії

опитування показало, що 94% пульмонологів використовували комбінацію двох седативних засобів, і з них 96% використовували комбінацію мідазоламу та фентанілу [65]. У Сполученому Королівстві 89% пульмонологів використовували седацію під час бронхоскопії [66] з використанням мідазоламу.

За даними іншого дослідження [47], попереднє введення дексмететомідину перед початком анестезії значно зменшувало частоту сновидінь у пацієнтів, яким проводили бронхоскопію. Хоча обидва препарати (дексмететомідин та мідазолам) не впливали на зміст сновидінь (більшість із них були приємними), додавання дексмететомідину зменшувало частоту збудження. Загалом це забезпечувало більш ефективну седативну дію під час відновлення після анестезії та покращувало комфорт і задоволеність пацієнта.

Проведення діагностичних маніпуляцій під седацією пропофолом може викликати когнітивні порушення, які спостерігаються після амбулаторної колоно- або бронхоскопії. Однак додавання мідазоламу та/або фентанілу до седації пропофолом не призводить до збільшення когнітивного порушення порівняно з використанням одного пропофолу. Було показано, що використання ад'ювантів, зокрема мідазоламу, поліпшує процедуру колоноскопії, не збільшуючи частоту ускладнень і не продовжуючи ранні терміни відновлення [67]. Додавання 0,05 мг/кг мідазоламу в поєднанні з 0,2 мкг/кг фентанілу для дорослої безболісної бронхоскопії має кращий седативний ефект, зменшує час пробудження та ризик побічних реакцій [68].

Раніше було показано, що післяопераційне застосування бензодіазепінів тривалої дії (хлордіазепоксиду, діазепаму та флуразепаму) асоціюється з вищим ризиком післяопераційного делірію, ніж застосування препаратів короткої дії (оксазепаму, лоразепаму, тріазоламу, мідазоламу та темазепаму) [69, 70]. Мідазолам, бензодіазепін короткої дії з періодом напіввиведення 1,5–2,5 години зазвичай використовується як премедикація. Однак період напіввиведення мідазоламу може збільшуватися вдвічі у літніх людей [71]. Важливим клінічним питанням є те, чи пов'язана премедикація мідазоламом із післяопераційним маренням і чи варто обмежити його використання в літніх пацієнтів із ризиком післяопераційного делірію. Дослідження [69] показало, що премедикація мідазоламом не була пов'язана з біль-

шою частотою делірію в ранньому післяопераційному періоді.

Мідазолам незначно впливає на серцево-судинну систему організму: спостерігається помірне підвищення ЧСС, помірне зниження системного судинного опору та середнього артеріального тиску, а також незначне зниження тиску наповнення лівого шлуночка та ударного об'єму. Мідазолам не впливає на скорочувальну здатність міокарда. Крім того, препарат здебільшого гальмує дихальний центр і незначно впливає на силу вдиху [72, 73]. Він може певною мірою пригнічувати дихання, а основними клінічними проявами є зменшення дихального об'єму, збільшення частоти дихання та скорочення часу видиху. Мідазолам не впливає на функціональну залишкову ємність та залишкову ємність легень. Зазначимо, що сам мідазолам не має знеболювальної дії, але він може посилювати знеболювальну дію інших анестетиків. Мідазолам має анксиолітичну, снодійну, протисудомну, міорелаксуючу дію та викликає антеградну амнезію [74, 75]. Препарат може також зменшувати швидкість кровотоку в середній мозковій артерії, підвищувати судинний опір і володіє захисним ефектом при церебральній гіпоксії у пацієнтів із поганим інтракраніальним комплаєнсом або підвищеним внутрішньочерепним тиском [76, 77].

У відділенні інтенсивної терапії пацієнтам у критичному стані необхідна седація для синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і мінімізування марення та збудження, а також досягнення комфорту хворих [78, 79]. Зазвичай використовуються седативні засоби: бензодіазепіни, дексмететомідин, пропофол та опіоїди [80]. Бензодіазепіни як агоністи гамма-амінобутиратних рецепторів центральної нервової системи мають антитривожну, амнезійну, седативну, гіпнотичну та протисудомну дію [81]. Найпоширенішим препаратом у цьому класі є мідазолам, який має швидкий початок і коротку дію [82].

У систематичному огляді та метааналізі [81], який включав 16 досліджень і 1998 хворих відділень інтенсивної терапії, було показано, що дексмететомідин підвищує ризик брадикардії порівняно з мідазоламом. З помірним рівнем доказовості продемонстровано, що дексмететомідин зменшував частоту госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, а також частоту марення, але не покращував виживаність. Мало доказів вказує на те, що дексмететомідин не підвищує ризик гіпотонії, але й не скорочує три-

валість ШВЛ. У пацієнтів із делірієм тривала ШВЛ збільшує тривалість перебування у стаціонарі, медичні витрати і смертність [83, 84].

Інфузія мідазоламу в інтенсивній терапії може забезпечити тривалу седацію без ознак пригнічення функції надниркових залоз [3, 4].

У пацієнтів із делірієм значно збільшується частота когнітивних порушень, особливо у віддаленому періоді після виписки зі стаціонару [85]. Попередньо було показано, що використання бензодіазепінів може бути модифікуючим фактором, пов'язаним із маренням [86], але кілька нещодавніх досліджень також продемонстрували, що не існує зв'язку між бензодіазепінами короткої дії та частотою марення [87, 88]. Skrobik Y. та співавт. показали, що мідазолам не пов'язаний зі збільшенням марення у хворих на ШВЛ [89]. Окрім того, метааналіз [86, 89] не виявив різниці між фентанілом та мідазоламом щодо підтримки цільових показників седації пацієнта, а також різниці у потребі в додаткових седативних препаратах. Проте дексмететомідин має двофазний ефект тимчасового підвищення артеріального тиску через короткотермінове звуження периферичних кровоносних судин [90].

Спінальна анестезія з бупівакаїном є поширеною технікою знеболення, яка використовується у практиці акушерської анестезії [91]. Її перевага для кесаревого розтину полягає у простоті, швидкості, надійності, незначному впливі депресантів і здатності мінімізувати небезпеку складної інтубації та аспірації. Однак одноразове інтратекальне введення бупівакаїну забезпечує аналгезію лише впродовж 2,5–3 годин [28]. Більшість пацієнтів потребують подальшої аналгезії в післяопераційному періоді.

Мідазолам є потужним імідазобензодіазепіном короткої дії, який виявляє антиноцицептивну дію при інтратекальному введенні як лабораторним тваринам [92, 93], так і людям [94, 95]. Були описані досліджувані дози до 2 мг без побічних ефектів [96]. За даними дослідження [91], додавання мідазоламу до інтратекального бупівакаїну збільшувало тривалість аналгезії порівняно з бупівакаїном окремо, хоча його клінічна ефективність була обмежена приблизно до 6 годин. Попередні доклінічні дослідження показали потенційну роль спінальних бензодіазепінових рецепторів у сегментарній антиноцицептивній дії інтратекального мідазоламу [28, 92]. Goodchild C. S. та співавт. [28] провели клінічні випробування на людях і дійшли висновку, що інтратекальний міда-

золам перериває соматичні ноцицептивні аферентні шляхи, але не має ефекту на абдомінальні вісцеральні ноцицептивні аферентні шляхи. Встановлено, що інтратекальний мідазолам є ефективним засобом лікування хронічного механічного болю в попереку [94]. Крім того, була оцінена аналгетична ефективність епідурального та каудального мідазоламу в поєднанні з місцевими анестетиками для полегшення післяопераційного болю як у дорослих [97], так і у дітей [98].

Batra Y. K. та співавт. [95] спостерігали збільшення тривалості післяопераційної аналгезії при комбінації інтратекального бупівакаїну та мідазоламу 2 мг у 30 пацієнтів, яким проводили артроскопію колінного суглоба. А дослідження Kim і співавт. [99] показали, що додавання 1 або 2 мг інтратекального мідазоламу подовжує післяопераційну дію бупівакаїну після гемороїдектомії приблизно на 2 та 4,5 години, відповідно. Їхні результати свідчать про дозозалежний ефект інтратекального мідазоламу. Частота нудоти і блювання була значно вищою в групі бупівакаїну порівняно з групами, які отримували комбінацію бупівакаїн-мідазолам.

Серйозним ризиком інтратекального введення будь-якого препарату є його нейротоксичність. У цьому відношенні дані щодо мідазоламу непереконливі; дослідження на тваринах не виявили нейротоксичних ефектів [100, 101], хоча у 2 інших дослідженнях [102, 103] спостерігали деякі ознаки його нейротоксичності. Вкрай важливо, щоби для інтратекального введення використовувався лише препарат мідазоламу без консервантів. У деяких країнах комерційно доступний мідазолам є сульфатним препаратом, який містить бензоат і не підходить для інтратекального введення.

Дослідження Johansen M. J. та співавт. [100] показали, що безперервне довготривале інтраспинальне введення мідазоламу в дозах від 5 до 15 мг/добу вівцям і свиням не викликає токсичної дії на невральні тканини. Це дослідження вважалось надійною оцінкою потенційної токсичності мідазоламу, оскільки в ньому проводився хронічний вплив на спинний мозок упродовж тривалого періоду часу, використовувалися багаторазові дози і максимально доступні концентрації мідазоламу без консервантів у 2 видів великих тварин [101].

Інформація щодо клінічних ознак нейротоксичності, спричиненої мідазоламом, у людей поки відсутня [94, 99, 105]. У дослідження Tucker A. P. та спі-

вавт. [106] було включено понад 500 пацієнтів, які отримували інтратекальну анестезію з або без інтратекального мідазоламу, які спостерігалися проспективно впродовж першого післяопераційного тижня та через 1 місяць. Інтратекальний мідазолам у дозі 2 мг не асоціювався з підвищеним ризиком неврологічних або урологічних симптомів. Додавання інтратекального мідазоламу до фентанілу не призвело до збільшення частоти будь-яких побічних ефектів у матері, включно з неврологічними порушеннями, при введенні породіллям у пологах. Поточні дослідження свідчать про те, що використання мідазоламу як інтратекального ад'юванта в дозі, що не перевищує 1 мг/мл, іне супроводжується збільшенням частоти побічних ефектів [104].

Інші клінічні дослідження показали, що мідазолам можна безпечно додавати до інтратекальних місцевих анестетиків для покращення післяопераційної аналгезії з мінімальними побічними ефектами [107, 108]. У проспективному дослідженні ефекту додавання мідазоламу (2 мг) до інтратекального гіпербаричного 0,5% бупівакаїну (10 мг) при артроскопії колінного суглоба Batra та співавт. [109] спостерігали тривалий сенсорний блок у пацієнтів, які отримували комбінацію мідазоламу та бупівакаїну порівняно з тими, хто отримував лише бупівакаїн. Окрім того, післяопераційна аналгезія тривала в 4 рази довше в групі мідазоламу-бупівакаїну порівняно з групою бупівакаїну без затримки повного відновлення моторного блоку та сечовипускання. У проспективному рандомізованому дослідженні пацієнтів, яким проводили проктологічні операції, Kim і Lee [110] порівнювали ефекти інтратекального введення гіпербаричного 0,5% бупівакаїну окремо з інтратекальним гіпербаричним 0,5% бупівакаїном з мідазоламом (1 мг і 2 мг). Було встановлено, що додавання 1 або 2 мг мідазоламу інтратекально подовжує післяопераційну аналгетичну дію бупівакаїну на 2 і 4 години відповідно порівняно з контрольною групою. Механізмом, за допомогою якого мідазолам забезпечує аналгезію, вважається те, що основним місцем дії бензодіазепінів є пресинаптичні ГАМК-рецептори в задньому розі спинного мозку [111]. Мідазолам знижує збудливу синаптичну передачу, що призводить до зниження збудливості нейронів рогу спинного мозку [112]. Отже, додавання інтратекально мідазоламу може посилити антиноцицептивну дію опіоїдів. Інтратекальний мідазолам індукує антиноцицепцію, діючи як прямий агоніст

каппа- і дельта-опіоїдних рецепторів у спинному мозку [113]. Інtrateкальне введення мідазоламу не викликає нейротоксичної дії. Nishiyama та ін. [114] не продемонстрували жодного гістопатологічного пошкодження спинного мозку котів після прямого впливу 10 мг мідазоламу впродовж 6 годин. Кілька досліджень на людях показали відсутність неврологічного дефіциту після інtrateкального введення мідазоламу [115, 116]. У когортному дослідженні за участю 1100 пацієнтів 547 отримували інtrateкально мідазолам (2 мг) у вигляді ізотонічного розчину без консерванту. Tucker та співавт. [117] після 1 місяця післяопераційного моніторингу не виявили суттєвої різниці між групою інtrateкального мідазоламу та контрольною групою неврологічних ускладнень, включно з синдромом кінського хвоста, адгезивним арахноїдитом, поперечним мієлітом, паралічем або дисфункцією сечового міхура чи кишківника.

Багато анестезіологів використовують мідазолам перед операцією з метою забезпечення анксиолізу. У цьому контексті антероградна амнезія є бажаним побічним ефектом бензодіазепінів, оскільки зниження пам'яті покращує толерантність пацієнта до хірургічних та діагностичних процедур [118]. Зокрема було показано, що бензодіазепіни короткої дії зменшують тривогу, знижують потребу в дозі анестетика і знижують частоту післяопераційної нудоти та блювання без подовження періоду відновлення [119].

Важливо зазначити, що, попри популярність періопераційного використання бензодіазепінів, кілька досліджень поставили під сумнів їхні анксиолітичні позитивні ефекти [120, 121]. Бензодіазепіни можуть бути пов'язані з побічними ефектами, такими як колапс дихальних шляхів, апное, брадикардія, парадоксальні реакції та післяопераційний делірій (ПОД) [122]. Окрім того, не всі пацієнти потребують анксиолізу, тому виникають сумніви щодо обґрунтування рутинного періопераційного введення бензодіазепінів.

Раніше також повідомлялося про можливий синергічний ефект бензодіазепінів і габапентиніду на післяопераційні ускладнення при ендопротезуванні [123]. Управління з контролю за продуктами і ліками США застерегало від одночасного призначення бензодіазепінів і габапентиніду [124], припускаючи потенціювання ефекту з точки зору ризику для респіраторних захворювань, депресії та седативного ефекту, аналогічно одночасному призначенню габапентиніду з опіоїдами [125].

Незважаючи на ці занепокоєння, існує недостатня кількість популяційних даних щодо поточного використання бензодіазепінів з різними комбінаціями препаратів під час ортопедичних операцій у дорослих та їхнього впливу на кінцеві результати лікування пацієнтів. Тому в дослідженні [126] було використано велику базу даних, щоби визначити періопераційне використання мідазоламу в умовах тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів (ПКС та ПКОС) і проаналізувати вплив на післяопераційні результати лікування та ускладнення. В результаті було показано, що післяопераційний вплив застосування бензодіазепінів може суттєво відрізнитися залежно від одночасного застосування ад'ювантних препаратів та їх фармакокінетики. Хоча використання мідазоламу було пов'язане з більшою частотою падінь, не було виявлено жодного впливу на виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПКД). Окрім того, ризики серцевих та легневих ускладнень були меншими серед пацієнтів, яким застосовували мідазолам. Навпаки, одночасне застосування мідазоламу та габапентиніду, як це зазвичай використовується в протоколах пришивдшеного відновлення після операції, було пов'язане зі значним підвищенням ризиків розвитку ПКД та дихальної недостатності. Висока частота періопераційного застосування бензодіазепінів у комбінації з іншими седативними препаратами підкреслює важливість розгляду користі та шкоди для окремих пацієнтів. Поточний популяційний аналіз показує, що в Сполучених Штатах понад 75 % пацієнтів, які проходять ПКС та ПКОС, отримують мідазолам після операції.

ПКД не обов'язково може бути пов'язана із застосуванням бензодіазепінів короткої дії *per se*, але може включати додаткові фактори ризику [127]. Інші автори [128] зробили подібні висновки: періопераційне використання мідазоламу не було пов'язане з більшою частотою ПКД у літніх пацієнтів.

Сепсис є основною причиною смерті у всьому світі з 20 % смертністю серед госпіталізованих дорослих [129]. На сепсис припадає 40–50 % усіх випадків гострого пошкодження нирок (ГПН), збільшуючи смертність до 60 % [130]. Септичне ураження нирок може спричинити шоківий стан, синдром системної запальної відповіді та місцеве ураження органів, наприклад, запалення та пошкодження ниркових каналців. Посткондиціонуючий ефект анестетиків після встановлення септичного ГПН досі не з'ясова-

ний, хоча така клінічна ситуація зустрічається набагато частіше.

Дослідження [129] вивчало та порівнювало ефекти посткондиціонування дексмететомідину, мідазоламу та пропофолу на щурячій моделі септичного ГПН, зосереджуючись на шляху активації NFκB [131] як одного з маркерів у гострій фазі запальних реакцій при сепсисі. Застосування дексмететомідину загострювало ГПН через активацію шляху NFκB, тоді як застосування мідазоламу полегшувало ГПН шляхом пригнічення активації шляху NFκB у ниркових канальцях. Введення пропофолу не мало явного впливу на ЛПС-індукований ГПН.

Клінічні дослідження, в яких порівнювали результати серед важкохворих пацієнтів, які отримували дексмететомідин, мідазолам і пропофол, показали, що лікування дексмететомідином може спричинити побічні ефекти, зокрема брадикардію, важку гіпотензію та зупинку серця, що, можливо, призведе до зниження ниркового кровотоку [132]. Субклінічні дані свідчать про те, що дексмететомідин може зменшувати оксигенацію медулярної частини нирки, а також нирковий кровотік залежно від дози у важкохворих дорослих у відділеннях інтенсивної терапії, аналогічні явища спостерігали на здорових тваринах [133]. Посткондиціонуючий ефект анестетиків після встановлення септичного ГПН досі не з'ясований, хоча така клінічна ситуація зустрічається набагато частіше.

Декілька субклінічних досліджень показали, що мідазолам може пригнічувати активацію шляху NFκB у макрофагах людини та зменшувати кількість медіаторів запалення [134, 135]. Введення мідазоламу після сепсису, індукованого ЛПС, могло зменшити запальну реакцію та пом'якшити септичний ГПН через пригнічення активації NFκB у ниркових канальцях.

Отже, сучасний внутрішньовенний гіпнотик мідазолам володіє низкою позитивних характеристик, якщо порівнювати з іншими бензодіазепінами, і займає провідну позицію у групі препаратів цього класу. Мідазолам рекомендується для седатії під час діагностичних або лікувальних процедур із застосуванням регіонарної анестезії або без неї, може бути препаратом вибору для премедикації перед хірургічним втручанням та седатії у відділенні інтенсивної терапії. Враховуючи його водорозчинність, може бути використаний для лікування епілептичного

статусу. Мідазолам також може використовуватися в дитячій анестезіології.

## References

1. Chen, L., Zhang, J., He, W., & Liu, W. (2021). Comparative Effects of Dexmedetomidine and Midazolam on Dreaming of Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy During General Anesthesia. *Medical Science Monitor*, 2(27), e929000. doi: 10.12659/MSM.929000
2. Smith, M.T., Eadie, M.J., & Brophy, T.O. (1981). The pharmacokinetics of midazolam in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 19, 271–8. doi:10.1007/BF00562804.
3. Aitkenhead, A.R., Pepperman, M.L., Willatts, S.M., Coates, P.D., Park, G.R., Bodenham, A.R., ...Wallace, P.G. (1989). Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet*, 2 (8665), 704–9.
4. Shapiro, J.M., Westphal, L.M., White, P.F., Sladen R.N., & Rosenthal, M.H. (1986). Midazolam infusion for sedation in the intensive care unit: effect on adrenal function. *Anesthesiology*, 64, 394–8. doi:10.1097/0000542-198603000-00022.
5. Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., Locniskar, A., Harmatz, J.S., Limjuco, R.A., & Shader R.I. (1984). Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*, 61(1), 27–35.
6. Reves, J.G., Fragen, R.J., Vinik, H.R., & Greenblatt, D.J. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62, 310–24.
7. Amrein, R., & Hetzel, W. (1994). Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 92, 6–15.
8. Ziegler, W.H., Schalch, E., Leishman, B., & Eckert, M. (1983). Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16 Suppl. 1, 63–69. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02272.x.
9. Bauer, T.M., Ritz, R., Haberthur, C., Ha, H.R., Hunkeler, W., Sleight, A.J., ... Haefeli, W.E. (1995). Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*, 346(8968), 145–7. doi:10.1016/S0140-6736(95)91209-6.
10. Power, B.M., Forbes, A.M., van Heerden, P.V., & Ilett, K.T. (1998). Pharmacokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults. *Clinical Pharmacokinetics*, 34 (1),

- 25–56. doi:10.2165/00003088-199834010-00002.
11. Mandema, J.W., Tuk, B., van Steveninck, A.L., Breimer, D.D., Cohen, A.F., & Danhof, M. (1992). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 51(6), 715–28. doi:10.1038/clpt.1992.84.
  12. Lauven, P.M., Schwilden, H., Stoeckel, H., & Greenblatt D.J. (1985). The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 63(1), 61–4. doi:10.1097/00000542-198507000-00009.
  13. Kanto, J., Aaltonen, L., Himberg, J.J., & Hovi-Viander M. (1986). Midazolam as an intravenous induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesia & Analgesia*, 65(1), 15–20.
  14. Halliday, N.J., Dundee, J.W., Collier, P.S., Loughran, P.G., & Harper K.W. (1985). Influence of plasma proteins on the onset of hypnotic action of intravenous midazolam. *Anaesthesia*, 40(8), 763–6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1985.tb11001.x.
  15. Harper, K.W., Collier, P.S., Dundee, J.W., Elliott, P., Halliday, N.G., & Lowry, K.G. (1985). Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, 57(9), 866–71. doi: 10.1093/bja/57.9.866.
  16. Vinik, H.R., Reves, J.G., Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., & Smith, L.R. (1983). The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology*, 59(5), 390–4. doi: 10.1097/00000542-198311000-00005.
  17. MacGilchrist, A.J., Birnie, G.G., Cook, A., Scobie, G., Murray, T., Watkinson, G., & Brodie, M.G. (1986). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut*, 27(2), 190–5. doi: 10.1136/gut.27.2.190.
  18. Shafer, A., Doze, V.A., & White, P.F. (1990). Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 18(9), 1039–41. doi: 10.1097/00003246-199009000-00024.
  19. Michalk, S., Moncorge, C., Fichelle, A., Huot, O., Servin, F., Farinotti, R., & Desmots, J.M. (1988). Midazolam infusion for basal sedation in intensive care: absence of accumulation. *Intensive Care Medicine*, 15(1), 37–41. doi: 10.1007/BF00255634.
  20. Byrne, A., Yeoman, P.M., & Mace, P. (1984). Accumulation of midazolam in patients receiving mechanical ventilation [letter]. *BMJ*, 289(6454), 1309. doi: 10.1136/bmj.289.6454.1309.
  21. Malacrida, R., Fritz, M.E., Suter, P.M., & Crevoisier, C. (1992). Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 20(8), 1123–6. doi: 10.1097/00003246-199208000-00010.
  22. Driessen, J.J., Vree, T.B., & Guelen, P.J. (1991). The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 42(3), 149–55.
  23. Maitre, P.O., Funk, B., Crevoisier, C., & Ha, H.R. (1989). Pharmacokinetics of midazolam in patients recovering from cardiac surgery. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37(2), 161–6. doi: 10.1007/BF00558225.
  24. Shelly, M.P., Mendel, L., & Park, G.R. (1987). Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, 42(6), 619–26. doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb03086.x.
  25. Park, G.R., Miller, E., & Navapurkar, V. (1996). What changes drug metabolism in critically ill patients. II: serum inhibits the metabolism of midazolam in human hepatocytes. *Anaesthesia*, 51(1), 11–5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07646.x.
  26. Muller, C.M., Scierka, A., Stiller, R.L., Kim, Y.M., Cook, D.R., Lancaster, J.R., ... Watkins, W.D. (1996). Nitric oxide mediates hepatic cytochrome P450 dysfunction induced by endotoxin. *Anesthesiology*, 84(6), 1435–42. doi: 10.1097/00000542-199606000-00020.
  27. Park, G.R., & Miller, E. (1996). What changes drug metabolism in critically ill patients. III: effect of preexisting disease on the metabolism of midazolam. *Anaesthesia*, 51(5), 431–4. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07785.x.
  28. McConachie, I., & McGeachie, J. (1995). Regional Anaesthetic Techniques. In: Healy TEJ, Cohen PJ, eds. *Wylie and Churchill-Davidson's A Practice of Anaesthesia*. 6th ed. London: Edward Arnold, 708–734.
  29. Malacrida, R., Fritz, M.E., Suter, P.M., & Crevoisier, C. (1992). Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 20(8), 1123–6. doi: 10.1097/00003246-199208000-00010.
  30. Ernest, D., & Cutler, D.J. (1992). Gentamicin clearance during continuous arteriovenous hemodiafil-

- tration. *Critical Care Medicine*, 20(5), 586–9. doi: 10.1097/00003246-199205000-00007.
31. Maitre, P.O., Funk, B., Crevoisier, C., & Ha, H.R. (1989). Pharmacokinetics of midazolam in patients recovering from cardiac surgery. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37(2), 161–6. doi: 10.1007/BF00558225.
  32. Flores-Pérez, C., Flores-Pérez, J., Moreno-Rocha, L.A., Chávez-Pacheco, J.L., Noguez-Mendez, N.A., Ramirez-Mendiola, B., ... Sarmiento-Arguello, L. (2023). Influence of Age and Sex on the Pharmacokinetics of Midazolam and the Depth of Sedation in Pediatric Patients Undergoing Minor Surgeries. *Pharmaceutics*, 15(2), 440. doi: 10.3390/pharmaceutics15020440.
  33. Harper, K.W., Collier, P.S., Dundee, J.W., Elliott, P., Halliday, N.J., & Lowry, K.G. (1985). Age and Nature of Operation Influence the Pharmacokinetics of Midazolam. *British Journal of Anaesthesia*, 57(9), 866–871. doi: 10.1093/bja/57.9.866.
  34. Park, J.Y., Kim, B.J., Lee, S.W., Kang, H., Kim, J.W., Jang, I.J., & Kim, J.G. (2019). Influence of Midazolam-Related Genetic Polymorphism on Conscious Sedation during Upper Gastrointestinal Endoscopy in a Korean Population. *Scientific Reports*, 9(1), 16001. doi: 10.1038/s41598-019-52517-7.
  35. Johnson, T.N., Rostami-Hodjegan, A., Goddard, J.M., Tanner, M.S., & Tucker, G.T. (2002). Contribution of Midazolam and Its 1-Hydroxy Metabolite to Preoperative Sedation in Children: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 89(3), 428–37.
  36. Dundee, J.W., Halliday, N.J., Harper, K.W., & Brogden, R.N. (1984). Midazolam: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, 28(6), 519–43. doi: 10.2165/00003495-198428060-00002.
  37. Marçon, F., Guittet, C., Manso, M.A., Burton, I., Granier, L.A., Jacqmin, P., & Dupont, H. (2018). Population Pharmacokinetic Evaluation of ADV6209, an Innovative Oral Solution of Midazolam Containing Cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, 46–54. doi: 10.1016/j.ejps.2017.11.030.
  38. Sagarin, M.J., Chiang, V., Sakles, J.C., Barton, E.D., Wolfe, R.E., Vissers, R.J., & Walls, R.M. (2002). Rapid Sequence Intubation for Pediatric Emergency Airway Management. *Pediatric Emergency Care*, 18(6), 417–423. doi: 10.1097/00006565-200212000-00004.
  39. Woolsey, S.J., Beaton, M.D., Choi, Y.H., Dresser, G.K., Gryn, S.E., Kim, R.B., & Tirona, R.G. (2016). Relationships between Endogenous Plasma Biomarkers of Constitutive Cytochrome P450 3A Activity and Single-Time-Point Oral Midazolam Microdose Phenotype in Healthy Subjects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(4), 284–91. doi: 10.1111/bcpt.12492.
  40. Liu, J-Y., Guo, F., Wu, H-L., Wang, Y., & Liu, J-S. (2017). Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. *Molecular Medicine Reports*, 15(1), 169–179. doi: 10.3892/mmr.2016.6031.
  41. Briner, A., De Roo, M., Dayer, A., Muller, D., Habre, W., & Vutskits, L. (2010). Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*, 112(3), 546–56. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181cd7942.
  42. Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R.E., Izumi, Y., Benshoff, N.D., Dikranian, K., Zorumski, C.F., ... Wozniak, D.F. (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 876–82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003.
  43. Vutskits, L., Gascon, E., Tassonyi, E., & Kiss, J.Z. (2005). Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gamma-aminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*, 102(5), 970–6. doi: 10.1097/00000542-200505000-00016.
  44. Mishra, S.K., Kang, J.H., Lee, C.W., Oh, S.H., Ryu, J.S., Bae, Y.S., & Kim, H.M. (2013). Midazolam induces cellular apoptosis in human cancer cells and inhibits tumor growth in xenograft mice. *Molecular Cell*, 36(3), 219–26. doi: 10.1007/s10059-013-0050-9.
  45. Stevens, M.F., Werdehausen, R., Gaza, N., Hermanns, H., Kremer, D., Bauer, I., ... Braun, S. (2011). Midazolam activates the intrinsic pathway of apoptosis independent of benzodiazepine and death receptor signaling. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 36(4), 343–9. doi: 10.1097/AAP.0b013e318217a6c7.
  46. Goneppanavar, U., Magazine, R., Periyadka, J.B., & Krishna, A. S. (2015). Intravenous dexmedetomidine provides superior patient comfort and tolerance compared to intravenous midazolam in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Pulmonary Medicine*, 727530. doi: 10.1155/2015/727530.
  47. Leslie, K., Skrzypek H., Paech M.J., Kurowski, I. &

- Whybrow, T. (2007). Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: A prospective cohort study. *Anesthesiology*, 106(1), 33–42. doi: 10.1097/00000542-200701000-00010.
48. Kain, Z.N., & Caldwell-Andrews, A.A. (2003). Sleeping characteristics of adults undergoing outpatient elective surgery: a cohort study. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 15(7), 505–9. doi: 10.1016/j.jclinane.2003.02.002.
  49. Chouchou, F., Khoury, S., Chauny, J.M., Denis, R., & Lavigne, G.J. (2014). Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Medicine Reviews*, 18(3), 273–82. doi: 10.1016/j.smrv.2013.07.002.
  50. Knill, R.L., Moote, C.A., Skinner, M.I., & Rose, E.A. (1990). Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology*, 73(1), 52–61. doi: 10.1097/00000542-199007000-00009.
  51. Gögenur, I., Wildschjøtz, G., & Rosenberg, J. (2008). Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 100(1), 45–9. doi: 10.1093/bja/aem340.
  52. Krenk, L., Jennum, P., & Kehlet, H. (2012). Sleep disturbances after fast-track hip and knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 109(5), 769–75. doi: 10.1093/bja/aes252.
  53. Rosenberg-Adamsen, S., Skarbye, M., Wildschjøtz, G., Kehlet, H., & Rosenberg, J. (1996). Sleep after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 77(5), 572–5. doi: 10.1093/bja/77.5.572.
  54. Tan, W., Miao, E., Jin, F., Ma, H., & Lu, H. (2016). Changes in First Postoperative Night Bispectral Index After Daytime Sedation Induced by Dexmedetomidine or Midazolam Under Regional Anesthesia. A Randomized Controlled Trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(3), 380–6. doi: 10.1097/AAP.0000000000000370.
  55. Oto, J., Yamamoto, K., Koike, S., Onodera, M., Imanaka, H., & Nishimura, M. (2012). Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Medicine*, 38(12), 1982–9. doi: 10.1007/s00134-012-2685-y.
  56. McQuaid, K.R., & Laine, L. (2008). A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*, 67(6), 910–923. doi: 10.1016/j.gie.2007.12.046.
  57. Cohen, L.B., Wechsler, J.S., Gaetano, J.N., Benson, A.A., Miller, K.M., Durkalski, V., & Aisenberg, J. (2006). Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *American Journal of Gastroenterology*, 101(5), 967–74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x.
  58. Riphaut, A., Rabofski, M., & Wehrmann, T. (2010). Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Z Gastroenterol.*, 48, 392–397. doi: 10.1055/s-0028-1109765.
  59. Thomson, A., Andrew, G., & Jones, D.B. (2010). Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25, 469–478. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06174.x.
  60. Meining, A., Semmler, V., Kassem, A.M., Sander, R., Frankenberger, U., Burzin, M., ... Schmid, R.M. (2007). The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy*, 39, 345–349. doi: 10.1055/s-2006-945195.
  61. Sipe, B.W., Rex, D.K., Latinovich, D., Overley, C., Kinser, K., Bratcher, L., Kareken, D. (2002). Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointestinal Endoscopy*, 55, 815–825. doi: 10.1067/mge.2002.124636.
  62. Cohen LB. (2008). Patient monitoring during gastrointestinal endoscopy: why, when, and how? *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 18, 651–63. doi: 10.1016/j.giec.2008.06.015.
  63. Patel, S., Vargo, J.J., Khandwala, F., Lopez, R., Trolli, P., Dumot, J.A., ... Zuccaro G. (2005). Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *American Journal of Gastroenterology*, 100(12), 2689–95. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00320.x.
  64. Dreher, M., Ekkernkamp, E., Storre, J.H., Kabitz, H.J., & Windisch, W. (2010). Sedation during flexible bronchoscopy in patients with preexisting respiratory failure: midazolam versus Midazolam plus Alfentanil. *Respiration*, 79, 307–14. doi: 10.1159/000267227.
  65. Barnett, A.M., Jones, R., & Simpson, G. (2016). A survey of bronchoscopy practice in Australia and New Zealand. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, 23(1), 22–8. doi: 10.1097/LBR.0000000000000251.
  66. Smyth, C.M., & Stead, R.J. (2002). Survey of flexi-

- ble fiberoptic bronchoscopy in the United Kingdom. *European Respiratory Journal*, 19(3), 458–63. doi: 10.1183/09031936.02.00103702.
67. Padmanabhan, U., Leslie, K., Eer, A.S., Maruff, P., & Silbert, B.S. (2009). Early Cognitive Impairment After Sedation for Colonoscopy: The Effect of Adding Midazolam and/or Fentanyl to Propofol. *Anesthesia & Analgesia*, 109(5), 1448–55. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a6ad31.
68. Yan, Q., & Sheng, B. (2023). Effect of different doses of midazolam combined with fentanyl during painless bronchoscopy in adults. *American Journal of Translational Research*, 15(1), 563–572.
69. Wang, M-L., Min, J., Sands, L.P., & Leung, J.M. (2021). Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium. *Anesthesia & Analgesia*, 133(3), 765–771. doi: 10.1213/ANE.0000000000005482.
70. Marcantonio, E.R., Juarez, G., Goldman, L., Mangione, C.M., Ludwig, L.E., Lind, L., ... Lee, T.H. (1994). The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, 272(19), 1518–22.
71. Albrecht, S., Ihmsen, H., Hering, W., Geisslienger, G., Dingemase, J., Schwilden, H., & Schuttler, J. (1999). The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 65(6), 630–9. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90084-X.
72. Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., ... Silvestri, G.A. (2019). Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest*, 155(1), 137–146. doi:10.1016/j.chest.2018.09.015
73. Matsumoto, T., Kaneko, A., Fujiki, T., Kusakabe, Y., Noda, A., Tanaka, A., ... Mishima, M. (2022). Prevalence and characteristics of disinhibition during bronchoscopy with midazolam. *Respiratory Investigation*, 60(3), 345–354. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.010.
74. Katsurada, M., Tachihara, M., Katsurada, N., Takata, N., Sato, H., Mimura, C., ... Kobayashi, K. (2022). Randomized single-blind comparative study of the midazolam/pethidine combination and midazolam alone during bronchoscopy. *BMC Cancer*, 22, 539.
75. Magazine, R., Venkatachala, S.K., Goneppanavar, U., Surendra, V.U., Guddattu, V., & Chogtu, B. (2020). Comparison of midazolam and low-dose dexmedetomidine in flexible bronchoscopy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 23–30. doi:10.4103/ijp.IJP\_287\_19.
76. Minami, D., Murakami, E., Shibata, Y., Nakamura, K., Kishino, T., Takigawa, N., ... Shibayama, T. (2021). End-tidal capnographic monitoring during flexible bronchoscopy under fentanyl and midazolam sedation. *Annals of Palliative Medicine*, 10(8), 8665–8671. doi: 10.21037/apm-21-1009.
77. Sumi, T., Kamada, K., Sawai, T., Shijubou, N., Yamada, Y., Nakata, H., ... Chiba, H. (2021). Sedation with fentanyl and midazolam without oropharyngeal anesthesia compared with sedation with pethidine and midazolam with oropharyngeal anesthesia in ultrathin bronchoscopy for peripheral lung lesions. *Respiratory Investigation*, 59(2), 228–234. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.001.
78. Hughes, C.G., McGrane, S., & Pandharipande, P.P. (2012). Sedation in the intensive care setting. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 4, 53–63. doi: 10.2147/CPAA.S26582.
79. Wen, J., Ding, X., Liu, C., Jiang, W., Xu, Y., Wei, X., & Liu, X. (2023). D A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in patients with mechanical ventilation in ICU: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 18(11), e0294292. doi: 10.1371/journal.pone.0294292
80. Devlin, J.W., Skrobik, Y., Gelin, C., Needham, D.M., Slooter, A.J.C., Pandharipande, P.P., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, 46(9), 825–73. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
81. Young, C.C., & Prielipp, R.C. (2001). Benzodiazepines in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 17(4), 843–62. doi: 10.1016/S0749-0704(05)70183-4.
82. Fragen, R.J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical Therapeutics*, 19(3), 405–19, discussion 367–8. doi: 10.1016/S0149-2918(97)80126-9.
83. Milbrandt, E.B., Deppen, S., Harrison, P.L., Shintani, A.K., Speroff, T., Stiles, R.A., ... Ely, E.W. (2004). Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 32(4), 955–62. doi: 10.1097/01.ccm.0000119429.16055.92.
84. Sanchez, D., Brennan, K., Al Sayfe, M., Shun-

- ker, S.A., Bogdanoski, T., Hedges, S., ... Frost, S.A. (2020). Frailty, delirium and hospital mortality of older adults admitted to intensive care: the Delirium (Deli) in ICU study. *Critical care (London, England)*, 24(1), 609. doi: 10.1186/s13054-020-03318-2.
85. van den Boogaard, M., Schoonhoven, L., Evers, A.W., van der Hoeven, J.G., van Achterberg, T., & Pickkers, P. (2012). Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Critical Care Medicine*, 40(1), 112–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822e9fc9.
  86. Salluh, J.I., Wang, H., Schneider, E.B., Nagara-ja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., ... Stevens, R.D. (2015). Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*, 350, h2538. doi: 10.1136/bmj.h2538.
  87. Wang, M.L., Min, J., Sands, L.P., & Leung, J.M. (2021). Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium. *Anesthesia & Analgesia*, 133(3), 765–71. doi: 10.1213/ANE.0000000000005482.
  88. Athanassoglou, V., Cozowicz, C., Zhong, H., Illescas, A., Poeran, J., Liu, J., ... Memtsoudis, S.G. (2022). Association of perioperative midazolam use and complications: a population-based analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 47 (4), 228–33. doi: 10.1136/rapm-2021-102989.
  89. Skrobik, Y., Leger, C., Cossette, M., Michaud, V., & Turgeon, J. (2013). Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Critical Care Medicine*, 41(4), 999–1008. doi: 10.1097/CCM.0b013e318275d014.
  90. Talke, P., Chen, R., Thomas, B., Aggarwall, A., Gottlieb, A., Thorborg, P., ... Kallio, A. (2000). The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 90 (4), 834–9. doi: 10.1097/00000539-200004000-00011.
  91. Prakash S. (2006). Analgesic Efficacy of Two Doses of Intrathecal Midazolam With Bupivacaine in Patients Undergoing Cesarean Delivery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 31(3), 221–6. doi: 10.1016/j.rapm.2006.02.006.
  92. Serrao, J.M., Stubbs, S.C., Goodchild, C.S., & Gent J.P. (1989). Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects. *Anesthesiology*, 70(5), 780–6. doi: 10.1097/00000542-198905000-00013.
  93. Nishiyama, T., & Hanaoka, K. (2003). Midazolam can potentiate the analgesic effects of intrathecal bupivacaine on acute thermal- or inflammatory-induced pain. *Anesthesia & Analgesia*, 96(5), 1386–1391. doi: 10.1213/01.ANE.0000057606.82135.7D.
  94. Serrao, J.M., Marks, R.L., Morley, S.J., & Goodchild, C.S. (1992). Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: A controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain*, 48(1), 5–12. doi: 10.1016/0304-3959(92)90125-U.
  95. Batra, Y.K., Jain, K., Chari, P., Dhillon, M.S., Shaheen, B., & Reddy, G.M. (1999). Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better postoperative analgesia without prolonging recovery. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37(10), 519–23.
  96. Valentine, J.M., Lyons, G., & Bellamy, M.C. (1996). The effect of intrathecal midazolam on postoperative pain. *European Journal of Anaesthesiology*, 13(6), 589–593. doi: 10.1046/j.1365-2346.1996.00044.x.
  97. Nishiyama, T., Yokoyama, T., & Hanaoka, K. (1998). Midazolam improves postoperative epidural analgesia with continuous infusion of local anaesthetics. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 45(6), 551–5. doi: 10.1007/BF03012706.
  98. Naguib, M., Gammal, M., Elhattab, Y.S., & Seraj, M. (1995). Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 42(9), 758–64. doi: 10.1007/BF03011172.
  99. Kim, M.H., & Lee, Y.M. (2001). Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 86(1), 77–9. doi: 10.1093/bja/86.1.77.
  100. Johansen, M.J., Gradert, T.L., Satterfield, W.C., Baze, W.B., Hildebrand, K., Trissel, L., & Hassenbusch, S.J. (2004). Safety of continuous Intrathecal midazolam in the sheep model. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1528–1535. doi.org/10.1213/01.ane.0000120086.35289.9d
  101. Bahar, M., Cohen, M.L., Grinshpon, Y., & Chanimov, M. (1998). Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 44(2), 208–215. doi: 10.1007/BF03013011.
  102. Malinowsky, J.M., Cozian, A., Lepage, J.Y., Mussini, J.M., Pinaud, M., & Souron, R. (1991). Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*, 70(5), 780–6. doi: 10.1097/00000542-198905000-00013.

- 75(1), 91–7. doi: 10.1097/00000542-199107000-00015.
103. Svensson, B.A., Welin, M., Gordh, T. Jr., & Westman, J. (1995). Chronic subarachnoid midazolam (Dormicum) in the rat; Morphologic evidence of spinal cord neurotoxicity. *Regional Anesthesia*, 20(5), 426–34.
104. Yaksh, T.L., & Allen, J.W. (2004). Preclinical insights into the implementation of intrathecal midazolam: A cautionary tale. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1509–1511. doi: 10.1213/01.ANE.0000121768.79904.7F.
105. Goodchild, C.S., & Noble, J. (1987). The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man: A pilot study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23(3), 279–85. doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03046.x.
106. Tucker, A.P., Mezzatesta, J., Nadeson, R., & Goodchild, C.S. (2004). Intrathecal midazolam II: Combination with intrathecal fentanyl for labor pain. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1521–1527. doi: 10.1213/01.ANE.0000112434.68702.E4.
107. Bharti, N., Madan, R., Mohanty, P.R., & Kaul, H.L. (2003). Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(9), 1101–5. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00186.x.
108. Boussofara, M., Carles, M., Raucoules-Aime, M., Sellam, M.R., & Horn, J-L. (2006). Effects of Intrathecal Midazolam on Postoperative Analgesia When Added to a Bupivacaine-Clonidine Mixture. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 31(6), 501–5. doi: 10.1016/j.rapm.2006.05.013.
109. Batra, Y.K., Jain, K., Chari P., Dhillon, M.S., Shaheen, B., & Reddy, G.M. (1999). Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better post-operative analgesia without prolonging recovery. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37(10), 519–23.
110. Kim, M.H., & Lee, Y.M. (2001). Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 86(1), 77–9. doi: 10.1093/bja/86.1.77.
111. Rudomin P. (2002). Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 508, 157–170. doi: 10.1007/978-1-4615-0713-0\_19.
112. Kohno, T., Wakai, A., Ataka, T., Ikoma, M., Yamakura, T., & Baba, H. (2006). Actions of midazolam on excitatory transmission in dorsal horn neurons of adult rat spinal cord. *Anesthesiology*, 104(2), 338–43. doi: 10.1097/00000542-200602000-00020.
113. Cox, R.F., & Collins, M.A. (2001). The effects of benzodiazepines on human opioid receptor binding and function. *Anesthesia & Analgesia*, 93(2), 354–8. doi: 10.1097/00000539-200108000-00024.
114. Nishiyama, T., Matuskawa, T., & Hanoaka K. (1999). Acute phase histopathological study of spinally administered midazolam in cats. *Anesthesia & Analgesia*, 89(3), 717–20. doi: 10.1097/00000539-199909000-00035.
115. Yegin, A., Sanli, S., Dosemeci, L., Kayacan, N., Akbas, M., & Kasli, B. (2004). The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 21(8), 658–62. doi: 10.1017/S0265021504008129.
116. Goodchild, C.S., & Nobel, J. (1987). The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man: A pilot study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23 (3), 279–285. doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03046.x.
117. Tucker, A.P., Lai, C., Nadeson, R., & Goodchild, C.S. (2004). Intrathecal midazolam I: A cohort study investigating safety. *Anesthesia & Analgesia*, 98(6), 1512–1520. doi: 10.1213/01.ANE.0000087075.14589.F5.
118. O'Boyle, C.A. (1988). Benzodiazepine-Induced amnesia and anaesthetic practice: a review. *Psychopharmacology Series*, 6, 146–65.
119. Gurunathan, U., Rahman, T., Williams, Z., Vandeleur, A., Sriram, S., Harch, J., ... Royse, C. (2020). Effect of midazolam in addition to propofol and opiate sedation on the quality of recovery after colonoscopy: a randomized clinical trial. *Anesthesia & Analgesia*, 131(3), 741–750. doi: 10.1213/ANE.0000000000004620.
120. Reinhart, K., Dallinger-Stillner, G., Dennhardt, R., Heinemeyer, G., & Eyrich, K. (1985). Comparison of midazolam, diazepam and placebo i.m. as premedication for regional anaesthesia. A randomized double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 57(3), 294–9. doi: 10.1093/bja/57.3.294.
121. Fell, D., Derbyshire, D.R., Maile, C.J., Larsson, I.M., Ellis, R., Achola, K.J., & Smith, G. (1985). Measurement of plasma catecholamine concentrations. *British Journal of Anaesthesia*, 57(8), 770–4. doi: 10.1093/bja/57.8.770.
122. Olkkola, K.T., & Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 182, 335–60. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9\_16.

123. Memtsoudis, S., Cozowicz, C., & Poeran, J. (2021). Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 46(1), 94–95. doi: 10.1136/rapm-2020-101617.
124. FDA. Fda warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, gralise, horizant) and pregabalin (lyrica, lyrica Cr) when used with CNS depressants or in patients with lung problems. FDA, 2020.
125. Cozowicz, C., Bekeris, J., Poeran, J., Zubizarreta, N., Schwenk, E., Girardi, F., & Memtsoudis, S.G. (2020). Multimodal pain management and postoperative outcomes in lumbar spine fusion surgery: a population-based cohort study. *Spine*, 45(9), 580–589. doi: 10.1097/BRS.0000000000003320.
126. Athanassoglou, V., Cozowicz, C., Zhong, H., Illescas, A., Poeran, J., Liu, J., ... Memtsoudis, S.G. (2022). Association of perioperative midazolam use and complications: a population-based analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 47(4), 228–233. doi: 10.1136/rapm-2021-102989.
127. Gonzalez Castro, L.N., Mehta, J.H., Braynov, J.B., & Mullen, G.J. (2017). Quantification of respiratory depression during pre-operative administration of midazolam using a non-invasive respiratory volume monitor. *PLoS One*, 12(2), e0172750. doi: 10.1371/journal.pone.0172750.
128. Wang, M-L., Min, J., Sands, L.P., & Leung, G.M. (2021). Midazolam premedication immediately before surgery is not associated with early postoperative delirium. *Anesthesia & Analgesia*, 133(3), 765–771. doi: 10.1213/ANE.0000000000005482.
129. Hata, A., Yamamoto, M., Iwasaki, M., Morita, T., Ishikawa, M., & Sakamoto, A. (2023). Dexmedetomidine Might Exacerbate Acute Kidney Injury, While Midazolam Might Have a Postconditioning Effect: A Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Nippon Medical School*, 90 (5), 387–397. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2023\_90-406.
130. Gomez, H., & Kellum, J.A. (2016). Sepsis-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, 22(6), 546–553. doi: 10.1097/MCC.0000000000000356.
131. Matsuda, A., Jacob, A., Wu, R., Aziz, M., Yang, W-L., Matsutani, T., ... Wang, P. (2012). Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses. *Journal of Nippon Medical School*, 79(1), 4–18. doi: 10.1272/jnms.79.4.
132. Shehabi, Y., Howe, B.D., Bellomo, R., Arabi, Y.M., Bailey, M., Bass, F.E., ... Webb, S.A. (2019). Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 380(26), 2506–17. doi: 10.1056/NEJMoa1904710.
133. Plummer, M.P., Lankadeva, Y.R., Finnis, M.E., Harrois, A., Harding, C., Peiris, R.M., ... Deane, A.M. (2021). Urinary and renal oxygenation during dexmedetomidine infusion in critically ill adults with mechanistic insights from an ovine model. *Journal of Critical Care*, 64, 74–81. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.03.004.
134. Joo, H.K., Oh, S.C., Cho, E.J., Park, K.S., Lee, J.Y., Lee, E.J., ... Jeon, B.H. (2009). Midazolam inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial activation: involvement of the peripheral benzodiazepine receptor. *Anesthesiology*, 110(1), 106–112. doi: 10.1097/ALN.0bo13e318190bc69.
135. Horiguchi, Y., Ohta, N., Yamamoto, S., Koide, M., & Fujino, Y. (2019). Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling. *International Immunopharmacology*, 66, 373–82. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.050.

### Midazolam in modern anesthesiology and intensive care

Lisnyy I. I., Zakalska K. A.

Nonprofit Organization «National Cancer Institute», Kyiv, Ukraine

**Resume.** The article is devoted to the possibilities of using midazolam in anesthetic practice. This short-acting benzodiazepine hypnotic can enhance the analgesic effect of other anesthetics, but does not have such an effect by itself. The advantage of this drug is its minimal effect on the cardiovascular system. Midazolam has been shown to be one of the most commonly used sedatives during diagnostic invasive procedures and in intensive care units.

**Keywords:** midazolam, benzodiazepines, sedation, intensive care.