

ДИАЗЕПАМ

1. Диазепам.

2. Апаурин, Апо-Диазепам, Валиум Рош, Диазепам, Диазепам Деситин, Диазепам Никомед, Диазепам – Ратиофарм, Диазепам – Тева, Диазепекс, Диапам, Калмпоуз, Реланиум, Седуксен, Сибазон, Фаустан 5.

3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Анксиолитики (транквилизаторы)).

4. Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда. Оказывает седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

5. Уровень убедительности доказательств В. Достоверное уменьшение симптомов тревожно-фобического синдрома. Эффективен для купирования эпилептических приступов и эпилептического статуса. При хронической головной боли напряжения применение диазепам по данным 1 небольшого рандомизированного клинического исследования дало умеренный эффект по сравнению с плацебо.

Эффективен для премедикации (уровень убедительности доказательств В-С) и комбинированного наркоза (уровень убедительности доказательств В), препарат второго выбора после магнезии, в лечении эклампсии (уровень убедительности доказательств А).

6. Цена за 1 таблетку (2 мг) - 0,67 руб.[1]; 0,48 руб.[2]; 1,82 руб.[3].

7. Усиливает ингибирующее действие гамма – аминокислоты (медиатор пре- и постсинаптического торможения во всех отделах центральной нервной системы) на передачу нервных импульсов. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических гамма – аминокислоты - рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга; уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы.

Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства.

Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса, и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха).

Основной механизм снотворного действия заключается в угнетении клеток ретикулярной формации ствола головного мозга. Уменьшает воздействие эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей, нарушающих механизм засыпания. Противосудорожное действие реализуется путем усиления пресинаптического торможения. Подавляется распространение эпилептической активности, но не снимается возбужденное состояние очага.

Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических спинальных афферентных путей (в меньшей степени и моносинаптических).

Обладая умеренной симпатолитической активностью, может вызывать снижение АД и расширение коронарных сосудов. Повышает порог болевой чувствительности. Подавляет симпатoadреналовые и парасимпатические (в т.ч. вестибулярные) пароксизмы.

На продуктивную симптоматику психотического генеза (острые бредовые, галлюцинаторные, аффективные расстройства) практически не влияет, редко наблюдается уменьшение аффективной напряженности, бредовых расстройств.

При абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме вызывает ослабление острого состояния ажитации, тремора, негативизма, а также острого алкогольного делирия и галлюцинаций.

Терапевтический эффект у больных кардиалгиями, аритмиями и парестезиями наблюдается к концу первой недели. Абсорбция - высокая. После приема внутрь всасывается около 75%, при в/м введении всасывание может быть медленным и непостоянным (зависит от места введения); при введении в дельтовидную мышцу - абсорбция быстрая и полная. При ректальном введении всасывание - быстрое. Биодоступность - 90%. $T_{C_{max}}$ – 0,5-2 ч (при приеме внутрь), 0,5-1,5 ч (в/м) и в пределах 0,25 ч (в/в); C_{ss} достигается при постоянном приеме через 1-2 недели.

Диазепам и его метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер, обнаруживаются в грудном молоке в концентрациях, соответствующих 1,10 части концентраций в плазме. Связь с белками плазмы - 98%.

Метаболизируется в печени 98-99% до фармакологически очень активных производных (десметилдиазепам) и менее активных (темазепам и оксазепам).

Выводится почками - 70% (в виде глюкуронидов), в неизменном виде 1-2% и менее 10% - с каловыми массами. Выведение имеет двухфазный характер: за первоначальной фазой быстрого и обширного распределения ($T_{1/2}$ - 3 ч), следует продолжительная фаза ($T_{1/2}$ - 20-70 ч). $T_{1/2}$ десметилдиазепам - 30-100 ч, темазепам - 9,5-12,4 ч и оксазепам - 5-15 ч.

$T_{1/2}$ может удлиниться у новорожденных (до 30 ч), пациентов пожилого и старческого возраста (до 100 ч) и у больных с печеночно-почечной недостаточностью (до 4 сут).

При повторном применении накопление диазепам и его активных метаболитов значительное. Относится к бензодиазепинам с длительным $T_{1/2}$, выведение после прекращения лечения - медленное, т.к. метаболиты сохраняются в крови в течение нескольких дней или даже недель.

8. Невроз (особенно в сочетании с тревожным синдромом), неврастения.

Психоз, реактивная депрессия, ипохондрия, дисфория (в составе комбинированной терапии в качестве дополнительного средства).

Спазм скелетных мышц при местной травме; спастические состояния, связанные с поражением головного или спинного мозга (церебральный паралич, атетоз, столбняк); артроз, сопровождающийся напряжением скелетных мышц; вертебральный синдром, стенокардия, головная боль напряжения.

Абстинентный алкогольный синдром: тревожность, напряженность, тревожность (или вегетативные эквиваленты этих нарушений); психоневроз, транзиторные реактивные состояния.

Токсикоз беременности; эпилептический статус; экзема и другие заболевания, сопровождающиеся зудом, раздражительностью.

Болезнь Меньера. Отравления диэтиламид лизергиновой кислотой (ЛСД).

Премедикация перед оперативными вмешательствами и эндоскопическими манипуляциями, общей анестезией.

Для парентерального введения: премедикация перед общей анестезией; в качестве компонента комбинированной общей анестезии; инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии); двигательное возбуждение различной этиологии в неврологии и психиатрии; параноидально-галлюцинаторные состояния; эпилептические приступы (купирование); облегчение родовой деятельности.

9. Гиперчувствительность, кома, шок, острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненных функций, острые интоксикации лекарственными средствами, оказывающими угнетающее действие на центральную нервную систему (наркотические, снотворные и психотропные средства), миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность); прогрессирование дыхательной недостаточности, острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут отмечаться суицидальные наклонности); абсанс или синдром Леннокса-Гасто (при в/в

- введении способствует возникновению тонического эпилептического статуса), беременность (особенно I триместр), период лактации, младенческий возраст (до 5 недель).
- С осторожностью - эпилепсия или эпилептические припадки в анамнезе (начало лечения диазепамом или его резкая отмена могут ускорять развитие припадков или эпилептического статуса), печеночная или почечная недостаточность, церебральные и спинальные атаксии, гиперкинез, лекарственная зависимость в анамнезе, склонность к злоупотреблению психотропными препаратами, органические заболевания головного мозга, психоз (возможны парадоксальные реакции), гипопротеинемия, ночное апноэ (установленное или предполагаемое), пожилой возраст.
- 10.** При неврозе уменьшение тревожно-фобических проявлений, улучшения качества и продолжительности сна.
- 11.** Доза рассчитывается индивидуально, в зависимости от состояния больного, клинической картины заболевания, чувствительности к препарату. В качестве анксиолитического средства назначают внутрь, по 2,5-10 мг 2-4 раза в сутки. При неврозах, истерических или ипохондрических реакциях, состояниях дисфории различного генеза, фобиях - по 5-10 мг 2-3 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг/сут. При алкогольном абстинентном синдроме - 10 мг 3-4 раза в сутки в первые 24 ч, с последующим уменьшением до 5 мг 3-4 раза в сутки. Пожилым, ослабленным больным, а также пациентам с атеросклерозом в начале лечения - внутрь, по 2 мг 2 раза в сутки, при необходимости увеличивают до получения оптимального эффекта. Работающим больным рекомендуется принимать по 2,5 мг 1-2 раза в сутки или 5 мг (основную дозу) вечером.
- Спастические состояния центрального происхождения при неврологических заболеваниях - внутрь, по 5-10 мг 2-3 раза в сутки; вертебральный синдром - до 4 раз в сутки.
- В составе комплексной терапии инфаркта миокарда: начальная доза - 10 мг в/м, затем внутрь, по 5-10 мг 1-3 раза в сутки; премедикация в случае дефибриляции - 10-30 мг в/в медленно (отдельными дозами). Преэклампсия - начальная доза - 10-20 мг в/в, затем по 5-10 мг внутрь 3 раза в сутки; эклампсия - во время криза - в/в 10-20 мг, затем при необходимости в/в струйно или капельно, не более 100 мг/сут. С целью облегчения родовой деятельности при раскрытии шейки матки на 2 - 3 пальца - в/м 20 мг.
- Премедикация - накануне операции, вечером - 10-20 мг внутрь; подготовка к операции - за 1 ч до начала анестезии в/м взрослым - 10-20 мг, детям - 2,5-10 мг; введение в анестезию - в/в 0,2-0,5 мг/кг; для кратковременного наркотического сна при сложных диагностических и лечебных вмешательствах в терапии и хирургии - в/в взрослым - 10-30 мг, детям - 0,1-0,2 мг/кг.
- При двигательном возбуждении вводят в/м или в/в 10-20 мг 1-3 раза в сутки. При травматических поражениях спинного мозга, сопровождающихся спастической параплегией или гемиплегией, хорее - в/м взрослым в начальной дозе 10-20 мг, детям - 2-10 мг.
- При эпилептическом статусе - в/в в начальной дозе 10-20 мг, в последующем, при необходимости - 20 мг в/м или в/в капельно. При необходимости в/в капельного введения (не более 4 мл), разводят в 5-10% растворе глюкозы или в 0,9% растворе натрия хлорида.
- Для купирования выраженного мышечного спазма - в/в однократно или двукратно 10 мг. Столбняк: начальная доза - 0,1-0,3 мг/кг в/в с интервалами 1-4 ч, или в виде в/в вливания 4-10 мг/кг/сут.
- Ректально, как противосудорожное средство (эпилептический статус и тяжелые повторные эпилептические припадки) - 0,15-0,5 мг/кг до максимальной дозы - 20 мг. Дети - 0,2-0,5 мг/кг, пожилые пациенты - 0,2-0,3 мг/кг. DDD=10 мг (перорально, парентерально, ректально).
- 12.** Симптомы: сонливость, спутанность сознания, парадоксальное возбуждение, снижение рефлексов, арефлексия, оглушенность, сниженная реакция на болевые раздражения, глубокий сон, дизартрия, атаксия, нарушение зрения (нистагм), тремор, брадикардия, одышка или затрудненное дыхание, апноэ, выраженная слабость, снижение АД, коллапс, угнетение сердечной и дыхательной деятельности, кома. Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, прием активированного угля. Симптоматическая терапия (поддержание дыхания и АД), искусственная вентиляция легких. В качестве специфического антагониста используют флумазенил (в условиях стационара). Гемодиализ малоэффективен.
- 13.** При почечной или печеночной недостаточности и длительном лечении необходим контроль за картиной периферической крови и "печеночными" ферментами.
- Недопустимо резко прекращение лечения из-за риска возникновения "синдрома отмены" (головные и мышечные боли, тревожность, напряженность, спутанность сознания, раздражительность; в тяжелых случаях - дереализация, деперсонализация, гиперакузия, светобоязнь, тактильная гиперчувствительность, парестезии в конечностях, галлюцинации и эпилептические припадки).
- Начало лечения диазепамом или его резкая отмена у больных эпилепсией или с эпилептическими припадками в анамнезе могут ускорять развитие припадков или эпилептического статуса.
- При возникновении у больных таких необычных реакций, как повышенная агрессивность, острые состояния возбуждения, тревожность, чувство страха, мысли о самоубийстве, галлюцинации, усиление мышечных судорог, трудное засыпание, поверхностный сон, лечение следует прекратить.
- Риск формирования лекарственной зависимости возрастает при использовании больших доз, значительной длительности лечения, у пациентов, ранее злоупотреблявших этанолом или лекарственными средствами. Без особых указаний не следует применять длительно. Во избежание выпадения препарата в осадок в растворе следует использовать не менее 250 мл инфузионного раствора, быстро и тщательно перемешивать полученный раствор. В/в раствор диазепама необходимо вводить медленно, в крупную вену, по крайней мере в течение 1 мин на каждые 5 мг (1 мл) препарата. Не рекомендуется проводить непрерывные в/в инфузии - возможно образование осадка и адсорбция препарата поливинилхлоридными материалами инфузионных баллонов и трубок. Антагонист бензодиазепинов флумазенил не показан больным эпилепсией, которые получали лечение бензодиазепинами. У таких больных антагонистическое действие по отношению к бензодиазепинам может спровоцировать развитие эпилептических припадков.
- 14.** В период беременности применяют только в исключительных случаях и только по жизненным показаниям. Оказывает токсическое действие на плод и увеличивают риск развития врожденных пороков при применении в I триместре беременности. Прием терапевтических доз в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение центральной нервной системы новорожденного. Постоянное применение во время беременности может приводить к физической зависимости - возможны симптомы отмены у новорожденного.
- Категория влияния на плод - D (FDA)
(http://www.drugbank.ca/drugBank/drugStructureFile/drug_files/fda_labels/DB00829.pdf
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020648s0081bl.pdf>).
- Дети, особенно в младшем возрасте, очень чувствительны к угнетающему центральной нервной системы действию бензодиазепинов. Новорожденным не рекомендуется назначать препараты, содержащие бензиловый спирт - возможно развитие смертельного токсического синдрома, проявляющегося метаболическим ацидозом, угнетением центральной нервной системы, затруднением дыхания, почечной недостаточностью, гипотензией и, возможно, эпилептическими припадками, а также внутричерепными кровоизлияниями.

Использование (особенно в/м или в/в) в дозах выше 30 мг в течение 15 ч до родов или во время родов может вызывать у новорожденного угнетение дыхания (до апноэ), снижение мышечного тонуса, снижение АД, гипотермию, слабый акт сосания (так называемый "синдром вялого ребенка") и нарушение метаболизма в ответ на холодовой стресс.

При психосоматических и реактивных расстройствах, спастические состояния центрального происхождения назначают с постепенным увеличением дозы (начиная с низких доз и медленно увеличивая их до оптимальной дозы, хорошо переносимой больным), суточная доза (может быть разделена на 2 – 3 приема, причем основная, самая большая доза - принимается вечером): внутрь, до 6 мес применять не рекомендуется, от 6 мес и старше - 1-2,5 мг, или по 40-200 мкг/кг, или по 1.17-6 мг/кв.м, 3-4 раза в сутки.

Внутрь, от 1 года до 3 лет - 1 мг, от 3 до 7 лет - 2 мг, от 7 лет и старше - 3-5 мг. Суточные дозы, соответственно - 2, 6 и 8 – 10 мг.

Эпилептический статус и тяжелые повторные эпилептические припадки: дети от 30 дней до 5 лет - в/в (медленно) 0,2-0,5 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 5 мг, от 5 лет и старше - 1 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 10 мг; при необходимости лечение можно повторить через 2-4 ч. Мышечная релаксация, столбняк: дети от 30 дней до 5 лет - в/м или в/в 1-2 мг, от 5 лет и старше - 5-10 мг, при необходимости дозу можно повторять каждые 3-4 ч.

Пациентам пожилого и старческого возраста лечение следует начинать с половины обычной дозы для взрослых, постепенно повышая ее. Парентерально при тревожных состояниях вводят в/в в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг, инъекции повторяют каждые 8 ч до исчезновения симптомов, затем переходят на пероральный прием.

15. Сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки и плохая координация движений, вялость, притупление эмоций, замедление психических и двигательных реакций, антероградная амнезия (развивается более часто, чем при приеме других бензодиазепинов); редко - головная боль, эйфория, депрессия, тремор, подавленность настроения, оцепенение, спутанность сознания, дистонические экстрапирамидные реакции (неконтролируемые движения тела, включая глаза), слабость, мышечная слабость в течение дня, гипорефлексия, дизартрия, смазанность речи; крайне редко - парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, психомоторное возбуждение, страх, суицидальная наклонность, мышечный спазм, спутанность сознания, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница); нейтропения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения; : сухость во рту или гиперсаливация, изжога, икота, гастралгия, тошнота, рвота, анорексия, запор; нарушения функции печени, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочных фосфатаз, желтуха; сердечное тахикардия, снижение АД (при парентеральном введении); недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, повышение или снижение либидо, дисменорея; тератогенность (особенно I триместр), угнетение центральной нервной системы, нарушение дыхания и подавление сосательного рефлекса у новорожденных, матери которых применяли препарат; в месте введения - флебит или венозный тромбоз (краснота, припухлость или боль в месте введения); аллергические реакции (кожная сыпь, зуд); привыкание, лекарственная зависимость; редко - угнетение дыхательного центра, нарушение функции внешнего дыхания, нарушение зрения (диплопия), булимия, снижение массы тела.

При резком снижении дозы или прекращении приема - синдром "отмены" (раздражительность, головная боль, тревожность, волнение, возбуждение, чувство страха, нервозность, нарушение сна, дисфория, спазм гладких мышц внутренних органов и скелетной мускулатуры, деперсонализация, усиление потоотделения, депрессия, тошнота, рвота, тремор, расстройства восприятия, в т.ч. гиперактузия, парестезия, светобоязнь, тахикардия, судороги, галлюцинации, редко - острый психоз). При применении в акушерстве - у доношенных и недоношенных детей - мышечная гипотензия, гипотермия, диспноэ.

- 16.** Усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему этанола, седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, анальгетиков, анестезирующих средств, миорелаксантов.

Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. циметидин, пероральные контрацептивы, эритромицин, дисульфирам, флуоксетин, изоиазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота) удлиняют $T_{1/2}$ и усиливают действие.

Индукторы микросомальных ферментов печени - уменьшают эффективность.

Наркотические анальгетики усиливают эйфорию, приводя к нарастанию психологической зависимости.

Антацидные средства уменьшают скорость всасывания диазепама из желудочно-кишечного тракта, но не степень абсорбции.

Гипотензивные средства могут усиливать выраженность снижения АД.

Клозапин - возможно усиление угнетения дыхания.

При одновременном применении с низкополярными сердечными гликозидами - возможно увеличение концентрации последних в сыворотке крови и развитие дигиталисной интоксикации (в результате конкуренции за связь с белками плазмы).

Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом.

Омепразол удлиняет время выведения диазепама.

Ингибиторы MAO, аналептики, психостимуляторы - снижают активность.

Премедикация диазепамом позволяет снизить дозу фентанила, требующуюся для вводного наркоза, и уменьшить время, необходимое для "выключения" сознания с помощью индукционных доз.

Потенциально возможно повышение токсичности зидовудина.

Рифампин может усиливать выведение диазепама и понижать его концентрации в плазме крови.

Теофиллин (применяемый в низких дозах) может уменьшать или даже извращать седативное действие.

Фармацевтически несовместим в одном шприце с другими препаратами.

- 17.** Не применяется.

- 18.** В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В процессе лечения больным категорически запрещается употребление этанола.

Отмена препарат строго под контролем врача.

- 19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

- 20.** Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг – 2 мл; таблетки покрытые оболочкой (блистеры) 2, 5, 10 мг; таблетки 2, 5 мг; драже 2, 5 мг (флаконы темного стекла); раствор для ректального введения (тюбики) 10 мг – 2.5 мл; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% – 2 мл.

Фирмы: KRKA, Словения; Arotex Inc., Канада; F.Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария; Ratiopharm GmbH, Германия; Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль; Alkaloid, Македония; Balkanpharma-Dupnitza AD, Болгария; Glaxo Wellcome Poznan S.A., Польша; Rivopharm, Швейцария; Rusan pharma, Индия; Desitin Arzneimittel GmbH, Германия; Nycomed Austria GmbH, Австрия; Grindex Public Joint Stock Company, Латвия; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия; Polfa, Tarchomin Pharmaceutical Works SA, Польша; Warsaw Pharmaceutical Work Polfa, Польша; Gedeon Richter Ltd., Венгрия; Здоровье народу – Харьковское госфармпредприятие, Украина; Кальцекс ГП, Латвия.

21. Хранить в недоступном для детей месте.