

КЛОНАЗЕПАМ

1. Клоназепам.

2. Антелепсин, Клоназепам, Клонотрил, Ривотрил.

3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Противозипелептический средство.

5. Установлено, что Клоназепам является препаратом выбора в лечении панических расстройств, может быть препаратом альтернативного выбора в лечении генерализованных и парциальных припадков, эпилептического статуса. Применение при эпилепсии ограничено из-за быстрой выработки толерантности.

6. Цена за 1 таблетку (0,5 мг) от 0,87 до 0,93 руб.[2].

7. Производное бензодиазепаина, оказывает также седативно-снотворное и центральное миорелаксирующее действие. Усиливает ингибирующее действие гамма – аминокислотной кислоты (медиатор пре- и постсинаптического торможения во всех отделах центральной нервной системы) на передачу нервных импульсов. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических гамма – аминокислотной кислоты-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).

Противозипелептическое действие реализуется путем усиления пресинаптического торможения. Подавляется распространение эпилептогенной активности, но не снимается возбужденное состояние очага.

Эксперименты на животных, а также исследования электроэнцефалограммы(графия) у человека показали, что Клоназепам быстро подавляет пароксизмальную активность разных типов, в том числе комплексы "спайк-волна" при абсансах (petit mal), медленные и генерализованные комплексы "спайк-волна", "спайки" височной и других локализаций, а также нерегулярные "спайки" и волны.

Изменения на электроэнцефалограмме(графии) генерализованного типа подавляются в большей степени, чем фокального. В соответствии с этими данными, Клоназепам оказывает благоприятный эффект при генерализованных и парциальных формах эпилепсии.

Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических спинальных афферентных тормозных путей (в меньшей степени и моносинаптических). Возможно и прямое торможение двигательных нервов и функции мышц. Быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь. Биодоступность после перорального приема - 90%, после в/м введения - 93%. $T_{C_{max}}$ после перорального приема - 1-2 ч, у некоторых больных - 4-8 ч; после в/м введения - 3 ч. При многократном приеме препарата равновесные концентрации в плазме могут быть в 4 раза (при приеме 1 раз в сутки) и в 8 раз (при приеме 3 раза в сутки) выше, чем после разового приема.

Оптимальный терапевтический эффект достигается при концентрациях клоназепам в плазме от 20 до 70 нг/мл (в среднем, около 55 нг/мл). Средний объем распределения - 3.2 л/кг. Связь с белками плазмы - 85%. Проникает через гематоэнцефалический барьер, проходит через плаценту, выделяется с грудным молоком.

Метаболизируется в печени путем окислительного гидроксирования и восстановления 7-нитрогруппы с образованием 7-амино- и 7-ацетиламиносоединений, которые в дальнейшем могут подвергаться конъюгации. Основным метаболитом является 7-аминоклоназепам, который показал лишь незначительную противосудорожную активность. Идентифицированы и 4 других метаболита, присутствующие в очень небольших количествах.

$T_{1/2}$ - 18-50 ч (бензодиазепин со средним по длительности $T_{1/2}$). Выводится почками и через кишечник (почти исключительно в виде свободных или конъюгированных метаболитов; менее 0,5% дозы - в неизменном виде с мочой): 50-70% дозы в течение 4-10 дней с мочой, 10-30% - с калом.

Коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью не требуется. $T_{1/2}$ новорожденных находится в тех же пределах, что и у взрослых.

8. Эпилепсия (у детей грудного и младшего возраста, взрослых): типичные абсансы (petit mal), атипичные абсансы (синдром Леннокса-Гасто), кивательные судороги, атонические припадки (синдром "падения" или "drop-атаки"), инфантильные спазмы (синдром Веста), тонико-клонические судороги (grand mal), простые и сложные парциальные припадки и вторично-генерализованные тонико-клонические судороги, эпилептический статус.

Сомнамбулизм, мышечный гипертонус, бессонница (особенно у больных с органическими поражениями головного мозга), психомоторное возбуждение, алкогольный абстинентный синдром (острая ажитация, тремор, угрожающий или острый алкогольный делирий и галлюцинации), панические расстройства.

9. Гиперчувствительность, угнетение дыхательного центра, прогрессирование степени дыхательной недостаточности, острая дыхательная недостаточность, миастения, кома, шок, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненных функций, острые отравления наркотическими, снотворными и психотропными средствами, тяжелая депрессия (могут отмечаться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), период лактации.

С осторожностью — спинальная или мозжечковая атаксия, гиперкинез, гипопротейнемия (заболевания, приводящие к ее развитию), лекарственная зависимость в анамнезе, склонность к злоупотреблению психотропными препаратами, хронический алкоголизм, почечная или печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, органические заболевания головного мозга, бронхоспастический синдром, психозы (парадоксальное усиление симптоматики), нарушение глотания у детей, ночное апноэ (установленное или предполагаемое), пред и послеоперационный периоды (подавляет кашлевой рефлекс), пожилой возраст.

10. Снижение частоты панических атак, уменьшение вегетативного сопровождения (тахикардии, потливости, одышки) панических атак, снижение выраженности тревоги и страха, улучшение ночного сна.

При эпилепсии – уменьшение частоты эпилептических приступов, купирование эпилептического статуса.

Электроэнцефалограмма(графия) – уменьшение выраженности эпилептической активности.

Снижение мышечного тонуса.

11. Эпилепсия. Внутрь, начальная доза для грудных и детей до 10 лет (масса тела до 30 кг) – 0,01-0,03 мг/кг/сут в 3 приема, терапевтическая доза – 0,05-0,1 мг/кг/сут. Дозу следует увеличивать не более, чем на 0,25-0,5 мг 1 раз в 3 дня. Дозу повышают либо до достижения поддерживающей суточной дозы в 0,1 мг/кг, либо до прекращения приступов, либо до возникновения нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему увеличению дозы. Максимальная суточная доза у детей – 0,2 мг/кг.

Детям в возрасте 10-16 лет: начальная доза 1-1,5 мг/сут в 2-3 приема; повышение дозы на 0,25-0,5 мг 1 раз в 3 дня до достижения индивидуальной поддерживающей дозы (обычно 3-6 мг/сут).

Начальная доза для взрослых не должна превышать 1,5 мг/сут в 3 приема. Дозу можно увеличивать на 0,5 мг 1 раз в 3 дня, либо до прекращения приступов, либо до возникновения нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему повышению дозы. Поддерживающая доза подбирается индивидуально, в зависимости от эффекта; обычно - 3-6 мг/сут. Максимальная суточная доза у взрослых - 20 мг.

Суточную дозу следует делить на три равных приема. Если дозы делятся не поровну, то наибольшую дозу нужно принимать перед отходом ко сну. На подбор дозы уходит обычно 1-3 недель. После этого суточную дозу можно принимать однократно, вечером.

Во избежание учащения припадков, перевод больных на другие противоэпилептические средства проводят постепенно.

Добавление нового противоэпилептического препарата в схему терапии требует тщательной оценки эффекта терапии, поскольку вероятность нежелательных явлений типа седации и апатии увеличивается. В таких случаях дозу каждого препарата нужно подобрать для достижения оптимального желаемого эффекта.

Риск формирования лекарственной зависимости возрастает при использовании больших доз, значительной длительности лечения, у пациентов, ранее злоупотреблявших этанолом или лекарственными средствами. В случае развития лекарственной зависимости резкая отмена сопровождается синдромом "отмены" (головные и мышечные боли, тревожность, напряженность, спутанность сознания, раздражительность; в тяжелых случаях - дереализация, деперсонализация, гиперактузия, парестезии в конечностях, световая и тактильная гиперчувствительность; галлюцинации и эпилептические припадки).

Купирование эпилептического статуса: дети грудного и младшего возраста – 0,5 мг в/в медленно струйно или капельно.

Взрослые - 1 мг в/в медленно струйно или капельно. При необходимости эти дозы повторяют. Скорость введения не должна превышать 0,25-0,5 мг/мин (0,5-1 мл приготовленного раствора); не следует превышать суммарной дозы в 10 мг. Максимальная суточная доза для в/в введения составляет 13 мг.

Время инфузии не должно превышать 8 ч.

Панические расстройства - 1 мг/сут (максимально до 4 мг/сут).

Отмену проводят постепенно.

DDD=8 мг (перорально, парентерально).

12. Симптомы: сонливость, спутанность сознания, парадоксальное возбуждение, снижение рефлексов, дизартрия, атаксия, нистагм, тремор, брадикардия, одышка или затрудненное дыхание, выраженная слабость, снижение артериального давления, угнетение сердечной и дыхательной деятельности, кома. Лечение: промывание желудка, прием активированного угля. Симптоматическая терапия (поддержание дыхания и артериального давления). Гемодиализ - малоэффективен.

Антагонист бензодиазепинов флюмазенил не показан больным эпилепсией, которые получали лечение бензодиазепинами. У таких больных антагонистическое действие по отношению к бензодиазепинам может провоцировать эпилептические припадки.

13. При длительном лечении необходим контроль за картиной периферической крови и активностью "печеночных" ферментов.

Может развиться угнетение дыхания, особенно при внутривенном введении Клоназепама. Этот эффект более вероятен, если ранее у больного уже имелась обструкция дыхательных путей или поражение головного мозга, а также при назначении других препаратов, угнетающих дыхание. Как правило, этого можно избежать при тщательном индивидуальном подборе дозы.

При в/в введении необходимо выбрать вену достаточного калибра и проводить введение очень медленно, постоянно следя за дыханием и артериальным давлением. Если инъекцию делают быстро или выбирают вену недостаточного калибра, существует риск развития тромбоза, который, в свою очередь, может привести к тромбозу.

Во избежание флебита, раствор, содержащий 1 мг активного вещества, можно вводить только после добавления 1 мл разбавителя. Инъекционный раствор следует готовить непосредственно перед использованием. В/в введение производится медленно, под постоянным контролем электроэнцефалограммы (графии), частоты дыхания и артериального давления.

Клоназепам может частично адсорбироваться поливинилхлоридными материалами. Вследствие этого рекомендуется либо употреблять стеклянные емкости, либо (если применяются емкости из поливинилхлорида, вводить смесь немедленно, в пределах 4 ч).

14. При продолжительном применении Клоназепама у детей следует иметь в виду возможность побочного влияния на физическое и психическое развитие, что может не проявляться в течение многих лет.

При беременности назначают после тщательной оценки соотношения между ожидаемым лечебным эффектом у матери и возможным отрицательным действием на плод. Отмена Клоназепама до или во время беременности возможна, только если эпилептические припадки слабы и нечасты в отсутствие приема препарата и вероятность развития эпилепсии и синдрома "отмены" невелика. При назначении в I триместре повышается риск врожденных пороков развития. Назначение больших доз в III триместре беременности или во время родов может привести к неритмичному сердцебиению плода, а также гипотермии, артериальной гипотонии, легкому угнетению дыхания и ухудшению сосания у новорожденного. Следует помнить, что как сама беременность, так и резкая отмена препарата могут привести к обострению течения эпилепсии.

Постоянное применение во время беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома "отмены" у новорожденного.

Использование непосредственно перед родами или во время родов может вызывать мышечную слабость у новорожденных.

Для пациентов пожилого возраста рекомендуется начальная доза не более 0,5 мг.

15. В начале лечения (особенно у пожилых больных) - сонливость, чувство усталости, головокружение, нарушение концентрации внимания, атаксия, вялость, заторможенность, оцепенение, притупление эмоций, замедление психических и двигательных реакций; редко - головная боль, эйфория, депрессия, тремор, снижение памяти, антероградная амнезия, (при назначении больших доз ее риск увеличивается), неадекватность поведения, подавленность настроения, спутанность сознания, дистонические экстрапирамидные реакции (неконтролируемые движения тела, включая глаза), слабость, мышечная слабость, смазанность речи, дизартрия; крайне редко - парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, спутанность сознания, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница). При длительном лечении некоторых форм эпилепсии возможно увеличение частоты припадков; диплопия, нистагм; угнетение дыхательного центра (особенно при в/в введении), бронхиальная гиперсекреция (у детей грудного и младшего возраста); лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (озноб, гипертермия, боль в горле, необычная усталость или слабость), анемия, тромбоцитопения; сухость во рту, гиперсаливация (у детей грудного и раннего возраста, изжога, тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея; нарушения функции печени, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, желтуха); недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, повышение или снижение либидо, дисменорея, обратимое преждевременное половое развитие у детей (неполный преждевременный пубертат); аллергические реакции (крапивница, кожная сыпь, зуд, крайне редко - анафилактический шок); тератогенность (особенно I триместр), угнетение центральной нервной системы, нарушение дыхания и подавление сосательного рефлекса у новорожденных, матери которых применяли препарат; привыкание, лекарственная зависимость; снижение артериального давления; редко - снижение массы тела, тахикардия, проходящая алопеция, изменения пигментации. При резком снижении дозы или прекращении приема - синдром "отмены" (тремор, потливость, жажда, раздражительность, нервозность, нарушение сна, выраженная тревога, дисфория, спазм гладких мышц внутренних органов и скелетной мускулатуры, миалгия, депрессия, тошнота, рвота, тахикардия, судороги и эпилептические припадки, которые могут быть проявлением основного заболевания; в тяжелых случаях может развиваться дереализация, гиперактивность, парестезия, светобоязнь, гиперестезия, галлюцинации).

16. Взаимное усиление эффектов антипсихотических средств, трициклических антидепрессантов, других противосудорожных средств, общих анестетиков, снотворных средств, наркотических анальгетиков, миорелаксантов и этанола.

Ингибиторы микросомального окисления удлинит $T_{1/2}$, повышают риск развития токсических эффектов.

Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин или карбамазепин) ускоряют биотрансформацию клоназепама, не влияя на его связывание с белками (клоназепам не индуцирует ферменты, участвующие в его метаболизме) - уменьшают эффективность.

Наркотические анальгетики усиливают эйфорию, приводя к нарастанию психологической зависимости.

Гипотензивные средства могут усиливать выраженность снижения артериального давления.

Клозапин - возможно усиление угнетения дыхания.

Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом.

Потенциально возможно повышение токсичности зидовудина.

При одновременном применении фенитоина или примидона повышение концентрации этих препаратов в сыворотке.

Циметидин удлинит действие.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой может привести к развитию эпилептического статуса малых припадков.

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, поскольку он может нарушить действие препарата, снизить эффективность лечения или вызвать непредвиденные побочные явления.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки 0,25; 1 мг; таблетки 0,5 мг; таблетки 2 мг (блистеры); раствор для инъекций (ампулы) 1 мг - 2 мл.

Фирмы: F.Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария; Remedica Ltd – Minnex, Кипр; Polfa, Tarchomin Pharmaceutical Works S.A., Польша; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия.

21. Хранить в недоступном для детей месте.