

DIAZEPAM – propunere protocol

1. Denumire științifică:
DIAZEPAMUM
2. Clasa de medicamente de care aparține:
DERIVATI BENZODIAZEPINICI (8)
3. Forme farmaceutice (2):
 - comprimate de 10mg pentru administrare orală
 - soluție injectabilă 5mg/ml pentru administrare im și iv
 - soluție rectală 5mg/2,5ml și 10mg/2,5ml pentru administrare intrarectală
4. Profil farmacologic (3) :

Acționează pe receptorii benzodiazepinici la nivelul complexelor canalelor de clor de tip GABA A, crescând efectul inhibitor GABA -ergic la nivelul amigdalei și cortexului prefrontal
5. Farmacocinetică (1, 2, 9):
 - Absorbția per os este bună, cu viteze diferite, în funcție de gradul de lipofilie, concentrația plasmatică ajunge la maxim în 1-4 ore (9); i.m. rata absorbției mai mică decât per os.
 - Legarea de proteinele plasmatică este în procent mare 99%(9).
 - Eliminarea se face în special pe cale renală
 - timpul de înjumătățire al diazepamului în plasma este lung aproximativ 43 ore (9), timpul de înjumătățire al metabolitilor săi poate ajunge până la 100 de ore.
6. Mecanism de acțiune (1,2,13,18,22):

Efecte anxiolitice, sedative, hipnotice, miorelaxant, anticonvulsivant
7. Indicații principale :
 - Simptome de anxietate (1,2,13), din tulburările de anxietate (1,2,13) sau asociate unor tulburări somatice (2)
 - Insomnie. Benzodiazepinele sunt indicate numai atunci când tulburarea este severă, invalidantă sau supune pacientul la suferință extremă.(2)
 - În controlul spasmelor musculare, inclusiv cele asociate cu spasticitate cerebrală (1,2,13), atetoză, sindromul stiff-person (1,13) tensiuni ale musculaturii striate, tetanos (2)
 - În tratamentul epilepsiei (1,2), în convulsii febrile (2)
 - Ca medicație pre-operatorie în intervenții chirurgicale minore (2).
 - Agitație, tremor, delirium tremens, halucinoză (1, 13)
 - Tratament simptomatic în sevrajul la alcool (1, 2)
8. Alte indicații:
 - a doua linie în tulburările de panică (9-pg293,10-pg12, 11-pg80,22-pg132),
 - a doua linie în tulburarea de anxietate generalizată (9-293,10-pg23, 11-pg80, 18-pg950,22-pg132)
 - în anxietatea socială ca medicație adjuvantă (18-pg950)
 - inițierea tratamentului cu SSRI (10-pg13, 13,22-pg132)

- managementul pe termen scurt al agitației sau anxietății acute, severe (9-pg293,10-pg13)
- sevraj la benzodiazepine cu timp de înjumătățire scurt sau intermediar (4-pg347, 15-pg120,155, 17-pg133, 16-pg531,18-pg670,25-pg38)
- asistarea sevrajului la opiacee (5-pg805, 15-pg116,18-pg1003, 19-pg14)
- agitația psiho-motorie secundară consumului de LSD, PCP(9-pg460), amfetamine(18-pg679)
- agitația psiho-motorie asociată tulburărilor psihice (ex: schizofrenie, episoadele maniacale, tulburările de personalitate decompensate)(4-pg614, 18-pg746,779, 21-pg4,22-pg120,24-pg41,26-pg10)
- adjuvant în tratamentul depresiei(4-pg342, 7-pg29, 18-pg951, 20-pg44, 23-pg32), schizofreniei(4-pg106,24-pg3), tulburării bipolare (4-pg343, 5-pg260, 18-pg951, 26-pg9)
- akatisia indusă de neuroleptice (4- pg88,5-pg198, 18-pg927,22-pg57)
- dischinezie tardivă (4-pg 98, 18-pg927,22-pg59)
- sindromul neuroleptic malign (4-pg 102, 5-pg201, 18-pg926)
- dispneea asociată cu anxietate (12-pg24)

9. Contraindicații(1, 2)

- sensibilitate cunoscută la diazepam
- vârsta sub 6 luni
- miastenia gravis
- insuficiența respiratorie severă
- insuficiența hepatică severă
- sindrom de apnee în somn
- glaucom cu unghi închis

10. Efecte secundare(1, 2):

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt:

- somnolență, aplatizare emoțională, vigilență redusă, confuzie, fatigabilitate, cefalee, amețeli, slăbiciune musculară, ataxie sau diplopie.

Aceste fenomene apar predominant la începutul tratamentului și de obicei dispar la administrare prelungită.

La pacienții vârstnici poate apărea confuzie la doze mari, risc crescut de căderi și fracturi asociate.

A fost raportată creșterea salivăției și a secreției bronșice, în special la copii.

Amnezia anterogradă poate să apară utilizând doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari.

Utilizarea cronică (chiar și la doze terapeutice) poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihice. Întreruperea tratamentului poate duce la fenomene de sevraj sau de rebound.

11. Supradoza(1,2):

- Intensificarea efectelor terapeutice : ataxie, somnolență, dizartrie, sedare, slăbiciune musculară, somn profund, hipotensiune arterială, bradicardie, nistagmus sau excitație paroxistică.
- Supradozajul extrem poate duce la comă, areflexie, depresie cardio-respiratorie și apnee, care necesită tratament adecvat (ventilație, suport cardiovascular).

- Efectele deprimante respiratorii ale benzodiazepinelor sunt mai grave la pacienții cu boală obstructivă cronică severă a căilor respiratorii.
- Efecte grave de supradozaj includ, de asemenea rabdomioliză și hipotermie.
- Dacă depresia SNC este severă se ia în considerare utilizarea de flumazenil, un antagonist benzodiazepinic și se administrează numai în condiții de monitorizare atentă.

12. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut(1,2):

-afectare renală

În insuficiența renală, timpul de înjumătățire al diazepamului este neschimbat, sensibilitatea cerebrală este crescută în insuficiență renală severă, trebuie utilizate doze mai mici (2).

-afectare hepatică

Benzodiazepinele nu sunt indicate pentru tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece acestea pot precipita encefalopatia. În cazul pacienților cu boală hepatică cronică poate fi necesar ca doza să fie redusă (2).

-vârstnici

Dozele nu trebuie să depășească jumătate din cele recomandate în mod normal. Acești pacienți trebuie verificați periodic la începutul tratamentului, în scopul de a minimiza doza și/sau frecvența de administrare pentru a preveni supradozajul din cauza acumulării (2).

-sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate), alăptare

Nu se utilizează în timpul sarcinii, mai ales în primele și ultimele trimestre, cu excepția cazului în care există motive întemeiate.

Utilizarea benzodiazepinelor în primul trimestru ar putea duce la o creștere mică a riscului de malformații congenitale, în special de cheiloschizis, dar o relație de cauzalitate nu a fost stabilită.

În cazul în care, din motive medicale întemeiate, medicamentul este administrat în ultima perioadă a sarcinii, sau în timpul travaliului în doze mari, pot fi așteptate efecte ale nou-născutului precum hipotermie, hipotonie ("sindromul copilului flasc"), aritmie cardiacă fetală, supt slab și depresie respiratorie moderată ca urmare a acțiunii farmacologice a medicamentului (la nou-născuți sistemul de enzime implicate în metabolizarea medicamentului nu este încă pe deplin dezvoltat).

Copiii născuți din mame care au luat benzodiazepine cronic în timpul ultimelor etape ale sarcinii pot să dezvolte dependență fizică și pot avea un risc de a dezvolta simptome de întrerupere în perioada postnatală.

Benzodiazepinele se găsesc în laptele matern, există un risc de acumulare la copilul alăptat. Benzodiazepinele nu trebuie administrate mamelor care alăptează.(2)

13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc)(2)

Alcoolul

Diazepamul nu trebuie utilizat împreună cu alcool (inhibiție CNS, creșterea efectelor sedative: afectarea capacității de a conduce/a folosi utilaje).

Oxibatul de sodiu

De evitat utilizarea concomitentă (creșterea efectelor oxibatului de sodiu).

Dacă diazepamul este utilizat cu alte **medicamente** care acționează la nivel central, trebuie acordată o atenție specială farmacologiei medicamentelor, în special pentru cele care pot potența sau pot fi potențate prin acțiunea diazepam, cum sunt neuroleptice, anxiolitice/sedative, hipnotice, antidepressive, anticonvulsivante, antihistaminice sedative, antipsihotice, anestezice pentru anestezie generală și analgezice narcotice. O astfel de utilizare concomitentă poate crește efectele sedative și poate provoca depresia funcțiilor respiratorii și cardiovasculare.

Medicamente antiepileptice:

Rezultate contradictorii (depresie și creșterea nivelului medicamentelor/ fara modificări)

Fenobarbital: Risc crescut de sedare și deprimare respiratorie.

Valproatul de sodiu: creșterea concentrațiilor serice, risc crescut de somnolență

Analgezice narcotice:

Creșterea euforiei poate duce la creșterea dependenței psihologice.

Alte medicamente care cresc efectul sedativ al diazepamului

Cisapridă, lofexidină, nabilonă, disulfiram și relaxante musculare - baclofen, tizanidină, suxametoniu și tubocurarin.

Medicamente care afectează enzimele hepatice (în special ale citocromului P450):

-Inhibitorii enzimatici reduc clearance-ul și pot potența acțiunea benzodiazepinelor: cimetidină, izoniazidă, eritromicină, omeprazol, esomeprazole, Itraconazol, ketoconazol, și într-o măsură mai mică fluconazol și voriconazol .

-Inductorii ai CYP3A4 cresc substanțial metabolismul hepatic și clearance-ul de diazepam: rifampicina,

-*Carbamazepina* este un inductor cunoscut al CYP3A4 și crește metabolismul hepatic de diazepam, creșterea de până la trei ori a clearance-ul plasmatic și la un timp de înjumătățire mai scurt pentru diazepam. Reducerea efectului diazepamului.

-*Fenitoina* este un inductor cunoscut al CYP3A4 și crește metabolismul hepatic de diazepam. Reducerea efectului diazepamului

Antihipertensive, vasodilatatoare și diuretice

Creșterea efectului hipotensiv al inhibitorilor ECA, alfa-blocante, antagoniști ai receptorilor angiotensinei-II, canalelor de calciu, blocante adrenergice, blocante neuronale, beta-blocante, moxonidină, nitrați, hidralazină, minoxidil, nitroprusiat de sodiu și diuretice. Creșterea efectului sedativ cu alfa-blocante sau moxonidină.

Dopaminergice

Posibil antagonism cu efectul levodopa.

Antiacide: Utilizarea concomitentă poate întârzia absorbția de diazepam, creșterea concentrațiilor plasmatică și efect de sedare.

Medicamente antivirale (*atazanavir, ritonavir, delavirdină, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir*) pot inhiba calea metabolică a CYP3A4 a diazepamului cu risc crescut de sedare și deprimare respiratorie.

Zidovudină

Creșterea clearance-ului zidovudinei de către diazepam.

Contraceptive orale: determină sângerări.

Teofilină

Contracarea efectelor farmacodinamice ale diazepamului, de exemplu, reducerea efectelor de sedare și psihomotorii.

Cafeina

Utilizarea concomitentă poate duce la reducerea efectelor de sedare și efectelor anxiolitice ale diazepamului.

Sucul de grapefruit

Inhibarea CYP3A4 poate crește concentrația plasmatică de diazepam (posibil sedare crescută și amnezie).

Clozapină

Prin sinergism farmacodinamic, efectul este de hipotensiune arterială severă, depresie respiratorie, stare de inconștiență și potențial letal de stop cardiac și/sau respirator

Fluvoxamină creșterea timpului de înjumătățire și creșterea de aproximativ 190% a concentrațiilor plasmatice (ASC) de diazepam.

Corticosteroizi

Utilizarea cronică de corticosteroizi poate determina metabolizarea crescută de diazepam cu reducerea efectului diazepamului.

Izoniazida

creștere de 35% a concentrației plasmatice a (ASC) de diazepam. Efect crescut al diazepamului.

Fluoxetina

Determina concentrații plasmatice crescute și scăderea clearance-ului pentru diazepam

Disulfiram

Creșterea concentrației plasmatice de diazepam, sedare.

Ketamina

Premedicația cu diazepam duce la prelungirea timpului de înjumătățire de ketamină, cu creșterea efectelor, sedare.

14. Doze și mod de administrare (1,2,12,14):

Pentru un efect optim, doza trebuie individualizată cu atenție. Tratamentul trebuie să înceapă cu cea mai mică doză eficientă adecvată stării clinice.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, dar nu trebuie să depășească 4 săptămâni pentru insomnie și 8 până la 12 săptămâni în cazurile de anxietate, inclusive perioada de reducere treptată a dozelor. (2)

- simptome de anxietate 2-10mg de 2-4 ori /zi în funcție de severitate
- simptome ale sevrajului la alcool: 10mg de 3-4 ori în primele 24 ore, cu scădere la 5mg de 3-4 ori /zi în funcție de nevoi
- pacienți vârstnici 2-2,5mg de 1-2 ori /zi
- insomnie: 5-15mg/zi

Referințe:

1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf
2. https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8702_03.03.16.pdf,
<http://www.laropharm.ro/images/prospecte/5b72ae247c48ca72803f9a37eb582239.pdf>
https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_10041_13.06.17.pdf

- https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_4060_23.12.03.pdf?anmOrder=Sorter_cod_atc&anmPage=1431&ID=8073
https://www.anm.ro/_/PRO/pro_4060_23.12.03.pdf?anm
3. Stahl SM., Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013
 4. David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur, The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th edition, 2015
 5. Glen O Gabbard, Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, 5th edition, 2013
 6. Charles B Nemeroff, Alan F Schatzberg, The American Psychiatric Publishing, Textbook of Psychopharmacology, 4th edition,
 7. NICE GUIDELINE , Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management, 2009
 8. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA01&showdescription=yes
 9. Laurence L. Brunton, Randa H Dandan, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition
 10. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. Katzman et al, BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1
<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>
 11. Borwin Bandelow. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2012; 16: 77–84
 12. BNF 73 (British National Formulary) March 2017
 13. https://stahlonline.cambridge.org/prescribers_drug.jsf?page=9781316618134c34.html.therapeutics&name=DIAZEPAM&title=Therapeutics
 14. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4522/smpc>
 15. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group (2017) Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health
 16. Lowinson and Ruiz's Substance Abuse: A Comprehensive Textbook.—5th ed./editors, Pedro Ruiz, Eric C. Strain, 2011
 17. Henry R. Kranzler, M.D., Domenic A. Ciraulo, M.D., Clinical Manual of Addiction Psychopharmacology, First Edition, 2005, American Psychiatric Publishing, Inc.
 18. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry : Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Eleventh edition, I Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, Pedro Ruiz, 2014
 19. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence, Michael Soyka et al, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; 12: 160–187
 20. CANMAT Guidelines for Treatment of Major Depressive Disorder, Scott B. Patten, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder, Volume 61 Number 9 September 2016
 21. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013

22. BAF Fundamentals of Clinical Psychopharmacology, Ian M Anderson, R Hamish McAllister-Williams, 4th edition, 2016
 23. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, Michael Bauer et al
 24. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance Alkomiet Hasan et al
 25. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, AR Lingford-Hughes et al, IMPERIAL COLLEGE LONDON on May 28, 2012
 26. APA PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, WORK GROUP ON BIPOLAR DISORDER, Robert M.A. Hirschfeld et al, 2002
-