Мидазолам-Хамельн



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
мидазолам (в форме мидазолама гидрохлорида моногидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 8.04 мг, хлористоводородная кислота 1М - q.s., вода д/и - до 1 мл.

1 мл - ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) - поддоны пластиковые (1) - пачки картонные.
1 мл - ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) - поддоны пластиковые (2) - пачки картонные.
3 мл - ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) - поддоны пластиковые (1) - пачки картонные.
3 мл - ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) - поддоны пластиковые (2) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Мидазолам - снотворное средство из группы производных бензодиазепина. Оказывает седативный и снотворный эффект выраженной интенсивности, а также анксиолитическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Фармакологическое действие характеризуется короткой продолжительностью из-за быстрой деградации мидазолама. Быстро вызывает наступление сна (через 20 мин), мало влияет на структуру сна, практически не обладает эффектом последействия.

Начало действия: седативное - 15 мин (в/м введение), 1,5-5 мин (в/в введение); вводная общая анестезия при в/в введении - 0,75-1,5 мин (с премедикацией наркотическими лекарственными средствами), 1,5-3 мин (без премедикации наркотическими лекарственными средствами). Продолжительность амнестического действия находится в прямой зависимости от дозы. Время выхода из общей анестезии - в среднем 2 часа. После в/м или в/в применения имеет место антероградная амнезия короткой продолжительности.

Фармакокинетика

Абсорбция

При внутримышечном введении абсорбция мидазолама из мышечной ткани проходит быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 30 мин. Абсолютная биодоступность после в/м инъекции — более 90 %.

Распределение

При внутривенном введении распределение носит двухфазный характер. Равновесный объем распределения составляет 0,7-1,2 л/кг. Связь с белками плазмы — 96-98 %. Связывается преимущественно с альбумином Мидазолам

проникает через гистогематические барьеры, в т.ч. гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а также в грудное молоко. Небольшие концентрации обнаруживаются в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Мидазолам почти полностью выводится посредством биотрансформации. Фракция дозы, выводимой печенью, составляет 30-60 %. Гидроксилируется изоферментом CYP3A4 до а-гидроксимидазолама (основной метаболит в плазме и моче). Плазменная концентрация α-гидроксимидазолама достигает 12 % от исходного вещества. Фармакологическая активность составляет 10 % от активности мидазолама.

Выведение

У здоровых добровольцев $T_{1/2}$ мидазолама составляет 1,5-2,5 ч. Плазменный клиренс — 300-500 мл/мин. Выводится преимущественно почками (60—80 % от введенной дозы) в основном в виде α-гидроксимидазоламглюкуронида. Менее 1 % выводится в неизмененном виде с мочой.$T_{1/2}$ α-гидроксимидазолама составляет <1 ч.

Фармакокинетикау особых групп пациентов

Пожилые пациенты.

У лиц старше 60 лет $T_{1/2}$ может быть увеличен в четыре раза.

Дети.

После внутривенного введения детям 3-10 лет $T_{1/2}$ по сравнению со взрослыми короче (1-1,5 ч), что объясняется более интенсивным метаболизмом мидазолама.

Новорожденные.

У новорожденных $T_{1/2}$ в среднем 6—12 ч.

Пациенты с избыточной массой тела.

У лиц с ожирением $T_{1/2}$ составляет около 5,9 ч (у лиц с нормальной массой тела — 2,3 ч), что соответствует 50 %-ному увеличению (с поправкой на общий объем распределения).

Отличия в скорости выведения отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

У пациентов с циррозом печени $T_{1/2}$ и выведение могут удлиняться.

Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью $T_{1/2}$ такой же, как и у здоровых добровольцев.

Тяжелобольные пациенты.

У тяжелобольных пациентов $T_{1/2}$ мидазолама удлиняется до шести раз.

Пациенты с сердечной недостаточностью.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнении со здоровыми добровольцами $T_{1/2}$ удлиняется.

Показания к применению:

Взрослые:

— седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения;

— премедикация перед вводным наркозом;

— вводный наркоз;

— в качество седативного компонента при комбинированной анестезии;

— длительная седация в интенсивной терапии.

Дети:

— седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения;

— премедикация перед вводным наркозом;

— длительная седация в интенсивной терапии.

Относится к болезням:

- Анестезия

Противопоказания:

— гиперчувствительность к производным бензодиазепина или к любому компоненту препарата;

— седация у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью или с острым респираторным дистресс-синдромом.

С осторожностью: хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, ожирение, детский возраст (особенно новорожденные и недоношенные), органические повреждения головного мозга, алкогольная и наркотическая интоксикации с угнетением жизненно важных функций, острые неотложные состояния (кома, шок).

Способ применения и дозы:

Внутривенно, внутримышечно.

Дозу подбирают индивидуально, до достижения нужной выраженности седативного действия, соответствующей клинической потребности, физическому состоянию и возрасту больного, а также сопутствующей медикаментозной терапии.

Для внутривенного вливания готовят раствор в соотношении 15 мг мидазолама к 100-1000 мл одного из следующих растворов для инъекций: 0,9% раствор натрия хлорида, 5 или 10% раствор декстрозы, раствор Рингера.

Стандартный режим дозирования представлен в таблице:

Показания	**Взрослые <60 лет**	**Взрослые > 60 лет / истощенные или хронически больные**	**Дети**
Седативный эффект в сознательном состоянии	в/в медленно Начальная доза: 2-2,5 мг Последующие дозы:1 мг Общая доза: 3,5-7.5 мг	в/в медленно Начальная доза: 0,5-1 мг Последующие дозы: 0,5-1 мг Общая доза: <3,5мг	в/в **у пациентов 6 месяцев - 5 лет** Начальная доза: 0,05-0,.1 мг/кг Общая доза: <6 мг в/в **у пациентов лет 6-12** Начальная доза: 0,025-0,0.5 мг/кг Общая доза: <10 мг в/м **1-15 лет** 0,05-0,15 мг/кг
Для премедикации	в/в медленно 0,07-0,1 мг/кг	в/в медленно 0,025-0,05 мг/кг	в/м **1-15 лет** 0,08-0,2 мг/кг
Вводная анестезия	в/в медленно 0,15-0,2 мг/кг (0,3-0,35 мг/кг без премедикации)	в/в медленно 0,1-0,2 мг/кг (0,15-0,3 мг/кг без премедикации)	
Седативный компонент в комбинированной анестезии	в/в медленно однократные дозы 0,03-0,1 мг/кг или продолжительные инфузии 0,03-0,1 мг/кг/ч	в/в медленно дозы ниже, чем рекомендованные для взрослых <60 лет	
Седативный эффект в условиях интенсивной терапии	в/в медленно Ударная доза: 0,03-0,3 мг/кг при увеличении 1-2,5 мг Поддерживающая доза: 0,03-0,2 мг/кг/ч		в/в **у новорожденных <32 недель гестационного возраста** 0,03 мг/кг/ч в/в **у новорожденных >32 недель и детей до 6 месяцев**

		0,06 мг/кг/ч в/в **у пациентов >6 месячного возраста** Ударная доза: 0,05-0,2 мг/кг Поддерживающая доза: 0,06-0,12 мг/кг/ч

Седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения

Взрослые

Раствор препарата вводят внутривенно медленно, со скоростью приблизительно 1 мг в 30 с. У взрослых младше 60 лет начальная доза составляет 2-2,5 мг, введение осуществляется за 5—10 мин до начала 7 процедуры. Дальнейшие дозы 1 мг могут быть введены по мере необходимости. Средние суммарные дозы находятся в пределах 3,5-7,5 мг. Суммарная доза, больше чем 5 мг, обычно не требуется. У взрослых старше 60 лет, истощенных или хронически больных пациентов, начинается применение с дозы 0,5-1 мг. Дальнейшие дозы 0,5-1 мг могут быть введены по мере необходимости. Суммарная доза, больше чем 3,5 мг, обычно не требуется.

Дети

Внутривенное применение: начальную дозу мидазолама вводят в течение более 2-3 мин. Затем ждут 2-5 мин, чтобы полностью оценить седативный эффект прежде, чем начать процедуру или повторить введение дозы.

Детям от 6 месяцев до 5 лет: начальная доза 0,05-0,1 мг/кг, для достижения ожидаемого результата иногда требуется общая доза до 0,6 мг/кг, но суммарная доза не должна превышать 6 мг.

Детям от 6 до 12 лет: начальная доза 0,025-0,05 мг/кг. Общая доза до 0,4 мг/кг, максимальная — 10 мг.

Детям от 12 до 16 лет: режим дозирования как у взрослых. Внутримышечное применение: диапазон доз составляет 0,05—0,15 мг/кг. Общая доза — не более 10 мг.

Премедикации перед вводным наркозом

Взрослые

Препарат вводят внутримышечно за 20—60 мин до вводной анестезии: взрослым младше 60 лет — 0,07-0,1 мг/кг, пациентам старше 60 лет, истощенным, или хронически больным дозу подбирают индивидуально (обычно она составляет 0,025-0,05 мг/кг). Обычная доза составляет 2-3 мг.

Дети старше 6 месяцев

Внутримышечно (в исключительных случаях, так как инъекция болезненна) в дозе 0,08-0,2 мг/кг.

У детей младше 6 месяцев, включая новорожденных, препарат по данному показанию не применяют.

Вводный наркоз

Препарат вводят внутривенно, медленно, дробно, каждую повторную дозу (увеличение не более чем на 5 мг) вводят в течение 20-30 с, с интервалом в 2 мин. Для завершения ввода в наркоз начальную дозу увеличивают примерно на 25 % либо применяют ингаляционные анестетики. При применении в комбинации с другими препаратами для вводной анестезии, начальная доза каждого препарата должна быть значительно уменьшена. Желаемый уровень анестезии достигается посредством пошагового введения. Взрослым младше 60 лет — 0,15-0,2 мг/кг (у не подвергавшихся премедикации взрослых младше 60 лет доза может быть увеличена — 0,3-0,35 мг/кг). В не поддающихся воздействию случаях дозу увеличивают до 0,6 мг/кг, но такие большие дозы могут увеличить процесс восстановление сознания. Взрослым старше 60 лет, истощенным или хронически больным пациентам — 0,1-0,2 мг/кг (не подвергавшимся премедикации пациентам старше 60 лет обычно требуется увеличенная доза препарата — 0,15-0,3 мг/кг, не подвергшимся премедикации пациентам с серьезными системными заболеваниями или другими проблемами, обычно требуется меньшее количество — 0,15-0,25 мг/кг).

Седативный компонент при комбинированной анестезии

При использовании в качестве седативного компонента в комбинированной анестезии, вводят внутривенно небольшие дозы (0,03-0,1 мг/кг), или длительно инфузионно (0,03-0,1 мг/кг/ч), обычно в комбинации с анальгетиками. Доза и интервалы между дозами варьируются согласно индивидуальной реакции пациента. У лиц старше 60 лет, истощенных или хронически больных пациентов используют более низкие поддерживающие дозы.

Длительная седация в интенсивной терапии

Желаемый уровень седативного эффекта достигается посредством поэтапного введения мидазолама в соответствии с клинической потребностью, физическим состоянием, возрастом и сопутствующей терапией.

Взрослые

Ударная доза: внутривенно 0,03-0,3 мг/кг, вводят дробно (каждое увеличение 1-2,5 мг вводят за 20-30 с, с интервалом в 2 минуты). У пациентов с гиповолемиеи, вазоконстрикциеи, или гипотермией ударную дозу снижают или исключают.

При введении препарата совместно с сильными анальгетиками, последние вводят в первую очередь, так, чтобы седативные эффекты мидазолама могли благополучно накладываться поверх любого седативного эффекта, вызванного анальгетиком.

Поддерживающая доза: внутривенно 0,03-0,2 мг/кг/ч. Пациентам с гиповолемиеи, вазоконстрикциеи или гипотермией дозу уменьшают.

Дети

Детям старше 6 месяцев, подвергающимся интубации и вентиляции легких ударную дозу 0,05-0,2 мг/кг вводят внутривенно медленно, по крайней мере, в течение 2-3 мин, до установления желаемого клинического эффекта или путем внутривенной инфузии 0,06-0,12 мг/кг/ч (1-2 мкг/кг/мин). Новорожденным и детям до 6 месяцев — путем непрерывной внутривенной инфузии начиная с 0,03 мг/кг/ч (0,5 мкг/кг/мин) для новорождённых с гестационным возрастом менее 32 недель или 0,06 мг/кг/час (1 мкг/кг/мин) для новорождённых с гестационным возрастом более 32 недель и детям до 6 месяцев. Введение ударной дозы не рекомендуется, можно увеличить скорость вливания в течение нескольких первых часов для достижения терапевтической концентрации в плазме.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), фармакокинетика мидазолама после однократного внутривенного введения сопоставима с таковой у здоровых добровольцев. После длительной инфузии в отделении интенсивной терапии средняя продолжительность седативного эффекта у пациентов с почечной недостаточностью, однако, была значительно выше, вероятно, из-за накопления α-гидроксимидазоламглюкуронида.

Данные о применении мидазолама у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Печеночная недостаточность.

У пациентов с печеночной недостаточностью печеночный клиренс мидазолама снижается (с последующим в увеличением его $T_{1/2}$), в связи с чем его клинический эффект может быть более выраженным и продолжительным. Поэтому требуется снижение дозы мидазолама и контроль жизненно важных функций организма.

Побочное действие:

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥1:10), часто (≥1:100, <1:10), нечасто (≥1:1 000, <1:100), редко (≥1:10000, <1:1000), очень редко (< 1:10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся в наличии данным).

Аллергические реакции (частота неизвестна): генерализованные реакции гиперчувствительности (кожные, сердечно-сосудистые, бронхоспазм), анафилактический шок.

Психические расстройства (частота неизвестна): спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, бред; парадоксальные реакции — ажитация, непроизвольные движения (включая тонико-клонические движения, тремор), гиперактивность, враждебность, агрессивность, пароксизмальная тревога (особенно у детей и пожилых); развитие психической зависимости; синдром «отмены» при резкой отмене препарата.

Со стороны нервной системы (частота неизвестна): сонливость и длительный седативный эффект, снижение концентрации внимания, головная боль, головокружение, атаксия, антероградная амнезия, судороги (у недоношенных детей и новорожденных).

Со стороны сердечно-сосудистой системы (частота неизвестна): остановка сердца, снижение артериального давления, брадикардия, вазодилатация (вероятность возникновения угрожающих жизни состояний выше у лиц старше 60 лет и у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой и дыхательной системы, особенно на фоне быстрого введения препарата или применении высоких доз).

Со стороны дыхательной системы (частота неизвестна): угнетение дыхания, апноэ, остановка дыхания, одышка, ларингоспазм (вероятность возникновения угрожающих жизни состояний выше у лиц старше 60 лет и у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, особенно на фоне быстрого введения препарата или применении высоких доз).

Со стороны ЖКТ (частота неизвестна): тошнота, рвота, икота, запор, сухость во рту.

Передозировка:

Симптомы: головокружение, атаксия, дизартрия, нистагм. Передозировка редко приводит к угрожающим жизни состояниям, но могут возникать арефлексия, одышка, мышечная гипотония, угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, кома. Симптомы передозировки обычно длятся несколько часов, но могут быть и более продолжительны, особенно у пожилых, у которых они могут носить циклический характер. У пациентов с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы респираторные нарушения протекают в более тяжелой форме.

Производные бензодиазепина могут усиливать действие других средств, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя.

Лечение: искусственная вентиляция легких, мероприятия, направленные на поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы.

В случае тяжелой интоксикации, сопровождаемой комой или угнетением дыхания, назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флумазенил. Его следует применять с осторожностью в случае смешанной передозировки, у пациентов с эпилепсией, которые уже принимали производные бензодиазепина; с особой осторожностью применять у пациентов, которые ранее получали терапию средствами, снижающими порог судорожной готовности (например, трициклическими антидепрессантами) или у пациентов с отклонениями от нормы на ЭКГ (расширением комплекса QRS и удлинением интервала QT). За более подробными сведениями следует обратиться к инструкции по применению флумазенила.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данных для оценки безопасности применения препарата во время беременности недостаточно. Производные бензодиазепина следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости. При применении мидазолама в III триместре беременности или во время родов может приводить к нарушению сердечного ритма у плода, мышечной гипотонии, нарушению сосания, гипотермии и угнетению дыхания у новорожденного. Кроме того, применение препарата на поздних сроках беременности может вызвать физическую зависимость у новорожденного с риском развития синдрома «отмены».

Мидазолам проникает в грудное молоко, поэтому его применение в период кормления грудью не рекомендуется, возобновление грудного вскармливания допускается через 24 ч после введения последней дозы мидазолама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакокинетические взаимодействия

Мидазолам метаболизируется изоферментом CYP3A4, поэтому индукторы и ингиоиторы последнего могут снизить или повысить концентрацию мидазолама в плазме. При парентеральном введении влияние изофермента CYP3A4 на концентрацию мидазолама в плазме ниже (за счет отсутствия эффекта «первого прохождения» через печень) и обусловлено влиянием только на системный клиренс последнего.

При однократном применении мидазолама и ингибитора изофермента CYP3A4 длительность действия мидазолама практические не изменяется, однако при длительном введении мидазолама данный эффект проявляется в полной мере и вызывает повышение величины и длительности действия мидазолама.

В связи с чем рекомендуется контролировать клинический эффект и жизненно важные функции при одновременном применении мидазолама и ингибиторов изофермента CYP3A4. Введении мидазолама в более высоких дозах или в виде длительной инфузии в отделениях интенсивной терапии на фоне ингибиторов изофермента CYP3A4 может привести к пролонгированному седативному эффекту и длительному восстановлению угнетенного дыхания, в связи с чем требуется коррекция дозы мидазолама. Для максимального проявления индукции активности изофермента CYP3A4 требуется несколько дней непрерывного применения его индукторов, активность индуцированного изофермента CYP3A4 снижается на протяжении нескольких дней. Считается, что кратковременное применение индукторов изофермента CYP3A4 практически не влияет на фармакокинетику мидазолама.

Взаимодействие с ингибиторами изофермента CYP3A4

Противогрибковые препараты — производные азола. При одновременном применении кетоконазола концентрация мидазолама в плазме увеличивается в 5 раз, $T_{1/2}$ — в 3 раза, поэтому следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении кетоконазола и мидазолама и применять такую комбинацию только в условиях, в которых за пациентом можно установить неусыпный контроль. Вориконазол увеличивает концентрацию в плазме и $T_{1/2}$ мидазолама в 3 раза. Итраконазол и флуконазол увеличивают концентрацию мидазолама в плазме в 2-3 раза, итраконазол увеличивает T|д мидазолама в 2,4 раза, флуконазол — в 1,5 раза. Позаконазол увеличивает концентрацию мидазолама в плазме в 2 раза.

Антибиотики-макролиды. Эритромицин увеличивает концентрацию мидазолама в плазме в 1,6-2 раза, $T_{1/2}$ — в 1,5-1,8 раз. Кларитромицин увеличивает концентрацию мидазолама в плазме в 2,5 раза, $T_{1/2}$ — в 1,5-2 раза.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Ингибиторы протеазы ВИЧ (в том числе саквинавир, ритонавир, лопинавир) существенно увеличивают концентрацию мидазолама в плазме (до 5,4 раз) и его $T_{1/2}$. При одновременном применении этих препаратов с мидазоламом следует соблюдать рекомендации, описанные для противогрибковых средств — производных азола. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Однократная доза дилтиазема увеличивает концентрацию мидазолама в плазме на 25 % и его $T_{1/2}$ на 43 %.

Взаимодействие с прочими препаратами. При одновременном применении с аторвастатином концентрации мидазолама в плазме увеличивается в 1,4 раза.

Взаимодействие с индукторами изофермента CYP3A4

Рифампцин. Семидневный курс рифампицина в дозе 600 мг/сут снижает концентрацию мидазолама в плазме на 40 % и его $T_{1/2}$ на 50-60 %. Зверобой продырявленный. При одновременном применении со зверобоем продырявленным концентрация мидазолама в плазме снижается на 20-40 %, а его $T_{1/2}$ на 15-17%, что зависит от концентрации экстракта зверобоя продырявленного.

Фармакодинамические взаимодействия

При одновременном применении мидазолама с другими средствами, угнетающими ЦНС, в том числе с алкоголем, наркотическими анальгетиками, нейролептиками, другими производными бензодиазепина, барбитуратами, пропофолом, кетамином, этомидатом, антидепрессантами с седативными эффектом, блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов 1 поколения, центральными гипотензивными средствами и др., угнетение ЦНС усиливается.

Одновременное применение мидазолама и употребление алкоголя следует избегать.

Мидазолам уменьшает минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков.

Особые указания и меры предосторожности:

Мидазолам должны применять только специалисты, обученные способу его введения, а также способные оказывать реанимационную помощь, необходимость которой может возникнуть при возникновении некоторых нежелательных лекарственных реакций препарата. При применении мидазолама были зарегистрированы тяжелые нежелательные лекарственные реакции, в том числе угнетение дыхания, апноэ, остановка дыхания и (или) остановки сердца. Вероятность таких угрожающих жизни состояний выше при высокой скорости введения или высокой дозе препарата. Особую осторожность следует проявлять при применении в качестве седации у пациентов с нарушениями функции дыхания.

Дети в возрасте до 6 месяцев особенно подвержены обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, поэтому в этих случаях дозу увеличивают постепенно до наступления клинического эффекта под тщательным контролем частоты дыхания и насыщения крови кислородом. При применении мидазолама для премедикации пациент должен находиться под постоянным контролем, так как возникает риск передозировки при применении других препаратов.

Особую осторожность следует проявлять при назначении мидазолама особым группам пациентов:

- пациенты старше 60 лет;

- пациенты с тяжелым общим состоянием или хроническими заболеваниями (например, с хронической дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, печеночной или сердечной недостаточностью);

- дети, особенно с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доза у таких пациентов должна быть снижена, и они должны находиться под постоянным контролем на предмет ухудшения жизненно важных функций. Следует проявлять осторожность, когда бензодиазепины назначаются пациентам с алкоголизмом или наркоманией (в том числе в анамнезе).

Как и с другими средствами, угнетающими ЦНС и (или) обладающими миорелаксирующими свойствами, следует соблюдать осторожность при применении мидазолама у пациентов с миастенией.

Привыкание

Есть сообщения о некоторой потере эффективности, когда мидазолам вводили для длительной седации в отделениях интенсивной терапии.

Зависимость

При длительном применении мидазолама (долгосрочная седация в отделениях интенсивной терапии) может развиваться физическая зависимость. Ее риск возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения, он также выше у пациентов с алкоголизмом и (или) наркоманией в анамнезе.

Снятие симптомов

Во время длительного лечения мидазоламом в отделении интенсивной терапии возможно развитие психофизической

зависимости. Таким образом, при внезапной отмене лечения может развиться синдром «отмены», который может проявляться следующими симптомами: головная боль, мышечная боль, беспокойство, напряжение, ажитация, спутанность сознания, раздражительность, «рикошетная» бессонница, перепады настроения, галлюцинации и судороги. Во избежание синдрома «отмены» рекомендуется постепенное снижение дозы препарата вплоть до его отмены.

Амнезия

Мидазолам может вызывать антероградную амнезию (зачастую это желательный эффект, например, до и во время хирургических и диагностических процедур), длительность которой прямо пропорциональна введенной дозе. Для амбулаторных пациентов, выписывающихся сразу после операции, длительная амнезия может доставить неудобство, поэтому после парентерального введения мидазолама пациент должен быть выписан только в сопровождении медицинского персонала или близких ему лиц.

Парадоксальные реакции

При применении мидазолама были зарегистрированы парадоксальные реакции: ажитация, непроизвольные движения (в том числе тонико-клонические судороги и мышечный тремор), гиперактивность, враждебность, вспышки гнева, агрессивность, пароксизмальная тревога и нападения. Эти реакции возникают при введении высоких доз и (или) при быстром введении препарата. Наибольшая частота этих реакций наблюдается у детей и пожилых людей.

Измененные активности мидазолама

Активность мидазолама может быть изменена у пациентов, применяющих индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4, поэтому может возникнуть необходимость в коррекции дозы мидазолама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Метаболизм мидазолама может быть замедлен у пациентов с печеночной недостаточностью, низким сердечным выбросом и у новорожденных (см. раздел «Фармакокинетика»).

Недоношенные и доношенные новорожденные

Из-за повышенного риска развития апноэ, рекомендуется проявлять особую осторожность при применении у неинтубированных недоношенных или доношенных новорожденных. В этих случаях, необходим тщательный мониторинг частоты дыхания и насыщения крови кислородом. Быстрое введение препарата не рекомендуется. Вследствие недоразвитости метаболических функций новорожденных они также подвержены угнетению дыхания. У детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики усугубления состояния препарат следует вводить медленно.

Дети в возрасте до 6 месяцев

Не рекомендуется применение препарата для достижения седативного эффекта и премедикации у детей младше 6 месяцев.

Дети в возрасте до 6 месяцев особенно восприимчивы к обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, поэтому увеличение дозы осуществляют малыми шагами. Кроме того, необходим тщательный мониторинг частоты дыхания и насыщения крови кислородом (см. также подраздел «Недоношенные и доношенные новорожденные»).

У детей младше 6 месяцев, а также с массой тела менее 15 кг не рекомендуется применение раствора с концентрацией выше 1 мг/мл. Более высокие концентрации должны быть разведены до 1 мг/мл. При применении в детской практике необходимо помнить, что внутримышечная инъекция болезненна.

Одновременное употребление алкоголя и (или) средств, угнетающих ЦНС

Следует избегать одновременного применения мидазолама с алкоголем или средствами, угнетающими ЦНС. Такое применение может увеличить клинические эффекты мидазолама и привести к тяжелой седации или клинически значимому угнетению дыхания (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Алкоголизм или наркомания

У пациентов с алкоголизмом или наркоманией в анамнезе следует избегать применения мидазолама и других производных бензодиазепина.

Выписка из лечебно-профилактического учреждения

После завершения необходимых процедур пациента следует наблюдать до полного восстановления сознания и двигательных способностей, пациент должен выписываться в сопровождении близких ему лиц. Препарат содержит 3,16 мг/мл натрия, что может иметь значение для пациентов, находящихся на гипонатриевой диете.

В период лечения нельзя принимать этанол, особенно в первые 6 ч после приема препарата.

Влияние на способность участвовать в дорожном движении и управлять машинами и механизмами

Седация, амнезия, снижение концентрации внимания, нарушение мышечных функций оказывают отрицательное

влияние на способность к вождению автомобиля или работу с механизмами. Не следует управлять транспортными средствами или работать с машинами и механизмами до полного прекращения эффекта препарата. Возобновление подобной деятельности должно происходить с разрешения лечащего врача.

При нарушениях функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), фармакокинетика мидазолама после однократного внутривенного введения сопоставима с таковой у здоровых добровольцев. После длительной инфузии в отделении интенсивной терапии средняя продолжительность седативного эффекта у пациентов с почечной недостаточностью, однако, была значительно выше, вероятно, из-за накопления α-гидроксимидазоламглюкуронида.

Данные о применении мидазолама у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

При нарушениях функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью печеночный клиренс мидазолама снижается (с последующим в увеличением его $T_{1/2}$), в связи с чем его клинический эффект может быть более выраженным и продолжительным. Поэтому требуется снижение дозы мидазолама и контроль жизненно важных функций организма.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью у пожилых пациентов.

Применение в детском возрасте

С осторожностью у детей.

Условия хранения:

В соответствии с правилами хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. В недоступном для детей месте.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Midazolam-Hameln