

# ДИУРЕЙМ

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Диурейм.

**Международное непатентованное название:** ацетазоламид.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ацетазоламид ВР 250 мг;

Вспомогательные вещества q.s.

**Фармакотерапевтическая группа:** диуретическое средство.

**Код АТХ:** S01EC01.

**Фармакологическое действие:**

*Фармакодинамика:*

Ацетазоламид является системным ингибитором карбоангидразы со слабой диуретической активностью. Карбоангидраза (КА) – фермент, участвующий в процессе гидратации диоксида углерода и дегидратации угольной кислоты. Ингибирование карбоангидразы уменьшает образование ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия внутрь клеток. Эффекты применения препаратов ацетазоламида обусловлены точкой приложения молекулы: сосудистые сплетения головного мозга, проксимальный отдел нефрона, ресничное тело глаза, эритроциты.

Ацетазоламид используется для лечения ликвородинамических нарушений и внутричерепной гипертензии за счет снижения избыточной продукции ликвора на уровне сосудистых сплетений головного мозга. Угнетение карбоангидразы в эпендимоктах сосудистого сплетения понижает избыточный отрицательный заряд в клетках эпендимы и уменьшает градиентную фильтрацию плазмы в полость желудочков мозга.

Ацетазоламид используется в терапии отечного синдрома за счет слабого диуретического эффекта. В результате угнетения активности карбоангидразы в проксимальном отделе нефрона происходит уменьшение образования угольной кислоты и снижение реабсорбции бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, в связи с чем значительно увеличивается выделение воды. Ацетазоламид повышает экскрецию гидрокарбонатов, что может привести к развитию метаболического ацидоза.

Ацетазоламид вызывает выведение почками фосфатов, магния, кальция, что также может привести к метаболическим нарушениям. В течение последующих трех дней терапии компенсаторно активируется реабсорбция ионов натрия в дистальном отделе нефрона, снижая мочегонный эффект ацетазоламида.

Через 3 дня от начала применения ацетазоламид теряет свои диуретические свойства. После перерыва в лечении на несколько дней вновь назначенный ацетазоламид возобновляет диуретическое действие из-за восстановления нормальной активности карбоангидразы проксимального отдела нефрона.

Ацетазоламид применяется для лечения глаукомы. В процессе образования водянистой влаги глаза ионы бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) активно транспортируются в заднюю камеру из цитоплазмы бесpigментных клеток, чтобы компенсировать градиент положительных ионов, обусловленный активным транспортом ионов натрия.

Ингибиторы КА блокируют образование угольной кислоты, таким образом снижая продукцию ионов  $\text{HCO}_3^-$ . В отсутствие достаточного количества ионов  $\text{HCO}_3^-$  увеличивается позитивный ионный градиент, что вызывает снижение секреции водянистой влаги. Угнетение карбоангидразы ресниччатого тела снижает секрецию водянистой влаги передней камеры глаза, что снижает внутриглазное давление. Толерантность к этому эффекту не развивается. Офтальмотонус при приеме ацетазоламида начинает снижаться через 40-60 минут, максимум действия наблюдается через 3-5 часов, внутриглазное давление остается ниже исходного уровня в течение 6-12 часов. В среднем внутриглазное давление снижается на 40-60% от исходного уровня. Ацетазоламид применяется как вспомогательное средство при лечении эпилепсии, т.к. ингибирование карбоангидразы в нервных клетках головного мозга тормозит патологическую возбудимость.

*Фармакокинетика:*

Ацетазоламид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 500 мг максимальная концентрация (12-27 мкг/мл) достигается через 1-3 часа. В минимальных концентрациях удерживается в крови в течение 24 часов с момента введения. Ацетазоламид распределяется в эритроцитах, плазме крови и в почках, в меньшей степени – в печени, мышцах, глазном яблоке и центральной нервной системе. Ацетазоламид проникает через плацентарный барьер, в небольшом количестве выделяется с грудным молоком. Не кумулирует в тканях и не метаболизируется в организме. Выводится почками в неизменном виде. После приема внутрь около 90% принятой дозы выделяется почками в течение 24 часов.

**Показания к применению:**

- отечный синдром (слабой или умеренной выраженности, в сочетании с алкалозом);
- купирование острого приступа глаукомы, предоперационная подготовка пациентов, упорные случаи течения глаукомы (в комплексной терапии);
- при эпилепсии в качестве дополнительной терапии к противосудорожным средствам;
- острая «высотная» болезнь (препарат сокращает время акклиматизации);
- ликвородинамические нарушения, внутричерепная гипертензия (доброкачественная внутричерепная гипертензия, внутричерепная гипертензия после шунтирования желудочков) в комплексной терапии.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к ацетазоламиду, другим сульфонидами и/или компонентам препарата;
- острая почечная недостаточность;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин);
- уремия;
- печеночная недостаточность (риск развития энцефалопатии);
- рефрактерная гипокалиемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- метаболический ацидоз;
- гипокортицизм;
- болезнь Аддисона;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- длительное применение при хронической закрытоугольной глаукоме, поскольку сниженное внутриглазное давление может скрыть ухудшение глаукомы и позволить развиваться органическому закрытию угла;
- беременность (I триместр);
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет.

*С осторожностью:* отеки печеночного и почечного генеза; одновременный прием с ацетилсалициловой кислотой (дозы свыше 300 мг/сутки); легочная эмболия и эмфизема легких (риск развития ацидоза); беременность (II и III триместр); пожилой возраст; нарушение водно-электролитного баланса; нарушение функции печени; у пациентов с риском обструкции мочевыводящих путей; сахарный диабет.

*Беременность период лактации:*

Хорошо контролируемых клинических исследований применения препарата у беременных не проводилось. Поэтому в период беременности препарат противопоказан в I триместре, а во II и III триместрах – применяется с осторожностью и только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Ацетазоламид в небольшом количестве выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Диурейм грудное вскармливание необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы:**

Препарат принимают внутрь, строго по назначению врача.

В случае пропуска приема препарата, при очередном приеме не увеличивать дозу.

*Отечный синдром*

В начале лечения препарат принимают по 250 мг утром. Для достижения максимального диуретического эффекта необходимо принимать препарат Диурейм 1 раз в сутки через день или 2 дня подряд с однодневным перерывом. Повышение дозы не усиливает диуретический эффект.

При уменьшении ранее достигнутого ответа на терапию ацетазоламидом следует отменить препарат на сутки (для восстановления активности карбоангидразы почек).

Применение ацетазоламида не отменяет необходимость применения других лекарственных средств, соблюдения постельного режима и ограничения приема хлорида натрия.

*Глаукома.*

Препарат Диурейм следует принимать в составе комплексной терапии.

Взрослым *при открытоугольной глаукоме* препарат назначают в дозе 250 мг 1-4 раза в сутки. Дозы, превышающие 1000 мг, не увеличивают терапевтический эффект. При *вторичной глаукоме* препарат назначают в дозе 250 мг каждые 4 часа в течение дня. У некоторых пациентов терапевтический эффект проявляется после кратковременного приема препарата в дозе 250 мг 2 раза в сутки.

*При острой приступообразной глаукоме:* препарат назначают по 250 мг 4 раза в сутки.

*Детям старше 8 лет при приступообразной глаукоме* препарат назначают в дозе 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 3-4 приема.

После 5 дней приема делают перерыв на 2 дня. При длительном лечении необходимо назначение препаратов калия, калийсберегающей диеты.

При подготовке к операции назначают по 250-500 мг накануне и утром в день операции.

*Эпилепсия.*

*Дозы для взрослых:* 250-500 мг/сутки в один прием в течение 3 дней, на 4-й день перерыв. При одновременном применении препарата Диурейм с другими противосудорожными препаратами в начале лечения применяют 250 мг 1 раз в сутки, постепенно увеличивая дозу в случае необходимости. Максимальная суточная доза у взрослых 1000 мг.

*Дозы для детей старше 3-х лет:* 8-30 мг/кг в день, разделенные на 1-4 приема. Максимальная суточная доза – 750 мг.

*Острая высотная болезнь.*

Рекомендуется применение препарата в дозе 500-1000 мг в сутки.

В случае быстрого восхождения – 1000 мг в сутки.

Препарат следует применять за 24-48 часов до восхождения. В случае появления симптомов болезни лечение продолжают в течение следующих 48 часов или дольше, если это необходимо.

*Ликвородинамические нарушения, внутричерепная гипертензия*

Рекомендуется применение препарата в дозе 250 мг в сутки или 125-250 мг каждые 8-12 часов. Максимальный терапевтический эффект достигается при приеме дозы 750 мг в сутки. Для достижения оптимального эффекта может потребоваться ежедневный безинтервальный прием препарата.

**Побочное действие:**

Нежелательные реакции классифицированы согласно частоте встречаемости и по органам и системам. Принято следующее определение частоты появления нежелательных реакций: очень часто >1/10, часто от >1/100 до <1/10, нечасто от >1/1000 до <1/100, редко от >1/10000 до <1/1000, очень редко от <1/10000, частота неизвестна (не может быть определена на основании доступных данных).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко – апластическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура, миелосупрессия, панцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна – анафилактические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – снижение аппетита, нарушение вкуса, метаболический ацидоз, метаболический ацидоз и электролитные нарушения (обычно могут быть скорректированы применением натрия бикарбоната); нечасто – жажда; редко – глюкозурия; частота неизвестна – гипокалиемия, гипонатриемия.

*Нарушения психики:* нечасто – депрессия, раздражительность; частота неизвестна – возбуждение, спутанность сознания, дезориентация.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головокружение, парестезия, в частности ощущение «покалывания» в конечностях; нечасто – «приливы», головная боль; очень редко – сонливость, периферический парез, судороги; частота неизвестна – атаксия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – транзиторная миопия (это состояние полностью исчезло при снижении дозы или отмене ацетазоламида).

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* редко – нарушение слуха и звон в ушах.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, диарея, мелена; частота неизвестна – сухость во рту, дисгевзия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – фульминантный некроз печени, нарушение функции печени, гепатит, холестатическая желтуха; частота неизвестна – печеночная недостаточность, печеночная колика.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* редко – фотосенсибилизация; частота неизвестна – кожный зуд, кожная сыпь, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* частота неизвестна – артралгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна – образование конкрементов в почках, кристаллурия, почечная и мочеточниковая колика, поражение почек, полиурия, гематурия, почечная недостаточность.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – снижение либидо.

*Общие расстройства:* часто – усталость; нечасто – лихорадка, слабость.

**Передозировка:**

*Симптомы:* симптомы передозировки не описаны. Вероятными симптомами передозировки могут быть нарушения водно-электролитного баланса, метаболический ацидоз, а также нарушения со стороны центральной нервной системы.

*Лечение:* специфического антидота не существует. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживать функцию. Следует контролировать содержание электролитов в плазме крови, особенно калия, натрия, а также pH крови. В случае метаболического ацидоза применяется гидрокарбонат натрия. Ацетазоламид выводится с помощью гемодиализа.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:**

Ацетазоламид может усиливать действие антагонистов фолиевой кислоты, гипогликемических средств и пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение ацетазоламида и ацетилсалициловой кислоты может вызывать метаболический ацидоз и усиливать токсические эффекты в отношении центральной нервной системы.

При совместном применении с сердечными гликозидами или препаратами, повышающими артериальное давление, следует корректировать дозу ацетазоламида.

Ацетазоламид повышает содержание фениитоина в сыворотке крови.

Ацетазоламид усиливает проявления остеопении, вызванной приемом противосудорожных лекарственных средств.

Одновременное применение ацетазоламида и амфетамина, атропина или хинидина может усилить их побочное действие.

Потенцирование диуретического эффекта ацетазоламида возникает при совместном применении с ментилксантинами (аминофиллином).

Уменьшение диуретического эффекта ацетазоламида происходит при комбинированном применении с хлоридом аммония и другими кислотообразующими диуретиками.

Усиление гипотензивного эффекта в отношении внутриглазного давления возможно при одновременном применении с холинергическими препаратами и бета-адреноблокаторами.

Ацетазоламид усиливает действие эфедрина.

Увеличивает концентрацию в плазме крови карбамазепина, недеполяризующих миорелаксантов.

Ацетазоламид усиливает выведение лития.

Ацетазоламид может повышать концентрацию циклоспорина.

Ацетазоламид может снижать антисептическое действие метенамина на мочевыводящую систему.

Одновременное использование ацетазоламида и натрия гидрокарбоната увеличивает риск формирования камней в почках.

Ацетазоламид уменьшает абсорбцию примидона в желудочно-кишечном тракте, что может приводить к снижению концентрации примидона и его метаболитов в плазме крови и уменьшению противосудорожного действия препарата. Следует соблюдать осторожность при назначении, изменении дозы и отмене ацетазоламида у пациентов, получающих терапию примидоном.

**Особые указания:**

При длительном применении ацетазоламида необходимо соблюдать меры предосторожности. Рекомендуется провести общий анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) до назначения ацетазоламида и регулярно контролировать картину крови в ходе лечения. Также рекомендуется периодический контроль содержания электролитов в сыворотке крови.

Описаны опасные для жизни реакции повышенной чувствительности к ацетазоламиду (сульфаниламидам), такие как синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, фульминантный некроз печени, агранулоцитоз, апластическая анемия и геморрагический диатез. В случае появления токсических кожных реакций и/или уменьшения количества форменных элементов крови необходимо немедленно прекратить прием ацетазоламида. При появлении любых кожных высыпаний следует обратиться к врачу.

Повышение дозы ацетазоламида усиливает диуретический эффект, но может увеличить частоту возникновения нежелательных реакций (таких как головокружение и/или парестезия). Применение ацетазоламида в высоких дозах часто приводит к снижению диуреза.

При применении ацетазоламида на протяжении более 5 дней возрастает риск развития метаболического ацидоза. Ацетазоламид следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной обструкцией и эмфиземой легких (состояния, сопровождающихся нарушением альвеолярной вентиляции) в связи с возможным усилением действия ацидоза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг в сутки) и ацетазоламида, поскольку были сообщения об анорексии, тахипнозе, летаргии, коме и смерти пациентов при применении указанных лекарственных средств.

Ацетазоламид следует с осторожностью применять у пациентов с сахарным диабетом в связи с повышенным риском гипергликемии.

При появлении переходящего нарушения слуха следует прекратить прием ацетазоламида. Ацетазоламид задерживает мочу. У пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе следует оценить баланс щелочи лечения и риска камнеобразования.

Было выявлено небольшое возрастание риска суицидального мышления и суицидального поведения у пациентов, получающих лечение противосудорожными лекарственными средствами. Механизм данного явления неизвестен, но существующие данные не исключают такой риск при применении ацетазоламида. Поэтому при применении ацетазоламида следует осуществлять наблюдение за пациентами и выявлять возможные признаки суицидального поведения или мышления. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентом) должны быть предупреждены о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении признаков суицидального поведения или мышления.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами механизмами:*

Ацетазоламид, особенно в высоких дозах, может вызвать сонливость, режé усталость, головокружение, атаксию и дезориентацию, поэтому во время лечения пациенты не должны управлять автомобилем и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и автотранспортом и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и психомоторных реакций.

**Форма выпуска:**

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистере ПВДХ. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

**Условия хранения:**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:**

По рецепту врача.