

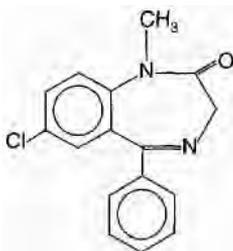
Diazepam

(-» Benzodiazepine)

Synonym:

7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1963 im Handel.

diazep 2/5/10 von et Tabletten, et-Arzneimittel
 Diazepam 5 Stada/-10 Stada Tabletten, Stada
 Diazepam Desitin Injektionslösung 10 mg, Desitin
 Diazepam Desitin rectal tube 5 mg/10 mg Lösung, Desitin
 Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion, Braun Melsungen
 Diazepam-ratiopharm 5/-10 Zäpfchen, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Injektionslösung, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Tabletten, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Tropfen, ratiopharm
 Diazepam Weimer 5 mg Tabletten, Weimer
 diazep von et Ampullen Injektionslösung, ct-Arzneimittel
 Faustan 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden
 Faustan Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden
 Faustan Suppositorien, Arzneimittelwerk Dresden
 Lamra 10 mg Tabletten, Merckle
 Stesolid Emulsion zur Injektion 5 mg/ml, DUMEX
 Stesolid Rectal Tube 5 mg/10 mg, DUMEX
 Tranquase-5/-10 Tabletten, Azupharma
 Valiquid 0,3 Tropfen, Roche
 Valium 2/5/10 Roche Tabletten, Roche
 Valium 10 Roche Injektionslösung, Roche
 Valium MM Roche Injektionslösung, Roche
 Valocordin-Diazepam Tropfen, Krewel Meuselbach

Verwendung:

Psychopharmaka

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Diazepam ist ein Benzodiazepin-Derivat mit ausgeprägter sedierender, hypnotischer und antikonvulsiver Wirksamkeit.

Darüber hinaus besitzt es »anxiolytische« und gewisse muskelrelaxierende Wirkungen.

Pharmakokinetik:

Diazepam ist eine Base, der pK_a beträgt 3,3. Es wird nach p.o. Gabe leicht resorbiert (orale Bioverfügbarkeit etwa 75%) mit maximalen Plasmaspiegeln in 0,5-1,5 h. Die Resorption nach i.m. Gabe ist schlechter (bei gleicher Dosis nur etwa 60% der oralen Plasmaspiegel) und häufig nicht vorhersehbar, maximale Plasmaspiegel erreichen, die Resorption ist unzuverlässig, maximale Plasmaspiegel treten erst in 2-5 h auf. Die Resorption aus Rektolen erfolgt allerdings bei Kindern schnell und zuverlässig mit maximalen Plasmaspiegeln in 10-30 min. Das V_D beträgt 0,95-1,16 l/kg, bei Leberzirrhose 1,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98%.

Diazepam wird intensiv in der Leber metabolisiert (98-99%) und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Die Hauptmetaboliten sind N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam, Hauptmetabolit im Plasma), Oxazepam (Hauptmetabolit im Urin) und Temazepam. Die Metabolite werden glukuronidiert hauptsächlich im Urin ausgeschieden, 10% in den Fäzes, 0,5-2% einer Dosis erscheinen unverändert im Urin. Totale Clearance 20-60 ml/min.

Die Plasma-HWZ bei Erwachsenen beträgt 1-3 Tage. Sie nimmt im Alter bis auf 100 h zu. Sie beträgt bei unreifen Neugeborenen durchschnittlich 75 h, bei reifen Neugeborenen 31h, bei Säuglingen 8-14 h und bei Kindern 18 h. Sie ist bei Patienten mit akuter Hepatitis auf 2-4 Tage verlängert und bei Patienten mit Leberzirrhose verdoppelt.

Wechselwirkungen:

Diazepam verstärkt die Wirkung von Alkohol und anderen das ZNS dämpfenden Pharmaka (z.B. Antihistaminika, Sedativ-Hypnotika, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva). Es kann möglicherweise die Wirkung von L-Dopa hemmen. Es kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken. In seltenen Fällen Hemmung des Metabolismus von Phenytoin (Wirkungsverstärkung).

Omeprazol und Cimetidin, zwei in der Behandlung peptischer Ulzera eingesetzte Wirkstoffe, beeinflussen den Metabolismus von Diazepam. Der Einfluß von Omeprazol und Cimetidin auf den Metabolismus von Diazepam ist durch In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen sowohl am Tier als auch am Menschen belegt (ANDERSON 1990, CHENERY 1988, GUGLER 1985, KLOTZ 1980).

Diazepam unterliegt einer Metabolisierung durch das Cytochrom-P-450-Enzymsystem. Durch Omeprazol und Cimetidin oder ihre Metabolite werden einzelne Enzyme dieses Systems gehemmt. So kommt es bei der Gabe von Diazepam während einer Behandlung mit Omeprazol oder Cimetidin zu einer Verlangsamung der Demethylierung von Diazepam und nachfolgend zu einer späteren Hydroxylierung des ebenfalls wirksamen Hauptmetaboliten Desmethyldiazepam. Die Folge ist eine Verzögerung der Elimination dieser Substanzen aus dem Plasma, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung der Benzodiazepin-Wirkung führen kann.

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 0,148-1 mg/l im Blut (VANDER KLEIJN)

Toxische Dosis: 2-20 mg/l im Blut

Letale Dosis: 4-30 mg/l im Blut (67 Fälle: DINOVO 1976)

Beachte: Chronische Einnahme kann letale Konzentrationen vortäuschen.

Symptome:

- Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit
- Müdigkeit bis zum Koma
- Ataxie, Muskelschwäche
- Dysarthrie
- Sehstörungen
- Hypothermie
- Hypotonie

- Atemdepression, Herzstillstand (BERGER 1975)
- Kumulation und Abhängigkeit bei chronischem Gebrauch, bei Absetzen Entzugskampf und Delir möglich (in 15% der Abhängigkeitsfälle).

Nachweis:

EMIT (qual., quant.), UV (DE SILVA 1970), GC (DHAR 1979, BASELT 1977)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämoperfusion. Bei ausgeprägter anticholinerg Symptomatik (z.B. Mischintoxikation mit Alkohol) Antidot Physostigminsalicylat (Anticholium 2 mg i.m.) oder Benzodiazepinantagoni Flumazenil (Anexate 0,5 mg i.v.).

Literatur:

- ANDERSSON, T. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 19: 51-54 (1990)
- ARNOLD, E.: A simple method for determining diazepam and its major metabolites in biological fluids: application bioavailability studies. Acta Pharm. Tox. 36: 335-352 (1975)
- BASELT, R.C., STEWART, C.B., FRANCH, S.J.: Toxicological determination of benzodiazepines in biological fluids and tissues by flame-ionization gas chromatography. J. Anal. Tox. 1: 10-13 (1977)
- BERGER, R., GREEN, G., MELNICK, A.: Cardiac arrest caused by oral diazepam intoxication. Clin. Pediat. 14: 842-844 (1975)
- CARDAUNS, H., IFFLAND, R.: Über eine tödliche Diazepam (Valium) Vergiftung bei einem drogenabhängigen Jugendlichen. Arch. Tox. 31: 147-151 (1973)
- CHENERY, R.J. et al.: Biochemical Pharmacology 37: 1407-1414 (1988)
- COTLER, S., PUGUSI, C.V., GUSTAFSON, H.J.: Determination of diazepam and its major metabolites in man and in the ca by high-performance liquid chromatography. J. Chrom. 222: 95-106 (1981)
- DESILVA, J.A.F., SCHWARTZ, M.A., S TEFANOVIC, V. et al.: Determination of diazepam (Valium) in blond by gas liquid chromatography. Anal. Chem. 36: 2099-2105 (1964)
- DESILVA, J.A.F., KOEHLIN, B.A., BADER, G.: Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. J. Pharm. Sei. 55: 692-702 (1966)
- DESILVA, J.A.F., PUGLISI, C.V.: Determination of medazepam (Nobrium), diazepam (Valium) and their major biotransformation products in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. Anal. Chem. 42: 1725-1736 (1970)
- DHAR, A.K., KUTT, H.: Monitoring diazepam and desmethyldiazepam concentrations in plasma by gas-liquid chromatography, with use of a nitrogen-sensitive detector. Clin. Chem. 25: 137-140 (1979)
- DI LIBERTI, J., O'BRIEN, M.L., TURNER, T.: The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication. J. Pediatr. 86, 106-107 (1975)
- DINOVO, E.C., GOTTSCHALK, L. A., MCGUIRE, F.L. et al.: Analysis of results of toxicological examination performed by coroners' or medical examiner's laboratories in 2000 drug-involved deaths in nine major U.S. cities. Clin. Chem. 22 847-850 (1976)
- FINKLE, B.S., MCCLOSKEY, K.L., GOODMAN, L.S.: Diazepam and drug-associated deaths. J. Am. Med. Asso. 242: 429-434(1979)
- GREENBLATT, D.J., WOO, E., ALLEN, M.D. et al: Rapid recovery from massive diazepam overdose. J. Am. Med. Asso. 240: 1872-1874(1978)
- GUGLER, R., JENSEN, C: Gastroenterology 89: 1235-1241 (1985)
- HILLESTAD, L., HANSEN, T., MELSOM, H., DRIVENES, A.: Diazepam metabolism in normal man. Clin. Pharm. Ther. 16: 479-484 (1974)
- HOWARD, A.G., NICKLESS, G., HAILEY, D.M.: A rapid gas chromatographic method for the determination of diazepam and metabolites in body fluids. J. Chrom. 90: 325-329 (1974)
- JATLOW, P., DOBULAR, K., BAILEY, D.: Serum diazepam concentrations in overdose. Am. J. Clin. Path. 72: 571-577 (1979)
- KABRA, P.M., STEVENS, G.L., MARTON, L.J.: High-pressure liquid Chromatographie analysis of diazepam, oxazepam and N-desmethyldiazepam in human blood. J. Chrom. 150: 355-360 (1978)
- KANTO, J., SELLMAN, R., HAATAJA, M., HURME, P.: Plasma and urine concentrations of diazepam and its metabolites in children, adults and in diazepam-intoxicated patients. Int. J. Clin. Pharm. 16: 258—264 (1978)
- KLOTZ, U., REIMANN, I.: New Engl. J. Med. 302:1012-1014 (1980)