

Research Progress on the Clinical Application of Diazepam

Sanmei Chen Qing Li Qin Wang Feng Yue*

Guangdong Jiabo Pharmaceutical Co., Ltd., Qingyuan, Guangdong, 511517, China

Abstract

Review the literature to summarize the development of diazepam formulations, and make an overview of the development, pharmacology and toxicology, clinical efficacy and adverse reactions of diazepam, and discuss and analyze the future development of diazepam in China.

Keywords

diazepam; anesthesia; epilepsy; rational use; surgery

地西洋临床应用进展

陈三妹 李庆 王琴 岳峰*

广东嘉博制药有限公司, 中国·广东 清远 511517

摘要

查阅文献资料对地西洋的剂型发展进行归纳总结, 同时就地西洋的发展、药理毒理、临床疗效及不良反应等作一概述, 并对中国地西洋的未来发展进行讨论分析。

关键词

地西洋; 麻醉; 癫痫; 合理应用; 外科

1 引言

地西洋是由 Dr. Leo Stembach 首先发明的, 由罗氏公司 (Hoffmann-La Roche) 开发, 于 1963 年被批准正式使用, 在中国属于国家管制的二类精神药品, 它的药效是较早面世的同类药物氯氮草的大约 5 倍, 在国际上市的地西洋制剂主要有地西洋片、复方地西洋片、地西洋膜及地西洋注射液等, 由于地西洋的物理特性, 它不溶于水, 目前中国已上市的地西洋注射液, 其处方一般都添加了有机溶剂, 如乙醇、丙二醇、苯甲醇等, 利用常用有机溶剂虽可以提高地西洋在水中的溶解度, 但亦增加了临床用药风险。目前, 针对原料药水溶性差的品种, 主要可利用药物传递系统 (Drug Delivery Systems, DDS), 从而达到注射剂剂型的开发。在欧洲上市的主导剂型为地西洋乳状注射液 (Diazemuls) 或地西洋中 / 长链脂肪乳注射液 (Diazepam-Lipuro) 等。脂肪乳类的地西洋目前在欧洲临床中安全、有效。

【作者简介】陈三妹 (1989-), 女, 中国广东英德人, 本科, 中级, 从事药品研发、临床与注册等研究。

【通讯作者】岳峰 (1985-), 男, 中国广东广州人, 硕士, 制药高级工程师, 从事药品研发及管理研究。

2 药理毒理

2.1 药理学研究

地西洋 (Diazepam) 是苯二氮草类药物中的一种精神药物, 属于中枢神经系统抑制药, 可引起中枢神经系统不同部位的抑制, 具有显著的抑制压力、兴奋和焦虑等特性, 以及具有镇静和催眠作用。此外, 地西洋还具有减弱肌肉张力和抗惊厥的作用。它具有安全、高效、作用持久、依赖性少等特点, 并有强化麻醉剂和麻醉性镇静剂的效果。

2.2 药效学研究

地西洋对焦虑、镇静催眠具有比较显著的作用, 还具有遗忘作用、抗惊厥作用和骨骼肌松弛作用, 另外在应用过程中发现它还对麻醉剂有辅助强化作用。

地西洋的抗焦虑作用是由于增强了 GABA 的活性。包括地西洋在内的苯二氮草类药物都会增加大脑皮层中的抑制过程。地西洋的镇静催眠作用主要是因为激动苯二氮草受体而产生的。

地西洋具有抗惊厥作用的特性部分或者完全是由于结合了电压依赖的钠离子通道, 而不是苯二氮草受体。苯二氮草类会限制持续的放电从而延缓了失活的钠离子通道的恢复。地西洋的骨骼肌松弛作用主要是通过抑制脊髓多突触传出通路和单突触传出通路。

地西洋的遗忘作用主要是在采用治疗用量的同时干扰了记忆通路的建立。在实际临床应用时,适度的镇静遗忘更能有效地减轻重症患者的不适,同时会消除患者焦虑,这样增加了临床应用的安全有效性。

2.3 药代动力学研究

地西洋口服后吸收完全而迅速,30~60min 血药浓度达峰值。普通水针静脉给药的起效时间是 1~5min,静脉注射乳剂后,大约 10min 内达到最大血药浓度,而肌肉注射后 125min 后达到最大血药浓度。所以临床上一般为口服给药途径和静脉注射途径。

地西洋吸收后迅速透过血—脑脊液屏障而进入中枢神经系统,但很快再分布到其他组织,故作用出现快,消失也快。地西洋与血浆蛋白的结合率为 95%~99%,其表观分布容积为 0.95~2.1L/kg。

地西洋的消除半衰期为 20~40h。代谢产物有去甲地西洋、去甲羟地西洋等,可滞留在血液中,而且停药后消除更慢,具有蓄积作用。地西洋主要以代谢物的游离或结合形式经肾排泄^[1]。

3 临床疗效

3.1 诱导麻醉的应用

注射给药途径的地西洋临床上多用于辅助其他全麻药,以减少后者的用量、预防术后肌痛等。将大剂量地西洋用于开胸非心脏手术患者的麻醉诱导,效果满意。通过分析结果可知,地西洋在麻醉诱导时,诱导作用较慢且比较稳定,而且手术过程中肌肉疼痛发生率较低。

注射给药途径的地西洋发挥其麻醉增强剂作用在人工流产手术中也应用甚广。张彦珍^[2]报道地西洋与利多卡因联合麻醉在人工流产术中的应用,取得较好的效果。通过缓慢注射地西洋和利多卡因,由于地西洋的镇静、肌肉松弛以及强化麻醉的作用,从而可以减轻孕妇的对疼痛的敏感度,以达到镇痛及宫颈管的松弛作用,在无痛人流术的应用中值得推广。另外采用丙泊酚复合地西洋用于人工流产,可延长麻醉时间,减少丙泊酚用量,增加宫口松弛但不增加阴道流血量,不影响子宫收缩,并大大提高了手术的安全性。

3.2 在妇产科中的应用

地西洋在妇产科中适用于各个阶段,包括临产时的紧张焦虑、第一产程的宫颈扩张期、第二产程急需宫口扩张时,同时对假临产者给予此药物时可使假象消失。

根据实际临床应用过程,在第一产程给予地西洋可缓解产妇临产时的焦虑疲劳,也可减轻临产期间的宫缩镇痛,明显缩短了第一产程所用的时间,有助于第二产程的宫口扩张,利于胎儿的产出。

采用地西洋及盐酸胃复安在人工流产术中应用取得了

良好的效果。地西洋在缩短人工流产术时间的同时,也可以镇痛、止痛,同时缓解孕妇的恐惧,复合应用盐酸胃复安可减少肠道的逆蠕动的恶心呕吐现象,在预防人工流产术中综合征的发生,减少了腹痛及呕吐等方面发挥了重要作用。

3.3 治疗高热惊厥中的应用

地西洋有明显的抗惊厥和抗癫痫作用,且不良反应小,在治疗高热惊厥领域起到不容忽视的作用。通过对地西洋治疗小儿高热惊厥的疗效观察,地西洋能做到尽快缓解惊厥持续状态,达到迅速止痉的目的。也有相关报道地西洋静脉注射治疗高热惊厥起到良好效果,地西洋静注 1~2min 能达到最高血药浓度,治疗惊厥效果迅速。

3.4 其他应用

已有研究显示,大剂量地西洋治疗新生儿破伤风中起的疗效显著,并说明地西洋静脉滴注治疗新生儿破伤风起效快、作用时间长而且血药浓度稳定。地西洋在临床上能提高疗效,减少病死率,是控制新生儿破伤风惊厥的重要药物。

4 毒副作用

地西洋是中枢神经系统抑制药,对于老年人和体弱病患者比较容易引起呼吸系统不良反应,如呼吸抑制。在发生呼吸抑制中,张谨等^[3]报道地西洋静脉注射给药致呼吸暂停 3 例,及时进行抢救后均能恢复自主呼吸。因此医生在临床应用地西洋时,在用药同时要严密观测患者的呼吸和循环情况,同时随时准备好抢救措施,一旦发现异常可及时采取抢救。

使用地西洋时还可能引起血压下降,一女患者因手术后烦躁而静脉推注地西洋,出现桡动脉压急剧下降,后给予肾上腺素,血压回升。易绍东等^[4]报道了 1 例老年患者因突发反复晕厥给予地西洋治疗后,出现了血压持续下降的情况,提示老年患者使用地西洋时应注意诱发持续低血压的可能。

地西洋在长期或过量使用情况下可能会产生依赖或成瘾,突然停药后可能会产生兴奋、激动、失眠等撤药反应。分析自 1992—2000 年长期服用地西洋的 32 例患者,停药后即出现焦虑、注意力不集中、震颤、失眠等精神或躯体依赖性反应,并出现戒断症状。根据调研其临床应用情况显示,其他不良反应还包括昏睡、意识模糊^[5]、过敏性休克呼吸骤停、腹泻、尿滞留、皮肤损伤、腓总神经损伤及致新生儿嗜睡拒吮等不良反应。

5 讨论与分析

地西洋制剂临床使用不良反应时有报告,但在常规剂量范围内,未见大规模严重不良反应的报告,它具有选择性

(下转第 66 页)

方式中的不良习惯,并给予纠正^[7],指导患者养成良好的生活作息与习惯,对于老年脑梗塞患者,饮食指导也是不可忽略的一般分,日常饮食中应多摄入钾、钙以及优质的蛋白质等食物,戒除烟酒以及其他刺激性的食物^[8]。

参考文献

[1] 王军凤. 中医护理联合现代康复护理对早期老年性脑梗塞患者的临床效果观察 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020,5(13):115-116.

[2] 刘莉. 优质护理服务在老年性脑梗塞护理中的应用效果观察 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020,5(10):82+92.

[3] 高亚杰. 优质护理对老年性脑梗塞患者 NIHSS 评分以及 Barthel 指数评分的影响 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019,4(33):26.

[4] 申丽, 骆文敏, 范小敏. 优质护理服务在老年性脑梗塞患者护理中

的应用效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(29):261-262.

[5] 武智慧. 老年性脑梗塞患者护理中优质护理服务的临床应用价值分析 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019,4(3):34+36.

[6] 玉叫桂, 玉应叫, 白海艳, 等. 优质护理服务在老年性脑梗塞患者护理中的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(64):230+232.

[7] 热依汗古力·卡迪尔. 优质护理在提升老年脑梗塞患者生活质量及护理满意度中的作用分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(29):224.

[8] 兰端云. 优质护理服务在老年性脑梗塞护理中应用对患者 NIHSS 评分的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2018,50(3):369-370.

(上接第 60 页)

较高、安全范围较大等优点,在镇静催眠以及癫痫持续治疗临床应用上是首选药物。地西洋自 1963 年被批准上市以来,在临床应用上其有效性、安全性已得到验证,且它在治疗范围内副作用较轻,常规剂量使用不引发严重的不良反应。癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,该病是神经系统常见疾病之一,患病率仅次于脑卒中。注射途径给药的地西洋是临床上公认的治疗癫痫持续状态的一线药物,并且至今暂无临床优势更明显的替代药物。

随着药物传递系统 (DDS) 的发展,国内制药企业成熟的技术,脂肪乳注射剂的开发已成一大热点,且地西洋脂肪乳类在欧洲上市后并广泛应用于临床,其安全性及有效性通过多年的实践已验证,且根据国卫办药政发〔2020〕25 号,地西洋注射剂型已被列入“国家临床必需易短缺药品重点监测清单”中,虽然地西洋注射液有多家厂家上市,但其处方

中含有有机溶剂增大临床用药风险使其限制了临床应用。未来中国对地西洋的研究可关注在脂肪乳剂型中发展,该剂型将有望可以提高地西洋注射给药安全性,极大地推进中国地西洋制剂的发展,从而造福于广大患者。

参考文献

[1] Diazepam-[®]Lipuro. B. Braun Melsungen AG.

[2] 张彦玲. 安定与利多卡因联合麻醉在人工流产术中的作用观察 [J]. 中国社区医师, 2007,9(20):65.

[3] 张瑾, 孟庆华, 余云芳. 地西洋致呼吸暂停 3 例救治并文献复习 [J]. 疑难病杂志, 2011,10(2):106.

[4] 易绍东, 向定成. 小剂量安定致晕厥患者持续低血压状态 1 例 [J]. 实用医学杂志, 2011,27(15):2886.

[5] 于浩, 周永刚, 李小卫, 等. 地西洋致昏睡、意识模糊 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2013,10(4):254.