

注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂的理化配伍考察

曹姗 夏云 曲虹 范蓓蓓 杨晓露 秦臻 王健^{通讯作者}

(上海市宝山区中西医结合医院药剂科 上海 201999)

摘要:目的:考察注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂的理化配伍变化。方法:将供试液按照 1:1 等量置多孔点滴板混合后,常温观察 0 小时与 24 小时理化配伍变化。结果:注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂配伍,有 40 种药物发生配伍变化且较为明显,配伍变化总发生率为 56%。其中注射用艾普拉唑钠与 24 种抗菌药物注射剂配伍,有 14 种药物发生配伍变化,配伍变化发生率 58%。注射用艾普拉唑钠与 19 种中药注射剂配伍,有 8 种药物发生配伍变化,配伍变化发生率 42%。注射用艾普拉唑钠与 29 种常用注射剂配伍,有 18 种药物发生配伍变化,配伍变化发生率 62%。结论:注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂配伍后,配伍变化总发生率为 56%。临床应用中应时刻注意药物配伍变化,保证患者用药安全。

关键词:注射用艾普拉唑钠;注射剂;理化配伍考察

艾普拉唑是新型强效质子泵抑制剂,2008 年在我国上市,其半衰期长,在体内作用时间长,不经过 CYP2C19 代谢,主要通过 CYP3A4 和 3A5 酶代谢^[1-2],对不同基因型患者无个体差异,不良反应较少,主要用于治疗消化性溃疡出血。有研究表明注射用艾普拉唑钠比注射用奥美拉唑钠疗效好且不良反应少。且按 DDD 值及疗程进行比较,艾普拉唑日治疗费用低于奥美拉唑、雷贝拉唑,疗程费用低于大部分同类原研 PPI^[3]。随着我院该药物使用量的上升,我院护士向药剂科反映注射用艾普拉唑钠与几种药物进行序贯输注时,输液管中出现白色絮状浑浊。查阅相关文献及《中国药典》、《中国药典临床用药须知》等相关资料,均未提及艾普拉唑与多种药物存在配伍禁忌。药物说明书和一些配伍禁忌查询表也无相关提示。质子泵抑制剂在临床治疗中的应用广泛,分析其配伍情况,有助于促进临床用药的合理性和安全性^[4]。为了给临床提供充分的配伍信息,提高临床用药水平,通过将注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂进行理化配伍变化观察。

1 药品与器材

1.1 药品

注射用艾普拉唑钠(壹丽安)10mg(丽珠集团丽珠制药厂,批号:201208);其余所需粉针剂、注射剂均在各药品招标单位(医药公司)购买。

1.2 器材

一次性 10ml 注射器(山东威高集团医用高分子制品股份有限公司),多孔点滴板。

2. 实验方法与结果

2.1 注射剂配置

艾普拉唑钠注射液配置:按照药品说明书规定将注射用艾普拉唑钠 10mg 完全溶解于 0.9%氯化钠注射液 100ml 中形成浓度为 0.1mg/ml 溶液摇匀备用。有研究表明注射用质子泵抑制剂与 0.9%氯化钠注射液配伍,在 4h 内均为稳定状态^[5]。其他粉针剂与注射剂均按照说明书规定的溶媒进行完全溶解、摇匀。

2.2 实验方法

用一次性注射器分别取供试液按照 1:1 等量置多孔点滴板孔中,充分混合后进行目视观察,观察有无颜色变化、沉淀生成及异味产生,然后室温 24h 后复试。

2.3 实验结果

2.3.1 与 24 种抗菌药物配伍变化

青霉素钠 1.60(万 u/ml); 头孢曲松钠 20.00(万 u/ml); 头孢呋辛钠 15.00(万 u/ml); 头孢唑林钠 4.00(万 u/ml) 盐酸左氧氟沙星 2.00(万 u/ml); 硫酸阿米卡星 2.00(万 u/ml); 阿昔洛韦 5.00(万 u/ml); 克林霉素 6.00(万 u/ml); 磷霉素钠 32.00(万 u/ml); 阿洛西林 40.00(万 u/ml); 头孢西丁钠 20.00(万 u/ml); 头孢替安 20.00(万 u/ml); 盐酸头孢吡肟 15.00(万 u/ml)

美罗培南 20.00(万 u/ml); 拉氧头孢钠 4.00(万 u/ml); 头孢哌酮舒巴坦钠 45.00(万 u/ml); 盐酸万古霉素 10.00(万 u/ml); 阿奇霉素

5.00(万 u/ml); 头孢唑林钠 22.50(万 u/ml); 硫酸异帕米星 4.00(万 u/ml); 硫酸头孢匹罗 40.00(万 u/ml); 哌拉西林钠他唑巴坦钠 90.00(万 u/ml); 去甲万古霉素 8.00(万 u/ml); 头孢米诺钠 15.00(万 u/ml)。注射用艾普拉唑钠与 24 种抗菌药物注射剂配伍,有 14 种药物发生配伍变化,即发生浑浊或生成沉淀,分别是青霉素钠、头孢曲松钠、头孢呋辛钠、头孢唑林钠、克林霉素、磷霉素钠、头孢西丁钠、头孢替安、美罗培南、拉氧头孢钠、头孢哌酮舒巴坦钠、阿奇霉素、头孢唑林钠、硫酸头孢匹罗,占配伍药品品种数量的 58%。

2.3.2 与 19 种中药注射剂配伍变化

注射用灯盏花素 0.08(mg/ml); 注射用丹参多酚酸盐 0.40(mg/ml); 注射用血塞通 1.60(mg/ml); 注射用血栓通 1.20(mg/ml); 参麦注射液 1.00(ml/ml)

参附注射液 0.07(ml/ml); 生脉注射液 0.07(ml/ml); 复方苦参注射液 0.07(ml/ml); 醒脑静注射液 0.07(ml/ml); 艾迪注射液 0.09(ml/ml); 肾康注射 0.50(ml/ml); 舒血宁注射液 0.07(ml/ml); 疏血通注射液 0.02(ml/ml); 痰热清注射液 0.07(ml/ml); 血必净注射液 0.33(ml/ml); 丹红注射液 0.17(ml/ml); 参芪扶正注射液 1.00(ml/ml); 灯盏细辛注射液 0.07(ml/ml); 康艾注射液 0.14(ml/ml)。注射用艾普拉唑钠与 19 种中药注射剂配伍,有 8 种药物发生配伍变化,即发生浑浊或生成沉淀,分别是注射用灯盏花素、注射用血塞通、参附注射液、醒脑静注射液、舒血宁注射液、疏血通注射液、丹红注射液、康艾注射液,占配伍药品品种数量的 42%。

2.3.3 与 29 种其他常用注射剂配伍变化

氨甲环酸 5.00(mg/ml); 胺碘酮 1.50(mg/ml); 氨基己酸 36.36(mg/ml);

盐酸纳洛酮 0.09(mg/ml); 乙酰半胱氨酸 33.33(mg/ml); 丙戊酸钠 12.00(mg/ml); 门冬氨酸鸟氨酸 40.00(mg/ml); 盐酸法舒地尔 0.60(mg/ml);

盐酸罂粟碱 0.24(mg/ml); 多索茶碱 3.00(mg/ml); 丹参酮 IIA 磺酸钠 0.16(mg/ml); 天麻素 2.40(mg/ml); 丙氨酰谷氨酰胺 20.00(mg/ml); 银杏达莫 0.05(mg/ml); 脂溶性维生素 0.11(mg/ml); 甲氧芬酯 1.20(mg/ml)

奥扎格雷 0.80(mg/ml); 丁苯酞 0.25(mg/ml); 多烯磷脂酰胆碱 2.79(mg/ml); 硫辛酸 2.19(mg/ml); 曲克芦丁 2.00(mg/ml); 烟酸 0.91(mg/ml); 盐酸氨溴索 0.90(mg/ml); 盐酸倍他司汀 0.10(mg/ml); 乙酰谷酰胺 2.00(mg/ml); 异甘草酸镁 0.83(mg/ml); 单硝酸异山梨酯 0.40(mg/ml); 谷胱甘肽 9.60(mg/ml); 七叶皂苷钠 0.08(mg/ml)。注射用艾普拉唑钠与 29 种常用注射剂配伍,有 18 种药物发生配伍变化,即发生浑浊或生成沉淀,分别是氨甲环酸、氨基己酸、盐酸纳洛酮、丙戊酸钠、门冬氨酸鸟氨酸、盐酸法舒地尔、盐酸罂粟碱、多索茶碱、丹参酮 IIA 磺酸钠、丙氨酰谷氨酰胺、奥扎格雷、硫辛酸、曲克芦丁、烟酸、盐酸氨溴索、盐酸倍他司汀、单硝酸异山梨酯、谷胱甘肽,占配伍药品品种数量的 62%。

2.3.4 配伍结果显示:注射用艾普拉唑钠与 72 种注射剂配伍后,有 40 种发生配伍变化且较为明显,为发生浑浊或生成沉淀,占配伍量的 56%。

3.讨论

3.1 配伍变化原因分析

3.1.1 艾普拉唑钠的化学结构因素 艾普拉唑钠,化学名称:5-(1H-吡咯-1-基)-2-[(4-甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)-甲基]亚磺酰基-1H-苯丙咪唑钠二水合物。其分子式 $C_{19}H_{17}N_4NaO_2S \cdot 2H_2O$,分子量 424.45,结构属于苯并咪唑类。

艾普拉唑钠具有亚磺酰基苯并咪唑的化学结构,其稳定性易受 pH 值、光线、重金属离子、氧化性和还原性成分等多种因素的影响。

3.1.2 药物酸碱性因素 艾普拉唑钠 pKa 为 4.31^[6],高于奥美拉唑为 4.06, pKa 越高,与胃壁细胞的亲合性越好,同时酸性弱于奥美拉唑。陈金玉对于奥美拉唑注射液的变色分析中指出奥美拉唑注射液成偏碱性,与酸性溶液配伍会出现化学反应而产生新的化合物,进而出现沉淀、变色等现象^[7],同时导致有效成分的减少。从实验结果发现艾普拉唑钠与一些弱酸性药物如青霉素、克林霉素磷酸酯、阿奇霉素、头孢西丁钠、拉氧头孢钠等^[8]配伍后产生了浑浊或沉淀。质子泵抑制剂多为弱碱性,在水溶液中不稳定,遇酸性溶液易发生变色、浑浊或沉淀^[9]。所以药物的酸碱性对艾普拉唑钠配伍变化有较大影响。

3.1.3 与中药注射剂配伍分析 冯霞等^[9]将注射用奥美拉唑与 20 种常用中药注射剂配伍后发现,溶液的外观形状、PH 值、不溶性微粒等均发生不同程度的变化。

3.2 注意事项

3.2.1 溶媒选择 严格按照说明书中要求将注射用艾普拉唑钠溶于 0.9%氯化钠注射液 100ml 中。《中国药典》2015 版规定,葡萄糖注射液 pH 应为 3.2-6.5,氯化钠注射液 pH 应为 4.5-7.0。生产企业一般将葡萄糖注射液 pH 值控制在 4 左右,氯化钠注射液 pH 值一般控制在 6 左右。故 0.9%氯化钠注射液比 5%葡萄糖注射液的碱性强,且溶媒的量越大,酸性越强;且滴注时间越长艾普拉唑钠越容易变色。

3.2.2 序贯滴注注意事项 鉴于本实验结果注射用艾普拉唑钠与多种药物配伍时产生变色、浑浊、沉淀等反应,应当在静脉滴注完艾普拉唑钠后用 0.9%氯化钠注射液冲洗输液管内液体,进行冲管后再进行下一种药品的滴注,防止两药接触混合,避免药物配伍禁忌反应的发生。

3.2.3 注意脱碘 我院临床上进行静脉注射常规消毒时经常应用碘酊或碘伏,碘酊是碘和碘化钾的酒精溶液;碘伏是由碘与表面活性剂聚维酮相结合而成的松散络合物,是强氧化剂,故艾普拉唑钠与微量的碘酊或碘伏相接触也会出现化学反应,导致溶液变色且变色现象缺乏

规律^[10]。因此,用碘酊、碘伏等消毒西林瓶塞时,要用 75%乙醇彻底脱碘。

3.2.4 出现变色、沉淀与不良反应后处理 患者给予注射用艾普拉唑钠与其他药物后,输液时医护人员应及时巡视病房,仔细观察患者输液袋与输液皮条,发现有变色或沉淀应立即停止输液。观察患者有无不良反应发生,若有不良反应出现,应针对不良反应的症状及时处理。同时保留原始药品、输液袋及输液皮条,及时上报至临床药理学,及时反馈,做好用药警示,减少药物不良反应的发生。

4.结论

由于医务工作的特殊性、重要性,工作中发现的每一个细小问题都要引起重视,查明原因。对于两种以上药物各混于同一容器内静脉滴注及使用同一输液皮条进行序贯滴注之前应了解其药物的特性,是否有配伍禁忌,避免盲目应用。为了保证患者的用药安全,在联合使用多种药物治疗时,药师审方对于存在相互作用的药物及时做出干预,护士应加强对基本药理知识的了解,对于药物理化性质差异大且水溶性不稳定的药物在配置过程中单独使用注射器及输液通道,减少药物配伍禁忌发生,减少药物不良反应发生,共同为患者安全用药提供有力保证。

参考文献:

- [1] 古小阳,陈杰,文剑波. 注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡出血的临床效果分析[J]. 药品评价,2019,16(13):27-28,31.
- [2] 刘腾,徐春敏,赵志刚. 新型质子泵抑制剂艾普拉唑的综合评价与临床应用进展[J]. 药品评价,2016,13(22):8-12.
- [3] 郝娜. 质子泵抑制剂在临床应用中的药学分析[J]. 中国合理用药探索,2019,16(6):183-185,189.
- [4] 赖耀文,李广辉,彭昊帅. 两种注射用质子泵抑制剂在生理盐水水中的配伍稳定性考察[J]. 中国现代药物应用,2016,10(16):291-292.
- [5] 侯雪梅,顾凯等. 艾普拉唑钠的理化性质研究[J]. 今日药学,2013,23(03):132-141.
- [6] 陈金玉,凌月明. 奥美拉唑注射液的变色原因分析及对策[J]. 临床药学,2012,18(24):4206-4208.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 二部. 北京. 中国医药科技出版社,2015.
- [8] 何娟,付书婕. 近 5 年国内注射用质子泵抑制剂临床配伍禁忌的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(19):3740-3741.
- [9] 冯霞,余利军,邓国祥,等. 注射用奥美拉唑钠与 20 种常用中药注射剂配伍稳定性研究[J]. 中国医药导报,2018,15(27):154-157.
- [10] 余利军,李靖,朱玉婷,等. 注射用兰索拉唑与 20 种中药注射剂配伍稳定性研究[J]. 实用药物与临床,2019,22(5):530-534.