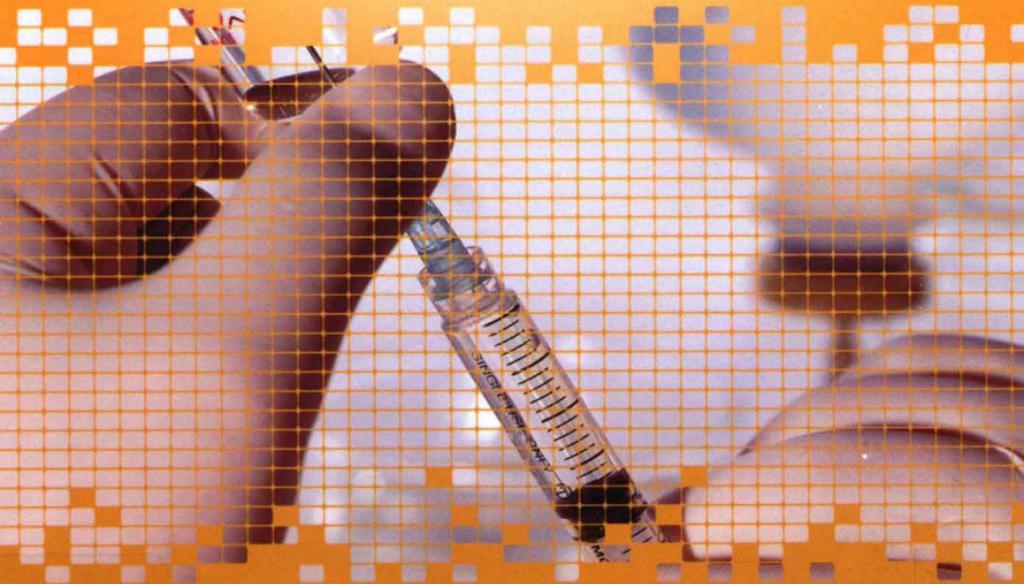


循证临床药物配伍

Evidence-based Clinical Drug Compatibility

主编 刘治军 宁 颖

主审 金有豫 翟所迪 胡 欣



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

循证临床药物配伍

Evidence - based Clinical Drug Compatibility

主编

刘治军 (卫生部北京医院 博士)

宁 颖 (江苏省淮安市妇幼保健院 硕士)

主审

金有豫 (首都医科大学 教授)

翟所迪 (北京大学第三医院 教授 博导)

胡 欣 (卫生部北京医院 教授 博导)

编者 (以姓氏笔画为序)

白慧东 (新疆维吾尔自治区人民医院)

宁 颖 (江苏省淮安市妇幼保健院)

刘 瑶 (卫生部北京医院)

刘治军 (卫生部北京医院)

陈 頤 (卫生部北京医院)

果茵茵 (兰州大学第二医院)

梁 磊 (广州军区广州总医院)

程 晟 (首都医科大学附属北京友谊医院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

循证临床药物配伍/刘治军,宁颖主编.—北京:人民卫生出版社,2013.8

ISBN 978-7-117-16961-5

I. ①循… II. ①刘… ②宁… III. ①中药配伍-研究
IV. ①R289.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 105064 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

循证临床药物配伍

主 编: 刘治军 宁 颖

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市文林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 30.5 插页: 2
字 数: 791 千字

版 次: 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16961-5/R · 16962

定 价: 72.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介

刘治军 男,清华大学北京协和医学院药理学博士,副主任药师,卫生部北京医院临床药师,卫生部临床药师培训试点基地带教药师。首届阿斯利康中国医院药学奖-青年药师优秀奖获奖者(全国十佳);中国药理学会补益药药理专业委员会常务委员;中国非处方药物协会自我药疗教育专业委员会副主任委员;北京药理学会抗感染药理专业委员会委员;北京药理学会神经精神药理专业委员会委员。《神经药理学报》、《临床药物治疗》杂志和《药品评价》杂志编委。主编《简明药品汉英注音词典》(化学工业出版社,2008)和《药物相互作用基础与临床》(人民卫生出版社,2009)。2012年1~7月获中国药学会资助,成为首批赴美国伊利诺伊州大学芝加哥分校(UIC)接受6个月临床药师工作培训的优秀青年临床药师。



宁 颖 女,中南大学药学院药学硕士,主管药师,江苏省药学会理事,江苏省感染药学专业委员会委员,江苏省药物基因组专业委员会委员,淮安市医院药学专业委员会副主委,淮安市临床药学学科带头人。现任淮安市妇幼保健院药事科主任,主要研究方向为药物基因组学和临床药学。

近年来主持和承担国家级、省级和市级科研课题 8 项,参加编写《新编药物速用速查手册》(军医科技电子出版社)。发表论著和综述 10 篇,其中 SCI 收录 1 篇,核心期刊论文 7 篇。2011 年度江苏省优秀药师和 2012 年度江苏省十佳优秀药师(第二届)。



前 言

继 2009 年 11 月在人民卫生出版社出版了《药物相互作用基础与临床》后,一直想以相同的思路,编著一本关于“配伍相容性”方面的书,一方面是因为目前许多医学和药学工作者往往把药物相互作用和配伍禁忌混为一谈;另一方面是因为随着静脉输液集中配置(PIVAS)工作的广泛开展,对于注射剂的配伍方面知识的需求日益迫切。因此,编写出一本基于已有体内、体外实验研究证据的配伍相容性数据查询手册成为我们第一个想要完成的任务。

《循证临床药物配伍》的“临床证据”资料来源于三大部分:①中文 CNKI 收录的所有关于药物配伍相容性的实验研究(截止到 2011 年初);②英文 Pub Med 数据库收录的全部配伍相容性的实验研究(截止到 2012 年 3 月);③药品说明书中关于配伍相容性方面的资料。我们对上述 3 方面的文献资料进行汇总,形成简明扼要的固定格式,供医务工作者参考。每个“药物配伍”单元包括如下 3 部分内容:

- 临床证据
- 临床建议
- 参考文献

其中“临床建议”包括三种情况:①可以配伍,即物理相容性和化学稳定性的研究结果显示,在某种实验条件下两种药物在输液通路中混合无配伍禁忌;②谨慎配伍,研究只显示没有物理方面的配伍禁忌,但是缺乏化学稳定性的研究结果;或

者混合物在低浓度无配伍禁忌,而高浓度混合后存在配伍禁忌;或者混合物在数小时内无配伍禁忌,长期存储存在配伍禁忌;③配伍禁忌,即研究显示存在物理不相容性和(或)化学不稳定性。

本书使用中应该注意以下问题:

1)由于配伍相容性与药物本身特性(酸根、盐基、添加剂)、溶媒、溶液浓度、混合时间、混合温度等因素密切相关,因此本书中强调“具体的药品”在“特定条件下”混合配伍是否具有物理相容性和化学稳定性。但是,本书为便于读者查询,在正文标题处的药名和索引中采用无酸根、盐基的通用名,不具体指明某种药物的何种剂型,如盐酸左氧氟沙星注射液、甲磺酸左氧氟沙星注射液和左氧氟沙星注射液,在正文标题处的药名中仅仅显示为“左氧氟沙星”,但是读者可以在正文内容中得知是什么具体药品。同理,肝素钙和肝素钠也按相同的原则处理。

2)对于中药复方注射剂,为严谨起见,表明了制剂类型,如“复方丹参注射液”,在正文标题处的药名中不标示为“复方丹参”,因为这不是一个标准意义的通用名。

3)因为混合配伍相容性的研究主要涉及注射液、雾化吸入溶液、滴眼液、滴鼻液等液体分散系,不包含固体制剂,为简练文字内容,有时故意省略“输注溶液”或“注射液”,如“灯盏花素40mg加入到果糖溶液中”类似描述。

4)某些中药品种因为没有通用的英文名称,暂且用汉语拼音替代其英文名称,如“复方丹参注射剂”翻译为“compound danshen injection”。

本书力求全面,但是也要照顾到中国目前的临床用药品种和习惯,所以会对目前中国不再应用的品种予以舍弃,但是增加了全部的新药的配伍相容性资料。全书收录近1800组药物配伍信息。

编者力求尊重原文,准确表述实验的设计、结果和引申的结论,但是限于个人的能力和学识水平,难免存在疏漏或者错误,

希望细心负责的读者予以批评指正,以受益更多的医务工作者。
希望把您的批评或建议发送至主编的电子信箱:liuzhijun1973
@163.com。

本书的审校、编辑、出版等事宜得到了金有豫等诸多药学前
辈的关心、支持和协助,在此表示最诚挚的谢意!

刘治军 宁 颖
2013年5月于北京

目 录

概论	/ 1
一、配伍禁忌的概念	/ 1
二、配伍禁忌发生机制	/ 2
三、影响配伍禁忌的因素	/ 2
四、配伍禁忌的表现	/ 7
五、配伍禁忌的分类	/ 8
六、配伍禁忌与药物相互作用的区别与联系	/ 10
七、配伍禁忌的发生率	/ 11
循证临床药物配伍的临床证据和临床建议	/ 17
中文索引	/ 809
英文索引	/ 884

概 论

一、配伍禁忌的概念

配伍禁忌(incompatibility)是指两种或两种以上的药物在体外混合时产生的不期望发生的物理和化学方面的反应,这些反应能够影响治疗的安全性和有效性。存在配伍禁忌的药物既可以是注射剂,也可以是外用的滴眼剂、溶液剂、雾化吸入剂或乳膏等可以混合的分散相。因此,配伍禁忌可以存在注射剂之间,也可以存在于乳膏、雾化吸入溶液混合过程中。

特定材质的(硅胶、PVC、玻璃等)容器或输注容器可能吸附某些药物,有文献也建议列在配伍禁忌中,这些就不属于药物-药物的配伍禁忌,而是药物-容器的配伍禁忌。

一般来说,有三种可能导致输液中产生配伍禁忌的混合方式:Y型输液通路(Y-site injection)、静脉输液袋(瓶)混合(mixture at iv bag)和预混注射器(mixture at syringe)。在Y型输液通路中混合,如果不是原液,则药物浓度相对较低,混合时间短暂,发生配伍禁忌可能性小;静脉输液袋(瓶)中混合,药物的浓度最低,但是混合时间可能从数分钟到几个小时,发生配伍禁忌的可能性相对较低;预混注射器内混合,药物浓度大,存储时间久,如果没有确定的实验研究支持,混合物往往具有配伍禁忌。因此,同样的两种药物在三种混合情况下可能有不同的配伍结果。

配伍禁忌是理论上可以避免的一类药疗差错(medication

error)。

二、配伍禁忌发生机制

当两种分散系混合后,破坏了原有分散系的稳定性,可能发生以下理化方面的变化:

- 氧化还原反应
- pH 值的改变导致不稳定药物的水解反应
- 络合反应
- 形成难溶性盐
- 引入新的离子或者电荷失衡导致原有胶体、乳剂等稳定性的破坏

上述反应的发生都可能导致药物疗效降低,或者出现新的毒性化合物,直接影响药物治疗的有效性和安全性。

三、影响配伍禁忌的因素

影响药物配伍结果的因素有多种,最常见的包括如下几种:

1. 温度 一般来说,温度过低或者过高都会影响药物的稳定性。对于不稳定的分散系,降低温度可能导致析出结晶或者乳剂破乳等,而温度升高也能加快药物理化性质的变化。临床配伍相容性研究所关注的温度主要是冷藏温度(4℃)、室温(23℃)和体温(37℃)。冰箱冷藏主要是为了暂时储存配制好的溶液,室温主要为考察混合后的溶液在输注过程中是否发生配伍禁忌,而考察体温的情况比较少见,主要是用于植入手内的泵系统(镇痛泵、胰岛素泵等)中的药物混合的稳定性。

2. 浓度 混合药物的浓度是影响配伍稳定性的重要因素。一般来说,浓度越低稳定性越好。对多种药物来说,在低浓度时混合可能具有很好的物理相容性,而浓度升高则往往表现为物理方面的不相容性,如出现浑浊、分层甚至沉淀。例如盐酸吗啡和酮咯酸、氨曲南和万古霉素、利多卡因和丙泊酚、盐酸美沙酮和酮咯酸彼此之间的配伍结果与药物浓度密切相关。还有一个

比较典型的情形：两种药物原液混合后立即出现沉淀等配伍禁忌，而用其他溶媒稀释沉淀混合物后沉淀重新溶解。

盐酸吗啡+酮咯酸和乳酸氟哌啶醇 Destro 等^[1] 在已经证明无配伍禁忌的盐酸吗啡(<4.70mg/ml)和酮咯酸(<1.76mg/ml)的0.9%氯化钠注射液中，加入乳酸氟哌啶醇，考察其在25℃混合48小时的物理相容性。结果发现，盐酸吗啡、酮咯酸和低浓度的乳酸氟哌啶醇(0.12mg/ml)混合后具有物理相容性，但是与较高浓度的乳酸氟哌啶醇(0.23mg/ml)混合后出现乳白色浑浊，提示存在配伍禁忌。

氨曲南和万古霉素 Trissel 等^[2] 考察了氨曲南(4mg/ml和40mg/ml)和盐酸万古霉素(1mg/ml和10mg/ml)按临床最低和最高浓度在5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液中混合的物理相容性和化学稳定性。混合物在4℃、23℃和32℃下混合31天，在荧光灯和廷德尔光(Tyndall beam)下观察混合物外观变化，测定浊度和微粒大小、含量，HPLC法测定药物浓度。结果发现，混合物起始时是澄清的，但是高浓度的混合物(氨曲南40mg/ml和万古霉素10mg/ml)随后出现了明显的微晶体沉淀，并在24小时内出现浑浊和沉淀。HPLC法测定显示，氨曲南(4mg/ml)和万古霉素(1mg/ml)在5%葡萄糖注射液中于32℃、23℃和4℃下可以分别稳定7天、14天和31天，氨曲南(4mg/ml)和万古霉素(1mg/ml)在0.9%氯化钠溶液中于32℃、23℃和4℃下可以分别稳定7天、31天和31天；而高浓度的混合物(氨曲南40mg/ml和万古霉素10mg/ml)在0.9%氯化钠溶液中于32℃、23℃和4℃下可以分别稳定3天、3天和14天。

利多卡因与丙泊酚 Masaki 等^[3] 考察了丙泊酚和利多卡因混合后的理化稳定性。将利多卡因5mg、10mg、20mg和40mg分别溶于20ml1%的丙泊酚中，24小时后应用气相色谱法测定丙泊酚的浓度，用扫描电镜在随机视野中测定最大微粒。结果发现，40mg和20mg的利多卡因溶于丙泊酚后，分别在3

小时和 24 小时后出现了肉眼可见的无色分层,但是 5mg 和 10mg 的利多卡因没有发现分层。与 40mg 利多卡因混合后,丙泊酚的浓度出现线性下降,特别是在混合后 4~24 小时内降低显著,而且在 30 分钟后出现了 $\geq 5\mu\text{m}$ 微粒的乳剂;与基线水平相比,与 5mg、10mg 和 20mg 的利多卡因混合没有导致丙泊酚浓度降低。这种高浓度的混合配伍随着时间的延长可出现理化不稳定性,增加导致肺栓塞的风险,临床应该避免配伍。Lilley 等^[4]也考察了丙泊酚乳剂中加入不同浓度的利多卡因后的稳定性。结果发现,在 200mg(20ml)的丙泊酚乳剂中加入 20mg 利多卡因不会导致临床意义的配伍禁忌,但是如果加入的利多卡因量大于 20mg 则可能存在配伍禁忌。

盐酸美沙酮和酮咯酸 Destro 等^[5]考察了盐酸美沙酮(浓度 $<2.94\text{mg/ml}$)和酮咯酸(浓度 $<5.29\text{mg/ml}$)在 0.9% 氯化钠注射剂中于 25°C 混合 48 小时的物理相容性。观察混合物浊度、沉淀、气体产生和颜色变化,测定 pH 变化。结果发现,盐酸美沙酮和酮咯酸混合后立即出现了白色沉淀,但是加入 0.9% 的氯化钠注射液后沉淀溶解,成为澄清无色溶液,并能稳定 48 小时,pH 没有显著变化。这种情况下,由于无法确认沉淀形成是发生了单纯的溶解度的改变,还是化学变化形成新的沉淀物质,所以这种沉淀后再溶解的过程一般视为配伍禁忌。

因此,对于临床来说,研究药物配伍时的浓度,一般选择临床常用的最低浓度和最高浓度,脱离临床意义的低浓度和高浓度虽然提示为可以配伍或者配伍禁忌,但是对于临床来说意义不大。从这种意义上来说,配伍禁忌也一定要强调是否有临床意义。

3. 溶媒 溶媒对于药物配伍至关重要。与不同的溶媒混合可以导致完全不同的结果,特别是对于某些稳定性差的脂质体制剂,一旦与离子型的溶媒混合可以直接导致破乳。

抗胸腺细胞球蛋白和氯化钠注射液、葡萄糖注射液 Trissel 等^[6]考察了抗胸腺细胞球蛋白(终浓度 0.2mg/ml 和

0.3mg/ml)经Y型输液通路与肝素钠(2U/ml)按体积比1:1分别于0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中混合的物理相容性。混合物在室温(23℃)下混合4小时,观察混合物的外观变化,测定浊度变化,测定微粒大小和数量。结果发现,肝素钠与2种浓度的抗胸腺细胞球蛋白在5%葡萄糖注射剂中混合后,立即出现了白色浑浊(浊度增加25~30NTU)和沉淀,而在0.9%的氯化钠中具有物理相容性。

头孢托罗酯与埃索美拉唑钠 Chan等^[7]考察了头孢托罗酯与埃索美拉唑钠在不同溶媒中配伍的相容性。头孢托罗酯用无菌注射用水溶解为2.67mg/ml(头孢托罗为2mg/ml),加入到5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液和乳酸林格液中,分别取5ml的头孢托罗酯和5ml的埃索美拉唑钠(0.4mg/ml)混合,测定室温条件下混合4小时后配伍相容性(外观、浊度、微粒大小和数量)。结果发现,头孢托罗酯与埃索美拉唑钠在5%葡萄糖溶液和0.9%氯化钠溶液中混合具有相容性;但是在乳酸林格液中混合后出现浊度增加和镜下微粒,提示头孢托罗酯和埃索美拉唑钠在不同的溶剂中混合具有不同的后果。与此类似的还有头孢托罗酯与阿昔洛韦钠,两者在5%葡萄糖注射液中和0.9%氯化钠注射液中具有很好的相容性,但在乳酸林格液中混合则出现镜下微粒。

4. 混合时间 一般来说,随着混合时间延长,越容易出现配伍禁忌。除个别药物在混合瞬间即出现物理方面的不相容性外,其他的配伍禁忌,包括化学稳定性,与混合时间密切相关。但是对于临床来说,输液时间一般为30分钟到2小时,对配伍禁忌的研究也多局限在数小时内,超过2小时的研究更多是针对于混合配伍后暂存的溶液,或者于混合后长期保存的溶液。

盐酸吗啡与地塞米松磷酸钠 Vermeire等^[8]考察了盐酸吗啡(10mg/ml和50mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.83mg/ml、1.67mg/ml和3.33mg/ml)混合的稳定性。将盐酸吗啡注射液(50mg/ml)加入到地塞米松磷酸钠溶液中,在22℃下避光混合

28天,观察外观变化,测定溶液pH和渗透压变化,用HPLC法测定药物浓度变化。结果发现,地塞米松磷酸钠和盐酸吗啡按体积比10:10、5:10、1:10混合后具有物理相容性,渗透压没有明显变化,但是混合物pH在存储过程中显著降低(降至3.5~6.5)。HPLC法测定药物的浓度也显示地塞米松磷酸钠药物降解>10%。如果脱离临床的需求,而盲目延长研究时间,耗费财力物力但是没有实用价值,比如Trissel等^[2]考察了氨曲南(4mg/ml和40mg/ml)和盐酸万古霉素(1mg/ml和10mg/ml)的配伍稳定性,考察时间为31天。这种长时间的配伍研究没有太多的临床意义,只要考察24小时内是否稳定就足够临床做出决策了。

5. 制剂辅料 对于某些药物配伍来说,其制剂辅料是导致产生配伍禁忌的主要因素。中药注射剂本身就是一个极不稳定的分散体系,为了保证其稳定性而添加了大量的助溶剂或增溶剂,与其他药物混合容易破坏这个脆弱的稳定性而导致配伍禁忌。

Fournier等^[9]考察了氟尿嘧啶与顺铂在输液容器或管路中混合后对顺铂理化性质和药理活性的影响。用HPLC法测定顺铂的含量。结果发现,当氟尿嘧啶和顺铂混合3.5小时后,顺铂的含量降低75%。研究发现,顺铂含量的降低不是与氟尿嘧啶发生反应,而是与氟尿嘧啶制剂中的辅料-氨丁三醇反应导致。氨丁三醇也可完全抑制顺铂、人血清白蛋白与鼠源的P388白血病细胞的结合。当顺铂与不含氨丁三醇的氟尿嘧啶混合后,仍可对白血病小鼠产生细胞毒性,提示含有氨丁三醇的氟尿嘧啶制剂与顺铂混合存在配伍禁忌。Nemec等^[10]考察了丙泊酚乳剂(1%和2%)与尼莫地平混合配伍情况。通过显微镜测定混合当时和20小时后>10μm的油滴数量。结果发现,尼莫地平注射液与丙泊酚脂肪乳剂混合后出现油滴融合,最后出现明显的油层相分离。进一步研究发现,尼莫地平注射剂中的聚乙二醇是导致配伍禁忌的重要成分。

6. 其他因素 理论上讲,配伍结果主要取决于化合物的稳定性。其他影响配伍稳定性的因素还包括光照和不同药物的制剂特性等。Trissel 等^[11]考察了得普利麻(丙泊酚, pH7.0~8.5)和普通丙泊酚不同注射乳剂(pH在4.5~6.5)与万古霉素配伍的相容性。万古霉素用5%的葡萄糖注射液稀释至10mg/ml,然后与等体积的得普利麻(1%)或普通丙泊酚乳剂(1%)在Y型管路中混合,在室温下观察4小时。结果发现,得普利麻与万古霉素室温混合30天仍然保持稳定;而万古霉素能导致普通丙泊酚乳剂破乳,最大破坏程度出现在室温12~14小时。提示实验条件下,得普利麻和万古霉素配伍不存在物理方面的禁忌,但万古霉素与普通丙泊酚乳剂混合存在配伍禁忌。

四、配伍禁忌的表现

一般来说,配伍相容性包括物理方面的相容性(physical compatibility)和化学方面的稳定性(chemical stability)两个方面,只要有一个方面存在不相容性或不稳定性,则可以确定两种药物存在配伍禁忌。

1. 物理方面的相容性 即混合后分散系的外观变化,包括:

- 颜色变化:出现新的颜色,或者原有颜色消失
- 浑浊:浊度增加,不符合药典规定的药用微粒标准,如微粒大小和数量
- 沉淀:混合后出现各种形态的沉淀,如絮状、块状、微粒状等
- 气体产生:药物混合后释放出气体
- 渗透压变化:渗透压的变化也会影响静脉治疗的安全性
- 破乳与分层:脂质体或者静脉乳剂混合后发生破乳或者导致油水相分离
- 吸附:一般指药物可被特定容器材质吸附,不是传统意义上的药物-药物配伍禁忌

2. 化学方面的稳定性 主要是指混合后分散系发生的不可见的潜在的变化,包括:

- pH 变化(变化值>起始值的 10%)

● 药物含量变化或新化合物的产生(一般用 HPLC 法测定含量变化,含量的变化意味着发生了化合物的降解或者产生了新的化合物。可以用 HPLC 法、红外光谱法或质谱法显示新物质峰)

必须指出,物理相容性并不是指是否发生物理变化,而是特指混合后分散系的外观变化,氧化还原反应导致的颜色变化或气体的产生、形成不溶性盐导致的浑浊或沉淀等都属于化学变化。化学稳定性主要涉及药物因水解或者氧化还原反应而浓度降低,或者同时产生新的化合物,也包括间接的化学反应:如一种药物使另一种药物的分散系 pH 发生变化(酸化或碱化),导致另一种药物发生水解反应。两种分散系混合后发生的真正属于物理变化的包括:溶剂极性改变、盐析、破乳和吸附。混合分散系的渗透压变化往往与盐析导致胶体破坏有关,影响了药物原有的渗透压。

一般来说,混合配伍的临床观察和实验室研究的结局包括三种情况:①可以配伍,即物理相容性和化学稳定性的研究结果显示,在某种实验条件下两种药物在输液通路中混合无配伍禁忌;②谨慎配伍,研究只显示没有物理方面的配伍禁忌,但是缺乏化学稳定性的研究结果;或者混合物在低浓度无配伍禁忌,而高浓度混合后存在配伍禁忌;或者混合物在数小时内无配伍禁忌,长期存储存在配伍禁忌;③配伍禁忌,即研究显示存在物理不相容性和(或)化学不稳定性。

五、配伍禁忌的分类

1. 注射用药物的配伍禁忌 这是临床最常见和普遍的配伍禁忌,比如青霉素类药物与氨基糖苷类药物在同一容器中混合输注就存在配伍禁忌。