

5-羟色胺3受体拮抗药与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进展[△]

何光照^{1,2*}, 曾凡³, 张凤玲³, 雷凯², 张程亮^{2#}(1.常州市肿瘤医院药剂科, 江苏常州 213032; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030; 3.华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心, 武汉 430030)

中图分类号 R975[△].4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2875-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.45

摘要 目的:了解5-羟色胺3受体拮抗药(5-HT₃RA)与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进展,为临床安全配伍提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进行归纳和总结。结果与结论:盐酸格拉司琼、盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠配伍,在临床常规条件下配伍相容;盐酸昂丹司琼、甲磺酸多拉司琼与地塞米松磷酸钠配伍,在特定条件下配伍相容;盐酸托烷司琼、盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性不确定;盐酸阿扎司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性未知。当前研究未能涵盖所有临床实际情况,有待开展更多5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠的配伍相容性研究。

关键词 5-羟色胺3受体拮抗药;地塞米松磷酸钠;配伍相容性

恶心和呕吐是临床常见的不良反应。5-羟色胺3受体(5-hydroxytryptamine type-3-receptor, 5-HT₃R)拮抗药(5-HT₃RA)是一类强效止吐药,通过选择性拮抗外周神经及中枢神经系统5-HT₃R发挥止吐作用,具有止吐效果好、安全性高等优点^[1-3]。临床常用的5-HT₃RA有盐酸格拉司琼、盐酸昂丹司琼和盐酸帕洛诺司琼等。糖皮质激素如地塞米松磷酸钠通过增强5-HT₃RA对5-HT₃R的敏感性,起协同止吐作用^[1,4-5]。如果5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容,可明显优化临床给药工作,减少输液配置和给药差错率,提高患者用药依从性;若配伍不相容,则可致不可预测的医疗风险^[6]。目前,国内多数医院已建立静脉药物配置中心(PIVAS),药物从配制到使用有一定的时间间隔,这就要求配制后药液具有稳定性,才能满足临床安全用药需求^[7]。因此,5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究对其临床合理使用具有重要意义。笔者查阅近年来国内外相关文献,对5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性的研究进行归纳和总结,旨在为临床安全配伍提供参考。

1 配伍方式

Y-site、Admixture和Syringe 3种配伍方式反映了输液药品在不同装置中配伍的相容性。Y-site是用于Y型输液管的给药方式,反映两药先后序贯使用或同时使用时在输液管内混合的相容性。两药进入一条静脉输液管的过程中,两药有相对较短的接触过程,如果两药无配伍禁忌,则为Y-site相容^[6]。Admixture指≥1种药物分别稀释于稀释液后,在输液袋/瓶中贮存的相容性^[6]。Syringe指以注射器抽吸≥2种药品(不稀释或仅以少量稀释液稀释),在注射器中贮存的相容性^[6]。3种配伍相容性的根本区别在于所用贮存容器、药液浓度以及是否有其他稀释液。

2 5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠一般在0.9%氯化钠注射液(NS)或5%葡萄糖注射液(GS)中稀释,采用Y-site、Admixture

△ 基金项目:常州市肿瘤医院院级科技项目(No.SY2015015)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学与药动学。电话:0519-69807005。E-mail:shmily_hgzhaoh@hotmail.com

通信作者:副主任药师,博士研究生。研究方向:临床药学与药动学。电话:027-83663643。E-mail:ph3719@aliyun.com

和Syringe 3种方式进行考察。配伍后的贮存温度为室温,时间为3 h~32 d,光照条件为不避光、避光或荧光照射等。Y-site研究均采用玻璃管模拟Y型输液管给药,Syringe研究均采用聚丙烯注射器,而Admixture采用聚氯乙烯(PVC)或非PVC塑料袋或玻璃瓶。所有的研究均考察了物理相容性,具体方法为≥2种药品配伍,肉眼观察是否有混浊、沉淀、颗粒和气体生成,部分研究采用显微镜观察微粒形成,或采用微粒检测仪检测浊度和微粒。多数研究考察了化学相容性,采用高效液相色谱(HPLC)法检测药液浓度随时间的变化。

2.1 盐酸格拉司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

盐酸格拉司琼注射液(规格:3 ml:3 mg)推荐剂量为3 mg/次,加20~50 ml 5%GS或NS稀释后使用。按此用法计算盐酸格拉司琼常用质量浓度为0.06~0.15 mg/ml,地塞米松磷酸钠(4~20 mg)与盐酸格拉司琼配伍后常用质量浓度为0.08~1.00 mg/ml。盐酸格拉司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究见表1。由表1可见,盐酸格拉司琼与地塞米松磷酸钠相容性研究在Y-site、Admixture和Syringe 3种配伍方式下均显示相容,未见配伍不相容的文献报道。因此,临床常规条件下盐酸格拉司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容。

表1 盐酸格拉司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究

| 盐酸格拉司琼, mg/ml | 地塞米松磷酸钠, mg/ml | 存放条件 | 配伍方式 | 物理性 | 化学性 |
|-----------------------------|----------------|------------------|-----------|-----|-----|
| 1.0 ^[8] | 0.24 | 25℃, 4 h, 室内不避光 | Y-Site | 相容 | 稳定 |
| 0.055, 0.051 ^[9] | 0.075, 0.345 | 25℃, 3 d, 室内不避光 | Admixture | 相容 | 稳定 |
| 0.01, 0.04 ^[11] | 0.06, 0.08 | 25℃和4℃, 14 d, 避光 | Admixture | 相容 | 稳定 |
| 0.15 ^[10] | 1.0, 0.2 | 25℃和4℃, 3 d, 避光 | Syringe | 相容 | 稳定 |

2.2 盐酸昂丹司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

盐酸昂丹司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究见表2。

表2 盐酸昂丹司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究

| 盐酸昂丹司琼, mg/ml | 地塞米松磷酸钠, mg/ml | 存放条件 | 配伍方式 | 物理性 | 化学性 |
|--|------------------------|--------------------------|-----------|-----|-----|
| 1.00 ^[12] | 1 | 25℃, 4 h, 室内不避光 | Y-Site | 相容 | 未测 |
| 0.048 ^[13] | 0.02, 0.04 | 25℃, 24 h, 室内不避光 | Admixture | 相容 | 未测 |
| 0.08 ^[14] | 0.1, 0.2 | 25℃, 24 h, 室内不避光 | Admixture | 相容 | 稳定 |
| 0.44 ^[15] | 0.28 | 25℃, 4 h, 避光 | Admixture | 相容 | 稳定 |
| 0.17, 0.25, 0.33, 0.50, 0.67, 1.07 ^[16] | 0.25, 0.33, 0.67, 1.00 | 4℃, 30 d; 之后25℃, 2 d, 避光 | Syringe | 不确定 | 不确定 |

盐酸昂丹司琼注射液(规格:2 ml:4 mg,4 ml:8 mg)推荐剂量为4~32 mg/次,或加50~100 ml 5%GS或NS稀释后使用。按此用法计算盐酸昂丹司琼常用质量浓度范围为0.04~2.00 mg/ml。盐酸昂丹司琼(0.08 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.1 mg/ml或0.2 mg/ml)在5%GS或NS的非PVC输液袋中存放24 h配伍相容^[14]。盐酸昂丹司琼(0.44 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.28 mg/ml)同时与劳拉西泮在5%GS中配伍未见明显微粒,在NS中配伍肉眼可见明显微粒,但两药均呈现良好的化学稳定性^[15]。Hagan RL等^[8]的研究将盐酸昂丹司琼(1.07 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.67 mg/ml)配伍时,在室温下于注射器中存放3 d后有絮状沉淀,盐酸昂丹司琼与地塞米松磷酸钠均降解约25%,未见配伍后存放≤3 d的稳定性数据。韩清等^[16]的研究将盐酸昂丹司琼(2.0 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(5.0 mg/ml)配伍时,混合立即出现白色絮状物。纪春青^[17]的研究提示,2 ml盐酸昂丹司琼与250 ml NS混合后,缓慢滴入地塞米松磷酸钠中,出现白色絮状物。因此,将推荐剂量的盐酸昂丹司琼与地塞米松磷酸钠稀释至50~100 ml后配伍相容,未经稀释的盐酸昂丹司琼(如2.0 mg/ml)与未经稀释的地塞米松磷酸钠(如5.0 mg/ml)配伍不相容。

2.3 盐酸托烷司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

盐酸托烷司琼注射液(规格:5 ml:5 mg)推荐剂量为5 mg/次,加100 ml 5%GS或NS稀释后使用。按此用法计算盐酸托烷司琼推荐质量浓度为0.05 mg/ml。盐酸托烷司琼(0.043 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.1 mg/ml)配伍后,在室温下不避光存放24 h物理性相容,但未提示化学性相容^[18]。吴胜林等^[19]的研究将盐酸托烷司琼(0.5 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(1.0 mg/ml)配伍后,6 h内稳定,该文献所用的盐酸托烷司琼的质量浓度与临床推荐的并不一致,且未提及贮存容器。盐酸托烷司琼与地塞米松磷酸钠未经任何稀释直接配伍会立即出现肉眼可见浑浊^[20]。因此,临床推荐剂量的盐酸托烷司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性不确定,未经稀释的盐酸托烷司琼(如1.0 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(如5.0 mg/ml)配伍不相容。

2.4 盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究见表3。盐酸帕洛诺司琼注射液(规格:5 ml:0.25 mg)推荐剂量为0.25 mg/次,iv,其药品说明书中未提及稀释后静脉滴注的用法,临床常将盐酸帕洛诺司琼稀释至50~100 ml,ivgtt。经计算,盐酸帕洛诺司琼推荐质量浓度为0.002 5~0.050 0 mg/ml。Trissel LA等^[21]研究将盐酸帕洛诺司琼(0.005 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.2 mg/ml或0.4 mg/ml)配伍,盐酸帕洛诺司琼(0.002 2 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.1 mg/ml)配伍,均物理性相容,并化学性相容。暂未见盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠配伍不相容的文献报道。因此,临床常规条件下盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容。

表3 盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性研究

| 盐酸帕洛诺司琼, mg/ml | 地塞米松磷酸钠, mg/ml | 存放条件 | 配伍方式 | 物理性 | 化学性 |
|------------------------|----------------|-----------------------------|-----------|-----|-----|
| 0.005 ^[21] | 0.2或0.4 | 25℃,48 h,室内不避光;4℃,14 d,避光 | Admixture | 相容 | 稳定 |
| 0.002 2 ^[8] | 0.1 | 25℃,24 h,室内不避光 | Admixture | 相容 | 未测 |
| 0.025 ^[21] | 0.33 | 25℃,24 h,室内不避光;之后4℃,14 d,避光 | Syringe | 相容 | 稳定 |

2.5 甲磺酸多拉司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性

甲磺酸多拉司琼注射液(规格:5 ml:12.5 mg)推荐剂量为100 mg/次,以5%GS或NS稀释至50 ml,ivgtt。经计算,甲磺

酸多拉司琼质量浓度为2.0 mg/ml,地塞米松磷酸钠(4~20 mg)与甲磺酸多拉司琼配伍后质量浓度为0.04~0.20 mg/ml。甲磺酸多拉司琼(1.0 mg/ml或2.0 mg/ml)与地塞米松磷酸钠(0.1 mg/ml)配伍时,超过3 h未见沉淀和变色;地塞米松磷酸钠(0.2 mg/ml)配伍时,3 h内未见沉淀和变色,超过3 h出现沉淀,但沉淀出现后检测,其化学稳定性良好^[22]。甲磺酸多拉司琼的相容性呈现高度pH依赖性,沉淀的变化依赖于药物浓度和溶液pH^[23]。甲磺酸多拉司琼1.0 mg/ml与地塞米松磷酸钠100 μg/ml或200 μg/ml在NS或5%GS中配伍,于25℃室内不避光条件下物理性相容,24 h内化学稳定性良好^[23]。该研究仅考察了临床常见的室内、室温、不避光的情况,未考察季节变化对配伍的影响;配伍为甲磺酸多拉司琼推荐剂量稀释至100 ml,与药品说明书推荐的50 ml不一致。临床推荐剂量的甲磺酸多拉司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性不确定。

2.6 盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

张因^[24]的研究是目前可检索到的盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠配伍的唯一文献报道,其结果提示盐酸雷莫司琼6.0 μg/ml与地塞米松磷酸钠100 μg/ml在NS中配伍,于4℃、25℃、避光和不避光条件,或者37℃避光条件下均物理性相容,盐酸雷莫司琼含量在24 h内稳定,在37℃室内不避光存放24 h显示不稳定;但该研究未对地塞米松磷酸钠的含量进行检测,故不能判断地塞米松磷酸钠在相应贮存条件下是否稳定。故认为盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性不确定。

2.7 盐酸阿扎司琼与地塞米松磷酸钠的配伍相容性

暂未检索到任何盐酸阿扎司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性的文献报道。

3 5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性的结果分析

5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性汇总见表4。由表4可见,盐酸格拉司琼、盐酸帕洛诺司琼与地塞米松磷酸钠在临床常规条件下配伍相容;盐酸昂丹司琼、甲磺酸多拉司琼与地塞米松磷酸钠在特定条件下配伍相容;盐酸托烷司琼、盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性不确定;盐酸阿扎司琼与地塞米松磷酸钠配伍相容性未知。

表4 5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠配伍相容性汇总

| 药品名称 | Y-site | Admixture | Syringe |
|---------|--------|-----------|---------|
| 盐酸格拉司琼 | 相容 | 相容 | 相容 |
| 盐酸昂丹司琼 | 相容 | 部分相容 | 部分相容 |
| 盐酸托烷司琼 | 未测 | 不确定 | 易变化 |
| 盐酸帕洛诺司琼 | 未测 | 相容 | 相容 |
| 甲磺酸多拉司琼 | 不确定 | 部分相容 | 部分相容 |
| 盐酸雷莫司琼 | 未测 | 不确定 | 未测 |
| 盐酸阿扎司琼 | 未测 | 未测 | 未测 |

注:“部分相容”为≥1篇文献提及物理或/和化学性质不相容;“未测”为暂无文献提及;“不确定”为有文献提及,但无法提供准确参考意见

导致5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠的配伍相容性结果“不确定”的原因可能为药品浓度、溶液pH、贮存容器材质和研究方法的局限性。如盐酸昂丹司琼配伍地塞米松磷酸钠时,溶液质量浓度过高或贮存容器材质(非PVC)的吸附作用均影响其配伍相容性^[8]。又如,甲磺酸多拉司琼配伍地塞米松磷酸钠时,溶液质量浓度差异导致其pH差异,影响其配伍相容性^[21]。再如,盐酸托烷司琼和盐酸雷莫司琼配伍地塞米松磷酸钠相容性不确定为研究方法的局限性所致。

各5-HT₃RA与地塞米松磷酸钠的化学结构式见图1。5-HT₃RA为盐酸盐和甲磺酸盐,属于偏酸性的水溶性化合物,

地塞米松磷酸钠为偏碱性的水溶性化合物,两者配伍可能导致溶液的pH值改变,产生不相容的可能。由其配伍相容性研究结果推测,5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠发生化学反应的可能性较小。

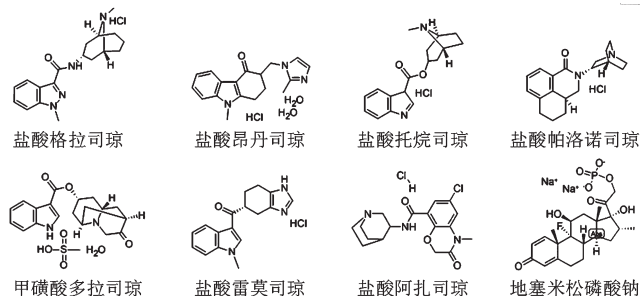


图1 各5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠的化学结构式

4 结语

5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠配伍相容性受溶液质量浓度、存放条件和是否合并配伍其他药物等因素影响。医药人员在参考上述配伍相容性内容时,需注意其配伍方式与配伍后药液的质量浓度,并避免加入第3种药物。建议临床在配制药液过程中,仔细观察是否有混浊、变色等情况,配制好的药液在相容性时间内及时为患者输注。笔者对5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠配伍相容性的总结仅考察了物理相容性和化学稳定性,未考察配置过程中可能引入的微生物污染,临床在配制药液过程中应注意无菌操作。

鉴于笔者选用的较多文献源于国外,相容性考察所用的5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠均非我国制剂,其生产工艺可能存在差异,且未能涵盖所有临床实际情况,故不能完全参照该研究结果直接应用于临床^[6]。5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠不确切的配伍相容性为其临床应用带来困惑,有必要参照国外的配伍相容性研究方法,开展针对5-HT₃RAs与地塞米松磷酸钠的国产制剂的配伍相容性研究,为临床安全配伍提供参考。

参考文献

[1] Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *N Engl J Med*, 2008,358(23):2 482.

[2] Saito M, Aogi K, Sekine I, *et al*. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009,10(2):115.

[3] Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, *et al*. Comparative safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2015,18(13):142.

[4] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis*[EB/OL]. [2015-07-01]. <http://www.nccn.org/professionals>.

[5] Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, *et al*. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting[J]. *Anesth Analg*, 2014,118(1):85.

[6] Longfield V. Compatibility and stability of 5-HT₃ receptor antagonists: a pharmacology review[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2002,29(10):1 469.

[7] 李博乐,郑双,魏淳,等.注射用培美曲塞二钠与0.9%氯化钠注射液及不同pH的5%葡萄糖注射液的配伍稳定性考察[J]. *中国药房*, 2014,25(10):905.

[8] Hagan RL, Mallett MS, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate in infusion bags and syringes for 32 days[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1996,53(12):1 431.

[9] Mayron D, Gennaro AR. Stability and compatibility of granisetron hydrochloride in iv solutions and oral liquids and during simulated Y-site injection with selected drugs [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1996,53(3):294.

[10] Pinguet F, Rouanet P, Martel P, *et al*. Compatibility and stability of granisetron, dexamethasone, and methylprednisolone in injectable solutions[J]. *J Pharm Sci*, 1995,84(2):267.

[11] Chin A, Suk Y, Moon K, *et al*. Stability of granisetron hydrochloride with dexamethasone sodium phosphate for 14 days[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1996,53(10):1 174.

[12] Trissel LA, Tramonte SM, Grilley BJ. Visual compatibility of ondansetron hydrochloride with other selected drugs during simulated Y-site injection[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1991,48(5):988.

[13] Beijnen JH, Koks CHW. Visual compatibility of ondansetron and dexamethasone[J]. *DICP*, 1991,25(7/8):869.

[14] 雷凯,何光照,卢明,等.盐酸昂丹司琼注射液与注射用地塞米松磷酸钠的配伍相容性研究[J]. *中国药学杂志*, 2016,51(6):494.

[15] McGuire TR, Narducci WA, Fox JL. Compatibility and stability of ondansetron hydrochloride, dexamethasone, and lorazepam in injectable solutions[J]. *Am J Hosp Pharm*, 1993,50(7):1 410.

[16] 韩清,波罗峰.地塞米松注射液与昂丹司琼注射液存在配伍禁忌[J]. *中国实用护理杂志*, 2011,27(9):33.

[17] 纪春青.地塞米松磷酸钠注射液与盐酸昂丹司琼注射液存在配伍禁忌[J]. *中国药物经济学*, 2012,7(3):274.

[18] Sun S, Schaller J, Placek J, *et al*. Compatibility of intravenous fosaprepitant with intravenous 5-HT₃ antagonists and corticosteroids[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013,72(3):509.

[19] 吴胜林,周洁云,王懿睿,等.盐酸托烷司琼与地塞米松磷酸钠配伍的稳定性[J]. *医药导报*, 2011,30(10):1 367.

[20] 俞霞.盐酸托烷司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液存在配伍禁忌[J]. *当代护士*, 2015,13(2):189.

[21] Trissel LA, Zhang Y. Compatibility and stability of aloxi (palonosetron hydrochloride) admixed with dexamethasone sodium phosphate[J]. *Int J Pharmaceut Compound*, 2004,8(5):398.

[22] Walker SE, Dip SL. Stability and compatibility of combinations of dolasetron and dexamethasone[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2002,55(1):27.

[23] 何光照,雷凯,张程亮,等.甲磺酸多拉司琼与地塞米松磷酸钠在两种输液中的配伍稳定性考察[J]. *药学与临床研究*, 2016,24(2):128.

[24] 张因.盐酸雷莫司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液配伍稳定性考察[J]. *中国药房*, 2014,25(2):146.

[25] 史长城,朱慧,李亚芳.临床常用药物与果糖注射液配伍稳定性的文献分析[J]. *中国药房*, 2015,26(5):718.

(收稿日期:2015-09-24 修回日期:2016-05-16)
(编辑:陶婷婷)