

临床常用药物与果糖注射液配伍稳定性的文献分析

史长城*, 朱 慧, 李亚芳#(杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006)

中图分类号 R969.2;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0718-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.51

摘要 目的:为临床药师医嘱审核及果糖注射液的合理使用提供参考。方法:回顾近十年报道的有关果糖注射液与临床常用药物配伍稳定性的文献,获取果糖注射液与不同药物配伍后的外观、pH、微粒数和含量变化等相关信息。结果:果糖注射液与许多抗菌药物、中药注射剂、化疗药物等配伍后其外观、pH、微粒数和含量变化不明显,但与萘夫西林、左氧氟沙星、注射用灯盏花素、奥美拉唑等存在配伍禁忌。结论:此次文献回顾为果糖注射液的合理使用提供了理论依据,但果糖注射液与大多数药物的配伍稳定性尚未见报道,有待开展更多药物与果糖注射液配伍稳定性的研究,以供临床参考。

关键词 果糖注射液;配伍;稳定性

果糖是葡萄糖的同分异构体,具有快代谢、不依赖于胰岛素调控等特点,临床上果糖注射液常用于代替葡萄糖注射液作为药物溶剂,适用于糖尿病、肝损害或手术患者。但是,果糖注射液药品说明书中仅记载了该药与氨基己酸、氨苄青霉素、呋喃苯氨酸、硫酸胍苯吡啶、硫喷妥、华法林等不宜配伍,大多数药物也缺少与果糖注射液配伍稳定性的临床资料。因此,本文拟综述临床常用药物与果糖注射液配伍的稳定性,旨在为临床药师医嘱审核及果糖注射液的合理使用提供参考。

1 抗菌药物

1.1 青霉素类

郑水莲等^[1]的研究发现,美洛西林与果糖注射液配伍,在25℃和37℃两个温度条件下,6h内含量变化不大,均在99%以上,配伍液pH值和颜色无明显变化。氟氯西林为半合成青霉素,具有耐酶和耐酸的特点。谢兵等^[2]考察氟氯西林与果糖注射液配伍稳定性,结果显示,在30℃条件下,配伍液在6h内外观性状、pH值无明显改变,氟氯西林含量仅下降4.8%。

- for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, doi:10.1186/1475-2840-12-60.
- [20] Fadini GP, Albiero M, Seeger F, et al. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1):313.
- [21] Jellinger PS. Focus on incretin-based therapies: targeting the core defects of type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(1):53.
- [22] Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, et al. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 102(1):8.
- [23] Leibovitz E, Gottlieb S, Goldenberg I, et al. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the acute coronary syndrome Israeli Survey (ACSIS) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, doi:10.1186/1475-2840-12-53.
- [24] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(4):224.
- [25] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Obes*

- Metab*, 2013, 15(2):112.
- [26] Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3):7.
- [27] Kothny W, Shao Q, Groop PH, et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(11):1 032.
- [28] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7):1 604.
- [29] Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):1.
- [30] Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3):516.
- [31] Fiorentino TV, Sesti G. Effects of anti-diabetic therapy on overweight/obesity and dyslipidemia: traditional hypoglycemic agents (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones) versus glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *G Ital Cardiol: Rome*, 2013, 14(12 Suppl):15.

* 硕士。研究方向:临床药学与临床药物评价。E-mail:cpushicc@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:liyafang999@hotmail.com

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-08-07)

(编辑:刘 艺)

谷丽娜等^[8]在临床工作中发现, 蔡夫西林钠与果糖注射液配伍 15 min 后出现白色浑浊, 且随着时间延长浑浊程度加重, 提示蔡夫西林钠与果糖存在配伍禁忌。

1.2 头孢菌素类

近年来, 国内学者对头孢菌素类抗菌药物与果糖注射液配伍稳定性进行了大量研究, 结果显示, 头孢呋辛钠^[4]、头孢曲松钠^[5]、头孢尼西钠^[6]、头孢地嗪钠^[7]等与果糖注射液配伍后, 6 h 后含量分别为 93.5%、98.87%、98.71%、96.5%, 外观及 pH 值均无明显变化。周延安等^[8]采用双波长分光光度法测定头孢米诺钠含量并对其在果糖注射液中的稳定性进行考察。结果显示, 两者配伍在 25 °C、37 °C 条件下 24 h 内含量及 pH 值无明显改变。此外, 头孢拉定与果糖注射液配伍液在 24 h 内可保持较高的稳定性^[9]。

刘超平等^[10]考察头孢匹罗与果糖注射液配伍后外观、pH 值和含量变化。结果表明, 在 12 h 内配伍液颜色、pH 值、澄明度及含量未见明显差异, 但 12 h 后颜色、pH 值及含量变化较大, 提示两者配伍后尽可能在 12 h 内使用。王茹等^[11]发现, 头孢噻吩钠与果糖注射液配伍后 1 h 内稳定, 含量高于 98%, 但其后含量降低速度加快, 因此建议在配伍后 1~2 h 内完成输注。

头孢替安与果糖注射液配伍稳定性的结果报道不一。周蕾等^[12]认为头孢替安与果糖注射液配伍 6 h 内稳定。但庄捷等^[13]的试验结果显示, 两者配伍 6 h 内 pH 值无明显变化, 但在 37 °C 条件下, 2 h 后颜色开始改变, 头孢替安含量降至 94.7%, 不推荐两者配伍。

1.3 其他β-内酰胺类

胡宝荣等^[14]观察氨基曲南与果糖注射液的配伍稳定性, 结果发现室温下配伍液在 6 h 内含量、pH 值、微粒检查均符合要求。

金雪等^[15]考察头孢哌酮钠/舒巴坦钠在果糖注射液中的稳定性。结果显示, 配伍液外观、pH 值均未明显改变, 微粒数符合规定。但温度对药物含量影响较大, 在 20 °C 条件下, 果糖注射液中的头孢哌酮和舒巴坦含量 6 h 内无明显改变, 但在 37 °C 条件下, 头孢哌酮和舒巴坦的含量 4 h 内分别降低 11.84% 和 8.69%, 因此不宜将配伍液置于超过 20 °C 的环境中, 且应 6 h 内使用。

1.4 喹诺酮类

熊建华等^[16]研究不同温度(25、37 °C)、不同光照(避光、自然光)条件下氟罗沙星与果糖注射液的配伍稳定性。结果显示, 两者配伍后 6 h 内, 外观、pH 值以及含量均无明显改变, 提示罗氟沙星在上述条件下可与果糖注射液配伍使用。万正兰等^[17]发现, 甲磺酸帕珠沙星与果糖注射液配伍后, 12 h 内其外观、pH 值及含量均未见明显改变, 提示两者配伍后 12 h 内稳定, 符合临床需要。

江美芳等^[9]发现, 左氧氟沙星与果糖注射液配伍可出现浑浊现象, 配伍 24 h 内左氧氟沙星含量变化超过 10%, 紫外光谱可出现 2 nm 移位, 提示两者存在配伍禁忌。

1.5 其他

李好等^[18]的研究发现, 万古霉素和去甲万古霉素与果糖注射液配伍, 在 25 °C 和 37 °C 条件下放置 7 h 后, 颜色、pH 值及含量均无明显改变, 但在 37 °C 下配置液出现少量气泡, 故以 25 °C 贮存较为适宜。

陈健苗等^[19]考察了 25 °C 条件下更昔洛韦与果糖注射液的配伍稳定性。结果显示, 6 h 内配伍液外观、pH 值基本不变, 6 h 后配伍液中更昔洛韦的含量仅下降 0.58%, 提示更昔洛韦与果糖注射液不存在配伍禁忌。此外, 阿昔洛韦、利巴韦林等抗

病毒药物也被证实与果糖注射液配伍具有较好的稳定性^[9]。

2 中药注射剂

有文献报道注射用益气复脉(冻干)^[20]、异甘草酸镁^[21]、丹参酮 II_A磺酸钠注射液^[22]、注射用红花黄色素^[23]等中药注射剂与果糖注射液不存在配伍禁忌, 配置液在 6~10 h 内外观、pH 值及含量等无明显变化。张彬等^[24]以参附注射液说明书中的配伍稀释剂 5% 葡萄糖注射液作为对照, 考察参附注射液与果糖注射液配伍的稳定性。结果显示, 两者配伍后 8 h 内稳定性良好。

多项研究报道, 注射用灯盏花素与果糖注射液存在配伍禁忌, 两者配伍 1 h 后即出现纤维状物, 2 h 纤维状物部分融合成颗粒, 可见颗粒状乳黄色沉淀^[25-26]。配伍液中灯盏花素含量下降明显, 2 h 下降至 67.49%, 3 h 下降至 29.46%。其可能因为灯盏花素所含酚酸类成分在酸性较高条件下可能析出, 其不宜与 pH 值低于 4.2 的溶剂或药物合用。

任天舒等^[27]的研究发现, 黄芪注射液与果糖注射液配伍后外观无明显改变, 微粒数合格, 但 pH 值及紫外吸收度变化幅度较大, 因此不建议两者配伍。

舒血宁注射液与果糖注射液配伍稳定性的报道不一。方静等^[28]认为, 两者配伍稳定性较差, 表现为配伍后 2.5~3.5 h 吸光度发生明显改变, 不溶性微粒有上升趋势, 建议分开输注。但褚奇星^[29]的试验结果显示, 两者配伍不溶性微粒数在《中国药典》规定范围内, 可以配伍。

3 质子泵抑制剂

奥美拉唑具有亚磺酰基苯并咪唑结构, 呈弱碱性, 其在溶液中的稳定性受 pH 值、光线、金属离子、温度等多种因素影响。多项研究均显示, 奥美拉唑与果糖注射液配伍时很快会出现颜色变化及沉淀^[30-31], 两者存在配伍禁忌。

林淑瑜等^[32]的研究发现, 埃索美拉唑与果糖注射液配伍 1 h 后含量低于 90%, pH 值、颜色及澄明度均出现明显改变。两者配伍后在保留时间 2.993 min 处出现物质峰, 4 h 后在保留时间 10.030 min 处出现新的小物质峰, 这两个小峰随着配伍时间的延长峰面积增加, 提示这两个物质与配伍液变色有关。

寿张轩等^[33]考察泮托拉唑与果糖注射液配伍的稳定性。结果显示, 在室温条件下两者配伍 6 h, 配伍液外观、pH 值及含量无明显改变。

4 化疗药物

孙坚彤等^[34]的研究结果表明, 奥沙利铂与 5%、10% 果糖注射液配伍, 8 h 内配伍液外观性状、pH 值均无明显改变, 且配伍 8 h 后奥沙利铂含量分别为 96.12% 和 95.71%, 提示奥沙利铂与果糖注射液配伍稳定性良好。刘恒戈等^[35]的研究发现, 甲氨蝶呤在 5 °C 和 25 °C 温度条件下与果糖注射液配伍, 其含量在 24 h 内变化分别为 1.47% 和 0.26%, pH 值波动较小, 配伍液外观无明显改变。

5 其他药物

在 25 °C 和 37 °C 温度条件下, 盐酸氨溴索注射液与果糖注射液配伍后在 8 h 内稳定^[36], 多索茶碱注射液与果糖注射液配伍 7 h 内稳定^[37]。杜望春等^[38]考察马来酸桂哌齐特注射液与果糖注射液配伍的稳定性。结果显示, 两者在 25 °C 条件下配伍, 8 h 内稳定性较好, 表现在外观、不溶性微粒、pH 值及桂哌齐特含量无明显改变。此外, 有文献报道丁溴东莨菪碱^[39]、门冬氨酸鸟氨酸^[40]等药物与果糖注射液配伍稳定性较好, 可用于临床调配使用。

6 结语

近年来,药物与果糖注射液配伍稳定性的研究结果为临床合理使用提供了理论依据。但仍存在以下几方面问题:(1)研究药物较局限,其中抗菌药物和中药注射剂占了相当大的比例,其他药物报道较少,可能原因为医疗机构对抗菌药物和中药注射剂合理使用的管理要求较高。因此,期待开展更多药物与果糖注射液配伍的研究,以便为临床提供参考。(2)药物在温度、光照强度、浓度等不同条件下,与果糖注射液配伍的稳定性差异较大,因此在药品调配、输注过程中应要求严格控制环境条件。(3)虽然研究结果表明许多药物与果糖注射液配伍稳定性良好,但由于药品说明书未载明,使得临床使用存在超药品说明书的法律风险。因此,临床药师在审核医嘱时,应严格控制使用果糖注射液的适应证,对于非必须使用果糖注射液配伍的情况,最好选择药品说明书中推荐的溶剂配伍。此外,建议制药企业增加相关临床试验,完善药物与果糖等其他溶剂配伍的临床资料。(4)对于有文献报道与果糖注射液存在配伍禁忌的药物,应严禁与果糖注射液配伍;对于文献报道结果不一致的,应进行相关的药物稳定性试验,若条件不允许,出于用药安全考虑不宜配伍;对于文献报道可以配伍使用的,笔者认为仍应保持谨慎的态度,在临床使用过程中应加强监测。

参考文献

- [1] 郑水莲,俞佳,寿张轩.美洛西林钠在果糖注射液和转化糖注射液中的稳定性考察[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(2):160.
- [2] 谢兵,吴明钊,林洁,等.氟氯西林钠与4种输液的配伍稳定性[J].海峡药学,2010,22(6):57.
- [3] 谷丽娜,赵宇.注射用萘夫西林钠与果糖注射液存在配伍禁忌[J].解放军护理杂志,2012,29(11B):74.
- [4] 蔡雪桃.头孢呋辛钠与果糖注射液配伍的稳定性考察[J].中国现代药物应用,2009,3(8):44.
- [5] 宁洁.头孢曲松钠与两种不同注射液配伍的稳定性研究[J].天津药学,2007,19(4):39.
- [6] 惠慧,韩强.注射用头孢西钠与果糖注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2011,22(22):2061.
- [7] 茹建华.注射用头孢地嗪钠与果糖注射液配伍稳定性考察[J].海峡药学,2008,20(12):10.
- [8] 周延安,张先洲,周健.双波长分光光度法测定头孢米诺钠含量及配伍稳定性[J].中国医院药学杂志,2005,25(10):987.
- [9] 江美芳,利显民.果糖注射液与5种药物的配伍稳定性考察[J].中国药房,2010,21(22):2075.
- [10] 刘超平,吴国盛.头孢匹罗在3种注射液中的稳定性比较[J].中国现代药物应用,2007,1(1):41.
- [11] 王茹,佟彬良,段立广,等.注射用头孢噻酚钠与3种输液的配伍稳定性[J].医药导报,2012,31(6):800.
- [12] 周蕾,苗佩宏,胡忠杰.注射用盐酸头孢替安与果糖注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2007,18(29):2279.
- [13] 庄捷,郑璇,陈燧,等.注射用头孢替安在6种输液中的配伍稳定性[J].海峡药学,2007,19(9):9.
- [14] 胡宝荣,任俊玲,李昊,等.注射用氨曲南与3种输液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2010,21(6):515.
- [15] 金雪,寿张轩.注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠在果糖注射液中的稳定性[J].中国临床药学杂志,2008,17(6):362.
- [16] 熊建华,李笑慧,杨赟.氟罗沙星注射液在两种输液中的配伍稳定性[J].中国医院药学杂志,2007,27(5):685.
- [17] 万正兰,萧绮珊,余子岳,等.注射用甲磺酸帕珠沙星在2种输液中的配伍稳定性考察[J].中国药房,2009,20(23):1788.
- [18] 李好,熊建华.注射用万古霉素和去甲万古霉素与5%果糖注射液的配伍稳定性考察[J].中国药业,2013,22(12):12.
- [19] 陈健苗,汤晟凌,吴明东.注射用更昔洛韦与4种输液配伍的稳定性考察[J].中国药业,2011,20(8):31.
- [20] 吕芳,叶正良,李德坤,等.注射用益气复脉(冻干)与果糖注射液的配伍稳定性考察[J].天津中医药,2013,30(3):175.
- [21] 汤晟凌,梁晓美.异甘草酸镁注射液与5种输液配伍的稳定性考察[J].中国药业,2013,22(7):20.
- [22] 王丰伟,涂安娜.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液配伍稳定性考察[J].海峡药学,2010,22(4):15.
- [23] 魏绍煌.注射用红花黄色素在果糖注射液中的稳定性考察[J].海峡药学,2010,22(8):18.
- [24] 张彬,周学兴,吴建国,等.参附注射液与果糖注射液、氯化钠注射液配伍稳定性研究[J].中国中医急症,2008,17(12):1737.
- [25] 林伟萍,丁汀,吴明东,等.注射用灯盏花素与常用输液配伍稳定性考察[J].医药导报,2009,28(2):260.
- [26] 杨亚青,张智琪,林辉,等.注射用灯盏花素在7种注射液中的稳定性研究[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(1):53.
- [27] 任天舒,褚征,高声传.黄芪注射剂与5种输液配伍稳定性考察[J].中国药师,2011,14(7):1017.
- [28] 方静,周学琴.舒血宁注射液分别与5%葡萄糖注射液和果糖注射液配伍的稳定性考察[J].中国药房,2011,22(19):1792.
- [29] 褚奇星.舒血宁注射液与7种输液配伍的微粒探讨[J].中国现代药物应用,2014,8(1):123.
- [30] 薛建辉.不同溶剂与奥美拉唑钠配伍稳定性考察[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(12):1103.
- [31] 向军,魏蜀亮,邓志刚.注射用奥美拉唑钠与果糖注射液配伍禁忌研究[J].现代医药卫生,2013,29(21):3238.
- [32] 林淑瑜,李玉堂,杨昌云,等.注射用埃索美拉唑钠与6种常用溶媒配伍的稳定性[J].医药导报,2012,31(9):1210.
- [33] 寿张轩,金雪.注射用卡络磺钠与泮托拉唑钠在果糖注射液中的稳定性[J].中国医院药学杂志,2007,27(3):396.
- [34] 孙坚彤,沈云玉,任鹏,等.注射用奥沙利铂与不同输液配伍的稳定性[J].抗感染药学,2005,2(2):87.
- [35] 刘恒戈,韩强,王来成.注射用甲氨蝶呤与4种常用输液配伍的化学稳定性[J].中国新药杂志,2012,21(23):2808.
- [36] 叶华,熊建华,李笑慧.盐酸氨溴索注射液在果糖注射液中的配伍稳定性研究[J].中国现代应用药学,2010,27(5):468.
- [37] 熊建华,李笑慧,石晓芬.多索茶碱注射液在两种输液中的配伍稳定性[J].中国医院药学杂志,2007,27(3):409.
- [38] 杜望春,王萌萌,沈杰.马来酸桂哌齐特注射液在输液中超说明书配伍的稳定性考察[J].中南药学,2013,11(9):661.
- [39] 谢静,兰晓玉.注射用丁溴东莨菪碱在木糖醇和果糖注射液中的配伍稳定性考察[J].中南药学,2011,9(1):32.
- [40] 黄晨,诸林俏,苏素红,等.注射用门冬氨酸鸟氨酸与果糖注射液配伍的稳定性考察[J].海峡药学,2009,21(5):68.

(收稿日期:2014-08-02 修回日期:2014-11-19)

(编辑:刘 艺)