

- [1] 廖广仁, 赖伟华, 杨敏. 药师临床服务模式调研[J]. 中国药房, 2005, 16(22): 1753.
- [2] 杨樟卫, 王卓, 季卫荣. 55 所医院开展临床药学工作现状

调查[J]. 药学服务与研究, 2002, 2(1): 17.

收稿日期: 2008-01-03

应用药学知识减少输液不良反应

米丽, 吴广通, 张夏华, 张旭, (武警上海总队医院药局, 上海 210003)

摘要 静脉输液是治疗疾病的重要手段, 造成输液反应的原因很多, 输液反应与药物自身的稳定性, 药物之间的相互作用, 药物与体外物质相互作用等有直接关系, 本文对药物产生的输液不良反应的因素进行归纳总结, 减少输液不良反应。

关键词 输液反应; 药学知识

中图分类号: R95

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2008)05-0381-03

静脉输液是临床抢救患者和治疗疾病的重要手段, 而输液反应是输液过程经常遇到的问题, 不仅可影响到患者的治疗, 甚至危及患者的生命。引起输液反应的因素很多, 除了与输液器具, 操作方法有关外, 与药物的关系极为密切。本文主要对输液反应中的药物本身因素和药物配伍因素予以讨论, 以引起临床重视减少和避免不良反应的发生。

1 药物本身的因素

1.1 输液产品本身的质量 运输过程中输液瓶之间发生碰撞和挤压, 造成裂痕或封口松动而引起污染, 严重时液体中出现霉菌。放置时间过久, 药物可发生分解或聚合而产生杂质。由于不同生产企业在生产工艺和制剂技术上存在差别, 杂质的去除率不同而影响其不良反应的发生率。如青霉素制剂中含有微量青霉烯酸, 或青霉噻唑酸等青霉素聚合物等而引起变态反应。

1.2 热原污染 热原反应是输液反应中最常见的一种, 热原的污染途径主要是注射用水、原辅料、容器、设备, 制备过程与生产环境等, 据文献报导^[1]。液体中含有热原量 0.06 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时, 即可产生热原反应, 发生反应的早晚, 视热原进入体内的量、热原性质和病人个体耐受而异。一般认为, 在输液开始后 20 min 出现反应, 其反应可能是药物变质或体内受细菌、毒素污染所致; 输 2 ~ 3 h, 输入量为 400 ~ 500 mL 时出现反应, 很可能为药物中含有一般性质的热原, 输 5 ~ 6 h, 约 1 000 ~ 2 500 mL 液体时出现反应, 很可能为输液时间过长, 药物暴露过久, 反复

加药引起。另外, 临床上合并用药很常见。由此产生的热原叠加的机会相应增多, 尤其时三联用药, 四联用药, 热原累加可能超过人体的耐受量而发生输液不良反应。某医院某地区使用 5% 或 10% 的葡萄糖加甲硝唑 0.5 g, 庆大霉素 16 万 u 静脉滴注, 连续有 8 例出现热原反应, 经试验检查分析认为是合格注射剂中内毒素累加超过阈值, 导致热原反应^[2]。

1.3 微粒增加 《中国药典》要求每 1 mL 中 10 μm 以上的微粒不得超过 20 粒, 25 μm 以上的微粒不得超过 2 个。不溶性微粒注入人体后引起热原反应和过敏反应。药物配伍后, 输液的微粒则会大大增加。特别是使用中草药注射液, 原因是中草药的成分比较复杂, 而且对中药注射剂质量标准要求过低, 如清开灵注射剂所含成分复杂, 但只做总氮, 总黄酮黄苷的含量测定, 使得中药注射剂内在质量不稳定, 此外, 中药注射剂与其他药物配伍使用时发生物理、化学变化, 有些生物碱和皂苷配伍后使 pH 值发生改变, 可产生大量微粒^[3]。如茵枝黄、复方丹参等中草药, 一般选用 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注, 而不宜选用生理盐水, 原因是中草药与生理盐水配伍后常因盐析作用而产生大量的不容性微粒。

1.4 理化性质改变 包括 pH 和渗透压。注射液的 pH 及渗透压要求与血液相等或接近。虽然人体有一定调节功能, 但相差太大, 易致血管疼痛, 静脉炎。如过多过快输入低渗液体或单纯葡萄糖易引起水肿。

2 药物配伍的因素

临床上输液多数被作为药物载体。通过静脉滴注配伍 1 种以上药物, 期望所配伍的药物产生协同作用, 增加疗效, 减少或延缓耐药性的发生, 预防或

作者简介: 米丽 (1977-), 女, 药师. Tel: 1381623577, E-mail: sh_mili@163.com.

治疗合并症。然而输液时多种药物配伍后发生变化的影响因素极其复杂,药物配伍不当,配伍后溶液颜色和澄明度会受到影响,甚至可产生结晶、气泡、沉淀或 pH 值改变。主要有以下几个方面:

2.1 溶媒选择不当 许多药物发挥最佳疗效都要适宜的溶媒,否则可引起药物结构的改变造成疗效降低,不良反应的增多,尤其是抗生素类,如青霉素在 0.9% 的生理盐水中较稳定,若将其加入葡萄糖氯化钠中进行静脉滴注,因葡萄糖在水溶液中的稳定性受 pH 值影响较大,在一定酸性条件下可分解产生一些低分子酸性物质,并进一步聚合产生有色物质,并且这一过程随温度升高更易发生^[4]。所以青霉素在葡萄糖氯化钠中易产生致敏物质。而门冬酰胺酶用生理盐水直接溶解,有时会因盐析而成白色,故不能用生理盐水溶解。

2.2 选用载体量不当 有些药物由于自身稳定性的因素,需要短时间输注,如青霉素为了保持体内浓度高于最低抑菌浓度,输注时易选用少量载体,若加入 0.9% 生理盐水 500 mL 中,导致输液时间拉长,极易使药物分解产生致敏物质;有些药物由于半衰期很短,体内清除率大,需短时输注,如吉西他滨注射液,一般要求载体量不超过 250 mL,30 min 内输注完毕;而有些药物有高浓度的规定,载体量又不能太少,如林可霉素加入 5% 葡萄糖 250 mL 静脉滴注,导致林可霉素浓度过高,使得输液时间缩短,易引起血栓性静脉炎,增加神经肌肉接头毒性。

2.3 配伍不当

2.3.1 药理作用拮抗 繁殖期的杀菌药如 β -内酰胺类,速效抑菌药如四环素类,大环内酯类,林可霉素等,联合使用时会产生拮抗作用,原因是繁殖期的杀菌药对繁殖旺盛的细菌作用最强,对静止期细菌无作用^[5]而速效抑菌药作用于蛋白质核糖体 50 s 亚单位,能迅速抑制细菌蛋白质的合成,使细菌繁殖受到抑制而进入静止状态从而减弱了繁殖期的杀菌剂的杀菌作用。

2.3.2 不良反应叠加 氨基糖苷类抗生素最大的不良反应是耳毒性和肾毒性,第一代头孢菌素是由肾脏排泄的,合并对肾脏有害的药物可加重肾脏的损害,故不宜联合用药。

2.3.3 药物作用机制冲突 明确药物作用机制,最大限度的避免不合理的配伍。胃复安是多巴胺受体拮抗药,对食管和胃平滑肌有显著的促动力作用,并可透过血脑屏障,抑制呕吐中枢而起止吐作用。而山莨菪碱为 M 受体阻断药,能抑制胃肠蠕动及分泌,与胃复安相互拮抗,合并时作用减弱^[6]。

2.3.4 中西药配伍 中药制剂常由多种组分组成,

其中某些成分易受酸碱度变化的影响,导致有效成分含量下降影响疗效,甚至与其它注射液合用时更易发生反应,产生有害物质造成不良反应的发生。文献报导,中药注射液引起的输液不良反应约占 14%^[7]。如双簧连注射液与氯化钾注射液合用,氯化钾是强电解质,与中药注射液合用后可加速中药不稳定成分的变化,药物不良反应发生率上升;复方丹参与川穹注射液合用后可迅速出现浑浊,沉淀,不易配伍^[8]。

2.4 给药时间不合理 目前顺铂,加 5-氟尿嘧啶是治疗鼻咽癌较有效的方案之一,但化疗过程中出现的恶心呕吐影响患者的心理、精神、营养状况、社会关系、生活质量。常常限制了其使用剂量,最终影响疗效。国外有学者报道,恒速静滴 5-氟尿嘧啶毒性与抗癌活性存在昼夜节律依赖性和时间依赖性。在患者熟睡时,凌晨(4 时左右)给药耐受性最高,与常规静滴相比毒性反应小,剂量强度增加了,下午及傍晚时顺铂的毒性最小,给药最为安全^[9]。

2.5 给药剂量不当 盐酸万古霉素 2 支(每支 0.5 g)加入 0.9% 的生理盐水 100 mL 剂量过大,可导致血栓性静脉炎,红斑样或荨麻疹等变态反应,又如克林霉素 1.8 g 加入 0.9% 生理盐水 250 mL,克林霉素持续抗菌活性的研究发现,低剂量,延长给药时间的给药方法,同样可获得使用大剂量克林霉素所产生的抗菌效果并可减少患者大剂量用药而引起的不良反应^[10]。

2.6 理化性质影响 某些药物可直接与输液中的一种成分反应,如四环素类与铁剂合用时,由于 2 价或 3 价的金属离子(Al^{+3} , Mg^{+2} , Ca^{+2})形成不溶性螯合物,使四环素类药物的吸收减少导致血药浓度的降低,使其抗菌效果下降。

此外输液反应也与氧与二氧化碳,药物的光敏感性和药物的纯度有关。

3 其他影响输液反应的因素

体内药物的相互作用能导致药物毒性增强或药效降低甚至失效,而药物与体外某物质接触产生相互作用的结果主要是降低药物的生物利用度或降低药效。

药物与塑料制品之间存在相互作用。塑料制品对某些药物有明显的吸附作用,从而降低药物的有效浓度。这点在临床实践中得到证明。现已知塑料对下列药物能产生具有临床意义的吸附作用:安定、硝酸甘油,硝酸异山梨酯、醋酸酯、华法林钠、盐酸肼肽嗪、硫喷妥钠和一些抗组胺类、吩噻嗪类药。

(下转第 386 页)

心及重点制剂室认证的范围。然后再对入围的制剂室依据能体现制剂能力、制剂水平和科研能力等有关标准进行审评,优化出中心制剂室和重点制剂室。制剂室资格认定条件:①凡是按军区(军兵种)联勤部卫生部《医疗机构制剂许可证》验收细则验收合格,并获得《医疗机构制剂许可证》的制剂室,都可以参加制剂室等级评定。②获得《医疗机构制剂许可证》的军区总医院、中心医院、驻军医院、教学医院等才能参加重点制剂室的等级评定。③获得《医疗机构制剂许可证》的三级甲等医院以上的医疗机构,才能参加中心制剂室的评定。

4.3.2 中心制剂室与重点制剂室界定的条件 在获取《医疗机构制剂许可证》的制剂室中评定、优选出中心制剂室和重点制剂室,方法是以军区(军兵种)联勤部卫生部《医疗机构制剂许可证》验收结果作为基础,再对制剂室的建筑规模、设施设备、生产能力、技术人才、科研能力、制剂品种、质控能力、临床占有率、物流管理现代化水平等制定量化标准。以标准进行评定。符合中心制剂室条件的确定为中心制剂室,符合重点制剂室条件的确定为重点制剂室。不符合上述条件的确定为一般制剂室。

4.3.3 各级(类)制剂室制剂能力的基本分工 简要说,一般制剂室主要生产最常用酞、水、油、膏等普通制剂;重点制剂室应当在一般制剂室生产剂型的基础上,还能生产加工口服固体制剂及中药制剂,以及新制剂的研发和本科生的带教;中心制剂室应当在重点制剂室生产剂型的基础上,还能生产注射

剂,并能全面地开展新药研究,和硕士生以上研究生的带教。

4.4 分级(类)管理实施状况 北京军区联勤部卫生部,在2005年制剂室换证验收过程中,根据各医院制剂室的规模、制剂品种、制剂质量、技术人才、管理水平、成本投入、制剂产出等诸多因素进行分析研究,感到平铺式的制剂管理模式,已不适应当前医药生产的形势。产生了分级(类)管理的构思。随即责成北京军区总医院制剂中心起草了框架,又召集254、464等医院的专家讨论修改,2006年7月,在内蒙古海拉尔市召开了全区药剂科主任会议进行讨论,经多次修改后形成了《北京军区医疗机构制剂室分类管理办法(试行)》;《北京军区医疗机构中心(重点)制剂室评审细则(试行)》;《北京军区医疗机构中心(重点)制剂室建设标准》;《北京军区医疗机构中心(重点)制剂室申请表》,以及与其相配套的《北京军区医疗机构名优制剂管理办法》等5套文件。2007年10月正式下发实行。2008年1月已对北京军区总医院申请的中心制剂室进行了验收,并颁发了证书。

参考文献:

- [1] Vlain Fenton-may: EJHPP-ractice. Volume13, 2007/2.
- [2] 李 钧. 药品 GMP 文件化教程[M]. 第一版. 北京:中国医药科技出版社. 2001:46.

收稿日期:2008-03-28

(上接第 382 页)

4 结论

静脉输液是临床给药的主要途径,其优点是作用迅速、疗效快。但是,由于静脉用药的品种多,每种药物都有不同程度的毒副作用,因此增加了不良反应的发生机率。医务人员应正确认识药物的治疗作用和不良反应以及药物之间的相互作用,认真观察患者在输液过程中的每一个细小变化,发现问题及时解决,运用药学知识以减少患者的痛苦。

参考文献:

- [1] 张宪安. 实用药理学[M]. 长沙:中国医药科学出版社, 1997. 370.
- [2] 陈秀强. 临床输液反应的因素[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(12):737.

- [3] 马 力. 中药常见不良反应原因与治疗原则[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(5):781.
- [4] 金有豫,林志彬. 医用药理学基础[M]. 北京:世界图书出版社, 1988. 314 . 328.
- [5] 沈惠琴,周哈英. 静脉配置药物不合理用药情况分析[J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(2):156.
- [6] 胡克振,张玉昆. 新编合理用药问答[M]. 北京,中国医药科技出版, 1993. 100 24. 2.
- [7] 单伟霞. 中草药注射液的反应原因分析[J]. 中国医院药学杂志, 2003. 23(10). 632.
- [8] 乔 洁,盛春芳. 盐酸川萆嗪注射液与复方丹参注射液配伍探讨[J]. 黑龙江医药, 1998. 11(6) 363.
- [9] 肖 力. 抗肿瘤药物时间药理学给药方案[J]. 国外医学药学分册, 1995, 22(2). 118.
- [10] 顾堂全. 抗生素药物合理应用[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004. 200.

收稿日期:2008-05-05