

艾司奥美拉唑与生长抑素单个静脉通道持续泵入体外配伍禁忌研究及相关文献分析[△]

庞国勋*, 闫彬, 靳会欣, 王志恒(河北省人民医院药学部, 石家庄 050000)



中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1315-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.007

摘要 目的:完善艾司奥美拉唑与生长抑素配伍使用的稳定性资料,为临床合理用药提供理论支撑。方法:检索中国知网、万方数据库和 PubMed 等数据库,汇总艾司奥美拉唑和生长抑素配伍使用稳定性的相关文献;并基于临床应用的真实场景,进行两种药物配伍使用的基础实验研究。结果:共纳入与两种药物体外配伍相关的文献7篇,提示艾司奥美拉唑与生长抑素等多种药物配伍可发生颜色变化或产生沉淀;基础实验灯检结果显示,配伍液1h出现结晶,4h出现肉眼可见微粒。结论:艾司奥美拉唑与生长抑素的pH相差较大,存在配伍禁忌,为保证静脉用药安全,不宜共用单个静脉通道持续泵入,建议分开单独使用,或其他药物共用静脉通道。

关键词 艾司奥美拉唑;生长抑素;配伍禁忌;持续泵入;静脉通道

Extracorporeal Incompatibility of Esomeprazole with Single Intravenous Access Continuous Pumping of Somatostatin and Literature Review[△]

PANG Guoxun, YAN Bin, JIN Huixin, WANG Zhiheng (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the stability data for the compatibility of esomeprazole with somatostatin, so as to provide theoretical support for the rational clinical application. **METHODS:** Literature related to the stability of compatibility of esomeprazole with somatostatin were retrieved from CNKI, Wanfang Data and PubMed. The basic experimental study on the compatibility of two drugs was conducted based on the real scenario of clinical application. **RESULTS:** A total of 7 papers related to the extracorporeal compatibility of the two drugs were enrolled, which suggested that color change or precipitation can occur in the compatibility of esomeprazole with somatostatin and other drugs. Results of basic experimental light inspection showed that crystals appeared in the compatibility solution at 1 h and the particles were visible to naked eye at 4 h. **CONCLUSIONS:** The difference of pH between esomeprazole and somatostatin is large, so that there are incompatibilities. To ensure the safety of intravenous drug administration, it is not advisable to share a single intravenous access for continuous pumping, and it is recommended to apply separately or share the intravenous access with other drugs.

KEYWORDS Esomeprazole; Somatostatin; Incompatibility; Continuous pumping; Intravenous access

艾司奥美拉唑为质子泵抑制剂,通过抑制胃液中的H⁺-K⁺-ATP酶,进而有效抑制胃酸分泌^[1]。生长抑素可在短时间内与胰腺表面生长抑素受体结合,降低胰酶生物活性,使得胰腺分泌正常,阻止其对机体自身的消化作用;生长抑素还可阻止胃泌素、胃酸及胃蛋白酶产生,促进胰腺胆汁外排,改善机体氧化应激程度。已有研究结果证实,艾司奥美拉唑和生长抑素联合治疗消化道出血和胰腺炎的有效性以及安全性较好^[2-3]。我院静脉药物集中配置中心(PIVAS)药师在临床实践中发现,艾司奥美拉唑和生长抑素通常利用单个静脉通

道长时间持续泵入患者体内。虽然两种药液入血前混合时间很短,但两药的pH相差很大,持续泵入时间较长,可能存在安全风险。有研究结果指出,多种药物运用单通道同时泵入,入血前混合即可能发生药物反应,此反应过程较为隐匿,不易被发现,一旦反应产生沉淀就会造成深静脉管道堵塞,对患者造成伤害^[4]。为进一步探究两种药物体外配伍的可行性,本研究检索了国内外相关艾司奥美拉唑和生长抑素配伍禁忌的文献,佐以初步的实验研究,以期完善两药配伍使用的稳定性资料,为临床合理用药提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“艾司奥美拉唑+配伍禁忌”“生长抑素+配伍禁忌”为

△ 基金项目:2022年度河北省医学科学研究课题(No. 20220054)

* 主任药师。研究方向:临床药物与营养合理应用。E-mail: 13503291608@163.com

主题词,检索中国知网、万方数据库;以“Esomeprazole + compatibility”“Somatostatin + compatibility”为主题词,检索PubMed,汇总关于艾司奥美拉唑和生长抑素配伍禁忌的文献。检索时间段为2013年1月至2022年1月。此外,查阅药品说明书《Handbook on Injectable Drugs》《400种中西药注射剂临床配伍应用检索表》《新编药理学》(第18版)、《中华人民共和国药典:二部》(2020年版)及《中华人民共和国药典:临床用药须知》(2015年版)等资料。

1.2 实验方法

临床在联合使用生长抑素和艾司奥美拉唑时,一般是将注射用生长抑素(6 mg)溶于0.9%氯化钠注射液50 mL,注射用艾司奥美拉唑(80 mg)溶于0.9%氯化钠注射液50 mL,使用双通道微量注射泵,共用单个静脉通道,持续泵入患者体内。为了进一步探究两种药物体外配伍可行性,本研究基于临床使用真实场景,设计2个实验。

实验1:先用0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,国药准字H20044565,规格:50 mL:0.45 g)24 mL溶解注射用生长抑素(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20054016,规格:3 mg)3 mg,再用0.9%氯化钠注射液24 mL溶解注射用艾司奥美拉唑(苏州二叶制药有限公司,国药准字H20183154,规格:40 mg)40 mg,将两种成品输液使用双通道微量注射泵,共用1个通道,持续泵出药物,30 min后,灯检、观察。

表1 艾司奥美拉唑和生长抑素配伍禁忌文献汇总

Tab 1 Literature summary of incompatibility of esomeprazole with somatostatin

文献	配伍药物	配伍结果	药品说明书是否提示
马娟娟等(2020年) ^[7]	注射用艾司奥美拉唑钠+氨甲磺酸注射液+注射用水溶性维生素	颜色变深和出现浑浊	否
魏海霞等(2018年) ^[8]	注射用艾司奥美拉唑+注射用白眉蛇毒血凝酶	出现白色浑浊,1 h后颜色变浅黄色	否
武桂丽等(2016年) ^[9]	注射用艾司奥美拉唑+六合氨基酸注射液	出现白色小结晶	否
李青松(2016年) ^[10]	注射用埃索美拉唑+注射用生长抑素	出现浑浊和沉淀	否
张哲等(2016年) ^[11]	注射用埃索美拉唑+注射用生长抑素	出现浑浊和沉淀	否
施李娟(2015年) ^[12]	注射用埃索美拉唑+注射用生长抑素	出现浑浊和沉淀	否
Asempa等(2018年) ^[13]	注射用艾司奥美拉唑+普拉米星注射液	出现浑浊和沉淀	否

2.2 实验结果

(1)实验1:30 min后,灯检下导管内肉眼可见微小结晶,1 h后微小结晶较前增多,4 h后微粒增多,颜色无变化。(2)实验2:30 min后,灯检下导管内肉眼可见微小结晶,1 h后微小结晶较前增多,4 h后肉眼可见微粒增多,颜色无变化,微粒增多的情况甚至比实验1还严重。

3 讨论

生长抑素不仅可以减少内脏和肝动脉血流,抑制胃酸、胃泌素和胰液的分泌,松弛奥迪括约肌,促进胆汁、胰液排出,还可以刺激网状内皮系统有效降低内毒素、肿瘤坏死因子等炎症因子水平^[14-15]。艾司奥美拉唑是奥美拉唑的左旋异构体,无需代谢酶的转化即可发挥抑酸作用,抑制胃酸分泌的作用比奥美拉唑更强,起效更快。上述两种药物被指南推荐用于急性胰腺炎、消化道出血的治疗^[16]。药品说明书以及指南推荐的方法、用量为使用微量泵持续给药。对于胰腺炎以及消化道出血等危重病例,往往需要同时应用多种药物,包括质子泵抑制剂、

实验2:《中华人民共和国药典:二部》(2020年版)^[5]提示,艾司奥美拉唑的pH在10.3~11.3,生长抑素的pH在4.5~6.5。pH相差较大的药物配伍时,配伍液pH的明显变化提示理化改变的存在,也间接反映了配伍药物含量的改变,常由于酸碱中和反应、游离碱的析出或其他原因带来沉淀^[6]。考虑到两种药物成品输液的pH相差较大,可能是导致成品输液不稳定的重要因素,故实验2在实验1的基础上,使用碳酸氢钠注射液(湖南康源制药有限公司,国药准字H43020168,规格:250 mL:12.5 g)调整生长抑素成品输液的pH至8.5,其他同实验1。

1.3 汇总分析原则

(1)将检索结果按照配伍药物、配伍结果及药品说明书是否提示进行汇总整理;(2)通用名称有更新的,按同一药品进行归纳。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到关于两种药物配伍禁忌的文献共7篇,见表1。由表1可见,注射用艾司奥美拉唑钠与氨甲磺酸注射液、注射用水溶性维生素、注射用白眉蛇毒血凝酶、六合氨基酸注射液及抗生素新药普拉米星5种药物存在配伍禁忌,配伍的结果,有的出现浑浊,有的出现颜色变化,药品说明书对如上的配伍禁忌均未提示;生长抑素和艾司奥美拉唑配伍出现沉淀,药品说明书也未提示。

生长抑素和抗菌药物等,而且因为该类患者不能进食,还需要肠外营养支持。为避免侵入性操作对患者造成物理损伤,最大限度减少患者痛苦,不建议给患者建立过多的静脉通道^[17]。因此,不可避免地存在两种或两种以上的药物共用静脉通道的情况。艾司奥美拉唑与生长抑素共用静脉通道泵入人体较为常见,然而,注射用艾司奥美拉唑成品输液本身不稳定,生长抑素成品输液的稳定性受温度、光线、离子以及输注时间等的影响,两种药物成品输液pH相差很大,而且都需要长时间不间断地泵入,有文献推荐单独使用^[18]。注射用艾司奥美拉唑的药品说明书“配伍禁忌”中只提示配制的溶液不应与其他药物混合或在同一输液装置中合用,并未提及有配伍禁忌的具体药物;注射用生长抑素的药品说明书中也没有与艾司奥美拉唑有配伍禁忌的提示;虽然已有艾司奥美拉唑和生长抑素存在配伍禁忌的报道,也没有引起临床的足够重视。因此,药品生产企业应及时更新药品说明书;医务工作者应及时关注最新的医药信息,保证临床安全用药。

注射用艾司奥美拉唑钠的药品说明书中明确要求,不宜与其他药物混合或在同一输液装置中合用^[19]。该药在临床应用时,绝大多数的情况下都是单独应用。也有文献指出,生长抑素在注射或静脉滴注给药时,应单独给药^[20]。临床在实际应用时,绝大部分是根据药品说明书要求的用法、用量,利用微量泵单独持续给药。检索文献发现,艾司奥美拉唑与氨甲苯酸、水溶性维生素、注射用白眉蛇毒血凝酶及六合氨基酸注射液4种药物存在配伍禁忌,查阅上述4种药物的药品说明书,除注射用白眉蛇毒血凝酶的药品说明书提示“为防止药效降低,不宜与其他药物混合静脉注射”外,均没有与艾司奥美拉唑有配伍禁忌的相关提示。在临床的实际工作中,质子泵抑制剂与营养类药物、止血药联合应用是大概率事件,尤其是与肠外营养类药物联合应用,以上药物联合应用时,应高度警惕有可能发生的配伍禁忌。既往已有艾司奥美拉唑和生长抑素出现配伍禁忌的报道,但在急性胰腺炎、上消化道出血等疾病的治疗中,必须联合应用质子泵抑制剂和生长抑素,为规避配伍禁忌的发生,两种药物可以采用不同的静脉通道,或者与其他药物共用静脉通道,以保证静脉用药的治疗效果。

实验结果可能的原因是生长抑素在碱性条件下本身就不稳定,再与艾司奥美拉唑配伍,导致微粒增加更多。实验结果虽然没有出现堵塞导管的现象,但证明两种药物在体外配伍确实存在配伍禁忌,可能与pH有关,还可能与成品输液的浓度、生产厂家的辅料等因素有关^[21]。具体发生机制,尚待深入研究。为保证静脉用药安全,两种药物不宜共用单个静脉通道持续泵入,应分开单独使用。

然而,对于危重症患者,常需要联合多种静脉用药,静脉输液呈现多通道、长留置的趋势。因为静脉用药不可避免地要对血管内皮造成损伤,多通道、多种静脉用药的输入,必然带来输液风险的增加,如感染、静脉炎和药物外渗等不良反应时有发生^[20]。同时,过多的静脉通路同时静脉用药,单位时间内输入体内的液体量太大,导致患者的心脏负荷过重,对于心肾功能不全的患者,更易导致液体滞留;另外,过多的液体通路限制了患者的活动范围,不利于患者的日常护理,更不人性化。因此,在临床实际中,应使用最少的静脉通道,实现静脉用药的治疗目的。对于如急性胰腺炎、消化道出血等急危重症,鉴于治疗的需要,不可避免要长时间联合应用肠外营养、质子泵抑制剂和生长抑素等药物,既然已经证明质子泵抑制剂与生长抑素不能共用一个静脉通道,为了避免过多的静脉通道给患者带来的不利影响,生长抑素是否可以与肠外营养共用一个静脉通道?生长抑素与肠外营养液是否存在配伍禁忌?保证静脉用药安全是PIVAS参与临床治疗的重要切入点,PIVAS应适时开展多种静脉用药体外配伍稳定性的相关研究,以期临床合理用药提供理论依据。

参考文献

[1] 贾艳红. 生长抑素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血[J].

内蒙古医学杂志, 2019, 51(3): 295-296.

- [2] 陈霞, 乔江蓉, 孙巍. 生长抑素联合艾司奥美拉唑治疗SAP的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2019, 29(8): 834-836.
- [3] 邓伟婧, 刘丽阳, 白云飞, 等. 注射用艾司奥美拉唑联合生长抑素和凝血酶治疗消化性溃疡出血的疗效观察[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(7): 178-181.
- [4] 商瑾. 经微量泵输入的药物发生化学反应的原因及防治[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(1): 98-99.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 145, 279.
- [6] 黄秋明, 唐糖原, 袁永建. 盐酸氨溴索注射液的配伍禁忌与机制分析[J]. 中国药业, 2011, 20(18): 48-49.
- [7] 马娟娟, 董立华, 程杰, 等. 注射用艾司奥美拉唑钠含量测定方法及稳定性考察[J]. 海峡药学, 2020, 32(2): 49-52.
- [8] 魏海霞, 杨援, 陈君怡. 注射用艾司奥美拉唑钠与注射用白眉蛇毒血凝酶存在配伍禁忌[J]. 医药导报, 2018, 37(S1): 77.
- [9] 武桂丽, 武燕, 祁静. 六合氨基酸注射液与注射用艾司奥美拉唑钠配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2016, 22(30): 4325.
- [10] 李青松. 溶媒种类对埃索美拉唑联合其他药物时稳定性的影响[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(10): 623-626.
- [11] 张哲, 赵海花, 苟淑梅, 等. 埃索美拉唑配伍禁忌文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2016, 22(2): 106-107.
- [12] 施李娟. 埃索美拉唑与生长抑素同时输注存在配伍禁忌[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(13): 14.
- [13] ASEMPA T E, AVERY L M, KIDD J M, et al. Physical compatibility of plazomicin with select i. v. drugs during simulated Y-site administration[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(14): 1048-1056.
- [14] CORLETO V D. Somatostatin and the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(1): 63-68.
- [15] HERSZÉNYI L, MIHÁLY E, TULASSAY Z. Somatostatin and the digestive system. Clinical experiences[J]. Orv Hetil, 2013, 154(39): 1535-1540.
- [16] BARKUN A N, BARDOU M, KUIPERS E J, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(2): 101-113.
- [17] MCCALLUM L, HIGGINS D. Care of peripheral venous cannula sites[J]. Nurs Times, 2012, 108(34-35): 12, 14-15.
- [18] 韦敏, 陈丽. 生长抑素在微泵中持续给药的稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(6): 517-519.
- [19] 药品说明书. 注射用艾司奥美拉唑钠[EB/OL]. [2022.02.01]. <https://db.yaozh.com/instruct/19009.html>.
- [20] 魏立坤, 陈丽莉. 肠外营养联合生长抑素及生长激素治疗消化道瘘的护理[J]. 护士进修杂志, 2007, 22(7): 667-669.
- [21] 耿魁魁, 刘圣, 夏宏, 等. 静脉用药成品输液集中调配溶媒适宜性探讨[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(8): 1144-1147.

(收稿日期:2022-02-01 修回日期:2022-06-07)

感谢广大作者、读者对《中国医院用药评价与分析》杂志的支持!