

ministration of angiotensin converting enzyme inhibitors in thrombolysed myocardial infarction patients is associated with a

decreased incidence of heart failure, but an increased re-infarction risk. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19: 119~124

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0032-03

酚磺乙胺与维生素C注射剂配伍稳定性的探讨

【作者】 张彦文¹ 王孝蓉² 赵志刚²

1 北京崇文区第一人民医院 (北京 100075)

2 北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R969.2;R977.23

【文献标识码】 B

酚磺乙胺为止血药,可增强血小板功能,降低毛细血管通透性,临床常用来预防手术前后及血管因素的出血^[1]。维生素C可降低毛细血管的通透性,保持血管的完整,加速血液的凝固,刺激凝血功能^[1]。由于两药的药理作用协同,《256种药物配伍变化表》中未显示二者有配伍禁忌,因此临床常配伍使用。因两药的理化性质均不稳定,分别与其他药物配伍时,临床多发生变色反应,故两药的配伍是否合理,成为临床使用关注的问题。

药物之间的配伍反应与药品的理化性质、赋形剂、浓度、光线、pH值及温度等因素有关。笔者通过查阅文献,对酚磺乙胺与维生素C注射剂的配伍合理性进行分析。

1 药物的理化性质

酚磺乙胺为对苯二酚的结构,对酸碱不稳定,很易氧化,形成醌式结构而显色。维生素C分子中含有烯二醇式结构,其C-2及C-3位上羟基的氢,即可以H⁺游离,又可以H⁺释放,因此本品的水溶液是酸性,其50mg/mL溶液的pH为3,所以维生素C不但是相当强的有机酸,而且还是很强的还原剂^[2]。鉴于维生素C的还原性和酸性,从临床合理用药考虑,与碱性药物(如氨茶碱、碳酸氢钠、谷氨酸钠等)的溶液都不宜配伍。

酚磺乙胺为对苯二酚的结构,在高温及光照下

氧化变色反应迅速,而维生素C为强还原剂,其注射剂中的抗氧成分能增强酚磺乙胺的抗氧能力,故两药有协同作用,不发生配伍反应。

2 药物赋形剂的相互作用

据相关文献报道,提出了维生素C不能算酸性注射剂的观点。因为在生产过程中为避免维生素C注射剂酸性的刺激,中国药典规定维生素C注射剂的pH值为5.0~7.0,故配制注射剂时已加入计算量的碳酸氢钠,中和了部分维生素C分子中的羟基,使抗坏血酸部分变成了抗坏血酸钠,因此我们不应把维生素C注射剂作为酸性药来对待。如注射用水pH为5.0~7.0;生理盐水pH为4.5~7.0,一般也不作为酸性溶媒。在临床用药时把维生素C注射剂加入输液后,反而使5%或10%葡萄糖pH值提高(从pH=4.55~4.85升高至6.3~6.7)^[2]。

维生素C注射剂中添加的稳定剂焦亚硫酸钠在水溶液中生成亚硫酸氢钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaHSO}_3$),使β内酰胺类抗生素被亚硫酸氢钠催化分解而降低药效^[2]。有实验证明10%葡萄糖注射液500mL加羟苄青霉素2g,再加维生素C 0.4g,2h其效价损失39.4%^[2]。因此酚磺乙胺与维生素C配伍使用时,酚磺乙胺对酸碱不稳定(羟苯磺酸基及二乙胺结构),加入维生素C注射剂后溶液的pH值可发生改变,至今临床虽未发现变色反应,但药品的生物效价是

否降低还应继续探讨。

3 浓度的影响

药物在浓度较低的情况下一般较容易溶解, 药物间的相互影响也不显著, 很可能观察不到外观变化; 而药物在浓度较高时进行配伍给药, 就可能产生外观变化及其他的物理化学变化, 如变色、沉淀、旋光度变化等, 从而影响药物疗效, 以致贻误临床用药或危及患者的生命安全。例如: 头孢唑啉与酚磺乙胺、维生素 C 配伍, 临床上常用于抗感染治疗。对治疗重症感染, 头孢唑啉常用量为 5g/d 以上, 酚磺乙胺、维生素 C 常用量为 2~3g/d (其中, 维生素 C 有时用到 5g/d 以上), 加入 500mL 输液中静滴, 它们的浓度依次为 10、4、6mg/mL。而文献报道头孢唑啉与酚磺乙胺、维生素 C 用于实验观察的浓度分别为 19.45、125、25 μ g/mL。由于临床用药浓度依次是实验所采用的浓度的 500、32 和 240 倍^[3], 药品的药效会降低。因此, 酚磺乙胺与维生素 C 注射剂配伍使用时, 药品浓度过高, 易发生配伍反应。

4 温度的影响

温度过低, 药物间相互影响不显著, 致使有些药品的溶解度降低或析出沉淀; 温度过高, 一方面, 药物易分解从而达不到有效治疗浓度, 分解产物浓度增大也可能使毒副作用增大; 另一方面温度过高, 药物易溶解, 不产生外观变化, 如沉淀等。例如: 临床在止血治疗时, 常用氨基己酸、酚磺乙胺、维生素 C 联合应用。氨基己酸、酚磺乙胺在药理上有协同作用, 但配合使用可引起毒性反应。在夏季高温期氨基己酸的浓度随温度的升高而增加, 并加速了酚磺乙胺的氧化变色速度。据有关文献报道, 酚磺乙胺与氨基己酸、维生素 C 进行配伍实验, 分 a 管 (30 \pm 2) $^{\circ}$ C、b 管 (20 \pm 2) $^{\circ}$ C、c 管 (5 \pm 1) $^{\circ}$ C。5% 葡萄糖 40mL+酚磺乙胺 0.24g+氨基己酸 0.48g 的 a、b、c 管, 分别在 1.5、2、2.5h 后溶液变成红色; 5% 葡萄糖 40mL+酚磺乙胺 0.24g+氨基己酸 0.48g+维生素 C 0.2g 的 a、b、c 管未见变色。可见常温下, 在治疗要求的时间内, 酚磺乙胺与氨基

己酸在输液中混合静滴, 一般不出现变色反应。夏季高温季节, 可在混有治疗剂量酚磺乙胺和氨基己酸的输液中, 同时加入维生素 C 注射液 (10mg/mL), 维生素 C 为强还原剂, 其针剂中的抗氧化成份能增强酚磺乙胺的抗氧化能力, 其实验液在 (30 \pm 2) $^{\circ}$ C 时, 能保持 20h 以上不变色^[4]。

5 pH 值的影响

酚磺乙胺在较高 pH 环境中变色^[5]。文献以头孢拉定 (含碳酸钠或精氨酸) 与酚磺乙胺配伍, 4h 变色; 且扫描表明 335~390nm 处有一肩峰, 判定不能配伍。头孢拉定加酚磺乙胺, 3h 内紫外光谱无变化, 判定可配伍。笔者认为头孢拉定中附加剂种类是决定能否与酚磺乙胺配伍的主要因素, 含精氨酸者 pH 较低对酚磺乙胺影响较小, 含碳酸钠者则可能影响大。因此, 药品配伍时应认真阅读头孢拉定的说明书。

6 两种以上的药物配伍

临床应用止血药时, 为了增加协同作用, 减少病人多次注射给药的痛苦, 通常将两种以上的药物配伍以后再注射。酚磺乙胺与维生素 C 注射剂配伍时, 由于药物间理化性质及制剂中的赋形剂, 加入下列药品可发生配伍变化, 因此禁止配伍使用。

6.1 维生素 K₃ 与酚磺乙胺、维生素 C 注射剂配伍

因为维生素 K₃ 为醌式结构, 可被维生素 C 还原破坏, 两药极性均较大, 均易溶于水, 相遇而发生氧化还原反应, 使维生素 K₃ 得电子还原为甲萘二酚, 维生素 C 失电子被氧化。由于分子结构的改变, 而导致两药作用减弱或失效; 又因维生素 K₃ 中含有大分子表面活性剂土温 80, 土温 80 含聚氧乙烯基, 与含羟基化合物 (酚磺乙胺) 结合, 形成复合物而失效。

6.2 奥美拉唑与酚磺乙胺、维生素 C 注射剂配伍

止血药与奥美拉唑合用常用来治疗病人术后出现的胃肠道应激性溃疡。选用酚磺乙胺、维生素 C 与奥美拉唑配伍使用时, 由于奥美拉唑的化学结构中含有磺酰基, 酚磺乙胺为对苯二酚, 它们的化学结构均不稳定。两药配伍后, 奥美拉唑结构中的双键易打开,

酚磺乙胺易形成醌式结构,结果两药配伍 30min 后显黄绿色并随放置时间的延长而显棕褐色^[6]。

7 结论

总之,酚磺乙胺与维生素 C 联合应用至今鲜见配伍禁忌的发生,但两种药品对光不稳定,在储存中注意避光。同时在临床配液的过程中,应控制配制环境的温度(在常温下进行),采取现用现配的原则。第二,药品中的添加剂,如维生素 C 中的焦亚硫酸钠及碳酸氢钠可能影响配伍药品的理化性质。第三、维生素 C 的浓度超过常规用药剂量,可能影响溶液体系的 pH 值,造成酚磺乙胺的失效变色。因此,维生素 C 的理化性质易与多种药品发生配伍禁忌,故维生素 C 在输液中应单独使用。总之临床在应用止血药时,将多种药物稀释于同一系统中进行输液,造成频繁出现超出《256 种药物配伍禁忌表》范围的配伍禁忌,因此在用药的过程中,

医生应重视药剂工作者关于药品配伍稳定性实验的结果,并要求护士在输液的前 20min 内密切观察病人的反应,及时总结新发生的配伍禁忌,保证病人的用药安全。

【参考文献】

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光主编.新编药理学.第 15 版.北京:人民卫生出版社,2003:630
- [2] 陆家明.维生素 C 的药物相互作用与配伍禁忌.新药与临床,1997,16:123~124
- [3] 黄国平,程新娟,等.药物的配伍变化观察应密切联系临床实际.华西药学杂志,1996,11:186
- [4] 刘春华.酚磺乙胺与氨基己酸注射液配伍变化的临床观察.南通医学院学报,1994,14:577
- [5] 辛学俊,牟振国.注射剂配伍研究不同结论之我见.西北药学杂志,1999,14:129~130
- [6] 范静,贾秀玲,等.奥美拉唑与酚磺乙胺、氨甲苯酸配伍结果观察.山东医药,2003,43:43

文章编号:1672-3384(2006)-01-0034-05

环磷酰胺在系统性红斑狼疮治疗中的应用

【作者】 陈益和¹ 唐福林²

1 中国协和医科大学临床医学院 (北京 1000730)

2 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 1000730)

【中图分类号】 R979.19;R593.241

【文献标识码】 B

环磷酰胺 (CTX) 作为重症系统性红斑狼疮 (SLE) 治疗的基本药物,能有效缓解病情、减少复发。但由于其同时存在的多种副作用,使得在临床应用往往难以达到最佳的疗效和副作用平衡点,由此产生了多种不同的治疗方案以及新的可能替代 CTX 的药物。本文通过国内外文献综述,比较几种不同的 CTX 治疗方案,以求对 CTX 在 SLE 治疗中的应用取得较为全面的认识。

1 CTX 用于 SLE 治疗的临床情况

CTX 已广泛用于有重要脏器受累的重症 SLE 的

治疗,包括狼疮肾炎 (LN)、神经精神狼疮 (NPSLE)、血液系统受累、血管炎、弥漫性肺泡出血 (DAH) 和肺间质纤维化等,其中只有 LN 的 CTX 治疗具有较丰富完整的临床研究资料,其他尚缺乏较好的研究,多数文献主要依据个人临床经验或回顾性小样本临床研究。

上世纪 60 年代,NIH 和 Mayo Clinic 进行了一系列关于 CTX 治疗 LN 的临床随机对照试验,其结论认为间歇静脉 CTX (IV-CTX) 冲击治疗在控制肾脏病变进展、诱导病情缓解和保护肾功能方面明