

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0029-04

关注注射剂的安全使用

【作者】 陆进 朱立平

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

注射剂具有药效迅速、适用于不宜口服的药物、可产生局部定位作用等优点, 特别在抢救危急重症患者中可以发挥独特作用, 但在临床使用中并非多多益善。由于注射吸收过程短或根本没有吸收过程, 一旦发生不良反应, 其严重程度往往比口服药物或其他剂型更大, 使用不当更易发生危险, 产生药源性疾病, 发生严重不良反应甚至危及生命。

近几年我国频繁发生注射剂严重不良反应及药害事件, 注射剂的安全使用, 成为摆在医务人员面前的重要课题之一。为保障患者用药安全, 减少发生药源性疾病和药害事件, 减少相关的医疗事故及医患纠纷, 应关注注射剂的安全性问题。

1 我国注射剂使用现状^[1,2]

1.1 过度使用及滥用

全球每年接受注射剂治疗的病人约有 120 亿人次。我国注射剂的临床使用处于“自由”状态, 各级医疗机构注射给药为一线常用给药途径, 占用药总量的 50% 甚至更高, 其中静脉给药最为常用, 在急性病、危重病、儿童或老年患者抢救治疗中作为首选。而发达国家的注射剂使用率控制在 4% 以下。

注射剂还存在滥用现象。患者认为注射剂比口服给药起效快, 存在注射剂用于口服、滴眼的现象。使用时不注意给药途径, 盲目认为注射液均可静脉给药, 误将肌注药品静脉给药, 造成不良后果。

1.2 不合理配伍用药

近年来, 注射剂加入输液中静脉滴注或与其他药物配伍现象日益增多。注射剂联合用药时混合注射可减少注射的次数, 减轻患者的痛苦, 简化医疗

和护理工的操作, 有时还可增加药物的协同作用或降低毒性。但如果配伍不当, 不少药物在混合后性质会发生变化, 使疗效降低、毒性增加, 出现了不应有的药物反应甚至危及生命。

1.3 配制输液不适当

配制输液时如果加药方法、加药顺序和注射溶媒等选择不当, 也可造成药物之间发生反应, 产生有害物质或沉淀, 引起药源性疾病。

1.4 浪费卫生资源

由于注射剂的生产过程相对其他剂型要复杂, 对于生产条件、人员及包装都有其特殊要求, 因此价格要比普通剂型贵很多。在应用时要用注射器或输液器, 还需要有专业技能的医师或护理人员才能实施注射, 使用后注射器针头等特殊废弃物的处理也需要资金。一次不合理的注射不仅加重了患者的负担, 更加重了患者及其家属的痛苦。

2 常见不良反应原因分析^[3,4,6]

2.1 提取工艺及质量标准

虽然 2005 年版药典提高了被收载注射剂质量标准的涵盖面, 如不溶性微粒从原版药典的大输液品种扩大到了所有静脉用注射剂, 原料药增加了专属性红外鉴别, 原紫外线无吸收品种的 HPLC 鉴别, 部分原料药增加了残留溶剂检查等项目, 但大部分注射剂并未被中国药典收载。2005 年版中国药典西药制剂收载了 347 个注射剂, 但实际批准的注射剂品种远远大于这个数; 中药制剂仅收载 4 个中药注射剂, 但目前已批准了 109 种中药注射剂。由于药品标准颁布的时间不同, 已有注射剂的质量标准

中不可避免地留下当年技术发展水平的烙印,因而水平参差不齐。中药注射剂中除少量有新药标准外,大部分注射剂的质量标准还有待提高。

已批准的109种中药注射剂中,属于复方制剂的有50多种,占了半数以上。由于中药注射剂成分复杂,提取工艺能否保证杂质去除干净,制备过程中混杂的微量不纯成分可能会引发过敏反应。如具有较好抗病毒及抗菌作用的双黄连粉针,茵栀黄注射液等,是由金银花、黄芩等提取制成的中药复方制剂,主要成分为黄芩苷、绿原酸,近年来过敏反应增多,可能与本身含绿原酸等高致敏性成分有关。具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍等功效的清开灵注射液,是《温病条辨》中安宫牛黄丸的前半部分改良剂型,含胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、板蓝根、金银花、栀子、水牛角、黄芩苷等多种成分,其水牛角提取物含水解蛋白提取物,可能刺激机体产生相应的抗体引发过敏反应。

2.2 配伍后的常见问题

2.2.1 pH值变化 由于不同注射剂pH各不相同,如配伍后药液pH调节不当会影响药物溶解度,其中某些成分容易受酸碱度变化的影响出现溶解度下降或产生聚合物出现沉淀;若配伍后的输液pH值与血浆pH相差过大,易引起刺激甚至静脉炎;另外,在加热灭菌或贮存过程中因温度变化使含酯、苷类成分水解、含醛类成分氧化和含酚类成分易聚合,这些变化可加速药物的水解和降解过程,使药物疗效降低,产生的酸性物质使药液的pH值逐渐下降,使原已溶解的有效成分又析出。所以,配伍后的输液应随配随用,不宜放置过长时间。

2.2.2 稳定性改变 由于注射剂特别是中药注射剂中含有一些高分子化合物如色素、鞣质、淀粉、蛋白质、树脂、果胶、黏液质等以胶态形式存在于药液中,这些高分子化合物具有热力学及动力学不稳定性,在加热灭菌、放置过程中或配伍后受氧气、温度、光线、酶等因素影响,易发生水解、降解、氧化聚合反应致使胶粒凝结,出现药液浑浊、沉淀及药液色泽变深。

2.2.3 含量(效价)的变化 输液中加入其他注射液后,由于总体积发生了变化,其中各药物成分的浓度必然发生一定变化,这就破坏了药物的单位体积有效含量(效价),药物浓度的改变,对于要严格控制在血药浓度的治疗必然受到影响。

2.2.4 渗透压及离子平衡改变 一般注射剂在配制时,都要调节到与人体血液相近的渗透压。配伍时可能破坏了离子间的平衡关系,改变渗透压。若输入低渗液体会使红细胞破裂而溶血,若输入高渗液体会使红细胞内水分逸出发生皱缩形成团块,在血管内形成血栓,故在应用时应将液体稀释成等渗液体或减慢滴速。

2.2.5 热原量累加 热原试验是一个限度检查,中国药典只对注射剂规定了细菌内毒素检查或热检查,其限量也仅指该药单独使用时不超过人或家兔的致热量,若将多种药加在一起使用时,热原累加,可能超过人体的耐受量。

2.2.6 不溶性微粒增加 中国药典虽然对注射液的微粒作了严格限制,各国药典也都有严格的规定,但对加药后的液体及输液器没有微粒检查标准,缺乏完善的控制标准,“零微粒”是不可能达到的。 $>8\mu\text{m}$ 的粒子可沉积在肺部, $<8\mu\text{m}$ 的粒子则沉积在肝、脾与骨髓中。微粒进入体内可以引起局部循环障碍、血管栓塞、水肿、静脉炎、肉芽肿等。在输液器的终端添加微孔滤膜作为滤器,在一定程度上可以减少微粒进入人体的数量,但是由于目前市场还不规范,各种输液器终端微孔滤膜的孔径大小不一,而且有些医院使用的输液器的滤膜并非微孔滤膜或根本没有终端滤器,这对于人体的危害可想而知。

2.3 操作过程中带入异物

操作过程中,如切割安瓿时产生的玻璃碎片、输液装置的异物、注射针头刺橡皮塞时产生的橡胶碎片、开放式输液时患者所处的外环境等均可带入异物。

3 注射剂安全合理应用进展^[1]

许多国家已经对本国的注射剂的使用进行了干

预并取得了良好的效果。印度尼西亚 24 个医疗中心进行了一项用访谈形式对医师的处方行为进行干预的调研, 干预组注射剂的使用率由 69.5% 下降到 42.3%, 而同期非干预组由 75.6% 下降到 67.1%, 两组对比 $P < 0.025$ 。坦桑尼亚一项研究表明对于治疗行为及灭菌管理制定严格的使用原则, 同样可以降低注射剂的不合理及不安全使用率。门诊病人注射剂的使用率由干预前的 23% 下降到干预后的 10%, 病人所承担的不必要应用注射剂的比率由干预前的 16% 下降到 6%。北京大学第三医院等 6 家医院进行了多中心合理使用注射剂的对照调研与干预研究表明, 干预后处方抽样调研注射剂的使用率有所下降。

目前国际上建立了安全注射全球网站 (<http://www.Injectionsafety.org>), 该网站提供安全注射的背景知识, 国际安全注射会议的概况等。

4 如何正确使用注射液^[6,7]

4.1 遵守用药说明

在说明书中特别注明需单独使用的注射液, 不可与其他药物配伍, 否则易产生严重的不良反应。在两种药物之间输一些液体, 如葡萄糖、氯化钠注射液等, 防止两种药物在血液中混合发生化学反应。

4.2 掌握用法用量

按照说明书使用是比较安全的, 而超出用药浓度则易出现不良反应。用药前注意检查药品外观、生产厂家、批号、有效期, 溶解后观察有无沉淀产生, 配制后尽快输注。目前注射剂药品说明书尤其是中药注射剂对输注速度很少有说明, 建议护士在静脉输液时根据患者年龄、病情、药物性质来调整滴速, 老年人、儿童、心功能不全者滴速不宜过快, 并加强输液过程中的巡视监护。

4.3 重视药物合理配合

为避免与其他药物配伍时相互间发生反应产生有害物质, 多种药物配伍时需特别慎重。注意输液方法, 应注意药液的配制顺序、加药方法, 尤其是粉针剂应注意药物充分溶解后再加入输液中。从小壶加药时应避免并用药物在小壶中混合, 以免因浓度过高发生反应。

4.4 正确掌握用药疗程

用药时间过长易使药物在体内蓄积而引起中毒或者产生药物依赖。当疗效不佳时应及时换药, 治疗症状消失, 就要及时停药。

4.5 注意体质因素

仔细询问患者过敏史, 对有既往药物不良反应或家属药物不良反应史的患者用药前需详细询问患者的用药情况, 避免用于不适宜人群, 患者因年龄、性别、体质不同存在着个体差异。青霉素类 (β 内酰胺类)、链霉素、某些头孢菌素、生物制品 (血清制剂、抗毒素、类毒素、酶制剂、胸腺肽、细胞色素 C、菌苗、疫苗等)、含碘诊断用药、荧光素钠、维生素 B、普鲁卡因及某些中药注射剂在给药后极易引起过敏反应, 甚至出现过过敏性休克, 为安全起见, 按药品说明书要求在注射给药前进行皮肤敏感性试验。首次用药后让患者留观 30min, 观察有无过敏反应。加强用药监护和应急抢救准备, 准备好肾上腺素、地塞米松、异丙嗪、 H_1 受体阻断剂等抢救用药。

5 使用注射剂需关注的问题^[5-7]

5.1 积极宣教, 避免不良反应发生

药物能口服就不注射, 能肌肉注射就不静脉注射, 重症、全身性感染患者初始治疗给予静脉治疗, 病情好转能口服时提倡及早转为口服给药的序贯疗法。

5.2 加强注射剂质量标准的研究

从近几年发生的药害事件, 国家应考虑注射剂的质量标准的涵盖面, 应重点制定注射剂的原料、辅料及溶媒的杂质限量标准、添加剂限量标准、输液包材质量标准及对生产过程的监管。

5.3 加强中药注射剂合理使用课题研究

开展与其他药物配伍的稳定性研究, 对药物进行定量分析, 系统地整理药物配伍资料, 分析药物相互间作用情况。中药注射剂生产企业应加大中药注射剂配伍研究的投入, 为临床合理应用中药注射剂提供较为详尽的说明, 保证用药安全。

(下转第 35 页)

嘱”，但调查结果仍表明临床实践和说明书中的常规剂量存在较大差异。

对于醒脑静的合并用药，未答复的问卷多达一半以上，说明有较多医生对醒脑静联合用药缺乏用药经验。而在答复的问卷中，认为清开灵和生脉起协同作用的人数比例最低，而认为两者不宜同醒脑静合用的人数比例最高。文献报道中，虽有研究认为二者可同醒脑静起协同作用^[8-12]，但这些研究在干预措施的选择、随机分组等方面存在问题，也不足以作为支持醒脑静同清开灵或生脉合用的证据。由此可见对于醒脑静和其他中药注射剂合用的问题，目前仍存在较大争议。在研究证据不足的情况下，应遵循中药注射剂合理应用的一般原则，选择中药注射剂应当“少而精”，能用1种就尽量不用2种或更多^[13]。

总之，从调查结果看，多数医生对于醒脑静的合理应用具有一定的共识，并且符合药品说明书的规定和现有临床研究证据，但仍有少数医生持有不同的观点，这可能会导致不合理使用醒脑静。今后的研究中，可对持不同观点的医生进行访谈，对其认知、态度和行为进行进一步了解。对于确实存在导致不合理用药的观点，可采取宣传教育等措施进行干预。

(上接第31页)

5.4 加强药品说明书或标签的管理

注射剂药品说明书或标签应增加全部活性成分含量、全部辅料名称及含量，并说明含有可能引起严重不良反应的成分或辅料，中药注射剂应列出毒性成分及含量，避免不良反应发生。

5.5 呼吁建立药品上市后再评价体系

注射剂上市后，对安全性、药物组成、制备工艺、质量标准和功能疗效等各个环节进行再评价，每个厂家也应该对自己生产的产品进行再评价，从而减少产生质量问题和不良反应的不确定因素。

【参考文献】

- [1] 刘芳, 赵荣生, 李静, 等. 北京市医疗保险神经内科住院患者应用醒脑静注射液的回溯性调查. 药物治疗杂志, 2006, 4 (6): 47-50
- [2] 许风雷, 高丽霞, 吴泰相, 丁锦辉. 醒脑静注射液治疗脑梗塞临床疗效及安全性随机对照试验的系统评价. 中国循证医学杂志, 2005, 5 (7): 549-565
- [3] 王珏, 程安龙, 吕善庆等. 醒脑静治疗急性脑血管病的临床观察. 脑与神经疾病杂志, 2000, 8 (2): 115
- [4] 朱虹. 醒脑静注射液治疗急性酒精中毒疗效观察. 中国中医急症, 2007, 16 (7): 825-826
- [5] 王智兰, 孙建. 高压氧联用醒脑静注射液治疗重型颅脑外伤50例疗效观察. 中国中医急症, 2007, 16 (6): 682-683
- [6] 何文贞, 郑俊忠. 醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎50例的疗效. 中国新药与临床杂志, 2005, 24 (8): 654-656
- [7] 张波. 醒脑静注射液治疗肝性脑病疗效观察. 中国中医急症, 2006, 15 (4): 384
- [8] 张玉松, 刘基凤, 赵柏庆. 醒脑静注射液合清开灵注射液治疗中风致意识障碍疗效观察. 中国中医急症, 2007, 16 (2): 172-173
- [9] 郑友丽, 邹崇祺, 黄春英. 开窍通络法配合清开灵及醒脑静治疗中风偏瘫102例临床研究. 中医杂志, 2005, (12): 915-917
- [10] 朱伟珍. 清开灵合醒脑静并用治疗脑梗塞40例. 实用中医内科杂志, 2005, 19 (6): 574-575
- [11] 王左, 马承泰, 冯丽伟. 醒脑静合生脉注射液治疗脑出血急性期临床观察. 中国中医急症, 2002, 11 (4): 269-271
- [12] 章真. 醒脑静合生脉注射液治疗急性酒精中毒48例临床观察. 中国中医急症, 2000, 9 (6): 262

【参考文献】

- [1] 翟所迪, 毛璐, 刘芳, 等. 多中心合理使用注射剂的对照干预研究. 中国药学杂志, 2005, 40 (2): 155-156
- [2] 张石革, 崔嵘. 临床注射药物应用指南. 北京: 科学技术出版社, 2006: 1-2
- [3] 陈秋潮. 从安全用药角度看发展中成药输液剂的必要性. 上海医药, 2005, 26 (4): 149-151
- [4] 王琼, 柳港生, 吴锦忠. 影响中药注射剂透明度的因素及解决方法. 中医药学刊, 2006, 14 (2): 360-361
- [5] 汤光. 药物相互作用速查手册. 北京: 化学工业出版社, 2005
- [6] 王育琴. 注射药安全应用速查手册. 北京: 化学工业出版社, 2005
- [7] 王丽霞. 中成药安全应用手册. 北京: 化学工业出版社, 2006