

药物在输液管中的丢失及其影响因素

王长虹 (新疆医学院第二附属医院药剂科 乌鲁木齐 830028)

随着一次性输液器在临床上的广泛应用, 药物吸附于塑料而降低了静脉滴注给药效果的问题逐渐增多。尤其是有一定亲水亲脂性的药物如硝酸甘油、硝酸异山梨醇等。许多弱酸弱碱性药物也发生不同程度的被吸附现象。药物在塑料输液管中丢失, 使药物浓度不稳定, 病人进药量不准确, 尤其是在输液早期, 从而造成药动学及药效学异常, 已引起

了国内外学者的广泛注意^[1-10]。国外在这方面的研究报道较多, 主要涉及硝酸甘油、硝酸异山梨醇、氯丙嗪、异丙嗪、安定、肝素钠、胰岛素、环孢菌素、维生素A、氟哌啶醇等数十种药物。本文旨在通过对几种常用药物的研究报道情况作一简述, 为临床合理、安全、有效地使用药物提供参考。

1 输液管道对药物的吸附

1.1 硝酸甘油在输注过程中的丢失 硝酸甘油(NTG)静脉输注可用于治疗心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭和心脏外科时的高血压等。有报道用聚氯乙烯(PVC)输液管输注时, NTG 损失严重^[1]。李大魁等^[2]对用不同管材的输液器输注 NTG 时的损失情况进行了研究。结果表明美国专用的 Tridilset 输液器及国产聚乙烯(PE)塑料管均未见 NTG 流出浓度因吸附而下降, 而国产 PVC 管损失最严重(44.4%), 乳胶管及硅胶管对 NTG 影响虽较 PVC 管小, 但亦有 34.1% 及 16.3% 的丢失(4 h 进药总量)。同时还证明用 PVC 管输注时, 流速愈慢, 丢失愈多, 增加输液管长度, NTG 丢失相应增加。4 h 进药总量 200 cm 组与 100 cm 组分别为 44.3% 和 55.6%。

许坚等^[3]对国产 PVC 输液管吸附 NTG 的动力学进行了研究, 证明其吸附行为符合 Amann et al^[4]推导出的吸附动力学公式。同时亦证明输注中的 NTG 浓度(C_0)和输注时的流速(k_1)是影响 PVC 管吸附药物的重要因素。

1.2 安定在输注过程中的丢失 安定是治疗惊厥、忧虑及手术前麻醉的药物之一, 除 PO 给药外, 多数采用注射给药, 但肌注后注射部位疼痛, 同时吸收不规则, 而静脉推注需十分谨慎, 用 PVC 塑料管输注系统给药会产生很大的吸附作用^[5], 影响治疗。国内也对安定静脉给药系统的材料、输注速率及输液管长度等进行了研究^[6]。实验结果表明, PVC 管对安定的吸附最严重, 乳胶管、硅胶管也有较严重的吸附。以 PE 管吸附最少。以生理盐水或葡萄糖注射液为溶媒输注安定, 两者吸附程度相近, 以 5% 葡萄糖为溶媒时, 安定被吸附的相对多一些。输注速度越慢, 吸附越多, 丢失越多。增加输液管长度, 安定丢失相应增加。用国产 PE 管输注安定, 吸附极小, 可认为是目前输注安定的理想管材之一。

1.3 氯丙嗪和异丙嗪在输注过程中的丢失 Kowaluk et al^[7]报道, 含量为 9 mg/L 盐酸氯丙嗪的 0.9% 氯化钠注射液, 经 PVC 输液管(170 cm)静滴 7 h, 则氯丙嗪的累积吸附可达 41%。国内研究结果^[8]表明, 盐酸氯丙嗪与注射用水、5% 葡萄糖和生理盐水相配伍, 流经输液胶管和一次性 PVC 管的吸附作用表现不同。在 5% 葡萄糖注射液和注射用水中的吸附较少, 而且与输液材料关系不大。

而在 0.9% 生理盐水中吸附增多。在输液胶管中吸附约 10%, 在一次性 PVC 管中吸附约 5%。吸附量随 pH 值升高增加。另有报道^[10], PE 管对两药无吸着发生, 而 PVC 管吸着严重, 与国外文献^[9]报道相同。流速愈慢, 吸附愈多。增加管长, 吸附也增加。所以, 应以 5% 葡萄糖注射液为溶媒, 选用 PE 管输液器输注盐酸氯丙嗪和盐酸异丙嗪为好。

1.4 硝酸异山梨醇在输液管中的丢失^[11] 该药物的含量下降并非由于输液管表面的吸附, 而是与输液管对药物的吸着有关。吸附是指来自液相或气相的溶质或气体分子滞留于固体(输液管等)表面的现象。吸着是指其透入固体内部的现象。如果用聚丙烯(PP)输液管, 不会引起硝酸异山梨醇含量下降, 而 PVC 输液管可因吸着导致其含量下降。硝酸异山梨醇的输注浓度对吸着无影响。随着输液管长度的增加, 流速的减慢, 硝酸异山梨醇的残存率显著下降。

2 影响药物在输液管中丢失的因素

2.1 输液管材 大量文献提示, 对大多数易被吸附的药物来说, 输液管材是影响其吸附量的主要因素, 尤以 PVC 输液管吸附最为严重, 乳胶管、硅胶管次之, PE、PP 输液管基本上对大多数药物几乎不发生吸附作用。临床可选用之, 尽量避免药物在输注过程中的丢失。

PVC 输液器具有透明度好、质地柔软、价格低等优点, 临床使用广泛。Altavela JL et al^[12]对 NTG 分别用 PVC 和 PE 输液器输注治疗缺血性心脏病的临床应答进行了随机对照研究, 结果两组病人的临床应答无显著性差异。就大多数药物来说, 为了降低医疗费用, 经对临床效果的广泛对比实验后, 仍可使用 PVC 输液器输注。

对于易被吸附的药物, 从大量实验中药物流出浓度对时间的关系看出, 浓度下降的谷值往往在输液开始初期出现, 而后复生并趋于稳定。提示输液时弃去初滤液, 即预先饱和输液管后再继续输注, 可基本上避免流出药液浓度的波动。

有报道^[6, 13], PVC 管经 0.9% 氯化钠注射液预先处理后可明显减少对 NTG 和胰岛素的吸附。Furberg et al 认为这是由于氯化钠作为一种阻滞剂, 预先占领 PVC 管中的吸附活性部位, 阻断吸附所致。但并非对所有药物均发生此现象, 如氯丙嗪在 0.9% 氯化钠注射液中的吸附量增大^[9]。

Amann et al^[7]为了解决药物丢失问题,曾提出一种方法,即用吸附动力学公式,从理论上计算出输注过程中药物的丢失量。Nix et al^[14]又研究了用 NTG 预饱和的方法克服其经 PVC 管输注时的丢失,效果均不很满意。主要是药物浓度变化及预饱和和时间不易掌握。尚未见用于临床。

2.2 注射液的 pH 值 注射液的 pH 值也是影响药物被吸附的重要因素。由于 pH 值的变化,使药物的溶解性改变,油水分配系数改变。如果分子型数目增多,吸附(着)量增多。临床输注时应根据药物的 pKa 值选择合适的输注用溶媒,减少分子型药物数目,减少其吸附(着)量。如弱碱性药物氯丙嗪在 0.9% 氯化钠注射液中,分子型药物较多,吸附多,丢失多。而在 pH 值较低的 5% 葡萄糖注射液中,解离型增多,丢失量少。

2.3 输注条件 一般来说,输液管越长,输注速度越慢,输注时间越长,药物的丢失量越多,反之则少。

2.4 添加剂 有报道指出,注射液中的添加剂可影响药物的吸着量,如在硝酸异山梨醇水溶液中添加 8.0 mg/ml 的 β -环糊精,其吸着量可降至未加前的 54%^[11]。界面活性剂也有抑制药物吸着的作用。

2.5 与其它药物配伍 药物之间的不合理配伍,不仅可引起药效学上的相互拮抗或者相加作用,于治疗不利。还可影响相互之间的稳定性,使药物分解产生有害物质。亦可因配伍后改变了溶媒的 pH 值,使药物性质发生变化,影响其吸着量。如氯丙嗪与碱性药物氨茶碱、氨苄青霉素钠、青霉素 G 钠等弱碱性药物配伍,不仅因提高输液的 pH 值而出现沉淀,而且也增加了输液管道对氯丙嗪的吸附作用^[9]。所以应避免不合理的药物配伍,提高医疗质量。

2.6 离子强度 输液溶媒中的离子强度大小影响药物的吸附量。Loucas SP et al^[15]研究了用 PVC 输液器输注 NTG 时,由于离子强度变化引起对 NTG 吸附量的影响。分别考察了 NTG 在 0.25%、0.9%、5% 氯化钠注射液和 Ringer's 注射液中(离子强度分别为 0.042、0.1538、0.85 和 0.171)被 PVC 输液器的吸附情况,结果表明,在 3 h 的输注期间内,NTG 的有效浓度与离子强度呈反函数关系,即离子强度越高,有效浓度越低。提示在临床治疗期间,不要随意改变输注溶媒。

- 1 Roberts MS, Galbraith AJ. Loss of nitroglycerin from intravenous infusion sets. *Lancet* 1978; 2, 349—50
- 2 Lee MG. Sorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm*, 1986; 43, 1945—50
- 3 Kowaluk EA, Roberts Ms, Polack AE. Interactions between drugs and intravenous delivery systems. *Am J Hosp Pharm*, 1982; 39, 460
- 4 台育素, 李家仁. 塑料容器对药物稳定性影响的研究概况. *药学通报*, 1986; 21(4), 218—220
- 5 李大魁, 刘文彬, 诸明等. 硝酸甘油输注时在输液管道中的损失. *中国医院药学杂志*, 1989; 9(1), 13—16
- 6 许坚, 邹建华, 钱惠芬. 国产 PVC 输液管吸附硝酸甘油动力学的研究. *中国医院药学杂志*, 1991; 11(9), 406—408
- 7 Amann AH, Baaske DM. The loss of nitroglycerin from intravenous administration sets during infusion: A theoretical treatment. *J Pharm Sci*. 1982; 71(4), 473—4
- 8 李大魁, 诸明, 刘文彬等. 安定输注时在输液管道中的损失. *中国医院药学杂志*, 1989; 9(12), 536—9
- 9 岳步星, 刘爱辰, 徐照群等. 输液管对盐酸氯丙嗪的吸附作用. *中国药学杂志*, 1991; 26(4), 218—9
- 10 李大魁, 诸明, 刘文彬等. 氯丙嗪和异丙嗪输注时在输液管道中的损失. *中国医院药学杂志*, 1991; 11(11), 496—8
- 11 苗兴旺. 输液管中药物的吸着. *国外医学药学分册*. 1990; 17(4), 250
- 12 Altavela JL, Haas CE, Nowak DR et al. Clinical response to intravenous nitroglycerin infused through polyethylene or polyvinyl chloride tubing. *Am J Hosp Pharm*, 1994; 51, 490—4
- 13 Loucas SP, Maager P, Mehl B et al. Effect of vehicle ionic strength on sorption of nitroglycerin to a polyvinyl chloride administration set. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47, 1559—62