ICU常用静脉药物配伍稳定性的文献分析Δ

何雪茹[1,2*]，范理菊[2]，李　宵[2]，王　智[1,2]，周　鑫[1,2]，董占军[2#]（1.河北医科大学研究生院，石家庄　050011；2.河北省人民医院药学部，石家庄　050057）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）06-0752-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.21

摘　要　目的　分析重症监护室（ICU）常用静脉药物的配伍稳定性，为临床用药安全提供参考。**方法**　于2022年4月1—30日调研并确认河北省人民医院ICU常用静脉药物，然后以此为检索词，在PubMed、中国知网、万方数据等数据库中查询相关配伍稳定性研究文献。借助Micromedex数据库进行手动筛选，随后对纳入文献的配伍稳定性结果进行描述性分析。**结果**　收集到该院ICU常用静脉药物32种，混合输注组合39种。共纳入40项研究，仅有2项研究符合所有的质量要求；18项研究对其方法进行了验证，保证了可重复性；33项研究评估了物理稳定性，包括沉淀形成、pH变化；32项研究评估了化学稳定性，主要为含量/浓度变化。共得到666种可能的两两配伍组合，其中254种组合有配伍稳定性结果，包括176种稳定、68种不稳定、10种相互矛盾；412种组合没有配伍稳定性结果。在该院ICU的两两药物组合中，42种组合稳定、14种组合不稳定、2种组合相互矛盾。**结论**　pH、溶媒、辅料、配制浓度等是影响配伍稳定性的因素；该院ICU常用静脉药物存在配伍不稳定的药物组合，且稳定性研究方法有所局限，配伍稳定性数据尚无法满足临床的实际需求。

关键词　重症监护室；静脉药物；混合输注；配伍稳定性；文献分析

Literature analysis of compatible stability of commonly used intravenous drugs in ICU

HE Xueru[1,2], FAN Liju[2], LI Xiao[2], WANG Zhi[1,2], ZHOU Xin[1,2], DONG Zhanjun[2]（1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the compatible stability of commonly used intravenous drugs in the intensive care units (ICU), and to provide a reference for improving medication safety in clinic. **METHODS** The commonly used intravenous drugs in the ICU of Hebei General Hospital were investigated and confirmed in April 1-30, 2022, and used as keywords to retrieve the relevant literature about compatible stability from PubMed, CNKI, Wanfang Data and other databases, and manually filtered with Micromedex database at the same time. Then, the compatible stability results of the included literature were analyzed descriptively. **RESULTS** Totally 32 commonly used intravenous drugs and 39 mixed infusion combinations were collected from ICU of this hospital. A total of 40 studies were included, only 2 studies followed all quality requirements; 18 studies validated their methods to guarantee correct reproducibility; 33 studies evaluated physical stability, including precipitate formation and pH changes; 32 studies evaluated chemical compatibility, mainly content/concentration changes. A total of 666 possible two-drug combinations were obtained from the included literature, of which 254 combinations of stability data were available, including 176 were stable, 68 were unstable, and 10 were contradictory. Totally 412 combinations had no stability results. Among two-drug combinations in ICU of this hospital, 42 combinations were stable, 14 combinations were unstable, and 2 combinations were contradictory. **CONCLUSIONS** The pH, solvent, excipients and preparation concentration are the factors that affect the stability. There are drug combinations with unstable compatibility of commonly used intravenous drugs in ICU of this hospital. The stability study methods are limited, and the stability data cannot meet the actual clinical needs.

KEYWORDS　intensive care unit; intravenous drugs; mixed infusion; compatible stability; literature analysis

重症监护室（intensive care units，ICU）患者由于病情危重，通常需要同时使用多种静脉药物。理想情况下，每种静脉药物都应有独立的静脉通路，但在临床实际中，同时输注的药物数量往往会超过外周和中心静脉通路数量[1-3]，这意味着不同药物必须通过同一条静脉通路给药，增加了药物不相容的发生风险。

多通道微量泵可通过三通阀或Y型连接器将2种或2种以上药物混合后输入患者血液，虽解决了多种药物同时输注静脉通路有限的问题，但可能会影响静脉药物的配伍稳定性。由于酸碱、氧化还原、光解等特性的差异，不同的静脉药物在混合过程中可能会发生物理或化

Δ**基金项目**　河北省医学科学研究课题（No.20210037）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：hxr9115@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：13313213656@126.com

学反应，如产生沉淀、气体、有毒物质或发生颜色改变、含量下降等，从而造成治疗失败、栓塞、不良事件等严重后果[2,4－5]。然而，目前关于ICU静脉药物的配伍稳定性数据相对匮乏。为此，本研究拟确定河北省人民医院（以下简称“我院”）ICU患者常用多通道微量泵静脉药物，并以此为检索词，查询其配伍稳定性研究条件、考察项目、配伍结果，以初步评估其配伍稳定性，旨在为ICU常用静脉药物的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究流程

我院ICU常用静脉药物配伍稳定性研究的具体流程见图1。

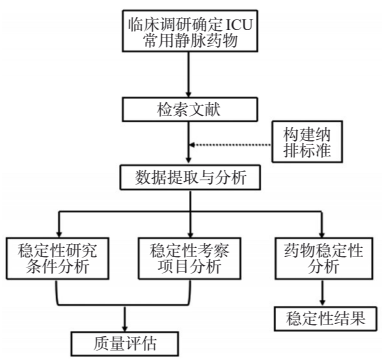


图1 我院ICU常用静脉药物配伍稳定性研究的流程

1.2 ICU常用静脉药物的确定

由2名研究者于2022年4月1－30日对我院ICU进行为期1个月的调研，收集我院ICU常用静脉药物。按最新版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》分为神经系统药物、心血管系统药物、血液和造血器官药物、消化道和代谢方面的药物、呼吸系统药物、全身用激素制剂和全身用抗感染药物。

1.3 相关文献检索

以“稳定性”“药物相容性”“药物稳定性”“药物不稳定性”“配伍禁忌”“stability”“compatibility”“drug stability”“drug compatibility”“drug incompatibility”“incompatibility”和“1.2”项下调研所得ICU常用静脉药物名称为关键词，计算机检索PubMed、中国知网、万方数据等数据库，检索时限为各数据库建库起至2022年6月1日。同时，借助Micromedex数据库手动筛选各静脉药物的配伍稳定性信息作为补充。

1.4 文献纳入与排除标准

本研究的文献纳入标准为：(1)至少包括“1.2”项下所得ICU常用静脉药物中的2种或2种以上药物配伍的物理稳定性或化学稳定性数据；(2)描述了研究方法；(3)语种为中文和英文。

本研究的文献排除标准为：(1)非研究类文献；(2)研究结果、方法学考察不完善的文献；(3)重复发表的文献。

1.5 数据提取及处理

由2名研究者分别按纳入与排除标准筛选文献，如遇分歧则由第3名研究者裁决。同时，根据已发表的稳定性研究、专家意见和实践指南[1,5－7]，确定质量评估指标。提取信息包括药物名称、研究指标（沉淀形成、气体生成、颜色变化、pH变化、含量变化）、研究方法、研究结果等。采用Excel软件录入数据，并对纳入研究的结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 我院ICU的常用静脉药物

经调研，共获得我院ICU常用静脉药物32种，包括12种心血管系统药物、8种神经系统药物、6种血液和造血器官药物、3种消化道和代谢方面的药物、1种全身用激素制剂、1种呼吸系统药物和1种全身用抗感染药物。结果见表1。

表1 我院ICU 32种常用静脉药物的名称、质量浓度和泵速

编号	药物名称	质量浓度	泵速/(mL/h)	编号	药物名称	质量浓度	泵速/(mL/h)
1[a]	间羟胺	0.2 mg/mL	0.5～7	15[b]	地佐辛	0.08 mg/mL	2～4
		0.4 mg/mL	0.5～7	16[b]	咪达唑仑	1 mg/mL	4～5
		1 mg/mL	0.5～7			0.04 mg/mL	4～5
		1.2 mg/mL	0.5～7	17[b]	布托啡喏	0.02 mg/mL	5
2[a]	去甲肾上腺素	0.16 mg/mL	1.5～8			0.025 mg/mL	5
		0.2 mg/mL	1.5～8	18[b]	右美托咪定	0.004 mg/mL	5
		1 mg/mL	1.5～8			0.008 mg/mL	5
3[a]	异丙肾上腺素	0.02 mg/mL	2	19[b]	吗啡	1 mg/mL	3
4[a]	左西孟旦	0.25 mg/mL	2	20[b]	丙戊酸钠	0.025 mg/mL	2
5[a]	硝酸甘油	0.6 mg/mL	8	21[c]	甘露醇	20%	
6[a]	乌拉地尔	1.4 mg/mL	2～10	22[c]	甘油磷酸钠	0.04 mg/mL	7～10
		3.125 mg/mL	2～10	23[c]	氯化钾	15%	7
		4 mg/mL	2～10	24[c]	替罗非班	0.05 mg/mL	5
7[a]	尼莫地平	0.2 mg/mL	2～12	25[c]	肝素	20单位/mL	3
8[a]	尼卡地平	1 mg/mL	6～10	26[c]	尿激酶	4 000单位/mL	
9[a]	呋塞米	1 mg/mL	5	27[d]	胰岛素	1单位/mL	1～5
10[a]	艾司洛尔	0.02 g/mL	5			2单位/mL	1～5
11[a]	重组人脑利钠肽	0.01 mg/mL	4	28[d]	葡萄糖酸钙	0.2 g/mL	10
12[a]	胺碘酮	0.01 mg/mL	7	29[d]	艾普拉唑	0.1 mg/mL	
		0.01 mg/mL	2～5	30[e]	氨茶碱	0.005 mg/mL	
13[b]	瑞芬太尼	0.03 mg/mL	2～5	31[f]	氢化可的松	4.15 mg/mL	2
		0.04 mg/mL	2～5	32[g]	头孢曲松	0.03 g/mL	
14[b]	丙泊酚	10 mg/mL	2～10				

a：心血管系统药物；b：神经系统药物；c：血液和造血器官药物；d：消化道和代谢方面的药物；e：呼吸系统药物；f：全身用激素制剂；g：全身用抗感染药物

我院ICU患者常接受2～7种静脉药物混合输注，共有39种混合输注组合。结果见表2。

2.2 纳入文献所涉及的药物名称及质量浓度结果

共检索到40篇文献[8－47]，涉及25种常用药物及其质量浓度。其中，乌拉地尔、尼莫地平、尼卡地平、替罗非班质量浓度与我院临床使用质量浓度一致。结果见表3（因纳入文献未说明间羟胺、异丙肾上腺素、左西孟旦、甘油磷酸钠、艾普拉唑、重组人脑利钠肽、尿激酶的质量浓度，故未在表中列出）。

表2　我院ICU常用静脉药物混合输注组合

药物种数	编号	组合
2种	1	瑞芬太尼+间羟胺
	2	地佐辛+尼莫地平
	3	胰岛素+吗啡
	4	胰岛素+氨茶碱
3种	5	瑞芬太尼+乌拉地尔+氯化钾
	6	瑞芬太尼+吗啡+间羟胺
	7	瑞芬太尼+丙泊酚+胰岛素
	8	瑞芬太尼+丙泊酚+去甲肾上腺素
	9	瑞芬太尼+丙泊酚+乌拉地尔
	10	瑞芬太尼+异丙肾上腺素+乌拉地尔
	11	瑞芬太尼+丙泊酚+咪达唑仑
	12	瑞芬太尼+右美托咪定+胰岛素
	13	瑞芬太尼+咪达唑仑+乌拉地尔
	14	地佐辛+丙泊酚+乌拉地尔
	15	地佐辛+丙泊酚+甘露醇
	16	地佐辛+咪达唑仑+去甲肾上腺素
	17	地佐辛+间羟胺+右美托咪定
	18	右美托咪定+丙泊酚+丙戊酸钠
	19	右美托咪定+尼卡地平+乌拉地尔
	20	胰岛素+硝酸甘油+乌拉地尔
	21	尼莫地平+替罗非班+艾普拉唑
	22	呋塞米+间羟胺+氢化可的松
4种	23	瑞芬太尼+呋塞米+肝素+胺碘酮
	24	瑞芬太尼+丙泊酚+胰岛素+葡萄糖酸钙
	25	瑞芬太尼+异丙肾上腺素+乌拉地尔+尼莫地平
	26	地佐辛+间羟胺+丙戊酸钠+尼卡地平
	27	咪达唑仑+丙泊酚+尼莫地平+布托啡喏
	28	咪达唑仑+丙泊酚+尼莫地平+呋塞米
	29	布托啡喏+尼卡地平+乌拉地尔+替罗非班
5种	30	瑞芬太尼+丙泊酚+胰岛素+尼莫地平+异丙肾上腺素
	31	瑞芬太尼+丙泊酚+去甲肾上腺素+艾司洛尔+甘油磷酸钠
	32	瑞芬太尼+丙泊酚+呋塞米+艾司洛尔+尼卡地平
	33	瑞芬太尼+丙泊酚+胰岛素+氢化可的松+去甲肾上腺素
	34	瑞芬太尼+胰岛素+乌拉地尔+异丙肾上腺素+尼卡地平
	35	地佐辛+咪达唑仑+肝素+尼莫地平+尿激酶
	36	胰岛素+丙泊酚+间羟胺+呋塞米+左西孟旦
	37	尼莫地平+替罗非班+乌拉地尔+尼卡地平+头孢曲松
6种	38	瑞芬太尼+丙泊酚+右美托咪定+艾司洛尔+间羟胺+甘油磷酸钠
7种	39	瑞芬太尼+丙泊酚+去甲肾上腺素+艾司洛尔+氢化可的松+左西孟旦+重组人脑利钠肽

2.3　纳入文献中药物配伍稳定性研究质量评估指标

2.3.1　稳定性研究条件　40项研究均描述了研究方法，但仅2项研究满足设定的质量要求[11,33]；18项研究对研究方法进行了验证，保证了研究方法的可重复性[10—13,15—16,18,21,27,29—30,33,37—38,40,43—45]；24项研究在相同时间点进行了重复分析[9—13,15,18,21,26—27,32—33,35—41,43—47]；37项研究在0 h取样[8—19,21—30,32—38,40—47]；34项研究在不同时间点进行了取样分析[8—16,18—30,32—33,36—38,40—46]；12项研究至少重复测定了3次[9—13,21,32—33,35—36,39—40]。3项研究测定了3种及3种以上药物组合的稳定性[10,20,28]，其中2项研究考察了药物按不同顺序混合的稳定性[20,28]。结果见表4。

2.3.2　稳定性考察项目　物理稳定性研究中，33项研究评估了沉淀形成[8—40]，11项研究对不溶性微粒进行了测量[8,10,17—19,21,24,26,33,37—38]，2项研究明确规定了浊度的参考标准[28,36]；28项研究测量了pH随时间的变化[9—13,15—23,25—30,32—35,37—38,40—41]，其中3项研究明确了pH变化的标准[20,28,32]。化学稳定性研究中，32项研究测量了至少1种活性成分的含量/浓度[9—13,15—16,18—27,29—30,32—35,37—38,40—46]，其中25项研究使用了高效液相色谱法[9—13,15—16,18,20—21,25—27,30,33—34,37—38,40—46]；11项研究定量测定了杂质/降解产物[10—12,15,19—21,24,34—35,38]；11项研究明确了含量稳定的参考范围[11,15,18,20,27,32,34—35,41,43—44]。结果见表5。

表3　纳入文献所涉及的药物名称及质量浓度结果

药物名称	质量浓度	药物名称	质量浓度	药物名称	质量浓度
去甲肾上腺素	0.12 mg/mL	胺碘酮	7.5 mg/mL	右美托咪定	0.08 mg/mL
	0.128 mg/mL		1.2 mg/mL		0.4 mg/mL
	0.5 mg/mL		0.6 mg/mL	吗啡	10 mg/mL
	1.16 mg/mL	瑞芬太尼	25 g/mL		0.1 mg/mL
	0.1 mg/mL		250 g/mL	丙戊酸钠	2 mg/mL
硝酸甘油	0.04 mg/mL		0.05 mg/mL		20 mg/mL
	0.2 mg/mL		100 μg/mL	甘露醇	15%
	0.4 mg/mL		5 μg/mL	氯化钾	3 mg/mL
	100 g/mL		50 μg/mL		10%
	400 g/mL	丙泊酚	20 mg/mL	替罗非班	0.05 mg/mL
乌拉地尔	1.4 mg/mL	地佐辛	0.1 mg/mL	肝素	100单位/mL
	3.125 mg/mL		0.2 mg/mL	胰岛素	40单位/mL
	4 mg/mL		0.3 mg/mL		0.016单位/mL
尼莫地平	0.2 mg/mL		0.45 mg/mL	葡萄糖酸钙	100 mg/mL
尼卡地平	1 mg/mL		0.6 mg/mL		10 mg/mL
呋塞米	0.5 mg/mL	咪达唑仑	3.6 mg/mL	氨茶碱	0.625 mg/mL
	3 mg/mL		5 mg/mL		2.5 mg/mL
	10 mg/mL		0.05 mg/mL		1 mg/mL
	0.08 mg/mL		2 mg/mL	氢化可的松	0.25 mg/mL
艾司洛尔	0.05 mg/mL	布托啡喏	0.06 mg/mL		1 mg/mL
	10 mg/mL		0.08 mg/mL	头孢曲松	50 mg/mL
	20 mg/mL	右美托咪定	0.002 mg/mL		3 mg/mL
	30 mg/mL		0.02 mg/mL		4 mg/mL

表4　文献的配伍稳定性研究条件指标（n=40）

质量评估指标	文献/篇(%)	来源
方法(观察次数及研究条件)	40(100)	[8—47]
方法学验证	18(45.0)	[10—13,15—16,18,21,27,29—30,33,37—38,40,43—45]
药物浓度	40(100)	[8—47]
药品制造商和批号说明	26(65.0)	[8—13,16,19,21—26,28—33,38—40,43—44,47]
药品的稀释剂说明	39(97.5)	[8—31,33—47]
研究容器说明	10(25.0)	[11,15,18,33—36,41,44—45]
重复分析	24(60.0)	[9—13,15,18,21,26—27,32—33,35—41,43—47]
进行0 h稳定性分析	37(92.5)	[8—19,21—30,32—38,40—47]
不同时间点测定	34(85.0)	[8—16,18—30,32—33,36—38,40—46]

表5　文献的配伍稳定性考察指标（n=40）

质量评估指标	文献/篇(%)	来源
沉淀形成	33(82.5)	[8—40]
气体生成	28(70.0)	[8—11,13—18,20—23,25—38]
颜色变化	31(77.5)	[8—23,25—38,40]
pH变化	28(70.0)	[9—13,15—23,25—30,32—35,37—38,40—41]
含量/浓度变化	32(80.0)	[9—13,15—16,18—27,29—30,32—35,37—38,40—46]

2.4　药物配伍稳定性的分析结果

2.4.1　纳入文献的配伍稳定性分析结果　采用Excel软件对32种药物及4种常用溶媒即0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液（检索文献发现，涉及上述溶媒的稳定性研究较多，故纳入）的配伍稳定性结果进行汇总（Excel表的A列默

认为y轴，行默认为x轴，分别依次输入32种药物及4种溶媒，y轴与x轴交叉所形成的方框表示1种可能的两两药物组合；方框蓝色表示该混合物仅在5%/10%葡萄糖注射液中稳定，红色表示该混合物仅在0.9%氯化钠注射液中稳定；绿色表示该混合物在5%/10%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液中均稳定），并将结果分为稳定（compatible，C）、不稳定（incompatible，I）和数据相互矛盾（I/C，即一项研究为稳定，另一项研究为不稳定）。结果显示，共得到666种可能的两两配伍组合，其中254种组合有配伍稳定性结果（176种稳定、68种不稳定、10种相互矛盾），412种组合没有配伍稳定性结果。当以0.9%氯化钠注射液为溶媒时，25种组合稳定，3种组合不稳定；当以5%/10%葡萄糖注射液为溶媒时，50种组合稳定，6种组合不稳定；在0.9%氯化钠注射液和5%/10%葡萄糖注射液中，6种组合均稳定，2种组合均不稳定。结果见图2。

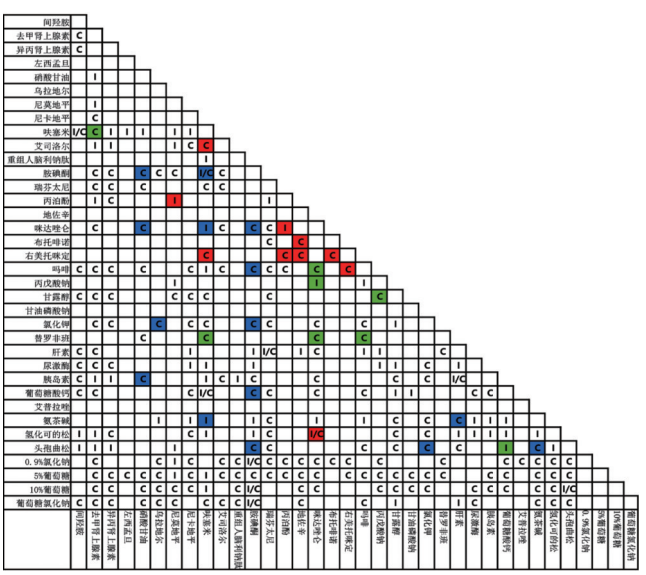


图2　666种可能的两两配伍组合的配伍稳定性结果

在68种不稳定组合中，2种组合因药物含量降低而不稳定，7种组合因混合后产生沉淀或浑浊而不稳定，2种组合因发生颜色变化而不稳定（其余57种组合因未描述具体原因，故表中未列出）。在10种相互矛盾的组合中，4种组合因药物浓度不同而相互矛盾，6种组合矛盾原因尚不明确。结果见表6。

2.4.2　我院ICU混合输注药物的稳定性分析结果　将我院ICU的39种药物组合中的两两药物配伍组合（158种），在图2中进行逐一查询。结果显示，有58种组合有稳定性数据，其中42种稳定、14种不稳定、2种相互矛盾。这提示，所纳文献的配伍稳定性数据目前尚无法满足我院ICU患者静脉药物安全混合输注的需求。

3　讨论

3.1　我院ICU混合输注药物的稳定性分析

在39种静脉药物混合输注组合（每种组合包括2～7种药物）中，仅可查询到58种两两药物配伍的相关数据，这难以满足临床的实践需求。例如，在混合输注间羟胺、呋塞米和氢化可的松的组合中，间羟胺与氢化可的松配伍不稳定，呋塞米与氢化可的松配伍不稳定，间羟胺与呋塞米的稳定性结果相互矛盾，提示上述3种药物的配伍稳定性尚不清楚，其安全性有待进一步评估。

表6　不稳定和相互矛盾的药物组合

药物组合	配伍现象	来源
不稳定		
瑞芬太尼+丙泊酚	丙泊酚被聚氯乙烯吸附，瑞芬太尼4 h含量下降至74.4%	[9—10]
氨茶碱+氢化可的松	氢化可的松含量下降	[46]
丙泊酚+咪达唑仑	丙泊酚乳液油滴比例增加	[10]
咪达唑仑+呋塞米	混合后立即浑浊	[14]
丙泊酚+尼莫地平	混合后立即出现油滴聚结	[47]
尼莫地平+0.9%氯化钠注射液	混合后产生结晶	[24]
尼莫地平+5%葡萄糖注射液	混合后产生结晶	[24]
丙戊酸钠+咪达唑仑	混合后产生沉淀	[37]
头孢曲松+葡萄糖酸钙	混合后产生白色晶体，且随着葡萄糖酸钙浓度增加，生成结晶时间增长	[39]
氨茶碱+呋塞米	5%葡萄糖注射液中混合6 h内颜色变黄	[26]
胺碘酮+头孢曲松	混合后24 h内变黄	[31]
相互矛盾		
呋塞米+去甲肾上腺素	5 mg/mL呋塞米与>0.128 mg/mL去甲肾上腺素不相容，而10 mg/mL呋塞米与≤0.128 mg/mL去甲肾上腺素相容	[28]
呋塞米+胺碘酮	胺碘酮与未经稀释前的呋塞米混合后产生白色絮状物，随后浑浊；与1 mg/mL呋塞米混合稳定	[31]
呋塞米+间羟胺	不明确，混合后稳定性、药效、毒性可能发生变化	Micromedex数据库
咪达唑仑+氢化可的松	1 mg/mL咪达唑仑与氢化可的松混合后二者稳定；而2 mg/mL咪达唑仑与氢化可的松混合后，后者含量下降18.6%	[35]
肝素钠+瑞芬太尼	文献中二者配伍稳定；Micromedex数据库提示二者忌配，但原因尚不明确	[8]和Micromedex数据库
胺碘酮+10%葡萄糖注射液	可配伍或配伍后pH、含量显著下降，但原因尚不明确	Micromedex数据库
胺碘酮+0.9%氯化钠注射液	低浓度（1.2 mg/mL）胺碘酮可配伍，高浓度（7.5 mg/mL）配伍出现pH、含量显著下降	[29—30]
胺碘酮+葡萄糖氯化钠注射液	可配伍或配伍后pH、含量显著下降，但原因尚不明确	Micromedex数据库
肝素钠+胰岛素	可配伍或忌配，但原因尚不明确	Micromedex数据库
头孢曲松钠+10%葡萄糖注射液	一项研究显示二者配伍6 h内头孢曲松钠含量下降至90%以下，另一项研究显示二者配伍6 h内稳定	Micromedex数据库

混合输注后pH的变化可能是导致药物不相容的关键因素[6]。例如，呋塞米在碱性溶液中稳定，但与酸性的咪达唑仑（pH3～3.6）混合后立即产生白色沉淀[14]，因此不建议呋塞米与咪达唑仑等酸性溶液同时输注。瑞芬太尼（pH2.9～3.2）呈碱性依赖性降解，与丙泊酚（pH7.4～7.7）混合4 h后，瑞芬太尼的含量可下降至74.4%[9—10]，故两者亦不宜配伍。

溶媒和药物制剂中的辅料也会影响药物的配伍稳定性。例如，丙泊酚与尼莫地平混合后，尼莫地平中的聚乙二醇会导致油滴聚结，出现明显的相分离[47]。呋塞米与氨茶碱可在0.9%氯化钠注射液中配伍使用，而在5%葡萄糖注射液中，配伍溶液将在6 h内变黄[26]。此外，大量研究发现，静脉药物的配伍稳定性还可随药物浓度的变化而发生改变，如去甲肾上腺素与呋塞米[28]、胺碘

酮与0.9%氯化钠注射液[29-30]、氢化可的松与咪达唑仑[35]、头孢曲松与葡萄糖酸钙[39]。

3.3 现有配伍稳定性研究的不足

目前，配伍稳定性研究存在一定的不足，主要表现为：(1)研究内容有待进一步规范和完善。不同研究者评价多种药物混合的稳定性标准不一致，实验设计方案也不尽相同，缺乏统一的操作流程，可能导致实验结果适用性和普及性较差。在纳入的研究中，仅有2项研究满足设定的质量要求[11,33]。在化学稳定性考察中，有的研究将药物含量降低超过10%定义为不稳定[11]，有的研究则将含量降低超过5%定义为不稳定[20]。在pH变化中，有的研究将pH变化1个单位定义为不稳定[28]，有的研究则是变化0.2个单位[32]。(2)研究时间不充分。例如地佐辛在不同溶媒中的配伍稳定性只考察到8 h[12]，而ICU患者多需要24～48 h甚至更长时间的镇静镇痛，故根据临床实际使用情况，应考察更长时间的配伍稳定性。(3)配伍稳定性研究需要不断更新和补充。现有配伍稳定性研究多涉及2种药物，但患者用药复杂，经常涉及多种药物混合输注，考虑到药物理化性质的特殊性，不能将3种或3种以上药物的配伍看作是药物的简单相加，故需要持续不断地根据临床用药方案进行更新和补充。

综上所述，pH、溶媒、辅料、配制浓度等是影响配伍稳定性的因素；我院ICU常用静脉药物存在配伍不稳定的组合，且现有稳定性研究方法有所局限，配伍稳定性数据无法满足临床的实际需求，可能会影响患者用药的安全性，临床应尽量避免类似药物的混合输注。此外，未来的研究应采用相似的方法学和判断标准，以便能够提供更适应于临床的数据，为患者安全合理用药提供参考。本研究的局限性为：(1)调研时间短，纳入的混合输注药物组合不全面；(2)纳入经普通输液器和多通道微量泵混合输注的药物组合少；(3)文献检索的药物浓度多与我院ICU患者实际输注浓度不相符。

参考文献

[1] NÉGRIER L, MARTIN MENA A, LEBUFFE G, et al. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(9): 1309-1321.

[2] DOESBURG F, OELEN R, RENES M H, et al. Towards more efficient use of intravenous lumens in multi-infusion settings: development and evaluation of a multiplex infusion scheduling algorithm[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2020, 20(1): 206.

[3] MARSILIO N R, DA SILVA D, BUENO D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2016, 28(2): 147-153.

[4] MOHAMED H B, EL-SHANAWANY S M, HAMAD M A, et al. Niosomes: a strategy toward prevention of clinically significant drug incompatibilities[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6340.

[5] KANJI S, LAM J, JOHANSON C, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units[J]. Crit Care Med, 2010, 38(9): 1890-1898.

[6] NEWTON D W. Drug incompatibility chemistry[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(4): 348-357.

[7] BARDIN C, ASTIER A, VULTO A, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference[J]. Ann Pharm Fr, 2011, 69(4): 221-231.

[8] TRISSEL L A, GILBERT D L, MARTINEZ J F, et al. Compatibility of remifentanil hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration[J]. Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(19): 2192-2196.

[9] STEWART J T, WARREN F W, MADDOX F C, et al. The stability of remifentanil hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 degrees-24 degrees C[J]. Anesth Analg, 2000, 90(6): 1450-1451.

[10] GERSONDE F, EISEND S, HAAKE N, et al. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit[J]. Eur J Hosp Pharm, 2017, 24(5): 293-303.

[11] FANG B X, WANG L H, LIU H M, et al. Stability study of dezocine in 0.9% sodium chloride solutions for patient-controlled analgesia administration[J]. Medicine, 2017, 96(35): e7979.

[12] 刘光斌，任洁，何苗苗，等. 地佐辛注射液与常用输液的配伍稳定性研究[J]. 中国执业药师，2015，12(11)：10-15.

[13] 沈宵，冯美玲，叶甜甜，等. 酒石酸布托啡诺、地佐辛与盐酸托烷司琼在镇痛泵内配伍的稳定性考察[J]. 中国药师，2020，23(1)：161-163.

[14] MANTONG M L, MARQUARDT E D. Visual compatibility of midazolam hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection[J]. Am J Health Syst Pharm, 1995, 52(22): 2567-2568.

[15] GILLIOT S, MASSE M, FEUTRY F, et al. Long-term stability of ready-to-use 1-mg/mL midazolam solution[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(9): 681-689.

[16] 陈富超，方宝霞，李鹏，等. 酒石酸布托啡诺注射液在氯化钠注射液中的稳定性考察[J]. 中国药师，2012，15(11)：1618-1620.

[17] THOMAS B, MURRELL L, SPENDLEY P. Dexmedetomidine: admixture compatibility with palliative care drugs [J/OL]. BMJ Support Palliat Care, 2021[2022-06-10]. http://spcare.bmj.am/content/early/2021/01/08/bmjspcare-

2020-002583.
[18] ANDERSON C R, MACKAY M W, HOLLEY M, et al. Stability of dexmedetomidine 4 μg/mL in polypropylene syringes[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(7): 595-597.
[19] 刘遂库,史海贤,门利玲,等. 右美托咪定与阿片类药物配伍稳定性的初步考察[J]. 中国药师,2015,18(6):1063-1065.
[20] VERMEIRE A, REMON J P. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone[J]. Int J Pharm,1999,177(1):53-67.
[21] D'HUART E, VIGNERON J, CLAROT I, et al. Physicochemical stability of norepinephrine bitartrate in polypropylene syringes at high concentrations for intensive care units[J]. Ann Pharm Fr,2019,77(3):212-221.
[22] 马杰,张淑慧. 盐酸乌拉地尔(优匹敌)注射液与临床常用5种药物配伍的稳定性[J]. 河北医药,2005,27(1):66.
[23] 马杰,张淑慧. 盐酸乌拉地尔注射液与4种常用输液配伍稳定性观察[J]. 河北医药,2005,27(4):301.
[24] 黄永锋. 尼莫地平注射液配伍的稳定性及输液器对其吸附性观察[J]. 右江医学,2004,32(4):370-371.
[25] 王斌,何娅,郁镧超,等. 尼卡地平与3种输液配伍的稳定性试验[J]. 中国临床药学杂志,2000,9(2):119-120.
[26] 徐帆,冯恩富,赵星星,等. 氨茶碱与呋塞米注射液的配伍稳定性[J]. 中国药师,2009,12(1):86-88.
[27] WIEST D B, GARNER S S, CHILDRESS L M. Stability of esmolol hydrochloride in 5% dextrose injection[J]. Am J Health Syst Pharm,1995,52(7):716-718.
[28] GREENHILL K, HORNSBY E, GORMAN G. Investigations of physical compatibilities of commonly used intravenous medications with and without parenteral nutrition in pediatric cardiovascular intensive care unit patients[J]. Pharmaceuticals(Basel),2019,12(2):67.
[29] 梁卉,胡乔乔,谭爱萍. 盐酸胺碘酮注射液与4种临床常用输液的配伍稳定性考察[J]. 实用药物与临床,2011,14(3):231-233.
[30] 张飞. 注射用盐酸胺碘酮与四种输液的配伍稳定性初步考察[J]. 安徽医药,2011,15(8):1039-1040.
[31] 郭佩路,张骏. 盐酸胺碘酮注射剂与33种注射剂的临床配伍观察[J]. 山西医药杂志,2007,36(3):277-278.
[32] 马一平,王欣. 甘露醇注射液与3种常用辅助降颅压注射液配伍的稳定性考察[J]. 安徽医药,2013,17(3):508-510.
[33] 李昕,徐兵,张莉,等. 胰岛素与硝酸酯类药物的配伍稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(14):1219-1221.
[34] BERGQUIST P A, MANAS D, HUNKE W A, et al. Stability and compatibility of tirofiban hydrochloride during simulated Y-site administration with other drugs[J]. Am J Health Syst Pharm,2001,58(13):1218-1223.
[35] SEMARK A J, VENKATESH K, MCWHINNEY B C, et al. The compatibility of a low concentration of hydrocortisone sodium succinate with selected drugs during a simulated Y-site administration[J]. Crit Care Resusc,2013,15(1):63-66.
[36] FOUSHEE J A, MEREDITH P, FOX L M, et al. Y-site physical compatibility of hydrocortisone continuous infusions with admixtures used in critically ill patients[J]. Am J Health Syst Pharm,2020,77(14):1144-1148.
[37] RASHED S M, SWEATMAN T W, THOMA L, et al. Chemical compatibility of depacon® with medications frequently administered by intravenous y-site delivery in patients with epilepsy or head trauma[J]. J Pediatr Pharmacol Ther,2004,9(2):126-132.
[38] 张文佳,孙德清. 葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍的稳定性考察[J]. 中国药房,2021,32(10):1230-1235.
[39] 朱培芳,张洪彬. 注射用头孢曲松钠与葡萄糖酸钙注射液在两种输液中的配伍稳定性考察[J]. 中国药学杂志,2003,38(9):713-714.
[40] 苏雪媚,巩晓宇,黄伟东,等. 氨茶碱注射液与5种常用输液的配伍稳定性考察[J]. 中国药房,2013,24(42):3986-3988.
[41] KARLAGE K, EARHART Z, GREEN-BOESEN K, et al. Stability of midazolam hydrochloride injection 1-mg/mL solutions in polyvinyl chloride and polyolefin bags[J]. Am J Health Syst Pharm,2011,68(16):1537-1540.
[42] BEVANS-WARREN T S, CLEGG D O, Jr, SAKATA D J, et al. Remifentanil stability[J]. Anesth Analg, 2018, 127(3):e51-e52.
[43] 王永,王玮,龚晓英,等. RP-HPLC法考察地佐辛和盐酸右美托咪定配伍稳定性[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(2):197-199.
[44] WALKER S E, LAW S, GARLAND J, et al. Stability of norepinephrine solutions in normal saline and 5% dextrose in water[J]. Can J Hosp Pharm, 2010, 63(2): 113-118.
[45] GARABITO M J, JIMENEZ L, BAUTISTA F J, et al. Stability of tirofiban hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection for 30 days[J]. Am J Health Syst Pharm,2001,58(19):1850-1851.
[46] JHUNJHUNWALA V P, BHALLA H L. Compatibility of aminophylline with hydrocortisone sodium succinate or dexamethasone sodium phosphate in 5% dextrose injection[J]. Am J Hosp Pharm,1981,38(6):900-901.
[47] NEMEC K, GERM E, SCHULZ-SIEGMUND M, et al. The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanil intravenous products on the stability of propofol emulsions[J]. Pharmazie,2009,64(2):94-97.

(收稿日期:2022-07-12 修回日期:2023-02-11)
(编辑:陈 宏)