

从临床应用角度对复方氨基酸注射液管理的探讨

田欣, 张凡, 梅丹*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院药剂科, 北京 100730)

摘要: 复方氨基酸注射液是以氨基酸为主要成分的制剂的总称, 品种繁多、分类复杂, 且通用名极为相似, 给药品遴选及临床使用带来了挑战, 同时给临床带来用药安全风险。本文以临床应用的角度为着眼点, 提出贴近临床实际意义的建议, 期望优化此类制剂的管理。

关键词: 氨基酸; 复方氨基酸注射液; 药品通用名; 商品名; 临床应用; 管理

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2024)04-0347-05

doi: 10.19778/j.chp.2024.04.004

Discussion on the management of compound amino acid injection from the perspective of clinical application

TIAN Xin, ZHANG Fan, MEI Dan*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract: Compound amino acid injection is a general term for preparations with amino acids as the main components, with a wide variety, complex classification and similar common names, which not only brings challenges to drug selection and clinical use, but also brings drug safety risks to patients. From the point of view of clinical application, this paper puts forward some suggestions close to the clinical significance, hoping to optimize the management of this kind of preparation.

Key words: amino acid; compound amino acid injection; generic name; trade name; clinical application; management

复方氨基酸注射液是以多种氨基酸为主要成分, 根据一定的模式和比例配制而成的肠外营养液, 是一类制剂的总称, 广泛应用于不能经胃肠道给予或经胃肠道给予不能满足其营养需求的患者。复方氨基酸注射液按照所含氨基酸种类可以分为 3、6、9、14、15、17、18、19、20 种; 按使用年龄可分为成人型和小儿型; 按配方及用途可分为平衡型和疾病适用型。目前国家药品监督管理局(National Medical Products Admin-

istration, NMPA) 批准上市的复方氨基酸注射液有 20 余种, 包括 466 个批准文号, 70 多家生产厂商(截至 2023 年 8 月 20 日)。

复方氨基酸注射液在临床用药管理中属于高警示药品, 目前市面复方氨基酸注射液品种繁多、名称类似、用途复杂, 给医院处方集遴选、药品调剂、药品综合评价带来了极大挑战。多家医疗机构曾报道由于名称/包装相似且品种较多, 导致复方氨基酸注射

第一作者简介: 田欣, 药师; 研究方向: 医院药学。Tel: 010-69156533; E-mail: cputianxin@163.com

* 通讯作者简介: 梅丹, 主任药师; 研究方向: 医院药学。Tel: 010-69156515; E-mail: meidanpumch@163.com

液在处方、审方、贴签、摆药(包括易混淆药品规格、浓度、厂家)、配液、调剂发放等多个环节出现差错^[1-2],使患者面临用药安全隐患。本文以平衡型复方氨基酸注射液(18AA-)为例,分析不同品种的处方组成与功能差异,从临床应用的角度探讨对国内目前此类制剂命名的适宜性。

1 平衡型复方氨基酸注射液的处方组成与功能差异

平衡型复方氨基酸注射液是以牛奶、人乳、土豆等氨基酸模式为处方依据,含有8种必需氨基酸(essential amino acid, EAA)和数种非必需氨基酸(nonessential amino acid, NEAA),EAA/NEAA约为1:1-3。平衡型氨基酸的主要区别包括氨基酸浓度、支链氨基酸的含量、EAA/NEAA比值、是否含葡萄糖/山梨醇/木糖醇以及无机盐种类含量等。此类产品处方组成与含量均存在差异,且EAA的组成比例也不尽相同。各种平衡型复方氨基酸注射液组分与含量的区别见表1。

不同平衡型复方氨基酸注射液制剂的配方差异具体体现在以下几个方面:组分,复方氨基酸注射液(18AA-I)没有胱氨酸而是半胱氨酸,18AA-IV没有色氨酸而是N-乙酰-L-色氨酸,除了氨基酸种类外,各型氨基酸注射液中EAA和NEAA的含量比例也不尽相同。酸根,18AA、18AA-V中的赖氨酸、精氨酸、组氨酸为盐酸盐,而18AA-II、18AA-III、18AA-IV、18AA-VII、18AA-IX将赖氨酸盐酸盐改为了醋酸盐。浓度,平衡型复方氨基酸注射液的浓度从3.22%到12%共十余种浓度。加入糖类,如山梨醇(18AA)、木糖醇(18AA-V)和葡萄糖(18AA-IV)。抗氧化剂,18AA-V-SF与14AA-SF(sulfites free, SF)是不含有亚硫酸盐的制剂品种,为2020年后国内上市的改良新产品,避免了超敏反应的发生与抗氧化剂引发的组织与器官损害^[3]。

2 复方氨基酸注射液的命名方法与原则

目前,我国化学药品命名基本采用国际通用的命名原则,如世界卫生组织编纂的国际非专利药名(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN)^[4]。我国从1985年中国药典再版之时药品名称开始向INN靠拢。

《化学药品通用名称命名原则(征求意见稿)》(下文称《征求意见稿》)^[5]中有关复方氨基酸注射液的命名规则为“对于由多种系列有效成分组成的

复方制剂,难以缩字法命名者,可采取‘原料药通称+剂型名+(组分数-罗马数字)’进行命名,原料药组分数用阿拉伯数字表示。”“对于处方相同但临床适应症或功能不同的复方氨基酸注射液,不区分其名称。”以复方氨基酸注射液(18AA-V-SF)为例,其中数字“18”代表该注射液由18种不同氨基酸组成;罗马数字V用于与I、II等区分配方差异,包括氨基酸品种、含量及特殊添加成分;SF代表配方中不含亚硫酸盐类抗氧化剂。其他后缀名还包括HBC(high branched-chain),意为含大剂量的支链氨基酸,如复方氨基酸注射液(15-HBC)。

《征求意见稿》在“其他需要说明事宜”指出“复方制剂的处方组分相同比例不同时,原则上采用名称中加罗马数字予以区别;五种及以上同系列活性成分组成的复方制剂,组分数相同但组分不同的药品在组分数后加大写英文字母表示,如复方维生素注射液(8B-II)。”不难看出市售产品名称和上述规则之间的矛盾点,18种复方氨基酸注射液系列配方制剂并不完全符合上述规则中“组分相同但比例不同”的要求,但依旧使用罗马数字加以区分,且目前的命名并未使用大写英文字母来区别“组分数相同但组分不同”的药品。本文从临床角度出发希望能够简化并规范此类制剂的命名,并按照新的规则对现有制剂进行整顿。

3 讨论

3.1 平衡型复方氨基酸注射液现行命名方法的缺陷及临床用药风险

复方氨基酸注射液并非某一特定制剂的名称,而是一类制剂的总称。现使用代码命名的方法,不能体现配方中氨基酸的具体成分、浓度、含量、碳水化合物或抗氧化剂等添加物的差异,且未来可能会出现更多不同配方的新品种。其次,该方法与我国通用药品命名原则并不完全相符,如组分数相同但组分不同未使用在组分数后加大写英文字母的方式;用于区分组分相同比例不同的罗马数字被使用在组分、比例均不相同的制剂命名中。

复方氨基酸注射液制剂纷繁复杂,从药物选择的角度,仅从识别度不够的名称难以直接判断临床适用型,不利于医生做出合理选择,也给审方药师带来了挑战。不同病生理状态的人群对氨基酸种类和比例的需求存在差异,选择不当可能会延误病情甚至出现更加严重的病情,如肝昏迷的患者若错误使用了含芳香族氨基酸较多的复方氨基酸注射液

表 1 不同品种平衡型复方氨基酸注射液的组分及其含量(g·L⁻¹)
Tab. 1 Components and contents of different varieties of balanced compound amino acid injection

组分 (component)	18AA		18AA-I		18AA-II		18AA-III		18AA-IV		18AA-V		18AA-V-SF		18AA-IX		18AA-I (小儿)		18AA-II (小儿)		
	5%	12%	7%	5%	8.5%	11%	10%	3.5%	3.22%	3.22%	10.33%	6.13%	6.74%	6.23%	6.13%	6.74%	6.23%	6.74%	6.23%		
苯丙氨酸	5.33	12.80	5.50	3.50	5.90	7.90	9.35	3.11	2.83	2.83	7.00	5.00	2.70	2.90	5.00	2.70	2.90	2.70	2.90	2.90	
甲硫氨酸	2.25	5.40	1.90	2.50	4.20	5.70	3.50	1.17	1.06	1.06	4.40	5.00	1.30	2.00	5.00	1.30	2.00	1.30	2.00	2.00	
赖氨酸	4.30	10.32	4.90	5.50	9.50	12.70	12.40	4.13	3.33	3.33	10.00	7.00	7.90	6.90	7.00	7.90	6.90	7.90	6.90	6.90	
苏氨酸	2.50	6.00	3.00	2.50	4.20	5.70	6.50	2.17	1.97	1.97	7.50	0.25	3.60	2.50	0.25	3.60	2.50	3.60	2.50	2.50	
色氨酸	0.90	2.16	1.00	0.85	1.40	1.90	1.30	-	0.39	0.39	1.30	2.50	1.40	1.20	2.50	1.40	1.20	1.40	1.20	1.20	
亮氨酸	4.90	11.76	5.30	3.40	5.90	7.90	12.50	4.17	3.79	3.79	12.90	10.00	7.00	8.40	10.00	7.00	8.40	7.00	8.40	8.40	
异亮氨酸	3.52	8.45	3.90	2.50	4.20	5.70	5.60	1.87	1.70	1.70	9.10	7.50	3.10	4.90	7.50	3.10	4.90	3.10	4.90	4.90	
缬氨酸	3.60	8.64	4.30	3.20	5.50	7.30	4.50	1.50	1.36	1.36	14.00	7.50	3.60	4.70	7.50	3.60	4.70	3.60	4.70	4.70	
酪氨酸	0.25	0.60	0.50	0.20	0.20	0.30	0.35	0.12	0.11	0.11	0.40	0.50	0.60	1.40	0.50	0.60	1.40	0.60	1.40	1.40	
半胱氨酸	-	-	0.15	-	-	-	1.00	0.48	0.44	0.44	0.35	0.25	1.00	<0.3	0.25	1.00	<0.3	1.00	<0.3	<0.3	
精氨酸	5.00	12.00	3.30	4.90	8.40	11.20	7.90	2.63	2.89	2.89	9.00	3.00	4.10	7.30	3.00	4.10	7.30	4.10	7.30	7.30	
组氨酸	2.50	6.00	2.40	3.00	5.00	6.80	6.00	2.00	2.46	2.46	5.00	0.25	2.10	2.90	0.25	2.10	2.90	2.10	2.90	2.90	
胱氨酸	0.10	0.24	-	0.20	0.20	0.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
脯氨酸	1.00	2.40	8.10	2.90	5.00	6.80	3.30	1.10	1.00	1.00	5.00	2.00	5.60	4.10	2.00	5.60	4.10	5.60	4.10	4.10	
丝氨酸	1.00	2.40	7.50	1.90	3.40	4.50	2.20	0.73	0.67	0.67	1.70	1.00	3.80	2.30	1.00	3.80	2.30	3.80	2.30	2.30	
丙氨酸	2.00	4.80	3.00	7.20	12.20	16.30	6.20	2.07	1.88	1.88	7.10	3.00	6.30	3.20	3.00	6.30	3.20	6.30	3.20	3.20	
门冬氨酸	2.50	6.00	4.10	1.50	2.50	3.30	3.80	1.27	1.15	1.15	1.00	0.25	4.10	1.90	0.25	4.10	1.90	4.10	1.90	1.90	
谷氨酸	0.75	1.80	9.00	2.50	4.20	5.70	6.50	2.17	1.97	1.97	0.50	0.25	7.10	3.00	0.25	7.10	3.00	7.10	3.00	3.00	
甘氨酸	7.60	18.24	2.10	3.50	5.90	7.90	10.70	3.57	3.24	3.24	7.00	1.50	2.10	2.20	1.50	2.10	2.20	2.10	2.20	2.20	
N-乙酰-L-色氨酸	-	-	-	-	-	-	-	0.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
牛磺酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.15	
糖	山梨醇	-	-	-	-	-	-	葡萄糖	木糖醇	木糖醇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
抗氧化剂	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	焦亚硫酸钠	焦亚硫酸钠	焦亚硫酸钠	焦亚硫酸钠	亚硫酸氢钠	焦亚硫酸钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	焦亚硫酸钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠	焦亚硫酸钠	焦亚硫酸钠	亚硫酸氢钠	亚硫酸氢钠

(18AA-III)反而会加重肝性脑病。从药品调剂的角度,药品名称冗长且相似,在医嘱统领单上不能完全显示,识别度不够情形下加大了发生差错的风险,有文献报道由于药品包装、名称相似导致医疗机构配液中心药师出现摆药或贴签错误(包括药品浓度和规格)^[1-2,6]。从药品管理的角度,多种同类制剂进院占用了药品贮存空间、不利于药品库存周转率的降低,同时也给盘点等管理工作带来了难度。因此,笔者建议此类制剂的命名原则应充分考虑临床用药的适宜性,对该类制剂的研发与审评起到一定指导性。

3.2 对复方氨基酸注射液组成的思考

3.2.1 组分 目前平衡型氨基酸注射液的配方区别主要表现在含胱氨酸/半胱氨酸和成盐氨基酸。其中的胱氨酸和半胱氨酸在复方氨基酸注射液中的作用为活性成分还是抗氧化剂需要明确指出,若作为抗氧化剂,则不需要计入氨基酸品种数。此外,成盐氨基酸的酸根不同是否要按照不同的组分进行管理,笔者认为不同酸根的同种氨基酸应按一类处理,不在制剂名称中作出区别。

3.2.2 浓度 如前所述,仅平衡型氨基酸就有 10 余种浓度,笔者建议将此类制剂根据用途分为两类即可,目前市售的产品从已标示渗透压的情形看在 403 ~ 1 086 mOsmol/kg 之间,一般高渗透压的制剂适用于调配全合一肠外营养液,相对低渗透压的适用于直接输注。

3.2.3 抗氧化剂 复方氨基酸注射液中的色氨酸易被氧化变色、含量下降,添加焦亚硫酸钠或亚硫酸氢钠可保护氨基酸的稳定性。但亚硫酸盐具有潜在毒性风险,可引起荨麻疹、皮炎、低血压、潮红、腹痛、腹泻等不良反应,严重可致危及生命的过敏性休克和哮喘^[7]。《复方氨基酸注射液临床应用专家共识》^[3]指出长期使用肠外营养、重要脏器功能障碍、危重症、儿童、老年人、有高危过敏史的患者优先推荐不含亚硫酸盐或亚硫酸盐含量更低的复方氨基酸注射液,如不含抗氧化剂的 18AA-V-SF。欧洲从 1990 年左右就开始使用不含抗氧化剂的复方氨基酸注射液,SF 制剂的整体生产工艺与成本高于含抗氧化剂品种,但选择 SF 型或抗氧化剂含量低的复方氨基酸注射液是此类制剂发展的必然方向。我国也应当鼓励 SF 型复方氨基酸注射液的发展,如接受此类制剂作为改良型新药申报,或将 SF 型制剂纳入医保报销范围内、在集中采购过程中与含抗氧化剂的制剂有所区别等。

3.2.4 糖类 在肠外营养液中添加糖类是期望非蛋白热量物质能够辅助提高氨基酸的利用度,但目前复方氨基酸注射液中添加糖类的含量并不足以达到热氮比的适宜范围,例如 500 mL 规格的 18AA-IV 中含有一水葡萄糖 37.5 g 与 17.4 g 氨基酸,可提供 127.5 kcal 非蛋白热量,热氮比仅为 45.8,仍需要静脉药物配置中心进一步进行合理的组分添配。此外,大量使用山梨醇会造成高乳酸血症和肝、肾损害的风险,而木糖醇在代谢过程中可生成草酸盐,在肾脏沉积,造成肾小管损伤^[8],所以除了增加成本并无更合理的添加意义。因此应当避免在氨基酸注射液中添加过多的糖类成分,仅使用氨基酸单方制剂更有利于进行全肠外营养液的个体化计算与调配。

3.3 对平衡型复方氨基酸注射液命名方法的思考

中国药品通用名称命名原则是我们应遵循的技术指南,药品名称应为临床用药的安全性与合理性服务。笔者从临床应用角度出发,结合复方制剂命名规则,梳理平衡型复方氨基酸注射液的制剂特点,为该类药物命名的进一步优化提供建议。

首先,明确不同配方的临床意义,每种配方是否都有各自的特点以及在临床使用中的对应情况。在实际应用中可能是某种适应症有多种待选配方,因此我们应当优化复方氨基酸注射液的处方,简化此类制剂的种类,从源头提高组分合理性、降低医疗风险。

其次,明确药品名称的组成结构。参照“原料药通称 + 剂型名 + (组分数 + 大写英文字母-罗马数字)”命名方法,表示氨基酸的“AA”或可省略,增加英文大写字母体现组分数相同但组分不同,规范罗马数字对于组分相同但组分比例不同的限定。英文大写字母与罗马数字的具体定义也应进一步明确,某个代码也可涵盖特定范围,例如半胱氨酸和胱氨酸的区别可考虑归类在一个罗马数字项下。

再者,可参考国外药品命名的经验。美国食品药品监督管理局批准的氨基酸注射液均以商品名进行管理,如 Aminosyn II、Travasol 和 TrophAmine 等。2007 年 5 月当时的卫生部要求医生开处方须用药品通用名,不能再用商品名。是鉴于一药有多家生产,药品商品名虽可区别但一药多名易造成重复用药。经过近十五年的整顿,上市药品由过去主要为仿制逐步过渡到仿创结合,国产创新药有其商品名,且生物类似药为加以区分也给出了商品名,面对难记易混的通用名,商品名在临床中确实给医务人员带来了一定的便利。能否采用商品名管理需要政府

部门三医联动持续改进,涉及医疗服务、药品管理、医疗保险等多个部门,同时也应注意避免因同药异名带来的药学信息偏差。

随着我国药物研发技术的进步、通过一致性评价的药品数量增多、国家药品质量标准的不断提升,药品不仅需要有过硬的质量,还需要进行规范的管理,其中药品名称的规范化是不可或缺的基本一环。药品名称以及说明书应明确制剂特点与治疗方向,便于临床医务工作者进行药品选择,尽可能避免描述不清引起的处方差错及患者用药风险。与此同时,发生惯例改变带来的一系列风险也应引起重视和警惕,如药品数据库维护、临床信任感下降、过渡阶段的处方错误、病历系统的溯源以及回顾性用药分析的偏倚等等。

参考文献

- [1] 屈金凤,任俊辉,孟德胜. 我院静脉药物配置中心差错分析及控制措施[J]. 中国药房,2010,21(13):1212.
QU JF, REN JH, MENG DS. Error control and analysis in PIVAS of our hospital [J]. China Pharm, 2010, 21(13): 1212.
- [2] 何争民,彭家志,刘建军等. 某院PIVAS调配差错分析与防范措施[J]. 中国医药导刊,2018,20(9):569.
HE ZM, PENG JZ, LIU JJ, *et al.* Error analysis and prevention measures of PIVAS in a hospital [J]. Chin J Med Guide, 2018, 20(9): 569
- [3] 高纯,李梦,韦军民,等. 复方氨基酸注射液临床应用专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2019;6(2):183.
GAO C, LI M, WEI JM, *et al.* Expert consensus on the clinical use of compound amino acid injection [J]. J Metab Nutr Cancer, 2019; 6(2): 183.
- [4] 徐莉,郭中平. WHO 国际非专利药品名称的申请[J]. 中国新药杂志,2019,28(3):257.
XU L, GUO ZP. Application for WHO international nonproprietary name for pharmaceutical substances [J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(3): 257.
- [5] 国家药典委员会. 国家药典委员会公开征求《化学药品通用名称命名原则》(征求意见稿)意见的通知 [EB/OL]. (2020-5-11) [2023-08-09]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=15091>. Chinese Pharmacopoeia Commission. Notice on the Public Solicitation of Opinions on the “Principles of Naming Generic Names for Chemical Drugs” (Draft for Solicitation of Opinions) [EB/OL]. (2020-5-11) [2023-08-09]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=15091>.
- [6] 白兰,卢海波,朱龙社,等. 我院静配中心各环节差错分析及防范措施[J]. 西南国防医药,2015,25(1):96.
BAI L, LU HB, ZHU LS, *et al.* Error analysis and prevention measures in various work processes of the intravenous preparation center of our hospital [J]. Med J Natl Def Forces Southwest China, 2015, 25(1): 96.
- [7] 闫雪莲,刘容吉,梅丹,等. 复方氨基酸注射液中亚硫酸盐引起过敏反应及风险防范[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(4):89.
YAN XL, LIU RJ, MEI D, *et al.* Anaphylactic reactions induced by sulfites in compound amino acid injection and risk prevention [J]. Clin Med J, 2018, 16(4): 89.
- [8] 缪明永. 肠外营养中氨基酸制剂的发展[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2010,4(2):95
MIAO MY. Development of amino acid preparations in parenteral nutrition [J]. Chin Archiv General Surgery (Electr Ed), 2010, 4(2): 95.

(收稿日期:2023-10-09)