

我院静脉用药集中调配中心抗肿瘤药物成品输液质量控制

庞国勋*, 赵建群, 崔丽贤(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3532-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.23

摘要 目的:有效控制静脉用药集中调配中心(PIVAS)抗肿瘤药物成品输液的配制质量,保证临床用药安全。方法:针对成品输液配制的操作流程,我院PIVAS从配制前、配制中、配制后三个方面对抗肿瘤药物进行全面质量控制,并比较实施前后的控制效果。结果:通过对抗肿瘤药物实施特殊分类管理及医嘱审核管理实施了配制前管理;通过对配制环境、溶剂的选择、混合调配的方法、加药顺序和剂量的管理实施了配制中管理;通过对成品输液进行规范性的检查及送达时间和送达条件的管理实施了配制后管理。实施5个月后,我院PIVAS与临床科室就相关问题进行沟通的发生次数由30次减少到10次,成品输液质量问题发生率由0.68%下降至0.18%。结论:通过对抗肿瘤药物配制前、配制中、配制后流程操作进行规范化管理,可对抗肿瘤药物成品输液的质量进行有效控制,促进临床用药安全。

关键词 静脉用药集中调配中心;抗肿瘤药物;成品输液;配置;质量控制

Quality Control of Intravenous Infusion Product of Antitumor Drugs in PIVAS of Our Hospital

PANG Guoxun, ZHAO Jianqun, CUI Lixian (Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To effectively control the quality of intravenous infusion product of antitumor drugs in PIVAS, and to guarantee the safety of clinical drug use. METHODS: According to the operation flow of intravenous infusion product, the quality control of anti-tumor drugs was conducted in PIVAS of our hospital from three aspects, i.e. before, during and after admixture. The improvement effect was compared before and after the implementation. RESULTS: Pre-admixture management was carried out through special classification management and medical order check management for antitumor drug; intra-admixture management was carried out through the management of admixture environment, solvent selection, admixture method, order for adding drug, dosage; post-admixture management was carried out through standard examination of infusion product and the management of delivery time and condition. 5 months later, the times of communication between PIVAS and clinical departments was decreased from 30 times to 10 times, and the incidence of infusion product was decreased from 0.68% to 0.18%. CONCLUSIONS: Standard management has been conducted for operation procedure of anti-tumor drugs before, during and after admixture. The quality of intravenous infusion product of antitumor drugs can be effectively controlled to ensure the safety of clinical drug use.

KEYWORDS PIVAS; Antitumor drugs; Intravenous infusion product; Admixture; Quality control

静脉用药集中调配中心(Pharmacy intravenous admixture service, PIVAS)的主要工作是根据临床医师的用药医嘱,经药师审核其处方的合理性后,在百级净化条件下进行无菌配制操作,使之成为可供临床直接静脉输入的成品药液^[1]。我院PIVAS目前主要负责抗生素药物、普通药物、肠外营养液及细胞毒性药物的集中配制。其中细胞毒性药物的配制涵盖了全院科室,配制种类达到50种。而细胞毒性药物是指在生物学方面具有危害性影响的药品,多为临床常用抗肿瘤药物^[2]。由于抗肿瘤药物是一类特殊药物,其主要应用于特殊人群,危害性大,不良反应严重,且由PIVAS配制的该类成品输液送至病区后将直接应用于患者,因此,在质量控制方面更加严格。笔者结合我院PIVAS操作流程,介绍了我院从配制前、配制中、配制后三方面对抗肿瘤药物成品输液进行质量控制的管理经验,希望可供同行借鉴。

1 配制前质量控制

1.1 药品管理

我院PIVAS抗肿瘤药物实施专门货架集中管理,专人负责维护,定期查看效期,同时根据药品的不同性能采取不同的储存方法,以保证药品的质量安全。另外,我院PIVAS对抗肿

瘤药物中的特殊药品管理制定了详细的管理措施,其中3类特殊药品的管理分类及品种举例见表1。

表1 我院PIVAS抗肿瘤药物中特殊药品分类及品种举例
Tab 1 Classification and types of special drugs among anti-tumor drugs in PIVAS of our hospital

管理类别	药品名称
避光药品	卡铂注射液,注射用洛铂,注射用盐酸尼莫司汀,甲磺酸多拉司琼注射液,紫杉醇注射液,注射用磷酸氟达拉滨,榄香烯注射液,注射用放线菌素D,注射用羟喜树碱,氟尿嘧啶植入剂,注射用环磷酰胺,注射用奈达铂
贵重药品	注射用洛铂,注射用盐酸尼莫司汀,注射用盐酸伊立替康,伊立替康注射液,紫杉醇注射液,注射用磷酸氟达拉滨,注射用培美曲塞二钠,注射用奥沙利铂,氟尿嘧啶植入剂,注射用紫杉醇脂质体
冷藏药品	多西他赛注射液,注射用紫杉醇脂质体,注射用异环磷酰胺,鸦胆子油注射液,注射用达卡巴嗪,重酒石酸长春瑞滨注射液,注射用硫酸长春新碱,注射用硫酸长春地辛

1.1.1 避光药品 光照可影响药物的稳定性,可加速某些对光敏感的抗肿瘤药物的降解。如顺铂、卡铂等铂类药物在光照条件下,会激发化学反应、影响药物稳定性、降低药效、增加毒性产物,因此对光敏感的抗肿瘤药物应避光保存。经查阅相关说明书及文献^[3-5],我院PIVAS确定了需避光的抗肿瘤药物品种,并将其储存于专用避光盒内,同时在避光盒外贴有避光标识。

1.1.2 贵重药品 贵重药品一般是指单价较高的药品^[6]。我

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0311-85988076。E-mail:18233172877@163.com

院将单价为200元以上的药物定为贵重药品,在PIVAS中的抗肿瘤类贵重药品种类大约有10种。将这类药品存放于单独的货架上,并在货架上贴红色标识、标出药物单价,以与普通药物区分;同时对其进行每日盘点,对工作人员进行这类药物相关信息的定期培训。

1.1.3 冷藏药品 温度是影响药物稳定性的又一因素。对热敏感的药物,降低温度可使药物降解的速度减慢。我院PIVAS根据药品说明书,将需冷藏的抗肿瘤药物贮存于冰箱中,并在冰箱中设有电子监控系统,可全天24 h监控冰箱温度,并固定人员每日2次记录温湿度,以确保冷藏药品储存在设定的温湿度范围内。

1.1.4 相似药品 为了防止抗肿瘤药物中相似药品的混淆差错,保证成品输液的质量安全,我院PIVAS对品名相似药品、成分相同而厂家不同药品、规格不同的相同药品、包装相似的药品设有不同的区域放置,同时在药物对应货架上贴有“看似、听似”等警示标识。

1.2 医嘱审核

我院PIVAS将PASS 3.0系统嵌入医院信息系统(HIS)中,依据药品说明书,针对我院某些常用且用量较大药物的溶剂、配伍、给药途径、剂量等特点,将其相关信息录入HIS中,通过系统审查与人工审查相结合的方式实现了对医嘱的全面审查。另外,借助PASS系统,可过滤药师审核过的医嘱,再人工审核每天的新医嘱,不但能较高效率地监测医师医嘱的合理性,且系统可以不同警示颜色显示监测结果,标注出具有配伍禁忌、溶剂不适、给药途径不当、浓度不适等问题的医嘱,并拒绝调配,从而避免不规范医嘱进入配置间进行调配。

2 配制中质量控制

2.1 配制环境的控制

我院PIVAS抗肿瘤药物配置间采用一套独立的送排风系统,配置间洁净区的洁净标准符合国家相关规定:一次更衣室洁净级别为十万级,二次更衣室、加药混合调配操作间为万级,配制抗肿瘤药物使用的生物安全柜为百级且定期检测沉降菌落数。为了更好地保证抗肿瘤药物配制的质量安全,配制前30 min需进行紫外消毒及风机开启;配制时,配制人员佩戴的口罩、手套等均为一次性无菌物品;对配制所用的设备进行定期维护、清洗、记录。

2.2 溶剂的选择

溶剂对成品输液的稳定性有很大影响。比如不同的溶剂有不同的pH值,药物溶液的pH值不仅影响药物的水解,而且影响药物的氧化反应,可能会增加药物毒性,因此药物本身的性质决定了其对所用溶剂有一定的要求。比如卡铂必须用葡萄糖溶液溶解,若用0.9%氯化钠溶液稀释会逐渐转变为顺铂,致肾脏、胃肠道、耳和外周神经的毒性增加^[7];依托泊苷注射液的溶剂应选用0.9%氯化钠注射液,其在葡萄糖溶液中则不稳定,会形成细微沉淀^[8]。

参考文献[9-10],我院PIVAS汇总了只能使用特定溶剂的部分抗肿瘤药物,详见表2。

表2 只能使用特定溶剂的抗肿瘤药物举例

Tab 2 Examples for anti-tumor drugs with specific solvent

溶剂	药品名称
0.9%氯化钠注射液	依托泊苷注射液,注射用奈达铂,注射用盐酸吉西他滨,注射用培美曲塞二钠,酒石酸长春瑞滨注射液,注射用环磷酰胺,注射用硫酸长春新碱
5%葡萄糖注射液	注射用卡铂,注射用奥沙利铂,注射用洛铂,注射用紫杉醇脂质体,注射用盐酸吡柔比星,高三尖杉酯碱注射液,注射用多柔比星脂质体
专用溶剂	注射用阿糖胞苷,多西他赛注射液

2.3 混合调配的方法

注射器选用不合理或加药方法选用不当,均会造成药物浪费、增加不溶性微粒、降低疗效、影响药物安全^[11],因此使用合理的注射器及采用恰当有加药方法十分重要。我院PIVAS抗肿瘤药物包装材料主要有安瓿和西林瓶两类,相关人员根据实践操作总结如下经验:

2.3.1 注射器选用 安瓿类药物宜选用一次性斜面注射器,以便药液抽吸干净;西林瓶类药物宜选用一次性侧孔注射器,以减少胶塞等异物的产生。

2.3.2 操作方法 根据药物在配制中的不同特性,将西林瓶类抗肿瘤药物分为有负压与无负压药物,见表3。

表3 配制中有负压与无负压的注射用药物举例

Tab 3 Examples for injection with or without negative pressure during admixture

类别	药品名称
有负压药物	注射用顺铂,注射用奥沙利铂,注射用洛铂,注射用奈达铂,注射用异环磷酰胺,注射用吉西他滨,注射用表柔比星,注射用吡柔比星,注射用三氧化二砷,注射用卡铂
无负压药物	注射用环磷酰胺,注射用长春新碱,注射用阿糖胞苷

配制过程中为避免针栓脱落、药物溶解不完全,对不同的药物应采用不同的加药方式:①对无负压的注射用药物,配制人员应选取适宜规格的注射器,抽取适宜溶剂量,排尽空气将针头刺入密闭小瓶后,抽出药瓶内(密闭小瓶)的空气,使注射器内溶剂自行流入药瓶中(切勿用力推注)。②对有负压的注射用药物,配制人员使用注射器抽取所需溶剂量后,再将注射器针头刺入药瓶内,由于瓶内存在负压,可将溶剂自行吸入、快速溶解,但需要控制好注入的溶剂量^[12]。③除此之外,对某些特殊的药物,应采用针对性的加药方法。比如配制注射用紫杉醇脂质体时应先用适量溶剂溶解后,在专用振荡器上振荡至少15 min后,再加入剩余的溶剂;配制多西他赛注射液时,先从冰箱取出后在室温下放置5 min,用专用溶剂溶解混合后,再放置5 min后进行调配,以减少泡沫的产生;配制注射用环磷酰胺时应先抽出瓶内空气,使瓶内形成负压,同时加大溶剂量且振荡数分钟,以加速其溶解^[13]。

2.4 加药的顺序

联合化疗是目前肿瘤化疗中广泛应用的方法,但是联合用药在发挥最大疗效的同时,也会增加毒副作用,因此联合用药时,加药顺序的控制成为抗肿瘤药物用药安全的重要一步。比如紫杉醇与顺铂合用时,若先用顺铂可使紫杉醇的清除率明显降低,从而引发紫杉醇的剂量限制性毒性,故应先用紫杉醇再用顺铂,以降低骨髓抑制的危害^[2];顺铂与伊立替康合用时,若先给予顺铂,可使伊立替康的活性代谢产物SN-38清除率增加,降低恶心、呕吐、腹泻、中性粒细胞减少的发生率,提高化疗有效率,故两者联用时宜先给予顺铂^[14];甲氨蝶呤与氟尿嘧啶合用时,同时给药或先用氟尿嘧啶均会产生药理拮抗、降低疗效,故两者联用时,宜在使用甲氨蝶呤4~6 h后,再使用氟尿嘧啶。

为了更好地保证上述联合用药时安全用药的顺序,我院PIVAS在药物配制阶段即将常用的、需注意用药顺序的联合用药品种信息,制成标有警示语的绿色标识贴于抗肿瘤药物配置间,提醒配制人员在调配同一患者多组化疗药物时注意调配的先后顺序,以保证需首先输注的成品输液优先送达。同时我院PIVAS还对工作人员定期培训与加药顺序有关的知识。

2.5 剂量的控制

许多抗肿瘤药物具有治疗指数低、不良反应严重、毒性大等特点,而这些与其用药剂量有很大关系,因此说明书中对某

些抗肿瘤药物使用的剂量有明确的说明。比如要求依托泊苷注射液最终使用时质量浓度不超过0.25 mg/ml;紫杉醇注射液最终使用质量浓度为0.3~1.2 mg/ml;多西他赛注射液最终使用质量浓度不超过0.74 mg/ml等。对此,我科定期培训相关的知识,并于每周一下午进行超说明书用药病历讨论,确保相关工作人员知晓并注意。对于配制中发现的超说明书用量现象,要求发现后立即与医师沟通,修改医嘱,并将不合理医嘱联络单送至科室,以提醒相应科室规范用药。

3 配制后质量控制

3.1 成品输液的检查

对配制的抗肿瘤药物成品输液,安排专门的工作人员检查输液标签上是否有双签字,检查液体是否漏液,是否有沉淀、变色、异物等现象。经核对合格的成品输液,再核查是否用适宜的双层塑料袋包装并是否在危害药品的外包装上贴有醒目的标记。

3.2 成品输液送达时间控制

因我院医师大多以临时医嘱的形式开具抗肿瘤药物医嘱,开具医嘱的时间变化性较大,而审方药师以医师开具医嘱时间为准,即开即提取,故可造成同一时间段配制量较多。但是部分抗肿瘤药物对输注时间要求比较严格或者需紧急配制小剂量成品液以测试过敏反应,比如注射用顺铂配伍后的成品输液应尽快使用,一般不超过4 h,以防止药效降低^[15];配制好的多西他赛成品输液,在室温及正常光线下应于4 h内使用。因此,对成品输液送达时间有特殊要求的药物,我院PIVAS不但要求审方人员做到即开即提取,配制人员也做到优先配制这类药物,并安排专门人员即配即送,同时及时记录送药时间及数量。

3.3 成品输液避光控制

很多药物不仅在储存时受光照的影响,经相应溶剂稀释后的成品输液在光照条件下也会发生内部反应与变化,比如注射用顺铂、注射用卡铂、注射用达卡巴嗪、注射用异环磷酰胺等药物。针对配伍后仍需要避光的成品输液,我院PIVAS采取的主要措施有:采用专门的避光袋存放;送达过程中使用避光柜;安排专门的送药人员,以保证尽快及时地送达临床。

4 质量控制效果

我院PIVAS定期开展每月工作差错例会,讨论产生差错的原因及在实施质量控制措施过程中的注意事项或提出进一步的改进措施。经实施质量控制5个月后,PIVAS成品输液质量问题(指液体有异物、有沉淀、有颜色变化、发生漏液等情况)发生率明显降低,并呈逐月下降趋势,由4月的0.68%下降至9月的0.18%;另外,与临床沟通的次数(是指发生液体溶剂、剂量、给药途径、配伍禁忌、加药先后顺序不当以及未及时送达科室等问题时与临床的沟通次数)减少,由4月的30次下降至9月的10次,提高了临床满意度,实现了对PIVAS质量管理的有效监控。我院PIVAS 2015年4月—9月质量控制情况见表4。

5 结语

我院PIVAS通过完善配制抗肿瘤药物成品输液的流程,规范抗肿瘤药物配制前、配制中、配制后的操作,有效地控制了抗肿瘤药物成品输液的质量。通过对抗肿瘤药物成品输液进行质量控制,既使PIVAS成品输液的配制工作能安全有效地进行,又为临床的安全合理用药提供了保障,进而提高了我院医疗服务水平,促进了医疗事业的健康发展。但笔者在控

表4 我院PIVAS 2015年4月—9月质量控制情况

Tab 4 Quality control of PIVAS in our hospital from Apr. to Sept. in 2015

项目	实施前			实施后		
	4	5	6	7	8	9
月配制量,袋	1 163	1 223	1 219	1 356	1 132	1 085
与临床科室沟通例数	30	28	29	19	17	10
与临床科室沟通发生率,%	2.57	2.28	2.37	1.40	1.50	0.92
成品输液质量问题例数	8	9	6	5	3	2
成品输液质量问题发生率,%	0.68	0.73	0.49	0.36	0.26	0.18

制成成品输液质量的过程中,发现我院PIVAS尚存在以下有待解决的问题:(1)成品输液的质量控制指标有待进一步扩大,比如还应检测不溶性微粒、药物含量及减少药物残余量等。(2)抗肿瘤药物的最适宜溶剂量、最优震荡时间、最优溶解方式尚缺乏统一的规范,有待进一步研究、探讨。(3)精准医疗在临床的使用逐步扩大,应通过个体化用药找出患者的最优剂量,但此内容在抗肿瘤药物方面开展及应用甚少。

参考文献

- [1] 樊变兰,成鑫,薛文瑾.静脉药物配制中心工作流程细节小结[J].基层医学论坛,2015,19(22):3 096.
- [2] 谢峥,郭苗苗,阮祥梅.静脉药物调配中心(PIVAS)细胞毒性药物的质量控制及安全防护[J].中国医院药学杂志,2015,35(18):1 703.
- [3] 潘慧,张渊,郭彦砚,等.常用细胞毒性药物的配伍稳定性及使用安全性探讨[J].中国药师,2011,14(10):1 526.
- [4] 周陈西,刘孟娟.化疗药物配制的溶媒选择及其稳定性研究[J].中国药房,2012,23(14):1 319.
- [5] 陈青华,余翠琴.37种细胞毒药物的输液配置及稳定性[J].海峡药学,2008,20(7):37.
- [6] 王敏,钟就娣,王淑清.肿瘤病区贵重药品管理存在的问题及对策[J].护士进修杂志,2013,28(22):2 033.
- [7] 金宜纫,黄天木,杨一昆,等.卡铂的稳定性研究[J].中国医药工业杂志,1994,25(2):69.
- [8] 马友振,姬怀雪,袁如彩,等.我院静脉用药调配中心抗肿瘤药物不合理医嘱调查[J].临床合理用药杂志,2015,8(10):27.
- [9] 耿魁魁,刘圣,夏宏,等.静脉用药成品输液集中调配溶媒适宜性探讨[J].现代医药卫生,2013,29(8):1 144.
- [10] 马旖旎,刘圣,耿魁魁,等.细胞毒性抗肿瘤药物集中调配注意事项及使用安全性探讨[J].安徽医药,2015,19(4):789.
- [11] 赵丰,杨阳.静脉药物配置中心的微粒分析与对策[J].实用药物与临床,2015,18(6):753.
- [12] 王莉莉,刘晨.加药方法在粉针剂药物实际操作中的应用[J].实用药物与临床,2015,18(6):750.
- [13] 邱想英,曾玉婷,冯国生.注射用环磷酰胺溶解配制的影响因素国内文献检索结果分析[J].中国临床新医学,2015,8(5):469.
- [14] 王程程,彭媛,陈芙蓉,等.肿瘤联合化疗与用药顺序[J].中国药房,2013,24(26):2 470.
- [15] 李斌,高克力,苏聪,等.顺铂稳定性实验观察[J].甘肃医药,2010,29(5):578.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-03-22)

(编辑:刘 萍)