

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.008

抗肿瘤药物静脉调配全过程质量控制管理探析*

陈闻萍,冯锐[△],尉晓然,李东,高亚乾,问天娇

(河北医科大学第四医院药学部,河北 石家庄 050011)

摘要:目的 保障抗肿瘤药物在临床使用的安全性和有效性。方法 收集医院静脉用药集中调配中心(PIVAS)2019年第1季度至第4季度66 976袋抗肿瘤药物静脉调配质量控制相关数据,依据医嘱审核、混合调配、成品输液3个主要工作环节实施质量控制管理,并统计和分析每个季度的质量控制效果。结果 第4季度抗肿瘤药物不合理医嘱审出率由第1季度的9.05‰降低至2.51‰,成品输液质量问题发生率由1.06‰降至0.29‰,临床科室问题咨询率由5.11‰降至1.14‰。结论 医嘱审核、混合调配是PIVAS内质量控制的关键环节,成品输液是PIVAS外质量控制的关键环节。只有同时对上述3个方面进行质量控制,才能保障临床抗肿瘤药物的合理用药。**关键词:**静脉用药集中调配中心;抗肿瘤药物;质量控制;合理用药;医嘱审核;混合调配;成品输液

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0027-04

Quality Control Management of the Whole Process of Anti-Tumor Drug Intravenous Dispensing

CHEN Wenping, FENG Rui, YU Xiaoran, LI Dong, GAO Yaqian, WEN Tianjiao

(Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: Objective To ensure the safety and effectiveness of anti-tumor drugs in clinical use. **Methods** The quality control data of 66 976 bags of anti-tumor drugs from the first quarter to the fourth quarter of 2019 were collected from the pharmacy intravenous admixture services(PIVAS) of our hospital. The quality control management was implemented according to the three main work links: medical orders review, mixed dispensing and finished product infusion, and the quality control effect of each quarter was counted and analyzed. **Results** From the first quarter to the fourth quarter of 2019, the rate of unreasonable medical orders review of anti-tumor drugs was reduced from 9.05‰ to 2.51‰, the incidence rate of quality problems of finished product infusion was reduced from 1.06‰ to 0.29‰, and the consultation rate of problems in clinical departments was reduced from 5.11‰ to 1.14‰. **Conclusion** The medical orders review and mixed dispensing are the key links in the internal quality control of PIVAS, and the finished product infusion is the key link in the external quality control of PIVAS. Only the quality control of the above three links at the same time can ensure the rational use of anti-tumor drugs in the clinic.

Key words: PIVAS; anti-tumor drugs; quality control; rational drug use; medical orders review; mixed dispensing; finished product infusion

我院静脉用药集中调配中心(PIVAS)承担着全院所有病区抗肿瘤药物的调配工作,目前配置品种有55种。作为PIVAS工作流程的第一道关卡,医嘱审核极其重要^[1]。我院将PASS系统及美康合理用药软件嵌入PIVAS软件中,依据药品说明书对每种药品信息进行维护,通过系统审核与人工审核相结合的方式对医嘱进行全面审核,拒绝调配不规范、不合理医嘱,以保证PIVAS调配的医嘱合理。本研究从医嘱审核、混合调配、成品输液3个方面阐述了我院2019年PIVAS 66 976袋抗肿瘤药物静脉调配全过程的质量控制管理。现报道如下。

1 质量控制

1.1 医嘱审核质量控制

给药剂量合理性审核:1)同一药物在不同化学治疗(简称化疗)方案中使用的单次剂量不同。妊娠滋养细胞肿瘤联合化疗的EMA-CO方案中甲氨蝶呤用量为100 mg/m²静脉注射,然后200 mg/m²静脉滴注12 h,14 d

重复1次^[2];非霍奇金淋巴瘤联合化疗中甲氨蝶呤用量为静脉滴注2~5 g/m²,持续4~6 h^[3]。两者用量差异大,且甲氨蝶呤可引起致命的毒性反应^[4]。因此,PIVAS在医嘱审核时需注意不同方案药物的单次用量。2)同一药物在同一化疗方案中使用的单次剂量不同。顺铂大剂量用法为40~120 mg/m²,静脉滴注,第1天,3周重复1次;小剂量用法为15~20 mg/m²,静脉滴注,第1天至第5天,3~4周重复1次。据报道,单次大剂量顺铂治疗恶性肿瘤可提高治疗有效率^[5],但毒性也会加大。因此,PIVAS在医嘱审核时常注意审核药物的单次剂量及用药天数。

给药途径合理性审核:不同给药途径会影响药物在体内的有效浓度,临床主要根据患者情况和药物特点来选择。抗肿瘤药物注射液常规给药途径为静脉滴注、肌肉注射,我院PIVAS还添加了膀胱灌注、腹腔灌注、腹腔注药、胸腔注药的途径。抗肿瘤药物的给药途径见表1。

溶剂的适宜性选择:1)溶剂种类选择。①同类药物

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20170714]。

第一作者:陈闻萍,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)pingwenchen@sina.cn。

[△]通信作者:冯锐,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理和药代动力学,(电子信箱)fengrui-125@163.com。

表 1 特殊给药途径的抗肿瘤药物

Tab. 1 Anti-tumor drugs with special administration route

给药途径	常见药品
膀胱灌注	表柔比星、吡柔比星、丝裂霉素、羟基喜树碱、吉西他滨、多柔比星
腹腔热灌注化疗	奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素、吡柔比星、紫杉醇、吉西他滨
腔内注射	铂类药物、紫杉醇、氟尿嘧啶、丝裂霉素、博来霉素、拓扑替康
鞘内注射	甲氨蝶呤、阿糖胞苷

结构不同对溶剂的要求不同。铂类制剂中,顺铂建议用含氯溶液(氯化钠溶液或葡萄糖氯化钠溶液)作为溶剂,高氯化物可抑制顺铂在肾小管水解,保护肾脏,降低毒性;奥沙利铂与 Cl^- 可发生取代反应和水合反应,只能使用 5% 葡萄糖注射液溶解^[6];洛铂使用 0.9% 氯化钠注射液作为溶剂时会发生降解反应;奈达铂不得选用氨基酸溶液和 pH 小于 5 的酸性溶液。②同一药物不同剂型对溶剂的要求不同。紫杉醇注射液溶剂可选择 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液;注射用紫杉醇脂质体只能用 5% 葡萄糖注射液作为溶剂,若其他溶液溶解会使脂质体聚集;注射用紫杉醇(白蛋白结合型)仅可选择 0.9% 氯化钠注射液,因葡萄糖注射液呈酸性,易使蛋白变性。

2)溶剂体积选择:正确的溶剂体积可保证溶液的稳定性及药物合适的浓度。我院 PIVAS 常用抗肿瘤药物稀释后的质量浓度及滴注时间见表 2。

表 2 我院 PIVAS 常用抗肿瘤药物的稀释浓度及滴注时间

Tab. 2 Dilution concentration and infusion time of commonly used anti-tumor drugs in the PIVAS of our hospital

药品名称	质量浓度(mg/mL)	滴注时间(min)
紫杉醇注射液	0.3 ~ 1.2	180
多西他赛注射液(多帕菲)	≤ 0.74	60
依托泊苷注射液	≤ 0.25	≥ 30
注射用盐酸表柔比星	≤ 2	30
注射用盐酸吉西他滨	≤ 40	≤ 30

联合用药输注顺序合理性审核:临床治疗中,为了提高药物疗效,降低毒性反应,延缓耐药性的产生,抗肿瘤药物常常联合应用^[7]。抗肿瘤药物联合应用的输注顺序应遵循细胞动力学、药物相互作用、刺激性等原则。常见联合化疗方案药物的输注顺序见表 3。

表 3 抗肿瘤药物常见联合化疗方案药物输注顺序

Tab. 3 Infusion sequence of anti-tumor drugs in the common combination chemotherapy regimens

联合化疗方案	输注顺序	原因
甲氨蝶呤+氟尿嘧啶	甲氨蝶呤→氟尿嘧啶	增加疗效
紫杉醇/多西他赛+铂类	紫杉醇/多西他赛→铂类	相互作用
长春新碱+环磷酰胺+吡柔比星	长春新碱→环磷酰胺→吡柔比星	周期特性
奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶	奥沙利铂→亚叶酸钙→氟尿嘧啶	协同作用
培美曲塞二钠/雷替曲塞+铂类	培美曲塞二钠/雷替曲塞→铂类	药品说明书
表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶	表柔比星→环磷酰胺→氟尿嘧啶	外渗损伤和稳定性

给药时辰合理性审核:肿瘤时辰化疗是指根据机体昼夜节律调整用药时间,以提高机体耐受量,增强疗效^[8],不同肿瘤对化学药物有特定的时间敏感性。如顺铂应在 16:00—20:00 给药,16:00 的血浆蛋白结合率最高,之后逐渐降低,肾脏对铂类的排泄在下午至傍晚达峰值,毒性更低^[9];氟尿嘧啶 4:00 给药时代谢酶活性较高;甲氨蝶呤 12:00—20:00 给药效果好。因此,临床化疗方案组合应在不同的时间给药。

1.2 混合调配质量控制

条件质量控制:1)配置环境。我院 PIVAS 抗肿瘤药物配置间为一套独立的送排风系统,共有 5 台生物安全柜,每天工作前 30 min 启动净化风机及生物安全柜,并进行紫外消毒,保证抗肿瘤药物配置间环境的洁净和负压梯度(压力差梯度为 $-10 \sim -5 \text{ Pa}$)。定期对配置溶液所用的设备进行维护、清洗并记录,每天分别于 7:00, 13:30, 16:00 进行仪器设备及配置环境的监测并记录,以确保配置环境的安全及仪器设备的正常运转。2)配置人员。对配置人员进行培训,对长期接触抗肿瘤药物的人员进行专职培训(毒性作用及防护措施),只能由受过培训的人员进行配置。混合调配时配置人员须穿连体防护服、佩戴 N95 口罩、双层手套(内层 PE 手套、外层乳胶手套),以加强安全防护。3)配置药品。首先,严格按药品说明书储存要求存放药物;其次,混合调配前必须再次检查药品质量,凡是有疑似质量问题的不能进行配置,立即登记上报。

技术质量控制:抗肿瘤药物混合调配时必须严格执行无菌技术和负压无接触技术。混合调配操作前备齐所需物品且固定位置,减少物品出入对生物安全柜气流的影响;混合调配操作时执行单手无菌技术,加入稀释液溶解西林瓶中的药物后需抽去瓶内小部分空气,保持负压后再拔出针头;抽取药液时药液量不能超过注射器容积的 $3/4$;加入药液时要保证注射器内无空气或将针头浸入输液瓶液体内;药液加入后,抽尽液体袋内空气,避免压力过高致临床换液时药液外溢。

成品输液规范性检查:抗肿瘤药物成品输液,须由成品核发人员(仓内核发)检查输液标签上是否有混合调配人员的签字,检查成品输液是否有漏液、沉淀、变色、异物等现象,须用有醒目高警示药品标识的塑料袋包装出仓。

1.3 成品输液

质量控制贮存:配伍溶液的稳定性除受药物的结构、晶型、pH 值、溶剂极性、渗透压等影响外,还受配置及储存的温度、光照等因素影响。详见表 4。

输注:1)避光输注。光是一种辐射能,可能对药品的稳定性产生影响。我院 PIVAS 需避光输注的抗肿瘤药物见表 5。2)输注器具。输注抗肿瘤药物时注意选用适

表4 我院常见抗肿瘤药物配置后成品输液的贮存时间

Tab. 4 Storage time of finished products of common anti-tumor drugs after preparation in our hospital

药品名称	成品贮存时间
注射用环磷酰胺	水溶液仅能稳定2~3 h
注射用达卡巴嗪	需临时配制,溶解后立即注射
卡铂注射液	室温8 h
注射用洛铂	存放温度2~8℃,4 h
注射用吉西他滨	室温下24 h,溶液不能冷藏,以防结晶析出
注射用氟达拉滨	室温8 h
注射用长春地辛	室温6 h
注射用吡柔比星	室温6 h

当的输液器。紫杉醇注射液表面活性剂含聚氧乙基蓖麻油,易使普通输液器中的增塑剂溶解,建议紫杉醇注射液须用非聚氯乙烯材料的输液瓶和输液器,并用过滤器(孔径为0.22 μm)过滤后静脉滴注。注射用紫杉醇脂质体在静脉滴注时应使用非精密过滤型输液器,避免脂质体发生聚集堵塞精密过滤输液器的滤膜孔^[10]。

表5 我院 PIVAS 抗肿瘤药物避光输注表

Tab. 5 Light proof infusion of anti-tumor drugs in the PIVAS of our hospital

药品名称	避光输注
注射用顺铂	使用本品时应避光
卡铂注射液	滴注及存放时应避免直接日晒
注射用奈达铂	存放及滴注时应避免直接日光照
注射用硫酸长春新碱	冲入静脉时避免日光直接照射
注射用尼莫司汀	遇光易分解,水溶液不稳定
注射用达卡巴嗪	对光和热极不稳定,溶解后立即注射,并尽量避光
亚叶酸钙注射液	避免光线直接照射和热接触
注射用亚叶酸钠	避免光线直接照射和热接触

冲管:抗肿瘤药物临床输注时要求使用单独通道,由于抗肿瘤药与其他辅助用药在理化性质上存在不确定的相容性,为保障化疗患者的安全性,我院 PIVAS 建议所有抗肿瘤药物使用前都应用与其相适宜的溶剂冲管,用法参考药品说明书。

2 质量控制效果

我院 PIVAS 每月定期召开质控会,总结每月实施质量控制措施过程中出现的问题,并作进一步整改。2019 年 PIVAS 实施质控期间,不合理医嘱通过与临床医师反复沟通后,审出率逐渐下降,由第 1 季度的 9.05% 降至第 4 季度的 2.51%;成品输液质量问题(包括液体袋内有异物、沉淀、颜色变化,发生漏液等情况)发生率明显降低,由第 1 季度的 1.06% 降至第 4 季度的 0.29%;通过对成品输液进行质量控制,PIVAS 接到病区关于抗肿瘤药物的咨询电话例数明显减少,由第 1 季度的 5.11% 降至第 4 季度的 1.14%。通过每月的质控检查,实现了对 PIVAS 质量管理的有效监控,提高了临床满意度。我

院 PIVAS 2019 年的抗肿瘤药物质量控制情况见表 6。

表6 我院 PIVAS 2019 年抗肿瘤药物的质量控制情况

Tab. 6 Quality control of anti-tumor drugs in the PIVAS of our hospital in 2019

项目	第1季度	第2季度	第3季度	第4季度
调配量(袋)	17 011	15 063	17 363	17 539
审出不合理医嘱(条)	154	113	82	44
审出率(%)	9.05	7.50	4.72	2.51
成品输液质量问题(例)	18	14	9	5
发生率(%)	1.06	0.93	0.52	0.29
病区咨询电话(条)	87	54	28	20
咨询率(%)	5.11	3.58	1.61	1.14

3 讨论

药师医嘱审核往往以药品说明书为主,对临床治疗方案了解较少,导致对同一药品不同用法用量和用药顺序有一定审核误差;临床医师对药品稳定性和配伍禁忌的了解相对不足,由于药品种类繁多、病情错综复杂、临床工作量大等因素,医嘱、用法用量有时与药品说明书不符^[11]。如何把握配置合理性,需要审核药师多查阅相关文献,与临床医师沟通,讨论改进方法,确保用药安全^[12]。

PIVAS 承担着全院抗肿瘤药物的配置,配置环境要求和配置人员防护尤为重要,需要定期进行环境监测和仪器维护^[13]。正确的配置方式对药品剂量的完整使用和配置安全起到了关键作用,不正确的操作可能导致药液不能完全抽取干净,多次穿刺可能导致橡皮塞产生^[14]。药品质量是药学部质控管理的重点,很多药品问题都是药师通过我院医疗安全(不良)事件管理系统上报,包括配置前、配置中和配置后每个环节发现的药品质量问题^[15]。

成品输液送至病区需要注意药品的保存和正确使用,成品稳定性有一定要求,放置时间过长可能导致药物降解,病区护士需按时间要求及时给患者输注。光照和温度都可能影响药物的稳定性,药物之间存在配伍禁忌,药物输注需要注意环境和冲管。药师要协助临床医师和护士解决实际问题中可能出现的问题,不断提高临床用药的满意度^[16]。

质控管理实施过程中,我院 PIVAS 仍存在需要进行质控管理的环节,包括以下 4 个方面。1)PIVAS 软件中医嘱审核功能尚无法与患者的各项检查结果实现对接,无法进行个体化医嘱审核;2)洁净室环境洁净度缺乏动态监测控制;3)缺乏对抗肿瘤药物混合调配完毕后药物残余量的控制;4)成品输液输送过程及送达时间尚未进行质控管理。

静脉用药调配的安全性是保证患者输液安全的前提和基本要求,加强质量控制管理,为病区提供安全的静脉输液是 PIVAS 工作的首要任务。医师、药师、护士应共同促进临床合理用药,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 徐爽,吴威.医院静配中心药物调配质量控制与管理[J].