

PIVAS 细胞毒性药物调配及输注质量安全探讨

陈刚, 刘小霞*, 花萍, 韩唯(南通大学医学院附属东台市人民医院, 江苏 东台 224200)

摘要: **目的** 探讨细胞毒性药物集中调配的方法及注意事项, 降低医务人员的潜在身体损害。**方法** 以药物说明书和相关药学专业资料为基础, 分析出细胞毒性药物最适宜的调配方法, 明确溶媒、溶媒量、药物输注滴速、用药时限及输注注意事项等。**结果** 明确各类细胞毒性药物调配方法、使用注意事项、用药潜在风险, 严格按照输液流程操作, 确保用药安全。**结论** 规范的细胞毒性药物调配方法及操作是药物使用安全、降低医务人员意外损害的重要举措。

关键词: 静脉用药调配中心; 细胞毒性药物; 防护措施; 稳定性

中图分类号: R952 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2019)02-0232-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.02.022

引用本文: 陈刚, 刘小霞, 花萍, 等. PIVAS 细胞毒性药物调配及输注质量安全探讨[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 232-235.

Study on Cytotoxic Drugs Dispensing and Safety of Infusion in PIVAS

CHEN Gang, LIU Xiaoxia*, HUA Ping, HAN Wei(Dongtai People's Hospital Affiliated to Medical School of Nantong University, Dongtai 224200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the methods and precautions for the concentrated deployment of cytotoxic drugs and reduce the potential physical damage to medical personnel. **METHODS** Based on the drug specification and relevant pharmacy data, the most suitable method for the preparation of cytotoxic drugs was analyzed, and the solvent, the amount of drug, the rate of drug infusion, the time limit for drug administration, and the precautions for infusion were determined. **RESULTS** The methods for the preparation of various cytotoxic drugs, precautions for use, and potential risks of drug use were clarified, and the procedures were strictly followed to ensure the safety of the drug. **CONCLUSION** The normative method and operation of cytotoxic drug deployment are important measures for the safe use of drugs and the reduction of accidental injuries of medical personnel.

KEYWORDS: pharmacy intravenous admixture service(PIVAS); cytotoxic drugs; preventive measure; stability

目前临床上应用的抗肿瘤药物多为细胞毒性药物, 可以影响肿瘤细胞活性、功能及结构, 进而使肿瘤细胞坏死、凋亡。但这种药物作用通常无靶向性, 在杀伤肿瘤细胞的同时还可能对周围局部正常组织和器官造成误伤, 因此直接接触细胞毒性药物的患者和医护人员都有机体损伤的潜在风险^[1]。大数据统计资料显示, 恶性肿瘤的死亡率居高不下, 需要接受药物治疗的肿瘤患者日益增多, 细胞毒性药物的使用频率也越来越高^[2]。细胞毒性药物多不稳定, 可能会导致药物含量变化、疗效降低或发生药物不良反应等, 进而影响整体治疗效果, 这就要求从事药物调配和使用的药师、护理人员密切配合, 及时剔除影响药效的相关因素, 确保药物的安全使用, 降低对医务人员的潜在身体损害。本研究旨在探究细胞毒性药物的合

理调配方法, 总结影响药物稳定性、安全性的因素, 为静脉用药调配中心(pharmacy intravenous admixture service, PIVAS)的集中调配、临床合理用药提供参考, 减少药物对医务人员的暴露危害及对周边环境的污染。

1 资料与方法

1.1 资料来源

南通大学医学院附属东台市人民医院 PIVAS 需要调配的常用细胞毒性药物。

1.2 分析方法

参考药物说明书及其质量标准、中国药典 2015 年版、《中国医师药师临床用药指南》二版、《临床药物手册》五版、《新编药理学》17 版、《450 种中西药注射剂配伍应用检索表》等资料, 归纳和整理其中有参考价值的资料。

作者简介: 陈刚, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0515)85395625
(0515)85395625 E-mail: 724884343@qq.com

E-mail: 406129232@qq.com

*通信作者: 刘小霞, 女, 主管护师 Tel:

2 结果

2.1 溶媒、溶媒量与药物浓度

目前的细胞毒性药物多为无菌粉针,在选择溶媒时要求相对严格。通常情况下,药物使用说明书中会详细列举溶媒的种类和剂量,如药品专用溶媒、0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液等,目的是增加药物稳定性,减少药物不良反应发生率^[3]。如吉西他滨、培美曲塞二钠须用不含防腐剂的0.9%氯化钠为溶媒。有研究表明,多西他赛在5%葡萄糖注射液中稳定性差,2 h后含量<90%,故临床上输液配伍时须以0.9%氯化钠注射液为溶媒^[4]。依托泊苷须用0.9%氯化钠注射液稀释,稀释后药物浓度不应>0.25 mg·L⁻¹,否则就可能导致溶解度饱和,晶体析出,药效降低,故0.1 g依托泊苷常溶于500 mL 0.9%氯化钠注射液中。如地西他滨、阿霉素、尼莫司汀、门冬酰胺酶等须先经灭菌用水充分溶解后再以其他溶媒稀释,达卡巴嗪须先用0.9%氯化钠注射液溶解后再用5%葡萄糖注射液250 mL稀释,不可更换调配顺序。

2.2 成品输液注意事项

由于细胞毒性药物对人体的危害及自身理化性质的特殊性,其成品输液的保存及输注显得尤为重要^[5]。这类药物具有特殊的理化性质,溶解后稳定性较差,容易受到外界温度、光线等环境因素的影响。如卡铂经5%葡萄糖注射液稀释后在常温环境下保持8 h稳定,在4℃的低温冷藏则可保持24 h稳定^[6];异环磷酰胺、丝裂霉素等水溶液不稳定,须现配现用,稀释后应尽快使用;卡莫司汀溶液对热较为敏感,一旦高于32℃,药物便开始分解,药效开始降低,故该药物调配完成后需避光处理。特殊细胞毒性药物的调配和输注要求详见表1。

2.3 输注滴速

绝大多数的细胞毒性药物要求缓慢滴注,提高人体对其的耐受性,降低不良反应发生率,从而提高药物治疗效果。但有些药物半衰期短,体内清除率大,需短时间内输注。如阿糖胞苷注射液说明书指出,该药物需快速静滴,输注时间不应>0.5 h,否则易导致不良反应和药物毒性蓄积;长春瑞滨需于15~20 min内输注完毕。而奥沙利铂、氟尿嘧啶、长春地辛、新福菌素等药物的滴注时间分别为2~6 h, 6~8 h, 6~12 h, 4~5 h。临床

上这些药物需缓慢滴注,合理控制滴注速度,以减轻药物刺激,提高治疗效果,确保用药安全。

表1 细胞毒性药物成品输液使用注意事项

Tab. 1 Precautions for use of transfusion of cytotoxic drugs

注意事项	药品名称
需避光	注射用卡铂、注射用奈达铂、注射用盐酸表柔比星、注射用盐酸多柔比星、盐酸表柔比星注射液、注射用盐酸柔红霉素、注射用丝裂霉素、硫酸长春碱注射液、注射用硫酸长春碱、注射用硫酸长春新碱、卡莫司汀注射液、注射用盐酸尼莫司汀、注射用福莫司汀、注射用塞替派、注射用磷酸氟达拉滨、注射用盐酸安西他滨、新福菌素注射液、注射用达卡巴嗪、血卟啉注射液、注射用硼替佐米、注射用放线菌素D、注射用羟喜树碱
4 h内使用	注射用丝裂霉素、多西他赛注射液
不得冷藏	注射用吉西他滨
现配现用	注射用奥沙利铂、奥沙利铂注射液、注射用洛铂、注射用长春新碱、注射用硫酸长春碱、硫酸长春碱注射液、注射用盐酸多柔比星、盐酸多柔比星脂质体注射液、依托泊苷注射液、注射用依托泊苷、注射用磷酸依托泊苷、替尼泊苷注射液、盐酸氮芥注射液、注射用硝卡芥、注射用盐酸尼莫司汀、注射用福莫司汀、注射用环磷酰胺、注射用异环磷酰胺、白消安注射液、注射用塞替派、阿糖胞苷注射液、注射用盐酸阿糖胞苷、注射用地西他滨、注射用培美曲塞二钠、注射用盐酸美法仑、注射用盐酸拓扑替康、注射用盐酸伊立替康、注射用曲妥珠单抗、贝伐珠单抗注射液、注射用达卡巴嗪、注射用香菇多糖

2.4 输液装置

目前国内常规采用PVC材质的输液器用于药液滴注,玻璃材质的输液器应用比率相对较低。相关研究发现,PVC等塑料材质的输液器可能会与药物发生反应,产生有害物质,影响患者健康,若高分子塑料中含有DEHP,还可能增加药物的不稳定性,致使药物疗效降低。如卡铂等放疗药物会与铝制品发生反应,故在输注该类药物时应避免使用含铝的针头;替尼泊苷和紫杉醇在溶解和输注过程中应避免接触含DEHP的容器,用非聚氯乙烯材料的输液器具较为合适^[7],具体药物的特殊要求详见表2。

表2 对静脉用药输注装置有特殊要求的细胞毒性药物

Tab. 2 Special requirements of cytotoxic drugs for intravenous drug infusion devices

输注装置	药品名称
非铝质材料	注射用顺铂、注射用卡铂、注射用奥沙利铂、奥沙利铂注射液、注射用奈达铂
非PVC	替尼泊苷注射液、紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体
玻璃	注射用丝裂霉素

3 讨论

3.1 西林瓶内有无负压对调配方式的影响

在生物安全柜调配细胞毒性药物的过程中, 打开粉剂安瓿及瓶装抽取药液拔针时, 会出现肉眼不可见的物质逸出, 形成含有毒性微粒的气溶胶或气雾, 经呼吸道或皮肤进入人体造成伤害^[8]。为防止药物溶解不完全等, 调配过程中的加药方式需区别对待: ①无负压药物调配, 调配人员仅选择合适注射器, 抽取少量溶媒, 排尽气泡, 将针头刺入药物小瓶, 抽出空气, 令溶媒自行流入小瓶, 溶解药物, 切勿借助外力将溶媒推入小瓶。②含负压药物调配, 仅需选择合适注射器抽取少量溶媒, 针头刺入小瓶内即可。由于负压的存在, 注射器内的溶媒会自行流入小瓶, 实现药物的快速溶解, 但需注意溶媒的剂量不应过大^[9]。含负压与无负压的抗肿瘤药物种类见表 3。

表 3 调配中含负压与无负压的细胞毒性药物

Tab. 3 Cytotoxic drugs containing negative pressure and no negative pressure during formulation

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

3.2 细胞毒性药物对滴速要求

部分药物对血管刺激较强, 滴注速度较快易诱发药物不良反应和药物毒性反应, 影响整体治疗效果, 故需严格控制药物滴速^[10]。这类药物主要包括氟尿嘧啶、奥沙利铂、甲氨蝶呤等。部分药物经溶解稀释后稳定性较差, 容易受到温度、光照等因素的影响, 故需要快速滴注, 保证治疗效果。柔红霉素的说明书中不建议静脉给药, 由于该药物有诱发静脉炎的风险, 若确需静脉滴注, 应先用 250 mL 的生理盐水稀释后快速滴注, 滴注时间不应>1 h, 滴注后应继续用少量生理盐水冲管避免残留药物对静脉血管产生过度刺激。长春碱类、丝裂霉素等同样容易刺激血管, 对机体造成损伤, 故静脉滴注需要严格遵循说明书要求以提高治疗效果, 确保用药安全。

3.3 药物的保存和使用

细胞毒性药物具有特殊的理化性质, 经过溶解后稳定性较差, 需现配现用^[11-12]。代表性药物

包括环磷酰胺、多柔比星、奥沙利铂、氮芥等, 若不能做到现配现用亦应置于低温冷藏环境中保存。此外, 有些药物如尼莫司汀一旦接触外界光线便容易发生分解反应, 致使药物失效, 需避光处理。药物根据不同的理化性质集中存放, 可保证药品的稳定性, 进而确保临床药品质量。

3.4 药物输注顺序

细胞毒性药物因其本身的特殊性, 不良反应发生率较高, 故临床医师和药师在下达医嘱和审核医嘱时应十分注意输液批次顺序^[13]。鉴于细胞毒性药物对血管的刺激较大, 易引起胃肠道不适, 不应安排首先输注或最后输注, 且在输注细胞毒性药物之前应用止吐药物来减轻药物引起的机体不适。如联合应用氟尿嘧啶和甲氨蝶呤时, 应先输注甲氨蝶呤, 待输注完毕 4~6 h 后, 再输注氟尿嘧啶, 若二者更换输注顺序则会导致疗效降低; 培美曲塞和吉西他滨联用时应首先输注吉西他滨, 并在药物滴注完毕 1.5 h 后再给予培美曲塞治疗; 阿糖胞苷药物滴注完毕 6~8 h 后应用 6-巯基嘌呤有助于增强治疗粒细胞白血病的效果。

在细胞毒性药物调配过程中, 减少药物对人员和环境危害的最主要措施是要求工作人员严格按照规范操作。细胞毒性药物在生物安全柜内由经过培训的专业人员遵照标准规范配置, 能有效地提升输液质量。正确选择适宜的溶媒、溶解方法、调配环境、输液装置、滴速、联合用药顺序等, 确保输液操作规范及用药安全, 可提高细胞毒性药物疗效及降低不良反应。

4 结论

国内 PIVAS 引入了独立的空气净化、处理系统, 能够在局部形成独立的排风、通风环境, 可在局部形成相对封闭、相对负压的环境, 从而将药粉和药液控制在一定空间范围之内^[14-15]。细胞毒性药物是目前临床上最为常用的抗肿瘤药物, 随着相关药物研究的深入, 人们愈发重视药物整体疗效和临床价值, 越来越重视药物的不良反应和毒性。另外, 在重视其治疗效果的同时也应重视药物是否会增加额外的身体损害和环境污染。为了发挥细胞毒性药物最佳的治疗效果, 减轻不良反应, 降低不良反应发生率, 应强调药物调配的安全、合理性, 制定相应的标准指导药物调配, 根据药物的理化特性合理控制药物滴速、时间,

并在调配过程中做好安全防护工作，降低药源性损害。

REFERENCES

- [1] XIE Z, GUO M M, RUAN X M. Quality control and safety protection of cytotoxic drugs in hospital PIVAS [J]. *Chin Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2015, 35(18): 1703-1705.
- [2] 李倩, 李宵, 李颖, 等. 抗肿瘤药物配液稳定性的研究进展 [J]. *医药导报*, 2017, 36(8): 893-895.
- [3] 周陈西, 刘孟娟. 化疗药物配置的溶媒选择及其稳定性研究 [J]. *中国药房*, 2012, 23(14): 1319-1321.
- [4] ZHANG X Q, LIU M Z, ZHANG L B. Study on the compatible stability of docetaxel injection in different infusion solutions [J]. *Pharm Care Res*(药学服务与研究), 2007, 7(2): 150-151.
- [5] 廖华. 药师对静脉用药调配中心抗肿瘤药物的质量管理 [J]. *药学服务与研究*, 2013, 13(4): 313-315.
- [6] DU C S, SONG X K, WANG C, et al. Content determination and stability study of carboplatin injection [J]. *China Pharm*(中国药房), 2011, 22(5): 442-444.
- [7] WANG Y Q, ZHANG S G, XU T, et al. Chemical stability of cyclophosphamide in glass bottle and PVC infusion bags [J]. *J Pharm Pract*(药学实践杂志), 2010, 28(5): 361-362.
- [8] HUANG Y W, JIAN L, ZHANG M B, et al. An investigation of oxidative dna damage in pharmacy technicians exposed to antineoplastic drugs in two Chinese hospitals using the urinary 8-OHDG assay [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1): 109-116.
- [9] LUO H F. Applications of negative pressure dispensing in preperation of chemotherapeutic drugs [J]. *J Nursing Sci*(护理学杂志), 2010, 25(18): 58-59
- [10] NI M X, XU Y Y, LU Q M, et al. Carry out better pharmacy care by clinical pharmacists for tumor with the platform of pharmacy intravenous admixture services [J]. *Pharm Clin Res*(药学与临床研究), 2012, 20(6): 535-537.
- [11] 潘慧, 张渊, 郭彦琨, 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): 1526-1529.
- [12] 菅凌燕, 何晓静. 浅析美国药师如何降低静脉用药调配中心差错问题 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(11): 909-911.
- [13] LI L L, CUI Z C, LI W L, et al. Application of lean management in anti-tumor drugs dispensing in pharmacy intravenous admixture service [J]. *J Nursing Sci*(护理学杂志), 2017, 32(5): 63-66.
- [14] HUANG Q J, ZHANG J, GAO W. Occupational hazards and protection of staff members in pharmacy intravenous admixture service [J]. *Chin J Mod Nursing*(中华现代护理杂志), 2011, 17(36): 4492-4494.
- [15] 成芳, 赵冰封, 刘丽萍, 等. 静脉用药调配中心抗肿瘤药物的职业暴露危害及防护 [J]. *药学服务与研究*, 2013, 13(5): 388-390.

收稿日期: 2018-01-22

(本文责编: 李艳芳)