

# 我院治疗药物监测全程质量控制体系初建和持续改进体会

程丽静\*, 马俊, 李倩, 赵冠人, 冯端浩(解放军第309医院药剂科, 北京 100091)

中图分类号 R95;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0903-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.14

**摘要** 目的:建立并优化治疗药物监测(TDM)的质量控制体系,提高血药浓度监测质量。方法:建立并完善TDM制度和标准操作规程,规范各项试验记录,分析质控结果。结果:建立并完善各种制度和仪器的标准操作规程共计34个、记录表格7个;通过质控图回顾分析质控结果,查找失控原因;定期对人员进行培训和考核。从各个环节提高了血药浓度监测值的准确性。结论:通过不同岗位的责任者共同建立TDM全程质量控制体系,为患者合理、安全、经济用药起到了越来越重要的作用。

**关键词** 治疗药物监测;质量控制;持续改进

## Experience of Establishment and Continuous Improvement of Therapeutic Drug Monitoring Quality Control System in Our Hospital

CHENG Li-jing, MA Jun, LI Qian, ZHAO Guan-ren, FENG Duan-hao (Dept. of Pharmacy, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish and optimize therapeutic drug monitoring (short for "TDM") quality control system, and to improve the quality of blood concentration monitoring. METHODS: By means of establishment or improvement of TDM regulation and operation rules, all the experiments' records were standardized and results of quality control were analyzed. RESULTS: 34 systems and standard operation rules of equipments and 7 records were established and improved. Results of quality control were analyzed using quality control diagram to find out-of-control reasons. Regular personnel training and assessment guaranteed the accuracy of blood concentration monitoring in all aspects. CONCLUSIONS: All responsible personnel in different positions work together to establish TDM monitoring quality control system, which will play an important role in reasonable, safe and economical drug use.

**KEY WORDS** Therapeutic drug monitoring; Quality control; Continuous improvement

治疗药物监测(TDM)结果的准确性直接影响到个体化用药方案的质量。一个准确的测定结果可为临床医(药)师制订个体化给药方案提供可靠的依据,反之则可能导致错误的给药方案,造成不良后果。从患者服药开始,护士抽取血样,血样送检,监测报告出具,最后医师制订给药方案,每一步都需严格质量控制,才能确保正确的监测结果。所以,建立并完善

MRCNS的首选用药。

由表3可知,MRCNS和MSCNS对万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星的耐药率均较低,差异无统计学意义( $P>0.05$ );MRCNS对氯霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、四环素的耐药率高于MSCNS( $P<0.05$ );MRCNS对阿莫西林/克拉维酸、克林霉素、头孢唑林、红霉素、庆大霉素、苯唑西林、青霉素的耐药率明显高于MSCNS( $P<0.01$ )。MRCNS对 $\beta$ -内酰胺类耐药主要是因为获得mecA基因,mecA编码的青霉素结合蛋白使细胞对 $\beta$ -内酰胺类亲和力降低以致对甲氧西林、苯唑西林及所有头孢菌素、碳青霉烯类、青霉素+酶抑制剂复合抗菌药物均耐药。MRCNS对红霉素耐药是获得erm基因表达红霉素核糖体甲基化酶,使细菌核糖体红霉素作用靶位点发生甲基化,从而使大环内酯类药与细菌核糖体的结合减弱而产生耐药性。MRCNS对四环素耐药主要是获得tetM基因,tetM基因编码细菌核糖体保护蛋白,能阻止四环素与核糖体结合从而使四环素失去抑菌作用。MRCNS对庆大霉素的耐药率高于MSCNS,是因为产生氨基糖苷类修饰酶和氨基糖苷类药作用靶位16SrRNA基因突变所致。位于细菌染色体上的耐药基因是决定细菌耐药的基础,并且耐药基因可在同种和不同种细菌之间传播,造成耐药菌株不断增多。对于我院分离的125株

TDM的全程质量控制体系十分重要。我院2010年1月至2012年5月在TDM的全程质量控制体系建立和持续改进方面积累了一些经验,现分析如下。

### 1 材料

#### 1.1 TDM所需仪器

Tdx全自动血药浓度分析仪(美国雅培公司);AxSYM全

MRCNS携带的相关耐药基因,还有待进一步研究。药物敏感试验结果显示,MRCNS对大环内酯类、磺胺类、氟喹诺酮类及氨基糖苷类有较高的耐药性,是一种多重耐药菌。因此区分MRCNS与MSCNS对指导临床用药非常重要。

目前,对于新生儿感染用药,临床医师大多选用“高档次”的抗菌药物联用以快速控制感染,由此给整个微生态环境制造出了更多的耐药菌株,给临床治疗带来了很大难度。因此,必须根据本地区病原菌的流行分布和抗菌药物的耐药情况合理用药,以减少耐药菌的产生,从而更有效地预防和控制感染。

### 参考文献

- [1] 李天娇,钟海英,郭红荔,等.新生儿血培养出凝固酶阴性葡萄球菌的分析[J].中国实验诊断学,2010,14(9):1451.
- [2] 张晓洁,邱胜丰,葛高霞,等.南京地区新生儿血培养病原菌分布及耐药性分析[J].中国药房,2012,23(10):893.
- [3] 彭敬红,吕军,吴均竹,等.凝固酶阴性葡萄球菌致新生儿败血症的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(5):1034.
- [4] 段纯,朱岩,龙峰.新生儿血培养凝固酶阴性葡萄球菌菌种分布及耐药监测[J].中华疾病控制杂志,2010,14(6):1090.

\*主管药师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-66775099。

E-mail: rui0715@163.com

(收稿日期:2012-06-24 修回日期:2012-07-16)

自动免疫分析仪(美国雅培公司);ARCHITECT i1000全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)。

## 1.2 TDM所需试剂

环孢素试剂盒及质控品;他克莫司试剂盒及质控品;地高辛试剂盒及质控品;万古霉素试剂盒及质控品;茶碱试剂盒及质控品;甲氨蝶呤试剂盒及质控品。除环孢素、他克莫司质控品为美国BIO-RAD公司生产外,其他试剂均为美国雅培制药有限公司生产。

## 2 方法

### 2.1 样品前处理

根据试剂和仪器说明书分别制订《环孢素血药浓度监测的标准操作规程(SOP)》、《地高辛血药浓度监测的SOP》、《万古霉素血药浓度监测的SOP》、《茶碱血药浓度监测的SOP》、《甲氨蝶呤血药浓度监测的SOP》、《他克莫司血药浓度监测的SOP》共6种,并制订《漩涡振荡器SOP》、《自动取液器SOP》、《离心机SOP》,要求操作人员严格按照SOP进行样品前处理。如含环孢素的血样处理,先将血样试管(定标液、质控品)反复颠倒5~10次以上,使血液充分混匀,按序号在每个离心管中加入混匀的血液200  $\mu\text{l}$ ,再加入环孢素增溶剂100  $\mu\text{l}$ 和全血沉淀剂400  $\mu\text{l}$ 。上述离心管盖好管盖,置漩涡振荡器上振荡5~10 s,肉眼观察,必须使血样充分混匀。将离心管置于离心机中配平,13 000 r/min离心4 min。离心完毕后,将上清液倒入预处理管中,置漩涡振荡器上振荡5~10 s。

### 2.2 上机监测

根据仪器说明书制订《TDx的SOP》、《AxSYM的SOP》、《ARCHITECT i1000的SOP》,在标本上机监测中,严格按照仪器和试剂的SOP操作,严格仪器的日、周、月、季度、年的维护和保养,严格每24小时的质控对照,确保监测结果的准确性。

### 2.3 结果回馈

根据实际操作流程,建立并完善《人员职责》、《试剂的管理制度》、《仪器管理制度》、《安全管理制度》、《血样的处理和保存》、《血药浓度测定流程》、《血药浓度定期工作流程》、《血药浓度检验报告出具的规程》、《PowerLIS系统的SOP》、《危急值管理流程》,将监测仪器与临床检验信息系统(LIS)直接联网,结果直接传入LIS。同时也便于让临床医师在第一时间看到TDM结果。如果TDM结果为危急值,LIS会自动报警,促使临床医师尽快处理。

### 2.4 监测记录

在建立和不断完善质量控制体系的过程中,很多问题是回顾或与前期的记录进行比较的过程中发现的。因此,操作记录可提供许多重要信息。2010年1月至2012年5月,我们完善和新建了各项记录表格,包括《仪器保养记录表》、《仪器维修记录表》、《标本及结果记录表》、《质量控制值记录表》、《危急值记录表》、《废物处理登记本》和《定标记录表》、《冰箱温度记录表》、《质量失控记录表》。

### 2.5 质量控制

室内质量控制是实验室质量保证体系中的重要组成部分,其目的是为了保证每位患者样本测定结果的稳定性<sup>[1]</sup>。为此建立了《室内质控失控处理程序》、《室间质控和定标记录表》,定时进行回顾性分析。将每次的质控值及时导入质控图。质控图以结果为纵坐标,测定次数为横坐标,纵坐标居中的直线为靶值线。靶值线平行的纵坐标+2、-2对应偏差10%为上、下警戒线,+3、-3对应偏差15%为上、下失控线,并呈正态分布<sup>[2]</sup>;质控值超过 $\pm 3$ 为失控,报告不能发,应尽快查找原因并改正。

## 3 结果

### 3.1 建立和不断完善SOP

一套完整的制度和SOP的建立是非常重要的。因此,我们不断完善各种制度和仪器的SOP共计34个,建立了各种仪器的保养、维修记录表格7个。按科室要求每年初对TDM制度和SOP进行重新修订,不断完善。根据工作需要随时增加新的SOP。

### 3.2 落实制度及SOP

有了完善的制度和SOP,还必须严格抓好落实,才能确保TDM测定值的最大准确率。我们加强了人员培训,按照《实验室人员培训考核制度》,使上岗药师具备扎实的基础知识,熟练掌握每个SOP,遇到问题能够查找原因,独立解决。根据《药剂科质量与安全管理制度》,每周有组内质控检查,每月有组间质控检查,药剂科质控组不定期有考核;每年定时参加卫生部的室间质量评价;新方法和新技术出现时进行不定期的院内或院外培训;每次考核、检查、培训等记录和成绩存档,与绩效挂钩。

### 3.3 质量控制的持续改进

质量控制是一个持续改进的过程。我们定期加强人员培训,严格按照SOP操作。如果质控值失控,就按照SOP积极查找原因。如2011年监测环孢素的过程中发现连续有3次质控值失控。第1次质控值失控时,查找人员操作的原因,重做质控,仍失控,排除了人员操作的原因。鉴于3次质控失控均为同一批号试剂盒,于是考虑不排除是试剂盒的质量原因。通过与雅培工程师沟通和查找记录,发现仪器的日、周、月、季保养都很及时,但年度大保养未做过,于是工程师及时进行了仪器设备的全面保养和管道冲洗,然后重新定标,使得质控值合格。最后得出了结论:仪器可能由于部分管道长时间未清洁,导致定标曲线不稳定,所以造成质控值失控。由此提示我们,仪器的各个保养都不可或缺,并因此完善了仪器的维修和保养记录。

## 4 讨论

TDM监测结果会直接影响到个体化给药方案的制订,而偏差过大的结果会误导临床制订不合理的给药方案,甚至造成不良后果。全程化的TDM质量控制体系不仅需要监测人员认真负责,其他岗位人员也必须严格遵守制度和SOP。

### 4.1 患者方面

药物的剂型、批号,患者的生理、性别、年龄、病理及时间节律等均会影响血药浓度。如口服吡哆美辛,早晨7:00服药血药浓度偏高20%,而下午19:00服药偏低20%<sup>[3]</sup>。地高辛在8:00-10:00服用,血药浓度低,但生物利用度和效应最大;14:00-16:00服用,则血药浓度高而生物利用度低。针对大多数患者TDM知识的欠缺,我们加大了TDM的宣传力度,编辑了《血药浓度监测宣传册》、《血药浓度监测中需注意的问题》,并发放到患者手中。对待患者的问题耐心解释,如一位长期监测环孢素血药浓度的移植患者,监测结果突然降低,但又未改变用药,且近期身体状况良好。首先排除了人员操作、仪器失误等因素,经与患者聊天,得知由于天气太热,患者饮食较清淡,每天食用大量西瓜。而食用西瓜会降低环孢素的血药浓度。于是建议患者停食西瓜,1周后复查,复查结果恢复正常。

### 4.2 医师和护士

护士抽取血样的部位、时间及保存方式都会直接影响到检测结果的正确率。如地高辛的消除半衰期平均为36 h,经6~7 d才能在体内达到稳定的浓度,服药时间<7 d抽血,血中地高辛浓度达不到稳态水平,对临床指导意义不大。药物不同

# 氨糖美辛肠溶片在健康受试者体内的生物等效性研究

黄天文<sup>1\*</sup>, 文隽<sup>2</sup>, 李艳<sup>1</sup>, 潘文<sup>1</sup>, 雷宇<sup>1</sup>(1.广西壮族自治区肿瘤医院, 南宁 530021; 2.广西中医学院第一附属医院, 南宁 530023)

中图分类号 R969.1; R971<sup>1</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0905-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.15

**摘要** 目的: 研究2种氨糖美辛肠溶片的人体生物等效性。方法: 采用随机双交叉试验设计, 20名男性健康受试者分别单剂量口服氨糖美辛肠溶片受试制剂与参比制剂1片后, 用高效液相色谱法测定氨糖美辛的血药浓度, 并用3p97程序对试验数据进行统计处理。结果: 受试制剂与参比制剂的主要药动学参数分别为:  $t_{max}$  (3.36 ± 0.87)、(3.11 ± 0.79)h,  $c_{max}$  (5.91 ± 1.60)、(6.01 ± 1.10)mg/L,  $t_{1/2}$  (7.46 ± 1.97)、(7.51 ± 2.64)h,  $AUC_{0-24h}$  (17.36 ± 4.04)、(16.09 ± 3.08)mg·h/L,  $AUC_{0-\infty}$  (19.34 ± 4.26)、(17.58 ± 3.58)mg·h/L。受试制剂的相对生物利用度为(109.5 ± 13.6)%。经统计学检验, 2种制剂的  $AUC_{0-\infty}$ 、 $c_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$  差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 2种氨糖美辛肠溶片具有生物等效性。

**关键词** 氨糖美辛; 生物等效性; 高效液相色谱法; 药动学

## Study on Bioequivalence of Glucosamine Indometacin Enteric-coated Tablets in Healthy Volunteers

HUANG Tian-wen<sup>1</sup>, WEN Jun<sup>2</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, PAN Wen<sup>1</sup>, LEI Yu<sup>1</sup>(1. Guangxi Tumor Hospital, Nanning 530021, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the bioequivalence of 2 kinds of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets in healthy volunteers. METHODS: In randomized crossover design, 20 male healthy volunteers received single dose of test preparation or reference preparation (1 piece) of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets orally. The blood concentration of glucosamine indometacin was determined by HPLC. The data were analyzed by 3p97 program. RESULTS: Main pharmacokinetic parameters of test preparation and reference preparation were as follows:  $t_{max}$  were (3.36 ± 0.87)h and (3.11 ± 0.79)h;  $c_{max}$  were (5.91 ± 1.60)mg/L and (6.01 ± 1.10)mg/L;  $t_{1/2}$  were (7.46 ± 1.97)h and (7.51 ± 2.64)h;  $AUC_{0-24h}$  were (17.36 ± 4.04)mg·h/L and (16.09 ± 3.08)mg·h/L;  $AUC_{0-\infty}$  were (19.34 ± 4.26)mg·h/L and (17.58 ± 3.58)mg·h/L. The relative bioavailability of test preparation was (109.5 ± 13.6)%. There was no statistical significance in  $AUC_{0-\infty}$ ,  $c_{max}$ ,  $t_{1/2}$  and  $t_{max}$  between them ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: 2 kinds of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets are bioequivalent.

**KEY WORDS** Glucosamine indometacin; Bioequivalence; HPLC; Pharmacokinetics

的剂型, 抽血时间也是不一样的: 氨茶碱注射液在某次静脉输液前抽血测谷浓度; 氨茶碱片在早给药后2h抽血测峰浓度; 茶碱缓释片在早给药后4~8h抽血测峰浓度。通过临床调查发现, 大部分医师和护师不知道正确的抽血时间。根据调查结果和存在的问题, 我们设计了《血药浓度药师提示卡片》: 地高辛、茶碱、万古霉素、甲氨蝶呤4种单药的药师提示卡片, 用简洁的语言概括了该药TDM需注意的事项, 分发到全院的医师和护师办公室。经统计, 制作卡片前住院患者抽血时间的正确率仅为61%, 制作卡片后为92%。此外, 借助医院局域网和《药学服务报》定时刊登TDM方面的知识和季度分析报告, 不定期到临床科室讲课, 了解医师和护师在TDM方面的需求, 普及相关知识。仅地高辛监测由2010年的265例增加到了2011年的346例, 送检率由2010年的37%增加到了2011年的62%。

### 4.3 药师

药师应严格按照各种SOP操作及报告发放制度, 高度重视医师和患者的意见与建议。如, 移植科的某医师曾抱怨某患者在环孢素剂量未变的情况下, 环孢素血药浓度波动较大, 怀疑药师的结果出了错。经与医师沟通, 首先我们排除了护师操作的原因, 其次按照《血药浓度测定流程》、《质量控制值记录表》、《环孢素血药浓度监测的SOP》排除了药师操作的原因。最后调取了该患者的病历, 发现其在药物浓度不稳定期

间, 用了芪蓉润肠口服液, 怀疑与此药物有关。建议医师停用该药后, 患者的环孢素血药浓度恢复正常。为此, 我们专门联合移植科召开了“血药浓度影响因素及相关病例讨论会”, 取得了较好的效果。按照《质量与安全管理制度》, 每周五将本周的工作情况上报给科主任, 每月定时召开1次组内质量分析会, 确保TDM值的正确率。

### 4.4 医师和临床药师

临床药师应对TDM结果进行具体分析和解释, 和医师一起根据药代、药动学性质和患者的具体情况制订合理的用药方案。

综上所述, TDM的全程化质量控制必须通过不同岗位的责任者来完成, 任何岗位的责任者对TDM的质量都有直接或间接的影响。通过持续改进, 我们初步建立了TDM的全程质量控制体系, 但是药师在异常结果的分析、医师或临床药师根据结果正确调整用药方案等方面的能力还需进一步提高。

### 参考文献

- [1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 32-113.
- [2] 龚磊, 何勇, 孔晶, 等. 治疗药物监测质量控制体系建立的临床意义[J]. 贵州医药, 2010, 34(10): 913.
- [3] 高仲阳, 徐彦贵. 治疗药物监测技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 10.

(收稿日期: 2012-08-20 修回日期: 2012-11-05)

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0771-5332630。E-mail: 516876194@qq.com