

# 不同操作方法对多西他赛药物残留量的影响

张惠霞\*,周 珺,李茂星#,贾正平(兰州军区兰州总医院药剂科,兰州 730050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0142-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.47

**摘要** 目的:探讨不同操作方法对多西他赛药物残留量的影响。方法:选取多西他赛注射液60支,A组(30支)采用按说明书要求的标准操作方法,B组(30支)采用临床通用的常用操作方法,分别放置5、10、15 min抽取药液后收集残留液,计算药物残留量,比较因操作配制方法、放置时间不同所产生的残留量差别。结果:在放置5、10、15 min时,B组的平均残留液体积及药物残留量均高于A组( $P<0.05$ )。同组内比较,放置10、15 min时平均残留液体积及药物残留量均低于放置5 min者( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),且放置15 min时平均残留液体积及药物残留量也均低于放置10 min者( $P<0.05$ )。结论:调配人员的规范操作对减少多西他赛残留量,保证患者安全、有效、足量的用药至关重要。建议临床工作者按标准操作规程操作。

**关键词** 多西他赛注射液;残留量;操作方法

## Effects of Different Operation Methods on the Residual Amount of Docetaxel

ZHANG Huixia, ZHOU Jun, LI Maoxing, JIA Zhengping (Dept. of Pharmacy, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of different operation methods on the residual amount of docetaxel. METHODS: 60 Docetaxel injections were selected and divided into two groups, i.e. standard operation method was adopted in group A (30 injections), and clinical common operation method was used in group B (30 injections). Docetaxel injections were placed for 5, 10 or 15 minutes respectively, and drained. Residual liquid was collected to calculate residual amount. The difference of residual amount, due to preparation method and standing time, were compared between two groups. RESULTS: After placing for 5, 10 or 15 min, the volume and amount of residual liquid in group B were significantly higher than in group A ( $P<0.05$ ). In same group, the volume and amount of residual liquid after placing for 10 and 15 min were all lower than that after placing for 5 min ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the volume and amount of residual liquid after placing for 15 min were lower than that after placing for 10 min ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The standard operation of pharmacy dispensing staff is very important to reduce the residual amount of docetaxel, and guarantee safe, effective and sufficient medication. It is suggested that clinical staff should abide by standard operation method.

**KEYWORDS** Docetaxel injection; Residual amount; Operation method

安全<sup>[7]</sup>。在成品输液的配制过程中,影响洁净度的因素很多<sup>[8]</sup>,最终会影响成品输液的无菌性,乃至患者用药安全。只有控制每一道工序才能保证配制输液的无菌性、相容性、稳定性,以及防止微粒污染,从而确保成品输液的质量。另外,根据《静脉用药集中调配技术标准》<sup>[9]</sup>要求,“所有可致药物溅出和产生气溶胶的操作,除实际上不可实施外,都应在安全柜内进行”。由于振荡器所振荡药品,均是已用注射器加过液体的,瓶塞口有扎痕,特别是在配制抗菌药物和危害药品时,为保证成品输液的质量安全,减少药物溅出或产生气溶胶对配制环境的影响,笔者建议应当将振荡器放在净化台内,靠左(或右)贴后壁位置,以同时满足配制安全和操作方便的要求。

### 参考文献

- [1] 刘新春,米文杰,王锦宏.静脉用药调配中心(室)教程[M].上海:复旦大学出版社,2014:14、445、454.
- [2] 中国医药质量管理协会.药品生产质量管理规范:2010年修订版[S].北京:中国医药科技出版社,2011-04-01.

\* 主管护师。研究方向:抗肿瘤药物的合理应用。电话:0931-8994676。E-mail:zhoujunh@163.com

# 通信作者:副主任药师,副教授,博士。研究方向:药剂学。电话:0931-8994676。E-mail:121189539@qq.com

- [3] 国家食品药品监督管理局.GBT16294-2010 医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法[S].北京:中国标准出版社,2010-05-01.
- [4] 国家食品药品监督管理局.GBT16292-2010 医药工业洁净室(区)尘埃粒子的测试方法[S].北京:中国标准出版社,2011-02-01.
- [5] Chan QC, Liu T, Huang HB, et al. Evaluation of air quality at antineoplastic admixture center[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2010, 30(13): 1114.
- [6] 孙淑滨,王革,戴驰,等.用于洁净室环境监测中不同检测法的研究及评价[J].微生物学免疫学进展,1998,26(3):37.
- [7] 谢继青,孙成春,徐建江.我院静脉用药调配中心开展药学服务的措施[J].中国药房,2015,26(28):4021.
- [8] 孔庆鑫,邱丽华,徐虹,等.影响洁净室洁净度监测的原因调查[J].中国消毒学杂志,2007,24(5):452.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会.WS/T433-2014 静脉用药集中调配技术标准附录部分[S].北京:中国标准出版社,2014-11-01.

(收稿日期:2015-03-24 修回日期:2015-11-28)

(编辑:杨小军)

静脉用药调配中心(PIVAS)的建立,提高了静脉输液的安全性和合理性,一方面有效防止了静脉输液配制过程中细菌和微粒的污染,从而保证了用药的安全,另一方面从专业角度提高了药物的治疗效用,同时也有利于发挥药师的专业作用,提高医院的用药水平<sup>[1-2]</sup>。我院自2012年建立PIVAS以来,采用以药师为主、护士为辅的特殊管理模式进行药物配制。首先,临床医嘱先经过临床药师审核,并辅以合理用药监测系统(PASS)进行在线监控,不当的药品配伍在配制之前已予以剔除,有效减少了药品不当配伍;然后,在工作流程上设计了排药复核、配制复核、成品复核等多个复核环节,并辅以电子扫描复核,药师、护士共同参与,多人、多环节复核,有效防止药品调剂差错;最后,定期进行专业的知识技能培训、相关知识的学习更新,药师工作主要侧重于技术标准,护士工作主要侧重于实践操作,药护长期不断加强有效的沟通及交流,鼓励多提建议想办法,使在技术标准和实践操作之间达到最优化的平衡。

由于临床工作量大,实际操作中常常容易忽视标准操作的重要性,且在以护士为主要配制人员的管理模式下,常常以临床常用的习惯性操作(简单、快速)代替标准操作来完成临床工作。而本文在药师指导下通过对临床常用操作方法和标准操作的比较,结果发现操作方法对结果的影响较大,尤其对一些特殊的药物如多西他赛。

多西他赛为一种紫杉烷类抗肿瘤药物,广泛用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胃癌等多种肿瘤的治疗<sup>[3-4]</sup>,而在配制过程中,因各种原因可使多西他赛稀释后抽吸不完全,致使实际治疗量少于医嘱用量,从而影响药物的浓度,进而直接影响治疗效果。为探讨多西他赛静脉药物集中调配过程中影响药物残留量的操作及对策,笔者对日常配制过程中多西他赛药物残留情况进行了探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

多西他赛注射液(齐鲁制药有限公司,规格:0.5 ml:20 mg)60支,每支另附1支专用溶剂(成分为13%的乙醇)1.5 ml;一次性1.0 ml微量灭菌注射器。

### 1.2 方法

A组30支,采用按说明书要求的标准操作方法,即操作者将多西他赛注射液从冰箱取出后,拆掉外包装后直立于生物安全柜内室温放置5 min,然后用75%乙醇消毒瓶口,将装药液的瓶子倾斜,用20 ml注射器将全部溶剂注入对应的多西他赛注射液瓶中,手工反复倒置混匀45 s,不能摇动。将混合后的药瓶分别室温放置5 min(10支)、10 min(10支)、15 min(10支),观察药液是否均匀澄清,抽取药液注入0.9%氯化钠溶液100 ml中,供临床使用。

B组30支,采用临床通用的常用操作方法,即操作者将多西他赛注射液从冰箱取出后,将包装盒与操作台横向放置(瓶身与操作台平行)5 min,然后除去外包装用75%乙醇消毒瓶口,将装药液的瓶子倾斜,用20 ml注射器将全部溶剂注入对应的多西他赛注射液瓶中,手工摇动混匀。将混合后的药瓶分别室温放置5 min(10支)、10 min(10支)、15 min(10支),观察药液是否均匀澄清,抽取药液注入0.9%氯化钠溶液100 ml中,供临床使用。

收集上述放置不同时间5、10、15 min的多西他赛空瓶进行检测,共6组(60支)。将西林瓶底部朝下直立安放在操作台上片刻,使残留液充分聚积于瓶底部,用备用微量注射器抽取瓶底及瓶盖上所有残留药液,并记录残留液体积。每支多西他赛标示量为20 mg,分别推算出每支多西他赛加入专用溶剂

时,每毫升药液中所含药量,并计算出每瓶残留液中的药物残留量。

### 1.3 观察指标

比较每组平均残留液体积及药物残留量。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0对所得数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

在放置5、10、15 min时,B组的平均残留液体积及药物残留量均高于A组( $P < 0.05$ );同组内比较,放置10、15 min的平均残留液体积及药物残留量均低于放置5 min者( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且放置15 min的平均残留液体积及药物残留量也均低于放置10 min者( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 两组多西他赛稀释液放置不同时间后残留量比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 1 Comparison of the residual amount of docetaxel after dilution for different placing time between 2 groups ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	药物残留液体积,ml			药物残留量,mg		
	5 min	10 min	15 min	5 min	10 min	15 min
A组	0.264±0.037	0.128±0.030 <sup>Δ</sup>	0.054±0.011 <sup>ΔΔ</sup>	2.64±0.37	1.28±0.30 <sup>Δ</sup>	0.54±0.11 <sup>ΔΔ</sup>
B组	0.421±0.058*	0.233±0.029 <sup>Δ</sup>	0.104±0.034 <sup>ΔΔ</sup>	4.21±0.58*	2.33±0.29 <sup>Δ</sup>	1.04±0.34 <sup>ΔΔ</sup>

注:与A组比较,\* $P < 0.05$ ;与同组放置5 min比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ,<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ ;与同组放置10 min比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

Note: vs. group A, \* $P < 0.05$ ; vs. same group after placing for 5 min, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ , <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ ; vs. same group after placing for 10 min, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

多西他赛由法国罗纳普朗克乐安公司开发上市,是目前广泛应用的一种紫杉烷类抗肿瘤药物<sup>[5]</sup>。其作用机制是通过刺激导管素的聚合,促进微管双聚体装配成微管,并致使细胞增殖停止在有丝分裂静止期G<sub>2</sub>/M的阶段。多西他赛及其合并用药方案在临床上被越来越多地应用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、软组织肉瘤、头颈癌、胃癌、卵巢癌以及前列腺癌等多种肿瘤的治疗<sup>[6-8]</sup>。

多西他赛注射液需要冰箱保存,配制时药液溶解非常缓慢,溶解后的药液是油状的,摇动会形成许多泡沫,而且不易从药瓶内吸净<sup>[9]</sup>。随着PIVAS的建立,大量的多西他赛注射液都需要在PIVAS配制,而上述多西他赛配制时的缺陷,给PIVAS的工作增加了一定的难度。

本研究发现,药物浓度、溶剂量、混匀操作方式、稀释混合后放置时间等操作细节是影响多西他赛注射剂配制药物残留量的重要因素。多西他赛注射液配制时应注意以下几方面。

### 3.1 药物浓度与溶剂量

瓶内药物浓度与注入的溶剂量呈负相关,应将专用溶剂抽吸干净,全部注入药瓶内,充分溶解。A组直立放置5 min可使西林瓶颈部的药液回落到瓶底,加入对应的溶剂后才能使药液全部溶解,从而避免平行放置时部分存留在西林瓶颈部的药液不能稀释溶解的现象,减少抽吸药液时在西林瓶颈部形成泡沫,同时尽量避免溶剂在瓶壁上的残留。

### 3.2 混匀操作方式

调配人员在配制过程中,因配制量较大,急于完成配制数量,常不注重特殊药物配制要求。对特殊药物配制不重视说明书上的相关信息,缺乏药物配伍相容性、药物稳定性方面知识,都是造成药物配制不当的重要原因。多西他赛注射液的

标准配制操作是应将注射器中溶剂注入对应的多西他赛注射液瓶中,注入时应沿侧壁缓慢推入,拔出针管和针头,手工反复倒置混合至少45 s,但不能剧烈摇动,否则会产生大量泡沫。

### 3.3 稀释混合后放置时间

因多西他赛注射液为微黄色至橙黄色澄明油状液体,溶解过程较为缓慢,聚山梨酯80是其主要辅料,在混合过程中会产生泡沫;而稀释后放置时间过短,泡沫未充分破裂,抽吸时会剩余大量泡沫,而造成药液量不准确,影响治疗效果。本研究发现,放置时间越长,药物残留量越少,故建议多西他赛注射液混匀后放置15 min后再抽取供临床使用。

### 3.4 其他操作细节

多西他赛是聚氧乙基蓖麻油与无水乙醇的复合溶剂制成黏稠性注射剂,在抽吸过程中空针容易出现滞涩感,针头与针栓脱离现象频发也可造成药物剂量不准确。建议临床实际操作时,应先将针头与针栓连接处使劲挤压尽量加固,在使用过程中多观察,及时发现并及时更换一次性注射器,注意尽量避免药品的浪费及抽吸误差。

综上所述,调配人员的规范操作对减少多西他赛残留量,保证患者安全、有效、足量的用药至关重要。因此,为更好地达到药物治疗效果,应加强配制人员业务学习及专业素质,从规范调配工作基本操作做起。

### 参考文献

[1] 柯秀芬,文娱.静脉药物调配中心细胞毒药物不合理用药分析[J].临床合理用药,2015,8(2C):117.  
[2] 张旭,吴晓彧,汪宇.我院静脉用药调配中心成品输液质

量管理实践[J].中国药房,2015,26(10):1373.  
[3] 黄恒,崔彬,刘付霖,等.多西他赛表柔比星联合环磷酰胺与多西他赛联合表柔比星治疗绝经前乳腺癌的疗效比较[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(2):149.  
[4] 何君,李晓芳.多西他赛治疗恶性肿瘤的不良反应及护理[J].临床合理用药,2015,8(5):24.  
[5] Chanat C, Delbaldo C, Denis J, et al. Dose intensity and toxicity associated with taxotere formulation: a retrospective study in a population of breast cancer patients treated with docetaxel as an adjuvant or neoadjuvant chemotherapy[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2015(26):984.  
[6] Luo LH, Zheng PJ, Nie H, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of docetaxel liposome mediated by a novel galactosylated cholesterol derivatives synthesized by lipase-catalyzed esterification in non-aqueous phase[J]. *Drug Deliv*, 2014, doi:10.3109/10717544.2014.980525.  
[7] 郭亮,苏克莉,牛建花,等.多西他赛单药化疗与联合铂类一线治疗老年晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性研究[J].中国社区医师,2015,31(12):38.  
[8] 雷学,蔺强,秦越亮,等.多西他赛治疗晚期头颈癌疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2009,16(6):554.  
[9] 王淑红,陈黎黎,陈晨.多西他赛注射液配制方法的改进[J].护理学杂志:外科版,2011,26(10):72.

(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-11-12)

(编辑:余庆华)

## 关注非典型抗精神病药的严重不良反应(二)

本刊讯 (续本期第28页),非典型抗精神病药的严重不良反应及使用建议如下。

(2)糖脂代谢异常。非典型抗精神病药可致患者血脂升高、体质量增加、血糖升高或者糖尿病风险。血脂升高是心脑血管疾病的元凶,血糖升高则可致酮症酸中毒、高渗性昏迷甚至死亡。

国内文献关于非典型抗精神病药对患者血糖、血脂、体质量的影响的报道较多,相关性明确。在国家药品不良反应监测数据库中,自2004年1月1日至2015年6月30日,非典型抗精神病药致糖脂代谢异常的报告数量共计2 529例次,占总体报告数量的3.5%,其中血脂升高462例次、血糖升高534例次、体质量增加1 533例次。

鉴于非典型抗精神病药致糖脂代谢异常风险,提醒临床医生在处方此类药品时,应了解患者糖尿病、高血脂病史,掌握患者高血糖、高血脂的风险因素,必要时监测患者血糖、血脂及体质量指标,如出现相关异常,应及时采取措施,确保用药安全。提醒患者密切关注自身体质量及高血糖症状(如烦渴、多尿、多食、乏力等),如有不适,及时就诊。

(3)伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率升高风险。美国和欧盟对临床试验的回顾性分析表明,伴有老年痴呆症状的精神病患者使用抗精神病药物可导致死亡风险升高。对患有痴呆相关精神病老年患者的17项安慰剂对照临床研究(平均治疗时间10周)分析发现,药物治疗组患者死亡的风险是安慰剂对照组的1.6~1.7倍。目前研究尚无法确定此风险增加的原因,但是大多数死亡均源于心血管疾病(如心衰、猝死)或感染(如肺炎)。

检索国内文献,有关老年痴呆症患者使用非典型抗精神病药导致死亡率升高的研究和病例报道较少,风险认知度较低。在国家药品不良反应报告数据库中,已收到老年痴呆症患者使用奥氮平片、富马酸奎硫平片引起死亡的报告。

目前美国、加拿大等国家有关非典型抗精神病药的说明书已经增加了非典型抗精神病药可引起伴有老年痴呆症的精神行为患者死亡率增高的警示,国内部分企业的说明书也增加了此项警示。在我国,非典型抗精神病药未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。提醒临床医师严格掌握适应证,避免临床不合理使用。

(4)建议。①对于非典型抗精神病药存在的严重不良反应及其风险因素,医护人员应充分认识并予以关注。医师在处方药品时,应仔细询问患者的既往病史,使用期间应加强用药监护,进行必要的监测。应与患者及其家属或监护人员充分沟通药品存在的风险,指导患者正确、合理用药。②患者应遵循处方医师的建议,按照要求使用非典型抗精神病药。应仔细阅读药品说明书,了解药品的不良反应及预防措施。对于医师提出的定期监测血糖、血脂、血细胞计数等要求应充分理解并积极配合,服药后出现不适症状应及时就诊。③药品生产企业对于非典型抗精神病药潜在的严重风险应予以高度重视,采取积极、有效的风险控制措施,保障患者的用药安全。应加强药品不良反应监测及分析评价工作,对于说明书中风险提示不足的,应及时修订和完善,并采取有效途径,加大与医务人员和患者的沟通与交流,及时传递最新药品安全信息。