doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.02.015

· 论 著 ·

应用正交试验减少静脉用药集中调配中心难溶性抗菌药物残留量

齐雷,高婕,吕昌亮,吕飞飞(淄博市中心医院,山东淄博 255000)

[摘要]目的:利用正交试验减少静脉用药集中调配中心(PIVAS)难溶性抗菌药物的残留量。**方法:**选定溶媒类型、溶媒体积和溶药针类型三个因素,每个因素确定两个水平,即溶媒类型为 0.9% 氯化钠注射液和灭菌注射用水,溶媒体积为 5 mL 和 8 mL,溶药针类型为直孔溶药针和侧孔溶药针,进行三因素两水平的正交试验,考察各个因素对难溶性抗菌药物残留体积和残留量的影响。**结果:**影响 PIVAS 难溶性抗菌药物残留体积的主要因素为溶药针类型,其次为溶媒体积、溶媒类型;影响残留量的主要因素为溶媒体积,其次为溶药针类型,溶媒类型最小。**结论:**选择适宜溶媒类型、溶媒体积和溶药针类型调配难溶性抗菌药物,可降低西林瓶内的残留量,提高成品输液质量。

[关键词] 静脉用集中药调配中心;难溶性抗菌药物;正交试验;残留

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)02-0049-03

Orthogonal Design in Reducing the Residue of Dissolved Antibiotics in Pharmacy Intravenous Admixture Service

Qi Lei, Gao Jie, Lyu Changliang, Lyu Feifei (Central Hospital of Zibo, Shandong Zibo 255000, China)

[Abstract] Objective: To reduce the residue of dissolved antibiotics by orthogonal design in pharmacy intravenous admixture service. **Methods:** Three factors were selected including solvent type, solvent volume and solvent needle type. Each factor determined two levels, namely, the solvent type was 0.9% sodium chloride injection and sterile water for injection, the solvent volume was 5 mL and 8 mL, and the solvent needle type was straight-hole needles and side-hole needles. Three-factor and two-level orthogonal design were carried out to investigate the effects of various factors on the residual volume and residual amount of dissolved antibiotics in pharmacy intravenous admixture service. **Results:** The main factors affecting the residual volume of dissolved antibiotics in pharmacy intravenous admixture service were the largest solvent needle type, the second in solvent volume, and the smallest in solvent type. The main factors affecting the residual amount were the largest solvent volume, followed by solvent needle type and solvent type. **Conclusion:** Appropriate selection of solvent type, solvent volume and solvent needle type in preparing dissolved antibiotics can reduce the residue in the bottle and improve the quality of finished infusion quality.

[Keywords] pharmacy intravenous admixture service; dissolved antibiotics; orthogonal design; residue

静脉用药集中调配中心(pharmacy intravenous admixtureservices,PIVAS)是指医疗机构药学部门根据医师处方或用医嘱,经药师进行适宜性审核,由药学专业技术人员按照无菌操作要求,在洁净环境下对静脉用药进行加药混合调配,使其成为可供临床直接静脉输注使用的成品输液操作过程^[1]。提高成品输液质量是静脉用药调配工作的重中之重。静脉用药调配中心每天的调配量较大,在紧张的调配工作中,如何控制并降低静脉药物调配中的残留药量、保证患者输液剂量的准确性亟需关注^[2]。

抗菌类药物多为粉末状药物,极具引湿性,调配时难溶解,易结块,易产生泡沫。 β -内酰胺类抗生素属于时间依赖性药物,抗生素后效应较弱,需要使血药浓度维持在最小抑菌浓度以上一定时间才能达到比较好的抗菌效果^[3],每天的给药频次为 3~4 次,调配量较大,

且属于较难溶解的一类抗菌药物。我院常用的 β -内酰胺类抗生素为美洛西林钠/舒巴坦钠、美洛西林钠、哌拉西林钠/舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠(4:1),调配过程中按说明书中规定采用 0.9% 氯化钠注射液或灭菌注射用水溶解。有些药物内配灭菌注射用水,如注射用美洛西林钠/舒巴坦钠(瑞阳制药有限公司),没有配灭菌注射用水常采用 0.9% 氯化钠注射液进行溶解。科室配有一次性使用直孔溶药注射器和侧孔溶药注射器,因个人习惯不同,常采用不同类型溶药针对难溶性抗菌药物进行混合调配。现以注射用美洛西林钠/舒巴坦钠为例,探讨溶媒类型、溶媒体积和溶药针类型三个因素对难溶抗菌药物调配后残留量的影响。

1 材料和方法

1.1 实验材料

作者简介:齐雷(1973.08-),男,大学本科,主管药师,主要从事药事管理和静脉用药调配工作,E-mail: qilei456@126.com。

通讯作者:高婕(1972.06-),女,大学本科,主管药师,主要从事静脉用药调配工作,E-mail: 18678105900@163.com。

相同厂家、规格、批号的注射用美洛西林钠/舒巴坦钠(瑞阳制药有限公司,每支 1.25 g,批号 17042142)。实验用溶媒:(1)灭菌注射用水(瑞阳制药有限公司,每支 10 mL,批号 17021201);(2)0.9% 氯化钠注射液(山东齐都药业有限公司,100 mL:0.9 g,批号 8C17070301);振荡器(泰州市姜堰区润康医疗器械有限公司,型号为 ZDY-1);一次性使用溶药注射器(山东新华安得医疗用品有限公司,规格 30 mL 直孔针,30 mL 侧孔针);微量注射器,1 mL 一次性使用溶药注射器(山东新华安得医疗用品有限公司,精确度 0.02 mL);复合碘消毒棉签(杭州朗索医用消毒剂有限公司,批号 20170801)。

1.2 实验方法

1.2.1 正交试验设计^[4] 本科室在日常调配抗菌药物时,常选用 30 mL 一次性使用溶药注射器,每组输液常用量为 2~3 支注射用美洛西林钠/舒巴坦钠,因此常用灭菌注射用水或 0.9% 氯化钠注射液 5~8 mL 对注射用美洛西林钠/舒巴坦钠进行溶解,故将溶媒体积因素确定为 5 mL 和 8 mL 两个水平。现以溶媒类型、溶媒体积和溶药针类型作为考察因素,每个因素确定两个水平,以西林瓶内残留液体体积和残留量作为考察指标。选用 $L_4(2^3)$ 正交表进行试验,因素水平表见表 1。

表 1 正交试验因素水平

水平	溶媒类型(A)	溶媒体积(B)	溶药针类型(C)
1	0.9% 氯化钠注射液	5 mL	直孔
2	灭菌注射用水	8 mL	侧孔

按照 $L_4(2^3)$ 正交表进行试验,试验方案如下。1 号试验:用 0.9% 氯化钠注射液溶解,溶媒体积为 5 mL,直孔溶药注射器调配。2 号试验:用 0.9% 氯化钠注射液溶解,溶媒体积为 8 mL,侧孔溶药注射器调配。3 号试验:用灭菌注射用水溶解,溶媒体积为 5 mL,侧孔溶药注射器调配。4 号试验:用灭菌注射用水溶解,溶媒体积为 8 mL,直孔溶药注射器调配。

1.2.2 实验流程 将 80 支相同厂家、规格、批号的注射用美洛西林钠/舒巴坦钠按随机数表法分成 a、b、c、d 4 组,每组 20 支,在生物安全柜中用复合碘消毒棉签对每组瓶塞消毒,由同一操作人员按照试验方案进行 4 组试验。将注入溶媒的西林瓶放到振荡器上震荡,待药物完全溶解后即加入到 0.9% 氯化钠注射液中供临床使用,调配过程与日常调配过程相同。收集各组西林瓶,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,并记录残留液体体积^[5]。注射用美洛西林钠/舒巴坦钠的规格为每支 1.25 g,根据每组试验的溶媒体积,推算出溶液浓度,再根据残留液体体积计算出残留量(残留量 = 西林瓶内残留的质量/每支规格 × 100%)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 残留体积

2.1.1 直观分析 比较各因素的极差 R 可知,溶药针类型对试验结果影响最大,其次是溶媒体积和溶媒类型,所以各因素对残留体积指标影响大小顺序为溶药针类型 > 溶媒体积 > 溶媒类型,比较 K_1 和 K_2 ,各因素下均 $K_1 > K_2$,水平 2 最优,由此确定调配注射用美洛西林钠/舒巴坦钠西林瓶内残留体积最小的方案为 $A_2B_2C_2$,即用灭菌注射用水溶解,溶媒体积为 8 mL,侧孔溶药注射器调配。见表 2。

表 2 $L_4(2^3)$ 正交试验结果

试验号	因素			残留体积/mL	残留量/%
	A	B	C		
1	1	1	1	0.339±0.018	6.78
2	1	2	2	0.161±0.017	2.01
3	2	1	2	0.208±0.020	4.16
4	2	2	1	0.277±0.021	3.46
残留体积	K_1	0.50	0.55	0.62	
	K_2	0.49	0.44	0.37	
	R	0.02	0.11	0.25	
残留量	K_1	8.79	10.94	10.24	
	K_2	7.62	5.48	6.17	
	R	1.17	5.46	4.07	

2.1.2 方差分析 结果见表 3。三个因素中,溶媒类型的离均差平方和最小,被作为误差项。查表可知, $F_{0.1}(1,1) = 39.86, F_{0.05}(1,1) = 161.4$ 。

表 3 方差分析表

因素	离均差平方和	自由度	F	F 临界值	P
A	0.000056	1	1	161.4	>0.05
B	0.002970	1	53	161.4	>0.05
C	0.015252	1	271	161.4	<0.05
误差	0.000056				

由方差分析可知, $F_C = 271 > F_{0.05}(1,1) = 161.4, P < 0.05$,溶药针类型对西林瓶内的残留体积有显著性影响, $F_B = 53 < F_{0.05}(1,1) = 161.4, P > 0.05$,溶媒体积对西林瓶内的残留体积没有显著性影响。由此确定该试验结果的差异是由因素水平的改变引起的,而不是由试验的随机波动所引起的。

2.2 残留量

对表 2 进行直观分析,比较各因素的极差 R ,溶媒体积 R 值最大,其次是溶药针类型和溶媒类型,所以各因素对残留量指标影响大小顺序为溶媒体积 > 溶药针类型 > 溶媒类型,比较 K_1 和 K_2 ,各因素下均 $K_1 > K_2$,2 水平较

1 水平残留量小,由此确定西林瓶内残留量最小的最佳调配方案为 A₂B₂C₂,即用灭菌注射用水溶解,溶媒体积为 8 mL,侧孔溶药注射器调配。

3 讨论

残留体积考察指标项下各因素 K₂ 值小于 K₁ 值,可知采用灭菌注射用水溶解注射用美洛西林钠/舒巴坦钠西林瓶内残留体积较用 0.9% 氯化钠注射液溶解西林瓶内残留体积小。液体表面层分子的受力情况与液体内部分子的受力情况不同,故存在一个指向液体内部的合力,在恒温恒压下,沿着液体表面作用于单位长度表面上的这种作用力称为表面张力^[6],药液包裹西林瓶内的空气,产生药液泡沫,药液表面张力越大,泡沫形成越多^[7]。0.9% 氯化钠注射液溶质为氯化钠,属于无机盐类水溶液,其表面张力比灭菌注射用水大,故产生泡沫较灭菌注射用水多,但因氯化钠浓度较低,影响因素小,故没有显著性差异。溶媒量不足,溶质浓度过高,易形成饱和溶液,通过适当增加溶媒量,有利于药物与溶剂之间相互作用,加快药物溶解速度^[8]。采用 8 mL 溶媒进行溶解残留体积较 5 mL 溶媒残留体积小,因增大溶媒体积,加快药物溶解,可缩短在振荡器上震荡时间,避免产生较多的泡沫,降低西林瓶内液体残留体积。与直孔溶药注射器相比,采用侧孔溶药注射器可减少西林瓶内液体残留体积,有以下几方面原因:(1)锥形侧孔针头是新型注射器针头类型,其药液孔在针主体的侧面,在抽取时可以与药瓶的底部尽可能地平齐,从而增加抽取量,避免药物浪费^[9]。(2)采用直孔溶药注射器溶解时,溶媒会直接冲击到无菌粉末,产生大量的泡沫,完全溶解后,泡沫也不会消失,很难被完全抽取,导致调配后残留体积较大。由于 PIVAS 高强度、高要求、高标准的工作特点^[10],要在规定的时间内完成调配任务,及时送至临床供患者使用,在如此快节奏的工作中,调配者很难做到缓慢地将溶媒注入到西林瓶内,而侧孔溶药注射器针孔在针主体的侧面,即使快速地注入溶媒,溶媒也会自西林瓶壁流入,不会造成对粉末的直接冲击,减少泡沫的产生,从而降低西林瓶内残留体积。(3)直孔溶药针的药液孔为一斜面,刺入胶塞后会对胶塞产生切割作用,两次穿刺位置若相近,胶塞会轻微的破损,导致西林瓶气密性差,抽取药液时西林瓶内液体上方的气压大于溶药注射器内的气压,通过压力作用将药液压到溶药注射器内,若胶塞漏气,西林瓶内液体上方压力一部分作用于外界,对溶药注射器内的压力将减小,导致药液抽取不完全,而侧孔溶药针为圆锥状,不会产生这种切割作用。(4)直孔溶药针药液孔面积较侧孔溶药针药液孔面积大,存在一较长斜面,当西林瓶内残留液面较低时,针尖斜面一部分漏于液面上方,作用于药液的压力减小,抽取药液不完全,而侧孔溶药针即使残留液面较低,

药液孔也会完全浸于液体内部,不会导致压力的改变,从而增加抽取量。

对残留量考察指标的 K₁、K₂ 进行比较可知,溶媒体积越大,残留量越小。瓶内药物浓度与注入溶媒体积呈负相关,即注入溶媒量越多则药品瓶中药物浓度越低,残留的药物有效量越少^[11]。所以溶媒体积对残留量的影响最大,适当地增大溶媒体积,可以有效地降低残留量。

以相同的试验设计对我院常用的其他 β-内酰胺类抗生素美洛西林钠、哌拉西林钠/舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠(4:1)进行验证性试验,均得出相同的试验结果。

综上所述,溶药针类型对残留体积影响较大,溶媒体积对残留量影响较大,日常调配抗菌药物时,可适当增加溶媒体积,以 8 mL 左右为宜,若溶媒体积过大,增加对输液瓶的穿刺次数,影响调配效率,且易产生胶塞,减少穿刺瓶塞的次数,出现输液微粒污染的发生率明显降低^[12]。当溶媒体积一定时,使用侧孔溶药注射器,可以有效地降低残留体积,继而降低药物残留量。内配灭菌注射用水的抗菌药物,建议使用灭菌注射用水进行溶解,一方面可以降低药物残留量,另一方面减少了对输液袋的穿刺次数,减少不溶性微粒的污染。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 静脉用药集中调配质量管理规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1-2.
- [2] 张彦, 程姣, 冉晓军, 等. 运用品管圈降低静脉药物调配中的残留药量[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 42-44.
- [3] 徐晶, 虎亚光, 杨威虎, 等. 静脉用药调配中心不合理医嘱分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(4): 39-41.
- [4] 高祖新. 医药数理统计方法[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 242-246.
- [5] 张惠霞, 周珺, 李茂星, 等. 不同操作方法对多西他赛药物残留量的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(1): 142-144.
- [6] 魏祖期. 基础化学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 6: 83.
- [7] 贺力, 李晓琴, 易文蓉. 2 种密封瓶内药液抽吸法残余药量的比较[J]. 中国民康医学, 2013, 25(9): 109-110.
- [8] 方静, 李彬, 娄晟. 缩短静脉用药集中调配时难溶性药物溶解时间的方法[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4): 420-422.
- [9] 陈斐. 侧孔针头与斜面针头加药时残药量的比较[J]. 当代护士(下旬刊), 2017(3): 147-148.
- [10] 周晨霞, 陈川, 陆志军. 我院静脉药物配置中心的建设和管理体会[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(10): 46-48.
- [11] 张愫媛, 孙腾云, 朱猛, 等. 注射用替考拉宁不同配置方法对成品输液含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24): 2200-2204.
- [12] 于丽君. 两种注射器进行混合调配产生输液微粒污染的比较[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(25): 104-106.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2017-12-06 修回日期: 2017-12-25)