

• 论 著 •

新生儿重症监护病房抗生素实际用药剂量准确性研究

薛艳¹, 唐云飞¹, 吕栋², 李征瀛¹, 朱扣柱², 戴友爱³

摘要:目的 提高新生儿重症监护病房抗生素用药剂量准确性。方法 选择新生儿重症监护病房 14 种常用抗生素,分别采用标准化法(考虑抗生素粉末本身的溶胀体积,在药瓶中加入适量溶媒)与规格法[除青霉素 G(规格 480 mg,药瓶中加入 4.0 mL 溶媒)外,其余 13 种药物药瓶中加入药物规格数字 1% 体积的溶媒]分别计算药瓶中抗生素理论浓度及实际浓度。依据抗生素理论浓度和单次给药剂量,计算不同体质量下的理论剂量;依据抗生素理论浓度计算抽吸容积量,进而依据抗生素实际浓度及抽吸容积量计算不同体质量下的实际用量。实际用药剂量与理论剂量进行比较,剂量减少率 $>10\%$ 定义为不合格。结果 14 种抗生素中亚胺培南西司他丁、红霉素实际用药剂量减少率的范围分别为 12.27%~12.29%、11.73%~11.76%,另 12 种减少率为 0.80%~9.10%。结论 新生儿重症监护室常用的大部分抗生素可以采用规格法配制,但部分药物如亚胺培南西司他丁和红霉素需要采用标准化方法配制。

关键词:新生儿重症监护病房; 抗生素; 规格; 溶媒; 用药剂量; 标准化配制; 给药错误

中图分类号:R472 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.11.004

Dose accuracy of a commonly used antibiotics preparation method in neonatal intensive care unit Xue Yan, Tang Yunfei, Lv Dong, Li Zhengying, Zhu Kouzhu, Dai Youai. Department of Neonatology, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214023, China

Abstract: **Objective** To improve dose accuracy of antibiotics commonly used in neonatal intensive care unit (NICU). **Methods** Fourteen kinds of antibiotics commonly used in NICU were selected, and prepared for IV solutions with 2 different methods: (1) the standardized method, required addition of a certain volume of solvent by taking the post-solvent addition volume expansion of antibiotic powder; (2) the specification method, required addition of solvent whose volume was equal to 1% the number indicating the specification of the antibiotic, with an exception of penicillin G (specification 480 mg), which had an addition of 4.0 mL solvent. Then the actual versus theoretical concentration of each antibiotic in the vial was calculated. Per theoretical concentration and weight-specific single dose of antibiotics, the theoretical doses for children of various body weights were calculated. Per actual concentration of each antibiotic in the vial, volumes of solutions drawn from the vials were calculated; then the actual doses for children of various body weights were calculated using the actual concentration and drawn volumes. An increase or decrease over 10% from theoretical dose was deemed disqualified. **Results** Except for imipenem-cilastatin (12.27%—12.29% decrease) and erythromycin (11.73%—11.76% decrease), the other 12 antibiotics had a decrease of 0.80% to 9.10% from theoretical dose. **Conclusion** For most antibiotics, the specification method can be used to prepared antibiotic IV fluids for NICU patients, while the preparation of imipenem-cilastatin and erythromycin need to use the standardized method.

Key words: neonatal intensive care unit; antibiotics; specification; solvent; medication dose; standardized preparation method; medication error

新生儿在药物吸收、分布、代谢和排泄方面与其他时期的儿童有非常大的差异^[1]。静脉给药是治疗的可靠途径,特别适合危重症新生儿^[2]。大部分抗生素计算剂量以体质量为主^[3],新生儿重症监护病房(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)中小于 1.5 kg 的极低出生体重儿和小于 1 kg 的超低出生体重儿所用抗生素剂量微小,而市售抗生素的规格相对于新生儿普遍偏大,给药剂量的准确性影响药物治疗的效果。由于 NICU 药物所用剂量相对较少,我院 NICU 的药物配制工作主要由护士在病区完成。药物调配

不规范和稀释浓度不准确会影响给药剂量的准确性。抗生素的规范配制方法(下称标准化法)为,先将一定量的灭菌注射用水注入抗生素粉末瓶中得 A 液,再取一定量的 A 液溶解在溶媒中得 B 液,根据给药剂量取相应体积的 B 液^[4-6]。标准化法考虑到抗生素粉末本身的溶胀体积,实际用药剂量即为理论剂量,因此准确性能得到保证。然而临床工作任务繁重,临床 NICU 常采用与药物规格相同体积的溶媒加入到抗生素粉末中(下称规格法),根据用药剂量取相适应体积的药物,这种方法具有简单便捷的特点,但其准确性无法获知。为了解规格法配制的抗生素用药剂量的准确性,我科对 14 种常用抗生素进行研究,现将方法与结果报告如下。

1 材料与操作者

1.1 材料 ①14 种抗生素,0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司,批号:0E97A1);②不同规格一

作者单位:无锡市儿童医院 1. 新生儿科 2. 药学部(江苏 无锡,214023);

3. 南京医科大学附属无锡人民医院临床研究中心

薛艳:女,本科,主管护师

通信作者:戴友爱,ahdaiyouai@163.com

科研项目:无锡市医学重点学科建设单位项目(ZDXK12)

收稿:2021-01-02;修回:2021-03-05

次性使用无菌溶药注射器(1 mL,5 mL 和 10 mL,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司);③不同规格量筒(10 mL,25 mL)。

1.2 操作者 具有 NICU 药物配制 5 年以上工作经验、护师以上职称的护士 3 人(年龄 28、32、38 岁;工作年限 5、12、16 年;护师 1 人,主管护师 2 人)完成配制药物工作。具有 3 年以上的静脉药物调配中心工作经验、药师以上职称 3 人(年龄 26、32、42 岁;工作年限 3、15、20 年;药师 1 人,主管药师 1 人,副主任药师 1 人)使用量筒完成容积测定工作。

1.3 方法

1.3.1 标准化法配制方法 头孢他啶、红霉素和万古霉素的标准化配制方法在英国新生儿药典^[7]中已有介绍,例如,注射用头孢他啶(规格:500 mg),先用 0.9%氯化钠注射液 4.6 mL 溶解,得到头孢他啶浓度为 100 mg/mL[500 mg/(0.9%氯化钠注射液 4.6 mL+0.4 mL 粉末溶胀后体积)]。直接从药典中提取此 3 种药物配制相关信息。其余 11 种药物由 3 名操作者采取标准化法配制,配制时加入溶媒的体积在前期实验的基础上确定。标准化法药品浓度为理论浓度,计算公式为药品规格/溶胀后体积。然后分别按照体质量 1 kg、2 kg 和 3 kg 计算药物理论剂量,单次给药剂量参考药物说明书或英国国家处方集儿童版(2019)^[8]的下限(如青霉素 G 单次给药量下限为 30 mg/kg),理论剂量是相应的体质量乘以单次给药

剂量。

1.3.2 规格法配制方法 按照药品规格加入规格数字 1%相应容积的溶媒[其中青霉素规格为 80 万 U (480 mg),药瓶容量只能加入 0.9%氯化钠注射液 4 mL],测量最终容积。规格法药品浓度为实际浓度,计算公式为药品规格/最终容积。然后根据每种抗生素的单次给药剂量,通过理论浓度计算出药物在不同体质量(1、2、3 kg)下的抽吸量,根据抽吸量和药物实际浓度计算实际用量。根据用药剂量取相应的容积(不考虑抗生素粉末本身的溶胀容积),每种药物规格重复 3 次取均值。

1.3.3 统计学方法 将规格法测得的药物实际浓度与标准化法的理论浓度进行比较,抗生素实际用量和理论剂量之间的差异为减少量,减少率=(理论剂量-实际用量)×100/理论剂量。减少率差异在 10%以内定义为合格。研究所得数据输入 Excel2013 软件,进行描述性统计分析。

2 结果

14 种抗生素采用规格法配制后容积与初始加入 0.9%氯化钠注射液容积相比有所增加,最终药物实际浓度与理论浓度之间存在差异,具体见表 1。根据表 1 中实际浓度计算不同体质量患儿药物实际用量,结果显示,除亚胺培南西司他丁和红霉素减少率超过 10%外,其余药物减少率均在 10%以内。具体见表 2。

表 1 14 种 NICU 常用抗生素标准化法与规格法初始稀释表

通用名及规格 [*]	生产厂家	批号	标准化法			规格法		
			加入 0.9%氯化钠量(mL)	溶胀后体积(mL)	理论浓度(mg/mL)	加入 0.9%氯化钠量(mL)	最终容积(mL)	实际浓度(mg/mL)
青霉素 G 480 mg	石药集团中诺药业	F8102	3.60	4.00	120	4.00	4.40	109.09
阿莫西林克拉维酸钾 600 mg(5:1)	华北制药	F8045814	5.60	6.00	100	6.00	6.40	93.75
阿莫西林舒巴坦 750 mg(2:1)	LaboratoriosBago S. A.	B5TH	7.00	7.50	100	7.50	8.00	93.75
美洛西林舒巴坦 625 mg(4:1)	瑞阳制药	19062641	5.85	6.25	100	6.25	6.60	94.70
哌拉西林他唑巴坦 1125 mg(8:1)	齐鲁制药	BF90100133	10.50	11.25	100	11.25	12.00	93.75
头孢替安 500 mg	上海上药	180715	4.60	5.00	100	5.00	5.40	92.59
头孢他啶 500 mg	海南海灵制药	1905261	4.60	5.00	100	5.00	5.40	92.59
头孢匹胺 1 000 mg	白云山天心制药	181059	9.40	10.00	100	10.00	10.60	94.34
头孢哌酮舒巴坦 1 500 mg(2:1)	辉瑞制药	AM8370	14.00	15.00	100	15.00	16.00	93.75
亚胺培南西司他丁 1 000 mg(1:1)	默沙东制药	S016549	4.30	5.00	100 ^a	5.00	5.70	87.72 ^a
美罗培南 500 mg	日本佳友制药	2351C	4.60	5.00	100	5.00	5.40	92.59
红霉素 300 mg	美罗药业	671810033	2.60	3.00	100	3.00	3.40	88.24
阿奇霉素 125 mg	沈阳一药	190611	12.40	12.50	10	12.50	12.60	9.92
万古霉素 500 mg	Eli Lilly Japan K. K., Seishin Laboratories	D028524	4.60	5.00	100	5.00	5.40	92.59

注: * 括号内为药物比例。a 为亚胺培南浓度。

3 讨论

静脉给药是一个非常复杂的过程,包括多个步骤:选择正确的药物,溶解粉末,将液体从原来的小瓶或安瓿抽吸后注入到输液袋中。药物安全实践研究将静脉给药错误分为 6 类,其中一类为静脉药物剂量超过或者少于医嘱量 10%^[9]。NICU 护士是新生儿静脉治疗的实施者,给予准确的药物剂量是确保治疗效果的前提,亦是护士的重要职责^[10]。抗生素多

为冻干粉剂型,规格较大的药物加入某一容积溶媒配制后会超出该溶媒量的容积,导致患儿实际用药剂量偏小影响治疗效果。标准化法考虑到抗生素粉末用一定容积的溶媒溶解时溶胀导致的最终容积与所加入溶媒容积的差异,能保证实际给药剂量的准确性。而临床常用的规格法配制的药物剂量是否符合相关标准尚无相关报道,因此,有必要对规格法配制的药物进行验证,比较实际用量与理论用量的差异。

表 2 14 种 NICU 常用抗生素配制方法计算不同体质量患儿理论剂量和实际剂量差异表

通用名	1 kg				2 kg				3 kg			
	理论剂量	抽吸容积量	实际用量	减少率	理论剂量	抽吸容积量	实际用量	减少率	理论剂量	抽吸容积量	实际用量	减少率
	(mg)	(mL)	(mg)	(%)	(mg)	(mL)	(mg)	(%)	(mg)	(mL)	(mg)	(%)
青霉素 G	30.00	0.25	27.27	9.10	60.00	0.50	54.55	9.08	90.00	0.75	81.82	9.09
阿莫西林克拉维酸钾	30.00	0.30	28.13	6.23	60.00	0.60	56.25	6.25	90.00	0.90	84.38	6.24
阿莫西林舒巴坦	30.00	0.30	28.13	6.23	60.00	0.60	56.25	6.25	90.00	0.90	84.38	6.24
美洛西林舒巴坦	75.00	0.75	71.02	5.31	150.00	1.50	142.05	5.30	225.00	2.25	213.07	5.30
哌拉西林他唑巴坦	112.50	1.12	105.47	6.25	225.00	2.25	210.94	6.25	337.50	3.37	316.41	6.25
头孢替安	40.00	0.40	37.04	7.40	80.00	0.80	74.07	7.41	120.00	1.20	111.11	7.41
头孢他啶	50.00	0.50	46.30	7.40	100.00	1.00	92.59	7.41	150.00	1.50	138.89	7.41
头孢匹胺	50.00	0.50	47.17	5.66	100.00	1.00	94.34	5.66	150.00	1.50	141.51	5.66
头孢哌酮舒巴坦	50.00	0.50	46.88	6.24	100.00	1.00	93.75	6.25	150.00	1.50	140.63	6.25
亚胺培南	15.00	0.15	13.16	12.27	30.00	0.30	26.32	12.27	45.00	0.45	39.47	12.29
美罗培南	20.00	0.20	18.52	7.40	40.00	0.40	37.04	7.40	60.00	0.60	55.56	7.40
红霉素	15.00	0.15	13.24	11.73	30.00	0.30	26.47	11.76	45.00	0.45	39.71	11.76
阿奇霉素	10.00	1.00	9.92	0.80	20.00	2.00	19.84	0.80	30.00	3.00	29.76	0.80
万古霉素	10.00	0.10	9.26	7.40	20.00	0.20	18.52	7.40	30.00	0.30	27.78	7.40

注：抽吸容积量＝理论剂量/理论浓度；实际用量＝实际浓度（见表 1）×抽吸容积量。

本研究结果显示，NICU 常用的 12 种抗生素采用规格法配制实际用量与理论剂量的差异符合要求，但亚胺培南西司他丁和红霉素实际用量与理论剂量差异超过 10%，提示需要采取标准化方法配制亚胺培南西司他丁和红霉素。亚胺培南西司他丁规格较大，给药剂量参考亚胺培南，这提醒护士在配制大规格的复方制剂，其给药剂量以其中主药计算时，采用规格法容易导致实际用量与理论用量差异较大，此时需要采取标准化方法。红霉素规格较小，但加入 0.9%氯化钠注射液的容积较少，也同样导致实际用量与理论用量差异较大。通过表 2 发现，阿奇霉素实际用量与理论用量差异最小，原因为本身药品规格较小（规格：0.125 g），加入 0.9%氯化钠注射液的容积较多，所以没有出现红霉素类似现象。

NICU 中极低出生体重儿和超低出生体重儿所用抗生素规格普遍与市售的抗生素规格相差较大，给药剂量不准确会影响临床治疗效果。新生儿抗生素配制方式与成人明显不同，根据标准化方法 NICU 和静脉用药调配中心制订常用药品稀释方法与浓度换算表^[11]。基于本研究，建议 NICU 大部分抗生素的配制可采用规格法，具有简单便捷准确的特点，少部分药物如亚胺培南西司他丁和红霉素应采用标准化方法；并且，为避免干扰，药物配制应在相对安静的环境中完成，在配制过程中执行双人核对。

本研究的不足之处在于未评估规格大小与药物剂量对配制准确性影响，未来拟进一步探究。

参考文献：

[1] 陈平洋,谢宗德,易著文. 新生儿的药物应用[J]. 医学临床研究,2004,21(8):900-903.

[2] 张玉侠. 实用新生儿护理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:135.

[3] Lewis T. Precision therapeutics in the NICU: why are we missing the mark? [J]. J Perinatol,2018,38(5):444-446.

[4] Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), Neonatal and Paediatric Pharmacists (NPPG), Well Child. Medicines for children[EB/OL]. [2020-10-12]. https://www.medicinesforchildren.org.uk/search-for-a-leaflet?search_api_views_fulltext=&field_type=All&field_type=All.

[5] The Northern Neonatal Network. Neonatal formulary: drug use in pregnancy and the first year of life[M]. 5th ed. London:BMJ Publishing Group,2007:25-109.

[6] Briggs G G, Freeman R K, Yaffe S F. Drugs in pregnancy and lactation[M]. 7th ed. Maryland: Williams and Wilkins,2002:50-156.

[7] The Jessop Wing, Sheffield Teaching Hospitals NHS Trust. Neonatal formulary (9th Ed)[EB/OL]. (2008-02)[2020-09-23]. <https://www.dbth.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/10/Neonatal-formulary.pdf>.

[8] The Royal Pharmaceutical Society. British national formulary for children[EB/OL]. [2020-08-10]. <https://about.medicinescomplete.com/publication/british-national-formulary-for-children>.

[9] Ding Q, Barker K N, Flynn E A, et al. Incidence of intravenous medication errors in a Chinese hospital[J]. Value Health Reg Issues,2015,6:33-39.

[10] 徐清清,樊小朋,乔林霞,等. 医护合作模式的新生儿静脉治疗前馈控制[J]. 护理学杂志,2018,33(1):34-36.

[11] 朱石秀,邱日想,张雅溶,等. 我院新生儿静脉用药集中调配工作模式的建立及成效[J]. 中国药房,2015,26(1):74-76.

(本文编辑 赵梅珍)