Inkompatibilnost lekova

Uglješa Jovičić¹, Nadežda Petrović²,
Danijela Jovanović³ i Dragan R. Milovanović⁴

1. Uprava za vojno zdravstvo, Ministarstvo odbrane Republike Srbije, Beograd / Department for Military Health, Ministry of Defence of Republic of Serbia, Belgrade, Serbia

2. Odeljenje Anestezilogije i reanimatologije, Opšta bolnica „Jagodina“, Jagodina / Anesthesiology and Reanimatology Ward, General Hospital „Jagodina“, Jagodina, Serbia

3. Centar za Anesteziju i reanimaciju, Medicinski fakultet u Kragujevcu i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Centre for Anesthesiology and Reanimatology, Medical Faculty and Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

4. Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Služba za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department for Pharmacology and Toxicology, Clinical Pharmacology Service, Medical Faculty and Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 06.01.2012

PRIHVACEN / ACCEPTED 01.02.2012

APSTRAKT

Inkompatibilnost lekova je jedna od mogućih poteškoća farmakoterapije a predstavlja neželjenu reakciju koja se javlja između leka i rastvora, pakovanja ili drugog leka. Ona nastaje ako prilikom mešanja lekovitih preparata njihovi sastojci stupaju u međusobne fizičke i/ili hemijske interakcije. Pojava inkompatibilnosti nije tako česta, ali zauzima značajno mesto među greškama u aplikaciji lekova i posebno, među onima sa klinički značajnim i potencijalno ozbiljnim posledicama. Neposredne pojave posledice inkompatibilnosti su najčešće, ali ne i uvek, vidljive. Inkompatibilnost može da uzrokuje: a) gubitak ili smanjenje biološke aktivnosti leka, b) povećanje njegove toksičnosti, c) neki drugi neželjeni efekat. Inkompatibilnost tokom infuzione terapije se javlja zbog: a) dodavanja leka osnovnom infuzionom rastvoru, b) dodavanja dva ili više lekova u jedan isti infuzioni rastvor, c) primene leka kroz liniju sistema za infuziju i d) mešanja lekova za parenteralnu primenu u istoj brizgalici. Inkompatibilnost može da nastane i kod ostalih rastvora lekova kao npr. kod rastvora za peritonealnu dijalizu, rastvora za inhalacionu primenu i rastvora za enteralnu ishranu. Danas je na raspolaganju veći broj konvencionalnih i elektroničkih publikacija (na raznovrsnim informatičkim i telekomunikacionim platformama) u kojima je detaljno analiziran aspekt kompatibilnosti lekova. Međutim, među njima postoji velika varijabilnost u obimu analiziranih kombinacija lekova, unutrašnjoj strukturi i primenljivosti u praksi. Uopšte uzev, najbolje je da se mešanje rastvora, kad god to nije neophodno, izbegne. Ako kliničke okolnosti ipak diktiraju mešanje parenteralnih lekovitih preparata bezbednost takvog načina aplikacije može da se uveća pridržavanjem opštih uputstava o kompatibilnosti lekova i korišćenjem specifičnih podataka publikovanih u relevantnoj literaturi.

Ključne reči: terapija; infuzije, parenteralne; injekcije; kombinacije lekova; inkompatibilnost lekova.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dragan R. Milovanovic, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Služba za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet i Klinički centar „Kragujevac“, Svetozara Markovica 69, P. fah 124, 34000 Kragujevac, Tel: 03434335572, Faks: 034306800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

Prof. Dragan R. Milovanovic, MD, PhD Department for Pharmacology and Toxicology, Clinical Pharmacology Service Medical Faculty and Clinical Centre, Svetozara Markovica 69, PO Box 124, 34000 Kragujevac, Serbia, Tel: 00381 34 335 572, Fax: 00381 34 306 800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

DRUG INCOMPATIBILITY

ABSTRACT

Drug incompatibility is one of possible obstacles of pharmacotherapy and it represents unwanted reaction occurring between drug and solution, container or other drugs. It appears if medicinal preparations are mixed and their ingredients come into mutual physical and/or chemical interactions. Prevalence of incompatibility is not as common, but it plays a significant role among drug application errors, especially among those with clinically significant and potentially serious consequences. Immediate manifestations of incompatibility are often but not always, visible. Incompatibility can lead to: a) loss or reduction of drug biological activity, b) increase of its toxicity, c) any other adverse effect. Incompatibilities during infusion therapy occur at: a) adding a drug to basic infusion solution, b) addition of two or more drugs in one and the same infusion, c) drug application via infusion set line, d) mixing parenteral drugs within the same syringe. Incompatibility could occur with other pharmaceutical solutions such as those for peritoneal dialysis, inhalations and enteral nutrition formulas. A number of conventional and electronic publications (in various IT and telecommunications platforms) are available today providing detailed information about drug compatibility issues. However, there is a great variability among them in volume of analyzed drug combinations, internal formats and applicability to practice. In general, mixing drug solution is, whenever it is not necessary, the best avoided. If, however, clinical circumstances dictate mixing parenteral drugs the safety of such practice could be increased by compliance with general instructions about drug compatibility and use of specific data published in valid literature.

Key words: therapeutics; infusions, parenteral; injections; drug combinations; drug incompatibility.

Pojava inkompatibilnost lekova je jedna od mogućih poteškoća farmakoterapije a predstavlja neželjenu reakciju koja se javlja između leka i rastvora, pakovanja ili drugog leka. Ona nastaje ako prilikom mešanja lekovitih preparata sastojci stupaju u međusobne fizičke i/ili hemijske interakcije. Ovakve interakcije se nazivaju eksterne ili farmaceutske s obzirom da se dešavaju van organizma bolesnika i time se razlikuju od onih koje nastaju unutar organizma, na farmakokinetičkom ili farmakodinamičkom nivou.¹ Pojam inkompatibilnosti se najčešće povezuje sa parenteralnom odn. infuzionom primenom lekova² ali je taj problem prisutan i kod nekih tečnih lekovitih preparata koji se primenjuju druge načine.³ Inkompatibilnost sastojaka može da bude problem i u procesu izrade složenih farmaceutskih formulacija⁴ pa se čitaoci, zainteresovani za takve aspekte, upućuju na drugu literaturu, specifičnu za oblast farmaceutске tehnologije.

Ispitivanja kompatibilnosti lekova su primarno oblast angažmana farmaceutске prakse i nauke te su detalji o tome opisani u specijalizovanoj literaturi. Ipak, zbog mogućih štetnih kliničkih posledica inkompatibilnosti, lekari i stomatolozi ali i ostali zdravstveni radnici bi trebalo dobro da poznaju osnovne teorijske a posebno praktične odrednice u ovoj oblasti. Kad god se javi neka nedoumica oko kompatibilnosti lekova treba konsultovati prvo relevantnu literaturu, potom nadležnu osobu u zdravstvenoj organizaciji (najčešće farmaceut ili klinički farmakolog) a po potrebi i proizvođača leka.

ZASTUPLJENOST U KLINIČKOJ PRAKSI

Tačna učestalost pojave inkompatibilnosti i njenih klinički značajnih posledica nije dovoljno poznata, s obzirom da studije u toj oblasti nisu česte. Prema ranijim istraživanjima, u jedinici intenzivne nege slučajevi inkompatibilnosti lekova su činili 14.4% od svih uočenih grešaka (6.6% od svih analiziranih slučajeva) a mnoge su bile potencijalno od kliničkog značaja uključujući i životno ugrožavajuće.⁵ Od ukupno ispitanih parenteralnih kombinacija lekova u pedijatrijskoj jedinici intenzivne nege kod 3.4% je zabeležena inkompatibilnost a kod 10.3% nije bilo podataka o kompatibilnosti.⁶ Iako je u pojedinim bolnicama uočena značajno veća prevalenca slučajeva inkompatibilnosti, do 15% svih analiziranih slučajeva parenteralnih kombinacija lekova⁷, čini se da je u većine drugih ustanova taj broj ipak manji.

Nedavne studije sugerišu da pojava inkompatibilnosti nije tako česta, ali da zauzima značajno mesto među greškama u aplikaciji i posebno, među onima sa klinički značajnim i potencijalno ozbiljnim posledicama. Tako npr. na više kliničkih odeljenja dve univerzitetske bolnice je

ispitana prevalenca grešaka u intravenskoj primeni lekova.⁸ Ukupno je registrovano 69.7% grešaka od čega su 25.5% su klasifikovane kao ozbiljne. Iako su inkompatibilnosti registrovne svega u 0.8% slučajeva, procentualno veći udeo je bio ozbiljnih (33.3%) u odnosu na sve greške pri intravenskoj primenu (pogrešna brzina primene, pogrešni rastvor odn. rastvarač, pogrešna zapremina u pripremi rastvora i inkompatibilnost lekova), ukupno 27.3%. Slični podaci su dobijeni i na pedijatrijskim odeljenjima gde je u jedinicama intenzivne nege zabeleženo 1.9% slučajeva inkompatibilnosti lekova.⁹

UZROCI INKOMPATIBILNOSTI

Inkompatibilnost lekova nastaje zbog fizičkih i hemijskih interakcija između aktivnih molekula dve faze - dva lekovita rastvora ili lekovitog rastvora i medicinskog sredstva (tabela 1). Fizičke reakcije najčešće uključuju separaciju ili precipitaciju jedne od faza rastvora. One nastaju zbog promena u odnosu jonizovanog i nejonizovanog dela leka i njegove rastvorljivosti. Acido-bazni status (pH vrednost) i puferski kapacitet (pKa vrednost) lekovitog rastvora su najznačajniji faktori koji uzrokuju fizičku inkompatibilnost lekova za intravensku i infuzionu primenu.¹⁰ S druge strane, hemijska inkompatibilnost lekova nastaje zbog međusobnih reakcija hemijski aktivnih supstanci. Pri tome, lekovita supstanca podleže degradaciji odn. izmeni molekula zbog oksidacije, redukcije, hidrolize, degradacije ili neke druge hemijske reakcije.

Neposredne pojavne posledice inkompatibilnosti su najčešće, ali ne i uvek, vidljive. Pojave fizičke kompatibilnosti su skoro po pravilu praćene vizuelnim promenama te se relativno lako otkrivaju. Fizička inkompatibilnost može da dovede do: a) nepotpunog rastvaranja zbog niske rastvorljivosti leka u čvrstom stanju u datom rastvaraču, b) nepotpunog mešanja tečnosti jer se tečnosti međusobno ne mešaju, c) precipitacije zbog smanjenja rastvorljivosti sastojaka zbog dodatka drugog konstituenta.

Hemijska reakcija takodje može da se manifestuje замуćenjem, stvaranjem precipitata i promenom boje lekovitog rastvora. Ipak, mnoge hemijske reakcije između lekova u smeši nisu praćene nikakvim vizuelnim promenama te njihovo otkrivanje može biti jako teško. To je jedan od razloga da su podaci o hemijskoj kompatibilnosti dosta oskudni. Imajući u vidu navedeno, jasno je zašto su podaci o fizičkoj kompatibilnosti lekova kudikamo brojniji od podataka o njihovoj hemijskoj kompatibilnosti. Potpunu sliku možemo dobiti samo ako su nam poznate obe vrste podataka jer, u protivnom, takve informacije moramo uzeti sa rezervom.

Tabela 1. Najčešće reakcije i procesi koje nastaju kod inkompatibilnosti lekova

Cementacija u čvrstu masu putem hidratacije, polimerizacije, kristalizacije
Denaturacija proteina kod bioloških lekova
Fotoliza (dejavstvom svetlosti) koja je praćena oksidacijom ili hidrolizom
Oksidacija zbog dejstva atmosferskog kiseonika, toplote, neodgovarajućeg pH i svetlosti, posebno u prisustvu pogodnog katalizatora
Pojava eksplozije zbog reakcija oksidacije
Precipitacija zbog stvaranja nerastvornih jedinjenja ili dejstvom mikroorganizama
Prelaz u gelatinoznu konzistenciju putem polimerizacije
Promena u optičkoj izomeriji (epimerizacija/racemizacija): konverzije optički aktivnih izomera u biološki manje aktivne racemske smeše
Promena boje rastvora zbog promena pH ili hemijske reakcije
Separacija u tečne slojeve koji se ne mešaju kao posledica hemijske reakcije
Stvaranja gasa putem degradacije (raspadanja) ili reakcije karbonata sa nekom kiselinom

Fizička inkompatibilnost se ispituje najpre vizuelnim pregledom a potom sa više različitih metoda kao što su: turbidimetrija, analiza veličine i sadržaja partikula, utvrđivanje pH vrednosti rastvora, separacione tehnike i drugo.^{11,12} Hemijska stabilnost se određuje metodama analitičke hemije kao što je tačna hromatografija visoke performanse (HPLC) ili drugim pogodnim metodima poput indirektna potencijometrije.¹³ Pri tome se identifikuje promena u koncentraciji osnovne lekovite supstance i ukoliko dodje do sniženja u određenoj meri u datom vremenu, identifikuje se postojanje inkompatibilnosti.¹⁴

OKOLNOSTI KLINIČKE PRAKSE I INKOMPATIBILNOST LEKOVA

Mešanje rastvora lekova za parenteralnu primenu je opravdano kada postoje teškoće sa obezbeđivanjem dovoljnog broja intravenskih linija radi primene većeg broja lekova ili kod lečenja u kućnoj nezi kada je potrebno da se veći broj lekova primeni u kratkom vremenskom periodu od strane medicinskog osoblja ili pacijent sprovodi dugotrajnu infuziju terapiju multiplom medikacijom.¹⁵ U najvećem broju drugih okolnosti takva praksa se, generalno ne preporučuje, jer postoji visok rizik od pojave inkompatibilnosti. Kliničke posledice takve pojave mogu da budu: a) gubitak ili smanjenje potencije (biološke aktivnosti) leka b) povećanje njegove toksičnosti c) neki drugi neželjeni efekat. Kliničke manifestacije inkompatibilnosti su brojne i mogu biti sistemskog i lokalnog karaktera, od najlakših do najtežih ispoljavanja. Detaljni opis kliničke slike takvih manifestacija je izvan tematskog okvira ovog teksta i mogu se naći u specijalizovanoj literaturi.

Lekar može da proširi raspoloživu paletu kombinacije lekova za mešanje u istom rastvoru ako postoje odgovarajući

literaturini podaci. U dostupnoj literaturi postoji relativno veliki broj informacija o međusobnoj kompatibilnosti lekova ali su one su ponekad nepotpune ili čak kontroverzne. Sem toga, u praksi može doći i do neočekivane pojave inkompatibilnosti zbog npr. aditiva (ekscipijensa) ili nečistoća (tabela 2).^{16,17} Različite pomoćne supstance (aditivi, ekscipijensi) se u tehnološkom procesu koriste radi poboljšanja rastvorljivosti, stabilizacije, puferovanja, izotonizacije i drugih osobina lekovitih preparata. Njihova upotreba zavisi od konkretnog tehnološkog procesa, pa je razumljivo da mogu da postoje razlike kod istih lekova ali različitih proizvođača.¹⁸ Različiti uslovi čuvanja lekova (temperatura, vlažnost, svetlost inso-lacija i sl.), takodje mogu da izmene početne fizičko hemijske osobine leka/rastvora.¹⁹ Dalje, različiti materijali za izradu infuzionih boca, sistema i pomoćnih medicinskih sredstava (infuzionih setova) mogli bi da budu jedan od uzroka inkompatibilnost jer je poznato da lek može reagovati sa njihovim sastojcima. U jednoj studiji je npr. demonstrirano da veći broj parenteralnih lekova (amjodaron, docetaksel, lorazepam, nitroglicerina, paklitaksel, sufentanil, takrolimus, tenipozid, tiopenton) ne stupa u interakciju sa infuzionim bocama od poliolefina novije generacije (npr. bez štetnog adjuvansa di-2-etilheksil ftalata-DEHP) a za koje je inače poznato da to čine sa bocama izradjenom konvencionalnih materijala.²⁰ Najzad, metodološke razlike u ispitivanju kompatibilnosti (npr. različiti analitički postupci, različite koncentracije lekova koji se ispituju i dr.) takodje mogu da budu razlog kontroverznih podataka u literaturi i, posledično, prividno neočekivanih pojava inkompatibilnosti ukoliko svi raspoloživi podaci nisu bili unapred poznati. Ovakvi i slični faktori bi mogli da budu i razlog zašto se neki dugotrajni postulati u ovoj oblasti sa vremenom menjaju.²¹

Tabela 2. Neki od uzroka neočekivanih pojava inkompatibilnosti

Varijabilnost koncentracija leka u rastvoru
Varijabilnost sastava aditiva i nečistoća
Različiti načini čuvanja lekova
Raznovrsnost materijala za izradu medicinskih sredstava
Metodološke razlike u ispitivanju inkompatibilnosti

U slučaju inkompatibilnosti lekovitih preparata najčešće nastanu vidljive promene: zamućenje, precipitacija, talog ili promena boje. Međutim, ne samo da inkompatibilnost može da prođe bez ikakvih vidljivih promena (npr. promena pH vrednosti) već i neke vidljive promene nemaju klinički značaj. Npr. prilikom dodatka leka ko-amoksiklava (amoksicilin plus klavulanska kiselina) nekom infuzionom rastvoru često nastane žućkasta boja koja nije znak nikakve inkompatibilnosti (promena bez kliničkog značaja).

Jedna od mogućih teškoća kod inkompatibilnosti lekova je da se takve reakcije nedovoljno prepoznaju i/ili izveštavaju kada nastaju u rutinskoj kliničkoj praksi.

Verovatnoća pojave inkompatibilnosti nije ekvivalentna verovatnoći nastanka manifestinih neželjenih posledica, što je poznata činjenica kod interakcija lekova, uopšte.²² Sama klinička slika osnovnog oboljenja može da bude kompleksna tako da se simptomi ne prepoznaju ili se neočekivana reakcija pripisuje samom leku. Najzad, usled različitih razloga, prepoznate neželjene reakcije nakon korišćenja rastvora u kojima je došlo do inkompatibilnosti ne moraju biti i zabeležene odn. prijavljene. Problem nedovoljnog izveštavanja neželjenih reakcija na lekove je dobro poznata i znatno raširena pojava u farmakovigilanci.²³

Radi izbegavanja nastanka inkompatibilnosti trebalo bi se pridržavati sledećih opštih pravila: a) β -laktamske antibiotike ne treba mešati sa proteinskim rastvorima, b) bez preke potrebe lekovi se ne mešaju sa rastvorima aminokiselina, složenim elektrolitnim rastvorima (posebno koji sadrže dvovalentne katjone), rastvorima NaHCO_3 , emulzijama masti i hipertoničnim rastvorima i c) mešanje lekova sa preparatima krvi generalno se smatra apsolutno kontraindikovanim.

INKOMPATIBILNOSTI KOD INFUZIONO TERAPIJE

Primena rastvora za infuzionu terapiju čini okosnicu savremene farmakoterapije, tako da je njihova upotreba u vrhu medikamentozne palete u zdravstvenim ustanovama, od početaka savremene medicine.^{24,25,26} Zato će u daljem tekstu biti detaljnije opisane okolnosti pojave inkompatibilnosti kod infuzione terapije u kliničkoj praksi prilikom sledećih načina aplikacije: a) dodavanje leka osnovnom infuzionom rastvoru, b) dodavanje dva ili više lekova u jedan isti osnovni infuzioni rastvor, c) primena leka kroz liniju infuzionog rastvora i d) mešanje lekova za parenteralnu primenu u istoj brizgalici ("kokteli").

Dodavanje leka infuzionom rastvoru

Posle pripreme leka (rastvaranje, homogenizacija i dr.), lek dodajemo u odgovarajući (kompatibilni) infuzioni rastvor. Za razblaživanje leka su najpogodniji jednostavni izotonični rastvori elektrolita i ugljenih hidrata bez dodatih puferskih supstanci kao što su 5% glukoza, 0.9% NaCl, redje Ringerov i Hartmanov rastvor, glukosalina, 10% glukoza a najređe dekstran. Sa odabirom kompatibilnog infuzionog rastvora najčešće nema većih problema. Naime, sa mnogim lekovima postoji dugotrajno kliničko iskustvo u pogledu njihove infuzione primene. Sem toga, proizvođači lekova su jako motivisani da pruže što više informacija o načinu primene lekova iz svog proizvodnog programa radi podsticanja njihove upotrebe.

Dodavanje dva ili više lekova u jedan isti infuzioni rastvor

Ovaj postupak se primenjuje onda kada se kod istog bolesnika istovremeno koristi više lekova koji moraju da se aplikuju kao infuzije, najčešće intravenski. Međutim, rizik od pojave inkompatibilnosti je znatno veći nego u prethodnom slučaju jer se pored fizičko-hemijskih interakcija lekova sa infuzionim rastvorom javlja mogućnost interakcije lekova međusobno. Broj kombinacija se, jasno, višestruko uvećava sa brojem dodatih lekova. Ovakav postupak može bezbedno da se primeni samo kada smo sasvim sigurni u međusobnu kompatibilnost lekova koji se mešaju.

Primena lekova kroz liniju infuzionog sistema

Ovaj način primene je u literaturi poznat kao "Y" infuzija. Kod ovakvog načina, rastvori dva leka stupaju u međusobni kontakt unutar lumena samog infuzionog sistema. Ovaj način primene je posebno pogodan kod bolesnika koji imaju limitiran vaskularni pristup, kao što je to slučaj u pedijatriji i neonatologiji.²⁷ U studijama koje su ispitivale inkompatibilnost lekova u jedinicama intenzivne nege putem "Y" infuzije postoji znatno manje podataka o hemijskoj nego o fizičkoj kompatibilnosti. Naime, hemijska kompatibilnost je ispitivana samo u 38% svih studija a za tek 9% kombinacija lekova postoje jasni podaci o hemijskoj kompatibilnosti.²⁸ U 15% slučajeva kombinacija postoje nekompletni podaci a u 9% konfliktne rezultati. Heterogenost metodologije je svakako jedan od uzroka oprečnih podataka i ove činjenice upravo odslikavaju raznovrsnost u kliničkoj praksi kao jedan od uzroka neočekivanih pojava inkompatibilnosti.

Mešanje lekova za parenteralnu primenu u istom špricu (brizgalici)

Praksa mešanja parenteralnih lekova u istoj brizgalici je takodje prisutna i često postoje standardne kombinacije poput "litičkog koktela" (obično hlompromazin, prometazine i petidin) za lečenje eklampsije.²⁹ U pojedinim slučajevima postoje dobro dokumentovani dokazi o sigurnosti takve prakse u pogledu kompatibilnosti³⁰ u drugim su takvi podaci ograničeni³¹ a u trećim u značajnoj meri potpuno nedostaju.³² U principu, problemi sa inkompatibilnošću su verovatniji kod mešanja lekova u brizgalici jer se u manjem volumenu postižu veće koncentracije lekova nego u boci infuzionog rastvora. Dodatni problem je taj što odsustvo vizuelnih promena nije sigurni dokaz odsustva postojanja reakcije između komponenti lekovitih preparata koji se mešaju na ovaj način.¹⁵

Inkompatibilnost kod ostalih načina primene lekova

Razvoj farmaceutskih proizvoda i novih formulacija lekova otvara dodatne mogućnosti za pojavu inkompatibilnosti. Zbog toga, danas postoji interes za takvim saznanjima iz oblasti rastvora za peritonealnu dijalizu,³³ rastvora za inhalacionu primenu³ i preparata za enteralnu ishranu.³⁴

IZVORI PODATAKA O INKOMPATIBILNOSTI LEKOVA

Danas je na raspolaganju veći broj konvencionalnih i elektroničkih publikacija u kojima je detaljno analiziran aspekt kompatibilnosti lekova i većinom su usmerene prema intravenskoj odn. infuzionoj aplikaciji. Neke od široko prepoznatih referenci su: Triselov Priručnik za injekcione lekove, "Thériaque" "King Guide to Parenteral Admixtures", "Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database", "Micromedex IV INDEX System", "Clinical Pharmacology, Elsevier / Gold Standard", "CompoundingToday.com", "Facts and Comparisons", "Stabilis", "Neofax", "Australian Injectable Drugs Handbook" i drugi.^{15,35,36} Diseminacija informacija iz ovih i drugih sličih izvora se vrši kako u klasičnoj, monografskoj formi, tako i na raznovrsnim informatičkim i telekomunikacionim platformama čineći ih relativno lako dostupnim najširem krugu zainteresovanih.

Medjutim, među ovakvim referencama postoji velika varijabilnost u obimu analiziranih kombinacija lekova a ponekad takve informacije i nedostaju.³⁵ To se posebno odnosi na vulnerabilne populacije pacijenata kao što su npr. novorođenčad. Npr. od svih analiziranih slučajeva primene infuzionih lekova na neonatalnom odeljenju intenzivne nege u čak 74% infuzija je bila inkompatibilna ili nije bilo podataka u literaturi o kompatibilnosti.³⁷ Strukture (formati) ovih publikacija, u pogledu celovitosti i opširnosti, značajno variraju. Takođe, postoje i značajne razlike u pogledu tačnosti prezentovanih podataka kao i njihove primenljivosti u svakodnevnoj praksi.³⁶

Bez obzira na ove nedostatke, lekar i drugi zdravstveni radnik koji propisuje i upotrebljava parenteralne lekove svakako je obavezan da konsultuje ove ili njima slične relevantne izvore. Integriranje svih znanja je neophodno u procesu unapređenju kvaliteta lečenja, a unutar njega, individualizacije terapije vulnerabilnih populacija bolesnika.^{38,39} Posebno se to odnosi na okolnosti kada u zvaničnom uputstvu za lek, koje je najverodostojniji izvor, informacije o kompatibilnosti konkretne kombinacije lekova ne postoje.

ZAKLJUČAK

Mešanje rastvora lekova za parenteralnu primenu je ponekad korisna praksa. Medjutim, vizuelni pregled ne obezbeđuje potpune garancije da postoji odsustvo inkompatibilnosti. Izuzeci od opštih pravila nisu retki a primenljivost dostupnih podataka može da varira u zavisnosti od konkretnih uslova. Zato je najbolje da se mešanje rastvora, kad god to nije neophodno, izbegne. Ako kliničke okolnosti ipak diktiraju mešanje parenteralnih lekovitih preparata bezbednost takvog načina aplikacije može da se uveća pridržavanjem opštih uputstava o kompatibilnosti lekova i korišćenjem specifičnih podataka publikovanih u relevantnoj literaturi.

ZAHVALNOST I NAPOMENA

Dragan Milovanović zahvaljuje Ministarstvu prosvete i nauke Republike Srbije, koje delom podržava njegov naučni rad putem istraživačkog projekta br. 175014. Stavovi izneti u tekstu predstavljaju lične stavove autora i ne mogu da se dovedu ni u kakvu vezu sa zvaničnim stavovima institucija u kojima su autori zaposleni, a koje su navedene u ovom radu.

LITERATURA

1. Janković SM, ur. Farmakologija i toksikologija. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2011.
2. Lalević P. Neki problemi mešanja lekova sa intravenskim infuzijama. ABC - časopis urgentne medicine 2007; 7: 13-7.
3. Kamin W, Schwabe A, Kramer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J Cyst Fibros 2006; 5: 205-13.
4. Antunović M, Putić V, Mirković D, Panišić M, Tarabar D. Vitamini i minerali u totalnoj parenteralnoj ishrani - farmaceutski aspekti. Arhiv za farmaciju 2009; 59: 226-37.
5. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med 1999; 25: 353-9.
6. Gikić M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. Pharm World Sci 2000; 22: 88-91.
7. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple colour code system. Anaesthesist 2003; 52: 409-12. (in German)

8. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 1027-34.
9. Al-Jeraisy MI, Alanazi MQ, Abolfotouh MA. Medication prescribing errors in a pediatric inpatient tertiary care setting in Saudi Arabia. *BMC Res Notes* 2011; 4: 294.
10. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009; 66: 348-57.
11. Housman ST, Tessier PR, Nicolau DP, Kuti JL. Physical compatibility of telavancin hydrochloride with select i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2265-70.
12. Singh BN, Dedhiya MG, DiNunzio J, et al. Compatibility of ceftaroline fosamil for injection with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2163-9.
13. Kupie TC, Trusley C, Ben M, Trissel LA. Physical and chemical stability of palonosetron hydrochloride with five common parenteral drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1735-59.
14. Cochran BG, Sowinski KM, Fausel C, Overholser BR. Physical compatibility and chemical stability of mycophenolate mofetil during simulated Y-site administration with commonly coadministered drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1410-4.
15. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr* 2008; 31: 98-101.
16. Dong Z, Choi DS. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate: potential drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9: 991-7.
17. Wu Y, Levons J, Narang AS, Raghavan K, Rao VM. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 2011; 12: 1248-63.
18. Brousseau P, Nickerson J, Dobson G. Dexamethasone and ondansetron incompatibility in polypropylene syringes. *Can J Anaesth* 2007; 54: 953-4.
19. Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals. WHO Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 9. Geneva: World Health Organization, 2003.
20. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2379-82.
21. Bastani B. The myth of incompatibility of gentamicin and heparin revisited. *J Nephrol* 2011; 24: 192-5.
22. Horn JR. Appendix I: Important drug interactions and their mechanisms. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw Hill Inc., 2007: 1082-94.
23. Pushkin R, Frassetto L, Tsourounis C, Segal ES, Kim S. Improving the reporting of adverse drug reactions in the hospital setting. *Postgrad Med* 2010; 122: 154-64.
24. Dragana D, Milovanović DR. Istorijat infuzija. *PONS Med Čas* 2011; 8: 103-5.
25. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.
26. Muratović M. Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji. *PONS Med Čas* 2011; 8: 14-7.
27. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs* 2012; 35: 109-114.
28. Kanji S, Lam J, Johanson C, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 2010; 38: 1890-8.
29. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD002960.
30. Donnelly RF. Physical compatibility and chemical stability of ketamine-morphine mixtures in polypropylene syringes. *Can J Hosp Pharm* 2009; 62: 28-33.
31. Slavik VC, Zed PJ. Combination ketamine and propofol for procedural sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1588-98.
32. Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S, Harris E, Gibbs M, Allsop H. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med* 2006; 20: 661-4.
33. de Vin F, Rutherford P, Faict D. Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients: a review of compatibility and guidance for clinical use. *Perit Dial Int* 2009; 29: 5-15.
34. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2347-57.
35. Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1369-75.
36. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010; 32: 520-9.
37. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TW. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 2010; 95: 745-8.
38. Kocić S, Ilić M, Milić Č, Đokić D. Procena kvaliteta zdravstvene zaštite. *Med Čas* 2006; 1-2: 83-9.
39. Milovanović JR, Janković SM. Naša iskustva u terapijskom monitoringu lekova. *Med Čas* 2006; 1-2: 19-23.