

ADMINISTRATION PARENTERALE DE MEDICAMENTS AUX SOINS INTENSIFS : MISE EN EVIDENCE D'UNE INCOMPATIBILITE KH_2PO_4 - FUROSEMIDE

Humbert-Delaloye Valia, Berger Markoulina, Voirol Pierre, Pannatier André
Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Introduction

La compatibilité physico-chimique des médicaments injectables est un problème récurrent aux soins intensifs (SI) où les patients reçoivent souvent plusieurs médicaments simultanément sur un nombre limité de voies veineuses.

Lors de visites de routine dans nos SI adultes, le pharmacien a noté, en moins d'un mois, la présence d'un important précipité blanc floconneux dans les tubulures (figure 1) chez 6 patients recevant 4 à 7 traitements en perfusion continue sur la même voie veineuse (tableau 1).



Figure 1 – exemple de précipité blanc observé dans les tubulures des patients

	insuline (Actrapid®) 1 UI/ml dans G5%	KCl 1 mmol/ml (non dilué)	KH_2PO_4 concentrations variables dans NS	furosemide (Lasix®) concentrations variables dans NS	héparine (Liquémine®) 416.7 UI/ml dans NS	MgSO_4 concentrations variables dans NS	autres	soluté
Patient 1	X	X	X 0.8 mmol/ml	X 10 mg/ml	X	X 20 mg/ml	G20%	NS
Patient 2		X	X 1.0 mmol/ml	X 1 mg/ml	X			GS
Patient 3		X	X 0.4 mmol/ml	X 1 mg/ml		X 18 mg/ml	- propofol 2% - midazolam 1 mg/ml, G5% - rémifentanyl 0.12 mg/ml, G5%	NS
Patient 4	X	X	X 0.6 mmol/ml	X 1 mg/ml	X			NS
Patient 5	X	X	X 0.2 mmol/ml	X 5 mg/ml	X	X 20 mg/ml	propofol 2%	NS
Patient 6			X 0.2 mmol/ml	X 5 mg/ml	X	X 8 mg/ml		NS

Tableau 1 – médicaments administrés à chaque patient (même voie intraveineuse)
NS = NaCl 0.9% G5% = Glucose 5% G20% = Glucose 20% GS = Glucose 5% - NaCl 0.9% (2:1)

Objectif

Identifier la cause des précipitations observées dans les tubulures.

Méthode

La compatibilité des médicaments administrés à chaque patient a d'abord été vérifiée dans la littérature.

En l'absence de données, des tests visuels en éprouvette ont été réalisés au laboratoire. Les médicaments ont été testés par paires, aux concentrations et dans les solutés usuels aux SI. Pour chaque paire, 4 tests ont été réalisés : 1 + 1 ml sans agitation et 1 + 1, 1 + 4 et 4 + 1 ml avec agitation (figure 2). Les proportions 1:4 et 4:1 simulent les cas où l'un des médicaments est administré plus rapidement que l'autre. Le test sans agitation mime une injection en Y, où le mélange n'est pas immédiatement homogène. Une éventuelle incompatibilité visible a été examinée à 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2 et 24 heures et le pH mesuré à 0.25, 0.5, 1 et 2 heures.

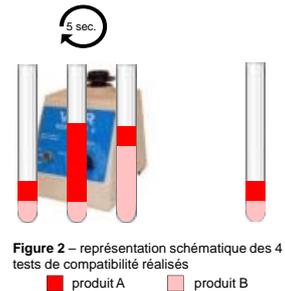


Figure 2 – représentation schématique des 4 tests de compatibilité réalisés
■ produit A ■ produit B

Résultats

Sur la base de la littérature, les médicaments administrés étaient compatibles 2 à 2, à l'exception du midazolam avec le furosémide.

Aucune donnée n'étant disponible pour le KH_2PO_4 , des tests ont été effectués avec furosémide, héparine, insuline, MgSO_4 , midazolam, propofol, rémifentanyl. Seul le mélange KH_2PO_4 -furosémide a donné lieu en quelques minutes à un dense précipité blanc floconneux, avec un grand saut de pH entre la solution de furosémide seule et le mélange (figure 3).

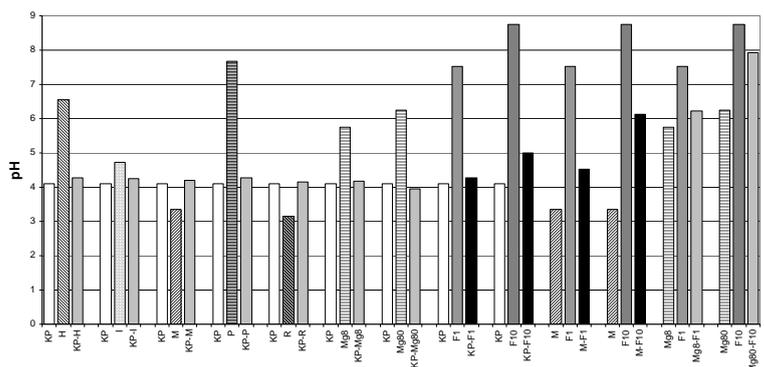


Figure 3 – pH des solutions simples et des mélanges
KP = KH_2PO_4 H = héparine I = insuline M = midazolam P = propofol R = rémifentanyl
Mg8 = MgSO_4 8 mg/ml Mg80 = MgSO_4 80 mg/ml F1 = furosémide 1 mg/ml F10 = furosémide 10 mg/ml

Discussion - conclusion

Parmi les médicaments administrés, seules les paires midazolam-furosémide et KH_2PO_4 -furosémide étaient incompatibles. Tous les patients ayant reçu du KH_2PO_4 et du furosémide, il a été conclu que ce mélange était à l'origine des précipités détectés dans leurs tubulures. Pour l'un des patients, la présence de midazolam a renforcé le phénomène.

Le furosémide est un acide organique (pKa = 3.9), soluble à pH neutre sous forme anionique mais pratiquement insoluble à pH acide, sous sa forme non dissociée. Le pH d'une solution de furosémide est donc basique (8.9) et l'adjonction de solutions acides (KH_2PO_4 , pH = 4.1 ou midazolam, pH = 3.4) diminue suffisamment le pH du mélange pour que le furosémide précipite.

Les essais effectués ont démontré que le KH_2PO_4 est incompatible avec le furosémide. Cette incompatibilité, non décrite dans la littérature usuelle, a été ajoutée dans le tableau des incompatibilités diffusé aux SI.