

COMPATIBILITE DU REMIFENTANIL AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS INJECTABLES : INFLUENCE DU SOLUTE

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 traitements en même temps sur un nombre restreint de voies veineuses.

De nombreuses données de compatibilité sont déjà disponibles dans la littérature, qui nous ont permis de rédiger des tableaux de compatibilité pour les services de soins. Des lacunes subsistent cependant pour certains principes actifs (p.a.) plus récents, comme le rémifentanil (figure 1), analgésique opioïde de plus en plus utilisé en SI.

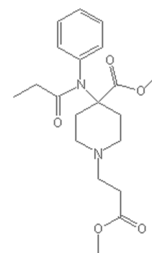


Figure 1 – structure chimique du rémifentanil

Objectif

Evaluer la compatibilité visuelle du rémifentanil avec d'autres médicaments couramment administrés simultanément.

Méthode

Des tests visuels ont été réalisés en éprouvette, combinant rémifentanil (0.12 mg/ml dans Glucose 5%) avec MgSO₄ (8 mg/ml dans Glucosalin 2:1 (Mg/GS) ou dans Ringer-Lactate isotonique (Mg/RLI)), insuline, KCl, furosémide, héparine, midazolam, et/ou propofol. Les médicaments, dilués selon les usages des SI, ont été testés par 2, par 3 et par 4.

Pour chaque combinaison, plusieurs tests ont été réalisés, en variant les proportions relatives de chaque p.a. (figure 2), afin de simuler les cas où les médicaments, administrés à des vitesses différentes, se retrouvent à des concentrations différentes lors de leur mise en contact. Une éventuelle incompatibilité visible a été examinée à 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2 et 24 heures.

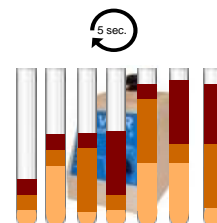


Figure 2 – représentation schématique des 7 tests de compatibilité réalisés pour les mélanges à 3 médicaments. Les mélanges à 2 (3 tests) et 4 (15 tests) médicaments ont été testés selon le même principe.

■ produit A ■ produit B ■ produit C

Résultats

Les mélanges testés se sont tous avérés visuellement compatibles, à l'exception des combinaisons rémifentanil-furosémide avec ou sans (±) KCl et ± Mg/GS qui ont toutes conduit à l'apparition d'un précipité blanc. Par contre, les mélanges rémifentanil-furosémide + Mg/RLI ± KCl n'ont pas provoqué de précipitation (tableaux 1 - 3).

| Ultiva | 0.12 mg/ml | | | | | | | | KCl | MgSO ₄ /GS | MgSO ₄ /RLI |
|--------|------------|------------------------|----|---------|-----------|---------|---------|------------|-----|-----------------------|------------------------|
| | | 1 U/ml | 2% | 1 mg/ml | 1 mmol/ml | 8 mg/ml | 1 mg/ml | 416.7 U/ml | | | |
| C | C | Actrapid | C | C | C | C | C | C | C | C | C |
| | | Disoprivan | C | C | C | C | C | C | | | |
| | | Dormicum | C | C | C | C | C | C | | | |
| C | C | KCl | C | C | C | C | C | I | C | C | |
| | | MgSO ₄ /GS | C | C | C | C | C | | | | |
| | | MgSO ₄ /RLI | C | C | C | C | C | | | | |
| C | I | Lasix | C | C | C | C | C | C | C | C | |
| | | Liquémine | C | C | C | C | C | | | | |
| | | KPhos | C | C | C | C | C | | | | |

| Ultiva | 0.12 mg/ml | | | | | KCl | MgSO ₄ /GS | MgSO ₄ /RLI |
|--------|------------|------------|----|---------|------------|-----|-----------------------|------------------------|
| | | 1 U/ml | 2% | 1 mg/ml | 416.7 U/ml | | | |
| C | C | Actrapid | C | C | C | C | C | C |
| | | Disoprivan | C | C | C | | | |
| | | Dormicum | C | C | C | | | |
| C | C | Lasix | C | C | C | C | C | C |
| | | Liquémine | C | C | C | | | |
| | | Liquémine | C | C | C | | | |

| Ultiva | 0.12 mg/ml | | | | | KCl | MgSO ₄ /GS | MgSO ₄ /RLI |
|--------|------------|------------|----|---------|------------|-----|-----------------------|------------------------|
| | | 1 U/ml | 2% | 1 mg/ml | 416.7 U/ml | | | |
| C | C | Actrapid | C | C | C | C | C | C |
| | | Disoprivan | C | C | C | | | |
| | | Dormicum | C | C | C | | | |
| C | C | Lasix | C | C | C | C | C | C |
| | | Liquémine | C | C | C | | | |
| | | Liquémine | C | C | C | | | |

Tableau 1

Résultats des compatibilités des mélanges à 2 (figure 3), 3 (figure 4) et 4 (figure 5) médicaments; C = compatible I = incompatible GS = Glucose 5% - NaCl 0.9% (2:1) RLI = Ringer-Lactate isotonique

Tableau 2

Tableau 3

Discussion - conclusion

L'association rémifentanil-furosémide est le seul mélange à avoir entraîné la formation d'un précipité, sauf en présence d'une solution de Mg/RLI. L'ajout de rémifentanil (pH = 3.1) à du furosémide (pH = 7.5) entraîne probablement un abaissement suffisant du pH pour que le furosémide (pKa = 3.9) précipite. L'addition de Mg/GS (pH ≅ 4) contribue à maintenir le pH du mélange bas. Par contre, l'adjonction de Mg/RLI (pH ≅ 6) peut conduire à une augmentation de pH telle que toutes les substances demeurent solubles.

L'association rémifentanil-furosémide est signalée comme compatible dans la littérature. Nos résultats montrent que les données de la littérature sont à considérer avec prudence, car la concentration des solutions et également les solutés utilisés peuvent varier par rapport aux conditions locales et influencer sur les compatibilités entre médicaments. Par ailleurs, les tableaux de compatibilité des services devraient intégrer ces 2 paramètres, afin de préciser les conditions de validité des informations y figurant.