

ความเข้ากันได้ทางกายภาพของยาฉีดทางหลอดเลือดดำที่ให้ร่วมกัน บ่อยในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤติ ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ มหาราชนี

อุรารัตน์ อริยวงษ์โส ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), กมลวรรณ พ้อคำ ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),
อัญชลี อารยชัยชาญ ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชนี 420/8 ถนนราชวิถี แขวงพญาไท
เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

The Physical Compatibility of Intravenous Injectable Drugs Frequently Administered in Pediatric Intensive Care Units at Queen Sirikit National Institute of Child Health (QSNICH)

Urarat Ariyawangso, M.Pharm., (Clinical pharmacy),
Kamolwan Porka, M.Pharm., (Clinical pharmacy),
Anchalee Arayachaichan, M.Pharm., (Clinical pharmacy)
Pharmacy Department, Queen Sirikit National Institute of Child Health, 420/8 Rajavithi Rd.,
Phayathai, Ratchathewi, Bangkok, 10400, Thailand
(E-mail: urarata@yahoo.com)
(Received: 1 March, 2023; Revised: 12 June, 2023; Accepted: 25 October, 2023)

Abstract

Background: Critically ill pediatric patients often require multiple intravenous (IV) drugs to be administered at the same time. However, because IV access sites are limited, it's necessary to administer as many as two to four drugs through the same IV line via a y-site connector. Pharmacists must first check charts for IV drugs y-site connector compatibility but information for some medications isn't available. **Objective:** The objective of this study was to determine the physical compatibility of 24 pairs of medications. The study's results on considering multiple drug compatibility will benefit the treatment of patients, while dissemination of the information will also be useful to other agencies. **Methods:** A 1:1 ratio of 24 pairs of drugs at maximum concentration were mixed in disposable syringes. The physical compatibility, or the drugs' precipitation, was observed by the naked eye and under a light microscope with a 40x magnification high-power lens at 0-hour (immediately) and 1-hour, 2-hours or 4-hour intervals, depending on individual drug injections administered at room temperature (25°C) after mixing. Particles with $\phi \geq 7\mu\text{m}$ were observed via the light microscope, while acidity and basicity of the mixtures were measured with a pH meter. **Results:** Of 24 pairs of drugs, physical compatibility was found in 20 pairs of drugs (83.3%) at 0-hour, and 1-hour, 2-hours or 4-hours. For example, fosfomycin (D5W) 20 mg/ml + fluconazole (undiluted) 2 mg/ml, and NaHCO_3 (D5N/2) 12.5 mg/ml + K_2HPO_4 (D5N/2) 10 mg/ml. Four pairs of drugs (16.7%) were found to be incompatible. For example, meropenem (D5W) 50 mg/ml + levofloxacin 5 mg/ml, and meropenem (D5W) 50 mg/ml + MgSO_4 (D5N/2) 60 mg/ml. **Conclusions:** This study identified y-site connector physical compatibility information for 24 pairs of injectable drugs that were used in Pediatric Intensive Care Units (PICU).

Keywords: Physical compatibility, Y-site connector compatibility, Pediatric critical care

บทคัดย่อ

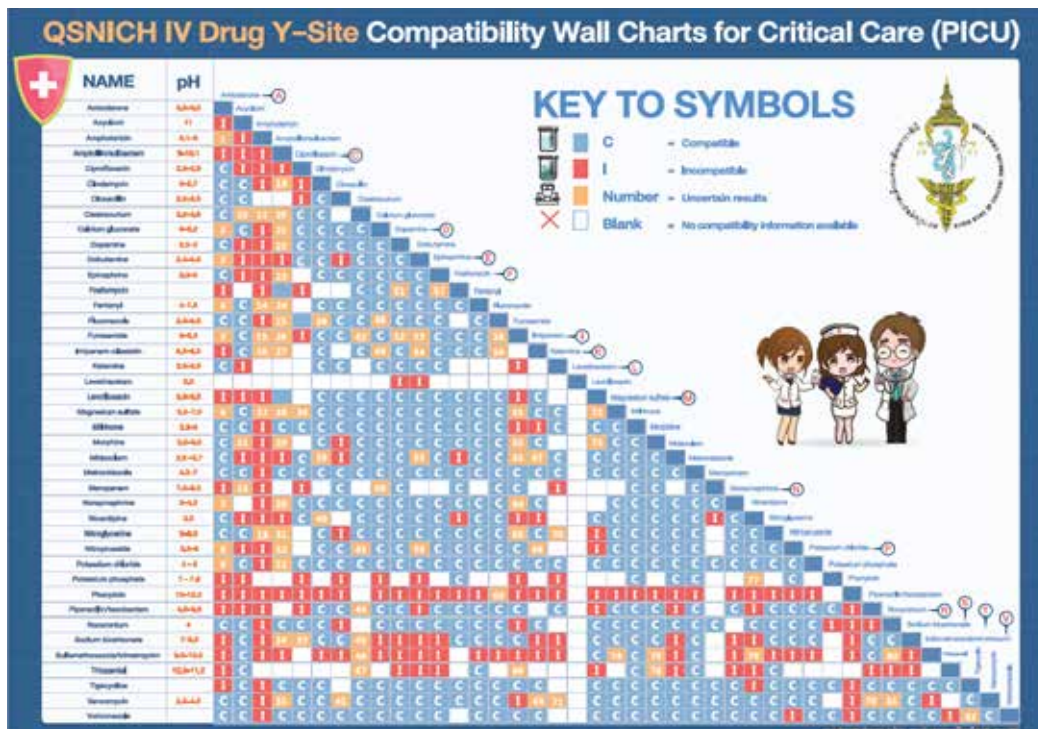
ภูมิหลัง: ผู้ป่วยเด็กวิกฤติภูมิคุ้มกันมีความจำเป็นต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำพร้อมกันหลายชนิด แต่ตำแหน่งการให้ยาทางหลอดเลือดดำก็มีจำนวนจำกัด ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องให้ยาฉีด 2 - 4 ชนิดผ่านทางสายน้ำเกลือเส้นเดียวกันโดยผ่านทาง y-site connector แต่ข้อมูลในตารางความเข้ากันได้ของยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำทางสายน้ำเกลือเส้นเดียวกัน ไม่มีข้อมูลในการศึกษาผลการให้ยาร่วมกัน **วัตถุประสงค์:** ทดสอบความเข้ากันได้ทางกายภาพของยาฉีดจำนวน 24 คู่ ที่ใช้จริงบนหอผู้ป่วยเด็กวิกฤติ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาให้ยาร่วมกันอันจะเกิดประโยชน์ด้านการรักษากับคนไข้และเผยแพร่ข้อมูลดังกล่าวซึ่งจะเป็นประโยชน์กับหน่วยงานอื่น ๆ ด้วย **วิธีการ:** คัดเลือกคู่ยาที่ต้องการศึกษา 24 คู่ เปรียบเทียบความเข้มข้นสูงสุดผสมในกระบอกฉีดยาด้วยอัตราส่วน 1:1 ในกระบอกฉีดยา ความเข้ากันได้ของยาสังเกตโดยการส่องดูตะกอนด้วยตาเปล่าและส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงกำลังขยาย 40 เท่า ในการหาอนุภาคที่มี $\geq 7\mu\text{m}$ ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือชั่วโมงที่ 2 หรือชั่วโมงที่ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) ณ อุณหภูมิห้อง (25°C) และวัดค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายด้วยเครื่อง pH meter **ผล:** จากยาทั้งหมด 24 คู่ยา พบว่ามีคู่ยาที่เข้ากันทางกายภาพทั้งชั่วโมงที่ 0 ชั่วโมงที่ 1 และ ชั่วโมงที่ 4 จำนวน 20 คู่ยา คิดเป็นร้อยละ 83.3 เช่น คู่ยา fosfomycin (D5W) 20 mg/ml + fluconazole (undiluted) 2 mg/ml, คู่ยา NaHCO_3 (D5N/2) 12.5 mg/ml + K_2HPO_4 (D5N/2) 10 mg/ml และพบยาที่เข้ากันไม่ได้ทางกายภาพจำนวน 4 คู่ยา คิดเป็นร้อยละ 16.7 เช่น Meropenem (D5W) 50 mg/ml +

levofloxacin 5 mg/ml และ meropenem (D5W) 50 mg/ml + MgSO_4 (D5N/2) 60 mg/ml **สรุป:** การศึกษานี้ได้ข้อมูลความเข้ากันได้ของยาทางกายภาพประกอบการตัดสินใจในการให้ยาร่วมกันผ่าน y-site connector ของยา 24 คู่ ที่ใช้ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤติ

คำสำคัญ: ความเข้ากันได้ทางกายภาพของยาฉีด, ข้อต่อรูปตัววาย, ผู้ป่วยเด็กวิกฤติ

บทนำ

ผู้ป่วยเด็กวิกฤติภูมิคุ้มกันมีความจำเป็นต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำพร้อมกันหลายชนิด แต่ตำแหน่งการให้ยาทางหลอดเลือดดำก็มีจำนวนจำกัด ดังนั้น จึงมีความจำเป็นต้องให้ยาฉีด 2 - 4 ชนิดผ่านทางสายน้ำเกลือเส้นเดียวกันโดยผ่านทาง y-site connector หลักการบริหารยาทางหลอดเลือดดำหลายชนิดพร้อมกันนั้นก่อนให้ยาทุกครั้งต้องมีการตรวจสอบความเข้ากันได้ของยาแต่ละรายการเนื่องจากพบว่า ยาหลายชนิดเมื่อผสมรวมกันใน y-site connector แม้เพียงระยะเวลาสั้น ๆ ก็อาจเข้ากันไม่ได้และเกิดเป็นตะกอนขึ้นทันที ที่ผ่านมามีปัญหาเรื่องการให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำหลายชนิดร่วมกันผ่านทาง y-site connector ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤติ PICU ประมาณร้อยละ 16¹ ของปัญหาทางยาทั้งหมดที่พบและในทุกครั้งจำเป็นต้องมีการตรวจสอบข้อมูลความเข้ากันได้ของยาเพื่อป้องกันปัญหาการตกตะกอนของยาขณะบริหารยาซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตหากตะกอนอุดตันเส้นเลือดในอวัยวะสำคัญ²⁻³ ด้วยเหตุดังกล่าวมาข้างต้นจึงเป็นที่มาของการพัฒนา QSNICH IV Drug Y-site Compatibility Wall Charts for Critical Care¹



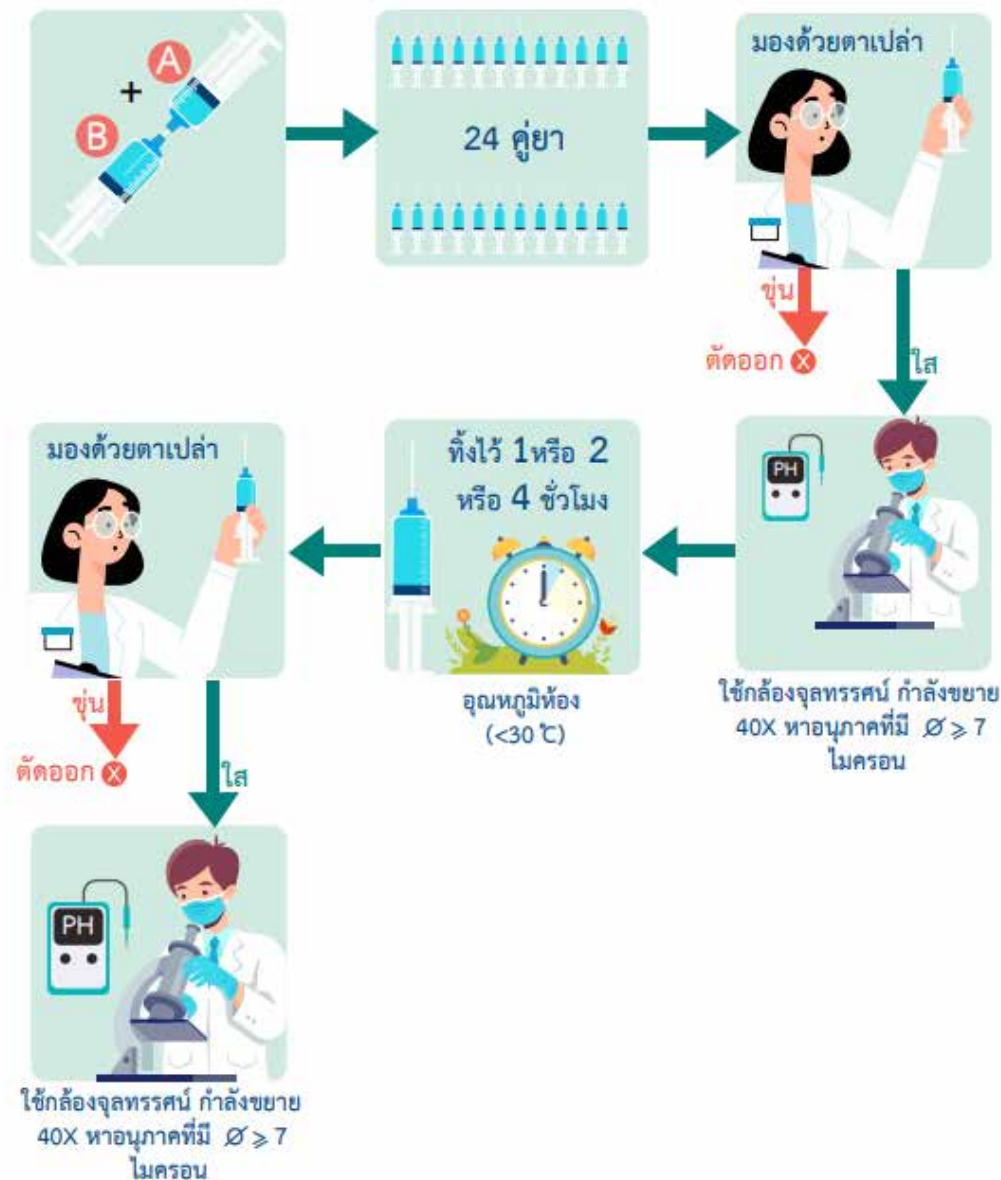
รูปที่ 1 แผนผังความเข้ากันได้ของยาฉีดเมื่อบริหารยาผ่าน y-site สำหรับการดูแลผู้ป่วยเด็กวิกฤติ ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ผลลัพธ์ที่แสดงในตารางมีทั้ง compatibility คือ ยาฉีด 2 ชนิดสามารถให้ร่วมกันผ่านทาง y-site connector ได้โดยไม่ตกตะกอน, incompatibility คือ ยาฉีด 2 ชนิดไม่สามารถให้ร่วมกันผ่านทาง Y-site connector เพราะตกตะกอน, Number คือ ยาสามารถให้ร่วมกันผ่านทาง Y-site connector ได้บางความเข้มข้นและในบางสารละลายเท่านั้น⁴ เช่น acyclovir เจือจางด้วย D5W ความเข้มข้น 7 mg/mL เมื่อให้ร่วมกันผ่านทาง y-site connector กับ morphine แบบไม่เจือจางจะตกตะกอนทันที ในขณะที่ acyclovir เจือจางด้วย D5W ความเข้มข้น 5 mg/mL เมื่อให้ร่วมกันผ่านทาง Y-site connector กับ morphine ที่เจือจางด้วย D5W ที่ความเข้มข้น 0.08 mg/mL สามารถให้ร่วมกันผ่านทาง y-site connector ได้ โดยไม่ตกตะกอนในส่วนช่องที่เว้นว่างไว้ (blank) คือ ยา 2 ตัวนั้นยังไม่มีข้อมูลในการศึกษาผลการให้ยาร่วมกัน จึงเป็นที่มาของการวิจัยในครั้งนี้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) ประชากร คือ จำนวนคู่ยาที่ยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่แน่ชัดที่สามารถเข้ากันได้จำนวน 24 คู่ โดยกำหนดที่ความเข้มข้นสูงสุดของยาแต่ละรายการผสมในกระบอกฉีดยาด้วยอัตราส่วน 1:1 โดยตัวกระบอกฉีดยาเป็นพลาสติกชนิด polypropylene ที่ไม่มีปฏิกิริยากับสารเคมีรวมถึงยา **ตัวชี้วัดหลัก** คือ ความเข้ากันได้ของยาสังเกตโดยการส่องดูตะกอนด้วยตาเปล่าผ่านฉากสีขาว-ดำ และส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงรุ่น CX-31/Olympus เลนส์วัตถุกำลังขยายสูง (high-power objective lens) = 40x ซึ่งใช้ในการส่องดูอนุภาคที่มี ≥ 7 ไมครอน ได้แก่ เซลล์เม็ดเลือดแดง⁵ ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือชั่วโมงที่ 2 หรือชั่วโมงที่ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) ที่อุณหภูมิห้อง (25 °C) การตรวจหาขนาดอนุภาคในยาฉีดใน USP และ Europe⁶⁻⁷ ได้กำหนดมาตรฐานตามปริมาตรของยาฉีด ดังนี้ 1. กรณี small volume (ปริมาตร ≤ 100 ml) ; กำหนดให้มีอนุภาคขนาด ≥ 10 μm ไม่เกิน 6000 อนุภาค/container และอนุภาคขนาด ≥ 25 μm ไม่เกิน

600 อนุภาค/container 2. กรณี large volume (ปริมาตร > 100 ml); กำหนดให้มีอนุภาคขนาด ≥ 10 μm ไม่เกิน 25 อนุภาค/ml และอนุภาคขนาด ≥ 25 μm ไม่เกิน 3 อนุภาค/ml แต่มีงานวิจัยของ Perez M และคณะ⁸ กล่าวว่า ขนาดอนุภาค ≥ 10 ไมครอนจะเกิดอันตรายต่ออวัยวะสำคัญในร่างกายของทารกแรกเกิดและผู้ป่วยเด็กได้ และงานวิจัยของ Puntis JW และคณะ⁹ กล่าวว่า เส้นเลือดฝอยที่ปอด (pulmonary capillaries) จะมี $\geq 8-12$ μm หากมีอนุภาคที่มี $\geq 8-12$ μm อาจทำให้อนุภาคนั้นอุดตันในเส้นเลือดฝอยที่ปอดได้ สำหรับกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้ในสถาบันสุขภาพเด็กฯ สามารถวัดได้ความละเอียดที่ตัวเลข 7 μm ทางคณะผู้วิจัยจึงเลือกใช้ที่ตัวเลข 7 μm เป็นนิยามในการศึกษาครั้งนี้ **ตัวชี้วัดรอง** คือ ค่าความเป็นกรด-ด่าง ของ 24 คู่ยา ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) ที่อุณหภูมิห้อง (25°C) ด้วยเครื่อง pH meter รุ่น FiveEasy PlusTM ทำการเตรียมสารละลายที่ต้องการทดสอบ 24 คู่ยา โดยแต่ละคู่ยาจะผสมในปริมาตร 10 μL ทั้งหมด 3 ตัวอย่าง (3 ซ้ำ) เหตุผลที่ทำ 3 ซ้ำ เพราะต้องการลดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลที่เกิดจากขั้นตอนการส่องอนุภาค โดยการส่องตะกอนอนุภาค ทางคณะผู้วิจัยได้ให้นักเทคนิคการแพทย์ ณ ห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาของสถาบันฯ เป็นผู้ส่องดูตะกอนและรายงานขนาดของตะกอนว่า < 7 μm หรือ ≥ 7 μm ดังแสดงในรูปที่ 2 การแปลผล C (compatibility) หมายถึง คู่ยาที่มีความเข้ากันได้ทั้ง 3 ตัวอย่าง เมื่อมองผ่านด้วยตาเปล่าจะต้องพบสารละลายใส ไม่ขุ่น เมื่อส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์จะต้องไม่พบอนุภาคตะกอนหรือหากพบอนุภาคตะกอนจะต้องมี < 7 μm ในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) สำหรับการแปลผล I (Incompatibility) หมายถึง คู่ยาไม่เข้ากันได้เมื่อมองด้วยตาเปล่าจะมีสีขุ่น มีตะกอน มีฟอง หรือเกิดแก๊สหรือหากมองด้วยตาเปล่าแล้วคู่ยามีสีใส ไม่ขุ่น เมื่อนำมาส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์จะพบตะกอนที่มีขนาดอนุภาค ≥ 7 μm หากมีเพียง 1 ตัวอย่างจากทั้งหมด 3 ตัวอย่างในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) ก็จะถือว่าคู่ยานั้นไม่เข้ากัน



รูปที่ 2 แสดงวิธีดำเนินการวิจัย Settings Designed by Freepik (www.freepik.com)

ผล

ตัวชี้วัดหลัก คือ ความเข้ากันได้ทางกายภาพของ 24 ค่อยา จากการศึกษพบว่าทั้ง 24 ค่อยา ในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) จำนวน 72 ตัวอย่าง, ในชั่วโมงที่ 1 จำนวน 60 ตัวอย่าง, ในชั่วโมงที่ 2 จำนวน 12 ตัวอย่าง และในชั่วโมงที่ 4 จำนวน 6 ตัวอย่าง รวมทั้งหมด 150 ตัวอย่าง เมื่อส่องดูตะกอนด้วยตาเปล่าฉลากสีดำ-ขาว พบว่าใสทั้งหมด 150 ตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อนำทั้ง 24 ค่อยาส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์ฯ ในการหาตะกอน $\geq 7 \mu\text{m}$ ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) พบ 3 ค่อยา ได้แก่ (1) ค่อยา meropenem (D5W) 50 mg/ml ร่วมกับ MgSO_4 (D5N/2) 60 mg/ml (2) ค่อยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml ร่วมกับ ketamine (NSS) 2 mg/ml และ (3) ค่อยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml ร่วมกับ NaHCO_3 (D5N/2)

12.5 mg/ml, พบตะกอน $\geq 7 \mu\text{m}$ ณ ชั่วโมงที่ 1 จำนวน 3 ค่อยา ได้แก่ (1) ค่อยา meropenem (D5W) 50 mg/ml ร่วมกับ levofloxacin (undiluted) 5 mg/ml (2) ค่อยา Levetiracetam (D5W) 15 mg/ml ร่วมกับ NaHCO_3 (D5N/2) 12.5 mg/ml (3) ค่อยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml ร่วมกับ ketamine (NSS) 2 mg/ml ดังแสดงในรูปที่ 3 และไม่พบตะกอน $\geq 7 \mu\text{m}$ ของค่อยาฉีดในชั่วโมงที่ 2 และชั่วโมงที่ 4 สำหรับ 20 ค่อยาที่เหลือ เมื่อส่องผ่านกล้องจุลทรรศน์ฯ พบ 2 ค่อยาที่ไม่พบตะกอนเลย ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 ได้แก่ (1) ค่อยา fosfomycin (D5W) 20 mg/ml ร่วมกับยา acyclovir (D5W) 10 mg/ml (2) ค่อยา fosfomycin (D5W) 20 mg/ml ร่วมกับ fluconazole (undiluted) 2 mg/ml ดังแสดงในรูปที่ 4

ตารางที่ 1 แสดงผลความเข้ากันได้ของคู่ยาที่ทำการศึกษาทั้ง 24 คู่ยาเมื่อมองผ่านด้วยตาเปล่าจากสีดา-ขาว ในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และในชั่วโมงที่ 1, 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละชนิด)

คู่ยา						ผลการทดลอง					
ยา	สารละลายยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ยา	สารละลายยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ทันที			ชั่วโมงที่ 1 หรือ 2		
						1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
1	Meropenam	NSS	50	Ampicillin/sulbactam	NSS	45	✓	✓	✓	✓	✓
2	Piperacillin/tazobactam	NSS	90	Ampicillin/sulbactam	NSS	45	✓	✓	✓	✓	✓
3	Sulfamethoxazole/trimethoprim	D5W	1	Meropenam	D5W	50	✓	✓	✓	✓	✓
4	Sulfamethoxazole/trimethoprim	D5W	1	K ₂ HPO ₄	D5N/2	5	✓	✓	✓	✓	✓
5	Meropenam	D5W	50	NaHCO ₃	D5N/2	9	✓	✓	✓	✓	✓
6	Meropenam	D5W	50	Clindamycin	D5W	18	✓	✓	✓	✓	✓
7	Meropenam	D5W	50	MgSO ₄	D5N/2	60	✓	✓	✓	✓	✓
8	Meropenam	D5W	50	Levofloxacin	undiluted	5	✓	✓	✓	✓	✓
9	Meropenam	D5W	50	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	✓	✓	✓	✓	✓
10	MgSO ₄	D5N/2	60	K ₂ HPO ₄	D5N/2	5	✓	✓	✓	✓	✓
11	MgSO ₄	D5N/2	60	K ₂ HPO ₄	D5N/2	3.6	✓	✓	✓	✓	✓
12	Levetiracetam	D5W	15	Acyclovir	D5W	10	✓	✓	✓	✓	✓
13	Levetiracetam	D5W	15	Vancomycin	D5W	10	✓	✓	✓	✓	✓
14	Levetiracetam	D5W	15	Meropenam	D5W	50	✓	✓	✓	✓	✓
15	Levetiracetam	D5W	15	Ketamine	NSS	2	✓	✓	✓	✓	✓
16	Levetiracetam	D5W	15	NaHCO ₃	D5N/2	12.5	✓	✓	✓	✓	✓
17	Vancomycin	D5W	10	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	✓	✓	✓	✓	✓
18	Imipenem	D5W	7	Ciprofloxacin	undiluted	2	✓	✓	✓	✓	✓
19	Imipenem	D5W	7	Cloxacillin	D5W	20	✓	✓	✓	✓	✓
20	Fosfomycin	D5W	20	Cloxacillin	D5W	20	✓	✓	✓	✓	✓
21	Fosfomycin	D5W	20	Fluconazole	undiluted	2	✓	✓	✓	✓	✓
22	Fosfomycin	D5W	20	Acyclovir	D5W	10	✓	✓	✓	✓	✓
23	Cefazolin (100 mg/ml) + Heparin (5000 u/ml) + Fluconazole (2mg/ml)		Amiparen	-	25 ml	ทันที			ชั่วโมงที่ 2		
						1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
						✓	✓	✓	✓	✓	✓
						ชั่วโมงที่ 4					
24	NaHCO ₃	D5N/2	12.5	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd
							✓	✓	✓	✓	✓
							ชั่วโมงที่ 4				
							1 st	2 nd	3 rd		
24	NaHCO ₃	D5N/2	12.5	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	✓	✓	✓	✓	✓
							ชั่วโมงที่ 4				
							1 st	2 nd	3 rd		
							✓	✓	✓		

Levetiracetam 500 mg/5ml (D5W)		15 mg/ml		
Ketamine 50 mg/ml (NSS)		2 mg/ml		
Time (h)	Result			
0	Number	1 st	2 nd	3 rd
	pH			
	result	☒	☒	☒  6 Particles in 10µL ☒ ≥ 7 microns
1	Number	1 st	2 nd	3 rd
	pH			
	result	☒  7 Particles in 10µL ☒ ≥ 7 microns	☒  6 Particles in 10µL ☒ ≥ 7 microns	☒  1 Particles in 10µL ☒ ≥ 7 microns

รูปที่ 3 ตัวอย่างแสดงความเข้ากันไม่ได้ของยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml และ ketamine (NSS) 2 mg/ml เมื่อผสมในกระบอกฉีดยาอัตราส่วน 1:1

Fosfomycin 2000 mg (D5W)		20 mg/ml		
Acyclovir 250 mg (D5W)		10 mg/ml		
Time (h)	Result			
0	Number	1 st	2 nd	3 rd
	pH	9.70	9.78	9.8
	result	☑	☑	☑
1	Number	1 st	2 nd	3 rd
	pH	9.82	9.75	9.78
	result	☑	☑	☑

รูปที่ 4 แสดงความเข้ากันได้ของยา fosfomycin (D5W) 20 mg/ml และ acyclovir (D5W) 10 mg/ml เมื่อผสมในกระบอกฉีดยาอัตราส่วน 1:1

นอกจากนี้ พบ 6 คู่ยา ที่ไม่พบตะกอน ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) แต่พบตะกอนที่มีขนาดอนุภาค $\varnothing < 7$ ไมครอน ในชั่วโมงที่ 1, 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละชนิด) เช่น คู่ยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml ร่วมกับ acyclovir (D5W) 10 mg/ml, พบ 12 คู่ยา ที่มีตะกอนขนาดอนุภาค $\varnothing < 7$ ไมครอน ณ ชั่วโมงที่ 0

(ทันที) และชั่วโมงที่ 1, 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละชนิด) เช่น คู่ยา meropenem (D5W) 50 mg/ml ร่วมกับ clindamycin (D5W) 18 mg/ml โดยสรุปผลการศึกษาความเข้ากันได้ของคู่ยาเมื่อผสมในกระบอกฉีดยาอัตราส่วน 1:1 ทั้ง 24 คู่ยาได้ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลความเข้ากันได้ของคู่ยาที่ทำการศึกษาทั้ง 24 คู่ยาเมื่อมองผ่านด้วยกล้องจุลทรรศน์ในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และในชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละชนิด)

ลำดับ	คู่ยา				ผลการทดลอง			C/I
	ยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ไม่พบตะกอน = N พบตะกอน = Y	อนุภาคที่เจอตะกอน < 7 μ m	$\geq 7 \mu$ m	
1	Meropenem 500 mg (NSS)	50	Ampicillin 500/sulbactam 250 (NSS)	45	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
2	Piperacillin 4000mg/ Tazobactam 500 mg (NSS)	90	Ampicillin 500/sulbactam 250 (NSS)	45	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
3	Sulfamethoxazole/ Trimetoprim; 400/80 (D5W)	1	Meropenem 500 mg (D5W)	50	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
4	Sulfamethoxazole/ Trimetoprim; 400/80 (D5W)	1	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	5	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
5	Meropenem 500 mg (D5W)	50	NaHCO ₃ 75 mg/ml (D5N/2)	9	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
6	Meropenem 500 mg (D5W)	50	Clindamycin 150mg/ml (D5W)	18	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
7	Meropenem 500 mg (D5W)	50	MgSO ₄ 500 mg/ml (D5N/2)	60	Y (0, 2)	✓ (ชั่วโมงที่ 2)	✓ (ชั่วโมงที่ 0)	I
8	Meropenem 500 mg (D5W)	50	Levofloxacin (undiluted)	5	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0)	✓ (ชั่วโมงที่ 1)	I
9	Meropenem 500 mg (D5W)	50	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	10	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
10	MgSO ₄ 500 mg/ml (D5N/2)	60	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	5	Y (0, 2)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,2)	-	C
11	MgSO ₄ 500 mg/ml (D5N/2)	60	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	3.6	Y (0, 2)	✓ (ชั่วโมงที่ 2)	-	C
12	Levetiracetam 100mg/ml	15	Acyclovir 250 mg(D5W)	10	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 1)	-	C
13	Levetiracetam 100mg/ml	15	Vancomycin 500 mg (D5W)	10	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 1)	-	C
14	Levetiracetam 100mg/ml	15	Meropenem 500 mg (D5W)	50	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
15	Levetiracetam 100mg/ml	15	Ketamine 50mg/ml (NSS)	2	Y (0, 1)	-	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	I
16	Levetiracetam 100mg/ml	15	NaHCO ₃ 75 mg/ml (D5N/2)	12.5	Y (0, 1)	-	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	I
17	Vancomycin 500 mg (D5W)	10	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	10	Y (0, 2)	✓ (ชั่วโมงที่ 2)	-	C
18	Imipenem 500 mg (D5W)	7	Ciprofloxacin(Undiluted)	2	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
19	Imipenem 500 mg (D5W)	7	Cloxacillin 1 g (D5W)	20	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
20	Fosfomycin 2 g (D5W)	20	Cloxacillin 1 g (D5W)	20	Y (0, 1)	✓ (ชั่วโมงที่ 0,1)	-	C
21	Fosfomycin 2 g (D5W)	20	Fluconazole (Undiluted)	2	N (0, 1)	-	-	C
22	Fosfomycin 2 g (D5W)	20	Acyclovir 250 mg(D5W)	10	N (0, 1)	-	-	C
23	Cefazolin (100 mg/ml;1.5 ml)+Heparin (5000 u/ml;0.8 ml)+Fluconazole (2mg/ml;5ml)		10 % Amiparen	25 ml	Y (0, 2, 4)	✓ (ชั่วโมงที่ 4)	-	C
24	NaHCO ₃ (D5N/2)	12.5	K ₂ HPO ₄ 87 mg/ml(D5N/2)	10	Y (0, 2, 4)	✓ (ชั่วโมงที่ 4)	-	C

ตัวชี้วัดรอง คือ ค่าความเป็นกรด-ด่างของ 24 คู่ยา ณ ชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว) ที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียส วัดด้วยเครื่อง pH meter พบว่า

20 คู่ยาชนิดที่เข้ากันได้ตามนियามการศึกษาค้างนี้มีค่า pH ที่คงที่ และ 4 คู่ยาชนิดที่เข้ากันไม่ได้ตามนियามการศึกษาค้างนี้มีค่า pH ที่คงที่เช่นกัน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดง pH ของ 24 คูยาในชั่วโมงที่ 0 (ทันที) และในชั่วโมงที่ 1, 2 หรือ 4 (ตามการบริหารยาแต่ละตัว)

คู่ยา							ผลการทดลอง								
ยา		สารละลายยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ยา	สารละลายยา	ความเข้มข้น (mg/ml)	ทันที				ชั่วโมงที่ 1 หรือ 2				pH Changes (pH Units)
							1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	
1	Meropenam	NSS	50	Ampicillin/sulbactam	NSS	45	8.08	8.10	8.10	8.09	8.11	8.10	8.09	8.10	0.01
2	Piperacillin /azobactam	NSS	90	Ampicillin/sulbactam	NSS	45	8.09	8.11	8.12	8.11	8.10	8.11	8.12	8.11	0.00
3	Sulfamethoxazole/ trimetoprim	D5W	1	Meropenam	D5W	50	8.06	8.10	8.07	8.08	8.24	8.20	8.23	8.22	0.15
4	Sulfamethoxazole/ trimetoprim	D5W	1	K ₂ HPO ₄	D5N/2	5	9.06	9.02	9.04	9.04	8.93	8.92	8.93	8.93	-0.11
5	Meropenam	D5W	50	NaHCO ₃	D5N/2	9	7.96	8.01	7.94	7.97	8.02	7.95	7.98	7.98	0.01
6	Meropenam	D5W	50	Clindamycin	D5W	18	7.50	7.61	7.60	7.57	7.80	7.61	7.70	7.70	0.13
7	Meropenam	D5W	50	MgSO ₄	D5N/2	60	7.96	7.94	7.97	7.96	7.96	7.98	7.95	7.96	0.01
8	Meropenam	D5W	50	Levofloxacin	undiluted	5	7.65	7.58	7.77	7.67	7.65	7.71	7.80	7.72	0.05
9	Meropenam	D5W	50	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	8.00	8.04	8.10	8.05	7.99	8.01	8.04	8.01	-0.03
10	MgSO ₄	D5N/2	60	K ₂ HPO ₄	D5N/2	5	7.35	7.55	7.50	7.47	7.50	7.51	7.51	7.51	0.04
11	MgSO ₄	D5N/2	60	K ₂ HPO ₄	D5N/2	3.6	7.35	7.55	7.50	7.47	7.50	7.51	7.51	7.51	0.04
12	Levetiracetam	D5W	15	Acyclovir	D5W	10	10.20	10.30	10.21	10.24	10.29	10.27	10.30	10.29	0.05
13	Levetiracetam	D5W	15	Vancomycin	D5W	10	4.48	4.43	4.50	4.47	4.60	4.56	4.63	4.60	0.13
14	Levetiracetam	D5W	15	Meropenam	D5W	50	7.92	7.96	7.92	7.93	7.90	7.92	7.89	7.90	-0.03
15	Levetiracetam	D5W	15	Ketamine	NSS	2	5.00	5.30	5.20	5.17	5.20	4.90	4.90	5.00	-0.17
16	Levetiracetam	D5W	15	NaHCO ₃	D5N/2	12.5	7.40	7.20	7.00	7.20	7.30	7.00	7.20	7.17	-0.03
17	Vancomycin	D5W	10	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	7.70	7.85	7.82	7.79	7.70	7.80	7.79	7.76	-0.03
18	Imipenem	D5W	7	Ciprofloxacin	undiluted	2	5.82	5.74	5.80	5.79	5.75	5.88	5.74	5.79	0.00
19	Imipenem	D5W	7	Cloxacillin	D5W	20	7.12	7.20	7.00	7.11	6.97	7.15	7.20	7.11	0.00
20	Fosfomycin	D5W	20	Cloxacillin	D5W	20	7.61	7.65	7.60	7.62	7.55	7.63	7.60	7.59	-0.03
21	Fosfomycin	D5W	20	Fluconazole	undiluted	2	7.15	7.11	7.00	7.09	7.05	7.11	7.15	7.10	0.02
22	Fosfomycin	D5W	20	Acyclovir	D5W	10	9.70	9.78	9.80	9.76	9.82	9.75	9.78	9.78	0.02
23	Cefazolin (100 mg/ml) + Heparin (5000 u/ml) + Fluconazole (2mg/ml)			Amiparen		25 ml	ทันที				ชั่วโมงที่ 2				0.05
							1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	
							8.45	8.4	8.38	8.41	8.45	8.4	8.38	8.41	
							ชั่วโมงที่ 4								
24	NaHCO3	D5N/2	12.5	K ₂ HPO ₄	D5N/2	10	ทันที				ชั่วโมงที่ 2				-0.06
							1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	
							8.35	8.32	8.25	8.31	8.35	8.4	8.3	8.35	
							ชั่วโมงที่ 4								
							1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	1 st	2 nd	3 rd	เฉลี่ย	
8.28		8.31		8.29		8.29									

วิจารณ์

จากการศึกษาทั้ง 24 คูยา มี 4 คูยาที่พบตะกอนที่มี $\geq 7 \mu\text{m}$ ได้แก่ (1) คูยา meropenem (D5W) 50 mg/ml กับ MgSO₄ (D5N/2) 60mg/ml กลไกการเกิดไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์¹¹ แต่มีงานวิจัยความเข้ากันได้ทางกายภาพของ Lessard JJ และคณะ¹⁰ ของยา meropenem 50 mg/ml (SWI) ผสมกับ MgSO₄ (undiluted) 500 mg/ml ในอัตราส่วน 1:1 จำนวน 2 ตัวอย่าง โดยตัวอย่างที่ 1 ดูด้วยตาเปล่าผ่านฉากหลังขาวดำหลังผสมทันที, ชั่วโมงที่ 1 และชั่วโมงที่ 4 หากผ่านด้วยตาเปล่าว่าใส ไม่มีตะกอน ในชั่วโมงที่ 4 ตัวอย่างที่ 2 จะถูกนำเข้าเครื่องนับอนุภาค (particle count test) โดยใช้เครื่อง LS-20 liquid particle counter นิยามความเข้ากันได้ของการศึกษานี้ คือ (1) หากพบอนุภาคขนาด $\geq 10 \mu\text{m}$ จะต้องไม่เกิน 6000 อนุภาคในสารละลายที่ $\leq 100 \text{ ml}$ (2) หากพบอนุภาคขนาด $\geq 25 \mu\text{m}$ ต้องไม่เกิน 600 อนุภาคใน

สารละลายที่ $\leq 100 \text{ ml}$ ผลการศึกษาพบคูยา meropenem 50 mg/ml ผสมกับ MgSO₄ (undiluted) 500 mg/ml ในอัตราส่วน 1:1 มีความเข้ากันได้เมื่อถูกวัดด้วยเครื่อง particle count test ซึ่งขัดแย้งกับงานวิจัยของเราครั้งนี้ เพราะนิยามศัพท์งานวิจัยนี้คือ หากตะกอนมี $\geq 7 \mu\text{m}$ ไม่นับครอน แม้มีเพียง 1 ตัวอย่างจากทั้งหมด 3 ตัวอย่างก็ถือว่าเข้ากันได้ จากข้อมูลที่ขัดแย้งดังกล่าวสามารถต่อยอดในการศึกษาครั้งต่อไปในเรื่องการใช้เครื่องมือที่วัดได้ทั้งขนาด ϕ และจำนวนอนุภาค (particle count test) (2) คูยา meropenem (D5W) 50 mg/ml กับ levofloxacin (undiluted) 5 mg/ml กลไกการเกิดความไม่เข้ากันไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ เมื่อสืบค้นข้อมูลคูยา meropenem and Levofloxacin จะแสดงผลการค้นหา “No results have been identified”¹² ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากในต่างประเทศมีรูปแบบเชือกโรคที่แตกต่างกันจากประเทศไทยและเชื้อดื้อยาอาจไม่มาก การใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันจึง

มีน้อยทำให้ข้อมูลของคูยานี้มีจำกัด (3) คูยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml กับ ketamine (NSS) 2 mg/ml ที่เมื่อสับสนทางหลักฐานเชิงประจักษ์ระหว่างคูยา levetiracetam และ ketamine จะแสดงข้อมูลที่ว่า “No results have been identified”¹³ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากยาที่มีการบริหารแบบหยอดเข้าหลอดเลือดดำระยะสั้นไม่เกิน 1 ชั่วโมง เช่น co-trimoxazole, levetiracetam, ciprofloxacin มีข้อมูลการศึกษาความเข้ากันได้กับยาอื่นค่อนข้างจำกัด (4) คูยา levetiracetam (D5W) 15 mg/ml กับ NaHCO₃ (D5N/2) 12.5 mg/ml กลไกการเกิดความไม่เข้ากันไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ เมื่อสับสนข้อมูลระหว่าง levetiracetam และ NaHCO₃ จะแสดงผลการค้นหา “No results have been identified”¹⁴ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากยาที่มีการบริหารแบบหยอดเข้าหลอดเลือดดำระยะสั้นไม่เกิน 1 ชั่วโมงเช่น co-trimoxazole, levetiracetam, ciprofloxacin มีข้อมูลการศึกษาความเข้ากันได้กับยาอื่นค่อนข้างจำกัด หลังเสร็จสิ้นงานวิจัยนี้ได้นำผลงานวิจัยนี้ไปใช้จริงกับผู้ป่วยเด็ก เช่น คูยา K₂HPO₄ 5 mg/ml ให้คู่กับ MgSO₄ 60 mg/ml ผ่านเครื่องควบคุมอัตราการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำ (Infusion pump) โดยคุณสมบัติเครื่องจะสามารถตรวจจับฟองอากาศหรือสิ่งอุดตันเครื่อง Infusion pump จะร้องเตือนอาจแสดงถึงการเกิดตะกอน¹⁶⁻¹⁷ ซึ่งจากกรณีดังกล่าว ไม่พบการร้องเตือนของเครื่อง Infusion pump และเมื่อติดตามระดับ K และ Mg ในเลือดของผู้ป่วยเด็กพบว่ามีระดับที่เป็นปกติ และได้นำผลความเข้ากันได้และไม่ได้ของ 24 คูยาเติมลงในช่องว่าง QSNICH IV Drug Y-Site Compatibility Wall Charts for Critical Care ดังแสดง

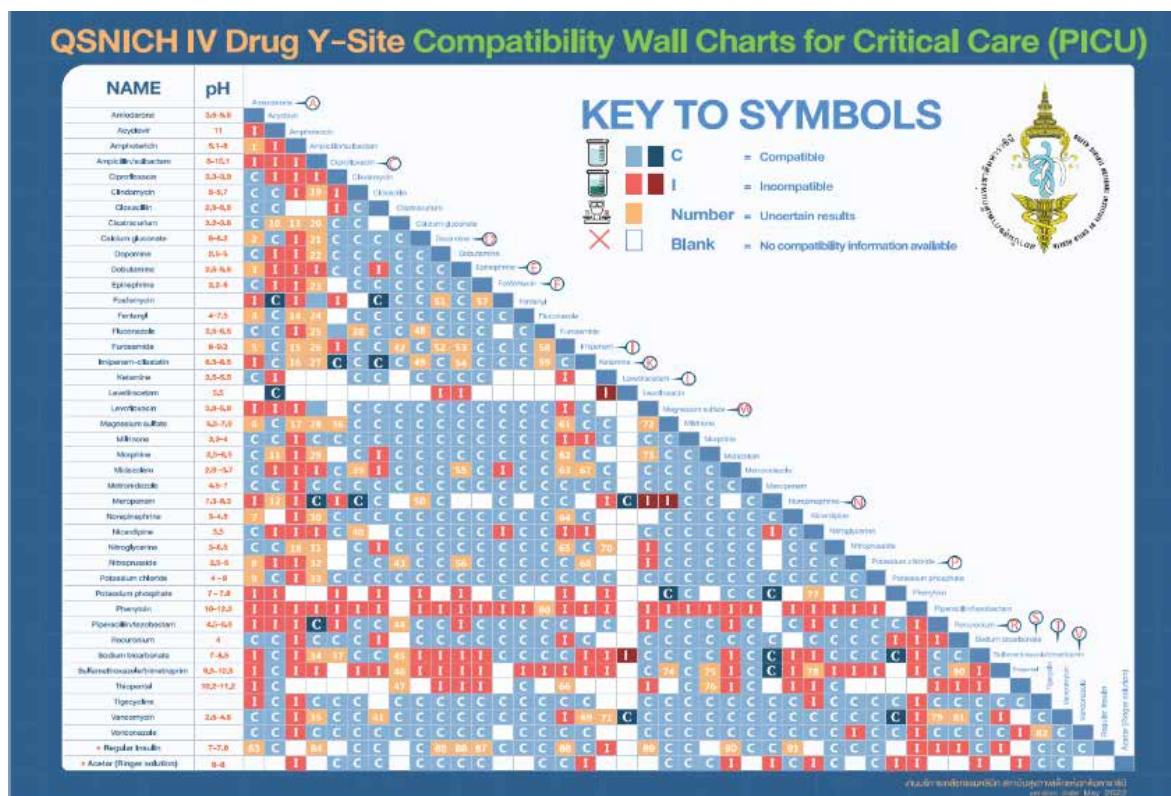
ในรูปที่ 5 สำหรับ 4 คูยาที่เข้ากันไม่ได้ในงานวิจัยนี้ ทำให้ทีมแพทย์ที่รักษาสามารถตัดสินใจได้ง่ายว่าไม่ควรให้รวมกันหรือหากจำเป็นต้องให้รวมกันควรผ่านตัวกรอง (In line filter)¹⁵ ที่มีขนาดอย่างน้อย 1.2 µm หรือหากเป็นไปได้ควรผ่านตัวกรองที่มีขนาด 0.22 µm

สรุป

มีคูยาที่เข้ากันได้ทางกายภาพจำนวน 20 คูยา คิดเป็นร้อยละ 83.3 และมีคูยาที่เข้ากันไม่ได้ทางกายภาพจำนวน 4 คูยา โดยพบตะกอนมี $\phi \geq 7 \mu\text{m}$ ในชั่วโมงที่ 0 และชั่วโมงที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 16.7

ข้อเสนอแนะ

การพบคูยาที่มีอนุภาค $\phi < 7 \mu\text{m}$ ซึ่งในนิยามการวิจัยครั้งนี้ คือ ความเข้ากันได้ แต่ในการนำไปใช้กับผู้ป่วยจะต้องมีการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เช่น การเกิด phlebitis ดังนั้น ควรมีการศึกษาต่อในคูยาที่มีอนุภาค $\phi < 7 \mu\text{m}$ และควรศึกษาต่อในเด็กที่มีภาวะจากระบบภูมิคุ้มกันที่สูงผิดปกติซึ่งเกิดกับเด็กที่เพิ่งหายจากการติดเชื้อโควิด-19 (multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C) เด็กกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับยา IVIG, methylprednisolone, กลุ่มยา Inotrope และผลิตภัณฑ์เลือดในการรักษา ซึ่งยาเหล่านี้ยังไม่มีข้อมูลศึกษาถึงความเข้ากันได้โดยใช้เครื่องวัดความขุ่นที่สามารถวัดเป็นขนาดอนุภาคและบอกจำนวนอนุภาคได้ เช่น เครื่องวิเคราะห์ turbidimeter, particle size distribution analyzer, Zetasizer Nano (Zeta) และ UV-Visible Spectroscopy



รูปที่ 5 แสดงแผนผังความเข้ากันได้ของยาฉีดเมื่อบริหารยาผ่าน y-site connector ที่มีการเติมข้อมูลความเข้ากันได้และไม่ได้ของทั้ง 24 คูยา

งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
ในมนุษย์สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี เลขที่: REC.024/2564
วันที่อนุมัติ 5 กุมภาพันธ์ 2564

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมูลนิธิสมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอ กรมพระยาชัยนาทนเรนทร ประจำปี พ.ศ.2564 ขอขอบพระคุณกลุ่มงานเภสัชกรรมและงานโลหิตวิทยา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในการอำนวยความสะดวกอุปกรณ์ในการทำวิจัยและช่วยเหลือในเรื่องการส่งกล้องจุลทรรศน์

เอกสารอ้างอิง

1. Porka K, Arayachai A. QSNICH IV drug Y-site compatibility wall charts for pediatric critical care at Queen Sirikit National Institute of Child Health. j dept med ser 2022;47(1):140-4.
2. 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(4):353-9.
3. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. Eur J Clin Pharmacol 2004;59(11): 815-7.
4. Trissel LA. Handbook of Injectable drugs. 16th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
5. De Gruchy GC: Clinical Hematology in medical practice. 2nd ed. Philadelphia: F.A Davis Co.; 1964. p.63.
6. Particulate matter in injections.usp <chapter788>. [Internet] 2022. [cited 2022 Apr 18]. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisionGeneralChapter788.pdf.
7. Particulate contamination: sub-visible particles. Ph.Eur <chapter 2.9.19>. [Internet] 2022. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <http://www.uspbpep.com/ep60/2.9.19.%20particulate%20contamination-%20sub-visible%20particles%2020919e.pdf>.
8. Perez M, Décaudin B, Abou Chahla W, Nelken B, Storme L, Masse M, et al. Effectiveness of in-line filters to completely remove particulate contamination during a pediatric multidrug infusion protocol. Sci Rep 2018;8(1):7714.
9. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? Arch Dis Child 1992;67(12):1475-7.
10. Lessard JJ, Caron E, Schérer H, Forest JM, Leclair G. Compatibility of Y-Site injection of Meropenem trihydrate with 101 other injectable drugs. Hosp Pharm 2020;55(5):332-7.
11. Meropenem - MgSO4. IV compatibility. IBM micromedex solutions. Truven health analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [Internet] 2022. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
12. Meropenem – Levofloxacin. IV compatibility. IBM micromedex solutions. Truven health analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [Internet] 2022. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
13. Levetiracetam – Ketamine. IV compatibility. IBM micromedex solutions. Truven health analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [Internet] 2022. [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
14. Levetiracetam – Sodium bicarbonate. IV compatibility. IBM micromedex solutions. Truven health analytics, Inc. Ann Arbor, MI. [Internet] 2022. [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
15. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Nutr Clin Pract 1996;11(2): 59-65.
16. Fonzo-Christe C, Bochaton N, Kiener A, Rimensberger PC, Bonnabry P. Incidence and causes of infusion alarms in a neonatal and pediatric intensive care unit: a prospective pilot study. J Pediatr Pharmacol Ther 2020;25(6):500-6.
17. Hee HI, Lim SL, Tan SS. Infusion technology: a cause for alarm. Paediatr Anaesth 2002;12(9):780-5.