

Kompatybilność dożylnych preparatów flukonazolu z innymi lekami

Compatibility of intravenous fluconazole preparations with other drugs

Gabriela Anglart¹, Agnieszka Gruszczyńska¹, Katarzyna Dettlaff²

¹ Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Flukonazol jest ważnym lekiem w leczeniu i profilaktyce zakażeń grzybiczych. Światowa Organizacja Zdrowia już ponad 20 lat temu umieściła go na Liście Leków Podstawowych. Poza postaciami doustnymi, w leczeniu szpitalnym flukonazol podawany jest pacjentom w postaci infuzji o stężeniu 2 mg/ml. W niniejszym opracowaniu scharakteryzowano dostępne na polskim rynku infuzje z flukonazolem, ich kompatybilność określoną przez producentów oraz doniesienia literaturowe o zgodności z innymi lekami oraz mieszaninami do żywienia pozajelitowego podczas symulowanego podania w jednej linii naczyniowej przez łącznik Y. Flukonazol jest zgodny z niektórymi antybiotykami, dwoma lekami przeciwgrzybiczymi z grupy echinokandyn, niektórymi lekami przeciwnowotworowymi, przeciwwymiotnymi i ośmioma lekami z innych grup terapeutycznych. Ponadto wykazano zgodność dożylnych roztworów flukonazolu z trzema komercyjnymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego. Leku nie można podawać w jednej linii naczyniowej z innymi lekami o nieustalonej zgodności, bo stanowi to zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. (*Farm Współ* 2022; 15: 137-145) doi: 10.53139/FW.20221516

Słowa kluczowe: flukonazol, podanie dożylne, kompatybilność, żywienie pozajelitowe

Summary

Fluconazole is a significant drug in the treatment and prevention of fungal infections. World Health Organization already included it on the Model List of Essential Medicines more than 20 years ago. Apart from oral administration, fluconazole can be administered as an infusion at 2 mg/ml concentration during hospital treatment. This study characterizes the compatibility of infusions with fluconazole available on the Polish market determined by the manufacturers and literature reports on compatibility with other drugs and parenteral nutrition admixtures during simulated administration in one vascular line through the Y-site. Fluconazole is compatible with some antibiotics, antifungal drugs, anticancer drugs, antiemetic drugs, and eight drugs from other therapeutic classes. Furthermore, the compatibility of intravenous fluconazole solutions with three commercial parenteral nutrition admixtures has been demonstrated. The drug cannot be administered in the same vascular line as other drugs of unknown compatibility because it endangers the life and health of the patient. (*Farm Współ* 2022; 15: 137-145) doi: 10.53139/FW.20221516

Keywords: fluconazole, intravenous administration, compatibility, parenteral nutrition

Wstęp

Interakcje w fazie farmaceutycznej, czyli oddziaływania leków przed podaniem pacjentowi, są ważnym zagadnieniem w przypadku leków dożylnych, ponieważ mogą prowadzić nie tylko do rozkładu substancji leczniczych i obniżenia ich skuteczności

terapeutycznej, ale także powodować powstawanie osadu, a infuzja zawierająca cząstki stałe stanowi zagrożenie zdrowia i życia pacjenta. Leki powinny być podawane przez osobne linie infuzyjne lub kolejno, po przemyciu linii infuzyjnej 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. W praktyce klinicznej,

zwłaszcza na oddziałach intensywnej terapii (OIT), gdy pacjent wymaga jednoczesnego stosowania kilku leków dożylnych, a jest niedostateczna liczba dostępów naczyniowych, stosuje się jednoczesne podawanie dwóch leków w jednej linii naczyniowej przez łącznik Y [1-4]. Takie połączenie można stosować tylko dla leków o udowodnionej zgodności. W przypadku gdy brakuje danych o zgodności dwóch leków, należy traktować je tak jakby były niezgodne i nie podawać w jednej linii naczyniowej.

Na podstawie danych pochodzących z dwóch australijskich szpitali obliczono, że 69,7% podanych infuzji było obarczonych błędem medycznym, a 25,5% zakwalifikowano jako poważne błędy. Błędy te dotyczyły użycia niewłaściwego rozpuszczalnika do rozpuszczenia leku, użycia nieodpowiedniej objętości rozpuszczalnika, zastosowania nieodpowiedniej szybkości podania oraz podawania leków niezgodnych (0,8%) [4]. Według danych pochodzących z OIT i oddziału hematologicznego szpitala we Francji błędy wynikające z połączenia niezgodnych fizycznie lub chemicznie leków stanowiły 16% [5]. Z analizy przeprowadzonej na oddziałach chirurgicznym i intensywnej opieki chirurgicznej w niemieckim szpitalu wynika, że błędy wynikające z podawania leków niezgodnych to aż 25%, a 1% błędów sklasyfikowano jako poważne [6]. Choć takie opracowania mówią tylko o wybranym oddziale czy szpitalu, a ich autorzy przyjmują różne klasyfikacje błędów i ich oceny, można założyć, że problem błędów medycznych wynikających z podłączenia niezgodnych leków dożylnych nie jest obcy wszystkim szpitalom, zwłaszcza na OIT.

Celem niniejszej pracy było zebranie informacji dotyczących zgodności leków dożylnych z azolowym lekiem przeciwgrzybiczym – flukonazolem.

Flukonazol w leczeniu szpitalnym

Flukonazol został opatentowany przez firmę Pfizer w roku 1981 i pod nazwą handlową Diflucan wprowadzony na rynek w roku 1990 [7]. W roku 1999 Światowa Organizacja Zdrowia umieściła go na Liście Leków Podstawowych [8]. Jest dostępny na całym świecie w formach doustnych: tabletkach lub kapsułkach zawierających od 50 mg do 400 mg substancji czynnej (w Polsce maksymalnie 200 mg), syropach o stężeniu 5 mg/ml lub formie pozajelitowej jako roztwór do infuzji o stężeniu 2 mg/ml [9]. Od ponad 30 lat obserwujemy problem narastającej oporności na flukonazol u różnych grzybów chorobotwórczych [10,11], lecz ani ten

fakt, ani pojawienie się w XXI w. nowej grupy leków przeciwgrzybiczych – echinokandyn, nie zmieniło ważnej pozycji flukonazolu w leczeniu grzybic układu [12]. Ma on szczególne znaczenie w leczeniu i profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów z obniżoną odpornością, zakażonych HIV, pacjentów onkologicznych i poddawanych transplantacji. Jest także podstawą terapii przeciwgrzybiczej na oddziałach pediatrycznych i neonatologicznych [13,14]. W roku 2004 zakończyła się ochrona patentowa flukonazolu i na rynek trafiły produkty generyczne z tą substancją czynną [15]. Obecnie na polskim rynku są zarejestrowane cztery preparaty z flukonazolem w postaci roztworu do infuzji (tabela I) [16-19].

Dożylne roztwory flukonazolu zawierają niewiele substancji pomocniczych: są nimi jedynie chlorek sodu i woda do wstrzykiwań. Producenci nie podają składu ilościowego substancji pomocniczych, z wyjątkiem stężenia jonów sodowych, z czego możemy wnioskować, że wszystkie dostępne na polskim rynku produkty to flukonazol (2 mg/ml) w roztworze chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Niektórzy producenci dodają wodorotlenek sodu i kwas solny dla uzyskania odpowiedniego pH, lecz wynikające z tego faktu ewentualne dodatkowe ilości jonów chlorkowych lub sodowych są bardzo niewielkie. Wartość pH infuzji z flukonazolem mieści się w granicach 4,0-8,0 lub 4,8-8,0 jednostki; niektórzy producenci nie zamieszczają tych danych w karcie charakterystyki produktu leczniczego (Tabela I).

Kompatybilność flukonazolu z innymi lekami dożylnymi

Producenci dożylnych leków w Charakterystykach Produktu Leczniczego (dostępnych na portalu Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) umieszczają informacje o płynach, z którymi preparat ten może być łączony. W przypadku preparatów flukonazolu są to popularne roztwory elektrolitów i glukozy. Dwoch producentów potwierdziło zgodność produktu z roztworem aminokwasów (tabela I) [16-19].

W dostępnej literaturze można znaleźć pewne informacje o kompatybilności flukonazolu z innymi lekami dożylnymi. Jest on jednym z leków, z którymi testowano zgodność antybiotyków [20-27], leków przeciwgrzybiczych z grupy echinokandyn [28,29] (tabela II), a także leków przeciwnowotworowych [30-34], przeciwwymiotnych [35,36] i innych [37-44] (tabela III). We wszystkich przypadkach obserwowano

Tabela I. Charakterystyka dożylnych roztworów flukonazolu dostępnych na polskim rynku [16-19]

Table I. Characteristics of intravenous fluconazole solutions available on the Polish market [16-19]

Parametr		Dożylnie preparaty dostępne na polskim rynku				
		Diflucan	Fluconazole B. Braun 2 mg/ml	Fluconazole Kabi	Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml	
Producent		Pfizer	B. Braun	Fresenius Kabi Polska	Baxter Holding B.V.	
pH [j.m.]		b.d.	4,8 – 8,0	4,0-8,0	b.d.	
Osmolarność [mOsmol/kg]		b.d.	b.d.	308	b.d.	
Substancje pomocnicze		sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek	sodu chlorek, woda do wstrzykiwań	sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek, kwas solny	sodu chlorek, woda do wstrzykiwań	
Roztwory zgodne według ChPL	Roztwór glukozy	5%	+	b.d.	b.d.	+
		20%	+	+	+	+
	0,9% roztwór chlorku sodu		+	+	+	+
	Roztwór Hartmana		+	+	+	+
	Roztwór Ringera		+	+	+	+
	Roztwór wodorowęglanu sodu	4,2%	+	b.d.	+	+
		5%	+	b.d.	b.d.	+
		8,4%	b.d.	+	b.d.	b.d.
	Roztwór chlorku potasu w roztworze glukozy	bez określonych proporcji	+	b.d.	b.d.	+
		roztwór 20 mEq/l chlorku potasu w 5% roztworze glukozy	b.d.	+	b.d.	b.d.
		roztwór chlorku potasu w 5% roztworze glukozy	b.d.	b.d.	+	b.d.
	Aminosyn 3,5% (roztwór aminokwasów)		+	b.d.	b.d.	+
	Dialaflex (płyn do dializy wewnątrztrzewnej)		+	b.d.	b.d.	+
	roztwór Sterofundin ISO do infuzji		b.d.	+	b.d.	b.d.

b.d. – brak danych; + roztwór zgodny

połączenie leków tylko w stosunku 1:1. Czas obserwacji takiej mieszaniny dwóch leków to jedna [42], dwie [23,27] lub cztery godziny [20,22,28].

Badania fizycznej kompatybilności prowadzone są najczęściej przy użyciu oceny wizualnej, za pomocą pomiaru stopnia zmętnienia oraz pomiaru pH mieszaniny. Zwykle produkty lecznicze w postaci dożylny

mają pH zbliżone do obojętne. Roztwory o pH 6-8 uznaje się za izohydryczne (czyli zgodne z pH osocza, które wynosi około 7,4). Wyjątkami są leki, których roztworu nie można uzyskać w tym zakresie ze względu na ich trwałość lub rozpuszczalność. Przykładami leków dożylnych o zasadowym pH są preparaty furosemidu (pH ~9,5) i acyklowiru sodo-

Tabela II. Dożylny leki przeciwnieinfekcyjne kompatybilne z preparatem flukonazolu [20-29]
 Table II. Intravenous anti-infective drugs compatible with the fluconazole preparation [20-29]

Lek, z którym była badana zgodność				Producent preparatu flukonazolu	Pozycja piśmiennictwa
Nazwa	Producent	Stężenie [mg/ml]	Rozpuszczalnik		
Leki przeciwbakteryjne					
Fosamil ceftaroliny (jednowodny)	Forest Laboratories	2,22	G5, NS, RL	Bedford	20
Ceftobiprol (medokaril sodowy)	Johnson & Johnson	2	G5, NS, RL	Bedford	21
Doripenem (jednowodny)	Doribax, Johnson & Johnson	5	G5, NS	Haemonetics	22
Erawacyklina (dichlorowodorek)	Tetraphase Pharmaceuticals	0,6	NS	Sagent	23
Imipenem (jednowodny)/ cilastatyna (sodowa)/ relebactam (jednowodny)	Merck & Co., Inc	5	G5, NS	McKesson	24
Oritawancyna (dwufosforan)	Targanta Therapeutics	0,8; 1,2; 2	G5	Bedford	25
Plazomycyna (siarczan)	Achaogen Inc	24	G5, NS	Sagent	26
Telawancyna (chlorowodorek)	Astellas Pharma US	7,5	G5, NS, RL	Sagent	27
Leki przeciwgrzybicze					
Anidulafungina	Vicuron Pharmaceuticals	0,5	G5	Pfizer	28
Kaspofungina (octan)	Merck and Co., Inc	0,5	NS	Hospira	29

G5 – 5% roztwór glukozy; NS – 0,9% roztwór chlorku sodu; RL – roztwór Ringera z mleczanami

wego (pH 10,5-12), a o pH kwasowym - preparaty chlorowodoru dobutaminy oraz chlorowodoru midazolamu (pH ~3) [45]. Niektórzy badacze przyjmują, że pH połączeń lekowych imitujących wspólną podaż przez łącznik Y nie powinna odbiegać od wartości pH każdego leku osobno. Uznają oni mieszaninę leków (w stosunku 1:1) za niezgodną, gdy wartość pH mieszaniny jest wyższa niż 1,0 jednostki względem pH jednego z leków, nawet gdy nieobserwowane jest zmętnienie, wydzielanie gazu czy zmiana zabarwienia [46]. Można uznać takie rozumowanie za bardzo ostrożne; lecz w przypadku, gdy pomijany jest aspekt badania kompatybilności chemicznej, założenie, że leki powinny być podawane w pH zbliżonym do tej wartości pH, w jakiej producent przewidział podawanie infuzji leku (i dla takich warunków wykonał badania stabilności), jest właściwe.

Zmiana odczynu roztworu może w wielu przypadkach powodować przejście formy zjonizowanej, rozpuszczalnej leku w formę niezjonizowaną, o niższej rozpuszczalności. Efektem tego jest zmętnienie pró-

bek. Innym mechanizmem powstawania osadu może być tworzenie się nierozpuszczalnych soli na drodze wymiany jonów. Analiza wizualna jest ważna, jednak w wielu przypadkach niewystarczająca, gdyż może tworzyć się drobny, submikronowy osad, niewidoczny dla ludzkiego oka, stąd niezbędnymi narzędziami do takich badań są nefelometry, turbidymetry lub liczniki cząstek. W przypadku badań zgodności oritawancyny i defibrotyny zmętnienie ustalano tylko za pomocą oceny wzrokowej analityka [25,40], w przypadku kaspofunginy obserwacje były prowadzone wizualnie, ale z użyciem mikroskopu (powiększenie 50×) [29]. W przypadku propofolu, który jest podawany w postaci dożylny emulsji tłuszczowej typu o/w, ocenę wizualną kompatybilności z innymi lekami przeprowadzono po 20 minutowym wirowaniu z szybkością 12000 rpm w celu usunięcia fazy tłuszczowej [42]. Badania kompatybilności aldesleukiny (rekombinowanej interleukiny-2) opierały się na ocenie wizualnej, pomiarach spektrofotometrycznych w zakresie 350-800 nm i badaniu biologicznej aktywności leku

Tabela III. Dożylnie leki z różnych grup terapeutycznych kompatybilne z preparatem flukonazolu [30-44]
 Table III. Intravenous drugs from various therapeutic groups compatible with the fluconazole preparation [30-44]

Lek, z którym była badana zgodność							Producent preparatu flukonazolu	Pozycja piśmiennictwa
Nazwa	Producent	Badane stężenie [mg/ml]	Rozpuszczalnik	Działanie	Producent preparatu flukonazolu	Pozycja piśmiennictwa		
Aldesleukina	Chiron Corporation	33800*	G5		Roerig	30		
Melfalan	Burroughs Wellcome	0,1	NS		Roerig	31		
Paklitaksel	Bristol-Myers Squibb Co.	0,3; 1,2	G5	przeciwnowotworowe	Pfizer	32		
Pemetreksd (disodowy)	Eli Lilly and Company	20	NS		Pfizer	33		
Tiotepa	Immunex Corporation	1	G5		Roerig	34		
Granisetron (chlorowodorek)	SmithKline Beecham	0,05	G5		Pfizer	35		
Ondansetron (chlorowodorek dwuwodny)	Glaxo Inc.	0,3; 0,03	G5	przeciwwymiotne	Pfizer	36		
Amifostina	U.S. Bioscience	10	G5	cytoprotekcyjny adiuwant stosowany w chemioterapii	Roerig	37		
Cisatrakurium (benzylan)	Nimbex, Glaxo Wellcome	0,1; 2,0; 5,0	G5	zwiotczające	Roerig	38		
Drotrekogina alfa	Eli Lilly and Company	0,1; 1,0	NS	przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne	Roerig	39		
Defibrotyd	Gentium SpA	8	NS	przeciwmiążdżycowe, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, fibrynolityczne	Fresenius Kabi	40		
Filgrastym	Amgen	0,04; 0,01	G5, G5+	zwiększające liczbę granulocytów	Roerig, Pfizer	41		
Propofol	Zeneca	10	-	usypiające i znieczulające	Pfizer	42		
Remifentanyl (chlorowodorek)	Glaxo Wellcome	0,025; 0,25	NS	przeciwbólowe	Roerig	43		
Tiamina	D.B Pharma	0,2	NS	uzupełnianie niedoborów witaminy B1	Fresenius Kabi	44		

* IU/mL; G5 – 5% roztwór glukozy; G5+ – 5% roztwór glukozy zawierający albuminę ludzką o stężeniu 2 mg/ml; NS – 0,9% roztwór chlorku sodu

[30]. W innych badaniach kompatybilności leków z flukonazolem określano stopień zmętnienia [20-24,26-28,30-35,38,43] lub/i zastosowano licznik cząstek stałych [20-23,26,28,30-35,38,43],

Tylko w niektórych przypadkach zbadano także kompatybilność chemiczną, czyli zawartość obu leków w mieszaninie (metodą HPLC), aby określić czy nie dochodzi do reakcji chemicznej dwóch substancji aktywnych lub też jednej z substancji aktywnych z substancją pomocniczą drugiego produktu [32,36,39,42]. Większość autorów pomija ten aspekt zakładając, że leki mają ze sobą krótki kontakt i niebezpieczeństwo rozkładu w takich warunkach jest niewielkie.

We wszystkich przeprowadzonych eksperymentach flukonazol okazał się zgodny z analizowanym lekiem dożylnym (tabele II i III). Wynikać może to z właściwości flukonazolu, który według nomenklatury farmakopealnej określany jest jako substancja słabo rozpuszczalna w wodzie, co oznacza rozpuszczalność jednej części flukonazolu na 100-1000 części wody [47]. Porównując rozpuszczalność flukonazolu z rozpuszczalnością innych leków z tej grupy [48], można stwierdzić, że charakteryzuje się on dobrą z punktu widzenia technologii farmaceutycznej rozpuszczalnością, co pozwala uniknąć stosowania dodatkowych substancji pomocniczych w dożylnych formułacjach.

Kompatybilność flukonazolu z mieszaninami do żywienia pozajelitowego

Szczególnym przypadkiem leku do infuzji jest mieszanina do żywienia pozajelitowego, która jest preparatem złożonym z aminokwasów, glukozy, emulsji tłuszczowej, elektrolitów, pierwiastków śladowych i witamin. Mieszaniny do żywienia pozajelitowego uznaje się za najbardziej złożone leki, które mogą zawierać nawet 50 składników, ponieważ powinny pokrywać dzienne zapotrzebowanie żywieniowe pacjenta, który nie może być odżywiany drogą dojelitową (lub gdy taka podaż jest niewystarczająca). Ponieważ żywienie pozajelitowe podawane jest w czasie 10-24 godzin, możliwość podawania innych leków w tej samej linii naczyniowej stanowi istotne zagadnienie.

Już w roku 1992 opublikowano pracę, w której potwierdzono zgodność flukonazolu z sześcioma mieszaninami o różnych składach ilościowych, lecz były to mieszaniny typu „2 w 1”, tzn. zawierające jedynie aminokwasy, elektrolity i glukozę (w różnych proporcjach), co oznacza, że nie było to żywienie kompletne; emulsję

tłuszczową należało podawać w innej linii naczyniowej [49]. W kolejnej publikacji oceniono zgodność 102 leków, w tym flukonazolu, z czterema mieszaninami, dwoma do podaży obwodowej i dwoma do podaży centralnej. Mieszaniny te zawierały aminokwasy, glukozę, elektrolity, witaminy i pierwiastki śladowe, lecz także jak w poprzednim przypadku, nie miały w składzie tłuszczów [50]. W innych badaniach ustalono kompatybilność samych dożylnych emulsji tłuszczowych (Intralipid, Nutrilipid i Smoflipid) z różnymi lekami, stwierdzając, że flukonazol nie wchodził w interakcje z badanymi produktami [51].

Dopiero w pracy z 1999 potwierdzono zgodność flukonazolu z dziewięcioma mieszaninami do żywienia pozajelitowego typu „3 w 1”, czyli kompletnymi mieszaninami skomponowanymi łącznie z emulsją tłuszczową [52]. Później pojawiły się prace informujące o zgodności flukonazolu podawanego łącznie z mieszaniną do żywienia pozajelitowego stosowaną u noworodków [53] i z dwoma komercyjnymi mieszaninami dla dzieci (Olimel N5E i Numeta G16) [54]. Praca dotycząca dwóch mieszanin komercyjnych uwzględniała nie tylko stosunek leku do mieszaniny 1:1, ale też inne proporcje, wynikające ze skrajnych dopuszczalnych szybkości podawania tych dwóch infuzji [54]. Ocenę zgodności przeprowadzono nie tylko za pomocą oceny wizualnej, pomiarów pH i stopnia zmętnienia, ale przeprowadzono także analizę wielkości cząstek, gdyż wielkość kropli tłuszczu w emulsji jest także istotna ze względu na bezpieczeństwo pacjenta. Podobną metodę ma praca dotycząca zgodności komercyjnej mieszaniny dla dorosłych i dzieci od lat dwóch Nutriflex Lipid Special, jednakże uwzględniono w niej tylko stosunek objętościowy leku do mieszaniny 1:1 [55].

Podsumowanie

Należy zwrócić uwagę, że przytoczone wyniki badań kompatybilności były wykonane dla konkretnych produktów leczniczych, w określonych stężeniach w podanych rozpuszczalnikach. Nie można ekstrapolować wyników na inne produkty, nawet zawierające tę samą substancję czynną w tym samym stężeniu (zamienniki), czy inne rozcieńczenia tego samego produktu, ponieważ nawet niewielka zmiana składu może wpływać na reakcję między dwoma lekami [56]. Choć w przypadku preparatów flukonazolu do infuzji skład chemiczny łącznie z substancjami pomocniczymi jest do ustalenia, dla innych produktów leczniczych ilościowy skład substancji pomocniczych jest nieznanym,

a może on wpływać na rozpuszczalność substancji czynnych i pH produktu.

Trzeba też uwzględnić fakt, iż we wszystkich badaniach, z wyjątkiem badań dotyczących kompatybilności mieszanin Olimel N5E i Numeta G16, analizowane były tylko układy leków w tych samych objętościach (proporcja 1:1), więc podawanie w warunkach klinicznych dwóch leków z różnymi szybkościami nie odpowiada warunkom badań *in vitro*.

Powinno się ostrożnie podchodzić do danych z lat 90. XX wieku, ponieważ z uwagi na mniejsze możliwości techniczne analizy z tamtych lat mogą być niekompletne, np. nie zawierać ani pomiarów stopnia zmętnienia, ani analizy chromatograficznej w badaniach roztworów rzeczywistych, czy pomiarów wielkości cząstek w przypadku produktów w postaci emulsji tłuszczowych. Według farmakopei amerykańskiej średnia wielkość cząstek emulsji tłuszczowej nie powinna przekraczać 500 nm, a procent cząstek

większych niż 5 µm (PFAT5) dla danej emulsji nie może przekraczać 0,05% [57]. Większe cząstki, na przykład powstałe w wyniku aglomeracji pod wpływem nowych związków chemicznych dodanych do emulsji tłuszczowej, mogą prowadzić do embolizacji małych naczyń krwionośnych i zatoru płucnego [58].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Dettlaff
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań
☎ (+48 61) 854 66 46
✉ dettlaff@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, 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(9):1890-8.
2. Castells Lao G, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J, et al. Compatibility of drugs administered as Y-site infusion in intensive care units: A systematic review. *Med Intensiva*. 2020;44(2):80-7.
3. 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(2):109-14.
4. Kanji S, Lam J, Goddard RD, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):637-43.
5. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, et al. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(12):1027-34.
6. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87.
7. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(11):815-7.
8. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl1:1-10.
9. WHO Model List of Essential Medicines <https://list.essentialmeds.org> dostęp 20.07.2022.
10. Bongomin F, Oladele RO, Gago S, et al. A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species. *Mycoses*. 2018;61(5):290-7.
11. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infect Drug Resist*. 2017;10:237-45.
12. Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, et al. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses*. 2020;63(10):1021-32.
13. Ericson JE, Benjamin DK Jr. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(2):151-6.
14. Chen IT, Chen CC, Huang HC, Kuo KC. *Malassezia furfur* emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: The experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):E3-E8.
15. Harris L. Systemic Antifungals: Growing Rapidly. *J Med Mark*. 2004;4(4):320-4.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diflucan roztwór do infuzji: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1887/characteristic> dostęp 18.07.2022.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluconazole B. Braun 2 mg/ml roztwór do infuzji: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21244/characteristic> dostęp 18.07.2022.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluconazole Kabi roztwór do infuzji: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24875/characteristic> dostęp 18.07.2022.

19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24875/characteristic> dostęp 18.07.2022.
20. 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.* 201;68(22):2163-9.
21. Chan P, Bishop A, Kupiec TC, et al. Compatibility of ceftobiprole medocaril with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(16):1545-51.
22. Brammer MK, Chan P, Heatherly K, et al. Compatibility of doripenem with other drug during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(13):1261-5.
23. Avery LM, Chen IH, Reyes S, et al. Assessment of the physical compatibility of eravacycline and common parenteral drugs during simulated Y-site administration. *Clin Ther.* 2019;41(10):2162-70.
24. Ghazi IM, El Nekidy WS, Asay R, et al. Simultaneous administration of imipenem/cilastatin/relebactam with selected intravenous antimicrobials, a stewardship approach. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233335.
25. Kumar A, Mann HJ. Visual compatibility of oritavancin diphosphate with selected coadministered drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(19):1640-4.
26. Asempa TE, Avery LM, Kidd JM, et al. Physical compatibility of plazomicin with select i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(14):1048-56.
27. Housman ST, Tessier PR, Nicolau DP, et al. Physical compatibility of telavancin hydrochloride with select i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(23):2265-70.
28. Trissel LA, Ogundele AB. Compatibility of anidulafungin with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(8):834-7.
29. Condie CK, Tyler LS, Barker B, et al. Visual compatibility of caspofungin acetate with commonly used drugs during simulated Y-site delivery. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(5):454-7.
30. Alex S, Gupta SL, Minor JR, et al. Compatibility and activity of aldesleukin (recombinant interleukin-2) in presence of selected drugs during simulated Y-site administration: evaluation of three methods. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(21):2423-6.
31. Trissel LA, Martinez JF. Physical compatibility of melphalan with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50(11):2359-63.
32. Burm JP, Choi JS, Jhee SS, et al. Stability of paclitaxel and fluconazole during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(21):2704-6.
33. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, et al. Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(21):2289-93.
34. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of thiotepa (lyophilized) with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(9):1041-5.
35. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of granisetron hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 1;54(1):56-60.
36. Bosso JA, Prince RA, Fox JL. Compatibility of ondansetron hydrochloride with fluconazole, ceftazidime, aztreonam, and cefazolin sodium under simulated Y-site conditions. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(3):389-91.
37. Trissel LA, Martinez JF. Compatibility of amifostine with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(20):2208-12.
38. Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL Jr. Compatibility of cisatracurium besylate with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(15):1735-41.
39. Mann HJ, Demmon SL, Boelk DA, et al. Physical and chemical compatibility of drotrecogin alfa (activated) with 34 drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(24):2664-71.
40. Correard F, Savry A, Gauthier-Villano L, et al. Visual compatibility of defibrotide with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(15):1288-91.
41. Hall PD, Yui D, Lyons S, et al. Compatibility of filgrastim with selected antimicrobial drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(2):185-9.
42. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(11):1287-92.
43. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Kim MC. Compatibility of remifentanyl hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(19):2192-6.
44. D'Huart E, Vigneron J, Demoré B. Physical compatibility of intravenous drugs commonly used in intensive care units: An observational study and physical compatibility laboratory tests on anti-infective drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2019;4(1):29-40.
45. Kidd JM, Avery LM, Asempa TE, et al. Physical compatibility of meropenem and vaborbactam with select intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Clin Ther.* 2018;40(2):261-9.
46. Elmore RL, Contois ME, Kelly J, et al. Stability and compatibility of admixtures of intravenous ciprofloxacin and selected drugs. *Clin Ther.* 1996;18(2):246-55.
47. Farmakoopia Polska, wydanie XII, Dragon sp. z o.o., Warszawa 2020.

48. Richardson K. The discovery and profile of fluconazole. *J Chemother.* 1990;2(1):51-4.
49. Couch P, Jacobson P, Johnson CE. Stability of fluconazole and amino acids in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49(6):1459-62.
50. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(11):1295-1300.
51. Ross EL, Salinas A, Petty K, et al. Compatibility of medications with intravenous lipid emulsions: Effects of simulated Y-site mixing. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(23):1980-5.
52. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(2):67-74.
53. Fox LM, Wilder AG, Foushee JA. Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(6):520-4.
54. Staven V, Iqbal H, Wang S, et al. Physical compatibility of total parenteral nutrition and drugs in Y-site administration to children from neonates to adolescents. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(4):448-462.
55. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmüller M, et al. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(3):416-24.
56. Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(24):2990.
57. Globule size distribution in lipid injectable emulsions. In: *The United States Pharmacopeia 42 and National Formulary, 38th ed.* United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 2019.
58. Donnelly PC, Sutich RM, Easton R, et al. Ceftriaxone-associated biliary and cardiopulmonary adverse events in neonates: A systematic review of the literature. *Paediatr Drugs.* 2017;19(1):21-34.