

ריכוזים קבועים לתרופות במתן תוך ורידי מתמשך בטיפול נמרץ פגים וילודים – נייר עמדה

גל גרשפלד^{1,2}, ד"ר קיילה מרקס², רבקה טפר², מיכל לדר², דותן שניו^{3,4}

- 1 שירותי הרוקחות, מרכז רפואי סורוקה, שירותי בריאות כללית, דוא"ל: GalGe@clalit.org.il
- 2 יחידת טיפול נמרץ פגים, מרכז רפואי סורוקה, שירותי בריאות כללית
- 3 שירותי הרוקחות, מרכז רפואי קפלן, שירותי בריאות כללית
- 4 היחידה לטיפול מיוחד בילוד, מרכז רפואי קפלן, שירותי בריאות כללית

הקדמה

טעויות בטיפול התרופתי הינן הטעויות הנפוצות ביותר במערכת הרפואית¹, כאשר אוכלוסיית הילדים נמצאת בסיכון מוגבר לטעויות בטיפול התרופתי ביחס למבוגרים, בשל הצורך בקביעת מינונים לפי משקל, חישובים רוקחיים לצורך דילולים ועוד². אוכלוסיית הילודים והפגים נמצאת בסיכון מוגבר אף יותר לטעויות אלו מסיבות נוספות כגון שימוש בתרופות שאינן מיועדות לאוכלוסיה זו (Off-label), בדרכים שאינן מיועדות לאוכלוסיה זו וכן פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה שונה לעומת ילדים גדולים יותר ומבוגרים³.

מבין דרכי המתן השונות, מתן תוך ורידי (IV) הינו משמעותי במיוחד בהקשר של טעויות בטיפול התרופתי⁴. הואיל וביחידות לטיפול נמרץ פגים וילודים נהוג לתת תרופות במתן IV מתמשך, אשר מרביתן הינן תרופות בנות סיכון⁵, טעות בטיפול תרופתי שכזה עלולה להוות סיכון משמעותי עבור המטופל.

ישנן ראיות בספרות הרפואית כי הכנה של תרופות למתן IV בריכוזים קבועים מפחיתה את הסיכוי לטעות בטיפול התרופתי⁶. ארגוני בריאות בארה"ב ובאירופה, ביניהם ה-Institute for Safe Medication Practices (ISMP), ממליצים לעבור לשיטת עבודה זו מטעמי בטיחות⁷⁻¹⁰. נייר עמדה זה מתאר את הפיתוח והיישום של שיטת עבודה באמצעות ריכוזים קבועים לתרופות במתן IV מתמשך בפגיה של המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה.

שיטות

שיטת העבודה פותחה עבור 13 תרופות שנהוג לתת במתן IV מתמשך במחלקת טיפול נמרץ פגים וילודים במרכז הרפואי-אוניברסיטאי סורוקה ([טבלה 1](#)). אוכלוסיית הפגים והילודים חולקה ל-3 קבוצות משקל: פחות מ-1 ק"ג, 1-1.5 ק"ג ו-1.5-4 ק"ג. במקביל, נבדקה יציבות של כל אחת מהתרופות במזרקי Polypropylene בטמפרטורת חדר (25°C) לפי ספרות עדכנית¹¹⁻¹³ (TRISSEL, STABILIS, NEOFAX).

עבור כל אחת מהתרופות חושב קצב עירווי במ"ל/שעה, בכל המשקלים, בכל טווחי המינון ובכל הריכוזים המקובלים בספרות (ראה שיטת חישוב ב**נספח 1**), על מנת לקבוע ריכוז מתאים עבור כל קבוצת משקל. בנוסף, נבדקו מקרי קצה (משקלים נמוכים/גבוהים במיוחד) והאם הקצבים

המחושבים עומדים בקצב העירווי המינימלי האפשרי של המשאבה הקיימת במחלקה (0.1 מ"ל/שעה).

לדוגמה, עבור Midazolam הריכוז המומלץ לפגים וילודים בספרות הינו 0.5 מ"ג/מ"ל, אף שגם ריכוזים נמוכים יותר מקובלים. ריכוז זה נמצא מתאים עבור ילודים במשקל 1.5-4 ק"ג, בעוד שעבור קבוצות המשקל האחרות (1-1.5 ק"ג ופחות מ-1 ק"ג) נקבעו ריכוזים נמוכים יותר (0.25 ו-0.1 מ"ג/מ"ל, בהתאמה), לאחר שנבחנה התאמת קצבי המתן בכל ריכוז לקצב המינימלי של המשאבה (טבלה 2).

תוצאות

הריכוזים שנבחרו עבור כל תרופה בקטגוריות המשקל השונות מוצגים בטבלה 3 לצד יציבות ההכנה. ריכוזים אלו תואמים את ההמלצות בספרות ומאפשרים את מתן התרופה בקצב(ים) המומלץ(ים) בספרות ובנפחים שתואמים את קטגוריות המשקל של הילדים (ר' בהמשך דיון לגבי נפח ההכנה). בשל פערי המשקל בין הילודים ובשל קביעת מינונים שונים, נמצא כי יש צורך בשניים ולעיתים אף בשלושה ריכוזים לאותה תרופה. יש לציין כי עבור חלק מהתרופות לא נקבעו ריכוזים מומלצים בטווחי המשקלים הנמוכים בשל שכיחות שימוש נמוכה בקרב אוכלוסיית ה-Very Low Birth Weight (VLBW).

מסקנות

קביעת ריכוזים סטנדרטיים לתרופות במתן IV בטיפול נמרץ ילודים ופגים עשויה לצמצם משמעותית טעויות פוטנציאליות הן ברישום והן בהכנה של אותן תרופות (ר' לדוגמה הוראות הכנה של fentanyl בנספח 2). בנוסף, שיטת עבודה זו מאפשרת לשמור על ריכוז תרופות מתאים לאוכלוסייה רגישה זו בהתאם להמלצות בספרות.

מלבד ההיבט הבטיחותי המשמעותי, מצאנו יתרונות נוספים:

יציבות ההכנה

במסגרת העבודה, בדקנו בספרות מקובלת מהי היציבות של כל אחת מהתרופות בריכוזים שנבחרו במזרקי Polypropylene בטמפרטורת החדר (25°C). היציבות של מרבית התרופות הייתה גבוהה מ-48 שעות - אי לכך התוקף הסופי שנקבע היה 48 שעות בהתאם לנוהל 135 של משרד הבריאות בקטגוריה של 'הכנה בסיכון נמוך' בטמפרטורת החדר¹⁴. קביעת תוקף ארוך יותר מ-24 שעות (אשר היה נהוג לפני המעבר לשיטה זו), מאפשרת החלפה של המזרק בתדירות נמוכה יותר, מה שמקנה יתרון מבחינת מניעת זיהומים וכן יתרון מבחינת היציבות ההמודינמית של המטופל, בעיקר כשמדובר בתרופות שמשפיעות על המערכת הקרדיווסקולרית. יתרון משמעותי נוסף של מתן תוקף ארוך הינו חיסכון בעבודה, זמן ומשאבים.

נפח ההכנה

הואיל וריכוז ההכנה קבוע, ניתן לבחור את נפח ההכנה, אשר ישפיע על כמות חומרי הגלם הדרושים. יש לבחור נפח להכנה שיתאים לקצב העירווי באופן שיספיק ל-48 שעות לפחות.

לשם כך יש לכפול את קצב העירוי במ"ל/שעה ב-48 שעות, להוסיף את נפח הצנרת ולעגל לנפח הקרוב של מזרק סטנדרטי (20, 30, 40, 50, 60 מ"ל). יש לשים לב כי הכנה בנפח כולל גבוה מדי עשוי להוביל לבזבז שלא לצורך של חומרי מוצא, ומאידך, הכנה בנפח קטן מדי עלולה להוביל להכנה תקופה שניתן היה למנוע בתכנון נכון.

בשלב הראשון של הטמעת השיטה, ניתן לקבוע נפח סטנדרטי שצפוי להספיק לרוב המטופלים; הנפח המומלץ אשר נהוג בפגיה בסורוקה הוא 40 מ"ל. שיקול נוסף בבחירת הנפח הוא שימוש בנפחים שלמים של תכשירי המוצא על מנת להקל על תהליך ההכנה (לדוגמה: אמפולה של Prostin מכילה 500 מק"ג של alprostadil ב-1 מ"ל. כדי להכין מזרק פרוסטין בריכוז 10 mcg/mL ובנפח 40 מ"ל יש לקחת כמות של 400 mcg (= 0.8 מ"ל). על כן, ניתן במקרה זה לקחת את מלוא האמפולה (500 mcg = 1 מ"ל) ולהשלים עד נפח של 50 מ"ל, כדי לאפשר הכנה מהירה ויעילה יותר).

חסרונות אפשריים של השיטה הם העדר מענה למקרי קצה - תינוקות גדולים מאד שזקוקים למינונים גבוהים או לחילופין תינוקות קטנים שזקוקים למנות קטנות. במקרה כזה, ייתכן שיהיה צורך לחרוג מהריכוזים הסטנדרטיים, דבר שיכול להעלות את הסיכון לטעויות בהכנה ומצריך תשומת לב מיוחדת. חיסרון אפשרי נוסף הוא שימוש בכמות גדולה מהנדרש של חומרי גלם, בעיקר כאשר מדובר בהכנה המיועדת לתינוק קטן שזקוק למנה קטנה, שכן רק חלק קטן מתוך ההכנה כולה יינתן בפועל. עם זאת, הואיל ומרבית התרופות הנדונות אינן יקרות במיוחד וברוב המקרים הריכוז והנפח של יחידה אחת של התכשיר המסחרי מספיקה להכנה סטנדרטית כמתואר, ברוב המקרים לא צפוי בזבז משמעותי. נקודה שלישית שמצריכה תשומת לב הינה חישוב נכון של קצב המתן הדרוש מתוך המזרק הסטנדרטי, שכן חישוב שגוי יוביל למתן שגוי. על כן, נדרשת הדרכה והטמעה של חישוב הקצב הדרוש למתן לפי ריכוז התרופה במזרק בקרב הצוותים הרפואיים.

לסיכום, לאור היתרונות המפורטים לעיל, אנו ממליצים לשקול מעבר לשיטת עבודה זו בפגיות וכן לבדוק היתכנותה ביחידות טיפול נמרץ אחרות, תוך שימת לב לנקודות התרופה שהוצגו לעיל.

מקורות

1. Tariq RA, Vashisht R, Sinha A, Scherbak Y. Medication dispensing errors and prevention. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024.
2. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-2120. doi:10.1001/jama.285.16.2114
3. Santesteban E, Arenas S, Campino A. Medication errors in neonatal care: A systematic review of types of errors and effectiveness of preventive strategies. *Journal of Neonatal Nursing*. 2015;21(5):200-208. doi:10.1016/j.jnn.2015.04.002
4. 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(12):1027-1034. doi:10.1136/bmjqs-2011-000089
5. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Institute for Safe Medication Practices (ISMP) List of High-Alert Medications. January 10, 2024.
 6. De Basagoiti A, Antón X, Calleja A, et al. Analysis of standard concentrations of continuous infusions in nine Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2022;29(1):50-54. doi:10.1136/ejhpharm-2019-002194
 7. Murray KL, Wright D, Laxton B, Miller KM, Meyers J, Englebright J. Implementation of standardized pediatric i.v. medication concentrations. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(17):1500-1508. doi:10.2146/ajhp140024
 8. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). PEDIATRIC CONTINUOUS INFUSION STANDARDS. June 2024.
 9. Sutherland A, Making it Safer Together (MiST) Collaborative. Standard Concentration Infusions for Paediatric and Neonatal care. May 2017. Accessed September 5, 2024. <https://qicentral.rcpch.ac.uk/medsiq/medicines-safety/standard-concentration-infusions-for-paediatric-and-neonatal-care/>
 10. Vermont Oxford Network. Neonatal Drug Concentrations - Vermont Oxford Network. November 2022. Accessed September 5, 2024. <https://public.vtoxford.org/neonatal-drug-concentrations/>
 11. Trissel, UpToDate. Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database. Trissel's 2 Clinical Pharmaceutics Database. Accessed May 1, 2024. <https://online.lexi.com/lco/action/ivcompatibility/trissels>
 12. Stabilis 4.0. Accessed October 28, 2024. <https://www.stabilis.org/>
 13. Merative. Micromedex NeoFax®.
 14. משרד הבריאות. נוהל 135: תנאי הכנה נאותים בבית מרקחת - הכנת רוקחיות בסיכון גבוה: סטריליות ואספטיזציה. January 2018.
 15. Ainsworth S. *Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life*. 8th ed. New York: Oxford University Press 2020.



פורום רוקחי פגיה
מדור רוקחות בתי חולים
שירותי בריאות כללית

טבלה 1: התרופות שנהוג לתת בטיפול נמרץ פגים וילודים במתן IV מתמשך: התוויות, מינונים, ריכוזים מקסימליים ומקורות מידע

Drug Name	Indication	Dose	Max. Concentrations	Reference
ADRENALINE	Septic shock	0.1-1 mcg/kg/min	60 mcg/mL	NeoFax
ALPROSTADIL	Promote dilation of ductus arteriosus	0.05-0.1 mcg/kg/min	20 mcg/mL	NeoFax
DOBUTAMINE	Hypoperfusion and hypotension	2-25 mcg/kg/min	4000 mcg/mL	NeoFax
DOPAMINE	Hypotension	2-20 mcg/kg/min	3200 mcg/mL	NeoFax
EPOPROSTENOL	PPHN	2-20 ng/kg/min	N/A	BNF for Children; Neonatal Formulary 8 th edition
FENTANYL	Analgesia	0.5-2 mcg/kg/hour	10 mcg/mL	NeoFax
	Sedation	1-5 mcg/kg/hour		
FUROSEMIDE	Fluid overload	0.05-0.4 mg/kg/hour	2 mg/mL	SwissPedDose / Lexicomp
INSULIN	Treatment of persistent hyperglycemia	0.01-0.1 unit/kg/hour	0.5-1 unit/mL	ANMF
MIDAZOLAM	Sedation	0.01-0.06 mg/kg/hour	1 mg/mL	NeoFax
	Anticonvulsant	0.06-0.4 mg/kg/hour		
MILRINONE	PPHN; Low systemic blood flow	0.3-0.75 mcg/kg/min	200 mcg/mL	NeoFax
MORPHINE	Pain	0.01-0.02 mcg/kg/hour	0.1 mg/mL	NeoFax
NORADRENALINE	Septic shock	Initial: 0.2-0.5 mcg/kg/min	100 mcg/mL	NeoFax
		Usual rate: 0.2-2 mcg/kg/min		
ROCURONIUM	Skeletal muscle relaxation	7-10 mcg/kg/min	5 mg/mL	NeoFax

PPHN = Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn; N/A = Not available



פורום רוקחי פגיה
מדרר רוקחות בתי חולים
שירותי בריאות כללית

טבלה 2: קצבי עירווי midazolam בריכוז 0.5 mg/mL בכל טווחי המינון להשראת שינה (0.01-0.06 mg/kg/hour) ובכל המשקלים עד 4 ק"ג
(קצבים נמוכים מקצב העירווי המינומלי של המשאבה (0.1 mL/hour) הושחרו)

		Midazolam 0.5 mg/mL						
		מינון סדטיבי						
		Dose (mg/kg/hour)	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06
Weight (Kg)		volume (mL) per hour						
<1 kg	0.5							
	0.75							
1-1.5 kg	1					0.10	0.12	
	1.25				0.10	0.13	0.15	
	1.5				0.12	0.15	0.18	
1.5-4 kg	1.75			0.11	0.14	0.18	0.21	
	2			0.12	0.16	0.20	0.24	
	2.25			0.14	0.18	0.23	0.27	
	2.5		0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	
	2.75		0.11	0.17	0.22	0.28	0.33	
	3		0.12	0.18	0.24	0.30	0.36	
	3.25		0.13	0.20	0.26	0.33	0.39	
	3.5		0.14	0.21	0.28	0.35	0.42	
	3.75		0.15	0.23	0.30	0.38	0.45	



פורום רוקחי פגיה
מדור רוקחות בתי חולים
שירותי בריאות כללית

טבלה 3: ריכוזים קבועים מומלצים של תרופות במתן IV מתמשך, כפי שחושבו במסגרת עבודתנו

Drug Name	Units	<1 kg	1-1.5 kg	1.5-4 kg	Room Temperature Stability (hour)	Reference
ADRENALINE	mcg/mL	30	30	60	48	NEOFAX
DOBUTAMINE	mcg/mL	1500	2000	2500	48	STABILIS
DOPAMINE	mcg/mL	1600	3200	3200	48	STABILIS
EPOPROSTENOL*	mcg/mL	-	-	**3	48	LEAFLET
FENTANYL	mcg/mL	2.5	5	10	48	NEOFAX
FUROSEMIDE*	mg/mL	-	-	1	48	STABILIS
INSULIN	units/mL	0.1	0.2	0.3	48	NEOFAX
MIDAZOLAM	mg/mL	0.1	0.25	0.5	48	STABILIS
MILRINONE	mcg/mL	100	100	200	48	STABILIS
MORPHINE	mg/mL	0.05	0.05	0.1	48	STABILIS
NORADRENALINE	mcg/mL	60	60	100	48	STABILIS
PROSTIN	mcg/mL	10	10	20	48	STABILIS
ROCURONIUM*	mg/mL	-	2	4	24	STABILIS

* עבור חלק מקבוצות המשקל לא מופיעים ריכוזים מומלצים עקב שכיחות שימוש נמוכה בקבוצות אלו. במידת הצורך, יש לשקול כל מקרה לגופו ולהכין תמיסה מתאימה.

** בחלק מהמקורות ההנחייה היא להכין את התרופה לפי משקל התינוק בחלוקה לתינוקות מעל ומתחת ל-2 ק"ג. ריכוז של 3 מק"ג/מ"ל מאפשר מתן של המינון המינימלי של Epoprostenol (2 נוגרם/ק"ג/דקה) בקצב המינימלי של 0.1 מ"ל/שעה לתינוקות ששוקלים 2.5 ק"ג ומעלה. למשקלים נמוכים יותר יידרש ריכוז נמוך יותר.



נספחים

נספח 1 - שיטת החישוב של קצב המתן (mL / hr):


- כאשר המימון נתון במ"ג או מק"ג/ג"שעה:

$$\frac{\text{drug dose} \left(\frac{\text{mg or mcg}}{\text{kg} \cdot \text{hr}} \right) \times \text{weight (kg)}}{\text{drug concentration} \left(\frac{\text{mg or mcg}}{\text{mL}} \right)} = \text{rate} \left(\frac{\text{mL}}{\text{hr}} \right)$$

- כאשר המימון נתון במ"ג או מק"ג/ג"דקה:

$$\frac{\text{drug dose} \left(\frac{\text{mg or mcg}}{\text{kg} \cdot \text{min}} \right) \times \text{weight (kg)} \times 60 \frac{\text{min}}{\text{hr}}}{\text{drug concentration} \left(\frac{\text{mg or mcg}}{\text{mL}} \right)} = \text{rate} \left(\frac{\text{mL}}{\text{hr}} \right)$$

נספח 2 - דוגמת הוראות הכנה לצוות הסיעוד:

שם התרופה	דרך מתן	מימון	אופן הכנה
fentanYL 100 mcg / 2 mL 	Continuous (drip)	Analgesia	<u>לתינוקות במשקל נמוך מ-1 ק"ג:</u> הכנה בריכוז 2.5 mcg/mL (100 mcg / 40 mL) 1. יש לשאוב למזרק 38 מ"ל תמיסת 5% Glucose. 2. יש להוסיף 2 מ"ל FENTANYL (= 100 microgram)
		Sedation	<u>לתינוקות ששוקלים 1-1.5 ק"ג:</u> הכנה בריכוז 5 mcg/mL (200 mcg / 40 mL) 1. יש לשאוב למזרק 36 מ"ל תמיסת 5% Glucose. 2. יש להוסיף 4 מ"ל FENTANYL (= 200 microgram)
			<u>לתינוקות ששוקלים 1.5-4 ק"ג:</u> הכנה בריכוז 10 mcg/mL (400 mcg / 40 mL) 1. יש לשאוב למזרק 32 מ"ל תמיסת 5% Glucose. 2. יש להוסיף 8 מ"ל FENTANYL (= 400 microgram)