

## Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels

Élaine Pelletier, Jean-Marc Forest, Patrice Hildgen

### Résumé

**Objectif :** Étant donné le peu de données publiées concernant la compatibilité de la kétamine intraveineuse avec d'autres médicaments, le présent travail dresse donc une liste des compatibilités de la kétamine lorsqu'elle est mélangée en dérivation (en Y) avec divers médicaments.

**Méthodologie :** Un millilitre de chacun des deux médicaments non dilués est mélangé et une lecture visuelle est faite aux temps zéro, quinze minutes, une heure, deux heures, trois heures et finalement quatre heures.

**Résultats :** Une incompatibilité physique de la kétamine a été notée avec l'acyclovir, l'ampicilline, le bicarbonate de sodium, le furosémide, l'héparine, l'insuline, le méropénem, la phénytoïne, le phosphate de potassium et le triméthoprime sulfaméthoxazole. Plusieurs autres médicaments sont toutefois physiquement compatibles avec la kétamine lors d'une administration en dérivation.

**Conclusion :** Le peu de données publiées corroborent nos résultats dans certains cas, dont les compatibilités entre la mépéridine ou la ceftazidime avec la kétamine.

**Mots clés :** kétamine, compatibilité, injectable, précipitation

### Introduction

La kétamine est un anesthésique général ayant des propriétés analgésiques et sédatives. Historiquement utilisée plus spécifiquement comme anesthésique pour la chirurgie en salle d'opération, la kétamine est de plus en plus utilisée dans d'autres indications telles que l'analgésie-sédation lors de procédures invasives ou comme co-analgésique en association avec un opiacé. L'efficacité co-analgésique de la kétamine à doses sub-anesthésiques a été évaluée, entre autres, en post-opératoire<sup>1,3</sup>. L'ajout de kétamine à un opiacé dans ce contexte permettrait d'optimiser le soulagement de la douleur, tout en diminuant la consommation de l'opiacé et l'incidence des effets indésirables qui y sont reliés. L'administration de la kétamine par voie intraveineuse chez les patients hospitalisés est souvent limitée en raison de l'absence de données sur sa compatibilité avec d'autres médicaments susceptibles de faire partie de l'arsenal thérapeutique du patient<sup>4,5</sup>.

Compte tenu de la demande grandissante pour l'utilisation de la kétamine intraveineuse, et en vue d'éviter des complications reliées à une incompatibilité ou à l'obligation d'installer une voie intraveineuse supplémentaire, nous avons entrepris de tester la compatibilité de la kétamine administrée en dérivation avec plusieurs autres médicaments.

### Méthodologie

Dans le cadre des laboratoires de physico-chimie de première année au baccalauréat de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, les étudiants ont été mis à contribution pour tester les compatibilités des médicaments. En équipe, ils ont réalisé des tests de compatibilité des médicaments intraveineux. Le médicament de référence testé était la kétamine injectable concentrée à 50 mg/ml de la compagnie Sabex à laquelle un autre médicament était ajouté.

Pour effectuer ces tests, un millilitre de chacun des deux médicaments non dilués est mélangé et une lecture visuelle est faite aux temps zéro, quinze minutes, une heure, deux heures, trois heures et finalement quatre heures. Il a déjà été reconnu que la période de contact la plus longue possible de deux médicaments en tubulure lors d'administration en dérivé est d'environ trois heures chez les prématurés, qui sont les patients recevant des médicaments intraveineux au plus faible débit possible<sup>5</sup>. Par mesure de précaution, un temps d'observation de quatre heures est retenu<sup>9</sup>. Les tests sont faits sous éclairage normal, à la température ambiante et en duplicata<sup>4,8</sup>, à deux moments distants l'un de l'autre et par des équipes différentes. Une loupe grossissant trois fois la vision normale est disponible en cas de doute. Si le moindre doute persiste, un examen de l'échantillon au microscope est effectué. Le seuil d'incompatibilité est fixé à 5 microns, et le microscope est doté d'un hémacimètre<sup>8</sup>. À noter que si

*Élaine Pelletier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à la clinique de la douleur au CHU Sainte-Justine.*

*Jean-Marc Forest, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., est pharmacien au secteur fabrication au CHU Sainte-Justine.*

*Patrice Hildgen, pharmacien, D. Pharm., Ph. D., est professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.*

les duplicata ne concordent pas, le test est repris a posteriori par l'un des trois auteurs de l'article. Des variantes de la méthodologie employée dans cette étude ont déjà été publiées auparavant<sup>4,8</sup>.

## Résultats

Les résultats sont présentés dans trois tableaux. Le tableau I dresse une liste complète des résultats compatibles obtenus. Le tableau II présente les incompatibilités évidentes rencontrées. Le tableau III rapporte les résultats

douteux pour lesquels il faudrait des tests plus poussés et relevant d'une technologie plus complexe. De plus, la figure 1 montre un exemple de précipitation telle que vue au microscope et où les particules sont nettement visibles. Pour ce faire, nous avons choisi l'incompatibilité entre la kétamine et la phénytoïne. Cette dernière est réputée pour avoir de nombreuses interactions et précipitations avec les autres médicaments<sup>4,5</sup>, ce qui en fait un exemple tout désigné pour illustrer les risques inhérents à son utilisation sans vérification préalable de ses compatibilités.

**Tableau I :** *Compatibilité de la kétamine injectable lors de l'administration en dérivé avec d'autres médicaments usuels*

### Mélanges compatibles avec kétamine 50 mg/ml

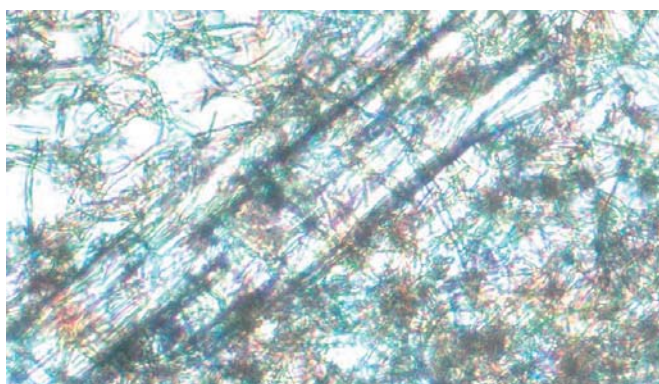
Médicament de référence	Médicament testé	Concentration	Résultat de compatibilité
Kétamine	Adrénaline/épinéphrine	1 mg/ml	Limpide
Kétamine	Albumine	25 %	Limpide
Kétamine	Amikacine	250 mg/ml	Limpide
Kétamine	Amiodarone	50 mg/ml	Limpide
Kétamine	Atropine	0,4 mg/ml	Limpide
Kétamine	Caféine	10 mg/ml	Limpide
Kétamine	Calcium (gluconate de)	0,23 mmol/ml	Limpide
Kétamine	Céfazoline	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Céfotaxime	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Ceftazidime	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Céfuroxime	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Chlorpromazine	25 mg/ml	Limpide
Kétamine	Clindamycine	150 mg/ml	Limpide
Kétamine	Cloxacilline	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Dextrose	10 %	Limpide
Kétamine	Digoxine	0,05 mg/ml	Limpide
Kétamine	Dimenhydrinate	50 mg/ml	Limpide
Kétamine	Diphenhydramine	50 mg/ml	Limpide
Kétamine	Dobutamine	12,5 mg/ml	Limpide
Kétamine	Dopamine	40 mg/ml	Limpide
Kétamine	Gentamicine	40 mg/ml	Limpide
Kétamine	Hydrocortisone	125 mg/ml	Limpide
Kétamine	Magnésium (sulfate de)	500 mg/ml	Limpide
Kétamine	Mépidine	100 mg/ml	Limpide
Kétamine	Méthylprednisolone	62,5 mg/ml	Limpide
Kétamine	Métoclopramide	5 mg/ml	Limpide
Kétamine	Métronidazole	5 mg/ml	Limpide
Kétamine	Midazolam	5 mg/ml	Limpide
Kétamine	Milrinone	1 mg/ml	Limpide
Kétamine	Multivitamines	Complexe	Limpide
Kétamine	Naloxone	0,4 mg/ml	Limpide
Kétamine	Ocytocine	10 U.I./ml	Limpide
Kétamine	Pancuronium	2 mg/ml	Limpide
Kétamine	Pénicilline	100 000 U.I./ml	Limpide
Kétamine	Pipéracilline/tazobactam	200 mg/ml	Limpide
Kétamine	Potassium (chlorure de)	2 mmol/ml	Limpide
Kétamine	Prométhazine	25 mg/ml	Limpide
Kétamine	Ranitidine	25 mg/ml	Limpide
Kétamine	Ticarcilline	200 mg/ml	Limpide
Kétamine	Tobramycine	40 mg/ml	Limpide
Kétamine	Vancomycine	50 mg/ml	Limpide

**Tableau II : Mélanges incompatibles avec kétamine 50 mg/ml**

Médicament de référence	Médicament testé	Concentration	Résultat incompatibilité
Kétamine	Acyclovir	50 mg/ml	Précipitation
Kétamine	Ampicilline	250 mg/ml	Précipitation
Kétamine	Bicarbonate de sodium	1 mmol/ml	Précipitation
Kétamine	Furosémide	10 mg/ml	Précipitation
Kétamine	Héparine	25 000 U.I./ml	Précipitation
Kétamine	Insuline (Humulin R <sup>md</sup> )	100 U.I./ml	Précipitation
Kétamine	Méropénem	50 mg/ml	Précipitation
Kétamine	Phénytoïne	50 mg/ml	Précipitation
Kétamine	Potassium (phosphate de)	4 mmol/ml	Précipitation
Kétamine	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	16 mg/ml + 80 mg/ml	Précipitation

**Tableau III : Mélanges de compatibilité douteuse avec kétamine 50 mg/ml**

Médicament de référence	Médicament testé	Concentration	Résultat douteux
Kétamine	Aminophylline	50 mg/ml	Solution trouble
Kétamine	Cyclosporine	50 mg/ml	Solution trouble
Kétamine	Dexaméthasone	10 mg/ml	Solution trouble
Kétamine	Lorazépam	4 mg/ml	Solution trouble
Kétamine	Nitroglycérine	5 mg/ml	Solution trouble
Kétamine	Pipéracilline	200 mg/ml	Conclusion différente selon observateur
Kétamine	Salbutamol	1 mg/ml	Solution trouble

**Figure 1 : Exemple de précipitation vue au microscope pour le mélange kétamine et phénytoïne**

## Discussion

L'administration de médicaments intraveineux en dérivé est une méthode très utilisée en milieu hospitalier. Les données de compatibilité entre médicaments intraveineux sont souvent incomplètes ou inexistantes. Une des méthodologies employées pour évaluer la compatibilité s'effectue en mettant en présence deux médicaments en proportions égales sans tenir compte du soluté porteur et d'observer l'apparition de trouble ou de précipité<sup>48</sup>. La présence d'un précipité, la grosseur et le nombre des particules indiquent l'importance de l'incompatibilité. Un mélange qui demeure limpide est interprété comme étant compatible. En général, mais pas dans tous les cas, si deux médicaments sont compatibles à fortes concentrations, ils le seront aussi une fois dilués<sup>4</sup>. Il est très rare que

la dilution d'une solution de médicament dans l'eau entraîne sa précipitation. Cela ne se produit que dans les cas où certaines conditions physico-chimiques varient, tel un changement de force ionique conduisant à un effet de sel. Ces phénomènes physico-chimiques sont par ailleurs prévisibles théoriquement.

Il existe trois types principaux d'incompatibilité, soit physique, chimique ou pharmacodynamique<sup>49</sup>. Avec les moyens dont nous disposons, seule la compatibilité dite physique est ici examinée, c'est-à-dire l'incompatibilité observable visuellement, directement ou en utilisant certains appareils optiques simples. Dans plusieurs situations problématiques d'administration intraveineuse, notamment lorsqu'une seule voie intraveineuse est disponible, ce type d'information est très utile, puisqu'elle permet de procéder à l'administration des médicaments en dérivation. Par contre, il est important de garder en tête qu'une compatibilité apparente ne nous renseigne pas sur une réaction chimique de l'un ou des deux constituants du mélange. Un résultat de compatibilité apparente ne pourra pas non plus garantir une efficacité des deux constituants du mélange. Bien qu'une incompatibilité chimique puisse ne pas causer de réaction visible ou préjudiciable au patient, il est possible que les effets pharmacologiques des médicaments soient modifiés et doivent donc toujours être surveillés en cours de traitement.

Dans le cas du présent travail, les résultats du tableau I sont simples. Les solutions mélangées au départ étaient limpides et le sont restées tout au long du processus de vérification sur quatre heures. Nous pourrions dorénavant utiliser ces résultats pour nos recommandations de compatibilité en indiquant toutefois qu'il ne s'agit ici que de

compatibilité physique ne garantissant pas l'efficacité. Cette nuance est importante afin de dissiper toute ambiguïté<sup>4,9</sup>.

Pour les mélanges du tableau II, il est évident qu'un phénomène se produit et que des précipitations apparaissent. Il n'est pas possible de recommander de tels mélanges en toute sécurité.

Enfin, le tableau III présente les mélanges pour lesquels il n'y eut pas de précipitation instantanée ou franche, mais qui ne nous sont pas apparus totalement limpides tout au long de la période d'observation. Par souci de sécurité, il faut donc considérer ces mélanges comme incompatibles. Lors d'un doute comme lorsque aucune donnée n'est disponible, il vaut mieux conseiller de s'abstenir de procéder à de tels mélanges.

L'étude a été réalisée sans consulter au préalable les données des deux ouvrages de référence publiés sous l'égide de M. Lawrence A. Trissel<sup>4,5</sup>. Après vérification, le Handbook on Injectable Drugs<sup>4</sup> ne mentionne que très peu de données comparables; la mépéridine et la ceftazidime sont rapportées comme étant compatibles, ce qui corrobore nos résultats. Pour ce qui est du Trissel's Tables of Physical Compatibility<sup>5</sup>, il est absolument muet pour la kétamine.

Les résultats partiels de telles études doivent être considérés avec circonspection. Il faut se rappeler que ces tests de compatibilité donnent des résultats fragmentaires. Le recours à des observations physiques et à des tests chimiques serait optimal, mais les ressources matérielles et humaines requises pour la réalisation de l'identification chimique en milieu hospitalier sont limitées<sup>4,5,8</sup>. Dans un monde parfait, la caractérisation chimique et la concentration seraient établies si les moyens nous en étaient donnés. De plus, bien que certaines de ces données soient compilées, nous ne tenons guère compte du fabricant et des excipients en cause, de même que de l'osmolarité ou de la force ionique de la solution. Ce sont là des facteurs pouvant faire varier les résultats d'un test à l'autre pour des médicaments pourtant identiques en ce qui concerne le principe actif.

## Conclusion

De nombreux médicaments sont physiquement compatibles avec la kétamine injectable et peuvent être administrés en dérivation. Il y a une incompatibilité franche entre la kétamine injectable et une dizaine de médicaments testés. Pour certains médicaments, il ne nous a pas été possible de déterminer avec certitude la compatibilité ou l'incompatibilité, et il faut donc, par prudence, considérer ces mélanges comme étant également incompatibles<sup>4,9</sup>.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier toute la classe des étudiants de première année en pharmacie de l'hiver 2002 à l'Université de Montréal pour sa précieuse collaboration dans le cadre des laboratoires de pharmacie physico-chimique, PHM-1232, ainsi que M. Christopher Marquis, étu-

diant en pharmacie de 4<sup>e</sup> année qui a participé à la documentation de cet article dans le cadre d'un projet d'été 2004.

Pour toute correspondance :

Patrice Hildgen

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

CP 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Tél. : (514) 343-6448

Télé. : (514) 343-2102

Courriel : patrice.hildgen@umontreal.ca

## Abstract

**Objective:** Given the paucity of published data concerning the compatibility of intravenous ketamine with other medication, this paper makes a list of the compatibility of ketamine in Y-site administration with a variety of other medications.

**Methods:** One milliliter of each of two non-diluted medications are mixed and a reading is done at times zero, fifteen minutes, one hour, two hours, three hours and, finally, at four hours.

**Results:** We noted physical incompatibility of ketamine with acyclovir, ampicillin, sodium bicarbonate, furosemide, heparin, insulin, meropenem, phenytoin, potassium phosphate and sulfamethoxazole trimethoprim. However, several other medications are physically compatible with ketamine in Y-site administration.

**Conclusion:** The few data that exist substantiate our results in certain cases such as the compatibility between meperidine or ceftazidime with ketamine.

**Key Words:** ketamine, compatibility, injectable, precipitation

## Références

1. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-25.
2. Javery Do KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212-5.
3. Adrinenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensens HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;83:393-6.
4. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 13<sup>th</sup> ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2004. 1645 p.
5. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's Tables of Physical Compatibility. 1<sup>st</sup> ed. Lake Forest, Illinois : MultiMatrix, Inc ; 1996. 590 p.
6. Yamashita SK, Walker SE, Choudhury T, Iazzetta J. Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1048-51.
7. Chiu MF, Schwartz ML. Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:64-5.
8. Thuy DNB. Méthode pour évaluer la compatibilité physique des médicaments intraveineux. *Pharmactuel* 1997;30(5):7-13.
9. United States Pharmacopoeia XXVIII-National Formulary 23. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005, 3187 p.