일개 대학병원 성인 중환자실에서 투약된 주사제의 비호환성 발생률 조사

이선민

인하대학교병원 약제팀

Incidence of Potential Intravenous Drug Incompatibilities in the Intensive Care Units of a University Hospital

Sunmin Lee

Department of Pharmacy, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Purpose: Potential incompatibility (PI) between drugs infused together is frequent but under-recognized in intensive care units (ICU). This paper describes the frequency of the inappropriate coadministration of infused medications via the Y-site and identifies the most frequent and relevant drug incompatibilities in a single-center, cross-sectional observational study.

Methods: This research was a retrospective cross-sectional study of 100 patients conducted between July and December 2019 in an ICU. The medical records of 100 patients in the ICU were collected, and their compatibility was assessed based on published compatibility data.

Results: PI was detected in approximately 48.5% of patients (1.5 incompatibility/patient ratio). Most incompatibilities detected were classified as follows: the untested (84.4%), variable (9.7%), incompatibility (3.9%), or no data (1.9%). Acetylcysteine was the most frequent drug implied in PI. A difference was observed between the lengths of ICU and PI incidences ($P=0.01$). In the correlation between PI and APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), there was a weak correlation between APACHE II and PI ($r=0.283$, $P<0.05$).

Conclusion: PI is common in an ICU, with a higher prevalence of non-tested incompatibilities. The number of drugs and prescription of acetylcysteine, pantoprazole, meropenem piperacillin/tazobactam, or phytonadione are the risk factors for PI.

Key Words: Drug incompatibilities, Administration, Intravenous, Intensive care unit, Medication error

서론

약물의 비호환성이란 약물 희석 과정이나 두 가지 이상의 약물을 동시에 투약하였을 때 투약 도구 안에서 발생할 수 있는 물리 화학적인 반응을 말한다. 물리적인 변화는 침전 형성, 변색, 기포 발생, 점조, 혼탁 등 시각적으로 확인되는 경우가 많다. 화학적인 변화는 산염기 반응이 주요한 요인이며 시각적으로 확인되지 않지만 반응 결과로 약효가 변화할 수 있다. 비호환성은 두 약물이 접촉하는 시간이 길어질수록 반응이 일어날 가능성이 커진다.^{1,2}

Received March 27, 2020; Revised April 27, 2020; Accepted June 2, 2020

Correspondence to Sunmin Lee <https://orcid.org/0000-0002-0528-5098>
Department of Pharmacy, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: +82-32-890-3311, E-mail: monoamin@naver.com

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중환자실 입실 환자는 다수의 주사제를 투약하는 경우가 빈번하며 투여 경로가 제한적인 경우 2가지 이상의 약물을 동시에 투여하게 되는 경우도 많다.³ 주사제 투약 오류의 주요한 요인 중 하나는 약물 간 비호환성의 문제이다.⁴ 이러한 투약 오류의 결과로 환자의 예후에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 비호환성으로 인한 침전형성은 중심 정맥 카테터의 폐색을 일으키며 색전 발생, 염증 반응과 관련이 있다고 보고된 바 있다.^{5,6} 특정 전해질과 항생제의 동시 투약으로 비호환성이 발생할 수 있으며⁷ 이러한 비호환성의 결과로 수용기관의 심각한 부작용과 사망사건이 발생하였다는 보고가 있다.^{8,9}

중환자 입실 환자는 질환의 중증도가 높기 때문에 적시 투약이 중요하다. 따라서 상대적으로 투약 과정 중의 비호환성에 대한 문제가 간과되어 왔다.¹⁰ 해외에서 주사제 투약 안전에 관한 연구가 다수 진행되어 온 것과 달리¹¹ 국내에서 비호환성에 대한 발생 현황이나 중재에 관한 연구가 부족한 실정이다. 본 연구에서는 한 대학병원 중환자실에서 처방된 주사제의 호환성 정보를 분류하고 이를 바탕으로 구조화된 표를 작성하여 약료 서비스를 제공한 사례를 소개하고자 한다. 또한 중환자 입실 환자의 주사제 투약 내역을 분석하여 비호환성 예상 약물의 발생률과 주의 약물 확인하고 위험 요인을 탐색해 보고자 한다. 본 연구의 결과는 추후 안전한 주사제 약물 투여를 위한 중재 연구의 기초 자료로 사용하고자 한다.

대상 및 방법

1. 호환성 정보 표 작성

2019년 7월부터 12월까지 인하대병원 중환자실에서 정규로 처방된 주사제 약물을 전자의무기록을 통해 조사하였다. 약품 투여 방법을 검색하여 피하 주사법, 근육 주사법, 흡입법, 세척법인 것을 제외하였다. 정규 처방 빈도를 조사해 다빈도 약물 순으로 정리하였다. 약품 농도에 따른 중복 약품 항목을 제외하고 성분명으로 분류하여 약품을 정리하였다. 2019년 7월부터 12월까지 정규 처방된 주사제의 건수는 총 155,726건으로, 약품 품목 수는 총 323건이었다. 주사제 처방 건수 정보를 빈도 분석하여 가장 처방이 많은 순으로 나열하고 호환성 정보 표의 구성 약물을 선정하였다. Total parenteral nutrition (TPN)은 함유된 전해질을 고려하여 calcium acetate, calcium chloride, magnesium sulfate, potassium phosphate를 포함시켰다. Norepinephrine, propofol, nicardipine, midazolam, dexmedetomidine, dobutamine, amino acid, fat emulsion은 통상 단독 라인으로 주입하여 Y site의 호환성이 문제가 되지 않을 것으로 예상해 표 구성 약물에서 제외시켰다. Cefbuperazone,

flomoxef, L-ornithine-L-aspartate, nafamostat는 국내에서만 유통되는 약물로 빈도수는 높았지만 검색이 불가하여 표 작성에서 제외하였다. 약물은 총 50개를 선택하여 호환성 정보를 표시하여 표를 작성하였다.

다빈도 약물의 호환성 정보는 Micromedex[®] (Truven Health Analytics, Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 조사하였다. 표의 각 축에 다빈도 약물을 성분명으로 나열하였다. 각 약물이 만나는 곳에 호환성 정보를 표현하였다. 호환 가능 결과가 있는 것은 공표(○)로, 비호환성 결과가 있는 것은 가위표(×)로 표현하였다. 호환 가능 결과와 비호환 결과가 모두 포함되어 가변적인 정보를 포함하는 것은 물결 표시(~)로 나타내었다. 공란은 연구 결과 없음을 나타내었다.

2. 연구 대상과 분석 과정

2019년 7월부터 12월까지 주사제 정규 처방이 있는 중환자실 재실 환자를 모두 선택하였다. 중환자실은 내과계집중치료실, 외과계집중치료실, 심혈관계집중치료실, 응급전용집중치료실을 포함시켰다. SPSS 통계프로그램에서 제공하는 숫자 생성 표본 추출법을 이용하여 이중 무작위로 100명을 선택하고 중환자실에 한번 이상 입실한 환자의 경우 첫 번째 입실 정보를 기준으로 선택하였다. 대상 환자의 나이, 성별, 중환자실 입실 사유, 중환자실 재실 기간, 중심 정맥관 및 말초 정맥관 존재 여부 및 APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) 점수를 조사하였다. 중환자실 입실 후 다음날 주사제 처방과 간호 투약 시행 기록을 기준으로 투약 시 비호환성 여부를 조사하였다. 동일 시간에 투약 내역이 있는 약물은 Y site로 투약되고 있다고 가정하고 비호환성 정보를 검색하여 잠재적인 비호환성을 확인하였다. 잠재적인 비호환성은 비호환성 결과, 일부 비호환성 정보를 포함하는 가변적인 결과, 호환성 정보 없음의 세 가지 결과를 포함하는 경우를 포함시켰다. 비호환성 발생률을 관찰된 비호환성 약물 짝의 건수로 나타내고 해당 약물 짝을 기록하고 사유를 확인하였다. 일정한 속도로 주입되는 약물의 경우 단독으로 투약 되는 것으로 가정하였다.

3. 통계적 분석

대상 환자의 특성을 확인하기 위하여 빈도 분석과 기술 통계를 시행하였다. 전체 환자 중 비호환성 발생 환자의 비율을 백분율로 나타내었다. 또한 잠재적인 비호환성 발생 원인을 비호환성 결과, 가변적인 결과, 호환성 결과 없음의 세 가지로 구분하여 백분율로 확인하였다. 성별과 재실 기간에 따른 군간 비호환성 약물 개수의 차이를 확인하기 위하여 t-검정을 실시하

였다. APHCHE 점수와 비호환성 약물 개수의 상관성을 확인하기 위하여 pearson 상관 분석을 시행하였다. 모든 통계 분석은 P값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 간주하였으며, 자료의 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

4. 연구 대상자 보호

본 연구는 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 의거하여 인하대 학교병원 임상연구윤리심의위원회 승인하에 시행되었으며, 후향적 연구로 연구 대상자에 대한 동의서는 면제되었다(IRB no. 2020-01-003).

[illegible]

Fig. 1. Potential compatibility information cross-table. ○ = compatible result; × = incompatible result; ~ = variable result depending on conditions; Blank = untested.

결 과

높은 빈도로 사용되지만 검색 엔진에 약물 정보가 없어 네 가지 약물(Cefbuperazone, flomoxef, L-ornithine-L-aspartate, nafamostat)을 제외하고 비호환성이 예상되는 다빈도 약물 50 가지로 이차원 표를 작성하여 나타내었다(Fig. 1).

6개월간 주사제 처방 기록이 있는 중환자실 입실 환자는 2,323명이었다. 무작위로 선택한 100명의 환자 중 1명은 환자 번호 오류로 제외하고 99명의 환자를 표본으로 선택하였다. 환자의 인구학적 특징과 임상 특성을 분석하였다. 총 분석 환자 99명 중 남성은 61명(61.6%)이었으며, 평균 연령은 64.8 ± 18.5 세(range: 13~98)였다. 평균 재원 기간은 5.8 ± 6.0 일(range: 2~42)이며, 투약된 평균 주사 약물 개수는 6.3 ± 4.0 개였다. APACHE II 평균 점수는 15.3 ± 9.7 점이며, 중심 정맥관 라인이 삽입된 환자는 33명(33.3%)이었다(Table 1).

표본에 투약된 주사제의 총 개수는 630가지였다. 전자의무 기록상 간호 투약이 시행된 내역과 중심과 말초 라인의 개수를 고려하여 잠재적인 비호환성 발생률을 확인하였다(Table 2). 환자의 투약 내역 분석 결과 99명 환자 중 48명(48.5%)의 투약 내역에서 잠재적인 비호환성의 위험이 발견되었다. 확인된 약물 짝은 154건이었다. 호환성 연구 결과가 없는 것은 잠재적 비호환성의 가장 큰 원인으로 나타났다(84.4%). 다음으로 가변적인 결과(9.7%)와 비호환성 결과(3.9%)가 주요한 원인이었다. 국내에서만 유통되어 약물 정보가 없는 경우도 3건으로 확

인되었다. 잠재적 비호환성을 나타내는 약물 짝 154건을 다시 분석하여 가장 위험도가 높은 약물을 조사한 결과 호환성 결과가 없는 경우는 acetylcysteine이 가장 높은 빈도를 차지하였다(31.9%). 비호환성의 결과를 포함하는 경우는 pantoprazole이 가장 주요한 약물로 확인되었다(Table 3).

비호환 예상 약물 짝 건수의 군간 차이를 확인한 결과 성별과 재실기간에 따른 차이를 확인할 수 있었다. 남성은 여성보다 비호환 예상 약물 짝 건수가 많았다. 재실기간이 7일 이상 되는 군은 7일 미만인 군보다 비호환성 예상 약물 짝의 건수가 더 많았고 통계적으로 유의미한 차이를 나타냈다. 중심 정맥관 라인 유무는 비호환 예상 약물 건수의 유의미한 차이가 없었다. 99명의 환자 중 APACHE II 점수 기록이 있는 72명의 APACHE II 점수를 비호환 예상 약물 짝의 건수와 상관분석 한 결과 통

Table 2. Prevalence of inappropriate combinations of co-administered medication infusions

Medication use (n=630)	Value
Prevalence of inappropriate combinations administered via Y-site connector	
Incompatible pairs	154
Patient with PI	48 (48.5)
Reasons for inappropriate combinations	
Incompatibility	6 (3.9)
Variable ^a	15 (9.7)
Untested ^b	130 (84.4)
No data ^c	3 (1.9)
Potential incompatibility/patient ratio	1.5

Values are presented as number only or number (%).

PI = potential incompatibility.

^aConflicting Y-site data with compatible and incompatible results.

^bNo Y-site stability data available for ≥ 2 combinations. ^cNo data on Micromedex.

Table 1. Sample characteristics

Demographic and clinical characteristic	Patient (n=99)
Sex male	61 (61.6)
Age (y)	64.8 ± 18.5 (13~98)
Intensive care unit stay (d)	5.8 ± 6.0 (2~42)
Number of intravenous medications	6.3 ± 4.0
APACHE II (n=72)	15.3 ± 9.7
CVCs inserted patient	33 (33.3)
Primary reason for intensive care unit admission	
Sepsis	8 (8.1)
Drug intoxication	6 (6.1)
Cerebral infarction	6 (6.1)
CAOD	4 (4.0)
ICH	4 (4.0)
Septic shock	4 (4.0)
Others	67 (67.7)

Values are presented as number (%) or mean $\pm$ standard deviation (range).

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CVC = central venous catheter; CAOD = coronary artery occlusive disease; ICH = intra-cerebral hemorrhage.

Table 3. The most frequent drug and drug pairs involved in potential incompatibility

Potential incompatibility	Drug pairs	n (%)
Most frequent incompatible pairs	Pantoprazole-Meropenem	2 (33.3)
Most frequent incompatible drug	Pantoprazole	4 (33.3)
Most frequent variable ^a pairs	Pantoprazole-Piperacillin tazobactam	5 (33.3)
Most frequent variable ^a drug	Pantoprazole	9 (30.0)
Most frequent untested ^b pairs	Acetylcysteine-Phytonadione	15 (11.5)
Most frequent untested ^b drug	Acetylcysteine	83 (31.9)

^aConflicting Y-site data. ^bNo Y-site stability data available for ≥ 2 combinations.

Table 4. Risk factors for potential intravenous drug incompatibility

Demographic and clinical characteristic	PI		P-value
	Mean	Standard deviation	
Sex			0.05
Male	1.9	2.8	
Female	1.0	1.6	
ICU stays (d)			0.01*
1~6	1.1	2.1	
≥7	2.8	3.0	
CVC			0.2
With CVC	2.0	2.2	
Without CVC	1.3	2.5	
APACHE II (n=72)		r=0.283*	

PI = potential incompatibility; ICU = intensive care unit; CVC = central venous catheter; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

*P<0.05.

계적으로 유의미한 양의 상관성을 나타내었다($r=0.283$, $P<0.05$) (Table 4).

고 찰

비호환성이란 두 가지 이상의 약물이 물리 화학적으로 반응을 일으키는 성질을 말하며 약물 상호작용의 하나로 대표적인 주사제 투약 오류의 원인이다. 부정적인 약물 변화의 결과로 약물 치료의 실패는 물론 심각한 부작용을 초래할 수 있다.⁴

국내에서 신생아 중환자실 사용 약물을 대상으로 투약 시 약물간 비호환성 정보를 효율적으로 제공하기 위한 표 작성 연구가 진행된 바 있다.¹² 해외에서는 표를 활용한 성인 대상 중재 연구가 진행되었고 의료진에게 효율적인 정보 제공의 도구로 인정받고 있다.¹³ 표 작성 시 기관 내 다빈도 사용 약물 파악으로 활용도를 높일 수 있다. 다빈도 약물 중 cefbuperazone, flomoxef, L-ornithine-L-aspartate, nafamostat은 투약 빈도가 높음에도 불구하고 검색 엔진에 등재되어 있지 않아 정보 수집에 어려움이 있었다. 따라서 국내에서만 유통되는 약물의 경우 제약사를 통한 적극적인 정보 수집과 비호환 정보에 대한 자료 요청이 필요할 것으로 보인다. 또한 다빈도 약물은 각 기관과 주요 진료과에 따라 상이할 수 있으므로 약품 선정과 활용에 대한 다학제적인 참여가 필요하다.^{14,15}

무작위로 선택된 100명의 환자 중 48명(48.5%)은 투약 시 잠재적인 비호환성의 위험에 노출되어 있었다. 이 결과는 캐나다의 다기관 중환자실에서 진행된 비호환성 발생률의 결과가 198명 중 37명(18.7%)인 것과 비교해 볼 때 높은 수치이다.¹⁰

그러나 본 연구에서는 캐나다 연구에서 연속 주입법만을 분석했던 것과 다르게 간헐주입방법(intermittent intravenous infusion)으로 투약된 약물 투약 내역을 모두 분석한 것으로 연구 방법의 차이가 있다. 또한 이 결과는 모든 주입 방법을 분석한 브라질의 중환자 대상 비호환성 발생률 연구에서 100건의 처방전 분석 결과 68건(68%)의 비호환성이 확인된 것과 비교해보면 낮은 수치이다.¹⁶

간호사의 투약 시행 기록을 분석하여 예상 비호환 약물 짝은 154건으로 확인되었다. 예상 비호환 약물의 가장 큰 요인은 해당 약물 짝에 대한 호환성 정보가 부족한 것이었다. 이것은 해외 다른 연구에서 호환성 정보의 부족이 주사제 투약에서 위험 요소가 되는 것과 유사하다.^{10,11,17} 특히 acetylcysteine은 중환자실에서 5번째로 높은 빈도로 사용되는 약물이지만 호환성에 대한 정보가 매우 부족하다. 50개 다빈도 약물 중에는 cefepime과 비호환성, ceftazidime과 비호환성, vancomycin과 호환성으로 확인되지만 그 외 약물과 투약 시는 호환성에 관한 정보가 없어 잠재적인 비호환성이 예상됨으로 주의가 필요하다. 비호환성 정보를 포함하는 약물로 가장 위험도가 높은 약물은 pantoprazole로 6개월간의 빈도 조사결과 인하대병원 중환자실에서 2번째로 처방 빈도가 높은 약물이다. 또한 meropenem과 piperacillin tazobactam과 동시 투약되었을 때 비호환 위험성이 크다. 이것은 해외 중환자대상 비호환 연구에서도 동일하게 관찰된다.^{15,18} 비호환 약물 짝 건수는 재실 기간이 7일이 넘었을 때가 7일 이전보다 많았고 통계적으로 유의미한 차이가 있었다. APACHE II 점수와 비호환 약물 발생 간에도 양의 상관성이 관찰되었다(Table 4). 비호환 약물의 투여는 침전 형성과 중심 정맥관의 폐색을 야기할 뿐 아니라 색전증과 같은 임상 결과와 상관성이 있다는 보고가 있다.^{19,20} Calcium과 phosphate 침전 형성으로 발생한 신생아 사망 사건을 통해 주사제의 비호환성에 대한 심각성은 널리 알려져 있다.⁷ Calcium 포함 약제나 ceftriaxone도 비호환성으로 인해 약효의 감소와 신장과 폐에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며, 투약 중재를 통하여 예방할 수 있다.⁸ 중환자실 입실 환자의 경우 질환의 중증도에 따라 적시에 다수의 주사제가 투약되어야 하는 경우가 많아 실제로 비호환성으로 인한 위험성에 대한 인식이 상대적으로 낮을 수 있다. 특히 항생제의 경우 투약 횟수나 종류가 많고 희석 용매와 투약 시간에 따른 비호환성이 문제가 되는 경우가 많으므로 약물의 준비와 투약에 주의가 필요하다.²¹ 이러한 위험 요소는 다학제 팀의 표준 절차 과정(standard operating procedures) 수립과 시행을 통해 예방과 중재가 가능하며 이 과정을 통하여 보다 안전하고 효과적인 약물 요법을 보장할 수 있다.^{10,18}

본 연구는 국내 단일 기관의 중환자실에서 투약 시 비호환성 예상 발생률을 분석한 첫 연구이다. 잠재적인 비호환 발생률을 확인하고 위험 약물을 조사하여 연구 결과는 추후 안전한 주사제 약물 투여를 위한 계획 수립과 중재 연구에 활용될 수 있을 것이다. 그러나 본 연구는 몇 가지 한계가 있다. 실제 투약 내역을 간호 투약 시행 내역으로 확인한 것이다. 투약 시행 기록과 실제 투약 과정상의 차이가 발생할 수 있다. 간호 투약 전후 관류를 시행한다면 비호환성이 예방될 수 있으나 관류시행의 절차 과정을 확인하지 못하였다. 약물의 비호환성 정보를 검색 엔진을 통해서만 확인한 점이다. 비호환성 결과는 주로 물리화화학적 결과를 포함하고 있고 약리학적인 결과에 대한 정보는 제한적이다. 또한 일부 약물의 경우 Y site로 투약될 위험이 있지만 단독 투약되는 것으로 가정하고 비호환성 예상 분석에서 제외한 점이다. 이것은 추후 동시 투약 약물 시 추가 분석이 필요할 것으로 보인다. TPN의 경우 제제의 다양성과 검색 엔진의 정보 부족으로 비호환성 정보를 확인하지 못하였다. TPN은 함유 전해질과 아미노산 및 지질 제제에 따라 높은 비호환성이 예상되므로 Y site 투약 시 주의가 필요하며 TPN 함유 성분을 고려하여 개별 약물 분석을 재시행해야 할 것이다.

또한 관찰된 약물간 비호환성 결과로 발생 가능한 부작용과 임상결과에 대한 분석을 시행하지 못한 점이다. 그 동안 비호환성 연구는 방법론의 비정형성과 연구 정보 부족으로 연구 발전에 어려움이 있어왔다.¹¹ 비호환성의 연구 목적은 사망과 같은 치명적인 약물 투약 부작용을 미연에 차단하는데 의의가 있다. 따라서 본 연구는 약물 투약 결과 발생할 수 있는 부작용을 의료진과 공유하고 안전한 약물 투약 절차 개선을 위한 추후 연구의 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

ORCID

Sunmin Lee, <https://orcid.org/0000-0002-0528-5098>

REFERENCES

1. Secoli SR, Pérez-Esquirol E, de Las Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. [Incompatibilities in intravenous therapy: what can be done to prevent them?] *Enferm Clin* 2009;19(6):349-53. Spanish.
2. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(4):348-57.
3. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(4):652-6.
4. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59(11):815-7.
5. McNearney T, Bajaj C, Boyars M, Cottingham J, Haque A. Total parenteral nutrition associated crystalline precipitates resulting in pulmonary artery occlusions and alveolar granulomas. *Dig Dis Sci* 2003;48(7):1352-4.
6. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:21.
7. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1996;11(2):59-65.
8. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, Esterly JS, Becker T, Postelnick M, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(4):1534-40.
9. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics* 2009;123(4):e609-13.
10. Kanji S, Lam J, Goddard RD, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother* 2013;47(5):637-43.
11. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, 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.
12. Lee S. Development of a two-dimensional compatibility table for intravenous Y-site drug administration in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Korean Soc Health-syst Pharm* 2020;37(1):64-73.
13. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Improvement of antibiotics infusion practices: proposition and evaluation of a good practices' guide. *J Pharm Clin* 2007;26(3):143-50.
14. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. [Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system"]. *Anaesthesist* 2003;52(5):409-12. German.
15. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, 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.
16. Marsilio NR, da Silva D, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016;28(2):147-53.
17. Castells Lao G, Rodríguez Reyes M, Roura Turet J, Prat Dot M, Soy Muner D, López Cabezas C. Compatibility of drugs

- administered as Y-site infusion in intensive care units: a systematic review. *Med Intensiva* 2020;44:80-7.
18. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(19): 1834-40.
 19. Colldén H, Teimori K, Asadian R. [Compatibility of intravenous medications needs attention. Catheter occlusion, treatment failure and embolisms can be prevented]. *Lakartidningen* 2015;112:DMP6. Swedish.
 20. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth* 1998;45(4):347-51.
 21. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: how to avoid playing God. *Med Mal Infect* 2016; 46(5):242-68.