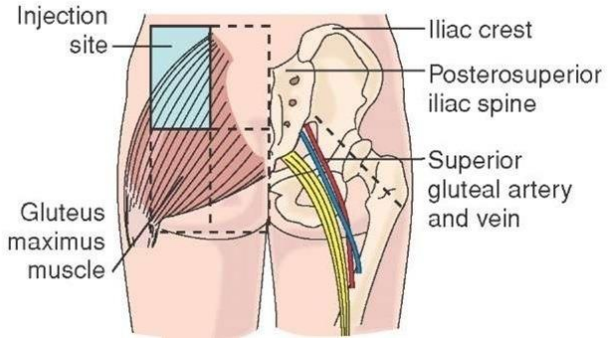
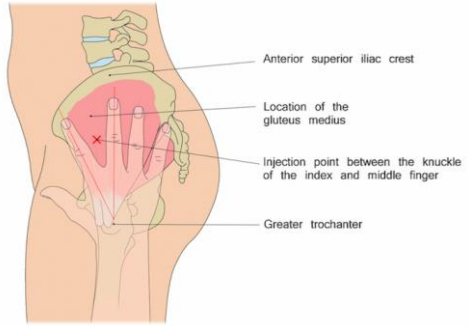
Kuidas manustada ravimeid? On’s seal vahet …

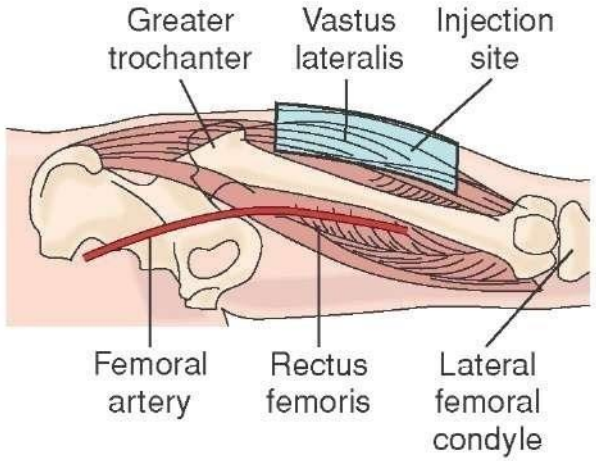
Markko Jalas
erakorralise meditsiini arst
Tartu Kiirabi; Tartu Ülikooli Kliinikum
2018 mai

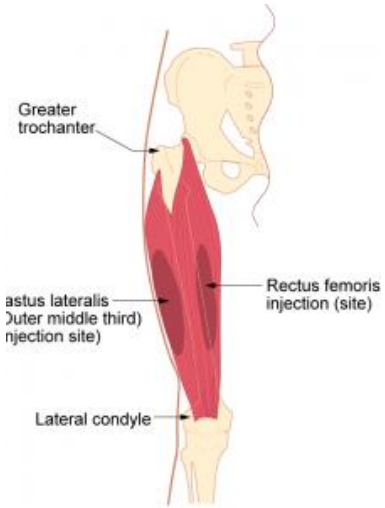
Manustamine lihasesse

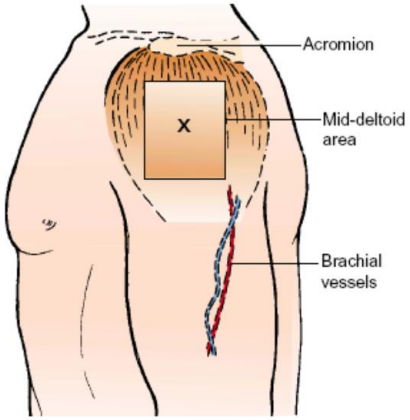
- IV versus IM versus SC (adrenaliin SC või IM?)
- Manustatav kogus 0,5 – 3 (5) ml
- Kuhu süstida? Dorsogluteaalne (BMI ≥25, siis nahaalune rasvkude 34,5 mm; ülekaalulistel 40,2 mm; tugevasti ülekaalulistel 51,4 mm) või ventrogluteaalne piirkond?
- Ülekaalulistele IM korrektne süste kuni 20 – 30%-l
- Lihasesse ei tohi süstida: hüübimishäiretega ja antikoagulante tarvitavad isikud, lastele on see ebasoovitav
- Teatud ravimeid ei ole soovitav lihasesse süstida: näit diasepaam, digoksiin, fenütoiin; opioidid, glükagoon (IV toime 1 min, IM toime 30 min), kortikosteroidid, MSPVA, traneksaamhape
- Teatud ravimeid võiks pigem lihasesse süstida: näit droperidool >2,5 mg (J Emerg Med. 2015 Jul; **American Academy of Emergency Medicine Position Statement: Safety of Droperidol Use in the Emergency Department.** Perkins J, Ho JD, Vilke GM, DeMers G), haloperidool, klonidiin











Intravenoosne manustamine

- **IV Push** – ravimit manustatakse kiiresti ühemomentselt (sageli ilma lahjendamata), maksimaalselt < 5 min jooksul, ravimi maht on reeglina <20 ml. Enamasti on eesmärgiks ravimi kiire toime saavutamine.
- **Bolus injection** – üks „suur“ maht ravimit (boolus) manustatakse kiiresti ühemomentselt tavaliselt 1 – 30 min (<1 – 2h) jooksul. „Aeglane boolus“ (näiteks 500 ml aeglase boolusena 2 h jooksul) on ebasoovitav termin!
- **Gradual administration / intermittent injection or infusion** – on ravimiannuse tiitrimine või osade-(jao-)kaupa (fraktsioneeritult) manustamine.
- **(continuous) infusion** – infusioon ravimi aeglane (>2 – 3h) või pikemaajaline (>24h) manustamine nn tilgana (*gravity drip*), infuusoriga (tilgalugejaga) või perfuusoriga.

Intravenoosne manustamine – mis on oluline?

- Kas näidustus on õige? Kas ravim on õige? Kas annus on õige? Kas patsiendil ei esine allergiat?
- Kas veenikanüül töötab? Kontrolli!
- Kas ravim vajab lahjendamist? Kuidas lahjendada? Millega? P T. 2017 Aug; Some IV Medications Are Diluted Unnecessarily in Patient-Care Areas, Creating Undue Risk, Matthew Grissinger
- Mida jälgida? Kas vajalik monitoorimine? Patsiendi asend?
- Kui kiiresti võib manustada?
- Soovitav on kanüül läbi loputada 3 – 5 ml F (enne) ja pärast ravimi manustamist
- Oluline on ka ravimite omavaheline füüsikalis-keemiline sobivus (KA: adrenaliin ja sooda) ja avatud / lahjendatud ravimi säilivus

- Perfuusori kasutamise oskus, juhis!
- Standardlahjendused (adrenaliin 1 mg lahjenda 20 ml F ja manusta 0,1 – 1 mcg/kg/min) **või** standardkiirused (adrenaliin 0,3 mg/kg lahjenda 50 ml F ja manusta 0,5 – 10 ml/h)
- Perifeersesse või tsentraalsesse veeni?
- Kas süstlal on vahet (bränd, suurus)? Manustamise algus (*start-up*), püsivoolukiirus (*steady-state flow*) ja oklusioonialarm!

Compact: 20 ja 50 ml
Compact S: 2 – 50 ml
BRAUN: Omnifix, OPS, Proinject
Compact: 0,1 – 99,9 ml/h
Compact S: 0,01 – 200 ml/h

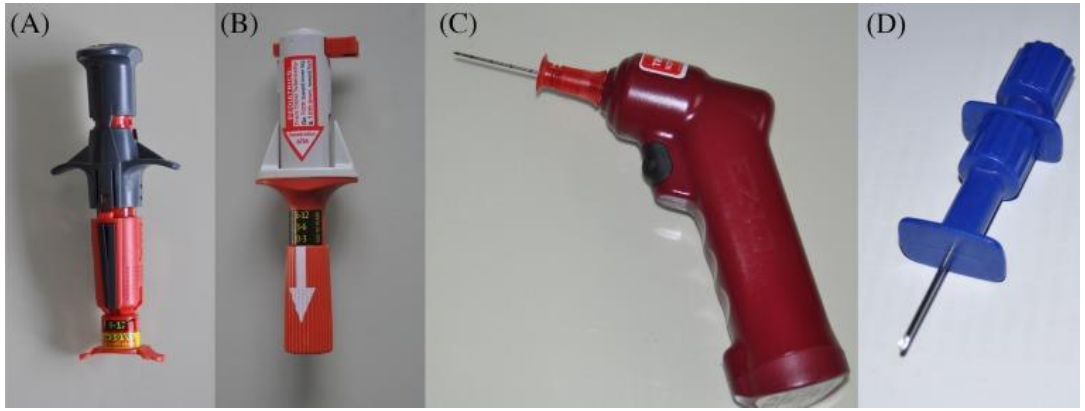
Pediatr Crit Care Med. 2010 Mar; **Impact of syringe size on the performance of infusion pumps at low flow rates;** Schmidt N, Saez C, Seri I, Maturana A.

Eur J Anaesthesiol. 2007 Jul; **Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps;** Neff SB, Neff TA, Gerber S, Weiss MM.

Pediatr Crit Care Med. 2009 Sep; **The effect of syringe size on reliability and safety of low-flow infusions;** Neal D, Lin JA.

Ravimite intraossaalne manustamine

- Kuna IO nõel? Kas kiiremini saab IV või IO manustamistee? Kas IV ja IO on ikka sama efektiivsed?
- Esimene eelistus sääreluu proksimaalne osa, toimeefekti saabumise kiirusel võrreldes IV manustamisega ei ole vahet? Või on? Tibia või humerus või sternum? Maksimaalse ravimi kontsentratsiooni saavutamise aeg?
- BIG või EZ-IO (praktikute poolt kõrgemalt hinnatud, ka süs.ü. 2012 tuli samale järeldusele) või NIO või Jamshidi?
- IO võib manustada põhimõtteliselt kõiki ravimeid ja vedelikke, saab võtta vereanalüüse
- Voolukiirused (300 mmHg): sternum FAST1 (93 ml/min) > humerus EZ-IO (57 ml/min) > tibia EZ-IO (30 ml/min) J Trauma Acute Care Surg. 2015 Feb; **Intraosseous infusion rates under high pressure: a cadaveric comparison of anatomic sites.**
- VN: naha infektsioon, luumurd, põletus?, eelnev ebaõnnestunud luunõela asetamise katse.
- KT ja tüsistused: (<1%), valu (infusioon), compartment, ostemüeliit.
- IO ja rasvembolid?
- Väikelastel ei ole köbrud ja köprused välja arenenud!
- Ravimi manustamisel süsti peale 10 ml füsioloogilist.



Crit Care. 2016 Apr 14; **Use of intra-osseous access in adults: a systematic review.**

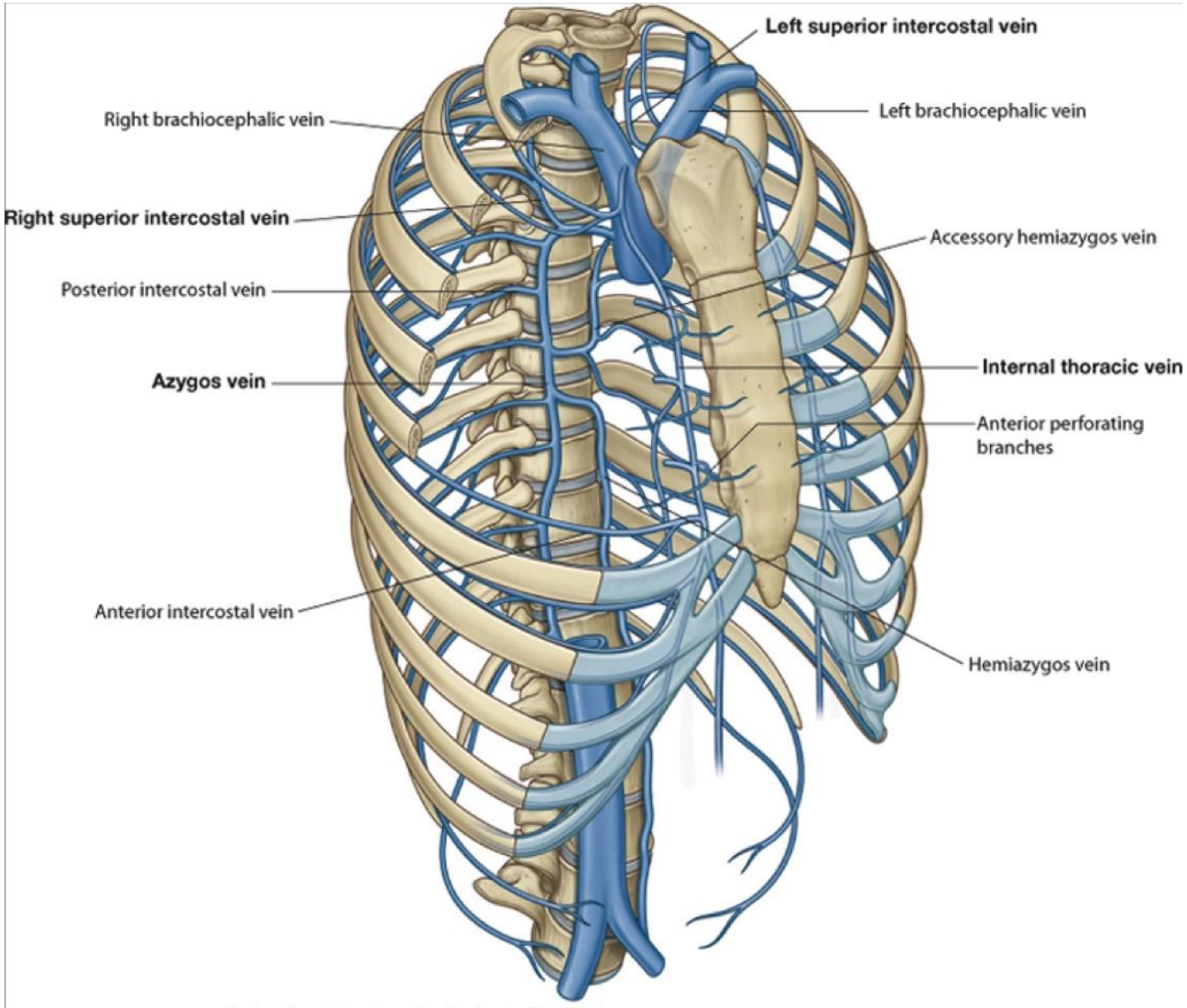
Resuscitation. 2012 Jan; **Current advances in intraosseous infusion - a systematic review.**

Am J Emerg Med. 2017 Feb; **Intravenous vs. intraosseous access and return of spontaneous circulation during out of hospital cardiac arrest.**

Resuscitation. 2017 Aug; **Intraosseous compared to intravenous drug resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest.**

Sternumi IO nõel (FAST1 ja FASTResponder):

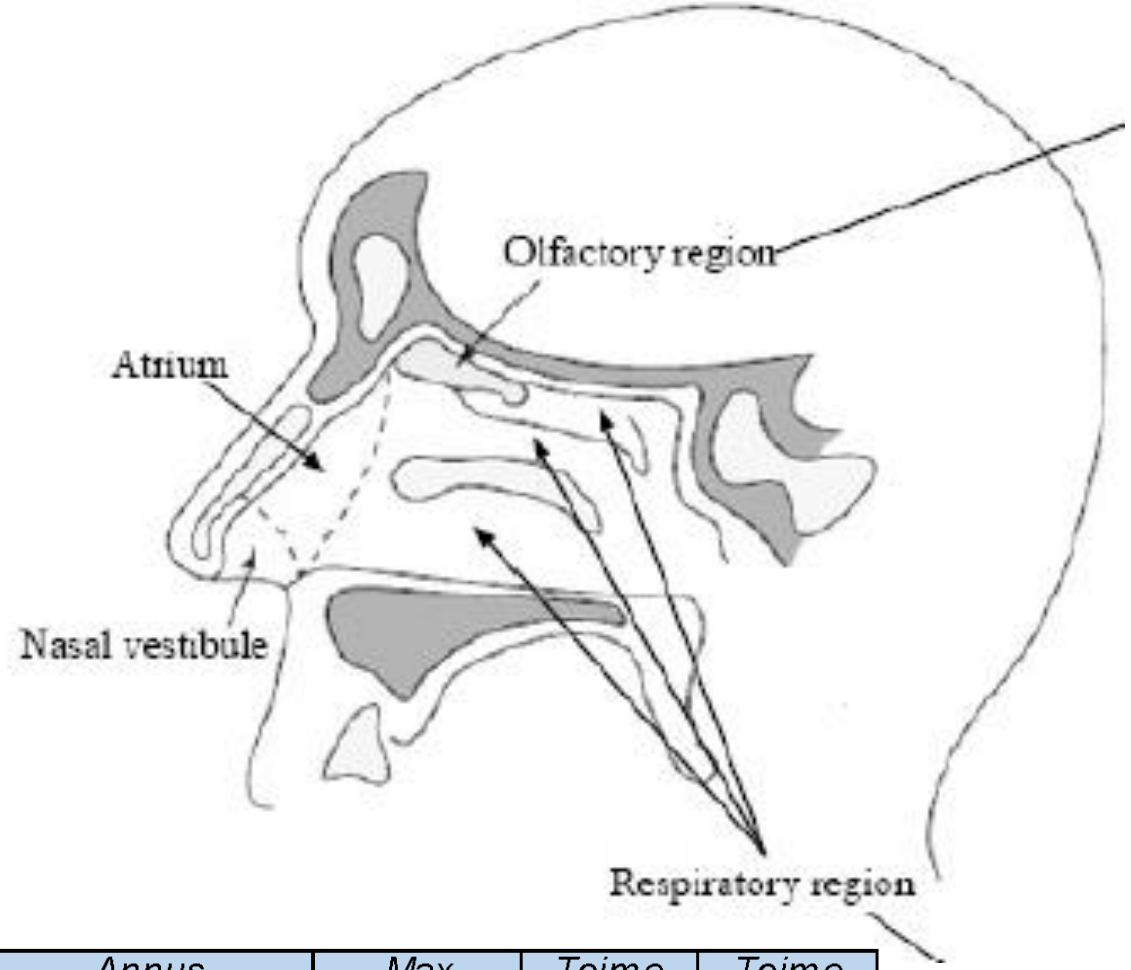
- asetatakse rinnakupidemesse (manubrium sterni)
- sternumist lähtuvad veenid suubuvad sisemistesse rindkereveenidesse (vv. thoracicae internae), mis omakorda õlavarre-peaveenidesse (vv. brachiocephalicae). Ravim võiks jõuda südamesse 30 sek jooksul. Ravimi manustamine on vähem valulik
- FAST sobib ≥ 12 a, FASTResponder on asetatav 10sek-ga
- FAST1 voolukiirused (tootja): 30-80 ml/min (gravitatsioon), 120 ml/min (rõhk), 250 ml/min (süstal)



Drake: Gray's Anatomy for Students, 2nd Edition.
Copyright © 2009 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Intranasaalne manustamine

Näidustus: krambid, valu, sedatsioon, opioidi üledoos, hüpoglükeemia.
Kellele: lapsed, narkomaanid, vähihaiged, “võitlevad” patsiendid.
Ravimid: midasolaam, fentanüül, ketamiin, haloperidool, naloksoon, glükagoon.
Ideaalne kogus oleks 0,25 – 0,5 ml ühe ninasõõrme jaoks (max 1 ml) – kasuta kontsentreeritumaid lahuseid, näit midasolaam 5 mg/ml. Soovitav manustada 1x või oota 5-15 min enne järgmise doosi manustamist.



Haistmisala pindala 15 cm^2, hea vaskularisatsioon, ravimi sattumine otse KNS-i.

Respiratoorse ala pindala 130 cm^2, hea vaskularisatsioon ning hea limaskesta permeaabelsus.

Ravim	*Näidustus*	*Annus*	*Max annus*	*Toime saabub*	*Toime kestab*
Naloksoon	Opioidi üledoos	2 mg	2 mg	1-5 min	15 min
Midasolaam	Krambihoog Sedatsioon	0,2 – 0,3 mg/kg 0,4 – 0,5 mg/kg	10 mg	5-10 min	30-50 min
Fentanüül	Valu	1,5 – 2 mcg/kg	200 mcg	1-2 min	15-30 min
Ketamiin	Valu	0,5 – 1 mg/kg	200 mg	5-15 min	40-60 min

Naloksoon

- Naloksoon töötati välja 1960-date alguses
- 1984 uuriti naloksooni farmakokineetikat IN manustamisel rottidel ja võrreldi seda IV manustamisega: biodaadavus 100%, toime saabub 3 min jooksul.
- 1992 – 1994 Loimer, esimesed IN naloksooni kasutamise kliinilised uuringud inimestel: IN on sama efektiivne kui IV
- 2002 Kelly, uuriti 6 patsiendil naloksooni IN kasutamist: annused 0,8 – 2 mg, adekvaatne spontaanhingamine taastus 2 min jooksul (mediaan 50 sek); Barton, prehospitaalne uuring, 12 patsienti, IM ja SC on küll efektiivsed, kuid toime saabub oluliselt aeglasemalt kui IV. IN on ohutu ja efektiivne, annus 2 mg, teadvuseseisund paranes 2-6 min jooksul.
- 2005 Kelly esimene RCT: annus 2 mg viies milliliitris: maht on liiga suur, biosaadavus halvem kui IM manustamisel, soovitav sama annus, kuid kahes milliliitris
- 2012 FDA kiidab heaks IN naloksooni toodete väljatöötamise
- 2014 apr FDA aprobeerib Evzio (naloksooni 0,4 mg IM autoinjektor, hiljem tuuakse turule 2 mg vahend)
- 2015 nov FDA aprobeerib Narcan ninasprei

Intranasal naloxone and related strategies for opioid overdose intervention by nonmedical personnel: a review; Christa R Lewis, Hoa T Vo, and Marc Fishman, Subst Abuse Rehabil. 2017

Naloksoon

- Annuses kuni 1 mg/kg on naloksoon opioid-naiivsele patsiendile „ohutu“
- IV, IM, SC, IN, inhalatsioon, endotraheaalne, sublingvaalne ?, bukaalne ? Ei toimi PO (1000 – 3000 mg …)
- Üledoosi saanud narkomaani annus 0,04-0,4 – 2 mg lahjendusega (0,4 mg ad 10 ml F) IV (suurem annus võib tekitada ägeda ärajäämasündroomi kergetest käitumishäiretest kardiovaskulaarse ebastabiilsuse ja kopsuturseni) või 0,4 – 2 mg IM või 2 – 4 mg IN (uuemad ja kangemad opioidid, näiteks fentanüül, tahavad suuremaid annuseid)
- Annuseid võib korrata iga 2-3 min järel
- Kui max annuse, 10 mg, peale reaktsioon puudub, siis hinda uuesti, kas tegemist on ikka opioidi üledoosiga
- Tartu Kiirabis IN manustamine: 0,4 mg/ml, 1 ml; 0,8 mg annus, toime võiks saabuda 1-5 min jooksul, annust võib korrata 5-10 min järel või vali teine manustamisviis

Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications, Rachael Rzasa Lynn and JL Galinkin, Ther Adv Drug Saf. 2018 Jan

Naloxone – Pharmacokinetic Differences

Route	Initial Dose	Max.Conc. In ng/mL	Time to Max. Conc. (minute)
Intramuscular	0.4 mg	1-1.1	15-20
Subcutaneous	0.4 mg	1-1.1	15-20
Intranasal	2 mg (1 mg per nostril)	~0.5	20
Intranasal NARCAN® *Product launch anticipated end of Feb. 2016*	4 mg (in single nostril)	4.83	30

Naloxone hydrochloride Injection, USP [package insert]. Lake Forest, IL: Hospira; 2007.
Evzio® Auto-Injector [package insert] Richmond, VA: kaleo;2014.
Lexicomp Online®, Lexi-Drugs®

Table 1. Naloxone Dosing Information

Typical Routes of Administration
IV, IM, and SC
Recommended Dosing for Opioid Overdose in Adults
0.4-2 mg of naloxone with doses repeated up to every 2-3 min as needed, up to 10 mg[a]
Onset of Action
IV: within ~2 min IM and SC: 2-5 min
Duration of Action
30-120 min, depending on route

[a] Lower doses may be administered for the reversal of respiratory depression in patients receiving therapeutic opioid doses.
IM: intramuscular; min: minute; SC: subcutaneous.
Source: Reference 12.

Ravimite perrektaalne manustamine

- VASTUOLULISUS – kui palju imendub, kui palju jõuab retseptoriteni, kuna saabub toime, kaua toime kestab, küünal peab enne sulama, siis alles imendub jne.
- Nn ravimklistiir? J Vis Exp. 2016; **A Novel Approach for the Administration of Medications and Fluids in Emergency Scenarios and Settings**
- Lastele soovitatakse PO antipüreesi, PR siis, kui kaasneb oksendamine. J Pediatr. 2017 Jan; **2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children.**
- Diasepaami tänased PR annused (BNFC 2016-17):

- VS 2,5 mg PR, vajadusel korda 10min pärast;
- 1k-1a 5 mg PR, vajadusel korda 10min pärast;
- 2-11a 5 – 10 mg PR, vajadusel korda 10min pärast

Ravimite manustamine: eakad, rasedad, imetamine, MP, NP

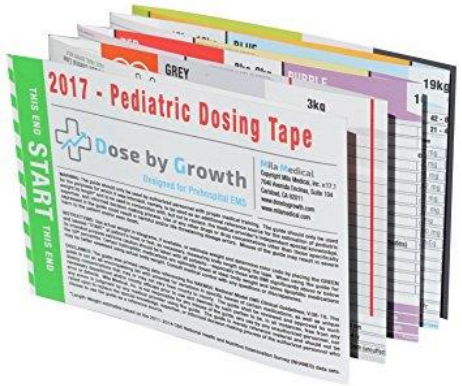
- **Ravimid & eakad** (>65-75 a):

- probleemid: polüfarmakoteraapia, ealised ja füsioloogilised muutused, kaasuvad haigused. Kõrval- ja koostoimed (kõrvaltoimeid 3x rohkem kui noortel), ülemäärased toimed ja mürgistused, surm. EMOs 5 – 10 % eakate visiitidest seotud ravimite kõrvaltoimetega (millest 3 – 6 % rasked või fataalsed), neist ca 1/3 seotud varfariini, insuliini ja digoksiiniga (Clin Interv Aging. 2014; A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting).
- kõrvaltoimed & ravimid: antipsühhootikumid, varfariin, antiagregandid, hüpoglükeemilised ravimid, antidepressandid, bensodiasepiinid, MSPVA, digoksiin.
- alalävine manustamine: beetablokkerid, antihüpertensiivikumid, antikoagulandid, opioidid, Alzheimeri ravimid, vaktsiinid.
- soovitus kiirabile: süvene probleemi (miks kiirabi kutsuti), tutvu patsiendi igapäevaste ravimitega (+ ravimtaimed?, toidulisandid?), mõtle natuke rohkem, vajadusel vähenda ravimite annuseid (kuni 50%)!

- **Ravimid & rasedus:** kõige suurem risk 3.-11. rasedusnädal. Otsi infot! Ohutuse klassifikatsioon A-X (alates 2015 FDA enam ei kasuta).
- **Ravimid & imetamine:** teadmisi vähe, otsi infot!
- **Ravimid & maksapuudulikkus:** ettevaatust kui esinevad kollasus, astsiit või entsefalopaatia (mõtlemise ja keskendumise raskus, unustamine, unisus või väsimus, aeglased liigutused, segasus, hirm, letargia, krambid, kooma). Potentsiaalselt ohtlikud ravimid: sedatiivikumid, opioidid, analgeetikumid, kortikosteroidid, infusioonilahused. **Hepatotoksilisus võib muutuda mitte-etteennustatavaks!**
- **Ravimid & neerupuudulikkus:** kui tegemist dialüüsi patsiendiga, siis ole ettevaatlik ja otsi lisainfot!

Ravimite manustamine lapsele

- ravimite kliinilised uuringud lastel
- spetsiaalne tähelepanu 0 – 28 päeva vanustele lastele (<6 kuune laps konsulteeri võimalusel pediaatriga)
- manusta **kehakaalu** alusel, ülekaaluliste laste korral tuleks kehamassi aluseks võtta IBW
- kontrolli näidustust, annused võivad olla erinevad
- kontrolli, kas annus on IV või PO või IM või IN
- ära aja segi ml ja mg
- doosid on soovitav arvutada elektrooniliselt või vaadata tabelitest
- **vajalikud on infoallikad** (elektroonsed või mitte)
- alla 5 ml PO vedeliku koguseid peaks doseerima süstlaga
- vajalikud võivad olla lisavahendid, näit 1 ml süstal 0,01 ml gradueeringuga



Dtsch Arztebl Int. 2012 Sep; **Medication Errors in Pediatric Emergencies.** A Systematic Analysis.

Prehosp Emerg Care. 2017 Mar-Apr; **Pediatric Prehospital Medication Dosing Errors: A National Survey of Paramedics.**