

Příprava parenterální výživy AIO pro pediatrii a neonatologii

PharmDr. Michal Janů¹, doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.²

¹Nemocniční lékárna VFN, Praha

²VFU, Brno

Příprava parenterální výživy pro neonatologii a pediatrii respektuje obecně závazná pravidla a normativy v oblasti aseptické přípravy léčiv a jakosti, bezpečnosti a účinnosti parenterálního systému AIO. Článek dokumentuje řadu odlišností v jednotlivých nutričních složkách, nárocích na přípravu, sledování kompatibility jednotlivých nutrientů a stability takto multikomponentní soustavy s akcentem na kvalitu tukové emulze. Pro farmaceuta tato oblast představuje jedinečnou možnost uplatnění jak při přípravě, tak v multioborovém nutričním týmu už jenom z důvodu nenahraditelnosti magistraliter přípravy tohoto typu parenterální výživy.

Klíčová slova: parenterální výživa, vak all-in-one (AIO), kritická agregační koncentrace, nutriční tým.

Preparation of AIO parenteral nutrition for paediatrics and neonatology

The preparation of parenteral nutrition for neonatology and paediatrics follows the mandatory rules and regulations for aseptic preparation of drugs and for the quality, safety, and efficacy of the AIO system for parenteral nutrition. The paper gives evidence of numerous differences in individual nutritional components, requirements for preparation, the monitoring of the compatibility of individual nutrients and stability of such a multicomponent system with an emphasis on the quality of fat emulsion. For a pharmacist, this area represents a unique opportunity to participate in both preparation and a multidisciplinary nutrition team, if only for the reason of the necessity of extemporaneous preparation of this type of parenteral nutrition.

Key words: parenteral nutrition, all-in-one (AIO) bag, critical aggregation number, nutrition team.

Prakt. lékáren. 2009; 5(2): 83–86

Lékařská a farmaceutická péče v neonatologii a pediatrii je v současné době nemyslitelná bez znalosti a používání nutriční podpory. Farmaceut, jako člen nutričního týmu, má v celém tomto procesu nezastupitelné místo. V pediatrii a neonatologii je pak zajištění výživy AIO zcela závislé na magistraliter přípravě v lékárně se specializovanými pracovišti, protože potřeby této skupiny nemocných jsou tak individuální, že nelze používat žádné z registrovaných HVLP vaků.

Při přípravě systémů AIO jsme v této specifické oblasti postaveni před řadu úkolů, abychom zajistili jakost, bezpečnost a účinnost těchto mnohosložkových soustav:

- variabilita objemu od 80 ml do 3 000 ml
- vysoká koncentrace iontů
- proměnlivé nálože nutrietů
- často vysoká osmolarita a energetická denzita.

Těmto podmínkám musí být přizpůsoben celý proces přípravy formulí AIO. Nezbytná je prvořadá kontrola zaslaných požadavků z oddělení z hlediska stability soustavy – zejména s ohledem na tukovou složku. K tomu se nejlépe využívá počítačové kontroly kritické agregační koncentrace (CAN), kalcium – fosfátového součinu, kontrola koncentrace jednomocných

a dvoumocných iontů, kontrola osmolarity (pokud pracoviště označuje podání vaku do periferie) (1).

Tato věková skupina také zasluhuje ohledy z hlediska jedinečnosti složení systémů AIO.

U novorozenců a kojenců jsou určité rozdíly v metabolismu aminokyselin. U této populace vážně syntéza cysteinu, taurinu a tyrosinu, esenciálním se stává i histidin. U kojenců je rovněž zvýšená potřeba aminokyselin esenciálních

Tabulka 1. Potřeba aminokyselin u novorozenců a kojenců

Věk	Potřeba aminokyselin g/kg/den
Novorozenci – do 7 dnů věku	1,0–3,0
Rostoucí kojenci	2,7–3,0
1–2 roky	1,5–2,2
Starší než 2 roky	1,5–2,0

Tabulka 2. Parenterální přípravky aminokyselin registrované v ČR

Přípravek	Aminovenões® N Paed		Primene®
Koncentrace (%)	6	10	10
Celkový dusík (g/l)	8,6	14,4	15
Energetický obsah (kJ/l)	1 003	1 675	1 675
Osmolarita (mosmol/l)	520	869	780

Tabulka 3. Potřeba elektrolytů u novorozenců a kojenců

Prvek	Denní dávka
Natrium	2–4 mmol/kg
Kalium	2–3 mmol/kg
Chloridy	2–3 mmol/kg
Magnezium	0,25–0,5 mmol/kg
Calcium	0,23–1,1 mmol/kg
Fosfáty	1–2 mmol/kg

Tabulka 4. Nejčastěji používané elektrolyty

Přípravek	Obsah iontů (mmol/l)	
Ca glukonicum 10%	Ca ²⁺	225
KCl 7,5%	K ⁺	1 000
	Cl ⁻	1 000
Na ₂ HPO ₄ et NaH ₂ PO ₄ 8,7%	Na ⁺	500
	HPO ₄ ²⁻	200
	H ₂ PO ₄ ⁻	100
MgSO ₄ 10%	Mg ⁺	406
	SO ₄ ²⁻	406
NaCl 10%	Na ⁺	1 700
	Cl ⁻	1 700
NaCl 5,85%	Na ⁺	1 000
	Cl ⁻	1 000
KH ₂ PO ₄ 13,6%	K ⁺	1 000
	H ₂ PO ₄ ⁻	1 000
Glucosi dinatrii monophosphat 37,62%	HPO ₄ ³⁻	1 000
Kalii malas 13,4%	K ⁺	1 000

a aminokyselin s větveným řetězcem. Méně vyvinutý enzymatický systém navíc není schopen metabolizovat některé aminokyseliny neesenciální. Svým složením jsou aminokyselinové roztoky určené pro novorozence a kojence podobné mateřskému mléku. V nedávné době byly tyto roztoky doplněny o taurin nebo cystein, ze kterého taurin vzniká. Syntéza cysteinu je u kojenců omezená, protože enzymy zajišťující metabolismus methioninu a cysteinu nejsou dosud plně vyvinuty. Dlouhodobá parenterální výživa bez cysteinu nebo taurinu vede ke sníženým hladinám taurinu v plazmě, krvinkách (lymfocytech, granulocytech a erytrocytech) a v moči. Taurin je potřebný pro vývoj sítnice i mozkové tkáně, je důležitým antioxidantem a podílí se na normálním průběhu akčního potenciálu.

Obrázek 1. Tuková emulze den po přípravě ve 200násobném zvětšení (foto autor)



Tabulka 5. Vlastnosti roztoků glukózy v závislosti na koncentraci

Koncentrace	Osmolarita (mosmol/l)	Energie (kJ/l)	pH	Přítomnost pomocných látek
G5 %	278	858	3,5–6	
G10 %	555	1 716	3,5–6	
G20 %	1 110	3 432	3,3–6	
G40 %	2 220	6 864	3–5	natrii disulfis, ac. citricum

Potřeba aminokyselin je u novorozenců a kojenců zvýšená, přičemž během prvního roku života potřeba aminokyselin dosahuje až 3 g/kg/den (tabulka 1, 2) (2).

Voda a elektrolyty jsou kalkulovány s ohledem na stabilitu rovnováhy vodního hospodářství a stabilitu vnitřního prostředí při nezralosti biochemických regulačních systémů a výpočet se opírá o kvantitativní sledování ztrát iontů a tektutin do moči a extrarenálně (tabulka 3, 4).

Glukoza patří mezi základní zdroje energie (tabulka 5). Za normálních okolností by regulace uvolňování glukózy měla odpovídat utlizaci tkáněmi. 1 g glukózy odpovídá asi 16,8 kJ, její bazální potřeba 3,5–5 mg/kg/min, hranice oxidace 12 mg/kg/min. V ČR jsou standardně používány 4 různé koncentrace glukózy, při přípravě vaků může mít záměna koncentrace glukózy fatální důsledky s ohledem na osmolaritu, pH, a případné navozené stavy hyper- nebo hypoglykemie (3).

Tuky jsou nejvydatnějším zdrojem energie (1 g tuku odpovídá asi 37,8 kJ) a jsou zdrojem mastných kyselin a tuků rozpustných ve vodě. V parenterální výživě se používají ve formě emulze, v pediatrii a neonatologii se nejčastěji dává přednost směsi MCT/LCT (triacylglyceroly se středním řetězcem a triacylglyceroly s dlouhým řetězcem), viz tabulka 6. U předčasně narozených dětí se používají od třetího dne věku, deficitu esenciálních mastných kyselin brání podání 0,5–1 g/kg/den, jako hranice toleran-

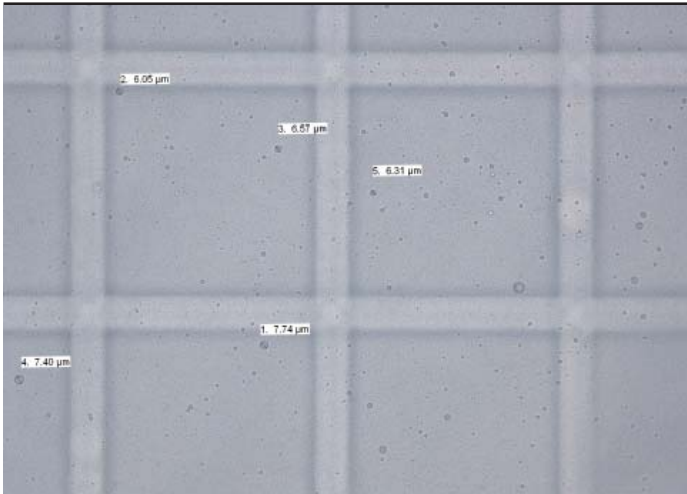
ce bez nežádoucích účinků se pak jeví podání 3 g/kg/den.

Lipidové emulze jsou udržovány ve stabilním stavu mechanickými a elektrostatickými odpudivými silami. Ty udržují velikost tukových částic mezi 0,25 až 0,5 μm. Částice větší než 5 μm mohou být nebezpečné díky jejich zachycování v plicních kapilárách a má jich být méně než 0,05 % částic. Při hodnocení velikosti částic se řídíme USP, kapitola 729 (5,6). Se stárnutím tukové emulze pak pozorujeme zhoršování jejích vlastností, v systému AIO probíhá v časové ose řada změn (obrázky 1, 2) (pH vlivem hydrolyzy triacylglycerolů, reakcím aminokyselin, degradací vitaminů, apod.) (5).

V současnosti je považováno za esenciální pro lidskou výživu 16 minerálních prvků, 7 je zařazeno do skupiny makronutrientů a 9 do skupiny mikronutrientů, vyskytují se v těle v menším množství než 0,005 % tělesné hmotnosti. Vitaminy jsou neenergetické látky, které jsou pro organismus nezbytné pro správný růst, vývoj a činnost celého organismu (7). Stopové prvky a vitaminy, které jsou vhodné k podání v neonatologii a pediatrii jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

Vlastní příprava vaků vyžaduje kritéria aseptické přípravy, tak, jak ji charakterizuje lékopis a je již v řadě nemocničních lékáren dobře zažitá. Příprava takto náročných lékových forem se uskutečňuje na oddělení přípravy sterilních léčiv (OPSL). Lékárník prvořadě dostává protokol

Obrázek 2. Tuková emulze, kde je překročena CAN, osm dní po přípravě ve 200násobném zvětšení (foto autor)



Tabulka 6. Některé vlastnosti tukových emulzí (4)

	LCT emulze		LCT/MCT emulze		Kombinované emulze	
Přípravek	Intralipid®	ClinOleic®	Lipofundin MCT/LCT®	Structolipid®	Lipoplus®	SMOFlipid®
Složení olejové fáze	100% sójový olej	20% sójový olej 80% olivový olej	50% sójový olej 50% kokosový olej	50% sójový olej 50% kokosový olej	40% sójový olej 50% MCT 10% TAG obsahující ω3 MK	30% sójový olej 25% olivový olej 15% rybí olej 30% MCT
Obsah tuku (g/l)	200	200	200	200	200	200
Energie (kJ/l)	8 374	8 374	7 955	8 206	7 997	8 374
Osmolarita (mosmol/l)	350	270	380	350	410	380
Možnost podání u dětí	ano	ano	ano	ne	ne*	ne
*probíhá klinická studie sledující možnost použití v pediatrii						

o přípravě, a to nahlášením čísla standardního rozpisu (vybraného z receptur ústavní lékárny) nebo nahlášením individuálního rozpisu (ústně, faxem, elektronicky). Následuje kontrola kompatibility směsi (v PC) a administrativní příprava. Poté nastává příprava infuzních složek, obalů, setů a dalšího materiálu – kontrola vzhledu, mechanické očištění a desinfekce, prostup materiálovou propustí – vstup do čistých prostor. Pracovníci po předepsaném omytí a dezinfekci se převlečou v personální propusti do sterilních kombinéz, čepic a rukavic a projdou do čistých prostor. Následně probíhá vlastní

příprava směsi – do vaků EVA (ethylvinylacetát) jsou plněny jednotlivé komponenty za pomoci gravitace, ve vakuové komoře, automatickými programovatelnými plničkami nebo stříkačkami. (obrázky 3, 4). Důležité je pořadí plnění – nejprve glukóza, aminokyseliny, ionty, nakonec je přidávána tuková emulze. **Kalcium a fosfát je dobré dodávat v co největším intervalu** (tj. např. kalcium na počátku a fosfáty na konci plnění vaku aminokyselinami). Méně stabilní složky (vitaminy) se dodávají nejdéle 24 hodin před aplikací. Po naplnění je vak uzavřen dvěma navzájem nezávislými systémy a po označení

(signatura obsahuje jméno, rodné číslo, kliniku, složení vaku, použitelnost a podmínky jeho uchování) je dán do výstupní materiální propusti k zabalení do dalšího obalu a k transportu na kliniku. Po přípravě je důležité správné uchování při teplotě 4–8 °C, chránění před světlem a to i po dobu transportu. Použitelnost takto připravených vaků je obvykle 5–7 dní.
Závěrem je možné konstatovat, že vzhledem k rozvoji péče o malé pacienty a zvyšování šancí na jejich přežití panuje obecný předpoklad, že těchto nemocných bude přibývat. V poslední době dokumentujeme i rozšíření o pediatrické

Tabulka 7. Nejdůležitější stopové prvky a jejich obsah v některých HVLP přípravcích (4)

Stopový prvek	Doporučená denní dávka pro dospělé při TPV (μmol)	Doporučená denní dávka pro děti při TPV (μmol/kg)	Přípravky a obsah stopových prvků (μmol/amp.)		
			Addamel® (10ml)	Tracutil® (10ml)	Elotrace® (100ml)
Železo	19,7	0,29	20	35	20
Zinek	38–61,2	1,5	100	50	92
Měď	7,9–23,6	0,31	20	12	19
Selen	1,2	0,038	0,4	0,3	1,5
Mangan	3,6	0,038–0,18	5	10	5,5
Chró	0,19–0,29	0,0027–0,003	0,2	0,2	-
Molybden	0,2–1,25	0,003–0,018	0,2	0,1	0,2
Jód	1,1	0,016–0,024	1	1	1
Fluor	52,6	0,79	50	30	50
Možnost podání dětem			ano, od 15 kg, dávkování 0,1 ml/kg	ano, bez omezení, včetně kojenců	ano, od 4 let, dávkování dle věku dítěte

Tabulka 8. Nejdůležitější vitaminy a jejich obsah v některých HVLP přípravcích

Vitamin	Doporučená denní dávka pro dospělé při TPV (mg)	Doporučená denní dávka pro děti včetně novorozenců při TPV (mg/kg)	Přípravek a obsah vitaminů (mg/amp.)				
			Soluvit® N	Vitalipid® N Adult	Vitalipid® N Infant	Multibionta® N	Cernevit®
A	1	0,69	-	0,99	0,69	1,66	1,925
D ₂	0,005	0,004	-	0,005	0,01	-	-
D ₃	0,005	0,004	-	-	-	-	0,0055
E	9,1	6,37	-	9,1	6,4	5	10,2
K ₁	0,15	0,0001	-	0,15	0,2	-	-
B ₁	3	0,00035	3,2	-	-	10	-
B ₂	3,6	0,00015	3,6	-	-	7,3	5,67
B ₆	4	0,00018	4	-	-	15	5,5
B ₁₂	0,005	0,0000003	0,005	-	-	-	0,006
C	100	25	100	-	-	100	125
Niacin	40	6,8	40	-	-	40	46
Kys. listová	0,4	0,000056	0,4	-	-	-	0,414
Biotin	0,06	0,000006	0,06	-	-	-	0,069
Možnost podání dětem			ano, do 10 kg přizpůsobit dávkování	od 11 let	0–11let	ne	od 11 let

pacienty odkázané na domácí parenterální výživu. Na tyto skutečnosti musí reagovat i široký farmaceutický terén v oblasti seznamování se s novými trendy v oblasti parenterální výživy – např. v oblasti pediatrické domácí parenterální výživy, kde kromě medicínského a farmaceutického hlediska vystupuje do popředí i hledisko sociální a výchovně- edukační. Musíme také přizpůsobovat naše kapacity zvýšenému zájmu v této oblasti.

Obrázek 3. Plnička vaků AIO



Obrázek 4. Práce v prostorech třídy čistoty C s laminárními boxy třídy čistoty A



Literatura

1. Janů M. 2006. Pracovní náplň oddělení přípravy sterilních léčiv nemocniční lékárny VFN Praha. Praktické lékařství 1: 25–27.
2. Anonym. Vademecum: kompletní systém pro nutriční podporu společnosti Fresenius Kabi. Praha: Maxdorf s.r.o. pro Fresenius Kabi spol. s r. o., 2007. Dostupný také z www.farmakonutrice.cz.
3. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada, 2002.

4. Dvořáková J. Srovnání vlastností magistraliter a průmyslově vyráběných přípravků parenterální výživy all-in-one. Praha, 2008. Odborná písemná práce k atestaci v oboru nemocniční lékárenství. IPVZ Praha.
5. Driscoll DF. Quality, stability, and safety of lipid emulsions. Espen 2006; Clinical Nutrition Supplements 2007; 2(Suppl. 3): 11–15.
6. Chapter <729>. Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. Pharm Forum 2004; 30: 2235–2240.

7. Kohout P, Kotlíková E. Základy klinické výživy. Praha: Krigl, 2005.

PharmDr. Michal Janů
Nemocniční lékárna VFN, Praha
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2
janu.michal@vfn.cz

PRIMENE 10 %

10% ROZTOK 20 L-AMINOKYSELIN
URČENÝ K PARENTERÁLNÍ VÝŽIVĚ
V PEDIATRII, VČETNĚ NOVOROZENCŮ,
NEDONOŠENÝCH A DĚTÍ
S NÍZKOU PORODNÍ HMOTNOSTÍ.

PRIMENE OBSAHUJE:

- Všechny esenciální a semi-esenciální aminokyseliny důležité pro správný vývoj dítěte
- Taurin
- Ornithin
- Nízké množství methioninu
- Dostatečné množství cysteinu
- Snížený obsah fenylalaninu

Esenciální aminokyseliny tvoří 47,5 %
a rozvětvené aminokyseliny 24 %
z celkového množství aminokyselin.



Název přípravku: PRIMENE 10%, **Složení přípravku v g na 1000 ml:** Isoleucinum 6,70 g, Leucinum 10,00 g, Valinum 7,60 g, Lysinum 11,00 g, Methioninum 2,40 g, Phenylalaninum 4,20 g, Threoninum 3,70 g, Tryptophanum 2,00 g, Argininum 8,40 g, Histidinum 3,80 g, Alaninum 8,00 g, Acidum asparticum 6,00 g, Cysteinum 1,90 g, Acidum glutamicum 10,00 g, Glycinum 4,00 g, Prolinum 3,00 g, Serinum 4,00 g, Tyrosinum 0,45 g, Ornithini hydrochloridum 3,17 g, Taurinum 0,60 g, kyselina jablečná (L-forma) ad pH 5,5, voda na injekci ad 1000 ml, Nitrogenum tot. 15 g/l, Aminoacida 100 g/l, Chlorida 19 mmol/l, Osmolarita 780 mOsm/l. **Balení:** Zapertlovaná skleněná láhev s pryžovou zátkou, s označením, příbalová informace. Velikost balení: 20x 100 ml, 10x 250 ml, **Indikace:** Parenterální výživa kojenců a dětí, zralých či nedonošených novorozenců eutrofických či hypotrofických, u nichž je perorální nebo enterální výživa vyloučená, nedostatečná či kontraindikovaná. **Dávkování a způsob podání:** V závislosti na tělesné hmotnosti, věku a katabolismu bílkovin dítěte: 1,5–3,5 g aminokyselin/kg/24 hodin (t.j. 0,23–0,53 g dusíku/kg/24 hodin), tj. 15 až 30 ml PRIMENE 10% na kg t.hm. za 24 hodin. **Rychlost průtoku a délka podávání:** Rychlost infuze nemá překročit 0,05 ml/kg/min. Doporučené rychlosti průtoku: Novorozenci a kojenci: 24 hodinová kontinuální infuze, děti 24 hodinová kontinuální infuze nebo periodická infuze (8–12 hodin za den). Rychlost průtoku je třeba přizpůsobit dávkování, vlastnostem infundovaného roztoku, celkovému příjmu tekutin za 24 hodin a požadované délce podávání infuze. Způsob podávání: Samotný PRIMENE 10% má být podáván do centrální žíly. PRIMENE může být při souběžném podávání nebo ve směsi podáván do periferní nebo do centrální žíly, v závislosti na výsledné osmolaritě infundovaného roztoku. PRIMENE je obvykle podáván s takovým zdrojem energie, který odpovídá potřebám dítěte, a to buď souběžně nebo ve směsi. PRIMENE může být součástí výživných směsí, ve kterých jsou kombinovány cukry, tuky, elektrolyty, stopové prvky a vitamíny, pokud je známa jejich kompatibilita a stabilita. **Kontraindikace:** Podávání přípravku PRIMENE je kontraindikováno: u dětí s vrozenou poruchou metabolismu jedné nebo více aminokyselin, při známé alergii na některou složku přípravku. **Speciální upozornění:** Je nutno pečlivě sledovat průběh infuze, klinický stav dítěte a biochemické laboratorní parametry. Přípravek PRIMENE 10% nemá být vzhledem ke své osmolaritě podáván do periferní žíly. Přípravek PRIMENE 10% je nutno používat opatrně v případech, kdy je nutno přísně omezit příjem vody, např. při srdečním selhání, respiračním selhání nebo selhání ledvin. U pacientů se selháním ledvin je nutno přizpůsobit příjem dusíku hodnotě renální clearance dítěte. **Nežádoucí účinky:** Při nadměrném dávkování může dojít ke vzniku metabolické acidózy a ke zvýšení hladiny močoviny v krvi u dětí s insuficiencí ledvin. Roztoky aminokyselin mohou rychle přivodit deficit acetátu kyseliny listové a ten je pak třeba vyrovnat substitucí. Aplikace do periferní žíly může mít za následek vznik tromboflebitidy. **Skladování:** Skladujte při teplotě do 25 °C. Chraňte před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxter Czech spol. s r.o., Opletalova 55, 110 00 Praha 1, ČR. **Registrační číslo:** 76/642/95-C. **Datum poslední revize SPC:** 20. 12. 2006 **Kontaktní adresa v ČR:** Baxter Czech spol. s r.o., Opletalova 55, 110 00 Praha 1, tel.: +420 225 774 111, fax: +420 225 774 250, www.baxter.cz. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Způsob hrazení z prostředků veřejného zdravotního pojištění: v ústavní péči jsou hrazeny pojišťovnou smluvnímu zdravotnickému zařízení formou lékového paušálu. Podrobnější informace jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku.