

*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum*  
*Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego*

***Stabilność i zgodność***  
***mieszanin do żywienia pozajelitowego***

*mgr farm. Agnieszka Smolnik*

**Praca specjalizacyjna :** Farmacja Szpitalna

**Kierownik specjalizacji :** mgr farmacji Teresa Pociecha

## **„Stabilność i zgodność mieszanin do żywienia pozajelitowego”**

### **"Stability and compatibility of parenteral nutrition"**

**Słowa kluczowe:** żywienie pozajelitowe, stabilność, degradacja, interakcje.

Żywienie pozajelitowe to podaż wszystkich niezbędnych do życia składników drogą dożylną w sytuacji, gdy podanie ich przez przewód pokarmowy jest niewystarczające lub niemożliwe.

Poszczególne substraty, mogą być dostarczane do organizmu jako wlew z osobnych pojemników to tzw. „system wielu butelek”, który obecnie nie jest rekomendowany, lub jako mieszanina wszystkich składników.

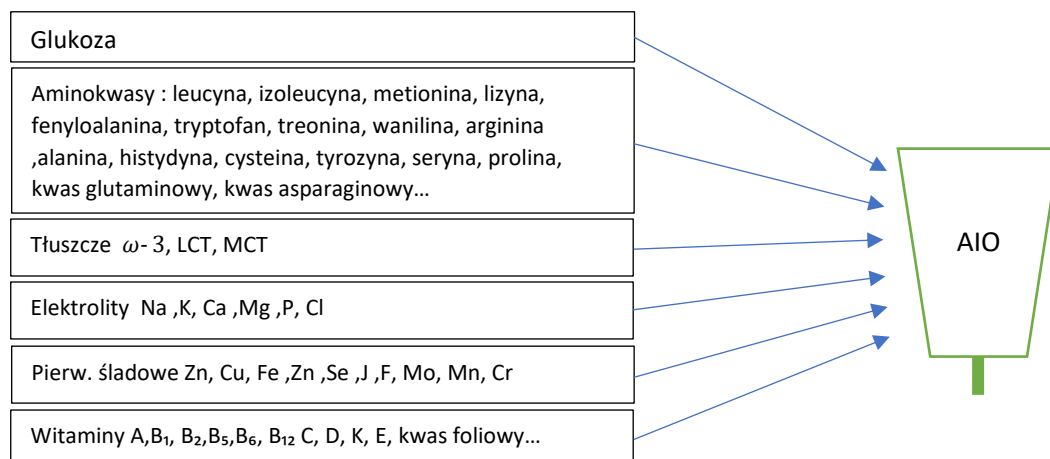
Współczesnym standardem w sporządzaniu mieszanin do żywienia pozajelitowego jest „Wszystko w Jednym”.

Pod pojęciem „ALL IN ONE (AIO)” – rozumiemy „metodę żywienia pozajelitowego systemem jednego pojemnika, w którym zmieszane są wszystkie substancje odżywcze” [2,3].

Mieszanina roztworów wodnych, która nie zawiera tłuszczów to – „TWO IN ONE (TIO)” - dwa w jednym.. System ten najczęściej stosowany jest w żywieniu pozajelitowym pacjentów pediatrycznych i noworodków [1,6].

Mieszanina do żywienia pozajelitowego to wieloskładnikowa postać leku, która zawiera w swym składzie aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, pierwiastki śladowe, wodę oraz szereg substancji pomocniczych. Ze względu na tak złożony skład ilościowy, (około 50 różnych składników o różnych właściwościach chemicznych), może dochodzić do najróżniejszych interakcji [6].

**Rycina 1. Skład mieszaniny do żywienia pozajelitowego systemem AIO [1,5].**



Konsekwencją interakcji chemicznych może być nie tylko brak skuteczności leczenia , ale przede wszystkim zagrożenie dla chorego.

Należy również pamiętać , że mieszanina do żywienia pozajelitowego musi być jałowa , apirogenna i wolna od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych , czyli spełniać farmakopealne wymagania stawiane roztworom do wstrzyknięć[1,3]. Ponadto musi być stabilna.

Pod pojęciem „ stabilność” rozumiemy „zdolność do zachowania przez produkt wymaganych cech lub właściwości w zakresie ustalonych granic, po przechowywaniu przez określony czas, w odpowiednich warunkach”[2,3]. Stałość właściwości chemicznych, fizycznych i mikrobiologicznych odnosi się zarówno do pojedynczych substancji aktywnych jak i gotowego produktu., Zgodność ” natomiast oznacza brak interakcji między poszczególnymi składnikami w czasie przygotowywania, przechowywania i podawania mieszaniny.

Niezgodności w mieszaninie odżywczej mogą dotyczyć :

- Fazy olejowej
  - rozdział emulsji tłuszczowej
- Fazy wodnej
  - wytrącenie osadu ( np. wodorofosforan wapnia, szczawian wapnia)
  - inaktywacji substancji leczniczej ( np. witaminy, aminokwasy)

Podczas sporządzania mieszaniny żywieniowej , należy uważać by nie dopuścić do wystąpienia niezgodności , co prowadzi do utraty stabilności fizycznej, chemicznej, terapeutycznej , a to dyskwalifikuje mieszaninę do podania pacjentowi .Nie należy zapominać również o toksycznych produktach reakcji ,miedzy poszczególnymi składnikami czy też rozkładu wyjściowych substancji , które zawsze mają niekorzystny wpływ na organizm chorego[1,3].

### **Stabilność emulsji tłuszczowych**

Emulsje lipidowe do podawania dożylnego są emulsjami typu o/w o wąskim zakresie pH i niskiej osmolarności .Składają się z kulistych cząstek, o strukturze micelarnej a swoją budową i rozmiarem ( 0,25-0,5  $\mu\text{m}$  ) przypominają jelitowe chylomikrony[1,6]. Do podawania dożylnego dopuszcza się mieszaniny o wielkości cząstek do 3  $\mu\text{m}$ , natomiast cząstki większe niż 5  $\mu\text{m}$  są bezwzględnie przeciwwskazane, ze względu na duże ryzyko zatkania tętniczek płucnych [1,3].

Emulsje tłuszczowe są bardzo podatne na destabilizację. Na powierzchni każdej miceli, znajdują się fosfolipidy, które zapewniają ujemny ładunek powierzchniowy. Jednym z parametrów charakteryzujący stabilność cząstek emulsji jest potencjał powierzchniowy zeta – to siła ładunku, która zapobiega agregacji pojedynczych cząstek w większe krople. Wszystkie czynniki neutralizujące siły elektrostatyczne, obniżają potencjał zeta co wpływa na zmniejszenie stabilności fizycznej emulsji. Największym zagrożeniem dla stabilności miceli jest obecność kationów dwu- i trójwartościowych, które poprzez neutralizację ładunku na powierzchni mniejszych cząstek, prowadzą do łączenia się w większe micelle. Łączenie się mniejszych cząstek w większe jest objawem degradacji emulsji tłuszczowej[6]. Początkowa agregacja prowadzi do odwracalnego jeszcze etapu śmietankowania. Wówczas na powierzchni mieszaniny pojawia się gęsta, biała warstwa i mniej gęsta poniżej, a łagodne jej wymieszanie przywraca jednorodność[1]. Koalescencja to etap, w którym siły elektrostatyczne przestają już działać, a cząstki emulsji zbijają się w większe skupiska. Jest to etap już nieodwracalny, który prowadzi do zmiany struktury emulsji i rozdziału faz[3].

Kluczowym miernikiem trwałości emulsji lipidowej jest krytyczna liczba agregacji CAN (ang. -critical aggregation number) - to krytyczne stężenie elektrolitów, które może wywołać agregację emulsji tłuszczowej[3,6].

Wartość CAN oblicza się według wzoru:

$$CAN = a + 64b + 729c$$

gdzie:

*a*- kationy jednowartościowe [mmol/l]

*b*- kationy dwuwartościowe [mmol/l]

*c*- kationy trójwartościowe [mmol/l]

Dla mieszanin stabilnych, wyliczona wartość  $CAN \leq 600$

Równie ważnym czynnikiem wpływającym na trwałość emulsji jest wartość pH. Ze względu na hydrolizę triglicerydów tłuszczowych, pH tłuszczu obniża się z czasem. Jednakże dodatek związków kwaśnych np. glukozy, obniża znacząco stabilność[1].

Warto pamiętać o ochronnym działaniu aminokwasów na trwałość emulsji tłuszczowej, gdyż [1,3]:

- mają działanie buforujące ,neutralizują niskie pH glukozy.
- tworzą kompleksy z jonami metali ,zmniejszając ilość wolnych jonów w mieszaninie
- zapobiegają neutralizacji ujemnego ładunku na powierzchni miceli
- podwyższają barierę mechaniczną poprzez zmniejszenie agregacji kropeł tłuszczu.

Warto nadmienić , że aminokwasy zasadowe takie jak arginina, histydyna, lizyna , wywierają bardziej stabilny wpływ na emulsje niż aminokwasy kwaśne, gdyż pomiędzy ujemnie naładowanymi micelami a dodatnim ładunkiem aminokwasów zachodzi interakcja jonowa[3].

Aby uniknąć niezgodności należy przestrzegać właściwej kolejności dodawania poszczególnych składowych tj. elektrolity i pierwiastki śladowe należy dodawać do aminokwasów a emulsji tłuszczowej nie należy łączyć z glukozą[3].

**Tabela 1. Reguła dodawania elektrolitów, pierwiastków śladowych, witamin, leków do płynów infuzyjnych [2].**

|  |   |  |
|--|---|--|
| Preparaty wapnia                             | → | aminokwasy bez fosforanów lub glukoza                                |
| Preparaty magnezu                            | → | aminokwasy lub glukoza   |
| Pierwiastki śladowe                          | → | aminokwasy   |
| Preparaty fosforanów                         | → | glukoza o najwyższym stężeniu, lub aminokwasy z dodatkiem fosforanów |
| Elektrolity : sól , potas                    | → | dowolny płyn   |
| Witaminy rozpuszczalne w wodzie i tłuszczach | → | emulsja tłuszczowa   |
| Witaminy rozpuszczalne w wodzie              | → | woda (w przypadku mieszaniny bez emulsji tłuszczowej)                |
| Insulina                                     | → | worek z mieszaniną   |
| Glutamina, kwasy omega-3                     | → | worek z mieszaniną   |

Należy również pamiętać , że nieodwracalna zmiana struktury emulsji bezwzględnie wyklucza mieszaninę do podania jej pacjentowi.

### Peroksydacja lipidów

Peroksydacja lipidów to reakcja inicjowana przez reaktywne formy tlenu, prowadząca do powstania wodoronadtlenków lipidowych, które przekształcają się w toksyczne dla organizmu związki w szczególności aldehydy ( np. dialdehyd malonowy, hydroksypentenal, dekadienon), ketony, epoksydy i węglowodory[5].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA), ze względu na niestabilne, podwójne wiązania, łatwo podlegają peroksydacji, a powstałe produkty mogą nasilać stres oksydacyjny i wywołać toksyczny efekt. W rezultacie, podanie ich w mieszaninie pacjentowi, może doprowadzić do stłuszczenia wątroby, zwłóknienia płuc czy retinopatii wcześniaczej [1,5].

Tlen, podwyższona temperatura, ekspozycja na światło oraz obecność witaminy B<sub>2</sub> wzbudzonej światłem znacznie przyspieszają ten proces [1,5]. Należy podkreślić, że poszczególne emulsje tłuszczowe różnią się rodzajem kwasów tłuszczowych. Bardziej podatne na proces peroksydacji będą kwasy, które mają w swej strukturze więcej nienasyconych wiązań[3,5].

Ponadto, niektóre pierwiastki śladowe obecne w mieszaninie odżywczej, takie jak jony żelaza czy miedzi, katalizują reakcję utleniania, co również stymuluje peroksydację[5]. Należy pamiętać, że sam proces peroksydacji może być spowolniony przez antyoksydanty takie jak: kwas askorbowy, rozpuszczalny w tłuszczach tokoferol, czy jony cynku i selenu[1,5].

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na peroksydację lipidów jest tlen, który w trakcie sporządzania mieszaniny ulega w niej rozpuszczeniu i inicjuje utlenianie. Dlatego bezpośrednio po sporządzeniu mieszaniny należy jak najszybciej odpowietrzyć worek [2,5,11]. Nie bez znaczenia na przenikalność tlenu ma rodzaj opakowania. Do produkcji worków stosowanych na mieszaniny odżywcze stosuje się różne materiały, które różnią się przepuszczalnością dla tlenu. Najtańszy i powszechnie stosowany etylowinylooctan (EVA) nie chroni mieszaniny, gdyż jest najbardziej przenikalny dla tlenu. Gaz ten inicjuje nie tylko peroksydację tłuszczów, ale przyczynia się również do degradacji witamin[5]. Większą barierowością charakteryzują się worki wielowarstwowe o mniejszej przepuszczalności dla powietrza. Chronią mieszaninę przed utlenianiem zarówno podczas jej przechowywania jak i podawania pacjentowi [1,5,8].

Nie bez znaczenia pozostaje fakt wpływu światła i podwyższonej temperatury na rozkład lipidów i labilnych witamin. Aby temu zapobiec, należy przechowywać mieszaninę w

lodowce w temperaturze 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>C ,a w trakcie podawania wlewu pacjentowi należy stosować zestawy chroniące przed światłem. Ochrona dotyczy zarówno worka z mieszaniną jak i zestawów infuzyjnych do wlewu[1,5].

### **Stabilność witamin**

Wszyscy chorzy żywieni pozajelitowo powinni mieć podawane witaminy i pierwiastki śladowe już od pierwszego dnia leczenia . W niektórych jednostkach chorobowych , zwiększone jest zapotrzebowanie na witaminy. W ciężkim niedożywieniu wzrasta zapotrzebowanie na tiaminę ( witamina B<sub>1</sub>) , natomiast u pacjentów ze zwiększonym katabolizmem wzrasta zapotrzebowanie na kwas askorbowy (witamina C ) [1,6].

Najważniejszą przyczyną strat witamin w mieszaninie jest degradacja chemiczna[8] , substancje te ulegają inaktywacji poprzez wiele mechanizmów .:

- **Fotoliza**

Pod wpływem promieniowania nadfioletowego, fotolizie ulegają :ryboflawina ( witamina B<sub>2</sub>) , retinol ( witamina A ) czy witamina K [1,6,8,9,11].

Należy również pamiętać, że sama ryboflawina, po wzbudzeniu światłem , posiada efekt prooksydacyjny i działa katalitycznie w reakcjach utleniania zarówno kwasu askorbinowego , aminokwasów ( metionina, tryptofan, prolina, tyrozyna ) jak i lipidów [5,8,11].

- **Adsorbcja na powierzchni opakowania**

Najbardziej skłonny do adsorbcji witaminą jest retinol. Zjawisko może dotyczyć zarówno pojemnika jak i aparatów do przetaczania [1,8]. Straty witaminy A związane z adsorbcją głównie z opakowaniami wykonanymi z polichlorku winylu (PCV) sięgają nawet do 90%[8].

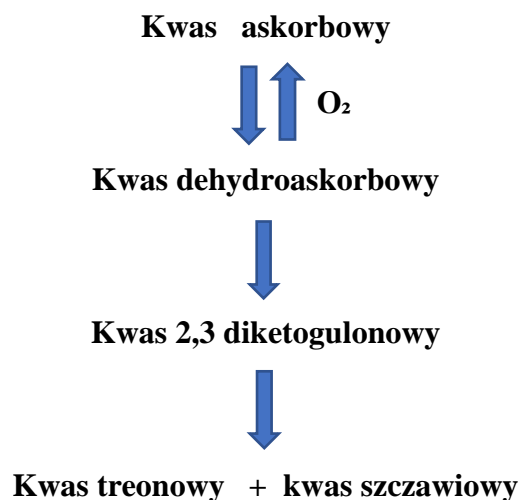
- **Redukcja**

Witaminą , która ulega reakcji redukcji jest tiamina ( witamina B<sub>1</sub>)[9,11] ,a jej zmniejszone stężenie występuje w obecności aminokwasów , zawierających siarczyny. Częsta degradacja tiaminy , była związana z reakcją z metabisiatrczynem sodu, przeciwutleniaczem stosowanym kiedyś w roztworach aminokwasów [8,9,11].

- **Utlenianie**

Najbardziej jednak niestabilną witaminą w mieszaninie odżywczej jest witamina C [9,11]. Kwas askorbowy ulega reakcji utleniania, a czynnikami które ją przyspieszają to głównie wysoka temperatura oraz obecność tlenu [5,6,9,11]. Rozkład witaminy C, zwiększa się również w obecności niektórych pierwiastków śladowych głównie jonów miedzi [1,3,8,9], ale również w obecności jonów żelaza, cynku i manganu [8].

**Rycina 2. Droga degradacji kwasu askorbowego [8,11].**



Końcowym produktem degradacji kwasu askorbowego jest kwas szczawiowy ( ryc . 2) , który reagując z wapnem tworzy nierozpuszczalny osad szczawianu wapnia [ 8,9].

Warto zatem pamiętać, że reakcje między witaminami a składnikami mieszaniny mogą doprowadzić u pacjenta zarówno do zespołów niedoborowych jak i do podania we wlewie niepożądanych i wręcz niebezpiecznych produktów [1,10].

Wykazano ochronny wpływ emulsji tłuszczowej na zmniejszenie degradacji witamin[3]. Zaleca się zatem, by zarówno witaminy rozpuszczalne w wodzie jak i w tłuszczach dodawać do emulsji tłuszczowej[3]. W przypadku mieszanin odżywczych nie zawierających tłuszczu ( TIO) ,zaleca się je dostrzykiwać bezpośrednio do worka , pamiętając , że niskie pH glukozy przyspiesza rozkład[3].

W celu zminimalizowania czasu rozkładu i interakcji zaleca się dodawanie witamin bezpośrednio przed wlewem [1,3].

### **Stabilność pierwiastków śladowych**

Wytrącenie osadów pierwiastków śladowych najczęściej spowodowane jest tworzeniem soli fosforanów żelaza lub cysteinianu miedzi w przypadku aminokwasów zawierających cysteinę. Reakcja redukcji seleninu do wolnego selenu zachodzić może pod wpływem kwasu askorbinowego [1,3,8].

### **Stabilność wapnia i fosforanów**

Najczęściej występującą niezgodnością stanowiącą największe zagrożenie dla życia pacjentów żywionych pozajelitowo jest wytrącenie osadu wodorofosforanu wapnia ( $\text{CaHPO}_4$ ) w mieszaninie odżywczej [1,3]. Równowaga jonów wapniowych i fosforanowych w mieszaninie jest zależna od wielu czynników. Duże ryzyko wytrącenia osadu występuje przy wysokich stężeniach wapnia i fosforanów [1,3,8], dlatego należy pamiętać o przeliczeniu dopuszczalnej wartości granicznej dla jonów nieorganicznych, korzystając ze wzoru [3]:

#### ***Współczynnik precypitacji***

$$\text{Ca} + 2\text{mmol/l} \times \text{PO}_4^- \text{ mmol/l} \leq 72 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$$

Ryzyko wytrącenia osadu  $\text{CaHPO}_4$ , można wyeliminować poprzez stosowanie soli organicznych wapnia i fosforu, takich jak glicerofosforan, glukozo-1-fosforan czy glukonian wapnia [1,3,6,8,10]. Stosując preparaty soli organicznych, uzyskuje się większe graniczne stężenia, niż w przypadku soli nieorganicznych, które przy niższych stężeniach łatwiej dysocjują [3,7,8]. Przy zwiększonej podaży wapnia i fosforanów, tak jak w mieszaninach odżywczych dla noworodków czy dzieci, zaleca się stosowanie wyłącznie soli organicznych [1,10].

Należy podkreślić, że wysokie stężenie aminokwasów działa stabilizująco i zmniejsza wytrącenie osadu w mieszaninie, gdyż w reakcji z jonami wapniowymi aminokwasy tworzą rozpuszczalne kompleksy, zmniejszając ilość wolnych jonów [1,3,7]. Zatem, aby uniknąć niezgodności, należy dodawać preparaty wapniowe do aminokwasów [3]. Czynniki fizyczne takie jak pH, temperatura i czas przechowywania, czy szybkość wlewu są kluczowymi parametrami od których zależy wytrąceniu osadu [1,3,7].

Wodorofosforan wapnia, jest solą, której rozpuszczalność maleje wraz ze wzrostem temperatury. Do precypitacji może dojść w trakcie podawania mieszaniny pacjentowi, co może być szkodliwe a nawet śmiertelne [1,3].

Co ważne, do wytrącenie osadu może przyczynić się niskie stężenie glukozy i zbyt wysokie pH mieszaniny. W przeciwieństwie do stabilności emulsji tłuszczowej, niskie pH zmniejsza ryzyko precypitacji  $\text{CaHPO}_4$  [1,10]. Zaobserwowano również, że dodatek 20% siarczanu magnezu ( $\text{MgSO}_4$ ) zmniejsza wytrącenie osadu, działając stabilizująco. Jest to tzw. efekt solny w którym, rozpuszczalność trudno rozpuszczalnej soli zwiększa się pod wpływem soli niemającej wspólnego jonu”. Oznacza to, że jony magnezowe tworzą bardziej stabilne sole z jonami fosforanowymi [1,3,8].

Nie należy zapominać również o zastosowaniu właściwej techniki mieszania i kolejności dodawania składników. Jako pierwsze powinno się dodawać fosforany (do aminokwasów), jako ostatnie preparaty wapnia (do glukozy) [1,7,8].

Ze względu na możliwość wytrącenia osadu, nie wolno dostrzykiwać do jednego pojemnika preparatów wapnia i fosforanów nieorganicznych oraz preparatów chlorku wapnia i siarczanu magnezu [2]. Nie powinno się również przetaczać preparatów z fosforanami lub wapniem przez ten sam przewód, bezpośrednio po sobie bez przepłukiwania [1,2]. Osady wodorofosforanu wapnia stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów. Mogą powodować niedrożność cewnika, zapalenie płuc, zatory, zakrzepicę i uszkodzenie tkanek [10].

### **Stabilność aminokwasów**

Największy wpływ na stabilność aminokwasów w mieszaninie AIO mają warunki jej przechowywania takie jak: tlen, światło i temperatura. Cysteina, metionina oraz tryptofan to aminokwasy o szczególnej wrażliwości na powyższe czynniki [3].

Brązowienie mieszaniny odżywczej, może być wynikiem zachodzącej reakcji Maillarda, pomiędzy glukozą (szczególnie o dużym stężeniu) a niektórymi zasadowymi aminokwasami np. lizyną, histydyną, cysteiną [6,7]. Proces ten katalizuje podwyższona temperatura [3], ale wpływ na jej przebieg ma również rodzaj aminokwasów w mieszaninie oraz obecność elektrolitów [6]. Powstałe w trakcie reakcji produkty, mogą działać toksycznie i alergizująco [3,6].

Jakiegokolwiek zmiany zabarwienia mieszanki są zatem przeciwskazaniem do podania jej pacjentowi.

### Leki w mieszaninie odżywczej

Dodawanie leków do mieszaniny odżywczej nie tylko obniża koszty leczenia, skraca czas, ale również niweluje problem dodatkowej podaży płynów, szczególnie u pacjentów z restrykcją płynową [1,3]. Jednakże mieszaniny do żywienia pozajelitowego, ze względu na możliwość złożonych niezgodności i interakcji, nie są dobrym nośnikiem do podawania leków [1]. Należy pamiętać, że dodanie każdego leku tworzy nową mieszaninę o zmienionych właściwościach, co może wpływać na biodostępność zarówno samej mieszaniny jak i dodanego preparatu [1]. Podaż żywienia pozajelitowego razem z lekami może powodować interakcje w fazie farmakodynamicznej, farmakokinetycznej i farmaceutycznej, może również powodować zmianę stopnia wiązania z białkami oraz modyfikację cytochromu P – 450 [6]. Zarówno sama substancja lecznicza, jak i zawarte w leku substancje pomocnicze mogą doprowadzić do zmiany pH mieszaniny, inaktywacji emulgatora i załamania emulsji, czy wytrącenia osadu [3].

Kolejnym ważnym aspektem jest proces adsorpcji leków przez tworzywa sztuczne na powierzchni opakowania, czego wynikiem jest brak działania terapeutycznego. Przykładem takiego leku jest insulina – jej ilość zaadsorbowana na powierzchni sięga 15-80% [4]. Zaleca się zatem, wyliczoną dawkę poddać korekcie, a samą insulinę należy dostrzykiwać do worka bezpośrednio przed podaniem choremu [3].

Niektóre leki, takie jak diazepam, dihydropirydyny czy nitrogliceryna mogą być absorbowane przez tworzywa (PCV) używane do produkcji zestawów do przetoczeń. Lekami ulagającymi adsorpcji są również albuminy [1].

Przykładem leku niezgodnego z mieszaniną AIO, ale zgodnego z TIO jest heparyna. Dodatek jej do emulsji tłuszczowej powoduje jej załamanie i rozdział faz [1].

Nie należy zapominać również o lekach charakteryzujących się niskim (midazolam, wankomycyna, doksycyclina, doksorubicyna) lub wysokim pH (acyklowir, furosemid, fenytoina, barbiturany, metoclopramid), których nie należy dodawać do mieszaniny zawierającej tłuszcz [1].

Leki lipofilne (np. paklitaksel, amfoterycyna B), mogą wchodzić w interakcje z emulsją tłuszczową poprzez wnikanie do kropeł fazy olejowej, co zmienia parametry farmakokinetyczne. Zarówno leków o niskim indeksie farmaceutycznym jak i krótkim okresie półtrwania nie wolno dodawać do mieszaniny [1].

**Tabela 2. Przykłady leków niezgodnych z mieszaniną AIO [6]**

|                        |                  |                    |
|------------------------|------------------|--------------------|
| Acyklovir              | Lorazepam        | Droperidol         |
| Amfoterycyna B         | Midazolam        | Siarczan morfiny   |
| Cyklosporyna           | Nalbutyna        | Pentobarbital sodu |
| Chlorowodorek dopaminy | Haparyna         | Fenobarbital sodu  |
| Doxorubicyna           | Metylodopa       | Fenytoina          |
| Doxycyklina            | Ondansetron      | Hydromorfon        |
| Fluorouracyl           | Dekstrany żelaza | Gancyklowir        |
| Haloperidol            | Leworfanol       | Metoclopramid      |

W związku z powyższym, jeżeli to tylko możliwe, należy unikać dodawania leków do mieszaniny odżywczej AIO. Z powodu wysokiego ryzyka niestabilności mieszaniny, leki o nieznannej zgodności i wpływie na procesy fizyko- chemiczne , nigdy nie powinny być dodawane do worka z mieszaniną bądź podawane przez ten sam zestaw do przetoczeń [1,3].

### **Stabilność mikrobiologiczna**

Mówiąc o stabilności nie należy zapominać o aspekcie mikrobiologicznym. O czystości mikrobiologicznej mieszaniny decydują sposób i warunki w jakich jest ona sporządzana oraz podawana pacjentowi.

Mieszaniny odżywcze muszą być jałowe, apirogenne i pozbawione zanieczyszczeń nierozpuszczalnych w okresie ich przygotowywania, przechowywania i podaży[1].

W związku z czym muszą być wykonywane w warunkach aseptycznych przez odpowiednio wykwalifikowany personel, który powinien dołożyć wszelkich starań, aby nie dopuścić do skażenia .

Przyczyną zakażenia mieszaniny odżywczej może być :

- nieprzestrzeganie procedur aseptycznych przez personel
- skażenie preparatów wyjściowych
- skażenie sprzętu
- niedbałe dodawanie preparatów uzupełniających [3]

Do skażenia drobnoustrojami mieszanin odżywczych może dojść zarówno podczas ich wykonywania jak i podczas podłączania pojemnika z zestawem do przetoczeń [3]. Wykazano, że stabilność mikrobiologiczna jest zachowana przez dłuższy czas w mieszaninach o niższym pH ( ok. 5,5 ) oraz zawierających pierwiastki śladowe ( przede wszystkim jony cynku). Nie bez znaczenia na wzrost patogenów ma wpływ również osmolarność. Im jest wyższa tym rozwój mikroorganizmów jest wolniejszy[1,3]. Mieszaniny do podawania pozajelitowego są dobrą pożywką dla wzrostu drobnoustrojów szczególnie w temperaturze pokojowej, natomiast w temp. 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>C , ulega on zahamowaniu[1,3]. Dlatego gotowe mieszanki należy przechowywać w lodówce, a wlew nie powinien przekraczać 24h[1,3].

### **Wnioski**

Sporządzając mieszaniny do żywienia pozajelitowego należy unikać niezgodności i przestrzegać zasad aseptyki. Stabilność i zgodność mieszanin do żywienia pozajelitowego obejmuje szereg interakcji fizycznych i chemicznych[1].

Najważniejszymi czynnikami decydującymi o skuteczności leczenia żywieniowego jest podanie choremu mieszaniny dostosowanej do jego indywidualnych potrzeb , ale przede wszystkim mieszaniny stabilnej zarówno pod względem fizyko-chemicznym jak i mikrobiologicznym , czyli mieszaniny bezpiecznej.

Mieszaniny odżywcze stosowane AIO , zawierają dużą ilość chemicznie reaktywnych składników. Niezgodności mogą być wynikiem zarówno bezpośrednich reakcji pomiędzy składnikami rozpuszczonymi, jak i powietrzem czy składnikami opakowania. Reakcje chemiczne zachodzące w mieszaninie są zależne od wielu czynników takich jak: temperatura, pH ,obecności katalizatorów, stężenia substancji czy ekspozycji na światło lub tlen.

Dla zapewnienia skuteczności leczenia żywieniowego oraz bezpieczeństwa chorego żywionego pozajelitowo ,należy przeanalizować skład mieszaniny z uwzględnieniem możliwych interakcji. Ocena organoleptyczna, w szczególności wzrokowa ,pozwala na wykrycie oznak niestabilności takich jak: wytrącenie osadu, zmian zabarwienia czy rozdział faz.

Na stabilność mieszaniny ma wpływ właściwa technika mieszania i kolejność dodawania składników. Gotowe mieszaniny żywieniowe należy przechowywać w temperaturze 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>C , chronić od światła również w trakcie podawania pacjentowi.

Jest bowiem faktem , że niewłaściwe przygotowanie, przechowywanie i podawanie mieszaniny żywieniowej choremu , stanowi poważnie zagrożenie dla jego zdrowia i życia.

**Piśmiennictwo :**

1. Sobotka L. i inni „, Podstawy żywienia klinicznego” edycja czwarta, Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp z o.o. ,2013
2. Balcerzak E, Chmal- Jagiełło K, Ciszewska- Jędrasik M, Górecka A, Halicki K, Jankowiak-Gracz H, Łohynowicz A, Malinger K, Piętka M, Tobołowska- Klimek E, Sot R, Stawny M, Zamarska J, Anisimowicz I „Farmaceutyczne standardy sporządzania mieszanin do żywienia pozajelitowego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego” Krakowskie Wydawnictwo Scientifica Sp. z o.o.,2017
3. Ciszewska – Jędrasik M, Pertkiewicz M „Mieszaniny do żywienia pozajelitowego ;standardy postępowania i zalecenia dla farmaceutów” Wydawnictwo Lekarskie PZWL , 2004
4. K.Orzechowska- Juzwenko i inni „Farmakologia Kliniczna” Górnickie Wydawnictwo Medyczne, 2020
5. Brniak W., Jachowicz R.,, Peroksydacja lipidów w mieszaninach do żywienia pozajelitowego – czynniki pro- i antyoksydacyjne oraz ich znaczenie kliniczne”, Farmacja szpitalna, 2019,Tom 75 nr 11,2019
6. Stawny M. , Olijarczyk R. ,Jaroszkiewicz E. , Jelińska A. ,, Pharmaceutical Point of View on Parenteral Nutrition”,The Scientific World Journal ,2013 Article ID 415310, 9 pages
7. Newton D.W , Drisoll D.F „, Calcium and phosphate compatibility: Revisited again” . Am J Health Syst Pharm ,2008; 65:73-80
8. Allwood M.C, Kearney M.C.J „,Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures” Nutrition , 1998 ; 14: 697-706
9. Ribeiro D, Pinto D, Lima L, Valpoto N ,Cabral L, Sousa V ,, Chemical stability of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use” Nutrition Journal , 2011 ; 10:47
10. Pereira- Da- Silva L, Nurmamodo A, Amaral J, Rosa M, Almeida M, Ribeiro M ,, Compatibility of calcium and phosphate in four parenteral nutrition solutions for preterm neonates” Am J Health Syst Pharm ,2003 ;60:1041-4

11. Fergus T.I, Emery S, Price-Davies R, Cosslett A.G”A Review of stability Issues associated with vitamins in parenteral nutrition”, 2014 e- SPEN Journal 9(2) e49-e53