

Gyermekek szervpótló, egyedi parenterális táplálása magisztrális all-in-one tápoldattal

Doktori tézisek

Turmezeiné Horváth Judit

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Zelkó Romána DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Gyires Klára DSc, egyetemi tanár

Dr. Kovácsné dr. Bácskay Ildikó PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabó András DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kocsis Ibolya PhD, igazgató helyettes

Dr. Hantos Mónika PhD, kórházi főgyógyszerész

Budapest

2016

BEVEZETÉS

A kórházba kerülő beteg gyermekek táplálása korosztályonként és betegségenként nagyon nagy türelmet és kitartást kívánó feladatot jelent az egészségügyi dolgozók részéről. Különösen nagy kihívást jelent a gyakorló orvosok számára a szájon át táplálhatatlan gyermekek egyedi minőségi és mennyiségi táplálásának felépítése és fenntartása rövidebb vagy hosszabb időn keresztül.

A klinikai táplálás-terápia az elmúlt évtizedekben nagyon nagy minőségi fejlődésen ment keresztül, amit nyomon követhetünk a nagyon nagyszámú tudományos közleményeken keresztül. A táplálkozás makro és mikro tápanyag összetételével, vitamin szükségletekkel külön-külön és együtt is közlemények, nagy nemzetközi irányelvek foglalkoznak.

A súlyosan károsodott emésztőrendszerű betegeknél a nem kielégítő táplálás gyorsan malnutrició kialakulásához vezet. A mesterséges táplálásnál nagy igény van az individuális variabilitásra, különösen részleges vagy egész vastagbél, és/vagy 50 %-os vékonybél eltávolított specifikus tápanyaghiányos, generalizált malabszorpciójú betegeknél. A per os táplálásra való átállíthatóság esélye miatt döntő jelentőségű az ileocecalis (Bauchin) billentyű megmaradása legalább 15 cm-es vékonybéllel együtt. A gyermekek túléléshez nagyon kicsi, 10 cm vagy nagyobb vékonybél szakasz is elegendő, ami meghatározza a későbbi parenterális táplálás idejének hosszát, de akár a per os táplálhatóságát is. Több rövidbél-szindróma (RBS/SBS) diagnózisú újszülött, csecsemő túlélését a sebészet technikai fejlődése, a béleltávolítás utáni korszerű intenzív ellátás, a szervpótló egyedi parenterális táplálás teszi lehetővé. A belek növekedési képessége miatt a csecsemők enterális táplálása jobb prognózisú a felnőttekénél, 70-80 %-uk 1-2 év alatt átállíthatók per os táplálásra. A kórkép mortalitása csökkenő tendenciát mutat, ezért felértékelődik az otthoni táplálás jelentősége is. A komponenterápia osztályon szepszisveszélyes, ezért megfelelő személyi, tárgyi feltételű gyógyszerertárban kellene a keverékinfúziót készíteni. Hazánkban, a gyógyszerészek szerepe a táplálásterápiában még öntevékeny, de tudjuk, a betegek megfelelő táplálásának biztosítása erkölcsi kötelesség és a gyógyítás eredményességének része is.

CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzéseim a következők voltak:

- A Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat, alkalmazása, adaptálása a gyermekgyógyászati gyakorlatban.
- Magisztrális all-in-one parenterális tápoldat (Magi-AIO-TPN), keverékinfúzió alkalmazásával lehetőséget teremteni az otthoni parenterális táplálás kivitelezéséhez.
- Magisztrális all-in-one keverékinfúziók optimális tárolási körülményeinek meghatározása sterilitás és stabilitás-vizsgálatok eredményei alapján.
- Az emulzió stabilitás-változásának követése az alkalmazott Ca és Mg szervesen vagy szerves savval képzett sóinak alkalmazásával.
- A keverékinfúziók bomlásra érzékeny összetevőinek (pl. C-vitamin, glutamin) bomlaskinetikájának meghatározása.

MÓDSZEREK

Magi-AIO-TPN keverékinfúzió terv összeállítása

Betegre szabott tápanyag összetétel biztosításához segéd táblázatot dolgoztam ki, a Magi-AIO-TPN keverékinfúzió terv összeállításához.

Az első lépésem a g/ttkg/nap, mmol/l/ttkg/nap adatok ml/ttkg/nap mennyiségekre való átszámolása volt. A segéd táblázat használatával közvetlenül ki lehet számolni a gyermekek egyedi all-in-one parenterális tápoldatát életkorukra, testsúlyukra minimum-maximum értékekkel, friss laboratóriumi eredményeikre, aktuális állapotuknak megfelelően. A magisztrális all-in-one parenterális tápoldat, zsíremulzió minták optimális tárolási körülményeinek meghatározásához a mintákat minden módszerhez tervezetten, három különböző hőmérsékleten, 2-8 °C-on, 25 °C, 30 °C-on 14 napig, a cseppméret analízishez 28 napig tároltam. Modell-lipidemulzióknak egy 3 éves, kielégítő súlyú (25 percentil, -1SD) gyermek 25%-al alulkalorizált, viszonylag magas (Na, K, Ca) ion tartalmú tápoldatát választottam. Célom volt extra összetételű tápoldat stabilitását megvizsgálni.

Értekezésemben megvizsgáltam és összehasonlítottam a Soluvitos és a Soluvit nélküli különböző szerves és szervetlen Ca és Mg vegyületekkel készült tápoldatok stabilitását mikrobiológiai, endotoxin, zéta potenciál, cseppméret, felületi feszültség mérésekkel, valamint vizsgáltam a glutamin és aszkorbinsav koncentrációkat az idő függvényében.

Mikrobiológiai vizsgálatok

Mintafeldolgozás:

A vizsgálandó TPN mintákból 100 - 100 μ l-t, 5% birkavér tartalmú Columbia agar, polyviteX –tartalmú Csokoládé agar és Sabouraud gomba táptalajra (BioMerieux gyári lemezek) oltottuk. Harminchét fokon 24 órán át inkubáltuk, majd szobahőmérsékleten további 24 órán át tároltuk. A lemezek leolvasását, értékelését 24, ill. 48 óra múlva végeztük el. A vizsgálandó mintát dúsítottuk: 1 ml TPN-t hemin és K3 vitamin tartalmú tioglikolát dúsító táplevesbe oltottunk és 24 órán át 37 °C –on inkubáltuk. A dúsított mintát a direkt kioltással azonos módon dolgoztuk fel és értékeltük.

Endotoxin mérések

A Módszervalidálás gél módszerrel, MIKRO LAL teszttel történt, a hatályos Ph. Eur. vagy harmonizált módszer (Ph.Eur. és USP) szerint.

Zéta-potenciál mérések

A biztonság és stabilitás hosszabb távú megítélése miatt, a lejáratí idő minél biztonságosabb megítélése szempontjából a zéta potenciál mérések elvégzését a 21. és 28. napi mérésekkel egészítettem ki. A zéta-potenciál mérések, 25°C-on Zetasizer Nano ZS készülékkal történtek (Malvern Instruments, UK). A készülék elektromos mezővel kiváltott diszperz részecske mozgás- sebességet érzékel, amit végül zéta potenciálként mérünk. A sebességet a szabadalmaztatott lézeres interferometrikus technikával az M3-PALS (Phase Analysis) fényszóródással mérjük. Ez teszi lehetővé az elektroforetikus mobilitás kiszámítását, azaz a zéta-potenciált. A pontos mérést Smoluchowsky képlet formulával, mV-ban fejezzük ki. Értékes adat a készülék által számított Polydiszpersity Index (PDI) érték is.

Cseppméretek mérése

A Malvern Zetasizer Nano ZS, UK nevű műszer a zéta potenciál mérések mellett kifejezi a cseppek méretét is. Szemcseméret tartomány zéta-potenciál méréssel 5 nm - 10 µm. Az átlagos cseppméretet (MDS), méreteloszlást, az emulzió cseppecskék polidiszperzitását a Zetasizer Nano ZS készülék 25 °C fokon méri (Malvern Instruments, UK). A részecske átmérő mérése dinamikus fényszórás (DLS) elvén alapul. Mivel az optika nem érintkezik a mintával, a technika non-invazív. A széles méréstartomány magas érzékenységgel 0,3nm-6µm-ig hiteles.

Felületi feszültség mérések

A felületi feszültség meghatározása dinamikus módszerrel, Du-Noüy gyűrű és Wilhelmy lemez segítségével történt komputer-vezérelt KSV Sigma 70 tenziométerrel (KSV Sigma 70, RBM-R. Braumann GmbH, Németország).

Glutamin koncentráció mérése

A tömegspektrométerrel történő injektálás egy Jasco X-LC bináris pumpa és egy Jasco X-LC autosampler segítségével történt. Az MS/MS detektálás TSQ Quantum Discovery triple quadrupole tömegspektrométerrel készült elektropray ionforrással, pozitív ionizációs módban.

Aszkorbinsav bomlásának vizsgálata

Az aszkorbinsavat a minták ultraszűrése után tandem tömegspektrometrián (ESI-MS/MS) határoztuk meg a [Fenoll J és mtsai 2011] irodalmi módszer módosításával. A meghatározás 3-hidroxi-vajsav belső standard alkalmazásával történt. A méréshez API 4000 QTRAP MS/MS tömegspektrométert, Perkin Elmer LC 200-as minta adagolót alkalmaztunk. Minden méréshez desztillált vízzel frissen hígított kalibrálósorot készítettünk. Az infúziós minták 10 kDa szűrővel (Millipore) 14000 rpm-en lettek leszűrve mérés előtt. Az aszkorbinsavnál 175/115 és 175/87 átmenetek, a belső standardnál pedig a 163/77 átmenet alapján negatív módban történt a mérés. Az eluens víz: acetonitril 80:20 arányú elegye, az áramlási sebesség 200 µl/perc. Az injektálás infúziós módban történt.

EREDMÉNYEK

- Értekezésemben bemutattam a Magi-AIO-TPN rendszer gyermekgyógyászati alkalmazásának magyarországi implementálását. A magisztrális tápoldat megfelelő fizikai-kémiai stabilitását, sterilitását mikrobiológiai és stabilitásmérések eredményeivel támasztom alá 3 hőmérsékleten 14 napi mérésekkel, kiegészítve a 21. és 28. napon mért adatokkal.
- Az országban első gyermekgyógyászati parenterális táplálást végző helyen, 2003 óta 80 csecsemő, kis gyermekek táplálásához alkalmazott magisztrális AIO infúziókeverék összeállítása során szerzett tapasztalataim felhasználásával, megfelelő felszerelésű intézeti/kórházi gyógyszerterába adaptálható előállítási metodikát dolgoztam ki.
- Mikrobiológiai, fizikai-kémiai stabilitás-vizsgálatok eredményeivel alátámasztottam a több, mint egy évtizedes táplálásterápiában szerzett gyakorlatom helyességét, amit a hosszan parenterálisan táplált gyermekek életminőség javulása is bizonyít.
- A szerves és a szervetlen Ca- és Mg-sókat tartalmazó emulziók stabilitás-vizsgálatainak eredményei szerint előállítási költség csökkenthető. A B/III tápoldat (Mg-aszpartát - Mg-szulfát csere) összetételre való áttérés a felhasználási idő minimum 10 napra hosszabbítását teszi lehetővé 2-8 °C-on, 25 °C-on tárolva 14 napig 5 µm-es szűrő használatával.
- A homogenizált, extra ion összetételű beteg mintáinak zéta potenciál értékei (-20) mV körüli értékkel megfelelő stabilitásúak. A felületi feszültség mérések 25°C-on 13 napig, 2-8°C és 30°C-on 10 napig nem mutattak változást.
- Otthontápláltaknál az 5 µm-es lipidszűrő használata növeli a betegbiztonságot. Nagyszámú, három hőmérsékleten végzett 28 napos vizsgálat eredményei alátámasztják, hogy nagyobb tárolási hőmérséklet ingadozás esetén az 5 µm-es szűrővel minden tápoldat használható.
- Igazoltam a bomlásra érzékeny aminosav összetevők közül a glutamin eltarthatóságát, hozzáelegyíthetőségét az aminosav infúzióhoz. Igazoltam az aszkorbinsav gyors bomlását, 2-8 °C-on tárolt minták 48 órával később nem tartalmaztak aszkorbinsavat, naponta adandó a keverékinfúzióhoz.

Konklúzió

A munkám eredményei validálják a Magi-AIO-TPN emulziók tervezésének, elkészítésének évtizedes empirikus gyakorlatát. Emellett a kvantitatív mérések igazolják, hogy az emulziók 10 napon túl is stabilak, nem érzékenyek a tárolási hőmérsékletre. Sőt a szobahőmérsékleten tárolt minták eredményei egyenletesebb értékeket mutatnak nagyobb stabilitás mellett.

A munka gyakorlati jelentősége

- A segédtablázat bevezetésével minőségi változást értünk el a parenterális táplálásterápia gyakorlatunkban. Csökkent a táplálással kapcsolatos hibalehetőség, csökkent a nővérmunka, javult a betegek életminősége, lehetővé vált általa az Otthoni Parenterális Táplálás számtalan előnyével. Példánk bemutatja, osztályról hogyan lehet steril, biztonságos körülmények közé vinni a magisztrális all-in-one parenterális tápoldat, keverék infúzió elkészítését
- Az eredmények megerősítik 13 éves empirikus gyakorlatunk helyességét, 6-7 napig használt tápoldatoknál sem tapasztaltunk mellékhatást. Két hosszú ideje, 9 év óta és egy 5 éve parenterálisan táplált betegnél kolesztázist eddig nem észleltünk, májenzimeik most is GOT/GPT 20-40 U/l normál értékűek.
- További eredményem, hogy adataim közzétételével, csatlakozva a felnőtt gasztroenterológia törekvéseihez, hozzájárultam az Otthoni Parenterális Táplálás Centrumok kijelöléséhez, a finanszírozás elindításához. Az országban csak nálunk működik Gyermek Otthoni Parenterális Táplálás Centrum ellátás.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció alapját képező folyóirat-közlemények

Turmezei J, Jávorszky E, Szabó E, Dredán J, Kállai-Szabó B, Zelkó R. (2015) Effect of storage temperature on the stability of total parenteral nutrition admixtures prepared for infants. *Acta Poloniae Pharm–Drug Res*, 72(5) : 843-849.

Telessy IG, Balogh J, **Turmezei J**, Dredán J, Zelkó R. (2011) Stability assessment of o/w parenteral nutrition emulsions in the presence of high glucose and Calcium concentrations. *J Pharm Biomed Anal*, 56(2): 159-164.