

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ХІМІЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ
ПАРЕНТЕРАЛЬНИМ АБО ЕНТЕРАЛЬНИМ ХАРЧУВАННЯМ ПРИ
ОДНОЧАСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ»**

Виконав: здобувач вищої освіти

групи 226Ф 21Фм(2,6з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна ФЕСЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної хімії

к.фарм.н., доцент Ольга ГОЛОВЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри фармакогнозії та нутріціології
к.фарм.н., доцент Олена НОВОСЕЛ

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено результати аналізу наукових літературних першоджерел, узагальнення сучасних наукових даних та виділення важливих аспектів для оптимального поєднання лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням пацієнтів для досягнення довгострокового успіху обраного курсу терапії та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального поєднання лікарських засобів на фоні отримання пацієнтами парентерального або ентерального харчування. Раціональне поєднання клінічного харчування та фармакологічної терапії дозволить підвищити клінічну ефективність лікування, зменшити ризик виникнення побічних ефектів та досягти бажаних результатів лікування

Загальний обсяг роботи 49 сторінок.

Робота містить рисунків – 14, таблиць – 1, джерел літератури – 106.

Ключові слова: парентеральне харчування, ентеральне харчування, лікарський засіб, взаємодія ліків.

ANNOTATION

The qualification work presents results of the analysis of scientific literary sources, summarization of the obtained modern scientific data and selection of important aspects for the optimal combination of drugs with parenteral or enteral nutrition in order to achieve long-term success of the chosen course of therapy and the development of modern recommendations for the rational combination of drugs in patients receiving parenteral or enteral nutrition. A rational combination of clinical nutrition and pharmacological therapy will increase the treatment effectiveness, reduce the risk of side effects, and achieve the desired treatment results.

The total volume of the work is 49 pages.

The work contains 14 pictures, 1 table, 106 references.

Key words: parenteral nutrition, enteral nutrition, remedy, drug interaction

ЗМІСТ

Вступ	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІВ КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, АСОРТИМЕНТ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ (огляд літератури)	8
1.1 Принципи та переваги клінічного харчування	8
1.2 Характеристика парентерального харчування	10
1.2.1 Склад розчинів для парентерального харчування	12
1.2.1.1 Білки	12
1.2.1.2 Вуглеводи	13
1.2.1.3 Ліпіди	14
1.2.1.4 Мікронутриєнти: вітаміни, електроліти та мікроелементи	16
1.2.2 Стабільність розчинів для парентерального харчування	17
1.3 Характеристика та особливості застосування ентерального харчування	17
1.3.1 Особливості застосування ентерального харчування	18
1.3.2 Характеристика видів ентерального харчування	19
1.3.3 Застосування блендерованої їжі для ентерального харчування	22
1.4 Особливості хімічного складу пакетів для парентерального харчування	23
Висновки до розділу 1	25
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРЕПАРАТАМИ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ	26
2.1 Особливості взаємодії лікарських засобів і компонентів сумішей для парентерального харчування	27
2.1.1 Фармакологічні наслідки взаємодії ліків та компонентів парентерального харчування	27
2.1.1.1 Взаємодія з анальгетичними засобами	27

2.1.1.2 Взаємодія з антикоагулянтами	28
2.1.1.3 Взаємодія з анестетиками	29
2.1.2 Фізико-хімічна взаємодія ліків та компонентів нутритивної терапії	30
2.1.2.1 Хімічні реакції окиснення/відновлення	30
2.1.2.2 Хімічні реакції гідролізу	31
2.1.2.3 Реакції розщеплення, утворення рацематів та епімерізації	32
2.1.2.4 Утворення комплексних сполук та седиментація	34
2.1.2.5 Фізичні види взаємодії лікарських субстанцій з розчинами для парентерального харчування	36
2.1.2.6 Взаємодія лікарських засобів з матеріалом контейнера для парентерального харчування	37
2.2 Особливості застосування лікарських засобів у пацієнтів, які приймають ентеральне харчування	38
2.2.1 Взаємодія лікарських засобів та компонентів ентерального харчування	39
Висновки до розділу 2	41
РОЗДІЛ 3. СКЛАДАННЯ ЗАГАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО / ЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	43
Висновки до розділу 3	48
Загальні висновки	49
Список літератури	50

ВСТУП

Однією з найбільш поширених прихованих проблем, з якими стикаються як науковці, так і практикуючі фахівці системи охорони здоров'я, є взаємодія компонентів харчових продуктів та лікарських засобів. Це можна пояснити тим, що основою даної взаємодії є фармакокінетичні та фармакодинамічні принципи, подібні до принципів метаболізму ліків [1].

Відомо, що ці взаємодії можуть привести як до посилення фармакотерапевтичного ефекту, так і навпаки до погіршення результату лікування або навіть до виникнення небажаного токсичного впливу на організм пацієнта [2]. Фармакотерапія може проявити свою ефективність, лише у тому випадку, якщо лікарські засоби потрапили в організм пацієнта у відповідній кількості, відповідним шляхом, у відповідний час та з відповідним поєднанням з харчовими продуктами [1, 3]. При цьому важливе та складне питання небажаної взаємодії між лікарським засобом та ентеральним або парентеральним харчуванням у клінічних пацієнтів практично не досліджувалось.

Метою кваліфікаційної роботи є огляд наукових літературних першоджерел, узагальнення сучасних наукових даних та виділення важливих аспектів для оптимального поєднання лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням пацієнтів для досягнення довгострокового успіху обраного курсу терапії та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального поєднання лікарських засобів на фоні отримання пацієнтами парентерального або ентерального харчування. Дослідження має на меті вивчити можливий вплив компонентів клінічного харчування та лікарських засобів одне на одного при одночасному застосуванні, а також встановити умови, за яких погіршується або посилюється результат фармакотерапії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Здійснити аналіз літературних першоджерел щодо функціональних особливостей та відмінностей засобів парентерального та ентерального харчування, а також особливостей хімічного складу пакетів для клінічного харчування для виявлення компонентів, що можуть впливати на біодоступність лікарських засобів при одночасному застосуванні;
- Дослідити асортимент засобів для клінічного харчування на фармацевтичному ринку України;
- Систематизувати та узагальнити дані сучасних наукових посилок щодо особливостей взаємодії лікарських засобів та компонентів клінічного харчування при одночасному застосуванні;
- На підставі одержаних результатів сформулювати рекомендації до поєднання фармакотерапії пацієнтів із застосуванням клінічного харчування.

Об'єкт дослідження – препарати для парентерального та ентерального харчування пацієнтів.

Предмет дослідження – можливий вплив компонентів клінічного харчування на всмоктування різних груп лікарських засобів та розробка рекомендацій щодо раціонального поєднання фармакотерапії та нутритивної підтримки пацієнтів.

Методи дослідження – аналіз літературних першоджерел у мережі Internet. Здійснено електронний аналіз публікацій основних наукометричних баз: Willey, ScienceDirect, Google Scholar, Research Gate, NCBI, PubMed, Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, EBSCO, Scopus. Пошук проводився з використанням різних комбінацій наступних термінів: «парентеральне харчування», «ентеральне харчування», «взаємодія лікарських засобів», «несумісність», тощо. Особлива увага приділялась науковим статтям, опублікованим після 2018 року.

Практичне значення отриманих результатів полягає у використанні запропонованих рекомендації щодо раціонального поєднання клінічного харчування та фармакологічної терапії, що дозволить підвищити клінічну

ефективність лікування, зменшити ризик виникнення побічних ефектів та досягти бажаних результатів лікування.

Наукова новизна полягає у систематизації актуальних наукових даних щодо можливого впливу компонентів парентерального або ентерального харчування на всмоктування лікарських засобів та розробки сучасних рекомендацій щодо їх раціонального поєднання.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 106 джерел. Основний текст роботи розміщено на 49 сторінках і містить 1 таблицю і 14 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІВ КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, АСОРТИМЕНТ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ (огляд літератури)

Важливим завданням галузі охорони здоров'я є забезпечення стаціонарних пацієнтів належним клінічним харчуванням, або нутритивною терапією, що передбачає використання харчових продуктів і функціональних харчових добавок для профілактики та лікування ряду захворювань [2, 4]. Першочерговою метою клінічного харчування є оптимізація харчового статусу пацієнтів, а також допомога у покращенні та підтримці належного стану здоров'я.

1.1 Принципи та переваги клінічного харчування

Практичне застосування нутритивної терапії базується на кількох принципах (рис. 1) [5].

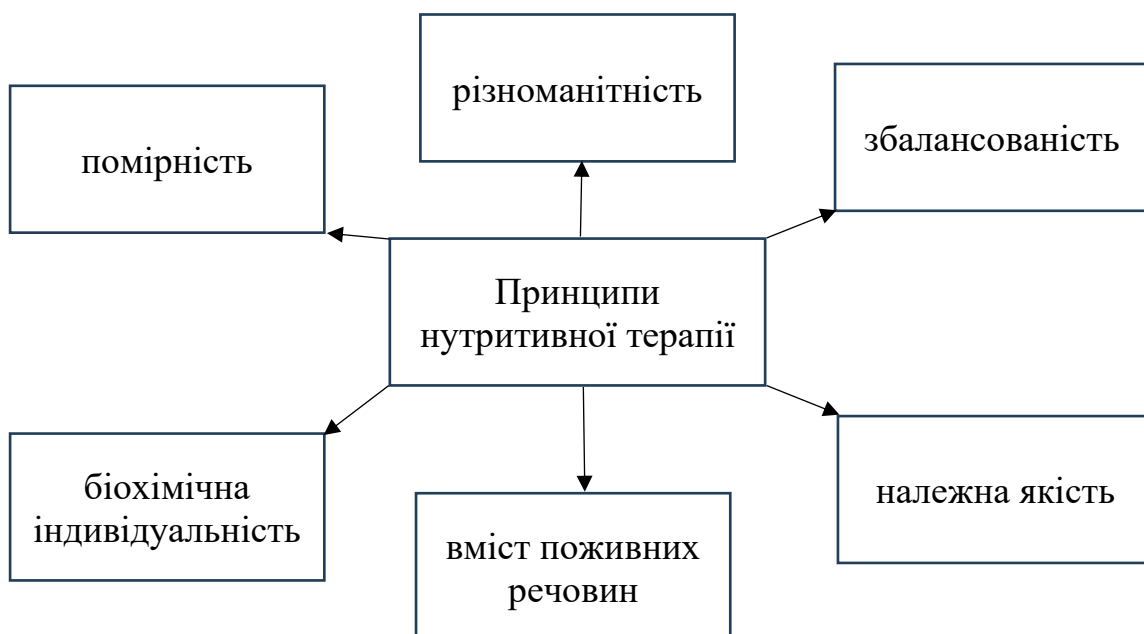


Рис. 1. Базові принципи нутритивної терапії

Наведені принципи можна охарактеризувати наступним чином:

- біохімічна індивідуальність: цей принцип визнає, що кожна людина унікальна і має різні потреби в харчуванні. Тому харчові потреби кожного окремого пацієнта повинні бути пристосовані до конкретних потреб конкретної людини [2];
- вміст поживних речовин: цей принцип підкреслює важливість споживання продуктів, багатих на поживні сполуки, щоб задовольнити харчові потреби організму. Слід віддавати перевагу продуктам з високим вмістом вітамінів, мінералів та інших необхідних поживних речовин [3];
- якість продуктів клінічного харчування: цей принцип підкреслює важливість забезпечення належної виробничої практики, здійснення контролю якості та належного зберігання для збереження корисних властивостей продуктів [1, 4];
- збалансованість: препарати клінічного харчування мають бути збалансованими та різноманітними за вмістом поживних речовин [1];
- помірність: надмірне споживання будь-якого з компонентів клінічного харчування або будь-якої поживної речовини не сприятиме покращенню стану пацієнта [5];
- різноманітність: цей принцип підкреслює важливість споживання різноманітних продуктів, щоб гарантувати, що організм пацієнта отримує всі основні необхідні поживні речовини [4, 5].

Перевагами рутинного застосування препаратів нутритивної терапії у лікарській практиці насамперед є позитивний вплив на стан здоров'я пацієнтів, особливо якщо в анамнезі хворого були хронічні розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи [6]. Крім того, збалансований вміст поживних речовин сприяє кращій підтримці енергетичних потреб організму пацієнта, посилити імунну функцію, зменшити ризик внутрішньолікарняних інфекцій та інших захворювань, а також

забезпечити організм пацієнта сполуками, які підтримують роботу головного мозку [1, 3, 5].

На сьогоднішній день існує два основних підходи до нутритивної терапії стаціонарних пацієнтів: через шлунково-кишковий тракт (ентеральне харчування) або минаючи його (парентеральне харчування) [2].

1.2 Характеристика парентерального харчування

Не зважаючи на те, що парентеральне харчування почало активно застосовуватись у клінічній практиці лише 40 років тому, історія підтримки пацієнтів шляхом внутришньовенного введення розчинів поживних речовин бере свій початок з 1628 року. Реалізація цієї 400-річної концепції спочатку вимагала століть фундаментальних досліджень у поєднанні з основними технологічними досягненнями та відповідним клінічним застосуванням [7].

У 50-х роках минулого століття більшість фахівців медичних установ у наголошувала на негативний вплив дефіциту поживних сполук на захворюваність, смертність і успішність лікування, але лише деякі з них розуміли необхідність надання адекватної харчової підтримки пацієнтам для досягнення оптимальних клінічних результатів [8].

У 1960-х роках сформувалась теза, згідно з якою «повне венозне харчування неможливо; навіть якби це було можливо, це було б непрактично; і навіть якби це було практично, це було б недоступно». Основними проблемами при впровадженні парентерального харчування у лікарняну практику були наступні [5, 7, 8]:

- відсутність готових розчинів з основними групами поживних речовин;
- неможливість сконцентрувати компоненти субстрату до 5-6-кратної ізотонічності без утворення осаду [2];
- сумніви щодо користі та безпеки тривалої катетеризації центральної вен;

- сумніви щодо ефективності та безпеки тривалої інфузії гіпертонічних поживних розчинів [4];
- дотримання належної асептики і антисептики під час приготування та доставки розчинів [9];
- загроза метаболічного дисбалансу або порушення загального стану пацієнта [8].

Парентеральне харчування показано до застосування у ситуаціях, коли ентеральне або пероральне харчування пацієнта неможливе або не здатне задовольнити потребу організму у поживних речовинах [9].

У рекомендаціях Європейського союзу зазначено, що абсолютними показаннями до застосування парентерального харчування є функціональні порушення роботи органів шлунково-кишкового тракту, а також потреба пацієнта у додатковій нутритивній підтримці [10].

У більшості випадків парентеральне харчування призначають пацієнтам із кишковою недостатністю внаслідок перенесених захворювань в анамнезі або внаслідок лікування (синдром короткої кишки, запальні захворювання кишківника, кишкова псевдонепрохідність, променевий ентерит), а також у випадку важкої кишкової непрохідності або резекції органів шлунково-кишкового тракту [2, 8, 10].

Якщо застосування парентерального харчування призводить до недостатнього всмоктування макроелементів та/або води та електролітів, може знадобитися додаткове введення функціональних дієтичних добавок [3].

В залежності від тривалості та функціонального навантаження, виділяють І тип парентерального харчування (коли пацієнт отримує короткочасну нутритивну терапію у лікарні), а також ІІ (тривалий) або ІІІ (хронічний) типи, коли пацієнти потребують нутритивної терапії протягом тижнів або навіть місяців (зазвичай ІІІ тип парентерального харчування пацієнти отримують у домашніх умовах) [10, 11].

1.2.1 Склад розчинів для парентерального харчування

Як правило, парентеральне харчування представляє собою змішаний харчовий розчин поживних речовин – вуглеводів, білків та ліпідів [10]. Крім того, компонентами таких розчинів є макроелементи (амінокислоти, вуглеводи та ліпідні емульсії) та мікроелементи (електроліти, вітаміни та мікроелементи). Історично розчини для парентерального харчування вводили в окремих флаконах, що містили розчин вуглеводів, гідролізат амінокислот і внутрішньовенну жирову емульсію. Проте враховуючи ризики інфікування та складність системи, пізніше від такого підходу відмовились [8, 9].

На сьогоднішній день сучасні системи, що застосовуються для парентерального харчування, включають систему «два в одному» (містить амінокислоти та глюкозу) або систему «все в одному» (містить амінокислоти, жири та вуглеводи) [10]. Система «два в одному» містить амінокислоти та глюкозу в одному пакеті разом із поживними мікроелементами, але вимагає окремого введення ліпідного продукту [7, 9]. У системі «все в одному», яка також називається загальною або загальною парентеральною сумішшю, усі поживні речовини змішуються в одному пакеті та вводяться одночасно [6, 8].

1.2.1.1 Білки

Для пацієнтів, які отримують парентеральне харчування, потреба в білках задовольняється шляхом введення стерильних розчинів амінокислот [10]. Амінокислоти також використовуються як джерело азоту у синтезі білків та для заміщення запасів білків в організмі. Як правило, розчини для парентерального харчування містять суміш замінних та незамінних амінокислот. Вміст азоту змінюється залежно від концентрації амінокислот; однак зазвичай вважається, що розчини амінокислот містять 16% азоту (6,25 г білка = 1 г азоту) [1, 4, 7].

Стабілізація зазначених розчинів досягається шляхом введення достатньої кількості небілкових енергетичних субстратів. Співвідношення небілкових калорій та нітрогенвмісних сполук для пацієнтів коливається від 125 до 225 ккал/г [10].

Згідно з рекомендаціями Американського товариства парентерального та ентерального харчування (ASPEN), найкраще співвідношення небілкових калорій/азоту становить від 70:1 до 100:1 для пацієнтів у критичному стані, яке може бути зменшене до співвідношення 30:1–50:1 після переведення пацієнтів у стаціонар [12]. Фізіологічно комфортним вважається вміст білка у дозуванні 1 г/кг маси тіла для пацієнтів, які знаходяться на етапі одужання. Рекомендована доза білка для пацієнтів з гострою нирковою недостатністю має бути зменшена та становить 0,6–0,8 г/кг/добу без замісної ниркової терапії та 0,8–1 г/кг/добу при хронічній нирковій недостатності [3, 6]. Рекомендована доза збільшується при проведенні замісної ниркової терапії (1,2–1,5 г/кг/добу при гемодіалізі та 1,3–2 г/кг/добу при безперервній замісній нирковій терапії) [10].

Сучасні рекомендації Європейського товариства з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) рекомендують збагачувати розчини для парентерального харчування, які призначені пацієнтам із печінковою енцефалопатією, сумішами амінокислот із розгалуженим ланцюгом, а також ароматичними амінокислотами [10].

1.2.1.2 Вуглеводи

Найчастіше у розчинах для парентерального харчування присутній вуглевод декстроза, яка у своїй гідратованій формі (використовується здебільшого в розчинах виробництва США та Канади) забезпечує 3,4 ккал/г вуглеводів. Тим часом негідратована форма декстрази, яка в основному використовується в розчинах Європейського виробництва, забезпечує 4 ккал/г вуглеводів [10, 12].

Вуглеводи є важливим складовим раціону пацієнтів та забезпечують 50-60% загальної добової калорійності, тому фізіологічно комфортна кількість даних сполук має становити мінімум 130 г на добу [4, 6]. У людей похилого віку, при супутніх захворюваннях печінки, сепсисі, стресах (наприклад, травмах, опіках або після хірургічного втручання), а також внаслідок вживання певних груп ліків (кортикостероїди, імуносупресивні засоби) метаболізм глюкози уповільнюється. Швидкість безперервної інфузії розчинів декстрози у пацієнтів повинна підтримуватися на рівні $\leq 4-7$ мг/кг/хв, щоб уникнути гіперглікемії [2].

1.2.1.3 Ліпіди

Важливим компонентом розчинів для парентерального харчування є ліпідні емульсії, оскільки, по-перше, вони є джерелом незамінних жирних кислот та, по-друге, мінімізують залежність від глюкози як основного джерела небілкової енергії, адже 1 г жиру забезпечує 9 ккал [10]. Стандартні розчини для парентерального харчування мають 20% концентрацію ліпідів у своєму складі. Ліпіди зазвичай забезпечують 20–30% від загальної добової калорійності. Збільшення надходження даних сполук в організм може призвести до гіпертригліцеридемії та синдрому жирового перевантаження [2, 5, 8].

На початковому етапі введення ліпідів до розчинів для парентерального харчування у якості жирової емульсії використовували компоненти соєвої олії, змішані з яєчним жовтком [8].

Наразі ліпідні емульсії для парентерального харчування отримують із соєвого, сафлорового, кокосового, оливкового або риб'ячого жиру [10, 12]. Розчини основі сої мають високу концентрацію поліненасичених жирних кислот, що містять незамінні жирні кислоти, а також високий вміст фітостеролів [13]. Кокосова олія є джерелом середньоланцюгових тригліцеридів, однак не містить незамінних жирних кислот, як і оливкова олія.

Так само і для риба'ячого жиру, який містить омега-3 жирні кислоти та альфа-токоферол, але не містить незамінних жирних кислот. Таким чином, для запобігання дефіциту жирних кислот у ліпідній емульсії необхідно змішування різних видів олій з соєвою основою [13, 14].

Жирнокислотний склад ліпідних емульсій обумовлює різноманітність біологічних ефектів [3]. Наприклад, ліпідні емульсії, що містять лише соєву олію, мають високі концентрації омега-6 поліненасичених жирних кислот лінолевої кислоти, яка перетворюється на арахідонову кислоту, джерела ейкозаноїдів, які пригнічують клітинно-опосередкований імунітет [6]. Тригліцериди середнього ланцюга (отримані з кокосової або пальмової олії) і оливкова олія надають менший вплив на запальний процес у порівнянні з соєвою олією, тоді як ліпідні емульсії, що містять риба'ячий жир, багаті омега-3 поліненасиченими жирними кислотами, такими як докозагексаєнова кислота і ейкозапентаєнова кислота, які виявляють протизапальні, імуномодулюючі та антиоксидантні властивості [13, 15].

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти, що містяться в риба'ячому жирі, головним чином ейкозапентаєнова та докозагексаєнова, конкурують з омега-6 лінолевою кислотою, яка трансформується в арахідонову кислоту, за ліпоксигеназний і циклооксигеназний шляхи синтезу ейкозаноїдів, які є ліпідними медіаторами та зазвичай беруть участь в активації запалення [5, 8, 10]. Таким чином, риба'ячий жир має протизапальний потенціал завдяки втручання арахідонової кислоти та виробленню меншої кількості прозапальних ейкозаноїдів [16].

Існують клінічні дані, які свідчать про те, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти сприятливо впливають на імунну систему та функцію органів і покращують клінічні результати хірургічного втручання та гострого респіраторного дистрес-синдрому [17]. Використання чистого риба'ячого жиру або ліпідних емульсій, збагачених риба'ячим жиром, може забезпечити зменшення ризику печінкової дисфункції, а також прискорити регенерацію печінки. Не слід також зневажати впливом вмісту фітостеролів у процесах

регенерації печінки та тканин жовчного міхура, оскільки, згідно з літературними даними, зазначені сполуки сприяють зменшенню відтоку жовчі [18].

1.2.1.4 Мікронутриєнти: вітаміни, електроліти та мікроелементи

Стандартні рекомендації щодо добової норми для електролітів і мікроелементів залежать від віку пацієнтів і базуються на нормальній функції органів та нормальних енергетичних потребах організму [9]. Тим не менш, додавання електролітів до розчинів парентерального харчування може бути обмежено через проблеми сумісності компонентів суміші між собою, а також через ризик небажаного впливу нутритивної терапії та фармакотерапії одне на одного [7, 8].

Потреби в електролітах і рідині змінюються залежно від стану нирок, серцево-судинної системи та електролітного статусу пацієнта, а також від основного захворювання та ступеня клінічного втручання в організм [2].

Відповідно до рекомендацій ASPEN та ESPEN, перед застосуванням того чи іншого розчину для парентерального харчування рекомендується проаналізувати базовий рівень електролітів у сироватці крові пацієнта, а потім за необхідністю додати відповідні електроліти, дефіцит яких спостерігається [10, 12].

Слід зазначити, що деякі групи лікарських засобів можуть впливати на електролітний статус пацієнта, що не може бути не враховане при виборі розчинів для парентерального харчування [4]. Найпоширенішими причинами електролітного порушення (надлишку) є порушення функції нирок (що призводить до гіперкаліємії, гіпермагніємії та гіперфосфатемії), прийом ліків або надто високе аліментарне електролітне навантаження [6].

Протягом застосування розчинів для перорального харчування необхідний періодичний моніторинг рівня електролітів у сироватці крові пацієнта, особливо у важкохворих пацієнтів та пацієнтів із дефіцитом

поживних речовин. Згідно з поточними рекомендаціями ASPEN та ESPEN, вітаміни та мікроелементи слід вводити щодня, а отже, регулярно збагачувати ними розчини для парентерального харчування, за винятком випадків перевантаження електролітного статусу пацієнта, у той час, як додаткові дози мікроелементів не слід вводити без їх доведеного дефіциту [10, 12, 16].

Незалежно від типу поживних сполук, призначення розчинів для парентерального харчування або збагачення їх окремими сполуками повинно ґрунтуватись на клінічному стані пацієнта [1].

1.2.2 Стабільність розчинів для парентерального харчування

Комбінації поживних речовин впливають на стабільність розчинів для парентерального харчування. Наприклад, поєднання солей кальцію та фосфору може утворювати осад під час зберігання розчинів, особливо при не дотриманні температурного режиму. При цьому органічні солі, такі як глюконат кальцію (для кальцію) і гліцерофосфат натрію (для фосфору), більш стабільні, ніж еквівалентні неорганічні солі [15, 16, 17].

Потрапляння сонячних променів та розгерметизація флаконів посилює деградацію вітамінів та амінокислот [10].

1.3 Характеристика та особливості застосування ентерального харчування

На відміну від парентерального харчування, ентеральне харчування пацієнти отримують через гастродуоденальний, назошлунковий або назодуоденальний зонд [18]. Ентеральне харчування є більш фізіологічно природним і допомагає підтримувати нормальне функціонування органів шлунково-кишкового тракту, що у свою чергу підтримує імунну функцію та захищає від атрофії кишечника [19, 20]. Якщо стан пацієнта дозволяє, у клінічній практиці перевага надається саме даному типу нутритивної терапії,

оскільки парентеральне харчування пов'язане із ризиком виникнення побічних ефектів, зокрема гіперглікемією, порушенням електролітного статусу, інфекційними захворюваннями, а також ускладненнями при тривалому застосуванні, такими як дисфункція печінки або метаболічні захворювання кісток [21, 22].

1.3.1 Особливості застосування ентерального харчування

Одним з показань до застосування ентерального харчування є дистрофічні стани, пов'язані з дисфагією внаслідок, наприклад, неврологічних захворювань (хвороба Паркінсона, аміотрофічний склероз, порушення мозкового кровообігу, онкологічні захворювання відповідних органів) або внаслідок змін психічного стану пацієнта [10, 22, 23].

Ентеральне харчування призначають не тільки на короткочасний, але й на більш тривалий термін, наприклад, при порушеннях моторики, гастропарезі або кишкової псевдонепрохідності [18]. Крім того, ентеральне харчування є рекомендованим типом нутритивної терапії для пацієнтів із синдромом короткої кишки, а також після резекції органів шлунково-кишкового тракту [20]. Так, після резекції тонкої кишки залишок кишечника зазнає змін у структурі та функціях, які підвищують всмоктування поживних речовин [21]. Ця адаптація може тривати певний період та у деяких пацієнтів відбуватися протягом двох років після операції. Застосування ентерального харчування може сприяти прискоренню адаптаційних змін у тонкому кишечнику [24].

Основним протипоказанням для ентерального харчування є нефункціональний шлунково-кишковий тракт [18]. Такі стани, як шлунково-кишкові фістули з високим виходом, кишкова непрохідність, паралітична або тривала кишкова непрохідність та мезентеріальна ішемія перешкоджають засвоєнню поживних речовин при ентеральному надходженні їжі, а тому є показанням для призначення парентерального харчування для задоволення потреб організму пацієнта [21, 24].

У наукових першоджерелах описані дослідження, за результатами яких на ранніх стадіях певних захворювань або після оперативних втручань серед пацієнтів, які отримували парентеральне або ентеральне харчування протягом короткого періоду (5-7 днів), динаміка відновлення практично співставна [25]. Проте для пацієнтів у термінальній стадії або у пізній стадії деменції надання ентерального харчування може бути доволі травматичним та погіршити якість життя. Враховуючи це, рішення щодо харчової підтримки остаточно приймаються відповідною особою або призначеними опікою особами, які уповноважені приймати медичні рішення та надати згоду до встановлення зонду для годування [21, 22, 26].

1.3.2 Характеристика видів ентерального харчування

На сьогоднішній день виділяють стандартне ентеральне харчування, збагачене пептидами, ентеральне харчування з імуномодулюючою активністю, специфічні суміші в залежності від патологічного стану пацієнта, а також змішані типи ентерального харчування (рис. 2). Склад сумішей залежить від виробника, але має схожі характеристики [10, 12, 24, 26].

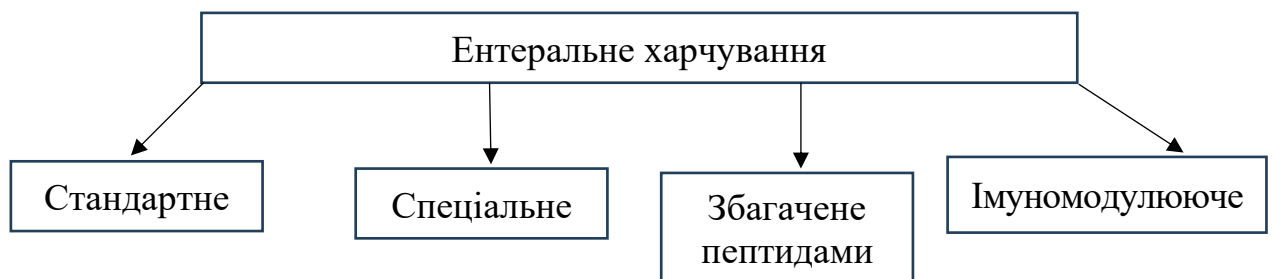


Рис. 2. Види ентерального харчування

1. Стандартні суміші. Стандартне ентеральне харчування містить цілісні поживні речовини, як правило, з вуглеводами у формі мальтодекстрину та твердих речовин кукурудзяного сиропу, соєвий білок або казеїнати, а також жири (сафлорова, рапсова або соєва олії) [20, 24]. Стандартні суміші готують у концентраціях від 1 до 2 ккал/мл; більш концентровані формули можуть бути

доцільними для людей із захворюваннями, які вимагають обмеження рідини, такими як серцева недостатність або захворювання нирок [27]. Деякі стандартні формули можуть містити клітковину, яка представляє собою комбінацію розчинної та нерозчинної клітковини. Відповідно до рекомендацій ASPEN, більшість пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії можуть засвоювати стандартну суміш з клітковиною або без неї [12]. Пацієнтам із нестабільною гемодинамікою та ризиком ішемії кишечника слід уникати ентерального харчування, що містить клітковину [23]. Крім того, суміші, що містять клітковину, не слід регулярно використовувати для нормалізації моторики кишечника. Недоліками стандартних сумішей для ентерального харчування є недостатня кількість білків у складі, що може негативно впливати на відновлення організму важкохворих пацієнтів [27, 28].

2. Ентеральне харчування на основі пептидів. Даний тип нутритивної терапії також називають елементарним або напівелементарним [22]. Таке харчування призначають пацієнтам з порушеннями обміну речовин та дисфункцією шлунково-кишкового тракту, у тому числі у випадку непереносимості стандартних сумішей [25]. Як правило, елементарне ентеральне харчування легше засвоюється, оскільки білок гідролізується на пептиди з малим ланцюгом, а жири представляють собою тригліцериди із середнім ланцюгом та/або ліпіди, структуровані риб'ячим жиром [24, 26]. Ентеральне харчування на основі пептидів зазвичай має високий вміст білка – від 25 до 35%, – і тому є корисними для пацієнтів у критичному стані, особливо для тих, хто отримує додаткові калорії з парентерального харчування, що вимагає корекції дози ентерального харчування з метою уникнення перегодовування [27]. Особливістю елементарних сумішей також є збільшена кількість антиоксидантних мікроелементів, таких як вітаміни С, D, Е та селен, а також високий вміст омега-3 жирних кислот: ейкозапентаєнтоїнова кислота та докозагексаєнова кислота [29].

3. Ентеральне харчування з імуномодулюючою активністю. Даний тип нутритивної терапії за хімічним складом близький до харчування на основі

пептидів, проте із вищим вмістом амінокислот аргінін та глютамін. Відповідно до рекомендації ASPEN, імуномодуючі суміші рекомендовано призначати лише для післяопераційних пацієнтів або для пацієнтів із черепно-мозковою травмою [12]. У літературних першоджерелах зустрічається інформація щодо посилення ризику побічних ефектів після застосування наведених сумішей через підвищений вміст амінокислоти аргінін [29]. Науковці пов'язують прозапальну роль аргініну із його участю у виробленні оксиду азоту, що може погіршити гемодинамічну стабільність. Однак результати доклінічних досліджень не продемонстрували жодних побічних явищ у хворих на сепсис, які отримували ці суміші, проте також не продемонстрували позитивного впливу на перебіг процесу одужання [27, 28]. Крім того, цікавими є різні підходи до застосування імуномодуючих сумішей серед американських та європейських фахівців. Так, відповідно до рекомендацій ASPEN, пацієнтам, які приймають зазначений тип нутритивної терапії, слід відмінити застосування амінокислоти глютамін. Проте за рекомендаціями ESPEN, якщо вживання ентерального харчування із доданим глютаміном не перевищує 10 днів, це не повинно впливати на прийом глютаміну пацієнтами (особливо опікових відділень) [10, 12].

4. Спеціальні суміші. Згідно з рекомендаціями ESPEN, у європейській лікарняній практиці не передбачено застосування специфічних сумішей для ентерального харчування при конкретних патологічних станах. На відміну від європейських колег, рекомендації ASPEN містять настанови щодо рутинного використання різних сумішей для ентерального харчування у випадках конкретного захворювання [10, 12, 25]. Наприклад, для пацієнтів з гіперглікемією розроблені суміші із пониженим вмістом вуглеводів, але високим вмістом мононенасичених жирних кислот і клітковини. У літературі описані дані щодо зниження рівня цукру в крові пацієнтів на тлі застосування спеціальних ентеральних сумішей [27]. При функціональних розладах печінки призначають ентеральне харчування із зниженим вмістом білка та зміненим вмістом амінокислот [30]. Калорійні суміші для ентерального харчування

хворих із хронічними захворюваннями нирок відрізняються зниженим вмістом білка, калію, фосфору та магнію. Проте при гострих ураженнях нирок потреба в білку значно підвищується, що потребує застосування сумішей для ентерального харчування із підвищеною концентрацією білків та електролітів [31]. Слід зазначити, що для кожної із сумішей існують певні протипоказання: затримка випорожнення, ішемічна хвороба кишечника, печінкова енцефалопатія, тощо [7].

1.3.3 Застосування блендерованої їжі для ентерального харчування

На сьогоднішній день не зменшується актуальність застосування «натуральної» блендерованої їжі для годування пацієнтів, особливо для осіб, які потребують довгострокове ентеральне харчування в домашніх умовах або якщо готові суміші не доступні [19]. Блендеровані нутритивні суміші можуть бути виготовлені фармацевтичними виробниками або приготовані самостійно (так звані «домашні» суміші). Перевагами промислових блендерованих сумішей при цьому є стандартизований склад, показники в'язкості, регламентований вміст необхідних груп поживних речовин, а також менший ризик мікробної контамінації [21, 22].

«Домашні» суміші для ентерального харчування можуть бути веганськими та органічними, містити звичні для пацієнта продукти, регулювати роботу шлунково-кишкового тракту [32]. Крім того, ця харчова терапія сприяє реінтеграції пацієнта в ядро сім'ї, сприяє гуманізації догляду та знижує витрати на лікування [33, 34]. «Домашні» суміші мають бути ретельно подрібнені та відфільтровані для запобігання засмічення зонду та ретельно змішані до необхідної в'язкості. Однак пацієнт повинен продовжувати отримувати медичну допомогу та піклуватися про харчування, починаючи від періодичної переоцінки харчування до адаптації плану дієти [35]. Враховуючи це, слід проконсультуватися з лікарем щодо переліку дозволених продуктів у раціоні пацієнта, щоб переконатися, що домашні суміші містять поживні

властивості як макро, так і мікроелементів [32, 35]. Недоліками приготованого власноруч блендерованого ентерального харчування є великі витрати часу у порівнянні із застосуванням готових сумішей, певні складнощі з коригуванням щоденних потреб, а також менша мікробіологічна та хімічна стабільність [36].

1.4 Особливості хімічного складу пакетів для парентерального харчування

Для зберігання стерильних розчинів для парентерального харчування використовують спеціалізовані порожні контейнери [37]. Пакети для парентерального харчування зазвичай виготовляються зі спеціалізованих матеріалів, придатних для медичного використання та сумісних з інфузією розчинів для нутритивної терапії [38]. Основні компоненти мішків включають:

1. Багатошарова поліетиленова плівка (рис. 3): контейнери для парентерального харчування часто виготовляють із багатошарових пластикових плівок, щоб створити бар'єр від зовнішніх забруднень, захистити вміст від світла та забезпечити стабільність розчину для парентерального харчування [39]. Конкретні типи пластику можуть відрізнятися, але загальні матеріали включають полівінілхлорид (ПВХ), поліетилен і поліпропілен [40].

Контейнери з ПВХ мають кілька особливостей: вони доволі еластичні, що дозволяє легко здійснювати маніпуляції; прозорі, що контроль кольору та прозорості розчину; піддаються стерилізації та стерильне підтримують середовище; довговічні та міцні; сумісні з багатьма сумішами для парентерального харчування; портативні; прості для використання та під'єднання до системи [41].

2. Діетилгексилфталат (ДЕГФ): раніше це був основний матеріал для виготовлення контейнерів для парентерального харчування, переважно через його невисоку собівартість [42]. Матеріал характеризується такою ж гнучкістю та простотою маніпуляцій, як і ПВХ. Напівпрозорість пакетів з ДЕГФ дозволяє здійснювати візуальний контроль медичним працівникам [43].

Крім того, у літературі описана сумісність ДЕГФ з компонентами розчинів для парентерального харчування, що допомагає підтримувати стабільність розчину під час зберігання та введення.

Основним недоліком ДЕГФ було його вимивання із медичних пристроїв у введенні розчини та ймовірними негативними наслідками для здоров'я, особливо в уразливих групах населення, таких як новонароджені [40, 44]. Через занепокоєння щодо потенційних ризиків для здоров'я, відбувся зсув у бік використання альтернативних пластифікаторів або матеріалів, що не містять ДЕГФ, у виробництві медичних пристроїв, зокрема пакетів для парентерального харчування [43, 45].

3. Етиленвінілацетат (ЕВА): деякі пакети для парентерального харчування використовують ЕВА як матеріал для внутрішніх шарів. Цей технологічний матеріал дозволяє отримати будь-яку форму пакета без суттєвих економічних витрат [46]. Контейнери, виготовлені з даного матеріалу, зазвичай прозорі, що дозволяє медичним працівникам візуально перевіряти вміст пакета, гарантуючи, що розчин для парентерального харчування правильно змішаний і вільний від сторонніх домішок [47, 48].

Як і попередні матеріали, ЕВА є доволі гнучким, що полегшує маніпуляції з пакетом, а також сумісний з переважною більшістю лікарських засобів та розчинів для парентерального харчування [42]. Проте основною перевагою для використання пакетів з ЕВА є зменшена кількість пластифікаторів, що запобігає їх вимиванню та потраплянню у кровообіг пацієнта. Низький вміст екстрагованих речовин також дозволяє досягти максимальної чистоти та безпеки розчинів, що вводяться парентерально [47].

Крім того, пакети для парентерального харчування мають порти та з'єднувачі, виготовлені з матеріалів, безпечних для медичного використання та сумісних з компонентами розчинів для парентерального харчування. Це можуть бути такі матеріали, як силікон або інший медичний пластик [48, 49]. Важливо зауважити, що на вибір будь-якого матеріалу контейнеру для парентерального харчування впливають нормативні стандарти, міркування

щодо безпеки пацієнтів і постійні зусилля щодо покращення сумісності та безпеки медичних пристроїв [50, 51]. Прогрес у медичних технологіях та актуальні питання безпеки певних матеріалів можуть з часом призвести до змін у складі контейнерів для парентерального харчування. Постачальники медичних послуг і виробники дотримуються суворих правил і стандартів, щоб гарантувати безпеку та ефективність медичних пристроїв [52, 53].

Висновки до розділу 1

1. У розділі проаналізовано та наведено актуальні дані сучасних наукових першоджерел щодо особливостей застосування та основних характеристик парентерального та ентерального харчування, а також контейнерів для їх застосування.
2. Визначено, що хімічний склад парентерального та ентерального харчування, зокрема вміст поживних речовин та мікронутрієнтів може змінюватись в залежності від потреб конкретного пацієнта.
3. Наведено характеристику матеріалів, з яких виготовлені контейнери для парентерального харчування, визначені їх основні переваги та недоліки.

РОЗДІЛ 2

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРЕПАРАТАМИ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Рівень лікарського засобу в плазмі крові, його фармакологічні ефекти або побічна дія, елімінація, а також фізико-хімічні властивості та стабільність можуть бути змінені через взаємодією лікарського засобу та нутритивних компонентів у пацієнтів, які отримують ентеральне або парентеральне харчування [2, 7, 54]. Як наслідок, фармакотерапія може виявитись неефективною або навіть мати небажані результати та несподівані наслідки (такі як токсичність ліків, емболія) [55].

У літературних першоджерелах зустрічаються дані про зміну стабільності або фармакологічну несумісність між парентеральними харчовими сумішами та ліками при одночасному застосуванні [3, 10, 15]. Такі взаємодії можуть призвести до змін очікуваної терапевтичної відповіді від препарату та/або парентерального харчування, оклюзії венозного катетера або навіть летального наслідку через потрапляння продуктів взаємодії у плазму крові [19, 56]. Введення ліків через зонд для годування при отриманні пацієнтом ентерального харчування є складним і проблематичним процесом, проте за допомогою інформації щодо взаємодії препаратів та нутритивних компонентів можна мінімізувати ризик оклюзії зонда, зменшити рівень небажаної взаємодії та токсичні прояви [8, 57].

На сьогоднішній день дослідження, які б гарантували наявність або відсутність сумісності між парентеральним харчуванням і різними групами лікарських засобів, практично не проводились.

Незважаючи на те, що доведені типи сумісності або несумісності лікарських засобів між собою активно використовуються у медичній та фармацевтичній практиці, такі фактори, як склад суміші для парентерального харчування, концентрація препарату, час контакту сполук у катетері або зонді, температура навколишнього середовища та вплив світла можуть вплинути на

стан взаємодії ліків та нутритивних компонентів парентерального або ентерального харчування [57, 58].

2.1 Особливості взаємодії лікарських засобів і компонентів сумішей для парентерального харчування

Необхідність забезпечення відповідної фармакотерапії пацієнтам, які можуть отримувати лише парентеральне харчування, є однією з критичних проблем у медичній практиці [10]. Як правило, така ситуація поширена у відділеннях інтенсивної терапії, де пацієнтам у критичному стані не доцільно встановлювати додаткові катетери [12, 20].

Оскільки парентеральне харчування містить численні макро- та мікроелементи, вони зазвичай реагують хімічно або фізично з компонентами лікарських засобів перед тим, як потрапити в організм (наприклад, під час потрапляння до інфузійного мішку або під час змішування у катетері) [53].

2.1.1 Фармакологічні наслідки взаємодії ліків та компонентів парентерального харчування

2.1.1.1 Взаємодія з анальгетичними засобами

У наукових першоджерелах не зустрічається описаних випадків безпосередньої взаємодії анальгетичних засобів із компонентами парентерального харчування. Проте є дані експериментальних досліджень про загальний негативний вплив поєднання нутритивної терапії із анальгетиками групи опіоїдів (рис. 3) [10, 53].

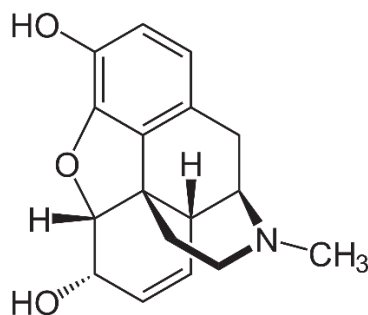


Рис. 3. Загальна формула опіоїдів

Одним з побічних ефектів застосування морфіну є пригнічення роботи органів шлунково-кишкового тракту, зокрема перистальтики [50]. Поєднання даного лікарського засобу із парентеральним харчуванням стимулює ріст ентеральних бактерій, потенціює бактеріальну транслокацію через стінки кишечника і, як наслідок, приводить до посиленого росту аеробних та факультативних анаеробних бактерій у просвіті нижнього відділу тонкого кишечника. Крім того, було виявлено збільшення грамнегативних кишкових паличок у сліпій та дванадцятипалій кишці [59].

Збагачення суміші для парентерального харчування глютаміном не змінює негативні наслідки, більше того, виявлено, що за 14 днів комбінованого застосування морфіну та нутритивної терапії бактерії через спланхнічний кровоток мігрують до загальної циркуляції, наслідком чого може бути розвиток сепсису у пацієнтів [18, 50].

2.1.1.2 Взаємодія з антикоагулянтами

У пацієнтів, які отримували парентеральне харчування з інтраліпідами (суміш фосфоліпідів та гліцерину у соєвій олії) відзначалась фармакологічна резистентність до варфарину. Подібні реакції спостерігались у пацієнтів на тлі введення ліпідних емульсій [60].

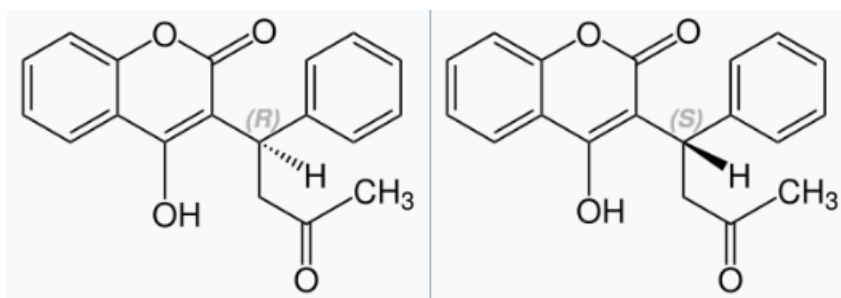


Рис. 4. Енантіомер варфарину

Даний аспект можна пояснити тим, що ліпідні емульсії можуть збільшити вироблення факторів згортання крові, забезпечити достатню кількість вітаміну К для протидії фармакологічного ефекту варфарину або полегшують агрегацію тромбоцитів [12, 20, 60]. Вони також можуть сприяти зв'язуванню варфарину з альбуміном, що призводить до зниження рівня вільного незв'язаного препарату та подальшого зниження активності. На практиці це питання вирішується збільшенням дозування варфарину [61].

2.1.1.3 Взаємодія з анестетиками

У літературі описані випадки погіршення загального стану пацієнтів на тлі застосування парентерального харчування, збагаченого ліпідами, та лікарського засобу пропофолу (рис. 5) [62].

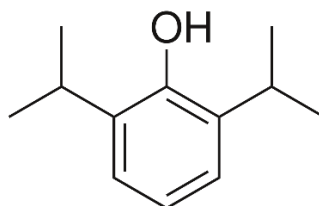


Рис. 5. 2,6-діізопропілфенол (пропофол)

Пропофол, який виготовляється у вигляді ліпідної емульсії, що складається з соєвої олії, тригліцеридів, фосфоліпідів та олеїнової кислоти, включено до політики седатії багатьох відділень інтенсивної терапії та час від часу призначається пацієнтам. Однак, внаслідок поєднання сумішей для

парентерального харчування та пропофолу, у кровообігу пацієнта може відбуватися накопичення жиру та спостерігатись гіперліпідемія, якщо ліпопротейнова ліпаза стає насиченою [3, 15, 63].

Наведений тип фармакологічної взаємодії доволі часто зустрічається у клінічній практиці, оскільки значна кількість пацієнтів із порушеннями метаболізму жирів отримують збагачене на ліпіди парентеральне харчування. Таким пацієнтам рекомендується ретельний моніторинг концентрації тригліцеридів у сироватці крові та зменшення введення жиру, якщо це необхідно, щоб уникнути погіршення загального стану [2, 10, 12, 60, 62].

2.1.2 Фізико-хімічна взаємодія ліків та компонентів нутритивної терапії

Суміші для парентерального харчування не є хімічно або фізично інертними, але містять необхідні поживні речовини, призначенні для введення в організм пацієнта без суттєвих хімічних змін [64].

Органічні поживні речовини містять альдегідні, ОН- або аміногрупи (глюкоза, амінокислоти) або сполучені подвійні зв'язки (наприклад, у поліненасичених жирних кислотах), схильні до хімічної реакції з відповідними сполуками. Такі препарати характеризуються зниженою стабільністю та високим профілем несумісності (наприклад, катехоламіни) [27, 35, 63].

Більшість препаратів короткої дії, які використовуються особливо у відділенні інтенсивної терапії, демонструють високу хімічну реакційну здатність. Як мінімум, наслідком додавання певних груп лікарських засобів до парентеральних сумішей може бути швидка інактивація препарату [64].

2.1.2.1 Хімічні реакції окиснення/відновлення

Наявність мікроелементів, таких як залізо, мідь і селен, може каталізувати окислювальну або відновну деградацію ліків (наприклад, для

епінефрину) або поживних речовин (для аскорбінової кислоти). Такі реакції лише частково супроводжуються зміною кольору розчину (реакція Майяра) і не завжди виявляються при візуальному огляді, що посилює ризик введення у кров пацієнта [12, 64, 65].

Крім зазначених вище випадків негативного впливу компонентів сумішей для парентерального харчування на лікарські субстанції, існують протилежні ситуації. Так, хелатори і регулятори кислотності, які забезпечують стабільність лікарського засобу (наприклад, ЕДТА у складі пропофолу) перешкоджають засвоєнню мікроелементів та електролітів нутритивних сумішей [55, 63, 65].

Продукти окислення катехоламінів, які утворюються внаслідок взаємодії з компонентами парентеральних сумішей, викликають субклітинні зміни, внутришньоклітинне перевантаження Ca^{2+} , коронарний спазм, пошкодження клітин міокарда, виснаження високих запасів енергії та шлуночкові аритмії. Крім того, утворюються оксирадикали, які, викликають окислювальний стрес і кардіотоксичні ефекти [60, 63]. Відповідно, передбачається, що окислення катехоламінів і генерація окислювального стресу в стресових умовах можуть відігравати вирішальну роль у виникненні шлуночкових аритмій, які можуть призвести до смерті пацієнта [65].

2.1.2.2 Хімічні реакції гідролізу

У літературних джерелах зазначено, що одночасне введення бета-лактамних антибіотиків (Ампіцилін) до парентеральних сумішей, збагачених ліпідами, приводить до гідролізу лікарського засобу та втрати фармакологічних властивостей (рис. 6) [66]. Дослідження суміші методом ВЕРХ показало, що в результаті гідролізу відбувається зниження концентрації препарату на 10% протягом 2-4 годин [66, 67].

Використання Y-катетеру для одночасного введення бета-лактамних антибіотиків та парентеральних сумішей типу «2 в 1» (декстроза та

амінокислоти), незалежно від концентрації лікарського засобу, приводить до преципітації фосфату кальцію [68]. Таким чином, рекомендується заміна парентеральних сумішей на ті, що містять гліцерофосфат та глюконат кальцію – органічних сполук, які не дисоціюють і не віддають вільних іонів кальцію та фосфату [50, 68].

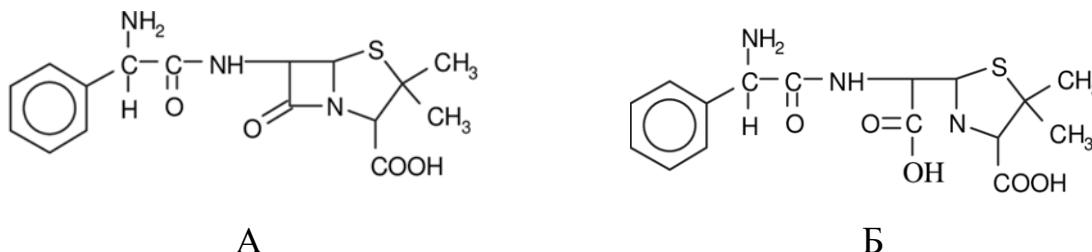


Рис. 6. (2S,5R,6R)-6-([(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно)-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота (ампіцилін) (А) та його гідролізована форма (Б)

2.1.2.3 Реакції розщеплення, утворення рацематів та епімеризації

Простагландини (Мізопростол, Мізотаб, Препідил) є важливими медіаторами загоєння ран. На сьогоднішній день простагландини відіграють основну роль в акушерській практиці, в лікуванні дуктус-залежних вроджених вад серця, у лікуванні первинної легеневої гіпертензії, при гострих формах серцевої недостатності, а також, у деяких випадках захворювання периферичних судин [69, 70]. Поєднання парентерального харчування з простагландинами може викликати їх розщеплення та інактивацію [71].

Одним з найважливіших препаратів, який застосовується в реаніматології та інтенсивній терапії пацієнтів, є епінефрин (рис. 7).

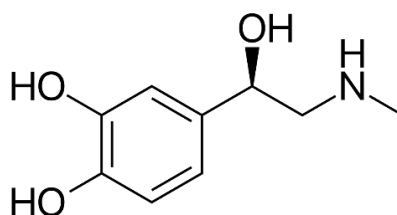


Рис. 7. (R)-4-[1-гідрокси-2-(метиламіно)етил]-бензен-1,2-діол (адреналін, епінефрин).

Епінефрин застосовують при анафілактичному шоці, зупинці серця, бронхіальній астмі, тощо. Поєднання епінефрину з будь-яким типом парентерального харчування приводить до утворення рацематів, які мають негативні серцево-судинні ефекти (збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, серцевого викиду), порушують гемодинаміку та пригнічують вивільнення інсуліну [72].

Під епімеризацією розуміють процес, в якому сполука зазнає оборотних змін у своїй стереохімії в одному або кількох стереоцентрах (рис. 8). На епімеризацію можуть впливати різні фактори, такі як температура, рН і присутність інших хімічних речовин. У літературних джерелах описані випадки епімеризації антибіотику широкого спектра дії тетрацикліну після додавання до парентеральних сумішей [73, 74, 75].

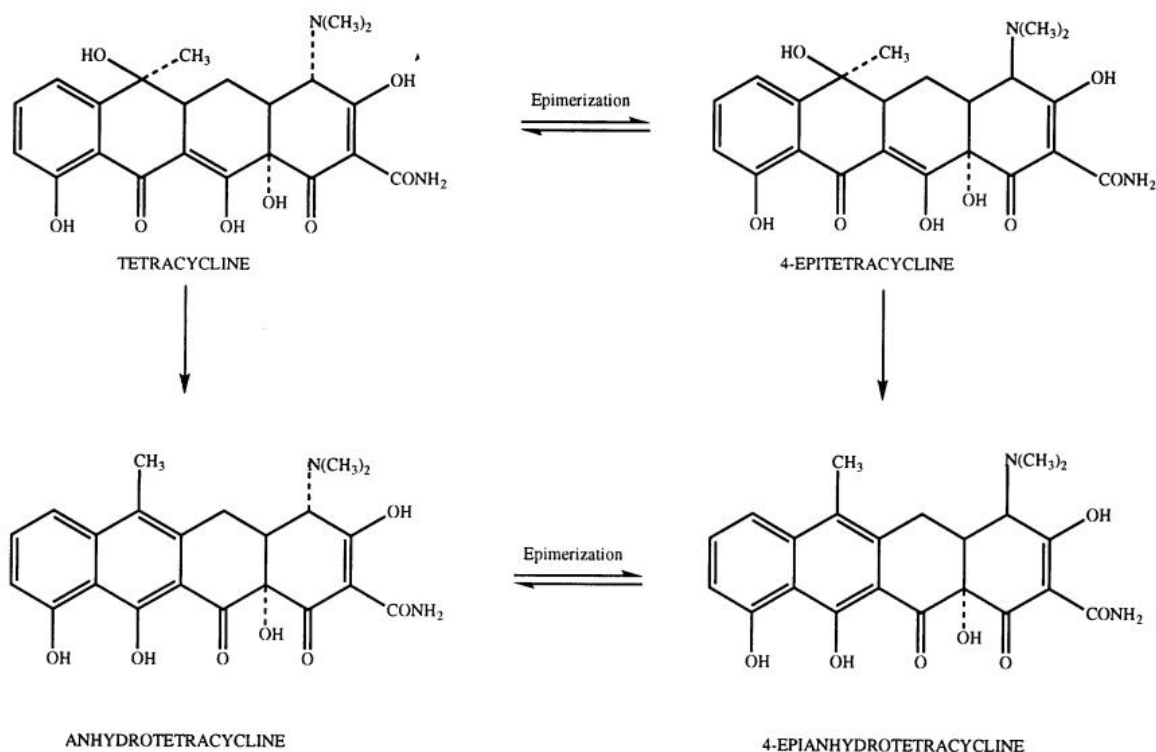


Рис 8. Епімеризація тетрацикліну

Враховуючи те, що розчини для парентерального харчування є складною хімічною системою, такі фактори, як рН, температура та присутність інших компонентів, може впливати на стабільність тетрацикліну.

Оскільки тетрациклін чутливий до світла, коливань температури та лужних умов середовища, будь-який з цих факторів може сприяти епімеризації субстанції, та, відповідно, втраті фармакологічних властивостей [71, 73, 75].

2.1.2.4 Утворення комплексних сполук та седиментація

Описані в літературі експериментальні дослідження свідчать несумісність деяких антибіотиків із парентеральним харчуванням. Так, було встановлено, що низка груп антибактеріальних препаратів категорично несумісна із парентеральними сумішами, які містять високі концентрації ліпідів та глюкози, а також збагачені солями кальцію та магнію [62, 76].

Хінолони, включаючи ципрофлоксацин, можуть утворювати комплекси з багатовалентними катіонами, такими як кальцій, магній, алюміній і залізо. Одночасне застосування хінолонів і розчинів для парентерального харчування, що містять ці катіони, може призвести до утворення нерозчинних комплексів, що знижує абсорбцію та ефективність антибіотика (рис. 9).

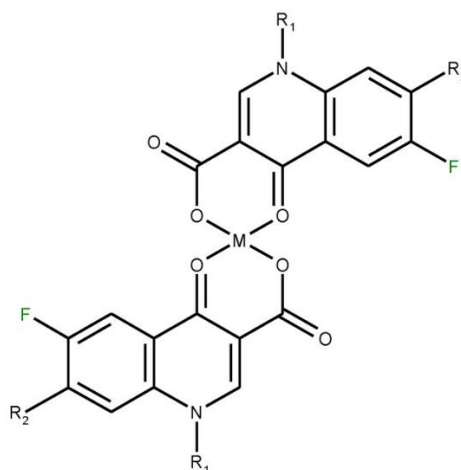


Рис. 9. Загальна структура хелатів хінолону 1:2 (метал:ліганд) з двовалентними катіонами

Потенційно ця хімічна взаємодія також веде до таких проблем, як зниження стабільності препарату, випадання осаду або зміни біодоступності препарату [32, 50, 77].

Утворення осаду може призвести не лише до втрати антибактеріальних властивостей лікарського засобу, що в умовах інтенсивної терапії вже є критично важливим аспектом, але й до токсичного впливу на організм пацієнта [78]. Слід зазначити, через проблему седиментації ESPEN не рекомендує введення ципрофлоксацину та парентерального харчування через Y-катетер або виконувати дану маніпуляцію лише з концентрацією ципрофлоксацину не більше 1 мг/мл при молярному відношенні до іонів магнію та кальцію [10, 79].

При застосуванні бета-лактамних антибіотиків, а також антибіотиків групи аміноглікозидів сумісно з розчинами для парентерального харчування також слід враховувати фактори ймовірної небажаної взаємодії [80]. Ці антибіотики мають широкий спектр дії та після внутрішньовенного введення зв'язуються з білками плазми на 2% і розподіляються в легенях, жовчі, шкірі, м'язах, очеревинній порожнині та спинномозковій рідині [81, 82].

Хелатація тетрациклінів до іонів металів також негативно впливає на фармакологічні властивості антибіотика, а також, через утворення нерозчинних комплексів метал-тетрациклін, може виявляти токсичні властивості [78]. Причину міцного зв'язування іонів металів можна обґрунтувати, розглядаючи структуру тетрацикліну – нижня частина молекули має кілька атомів кисню і є ідеальною для зв'язування з іоном металу; атоми кисню C₁₂ (як енолат) та C₁₁ вважаються основним місцем зв'язування (рис. 10).

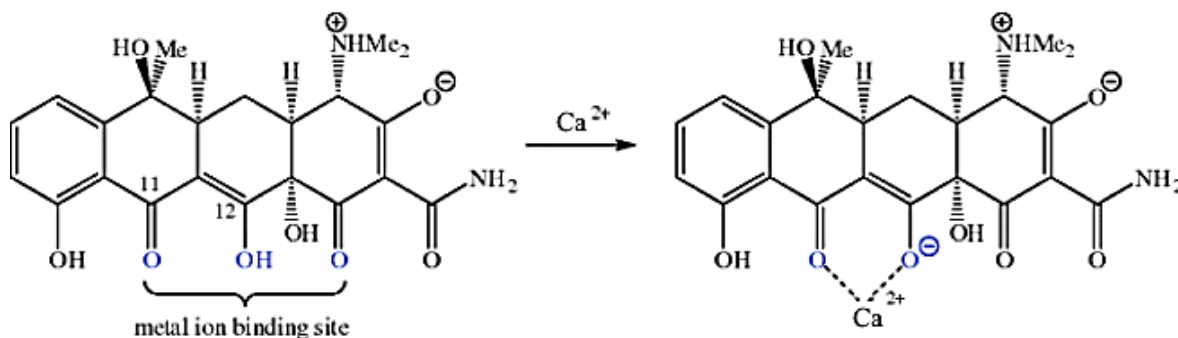


Рис. 10. Взаємодія тетрацикліну з іонами кальцію

Крім того, експериментальні дослідження показали, що додавання наведених сполук до розчинів парентерального харчування не викликає змін кольору, ознак дестабілізації ліпідної емульсії або утворення осаду [18]. Проте результати дослідження методом ВЕРХ показали негативний вплив зниження показника рН розчину на стабільність антибіотиків [81]. Практичне вирішення даної проблеми полягає або у контролі показника рН (коливання значення рН не має перевищувати 0,2), або в окремому введенні. Хоча антибіотики не рекомендовано вводити безпосередньо у розчини для парентерального харчування, їх можна послідовно ввести через той самий катетер без ризику побічної дії [82, 83].

2.1.2.5 Фізичні види взаємодії лікарських субстанцій з розчинами для парентерального харчування

До фізичних проявів небажаної взаємодії лікарських засобів та розчинів для парентерального харчування відносять: дестабілізація та розшарування емульсій, сорбція активних субстанцій на внутрішній стінці контейнеру, витік активної фармацевтичної субстанції крізь пакет із розчином для парентерального харчування, термічні реакції, а також помутніння або зміна кольору суміші [5, 9, 19, 33].

Наведений вище небажаний ефект (помутніння суміші та поява опалесценції) спостерігається на тлі додавання протисудомних засобів, антибіотиків та петлевих діуретиків до розчину для парентерального харчування [84]. Петлеві діуретики широко застосовуються серед пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Було помічено, що безперервна інфузія фуросеміду та торасеміду зменшує резистентність до ліків та кількість небажаних ефектів, покращує динаміку лікування, а також загальний стан пацієнта (рис. 11) [84, 85].

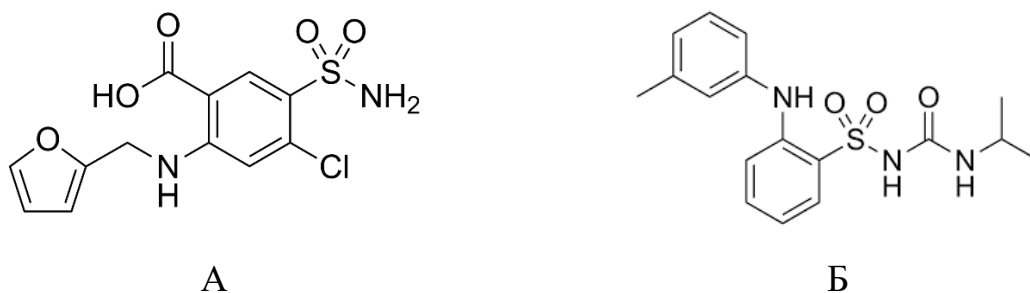


Рис. 11. 5-(аміносулфоніл)-4-хлоро-2-[(2-фуранілметил)аміно] бензойна кислота (фуросемід) (А) та N-[(ізопропіламіно)карбоніл]-4-[(3-метилфеніл)аміно]піридин-3-сульфонамід (торасемід) (Б)

Препарати даної групи категорично не сумісні з сумішами для парентерального харчування пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок. Крім того, у літературі описаний негативний результат взаємодії фуросеміду та нутритивних розчинів, що містять ацетилцистеїн: крім помутніння розчину також спостерігається злипання часток емульсії, що несе безпосередню загрозу життю пацієнта. Частково вирішити проблему допомагає застосування вакуумних Y-катетерів [83, 85, 86].

Пацієнти, які тривалий час отримують парентеральне харчування, ризикують погіршити стан здоров'я через надбаний дефіцит йоду, адже переважна більшість парентеральних сумішей не містить йод [87]. При додаванні ін'єкційних препаратів йоду до контейнеру з розчином для парентерального харчування слід мати на увазі фактори, що можуть прискорити дифузію йоду крізь матеріал та вплинути на концентрацію лікарського засобу або стабільність суміші в цілому: підвищення температури, тривалість зберігання та пошкодження контейнера [88, 89].

2.1.2.6 Взаємодія лікарських засобів з матеріалом контейнера для парентерального харчування

Сумісність лікарських засобів із матеріалами пакетів для парентерального харчування є важливим чинником, який визначає успіх

лікування. Враховуючи це, слід звертати увагу не тільки на сумісність компонентів розчину для парентерального харчування із лікарських засобом, але й на матеріал контейнеру [54, 70, 90].

Для парентеральних сумішей, що містять ліпіди, обов'язковим є фасування у пластиковий мішок без пом'якшувачів через їх потенційну екстракцію ліпідами, наприклад, зазначене раніше вимивання фталатів з ПВХ-контейнерів [90]. Враховуючи це, значні кількості ліпофільних препаратів, таких як діазепам, нітрогліцерин і дигідропіридини, можуть поглинатися пластиковим матеріалом [91].

Поширені етилвінілацетат і поліолефіни (багатошарові плівки) не призначені для додавання білкових препаратів, таких як альбумін, інсулін, факторів росту, оскільки також можуть адсорбуватися на поверхні контейнера. Крім того, через здатність етилвінілацетату пропускати кисень, не рекомендується додавати до контейнерів з даного матеріалу суміші, що містять здатні до окиснення речовини [92].

2.2 Особливості застосування лікарських засобів у пацієнтів, які приймають ентеральне харчування

У розділі 1 описані особливості реалізації ентерального харчування. Враховуючи те, що введення лікарських засобів через зонд є розповсюдженою клінічною практикою, медичним фахівцям важливо мати інформацію про можливість взаємодії та особливості правильного введення лікарських засобів для дотримання належного рівня безпеки пацієнта. Тим не менш, у літературних джерелах наведені дані, що близько 75% лікарів роблять мінімум 2 помилки під час ентерального введення лікарського засобу пацієнтам [66, 93, 94].

Під час введення ліків через зонд для годування вони можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, а також з продуктами ентерального харчування у фармакокінетичному (абсорбція, розподіл,

метаболізація, виведення) та/або фармакодинамічному (синергічна або антагоністична активність) аспектах. Однак ускладнення, що виникають у зв'язку з одночасним застосуванням лікарських засобів та ентерального харчування, зазвичай інтерпретуються як непереносимість саме останнього. Найчастішим ускладненням у 45% пацієнтів є діарея [67, 69, 95, 96].

Назогастральний зонд малого діаметра допомагає підтримувати функцію нижнього сфінктера стравоходу, але легко закупорюється введенням препарату або концентрованих продуктів ентерального харчування [97, 98]. Крім того, деякі препарати можуть утворювати нерозчинні осадки або проявляти фізичні зміни при змішуванні з розчинами для ентерального харчування [99]. Це може призвести до засмічення зондів або погіршення біодоступності препарату. Закупорка зонду з малим отвором зазвичай виникає у 15% пацієнтів, і ця тенденція підвищується зі збільшенням кількості використовуваних ліків [45]. Правильне промивання трубки до та після введення препарату має важливе значення для запобігання закупорці, проте, як свідчать дані літературних посилань, лише 40% медичних працівників промиває зонд до та після введення ентерального харчування або лікарських засобів [31, 77, 98, 99].

Важливим фактором, що впливає на успішність терапії, є ділянка дистального кінця зонда [10]. Лікарські форми негайного вивільнення зазвичай диспергують і розчиняються в шлунку з подальшим розчиненням і всмоктуванням в кишечнику [99, 100]. При цьому суміші для ентерального харчування, особливо ті, що містять мінерали, двовалентні катіони кальцію та магнію або певні рівні рН, можуть перешкоджати всмоктуванню тетрациклінових антибіотиків [10, 12].

Деякі препарати повинні діяти безпосередньо в шлунку або їх необхідно вводити в шлунок (наприклад антациди та обволікаючі засоби) [101]. Кетоконазол виявляє фармакологічну активність у кислому середовищі, що передбачає введення препарату безпосередньо в шлунок пацієнта [10]. Опіоїди, трициклічні антидепресанти, бета-блокатори та нітрати піддаються

високому печінковому метаболізму, проте введення в кишечник збільшує їх всмоктування, що призводить до посилення системних ефектів [10, 12]. Препарати заліза зазвичай всмоктуються в дванадцятипалій кишці після розчинення в шлунку; їх пряме введення в порожню кишку може призвести до низької біодоступності. Варфарин добре всмоктується в проксимальному відділі тонкої кишки [102].

Якщо дистальний кінець трубки знаходиться в шлунку, для запобігання небажаної взаємодії компонентів ентерального харчування та лікарських засобів слід припинити харчування за 30 хвилин до та через 30 хвилин після прийому таких препаратів, як кетоконазол, пеніциліни та тетрацикліни, які слід приймати натщесерце [103]. Однак, якщо дистальний кінець трубки знаходиться в порожній кишці, припиняти прийом не потрібно, достатньо промити трубку водою до та після введення препарату [104, 105].

2.2.1 Взаємодія лікарських засобів та компонентів ентерального харчування

На сьогоднішній день у літературних джерелах практично відсутні дані щодо сумісності продуктів ентерального харчування з лікарськими засобами. Враховуючи це, більшість фахівців рекомендує розділяти вживання розчинів для ентерального харчування та застосування лікарських засобів для запобігання їх несумісності [16, 20]. Найчастіше несумісність лікарських засобів та компонентів ентерального харчування викликають нутритивні фактори (тип і концентрація вмісту білка, мінералів і клітковини в препараті), а також особливості безпосередньо лікарських засобів (наприклад, вплив рН, в'язкість, осмолярність і вміст мінеральних речовин у розчині препарату) [3, 90]. Стабільність ентерального харчування оцінюється лише в небагатьох із цих досліджень. При цьому наведені у літературних першоджерелах дослідження описують оцінки стабільності за візуальним оглядом і змінами хімічних (таких як рН) або фізичними (таких як осмолярність) властивостями.

У більшості випадків несумісність лікарських засобів та компонентів ентерального харчування проявляється у вигляді закупорки зонда [58, 62, 80].

Зменшення білків плазми в організмі внаслідок нераціонального харчування може змінити розподіл ліків, які зв'язуються з білками плазми у високих співвідношеннях. Наприклад, у літературі описаний вплив білкової дієти на біодоступність теофіліну: ентеральне харчування з високим вмістом білка/низьким вмістом вуглеводів підвищує кліренс теофіліну та, відповідно, знижує ефективність терапії [97, 100].

Застосування ентерального харчування, збагаченого вітаміном К, може призвести до змін антикоагулянтної реакції у пацієнтів, які застосовують варфарин. Слід зазначити, що коли пацієнтів переводять з ентерального харчування на пероральне, доза варфарину потребує коригування [104].

Американське товариство парентерального та ентерального харчування (ASPEN) та Європейське товариство парентерального та ентерального харчування (ESPEN) рекомендують припинити ентеральне харчування за 30 хвилин до та через 30 хвилин після прийому препаратів, на властивості яких впливає ентеральне харчування (ципрофлоксацин, доксициклін, ізоніазид, левофлоксацин, офлоксацин, пеніцилін, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, теофілін, стронцій, лоратадин, алюміній, магній та препарати, що містять кальцій) [10, 12, 56, 73, 98, 102].

Однак у багатьох дослідженнях пропонується перерва за 1–2 години до та через 1–2 години після прийому препарату. Особливо важливо дотримуватись наведених рекомендацій для лікарських засобів з низькою біодоступністю, наприклад, для препаратів алендронат та ріседронат [102, 105, 106].

Висновки до розділу 2

1. Використання розчинів для парентерального харчування як носія лікарських засобів є привабливим, але проблематичним через складну хімічну природу компонентів.

2. Взаємодія компонентів парентерального харчування та лікарських субстанцій може призвести до змін очікуваної терапевтичної відповіді від препарату та/або парентерального харчування, оклюзії венозного катетера або навіть летального наслідку через потрапляння продуктів взаємодії у плазму крові.
3. По можливості слід уникати змішування лікарських засобів із розчинами для парентерального харчування. Якщо це неминуче з терапевтичних і практичних міркувань, є перелік лише вибраних препаратів з прийнятим подовженим часом введення, великим терапевтичним індексом і відповідними фізико-хімічними властивостями.
4. Більшість фахівців рекомендує розділяти вживання розчинів для ентерального харчування та застосування лікарських засобів для запобігання їх несумісності. У багатьох дослідженнях пропонується перерва за 1–2 години до та через 1–2 години після прийому препарату. Особливо важливо дотримуватись наведених рекомендацій для лікарських засобів з низькою біодоступністю.

РОЗДІЛ 3

СКЛАДАННЯ ЗАГАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО / ЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Можливість одночасного застосування лікарських засобів і розчинів для парентерального харчування має багато переваг. Це допомагає зекономити час на здійснення медичних маніпуляцій, зменшує медичні помилки, економить гроші. Крім того, введення декількох субстанцій через один катетер, а не кілька, обмежує кількість перфорацій шкіри і, отже, ризик потенційних інфекцій [1, 52, 87, 99, 104].

Переваги застосування ентерального харчування у порівнянні з парентеральним не викликають сумнівів. Ентеральне введення ліків зручніше і значно дешевше, ніж ліки, призначені для парентерального введення. Однак, якщо введення ліків призводить до закупорки зонда для годування або повної втрати ентерального доступу через взаємодію ліків і поживних речовин або нестерпних ускладнень, переваги стають менш очевидними [10, 12, 56, 70].

Одним з актуальних завдань сучасної фармацевтичної та фармакологічної науки є розробка уніфікованих протоколів для допомоги медичним працівникам у визначенні лікарських засобів, сумісних з парентеральним або ентеральним харчуванням [10, 12]. Ці рекомендації можуть покращити результати терапії пацієнтів і зменшити кількість ускладнень, а також знизити загальні витрати на охорону здоров'я.

Слід наголошувати, що будь-яке відхилення від рекомендацій може спричинити небажані взаємодії, такі як деградація (гідроліз ліпідів або розкладання амінокислот), седиментація (головним чином солей двовалентних катіонів) або порушення/розшарування ліпідної емульсії (утворення вершків або розтріскування) [98, 104].

За відсутності даних щодо безпеки спільного введення лікарського засобу та парентерального / ентерального харчування обидва розчини слід вводити окремо. [10, 12]

Особливості сумісного застосування лікарських засобів та ентерального харчування наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Ймовірні типи взаємодії лікарських засобів та ентерального харчування

В залежності від типу пристрою ентерального доступу та розташування наконечника	
Наконечник зонду знаходиться у шлунку	Антацидні засоби Кетоконазол Препарати заліза
Тонкий кишечник	Опіоїди Трициклічні антидепресанти Бета-блокатори Нітрати Антикоагулянти (Варфарин)
Ліки, що впливають на засвоєння поживних речовин	
Діуретики	Знижують засвоєння калію та натрію
Стероїди	Змінюють рівні натрію, калію та глюкози
Інгібітори АПФ	Підвищують рівень калію у сироватці
Протигрибкові засоби (Амфотерицин)	Знижує рівень калію та магнію
Препарати кальцію	Знижують рівень фосфору
Поживні речовини, що впливають на біодоступність ліків	

Фенітоїн	Перерва ентерального харчування за 1–2 години до та через 1–2 години після прийому препарату
Хінолони	Знижують біодоступність ципрофлоксацину при ентеральному харчуванні
Тетрацикліни	Утворюють хелатні сполуки з двовалентними іонами
Ітраконазол	Краще всмоктується одночасно з ентеральним харчуванням
Варфарин	Антагоніст засвоєння вітаміну К з ентерального харчування
Амінобісфосфонати (Алендронат)	Практично не засвоюється разом з харчуванням. Перерва ентерального харчування за 1–2 години до та через 1–2 години після прийому препарату

Взаємодія лікарських засобів з розчинами для парентерального харчування має більш складний характер.

Враховуючи те, що введення лікарських засобів разом із ентеральним харчуванням супроводжується не тільки бажаною терапевтичною дією, але й побічними ефектами, зміна лікарських засобів за відповідними алгоритмами може мінімізувати негативні наслідки [106, 107].

Підсумовуючи наведені у попередніх розділах особливості фармакотерапії хворих, які отримують парентеральне харчування, можна сформулювати певні рекомендації для практикуючих фахівців (рис. 12) [106].

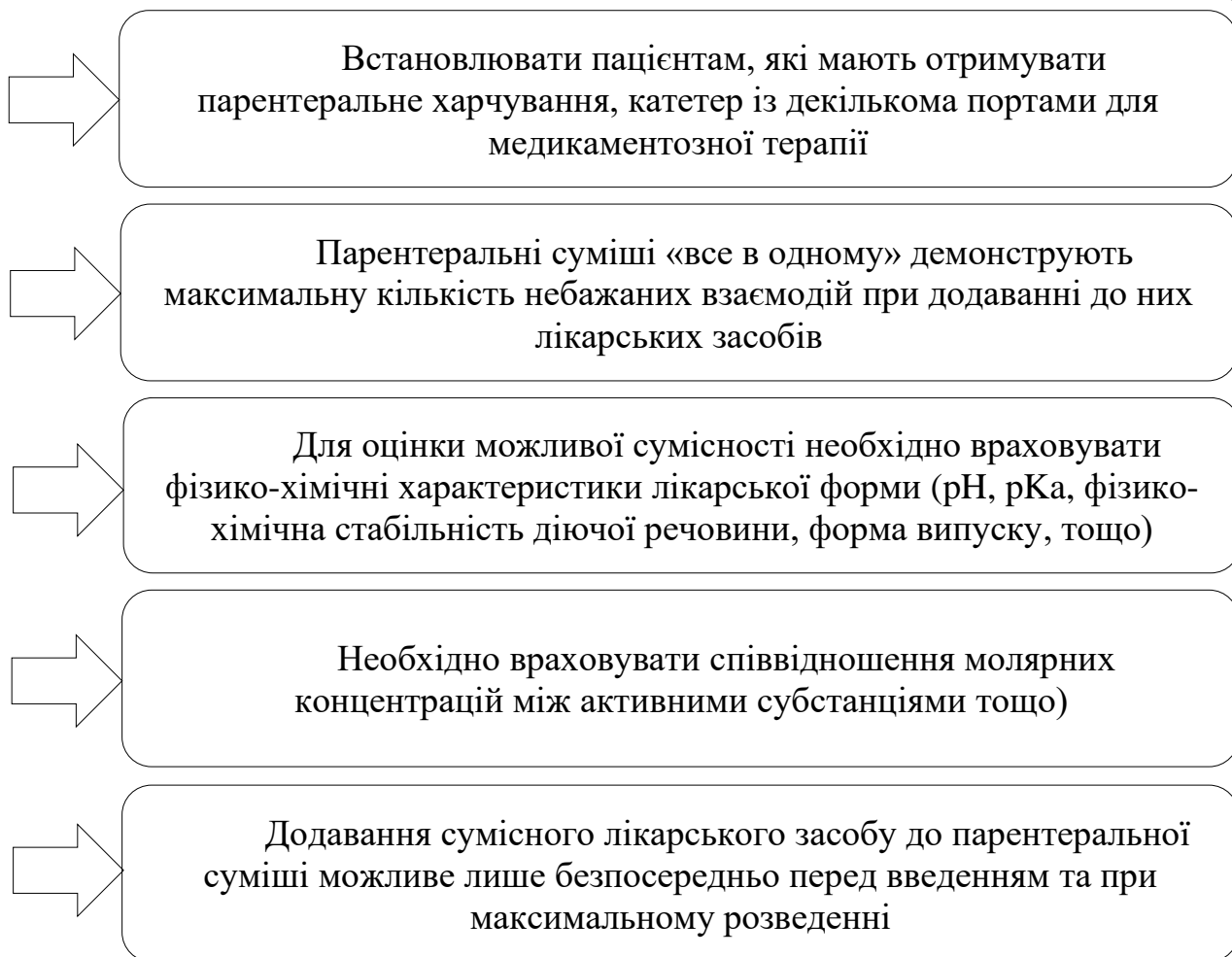


Рис. 12. Узагальнені рекомендації щодо особливостей додавання лікарських засобів до препаратів нутритивної терапії

Крім того, підсумовуючи наведене у розділі 2, можна виділити 3 випадки, коли будь-яке змішування лікарських засобів та сумішей для парентерального або ентерального харчування заборонено (рис. 13).



Рис. 13. Випадки категоричної заборони на додавання лікарського засобу до розчинів нутритивної терапії

Крім зазначених вище алгоритмів, набуло актуальності складання чек-лісту для практикуючих фахівців, за яким можна прийняти рішення щодо можливості змішування лікарського засобу з парентеральним/ентеральним харчуванням (рис. 14) [98].

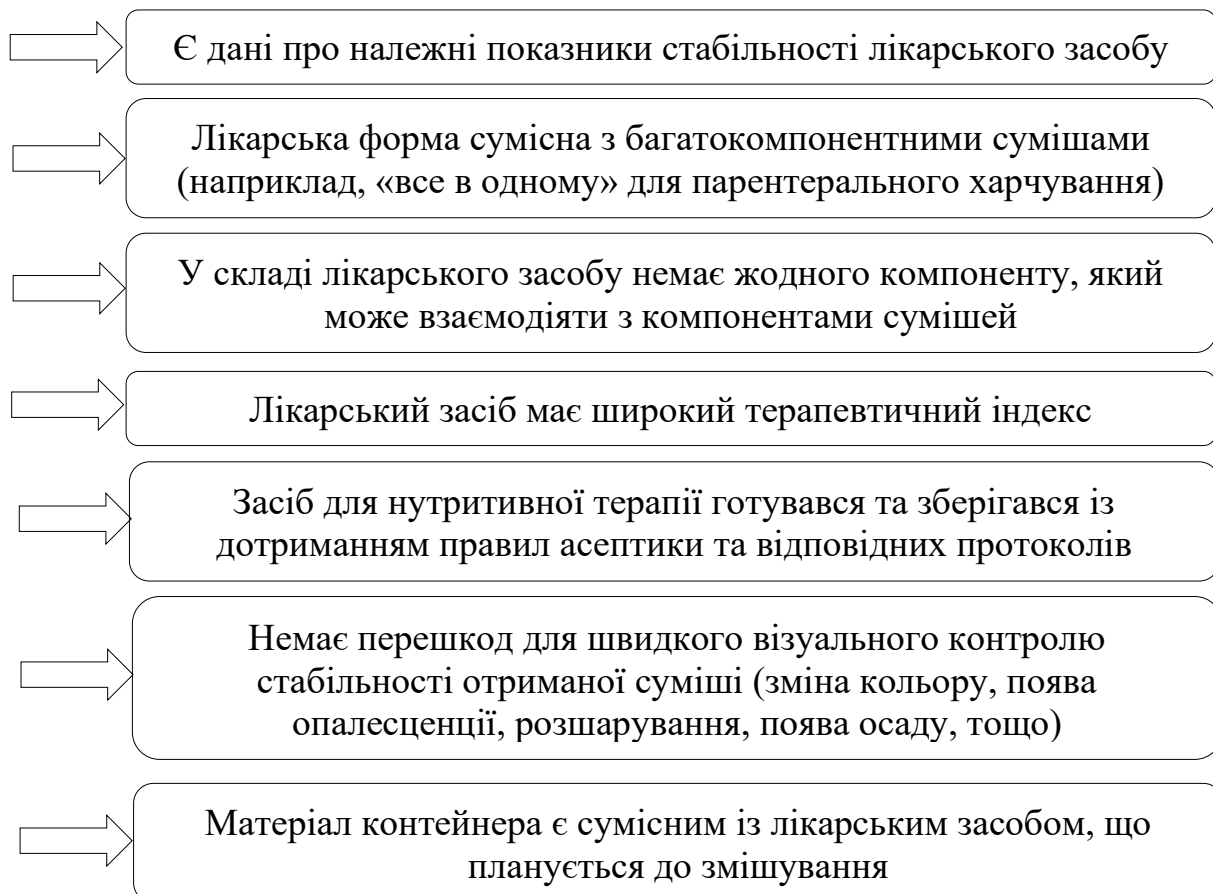


Рис. 14. Чек-лист можливості змішування лікарського засобу із розчином для парентерального або ентерального харчування

Таким чином, додавання лікарських засобів до парентерального або ентерального харчування має відповідати належній виробничій практиці та належній клінічній практиці, щоб уникнути мікробного забруднення, гарантувати певну рецептуру та запобігти небажаним побічним ефектам [10, 16, 98]. Слід також мати на увазі, що додавання навіть сумісного лікарського засобу до препаратів нутритивної терапії створює нову рецептуру зі зміненими властивостями, які можуть вплинути як на біодоступність лікарського засобу або нутриєнтів [105]. Враховуючи широкий асортимент як лікарських засобів, так і засобів для парентерального або ентерального харчування,

першочерговим завданням медичних та фармацевтичних працівників має бути не економія часу та коштів, а безпечне та ефективне лікування пацієнта [10].

Висновки до розділу 3

1. Запропоновано перелік лікарських засобів, які мають підтверджені дані щодо сумісності або несумісності із засобами для ентерального харчування.
2. За відсутності даних щодо безпеки спільного введення лікарського засобу та парентерального / ентерального харчування обидва розчини слід вводити окремо.
3. Запропоновано алгоритм для мінімізації негативних наслідків на тлі введення лікарського засобу до розчину для парентерального харчування.
4. Запропоновано чек-ліст для перевірки працівником медичної установи раціональності додавання лікарського засобу до розчину для парентерального харчування.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі наведено результати огляду наукових літературних першоджерел, узагальнення сучасних наукових даних та виділення важливих аспектів для оптимального поєднання лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням пацієнтів для досягнення довгострокового успіху обраного курсу терапії. Розроблено сучасні рекомендації щодо раціонального поєднання лікарських засобів на фоні отримання пацієнтами парентерального або ентерального харчування.

1. Враховуючи те, що хімічний склад парентерального та ентерального харчування, зокрема вміст поживних речовин та мікронутриєнтів може змінюватись в залежності від потреб конкретного пацієнта, необхідно перевіряти сумісність кожного компонента сумішей із компонентами лікарських засобів.
2. За відсутності даних щодо безпеки спільного введення лікарського засобу та парентерального харчування обидва розчини слід вводити окремо.
3. У випадку відсутності даних щодо сумісності лікарського засобу з препаратами для ентерального харчування пропонується перерва за 1–2 години до та через 1–2 години після прийому препарату. Особливо важливо дотримуватись наведених рекомендацій для лікарських засобів з низькою біодоступністю.
4. Запропоновано рекомендації для перевірки раціональності одночасного застосування лікарських засобів та препаратів для парентерального / ентерального харчування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. D'Alessandro, C., Benedetti, A., Di Paolo, A., Giannese, D., & Cupisti, A. Interactions between Food and Drugs, and Nutritional Status in Renal Patients: A Narrative Review. *Nutrients*, 2022; 14(1): 212. <https://doi.org/10.3390/nu14010212>
2. Zarezadeh M., Saedisomeolia A., Shekarabi M., Khorshidi M., Emami M.R., Müller D.J. The Effect of Obesity, Macronutrients, Fasting and Nutritional Status on Drug-Metabolizing Cytochrome P450s: A Systematic Review of Current Evidence on Human Studies. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 :2905–2921. doi: 10.1007/s00394-020-02421-y
3. De Lima Toccafondo Vieira M., Huang S.-M. Botanical-Drug Interactions: A Scientific Perspective. *Planta Med.* 2012; 78: 1400–1415. doi: 10.1055/s-0032-1315145
4. Yamreudeewong W., Henann N.E., Fazio A., Lower D.L., Cassidy T.G. Drug-Food Interactions in Clinical Practice. *J. Fam. Pract.* 1995; 40: 376–384
5. Johnston, B. C., Seivenpiper, J. L., Vernooij, R. W. M., de Souza, R. J., Jenkins, D. J. A., Zeraatkar, D., Bier, D. M., & Guyatt, G. H. The Philosophy of Evidence-Based Principles and Practice in Nutrition. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 2019; 3(2): 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.02.005>
6. Aaseth J., Ellefsen S., Alehagen U., Sundfor T.M., Alexander J. Diets and Drugs for Weight Loss and Health in Obesity – An Update. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 140: 111789. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111789
7. Palesty, J. Historical Highlights of the Development of Total Parenteral Nutrition. *The Surgical clinics of North America*. 2011; 91: 693–717. [10.1016/j.suc.2011.02.009](https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.02.009)
8. Ryan, T., Hurt, M.D., Ezra, S. Early History of Home Parenteral Nutrition: From Hospital to Home. *Nutritional Clinical Practice*. 2018; 33 (5): 598–613. <https://doi.org/10.1002/ncp.10180>

9. Gow, K.W., Tapper, D., Hickman, R.O. Between the lines: the 50th anniversary of long-term central venous catheters. *Am J Surg.* 2017; 213(5): 837–848.
10. Berlanda D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*, 2022; 14(21): 4480. <https://doi.org/10.3390/nu14214480>
11. Cuerda C., Pironi L., Arends J., Bozzetti F., Gillanders L., Jeppesen P.B., Joly F., Kelly D., Lal S., Staun M., et al. ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Chronic Intestinal Failure. *Clin. Nutr.* 2021;40:5196–5220. doi: 10.1016/j.clnu.2021.07.002
12. Mueller C.M., editor. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum. 3rd ed. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; Silver Spring, MD, USA: 2017.
13. Boullata J.I., Berlanda D., Pietka M., Klek S., Martindale R. Use of Intravenous Lipid Emulsions With Parenteral Nutrition: Practical Handling Aspects. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2020;44:S74–S81. doi: 10.1002/jpen.1737
14. Mirtallo J.M., Ayers P., Boullata J., Gura K.M., Plogsted S., Anderson C.R., Worthington P., Seres D.S., Nicolai E., Alsharhan M., et al. ASPEN Lipid Injectable Emulsion Safety Recommendations, Part 1: Background and Adult Considerations. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:769–782. doi: 10.1002/ncp.10496
15. Klang M.G. PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2015;39:67S–71S. doi: 10.1177/0148607115595976
16. Yamaguchi, A., Botta, E., & Holinstat, M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. *Frontiers in pharmacology*, (2022); 13: 997403. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.997403>
17. Bosma K. J., Kaiser C. E., Kimple M. E., Gannon M. Effects of arachidonic acid and its metabolites on functional beta-cell mass. *Metabolites*. 2022; 12 (4): 342. 10.3390/metabo12040342
18. Doley J. Enteral Nutrition Overview. *Nutrients*, 2022; 14(11): 2180. <https://doi.org/10.3390/nu14112180>

19. Shah N.D., Parian A.M., Mullin G.E., Limketkai B.N. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease. What is the evidence? *Nutr. Clin. Pract.* 2015;30:462–473. doi: 10.1177/0884533615591059
20. Da Silva J.S.V., Seres D.S., Sabino K., Adams S.C., Berdahl G.J., Citty S.W., Cober M.P., Evans D.C., Greaves J.R., Gura K.M., et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:178–195. doi: 10.1002/ncp.10474. Erratum in *Nutr. Clin. Pract.* 2020, 35, 584–585.
21. McClave S.A., Saad M.A., Esterle M., Anderson M., Jotautas A.E., Franklin G.A., Heyland D.K., Hurt R.T. Volume-based feeding in the critically ill patient. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2015;39:707–712. doi: 10.1177/0148607114540004
22. Silander E., Nyman J., Bove M., Johansson L., Larsson S., Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: A randomized study. *Head Neck.* 2012;34:1–9. doi: 10.1002/hed.21700
23. Shah N.D., Parian A.M., Mullin G.E., Limketkai B.N. Oral diets and nutrition support for inflammatory bowel disease. What is the evidence? *Nutr. Clin. Pract.* 2015;30:462–473. doi: 10.1177/0884533615591059
24. Yanni A., Dequanter D., Lechien J.R., Loeb I., Rodriguez A., Javadian R., Van Gossum M. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *Eur Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2019;136:S27–S33. doi: 10.1016/j.anorl.2019.01.001
25. Song J., Zhong Y., Lu X., Kang X., Wang Y., Guo W., Liu J., Yang Y., Pei L. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis. *Medicine.* 2018;97:e11871. doi: 10.1097/MD.00000000000011871.
26. Schwartz D.B. Enteral nutrition and dementia integrating ethics. *Nutr. Clin. Pract.* 2018;33:377–387. doi: 10.1002/ncp.10085

27. Escuro A.A., Hummell A.C. Enteral formulas in nutrition support practice. *Nutr. Clin. Pract.* 2016;31:709–722. doi: 10.1177/0884533616668492
28. Burslem R., Radler D.R., Parker A., Zelig R. Low-carbohydrate, high-fat enteral formulas for managing glycemic control in patients who are critically ill: A review of the evidence. *Nutr. Clin. Pract.* 2022;37:68–80. doi: 10.1002/ncp.10652
29. Ikizler T.A., Burrowes J.D., Byham-Gray L.D., Campbell J.-J.C., Chan W., Fouque D., Friedman A.N., Ghaddar S., Goldstein-Fuchs D.J., Kaysen G.A. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76:S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
30. Ghufran A. Nutrition in chronic liver disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:211–217. doi: 10.1002/ncp.10470
31. Yan B., Su X., Xu B., Qiao X., Wang L. Effect of dietary protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018;12:e0106134. doi: 10.1371/journal.pone.0206134
32. Bennett K., Hjelmgren B., Piazza J. Blenderized tube feeding: Health outcomes and review of homemade and commercially prepared products. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:417–431. doi: 10.1002/ncp.10493
33. Brown T., Zelig R., Radler D.R. Clinical outcomes associated with commercial and blenderized tube feedings: A literature review. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:442–453. doi: 10.1002/ncp.10487
34. Escuro A.A. Blenderized tube feeding: Suggested guidelines for clinicians. *Nutr. Issues Pract. Gastroenterol.* 2014;136:58–66
35. Green C.H., Busch R.A., Patel J.J. Fiber in the ICU: Should it be a regular part of practice? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2021;23:14. doi: 10.1007/s11894-021-00814-5
36. Bamford P., Denmade C., Newmarch C., Shirley P., Singer B., Webb S., Whitmore D. Guidance for Prone Positioning in Adult Critical Care. Published November 2019. pp. 1–35.

37. Boullata J.I., Mirtallo J.M., Sacks G.S., Salman G., Gura K., Canada T., Maguire A. Parenteral Nutrition Compatibility and Stability: A Comprehensive Review. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2022;46:273–299. doi: 10.1002
38. Balet A., Cardona D., Jane S., Molins-Pujol A., Sanchez Quesada J., Gich I., Mangues M. Effects of Multilayered Bags vs Ethylvinyl-Acetate Bags on Oxidation of Parenteral Nutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2004;28:85–91. doi: 10.1177/014860710402800285
39. H. Al Salloum, J. Saunier, A. Dazzi, J. Vigneron, A. Etcheberry, C. Marlière, C. Aymes-Chodur, J.M. Herry, M. Bernard, E. Jubeli, N. Yagoubi. Characterization of the surface physico-chemistry of plasticized PVC used in blood bag and infusion tubing. *Materials Science and Engineering*: 2017; Volume 75: 317–334. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.057>
40. Karthigesu, K., Bertolo, R. F., & Brown, R. J. Parenteral Nutrition and Oxidant Load in Neonates. *Nutrients*, 2021; 13(8), 2631. <https://doi.org/10.3390/nu13082631>
41. Karstadt M. PVC: health implications and production trends. *Environmental health perspectives*, 1976; 17: 107–115. <https://doi.org/10.1289/ehp.7617107>
42. Snell, J. R., Monticello, C. R., Her, C., Ross, E. L., Frazer-Abel, A. A., Carpenter, J. F., & Randolph, T. W. DEHP Nanodroplets Leached From Polyvinyl Chloride IV Bags Promote Aggregation of IVIG and Activate Complement in Human Serum. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2020; 109(1), 429–442. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.015>
43. Inoue K, Kawaguchi M, Yamanaka R, et al. Evaluation and analysis of exposure levels of di(2-ethylhexyl) phthalate from blood bags. *Clin Chim Acta*. 2005;358(1–2): 159–166
44. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(24):9967–9981.

- 45.Jara S, Lysebo C, Greibrokk T, Lundanes E. Determination of phthalates in water samples using polystyrene solid-phase extraction and liquid chromatography quantification. *Anal Chim Acta*. 2000;407(1–2): 165–171.
- 46.Watrobska-Swietlikowska, Dorota & MacLoughlin, Ronan. The effect of UV-protected ethylene vinyl acetate (EVA) bags on the physicochemical stability of pediatric parenteral nutrition admixtures. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. 27. 1-10. [10.1007/s40199-019-00270-7](https://doi.org/10.1007/s40199-019-00270-7).
- 47.Balet, Antònia & Pera, Daniel & Jane, Salvador & Molins, Antoni & Sánchez-Quesada, José & Gich, Ignasi & Mangues, Ma.. Effects of Multilayered Bags vs Ethylvinyl-acetate Bags on Oxidation of Parenteral Nutrition. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2004. 28. 85-91. [10.1177/014860710402800285](https://doi.org/10.1177/014860710402800285).
- 48.Kuo-Hua Yu, Hui-Liang Tsao, Shun-Jin Lin, Chung-Yu Chen. Quantitative analysis of insulin in total parenteral nutrition bag in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2016; Volume 24, Issue 1. 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.08.003>
- 49.Mirković, Dusica & Ibrić, Svetlana & Antunović, Mirjana. Quality assessment of total parenteral nutrition admixtures by the use of fractional factorial design. *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70. 374-9. [10.2298/VSP1304374M](https://doi.org/10.2298/VSP1304374M).
- 50.Tong Y, Sun J, Xin W, Chen L, Kong S, Mi X, Feng Y, Jin W, Wu Y, Ding H, Fang L. Pharmacist-led standardization of total parenteral nutrition improves postoperative nutritional status in colorectal cancer patients. *Ann Transl Med* 2022;10(6):339. doi: [10.21037/atm-22-1172](https://doi.org/10.21037/atm-22-1172)
- 51.Akhilak Ahmed Khan, Anwar Khan, Mohsin Ali Khan, Devendra Kumar, Kamran Javed Naquvi. Total parenteral nutrition: A boon to non-functional gastrointestinal patients. *Intelligent Pharmacy*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.007>
- 52.Hellerman Itzhaki, M., & Singer, P. (2020). Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*, 12(3), 717. <https://doi.org/10.3390/nu12030717>

53. Baras Z., Theilla M., Singer P. From compound to “ready to use” parenteral nutrition bags use in a tertiary medical center: An observational study. *Clin. Nutr.* 2019;38:S270–S271. doi: 10.1016/S0261-5614(19)32404-5
54. Chiu E., Oleynick C., Raman M., Bielawska B. Optimizing Inpatient Nutrition Care of Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century. *Nutrients.* 2021;13:1581. doi: 10.3390/nu13051581
55. Berlana D., Almendral M.A., Abad M.R., Fernández A., Torralba A., Cervera-Peris M., Piñeiro G., Romero-Jiménez R., Vázquez A., Ramírez E., et al. Cost, Time, and Error Assessment During Preparation of Parenteral Nutrition: Multichamber Bags Versus Hospital-Compounded Bags. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2019;43:557–565. doi: 10.1002/jpen.1436
56. Newton D.W., Driscoll D.F. Chemistry and Safety of Phosphates Injections. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2008;65:1761–1766. doi: 10.2146/ajhp080015
57. Parrish C.R., McCray S. Enteral feeding myths and truths. *Future Dimens. Clin. Nutr. Pract.* 2021;40:2–9.
58. Chessex P., Laborie S., Nasef N., Masse B., Lavoie J.-C. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2017;41:378–383. doi: 10.1177/0148607115606407
59. Żalikowska-Gardocka, M., & Przybyłkowski, A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clinical and experimental hepatology*, 2020; 6(2): 65–73. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.95528>
60. Lily K. Cheung, Rose Agi, David J. Hyman. Warfarin Resistance Associated With Parenteral Nutrition. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2012; Volume 343, Issue 3: 255-258. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182382553>
61. S. Barco, C. B., B. C. M. Heuschen, B. Salman, M. P. A. Brekelmans, M. J. Serlie, S. Middeldorp, M. Coppens. Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2016; Vol.14 (7): 1364–1373. <https://doi.org/10.1111/jth.13351>

62. Dickerson, R. N., & Buckley, C. T. Impact of Propofol Sedation upon Caloric Overfeeding and Protein Inadequacy in Critically Ill Patients Receiving Nutrition Support. *Pharmacy* (Basel, Switzerland), 2021; 9(3), 121. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9030121>
63. Castro M., Nogueira P.B., Ribeiro F.A., Bottairi D.S., Piovacari S.F., Assis T., Laselva C.R., Toledo D.O. Relevance of non-nutritional calories by propofol in Covid-19 critically ill patients. *Clin. Nutr.* 2020;40:509. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.310
64. Iacone R., Scanzano C., Santarpia L., Cioffi I., Contaldo F., Pisanisi F. Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Nutrients*. 2020;12:772. doi: 10.3390/nu12030772
65. Zaman, L. H., Javaid, H. A., Fawzy, N. A., Abbasi, S., Othman, U. I., Ghallab, S. M., & Shehata, N. (2023). Ultrasound Findings in a Neonate During Anaphylactic Reaction to Total Parenteral Nutrition: A Case Report. *Cureus*, 2023; 15(1), e33491. <https://doi.org/10.7759/cureus.33491>
66. Greenhill, K., Hornsby, E., & Gorman, G. (2019). Investigations of Physical Compatibilities of Commonly Used Intravenous Medications with and without Parenteral Nutrition in Pediatric Cardiovascular Intensive Care Unit Patients. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 12(2), 67. <https://doi.org/10.3390/ph12020067>
67. Stawny, M., Gostyńska, A., Dettlaff, K., Jelińska, A., Głowska, E., & Ogrodowczyk, M. (2019). Effect of Lipid Emulsion on Stability of Ampicillin in Total Parenteral Nutrition. *Nutrients*, 11(3), 559. <https://doi.org/10.3390/nu11030559>
68. M. Hamdan; Y. Puckett. Total Parenteral Nutrition. StatPearls Publishing; 2023.
69. Timsit J.-F., Baleine J., Bernard L., Calvino-Gunther S., Darmon M., Dellamonica J., Desruennes E., Leone M., Lepape A., Leroy O., et al. Expert Consensus-Based Clinical Practice Guidelines Management of Intravascular

- Catheters in the Intensive Care Unit. *Ann. Intensive Care*. 2020;10:1–26. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4
70. Zamir, O., Nussbaum, M. S., Ogle, C. K., Higashiguchi, T., Rafferty, J. F., & Fischer, J. E. (1993). Addition of glucagon to lipid-free total parenteral nutrition reduces production of prostaglandin E2 by stimulated splenic macrophages. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 17(3), 226–230. <https://doi.org/10.1177/0148607193017003226>
 71. James P. Knochel. Complications of total parenteral nutrition. *Kidney International*. 1985; 27(3): 489-496. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.37>
 72. Guthrie, Kourtney¹; Nicolas, Lara²; Leonard, Charlene¹; Schlurmann, Natalia Martinez³. 590: Total Parenteral Nutrition-Induced Anaphylaxis in a Neonate. *Critical Care Medicine*. 2021; 49(1): 288. 10.1097/01.ccm.0000728248.83375.10
 73. Gostyńska, A., Piwowarczyk, L., Nadolna, M., Jelińska, A., Dettlaff, K., Ogrodowczyk, M., Popielarz-Brzezińska, M., & Stawny, M. Toward Safe Pharmacotherapy: The Interplay between Meropenem and Parenteral Nutrition Admixtures. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2021; 10(2): 217. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020217>
 74. Omotani, S., Aoe, M., Esaki, S., Nagai, K., Hatsuda, Y., Mukai, J., Teramachi, H., & Myotoku, M. Compatibility of Intravenous Fat Emulsion with Antibiotics for Secondary Piggyback Infusion. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2018; 73(3): 227–233. <https://www.jstor.org/stable/48507892>
 75. Newton DW. Y-site Compatibility of Intravenous Drugs With Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 May-Jun;37(3):297-9.
 76. Stawny, M., Olijarczyk, R., Jaroszkiewicz, E., & Jelińska, A. (2013). Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *The Scientific World Journal*, 2013, 415310. <https://doi.org/10.1155/2013/415310>
 77. Cardona D, Nadal M, Estelrich J, Mangues MA. Review of drug stability in parenteral nutrition admixtures. *e-SPEN Journal*. 2013;8(4):135–140

- 78.Wall C., Moore J., Thachil J. Catheter-Related Thrombosis: A Practical Approach. J. Intensive Care Soc. 2016;17:160–167. doi: 10.1177/1751143715618683
- 79.Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznarić Ž., Lobo D.N., Löser C., Madl C., Meier R., Phillips M., et al. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Acute and Chronic Pancreatitis. Clin. Nutr. 2020;39:612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
- 80.Mahmoudi, L., Niknam, R., Mousavi, S., Ahmadi, A., Honarmand, H., Ziaie, S., & Mojtahedzadeh, M. Optimal aminoglycoside therapy following the sepsis: how much is too much?. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR, 2013;12(2), 261–269.
- 81.Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2016; 6(6), a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- 82.Nowacka-Kozak E, Gajda A, Gbylik-Sikorska M. Analysis of Aminoglycoside Antibiotics: A Challenge in Food Control. Molecules. 2023; 28(12):4595. <https://doi.org/10.3390/molecules28124595>
- 83.A. Gostyńska, K. Dettlaff, A. Jelińska, M. Stawny. Improving the Safety of Clinical Management of COVID-19 Patients Receiving Aminoglycosides and Parenteral Nutrition: Y-site Compatibility Studies. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023; 112: 2597-2603. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.08.007>
- 84.Tomczak, S., Stawny, M., & Jelińska, A. (2020). Co-Administration of Drugs and Parenteral Nutrition: In Vitro Compatibility Studies of Loop Diuretics for Safer Clinical Practice. Pharmaceutics, 12(11), 1092. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111092>
- 85.Watrobska-Swietlikowska, D., Pietka, M., & Klek, S. (2019). Evaluation of Y-site compatibility of home total parenteral nutrition and intravenous loop diuretics. Medicine, 98(21), e15747. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015747>

86. Staven V, Wang S, Grønlie I, et al. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. *Nutr J* 2016;15:29.
87. Kanike, N., Groh-Wargo, S., Thomas, M., Chien, E. K., Mhanna, M., Kumar, D., Worley, S., Singh, R. J., & Shekhawat, P. S. (2020). Risk of Iodine Deficiency in Extremely Low Gestational Age Newborns on Parenteral Nutrition. *Nutrients*, 12(6), 1636. <https://doi.org/10.3390/nu12061636>
88. D. L. Willard, L. S. Young, X. He, L. E. Braverman, E. N. Pearce, Iodine Content of Enteral and Parenteral Nutrition Solutions. *Endocrine Practice*. 2017; 23(7):775-779. <https://doi.org/10.4158/EP161692.0R>
89. R. A. Thomassen, J. A. Kvammen, C. Sæland, C. Kjeserud, J. Eikeland, P. B. Juliusson, B. S. Bentsen, C. Henriksen. Micronutrients in paediatric Intestinal Failure Patients receiving home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2020; 39(11): 3452-3460. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.039>
90. Mühlebach S. Basics in clinical nutrition: Drugs and nutritional admixtures. *E. Spen. Eur. e-J. Clin. Nutr. Metab.* 2009;4:e134–e136. doi: 10.1016/j.eclnm.2009.01.008
91. Milanov, S., Milanov, M. Comparative analysis of two different total parenteral nutrition delivery systems. *Crit Care*. 2001; 5:128. <https://doi.org/10.1186/cc1195>
92. Mühlebach, Stefan. (2005). Practical aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 8. 291-5. 10.1097/01.mco.0000165008.47073.ba.
93. Ferreira Silva, R., & Rita Carvalho Garbi Novaes, M.. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences. *Nutricion hospitalaria*, 2014; 30(3), 514–518. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7488>
94. R. Lourenco. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*. 2001; 20 (1): 187–193. <https://doi.org/10.1054/clnu.2000.0155>

95. Pitta, Marina & Maciel Campos, Franciele & Monteiro, Alline & Cunha, Anna & Porto, Juliana & Gomes, Raquel. Diarrhea and Enteral Nutrition: A Comprehensive Step-By-Step Approach. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019; 43. 10.1002/jpen.1674.
96. Liu, D., Liu, Q., & Wen, X. (2022). Related Factor Analysis and Nursing Strategies of Diarrhea in Critically Ill Patients with Enteral Nutrition. *Emergency medicine international*, 2022, 8423048. <https://doi.org/10.1155/2022/8423048>
97. Heyland D. K., Ortiz A., Stoppe C., et al. Incidence, risk factors, and clinical consequence of enteral feeding intolerance in the mechanically ventilated critically ill: an analysis of a multicenter, multiyear database. *Critical Care Medicine* . 2021;49(1):49–59. doi: 10.1097/ccm.00000000000004712
98. Thibault R., Graf S., Clerc A., Delieuvin N., Heidegger C. P. P. C., Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Critical Care* . 2013;17(4):p. R153. doi: 10.1186/cc12832
99. Chauhan, D., Varma, S., Dani, M., Fertleman, M. B., & Koizia, L. J. (2021). Nasogastric Tube Feeding in Older Patients: A Review of Current Practice and Challenges Faced. *Current gerontology and geriatrics research*, 2021, 6650675. <https://doi.org/10.1155/2021/6650675>
100. Mundi M. S., Patel J., McClave S. A., Hurt R. T. Current perspective for tube feeding in the elderly: from identifying malnutrition to providing of enteral nutrition. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:1353–1364. doi: 10.2147/cia.s134919
101. Heldt, T., & Loss, S. H. (2013). Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 25(2), 162–167. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130028>
102. Tideman, Phillip & Tirimacco, Rosy & John, Andrew & Roberts, Gregory. How to manage warfarin therapy. *Australian Prescriber*. 2015; 38. 44-48. 10.18773/austprescr.2015.016

103. Mueller C.M., editor. The ASPEN Nutrition Support Core Curriculum. 3rd ed. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; Silver Spring, MD, USA: 2017
104. Leger G. Clinical nutrition managers respond to COVID-19 pandemic. *Future Dimens. Clin. Nutr. Pract.* 2020;39:9–17
105. McFarland A. A cost utility analysis of the clinical algorithm for nasogastric tube placement confirmation in adult hospital patients. *Journal of Advanced Nursing.* 2017;73(1):201–216. doi: 10.1111/jan.13103
106. Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C., et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* . 2015;39(4):441–448. doi: 10.1177/0148607114526450

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра фармацевтичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
« 24 » серпня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Аліни ФЕСЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні»
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ГОЛОВЧЕНКО, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2023 року № 242
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
вивчення аспектів для оптимального поєднання лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням пацієнтів для досягнення довгострокового успіху обраного курсу терапії та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального поєднання лікарських засобів на фоні отримання пацієнтами парентерального або ентерального харчування
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 1, рисунків – 14, схем –

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	11.09.2023	11.09.2023
2	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	6.10.2023	6.10.2023
3	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	10.11.2023	10.11.2023

7. Дата видачі завдання: « 24 » серпня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
	Написання огляду літератури	вересень 2023	виконано
	Робота з теоретичною інформацією	вересень-жовтень 2023	виконано
	Опис та структурування теоретичної інформації	листопад 2023	виконано
	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії	грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Аліна ФЕСЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Фесенко Аліна Віталіївна	Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні	Chemical aspects of drugs interaction with parental or enteral nutrition at simultaneous use	Доц. Головченко О.С.	Доц. Новосел О.М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 124969 від « 28 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Фесенко Аліни Віталіївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні/ Chemical aspects of drugs interaction with parental or enteral nutrition at simultaneous use”», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

14%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Аліни ФЕСЕНКО

**на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із
парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному
застосуванні».**

Актуальність теми. Вивчення лікарської взаємодії має велике значення в медицині та фармації на сьогоднішній день. Здійснення ефективної та безпечної терапії можливе тільки з урахуванням низки супутніх чинників, таких як сумісний прийом з іншими лікарськими препаратами, одночасне вживання їжі та напоїв. Наслідки такої взаємодії можуть привести як до посилення фармакологічного ефекту, так і навпаки до погіршення результату лікування або, навіть, до виникнення небажаного токсичного впливу на організм пацієнта. Тому вивчення аспектів взаємодії лікарських препаратів з компонентами харчових продуктів, а особливо парентерального та ентерального харчування, є сучасним актуальним питанням.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Практичне значення проведених досліджень полягає у використанні запропонованих рекомендації щодо раціонального поєднання зазначеним форм харчування та фармакологічної терапії, що дозволить підвищити клінічну ефективність лікування, зменшити ризик виникнення побічних ефектів та досягти бажаних результатів лікування. Врахування отриманих результатів роботи при здійсненні фармацевтичної опіки.

Оцінка роботи. Робота відповідає сучасним вимогам до кваліфікаційних робіт. Використані методи досліджень відповідають поставленим завданням. Обсяг теоретичної інформації та аналіз отриманих даних дозволили Аліні ФЕСЕНКО вирішити всі поставлені перед нею

завдання. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки сформульовані логічно і коректно, і відповідають змісту роботи.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота здобувачки вищої освіти Аліни ФЕСЕНКО на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____ Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«7» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності

226 Фармація, промислова фармація

Аліни ФЕСЕНКО

на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні».

Актуальність теми. Клінічне харчування має важливе значення при лікуванні хвороб, особливо якщо в анамнезі хворого були хронічні розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Метою клінічного харчування є підтримка та покращення стану організму, функціонування білкових запасів плазми крові та запобігання дефіциту макро- та мікроелементів. Першочерговою метою клінічного харчування є оптимізація харчового статусу пацієнтів, а також допомога у покращенні та підтримці належного стану здоров'я. Вплив компонентів такого харчування може погано вплинути на біодоступність лікарських препаратів, які застосовуються одночасно. Тому систематизація актуальних наукових даних щодо можливого впливу компонентів ентерального та парентерального харчування на всмоктування лікарських препаратів та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального їх поєднання, для досягнення ефективної терапії є актуальним завданням.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні, у роботі систематизовано дані викладені у сучасних базах медичних та біологічних публікацій.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автор проаналізував наукові літературні першоджерела, узагальнив сучасні наукові дані та виділив важливі аспекти для оптимального поєднання лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням пацієнтів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність отриманих результатів полягає у систематизації актуальних наукових даних, наведених у сучасних літературних джерелах, щодо можливого впливу компонентів парентерального або ентерального харчування на всмоктування лікарських засобів та розробки сучасних рекомендацій щодо їх раціонального поєднання.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

Загальний висновок і оцінка роботи. Обсяг проведених теоретичних та практичних досліджень, підхід до обґрунтування результатів вивчених літературних джерел, дали змогу Аліні ФЕСЕНКО розв'язати всі поставлені перед нею завдання. Робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт і може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

доц. Олена НОВОСЕЛ

«15» грудня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри фармацевтичної хімії

№ 6 від 21 грудня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Георгіянец В. А., проф. Власов С. В., проф. Сидоренко Л. В., проф. Северіна Г. І., доц. Абу Шарк А. І., доц. Бевз Н. Ю., доц. Гарна Н. В., доц. Головченко О. С., доц. Горохова О. В., доц. Гриненко В. В., доц. Колісник О. В., ас. Бевз О. В., ас. Смілова Н. М., ас. Григорів Г. В., асп. Гуріна В..

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:


Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету медико-фармацевтичних технологій, 226Ф 21Фм(2,6з)-01 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аліни ФЕСЕНКО на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні»

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету медико-фармацевтичних технологій, 226Ф 21Фм(2,6з)-01 групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Аліни ФЕСЕНКО на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні», керівник – доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії, ступінь, звання Ольга ГОЛОВЧЕНКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Аліни ФЕСЕНКО до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

Голова

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії,
доктор фарм. наук, проф.


(підпис)

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Секретар

канд. фарм. наук, доц.



Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аліна ФЕСЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Хімічні аспекти взаємодії лікарських засобів із парентеральним або ентеральним харчуванням при одночасному застосуванні»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна ФЕСЕНКО виконала роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявила достатній рівень теоретичної підготовки. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки коректні та логічні, витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Аліни ФЕСЕНКО може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«7» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна ФЕСЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії _____

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Олег ШПИЧАК /