

PŮVODNÍ PRÁCE

Kompatibilita fosforečnanů se solemi vápníku v parenterální výživě

Compatibility of phosphates with calcium salts in parenteral nutrition

Michal Janů • Marek Vecka • Ruta Masteiková • Jurga Bernatonienė

Došlo 16. srpna 2011 / Přijato 18. září 2011

Souhrn

Při sestavování receptur pro totální parenterální výživu (TPN) je nezbytné zvažovat i substituci vápníkem a fosforem. V některých klinických stavech nebo u určitých skupin nemocných bývá zapotřebí podávat tyto prvky ve vysokých koncentracích při redukovaném objemu, což kvůli vzájemným interakcím může být problematické. Proto bylo cílem práce experimentální sledování kompatibility komerčně dostupných nebo magistraliter získaných přípravků obsahujících sloučeniny vápníku a fosforu. Tyto přípravky byly zkoumány ve směsi s klinicky užívanými roztoky aminokyselin nebo s roztoky glukosy. Hodnocení se provádělo titračně do vzniku viditelné sraženiny a též pomocí lékopisné metody hodnocení částic pod hranici viditelnosti. Bylo prokázáno, že hydrogenfosforečnan má nižší kompatibilitu a stabilitu ve směsích obsahujících soli vápníku ve srovnání s dihydrogenfosforečnanem nebo organickým fosforečnanem. Mezi dihydrogenfosforečnanem a organickým fosforečnanem však významné rozdíly zjištěny nebyly. Experiment potvrdil lepší stabilitu organické soli vápníku oproti anorganické pouze u vzorků obsahujících roztoky aminokyselin. Ze sledovaných roztoků aminokyselin nejlepší stabilizující vlastnosti měly roztoky určené pro použití v neonatologii a pediatrii.

Klíčová slova: parenterální výživa • vápník • fosforečnany • kompatibilita

Summary

When making prescriptions for total parenteral nutrition (TPN) it is necessary to take into consideration also

substitution with calcium and phosphorus. Under some clinical conditions, or in certain groups of patients, it is necessary to supply these substances in high doses with a reduced volume, which due to mutual interactions may be problematic. This experimental paper therefore examined the compatibility of commercially available or individual preparations containing the compounds of calcium and phosphorus. These preparations were examined in a mixture with clinically employed solutions of amino acids or with solutions of glucose. The evaluation was performed by titration until the development of a visible precipitate and also by means of the pharmacopoeial method of evaluation of particles below the level of visibility. Hydrogen phosphate was found to possess a lower compatibility and stability in mixtures containing calcium salts in comparison with dihydrogen phosphate or organic phosphate. Nevertheless, no significant differences were found between dihydrogen phosphate and organic phosphate. The experiment confirmed a better stability of organic calcium salt versus the inorganic one only in the samples containing solutions of amino acids. Of the solutions of amino acids under study, the best stabilizing properties were found in the solutions intended for use in neonatology and paediatrics.

Key words: parenteral nutrition • calcium • phosphates • compatibility

Úvod

Totální parenterální výživa (TPN) představuje úplné umělé nitrožilní pokrytí potřeb organismu živinami, vitamíny, makroprvky, mikroprvky a energií. U řady pacientů, kterým je TPN indikována, se vyskytuje ve zvýšené míře hypokalcémie a hypofosfatémie. Substituční dodání vápníku a fosforu je zásadní zejména v pooperační péči a v neonatologii, především u předčasně narozených dětí. U těchto pacientů se tyto dva prvky podávají ve vysokých koncentracích při redukovaném objemu TPN¹⁾. Souhrnná molární koncentrace se v těchto případech pohybuje okolo 50 mmol/l, přičemž celkový objem jednorázově podané parenterální výživy dosahuje cca 120–150 ml²⁾. Takto vysoká koncentrace při malém objemu infuze, jakožto i působení světla a zvýšené teploty v inkubátoru během aplikace, vystavuje roztoky parente-

PharmDr. Michal Janů (✉)
Nemocniční lékárna VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: janu.michal@vfn.cz

M. Vecka
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

R. Masteiková
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta,
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

J. Bernatonienė
Katedra technologie léků a sociální farmacie, Farmaceutická fakulta,
Litevská univerzita zdravotnických věd, Akademie medicíny, Litva

rální výživy extrémnímu riziku precipitace¹). Již v roce 1994 byly americkou FDA zdokumentovány klinické komplikace a dokonce úmrtí v důsledku vzájemné interakce vápenatých a fosforečnanových iontů³). Rovněž byla publikována celá řada studií, jejichž výsledky ovšem nelze aplikovat univerzálně, zejména kvůli rozdílným podmínkám a variabilitě použitých přípravků^{4, 5}).

Mezi faktory ovlivňující riziko vzniku sraženiny patří^{6–10}):

- pH směsi,
- koncentrace vápenatých a fosforečnanových iontů,
- druh vápenatých a fosforečnanových solí,
- koncentrace hořečnatých iontů,
- koncentrace glukosy,
- koncentrace a složení aminokyselinových roztoků,
- osmolarita roztoků¹¹,
- přítomnost tukové emulze,
- pořadí při mísení jednotlivých složek směsi,
- doba uchovávání před aplikací,
- teplota,
- rychlost podávání infuze,
- současné podávání dalších léčiv.

Publikačně se tematika klinicky používaných parenterálních obsahujících vápenaté a fosforečnanové ionty omezuje zejména na problematiku uplatnění různých sloučenin a možnost jejich vzájemné interakce (precipitace). Fosforečnany ve vodných roztocích mohou existovat ve třech iontových formách: jako trojmocný fosforečnan (PO_4^{3-}), dvojmocný hydrogenfosforečnan (HPO_4^{2-}) a jednomocný dihydrogenfosforečnan (H_2PO_4^-)¹⁰. Jelikož trojmocný fosforečnan (PO_4^{3-}) se vyskytuje pouze při vysokých hodnotách pH, nebývá prakticky přítomný v parenterálních přípravcích, a proto jsou z hlediska TPN důležité jen zbývající dvě formy¹²). Je dobře zdokumentováno, že dihydrogenfosforečnan vápenatý $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ je dobře rozpustný ve vodě (71 mmol/l), kdežto hydrogenfosforečnan vápenatý CaHPO_4 vykazuje rozpustnost nízkou (1,8 mmol/l)^{7, 10, 13}). Rovnovážný stav mezi oběma formami závisí na koncentraci vápenatých a fosforečnanových iontů, pH a teplotě^{7, 10}. K posunu k téměř nerozpustnému CaHPO_4 dochází při vyšší koncentraci obou iontů, nebo zvýšením pH a částečně též při zvýšené teplotě. Optimální hodnota pH je 6,2 nebo nižší^{12, 14}).

Wong et al. ve své souhrnné práci popisují vliv dvou anorganických fosforečnanů (dihydrogenfosforečnanu draselného a hydrogenfosforečnanu draselného) na rozpustnost výsledné soli s ionty vápníku¹⁵). Jelikož je známo, že dihydrogenfosforečnan vápenatý je dobře rozpustný ve vodě, lze použít dihydrogenfosforečnany v parenterálních směsích v podstatně vyšších koncentracích a docílit souhrnné koncentrace vápenatých a fosforečnanových solí 45 mmol/l bez vzniku makroskopicky i mikroskopicky pozorovatelných sraženin. V případě hydrogenfosforečnanů může docházet ke vzniku sraženiny již při souhrnné koncentraci obou solí 10 mmol/l¹⁵). V literatuře se uvádí, že nejvýhodnější, z hlediska kompatibility, jsou organické formy fosforečnanů, např. glukoso-1-fosfát, fruktoso-1,6-difosfát, glycerolfosfát¹⁶) (v České republice je registrován glukoso-1-fosfát). Organické formy fosfátů umožňují dosáhnout souhrnné koncentrace 50 mmol/l¹⁷).

Maximální bezpečná koncentrace vápenatých a fosforečnanových iontů, kterou lze použít při sestavování

receptur parenterální výživy, ve velké míře závisí též na použitých nutričních substrátech. Velmi důležité jsou z tohoto hlediska aminokyseliny, které významně ovlivňují rozpustnost vznikajících sloučenin^{7, 18}). V současné době se v parenterální výživě uplatňují výhradně standardní roztoky aminokyselin. Běžně používané roztoky aminokyselin však neumožňují dosáhnout tak vysokých koncentrací vápenatých a fosforečnanových iontů, jaké jsou zapotřebí např. v neonatologii¹⁸). K těmto účelům se vyvíjejí speciální roztoky aminokyselin. Avšak práci věnovaných otázkám inkorporace různých prvků do jednotlivých roztoků aminokyselin, obzvláště těch pediatrických, je minimálně. Proto cílem práce bylo sledování kompatibility a stability různých fosforečnanů se solemi vápníku v roztocích aminokyselin a glukosy.

Pokusná část

Materiál

Pro experiment byly použity následující sterilní a bezrogní parenterální přípravky: roztoky glukosy 10% (Ardeanutrisol G 10 – Ardeapharma, a.s., Česká republika) a 40% (Ardeanutrisol G 40 – Ardeapharma, a.s., Česká republika); roztoky aminokyselin: Neonutrin 5% (Fresenius Kabi, Česká republika), Neonutrin 15% (Fresenius Kabi, Česká republika), Aminoplasma Hepa 10% (B. Braun, Melsungen AG, Německo), Aminovenoes N Paed 10% (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Švédsko), Primene 10% (Baxter Czech, Česká republika); roztok chloridu vápenatého 10% (Calcii chloridum inf. conc. 10% – Nemocniční lékárna VFN, Česká republika), roztok glukonátu vápenatého (Calcium inj. Sol. 10 × 10 ml/1 g Biotika – Hoechst-Biotika, spol. s r. o., Slovensko), roztok glukoso-1-fosfátu (Glucose-1-phosphat „Fresenius“ 1 molar – Fresenius Kabi AB, Švédsko), roztok hydrogenfosforečnanu sodného 8,7% (Ardealytosol conc. Natriumhydrogenfosfát 8,7% – Ardeapharma, a.s., Česká republika), roztok dihydrogenfosforečnanu draselného 13,6% (Kalii dihydrogenphosphatis inf. conc. 13,6% – Nemocniční lékárna VFN, Česká republika). K filtraci roztoků se použil membránový filtr Sterivex™ – GP 0,22 µm FILTER UNIT (Millipore Corp., USA).

Použité přístroje

Mikroskop Leica DM LB 2 (Leica microsystems Launches Branding Campaign, Německo), komůrka Fast read s definovaným objemem 1 µl (Biosigma, S.r.l., Itálie), pH metr InoLab® Level 2 pH/mV Meter (Wissenschaftlich Technische Werkstätten, Wilhelm, Německo). Hodnocení kontaminace neviditelnými částicemi se provádělo v Ardeapharma, a.s. s použitím Particle Sizing Systems LE400-1 SUM, Inc. (USA).

Příprava vzorků

Vzorky se připravovaly za aseptických podmínek v čistých prostorech Nemocniční lékárny VFN. Připravené vzorky se uchovávaly v lednici při 2–8 °C (lednice jsou kalibrovány a monitorovány SW firmy Regukon) chráněny před světlem.

Vzorky pro titraci

K 50 g roztoku glukosy o koncentraci 10 % nebo 40 % nebo roztoku aminokyselin (Neonutrin 5%, Neonutrin 15%, Aminoplasmal Hepa 10%, Aminovenoes N Paed 10%, Primene 10%) bylo přidáno vždy po 10 g jednotlivých fosforečnanových roztoků.

Vzorky pro hodnocení kontaminace částicemi pod hranici viditelnosti

K 50 g roztoku glukosy o koncentraci 10 % nebo 40 % nebo roztoku aminokyselin (Neonutrin 5%, Neonutrin 15%, Aminoplasmal Hepa 10%, Aminovenoes N Paed 10%, Primene 10%) bylo přidáno 2 g roztoku glukonanu vápenatého a dále buď 4 g roztoku glukoso-1-fosfátu, nebo 4 g roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného 13,6%. Bezprostředně před smícháním byly všechny roztoky přefiltrovány membránovým filtrem o velikosti pórů 0,22 μm , aby se vyloučily případné pevné částice z přidávaných roztoků. Všechny roztoky byly naplněny do sterilních lahví DIN 100 ml, v nichž se pak v ochranném termoobalu odesílaly do kontrolní laboratoře. Odběr vzorků k hodnocení se prováděl v den přípravy a pak po 4 a 8 dnech. Vzorky také sloužily k mikroskopickému hodnocení.

Hodnocení vzorků titrací

Přibližně 10 g (analytická navážka s přesností na 1 mg hmotnosti) jednotlivých vzorků bylo titrováno 10% roztokem chloridu vápenatého nebo 10% roztokem glukonanu vápenatého do vzniku viditelné sraženiny. Každý vzorek byl titrován třikrát a pro další hodnocení byl použit aritmetický průměr výsledků. Bylo také hodnoceno pH před přidáním roztoku vápenatých solí do směsi a v momentě vzniku sraženiny fosforečnanu vápenatého.

Hodnocení kontaminace částicemi pod hranici viditelnosti

Hodnotily se vzorky, u nichž nedošlo k viditelné precipitaci při titraci. Kritériem hodnocení byla velikost a počet částic v přípravku v souladu s metodikou článku *Hodnocení kontaminace částicemi pod hranici viditelnosti* (2.9.19), zkouška 1.B Českého lékopisu 2009¹⁹⁾. Toto hodnocení prováděla kontrolní laboratoř Ardeapharma, a.s. Tvar a vzhled krystalů byl hodnocen mikroskopicky při 400násobném zvětšení.

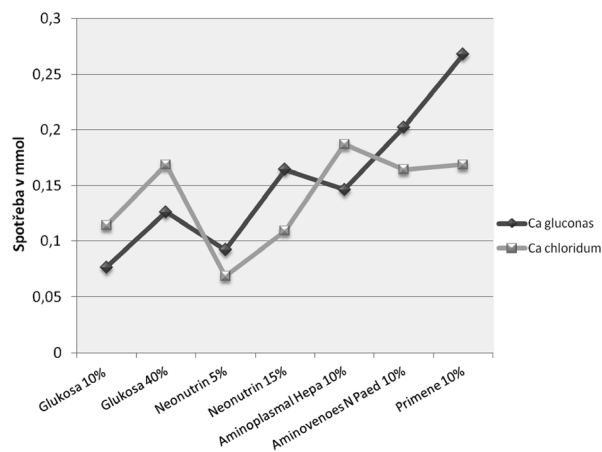
Zpracování výsledků

Výpočty byly provedeny v prostředí SW STATISTIKA® pro Windows (Statsoft s.r.o., Praha, Česká republika), většinou s pomocí neparametrických postupů. Za statisticky významné byly považovány hodnoty P menší než 0,05.

Výsledky a diskuse

Provedený experiment potvrdil, že nejnáchylnější k precipitaci s vápenatými ionty je hydrogenfosforečnan – organická forma fosforečnanu nebo dihydrogenfosforečnan jsou totiž oproti němu asi 30krát rozpustnější¹³⁾. Při titraci roztoků obsahujících různé

fosforečnany docházelo ke vzniku viditelné sraženiny právě pouze u vzorků s hydrogenfosforečnanem sodným při spotřebě roztoku glukonanu vápenatého 10% od 0,34 ml do 1,19 ml (0,0765 do 0,26775 mmol) nebo roztoku chloridu vápenatého 10% od 0,15 ml do 0,41 ml (0,0684 do 0,18696 mmol) (obr. 1). Ke vzniku nerozpustného fosforečnanu vápenatého nejspíše docházelo ve vzorcích obsahujících roztok glukosy 10% nebo roztok aminokyselin Neonutrin 5%, což koresponduje s výsledky literatury, která uvádí, že vyšší riziko vzniku sraženiny představují nižší koncentrace glukosy a aminokyselin^{9, 17)}. Naopak nejodolnější vůči precipitaci byly vzorky obsahující roztoky aminokyse-



Obr. 1. Spotřeba roztoků vápenatých solí ke vzniku pozorovatelné sraženiny při titraci

lin o vyšší koncentraci (nejvíce Primene 10%). Pozitivní vliv v tomto případě mohlo mít nižší pH Primene 10%, stejně jako druh a koncentrace jednotlivých aminokyselin (tab. 1). Uvádí se, že stabilizující účinek aminokyselin vyplývá zejména:

- ze snížení pH směsi za současného zvýšení rozpustnosti vznikajících solí (především díky cysteinu^{7, 9, 18, 20, 21)}),
- vytvoření potřebné tlumivé kapacity (podílí se hlavně arginin, histidin, lysin)⁷⁾,
- ze vzniku rozpustných komplexů s vápenatými nebo fosforečnanovými ionty, které snižují množství volně přístupných disociovaných iontů (komplex s vápenatými ionty vytváří kyseliny s negativním nábojem, jako např. kyseliny aspartová a glutamová, fosforečnanové ionty vážou pozitivně nabitě bazické aminokyseliny, jako jsou lysin, arginin nebo histidin)^{7, 9)}.

Z tabulky 1 je patrné, že Primene 10% obsahuje, v porovnání s ostatními roztoky, vyšší koncentrace zmíněných aminokyselin a cystein obsahuje jako jediný.

V roztocích glukosy k rychlejší tvorbě sraženiny docházelo při titraci roztokem glukonanu vápenatého, kdežto u roztoků aminokyselin, s výjimkou Aminoplasmalu Hepa 10%, použitím anorganické soli (obr. 1). Tento rozdíl však byl statisticky významný pouze v případě Primene 10%. Naše výsledky se shodují se zjištěním Bouchoud et al., a sice že povaha vápenatých solí nemá příliš výrazný vliv na vznik sraženiny fosforečnanu vápenatého, přesněji, významnější z hlediska stability

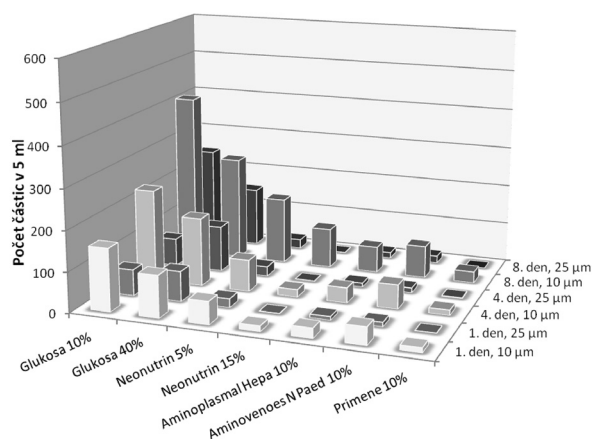
Tab. 1. Složení zkoumaných roztoků aminokyselin

Aminokyseliny (g/l)	Neonutrin 5%	Neonutrin 15%	Aminoplasmal Hepa 10%	Aminovenoes N Paed 10%	Primene 10%
Isoleucinum	2,50	7,50	8,80	6,40	6,70
Leucinum	4,00	12,00	13,60	10,75	10,00
Lysinum	4,05	12,15	7,51	7,09	11,00
Methioninum	1,75	5,25	1,20	4,62	2,40
Phenylalaninum	3,25	9,75	1,60	4,57	4,20
Threoninum	2,20	6,60	4,60	5,15	3,70
Tryptophanum	1,10	3,30	1,50	1,83	2,00
Valinum	3,50	10,50	10,60	7,09	7,60
Argininum	4,50	13,50	8,80	6,40	8,40
Histidinum	1,75	5,25	4,70	4,14	3,80
Alaninum	3,00	9,00	8,30	7,16	8,00
Glycinum	2,75	8,25	6,30	4,14	4,00
Prolinum	3,00	9,00	7,10	16,2	3,00
Serinum	2,00	6,00	3,70	9,03	4,00
Tyrosinum	0,30	0,30			0,45
Acetyltyrosinum			0,86	6,76	
Glycyltyrosinum	1,50	4,50			
Acetylcysteinum	0,60	1,80	0,80	0,52	
Cystinum	0,40	0,40			
Cysteinum					1,90
Asparaginum monohydricum	2,00	6,00	0,55		
Acidum asparticum	1,75	5,25	2,50		6,00
Acidum glutamicum	5,00	15,00	5,70		10,00
Acidum maleicum				1,50	
Ornithinum			1,30		3,17
Taurinum					0,60
Aminokyseliny celkem g/l	50,0	148,7	100,0	100,0	100,0
Celkový dusík g/l	7,5	22,3	15,3	14,4	15,0
Energie kJ/l (kcal/l)	858 (209)	2552 (622)	1675 (400)	1705 (416)	1640 (400)
Osmolarita mOsmol/l	385	1144	875	869	780
pH	6,0–7,2	6,0–7,2		5,7–6,3	5,5

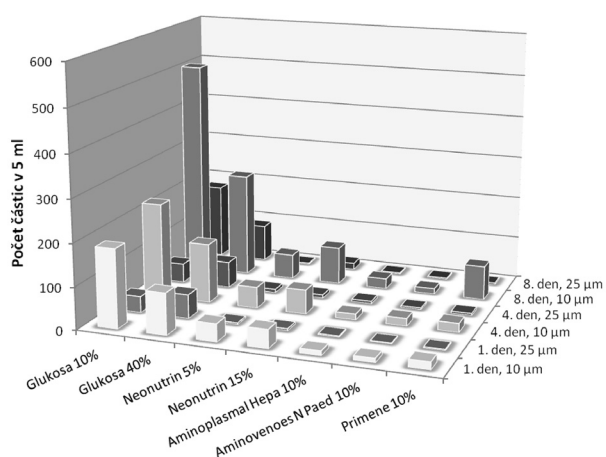
směsí obsahujících vápenaté a fosforečnanové ionty je druh použitého fosforečnanu¹⁷⁾.

Při titraci kleslo pH roztoků přidáním solí vápníku u všech vzorků, a to v rozmezí hodnot 0,06–0,19, což je výsledkem změny disociace sloučenin a vzniku sraženiny. Hodnoty pH po přidání vápenatých sloučenin měly vztah k původním hodnotám.

U přípravků obsahujících organický fosforečnan nebo dihydrogenfosforečnan se viditelná sraženina neobjevila ani během uchování po dobu 8 dnů. Proto se u těchto fosforečnanů ve směsi s glukonatem vápenatým provedla lékopisná zkouška¹⁹⁾ *Hodnocení kontaminace částicemi pod hranicí viditelnosti*. Souhrnná koncentrace solí v tomto případě tvořila 87 mmol/l, což je koncentrace asi 4krát až 6krát vyšší, než se obvykle vyskytuje v parenterální výživě pro dospělé pacienty²²⁾. Při hodnocení bylo u vzorků s dihydrogenfosforečnanem draselným (anorganický fosforečnan) v 5 ml nalezeno od 1 do 410 částic o velikosti 10 µm a větších, respektive od 1 do 242 částic



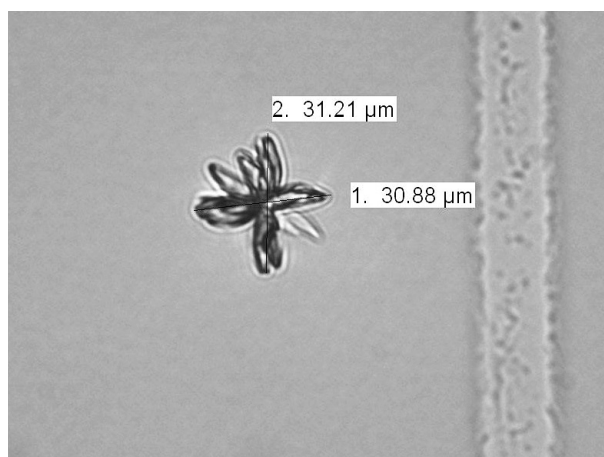
Obr. 2. Vliv doby uchování na vznik nerozpustných solí (kontaminace neviditelnými částicemi) v roztocích obsahujících dihydrogenfosforečnan draselný



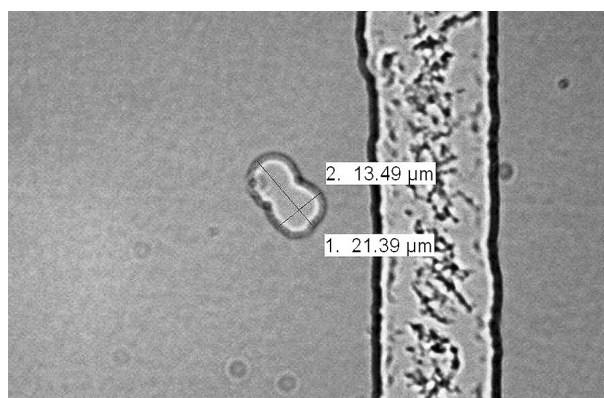
Obr. 3. Vliv doby uchovávání na vznik nerozpustných solí (kontaminace neviditelnými částicemi) v roztocích obsahujících glukoso-1-fosfát

tic o velikosti 25 μm a větších. U vzorků obsahujících glukoso-1-fosfát (organický fosforečnan) se počet částic o velikosti 10 μm a větších pohyboval od 10 do 506 a částic o velikosti 25 μm a větších od 2 do 177. U obou typů fosforečnanů nejhorší výsledky vykazovaly vzorky obsahující glukosu (obr. 2 a 3). Prokazatelně menší počet kontaminantů byl nalezen u vzorků s roztoky aminokyselin, zvláště pak primárně určených pro pediatrické pacienty. Počet částic narůstal během uchovávání. Nejvíce patrné to bylo ve skupině o velikosti částic 10 μm a větších – tento nárůst byl statisticky významný u obou typů fosforečnanů, a to jak 4., tak i 8. den po přípravě ($p < 0,05$). V případě velikostní třídy částic 25 μm a větších byl pozorován statisticky významný nárůst u obou fosforečnanů jen 4. den po přípravě ($p < 0,05$). U vzorků s roztoky aminokyselin vyhovovaly lékopisnému limitu (u roztoků v obalech se jmenovitým objemem 100 ml nebo menším – ne více než 6000 částic v obalu pro částice o velikosti 10 μm a větší a ne více než 600 částic v obalu pro částice o velikosti 25 μm a větší¹⁹⁾) všechny jednotky po celou dobu měření u obou sledovaných typů fosforečnanů. Vzorky s oběma koncentracemi glukosy u anorganického fosforečnanu vyhovovaly limitu jen první den, kdežto u organické formy kromě prvního dne ještě i 4. den vyhovoval roztok glukosy 40%. Ze statistické analýzy dat vyplývá, že ve všech zkoumaných roztocích délka uchovávání nejvíce ovlivňovala nárůst částic o velikosti nad 10 μm. χ^2 -test s Yatesovou korekcí (pro $p < 0,05$) potvrdil předpoklad, že by k větším změnám mohlo docházet v roztocích glukosy, což se skutečnilo v obou velikostních třídách. Toto zjištění ukazuje na nižší stabilitu vápenatých a fosforečnanových sloučenin v prostředí glukosy. V roztocích aminokyselin byl nárůst částic o velikosti 25 μm a větších minimální (obr. 2 a 3). Přestože z grafického porovnání roztoků obsahujících dva druhy fosforečnanů (obr. 2 a 3) jsou patrné určité rozdíly ve prospěch organického fosforečnanu, Wilcoxonův párový test nepotvrdil statisticky významný rozdíl ani v případě počtu částic v celé skupině, ani z hlediska velikosti částic či doby uchovávání.

Pro ověření nálezu částic bylo provedeno mikroskopické hodnocení morfologie částic. Ve vzorcích byla potvrzena přítomnost krystalů fosforečnanů vápenatých



Obr. 4. Mikroskopicky hodnocená morfologie krystalů fosforečnanů vápenatých – anorganická forma



Obr. 5. Mikroskopicky hodnocená morfologie krystalů fosforečnanů vápenatých – organická forma

s morfologicky odlišným tvarem – anorganických jehlicovitých a organických nepravidelného tvaru (obr. 4–5). Podobný vzhled organických krystalů pozorovali při hodnocení parenterálních směsí Chaieb et al.¹⁾

Závěr

Provedené hodnocení parenterálních směsí potvrdilo nižší kompatibilitu hydrogenfosforečnanu se solemi vápníku v roztocích glukosy nebo aminokyselin ve srovnání s dihydrogenfosforečnanem nebo organickým fosforečnanem. Stabilita roztoků obsahujících dihydrogenfosforečnan nebo organický fosforečnan se významně nelišila. Experiment rovněž potvrdil lepší stabilitu organické soli vápníku, avšak pouze u vzorků obsahujících roztoky aminokyselin. V roztocích glukosy byl vliv druhu soli spíše opačný. Ze sledovaných roztoků aminokyselin největší stabilizující vlastnosti měly roztoky určené pro použití v neonatologii a pediatrii.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. Chaieb D. R., Chaumeil J.-C., Jebnoun S., Khrouf N., Bednili A., Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *EJHP Science* 2006; 12, 35–40.

2. **Iacobelli S., Bonsante F., Vintéjoux A., Gouyon J.-B.** Standardized parenteral nutrition in preterm infants: Early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology*, 2010; 98, 84–90.
3. Food and Drug Administration. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51, 1427–1428.
4. **Niemiec P. W., Vanderveen T. W.** Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41, 893–911.
5. **Newton D. W., Driscoll D. F.** Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65, 73–80.
6. **Zadák Z.** Výživa v intenzivní péči. 2. vydání. Praha: Grada Publishing 2008; 212 s.
7. **Allwood M. C., Kearney M. C. J.** Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14, 697–706.
8. **Pertkiewicz M., Cosslett Mühlebach S., Dudrick S. J.** Basics in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. *e-SPEN, Eur. e-J. Clin Nutr Metabol* 2009; 4, e117–e119.
9. **Parikh M. J., Dumas G., Silvestri A., Bistrrian B. R., Driscoll D. F.** Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62, 1177–1183.
10. **Schröder A. M.** Total parenteral nutrition – problems in compatibility and stability. *EJHPPpractice* 2008; 14, 65–67.
11. **Joy J., Silvestri A. P., Franke R., Bistrrian B. R., Nehne J., Newton D. W., Driscoll D. F.** Calcium and phosphate compatibility in low-osmolarity parenteral nutrition admixtures intended for peripheral vein administration. *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34, 46–54.
12. **Newton D. W., Driscoll D. F.** Chemistry and safety of phosphates injections. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65, 1761–1766.
13. **Allwood M. C.** Compatibility and stability of TPN mixtures in big bag. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9, 181–198.
14. **Braun B.** All in one směsi pro totální parenterální výživu. Hradec Králové: ProgreStisk 2000; 9–19.
15. **Wong J. C., McDougal A. R., Tofan M., Aulakh J., Pineault M., Chessex P.** Doubling calcium and phosphate concentration in neonatal parenteral nutrition solutions using monobasic potassium phosphate. *J Am Coll Nutr* 2006; 25, 70–77.
16. **Ronchera-Oms C. L., Jimenez N. V., Peidro J.** Stability of parenteral nutrition admixtures containing, organic phosphates. *Clin Nutr* 1995; 14, 373–380.
17. **Bouchoud L., Fonzo-Christe C., Sadeghipour F., Bonnabry P.** Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34, 542–545.
18. **Ybarra J. V.** Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing TrophAmine. *Nutr Clin Pract* 2010; 25, 353–356.
19. Český lékopis 2009. Praha: Grada Publishing 2009.
20. **Trissel, L. A., Xu Q. A., Zhang Y., Walter W. V.** Use of cysteine hydrochloride injection to increase the solubility of calcium and phosphates in FreAmine III-containing parenteral nutrition solutions. *Int J Pharm Compound* 2003; 7, 71–77.
21. **Shulman R. J., Phillips S.** Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2003; 36, 587–607.
22. **Sobotka L., Allison S. P., Furst P., Meier R., Pertkiewicz M., Soeters P. B.** Basics in clinical nutrition. 3rd ed. Prague: Galén 2004; 500 s.

NOVÉ KNIHY

Kuželová M., Švec A., Švec P. **Kapitoly zo všeobecnej klinickej farmakológie pre farmaceutov.**
Bratislava: FaF UK 2011, 196 s. ISBN 978-80-970503-2-0, cena 7,38 euro.

Vzťah pacient, lekár a lekárnik a najmä lekár a lekárnik predstavujú špecifickú oblasť medicíny a farmácie, v ktorej tieto objekty majú svoju nezastupiteľnú úlohu a povinnosť. Pri ich realizovaní dochádza často k mnohým interakciám pozitívneho, ale i negatívneho druhu.

Recenzovaný učebný text určený študentom farmácie si dáva za cieľ stručnou formou definovať a popísať, na akej súčasnej úrovni sa tieto vzťahy vyskytujú a riešia vo všeobecnej klinickej farmakológii, ktorej sú predmetom štúdia.

Obsah učebného textu autori skúsení učitelia tejto disciplíny postavili logicky a didakticky.

V jeho prvej časti sa zaoberajú definovaním základných princípov, vzťahov a pojmov klinickej farmakológie. Nadväzne sa potom zaoberajú stručne definovaním liečiv a liekov, vznikom a vývojom nových liečiv a liekov, negatívami a rizikami ich používania, alergiami

a interakciami, ktoré vyvolávajú. V ďalšej časti sa stručne zaoberajú základmi racionálnej farmakoterapie, monitorovaním hladín, chronofarmakológiou, farmakogenetikou, farmakogenomikou, kompliance, adhirenciou a konkordanciou.

V druhej časti sa venujú základom vyšetrenia pacientov, laboratórnymi a prístrojovými metódami. Text je doplnený 42 tabuľkami a 5 názornými obrázkami.

Analýza obsahu ukazuje, že rozsah učebného textu je úmerný počtu hodín tohto predmetu vo 4. ročníku magisterského štúdia farmácie, pre ktorý je určený, ďalej že vhodne nadväzuje na príbuzné a profilové predmety farmaceutického štúdia, je v súlade s analogickými dielami v EÚ a jeho zvládnutie dáva výborný základ pre hlbšie a nadstavbové štúdium tohto odboru.

Z hľadiska histórie je potrebné poznamenať, že v takomto rozsahu a obsahu nebol pre štúdium farmácie takto u nás ešte koncipovaný učebný text, a preto ho možno považovať za úspešný pokus, ako zaplniť biele miesto v edukácii farmaceuta, ktoré sme v tejto oblasti doteraz evidovali.

J. Čižmárik