

Historie parenterální výživy

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

¹Nemocniční lékárna VFN, Praha

²VFU, Brno

Podávání parenterálních léčiv je historicky nastartováno objevem krevního oběhu v roce 1628, o necelých třicet let později již začínají pokusy s vlastní parenterální aplikací rozličných roztoků. Od počátku minulého století se postupně rozvíjelo parenterální podávání léčiv, elektrolytů a glukózy. V průběhu šedesátých let minulého století jsou již popisovány první racionální experimenty s intravenózní výživou, v sedmdesátých letech sledujeme první komerční parenterální přípravky aminokyselin a tukových emulzí. Ve stejném období se světově rozvíjí koncepce parenterální výživy, včetně domácí. V dalších letech dochází k optimalizaci a technologickému zlepšování, zavádění nových typů tukových emulzí. Také v ČR od 70 let dokumentujeme vývoj aminokyselinových roztoků a tukových emulzí, z nichž celá řada byla uvedena na trh, kde zejména aminokyselinové roztoky získaly značnou oblibu.

Klíčová slova: parenterální výživa, aminokyseliny, tuková emulze, historie.

Prakt. lékař. 2009; 5(2): 97–98

Jako první historický mezník v parenterálním podávání léčiv bylo objevení krevního oběhu v roce 1628 Williamem Harweyem. V roce 1656 podal sir Christopher Wren, slavný architekt londýnské katedrály sv. Pavla, zprávu o svých pokusech, ve kterých podával psům intravenózní cestou opium, pivo a víno. Od té doby rozvoj parenterální výživy (PV) a infuzní terapie sleduje obecný vývoj vědy techniky – především farmacie, chemie, biochemie a fyziologie. Rozvoj v posledních desetiletích je dán především pokroky v technologiích, mikroelektronice a ve farmaceutické technologii. V tabulce 1 jsou chronologicky seřazeny nejdůležitější události v oblasti parenterální výživy (1).

Podávání výživy

Od sedmdesátých let se ve vyspělých zemích začala podávat parenterální výživa systémem multiple bottle (systém více lahví podávaných více spojkami najednou). To přinášelo mnoho problémů v souvislosti s chybným podáním, inkompatibilitami a katérovými sepsemi. Podávání vitaminů a mikroprvků systémem multiple bottle zdaleka nebylo ideální (například první pacient domácí parenterální výživy dostával jen vitamíny v 8 různých parenterálních roztocích). Farmaceutické firmy neustále vyvíjely nové formule s cílem jednoduššího podání PV. V roce 1972 bylo popsáno první podání ve formě vaku all in one (AIO). Již od této chvíle se pečlivě sledovala kompatibilita nutrietů, např. precipitace v důsledku reakce mezi vápenatými a fosfátovými ionty, destabilizace tukové emulze vícemocnými kationy a podobně. Již tehdy se dávala přednost použití organických fosfátových sloučenin. V devadesátých letech se začala sledovat kvalita vlastních

vaků – jejich prostupnost pro kyslík, degradace některých vitaminů (vitamin C), katalytický efekt mikroprvku mědi, absorpce některých složek na povrch vaku a stabilita některých léčiv dodávaných do vaků AIO (ranitidin). Probíhal také vývoj zdravotnického aplikačního materiálu a infuzních pump (3).

Nutriční složky

Na konci šedesátých let byl představen první kompletní aminokyselinový roztok pod názvem Vamin. Jeho použitím se dosáhlo dobré pooperační dusíkové bilance. Od roku 1971 již byl na trhu běžně dostupný, a tím se dosáhlo rozhodujícího průlomu v parenterální výživové terapii. Na počátku vývoje bylo obtížné do těchto roztoků zakomponovat tyroxin, cystein/cystin a glutamin. V roce 1976 se experimentálně potvrzuje důležitost suplementace glutaminem pooperačně (4). Tyto problémy byly vyřešeny v osmdesátých letech Furstem představením dipeptidů obsahujících glutamin a tyrosin s výhodnou rozpustností a stabilitou (5). Koncem osmdesátých let pak dokumentujeme první hromadně vyráběné dvoukomorové vaky (Aminomix®).

Mezi lety 1920 až 1960 vědci v USA a v Japonsku testovali stovky tukových emulzí různého složení. Prvním HVLV produktem firmy Upjohn byla tuková emulze pod názvem Lipomul, která pro své četné nežádoucí účinky (třesavka, teplota, hypotenze, nauzea a vomitus) byla po několika letech stažena z trhu. První úspěšnou tukovou emulzi vyvinul švédský vědec Arvin Wretling v roce 1961 pod názvem Intralipid. Emulze obsahovala sojový olej a byla stabilizována fosfolipidy vaječného žloutku (6). Od osmdesátých let jsme mohli sledovat zavá-

dění dalších typů olejů (olivový, kokosový, rybí), od konce devadesátých let pak strukturované lipidy a kombinace různých typů olejů (7). V posledních několika letech zaznamenáváme postupné zavádění do praxe ω-3 a ω-6 mastných kyselin.

V Československu byla situace komplikovanější, neboť ještě počátkem devadesátých let nebyl náš trh kryt ani základními infuzními roztoky (v roce 1990 by bylo třeba dle Macha a Tesaře – Lékárenská služba ještě dovést 1,1 miliónu lahví infuzních roztoků). Zásobování infuzními roztoky pokrývaly nemocniční lékárny vlastní produkcí. Přesto byl u nás výzkum v oblasti parenterální výživy zahájen v 70. letech 20. století MUDr. Miroslavem Krufem (VÚAB Rostoky u Prahy) a v Infusii Hořátek. Technologové ve spolupráci s klinickými pracovišti (metabolická jednotka FN Hradec Králové, IKEM Praha, metabolická jednotka FVLK Praha) vyvinuli řadu roztoků aminokyselin typu Nutramin 4% a 8% a později vylepšenou formuli Nutramin Neo s přísadkou xylitolu a sorbitolu. Po roce 1990 pokračoval vývoj roztoků aminokyselin v České republice výhradně v Infusii Hořátek, a.s. ve spolupráci s Klinikou gerontologickou a metabolickou FN v Hradci Králové. Na klinickém zkoušení nově vyvinutých roztoků řady Neonutrin, které se vyznačují plným spektrem aminokyselin a orgánově specifickou formulací, se podílela i celá řada nemocničních zařízení v České republice. Hledání optimálního složení aminokyselinových formulí pro parenterální výživu je dlouhodobý proces. Přípravě ideální formule roztoku aminokyselin, který by nutričně a metabolicky optimálně vyhovoval potřebám organismu v malnutrici a katabolismu, velmi často brání neschopnost splnit současně všechny výše uvedené požadavky (8).

V současné době byl výzkumný potenciál přesunut do zahraničí, jelikož Infusia Hořátev byla v roce 2006 v rámci akvizic přirazena k Freseniu Kabi a.s.

VÚAB v posledním desetiletí minulého století zavedl na náš trh tukovou emulzi Nutramin P 20% a Nutramin MCT 20% obsahující sójový, v případě MCT také kokosový olej. Další vývoj tukových emulzí byl v ČR potlačen, a tak jsou v praxi tyto přípravky nahrazeny zahraničními emulzemi s již výhodnějšími vlastnostmi (9).

Magistraliter příprava parenterální výživy typu AIO začíná v ČR v první polovině 90. let po reorganizaci oddělení přípravy sterilních léčiv (OPSL) nemocničních lékáren, zejména v jejich technickém a personálním zabezpečení. Tato oddělení musela přeorientovat svojí činnost z produkce obrovského množství základních infuzních roztoků a roztoků pro dialýzu k přípravě parenterální výživy AIO a dalších specifických sterilních produktů v podstatně menších šaržích. Tato příprava přervává do dnešních dní, kdy OPSL zabezpečují parenterální výživu pro specifické skupiny pacientů (neonatologie, domácí parenterální výživa, včetně pediatriké) a v poslední době mj. zabezpečuje poměrně časté výpadky nenahraditelných parenterálních léčiv (10).

Závěrem je možné konstatovat, že ve všech nutričních substrátech, materiálech pro usnadnění podání parenterální výživy probíhá intenzivní výzkum, který bude sloužit pro lepší léčebné možnosti a také pro vyšší komfort nemocných.

Literatura

1. Brodanová M, Anděl M. Infuzní terapie, parenterální a enterální výživa. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 1994: 14–17.
2. Bozzeti F, et al. Home parenteral nutrition. Cabi Head Office 2003; 2–34.
3. Barsoum N, Kleeman C. Now and then, the history of parenteral fluid administration. American journal of Nephrology. 2002; 20: 284–289.
4. Vinnars E, et al. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. Ann Surg. 1975; 182: 665–671.
5. Furst P, et al. Dipeptides in clinical nutrition. Proc Nutr Soc. 1990; 496: 343–359.
6. Hakansson I. Experience in long-term studies on nine intravenous fat emulsions in dogs. Nutr. Dieta. 1968; 10: 54–76.

Tabulka 1. Klíčové objevy vztahující se k parenterální výživě (PV) – řazeno chronologicky (1,2)

Obecné	
1628	objev krevního oběhu Williamem Harweyem
1656–8	i. v. podání alkoholu, opia, tuků zvířatům
1831	úspěšné podání slaných roztoků i. v. při léčbě ztrát tekutin u cholery
1904	Freidreich – subkutánní podání vody, elektrolytů, tuků, glukózy
1923	Seibrtovy práce o pyrogenitě, popsání metod k zajištění nepyrogenních i. v. roztoků
1955–65	periferní a někdy centrální PV po omezenou dobu
1967	úspěšná prolongovaná i. v. výživa
1967	úspěšné zavedení prolongovaného centrálního žilního katétru
1969	domácí PV v USA
od 1970	domácí PV v evropských zemích
Makronutrienty	
Cukry	
1843	C. Bernard ukázal parenterální podání roztoků cukru zvířatům
1887	Landner navrhnul podání glukózy jako součást režimu umělé výživy
1896	úspěšné i. v. podání glukózy člověku (Biedl a Kraus, 1896)
1967	dlouhodobé humánní infuzní podání hypertonické glukózy
Proteiny/aminokyseliny	
1870–1900	infuzní podání mléka člověku, objevovaly se závažné systémové reakce
1913	úspěšné podání nealergizujících proteinových hydrolyzátů kozám (Henriques a Anderson)
1939	i. v. podání 2% kaseinového hydrolyzátu s 8% glukózou člověku, bez alergické reakce
1940	i. v. podání kompletní směsi syntetických aminokyselin člověku
1964	představen první komerční roztok aminokyselin v Německu
od 1970	zavedení větvených aminokyselin do parenterální výživy
od 1980	zavedení ketoanalog do parenterální výživy
Tuky	
1678	i. v. podání tuku zvířatům (Ch. Vren)
1869	s. c. podání tuku psovi bez vedlejších účinků (Menzel a Perco)
1869	s. c. podání tuku člověku trpícího malnutricí
1915	první tuková emulze podána i. v. zvířeti (Mulrin a Riche)
1920	první tuková emulze podána i. v. v pediatrii v USA
1961	bezpečná a efektivní tuková emulze (Intralipid) vyvinutá Wretlindem ve Švédsku, následně používána ve většině evropských států od 1963, v severní Americe až od 1977
1964	FDA v USA zakazuje používání tukových olejů na bázi ricinového a bavlníkového oleje vzhledem k nežádoucím účinkům
od 1980	zavedení nových typů olejů (triacylglyceroly se středním řetězcem (MCT), rybí tuk, strukturované lipidy)

7. Furst P. New parenteral substrates in clinical nutrition. Part II: New substrates in lipid emulsion. Eur J Clin Nutr. 1994; 48: 681–691.

8. Zadák Z. Přítomnost a perspektivy aminokyselinových roztoků pro parenterální výživu. Sanquis. 2002; 21: 14.

9. Anonym, Česká klinická výživa I., VÚAB, Infusia Hořátev, 1993; 1–19.

10. Janů M. Pracovní náplň oddělení přípravy sterilních léčiv nemocniční lékárny VFN Praha. Prakt. Lékáren. 2006; 1: 25–27.

PharmDr. Michal Janů
Nemocniční lékárna VFN
Karlovo náměstí 40, 128 08 Praha 2
janu.michal@vfn.cz