

1. Streszczenie w języku polskim

Żywnienie pozajelitowe stanowi fundamentalną metodę terapii żywieniowej, umożliwiającą dostarczenie niezbędnych składników odżywczych pacjentom, u których wykorzystanie przewodu pokarmowego jest niemożliwe lub niewystarczające.

W Instytucie "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie metoda ta jest stosowana od wielu lat, przy czym szczególne znaczenie ma program domowego żywienia pozajelitowego, obejmujący obecnie 160 pacjentów. Początkowo żywnienie pozajelitowe prowadzono w systemie wielu kolejno lub równolegle podłączanych butelek zawierających makro i mikroelementy. Błędy związane z nieodpowiednim mieszaniem preparatów, zaburzenia elektrolitowe i powikłania metaboliczne spowodowały, że we współczesnym żywieniu pozajelitowym preferowana jest metoda all-in-one (AIO), która polega na przygotowaniu mieszaniny dożylnnej w jednym pojemniku.

Od ponad dekady w IPCZD sporządzane są kompletne mieszaniny pozajelitowe stosowane u pacjentów domowych w workach dwukomorowych, z terminem ważności 7 dni. Złożoność procesu przygotowania żywienia pozajelitowego w opakowaniach dwukomorowych oraz dodatkowe czynności manualne wykonywane przez rodziców w domu przed podłączeniem żywienia pacjentowi tj. konieczność aktywacji worka dwukomorowego polegająca na przetaczaniu emulsji tłuszczowej z komory lipidowej do komory z płynami beztłuszczowymi sprawiły, że w ostatnich miesiącach podjąłem się próby sporządzenia domowych mieszanin pediatrycznych do żywienia pozajelitowego w workach jednokomorowych.

Tematem mojej pracy doktorskiej jest ocena bezpieczeństwa fizykochemicznego i mikrobiologicznego mieszanin stosowanych w domowym żywieniu pozajelitowym u dzieci, ponieważ problem ten jest wysoce złożony i stanowi istotne wyzwanie naukowe i kliniczne. Stabilność tego rodzaju mieszanin zależy od wielu wzajemnie powiązanych czynników, takich jak skład mieszanin, warunki ich przygotowania, przechowywania oraz podawania. Niedostateczne uwzględnienie tych elementów przy opracowywaniu indywidualnej receptury na mieszaninę pozajelitową może prowadzić do destabilizacji roztworu, wytrącania się osadów, degradacji składników aktywnych, a nawet ryzyka kontaminacji mikrobiologicznej, co bezpośrednio zagraża bezpieczeństwu pacjentów. Ograniczona liczba dostępnych badań oraz brak kompleksowych analiz w tej dziedzinie uwidaczniają istotną lukę badawczą, co dodatkowo zwiększa wagę i trudność tego zagadnienia. Badania tego rodzaju wymagają nie tylko interdyscyplinarnej współpracy naukowej z udziałem klinicystów, farmaceutów i naukowców zajmujących się formulacją, ale również zastosowania zaawansowanej metodologii badawczej, specjalistycznego sprzętu oraz uwzględnienia różnorodnych, często trudnych do przewidzenia warunków środowiskowych i klinicznych. Szczególne wyzwania wynikają zwłaszcza z konieczności

symulacji rzeczywistych scenariuszy użytkowych, takich jak zmienne temperatury, czasy przechowywania czy ekspozycja na światło. Problematyka ta jest dodatkowo komplikowana w warunkach pediatrycznych, gdzie specyficzne czynniki środowiskowe, np. wysoka temperatura w inkubatorach u pacjentów neonatologicznych, mogą wpływać na stabilność mieszanin. Opracowanie całościowego zrozumienia problemu i dostarczenie praktycznych rozwiązań wymagało ode mnie zaawansowanego podejścia badawczego, co potwierdza niezwykłą trudność i znaczenie tego zagadnienia.

Ważnym aspektem pracy doktorskiej była ocena możliwości wydłużenia okresu ważności mieszanin do żywienia pozajelitowego przygotowywanych w Instytucie "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie dla pacjentów domowych w worku jednokomorowym z terminem ważności 15 dni poprzez kompleksową analizę stabilności parametrów fizykochemicznych oraz mikrobiologicznych. Działanie to wymagało analizy stabilności parametrów fizykochemicznych laboratoryjnych i teoretycznych oraz potwierdzenia stabilności mikrobiologicznej dla mieszanin pozajelitowych przygotowywanych w tym schemacie. Badaniem objęto 186 składów mieszanin do żywienia pozajelitowego typu all-in-one (AIO) stosowanych w domowym żywieniu pozajelitowym dzieci, przygotowywanych w Aptece IPCZD.

Dodatkowym elementem analizy było określenie wpływu na stabilność domowych pediatrycznych mieszanin pozajelitowych rodzaju zastosowanego opakowania tj. worka jednokomorowego, jednowarstwowego względem worka jednokomorowego, wielowarstwowego oraz wpływu rodzaju zastosowanej emulsji tłuszczowej tj. Smoflipidu względem Lipidemu. W ramach oceny stabilności fizykochemicznej analizowano parametry teoretyczne, takie jak osmolarność, krytyczne stężenie elektrolitów (CAN) oraz stężenia jonów jedno- i dwuwartościowych. Badania laboratoryjne obejmowały pomiary potencjału zeta, przewodności, wielkości kropli olejowych (D 0.5, D 0.9, Z-average), indeksu polidispersji oraz pH mieszaniny.

Stabilność mikrobiologiczna była oceniana zgodnie z wymogami Farmakopei Polskiej, przy czym szczególną uwagę zwrócono na zachowanie warunków aseptycznych podczas przygotowywania mieszanin oraz kontrolę czystości przestrzeni roboczej. Badania prowadzono w kontrolowanych warunkach temperaturowych 2-8°C przez okres 15 dni.

Statystykę oparto o analizę rozkładów zmiennych, która okazała się nie mieć charakterystyki rozkładu normalnego w teście Shapiro-Wilka, co zdeterminowało wybór testów nieparametrycznych jako głównych narzędzi analitycznych.

Wykazano, że wydłużenie okresu ważności domowych mieszanin do żywienia pozajelitowego z 7 do 15 dni jest możliwe pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów stabilności fizykochemicznej i mikrobiologicznej. Parametry fizykochemiczne stanowią fundamentalne narzędzie screeningowe w

ocenie bezpieczeństwa mieszanin do żywienia pozajelitowego. Szczególnie istotna jest analiza potencjału zeta jako wskaźnika stabilności emulsji oraz wielkość kropli olejowych tj. D0.5, D0.9, Z-average. Są one czułymi i specyficznymi parametrami oceny stabilności domowych mieszanin pozajelitowych. Przeprowadzona analiza wykazała także, że worki wielowarstwowe i emulsja Lipidem zapewniają lepszą stabilność mieszanin do żywienia pozajelitowego w porównaniu do worków jednowarstwowych i emulsji Smoflipid. Parametry teoretyczne czyli CAN oraz stężenia jonów jedno- i dwuwartościowych nie są wystarczającymi wskaźnikami do oceny stabilności mieszanin, ponieważ występują zarówno mieszaniny stabilne z wysokim CAN, jak i niestabilne z niskim CAN. Podobna sytuacja dotyczy stężeń jonów, gdzie przekroczenie teoretycznych wartości granicznych nie determinuje niestabilności mieszaniny. Dodatkowo w przeprowadzonej analizie pracy doktorskiej, na podstawie zrealizowanych badań mikrobiologicznych, potwierdzono zachowanie stabilności mikrobiologicznej domowych mieszanin do żywienia pozajelitowego przez okres 15 dni podczas przechowywania w warunkach chłodniczych 2-8°C oraz przez kolejne 24 godziny w trakcie podawania mieszaniny w temperaturze pokojowej.

Wykazanie bezpieczeństwa fizykochemicznego oraz mikrobiologicznego mieszanin pozajelitowych AIO stabilnych przez okres 15 dni ma istotne znaczenie praktyczne w kontekście modyfikacji schematu zlecenia, przygotowania oraz zaopatrzenia pacjentów z programu domowego żywienia pozajelitowego. Proponowane zmiany przyczynią się do poprawy komfortu opieki nad pacjentem pediatrycznym w warunkach domowych poprzez ograniczenie liczby operacji manualnych wykonywanych przez rodziców i opiekunów. Jednocześnie zmniejszą one istotnie koszty logistyczne związane z transportem mieszanin pozajelitowych, ponieważ dostawy tych mieszanin będą realizowane nie co tydzień, lecz co 15 dni. Taka zmiana pozwoli na optymalizację procesów logistycznych, redukcję częstotliwości transportu oraz zmniejszenie obciążeń finansowych dla IPCZD związanych z ich realizacją. Przeprowadzona analiza oraz badania umożliwią także stworzenie bazy danych stabilnych mieszanin pozajelitowych, która w przyszłości może zostać zintegrowana z programem do zlecenia żywienia pozajelitowego "Żywczyk", wspomagając proces doboru bezpiecznych zakresów stężeń poszczególnych składników w oparciu o indywidualne zapotrzebowanie kliniczne pacjenta.