

# Enterální a parenterální substituce sloučeninami fosforu pohledem farmaceuta

PharmDr. Michal Janů<sup>1</sup>, MUDr. Eva Meisnerová<sup>2</sup>, PharmDr. Jitka Dvořáková<sup>1</sup>,  
doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nemocniční lékárna VFN, Praha

<sup>2</sup>IV. interní klinika VFN, Praha

<sup>3</sup>Ústav technologie léků VFU, Brno

Fosfátový aniont je v organismu hojně zastoupen a podílí se na množství fyziologických procesů včetně uchování energie v makroergních vazbách. Důležitý je jeho pravidelný příjem v potravě a při nedostatku jeho přirozeného příjmu pak včasné zahájení substituce farmaceutickými přípravky. Perorální dodávka fosforu může být jištěna potravními doplňky, umělou enterální výživou nebo magistraliter připravovanými roztoky. Parenterální příjem lze zajistit v HVLP nebo magistraliter výživě AIO, či použitím koncentrovaných infuzních roztoků fosfátových solí.

**Klíčová slova:** hypofosfatémie, substituce fosfáty, kompatibilita.

## Enteral and parenteral phosphate replacement from a pharmacist's viewpoint

The phosphate anion is abundant in the body and is involved in numerous physiological processes, including storage of energy in high-energy bonds. Its regular intake in food is essential and, when there is a lack of its natural intake, early initiation of replacement with pharmaceutical products is important. Oral administration of phosphorus can be done by using food supplements, artificial enteral nutrition or extemporaneous solutions. Parenteral intake can be provided by using proprietary medicinal products or AIO formulations prepared extemporaneously, as well as by using concentrated infusion solutions of phosphate salts.

**Key words:** hypophosphataemia, phosphate replacement, compatibility.

Prakt. lékáren. 2010; 6(4): 187–189

Fosfátový aniont je v organismu zastoupen ve velkém množství. Podstatná část je vázána v poměrně stabilní formě hydroxylapatitu v kostech, dále je obsažen v nárazníkovém systému intracelulárně, je součástí sacharidů a podílí se na metabolické přeměně tuků a bílkovin. Zcela mimořádná je jeho úloha v uchování energie v podobě makroergních fosfátových vazeb (1).

Normální hladina fosforu v séru u dospělého člověka je 0,7–1,71 mmol/l. Pokles hladiny fosforu v plazmě pod 0,70 mmol/l je definován jako hypofosfatémie. Klinické příznaky hypofosfatémie se objevují až při závažných poklesech koncentrace fosforu (pod 0,15 mmol/l). Celkově se hypofosfatémie projevuje slabostí, malátností, parestéziemi, třesem, progredující encefalopatií se zmateností, postupně se může rozvíjet i koma. Ze svalových příznaků dominuje porucha koordinace, slabost, ochablost případně až paralýza nebo rabdomyolýza.

Metabolicky se tato deplece projevuje snížením 2,3-bisfosfoglycerátu (2,3-DPG), poruchou uvolnění kyslíku z vazby na hemoglobin s rozvojem hypoxie a laktátové acidózy, poruchou enzymových drah závislých na fosfátech (glykolýza, glykogenolýza). Z buněčných příznaků

je typické snížené přežívání erytrocytů, sférocytóza, hemolytická anémie. Postižena je funkce leukocytů a trombocytů, nacházíme poruchu imunitní odpovědi (2). Pestré klinické projevy má hypofosfatémie při realimentaci a často na ní není primárně pomýšeno.

Z příčin hypofosfatémie je literárně popsán nedostatečný přívod, zvýšená renální eliminace, hormonální změny a přesun z extracelulárního do intracelulárního prostoru (3). Důvodem nedostatečného přívodu fosfátů je hladovění, malabsorpční syndrom, abúzus alkoholu a léčiva vážící fosfor (např. antacida). Zvýšenou renální eliminaci způsobuje tubulární acidóza, primární hyperparatyreóza, otrava těžkými kovy, hyperglykémie, z léčiv zejména thiazidová diuretika, androgeny a parathormon. Přesun do buněčného prostoru je způsoben infuzí sacharidů s inzulinem, jaterním anabolizmem s tvorbou glykogenu, respirační alkalózou, hypokalémií a hypomagnezemií (4).

Anorganický fosfát je základní formou, ve které se fosfor vstřebává ze zevního prostředí. U dospělých se fosfor z potravy vstřebává zhruba ze 70 %, u dětí dokonce z 90 %. Perorální příjem fosforu je v lidské výživě dostatečně zastoupen v mléce, mase, drůbeži, rybách, obilninách,

luštěninách a ořeších. Velké množství fosfátů se nachází v některých nápojích, jako je např. Coca-cola. Potřeba fosfátů se s věkem mění, u dětí do 6 měsíců je denní dávka 0,3 g, do 1 roku 0,5 g, do 10 let 0,8 g, u dospělých do 25 let 1,2 g, nad 25 let pak jen 0,8 g.

Perorální farmaceutická substituce je usku- tečňována sodnými, draselnými a vápenatými solemi kyseliny fosforečné. Množství perorálně vstřebávaných fosfátů je snižováno současným podáním solí vápníku, hořčíku nebo hliníku. Mezi perorálním podáním těchto léčiv je třeba zachovat minimální časový odstup alespoň dvě hodiny (5).

Monokomponentní přípravky nejsou v současnosti v ČR registrovány, připravují se magistraliter v lékárnách. Obsahují nejčastěji hydrogen- či dihydrogenfosforečnan sodný nebo draselný v kombinaci s kyselinou fosforečnou (tabulka 1). V množství, které nelze považovat primárně za substituční, jsou fosforečnany součástí multivitaminových přípravků a potravních doplňků. V řadě potravin, potravin pro zvláštní účely, ve výživě pro sportovce a doplňcích stravy se v menším množství vyskytují jako pomocné látky pod symboly E338 až E343 ve formě kyseliny fosforečné a jejích sodných, draselných,

**Tabulka 1.** Příklad magistraliter připravovaných monokomponentních přípravků s fosfáty

<b>1a</b>	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	390,9 g
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85 %	63,75 g
Aqua purif. ad	1 000 g
<b>1b</b>	
Na <sup>+</sup>	2,18 mmol/ml
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	0,55 mmol/ml
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,09 mmol/ml
<b>2a</b>	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	24 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2,2 g
Aqua purif. ad	100 g
<b>2b</b>	
K <sup>+</sup>	0,16 mmol/ml
Na <sup>+</sup>	1,34 mmol/ml
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0,67 mmol/ml
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,16 mmol/ml

**Tabulka 3.** Parenterální přípravky s fosfáty

<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 13,6%</b>	
K <sup>+</sup>	1,0 mmol/ml
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1,0 mmol/ml
<b>GLUCOSE-1-PHOSPHAT® „FRESENIUS“</b>	
Na <sup>+</sup>	2,0 mmol/ml
Glukose-1-phosphat	1,0 mmol/ml
<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> et NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8,7%®</b>	
Na <sup>+</sup>	0,5 mmol/ml
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0,2 mmol/ml
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,1 mmol/ml
<b>ELOTTRACE®</b>	
Na <sup>+</sup>	0,7 mmol/ml
Glycerolfosfát	0,35 mmol/ml

vápenatých, amonných či hořečnatých solí. Slouží jako stabilizátory, emulgátory, kypřící a zvlhčující látky, zahušťovadla, látky zlepšující mouku, plniva, protispěkové látky apod.

V rámci poradenství může farmaceut sledovat množství obsahu fosforu v definované enterální výživě. Jedná se o přípravky vhodné pro sipping nebo sondovou výživu. Množství fosforu v přípravcích pro sipping se nejčastěji pohybuje v rozmezí 50–100 mg/100 ml, s maximem u sippingu se zvýšeným obsahem bílkovin. V přípravcích pro sondovou výživu se obsah fosforu pohybuje mezi 50 a 100 mg/100 ml, zvýšené množství je obvykle v přípravcích určených pro rychlou regeneraci tkání (tabulka 2).

Nitrožilní aplikace fosfátů je vyhrazena především pro totální parenterální výživu (TPV), nejčastěji při realimentaci u malnutričního nemocného, abychom zabránili refeeding syndromu,

**Tabulka 2.** Obsah fosforu v enterální výživě

Přípravek pro sipping	Obsah fosforu (mg/100 ml)	Přípravek pro výživu sondou	Obsah fosforu (mg/100 ml)
Nutridrink základní řada	78	Nutrison Advanced Protison	91
Nutridrink protein (Fortimel)	200	Nutrison Multi fibre	72
Nutridrink compact	174	Nutrison Energy	108
Nutridrink multi fibre	77	Nutrison Protein plus multi fibre	90
Nutridrink yoghurt	108	Nutrison Standard	72
Nutridrink juice	12	Nutrison Powder (po rozpuštění ve 100 ml vody)	72
Diasip	72	Nutricomp Standard (nebo s vlákninou)	65
Cubitan	182	Nutricomp energy s vlákninou	97,5
Calogen	-	Diben	59
Isosource standard	55	Fresubin original	47
Diben drink	47	Isosource energy	75
Fresubin original fibre	63	Isosource Standard	55
Fresubin HP energy	63		
Fresubin protein energy drink	120		
Fresubin energy fibre drink	50		

dále u těžké diabetické ketoacidózy a v dalších indikacích. Plazmatická hladina fosfátu musí být před nitrožilní aplikací laboratorně ověřena. Parenterálně jsou standardně používány sodné a draselné soli mono- nebo dihydrogenfosforečnanu. Z důvodu lepší kompatibility je v poslední době rutinně používána disodná sůl glukóza-1-fosfátu nebo glycerolfosfát jako součást komplexních přípravků, např. Elotrace® (tabulka 3).

Při používání fosfátových solí v PV musíme vždy pomýšlet na možné inkompability s dvojmocnými ionty, především s kalcielem za vzniku nerozpustné sloučeniny CaHPO<sub>4</sub>, která může ohrozit zdraví pacienta. Nejzásadnější rizikové faktory, které vedou k riziku precipitace fosfátů:

1. Rozpustnost vápenatých solí fosfátů při vyšším pH – posun od dobře rozpustného Ca (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> k téměř nerozpustnému CaHPO<sub>4</sub>.
2. Vysoká koncentrace fosfátu nebo kalcia. Tato koncentrace by se měla rutinně sledovat pomocí výpočtu kalcium-fosfátového součinu Ca × PO<sub>4</sub> v mmol/l, ten by měl být nižší než 75 mmol/l.
3. Přítomnost tukové emulze. Emulze tuku může zamezit odhalení precipitátu. Proto by se tuková emulze měla dodávat do vaků AIO jako poslední. Během stáčení vaku by měl personál po celou dobu přípravy vaku sledovat čírost roztoku až do přidání tuku.
4. Koncentrované roztoky glukózy a přítomnost magnezia přispívají k náchylnosti k precipitaci.

5. Soli fosfátů a vápníku. Parenterálně podávané soli kyseliny fosforečné jsou ve formě monohydrogen nebo dihydrogen sodných nebo draselných solí. Podstatně méně náchylné k precipitaci se jeví primární (dihydrogen) fosforečnan draselný. Nejvýhodnější je však použití organických solí fosforu, které ve značné míře eliminují problém precipitace. Ze solí vápníku se využívají chloridy a glukonáty. Organická sůl prokazuje vyšší odolnost ke vzniku precipitátu (6).
6. V rámci parenterálních výživových vaků AIO se hodnotí kritická agregační koncentrace (CAN). Tento vztah posuzuje bezpečnost podání tukové emulze, kde podstatnou roli v oblasti destabilizace hrají přítomné kationty. Se zvyšujícím se mocenstvím dochází k většímu vlivu iontů na jakost tukové emulze.
7. Fyzikálně-chemickou inkompabilitu léčiv s fosfáty vykazuje Infusio Ringeri (R1/1), ciprofloxacin, amiodaron a dobutamin.

Naopak některými opatřeními lze zlepšit kompatibilitu fosfátových solí.

1. Zachování pořadí plnění. Nejprve by se měly mísit infuze s glukózou a elektrolyty, pak přidávat roztoky aminokyselin s fosfáty a na úplný konec tuková emulze. Po celou dobu se monitoruje čírost roztoku.
2. Uchování za snížené teploty snižuje pohotovost k precipitaci.
3. Přítomnost aminokyselin, především cysteinu podporuje odolnost vůči tvorbě sraženiny.

**Obrázek 1.** Magistraliter příprava inf.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  13,6% – navážení substance



**Obrázek 2.** Magistraliter příprava inf.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  13,6% – homogenizace



4. pH 5,7 a nižší snižuje možnost vzniku precipitátu.
5. Literárně se jednoznačně doporučuje přítomnost in line filtrů při podání výživy pa-

**Obrázek 3.** Magistraliter příprava inf.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  13,6% – filtrace a rozplnění



cientovi. Zabraňuje se riziku podání precipitátu, který má závažné následky v podobě okluze katétru, intersticiální pneumonitidy a šokové plíce.

Z důvodu dobré stability, kompatibility a současné substituce draslíkem se často preferuje podávání  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  13,6%, který se v ČR musí zajišťovat magistraliter přípravou (obrázky 1, 2, 3). Tento parenterální roztok se připravuje na oddělení sterilní přípravy léčiv v čistých prostorech třídy čistoty C. Při přípravě je nutné zabezpečit sterilitu produktu, vyloučit částicovou kontaminaci a používat surovinu s nejlepší jakostí. Pracovníci v třídivém prostoru pracují v oblečení s nízkou odlučivostí částic. K rozpouštění dihydrogenfosforečnanu dochází za tepla. Po rozpouštění a homogenizaci se roztok filtruje, nejprve pomocí předfiltru a poté filtrem s póry o velikosti 0,22  $\mu\text{m}$ . Vhodné je použití membránových přepážek, jako předfiltry se nejčastěji používají skelnovláčkové přepážky, jako filtry pak přepážky z nitroceluló-

zy. Po této operaci následuje rozplnění roztoku do 100 ml DIN lahví buď ručně, nebo dávkovacím zařízením. Lahve jsou pak sterilizovány v parním sterilizátoru při teplotě 121 °C/20min, dle zásady sterilizace v konečném obalu. Finální operací je označení infuzní lahve samolepicím štítkem s předepsanými údaji. Součástí výrobního procesu je mezioperační a výstupní kontrola. Celá příprava probíhá dle validovaného SOP (7).

Závěrem lze konstatovat, že hypofosfatémie provází řadu patologických stavů. Substituce fosfáty je neodmyslitelnou součástí péče a poradenství farmaceuta a zahrnuje i magistraliter přípravu perorálních a parenterálních lékových forem obsahujících fosfáty ve vhodné lékové formě a dávce.

### Literatura

1. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada, 2008: 132–135.
2. Jabor A, Franková J. Novinky v patofyziologii fosfátů. Fons. 2007; 3: 38–40. <http://www.stapro.cz/bullfons/32007/klin2.pdf>.
3. Klener P, et al. Vnitřní prostředí. Praha: Karolinum, Galén, 1999: 660–661 s.
4. Jabor A, a kol. Vnitřní prostředí. Praha: Grada, 2008: 100–104.
5. Suchopár J, a kol. Remedia kompendium. Praha: Panax, 2009: 661–662.
6. Lawrence A, Trissel F. Handbook on injectable drugs. ASHP, 2007: 1384–1390, 1501–1504.
7. Komárek P, Rabišková M, et al. Technologie léků. Praha: Galén, 2006: 249–273.

### PharmDr. Michal Janů

Nemocniční lékárna VFN  
Karlovo náměstí 40, 128 08 Praha 2  
[janu.michal@vfn.cz](mailto:janu.michal@vfn.cz)