

Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Generale

C. Aspetti farmaceutici della Nutrizione Enterale

La pratica di frullare alimenti naturali, freschi o conservati industrialmente (omogeneizzati e liofilizzati), al fine di ottenere miscele complete per Nutrizione Enterale (NE), va evitata (1-2) per i rischi di:

- Contaminazione batterica durante la preparazione
- Alterazione enzimatica dei componenti per lisi delle cellule degli alimenti freschi
- Ossidazioni causate dall'aria inglobata nei processi di miscelazione (frullati, omogeneizzati)
- Ostruzione dal sondino per scarsa fluidità ed omogeneità della miscela finale.

Vanno dunque preferite le miscele preparate industrialmente allo scopo specifico di essere utilizzate in NE. Queste ultime devono corrispondere alle condizioni dettate dal "Regolamento di attuazione della direttiva 1999/21/CE sugli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali" (Gazzetta Ufficiale n. 85 dell'11 aprile 2002, DPR 20 marzo 2002, n. 57). Il Regolamento stabilisce i requisiti in materia di *composizione ed etichettatura* degli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali, secondo quanto già richiamato dall'allegato I del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 111 ("Attuazione della direttiva 89/398/CEE concernente i prodotti alimentari destinati ad un'alimentazione particolare").

Il regolamento si riferisce a prodotti da impiegare, sotto controllo medico, nell'alimentazione parziale o completa di pazienti portatori di disturbi alimentari nell'assunzione, digestione, metabolismo, escrezione o per altri particolari motivi clinici e richiama tre tipi di composizioni alimentari:

- Completi (con specifico range minimo e max nella composizione in vitamine e sali minerali)
- Completi, ma con alterazioni della composizione rispetto ai fabbisogni alimentari "normali", per l'impiego in particolari patologie
- Parziali (non possono essere impiegati da soli per un'alimentazione equilibrata).

Composizione delle miscele

All'atto della stesura delle presenti linee guida, sono presenti in commercio nel mercato italiano (3) quasi cento formulazioni che possono essere ricondotte al DPR n.57/2002. Queste formulazioni per NE si presentano in forma liquida o in polvere, con i componenti trattati secondo le pratiche industriali in uso per gli alimenti destinati ad una conservazione per lunghi perio-

di di tempo (pastorizzazione, trattamento UHT, evaporazione a bassa pressione, liofilizzazione, ecc.). Il contenuto calorico delle diete è funzione della composizione e del volume finale di somministrazione e mediamente è di 1 Kcal/mL, con ampie oscillazioni per le miscele speciali.

La valutazione merceologica permette di identificare le seguenti fonti di apporto calorico/nutrizionale (3-5):

Glucidi: l'apporto calorico è mediamente contenuto fra il 45 e il 60%. Diete speciali possono contenerne solo piccole quantità o fornirli come monocomponenti. Tali apporti sono forniti come amidi (es.: da mais, orzo), maltodestrine (idrolisi di amidi), disaccaridi (lattosio, saccarosio) o monosaccaridi (fruttosio)

Protidi: l'apporto calorico è mediamente compreso fra il 16 e il 20% delle calorie totali. Diete speciali prevedono apporti inferiori (5-6%). Gli apporti sono forniti come lattealbumina o caseina (proteine intere o parzialmente idrolizzate) e aminoacidi liberi

Lipidi: l'apporto calorico è compreso fra il 30 e il 40 %, con alcune diete che presentano valori estremi (9% e 55%). Sono presenti come olii vegetali (semi di mais, girasole, soia, cocco, colza, oliva) ed MCT, spesso emulsionati con lecitina di soia, e la cui composizione determina la lunghezza della catena degli acidi grassi presenti nei trigliceridi e il loro grado di insaturazione (6)

Vitamine: devono rispettare la composizione indicata dal regolamento citato in premessa (vedi Tab. I). Per formule indicate per speciali patologie possono essere previsti apporti diversi

Sali minerali ed oligoelementi: devono rispettare la composizione indicata dal regolamento citato in premessa (vedi Tab. II). Per formule indicate per speciali patologie possono essere previsti apporti diversi

Fibre: quando presenti, le molecole indigeribili di queste diete sono costituite da polimeri insolubili (lignine, cellulose, emicellulose), o solubili (pectine, gomme, mucillagini), queste ultime riconducibili chimicamente a glucomannani ed inulina; nelle miscele sono aggiunte a partenza dal tegumento di cereali (grano, avena, orzo), da legumi (soja), da tuberi ed altre componenti vegetali (carciofo, topinambur). Nei prodotti contenenti fibre la densità della miscela è direttamente proporzionale alla loro concentrazione

Acqua: alcune diete si presentano come polveri da ripristinare con acqua: altre sono miscele in soluzione acquosa con acqua libera variabile tra l'85% (normocalori-

Aspetti farmaceutici della Nutrizione Artificiale

TABELLA I

Vitamine	Per 100 kJ		Per 100 Kcal	
	Minimo	Massimo	Minimo	Massimo
Vitamina A (mcg ER)	8.4	43	35	180
Vitamina D (mcg)	0.12	0.65/0.75 ⁽¹⁾	0.5	2.5/3 ⁽¹⁾
Vitamina K (mcg)	0.85	5	3.5	20
Vitamina C (mg)	0.54	5.25	2.25	22
Tiamina (mg)	0.015	0.12	0.06	0.5
Riboflavina (mg)	0.02	0.12	0.08	0.5
Vitamina B6 (mg)	0.02	0.12	0.08	0.5
Niacina (mg EN)	0.22	0.75	0.9	3
Acido Folico (mcg)	2.5	12.5	10	50
Vitamina B12 (mcg)	0.017	0.17	0.07	0.7
Acido pantotenico (mg)	0.035	0.35	0.15	1.5
Biotina (mcg)	0.18	1.8	0.75	7.5
Vitamina E (mg alfa-ET)	0.5/g ⁽²⁾	0.75	0.5/g ⁽³⁾	3

⁽¹⁾ Per i prodotti destinati ai bambini di età compresa tra 1 e 10 anni

⁽²⁾ Di acidi grassi polinsaturi espressi in acido linoleico e comunque non meno di 0.1 mg per 100 kJ disponibili

⁽³⁾ Di acidi grassi polinsaturi espressi in acido linoleico e comunque non meno di 0.5 mg per 100 kJ disponibili

TABELLA II

Sali minerali ed oligoelementi	Per 100 kJ		Per 100 Kcal	
	Minimo	Massimo	Minimo	Massimo
Sodio (mg)	7.2	42	30	175
Cloruro (mg)	7.2	42	30	175
Potassio (mg)	19	70	80	295
Calcio (mg)	8.4/12 ⁽¹⁾	42/60 ⁽¹⁾	35/50 ⁽¹⁾	175/250 ⁽¹⁾
Fosforo (mg) ⁽¹⁾	7.2	19	30	80
Magnesio (mg)	1.8	6	7.5	25
Ferro (mg)	0.12	0.5	0.5	2.0
Zinco (mg)	0.12	0.36	0.5	1.5
Rame (mcg)	15	125	60	500
Iodio (mcg)	1.55	8.4	6.5	35
Selenio (mcg)	0.6	2.5	2.5	10
Manganese (mg)	0.012	0.12	0.05	0.5
Cromo (mcg)	0.3	3.6	1.25	15
Molibdeno (mcg)	0.72	4.3	3.5	18
Fluoruro (mg)	--	0.05	--	0.2

⁽¹⁾ Per i prodotti destinati ai bambini di età compresa tra 1 e 10 anni

che) e il 60% (iper caloriche). Il contenuto di acqua condiziona l'osmolarità e la densità della miscela. È necessario che l'acqua utilizzata per il ripristino di polveri o liofilizzati e per l'eventuale diluizione di miscele sia sterile, e che le manipolazioni siano eseguite con tecnica asettica

Altri Componenti: quando le diete sono previste anche per una somministrazione orale, spesso contengono degli aromatizzanti, dolcificanti e zuccheri semplici per aumentarne la palatabilità. Alcune miscele sono arricchite di prodotti, che, pur presenti in piccola quantità negli

alimenti, ad alto dosaggio possono esplicare azioni terapeutiche (es.: arginina, glutamina, nucleotidi).

Stabilità

La composizione di ciascuna dieta, ancorché funzionale agli scopi nutrizionali, può influire sulle caratteristiche chimico-fisiche della miscela (3-6). Gli acidi grassi polinsaturi sono esposti a fenomeni di autossidazione che possono compromettere sia il valore nutritivo della miscela che le sue caratteristiche organolettiche

(es.: irrancidimento). A questo proposito un ruolo importante è rappresentato dagli antiossidanti naturali (Vit. E, Vit. C e lecitina di soia), presenti in quantità variabili nei diversi prodotti. I periodi di validità indicati dai produttori per le singole miscele variano soprattutto in funzione di tali caratteristiche, per le modalità di confezionamento e per la presenza di acqua libera, ma in genere non superano i due-tre anni. Ai fini della stabilità è importante anche la temperatura di conservazione, che non deve superare i 25°C. In corso di somministrazione, un eventuale inquinamento può essere causa non solo di eventi settici per il paziente, ma anche di alterazioni di tipo chimico-fisico nella miscela.

Osmolarità

L'osmolarità nelle diete enterali dovrebbe essere prossima alle 300 mOsm/L (4). A parità di contenuto calorico e di acqua, le diete che contengono più glucidi semplici (es.: saccarosio aggiunto per aumentare la palatabilità della dieta) o AA liberi, si presentano con una più elevata osmolarità.

Confezionamento

Le diete prodotte dall'industria possono essere sotto forma di polveri sterili da diluire in acqua o già ricostituite in flaconi di vetro o polipropilene, lattine in alluminio, tetrapack (3). I prodotti già pronti non richiedono manipolazioni preliminari, ad eccezione del collegamento con la via di somministrazione o il trasferimento in sacca nutrizionale (quando ciò è realmente utile e ampiamente giustificato, diversamente è indispensabile una valutazione costo/beneficio, dal momento che molti contenitori si adattano perfettamente all'alloggiamento della pompa d'infusione). Poiché il rischio di inquinamento di una miscela è direttamente proporzionale alla tecnica di preparazione (7), è opportuno evitare il trasferimento in contenitori diversi o di diluire con acqua le miscele pronte; ove necessaria una manipolazione (es.: polveri da ripristinare, confezioni non adatte alla somministrazione diretta) occorre operare con tecniche asetiche (2).

Gestione delle terapie farmacologiche associate a NE

Come avviene per gli alimenti, anche i farmaci vanno somministrati preferenzialmente attraverso l'apparato gastroenterico. Si può essere tentati di fornire i farmaci disperdendoli direttamente nella miscela per NE, ma tale pratica va assolutamente evitata, anche quando sono impiegate forme farmaceutiche liquide (soluzioni, sciroppi, sospensioni, emulsioni). Le variazioni di pH e

forza ionica del veicolo possono causare precipitazioni sia dei componenti della dieta che dei singoli farmaci (8-11), e la condizione più benevola che ne risulta è l'ostruzione della sonda o la formazione di bezoari a livello gastrico. Anche i parametri di biodisponibilità di alcuni farmaci possono alterarsi (12-14).

Nei casi in cui non è possibile una diversa soluzione, l'unica possibilità di somministrazione dei farmaci è comunque quella attraverso il sondino nutrizionale, sia esso un SNG, PEG o PEJ. In questi casi la terapia è praticata prima o dopo l'infusione della miscela nutrizionale, ovvero, quando bisogna rispettare precisi orari di somministrazione, sospendendo il flusso del prodotto nutrizionale, procedendo con lo staccare la linea d'infusione, lavare con acqua il sondino, somministrare il farmaco, rilavare il sondino e riprendere l'alimentazione enterale. Il livello in cui sbocca il sondino ha ovviamente la sua importanza, tenuto conto della tollerabilità della mucosa e delle condizioni di assorbimento. A pazienti che assumono forme farmaceutiche solide si può garantire un'adeguata compliance nel caso di forme orali a pronto rilascio (compresse disperdibili o capsule a dispersione gastrica) ed è sufficiente eseguire le seguenti semplici operazioni (10, 11):

- Frantumare le compresse o svuotare le capsule, miscelando la polvere con 10-15 mL di acqua (5-10 mL per i bambini) in un bicchierino, risciacquando anche i residui rimasti sugli strumenti usati, ed aspirando il tutto in una siringa da 30/50 mL senza ago
- Lavare il sondino con circa 30 mL di acqua prima della somministrazione del farmaco
- Somministrare la sospensione con la siringa
- Lavare di nuovo il sondino con poca acqua.

In altri Paesi è disponibile una speciale siringa che permette di eseguire tutte le operazioni con un solo dispositivo (11).

Se indispensabile, ripetere l'operazione con eventuali altri medicinali; ricordando che, in generale, è consigliabile non associare contemporaneamente più farmaci per il rischio di interazioni chimiche e farmacologiche.

Per farmaci veicolati da forme farmaceutiche diverse da quelle solide, le condizioni di somministrazione vanno attentamente valutate, verificando le indicazioni della scheda tecnica (foglietto indicativo) o consultando le apposite tabelle della letteratura (8). Purtroppo queste ultime non sempre si riferiscono a prodotti commercializzati in Italia e devono essere lette con la consulenza di un farmacista esperto, che dovrà garantire sia la corretta interpretazione delle informazioni per la componente farmaceutica, sia la trasformazione in una diversa forma farmaceutica adatta alla somministrazione per sondino.

Pur con i limiti di un'indicazione generica, per evi-

tare di commettere gravi errori terapeutici è utile richiamare delle regole importanti quando si opera con particolari forme farmaceutiche:

- Le **forme farmaceutiche liquide** vanno solitamente diluite prima della somministrazione, per ridurre l'osmolarità di alcuni veicoli, come, ad esempio, il sorbitolo (11)

- Il contenuto delle **fiale** per uso ev od im va impiegato attraverso sondino NG, PEG o PEJ solo a seguito di adozione di protocolli d'uso e con procedure ben documentate, nel rispetto delle condizioni previste dall'art. 3 della Legge 94/98 (assunzione di responsabilità da parte del medico, consenso informato del paziente); anche in questo caso può essere necessario provvedere ad una diluizione se l'osmolarità del preparato è elevata

- Le **compresse a lento rilascio** non possono essere frantumate, per il rischio di concentrazioni troppo elevate (picco alla somministrazione) e livelli subterapeutici negli intervalli fra le dosi; in alcuni casi è possibile usare forme alternative (es.: capsule con *granuli a lento rilascio* da sospendere in un liquido, compatibilmente con il calibro del sondino; forme transdermiche a lento rilascio, od, infine, forme pronte, ma da impiegare ad intervalli di dosaggio più brevi)

- Le **compresse gastroresistenti** non possono essere frantumate per i potenziali problemi causati dall'acidità

gastrica o di irritazione dal farmaco; anche in questo caso si può ricorrere a forme alternative, come le capsule con *granuli gastroresistenti*, che possono essere aperte ed il cui contenuto va sospeso in un succo acido per la somministrazione (es.: succo di mela); in altri casi è possibile sciogliere il farmaco in liquidi alcalini tamponanti (es.: bicarbonato). Questo metodo ha però il limite del calibro della sonda

- Le **capsule di gelatina molle** possono contenere liquidi non miscibili con l'acqua; in assenza di alternative terapeutiche, il contenuto della capsula può essere aspirato con un ago sottile in una siringa e diluito con solventi miscibili (es.: olio alimentare). Una volta diluita, la soluzione oleosa del farmaco potrà essere iniettata come tale o previa emulsificazione, tenendo conto dell'eventuale fotosensibilità e del rischio di adsorbimento del farmaco dalle pareti del sondino

- I principi attivi contenuti in **confetti o compresse ricoperte**, una volta esposti all'aria in seguito alla triturazione della forma farmaceutica, possono alterarsi o formare composti non facilmente disperdibili in acqua.

Nel caso in cui si usino farmaci a stretto range terapeutico è opportuno assicurarsi che la biodisponibilità del preparato sia quella attesa, attraverso un'attenta valutazione farmaceutica e cinetica, ed un controllo dei livelli ematici allo steady-state.

BIBLIOGRAFIA

- Rombeau JL, Caldwell MD. Enteral and tube feeding. In: Clinical Nutrition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992, vol.I.
- Gaggiotti G. Manuale di Nutrizione Enterale. Torino: Ed. Minerva Medica 1990.
- Schede tecniche dei preparati commerciali.
- Inzalaco M, Barzan D, Burion N, Callegari R. Analisi comparativa dei prodotti per Nutrizione Enterale (NE) presenti sul mercato italiano. Giornale Italiano di Farmacia Clinica 1992; 6: 111-27.
- Società Italiana di Nutrizione Umana. L.A.R.N: Livelli di Assunzione Giornalieri Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana, Revisione. 1996. Istituto Nazionale della Nutrizione. Consultabili anche in internet al sito: www.sinu.it/larn.asp
- Giuliano R, Stein ML. Quaderni di chimica degli alimenti. Grassi alimentari, cereali e derivati Roma: Ed. Bulzoni 1994.
- Wagner DR, Elmore MF, Knole DM. Evaluation of "closed" vs. "open" system for the delivery of peptide-based enteral diets. JPEN 1994; 18: 453-7.
- Izco N, Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención Farmacia Hospitalaria 2001; 25: 13-24.
- Martine J. L'administration des médicaments par les sondes d'alimentation entérale: problème ou défi? Pharmacuet 2000; 33: 159-63.
- Thomson F. C, Naysmith M. R, Lindsay A Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition Hospital Pharmacist 2000; 7: 155-64.
- Siti consultabili in internet: www.ascp.com/public/pubs/tcp/1999/jan/tubes.shtml
- Udeani GO, Bass J, Johnston TP. Compatibility of oral morphine sulfate solution with enteral feeding products. Ann Pharmacother 1994; 28: 451-5.
- O' Hagan M, Wallace SJ. Enteral Formule feeds interfere with phenytoin absorption. Brain Dev 1994; 16: 165-7.
- Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with Ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2101-5.