

ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА СА ПРЕПАРАТИМА ЗА ПАРЕНТЕРАЛНУ ИСХРАНУ

Ивана Милићевић

Општа болница Ужице

INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND PREPARATIONS FOR PARENTERAL NUTRITION

Ivana Milićević

General Hospital Užice

Примљен/Received: 18.2.2011.

Прихваћен/Accepted: 4.3.2011.

СКРАЋЕНИЦЕ

PN – парентерална исхрана

TPN – тотална парентерална исхрана

FDA – Управа за храну и лекове САД-а
(Food and Drug Administration)

САЖЕТАК

Комплексна природа препарата за парентералну исхрану повећава ризик од озбиљних интеракција лек - хранљиве материје. Циљ овог рада је да сачини преглед најважнијих интеракција лекова са препаратима за парентералну исхрану. Основно познавање апсорпције, дистрибуције, метаболизма и елиминације лека је императив за решавање ових интеракција. Познато је већ неко време да медикаменти који се користе код пацијената који примају парентералну исхрану често ометају успех ове нутриционе интервенције. У овом раду је разматрана подела ових интеракција, кроз практичне примере и препоруке. Такође, разматрани су алтернативни путеви примене као опција за избегавање ових интеракција. Познавање потенцијалних интеракција лекова и препарата за парентералну исхрану може бити од помоћи у превенцији и раном третману могућих метаболичких компликација.

Кључне речи: парентерална исхрана, лекови, интеракције, инкомпатибилност

ABSTRACT

The complex nature of preparations for parenteral nutrition increases the risk for serious drug-nutrient interactions. The aim of this article was to make review of the most important interactions between drugs and preparations for parenteral nutrition. Fundamental knowledge of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination is imperative for resolving these interactions. It has been known for some time that medications used in patients receiving parenteral nutrition often interfere with the success of this nutritional intervention. A classification system these interactions will be discussed, through practical examples and recommendations. Alternative routes of administration will be discussed as options of avoiding these interactions. Recognizing the potential for these interactions can assist in the prevention and early treatment of possible metabolic complications.

Key Words: parenteral nutrition, drugs, interactions, incompatibility

УВОД

Парентерална исхрана се најбоље и најједноставније дефинише као интравенска примена хранљивих материја (нутрицијената). Користи се углавном у болничким условима када орални унос није адекватан или могућ, односно у свим стањима малнутриције која настаје за време продуженог периода неадекватног оралног уноса хране.

Препарати који се користе за парентералну исхрану представљају комплексне формулације које садрже више од 40 различитих хемијских једињења (нутрицијената), направљених тако да истовремено дају, одређену стабилност и компатибилност¹. Постоје два типа препарата: "2 у 1" и "3 у 1" формулације. Препарати 2 у 1 садрже комбинацију два макронутријента, глукозу и аминокиселине, заједно са електролитима, витаминима и олигоелементима у истој инфузиој боци. Интравенске емулзије масти представљају одвојене растворе, које се и дају одвојено. Када се у препарате 2 у 1 додају емулзије масти, настају формулације 3 у 1, познатије као препарати за тоталну парентералну исхрану. Сви побројани препарати су хипертони у односу на телесне течности и њихова примена преко периферних вена је углавном удружена са бројним компликацијама као што су венска тромбоза, супуративни тромбофлебитис и екстравазација. Због високог осмоларитета (преко 1000 mOsm^l), парентерална исхрана се углавном примењује преко вена великог пречника, односно преко централне вене¹. Интравенске емулзије масти се могу давати преко периферних вена јер је њихов осмоларитет нижи, до 300 mOsm^l.

С обзиром да се парентерална исхрана користи у стањима потхрањености код пацијената који већ узимају бројне друге лекове за контролу и лечење основне болести, њихова истовремена примена је удружена са бројним компликацијама, што због компликација присутног стања, што због њихових међусобних интеракција.

ИНКОМПАТИБИЛНОСТ ПАРЕНТЕРАЛНЕ ИСХРАНЕ И ЛЕКОВА

Интеракције лекова и хранљивих материја, примењених парентерално, могу се грубо поделити у три категорије, на основу њиховог механизма:

1. *In vitro* интеракције (реакције инкомпатибилности);

2. Интеракције које утичу на системску или физиолошку расподелу;
3. Интеракције које утичу на елиминацију или клиренс.

Поред наведених интеракција постоји још једна додатна категорија, а то су интеракције које утичу на апсорпцију, а које су значајне код ентералне исхране².

In vitro интеракције односно реакције инкомпатибилности дешавају се ван организма у систему за примену (нпр. инфузионој кеси) или за време процеса припремања. Настају као последица промене физичко-хемијског интегритета лека или хранљиве материје, услед њихове међусобне интеракције, што доводи до промене стабилности и компатибилности продуката. Инкомпатибилност настаје или као концентрационо-зависна преципитација или као ацидо-базна реакција које резултују физичком променом продуката када се заједно комбинују^{1,2}.

Због високог нивоа варијабилности формула и специфичних прилагођавања сваком пацијенту, није могуће тестирати компатибилност лекова са сваком парентералном нутриционом формулом која се користи у клиничкој пракси. Комплексна природа парентералне исхране доприноси високој вероватноћи инкомпатибилности, када се користи као пут за примену лека или се користи коинфузија преко истог инфузионог катетера. Ова инкомпатибилност може резултовати преципитацијом у венском катетеру, проузрокујући поремећај функције катетера или плућну емболију. Због свега наведеног **требао би избегавати мешање лекова са парентералним нутриционим формулама**. Међутим, постоје стања у којима не постоје друге алтернативе. Године 1994. FDA (*Food and Drug Administration*) је издала упозорење као одговор на два забележена случаја смрти и најмање два случаја респираторног дистрес синдрома удружених са применом PN мешавина које су садржале нерастворљиве и нестабилне продукте (калцијум фосфатне кристале). Према FDA, само хистамински H₂ рецептор антагонисти (ранитидин, фамотидин) и инсулин могу се мешати са 3 у 1 формулацијама. Ови лекови се могу такође мешати и са 2 у 1 формулацијама, као и хепарин, аминофилин, хидроморфон, хлороводонична киселина (мах. концентрација: 100mEq^l) и гвожђе декстран^{3,4}.

Када се дискутује о инкомпатибилности лекова и парентералне исхране, постоји разлика између различитих типова формулација. Формулације 2 у 1 не укључују интравенске емулзије масти у истој инфузионој боци са аминокиселинама, глукозом, електролитима, витаминима и олигоелементима. Формулације 3 у 1 укључују интравенске емулзије масти, тако да имају млечно белу боју. Присуство интравенских емулзија масти у истој инфузионој боци и њихове хемијске карактеристике објашњавају зашто су неки лекови компатибилни са 2 у 1 а нису са 3 у 1 формулацијама.

Trissel и сарадници су радили студије Y-систем ињекционе компатибилности са 2 у 1 и 3 у 1 формулацијама^{5,6}. Y-систем ињекциона техника подразумева примену лека као појединачне дозе у постојећи интравенски катетер кроз који се већ примењује континуирана инфузија или интравенска болус ињекција. Резултати ове студије представљају основу података о компатибилности и приказани су у табелама 1, 2, 3 и 4. Ако лек није на листи било које од ових табела, значи да није рађена студија компатибилности и не би требало примењивати лек овом техником. Ако лек није компатибилан са парентералном исхраном или ако не постоје подаци о компатибилности, могу се размотрити неке опције за примену као што су примена лека кроз посебан лумен више-луменског централног венског катетера или примена лека тек када је парентерална исхрана обустављена. Недавне студије више-луменског венског катетера показале су који се лекови могу а који не, применити овом техником због проблема компатибилности (табеле 5 и 6)⁷⁻¹⁵. Овај пут примене је веома значајан у клиничкој пракси и за компатибилне лекове, када је централна линија једини расположив венски пут.

Од 123 испитивана лека 21 је инкомпатибилно са 2 у 1 растворима, међу којима су и неки често коришћени лекови (ацикловир, На-бикарбонат, ципрофлоксацин), док је од 108 испитиваних лекова, 27 инкомпатибилно са 3 у 1 растворима⁸. Инкомпатибилност лекова са 2 у 1 формулацијама у зависности од типа реакције може довести од стварања крупних честица или жутог преципитата (амфотерицин Б) до замућења и промене боје мешавине⁴. Инкомпатибилност са 3 у 1 формулацијама настаје као резултат поремећаја интегритета емулзије и долази до одвајања уљане од водене фазе⁴. Наравно, треба напоменути да је компатибилност веома зависна од садржаја парентералне исхране, лека и његове концентрације, времена излагања у катетеру, температуре околине и излагању светлости.

У неким случајевима, инкомпатибилност може настати због појединачне компоненте парентералне исхране, као што је код интеракције између цефтриаксона и калцијума. Познато је да цефтриаксон има висок афинитет за везивање калцијума⁹. Фаталне реакције су се догодиле код неонатуса који су примали цефтриаксон заједно са растворима и парентералном исхраном који су садржали калцијум^{10,11}. Ово се може десити чак и ако се примењују преко одвојених инфузионих линија. Мада ове интеракције нису забележене код старије деце и одраслих, иницијална контраиндикација за примену цефтриаксона код пацијената који примају парентералну исхрану која садржи калцијум је промењена¹⁰. Следећи недавне студије, апсолутна контраиндикација за примену цефтриаксона и интравенских препарата који садрже калцијум подразумева новорођенчад (до 28 дана старости). За остале старосне групе, препорука је да се избегава истовремена примена преко Y-система или секвенцијална примена без претходног испирања линије између инфузија¹².

Табела 1. Компатибилност лекова у Y-систему: Лекови компатибилни са 2 у 1 растворима

| | | | |
|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| Амикацин сулфат | Дексаметазон На фосфат | Имипенем-циластатин На | Оксацилин На |
| Аминофилин | Дигоксин | Инсулин | Паклитаксел |
| Амоксицилин На | Дифенхидрамин HCl | Изопротеренол HCl | Пеницилин Г |
| Ампицилин | Добутамин HCl | Канамицин сулфат | Пеницилин Г калијум |
| Ампицилин/сулбактам | Допамин HCl | Леуковорин калцијум | Пентобарбитал На |
| Атракуријум | Доксициклин | Леворфанол тартарат | Фенобарбитал На |
| Азтреонам | Дроперидол | Лидокаин HCl | Пиперацилин На |
| Буметанид | Еналаприлат | Линезолид | Пиперацилин На-тазобактам |
| Бупренорфин HCl | Епинефрин HCl | Лоразепам | Калијум хлорид |

| | | | |
|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Калцијум глуконат | Еритромицин | Магнезијум сулфат | Прохлорперазин |
| Карбоплатин | лактобионат | Манитол | едисилат |
| Цефазолин Na | Фамотидин HCl | Меперидин HCl | Пропофол |
| Цефепим | Фентанил цитрат | Месна | Ранитидин HCl |
| Цефотаксим | Гвожђе-декстран | Метилдопа HCl | Сарграмостин |
| Цефтазидим | Флуконазол | Метилпреднизолон Na | Na-нитропрусид |
| Цефтриаксон Na | Фолна киселина | сукцинат | Такролимус |
| Цефтизоксим | Гентамицин сулфат | Метронидазол | Тикарцилин |
| Цефуроксим | Гранисетрон HCl | Милринон лактат | динатријум |
| Хлорамфеникол Na | Халоперидол лактат | Морфин сулфат | Тикарцилин |
| сукцинат | Хепарин сулфат | Мултивитамини | динатријум- |
| Хлорпромазин HCl | Хидрокортизон Na | Нафцилин Na | клавуланат |
| Циметидин HCl | фосфат | Нетилмицин сулфат | Тобрамицин сулфат |
| Клиндамицин фосфат | Хидрокортизон Na | Нитроглицерин | Триметоприм- |
| Клоназепам | сукцинат | Норепинефрин | сулфаметоксазол |
| Цикло фосфамид | Хидроморфон HCl | битартарат | Урокиназа |
| | Хидроксизин HCl | Октреотид ацетат | Ванкомицин HCl |
| | Идарубицин HCl | Офлоксацин | Векуронијум бромид |
| | Ифосфамид HCl | Ондасетрон HCl | Зидовудин |
| | ИЛ – 2 | | |

Табела 2. Компатибилност лекова и Y-систему: Лекови компатибилни са 3 у 1 раствору

| | | | |
|---------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|
| Амикацин сулфат | Цисплатин | Изопротеренол HCl | Оксацилин Na |
| Аминофилин | Клиндамицин фосфат | Канамицин сулфат | Паклитаксел |
| Амоксицилин Na | Цикло фосфамид | Леуковорин калцијум | Пеницилин Г калијум |
| Ампицилин | Цитарабин | Леворфанол тартарат | Пиперацилин Na |
| Ампицилин/сулбактам | Дексаметазон Na фосфат | Лидокаин HCl | Пиперацилин Na- |
| Атракуријум | Дигоксин | Магнезијум сулфат | тазобактам |
| Азтреонам | Дифенхидрамин HCl | Манитол | Калијум хлорид |
| Буметанид | Добутамин | Меперидин HCl | Прохлорперазин |
| Бупренорфин HCl | Еналаприлат | Меропенем | едисилат |
| Буторфанол тартарат | Еритромицин | Месна | Ранитидин HCl |
| Калцијум глуконат | лактобионат | Метотрексат Na | Натријум-бикарбонат |
| Карбоплатин | Фентанил цитрат | Метилпреднизолон Na | Натријум-нитропрусид |
| Цефазолин Na | Фамотидин | сукцинат | Такролимус |
| Цефепим | Флуконазол | Метронидазол | Тикарцилин динатријум |
| Цефотаксим | Фуросемид | Морфин сулфат* | Тикарцилин |
| Цефокситин | Гентамицин сулфат | Нафцилин Na | динатријум- |
| Цефтазидим | Гранисетрон HCl | Нетилмицин сулфат | клавуланат |
| Цефтриаксон Na | Хидрокортизон Na | Нитроглицерин | Тобрамицин сулфат |
| Цефтизоксим | фосфат | Норепинефрин | Триметоприм- |
| Цефуроксим | Хидрокортизон Na | битартарат | сулфаметоксазол |
| Циметидин HCl | сукцинат | Октреотид ацетат | Ванкомицин HCl |
| Хлорпромазин HCl | Хидроксизин HCl | Офлоксацин | Зидовудин |
| | Ифосфамид | | |
| | Импенем-циластатин Na | | |
| | Инсулин | | |

*Morphin sulphat је инкомпатибилан при концентрацији од 15 mgml⁻¹, а при концентрацији од 1 mgml⁻¹ је компатибилан

Табела 3. Компатибилност лекова у Y-систему: Лекови инкомпатибилни са 2 у 1 раствору

| | | | |
|---------------|----------------|-------------------|---------------------|
| Ацикловир | Доксорубицин | Метоклопрамид HCl | Прометазин HCl |
| Амфотерицин Б | Флуороурацил | Мидазолам HCl | Натријум-бикарбонат |
| Цефазолин Na | Фуросемид | Миноциклин HCl | Натријум-фосфат |
| Цисплатин | Ганцикловир Na | Митоксантрон HCl | |
| Циклоспорин | Имуноглобулин | Фенитоин Na | |
| Цитарабин | Метотрексат Na | Калијум-фосфат | |

Табела 4. Компатибилност лекова у Y-систему: Лекови инкомпатибилни са 3 у 1 растворима

| | | | |
|---------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Ацикловир | Флуороурацил | Леворфанол тартарат | Ондасетрон HCl |
| Амфотерицин Б | Ганцикловир Na | Лоразепам | Пентобарбитал Na |
| Циклоспорин | Халоперидол | Метилдопа HCl | Фенобарбитал Na |
| Допамин HCl | Хепарин | Мидазолам HCl | Фенитоин Na |
| Доксорубицин | Хлороводонична | Миноциклин HCl | Калијум-фосфат |
| Доксициклин | киселина | Морфин сулфат* | Натријум-фосфат |
| Дроперидол | Хидроморфон HCl | Налбуфин HCl | |
| | Гвожђе-декстран | | |

* Морфин сулфат је инкомпатибилан при концентрацији од 15 mgml⁻¹, а при концентрацији од 1 mgml⁻¹ је компатибилан

Табела 5. Лекови компатибилни са парентералном исхраном када се примењују истовремено преко више-луменског венског катетера

| | |
|-----------------|--|
| Антибиотици | Ампицилин-пеницилин: инфузија не дуже од 20 минута. Цефтазидим: инфузија не дуже од 30 минута. Ципрофлоксацин: инфузија не дуже од 30 минута. Имипенем-циластатин: брза инфузија од 10-15 минута; прекинути TPN и испрати катетер пре и после примене антибиотика. Аминогликозиди: стабилни су 6 сати. Ванкомицин: прекинути инфузију липида пре и после примене. Линезолид: може се мешати са хинолонима и не треба га чувати у фрижидеру. Сви раствори са минералима и витаминским суплементима смањују компатибилност антибиотика. |
| Ранитидин | Нема ефекат на стабилност у дозама од 100-150 mgdl ⁻¹ ; повећана разградња у присуству витамина C |
| Морфин сулфат | Компатибилан у дози од 1 mgml ⁻¹ ; инкомпатибилан у дози од 15 mgml ⁻¹ ; прекинути инфузију липида пре и после примене. |
| Пропофол | Лек је припремљен у липидној емулзији; пратити дневни липидни статус. |
| Кортикостероиди | Хидрокортизон, дексаметазон, бетаметазон: сви су компатибилни. |
| Инсулин | Компатибилан је у дози од 100 IU ⁻¹ ; директна примена у нутрициону кесу је такође могућа али 20-30% инсулина се адсорбује на пластични зид кесе за 30-60 минута (адсорпција се може смањити додатком 5-10 ml колоидног-албумина, желатина). |

TPN: тотална парентерална исхрана

Табела 6. Листа лекова инкомпатибилна са парентералном исхраном када се примењују истовремено чак и преко вишелуменског венског катетера

| | | | |
|---------------|--------------|--|------------------|
| Ацикловир | Дроперидол | Лоразепам | Ондансетрон |
| Амфотерицин Б | Флуороурацил | Мидазолам | Пентобарбитал Na |
| Циклоспорин | Ганцикловир | Миноциклин | Фенобарбитал Na |
| Допамин | Халоперидол | Морфин сулфат (15 mgml ⁻¹) | Калијум- фосфат |
| Доксорубицин | Хепарин Na | | Натријум- фосфат |
| Доксициклин | Хидроморфон | Омепразол-лансопризол | |

ИНТЕРАКЦИЈЕ КОЈЕ УТИЧУ НА СИСТЕМСКУ ИЛИ ФИЗИОЛОШКУ РАСПОДЕЛУ

Бројне интеракције лек - хранљиве материје укључују промене у ткивној дистрибуцији, системском метаболизму или продирању у специфична ткива. Овај тип интеракција дешава се након што лек и хранљиве материје доспеју у системску циркулацију и може бити посредован хормонима или факторима коагулације². Мало података у научној литератури

тури постоји о овом типу интеракција, с обзиром да састојке парентералне исхране чине хемијске материје које се иначе налазе у организму. Примери овог типа интеракција су стероид-зависна хипергликемија или хипогликемија код истовремене примене инсулина, а које проистичу из начина дејства ових лекова. Такође су забележене интеракције које доводе до поремећаја метаболизма липида. У јединицама интензивне неге, пацијенте често морамо седирати због агитираности и најчешће се у ту сврху користимо пропофол.

Како је пропофол формулисан у 10% липидној емулзији, његова истовремена примена са парентералном исхраном може довести до хипертриглицеридемије². Због свега наведеног потребан је сталан мониторинг биохемијских параметара током примене парентералне исхране.

Од значајнијих интеракција забележени су и случајеви варфарин резистенције код пацијената који су примали континуирану инфузију емулзије сојиног уља (Intralipid). У тим случајевима варфарин до 15 mg дневно само је благо продужавао протромбинско време^{13,14}. У другим случајевима, примена пропофола, који је формулисан у 10% сојиним уљу, може антагонизовати је ефекте варфарина. Антикоагулацијски ефекат изостаје, све док се инфузија пропофола не прекине, упркос повећању дозе варфарина до 30 mg дневно¹⁵. Ове интеракције настају због присуства високих доза витамина К у сојиним уљу, који антагонизује антикоагулацијски ефекат варфарина. У одговору на ове забележене случајеве и због варијабилног садржаја витамина К у различитим мултивитаминским формулама које се користе за тоталну парентералну исхрану, FDA је издала препоруку, да све формуле треба да садрже 150 микрограма витамина К. Сматра се да је то бољи начин обезбеђења потреба за витамином К, него једном недељно примењивана суплементација код пацијената који су на тоталној парентералној исхрани.

ИНТЕРАКЦИЈЕ КОЈЕ УТИЧУ НА ЕЛИМИНАЦИЈУ

Елиминација лекова из организма, хепатичка или ренална, укључује путеве који захтевају присуство различитих ензима и транспортера и делимично је зависна од нутриционог статуса. Тешко је одвојити ефекте базалног нутриционог статуса и постојеће болести од парентералних нутриционих компоненти на ензимску функцију. Управо преко коректне парентералне исхране може се нормализовати метаболизам лекова који је претходно промењен малнутрицијом.

Забележено је да високо-протеинске дијете стимулишу ензиме јетре и убрзавају метаболизам лекова који се елиминишу преко јетре, као што је пропранолол. Такође је забележен изолован случај значајног пада теофилина у серуму (са 16,3 на 6,3 mg) код старије жене третиране теофилином интравенски за време тоталне парентералне исхра-

не, када је концентрација аминокиселина у парентералној исхрани повећана са 4,25% до 7%¹². Слични ефекти нису примећени код 7 пацијената са малнутрицијом (*Kwashiorkor*), који су такође били на парентералној исхрани¹². Они су имали само мало, клинички безначајно повећање елиминације појединачне интравенске дозе теофилина¹². Насупрот томе, протеин рестриктивне (ниско-протеинске) дијете могу смањити ренални тубуларни клиренс и ренални проток, што може довести до акумулације токсичних метаболита алопуринола и повећаног ризика од токсичности лекова као што су пеницилини, аминогликозиди и метронидазол².

Коначно, формулације парентералне исхране су хиперосмоларне течности и могу довести до повећања укупног телесног волумена и екстрацелуларне течности. Повећање волумена екстрацелуларне течности може довести до промена у дистрибуцији лекова који се предоминантно дистрибуирају у овом простору (као што су бета лактамски антибиотици и аминогликозиди) и до испољавања њихових токсичних ефеката¹⁶.

ЗАКЉУЧАК

Бројни фактори доприносе стабилности и компатибилности лекова и формулација парентералне исхране. Садржај парентералне исхране, хемијска природа лека, време контакта и услови окружења (температура, излагање светлости) доприносе безбедној примени лека са парентералном исхраном. Интеракције лека и парентералне исхране могу бити значајне. Оне могу резултовати смањењем клиничког ефекта лека или хранљивих материја, оклузијом венског катетера или компликацијама које могу довести до смртог исхода, због инфузионих преципитата. Пацијенте би требало пажљиво пратити, како би се спречили или смањили нежељени ефекти и компликације ових интервенција.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mirtallo JM. Drug–nutrient interactions in patients receiving parenteral nutrition. In: Boullata JJ, Armentis VT, eds. Handbook of drug–nutrient interactions. 2nd ed. New York: Humana Press LLC, 2010: 411–25.
2. Sacks GS. Drug–nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition; Practical Gastroenterology 2004; 19: 39–48.
3. Mirtallo JM. Parenteral formulas. In: Rombeau JL, Rolandelli RH, eds. Clinical nutrition: parenteral nutrition; 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 118–37.

4. Trissel LA. Handbook on injectable drugs; 15th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
5. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration; *American Journal of Health-System Pharmacy* 1997; 54: 1295–300.
6. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures; *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23: 67–74.
7. Uomo I, Savoia A. Drug/nutrients interaction in neoplastic patients requiring nutritional support, Practical advice with special focusing on pancreatic cancer, *Journal of the Pancreas* 2008; 9: 370-5.
8. August D, Teitelbaum D, Albina J, et al. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JEPN* 2002; 26: 61S-96SA.
9. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility; *Gastroenterology* 1990; 99: 1772–8.
10. FDA Alert, Ceftriaxone (marketed as Rocephin) information, Sept 2007, Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm134328.htm>, accessed 10. Feb. 2011.
11. FDA Alert, Information for healthcare providers: ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics), April 2009. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109103.htm>, accessed 10. Feb. 2011.
12. Belliard CR, Sibille G. Anaphylactoid shock or precipitation of calcium-ceftriaxone in a premature newborn: a case report (French). *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*; 2006, 14:196–201.
13. Stockley HI, *Stockley's Drug Interactions*, 8th ed., Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2008.
14. Lutomski DM, Palascak JE, Bower RH. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration; *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987; 11: 316–8.
15. MacLaren R, Wachsmann BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration: discussion of propofol and review of the literature; *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1331–7.
16. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors and Nurses Standards Revision Task Force, DiMaria-Ghalili RA, Bankhead R, Fisher AA, Kovacevich D, Resler R, Guenter PA. Standards of practice for nutrition support nurses; *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 458-65.