

Vliv infuzního systému na kvalitu parenterální léčby

Karel Urbánek, Martin Poruba, Pavlína Štrbová

Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Pro infuzní roztoky jsou v současnosti používány především flexibilní PVC obaly, non-PVC obaly a semirigidní plastové obaly. Velkou výhodou flexibilních obalů je skutečnost, že ke svému optimálnímu vyprázdnění nepotřebují zavzdušnění a mohou být použity v uzavřených infuzních systémech. To minimalizuje rizika kontaminace patogeny ze zevního prostředí a snižuje riziko závažných nosokomiálních infekcí. Navíc při jejich použití zůstává v obalu nejmenší dosažitelný reziduální objem, což znamená, že dávkování rozpuštěných léčiv je velmi přesné.

Klíčová slova: parenterální léčba, infuzní obaly, uzavřený systém, infekce krevního řečiště.

Effect of the infusion system on the quality of parenteral treatment

Currently used containers for intravenous infusion solutions are primarily PVC or non-PVC collapsible and semi-rigid plastic containers. Main advantage of flexible containers is the fact that they do not need venting for optimal emptying, thus can be used in closed infusion systems. This minimizes the risk of contamination by the pathogens from the environment, reducing the risk of serious nosocomial infections. Furthermore, after the use only a small residual volume remains in the container, which means that the dosage of the dissolved medicaments is very accurate.

Key words: parenteral treatment, infusion containers, closed system, blood stream infection.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 26–30

Moderní obaly pro infuzní roztoky

Pro infuzní roztoky jsou v současnosti používány především flexibilní PVC obaly, flexibilní non-PVC obaly, semirigidní plastové obaly a nejméně pak obaly skleněné. Nejčastěji používané materiály pro plastové infuzní obaly jsou polyetylen (PE), polypropylen (PP) a polyvinylchlorid (PVC). V závislosti na tvrdosti a flexibilitě použitého plastu mohou mít infuzní obaly formu vaků nebo lahví. Obaly by měly umožnit nástřik injekce kompatibilního léčiva v průběhu podání infuze. Obaly musí být nepropustné pro mikroorganismy, musí být sterilizovatelné a měly by být dostatečně průhledné, aby bylo možné vizuálně kontrolovat jejich obsah (1).

Velkou výhodou flexibilních PVC a non-PVC infuzních obalů je skutečnost, že ke svému důkladnému vyprázdnění nepotřebují zavzdušnění okolním vzduchem. To minimalizuje rizika kontaminace okolními patogeny a snižuje riziko závažných nosokomiálních infekcí (2). Stěny flexibilních PVC a non-PVC obalů při infuzi kolabují a umožňují roztoku volně vytéct ven z vaku. Za další nespornou výhodu flexibilních plastových infuzních obalů se dá považovat skutečnost, že ve srovnání se semirigidními plastovými obaly se k infuznímu roztoku může přidat větší množství požadovaného léčiva. V níže diskutované studii autoři srovnávali objem přidaného léčiva ve dvou flexibilních vacích s uzavřeným infuzním setem a jedním semirigidním obalu s otevřeným infuzním setem. Do flexibilních obalů bylo možno přidat od 19,3 % do 186,6 % a od 17,6 % do 154,6 % objemu léčiva v závislos-

ti na objemu a výrobci obalu. U semirigidních obalů se objem přidaného léčiva pohyboval v rozmezí 0,3 % až 3,0 % v závislosti na použitém objemu obalu. U flexibilních obalů se přidání léčiva nijak neprojevovalo na nežádoucím zvýšení tlaku uvnitř infuzního vaku (3).

Nevýhodou semirigidních a mnohem více pak skleněných obalů je, že ke svému důkladnému vyprázdnění potřebují nasávat okolní vzduch a i přes využití otevřeného infuzního setu, zůstává velké množství nevyužitelného roztoku v obalu. Otevřený infuzní set navíc přináší zvýšené riziko kontaminace patogeny z okolního vzduchu.

Vniknutí vzduchu a tvorba bublinek v infuzním setu je známým rizikem infuzní terapie. Riziko je násobeno, pokud je (a) podáváno více infuzí současně, a (b) když jsou podávány infuzí léky nebo tekutiny známé svojí tendencí odplyňovat, s možným následným zvýšením akumulace vzduchu v okruhu pacienta. Zvýšenému riziku možných následků vniknutí vzduchu jsou vystaveni pacienti s axiálními septálními defekty.

Veškeré infuzní obaly musí splňovat národní kritéria stanovená Evropským lékopisem v platném znění případně Českým lékopisem v platném znění. Za jedno z důležitých kritérií k posouzení vyhovujících vlastností se považuje zkouška na využitelný objem parenterálních přípravků, kde stanovený objem nesmí být menší než jmenovitý objem (1). A právě při použití semirigidních infuzních obalů zvláště při použití uzavřeného infuzního setu se využitelný objem infuzního přípravku může lišit od jmenovitého

objemu infuzního obalu, což bylo prokázáno například ve studii Gabaye a Martiuse (3).

S přihlédnutím k velikosti reziduálního objemu, nižšímu riziku kontaminace okolními patogeny a také ke garanci využitelného objemu se jeví jako výhodnější použití flexibilních PVC a non-PVC vaků namísto semirigidních infuzních obalů, které sice jsou kompatibilní s uzavřeným infuzním setem, ale mohou nastat komplikace s kompletním podáním infuzního roztoku pacientovi.

Uzavřené a otevřené infuzní systémy a riziko infekce krevního řečiště

Infekce získané v důsledku zavedení centrálního nebo periferního žilního katétru jsou nejčastější příčinou nosokomiálních nákaz (NN), které s sebou přinášejí nižší účinnost antibiotik a desinficiencí. Následná léčba těchto komplikací zvyšuje náklady na následnou péči o pacienta a současně se zvyšuje také morbidita a mortalita. Americká akreditační komise The Joint Commission uvádí, že 14 % nosokomiálních nákaz je tvořeno právě infekcemi krevního řečiště. Incidence se pohybuje v rozmezí 2,1–12,2 infekcí na 1 000 katétrůdnů (4). V případě intravenózního podávání léčivých přípravků je nutné dodržovat protiepidemická opatření, která slouží k prevenci NN. Součástí těchto opatření je zejména dodržování aseptických postupů, používání jednorázových sterilních pomůcek a správná volba ošetřovací techniky a hygienická péče rukou zdravotnického personálu. Samotná příprava sterilních léčiv a infuzí je vysoce rizikový proces z hlediska rizika kontaminace infekčním agens (5).

Obrázek 1. Schématické znázornění funkce uzavřeného a otevřeného infuzního systému



Jednou z možností, jak snížit riziko vzniku NN v souvislosti s infuzní terapií, je kromě volby vhodného materiálu žilních katétrů také použití tzv. uzavřeného infuzního systému (safe set). Uzavřený infuzní systém využívá plastových flexibilních vaků, které snadno kolabují a nevyžadují externí zavzdušnění, které u otevřených infuzních systémů umožňuje odtok infuzního

roztoku z vaku (6). Uzavřený infuzní systém umožňuje kontinuální i intermitentní aplikaci infuze. Snižuje riziko kontaminace infuzní linky infekčním agens, dále snižuje riziko katérových sepsí, vzduchové embolie, okluze katétru při návratu krve do katétru, chemické kontaminace a kontaminace částicemi a zamezuje úniku infuzního roztoku mimo infuzní systém (7).

Studie provedená ve čtyřech zemích – Argentina, Brazílie, Itálie a Mexiko – kde postupně personál přecházel z otevřeného infuzního systému na systém uzavřený, porovnávala výskyt infekcí krevního řečiště u obou typů systémů. Výsledkem studie byla výrazná redukce výskytu infekcí krevního řečiště u centrálních žilních katétrů a zároveň také došlo ke snížení úmrtnosti pacientů. U otevřených infuzních linek byl výskyt infekcí 10,1 na 1 000 katérodňů, u uzavřených infuzních linek pak 3,3 infekcí na 1 000 katérodňů (2).

Graves a kolektiv se ve své studii zaměřili také na porovnání výskytu infekcí krevního řečiště u otevřených a uzavřených systémů. Studie byla provedena na jednotkách intenzivní péče v Mexiku a Sao Paulu. Stejně jako u předchozí studie bylo zjištěno, že používání uzavřených infuzních linek vede ke značné redukci incidence

infekcí krevního řečiště. V obou městech pak došlo také ke statisticky významnému snížení počtu úmrtí pacientů souvisejících s infekčními komplikacemi infuzní terapie. V neposlední řadě také došlo ke snížení ekonomických nákladů souvisejících zejména s redukcí léčby následných komplikací infuzní terapie (6).

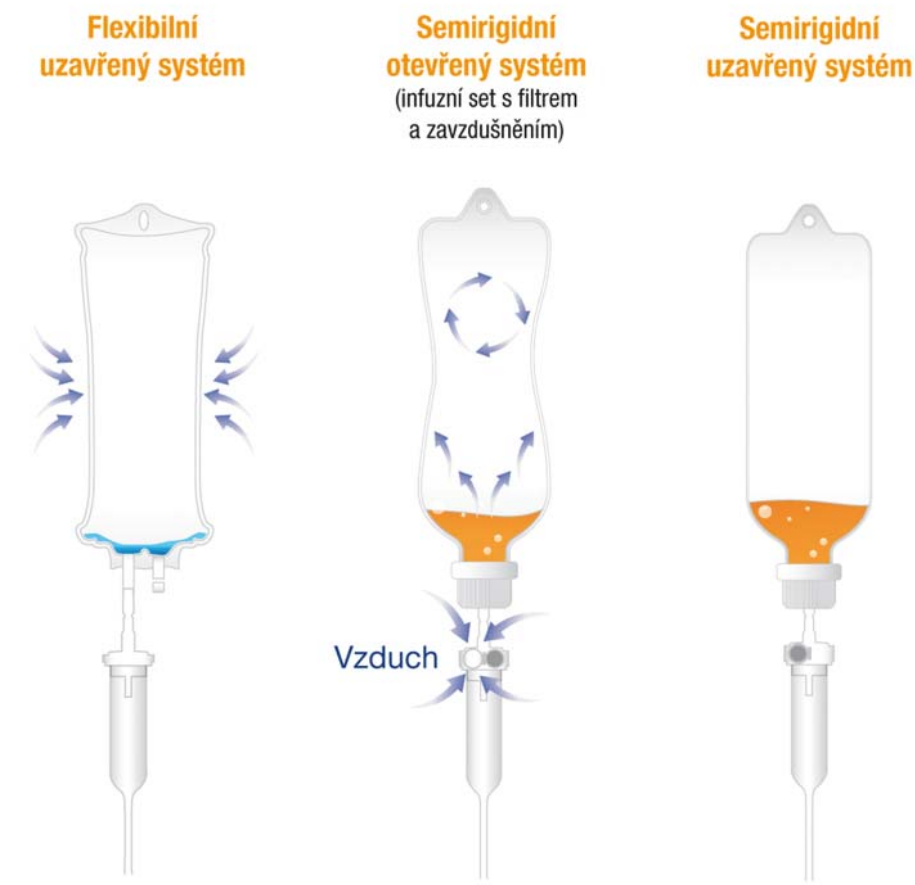
Obdobné výsledky dokazuje také studie prováděná od října 1999 do března 2002 na JIP v Buenos Aires. I zde autoři dospěli k závěru, že použití uzavřených infuzních systémů značně snižuje počet infekčních komplikací postihujících cévní systém pacienta po aplikaci infuzní terapie. Incidence bakteriemií způsobených gram-negativními (*Staphylococcus aureus*, *koaguláza-negativní stafylokoky*, *enterokoky*) a gram-pozitivními (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* a *Acinetobacter spp.*) bakteriemi se snížila o 64% (8).

Používání uzavřeného infuzního systému s sebou nese řadu výhod. Jedná se o výhody jak pro pacienty, tak pro zdravotnický personál a zdravotnická zařízení. Výhody pro pacienty tkví zejména v bezpečnosti léčby z hlediska snížení rizika mikrobiální kontaminace, vzduchové embolie a okluze katétru. Výhody pro zdravotnický personál jsou zejména snadná manipulace a prevence chemické kontaminace. Ta nevzniká díky tomu, že používané moderní plasty již neobsahují ftalátová měkčidla, která jsou kancerogenní a navíc reagují s některými léčivými, jako například s paklitaxelem nebo etoposidem. Výhodou non-PVC vaků je pak to, že se na ně neabsorbují léčiva, jako například karmustin. Neméně důležitou výhodou je pak snížení ekonomických nákladů zdravotnických zařízení ve smyslu úspory materiálu a snížení nákladů na léčbu a řešení komplikací (7).

Reziduální objemy infuzních roztoků u různých typů obalů v uzavřených systémech

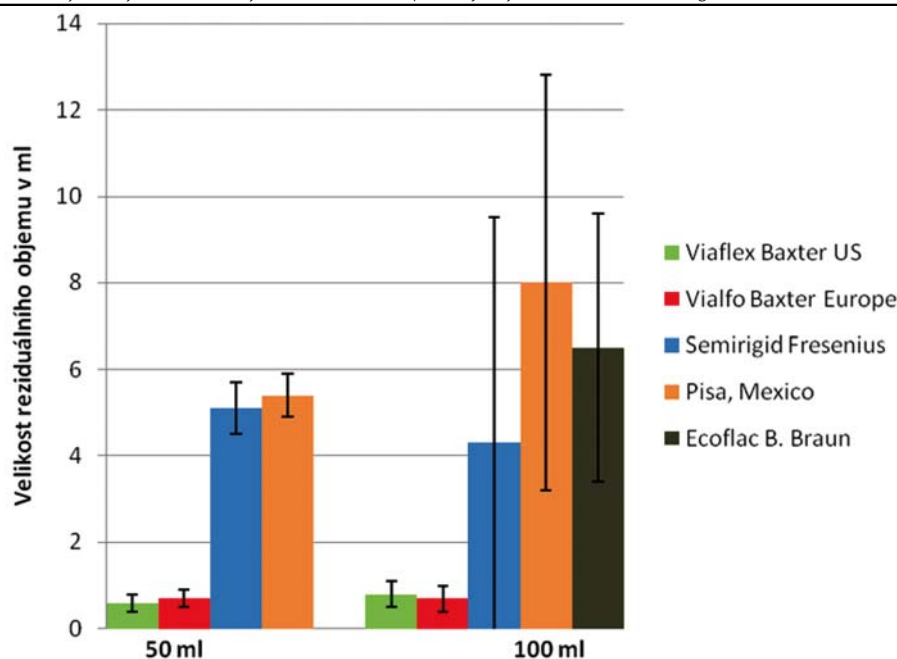
Cílem studie D. Lannoye a kolektivu, publikované pod názvem Comparison of container system residual volumes and the implications for medication error (8), bylo objasnit vliv materiálu a objemu infuzního obalu na velikost reziduálního objemu. Reziduální objem se totiž může výrazně lišit v závislosti na materiálu infuzního obalu, při použití uzavřeného infuzního setu, tak i při použití otevřeného infuzního setu (3). Nespornou výhodou uzavřeného infuzního setu je signifikantní pokles mortality pacientů na jednotkách intenzivní péče vlivem nižšího rizika kontaminace patogenními organizmy z okolního vzduchu (2).

Obrázek 2. Schématické znázornění funkce flexibilního a semirigidního plastového infuzního obalu s reziduálními objemy infuzních roztoků. Semirigidní obal má větší reziduální objem, který se při použití uzavřeného systému ještě dále zvětšuje



Tabulka 1. Výsledné hodnoty reziduálních objemů v ml; v závorkách jsou uvedeny hodnoty SD (2)

Objem infuze	50 ml	100 ml	250 ml	500 ml	1 000 ml
Viaflex Baxter US	0,6 (0,2)	0,8 (0,3)	0,6 (0,2)	0,9 (0,3)	2,0 (0,8)
Viaflex Baxter Australia				3,5 (1,0)	2,3 (1,5)
Vialfo Baxter Europe	0,7 (0,2)	0,7 (0,3)	1,2 (0,3)	1,8 (0,9)	2,7 (1,2)
Freeflex Fresenius				4,6 (0,8)	3,0 (0,6)
Semirigid Fresenius		4,3 (5,2)	9,0 (3,1)	6,1 (1,8)	5,7 (6,1)
Pisa, Mexico	5,1 (0,6)	8,0 (4,8)	5,9 (1,0)	5,5 (0,7)	5,5 (1,0)
Ecoflac B. Braun	5,4 (0,5)	6,5 (3,1)	5,7 (0,5)	6,9 (0,3)	6,5 (0,6)

Graf 1. Výsledky studie Gabaye a von Martiuse pro objemy infuzí 50 a 100 ml v grafickém zobrazení (2)

Ve studii bylo celkem testováno 280 infuzních obalů od sedmi různých výrobců o různém objemu (50, 100, 250, 500 a 1000 ml) a tří různých materiálů. Dle materiálu byly infuzní obaly rozděleny do následujících skupin: flexibilní PVC obaly (Viaflex Baxter US, Deerfield, IL, USA; Viaflex Baxter Australia, Old Toongabbie, Australia), flexibilní non-PVC obaly (Vialfo Baxter Europe; Freeflex Fresenius, Zürich, Switzerland) a semirigidní plastové obaly (Fresenius, Bad Homburg, Germany; Ecoflac B. Braun, Melsungen, Germany; Pisa, Guadalajara, Mexico). U všech testovaných infuzních obalů byl použit uzavřený infuzní set (Perfupack Baxter, Deerfield, IL, USA). Pro měření reziduálního objemu byla použita nepřímá metoda založená na rozdílu hmotnosti infuzního obalu po vyprázdnění za běžných podmínek podání infuze (m^1) a hmotnosti infuzního obalu po otevření a důkladném vysušení filtračním papírem (m^2). Výsledný rozdíl hmotností ($m^1 - m^2$) byl přepočítán pomocí hustoty ($\rho = 1,0234$) na objem infuzního roztoku (NaCl 0,9%). Každý jmenovitý objem infuzního obalu od všech výrobců byl testován celkem 10krát.

Hodnoty byly zprůměrovány a byly vypočítány hodnoty směrodatné odchylky (SD); výsledky jsou shrnuty v tabulce 1. Pro objemy 50 a 100 ml jsou výsledné hodnoty reziduálních objemů uvedeny také v grafu 1. Signifikantně nejnižší reziduální objem oproti semirigidním obalům všech měřených objemů zůstal u infuzních PVC obalů Viaflex Baxter US ($p < 0,05$). U non-PVC obalů byl reziduální objem vaku Vialfo Baxter Europe signifikantně nižší než u odpovídajících objemů semirigidních obalů ($p < 0,05$). Procentuální zastoupení reziduálního objemu mělo zvyšující se charakter pro snižující se velikost infuzního obalu. Pro obaly o objemu 1 000 ml představoval reziduální objem 0,2–0,65 %, pro 500 ml 0,18–1,38 %, pro 250 ml 0,24–3,6 %, pro 100 ml 0,8–8 % a pro oba 50 ml semirigidní obaly představoval reziduální objem více než 10 % objemu obalu.

Závěrem studie je, že nejnižšího reziduálního objemu při použití uzavřeného infuzního setu lze dosáhnout pomocí flexibilních infuzních vaků, jejichž stěny během podání infuze kolabují. Přitom tolik nezáleží na materiálu infuzního vaku, jako spíše na flexibilitě stěn infuzního obalu. Při použití PVC i non-PVC vaků lze dosáhnout podobných výsledků.

Význam reziduálních objemů pro dávkování léčiv

Z uvedených výsledků vyplývá, že velký reziduální objem zvláště při použití uzavřeného infuzního setu v kombinaci s malým objemem semirigidního infuzního obalu může být zdrojem vážných lékových pochybení a také může způsobit jisté plýtvání finančními prostředky. Při reziduálním objemu nad 10 % nemusí být podána celá požadovaná dávka léčiva přidávaného do infuzního roztoku a pacient může být poddáván. To se týká například antibiotik, která v důsledku nízké dávky nedosáhnou minimální inhibiční koncentrace (9). Při použití otevřeného systému se u těchto obalů sníží reziduální objem, ale i tak zůstává stále vysoký (2), navíc otevřený systém přináší riziko kontaminace patogeny z okolního vzduchu (2, 10, 11). Těmto nedostatkům je možné předejít, nebo aspoň výrazně omezit použitím uzavřeného infuzního setu v kombinaci s flexibilním infuzním obalem, který ke svému vyprázdnění nepotřebuje okolní vzduch.

Příkladem antibiotika, u kterého záleží na udržení konkrétní plazmatické koncentrace, je vankomycin. Obvykle se podává u život ohrožujících infekcí za hospitalizace a je známo, že pokud jeho koncentrace klesají v průběhu léčby pod 10 mg/l, patogeny si mohou relativně snadno vytvořit vůči němu rezistenci (12). Je-li podle doporučení výrobce vankomycin ředěn v dávce 1 g do 250 ml infuze přibližně 4 mg/ml (záleží na plnicím objemu příslušného obalu, který je vždy větší, než požadovaných 250 ml). Podle výsledků uvedených v tabulce 1 může reziduum v infuzním vaku obsahovat od 2 do 36 mg účinné látky. Vyšší hodnota již představuje téměř 4 % podané dávky a zejména u pacientů, u kterých se hladiny vankomycinu pohybují kolem minimální doporučené hodnoty, může představovat příčinu vzniku bakteriální rezistence. Při podání menší dávky 0,5 g ve 100 ml, které je obvyklé u pacientů s poruchou renálních eliminačních funkcí, je při největším naměřeném reziduálním objemu dávka skutečně aplikovaná pacientovi menší o celých 8 %.

Podobné výsledky zjistíme při přepočtu dávky gentamicinu nebo teofylinu. To jsou všechny léky, u kterých můžeme provést terapeutické monitorování, a na základě změřených plazmatických koncentrací jejich dávkování upravit. Nicméně i u mnoha dalších klíčových antibiotik, například karbapenemů nebo piperacilin/tazobaktamu, se u kriticky nemocných pacientů pohybují jejich plazmatické koncentrace na spodní

hranici doporučeného rozmezí, zejména pokud má pacient normální renální funkce, či dokonce hyperfiltraci, a přitom je léčen intenzivní tekutinovou resuscitací (13). Zde nemáme možnost rutinně ověřit sérové koncentrace antibiotika, a proto je třeba se spoléhat na kvalitu infuzního systému.

Závěr

Ze současných poznatků vyplývá, že nejperspektivnějším způsobem intravenózní aplikace infuzí je použití uzavřeného infuzního systému s flexibilním non-PVC infuzním vakem. Je zde nejnížší dosažitelné riziko kontaminace roztoku infekčními agens z vnějšího prostředí a zároveň je možné nejpřesněji dávkovat naředěná léčiva. To má kromě medicínských výhod i přímé pozitivní ekonomické dopady, především ve smyslu snížení nákladů na léčbu infekčních komplikací. Malý reziduální objem roztoku navíc snižuje hmotnost použitého obalu, což usnadňuje manipulaci, snižuje náklady na jeho likvidaci a zmenšuje zátěž pro životní prostředí.

Literatura

1. Český lékopis 2009. Praha, Grada, 2009.
2. Maki DG, Rosenthal VD, Salomao R, Franzetti F, Rangel-Frausto MS. Impact of Switching from an Open to a Closed Infusion System on Rates of Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Meta-analysis of Time-Sequence Cohort Studies in 4 Countries. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2011; 32: 50–58.
3. Gabay M, von Martius K. Comparative evaluation of collapsible versus semirigid intravenous containers. *Technology and Health Care* 2008; 16: 429–435.
4. The Joint Commission. Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections: A Global Challenge, a Global Perspective. Oak Brook, IL: Joint Commission Resources, May 2012.
5. Prokešová V. K prevenci vzniku nozokomiálních nákaz z pohledu klinického farmaceuta. *Florence* 2013; 13: 31–32. Dostupné na www.florence.cz.
6. Graves N, Barnett AG, Rosenthal VD. Open versus closed IV infusion systems: a state based model to predict risk of catheter associated blood stream infections. *BMJ Open* 2011; 1: e000188.
7. Kapounová G. Ošetřovatelství v intenzivní péči. Praha: Grada, 2007.
8. Lannoy D, Décaudin B, von Martius K, Odou P. Comparison of container system residual volumes and the implications for medication error. *European Journal of Hospital Pharmacy* (2012), e-pub: doi: 10.1136/ejhp-2011-000048.
9. Rosenthal VD, Maki DG. Prospective study of the impact of open and closed infusion systems on rates of central ve-

nous catheter-associated bacteremia. *Am J Infect Control* 2004; 32: 135–141.

10. Hoefel HH, Lautert L. Errors committed by nursing technicians and assistants in administering antibiotics. *American Journal of Infection Control* 2006; 34: 437–442.

11. Rangel-Frausto MS, Higuera-Ramirez F, Martinez-Soto J, Rosenthal VD. Should we use close or open infusion containers for prevention of bloodstream infections? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2010; 38: 217–221.

12. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doo-gue M, Jones GR. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev.* 2010; 31(1): 21–24.

13. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care.* 2013; 28(5): 695–700.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2014

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbane@fnol.cz
