

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

ÚSTAV CHEMIE A TECHNOLOGIE OCHRANY ŽIVOTNÍHO
PROSTŘEDÍ

FACULTY OF CHEMISTRY

INSTITUTE OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ENVIRONMENTAL PROTECTION

VÝZNAM A VLIV FTALÁTŮ PŘI PERITONEÁLNÍ DIALÝZE A
SOUČASNÉ MOŽNOSTI JEJICH NÁHRADY

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

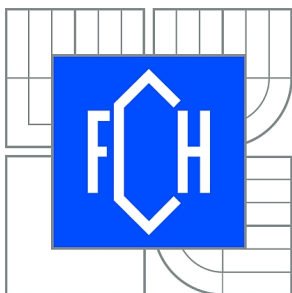
AUTHOR

GABRIELA ONDRÁČKOVÁ

BRNO 2011



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA CHEMICKÁ
ÚSTAV CHEMIE A TECHNOLOGIE OCHRANY
ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ

FACULTY OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF
ENVIRONMENTAL PROTECTION

VÝZNAM A VLIV FTALÁTŮ PŘI PERITONEÁLNÍ DIALÝZE A SOUČASNÉ MOŽNOSTI JEJICH NÁHRADY

IMPORTANCE AND IMPACT OF PHTHALATES DURING PERITONEAL DIALYSIS AND CURRENT
POSSIBILITIES OF THEIR REPLACEMENT

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

GABRIELA ONDRÁČKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

doc. Ing. JOSEF ČÁSLAVSKÝ, CSc.

BRNO 2011



Vysoké učení technické v Brně
Fakulta chemická
Purkyňova 464/118, 61200 Brno 12

Zadání bakalářské práce

Číslo bakalářské práce:	FCH-BAK0581/2010	Akademický rok: 2010/2011
Ústav:	Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí	
Student(ka):	Gabriela Ondráčková	
Studijní program:	Chemie a chemické technologie (B2801)	
Studijní obor:	Chemie a technologie ochrany životního prostředí (2805R002)	
Vedoucí práce	doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.	
Konzultanti:		

Název bakalářské práce:

Význam a vliv ftalátů při peritoneální dialýze a současné možnosti jejich náhrady

Zadání bakalářské práce:

1. Zpracování literárního přehledu zaměřeného na využití ftalátů ve výrobě materiálů pro peritoneální dialýzu a na zhodnocení jejich dopadů jak na léčené živé organismy, tak i na životní prostředí
2. Zhodnocení možností jejich náhrady a současný stav vývoje v oblasti materiálů pro peritoneální dialýzu

Termín odevzdání bakalářské práce: 6.5.2011

Bakalářská práce se odevzdává ve třech exemplářích na sekretariát ústavu a v elektronické formě vedoucímu bakalářské práce. Toto zadání je přílohou bakalářské práce.

Gabriela Ondráčková
Student(ka)

doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.
Vedoucí práce

doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.
Ředitel ústavu

V Brně, dne 31.1.2011

prof. Ing. Jaromír Havlica, DrSc.
Děkan fakulty

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá významem a vlivem ftalátů při peritoneální dialýze (PD) a současnými možnostmi jejich náhrady.

Byly přehledně shrnuty informace o ftalátech – esterech kyseliny ftalové – zejména o nejpoužívanějším změkčovadle ve zdravotnickém materiálu, di-2-ethylhexylftalátu (DEHP) a o jeho působení na lidský organismus a životní prostředí.

Byly vyhledány možnosti náhrady PVC při peritoneální dialýze a zhodnoceny jejich výhody a nevýhody.

Jako důkazní materiál vstřebávání ftalátů do lidského organismu při provádění peritoneální dialýzy zde slouží studie provedené u nás a v Německu, které se touto problematikou zabývají.

Pro stanovení ftalátů v krvi a v dialyzátu při PD zde byla použita metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s UV detekcí při 224 nm nebo plynová chromatografie – hmotnostní spektrometrie (GC/MS). Vlastnímu analytickému stanovení předchází extrakce vzorku vhodným rozpouštědlem a přečištění extraktu.

ABSTRACT

This thesis deals with the importance and influence of phthalates in peritoneal dialysis (PD) and the current possibilities of their replacement.

The information about phthalates – esters of phthalic acid – was completed with focus on the most commonly used plasticizer in medical material, bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and its effects on the human organism and the environment.

The possibilities of substitution of PVC in peritoneal dialysis were searched and their advantages and disadvantages were evaluated.

As the evidence of phthalates absorbed by the human body in carrying out peritoneal dialysis selected studies performed in Germany and in our country, dealing with this issue, were used. High performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection at 224 nm or gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) was used here for the determination of phthalates in the blood and dialysate in peritoneal dialysis. Extraction of sample with the suitable solvent and purification of the extract predates the actual analytical determination of sample.

KLÍČOVÁ SLOVA

ftaláty, DEHP, peritoneální dialýza, kapalinová chromatografie, plynová chromatografie, hmotnostní spektrometrie

KEYWORDS

phthalate, DEHP, peritoneal dialysis, liquid chromatography, gas chromatography, mass spectrometry

ONDŘÁČKOVÁ, G. *Význam a vliv ftalátů při peritoneální dialýze a současné možnosti jejich náhrady*.
Brno: Vysoké učení technického v Brně, Fakulta chemická, 2011. 42 s. Vedoucí bakalářské práce
doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje byly správně a úplně citovány. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....

podpis

OBSAH

1	Úvod	7
2	Teoretická část.....	8
	2.1 Ftaláty	8
	2.1.1 Obecné vlastnosti	9
	2.1.2 Vliv DEHP na lidský organismus.....	11
	2.1.3 Vliv DEHP na životní prostředí.....	12
	2.1.3.1 <i>Voda</i>	13
	2.1.3.2 <i>Ovzduší</i>	13
	2.1.3.3 <i>Půda</i>	14
	2.1.4 Legislativa.....	14
	2.2 Náhrada funkce ledvin.....	15
	2.2.1 Transplantace.....	16
	2.2.2 Hemodialýza.....	16
	2.2.3 Peritoneální dialýza	17
	2.3 Peritoneální dialýza (PD).....	18
	2.3.1 Historie PD	18
	2.3.2 Princip PD.....	19
	2.3.3 Způsob provedení PD	20
	2.3.4 Metody PD	21
	2.3.5 Vybavení pro peritoneální dialýzu.....	23
	2.3.6 Dostupný materiál pro PD vybavení.....	26
	2.4 Možnosti náhrady materiálu obsahujícího ftaláty.....	27
3	Studie a stanovení	29
	3.1 Metody stanovení ftalátů	29
	3.1.1 Extrakce kapalinou	29
	3.1.2 Mikroextrakce tuhou fází (SPME).....	29
	3.1.3 Superkritická fluidní extrakce (SFE)	30

3.1.4	Plynová chromatografie (GC)	31
3.1.4.1	<i>Detekce hmotnostní spektrometrií (MS)</i>	32
3.1.4.2	<i>Detektor elektronového záchytu (ECD)</i>	33
3.1.4.3	<i>Plamenoionizační detektor (FID)</i>	34
3.1.5	Kapalinová chromatografie (LC)	34
3.1.5.1	<i>UV – VIS detektor</i>	35
3.2	Studie – ftaláty při peritoneální dialýze	36
3.2.1	Česká republika [2]	36
3.2.2	Německo	37
4	Závěr	38
5	Seznam použitých zdrojů	39
6	Seznam použitých zkratk	42

1 ÚVOD

S výrobky z měkčeného polvinylchloridu (PVC) s obsahem ftalátů přicházíme stále do styku, kromě jiného také ve zdravotnických zařízeních. Nejvíce jsou ftaláty v nemocnicích ohrožení novorozenci, u nichž vzhledem k jejich tělesné váze vytvářejí přijímané dávky nejvyšší koncentrace, pacienti dlouhodobě hospitalizovaní a rovněž ti, kteří jsou v přímém kontaktu s PVC výrobky například při dialýze [1].

Pomůcky z polyvinylchloridu tvoří asi čtvrtinu všech pomůcek používaných ve zdravotnictví. Polyvinylchlorid je tvořen kromě chloru celou řadou přísad, které zajišťují jeho průhlednost a pružnost. Mnohé z nich jsou mimořádně jedovaté a mohou velmi závažným způsobem poškodit lidské zdraví a životní prostředí. Patří mezi ně především změkčovadla obecně označovaná jako ftaláty [1].

Hlavním změkčovadlem většiny biomedicínského materiálu z PVC je di-2-ethylhexylftalát (DEHP). Jde například o sety pro hemodialýzu nebo PVC obaly, včetně vaků a setů pro peritoneální dialýzu, je di-2-ethylhexylftalát (DEHP). O jeho vlivu při peritoneální dialýze proto tato práce pojednává především [2].

Jako jedna z metod náhrady funkce ledvin je peritoneální dialýza v současné době plnohodnotnou metodou a měla by být považována za metodu první volby. Při této terapii se dostává tělo pacienta do styku s roztokem, který je uchováván v plastovém obalu.

DEHP tvoří 30–40 % váhy konečného polymeru, a není v PVC kovalentně vázán. Je tedy v určité míře vyluhován do roztoku, který je napouštěn do těla pacienta. Proto je třeba sledovat nežádoucí poškození lidského organismu zejména při dlouhodobé expozici DEHP [2].

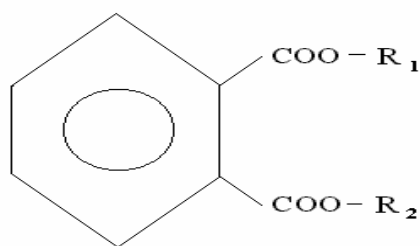
Do životního prostředí se ftaláty dostávají činností člověka, hlavně při výrobě materiálů, které je z určité části obsahují, následně jejich používáním a likvidací. Odpad vzniklý při peritoneální dialýze může být zdrojem znečištění životního prostředí.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Ftaláty

Ftaláty jsou skupinou nehalogenovaných esterů kyseliny ftalové se širokým využitím v rozmanitých průmyslových a spotřebitelských aplikacích. Základem chemické struktury PAE je kyselina ftalová se sumárním vzorcem $C_6H_4(COOH)_2$. Na její dvě karboxylové skupiny jsou esterovou vazbou vázány alkoholy. Jde tedy o diestery kyseliny ftalové. Jsou většinou připravovány reakcí mezi anhydridem kyseliny ftalové a příslušným alkoholem [2,3]. Ftaláty se zhruba z 90 % využívají jako změkčovadla polymerů, převážně polyvinylchloridu (PVC). Změkčení původně tvrdého PVC pomocí ftalátů zvyšuje jeho pružnost a zlepšuje jeho zpracovatelnost. Měkčené PVC se používá v řadě spotřebních výrobků od obalů přes stavební materiály (podlahové krytiny, hadice, kabely) až po hračky nebo zdravotnické pomůcky. Ftaláty nejsou na polymeru PVC vázány chemicky a během používání výrobku se z něj zvolna uvolňují. Méně významnými aplikacemi ftalátů jsou např. složky inkoustů, adhezivních materiálů, nátěrů, těsnicích materiálů a materiálů pro povrchovou úpravu, rozpouštědel a fixačních činidel v parfémtech či přísady v jiných typech kosmetiky [3].

Nejpoužívanějším a zároveň nejlépe prozkoumaným ftalátem je DEHP, který je považován za nejproblematictější z hlediska nežádoucích zdravotních účinků. Di-2-ethylhexylftalát (DEHP) se používá jako změkčovadlo v PVC kvůli pružnosti, pevnosti, širokému rozsahu teplotní tolerance, stabilitě během sterilizace a optické čirosti v porovnání s jinak tvrdým a křehkým neměkčeným PVC. Mezi další často používané ftaláty patří dibutylftalát (DBP), diethylftalát (DEP), diisononylftalát (DINP), benzylbutylftalát (BBP), diisodecylftalát (DIDP), dioktylftalát (DNOP) [3, 4].



Obr. 1 Obecná struktura esterů kyseliny ftalové

Dimethylftalát	$R_1R_2 = -CH_3$
Diethylftalát	$R_1R_2 = -C_2H_5$
dibutylftalát	$R_1R_2 = -C_4H_9$
benzylbutylftalát	$R_1 = -C_6H_5$ $R_2 = -C_4H_9$
di(2-ethylhexyl)ftalát	$R_1R_2 = -CH_2(CH)(C_2H_5)C_4H_9$
dioktylftalát	$R_1R_2 = -C_8H_{17}$

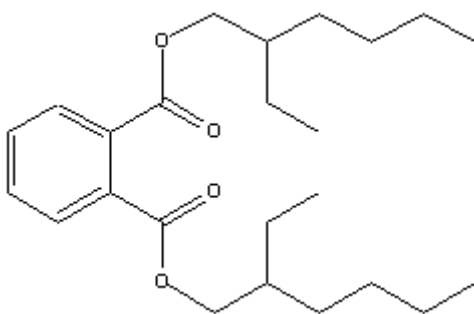
2.1.1 Obecné vlastnosti

Jedná se o látky, které jsou poměrně málo rozpustné ve vodě a mají silně lipofilní charakter. Proto jsou dobře rozpustné v tucích a nepolárních rozpouštědlech [5].

Tabulka 1 Fyzikálně-chemické vlastnosti vybraných ftalátů [5]

Ftalát	Mr	Bod varu (°C)	Bod tání (°C)	Rozp. ve vodě (mg·dm ⁻³)	Tenze par (mPa) při 25 °C
dimethylftalát	194,2	284	2	4000	220
diethylftalát	222,2	294	-41	1080	220
dibuthylftalát	278,4	340	-35	11,2	1,87
Benzylbutylftalát	312,4	370	-35	2,69	1,15
Di-2-ethylhexylftalát	390,6	384	-50	0,3	0,86
dioktylftalát	390,6	220	-25	0	-

Di-2-ethylhexylftalát (DEHP) je bezbarvá nebo nažloutlá olejovitá kapalina prakticky bez zápachu. Taje při teplotě – 46°C a teplota varu činí 370°C. Špatně se rozpouští ve vodě, ale mísí se s většinou běžných organických rozpouštědel. Hustotou 980 kg.m⁻³ je jen nepatrně lehčí než voda. Patří mezi perzistentní organické polutanty (POP). Struktura jeho molekuly je znázorněna na obrázku č. 2 [6].



Obr. 2 Struktura molekuly di-2-ethylhexylftalátu (DEHP) [6]

Tabulka 2 Di-2-ethylhexylftalát (DEHP) [6]

Di-2-ethylhexylftalát (DEHP)	
další názvy	bis-(2-ethylhexyl)ester kyseliny 1,2-benzendikarboxylové, bis-(2-ethylhexyl)ester kyseliny ftalové, bis-(2-ethylhexyl)ftalát, bis(2-ethylhexyl)-1,2-benzenedikarboxylát, di(2-ethylhexyl)orthoftalát, Dioctyl ftalát, dioctyl ester kyseliny ftalové, octoil, BPH, DEH, DEHP, Platinol DOP, Octoil, Silicol 150, Bisoflex 81, Eviplast 80, BEHP, Pittsburgh PX-138, Platinol AH, RC Plasticizer DOP, Reomol D79P, Sicol 150, Staflex DOP, Truflex DOP, Vestinol AH, Vinicizer 80, Palatinol AH, Hercoflex 260, Kodaflex DOP, Mollan O, Nuoplaz DOP, Fleximel, Flexol DOP, Good-rite GP264, Hatcol DOP, Ergoplast FDO, DAF 68
číslo CAS	117–81–7
chemický vzorec	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
ohlašovací práh pro úniky	
do ovzduší (kg/rok)	10
do vody (kg/rok)	1
do půdy (kg/rok)	1
prahová hodnota pro přenosy	
v odpadních vodách (kg/rok)	1
v odpadech (kg/rok)	100
rizikové složky životního prostředí	voda, ovzduší, půda
věty R	
R60	Může poškodit reprodukční schopnost.
R61	Může poškodit plod v těle matky.
věty S	
S45	V případě nehody, nebo necítíte-li se dobře, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc (je-li možno, ukažte toto označení).
S53	Zamezte expozici – před použitím si obzarejte speciální instrukce.

Výstražné symboly:



Obr. 3 Výstražný symbol T - toxický [6]

2.1.2 Vliv DEHP na lidský organismus

Estery kyseliny ftalové (PAE) jsou hojně používány v chemickém průmyslu. Staly se součástí zevního prostředí v civilizovaných zemích. Široké uplatnění nacházejí především pro schopnost změkčovat PVC materiály. Publikovány jsou většinou pod označením plastifikátory. Přestože jsou všeobecně méně toxické než před nimi používané plastifikátory, polychlorované bifenylly, je sledováno možné nežádoucí poškození lidského organismu zejména při dlouhodobé expozici PEA. Také zdravotnický materiál z PVC může být zdrojem pro vstup PAE do lidského organismu [2].

Polyvinylchlorid (PVC) je druhou nejpoužívanější umělou hmotou na světě. Je to plast, ze kterého je vyrobena asi čtvrtina všech pomůcek, s nimiž se ve zdravotnictví setkáme. Polyvinylchlorid se vyrábí emulzní polymerací vinylchloridu při teplotě max. 40 °C a tlaku 0,5 MPa ve vodném prostředí s použitím směsi peroxidu vodíku a peroxodisíranu draselného jako iniciátoru, případně i různých fosfátů (pufry) [7, 1].

PVC je poměrně nestálý polymer, při jehož zpracování je potřeba použít různé stabilizátory, a to tepelné i světelné, aby nedocházelo k jeho dehydrochloraci, a tím i změně jeho barvy a mechanických vlastností. Dobře odolává zředěným kyselinám i zásadám, olejům, kyslíku i ozónu. Vlivem mrazů samotný PVC bez přísad stabilizátorů obvykle křehne. Zpracovává se na kalandrech při teplotě 170 – 190 °C. Velkou předností je jeho nízká zápalnost a malá hořlavost (samozhasitelnost), nevýhodou je možnost výskytu jeho karcinogenního monomeru, tedy jeho zdravotní závadnost. Dalším problémem je, že ve spalovnách plastů je PVC zdrojem tvorby dioxinů, proto je tendence v zemích EU postupně snižovat jeho výrobu až do případného zastavení a náhrady PVC jiným plastem [7, 1].

Přísady PVC jako těžké kovy (např. kadmium či olovo) a především změkčovadla, obecně označovaná jako ftaláty, z nichž se nejčastěji používá di-2-ethylhexylftalát (DEHP), mohou velmi závažným způsobem poškodit lidské zdraví i životní prostředí. DEHP je podle studií prováděných na zvířatech jedovatá látka ohrožující schopnost reprodukce, způsobující vrozené vývojové vady (např. kosterní vady, oční vady, vady nervového systému), kardiovaskulární problémy, neplodnost a zvyšující pravděpodobnost úmrtí plodu uvnitř dělohy i riziko úmrtí novorozence po porodu. Je rovněž nefro a hepatotoxický. Inhalace DEHP zvyšuje riziko respiračních onemocnění (astmatu) [1].

Směrnice Evropské unie 67/548/EHS označila DEHP jako látku jedovatou z hlediska reprodukce [1].

DEHP se snadno rozpouští v tekutinách, které obsahují tuk, např. v krvi, krevních derivátech, přípravcích pro parenterální a enterální výživu. Zdravotní pomůcky běžně obsahují v průměru 20–40 % DEHP. Z hlediska expozice jsou ftaláty nejvíce ohroženi novorozenci na jednotkách intenzivní péče a pacienti na dialýze. Zvláště citlivé na působení ftalátů jsou předčasně narozené děti, protože jejich reprodukční systém je ve vývinu a příjem ftalátů na 1 kg hmotnosti je větší. Mezi používané výrobky ve zdravotnictví patří katétry, endotracheální kanyly, nasogastrické sondy [1].

Vyluhovatelnost ftalátů stoupá také se zvyšováním teploty prostředí. Tato okolnost má přímou souvislost s peritoneální dialýzou (PD), kde se před napuštěním peritoneálního roztoku do peritoneální dutiny roztok zahřívá na teplotu 37 °C. Doba ohřevu závisí na potřebě pacienta, pohybuje se v rozmezí 1 – 6 hodin.

Při dlouhodobé expozici byly prokázány tyto nežádoucí účinky esterů kyseliny ftalové:

- Teratogenní a embryologický
- Spermiotoxický
- Hepatotoxický
- Neurotoxický
- Karcinogenní
- Vliv na membránové funkce

Většina ftalátů je rozpustná v tucích a může být resorbována kůží, sliznicí i plícemi. Esterázy ze střevní sliznice a lipáza z pankreatu hydrolyzují DEHP na MEHP a 2-ethylhexanol. Jen malá část je resorbována jako diester. Proto játra a další orgány přicházejí do kontaktu především s MEHP. Metabolismus PAE probíhá především hydrolýzou [2].

2.1.3 Vliv DEHP na životní prostředí

DEHP není v PVC pevně vázán a během používání se uvolňuje do prostředí či přímo do lidského těla (např. ze zdravotnických pomůcek, hraček). I v okamžiku, kdy se PVC stává odpadem, neexistuje bezpečný způsob jeho likvidace. Nejhorším způsobem likvidace je spalování, protože se uvolňují nebezpečné látky jako chlorovodík, dioxiny a další látky, které jsou karcinogenní [1].

Ftaláty se do životního prostředí dostávají činností člověka, hlavně při výrobě materiálů, které je z určité části obsahují, následně jejich používáním a likvidací. Kontaminovány mohou být půda, atmosféra, voda i potraviny [8].

Při spalování za vysokých teplot se ftaláty rozkládají. Problémem je proto z pohledu emisí DEHP jen spalování plastů za nízkých teplot, kdy mohou vznikat různé formy dioxinů. Největší množství DEHP se vyskytuje v okolí průmyslových zón a skládek. V České republice vyrábí DEHP např. DEZA Valašské Meziříčí a používá na výrobu PVC např. Spolana, a.s. Neratovice. Vyšší koncentrace se mohou vyskytovat i ve vnitřních prostorech v důsledku uvolňování DEHP z plastových materiálů. Přirozené zdroje DEHP neexistují [6].

Mezi nejvýznamnější antropogenní emise patří:

- výroba a distribuce DEHP;
- výroba a použití měkkých plastů, jejich skládování a spalování;
- používání dalších produktů s obsahem DEHP.

V půdách a vodách se za aerobních podmínek může pomocí mikroorganismů pomalu rozkládat na netoxické sloučeniny. V hlubokých vrstvách půdy nebo na dně jezer a řek, kde není přítomen kyslík, však tyto reakce neprobíhají. Ve vzduchu se DEHP váže na prachové částice. Poměrně rychle se zde fotodegradačními reakcemi rozkládá. Může se dostávat do vody nebo půdy pomocí mokré nebo suché atmosférické depozice. Nejvíce DEHP se vyskytuje v půdě (77 %). Ve vodě se nachází jen asi 21 % DEHP. Vyskytuje se v tělech organismů a může se hromadit v potravních řetězcích [6].

Nebezpečí DEHP spočívá hlavně v jeho perzistenci (zejména za aerobních podmínek) a schopnosti kumulovat se v půdách a tukových tkáních organismů (bioakumulace) [6].

Ve volné přírodě estery kyseliny ftalové rychle odbourává *nocardia erytropolis*. Další možnost představují žížaly, které hydrolyzují DEHP na MEHP a ftalovou kyselinu. Za spoluúčasti *pseudomonas* je kyselina ftalová žížalami degradována až na CO₂, s meziproduktem kyselinou benzoovou [2].

2.1.3.1 Voda

Rozpustnost ftalátů ve vodě je relativně nízká a klesá s rostoucí relativní molekulovou hmotností. Koncentrace ve vodě může však snadno překročit limity, hlavně v případě DEHP a to díky schopnosti sorbovat se na organické částice a interagovat s rozpuštěným organickým materiálem jako jsou huminové kyseliny a fulvokyseliny z půdy. Ftaláty se proto ve vodním ekosystému navazují především na sediment [9].

Kontaminace povrchových a spodních vod je způsobena jak přímo, zde se jedná hlavně o pevné odpady nebo odpadní vody, tak i nepřímou cestou, hlavně srážkami z atmosféry. Hladiny kontaminace se liší podle lokality. V blízkosti průmyslových center jsou vyšší a jejich rozmezí se pohybuje od desetin mikrogramů až k jednotkám miligramů na decimetr krychlový [9].

Limitní hodnota DEHP pro povrchové vody je 10 µg/l (nařízení č. 61/2003 Sb., příloha č. 3, kategorie nebezpečné a zvláště nebezpečné látky) [10].

Limitní hodnoty DEHP pro podzemní vodu je podle Metodického pokynu MŽP ČR (Věstník MŽP 3/1996) v µg/l: A = 1, B = 5, C = 10 [10].

2.1.3.2 Ovzduší

Koncentrace ftalátů v ovzduší je díky nízké tenzi par zanedbatelná. Zvýšené hladiny dosahuje pouze v okolí průmyslových závodů, kde se zpracovávají samotné ftaláty nebo plasty, ale také v uzavřených prostorách, kde se vyskytují výrobky obsahující tato změkčovadla. V samotné atmosféře existují ve formě aerosolu, vázané na prachové částice, nebo jako páry. Zde se jedná o estery s nižší relativní molekulovou hmotností. Limit pro ovzduší není stanoven [11].

2.1.3.3 Půda

Většina ftalátů se do půdy dostává při aplikaci zemědělských přípravků, průmyslovými odpady nebo emisemi. V půdě se sorbují na organickou hmotu a dochází k akumulaci. Absorpce v půdě se zvyšuje s rostoucí relativní hmotností a s klesající rozpustností ve vodě. U vyšších esterů nastává v půdě tak silná sorpce, že nedochází k jejich následnému pohybu. Dojde-li k pravidelným přísunům, např. na skládkách, může po uplynutí určité doby nastat nasycení vrchních vrstev půdy a následné migraci, což může mít za následek kontaminaci spodních vod [10].

U dimethylftalátu dochází k vyluhování do spodních vod a stejně jako diethylftalát může následně z vysušených půd částečně vytékat. Jiné ftaláty tento jev nevykazují. I když jsou značně perzistentní, činností mikroorganismů podléhají částečné biodegradaci.

Limity DEHP pro zeminy podle Metodického pokynu MŽP ČR (Věstník MŽP 3/1996) pro ftaláty (suma) v mg/kg sušiny: A = 0,01, B = 30, C (obyt.) = 40 a C (prům.) = 80 [9, 10].

Vysvětlivky k limitům Metodického pokynu MŽP z roku 1996: Překročení limitů kategorie A v zeminách (a podzemních vodách) se podle Metodického pokynu MŽP ze dne 3. 7. 1996 posuzuje jako znečištění příslušné složky životního prostředí vyjma oblastí s přirozeným vyšším obsahem sledovaných látek. Překročení limitů B se posuzuje jako znečištění, které může mít negativní vliv na zdraví člověka a jednotlivé složky životního prostředí a které vyžaduje další opatření. Překročení limitů C představuje znečištění, které může znamenat významné riziko ohrožení zdraví člověka a složek životního prostředí. Překročení limitu C zároveň vyžaduje dekontaminaci území pro daný účel [10].

Tento metodický pokyn nebyl dosud aktualizován. Zůstává v platnosti, avšak s tím, že jeho význam je omezen. Kritéria A, B, C jsou nyní použitelná pouze jako signální, porovnávací hodnoty pro případ, že nelze zjištěné koncentrace chemických látek porovnat s hodnotami, danými v legislativních předpisech [10].

DEHP se dostává do životního prostředí prostřednictvím emisí z továren, které vyrábí DEHP (v České republice např. DEZA Valašské Meziříčí) nebo jej používají (v České republice např. Spolana, a.s. Neratovice – výroba PVC; Spolchemie, a.s. Ústí nad Labem – výroba pryskyřic), během likvidace odpadu, uvolňováním z plastových výrobků, které jsou měkčeny DEHP. V nejvyšších koncentracích se proto DEHP nachází v okolí podniků vyrábějících nebo používajících DEHP, v okolí podniků nakládajících s plastovými odpady a v okolí skládek.

2.1.4 Legislativa

DEHP je podle směrnice EU 67/548/EHS o klasifikaci a označování nebezpečných látek klasifikováno jako látka jedovatá z hlediska reprodukce. (K označení nebezpečí se používají tzv. R věty.) Evropská komise v roce 1999 přijala dočasná opatření podle rozhodnutí Komise 1999/815/ES, na základě článku 9 směrnice Rady 92/59/EHS, který zakazuje použití šesti ftalátů (DEHP, DIDP, DINP, DBP, BBP a DNOP) v hračkách a předmětech pro péči o děti, které si děti do tří let vkládají do úst. Komise obnovovala tyto dočasné zákazy pravidelným prodlužováním platnosti rozhodnutí 1999/815/ES (po třech až šesti měsících). Použití DEHP je podle směrnice 2003/15/EHS zakázáno používat v kosmetických přípravcích. DEHP byl

v rámci této směrnice zařazen na „černou“ listinu karcinogenních, mutagenních a reprotoxických látek, které nejsou nadále v kosmetice povoleny. Podle směrnice EU 2005/84 se DINP nesmí používat jako látka nebo složka přípravků v koncentraci vyšší než 0,1 % hmotnosti měkčeného plastického materiálu v hračkách a předmětech pro péči o děti. Hračky a předměty pro péči o děti, jež obsahují tyto ftaláty ve vyšší koncentraci, než je výše uvedená hodnota, se nesmějí uvádět na trh. Na tuto směrnici reaguje česká vyhláška 284/2006. DEHP je uveden v Seznamu prioritních látek v oblasti vodní politiky v Příloze X rámcové směrnice 2000/60/ES, a to jako prioritní látka, která představuje významné riziko pro vodní prostředí [3].

Také kalifornský Úřad pro hodnocení zdravotních rizik ze životního prostředí zařadil DEHP na seznam rizikových látek a výrobky obsahující tento ftalát musí být od roku 2004 opatřeny varováním pro spotřebitele, což se týká i zdravotnických pomůcek [3].

Evropská unie také pověřila švédský inspektorát pro chemické látky (KEMI) přípravou analýzy rizik DEHP a strategie jejich minimalizace. Mimo jiné doporučuje snížení rizik spojených se zdravotními pomůckami, zejména během hemodialýzy u dospělých, opakovaných krevních transfuzí, mimotělního okysličování u dětí a transfuze u novorozenců [3].

2.2 Náhrada funkce ledvin

Nefrologie je obor, který se v posledních letech dramaticky rozvíjí. Pokroky v dialyzačních technikách, imunosupresivní terapii po transplantacích, i v léčbě neuropatií, vedly ke zlepšení přežívání pacientů s onemocněním ledvin. Informací o léčbě nefrologických nemocných přibývá geometrickou řadou. Vedle monografií, přehledných článků a původních prací se stále více uplatňují také internetové zdroje [12].

Existuje několik metod náhrady funkce ledvin, z nichž některé lze označit za relativně trvalá řešení a jiná za dočasná, stejně jako lze rozlišit skupiny pacientů, kteří požadují buď pouze dočasnou náhradu funkce ledvin pro nějaký akutní stav, kde poškození ledvin je reverzibilní, nebo pacienty, jejichž ledviny jsou poškozeny nenávratně (ireverzibilně), a proto potřebují nahradit funkci ledvin doživotně [13].

Metody náhrady funkce ledvin:

- transplantace ledvin
- hemodialýza
- peritoneální dialýza

V případě, že ledviny nejsou schopny plnit své základní funkce (tj. dialyzační, resorpční a filtrační) ani za klidových podmínek, mluvíme o selhání ledvin. Dialýza je proces, při kterém dochází k odstraňování zplodin látkové přeměny (např. draslík, močovina, nadbytečné množství vody) zadržovaných v organismu právě při selhání ledvin [13].

Přehled základních údajů o dialyzační léčbě v České republice je zatím na webu České nefrologické společnosti dostupný za rok 2009:

V České republice bylo v roce 2009 celkem 97 dialyzačních středisek, ve kterých bylo k 31. 12. 2009 léčeno celkem 5 763 pacientů, tj. 548 pacientů PMP (na 1 milion obyvatel).

Provedeno bylo celkem 798 787 hemoeliminačních výkonů. Peritoneální dialýzou bylo léčeno 8,0 % pacientů. Úspěšně transplantováno bylo 373 pacientů [14].

Počet pacientů k 31. 12. 2009 bylo v HD programu 5 305 pacientů, v PD programu 458 pacientů (8,0 %) [14].

2.2.1 Transplantace

Nejfyziologičtější metodou náhrady funkce ledvin pro organismus je transplantace ledviny buď od zemřelého, nebo od žijícího dárce. Transplantaci ledviny od žijícího dárce (dárce může být příbuzná i nepříbuzná osoba) lze naplánovat tak, aby pacient nemusel být vůbec dialyzován. Pokud tento způsob léčby není možný, musí být pacient dialyzován [15].

2.2.2 Hemodialýza

Zařízení, které umožňuje tento proces je známé jako umělá ledvina. Toto moderní zařízení je velmi technicky náročné a jsou na něj kladeny vysoké nároky ohledně účinnosti, spolehlivosti, bezpečnosti i jednoduchosti obsluhování. Hemodialýza se provádí většinou v nemocnici nebo ve speciálních dialyzačních střediscích za pomoci školených ošetřovatelek. Domácí dialýza není v ČR moc častá, ale za asistence proškoleného člena rodiny se může provádět. Pacient většinou dochází na hemodialýzu třikrát do týdne na čtyři až šest hodin. Umělá ledvina je tvořena třemi základními částmi: mimotělní (extrakorporální) oběh krve nemocného, dialyzátor a okruh zajišťující průtok dialyzačního roztoku [13].



Obr. 4 Hemodialyzační monitor [16]

- Akutní hemodialýza

Akutní dialýza se používá u náhlých stavů, kde tělo pacienta není samo schopno očistit se od endogenních nebo exogenních toxických látek, objemu tekutiny nebo iontů.

- Chronická hemodialýza

Chronická hemodialýza se používá u pacientů, kteří se obvykle přes chronickou insuficienci ledvin dobrali k renálnímu selhání, tudíž stavu, kdy ani při dodržení bazálních podmínek není

jejich tělo schopno zbavit se přebytečných metabolitů, objemu tekutin a korigovat vnitřní prostředí (pH, ionty). Pacienti docházejí na hemodialýzu obvykle 3krát týdně, dialyzují se 4 až 6 hodin. Z cévních přístupů je preferován arteriovenózní shunt mezi a. radialis a v. cephalica, pokud je kontraindikován (srdeční selhávání), používá se centrální žilní katétr do v. jugularis. Tato léčba je doživotní nebo dočasná do transplantace ledviny [13].

2.2.3 Peritoneální dialýza

Tato metoda využívá velkou difuzní a filtrační plochu peritonea (pobřišnice). Tekutina se do břicha dostává peritoneálním katétrem, který je do břišní dutiny zaveden nastálo přes břišní stěnu pod úroveň pupíku. Katétr se dá dobře skrýt pod oblečením, takže není vidět. Pacient může dialyzační roztok napouštět a vypouštět do břišní dutiny sám, a to i několikrát denně (až 4krát), nebo s pomocí přístroje, zvaného cycler, (obvykle v noci). Tekutina je v peritoneální dutině ponechána do další výměny. Použitý a znečištěný dialyzát se vypouští ven a místo něj se napouští nový a čistý dialyzační roztok [15].

Hlavní výhodou peritoneální dialýzy je skutečnost, že je to metoda, kterou pacient může uskutečňovat doma sám. Do střediska chodí na kontrolu nejčastěji jednou za měsíc. Je to velmi vhodná metoda pro pacienty, kteří bydlí ve větší vzdálenosti od dialyzačního střediska a cestou na hemodialýzu by ztratili hodně času. Metoda poskytuje pacientům více nezávislosti, mohou si zorganizovat léčbu a způsob života podle svého, mohou cestovat, neboť nejsou vázáni na dialýzu a na dialyzační středisko. Pro mladé pacienty to znamená, že mohou pokračovat ve svých běžných aktivitách (práce, studium) [15].

Pokud je to možné, měla by být metodou první volby.

Další velkou výhodou peritoneální dialýzy je, že se jedná o léčení, které probíhá trvale, celých 24 hodin a každý den v týdnu. Dialyzační roztok je neustále přítomen v dutině břišní a nepřetržitě jsou z organismu odstraňovány škodlivé látky a voda. Tento způsob léčby je podobný činnosti ledviny, a je proto pro organismus šetrnější než hemodialyzační léčení, které probíhá skokově, v určitých intervalech (obvykle 3 dny v týdnu). Při peritoneální dialýze je díky tomu delší dobu zachována funkce ledvin, což je pro pacienty velmi důležité. Časem může vlivem peritoneální dialýzy dojít ke ztlustění peritonea. Poté je porušena jeho difuzní funkce a pacient by měl být převeden na hemodialýzu [15].

Kontraindikováni jsou pacienti s rozsáhlými srůsty pobřišnice, kýlou, stomií, aktivním střevním onemocněním (Crohnova choroba), ascitem nebo nespolupracující pacienti. Komplikací této metody může být vznik infekce. Dnešní systém vaků a způsob jejich napojení na katétr je velmi dokonalý a riziko přestupu infekce je tímto sníženo. Přesto pacient musí přesně dodržovat postup, kterému se naučí v dialyzačním středisku, aby léčba byla bezpečná. Další nevýhodou peritoneální dialýzy je to, že se pacient o sebe a svoji léčbu stará sám. Vyžaduje to velkou spolupráci ze strany pacienta a jeho rodiny [15].

Srovnání peritoneální dialýzy s hemodialýzou [17]:

- Nevyžaduje cévní přístup
- Metoda má kontinuální povahu...kardiovaskulární systém není zatížen kolísáním intravaskulárního objemu ani hyperkinetickou cirkulací, která provází hemodialýzu
- Je delší dobu uchována zbytková funkce ledvin

- Nepoužívá se celková heparinizace
- Léčení probíhá doma
- Nedochází ke krevním ztrátám během léčebné procedury
- Výrazně sníženo riziko přenosu virové hepatitidy B i C i dalších přenosných infekcí, neboť není otevírán krevní oběh
- Pacient se musí metodě denně věnovat, léčbou je zatížena i jeho rodina
- Možné poškození peritonea a ohrožení úspěchu léčby
- Riziko peritonitidy
- Další medicínské komplikace – hernie, únik dialyzátu do stěny, atd.

2.3 Peritoneální dialýza (PD)

Peritoneální dialýza, která se ve své moderní podobě začala ve světě rychle prosazovat od počátku osmdesátých let, je v současné době stejně jako hemodialýza etablovaná metoda náhrady funkce ledvin. Poměrné zastoupení peritoneální dialýzy a hemodialýzy je v různých zemích různé a je ovlivněno nejenom medicínskými, ale i demografickými, ekonomickými a dalšími faktory. Do naší země bylo možno začít importovat moderní spotřební materiál pro peritoneální dialýzu až po roce 1990. Do té doby se zde tato metoda prováděla sporadicky a improvizovaným způsobem, což bylo příčinou její nižší účinnosti a dalších komplikací, zejména infekčních. Obecně byla považována za druhořadou metodu náhrady funkce ledvin, a proto byla indikována prakticky pouze negativní selekcí u těch nemocných, pro které nestačila kapacita hemodialyzačních center. Historická zkušenost s peritoneální dialýzou tak u nás byla negativní. To se odrazilo v obtížném a pomalém prosazování moderní peritoneální dialýzy v našich podmínkách i po roce 1990, kdy již byl dostupný špičkový spotřební materiál a postupně i potřebné know – how [18].

Peritoneální dialýza je metoda, která se k léčení pacientů používá již více než 30 let. V naší zemi došlo k výraznému rozvoji metody v 90. letech minulého století. Nyní je podle statistické ročenky za rok 2009 (za rok 2010 nebyla dosud zveřejněna) touto metodou u nás léčeno asi 8 % pacientů se selháním ledvin. Ve srovnání s ostatními státy je počet pacientů léčených peritoneální dialýzou u nás stále ještě relativně nízký [14, 15].

2.3.1 Historie PD

Již kolem roku 3000 př. n. l. byly v Egyptě v rámci přípravy orgánů vlivných občanů provedeny první studie anatomie peritoneální dutiny. V době antického Řecka studoval známý lékař Galen se svými žáky otevřenou břišní dutinu zraněných gladiátorů. První vědecký popis funkce buněk peritoneální membrány publikoval v roce 1862 Friedrich Daniel von Recklinghausen [16].

V roce 1800 byl v Anglii poprvé vyzkoušen výplach peritoneální dutiny. V Anglii a Německu byly v devatenáctém století provedeny první studie fyziologie peritoneální dutiny. Významným rokem pro peritoneální dialýzu byl rok 1923, kdy došlo po pokusech na zvířatech k historicky první terapii člověka metodou peritoneální dialýzy (Německo, USA). V průběhu dvacátého století se peritoneální dialýza vyvíjela k dnešní podobě. Zlomem v peritoneální dialýze byl rok 1976, kdy v USA lékaři Popovich a Moncrief prokázali

funkčnost extrémně jednoduchého postupu, který nazvali kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD). Jednalo se o první výlučně domácí typ léčby chronického selhání ledvin. Přechod od skleněných lahví k vakům z PVC započal v roce 1977. Dále, v posledním čtvrtletí dvacátého století, došlo k rozvoji automatické peritoneální dialýzy [16].

Historie peritoneální dialýzy v naší zemi je výrazně kratší, než historie hemodialýzy. První intermitentní peritoneální dialýza v léčbě náhlého selhání ledvin byla provedena docentem Jirkou v první polovině šedesátých let v Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK) v Praze-Krči. Dva roky po zavedení CAPD v USA, v roce 1978, byla chronická peritoneální dialýza zavedena ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze na Strahově. Byla prvním pracovištěm provádějícím CAPD nejen v tehdejší Československu, ale i v zemích východního bloku. Pracovalo se s dialyzačními roztoky, které byly připravovány v lékárně v litrových lahvích, protože plastové vaky s dialyzačním roztokem nebyly v tehdejší Československé republice dostupné. Dialyzát se vypouštěl do skleněného džbánu a vyléval se do toalety. Od roku 1990 jsou dostupné roztoky ve vacích. Nejprve jednoduché vaky, od roku 1992 dodnes používané dvojvaky. V první polovině osmdesátých let pořídilo totéž pracoviště (VFN) první cykler pro provádění automatické peritoneální dialýzy (APD) [16, 19].

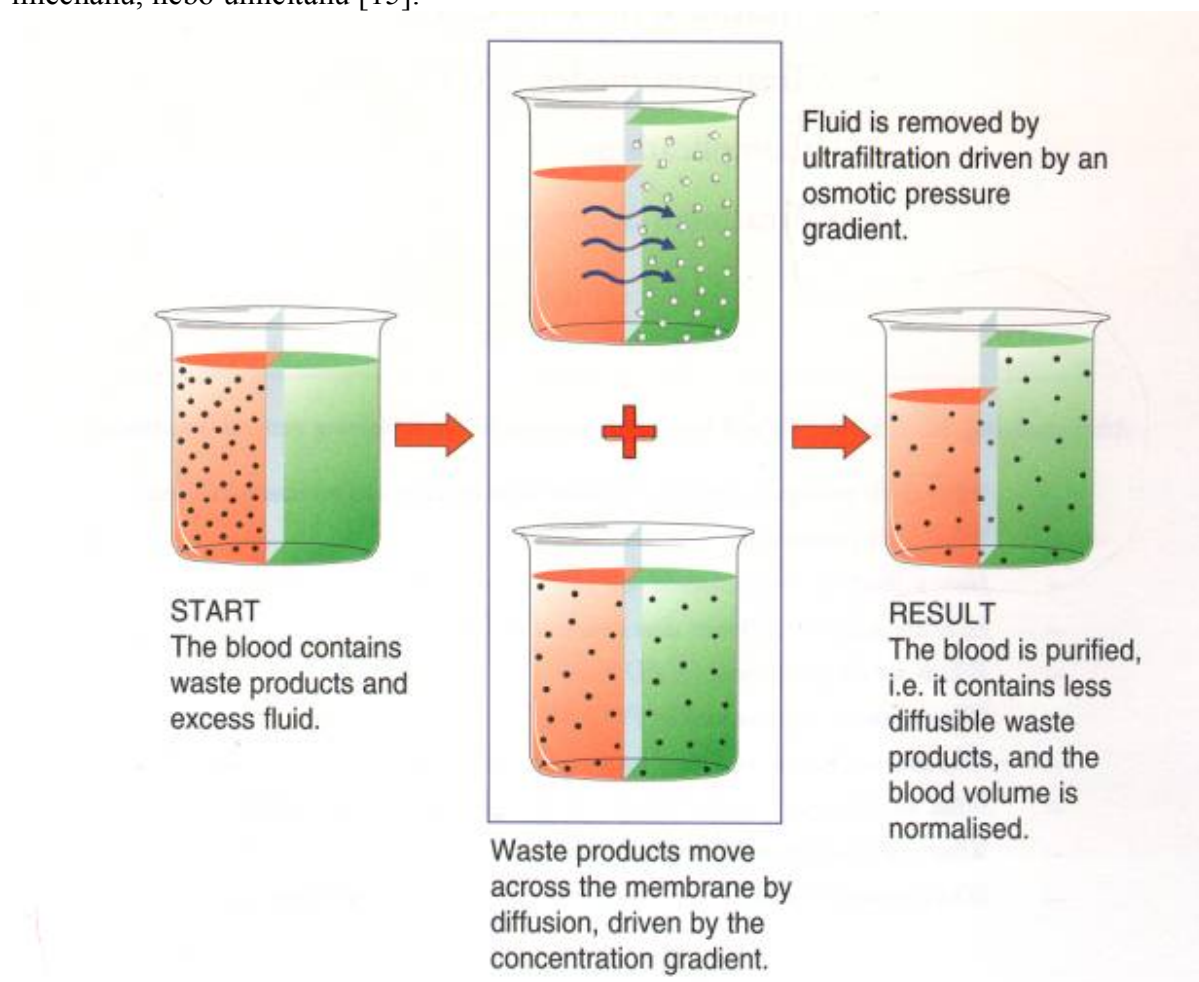
V současné době jsou ve většině dialyzačních center v České republice rutinně používány všechny dostupné metody peritoneální dialýzy. Metoda je v současné době na nefrologických pracovištích nabízena nově zařazovaným pacientům s chronickým selháním ledvin jako rovnocenná alternativa k hemodialýze. Volba metody se děje v úzké spolupráci lékaře, peritoneální sestry a klinického psychologa se samotným pacientem [19].

2.3.2 Princip PD

Při peritoneální dialýze je dialyzační membránou vlastní pobřišnice (peritoneum). Pobřišnice je výstelka dutiny břišní pokrývající orgány, které jsou uloženy v břišní dutině. Na povrchu jsou ploché buňky, pod nimi pak mezibuněčná hmota a krevní vlásečnice. Při peritoneální dialýze se dialyzační roztok napouští do břišní dutiny a je v ní trvale přítomen. Pobřišnice se chová jako polopropustná membrána, přes kterou mohou pronikat látky a voda z jednoho prostoru do druhého, mohou pronikat z krve (krevních vlásečnic) do dialyzačního roztoku a naopak. Látky se pohybují podle koncentračního spádu, přecházejí tam, kde jich je méně, resp. tam, kde je menší koncentrace dané látky. Za příklad může sloužit močovina, která se při selhání ledvin v organismu hromadí a její koncentrace může být mnohonásobně vyšší než u zdravého člověka. V dialyzačním roztoku není močovina přítomna, a proto velmi snadno přechází do dialyzačního roztoku. Stejně je to i s ostatními látkami, které by jinak byly odstraněny ledvinami [15].

Transport močoviny a dalších rozpuštěných látek přes peritoneální membránu se řídí obecnými zásadami difúze a konvekce. Unikátní anatomické uspořádání peritonea ale naznačuje, že je třeba specifického modelování pro vysvětlení kinetiky rozpustných látek při peritoneální dialýze. Historický model membránového transportu musel být upraven připočtením třetího póru. Bohužel, většina studií používá pouze kinetiku močoviny, glukózy a kreatininu k popisu transportu v průběhu peritoneální dialýzy a adekvátnosti odstranění solutů. Studie transportu jiných tříd uremických solutů jsou sporé [20].

Dialyzační roztok má stálé složení. Musí v něm být látky, které nechceme z těla odstranit, například vápník. Pokud pacient nemočí, musí se při dialýze odstranit z organismu i voda. Aby bylo možné vodu z organismu odstranit, přidává se do dialyzačního roztoku látka, která je zde ve větší koncentraci než v krvi a tím na sebe vodu poutá. Voda z těla přechází do dialyzačního roztoku tak, aby se koncentrace látky v roztoku snížila a přiblížila se koncentraci látky v krvi. Touto látkou je cukr (glukóza) – čím více vody potřebujeme z těla odstranit, tím vyšší koncentraci glukózy použijeme. Další látkou, obsaženou v dialyzačním roztoku, je látka, která neutralizuje kyseliny vzniklé v organismu. Je to buď sodná sůl mléčnanu, nebo uhličitanu [15].



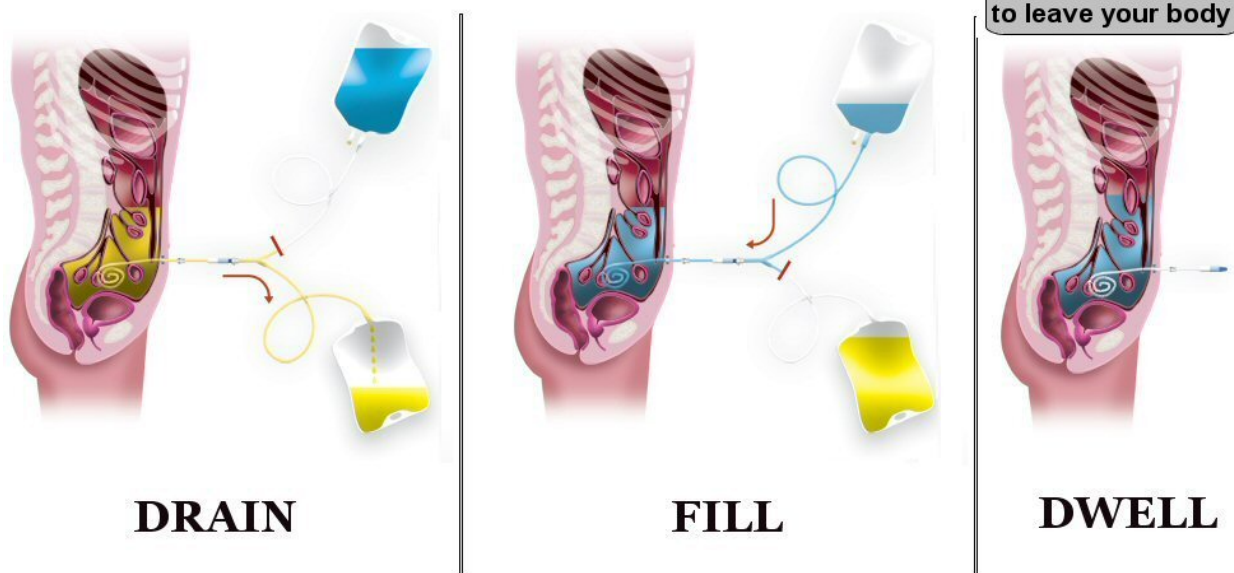
Obr. 5 Difúze a osmóza při peritoneální dialýze [16]

2.3.3 Způsob provedení PD

Při peritoneální dialýze se dialyzační roztok napouští do dutiny břišní pomocí umělohmotné hadičky, která se nazývá odborně katétr. Katétr se zavádí do dutiny břišní v krátké celkové anestézii. Katétr vrůstá do stěny břišní, a proto vydrží nepoškozen i několik let. Dialyzační roztok je dodáván v umělohmotných vácích. Objem jednoho vaku je obvykle 2000 ml, ale k dispozici jsou i vaky s objemem 1500 ml nebo 3000 ml. Pro výměnu roztoků se používá systém dvojitých vaků, z nichž jeden vak je naplněn dialyzačním roztokem a druhý je prázdný. Pacient si napojí vaky ke katéttru a nejprve vypustí roztok z dutiny břišní. Jakmile je

dutina břišní prázdná, napustí si pacient nový dialyzační roztok. Další takovouto výměnu provede za 4 až 8 hodin. Výměnu roztoku provádí pacient obvykle 4krát denně. Jedna výměna i s přípravou trvá asi 30 minut [21].

PD Exchange



Obr. 6 Výměna peritoneálního roztoku [21]

2.3.4 Metody PD

K dispozici je více typů terapie peritoneální dialýzou (PD).

- Automatizovaná peritoneální dialýza (APD)

APD probíhá přes noc pomocí přístroje zvaného cycler, který provádí výměny automaticky, během spánku. Většina pacientů ponechává tekutinu v pobřišnici také během dne, nebo dělá ještě další manuální výměnu. APD je dobrá pro pacienty, kteří chtějí více svobody od dialýzy během dne. S APD není potřeba dělat výměny každých 4–6 hodin během dne, znamená proto větší časovou nezávislost. APD je také někdy nazývána kontinuální cyklická peritoneální dialýza (CCPD, Continuous Cycling Peritoneal Dialysis) [21].



Obr. 7 *Automatizovaná peritoneální dialýza [16]*

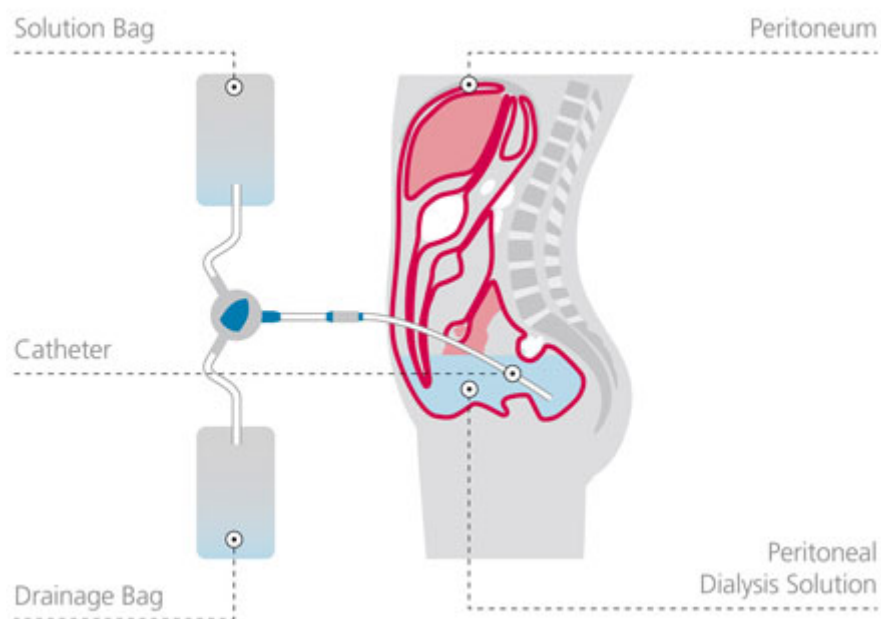
- Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD)

CAPD čistí krev 24 hodin denně, 7 dní v týdnu. Probíhá ambulantně (což znamená, že pacient může chodit), a to i během výměny. Jde o nejčastěji používaný rozvrh. V břišní dutině je trvale dialyzační roztok. Jeho výměny provádí pacient sám či za pomoci druhé osoby, a to většinou čtyřikrát denně, v individuálních situacích třikrát až pětkrát. Vypouštění dialyzátu i napouštění nového dialyzačního roztoku se děje vlivem gravitace. Drenážní vak pro dialyzát je umístěn pod úroveň pacientova břicha (zavěšen pod lůžko či sedadlo), vak s novým roztokem je výše, na stojanu. Rostok je v břišní dutině ponechán 4 až 8 hodin. Nejdelší interval mezi výměnami je obvykle v noci, proto se na noc používá vyšší koncentrace glukózy nebo roztok obsahující icodextrin. Čas potřebný pro celý cyklus výměny roztoku je i s přípravou 30 minut. Při provádění výměny se lze dívat se na televizi, telefonovat, pracovat u stolu nebo číst. Výměna může být provedena v jakémkoliv čistém prostředí – doma, v práci nebo při cestování [21, 22].



Obr. 8 *Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza [16]*

2.3.5 Vybavení pro peritoneální dialýzu



Obr. 9 *Schéma systému pro provedení peritoneální dialýzy [16]*

- Peritoneální dialyzační katétr

Peritoneální dialyzační katétr zajišťuje přístup do peritoneální dutiny. Pro chronickou peritoneální dialýzu se používají permanentní katetry, které jsou vyrobeny nejčastěji ze silikonového kaučuku. Střední část, která prochází břišní stěnou, je vybavena manžetami zhotovenými z polyethylentereftalátových vláken, do kterých po implantaci do dutiny břišní vrůstají fibrózní vlákna a katétr fixují [22].



Obr. 10 Ukázky chronického peritoneálního katétru [16]

Na zevní část se nasazuje tzv. transfer set neboli koncovka. Koncovku – transfer set – tvoří trubička z polyethylenu, která se připojuje buď pomocí titanového adaptéru, nebo plastové spojky k peritoneálnímu katéttru. Volný konec je kryt uzávěrem. Význam koncovky spočívá zejména v ochraně peritoneálního katétru před poškozením při častých manipulacích a je i bezpečnější pro pacienta z hlediska možnosti vstupu infekce. Transfer set (koncovka) slouží k připojení vaků s dialyzačním roztokem k peritoneálnímu katéttru. Transfer set se vyměňuje zpravidla jednou za 6 měsíců. Transfer set je kompatibilní s peritoneálním katétrem, ale liší se podle výrobce. K transfer setu se pak připojují vaky s dialyzačním roztokem. Zavádí se chirurgicky, laparoskopicky nebo punkčně, tzv. naslepo [22].



Obr. 11 Vyústění chronického peritoneálního katétru [21]

- Vaky s peritoneálním dialyzačním roztokem a drenážní vaky pro vypouštění dialyzát

Vybavení pro peritoneální dialýzu vyrábějí různé firmy. Jejich výrobky nejsou vzájemně kompatibilní, ale všechny systémy jsou kompatibilní se zevním vyústěním permanentního peritoneálního katétru. V našich podmínkách se používají výhradně dvojité vaky, u nichž je

se setem spojen vak s dialyzačním roztokem a drenážní vak. V současnosti se samostatné vaky používají pouze ve dvou případech – jedním používaným typem samostatného vaku je typ, který je již spojen se setem a vak je určen pouze k vypouštění dialyzátu z dutiny břišní, druhým typem jsou samostatné vaky a sety pro přístrojovou peritoneální dialýzu. Materiál, ze kterého se vaky vyrábějí, musí vyhovovat určitým podmínkám: průhledný, termostabilní, nesmí být propustný pro vodní páry, malá hmotnost, přiměřená pevnost. Nové biokompatibilní roztoky se vyrábějí ve vícekomorových vacích, obvykle dvoukomorových. V jedné komoře je roztok glukózy o vysoké koncentraci, pH roztoku je nízké. Ve druhé komoře je báze. Glukóza uchovávaná v kyselém roztoku je stabilní. Před použitím se obsah obou komor smísí. Vaky jsou opatřeny portem pro aplikaci léků a pro odběr dialyzátu. Vaky musí být před použitím zkontrolovány a porušené vaky nesmí být použity [22].

Dalším vybavením jsou např. váhy nebo mincíř pro měření množství dialyzátu, plotny pro ohřev roztoku, stojany pro zavěšení vaků, imobilizéry pro uchycení katétru k povrchu těla, mušle s dezinfekčním činidlem k ochraně spojů, ochranné čepičky transfer setů, dezinfekční prostředky, rukavice, ústenky, obvazový materiál k ošetření místa výstupu katétru [22].



Obr. 12 Jednorázový systém vaků pro výměnu roztoku při peritoneální dialýze [23]

2.3.6 Dostupný materiál pro PD vybavení

V nefrologické praxi je problematika PAE zvláště závažná a aktuální. Pacienti s chronickým selháním ledvin bývají často dlouhodobě hospitalizováni, ale navíc také jejich léčba vyžaduje použití speciálního zdravotnického materiálu, který musí být používán v pravidelných časových intervalech. Stává se tak zdrojem pro opakovaný vstup PAE do organismu [2].

V současné době je v českém zdravotnictví používán materiál firmy Baxter a firmy Fresenius Medical Care. Jiný dodavatel materiálu pro peritoneální dialýzu se na našem trhu nevyskytuje a také celosvětově jsou tyto dvě firmy nejvíce zastoupeny.

Spotřební materiál firmy Baxter je vyroben z PVC. Dnes je PVC nejběžněji používaným plastem ve zdravotnických prostředcích. Nicméně, použití PVC způsobuje řadu ekologických a zdravotních rizik, včetně expozice pacienta nebezpečným chemickým látkám, jako je DEHP, který se uvolňuje ze zdravotnických prostředků [23].

Naproti tomu výzkumné centrum firmy Fresenius Medical Care uvedlo na trh materiál bez PVC s názvem Biofine. Biofine je inovativní materiál pro peritoneální dialýzu, který chrání životní prostředí. Ekonomický růst a rozvoj průmyslu způsobuje zvýšení zátěže pro životní prostředí. Fresenius Medical Care se zaměřuje na bezpečnost a ochranu životního prostředí. Po dlouhou dobu odborníci diskutují možná rizika PVC. Jestliže chceme minimalizovat potencionální environmentální a zdravotní rizika, musíme vážně uvažovat o alternativách. Biofine je látka složená ze skupiny polyolefinů. Polyolefiny jsou polymery složené výhradně z vodíkových a uhlíkových atomů. Různé vlastnosti materiálu, jako pružnost, jsou definovány různou trojrozměrnou konfigurací atomů uhlíku. Tímto je umožněno upustit od používání změkčovadel jako di-2-ethylhexylftalát (DEHP), která jsou běžně používána k úpravě vlastností materiálů z polyvinylchloridu (PVC). CAPD systém Stay Safe je první produkt vyrobený z materiálu Biofine. Všechny komponenty systému, které přicházejí do styku s dialyzátem, poskytují vyšší biokompatibilitu, a to od roztoku, výpustního vaku, po sety, konektor a DISC [23].

Další důsledek používání PVC je ztráta části účinku léků. Příklad: pokud je přidán do vaku z PVC inzulin, podstatná část bude adsorbována na stěně vaku. Tuto silnou adsorpci lze přičíst polárnímu charakteru PVC. Polyolefiny jsou však naprosto nepolární a adsorpce je mnohem nižší [23].

V průběhu skladování CAPD roztoku se voda vypařuje přes plastovou fólii. Biofine byl testován v zátěžových podmínkách a ukázal se být mnohem lepší bariérou pro vodní páru. Lze tedy zaručit vynikající konzistenci roztoku během celého období skladování. Po utěsnění vnějšího obalu systém Stay Safe prochází parní sterilizací při 121 ° C a všechny části obsažené uvnitř vnějšího obalu fólie jsou tak sterilní [23].

Biofine umožňuje recyklaci. V průběhu životního cyklu výrobku – výroba, využití a likvidace – není materiál Biofine škodlivý životnímu prostředí. Při spalování se rozkládá na oxid uhličitý, oxid uhelnatý a vodu bez uvolnění kyseliny chlorovodíkové a tvorby jejich reakčních produktů, jak je tomu u PVC [23].

Biofine neobsahuje změkčovadla, tedy di-2-ethylhexylftalát (DEHP). Má jinou molekulární strukturu než PVC. Na výrobu CAPD systému je fólie o 60 % tenčí, tím se snižuje množství použité suroviny a v neposlední řadě se tak dosahuje snížení odpadů. Vícevrstevná fólie

neobsahuje žádné lepidlo a struktura fólie splňuje požadavky pro CAPD vaky. Méně materiálu znamená nižší zatížení životního prostředí [23].

Ze statistiky za rok 2009 vyplývá, že se v České republice léčí metodou peritoneální dialýzy 458 pacientů [14].

Předpokládejme, že průměrný pacient provádí v rámci své terapie čtyři výměny peritoneálního roztoku denně, 365 dní ročně. Každá výměna představuje odpad ve formě dvou dvoulitrových vaků (napouštěcí a vypouštěcí) a spojovací sety. Ročně je tedy peritoneální dialýzou vyprodukováno 1 337 360 vaků v podobě odpadu jen v České republice. Tento odpad není svážen do zdravotnických zařízení, aby byl správně likvidován, ale záleží na každém pacientovi, jak s tímto odpadem naloží.

2.4 Možnosti náhrady materiálu obsahujícího ftaláty

Snahou zdravotnických zařízení by mělo být používání zdravotnických pomůcek, které nejsou svým složením pro lidský organismus a životní prostředí nebezpečné. Mezi potencionálně nebezpečné pomůcky patří zcela jistě výrobky z PVC [1].

Jako alternativní plasty pro zdravotnické prostředky se používají polyethylen, polypropylen, polyuretan, silikon, ethylen vinyl acetát a mnohvrstevný laminát. Některé z těchto plastů se také používají pro balení potravin a na kancelářské potřeby. Pro stavební výrobky existuje široký rozsah náhrady materiálů, jako je dřevo a přírodní linoleum, ale i jiné plasty, např. polyethylen a polypropylen. Protože tyto plasty jsou ze své podstaty flexibilnější, není nutné do nich přidávat změkčovadla jako je DEHP. Mnoho těchto výrobků je cenově srovnatelných s výrobky z PVC. Seznam PVC-free zdravotnických prostředků je k dispozici na internetových stránkách společnosti Health care without harm (www.noharm.org). Health Care Without Harm je mezinárodní koalice více než 470 organizací v 52 zemích pracuje na transformaci zdravotnictví, aby nebylo zdrojem poškození lidského organismu a životního prostředí [24].

Kromě toho zdravotnická zařízení, která se zavázala nepoužívat PVC, komunikují s výrobcí, kteří reagují novými výrobky bez PVC [24].

Obecně veškeré vaky bez PVC z ethylen-vinyl acetátu, vícevrstevného polyethylenu nebo polypropyleny jsou rentabilní a technicky konkurují vakům z PVC. Sety bez PVC ze silikonu či polyuretanu jsou na trhu dostupné pro většinu lékařských oborů. Výrobky z PVC měkčené jinými změkčovadly než DEHP jsou na trhu rovněž k dispozici. Jako alternativní změkčovadla jsou ve zdravotnických zařízeních používány citráty, adipáty, trimelitáty a Hexamol DINCH. Zdravotní rizika ale nejsou kvůli nedostatku toxikologických údajů známa.

Jak velký je cenový rozdíl, pokud vůbec, velmi závisí na vnitrostátních trzích a individuálních smlouvách mezi nemocnicemi a dodavateli. Vaky jsou cenově srovnatelné. Trubice jsou sice dražší, ale vydrží delší dobu. Přínos pro zdraví může v konečném důsledku převážit zvýšené náklady, obzvláště když zvažujeme dlouhodobý přínos pro společnost jako celek [24].

Pokud jde o bezpečnost, jsou alternativní materiály bez PVC přirozeně flexibilní, není třeba přidávat DEHP ani jiná změkčovadla. Jsou čiré, flexibilní, často vhodné pro sterilizaci parou [24].

Seznam PVC-free dodavatelů uplatňujících se v produktech spojených s dialýzou ze stránek výše zmíněné organizace je uveden v tabulce č. 3.

Tabulka 3 Seznam výrobců bezftalátových produktů pro dialýzu v Evropě [24]

Výrobce / Dodavatel	Webové stránky	Materiál	Produkt	Země
Arrow International	www.arrowint.com	Polyuretan	Hemodialyzační katétry	Velká Británie
Gambro	www.gambro.de	Polyolefiny nebo silikon	Sety pro peritoneální dialýzu	Německo
Smiths-medical	www.smiths-medical.com	Polyuretan	TruFlow® Hemodialyzační katétry	Velká Británie
Vygon	www.vygon.co.uk	Polypropylen	Dialyzační katétry	Velká Británie
Fresenius Medical Care	www.fresenius.de	Polyolefiny	Biofine® Sety pro peritoneální dialýzu	Německo, Rakousko, Česká Republika

Z tabulky je patrné, že v současné době jsou k dispozici kromě produktů z PVC (Baxter, starší systémy Fresenius Medical Care a Gambro) také produkty pro peritoneální dialýzu z alternativních materiálů, a to ze silikonu a polyolefinů. Vzhledem k tomu, že v současné době je již celá divize peritoneální dialýzy firmy Gambro v majetku firmy Fresenius Medical Care, jsou výše uvedené PVC-free materiály pouze v nabídce firmy Fresenius.

Jedním z alternativních bezftalátových materiálů použitelných v PD je silikon. Silikony jsou skupinou semi-organických polymerů obsahujících řetězce, ve kterých se střídají atomy křemíku a kyslíku, upravené různými organickými skupinami připojenými k atomu křemíku. Silikony jsou největší skupinou plastických hmot, které nejsou založeny na atomech uhlíku a mohou být polymerovány do tří forem; oleje, elastomery a hmoty na výrobu. Silikonové elastomery, jsou k dispozici buď jako jedno nebo dvou-komponentní systémy. Silikony jsou tuhé a pružné s dobrou odolností proti rozpouštědlům, vlhkosti a povětrnostním vlivům [25]. Další možností náhrady materiálu obsahujícího ftaláty jsou polyolefiny. Polyolefiny jsou největší skupinou termoplastů. Jsou to polymery jednoduchých olefinů, jako je ethylen, propylen, buten, isopreny a penteny, a kopolymery a jeho modifikace. Polyolefiny se skládají pouze z uhlíku a vodíku a nejsou aromatické. Dva nejdůležitější běžné polyolefiny polyethylen a polypropylen, jsou velmi populární díky své nízké ceně a širokému spektru aplikací [26].

Polyethylen byl objeven jako nečekaný experimentální výsledek v roce 1931 ve výzkumné laboratoři Imperial Chemical Industries. Tento výzkum pokračoval, protože v polyethyleny bylo spatřeno mnoho vhodných vlastností. První závod byl zprovozněn v roce 1939 těsně před druhou světovou válkou. Polyethylen s vysokou hustotou byl vyroben v polovině roku 1950. Brzy následoval objev a rychlý průzkum polypropylenu [26].

Společnost Health care without harm nyní eviduje více než 80 nemocnic, které začaly podnikat kroky k odstranění PVC, mezi nimiž jsou také nemocnice v České republice a na Slovensku [24].

Např. výsledkem snahy neonatologického oddělení v Českých Budějovicích zajišťujícího péči o několik set novorozenců s nízkou porodní hmotností ročně je skutečnost, že 97,6 % pomůcek používaných v rámci stabilizace novorozenců a na jednotce intenzivní a resuscitační péče je bezftalátových. Toto zkvalitnění péče znamená ve svém důsledku navýšení nákladů na uvedený zdravotnický materiál na tomto oddělení o 25–30 %, což nemusí být pro všechna oddělení akceptovatelné [1].

3 STUDIE A STANOVENÍ

3.1 Metody stanovení ftalátů

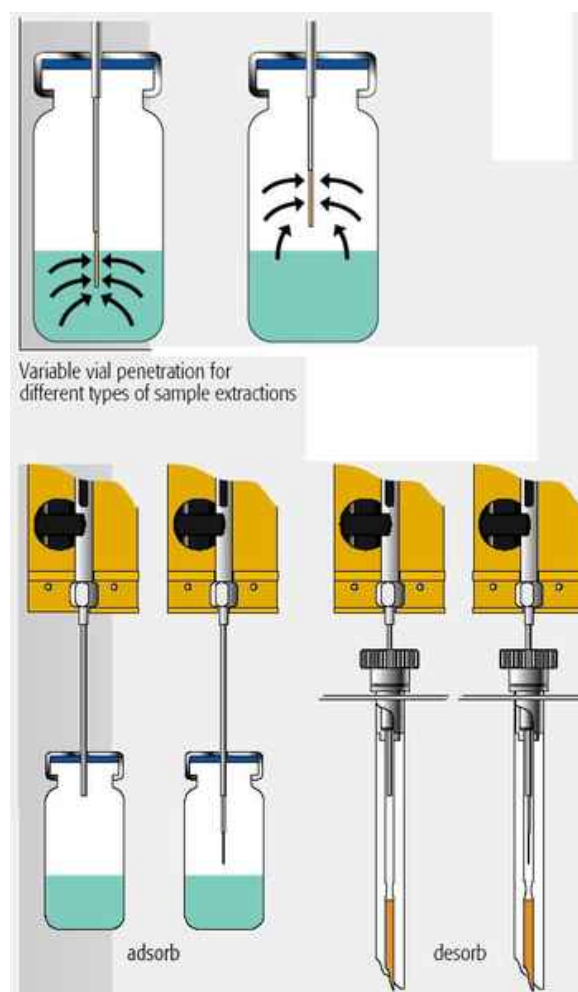
Analytickou metodou pro finální stanovení ftalátů bývá nejčastěji plynová chromatografie. Pro detekci látek je používána hmotnostní spektrometrie, která umožňuje dokonalou identifikaci látek pomocí hmotnostních spekter, postačuje však i detektor elektronového záchytu (ECD), případně i plamenoionizační detektor (FID), který má však pro ftaláty nižší odezvu a u kterého se může projevit i interference s jinými látkami obsaženými ve vzorku. Ke stanovení DEHP se může použít i kapalinová chromatografie s použitím UV detekce při 224 nm, zejména při stanovení směsi isomerů ftalátů a monoesterů. Vlastnímu analytickému stanovení předchází extrakce vzorku vhodným rozpouštědlem a přečištění extraktu. Nejčastěji používanou metodou je extrakce kapalinou, kde se nejlépe osvědčila rozpouštědla chloroform, isooktan, hexan a dichlormetan. Dále se používají moderní analytické metody mikroextrakce na tuhou fázi a superkritická fluidní extrakce [6, 27, 28].

3.1.1 Extrakce kapalinou

Při této metodě většinou dochází k extrakci složky z vodného roztoku do organického rozpouštědla, které je s vodou nemísitelné. Při praktickém provádění se nejlépe osvědčil chloroform, isooktan, hexan a dichlormetan. Protřepeme-li tyto kapaliny v dělicí nálevce, ustaví se po čase rovnováha, která je pro ftaláty posunuta ve prospěch organického rozpouštědla (Nernstův rozdělovací zákon) [28, 29].

3.1.2 Mikroextrakce tuhou fází (SPME)

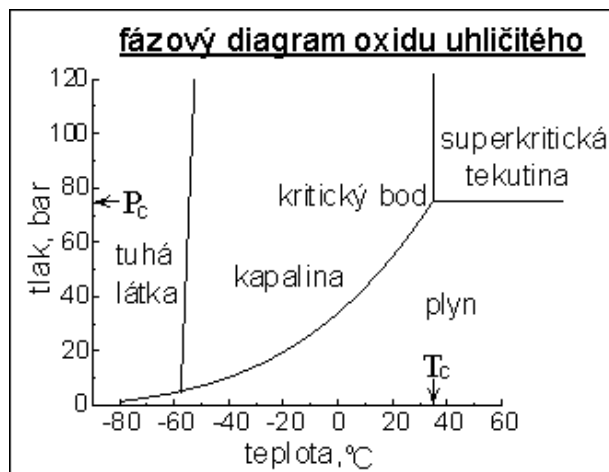
SPME je postup izolace organických látek ze vzorků bez použití rozpouštědel. Vláknem z taveného křemene, které je pokryté zakotvenou fází, je ponořeno do kapalného vzorku nebo umístěno nad kapalným vzorkem do prostředí nasyceného těkavými analyty. Po určitou dobu se sorpce na tuhou fázi nechá probíhat až do ustavení rovnováhy. Izolované sloučeniny se nejčastěji analyzují pomocí plynové chromatografie. Vláknem necháme v dávkovacím zařízení termicky desorbovat při teplotách kolem 300 °C a analyty vstoupit do chromatografické kolony, kde se provede separace [29].



Obr. 13 Mikroextrakce tuhou fází (SPME) [30]

3.1.3 Superkritická fluidní extrakce (SFE)

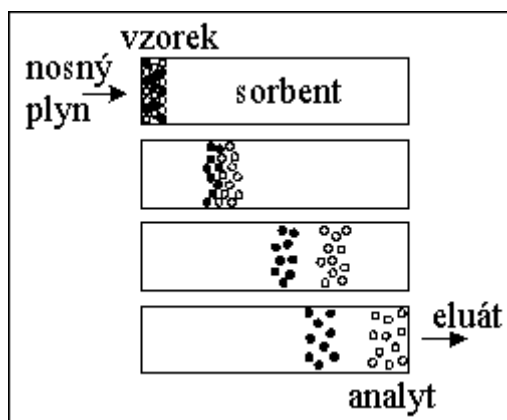
V nadkritické fluidní extrakci používáme k extrakci pevného vzorku nadkritickou (superkritickou) tekutinu, běžně oxid uhličitý. Oxid uhličitý (CO_2) má kritickou teplotu $31\text{ }^\circ\text{C}$ a kritický tlak 7149 kPa . V superkritickém stavu se CO_2 chová současně jako kapalina i plyn. Kombinují se zde výhody obou skupenství, zejména solvatační vlastnosti rozpouštědel a difuzivita plynů. Hlavní výhodou SFE je, že namísto organických rozpouštědel využívá netoxický a levný oxid uhličitý za superkritických podmínek. Rozpustnost analytu v superkritické fázi lze snadno upravovat volbou tlaku a teploty. Zařízení je možné přímo spojit s analyzátozem [29, 31].



Obr. 14 Fázový diagram oxidu uhličitého [31]

3.1.4 Plynová chromatografie (GC)

Chromatografie je separační metoda, při které se oddělují složky obsažené ve vzorku. V chromatografii se vzorek vnáší mezi dvě vzájemně nemísitelné fáze. Stacionární fáze je nepohyblivá, mobilní fáze je pohyblivá. Vzorek se umístí na začátek stacionární fáze. Pohybem mobilní fáze přes stacionární fázi je vzorek touto soustavou unášen. Složky vzorku mohou být stacionární fází poutány. Více se zdrží složky, které mají se stacionární fází intenzivnější vazbu. Tak dochází k separaci složek [29].



Obr. 15 Separace v GC[31]

U plynové chromatografie je vzorek dávkován přímo do nosného plynu, kde je následně transportován separační kolonou. Mobilní fází je zde plyn. Z důvodu snadného přenosu, musí být i vzorek převeden do plynné fáze. Dále prochází kolonou, v níž dochází k separaci jednotlivých složek. Složky, které opouští kolonu, jsou detekovány pomocí detektoru, jež určuje kvalitativní a po kalibraci i kvantitativní zastoupení jednotlivých složek [32].

Plynový chromatograf se skládá z těchto částí: zásobník s nosným plynem, čistící zařízení, dávkovací ventil, kolona, detektor a vyhodnocovací zařízení.

Zásobník s nosným plynem je tlaková nádoba obsahující helium, vodík, dusík, případně argon. Funkce nosného plynu spočívá v přenosu vzorku kolonou. Tento plyn musí být inertní vůči složkám. Volba nosného plynu závisí na zvolené koloně a druhu detektoru [29].

Injektor slouží k zavedení vzorku do proudu nosného plynu. Technika dávkování musí zajistit odpaření vzorku v co nejkratším čase. Nástřik se nejčastěji provádí pomocí speciální injekční stříkačky přes septum. Injektor obsahuje skleněnou vložku, která slouží k rychlému odpaření vzorku a následně k promíchání par s nosným plynem [33].

Dále je možno použít dynamický head-space dávkovací systémy pro adsorpci a desorpci obsahující probublávací zařízení, pomocí něhož jsou těkavé látky uvolňovány z roztoku a vyplavovány do adsorpční kolony. Zadržené látky se pak desorbují do mobilní fáze rychlým zahříváním adsorpční kolony. Statické head-space dávkovací systémy obsahují termostatovou komůrku [33].

Kolony se používají dvojího typu, náplňové a kapilární. Náplňové jsou trubice o průměru 2 až 5 mm a délce 1 až 3 m obsahující sorbent nebo nosič, který je pokrytý kapalnou fází. Zhotovují se z nerezové oceli nebo skla a mají vyšší kapacitu než kapilární kolony. Absorbentem je silikagel, grafitizované saze, případně oxid hlinitý [33].

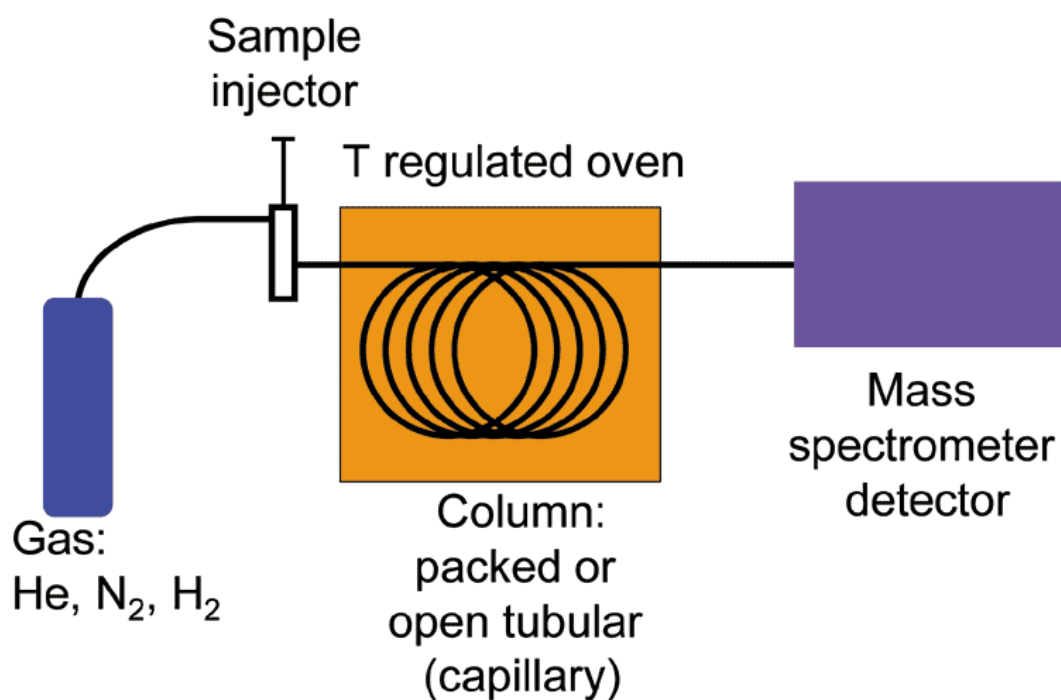
Kapilární kolony se zhotovují z křemenného skla potaženého polyimidem. Jejich vnější průměr je do 0,5 mm a délka 20 až 60 m. Stacionární fáze je zde nanášena na vnitřní stěnu kapiláry. Účinnost je kolem 1000 až 3000 teoretických pater na 1 m [33].

Z kolony je nosný plyn veden do detektoru, který následně reaguje na přítomnost analytu a signál, který je zaznamenáván. Podmínkou efektivní funkce detektoru je dostatečná citlivost s možností dosahovat dostatečně nízké detekční limity pro určité analyty. Důležitá je rovněž vysoká selektivita pro stanovované analyty [29, 33].

3.1.4.1 Detekce hmotnostní spektrometrií (MS)

Plynový chromatograf s hmotnostní spektrometrií představuje kombinaci vysoce účinné separační schopnosti plynové chromatografie s identifikačními možnostmi hmotnostní spektrometrií. Používá se pro identifikaci širokého spektra látek v rámci stanovovaného vzorku. Oblast použití je velice široká od analýzy drog, výbušnin, až po stanovení neznámých vzorků [32].

GC-MS se skládá ze dvou hlavních částí: plynového chromatografu a hmotnostního spektrometru [32].

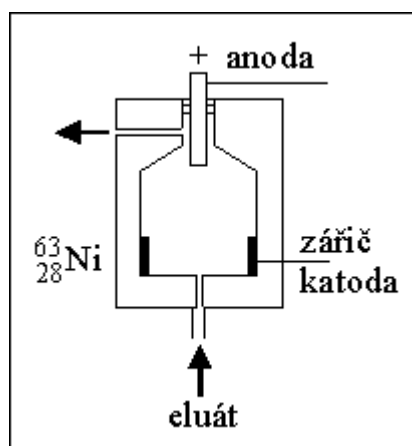


Obr. 16 Schéma GC/MS [34]

Hmotnostní spektrometrie je separační technika, která převádí vzorek na ionizovanou plynnou fázi a vzniklé ionty separuje podle hodnoty podílu jejich hmotnosti a náboje m/z . Po separaci v plynovém chromatografu vstoupí stanovované složky vzorku do hmotnostního spektrometru, kde následuje ionizace, akcelerace iontů do hmotnostního analyzátoru, jejich separace hmotnostním filtrem a detekce [29].

3.1.4.2 Detektor elektronového záchytu (ECD)

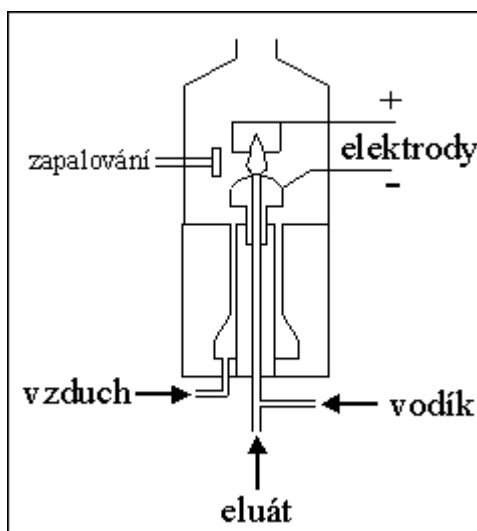
Radioaktivní ^{63}Ni svým β zářením (proud rychlých elektronů) ionizuje molekuly dusíku jako nosného nebo přídavného plynu a vyvolává ionizační proud. Uvolňují se pomalé elektrony, které jsou zachycovány elektronegativními atomy separovaných látek, a tím dochází ke snížení ionizačního proudu [29].



Obr. 17 Schéma detektoru elektronového záchytu [31]

3.1.4.3 Plamenoionizační detektor (FID)

Ve FID jsou molekuly separovaných látek nejdříve spalovány plamenem vzniklým hořením vodíku v syntetickém vzduchu, přičemž vznikají částice schopné přenášet náboj mezi elektrodami. Nosný plyn se před vstupem do hořáku mísí s vodíkem, vzduch je přiváděn do prostoru měřicí cely detektoru. Přítomnost složky zvýší ionizaci a elektrický proud se zvětší. Při použití kapilárních kolon se do detektoru jako přídavný plyn přivádí ještě dusík, který zlepšuje účinnost ionizace látek v plamínku. Detektor je velmi citlivý na uhlovodíky [29].

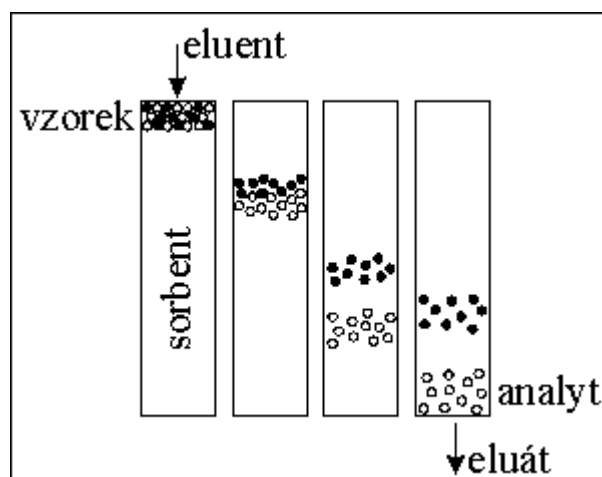


Obr. 18 Schéma plamenoionizačního detektoru [31]

3.1.5 Kapalinová chromatografie (LC)

V kapalinové chromatografii je mobilní fází kapalina. Na rozdíl od plynové chromatografie rozhodují o separaci složek vzorku nejen jejich interakce se stacionární fází, ale velmi výrazně i použitá mobilní fáze. Čas, jaký stráví analyt v mobilní nebo stacionární fází, závisí na afinitě analytu ke každé z nich. Podle uspořádání stacionární fáze rozlišujeme kolonovou a tenkovrstvou kapalinovou chromatografii. LC je vhodná i pro separaci tepelně nestálých a netěkavých sloučenin (až 85 % všech sloučenin) [29, 35].

Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) je jedna z nejčastěji používaných separačních metod. Společným znakem všech technik HPLC je použití kapalné mobilní fáze, účinných kolon a vysokotlakých čerpadel [36].



Obr. 19 Separace v HPLC [31]

HPLC instrumentace:

- Zásobník mobilní fáze
- Odplyňovač
- Programování gradientu
- Čerpadlo
- Dávkovací zařízení
- Kolona
- Detektor
- řídící počítač

Kapalina se do kolony čerpá bezpulzním čerpadlem, nejčastěji s dvěma písty zapojenými sériově [36].

Nejčastější dávkovače jsou obtokové, v nichž je vzorek umístěn v kapilární smyčce kalibrovaného objemu, zařazované do toku mobilní fáze vícecestným ventilem.

K vlastnímu rozdělení analyzované směsi dochází na koloně. Měřítkem kvality kolony je počet teoretických pater (respektive výškový ekvivalent teoretického patra H). Pláště kolon se vyrábějí nejčastěji z nerezové oceli. Z hlediska účinnosti kolon jsou výhodné malé částice sorbentu, v současnosti se používají částičky o průměru 2 μm i méně. Na trhu je dostupný široký sortiment náplní [36].

Pro výběr mobilní fáze jsou teoretickým podkladem volby hodnoty polarity a selektivity rozpouštědel. Prakticky je třeba brát v úvahu i jejich viskozitu, bod varu, mísitelnost, podle použitého detektoru též index lomu, hranici absorpce UV záření, apod.

Detektor je zařízení, které převádí množství složky na elektrický signál (odezvu) [36].

3.1.5.1 UV – VIS detektor

Patří k nejběžnějším detektorům. Měří absorbanci eluátu vycházejícího z kolony. Jednodušší detektory měří absorbanci při jedné vlnové délce (v našem případě 224 nm). Složitější dovolují paralelní záznam několika vlnových délek, případně snímání UV-VIS spekter v průběhu analýzy.

Detekce je selektivní, je však omezena na látky absorbující v dané vlnové délce [29, 36].

3.2 Studie – ftaláty při peritoneální dialýze

3.2.1 Česká republika [2]

Problematikou vstřebávání ftalátů při léčbě dialýzou se zabývala řada odborníků. Za zmínku jistě stojí habilitační práce MUDr. Kamila Ševely, CSc., v níž se zabývá estery kyseliny ftalové v nefrologické praxi. Tato práce pojednává o působení ftalátů při hemodialýze (nemocní v chronickém hemodialyzačním programu jsou vystaveni největší zátěži PAE, s PVC materiálem přichází do styku jejich krev a to v pravidelných intervalech, v průměru 12 hodin týdně) a při peritoneální dialýze, což je pro tuto bakalářskou práci prioritní.

Stanovení PAE provedl ve Výzkumném ústavu veterinárního lékařství v Brně metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s detektorem s diodovým polem a metodou plynové chromatografie – hmotnostní spektrometrie.

Vzorky dialyzačního roztoku, plastického materiálu, vodných roztoků a krve byly stanoveny následovně:

- Stanovení PAE ve vzorcích dialyzačních roztoků: odběr do skleněných láhví, předem promytých acetonem. Analýza co nejdříve po odběru, nejpozději do 48 hodin. Vzorky se skladují při 4 °C
- Stanovení v plastických materiálech: 0,05–0,10g vzorku plastického materiálu se extrahuje v Erlenmeyerově baňce směsí hexan-dichlormethan (1 : 1) 72 hodin při pokojové teplotě za občasného protřepání a pak jednu hodinu na laboratorní třepačce. Organická fáze se dekatuje do 100 ml baňky a extrakce se opakuje ještě dvakrát stejnou směsí rozpouštědel. Spojené extrakty se odpaří za vakua při 40 °C a odparek se rozpustí v hexanu pro HPLC stanovení.
- Stanovení PAE ve vodném roztoku: 400–800 ml (dle očekávané koncentrace) vodného roztoku se odměří do dělicí nálevky a rezidua PAE se extrahují 20 ml dichlormethanu za intenzivního třepání asi 2 minuty. Extrakce se ještě dvakrát opakuje 20 ml dichlormethanu. Spojené dichlormethanové podíly se odpaří za vakua při 30 °C, Odparek se rozpustí v hexanu pro HPLC stanovení.
- Stanovení PAE v krvi: PAE se extrahují na třepačce. Organická fáze se oddělí odstředěním v chlazené odstředivce a převede se do srdcovité baňky. Tento postup se opakuje ještě dvakrát vždy se 3 ml octanu ethylnatého. Spojené organické fáze se odpaří pod proudem dusíku. Odparek se rozpustí v acetonitrilu. Rezidua PAE se stanoví HPLC za stejných podmínek jako vodný roztok, s výjimkou mobilní fáze, která má u vyšetření krevních vzorků složení acetonitril : voda – 9 : 1.

Při HPLC stanovení byl jako mobilní fáze použit hexan s 0,3 % methanolu o průtoku 0,5 ml.min⁻¹. Detekce byla provedena v UV oblasti při 224 nm.

Pro potvrzení identity PAE byla použita plynová chromatografie-hmotnostní spektrometrie.

Výsledky:

Při kvantitativním stanovení PAE v peritoneálním roztoku byly nalezeny DEHP (přidávaný do PVC) a DBP, který sem prostupuje přes stěnu vaku z potiskových barev na povrchu vaku, kam je přidáván pro svůj plastifikační účinek. Po šesti hodinách v peritoneální dutině nebyly DEHP ani DBP ve vypouštěném roztoku detekovatelné.

Rozpustnost PAE ve vodě je nepřímo úměrná velikosti molekuly, to znamená velikosti postranního řetězce. Vyluhovatelnost PAE stoupá také se zvyšováním teploty prostředí. Tyto faktory mohou ovlivňovat přestup PAE do peritoneálního roztoku. Proto doba ohřevu peritoneálního roztoku před napuštěním do peritoneální dutiny by měla být omezena jen na dobu nezbytně nutnou pro dosažení stanovené teploty (37 °C).

3.2.2 Německo

Mettang se spolupracovníky metabolity v krvi i peritoneálním roztoku v Německu několikrát vyšetřoval. Nejprve hodnotil stupně expozice a osud di-2-ethylhexylftalát (DEHP) a jeho hlavních derivátů mono-2-ethylhexylftalátu (MEHP), 2-ethylhexanolu (2-EH) a kyseliny ftalové (PA) u pacientů podstupujících pravidelně kontinuální ambulantní peritoneální dialýzu (CAPD) se čtyřhodinovou prodlevou. Kvantitativní analýza DEHP a jeho produktů hydrolýzy byla provedena plynovou chromatografií/hmotnostní spektrometrií [37].

Nalezl nízké koncentrace MEHP v peritoneálním roztoku a kolísání MEHP v krvi. Lze říci, že MEHP se z peritoneální dutiny dobře resorboval. Hladina kyseliny ftalové v krvi byla u všech nemocných trvale zvýšena, patří zřejmě mezi nejstabilnější metabolity PAE. Nejasný je osud DEHP, jehož hladina zůstávala v krvi nezměněna v průběhu pravidelných obměn peritoneálního roztoku [37].

Otázkou je, zda dochází k odbourání PAE v peritoneální dutině, nebo k vazbě na lipidové membrány peritoneální dutiny a jejich resorpci do krve [37].

Jak o rok později zhodnotil, bylo prokázáno, že pacienti na hemodialýze a kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD) jsou exponováni značnému množství DEHP a jeho hlavních produktů hydrolýzy. Bylo nalezeno malé množství DEHP v plastových CAPD vacích před použitím, zatímco koncentrace produktů hydrolýzy mono-2-ethylhexylftalátu (MEHP) byla čtyři až sedmkrát vyšší. Sérové koncentrace DEHP a PA u pacientů na HD a CAPD byly významně vyšší ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. DEHP je zapojen do patogeneze peritoneální sklerózy a vzniku renálních cyst. Je jasný na dávce závislý tlumivý účinek MEHP a kyseliny ftalové na funkci leukocytů [38].

V roce 2000 potom publikoval stejný autor další prospektivní studii, kde hodnotil vliv systému bez změkčovadla na expozici di-2-ethylhexylftalátu (DEHP) a jeho hlavních metabolitů u pacientů s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD). Pacienti byli převedeni ze systému s obsahem PVC (systém CAPD ANDY Plus, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo) na systém vyrobený z polyolefinů, bez změkčovadla (peritoneální systém Stay-safe, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo). Koncentrace DEHP, MEHP, kyseliny ftalové a 2-ethylhexanolu (2-EH) v moči, dialyzátu a séru byly stanoveny metodou plynové chromatografie / hmotnostní spektrometrie. Sérové hladiny PA se výrazně snížily v průběhu sledovaného období, příslušné úrovně DEHP v séru se snížily nevýznamně, koncentrace MEHP a 2-EH zůstaly nezměněny. V dialyzátu koncentrace MEHP a PA výrazně poklesla [39].

I když jsou tedy PD pacienti vystaveni kromě dialýzy i jiným zdrojům ftalátů, může použití systémů bez změkčovadel přispět ke snížení potenciálně imunosupresivní expozice ftalátů [39].

4 ZÁVĚR

V této bakalářské práci bylo popsáno působení esterů kyseliny ftalové v souvislosti s peritoneální dialýzou, zejména nejpoužívanějšího změkčovadla ve zdravotnickém materiálu, di-2-ethylhexylftalátu (DEHP). Pomůcky z polyvinylchloridu tvoří asi čtvrtinu všech pomůcek používaných ve zdravotnictví a tento problém se týká i této metody náhrady funkce ledvin.

Při dlouhodobé expozici ftaláty byla v minulosti prokázána celá řada nežádoucích účinků, které jsou v této práci souhrnně sepsány. Protože peritoneální dialýza je metodou náhrady funkce ledvin při jejich chronickém selhání, dochází při ní k dlouhodobé expozici také. V práci jsou uvedeny příklady studií, které se touto problematikou zabývaly. Bylo prokázáno, že roztoky, které před napuštěním do peritoneální dutiny obsahovaly prokazatelné množství esterů kyseliny ftalové, po vypuštění z peritoneální dutiny tyto látky v původní koncentraci již neobsahují. Naopak koncentrace těchto látek v krvi u pacientů na HD a CAPD byly významně vyšší ve srovnání s běžnou populací. Jednalo se především o DEHP. Pro finální stanovení ftalátů zde byly použity metody plynové chromatografie (detekce pomocí hmotnostní spektrometrie, detektor elektronového záchytu, plamenoionizační detektor) a kapalinové chromatografie (UV detekce při 224 nm).

Protože DEHP není v PVC pevně vázán, během používání se uvolňuje do životního prostředí a stává se jeho součástí. Toxický DEHP se vyskytuje v půdě, ve vodě, v ovzduší, v tělech organismů, může se hromadit také v potravních řetězcích.

Zdravotnický materiál z PVC je dle nabídky firem možné nahradit výrobky z jiných materiálů, např. na bázi polypropylenu, polyethylenu, silikonu apod. Tyto alternativní materiály jsou pro většinu zdravotnického materiálu na trhu dostupné. Jejich volba však může navýšit náklady zdravotnických zařízení.

5 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] SÝKOROVÁ, B.; HANZL, M.; TROUPOVÁ, J. Současné možnosti eliminace zdravotnického materiálu s obsahem ftalátů ve specializované péči o novorozence. *Prevence úrazů, otrav a násilí* [online]. 2009, vol. V, no. 1, [cit. 2011-04-19]. Dostupný z WWW: <[http://www.zsf.jcu.cz/struktura/utvary/edicni-oddeleni/periodika/prevence-urazu-otrav-a-nasili/jednotliva-cisla-podle-rocniku/2009/1-2009/prevence-urazu-otrav-a-nasili-1-2009/?searchterm=SOUČASNÉ MOŽNOSTI ELIMINACE ZDRAVOTNICKÉHO](http://www.zsf.jcu.cz/struktura/utvary/edicni-oddeleni/periodika/prevence-urazu-otrav-a-nasili/jednotliva-cisla-podle-rocniku/2009/1-2009/prevence-urazu-otrav-a-nasili-1-2009/?searchterm=SOUČASNÉ%20MOŽNOSTI%20ELIMINACE%20ZDRAVOTNICKÉHO)>. ISSN 1801-0261.
- [2] ŠEVELA, K. *Estery kyseliny ftalové v nefrologické praxi*. Brno, 1997. 118 s. Habilitační práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta.
- [3] ŠUTA, M. Rizika ftalátů a jak se jim vyhnout. *Veronica: Ekologická poradna* [online]. 2008, č. 5, [cit. 2011-04-19]. Dostupný z WWW: <<http://www.veronica.cz/?id=359>>.
- [4] SILVA, Manori J., et al. Urinary Oxidative Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Humans. *Toxicology*. 2006, vol. 219, no. 1-3, s. 22-32. ISSN 0300-483X.
- [5] SÝKORA, V. *Chemickoanalytické tabulky*. 1. vydání. Praha: SNTL, 1976. 282 s.
- [6] *Integrovaný registr znečišťování* [online]. 2009 [cit. 2011-05-03]. DEHP. Dostupné z WWW: <<http://www.irz.cz/irz/new/search/node/dehp>>.
- [7] KIZLINK, J. *Technologie chemických látek*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, 2005. 282 s. ISBN 80-214-2913-5.
- [8] VERNER, M. Ftaláty jako hrozba. *Právo*. 22. dubna 2010, roč. 20, č. 94, ISSN 1211-2119.
- [9] STAPLES, C. A., PETERSON, D. R., PARKARTON T. F., ADAMS, W. J. *The environmental fate of phthalate esters*. 1997. Vol. 35, 667-749
- [10] *Ministerstvo životního prostředí* [online]. c2008 - 2011 [cit. 2011-04-27]. Metodické pokyny. Dostupné z WWW: <<http://www.mzp.cz/cz/index>>.
- [11] RUDEL, R. A., CARMAN, D. E., SPENGLER J. D., KORN, L. R. *Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust*. 2003. Isme 20, 4543-4553
- [12] VIKLICKÝ, O.; TESAŘ, V.; DUSILOVÁ SULKOVÁ, S. *Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2010. 192 s. ISBN 978-80-247-3227-5.
- [13] ČEŠKA, R. *Interna*. 1. vydání. Praha: Triton, 2010. 855 s. ISBN 978-80-7387-423-0.
- [14] *Česká nefrologická společnost* [online]. c2006-2009 [cit. 2011-04-14]. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice 2009. Dostupné z WWW: <http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/230_Dialyza_prehled_zakl_udaju2009.pdf>.

- [15] *Česká nadace pro nemoci ledvin* [online]. c2008 [cit. 2011-04-12]. Peritoneální dialýza. Dostupné z WWW: <<http://www.nadaceledviny.cz/informacni-brozurky-peritonealni-dialyza.html?idAktualni=1438&jazyk=cz>>.
- [16] *Fresenius Medical Care: International Intranet* [online]. 07 February 2011 [cit. 2011-04-12]. Peritoneal Dialysis. Dostupné z WWW: <<http://fmc.intra.fresenius.de/intranet/fmc/fmcintra.nsf/Content/PD>>.
- [17] SULKOVÁ, S.; NERMUTOVÁ, L. *Peritoneální dialýza pro sestry*. 1. vydání. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1998. 131 s. ISBN 57-854-98.
- [18] TEPLAN, V. *Praktická nefrologie*. 2. vydání. Praha: Grada, 2006. 496 s. ISBN 80-247-1122-2.
- [19] MATOUŠOVIC, K., RYCHLÍK, I., DUSILOVÁ SULKOVÁ, S. *Hereditatis petitio české nefrologie*. 1. vyd. Praha: Tigis, 2009. 456 s. ISBN 978-80-903750-8-6.
- [20] BAMMENS, B. Urea and Uremic Solutes: How does Peritoneal Dialysis Work?. *Seminars in Nephrology*. 2011, vol. 31, no. 2, s. 127-137. ISSN 0270-9295.
- [21] *Baxter* [online]. c2011 [cit. 2011-04-15]. Peritoneal Dialysis Therapies. Dostupné z WWW: <http://www.baxter.com/patients_and_caregivers/therapies/renal/home_dialysis/peritoneal_dialysis_therapies.html>.
- [22] BEDNÁŘOVÁ, V.; DUSILOVÁ SULKOVÁ, S. *Peritoneální dialýza*. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Maxdorf, 2007. 334 s. ISBN 978-80-7345-005-2.
- [23] Biofine The innovative material for PD. Bad Homburg (Deutschland): Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 2004.
- [24] *Health care without harm: PVC and Phthalates* [online]. April 6, 2006 [cit. 2011-04-15]. Why Health Care is Moving Away from PVC. Dostupné z WWW: <http://www.noharm.org/us_canada/issues/toxins/pvc_phthalates/>.
- [25] *IDES: The plastics web* [online]. c1986-2011 [cit. 2011-04-20]. Silicone (Silicone) Plast. Dostupné z WWW: <<http://www.ides.com/info/generics/49/Silicone-Silicone>>.
- [26] *IDES: The plastics web* [online]. c1986-2011 [cit. 2011-04-20]. Polyolefin (Polyolefin) Plastic. Dostupné z WWW: <<http://www.ides.com/info/generics/38/Polyolefin-Polyolefin>>.
- [27] ČSN EN ISO 18856 (757587) : *Jakost vod - Stanovení vybraných ftalátů* . Praha : Český normalizační institut, 2006. 36 s.
- [28] POUSTKA J., HOLADOVÁ K., HAJŠLOVÁ J: *Aplikační možnosti superkritické fluidní extrakce v reziduální analýze*, Sborník přednášek, Kontaminace potravních řetězců, Milovy 1994
- [29] KLOUDA, P. *Moderní analytické metody*. Ostrava: Pavel Klouda, 2003. 132 s. ISBN 80-86369-07-2.

- [30] CombiPAL Front End Automation for Gaschromatography. Zwingen (Switzerland): CTC Analytics AG, 2009.
- [31] COUFAL, P. *Univerzita Karlova v Praze: Přírodovědecká fakulta* [online]. 28.7.2004 [cit.2011-05-01]. Domovská stránka - Pavel Coufal. Dostupné z WWW: <<http://web.natur.cuni.cz/~pcoufal/>>.
- [32] DOUGLAS, F. GC/MS Analysis. *Scientific Testimony* [online]. 11/07/08, 5, [cit. 2011-05-01]. Dostupný z WWW: <<http://www.scientific.org/tutorials/articles/gcms.html>>.
- [33] MOTYKA, K.; HLAVÁČ, J. *Stručný přehled separačních metod*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2009. 45 s. ISBN 978-80-244-2304-3.
- [34] GC-MS. In *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. St. Petersburg (Florida): Wikipedia Foundation, 16 July 2005, last modified on 23 March 2011 [cit. 2011-05-02]. Dostupné z WWW: <<http://en.wikipedia.org/wiki/GC-MS>>.
- [35] SOMMER, L. *Základy analytické chemie II*. Brno: VUTIUM, 2000. 347 s. ISBN 80-214-1742-0.
- [36] JULÁK, J. *Identifikace bakterií metodami instrumentální chemické analýzy*. Praha: Karolinum, 1998. 195 s. ISBN 382-141-97.
- [37] METTANG, T., et al. The Fate of Leached Di(2-Ethylhexyl)Phthalate in Patients Undergoing Capd Treatment. *Peritoneal Dialysis International*. 1996, vol. 16, no. 1, s. 58-62. ISSN 0896-8608.
- [38] METTANG, T., et al. Plasticizers in Patients with End-Stage Renal Failure - Aspects of Exposition and Toxicity. *Nieren-Und Hochdruckkrankheiten*. 1997, vol. 26, s. S7-S12. ISSN 0300-5224.
- [39] METTANG, T., et al. Influence of Plasticizer-Free CAPD Bags and Tubings on Serum, Urine, and Dialysate Levels of Phthalic Acid Esters in CAPD Patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2000, vol. 20, no. 1, s. 80-84. ISSN 0896-8608.

6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2-EH.....	2-ethylhexanol
APD	automatická peritoneální dialýza
BBP.....	benzylbutylftalát
CAPD.....	kontinuální ambulantní peritoneální dialýza
CO ₂	oxid uhličitý
DBP	dibutylftalát
DEHP	di-2-ethylhexylftalát
DEP.....	diethylftalát
DIDP	diisodecylftalát
DINP	diisononylftalát
DNOP	dioktylftalát
ECD	detektor elektronového záchytu
FID.....	plamenoionizační detektor
GC.....	plynová chromatografie
GC/MS	plynová chromatografie-hmotnostní spektrometrie
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
LC.....	kapalinová chromatografie
MEHP	mono-2-ethylhexylftalát
PAE.....	estery kyseliny ftalové
PD.....	peritoneální dialýza
PVC	polyvinylchlorid
SFE	superkritická fluidní extrakce
SPME.....	mikroextrakce tuhou fází