

Безопасность медицинских изделий: соблюдая принцип «Не навреди»

Изделия из поливинилхлорида (ПВХ) в повседневной жизни окружают нас повсюду. Из этого вида пластмасс изготавливают упаковку для пищевых продуктов и строительные материалы, кабели и провода, приборные доски, панели автомобилей и многие другие товары. В медицине изделия из ПВХ применяют уже более 50 лет. Но насколько безопасны эти изделия, в особенности те, которые используют у тяжело больных, беременных, новорожденных?

Толчком к внедрению ПВХ в медицинскую практику послужила потребность в замене резины и стекла на предварительно стерилизованные предметы однократного использования. Благодаря инертности и химической стабильности ПВХ стал в этой области одним из самых популярных полимеров. При контакте с разными жидкостями и растворами, кровью и биологическими тканями ПВХ остается стабильным. Этот материал гибок, прочен и прозрачен, он устойчив к химическим реакциям и воде.

! Для медицинских нужд из ПВХ изготавливают блистеры для капсул и таблеток, пластифицированные пакеты и контейнеры для внутренних органов и крови, медицинских растворов и диализа; венозные катетеры, назогастральные зонды и др. В большинство изделий из ПВХ добавлен пластификатор, который обеспечивает эластичность, упругость и прочность изделий.

Без пластификаторов невозможно производство гибкого ПВХ. Наиболее широкое промышленное применение в качестве пластификаторов ПВХ нашли сложные эфиры (диэфирные пластификаторы), причем основную долю составляют пластификаторы, получаемые из фталевого ангидрида и одноатомных спиртов С8-С10 (Муллахметов Р.Ф. и соавт., 2015).

Фталаты впервые начали производить в 1920-х гг., хотя их коммерческое применение было ограниченным, но уже с середины XX в. потреблялись большие объемы фталатов для пластификации ПВХ. Фталаты используются и для изготовления других продуктов, без ПВХ, таких как каучуковые изделия, красители, типографские краски, смазочные вещества и некоторые косметические средства.

Некоторые медицинские устройства из ПВХ содержат до 20-40% фталатов, в то время как в питающих зондах и катетерах уровень этих пластификаторов может достигать 80%. Несмотря на то что поливинилхлориды в медицинской промышленности используются достаточно долго, сравнительно недавно стали появляться данные о том, что фталаты химически не связаны с ПВХ и при контакте с растворами, содержащими жиры (особенно при нагревании), легко высвобождаются из ПВХ. Степень высвобождения и концентрация фталатов в растворе зависят от многих факторов, таких как температура, длительность контакта, перемешивания раствора и т. д. Такие медицинские процедуры, как гемодиализ, трансфузия крови и плазмы, экстракорпоральная мембранная оксигенация, полное парентеральное питание или энтеральное зондовое питание, подразумевают длительный контакт изделия с раствором, за счет чего в последнем отмечается высокое содержание фталатов.

Наиболее часто используемыми фталатами являются ди-2-этилгексилфталат (DEHP, также называемый диизононилфталатом – DOP), диизодецилфталат (DIDP), диизононилфталат (DINP) и дибutilфталат (DBP). Из всех фталатов DEHP наиболее широко используется, на его долю приходится свыше 50% мирового потребления фталатов в составе ПВХ. DEHP представляет собой эфир фталевой кислоты, который производится с помощью реакции 2-этилгексанолевого спирта (получаемого из полипропилена) и фталевого ангидрида. Хотя относительно воздействия DEHP на здоровье человека существует много вопросов, он по-прежнему широко используется в качестве пластификатора, поскольку способен придавать пластичность при низких затратах.

Первые научные данные о потенциальной токсичности фталатов и, в частности, DEHP начали появляться еще в начале 1970-х гг. В 1990-е в Дании и Нидерландах развернулась большая кампания, результатом которой стал запрет на применение DEHP в качестве пластификатора при изготовлении детских игрушек. В 2002 г. Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration,

FDA) утвердило регламент для медицинских изделий, содержащих DEHP, который регулярно обновляется. В документе подчеркивается, что «риск от воздействия DEHP намного меньше, чем риски, возникающие при отказе от жизнеподдерживающих процедур». Тем не менее достаточно обширный перечень медицинских процедур сопряжен с потенциально высоким риском химического заражения DEHP, он включает переливание крови и экстракорпоральную мембранную оксигенацию у новорожденных; парентеральное питание новорожденных; гемодиализ в пубертатном возрасте, у беременных и кормящих женщин; энтеральное питание новорожденных и взрослых; трансплантацию сердца и коронарных артерий; переливание крови у детей и взрослых. Кроме того, существует вероятность высвобождения DEHP из ПВХ-контейнеров для приготовления растворов, а также в процессе хранения и порционирования таблетированных фармацевтических средств. На основании заключения Научного комитета по медицинским изделиям и продуктам Европейская комиссия по здоровью и защите прав потребителя 26 сентября 2002 г. опубликовала документ «Мнение в отношении медицинских изделий из поливинилхлоридов, содержащих фталаты: новорожденные и другие группы возможного риска в отношении токсического действия фталатов». Основным выводом этого документа таков: на основании доказательных данных нельзя установить предельно допустимую концентрацию фталатов в медицинских изделиях, поэтому желательно использовать альтернативные материалы, не содержащие этих пластификаторов (Царегородцев А.Д., 2008).

Органами-мишенями для фталатов являются печень, почки, эндокринные железы, нервная и репродуктивная системы. Отдельные экспериментальные исследования показали, что фталаты обладают иммуносупрессивным влиянием, а в высоких дозах могут оказывать канцерогенное действие на печень с развитием гепатокарциномы. В настоящее время в странах Европейского союза и в США введены запреты на использование изделий, содержащих фталаты, и для этого имеются весомые основания. Результаты большого количества клинических исследований указывают на токсичность DEHP для человека и животных. Установлено, что однократная доза DEHP 50-200 мг/кг у новорожденных крыс приводила к повреждению гоноцитов, снижала пролиферацию клеток Сертоли у самцов и уменьшала экспрессию циклина D2 (Li L.H., Jester W.F., Laslett A.L. et al., 2000). R.M. David, M.R. Moore и соавт. (2000) наблюдали развитие токсической нефропатии, гипоспермии и поражения печени у мышей, получавших DEHP. При этом доза DEHP, приводящая к повреждению внутренних органов, но недостаточная для канцерогенеза, у исследуемых животных составила 98,5-116,8 мг/кг/день. В 2017 г. появилось даже исследование, в котором изучено влияние DEHP на социальное поведение мышей. Эксперименты на животных подтверждают факт токсичности DEHP, но эти данные не могут быть перенесены на человеческую популяцию. Как быть с реальными пациентами, которые длительно получают энтеральное питание через ПВХ-зонды или находятся на гемодиализе? Каких последствий применения DEHP ожидать у этой категории больных?

В последние годы было опубликовано большое количество данных о патологии, ассоциированной с поступлением DEHP в организм человека.

! Максимальный риск DEHP-интоксикации наблюдается у новорожденных, которые круглосуточно получают инфузии и энтеральное питание через ПВХ-зонды.

Последствия DEHP-интоксикации изучены во многих странах. В японском исследовании, проведенном А. Агаки, Т. Митсуи, Н. Гударзи и соавт. (2016), повышение уровня DEHP у матери ассоциировалось со снижением уровня прогестерона и соотношения тестостерон/эстрадиол

в пуповинной крови. После рождения у этих детей имели место сниженный уровень кортизола и кортизона, деформация профиля стероидных гормонов надпочечников. Представлены также данные о негативном влиянии DEHP на интеллектуальное развитие у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Р.С. Huang, С.Н. Tsai и соавт. (2011) было обследовано 204 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет, у которых определялись высокие уровни метаболитов фталатов в моче. У всех детей отмечалось замедление темпов речевого развития. Еще одной группой риска являются пациенты, находящиеся на гемодиализе. Известно, что миграция DEHP в плазму крови больных через диализные контуры, по данным разных авторов, может достигать 7,3-27,3 мг за 4 ч циркуляции (Kambia K., Dine T., Azar R., 2001; Haishima Y., Matsuda R. et al., 2004), причем степень накопления DEHP в крови прямо зависит от уровня липидов плазмы, что объясняется высокой липофильностью фталатов.

Основой для инфузионных растворов в большинстве случаев является вода, но она, к сожалению, не может использоваться со всеми лекарственными препаратами вследствие химико-физической несовместимости с рядом активных ингредиентов. Некоторые лекарственные молекулы или нерастворимы, или нестабильны в воде и должны обязательно приготавливаться с липофильными растворителями. В качестве таковых используют растительные масла (например, касторовое, оливковое) либо органические растворители и поверхностно-активные вещества, такие как этанол, бензиловый спирт, полиэтиленгликоли (PEG), эфиры полиоксиэтиленовой жирной кислоты и т. д.

! Применение липофильных сред несовместимо с некоторыми пластмассами, применяемыми при внутривенном введении, особенно с ПВХ. При контакте с липофильными растворами из ПВХ могут экстрагироваться жирорастворимые фталаты (особенно DEHP), которые токсичны для организма. По этой причине изделия из ПВХ (пакеты, шприцы, инфузионные системы) не должны использоваться при применении инъектируемых активных ингредиентов, приготовленных в липофильных средах. По данным S. Loff, P. Kabs, K. Witt и соавт. (2000), 24-часовая инфузия липидсодержащих растворов новорожденным приводит к накоплению DEHP в организме ребенка в дозе 10-20 мг/сут, притом что в отличие от других пластификаторов именно DEHP в наибольшей степени мигрирует из ПВХ-изделий в липидсодержащие растворы независимо от типа раствора (Faessler D., McCombie G., Biedermann M., 2017).

Об этой несовместимости сообщается в инструкциях, написанных на информационных листах, которые прикреплены к упаковке лекарственных препаратов, инъектируемых инфузией и приготовленных в некоторых средах (такролимус, циклоспорин и др.). Однако существует реальная возможность, что по ошибке, вследствие спешки или невнимательности медицинского персонала такие инструкции будут не приняты во внимание или неясно поняты. Вследствие этого активный ингредиент в липофильном растворителе, содержащийся во флаконе, непреднамеренно вводится в обычный ПВХ-пакет с явно неблагоприятными последствиями для пациента (Magri P., Villani F., 2014).

С учетом вышеизложенного для обеспечения максимальной безопасности пациентов и сведения к минимуму риска всасывания фталатов рационально применять изделия, изготовленные из нейтральных пластмасс или ПВХ, не содержащего DEHP (DEHP-free).

Таким образом, токсичность фталатных пластификаторов, добавляемых в изделия из ПВХ, вызывает обеспокоенность медицинской общественности во всем мире. В странах Европейского союза и в США использование медицинских изделий, содержащих DEHP, запрещено. Проведенные исследования подтверждают токсичность DEHP для человека и животных. Альтернативой может служить использование DEHP-free медицинских изделий. Такую продукцию в Украине изготавливает корпорация «Юрия-фарм» – лидер среди украинских фармацевтических компаний в создании инфузионных средств и инновационных инструментов для их доставки.

Подготовила Мария Маковецкая

