

PŮVODNÍ ČLÁNEK

Sterilita lidokainu připraveného na porodním sále

Beneš M.¹, Peštová J.², Bláha J.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Anest intenziv Med. 2018;29:82–85

SOUHRN

Cíl studie: Pro svůj velmi rychlý nástup účinku je 2% lidokain v případě akutního císařského řezu u rodičky s již zavedeným epidurálním katétrem pro předchozí porodní analgezii lokálním anestetikem volby. V ČR je však 2% lidokain k dispozici pouze v 2ml ampulích, v emergentní situaci tak doba potřebná k přípravě epidurálního bolusu může být bariérou jeho použití. Předem připravená dávka lidokainu by v této situaci významně zkrátila dobu od rozhodnutí do aplikace, a tím i celkovou dobu nástupu účinku epidurální anestezie. Proti tomuto postupu ale většinou stojí obecné místní předpisy poukazující na riziko bakteriální kontaminace předem takto připravených léčiv. Naše studie měla proto za cíl zhodnotit sterilitu a bezpečnost lidokainu předem nataženého v injekční stříkačce a připraveného k podání na porodním sále.

Typ studie: Observační, prospektivní.

Typ pracoviště: Operační porodní sál fakultní nemocnice.

Materiál a metoda: Celkem 59 vzorků 2% lidokainu, sterilně natažených z 2ml ampulí do 20ml injekčních stříkaček a opatřených sterilní zátkou, bylo 48 hodin ponecháno na anesteziologickém stolku a poté testováno na sterilitu.

Výsledky: V žádné z 59 naplněných 20ml stříkaček s 2% lidokainem nebyl zaznamenán mikrobiální nárůst ani růst mikromycet. Všechny vzorky byly vyhodnoceny jako vyhovující zkoušce na sterilitu.

Závěr: Lokální anestetika mají vlastní antimikrobiální účinky proti širokému spektru patogenů, sterilně natažený lidokain v injekční stříkačce zůstává proto bezpečný k okamžitému podání po dobu minimálně 48 hodin. Předpřípravení lidokainu pro potřebu top-up epidurální anestezie k urgentnímu císařskému řezu je nejen racionální, ale z hlediska sterility i zcela bezpečné.

KLÍČOVÁ SLOVA

lidokain – sterilita – porodní sál – top-up epidurální anestezie

ABSTRACT

Beneš M., Peštová J., Bláha J.: Sterility of lidocaine syringes prepared in advance in the obstetric theatre

Objective: Due to its fast onset of action, 2% lidocaine is our local anaesthetic of choice for topping-up an already established epidural catheter in case of urgent Caesarean Section. Unfortunately, 2% lidocaine is only available in 2-ml ampoules in the Czech Republic, and the time needed for drawing up the epidural bolus can be a barrier for its use in emergency. Pre-filled syringes of lidocaine would significantly shorten the time from decision to administration in this situation as well as the overall time of onset of epidural anaesthesia. The general local protocols are mostly against this method, pointing to a risk of bacterial contamination of pre-drawn drugs. Our study had the objective to evaluate the sterility and safety of the pre-filled lidocaine syringe, ready for immediate use in the obstetric theatre.

Design: Observational, prospective study.

Setting: Obstetric operating theatre.

Materials and methods: In total, 59 samples of lidocaine 2%, which were sterilely drawn up from 2-ml ampoules to a 20-ml syringe and closed with a sterile cap, were left on the anaesthetic trolley for 48 hours, and then tested for sterility.

Results: Microbial or fungal growth was found in none of the 59 pre-filled syringes of 2% lidocaine. All the samples were assessed as suitable from the sterility point of view.

Conclusion: Local anaesthetics have their own antimicrobial activity against a broad spectrum of pathogens. A sterile pre-filled lidocaine syringe remains safe for use for at least 48 hours. Pre-filling lidocaine for epidural top-up of anaesthesia for the Caesarean Section is rational and safe in terms of sterility.

KEYWORDS

lidocaine – sterility – obstetric operating theatre – top-up epidural anaesthesia

ÚVOD

Pro svůj velmi rychlý nástup účinku a dobré anestetické vlastnosti je 2% lidokain ideálním lokálním anestetikem pro epidurální anestezii u elektivního i akutního císařského řezu [1]. V ČR již není registrován ropivakain, proto je v situaci akutního císařského řezu lidokain lokálním anestetikem volby, neboť ve srovnání s bupivakainem i levobupivakainem má kratší nástup účinku a současně i nižší četnost nutné perioperační suplementační dávky analgetik [2, 3].

V ČR je pro injekční podání registrován pouze Lidocain 2% (EGIS Pharmaceuticals PLC), a to v 2ml ampulích. Pro dosažení dostatečné anestezie potřebné k císařskému řezu je nutná průměrná celková podaná dávka 2% lidokainu mezi 16–20 ml dle výšky pacientky. Čistý čas potřebný k natažení 20 ml lidokainu do 20ml injekční stříkačky z 2ml ampulí se dle zručnosti lékaře či anesteziologické sestry pohybuje mezi 60–120 sekundami. Přestože jde o relativně krátký čas, může být v urgentní situaci důvodem, proč je místo pro rodičku i plod výhodnější a bezpečnější regionální anestezie podána anestezie celková [4], a to především v případě tzv. top-up anestezie u rodičky s již zavedeným epidurálním katétre pro předchozí porodní analgezii, kde je tato anestezie metodou volby [1]. Doba potřebná k přípravě epidurálního bolusu tak může být určující pro způsob vedení anestezie při emergentním císařském řezu. Předem připravený lidokain v potřebné dávce, tj. standardně 18–20 ml, zvyšuje možnost volby epidurální top-up anestezie, neboť zkracuje dobu od rozhodnutí do aplikace, a tím i celkovou dobu nástupu účinku anestezie. A to právě v situaci, kdy čas pro anesteziologickou přípravu je významně omezen. Pokud má rodička již zavedený epidurální katétr ke spontánnímu porodu, je možno v případě předem připravené dávky bez jakéhokoli prodloužení podat anestetickou dávku lidokainu a vyvarovat se tak celkové anestezie se všemi jejími riziky (crush úvod, obtížná intubace, aspirace...).

Proti tomuto postupu však stojí administrativní zábrany v podobě místních pokynů a postupů poukazujících na riziko bakteriální kontaminace takto předem připravených léčiv. Naše studie má

proto za cíl zhodnotit sterilitu a bezpečnost nataženého lidokainu v injekční stříkačce a připraveného k podání na porodním sále v následujících 48 hodinách.

SOUBOR A METODA

Studie proběhla na porodním operačním sále Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a ve spolupráci s Ústavem imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze. Celkem bylo na sterilitu po 48 hodinách od přípravy testováno 60 vzorků lidokainu nataženého do injekční stříkačky anesteziologickým personálem. 20 ml lidokainu (Lidocain 2%, EGIS Pharmaceuticals PLC, Maďarsko) z 2ml ampulí bylo vždy běžným sterilním postupem nataženo jehlou 21G (dispo-FINE, ZARYS, Polsko) do 20ml stříkačky (20 ml Luer, Chirana, Slovensko). Stříkačka byla poté uzavřena sterilní zátkou (Combi-Stopper, B. Braun, Německo) a ponechána na anesteziologickém stole porodního operačního sálu za běžného provozu, při pokojové teplotě a při standardním osvětlení. 59 vzorků bylo podrobeno zkoušce na sterilitu po minimálně 48 hodinách, 1 vzorek byl testován po 36 hodinách. Lidokain byl natažen z ampulí různým anesteziologickým personálem.

ZKOUŠKA NA STERILITU

K vyloučení vlivu protimikrobního účinku lékárenského přípravku během zkoušky na sterilitu lidokainu byla nejprve provedena validační zkouška. Dle výsledku validační zkoušky je během mikrobiologického vyšetření sterility lékárenský přípravek naředěn tlumivým roztokem (3,56 g KH_2PO_4 , 7,23 g Na_2HPO_4 , 4,30 g NaCl, 1,0 g peptonu, 1000 ml destilované vody) tak, aby byl jeho protimikrobní účinek odstraněn. Pro lidokain byla vytvořena škála desetinných ředění až do zředění 10–10, přičemž lékárenský přípravek byl naředěn sterilním tlumivým roztokem. Lidokain v různých koncentracích byl poté naočkován do kultivačních pěstíšť využívaných ke zkoušce sterility. Posléze byly do pěstíšť s lékárenským přípravkem inokulovány mikroorganismy v množství 50 CFU. K validační zkoušce byly použity tyto mikroorganismy:

Staphylococcus aureus (CCM 4516), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (CCM 1961), *Clostridium sporogenes* (CNCTC 5361), *Candida albicans* (CCM 8215) a *Aspergillus brasiliensis* (CCM 8222). V rámci validační zkoušky byly provedeny zároveň pozitivní a negativní kontroly. Další postup validační zkoušky odpovídá samotné zkoušce na sterilitu.

Inokulované mikroorganismy byly detekovány ve všech ředěních lékárenského přípravku včetně původního neředěného lidokainu. Validační zkouškou bylo tedy prokázáno, že při mikrobiologické zkoušce sterility lidokainu není nutné přípravek ředit tlumivým roztokem.

Mikrobiologická kontrola kvality lidokainu byla provedena v laminárním boxu třídy čistoty A v místnosti třídy čistoty B dle VYR-36 Čisté prostory. Lidokain byl asepticky inokulován do Sabouraudova bujónu pro záchyt mikromycet (BIO-RAD, 44 g substrátu rozpuštěného v 1000 ml destilované vody), do hemokultivační lahvičky pro záchyt anaerobních mikroorganismů BacT/ALERT® FN Plus (bioMérieux) a do hemokultivační lahvičky pro záchyt aerobních a fakultativních mikroorganismů BacT/ALERT® FA Plus (bioMérieux) dle Českého lékopisu 2009.

Sabouraudův bujón s inokulovaným farmaceutickým přípravkem byl kultivován v termostatu při teplotě 24,5–25,5 °C. Po 7 dnech byl vyočkován na Sabouraudův agar a kultivován 2 dny v témž rozmezí teplot. Hemokultivační lahvičky BacT/ALERT® FN Plus a BacT/ALERT® FA Plus byly poté uloženy do automatického kultivačního systému BacT/ALERT 3D, kde byly lahvičky kultivovány při teplotě 36,5–37,5 °C po dobu 7 dní.

VÝSLEDKY

V žádné z 59 naplněných 20ml stříkaček s 2% lidokainem nebyl systémem BacT/ALERT 3D po 7 dnech kultivace zaznamenán mikrobiální nárůst a zároveň nebyl u žádného vzorku po 9 dnech kultivace na Sabouraudově agaru patrný růst mikromycet. Všechny anesteziologickým personálem předplněné 20ml stříkačky s 2% lidokainem proto byly vyhodnoceny jako vyhovující zkoušce na sterilitu.

DISKUSE

Řada předchozích prací prokázala, že lokální anestetika jako třída mají vlastní antimikrobiální účinky proti širokému spektru patogenů. V klinicky používaných koncentracích lidokain inhibuje růst *S. epidermidis*, *S. aureus*, MRSA (meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *E. faecalis*, VRE (vankomycin-rezistentní enterokoky) [5–8]. Mechanismus působení spočívá v destrukci buněčné stěny a následné lýze bakteriální buň-

ky [9]. Závěrům uvedených prací odpovídají i naše výsledky. Z 59 vzorků nebyla zaznamenána bakteriální či mykotická kontaminace u žádného z nich.

Potenciální slabinou této studie může být asi především relativně nízký počet testovaných vzorků nebo určitá specifická porodního operačního sálu, kdy jde o infekčně méně náročné prostředí ve srovnání např. s běžnou břišní chirurgií. Naše výsledky je proto nutno hodnotit i s tímto omezením. Na druhou stranu čistota anesteziologického stolku by měla vždy splňovat potřebná kritéria, nezávisle na lokalizaci.

Šířeji se otázkou bakteriální kontaminace předem natažených léků používaných na porodním sále zabývala především již Driverova studie „Sterility of anesthetic and resuscitative drug syringes used in the obstetric operating room“ [10], v níž byla hodnocena sterilita šesti připravených léků: thiopentalu, sukcinylcholinu, efedrinu, lidokainu, atropinu a oxytocinu. Celkem 756 vzorků bylo ponecháno na sále až 8 dní, náhodně testováno v 0. den (pro případ kontaminace při natažení), 4. den a 8. den. Na žádném ze vzorků nevyrostl jediný patogen a byly prohlášeny za sterilní. Tato americká studie ve svém hodnocení implikovala i otázku šetření zdravotnických prostředků za situace, kdy všechny natažené léky na operačním sále musejí být dle tamních standardních regulací znehodnoceny nejdéle po 24 hodinách.

I další studie, která hodnotila sterilitu lidokainu, prokázala bezpečnost a sterilitu nataženého lidokainu i po 4 týdnech a rovněž doporučuje přehodnotit lokální regulace, podle nichž musejí být natažené léky v tomto případě odstraněny již za 12 hodin [11]. Tato studie opět otevřela otázku smysluplnosti obecného předpisu pro všechny natažené léky, jestliže u některých z nich prokazatelně ke kontaminaci nedochází. Přitom by tato racionalita bezpochyby vedla k účelnému šetření nákladů, bez rizika zvýšeného počtu komplikací. Na tento fakt ve svém komentáři poukazují i Alam a Waldmanová, a to sice na obecnou problematiku předpisů upravujících regulaci léčiv – na výrazné časové zpoždění této regulace za klinickým výzkumem, na nedostatečné zastoupení specializovaných lékařů v nemocničních a regulačních výběrech dohlízejících na klinické užívání léků a na přílišné upřednostnění regulace léčiv a jejich bezpečnosti zcela bez ohledu na efektivitu nákladů a prospěšnost pro pacienta [12].

V našem konkrétním případě je otázka ekonomické efektivnosti na první pohled až druhořadá, neboť je-li v ČR registrován 2% lidokain pouze v 2ml ampulích, je tím rozhodujícím důvodem pro přípravu epidurální dávky lidokainu ušetření času potřebného k této přípravě. A jak bylo uvedeno již výše, tento čas potřebný k přípravě může být

rozhodující při volbě anestezie u emergentního císařského řezu. Ekonomické hledisko přijde v úvahu tehdy, pokud se budeme snažit zajistit větší ampule 2% lidokainu v rámci mimořádného dovozu. Jednak půjde o významně vyšší náklady, ale především dle zákona o léčivech (č. 378/2007 Sb.) by následně vyplývala povinnost nahlásit pomocí elektronického formuláře na webových stránkách SÚKL každé jednotlivé použití takto dovezeného 2% lidokainu, což samo o sobě je pro většinu lékařů minimálně značně demotivující. Naopak při relativně nízké ceně registrovaného lidokainu a hlavně vysokém počtu akutních císařských řezů u rodiček se zavedeným epidurálním katétre, a tudíž při vysoké pravděpodobnosti použití připraveného lidokainu je otázka šetření nákladů při nevyužití připravené dávky nevýznamná.

Otázku přípravy a použitelnosti nataženého lidokainu, stejně tak jako ostatních léčiv, a pokud výrobce neuvede jinak, řeší lokální dokumenty. Souhrn údajů o přípravku v případě Lidocainu 2% žádné omezení z tohoto hlediska neudává [13]. Každé pracoviště by proto mělo především v perioperačním prostředí, kde čas přípravy léku je významný faktor, individuálně posoudit přípravu a použití jednotlivých léků, nejen lidokainu, a nikoli vytvořit uniformní postup nerozlišující farmaceutické rozdíly mezi jednotlivými přípravky.

Vezmeme-li v úvahu všechny výše zmíněné práce i naše vlastní výsledky, je předpřipravení lidokainu pro potřebu top-up epidurální anestezie k císařskému řezu nejen racionální, ale z hlediska sterility i zcela bezpečné, a to i v souvislosti s následnou aplikací, kdy lidokain je epidurálně aplikován vždy přes antibakteriální filtr vylučující následky případné kontaminace při manipulaci se stříkačkou těsně před aplikací.

ZÁVĚR

Tato studie v plné shodě s ostatními pracemi prokázala, že sterilně natažený lidokain v injekční stříkačce zůstává bezpečný pro okamžité podání po dobu minimálně 48 hodin a že ponechání připraveného léku na anesteziologickém stolku není nutné hygienickými předpisy po tento čas regulovat. Předpřipravení lidokainu pro potřebu top-up epidurální anestezie k urgentnímu císařskému řezu je nejen racionální, ale z hlediska sterility i zcela bezpečné.

LITERATURA

- Bláha J, Nosková P, Křozová R, et al. Současné postupy v porodnické anestezii III – regionální anestezie u císařského řezu. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2014;25:29–39.
- Hillyard SG, Bate TE, Corcoran TB, et al. Extending epidural analgesia for emergency Caesarean section: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;107:668–678.
- Malhotra S, Yentis SM, Lucas N. Extending epidural analgesia for emergency caesarean section. *Br J Anaesth*. 2012;108:879–880; author reply 880–871.
- Bláha J, Kolníková I, Nosková P. Císařský řez, ale jaká anestezie? *Prakt Gyn*. 2011;15:187–191.
- Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:687–694.
- Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth*. 1996;21:239–242.
- Parr AM, Zoutman DE, Davidson JS. Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection. *Ann Plast Surg*. 1999;43:239–245.
- Noda H, Saionji K, Miyazaki T. [Antibacterial activity of local anesthetics]. *Masui*. 1990;39:994–1001.
- Leung YW, Rawal BD. Mechanism of action of tetracaine hydrochloride against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 1977;136:679–683.
- Driver RP, Jr, Snyder IS, North FP, Fife TJ. Sterility of anesthetic and resuscitative drug syringes used in the obstetric operating room. *Anesth Analg*. 1998;86:994–997.
- Pate DA, Shimizu I, Akin R, Snodgrass K, Emrick A. Safety of prefilled buffered lidocaine syringes with and without epinephrine. *Dermatol Surg*. 2016;42:361–365.
- Alam M, Waldman A. Commentary on safety of prefilled buffered lidocaine syringes with and without epinephrine. *Dermatol Surg*. 2016;42:366–367.
- Souhrn údajů o přípravku Lidocain, sp. zn. suksl57676/2015. 2015.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Anesteziologie a intenzivní medicína*.

Všichni autoři se podíleli na designu a provedení studie, analýze výsledků a psaní rukopisu.

Do redakce došlo dne 10. 2. 2018.

Do tisku přijato dne 10. 3. 2018.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D.
jan.blaha@vfn.cz