

ZDRAVOTNÍ RIZIKA FTALÁTŮ V SOUVISLOSTI SE ZDRAVOTNÍ PÉČÍ A MOŽNOSTI JEJICH REDUKCE

MUDr. Miroslav Šuta

Odborný konzultant v oblasti zdravotních a ekologických rizik, Plzeň

Ftaláty jsou estery kyseliny ftalové, skupina masově syntetizovaných chemických látek se schopností kumulovat se v biologických tkáních. Toxicita ftalátů pro člověka i zvířata vzbuzuje znepokojení, ačkoli její přesné mechanismy a její úroveň se u jednotlivých ftalátů mohou lišit. Lékařská péče patří k významným zdrojům expozice člověka ftalátům, zejména di (2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP). Zdrojem ftalátů jsou zdravotnické pomůcky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), např. infuzní a transfuzní sety, soupravy pro hemodialýzu a parenterální výživu, kyslíkové masky atd. Komerčně dostupné jsou však bezpečnější alternativy z materiálů neobsahujících ftaláty např. z polypropylen (PP), polyetylen (PE), etylen vinyl acetátu (EVA) nebo silikonu. Řada zdravotnických zařízení proto přijímá politiku ochrany pacientů před zbytečnou expozicí ftalátům, zejména DEHP.

Klíčová slova: ftaláty, DEHP, toxicita, expozice, zdravotní rizika, regulace.

HEALTH RISK REDUCTION OF MEDICAL APPLICATION OF PHTHALATES (DEHP)

Health risk of phtalates (especially DEHP) in connection with health care and possibilities of their reduction. Phtalates are esters of phtalic acid, a group of massively synthesized chemical substances with the ability of accumulation in biological tissues. Toxicity of phtalates for people and animals raise an anxiety, in spite of the fact that precise mechanisms of toxicity and its level may differ in individual phtalates. Medical care belongs to an important source of exposition of phtalates, mainly di (2-ethylhexyl) phtalate (DEHP). Sources of phtalates are medical utilities produced from polyvinylchloride (PVC), e.g. infusion and transfusion sets, sets for haemodialysis and parenteral nutrition, oxygen masks etc. Safer alternatives from material not containing phtalates are commercially available, e.g. from polypropylen (PP), polyetylen (PE), etylen vinyl acetate (EVA) or silicone. A number of medical institutions accept policy of patient protection from a useless exposition of phtalates, mainly DEHP.

Key words: phtalates, DEHP, toxicity, exposition, health risks, regulation.

Interní Med. 2007; 9 (6): 288–291

Charakteristika ftalátů

Ftaláty jsou skupinou nehalogenovaných esterů kyseliny ftalové se širokým využitím v rozmanitých průmyslových a spotřebitelských aplikacích. Některé ftaláty jsou dodávány ve formě čistých chemických produktů, např. di(etylhexyl) ftalát (DEHP), zatímco jiné představují komplexní směsi izomerů, které se skládají z mnoha sloučenin s podobnou chemickou strukturou, např. di-izo-nonylftalát (DINP) či di-izodecylftalát (DIDP).

Ftaláty se zhruba z devadesáti procent využívají jako změkčovač polymerů, převážně polyvinylchloridu (PVC). Změkčení původně tvrdého PVC ftaláty zvyšuje jeho pružnost a zlepšuje jeho zpracovatelnost. Měkčené PVC se používá v řadě spotřebních výrobků – od obalů, přes stavební materiály (podlahové krytiny, hadice, kabely aj.) 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, těsnících materiálů a materiálů pro povrchovou úpravu, rozpouštědel a fixačních činidel v parfémtech či přísady v jiných typech kosmetiky.

Nejpoužívanějším ftalátem je DEHP, který je zároveň nejlépe prozkoumán a je považován za

nejproblematictější z hlediska nežádoucích zdravotních účinků. Mezi další často používané ftaláty patří di(butyl)ftalát (DBP), di(etyl)ftalát (DEP), di-isononyl ftalát (DINP), benzyl-butyl-ftalát (BBP), diisodecyl-ftalát (DIDP), di(n-oktyl)-ftalát (DNOP).

Nežádoucí účinky ftalátů

Dostupné zvířecí studie prokazují u DEHP schopnost vyvolávat abnormální sexuální vývoj, především pohlavního ústrojí samčích mláďat savců. To se ukazuje být výrazně senzitivnější vůči působení metabolitu DEHP – monoetylhexyl ftalátu (MEHP) – než rozmnožovací ústrojí dospělých savců (1, 8, 11–13, 17). Zdokumentovány byly např. vrozené vývojové vady prostaty a penisu, vyústění močové trubice, retence varlat, změny v produkci spermií, snížení hmotnosti varlat, nadvarlat, prostaty atd. (19, 20). Popsány byly také další nežádoucí účinky DEHP na vývoj pokusných zvířat – nitroděložní odumrtí, zvýšené riziko uhynutí po porodu, retardace nitroděložního a postnatálního vývoje, změny ovaríí, kosterní a kardiovaskulární vývojové vady (13). Nejnižší zjištěnou LOAEL u DEHP bylo 3,0 až 3,5 mg/kg/den, při kterých bylo pozorováno poškození varlat u samčího potomstva potkanů, jež spočívalo

v dezorganizaci struktury tubulů a v nepřítomnosti spermatocytů (12). Podle amerického National Toxicology Program (NTP) činí NOAEL pro reprodukční účinky DEHP u hlodavců přibližně 3,7–14 mg/kg/den (15).

Ve studiích na zvířatech byla u DEHP dále zaznamenána např. anovulace, polycystická ovaria (3), atrofie ledvin (2), narušení funkcí jater (6) a snížení srdeční frekvence a krevního tlaku (18).

DEHP a DBP jsou podle směrnice Evropské unie 67/548/EHS o klasifikaci a označování nebezpečných látek zařazeny mezi reprotoxické látky. Recentní výzkumy naznačují reprodukční toxicitu i u dalších běžně užívaných ftalátů, např. BBP a DINP. V případě DINP a DIDP je však za nejzávažnější považován jejich nefrotoxický účinek a ovlivnění funkce jater. Výsledky posledních výzkumů spojují DEP s možností ovlivnění vývoje spermií u člověka, ačkoli DEP byl považován za toxikologicky relativně málo významný ftalát, a byl proto běžně používán např. v parfémtech.

Byla též popsána korelace mezi incidencí astmatu a výskytem materiálů obsahujících ftaláty v domácnostech, jakož i statisticky významně vyšší výskyt alergií a astmatu korelující s koncentrací ftalátů v prachu z domácností.

Expozice ftalátům

Expozice člověka ftalátům začíná již během nitroděložního vývoje, neboť i gravidní ženy jsou v běžném životě vystaveny ftalátům. Ty byly analyticky prokázány v potravinových výrobcích, v ovzduší, v pitné vodě či ve vzorcích prachu z domácností a kanceláří v Evropě i v České republice. Z hlediska průměrného dospělého Evropana je nejdůležitější expoziční cestou konzumace potravin bohatých na tuk (15), např. oleje, mléka, sýrů, masa a ryb (7). Dětská strava může obsahovat koncentrace mezi 0,01 a 0,63 mg DEHP/kg (15, 20). Nedávný výzkum naznačuje, že úroveň vystavení DEHP je u nejvíce exponovaných skupin obyvatel vyšší, než se očekávalo (7).

Za obzvláště znepokojivou je považována expozice ftalátům v případě gravidních žen, předčasně narozených dětí a novorozenců. DEHP je schopen propustovat placentární bariérou a působit na plod, což potvrzují i analýzy pupečnickové krve (9). Ženy podstupující určité lékařské zákroky během těhotenství mohou být vystaveny podstatně vyšším dávkám ftalátů než činí průměrná expozice populace. Podle provedených průzkumů je navíc expozice předčasně narozených dětí na jednotkách intenzivní péče podstatně vyšší v porovnání se zdravými dětmi narozenými v termínu.

Ftaláty se z produktů z PVC vyplavují nebo vypařují, protože nejsou v plastu chemicky vázány. Vylučované množství závisí na řadě okolností, jako jsou procentní obsah ftalátů v plastu (kolísá mezi cca 10 až 50 %), teplota během skladování a používání, délka skladování, způsob manipulace atd. Podstatnou okolností je obsah lipidů přicházejících do kontaktu s ftalátem, který usnadňuje extrakci z plastu (15).

Vzhledem k obsahu tuků může být potenciálně významným zdrojem ftalátů parenterální výživa. Novorozenci s úplnou parenterální výživou mohou být vystaveni 5 mg DEHP/kg/den a spolu s dalšími infuzemi plazmy se expozice může až zdvojnásobit (20).

Dalším potenciálním zdrojem ftalátů jsou běžné krevní produkty (konzervované červené krvinky, čerstvá zmrazená plazma) ve vacích z PVC měkčeného ftalátu. DEHP byl prokázán u konzervovaných červených krvinek v koncentraci až 174 mg/l. V případě plazmy bylo naměřeno až 889 mg DEHP/l plazmy. Část DEHP může být krevními enzymy metabolizována na monoethylhexyl ftalát (MEHP), přičemž míra této transformace závisí na obsahu ftalátů v plastu, ale i na době skladování a skladovací teplotě krevních produktů (18). Výměnná transfuze v závislosti na objemu dodané krve a koncentraci ftalátu v séru může pro pacienta znamenat vystavení 0,5 až 22,6 mg DEHP/kg/ošetření (16, 20).

Potenciálně může být zdrojem vysoké expozice ftalátům také mimotělní membránová oxygenace, během níž pacientova krev může cirkulovat plastovými hadičkami, z nichž se mohou uvolňovat ftaláty. Dětský pacient může být vystaven dávce až 34,9 mg/kg/ošetření.

Také infuze dalších roztoků mohou být příčinou vystavení pacientů ftalátům, ačkoli extrakce ftalátů do nich doposud nebyla řádně prostudována. Dostupné prameny uvádějí, že vyplavení DEHP může zvýšit řada léků, protřepávání nebo zahřívání vaků s roztoky (20).

Zdrojem ftalátů pro kojence je i mateřské mléko. U dětí zdravých matek je odhadována expozice DEHP v důsledku kojení na 0,021 mg/kg/den (do tří měsíců) a na 0,008 mg/kg/den (mezi 3. a 12. měsícem) (20). U dětí kojících matek podstupujících hemodialýzu může expozice DEHP být až 90 mg/kg/den (20). Obsah ftalátů v kojenecké výživě může vést k dávce DEHP na 0,0087–0,035 mg DEHP/kg/den (20).

Ftaláty se do těla pacienta mohou dostávat i během respirační terapie z běžně používaných kyslíkových masek, kanyl, katetrů atd. Zdokumentováno je uvolňování DEHP z endotracheálních trubic (10), i to, že pružné výrobky z PVC v kontaktu s lidskou tkání (např. nasogastrické sondy či endotracheální trubice) mohou ztrácet postupně své vlastnosti v důsledku vyplavování změkčovadla (10, 20).

Publikované studie tedy dokumentují řadu možností expozice ftalátům v důsledku zdravotní péče, přičemž nejvyšší dávky jsou dávány do souvislosti s krevními transfuzemi, mimotělním okysličováním a nitrožilní výživou. Nejvyšší pozorované dávky ftalátů ze zdravotní péče mohou být o dva až tři řády vyšší než průměrná expozice běžné populace (0,003–0,030 mg DEHP/kg/den).

Regulace a doporučení autorit

S postupujícím poznáním účinků ftalátů se objevuje stále více doporučení autorit týkajících se užívání těchto látek ve spotřebním zboží i ve výrobcích pro zdravotní péči.

Doposud nejznámější a nejvýraznější regulace se týká používání šesti nejběžnějších ftalátů (DEHP, DIDP, DINP, DBP, BBP a DNOP) v hračkách a výrobcích pro péči o děti do 3 let věku, které bylo do určité míry zakázáno Evropskou komisí rozhodnutím 1999/815/ES. DEHP byl v rámci směrnice 2003/15/EHS o kosmetických výrobcích zařazen na „černou“ listinu karcinogenních, mutagenních a reprotoxických látek, které nejsou nadále v kosmetice povoleny.

Také kalifornský Úřad pro hodnocení zdravotních rizik ze životního prostředí (Office of Environmental Health Hazard Assessment) zařadil DEHP na se-

znam rizikových látek a výrobky obsahující tento ftalát musí od roku 2004 být opatřeny varováním pro spotřebitele, což se týká i zdravotnických pomůcek (20).

Americký Národní toxikologický program (NTP) dospěl v případě DEHP k závěru, že expozice intenzivně léčených kojenců a malých dětí může dosáhnout míry toxické pro hlodavce. To vyvolává vážné obavy, že toto vystavení může negativně ovlivnit vývoj mužského rozmnožovacího ústrojí. V případě zdravých kojenců a batolat NTP konstatuje, že „je-li expozice několikrát vyšší než u dospělého... může negativně ovlivnit vývoj mužského reprodukčního ústrojí“ (13).

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) došel v případě DEHP k závěru, že expozice může překročit přípustnou hranici u pacientů s enterální výživou, u kojenců s úplnou parenterální výživou a u kojenců matek podstupujících se hemodialýze, u malých dětí podstupujících transfuzi krve, u malých dětí i u dospělých podstupujících mimotělní okysličování a u dospělých s kardio-pulmonárním by-pasem (20).

Expertní panel kanadského ministerstva zdravotnictví doporučil, aby pomůcky obsahující DEHP nebyly používány u novorozenců a dětí v prepuberálním věku u procedur s vysokou mírou expozice, jako jsou např. mimotělní okysličování, operace srdce, parenterální výživa a transfuze krve, ale také u těhotných a kojících žen, u hemodialyzovaných a u pacientů s transplantovaným srdcem nebo s koronárním by-pasem.

Kanadský panel expertů také doporučil, aby roztoky s úplnou parenterální výživou novorozenců a kojenců byly podávány výhradně pomůckami bez DEHP a aby výrobky pro zdravotní péči byly označeny, zda obsahují DEHP (20).

Evropská unie také pověřila švédský inspektorát pro chemické látky (KEMI) přípravou analýzy rizika s strategie minimalizace rizik DEHP. Ta 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. Podle KEMI existuje vážné znepokojení z nepříznivých účinků DEHP na varlata a reprodukční funkce.

Navzdory výše uvedeným odborným doporučením se ftaláty včetně DEHP ve zdravotnických pomůckách stále používají a evropská strategie pro minimalizaci rizik DEHP byla v důsledku tlaku chemického průmyslu pozdržena.

Alternativy prosté ftalátů

Expozici ftalátům, včetně DEHP, se lze ve zdravotních zařízeních ve většině případů vyhnout použitím výrobků neobsahujících ani PVC ani fta-

láty. Náhrada PVC výrobky z alternativních materiálů v zásadě odstraňuje i problém ftalátů, neboť alternativní polymery neobsahují změkčovadla a jsou pružné ze své podstaty. Obvykle používanými materiály pro výrobky bez ftalátů jsou polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyuretan, silikon, etylen vinyl acetát (EVA) nebo mnohovrstvé laminátové plasty.

Řada výrobců už i na českém trhu nabízí produkty jak z PVC měkčeného ftaláty, tak i z alternativních materiálů, přičemž pro téměř každý typ výrobku jsou na trhu dostupné alternativy bez ftalátů. Z hlediska zdravotních rizik by mělo být prioritní nahradit ftaláty v pomůckách pro parenterální výživu a respirační terapii. Jediným problémem nadále zůstávají vaky pro červené krvinky. U tohoto výrobku totiž rizikový ftalát funguje jako konzervační činidlo napomáhající zachování červených krvinek.

Na trhu jsou také k dispozici i výrobky z PVC s obsahem neftalátových změkčovadel (např. adipáty, citráty, benzoáty aj.), ale i z nich se změkčovadla uvolňují během terapeutických zákroků. Možná zdravotní rizika neftalátových změkčovadel PVC nejsou doposud dostatečně zdokumentována.

Problémem náhrady PVC a ftalátů je obvykle vyšší cena alternativních produktů. Podle dostupných informací by však nemocnice a další velcí odběratelé mohli dojednat ceny srovnatelné s výrobky z PVC.

U prioritních rizikových skupin (novorozenci na JIP, těhotné ženy, prepubertální jedinci aj.) by ale ani vyšší cena neměla bránit náhradě, zejména vzhledem k výše popsaným účinkům ftalátů (DEHP). V souvislosti s rostoucí poptávkou po výrobcích bez PVC lze do budoucna předpokládat i snížení jejich cen.

Příkladem systematické politiky vytlačování ftalátů a nahrazování PVC může být třeba vídeňská asociace nemocnic. Jde o 18 nemocnic a center péče o seniory, která v roce 2002 poskytla ambulantní péči více než třem milionům pacientů a hospitalizovala asi 400 tisíc pacientů. Asociace již od roku 1992 zavádí politiku náhrady PVC ve zdravotnických pomůckách, ale i v obalech nebo stavebních materiálech. Dvěma dětským nemocnicím se podařilo PVC téměř zcela eliminovat. Podíl výrobků z PVC dosahuje v nemocnici Glanzing 14,6 % celkové hmotnosti sledovaných výrobků a v nemocnici Preyer jde jen 9,8 %. PVC představovalo pouhých 0,9 % zdravotnického odpadu v nemocnici Preyer a 0,37 % v ne-

mocnici Glanzing. Novorozenecké oddělení dětské kliniky Glanzing už od června 2003 téměř úplně přestalo používat výrobky na jedno použití obsahující PVC a DEHP. PVC ještě přetrvává v některých neinvazivně používaných výrobcích. Zkušenosti získané klinikou Glanzing využívají dnes i další tři novorozenecké kliniky patřící k asociaci a úspěšně eliminující PVC a DEHP (20).

Bez zajímavosti není ani to, že od roku 1990 přestala vídeňská asociace používat PVC i v podlahových krytinách a v okenních rámech.

Podobnou dobrovolnou politiku postupné náhrady ftalátů, případně PVC, přijala i řada poskytovatelů zdravotní péče v mnoha zemích Evropy, Severní Ameriky i Asie.

Závěr

Současný stav poznání umožňuje konstatovat, že zdravotní péče může představovat významnou příčinu expozice ftalátům, zejména DEHP. Tato

expozice může řádově přesahovat expozici běžné populace a může přesahovat i hranici, která je z dostupných zvířecích studií považována za bezpečnou. Za rizikové skupiny jsou považovány zejména děti a těhotné ženy.

Významné evropské i zámořské autority doporučují přinejmenším omezit užívání ftalátů (zejména DEHP). Na trhu jsou dostupné alternativní produkty neobsahující ftaláty a řada poskytovatelů zdravotní péče zavádí dobrovolné programy eliminace ftalátů (případně i PVC). V zájmu ochrany zdraví pacientů by bylo záhodno, aby takové změny byly ve větší míře aplikovány také v českém zdravotnictví.

MUDr. Miroslav Šuta

Odborný konzultant v oblasti zdravotních a ekologických rizik
Thámova 21, 301 00 Plzeň
e-mail: miroslav.suta@centrum.cz

Literatura

1. Arcadi RA, et al. Oral toxicity of DEHP during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food and Chemical Toxicology*, 1998; 36: 963–970.
2. Crocker J, et al. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1988; 23: 433–444.
3. Davis BJ, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994; 128: 216–223.
4. Doull J, et al. A cancer risk assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate: application of the new U.S. EPA risk assessment guidelines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1999; 29: 327–357.
5. Gray E, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane suphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the rat. *Toxicology and Industrial Health*, 1999; 15: 94–118.
6. Kevy S, et al. Hepatic effects of a phthalate ester plasticizer leached from poly(vinyl chloride) blood bags following transfusion. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 45: 57–64.
7. Koch HM, et al. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2003; 206: 77–83.
8. Lamb JC, et al. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 1987; 88: 255–269.
9. Latini G, et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 2003; 111: 1783–1785.
10. Latini G, et al. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary disease (letter). *Acta Paediatr*, 1999; 88: 1174–1175.
11. Li LH. A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000; 166: 222–229.
12. Moore RW, et al. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives*, 2001; 109: 229–237.
13. National Toxicology Program (NTP), Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR). NTP CERHR Expert Panel Report on Di (2-ethylhexyl) Phthalate. Alexandria, 2001.
14. Pearson S, et al. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *American Journal of Hosp Pharm*, 1993; 50: 1405–1409.
15. Petersen J, et al. Plasticizers in total diet samples, baby food, and infant formulae. *Food Additives and Contaminants*, 2000; 17 (2): 133–141.
16. Plonait SL, et al. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl) phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion*, 1993; 33: 598–605.
17. Poon R, et al. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and DEHP in the rat. *Food Chemistry and Toxicology*, 1997; 35: 225–239.
18. Rock G, et al. Hypotension and cardiac arrest in rats after infusion of mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) a contaminant of stored blood. *The New England Journal of Medicine*, 1987; 316: 1218–1219.
19. Sjöberg P, et al. Exposure of newborn infants to plasticizers: Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion*, 1985; 25 (5): 424–428.
20. HCWH: Preventing Harm from Phthalates, Avoiding PVC in Hospitals, Praha, 2004.