

UNIVERZITA KARLOVA  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

*Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV*



**Bc. Hedvika Literová**

**Teorie a praxe podávání noradrenalinu**

*Noradrenalin in theory and practice*

*Diplomová práce*

Praha, květen 2022

Autor práce: Bc. Hedvika Literová

Studijní program: Intenzivní péče

Vedoucí práce: **MUDr. Václav Zvoníček, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK  
a FNKV**

Předpokládaný termín obhajoby: červen 2022

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací. Potvrzuji, že tištěná i elektronická verze v Studijním informačním systému UK je totožná.

V Praze dne 17. května 2022

Bc. Hedvika Literová

## **Poděkování**

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu práce MUDr. Václavu Zvoníčkoví za motivaci a cenné rady. Také chci poděkovat Národní technické knihovně, Národní knihovně České republiky, kavárně Cafedu, Fofrkafe – Soukenda, Langhans – Kavárna a Centrum Člověka v tísní, Osada Holešovice, Cafefin, Coffee corner bakery a četným dalším pražským podnikům s kvalitním Wi-Fi připojením, bez kterých byste tyto řádky jen těžko četli. A ze všeho nejvíce bych chtěla poděkovat svému nejbližšímu okruhu rodiny a přátel s nekonečnou neutuchající schopností mě povzbuzovat.

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá podáváním noradrenalinu s důrazem na problematiku infuzní terapie v intenzivní péči. Cílem bylo zmapovat způsoby ředění noradrenalinu a další souvislosti v jeho podávání v rámci Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Výzkum proběhl formou dotazníkového šetření a výsledky ukazují, že způsob ředění a zacházení s noradrenalinem není v rámci nemocnice sjednocený. Na základě výsledků práce autorka doporučuje provedení standardizace ředění noradrenalinu, postupů i značení stříkaček.

## **Abstract**

This thesis deals with the administration of noradrenaline with emphasis on the issue of infusion therapy in critical care. The aim of the conducted study was to map the method of dilution and handling of noradrenaline within the Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. The evaluation was based on a questionnaire survey and the results show that the method of dilution and handling of noradrenaline is not unified within the hospital. Based on the results of the work, the author recommends standardization of dilution of noradrenaline, its handling and syringe labelling.

## Obsah

1. Úvod.....	2
2. Infuzní intravenózní terapie .....	3
2.1 Mechanismy infuzní terapie .....	3
2.1.1 Gravitační infuze .....	3
2.1.2 Infuzní pumpa a lineární dávkovač .....	4
2.2 Další parametry ovlivňující infuzní terapii.....	6
2.2.1 Absorpce léčiva do infuzního systému.....	6
2.2.2 Start-up performance .....	6
2.2.3 Výměna injekční stříkačky .....	7
2.2.4 Problematika více infuzí.....	8
2.2.5 Mrtvý prostor.....	12
2.2.6 Lidský faktor .....	13
3. Noradrenalin .....	15
3.1 Indikace .....	16
3.2 Koncentrace a dávkování.....	17
3.3 Význam centrálního žilního podání.....	18
3.4 Specifické účinky noradrenalinu .....	19
3.4.1 Vliv zvyšování dávky noradrenalinu na arteriální krevní tlak .....	19
3.4.2 Vliv noradrenalinu na koronární tepny .....	19
3.4.3 Vliv noradrenalinu na průtok krve mozkiem .....	19
3.4.4 Vliv noradrenalinu na srdeční frekvenci .....	20
3.4.5 Vliv zvýšení dávky noradrenalinu na srdeční výdej .....	20
3.4.6 Vliv acidózy na citlivost adrenergických receptorů.....	20
3.4.7 Noradrenalin u kardiogenního šoku .....	21
3.4.8 Noradrenalin u septického šoku .....	21
3.4.9 Noradrenalin u mozkových vazospazmů .....	22
3.4.10 Účinky vysokých dávek noradrenalinu .....	22
3.4.11 Ředění noradrenalinu v dextróze namísto fyziologického roztoku.....	23
4. Praktická část .....	24
4.1 Cíle práce a hypotézy .....	24
4.2 Metodika výzkumu .....	24
4.3 Charakteristika výzkumného vzorce .....	24
4.4 Etika výzkumu .....	25
4.5 Analýza dat a interpretace výsledků .....	25
4.6 Vyhodnocení hypotéz na základě analýzy dat.....	36
4.7 Diskuze .....	37
5. Závěr .....	42
6. Seznam zkratk .....	43
7. Seznam příloh .....	44
8. Zdroje .....	45

## 1. Úvod

Tato diplomová práce pojednává o léčivu, které naleznete na většině oddělení intenzivní péče po celém světě – o noradrenalinu. Zabývá se jeho indikacemi, specifiky působení na lidský organismus, ale hlavně správným ředěním a zacházením s tímto léčivem. Stále se modernizující a inovující infuzní terapie s sebou přináší úskalí, která nelze ignorovat. Pacient na jednotce intenzivní péče se často dostane do situace, ve které potřebuje tolik druhů farmakologické podpory, že je mnohdy těžké nalézt způsob, jak do něj všechna léčiva bezpečně vpravit.

Při podávání noradrenalinu nastává několik klíčových momentů, ve kterých postupují jednotlivci odlišně a na jejichž správném postupu se mnohdy zcela neshodují výzkumy, ale ani oddělení napříč Fakultní nemocnicí Královské Vinohrady v Praze. Jako klíčové momenty manipulace s noradrenalinem byly stanoveny následující: ředění noradrenalinu, výměna stříkačky, postup po výměně stříkačky, způsob zapojení noradrenalinu v rámci infuzní linky a označení stříkačky s noradrenalinem. Cílem práce je zmapovat způsob ředění noradrenalinu a jeho podávání v rámci Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

Neexistují žádné standardy ani guidelines pro nastavení více kontinuálních infuzí zároveň, zejména pro život udržující terapie, jako je noradrenalin, které nelze přerušit, aniž by došlo k hemodynamické nestabilitě. V důsledku absence guidelines se postupy liší mezi jednotlivými odděleními, ale i mezi jedinci v rámci jednoho oddělení.<sup>1</sup> Ve FNKV neexistují standardy ani pro ředění noradrenalinu ani pro manipulaci s ním. Domnívám se, že i kvůli absenci těchto guidelines se bude způsob ředění noradrenalinu i zacházení s ním v rámci FNKV lišit. Odlišnosti mezi odděleními v této problematice jsem sama zažila v rámci pandemie Covid-19 v letech 2020–2022 a na základě této zkušenosti jsem se rozhodla se věnovat právě tomuto tématu.

Je třeba vytvořit jednotná pravidla v rámci zdravotnického zařízení. Jednotná pravidla a guidelines zlepšují kvalitu a konzistenci péče, podporují správné postupy a odrazují od neúčinných. S vytvořením guidelines existuje větší pravděpodobnost, že bude pacientům poskytována stejně kvalitní péče bez ohledu na to, kde jsou a kým jsou ošetřováni. Výzkumníci vytvářející guidelines nemusí být ale neomylní a je nutné na jejich doporučení nahlížet kriticky. Vědecké důkazy argumentující pro použití určitých postupů často chybí, jsou zavádějící, nebo nesprávně interpretované. Pouze malá část postupů v medicíně byla testována ve vhodných, dobře navržených studiích.<sup>2</sup> Tato diplomová práce nenabízí guidelines k práci s noradrenalinem pro Fakultní nemocnici Královské Vinohrady, ale spíše snad otevírá dveře k jejich tvorbě.



## 2. Infuzní intravenózní terapie

Intravenózně podávaná léčiva v prostředí intenzivní péče zahrnují analgetika, sedativa, antibiotika, chemoterapeutika, vazoaktivní látky, hormony, některá anestetika, parenterální výživu, krystaloidní roztoky nebo krevní deriváty. Infuze mohou být podávány intermitentně, nebo kontinuálně. V některých situacích je doba trvání infuze krátká. Jedna dávka antibiotické infuze bývá běžně podána během pouhých třiceti minut. Doba trvání infuze bude také krátká v katetrizační laboratoři či v intervenční radiologii. V jiných situacích mohou být léky podávány dlouhodobě. Je to třeba podávání subkutánního inzulínu u diabetiků, subarachnoidálně podávaných analgetik pro léčbu chronické bolesti nebo různých farmak v rámci dlouhodobého pobytu na jednotce intenzivní péče. Je několik způsobů, jak lze intravenózní infuzi pacientovi podat a mnoho faktorů ovlivňuje výsledek samotného podání léčiva.<sup>3</sup>

### 2.1 Mechanismy infuzní terapie

#### 2.1.1 Gravitační infuze

Nejjednodušším způsobem podání infuze je pomocí gravitace. Dříve takto byly podávány téměř všechny infuze a stále tento způsob převažuje nejen v prostředích s méně dostupnými zdroji. Průtok tekutiny v systémech poháněných gravitací je většinou ovládan jednoduchou válečkovou svorkou.<sup>3</sup> Velikost kapek infuze se může lišit v závislosti na molekulárních vlastnostech roztoků léčiv. Studie z roku 2020 ukázala, že objem kapky se přímo úměrně zvyšuje se zrychlením průtoku infuze.<sup>4</sup> Teplota hraje roli ve variabilitě toku v důsledku jejího vlivu na povrchové napětí, které také ovlivňuje velikost kapek.<sup>5</sup> Změny průtoku v průběhu času mohou být výsledkem tlaku proudu, při kterém se plastové hadičky deformují a mění odpor dlouho poté, co je válečková svorka utažena nebo uvolněna, což vyžaduje pravidelné seřizování. Také změny centrálního žilního tlaku (CVP) pacienta mají vliv na průtok léku.<sup>6</sup> Podobně, pokud je infuze podávána například do vena mediana cubiti, jednoduchá flexe lokte může náhle zpomalit, či úplně zastavit tok infuze. Velikost intravenózní kanyly, kvalita a velikost cévy, teplota, viskozita a hustota tekutiny, to vše ovlivňuje rychlost infuze.<sup>7</sup> Tyto faktory mohou způsobit nepřesnost kontroly průtoku, a proto je na místě používat gravitační systém pouze v případech, kdy není zásadní pro správné působení léčiva jeho přesná dodávka do organismu.

Tento způsob je jednoduchý, nejméně nákladný, zcela nezávislý na elektrické energii a nevyžaduje zvláštní proškolení personálu k bezpečnému ovládní.<sup>8</sup> Kromě toho je tlak

tekutiny emitované z infuze determinován a hlavně limitován výškou rezervoáru. Teoreticky je tedy menší pravděpodobnost poškození tkáně nežádoucím extravazálním podáním léčiva ve srovnání s přetlakovými manžetami nebo s mechanickými pumpami, které mohou pokračovat v infuzi i při vyšších tlacích.

### 2.1.2 Infuzní pumpa a lineární dávkovač

Z většiny zdrojů vyplývá, že první užití elektromechanického zařízení k infuzi tekutin lze datovat k půlce 20. století. Mezi hlavní výhody mechanického podávání léčiva oproti infuzi gravitační patří vysoká přesnost v objemu a rychlosti infuze. Infuzní pumpy mohou také překonat malé změny odporu vůči průtoku. Rychlost průtoku z těchto zařízení je méně vystavena fyziologickým změnám v tlaku proudu, změnám v důsledku podávání dalších léků nebo změnám v poloze pacienta nebo infuze než u dodávání léku gravitační infuzí.<sup>8</sup>

Snad nejdůležitějším a nejužitečnějším bezpečnostním prvkem přidaným k infuzním pumpám je software knihovny léků, obsahující limity pro dávkování, které jsou programovatelné nemocničními lékárnami s horními a dolními limity pro rychlost infuze.<sup>9</sup> Kromě toho mohou tlakové alarmy detekovat odpor (např. zalomení hadičky) a možnou obstrukci v infuzním systému infiltrací katetru, trombem nebo ucpáním z precipitace léku. Vzduchové detektory mají schopnost zachytit i vzduchové bubliny o velmi malých objemech. Nastavení objemu k infuzi snižuje nebezpečí aspirace vzduchu a pumpa alarmuje, když je infuzní nádoba téměř prázdná, čímž se minimalizuje riziko náhlého zastavení toku léku. Některé infuzní pumpy jsou schopny číst léky pomocí čárového kódu a mohou tak snížit pravděpodobnost podání nesprávného léčiva. Pumpy k podávání analgetik, které si často dávkují sami pacienti, jsou chráněny heslem, takže některá nastavení nelze změnit bez souhlasu sestry či lékaře. Tím se snadno předejde nežádoucímu předávkování.<sup>8</sup>

Přestože tato elektromechanická zařízení poskytují spolehlivou infuzi léků, činí tak se značnými náklady, které zahrnují nákup, údržbu a specializované jednorázové systémy infuzních hadiček. Uživatelská rozhraní mohou být neintuitivní a množství alarmů a bezpečnostních mechanismů může být složité. Při použití nízkých průtoků může docházet k významným prodlevám v alarmu okluze. Katétr nebo hadičky jsou ucpané nebo zalomené, a proto nemusí být léky adekvátně podány.<sup>10</sup> Nadměrná poddajnost infuzní linky může prodloužit dobu, za kterou pumpa spustí alarm z okluze a také vytváří prostor pro potenciální bolus léku po uvolnění okluze. Proto by infuzní hadičky měly být vyrobeny z tuhých nepoddajných materiálů.

Zatímco chytré pumpy jsou účinné při snižování mnoha typů medication errors<sup>a</sup>, jiné typy chyb ovlivnit nedokáží a dokonce vytváří prostor pro chyby nové. Strategie prevence těchto chyb dle Kirkendallova výzkumu z roku 2020 zahrnuje propojení pump s elektronickým zdravotnickým systémem dané nemocnice, maximalizaci využití technologie čárových kódů, podporu souladu s knihovny léků v pumpách, standardizaci a aktualizaci lékových knihoven, optimální školení a vzdělávání zdravotnického personálu a standardizace využití pump.<sup>11</sup> Tyto strategie jsou ale vysoce nákladné a je moudré předpokládat, že personál, který pracuje v nemocnici několik desítek let, bude vzdorovat proti zavedení dalších technických vymožeností. Generace Baby Boomers (lidé narození přibližně mezi lety 1945 a 1966)<sup>12</sup> tvoří stále velkou část populace v mnoha zemích, včetně České republiky. Je to generace, která byla u vzniku největších technologických pokroků a musela se naučit je pochopit a ovládat. Pro některé to je i dodnes velká výzva a zmodernizování všech ovládacích prvků v nemocnicích, kde pracuje i tato generace, tedy nemusí být nejjednodušší strategií.

Moderní dávkovače mají softwarovou knihovnu vnitřních průměrů injekčních stříkaček od různých výrobců. Uživatel tedy zvolí výrobce a velikost, takže software využívá vztah mezi rotačním pohybem hnacího šroubu, lineárním pohybem pístu a tlakem průtoku tekutiny. V důsledku mechaniky motoru tato pumpa dodává léčivo v malých objemech, které se při vyšších průtocích zdají být nepřetržité, ale při velmi nízkých průtocích mohou být přerušované. To je zvláště důležité u pediatrické populace, kde jsou léky často podávány nízkými průtoky, přičemž píst injekční stříkačky se postupně pohybuje s každým otočením hnacího šroubu. To způsobuje podávání malých bolusů. V případě vazopresorů, jako je například noradrenalin, se to může projevit pravidelnými opakovanými hemodynamickými výkyvy, což může ohrozit pacienta na životě.<sup>13</sup> Aby se minimalizovala variabilita průtoku, někteří doporučují používat nejvyšší možný průtok, a tedy často nižší koncentrace léčiva.<sup>14</sup>

Riziko extravazálního podání, které je v předchozí kapitole u gravitačního podání infuze popsáno jako nepravděpodobné, je naopak u mechanických zařízení více než reálné. Většina moderních pump alarmuje, když tlak stoupne na určitou hodnotu. Tak je to navrženo pro detekci okluze. Prahový tlak pro alarm okluze může být příliš vysoký na to, aby upozornil personál na extravazaci.<sup>8</sup>

---

<sup>a</sup> chyby v medikaci - selhání týkající se léčiv podávaných pacientovi, které může a nemusí vést k poškození pacienta<sup>91</sup>

## 2.2 Další parametry ovlivňující infuzní terapii

### 2.2.1 Absorpce léčiva do infuzního systému

Podceňovaným, ale potenciálně důležitým parametrem při intravenózním podání léčiv je jejich adsorpce do hadičky, rezervoáru nebo samotné infuzní lahve. Měření podávání inzulínu, nitroglycerinu a diazepamu prokázalo, že koncentrace léčiva opouštějícího katetr může být nižší, než koncentrace, která do něj vstupuje. V hadičce se může ztratit až 30 % očekávané dávky léčiva.<sup>3</sup> Koncentrace nitroglycerinu odebraného v terminální části infuzních systémů byly vyhodnoceny po 5 minutách, 6 hodinách a 12 hodinách. Výsledky ukázaly signifikantní ztrátu nitroglycerinu do PVC systémů. Ztráta činila 20 % po 5 minutách a až 32 % po 12 hodinách.<sup>15</sup> Tyto výsledky mohou být v praxi užitečné pro odhad skutečné dávky podaného léku.

Přínejmenším u diazepamu tento účinek nemusí nutně souviset s degradací léčiva během infuze, protože s prodlužující se dobou infuze se ztrácí nižší procento léčiva. Délka hadičky, chemické složení plastu a celkový průtok jsou potenciálními faktory ovlivňujícími adsorpci.<sup>16</sup> V případě inzulínu může naplnění hadičky roztokem léčiva nebo souběžná infuze lidského albuminu snížit přilnavost.<sup>17</sup> Bylo studováno pouze několik léků, což ponechává otevřenou možnost, že může být takto ovlivněno podávání i jiných léků. Druhým důsledkem je, že alespoň u některých léků není nikdy dosaženo podání zamýšlené dávky. Titrace rychlosti infuze ke klinickému účinku tento problém zmírňuje.<sup>3</sup>

### 2.2.2 Start-up performance

Zpoždění v podání léčiva po spuštění dávkovače je známým problémem, zejména při nízkých rychlostech infuze používaných v neonatologii, pediatrické anestezii a intenzivní péči. Existuje několik příčin nepřesností v systémech lineárních dávkovačů, z nichž mnohé nastávají již v době prvního zahájení infuze.<sup>18</sup> Proto mluvíme o tzv. start-up performance<sup>b</sup>. Pokud upevňovací sestava není těsně přiložena k pístu injekční stříkačky, může dojít ke zpoždění v podání léku. Také konstrukce dávkovače může způsobit opoždění startu. Z tohoto důvodu výrobci doporučují set propláchnout tak, že se na konci setu vypustí bolus tekutiny před připojením k pacientovi, aby se zajistilo, že mechanismus je plně v záběru s pístem injekční stříkačky. Ukázalo se, že malý bolus dvou mililitrů výrazně snižuje nebo dokonce eliminuje mnohá zpoždění startu infuze.<sup>19</sup>

---

<sup>b</sup> výkon dávkovače při zahájení infuze

U přístrojů, které jsou schopny dodávat velmi nízké průtoky tekutin, několik autorů uvádí, že volba velikosti injekční stříkačky ovlivňuje čas do aktivace alarmu okluze.<sup>9,20</sup> Byl měřen čas do aktivace alarmu okluze při čtyřech různých průtocích (v rozmezí 0,5 – 5 ml·h<sup>-1</sup>) pomocí stříkaček o objemu 20 a 50 ml od dvou různých výrobců. Výsledky ukazují širokou škálu doby trvání do aktivace alarmu v závislosti na velikosti stříkačky a rychlosti průtoku. Čas do aktivace alarmu se někdy ukázal být kratší než 3 minuty, v jiných případech činil až 120 minut. Data také ukazují rozdíly v době do aktivace alarmu mezi různými modely pump od stejného výrobce.<sup>20</sup> Při testování injekčních stříkaček o objemu 3, 12 a 60 ml a průtoků tekutin nastavených na 5 ml·h<sup>-1</sup> jsou uvedeny časy do aktivace alarmu okluze 1, 12 a 27 minut.<sup>10</sup> Zvláště pozoruhodné v tomto modelu je to, že při průtoku 0,2 ml·h<sup>-1</sup> se alarm okluze neaktivoval ani po 30 minutách okluze průtoku pro žádnou ze tří velikostí injekční stříkačky. Další studie porovnává dobu do alarmu okluze pro 10ml, 20ml a 60ml stříkačky, když byla pumpa nastavena na průtok 1,0 ml·h<sup>-1</sup>. V jejich modelu byl čas k dosažení prahu pro alarm 7,4 min pro injekční stříkačku o objemu 10 ml a 84 min pro injekční stříkačku o objemu 60 ml, přičemž ostatní proměnné (typ pumpy, hadičky) byly konstantní.<sup>8</sup>

Zdá se, že celkový trend je jasný. Při použití velkých injekčních stříkaček s nízkými průtoky může docházet ke značnému zpoždění, než se aktivují alarmy okluze. To může mít významné klinické důsledky. Údaje podporují doporučení, že pokud je to možné, měly by být použity malé injekční stříkačky a větší rychlosti průtoku. Další implikací je zcela jistě užití nižších koncentrací za účelem lepší dodávky léčiva do organismu.

### 2.2.3 Výměna injekční stříkačky

Důležitým praktickým aspektem podávání infuze léků je situace výměny injekční stříkačky. Zásobník léku v injekční stříkačce se časem vyčerpá. Pokud se stříkačka vyprázdí bez okamžité výměny nebo doplnění, dojde k potenciálně nebezpečnému přerušení podávání léku. Klinická relevance této hrozby je samozřejmě omezena na konkrétní situace a léčiva. Aby k takovému přerušení dodávky léčiva nedošlo, v praxi se někdy připravuje druhá pumpa s plnou injekční stříkačkou. Druhý dávkovač je připojen trojcestnou spojkou k infuznímu systému a aktivován, když se první stříkačka blíží ke konci. V zahraničí se tato technika nazývá piggybacking nebo double pumping.<sup>21</sup> Inotropika jako adrenalin, noradrenalin dopamin a dobutamin mají velmi krátký biologický poločas (1–2 minuty) a tudíž by měly být vždy vyměňovány metodou double pumping.<sup>22</sup> Při použití této metody se spotřebuje více materiálu, a navíc je o něco náročnější na přípravu. V praxi se mnohem častěji bezpečné výměny stříkaček

docílí přerušením toku mechanicky např. pomocí trojcestných kohoutů na infuzních linkách nebo užitím peánu.

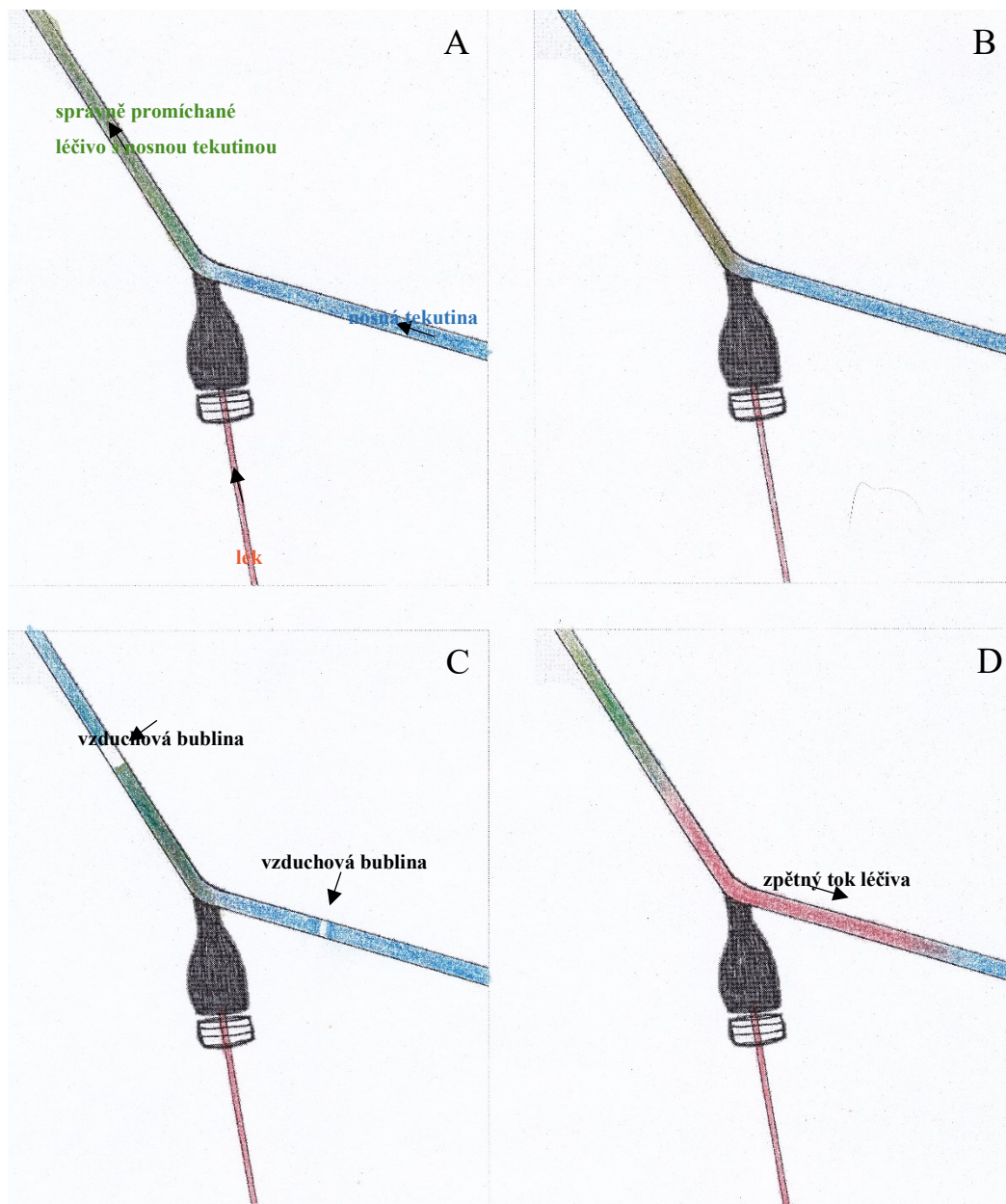
V roce 2017 byla provedena studie zkoumající výměnu stříkaček bez úplného mechanického zamezení toku hadičkou. Výměna stříkačky pumpy s pomalou infuzí bez klemování hadičky vedla k dalšímu zpoždění až o 3536 sekund v důsledku zpětného toku. Výměna stříkačky pumpy s rychlou infuzí bez klemování vedla k tomu, že se v infuzním systému nahromadil neřaděný objem léčiva (0,17 ml), což může mít za následek vysokou chybovost dávkování. Množství chyb dávkování souvisí také s dobou trvání výměny stříkačky, vliv vlastností infuzního hardwaru je však obecně větší. Menší stříkačky, katetry s větším průměrem a méně poddajné infuzní systémy obecně způsobují menší chyby dávkování během výměny stříkačky. Pokud jsou linky klemovány, lze zabránit dalším chybám dávkování.<sup>23</sup> V tomto kontextu by i samotné zdokonalení start-up performance signifikantně přispělo k hemodynamické stabilitě, a tudíž k většímu bezpečí pacienta. Ze studií vyplývá, že není vhodné vyměňovat stříkačku bez mechanického zamezení toku hadičkou (ať peánem na samotné infuzní lince, či přímo u lumina katetru). Je doporučeno u léčiv s krátkým biologickým poločasem využívat metody double pumpingu.<sup>22</sup> Existují další studie, které naopak nehlasují v prospěch metody double pumpingu. Optimální způsob výměny injekčních stříkaček podávajících vazoaktivní léky u kriticky nemocných pacientů je stále nejasný a v budoucnu je potřeba provést další studie týkající se této problematiky.

#### 2.2.4 Problematika více infuzí

Konfigurace infuzního systému s několika infuzemi připojenými k intravenóznímu katetru vede k mnoha úvahám o bezpečnosti použití. Zaprvé inkompatibilita. Ta je definována jako chování léčiva ve spojení s jiným léčivem neočekávaným a nežádoucím způsobem. Tato situace může vést ke ztrátě správné farmakologické aktivity léčiva. Omezený intravenózní přístup a časté podávání intravenózních léčiv zdůrazňují klinický význam inkompatibilit parenterálních léčiv v prostředí intenzivní péče.<sup>24</sup>

Lékové inkompatibility ale nejsou jediným problémem při podávání více léčiv v infuzní lince. Model studie *Does carrier fluid reduce low flow drug infusion error from syringe size?* z roku 2020 sleduje interakci mezi carrier fluid a nepřesností infuze s nízkým průtokem v souvislosti s velikostí stříkačky. Carrier fluid (v překladu nosná tekutina) je v praxi nejčastěji krystaloidní roztok se směsí elektrolytů, nízkoprocentní roztok glukózy nebo fyziologický roztok. Od této tekutiny se očekává, že udržuje průchodnost cévního přístupu<sup>25</sup>, urychluje posun léčiva

s nízkým průtokem a usnadňuje podávání více infuzí léků najednou.<sup>3</sup> Dalo by se předpokládat, že nosná kapalina tedy zdokonaluje podání léčiva při nízkém průtoku jeho proplachováním z mrtvého prostoru hadičky. Funguje však takto carrier fluid i při podávání léčiv nízkým průtokem? V této studii carrier fluid proudila rychlostí 5 ml/h, což je standardní rychlost na pediatrické jednotce (v prostředí péče o dospělé pacienty lze očekávat vyšší rychlosti infuze) a léčivo připojené do infuzní linky proudilo rychlostí 0,2 ml/h. Bylo zkoumáno chování léčiva při použití 3ml, 10ml a 60ml stříkaček. Již v předešlých studiích autoři této studie zjistili, že odchylky od ustáleného stavu proudění infuze jsou dvojnásobné u 10ml stříkačky a až šestnásobné u 60ml stříkačky.<sup>10</sup> V období 0–30 min od začátku infuze dodávaly 3ml stříkačky více léčiva o 51 %, oproti 10ml stříkačkám a o 83 % oproti 60ml stříkačkám. 60ml stříkačky dodaly méně léčiva o 98 % a o 115 % oproti 3ml stříkačkám v časovém období 30–60 min a 60–90 min od zahájení infuze. Pouze 3ml injekční stříkačky si zachovaly cílovou koncentraci po spuštění. 10ml i 60ml stříkačky byly spojeny s nedostatečným i s nadměrným dávkováním po dosažení cílové koncentrace. Kromě implikací ohledně velikosti stříkačky byly při této studii zaregistrovány další problémy s carrier fluid. Ty jsou zobrazeny na Obrázku 1. V části A je znázorněn ideální stav promíchávání léčiva (oranžová barva) a carrier fluid (nosná tekutina, modrá barva). Stav správného promíchání léčiva je vyobrazen zeleně. Tyto barvy byly použity ve studii. V části B je zobrazena situace nedostatečného podání léčiva při použití 60ml stříkačky. Lze pozorovat promíchané léčivo s carrier fluid (zelená barva) těsně u vstupu infuze s lékem, směrem k potenciálnímu pacientovi pak pokračuje carrier fluid bez léčiva (modrá barva). Během infuze carrier fluid byly i přes pečlivý proplach setu přítomny bubliny vzduchu. Následky přítomnosti těchto bublin lze pozorovat v části C. Taková situace může vyústit jak k nedostatečnému dávkování léčiva, tak k nechtěným bolusům. V části D pozorujeme zpětný tok léčiva u konektoru carrier fluid. Velká část objemu léčiva, o kterém si myslíme, že jde do krevního oběhu pacienta, ve skutečnosti putuje zpět směrem k infuzi carrier fluid.<sup>26</sup>



Obrázek 1 - Znárodnění toku léčiva v infuzi s carrier fluid dle výsledků studie<sup>26</sup> (autor obrázku Hedvika Literová)

V budoucnu bude třeba provést studie, které určí optimální poměr průtoku nosné kapaliny a průtoku léku z dávkovače, vliv mrtvého prostoru v hadičkách na přesnost dávkování léku při nízkém průtoku s nosnou tekutinou nebo bez ní a konfiguraci spojů hadiček, které omezí vnášení vzduchových bublin, zlepši promíchání tekutin a sníží zpětný tok léku.

Důležité je, že tato studie neposkytuje žádné důkazy o tom, že by nosná tekutina mohla snížit variabilitu spojenou s nízkými průtoky z větších stříkaček. Ze studie vyplývá, že by velikost stříkačky měla být vybrána na základě rychlosti infuze. V našem zdravotnickém systému nyní přizpůsobujeme velikost stříkačky s nízkým průtokem spíše tak, že používáme stříkačku, která je schopna zajistit infuzi po dobu 12 hodin – dobu sesterské směny. Ze studie jasně vyplývá, že



nosná tekutina by se neměla používat ke kompenzaci nevhodně velkých stříkaček při infuzích léků s nízkým průtokem.<sup>26</sup>

Problematika více infuzí zdůrazňuje význam kvality žilního přístupu. Vytvoření bezpečného žilního vstupu je základem infuzní terapie a parenterální výživy. Jako přístupové cesty pro centrální žilní kanylaci jsou vhodné především vena subclavia, vena jugularis interna a vena basilica.<sup>27</sup> V praxi není výjimkou ani kanylace vena femoralis. Výčet jednotlivých typů venózních katetrů je nad rámec této práce a podrobný popis není pro práci relevantní. Je ale nezbytné zmínit vliv typu a velikosti katetru na dodávku léčiva do organismu. Centrální žilní katetr je žilní přístup umístěný v horní nebo dolní duté žíle nebo její větvi a v intenzivní péči jde o běžně využívaný žilní přístup. V urgentní a intenzivní péči je problematika žilního přístupu zásadní. V případě nemožnosti centrální nebo periferní kanylace se zejména v přednemocniční péči přistupuje k intraoseálnímu vstupu. V prostředí intenzivní péče ale není výjimkou ani periferní žilní vstup. Mezi periferními kanylami existuje mnoho rozdílů v materiálu, délce či průměru katetru. Bylo prokázáno, že rychlost infuze lze zvýšit různými metodami, mezi něž patří použití kanyly se širším otvorem, použití přetlakové manžety nebo zkrácení infuzní hadičky a použití speciálních infuzních systémů. V infuzním systému jsou jednotlivé komponenty zapojeny do série. Nejužší část klade maximální odpor průtoku a je faktorem určujícím rychlost pro konkrétní podávanou tekutinu. Intravenózní kanyla je většinou nejužší částí infuzního systému, a proto je rychlostně limitující komponentou průtoku.<sup>28</sup> Laminární průtok tekutiny trubicovou strukturou se řídí Hagen-Poiseuillovým zákonem. Podle tohoto zákona je rychlost průtoku přímo úměrná čtvrté mocnině poloměru hadičky a nepřímo úměrná její délce. Při aplikaci Hagen-Poiseuillova zákona na intravenózní kanylu lze tedy očekávat zvýšení průtoku při zvětšení průměru infuzní kanyly nebo zkrácení její délky. Je všeobecně známo, že vyššího průtoku lze dosáhnout širšími kanylami.<sup>29</sup> Zkrácením kanyly lze dle studie<sup>29</sup> dosáhnout většího průtoku, ale změny nejsou natolik signifikantní, aby se daly použít v urgentní medicíně při nutnosti rychlého převodu velkých objemů tekutin. Průtok infuze katetrem ale není ani plně laminární, ani plně turbulentní. V experimentálních modelech nelze vytvořit totožnou situaci, jako nastává v žilním systému člověka. Nelze tedy předpokládat, že průtok bude přesně takový, jaký udává výrobce katetru a nelze zde ani paušálně aplikovat Hagen-Poiseuillov zákon.

Jak již bylo zmíněno, v intenzivní péči se často využívají centrální žilní katetry. Tyto katetry mají většinou 1–5 lumenů, které zdravotníkům dovolují podat zároveň jinak inkompatibilní léčiva bez rizika nežádoucí reakce mezi nimi. Distální lumen, který ústí na špičce katetru nejdál

od vstupu na kůži pacienta, bývá zpravidla nejširší (16G) a proto ho některá zdravotnická zařízení používají zejména pro odběry krve a transfuze. Výrobce katetru ale uvádí naopak proximální lumen jako správnou volbu pro odběry krve a krevní transfuze.<sup>30</sup> Mediální lumen se dle ProMedica doporučuje pro parenterální výživu. Proximální lumen se nedoporučuje používat na koloidy a lipidy.<sup>31</sup> Safer Care Victoria zase uvádí, že obecně platí, že nejdálší lumen by měl být vyhrazen pro nouzový přístup. Je vhodný také pro měření CVP. Může být použit pro intermitentní podávání léků, pokud není jiná možnost. Druhý nejdálší lumen (mediální) by měl být vyhrazen pro vazoaktivní léky. Měla by se jím podávat vazoaktivní léčiva jako adrenalin, dopamin, dobutamin, isoprenalin, milrinon, noradrenalin nebo vazopresin.<sup>32</sup> Výrobce katetru ale doporučuje užívat mediální lumen výhradně pro parenterální výživu.<sup>30</sup> Proximální lumen je nevhodný pro infuzi vazopresorů nebo inotropů kvůli riziku extravazace léčiva do okolních tkání.<sup>32</sup> Dle standardu ředění léčiv Nemocnice Kyjov se mají veškeré katecholaminy podávat do mediálního lumina.<sup>33</sup> Ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (FNKV) se naopak doporučuje vazoaktivní látky podávat do proximálního lumina. Doporučení se různí a ze zdrojů není jasné, jaké zapojení infuzí je to nejsprávnější.

### 2.2.5 Mrtvý prostor

Aby se infuze léčiva dostala z místa vstupu infuzního systému do krevního oběhu, musí překonat vzdálenost mezi vstupním bodem infuze a distálním hrotem intravenózního vstupu. Vzdálenost této dráhy vynásobená jejím průměrem se rovná mrtvému objemu. Mrtvý objem (někdy také označovaný jako mrtvý prostor) a průtok nosné tekutiny hrají klíčovou roli při určování rychlosti, s jakou se lék v nově zahájené sekundární infuzi dostane do krevního oběhu. Pokud je mrtvý objem je malý, může ho lék v sekundární infuzi rychle překonat a dostat se do krevního oběhu. V případě velkých mrtvých objemů lék v nově sekundární infuzi může procházet mrtvým objemem pomalu, a tím se nástup fyziologického účinku zpozdí.<sup>34</sup> Mrtvý prostor se lehce stane rezervoárem pro zapomenuté léky, když se všechny infuze zastaví. I když jsou léky kontinuálně podávány, jejich určité množství se vždy vyskytuje v mrtvém prostoru. Tento objem léčiva může být omylem podán pacientům, pokud jsou léky (např. myorelaxans, zředěný roztok opiátu, propofol) vytlačeny proti proudu, průtoky nosné tekutiny jsou náhle zvýšeny nebo je zahájena další infuze léčiva s vysokou rychlostí průtoku. Když je podání roztoku léčiva zahájeno nebo se změní rychlost dávkování, může dojít k významnému zpoždění podání léčiva pacientovi.<sup>3</sup>

Byla simulována situace 10kg kojence, který dostával infuzi adrenalinu o koncentraci 20 µg/ml rychlostí 0,1 µg/kg/min, což odpovídá 3 ml/h. Hadička byla propláchnuta obarveným roztokem.

Sestava byla připojena ke katetrům o průměru 24G a 22G, s prodlužovacími hadičkami i bez nich. Průměrná doba dodání infuze byla 88 s pro 24G katétr a 439 s přidanou prodlužovací hadičkou. U katétru o průměru 22G bylo průměrné trvání 98 s a 431 s prodlužovací hadičkou. Prodlužovací hadičky mohou být užitečné, protože poskytují personálu více prostoru pro práci. Je ale nutné myslet na možné zpoždění při podávání léku. Ačkoli jsou tyto výsledky často považovány za nepodstatné, ukazují, že infuzní mrtvý prostor může způsobit významné zpoždění při podávání léku, zejména u pediatrických pacientů a při pomalých, koncentrovaných infuzích. Tato studie doporučuje zvážit bolusové podání léků před zahájením infuze.<sup>35</sup>

### 2.2.6 Lidský faktor

Pokud zdůrazňujeme možnou chybovost příslušenství infuzní terapie, nelze také opomenout chybovost osob poskytujících péči. Pro účely této práce zde jsou zmíněny jen některé druhy možného pochybení zdravotnického personálu. Termín pochybení v medikaci nebo medikační pochybení se v Česku vyskytuje až během posledních pár let, stále ale není natolik zkoumaným fenoménem, jako například ve Spojených státech.

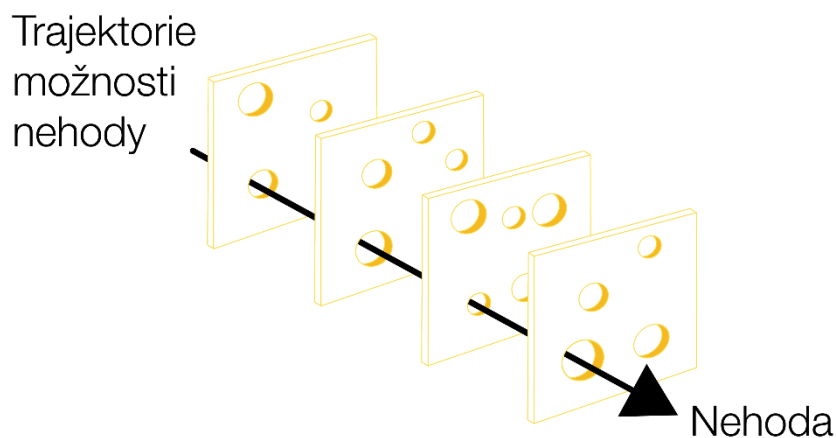
Dle profesora psychologie Jamese Reasona lze na problematiku lidské chybovosti nahlížet dvěma způsoby. Systémovým přístupem a osobním přístupem. Každý z nich má svůj model příčin chyb a vede ke zcela odlišným filozofiím jejich managementu. Základním předpokladem systémového přístupu je, že lidé jsou omylní a chyby se dají očekávat i v těch nejlepších organizacích. Chyby jsou považovány spíše za důsledky než za příčiny, které mají původ ani ne tak ve zvrácenosti lidské povahy, jako spíše ve vyšších systémových faktorech. Mezi ně patří opakující se „nástrahy“ na pracovišti a organizační procesy, které je vyvolávají. Protiopatření vycházejí z předpokladu, že ačkoli nemůžeme změnit lidskou povahu, můžeme změnit podmínky, v nichž lidé pracují. Ústřední myšlenkou je systémová obrana. Když dojde k nežádoucí události, není důležité kdo pochybil, ale jak a proč ochrana selhala.<sup>36</sup>

Osobní přístup zůstává v medicíně, stejně jako jinde, dominantní tradicí. Obviňování jednotlivců z pohledu těch, kdo tak činí, je emocionálně uspokojivější než obviňování institucí. Nalézt viníka pomyslně odškrtně problém ze seznamu. Lidé jsou vnímáni jako svobodní činitelé, kteří jsou schopni volit mezi bezpečnými a nebezpečnými způsoby chování. Mezi dobrým a špatným. Pokud se něco pokazí, zdá se být zřejmé, že za to musí být zodpovědný jednatel nebo skupina jednotlivců. Snaha co nejvíce oddělit nebezpečné jednání osoby od jakékoli institucionální odpovědnosti je zjevně v zájmu manažerů. Je to většinou také právně výhodnější. Nicméně přístup založený na osobě má závažné nedostatky a nehodí se pro oblast

medicíny. Účinný management rizik zásadně závisí na vytvoření kultury hlášení chyb. Naprostá absence takové kultury hlášení chyb v Sovětském svazu v roce 1986 měla zásadní podíl na černobylské havárii.<sup>36</sup>

Důvěra je klíčovým prvkem kultury hlášení chyb. Vytvoření spravedlivé kultury hlášení je zásadním počátečním krokem při vytváření kultury bezpečnosti. Další závažnou slabinou přístupu založeného na osobách je, že zaměřením se na individuální původ chyb izoluje nebezpečné činy od jejich systémového kontextu. V důsledku toho bývají přehlíženy dva důležité rysy lidských chyb. Za prvé, nejhorších chyb se často dopouštějí nejlepší lidé, chyba není monopolem několika nešťastníků. Za druhé, chyby nejsou náhodné, ale mají tendenci se opakovat. Stejný soubor okolností může vyvolat podobné chyby bez ohledu na to, kdo se na nich podílí. Snahu o větší bezpečnost vážně ztěžuje přístup, který nehledá a neodstraňuje vlastnosti vyvolávající chyby v systému jako celku.<sup>37</sup>

Klíčové postavení v systémovém přístupu zaujímají obranné a ochranné prvky. Systémy špičkových technologií mají mnoho ochranných vrstev: některé jsou konstruovány (alarmy, fyzické bariéry, princip automatického vypínání atd.), jiné se spoléhají na lidi (chirurgy, anesteziology, piloty, operátory v řídicích místnostech atd.) a další jsou závislé na postupech a administrativních kontrolách. Jejich úkolem je chránit potenciální oběti a majetek před nebezpečím. V ideálním světě by každá ochranná vrstva byla neporušená. Ve skutečnosti se však podobají spíše plátkům švýcarského sýra, které mají mnoho otvorů, i když na rozdíl od sýra se tyto otvory neustále otevírají, zavírají a mění svá umístění. Přítomnost děr v jednom plátku" obvykle nezpůsobuje špatný výsledek. Obvykle k němu může dojít pouze tehdy, když se otvory v mnoha vrstvách na okamžik seřadí tak, aby umožnily trajektorii příležitosti k nehodě.<sup>36</sup>



Obrázek 2 - Model Švýcarského sýra podle Jamese Reasona (autor obrázku Bc. Lukáš Brhlík)

Průlomovou v této problematice se stala publikace *To Err is Human: Building a Safer Health System*, která prolamuje ticho obklopující chyby zdravotníků a jejich důsledky – ne však tím, že ukazuje prstem na zdravotníky, kteří se dopouštějí chyb. Jak dříve název knihy - chybovat je lidské. Místo toho tato kniha předkládá program pro snížení chyb a zajištění bezpečnosti pacientů prostřednictvím vytvoření bezpečnějšího zdravotnického systému.<sup>36</sup>

V systému českého zdravotnictví užíváme termín nežádoucí událost. „*Nežádoucí události, mezi které pochybení v medikaci patří, lze definovat jako události, jež se neuskutečnily standardně – tedy podle doporučeného postupu. Jde o incident, který mohl nebo vyústil v tělesné, psychické či socioekonomické poškození pacienta. Jeho následkem je poškození zdraví pacienta, zdravotnického pracovníka, jiné osoby nebo majetku zdravotnického zařízení.*“<sup>38</sup> Pochybení v medikaci není jeden jediný druh chyby, jedná se o chybu, která mohla nastat kdekoli v řetězci událostí vedoucích k podání léku pacientovi. „*Incidenty v souvislosti s předepisováním a podáváním léků zahrnují například předepsání nesprávného léku nebo nesprávné dávky, podávání nevhodné síly přípravku ať již nesprávnou preskripcí či nesprávnou přípravou (naředěním) a podání léku v nesprávnou dobu.*“<sup>39</sup> Je jasné, že některé chyby mají nulový dopad a jiné zase dopad fatální.

### 3. Noradrenalin

Noradrenalin (norepinefrin) je hormon/neurotransmitter, který je klasifikován jako sympatomimetikum. To znamená, že napodobuje účinky podráždění sympatického nervového systému. Stimuluje převážně  $\alpha$  adrenergní receptory, méně pak  $\beta$  adrenergní receptory,  $\beta$ -2 receptory nestimuluje téměř vůbec. Jeho účinek na  $\alpha$  receptorech spočívá v kontrakci hladkého svalstva v tepnách i žilách. Touto kontrakcí dosáhne vazokonstrikce, což vede ke zvýšení systémové vaskulární rezistence, tím pádem ke zvýšení krevního tlaku. Účinek na  $\beta$  receptorech vede ke zvýšení srdeční frekvence (chronotropní účinek) a zvýšení kontraktility (inotropní účinek). Působením na  $\beta$  receptory se zvyšuje srdeční výdej. Ačkoliv tedy působením na  $\beta$  receptory noradrenalin zvyšuje srdeční frekvenci, v důsledku vazokonstrikce způsobené  $\alpha$  receptory lze pozorovat reflexní bradykardii, která srdeční frekvenci „srovnává“.<sup>40</sup> Norepinefrin způsobuje generalizovanou vazokonstrikci, s výjimkou koronárních cév, které se nepřímo rozšiřují zvýšením spotřeby kyslíku.<sup>41</sup> V lékové formě se jedná o čirý roztok obsahující 0,2–2 mg/ml tartrátu kyseliny noradrenalinové, což odpovídá 0,1–1 mg/ml báze noradrenalinu. Na českém trhu se toto léčivo prodává v ampulích po 1 ml, 2 ml, 4 ml, 5 ml, 8 ml a 10 ml a většinou

v koncentraci 1 mg/ml. Firma Sintetica GmbH nabízí ještě přípravek Sinora (norepinefrin) v koncentracích 0,1 mg/ml a 0,2 mg/ml v lahvičce s 50 ml roztoku.<sup>42</sup>

### 3.1 Indikace

Státní ústav pro kontrolu léčiv jako terapeutické indikace noradrenalinu uvádí „*Profylaxe nebo terapie akutní hypotenze, event. terapie šokových stavů (nereagujících na doplnění objemu tekutinami při infarktu myokardu, traumatu, sepsi, selhání ledvin, srdečních operacích, chronické srdeční dekompenzaci, intoxikaci léky, anafylaktické reakci apod.)*.“<sup>43</sup>

Indikace k podání noradrenalinu jsou akutní hypotenze a šokové stavy. Takové tvrzení implikuje existenci hypotenze bez šoku. Přestože jdou v praxi hypotenze s šokem ruku v ruce, je nutné si uvědomit, že nemusí vždy probíhat současně. U pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče často dochází k akutnímu respiračnímu selhání nebo kardiovaskulárnímu kolapsu a endotracheální intubace není u kriticky nemocných neobvyklým zákrokem.<sup>44</sup> Endotracheální intubace provedená v neemergentním prostředí, jako je například rutinní intubace v rámci celkové anestezie při plánovaném operačním výkonu, je spojena s malým počtem komplikací. Pokud je však prováděna na jednotce intenzivní péče, kde jsou stavy často emergentní, komplikací přibývá.<sup>45</sup> Mezi komplikace, které mohou být důsledkem akutní intubace u kriticky nemocných, patří mimo jiné hypoxemie, aspirace, srdeční zástava a právě také hypotenze. Informace o komplikacích souvisejících s dýchacími cestami jsou poměrně robustní, avšak informace o hemodynamických poruchách jsou omezené. To má význam, protože studie provedené v podmínkách oddělení urgentního příjmu prokázaly zvýšenou morbiditu a mortalitu. Heffner et al. prokázali, že hypotenze po intubaci, definovaná jako systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg do 60 minut po intubaci, je spojena s vyšší hospitalizační mortalitou a delší dobou pobytu na jednotce intenzivní péče a v nemocnici celkově.<sup>46</sup>

Další indikace pro podání noradrenalinu jsou šokové stavy. To jsou takové stavy, které vedou k poruše tkáňové perfuze. Etiologie se liší, ale klinické projevy jsou podobné. Hypotenze, tachykardie, bledost, oligurie a další. Dochází k poruchám buněčného metabolismu a ke tkáňové acidóze.<sup>47</sup> Pacienti mohou vykazovat nedostatečný srdeční výdej s kompenzační vazokonstrikcí a zvýšenou systémovou vaskulární rezistencí (studený šok) nebo nedostatečnou systémovou vaskulární rezistencí z patologické vazodilatace s kompenzačně zvýšeným srdečním výdejem (teplý šok).<sup>48</sup> Studený šok je při vyšetření charakterizován chladnými, vlhkými končetinami z vysoké systémové vaskulární rezistence a slabými pulzy v periférii

z nízkého tepového objemu. Nízký srdeční výdej u studeného šoku je primárně důsledkem nízkého tepového objemu v důsledku nedostatečného preloadu (hypovolemický šok nebo obstrukční šok) nebo poruchy srdeční kontraktility (kardiogenní šok); příležitostně přispívá i nepřiměřeně pomalá srdeční frekvence. Teplý (vazodilatační/distribuční) šok je charakterizován teplými končetinami z nízké systémové vaskulární rezistence a hmatnými pulzy. Sepse je nejčastější etiologií teplého šoku a celkově nejčastější příčinou šoku.<sup>49</sup> U dospělých se septickým šokem je při léčbě akutní hypotenze lékem první volby noradrenalin.<sup>50</sup>

### 3.2 Koncentrace a dávkování

Dle shrnutí klinického farmaceuta z nemocnice v Erie, (Pensylvánie, USA) se při užití noradrenalinu v septickém šoku doporučuje začínat dávkou 0,1 mcg/kg/min a zvyšovat ji každých 10 min o stejnou hodnotu, dokud střední arteriální tlak (MAP) nebude nabývat hodnot  $\geq 65$  mmHg. Přestože není v instituci v Erie stanovena žádná maximální dávka pro noradrenalin, běžně informují předepisujícího lékaře, pokud je k dosažení požadovaného MAP u septického šoku zapotřebí více než 0,6 mcg/kg/min noradrenalinu. Podle globálního poskytovatele odborných informací Wolters Kluwer by se počáteční dávka měla pohybovat mezi 0,05 a 0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , udržovací dávka mezi 0,025 a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , přičemž u kardiogenního šoku se doporučují nižší dávky.<sup>51</sup>

Klinické zkušenosti naznačují, že existuje značná variabilita v odpovědi na infuzi noradrenalinu mezi jednotlivými pacienty. Odpověď na noradrenalin může být ovlivněna více faktory, například věkem nebo třeba funkcí ledvin a jater. Volné radikály, které vznikají ve velkém množství při septickém šoku a traumatu, mohou interagovat s katecholaminy a snižovat jejich koncentraci. Tak se může s farmakokinetikou noradrenalinu lišit i tlaková odpověď.<sup>52</sup>

K udržení systolického tlaku  $\geq 90$  mmHg a odpovídající diurézy byla dávka noradrenalinu u pacienta (65 let) postupně zvyšována, až bylo 2 dny po přijetí dosaženo nejvyšší dávky 4,16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Během léčby noradrenalinem se u pacienta od 4. dne hospitalizace začala projevovat progresivní oboustranná nekróza na druhém, třetím, čtvrtém a pátém prstu levé ruky a na prvním prstu pravé ruky. V následujících dnech byla dávka noradrenalinu postupně snižována a 10. den hospitalizace byl noradrenalin vysazen. Nakonec musela být provedena částečná amputace levého třetího, čtvrtého a pátého prstu.<sup>53</sup> Někteří pacienti však přežili bez větších komplikací i při dávkách vyšších než 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , což zdůrazňuje, že maximální dávka na

základě hmotnosti by neměla být jediným faktorem při posuzování prognózy pacienta a postupu jeho léčby.<sup>54</sup>

U diabetiků je třeba postupovat s dávkováním opatrně, protože norepinefrin v důsledku glykogenolytického působení v játrech a inhibice uvolňování inzulínu z pankreatu zvyšuje hladinu glukózy v krvi.<sup>41</sup> Pacienti s mezenterickou ischemií by neměli dostávat noradrenalin, ale pravděpodobně ho stejně dostanou, protože budou v šoku a život je třeba udržet i při obětování střeva. Pacienti s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií by také neměli dostávat noradrenalin, respektive žádné katecholaminy s beta-1 účinkem.<sup>55</sup> Současné podávání propofolu a norepinefrinu může vést ke vzniku syndromu propofolové infuze.<sup>41</sup>

### 3.3 Význam centrálního žilního podání

Již na počátku kariéry na jednotce intenzivní péče se učí, že periferního podání sympatomimetik by se mělo vyvarovat. Ischemie vyvolané extravazací sympatomimetika jsou odstrašujícími případy. Ne vždy tomu tak bylo. Na počátku byl noradrenalin periferně podávaným lékem. *Annals of Surgery* nám poskytují zajímavý pohled na tuto éru, během níž se zdá, že periferní infuze noradrenalinu byly standardem a lékařské časopisy byly zaplaveny diskusemi o tom, jak nejlépe léčit zdánlivě nevyhnutelné „blednutí“ – bledé skvrny ischemické kůže, které se objevovaly na pažích těchto pacientů.<sup>56</sup> Zvýšené riziko extravazace u noradrenalinu bylo dobře popsáno již v 50. letech 20. století; nejedná se pouze o nesprávnou pozici kanyly. Spíše se zdá, že jde o přímý účinek koncentrovaného sympatomimetika na vasa vasorum, cévy ve stěnách žíly. Ty se při kontaktu s noradrenalinem smršťují, čímž se stěna cévy stává ischemickou – a to se projevuje blednutím, které se postupně rozšiřuje po celé délce žíly. Takto ochromená žíla již nedokáže udržet integritu své stěny a noradrenalin uniká do podkožních tkání, což způsobuje nekrózu.<sup>55</sup> Při těchto možných komplikacích je třeba zmínit skutečnost, že periferní užívání vazoaktivních léků prochází jakýmsi vzkříšením. Autoři studie z roku 2015 použili periferní noradrenalin u 730 pacientů v koncentraci 8 mg nebo 16 mg ve 250 ml fyziologického roztoku. Celkem u 19 pacientů z celkového počtu 734 nastala extravazace noradrenalinu, přičemž všechny byly úspěšně bez dalších komplikací ošetřeny fentolaminem. Existuje tedy pádný argument ve prospěch krátkodobé periferní aplikace noradrenalinu jako záchranné terapie v prostředí s nedostatkem zdrojů, kde není možný centrální přístup. Lékaři by neměli považovat užívání vazoaktivních léků za automatickou indikaci pro centrální žilní přístup.<sup>57</sup> Léčba ischemie vyvolané extravazací spočívá v podání injekce 5–10 mg fentolaminu (neselektivní  $\alpha$ -adrenergní antagonist) v 10–15 ml fyziologického roztoku. Pro tento účel je potřeba použít injekční stříkačku s tenkou jehlou, aby byl roztok infiltrován do celé oblasti, která je snadno



identifikovatelná svým chladným, tvrdým a bledým vzhledem. Sympatická blokáda fentolaminem způsobuje okamžité a nápadné místní hyperemické změny, pokud je oblast infiltrována do 12 hodin. Fentolamin má být podán co nejdříve po zaznamenání extravazace a infuze noradrenalinu musí být ihned zastavena.<sup>55</sup>

### 3.4 Specifické účinky noradrenalinu

#### 3.4.1 Vliv zvyšování dávky noradrenalinu na arteriální krevní tlak

Studie na psech prokázaly, že při relativně nízkých dávkách (do 0,5 µg/kg/min) je odpověď noradrenalinu na dávku v podstatě lineární. To znamená, že při daném zvýšení dávky dojde k předvídatelnému zvýšení krevního tlaku. Systolický i diastolický tlak se zvyšují shodně.<sup>58</sup> S dalším zvyšováním dávky lze očekávat větší rozdíl tlaku v systole a diastole, protože noradrenalin začíná působit na β-2 receptory. Tento účinek demonstrovali Brick, Hutchinson a Roddie, kteří ukázali, že stejná dávka noradrenalinu má silnější vazokonstrikční účinek v lidském předloktí, kam byl podán beta blokátor. Za normálních podmínek je vazodilatační účinek noradrenalinu schován za mnohem silnější vazokonstrikční.<sup>59</sup> Je zřejmé, že systolický tlak nemůže stoupat donekonečna. V určitém okamžiku se bude levá komora snažit překonat systémovou vaskulární rezistenci a srdeční výdej klesne, čímž dojde ke snížení krevního tlaku.

#### 3.4.2 Vliv noradrenalinu na koronární tepny

Gaal, Kattus Kolin a Ross podali do některých psích koronárních tepen noradrenalin a zjistili, že zpočátku je rozšířil. Zdá se, že se jedná o přechodný jev, který tito badatelé dokázali zcela potlačit neselektivní β-blokádou.<sup>60</sup> Při trvalé infuzi se koronární cévní rezistence zvyšuje, což je známý účinek α-1 adrenoceptorů.<sup>61</sup>

#### 3.4.3 Vliv noradrenalinu na průtok krve mozkiem

Lze očekávat, že noradrenalin bude mít jen malý vliv na mozkovou cirkulaci, vzhledem k tomu, že nepřekračuje hematoencefalickou bariéru. K dispozici jsou studie, které zkoumaly lidské pacienty po podání noradrenalinu přímo do krční tepny.<sup>62</sup> I v naprosto nesmyslně vysokých dávkách se tlak v krkavici zvýšil jen nepatrně; intrakraniální cévní rezistence se však zvýšila. Došlo k vazokonstrikci mozkové cirkulace a předpokládá se, že šlo o přímý účinek noradrenalinu na mozkové cévy malého průměru. King et al prokázali, že toto zvýšení cerebrovaskulární rezistence má za následek snížení mozkového průtoku krve.<sup>63</sup> Účinek katecholaminů na mozkovou cirkulaci je výraznější při užívání anestetika, zejména propofolu. Myburgh a kol. zkoumali tento účinek u ovcí a dospěli k závěru, že zvýšení propustnosti

hematoencefalické bariéry musí umožnit katecholaminům ovlivňovat průtok krve mozem více přímo, a vyslovili hypotézu, že poraněný mozek může být proto náchylnější.<sup>64</sup>

Je tedy ovlivněno okysličení mozku? Jedním slovem ano, a to zejména při anestezii. Při dávkách vyšších než 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (při ředění 5 mg ve 20 ml roztoku to znamená pro 70 kg pacienta více než 1,68 ml/hod) strádá okysličení mozku.<sup>65</sup> Lze si představit důsledky pro pacienta se subarachnoidálním krvácením, u kterého se snažíme zabránit mozkovým vazospazmům.

### 3.4.4 Vliv noradrenalinu na srdeční frekvenci

Při infuzi nízké dávky noradrenalinu dochází k reflexní bradykardii, protože vagový baroreceptorový reflex si vynutí kompenzační zpomalení sinusového uzlu. Se zvyšující se dávkou však selektivita receptorů klesá. Experiment, při kterém byli psi předávkováni noradrenalinem, zjistil, že reflexní bradykardie se při dávkách vyšších než 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$  obrátila. Při těchto dávkách nastala  $\beta$ -1 zprostředkovaná tachykardie. Ve své studii o působení noradrenalinu Pang a Tabrizchi krysám předem podali propanolol, aby zrušili  $\beta$ -1 účinky noradrenalinu.<sup>66</sup> Může-li dojít k takovému efektu u pacienta na jednotce intenzivní péče, to zůstává nezodpovězenou otázkou. Je logické, že nelze na pacienta v intenzivní péči zcela aplikovat poznatky z výše zmíněné studie provedené na krysách. Pacienti na jednotce intenzivní péče jsou mnohdy v kritickém stavu, při kterém v oběhu kolují bakteriální endotoxiny a léky, které narušují jejich autonomní nervový systém. Všechny katecholaminy, které podáme, budou mít také svůj účinek modifikovaný jejich endogenními katecholaminy.

### 3.4.5 Vliv zvýšení dávky noradrenalinu na srdeční výdej

Celkově zůstává srdeční výdej v celém rozsahu nízkých dávek víceméně stabilní a začíná klesat až směrem k vysokým dávkám. Kombinace zvýšeného afterloadu a poškození myokardu má za následek pokles srdečního výdeje, přestože v rozladěném srdci noradrenalin v absurdně vysokých dávkách zvyšuje srdeční kontraktilitu podobně jako adrenalin. Při nízkých dávkách, kdy byly u zdravých dobrovolníků pozorovány pouze účinky alfa-1, bylo mírné snížení srdečního výdeje přičítáno vagovým reflexům a bradykardii.

### 3.4.6 Vliv acidózy na citlivost adrenergních receptorů

Obecně se uvádí, že acidóza snižuje citlivost oběhového systému na katecholaminy. Zdá se, že to platí spíše pro  $\alpha$ -2 než pro  $\alpha$ -1 receptory.<sup>67</sup> Tonus malých prekapilárních arteriol je řízen převážně  $\alpha$ -2 účinky a bylo prokázáno, že mírná acidóza snižuje změnu jejich průměru, což naznačuje, že u pacientů v acidóze přinejmenším tato část cirkulace ztratí citlivost na

noradrenalin. Jde tu ale o víc. Zdá se, že acidóza má tendenci odpojit hladkou svalovinu cév od sympatické kontroly, což znamená, že u pacienta v šoku by se začal ztrácet veškerý užitečný tonus sympatiku.<sup>68</sup> To by se promítlo do zvýšených požadavků na noradrenalin, což lze interpretovat jako noradrenalinovou rezistenci. To bylo experimentálně prokázáno na zvířecím modelu laktátové acidózy<sup>69</sup> a také na zvířecích modelech bakteriálního endotoxinového šoku, při kterém endotoxin E.coli vyvolal acidózu s deficitem bazí -20 a odpověď na noradrenalin se významně snížila.<sup>70</sup> Ve studii zkoumající vliv pH na sympatomimetika u psů lze pozorovat chování noradrenalinu v metabolické acidóze, při normálním pH a v metabolické alkalóze. Noradrenalin v metabolické acidóze vykazuje menší bradykardii, než v alkalóze. MAP v acidóze nebyl zvýšen tak, jako u normálního pH. V alkalóze pozorujeme naopak větší nárůst tlaku, než u normálního pH.<sup>71</sup> Proto lze konstatovat, že by se měla v metabolické acidóze očekávat nutnost větších dávek noradrenalinu a ani při zvýšených dávkách se nelze spoléhat na jeho účinnost.

#### 3.4.7 Noradrenalin u kardiogenního šoku

Noradrenalin je používán při šoku již více než šest desetiletí. Z četby prvních prací se zdá, že zpočátku bylo jeho použití omezeno na pacienty s kardiogenním šokem.<sup>72</sup> Dodnes se u těchto pacientů používá a dobře snášen, i když se usiluje o MAP kolem 85 (aby se zlepšil diastolický tlak a plnění koronárních tepen), aniž by byl ohrožen srdeční výdej kvůli zvýšenému afterloadu.<sup>73</sup> Přestože víme, že noradrenalin vyvolává koronární vazokonstrikci, zejména u pacientů s  $\beta$ -blokátory, American heart association stále doporučuje vazopresor jako lék volby u kardiogenního šoku se špatnou reakcí na tekutiny.<sup>74</sup> Z toho vyplývá, že noradrenalin je užitečným nástrojem pro zvýšení arteriálního krevního tlaku u kardiogenního šoku.

#### 3.4.8 Noradrenalin u septického šoku

Noradrenalin je lék volby u septického šoku. V minulosti byl dopamin považován za lék volby pro vazopresorickou podporu v sepsi, protože se mělo za to, že vazokonstrikce spojená s noradrenalinem je nějakým způsobem škodlivá (hypoperfuze orgánů apod.). Prospektivní kohortová studie provedená na pacientech v sepsi však prokázala, že ve skutečnosti bylo použití noradrenalinu silně spojeno s příznivým výsledkem. Pozdější studie potvrdila, že ve srovnání s dopaminem je noradrenalin spojen se sníženou mortalitou a to konkrétně díky nižšímu výskytu arytmií.<sup>75</sup> Odpověď  $\alpha$  receptoru je snížena u pacientů v sepsi a při vazodilatačních šokových stavech, což vyžaduje vyšší dávky vazopresorů pro udržení systémové vaskulární rezistence ve srovnání s pacienty ve stavech „studeného“ (převážně kardiogenního) šoku.<sup>76</sup>

### 3.4.9 Noradrenalin u mozkových vazospazmů

Jak již bylo uvedeno, noradrenalin v dávkách vyšších než 0,1 µg/kg/min ohrožuje okysličení mozku. Což je v prostředí subarachnoidálního krvácení zvláštní hlavolam. Je lepší chránit průtok krve mozkiem tím, že je pacient ušetřen od vazopresorů nebo chránit průtok krve mozkiem podáním větších dávek vazopresorů, aby se vytlačilo více krve přes spasmující tepny? Zdá se, že nikdo neví, co je správné. Neurochirurgická literatura upřednostňuje hypertenzi více než časopisy o intenzivní péči. Průzkumy ukazují, že neexistuje shoda ohledně strategií léčby a cílových hodnot. Zdá se, že noradrenalin je stále prostředkem volby, protože nakonec se všichni shodnou, že hypotenze je u těchto pacientů naprosto kontraproduktivní. Lékaři se domnívali, že permissivní hypertenze zlepšuje příznaky spojené s pozdní mozkovou ischemií, ale randomizovaná studie z roku 2018 ukázala, že ke klinickému zlepšení dochází i bez permissivní hypertenze.<sup>77</sup>

### 3.4.10 Účinky vysokých dávek noradrenalinu

V kritickém stavu nejsou výjimečné scénáře, kdy pacienti končí na několikanásobných dávkách noradrenalinu. Je rozumné si pokládat otázku, zda toto zvyšování dávek nemůže být nějak kontraproduktivní.

V roce 1966 publikovali Moss Vittands a Schenk v časopise *Circulation Research* sérii článků, z nichž první se zabýval hemodynamickými účinky noradrenalinu.<sup>78</sup> Jednalo se o studie na psech, kteří dostávali 1 µg/kg/min, 2 µg/kg/min a 4 µg/kg/min noradrenalinu. Dávka 4 µg/kg/min je u člověka těžko slučitelná se životem. Například u 70kg pacienta a ředění 10 mg noradrenalinu v 40 ml roztoku<sup>c</sup> uvažujme, že i 1 µg/kg/min odpovídá rychlosti infuze 16,8 ml/h a to není dávka, na které se běžně pacienti na jednotkách intenzivní péče udržují po dlouhou dobu. Na jednotkách intenzivní péče se u tohoto ředění nejčastěji setkáváme s dávkami v rozmezí 1 až 10 ml/hod, což odpovídá dávce někde mezi 0,1 µg/kg/min a 0,6 µg/kg/min. Se zvyšováním dávek noradrenalinu docházelo u zvířat k selhání levé komory a ke smrti. Při dávce 4µg/kg/hod levá komora selhala po dvou hodinách infuze. To by při výše zmíněném ředění odpovídalo rychlosti infuze přibližně 67 ml/h.

Je známo, že infuze katecholaminů v nadměrném množství způsobují difuzní poškození myokardu. Účinky skutečně absurdních dávek katecholaminů experimentálně prokázali autoři, kteří v roce 1960 komentovali narůstající četnost myokarditid způsobených léčbou presorickými aminy u lidí.<sup>79</sup> Pokusným psům podávali infuzi noradrenalinu v dávkách až 10–

---

<sup>c</sup> Příklad často používaného ředění ve FNKV

15 µg/kg/min. To odpovídá rychlosti infuze 250 ml/h (opět při ředění 10 mg noradrenalinu v 40 ml roztoku). Žádný lékař by takovou dávku člověku pravděpodobně nikdy nepodal. Tyto dnes již těžko proveditelné pokusy na zvířatech dávají člověku představu o tom, jak vysoko by se s rychlostí infuze rozhodně nemělo jít.

Opakovaná expozice agonistovi může vést ke snížení jeho účinnosti, což je proces známý jako tachyfyaxe. Jednou z příčin tachyfyaxe je desenzitizace receptoru. Při použití noradrenalinu ve zvýšených koncentracích mohou být  $\alpha$ -1 receptory již nasyceny a tzv. „downregulovány“. Použití jiného léku, jako je adrenalin, který cílí na stejné receptory, tak může mít omezenou užitečnost a např. vazopresin by mohl být v tomto scénáři vhodnější.<sup>80</sup>

#### 3.4.11 Ředění noradrenalinu v dextróze namísto fyziologického roztoku

Zdá se, že noradrenalin je stejně stabilní v roztoku glukózy i ve fyziologickém roztoku.<sup>81</sup> V praxi se ale častěji setkáme s ředěním v 5% glukóze. Běžně užívaný přípravek Sinora (noradrenalin) ve svém souhrnu údajů o přípravku uvádí 5% glukózu i fyziologický roztok jako možné přípravky pro ředění.<sup>82</sup> Naopak Noradrenalin Léčiva (noradrenalin) ve svém souhrnu údajů o přípravku doporučuje ředit 5% glukózou, event. 5% glukózou ve fyziologickém roztoku s dodatečným argumentem, že glukóza zabraňuje oxidaci, která by snížila účinnost přípravku.<sup>43</sup> Ze studií<sup>81,83</sup> zkoumajících stabilitu noradrenalinu v glukóze a ve fyziologickém roztoku ale nevyplývá žádný signifikantní rozdíl. Data o stabilitě ve fyziologickém roztoku tedy existují, nicméně studie byly provedeny na léčivech od jiného výrobce a v odlišných koncentracích.

## **4. Praktická část**

### **4.1 Cíle práce a hypotézy**

Pro výzkum v mé diplomové práci byl stanoven jeden cíl a k němu čtyři hypotézy.

Cílem práce je zmapovat způsob ředění noradrenalinu a zacházení s ním v rámci Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

Hypotézy:

**1H<sub>0</sub>**: Oddělení ve FNKV mají jednotný způsob zacházení s noradrenalinem.

**1H<sub>A</sub>**: Oddělení ve FNKV nemají jednotný způsob zacházení s noradrenalinem.

**2H<sub>0</sub>**: Oddělení ve FNKV mají jednotný způsob ředění noradrenalinu.

**2H<sub>A</sub>**: Oddělení ve FNKV nemají jednotný způsob ředění noradrenalinu.

### **4.2 Metodika výzkumu**

Výzkumná část diplomové práce je zpracována kvantitativní metodou pomocí dotazníkových šetření. Cílem dotazníkového šetření je zmapovat způsob ředění noradrenalinu a zacházení s tímto léčivem ve FNKV. Od února 2022 do dubna 2022 probíhalo dotazníkové šetření na celkem 13 odděleních ve FNKV. Distribuce dotazníků proběhla prostřednictvím vrchních a staničních sester jednotlivých klinik. Distribuci dotazníků předcházel rozhovor s vrchními sestrami o vhodnosti zařazení oddělení do výzkumu.

V úvodu dotazníku proběhlo krátké představení autorky, způsob a účel vyplnění dotazníku se zárukou anonymity pro respondenty. Dotazník obsahuje 5 otázek demografického typu, dalších 10 otázek se týká způsobu ředění noradrenalinu, výměny stříkačky a specifík jeho podání v rámci infuzní linky. Tento dotazník je k nahlédnutí jako Příloha 1.

### **4.3 Charakteristika výzkumného vzorce**

Výzkumné šetření bylo zaměřeno na sestry a zdravotnické záchranáře pracující na různých klinikách ve FNKV. Jednalo se o zaměstnance následujících 12 klinik, Klinika anesteziologie a resuscitace (KAR RES I a KAR RES II), Kardiologická klinika (KCH), Chirurgická klinika (CHIR JIP), Neurochirurgická klinika (NCH JIP), Hematologická klinika (HEM JIP), Interní klinika (MOJIP), Kardiologická klinika (KSK), Neurologická klinika (NEU JIP), Klinika popáleninové medicíny (POP JIP), Ortopedicko-traumatologická klinika (ORT JIP), Otorinolaryngologická klinika (ORL JIP) a Urologická klinika (URO JIP). Dotazníky byly rozdány na oddělení, která běžně používají noradrenalin. Zkoumaných oddělení bylo

celkem 13. Z Kliniky anesteziologie a resuscitace byly zaměstnanci rozděleni dle oddělení na KAR RES I a KAR RES II. Chirurgická klinika sice také disponuje dvěma jednotkami intenzivní péče, ale v době distribuce dotazníků byla jedna z nich z důvodu nedostatku personálu na oddělení pro pacienty s Covid-19 uzavřena. Z ostatních klinik je vždy zkoumán vzorek jedné jednotky intenzivní péče.

Rozdáno bylo celkem 297 dotazníků, počet rozdaných dotazníků byl určen tak, aby vždy přesahoval počet personálu na oddělení. Cílem nebylo získání co nejvíce respondentů celkem, ale dosažení adekvátního vzorku z každého oddělení. Návratnost kompletně vyplněných dotazníků byla 192 (65 %). Pro nedostatečné nebo chybné vyplnění byly vyřazeny celkem 3 dotazníky. Počet dotazníků rozdaných na odděleních byl stanoven na základě konzultace s vedením kliniky ohledně počtu zaměstnanců na oddělení.

Jednotlivá oddělení pro distribuci dotazníků byla vybrána na základě předchozího rozhovoru s vrchními sestrami klinik o užívání léčiva noradrenalinu. Do výzkumu jsou zařazeny pouze kliniky, na kterých se toto léčivo používá. Na základě těchto rozhovorů byla z výzkumu vyřazena dvě oddělení. Gynekologicko-porodnická klinika a Klinika plastické chirurgie. Fakultní nemocnice Královské Vinohrady byla pro výzkum vybrána z důvodu pracovního a studijního působení autorky na tomto pracovišti.

#### **4.4 Etika výzkumu**

Před zahájením výzkumu byla oslovena náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FNKV a vrchní sestry klinik zařazených do výzkumu. Souhlasná stanoviska jsou k nahlédnutí v Příloze 2. Respondenti se dotazníku zúčastnili dobrovolně, byli informováni o účelu výzkumu a byla jim zaručena anonymita. Při výzkumu nedošlo k žádnému poškození pacienta, ani zúčastněného personálu.

#### **4.5 Analýza dat a interpretace výsledků**

Po shromáždění dat z dotazníkového šetření papírovou formou byla data zpracována a vyhodnocena pomocí grafů a tabulek Microsoft Excel pro Microsoft 365 a Microsoft Word pro Microsoft 365. Získané údaje jsou prezentovány v tabulkách formou absolutních a relativních četností nebo zobrazeny v grafech.

Dotazníkové šetření probíhalo od 25. 2. 2022 do 10. 4. 2022. Časové rozmezí bylo stanoveno na minimálně jeden měsíc za účelem zastižení co nejvíce zaměstnanců. Dotazníkového šetření

se zúčastnilo celkem 192 respondentů. Demografické údaje včetně jejich četností jsou uvedeny v tabulkách a grafech.

Tab. 1 Četnosti: Pohlaví respondentů

Pohlaví	Abs. četnost	Rel. četnost
Žena	174	0,90
Muž	18	0,10

Počet respondentů = 192

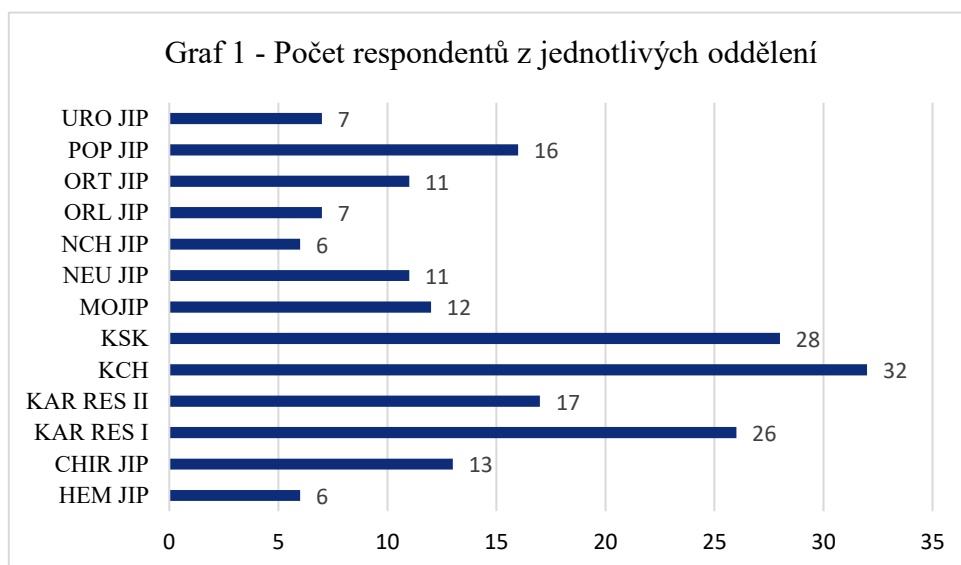
Z celkového počtu respondentů 192 bylo 174 žen a 18 mužů. Vysoké zastoupení ženského pohlaví bylo ve výzkumném vzorku očekáváno pro povahu zaměstnání respondentů.

Tab. 2 Četnosti: Věk respondentů

Věk	Abs. četnost	Rel. četnost
<25 let	17	0,09
26–35let	50	0,26
36–45 let	71	0,37
>46 let	54	0,28

Počet respondentů = 192

Věk respondentů se pohyboval mezi 22. a 64. rokem. V tabulce lze vidět poměrně rovnoměrné zastoupení napříč věkovými skupinami. Pouze 17 respondentů bylo mladší 25 let.





Počet respondentů z jednotlivých oddělení se liší dle velikosti a typu oddělení. Návratnost dotazníků z jednotlivých oddělení nepodkročila ani v jednom z případů 65 %.

Tab. 3 Četnosti: Délka praxe

Délka praxe	Abs. četnost	Rel. četnost
<1 rok	10	0,50
1–5 let	41	0,21
6–10 let	18	0,09
>10 let	123	0,64

Počet respondentů = 192

Největší počet respondentů se nachází ve skupině s praxí v oboru > 10 let, s druhou největší četností se vyskytují respondenti s praxí v oboru 1–5 let.

Tab. 4 Četnosti: Nejvyšší dosažené vzdělání

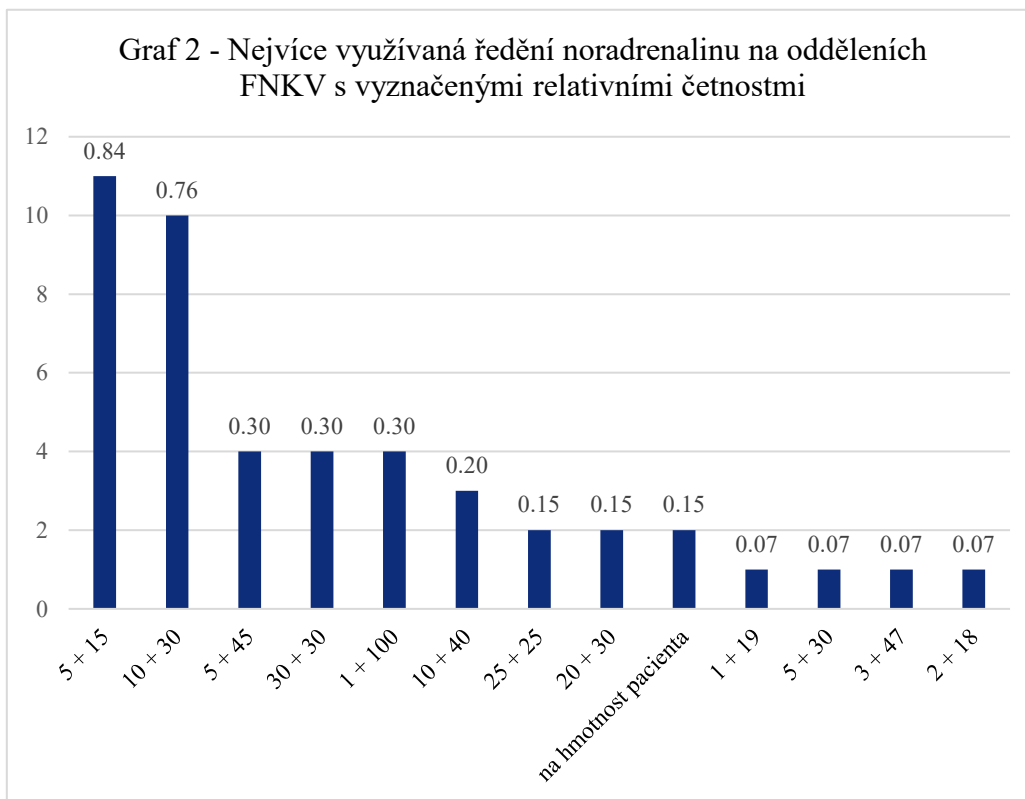
Nejvyšší dosažené vzdělání	Abs. četnost	Rel. četnost
SZŠ	24	0,13
DiS.	25	0,13
Bc.	50	0,26
Mgr.	20	0,10
Specializace	73	0,38

Počet respondentů = 192

Specializační vzdělávání v oboru intenzivní péče bylo pro tento dotazník považováno za nejvyšší dosažené vzdělání v oboru, a proto při uvedení např. bakalářského vzdělání a zároveň specializace v intenzivní péči, byla započítána pouze specializace. Zastoupení respondentů s Bc. titulem bude tedy vyšší, než 50, jak je uvedeno v Tab. 4, protože jsou další respondenti s Bc. titulem skryti v odpovědi Specializace.

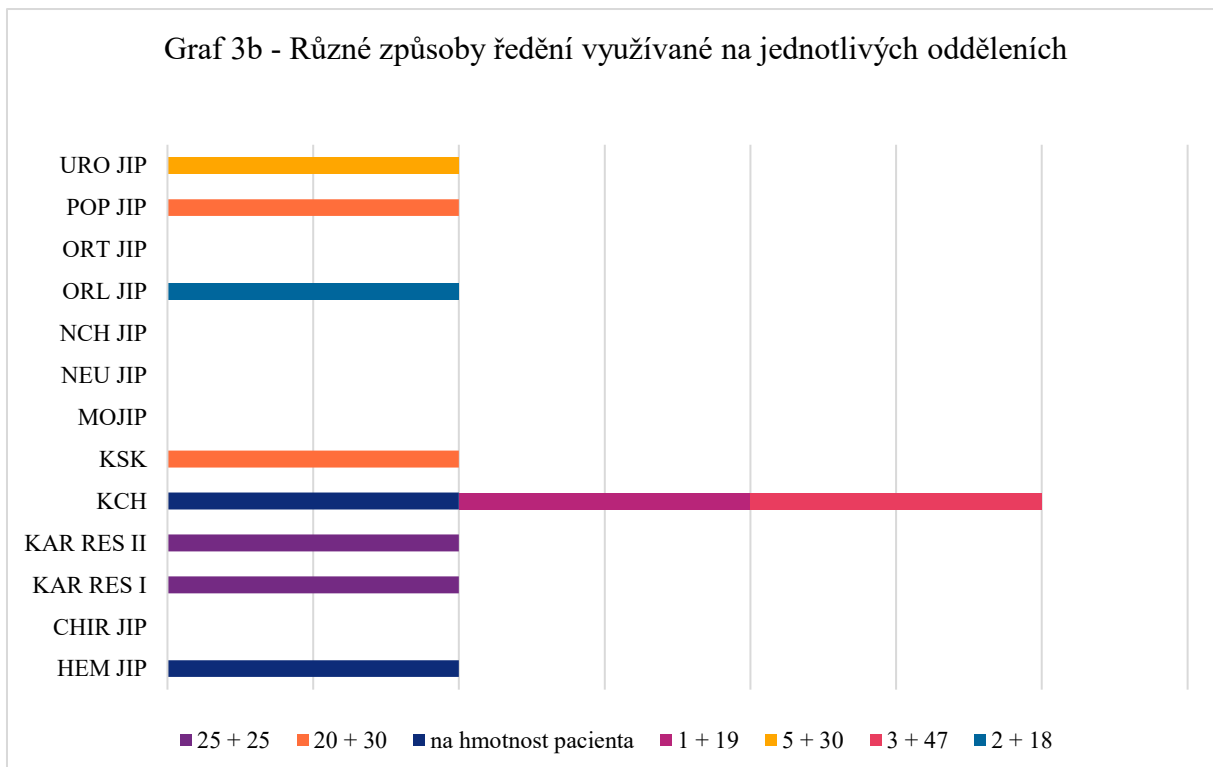
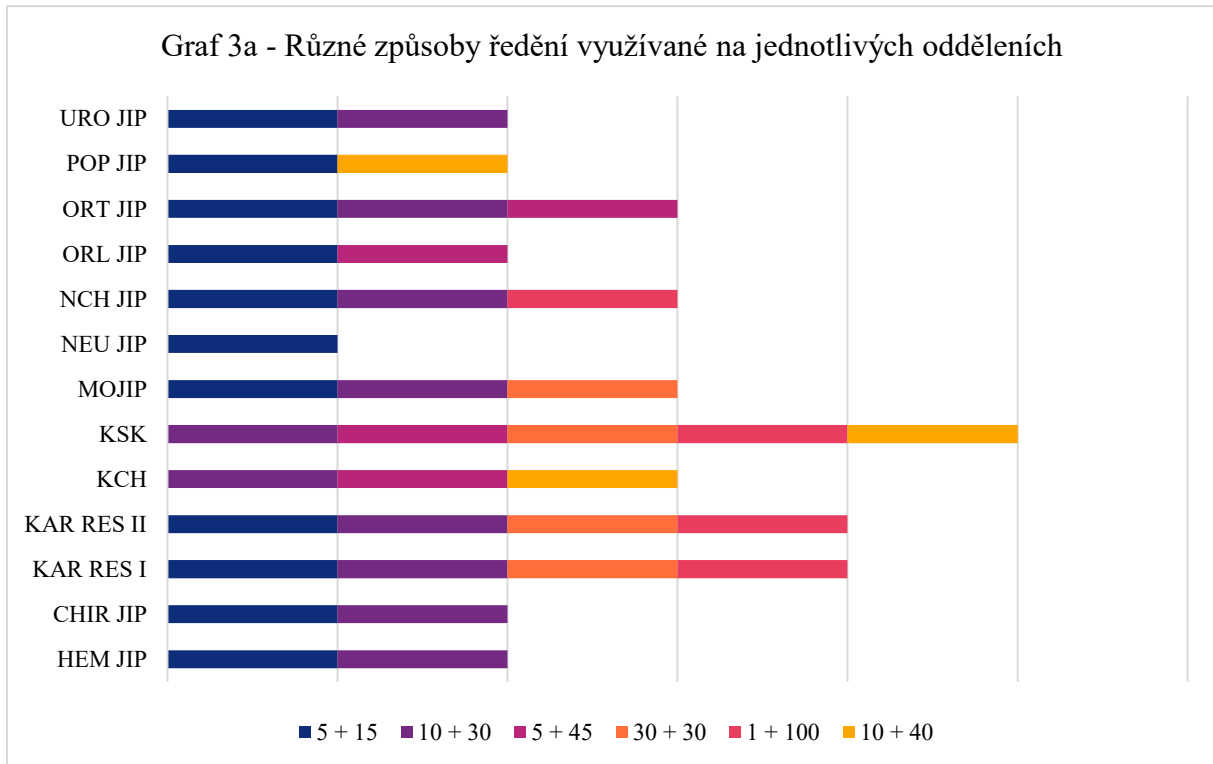
**Otázka 6 – Vyberte prosím všechny způsoby ředění noradrenalinu, které se užívají na vašem oddělení.**

Dle odpovědí respondentů se používá ve FNKV celkem 12 způsobů ředění noradrenalinu. Z celkového počtu 13 oddělení 11 oddělení využívá způsob ředění 5 + 15, s velmi podobnou četností lze vidět i ředění 10 + 30. Ředění 5 + 45, 30 + 3 a 1 + 100 využívají 4 oddělení. Ostatní způsoby ředění se vyskytují s nižší četností.



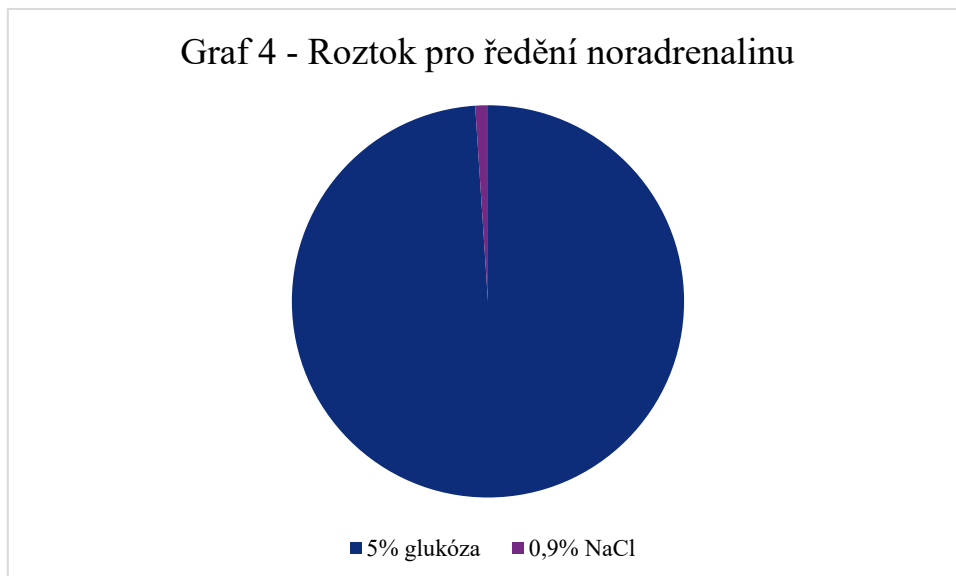
Způsoby ředění jsou uvedeny v ml. První číslo označuje množství noradrenalinu a druhé číslo množství přidaného roztoku.

Data z Otázky 6 byla pro účely přehlednosti rozdělena do dvou grafů. Na Grafu 3a lze vidět 6 způsobů ředění s největší četností a jejich zastoupení na konkrétních odděleních. Na Grafu 3b je znázorněno dalších 7 způsobů ředění s nižší četností.



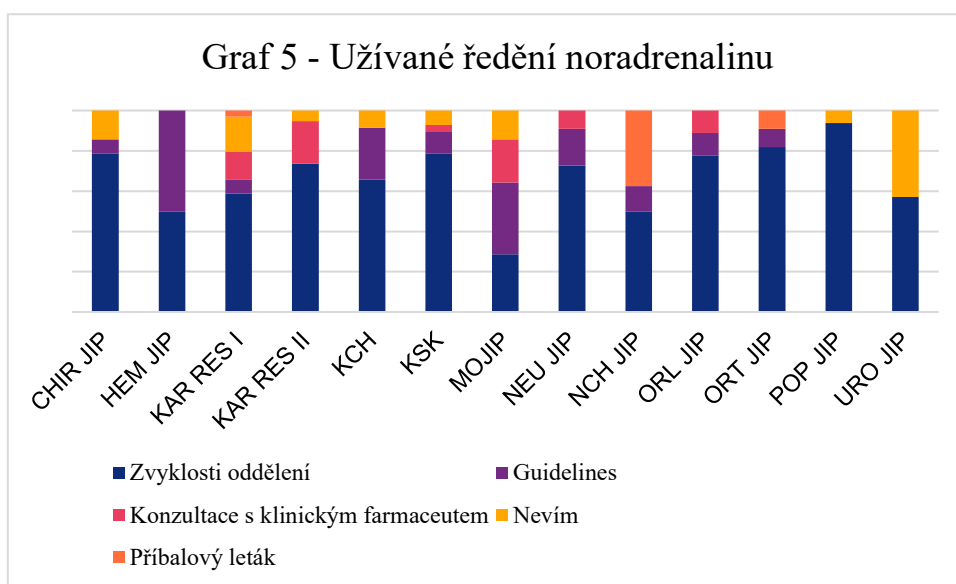
### Otázka 7 – Jaký roztok používáte k ředění noradrenalinu?

Jako roztok pro ředění noradrenalinu uvedlo 190 respondentů (98 %) 5% glukózu. Pouze 2 respondenti (2 %) uvedli 0,9% roztok NaCl.



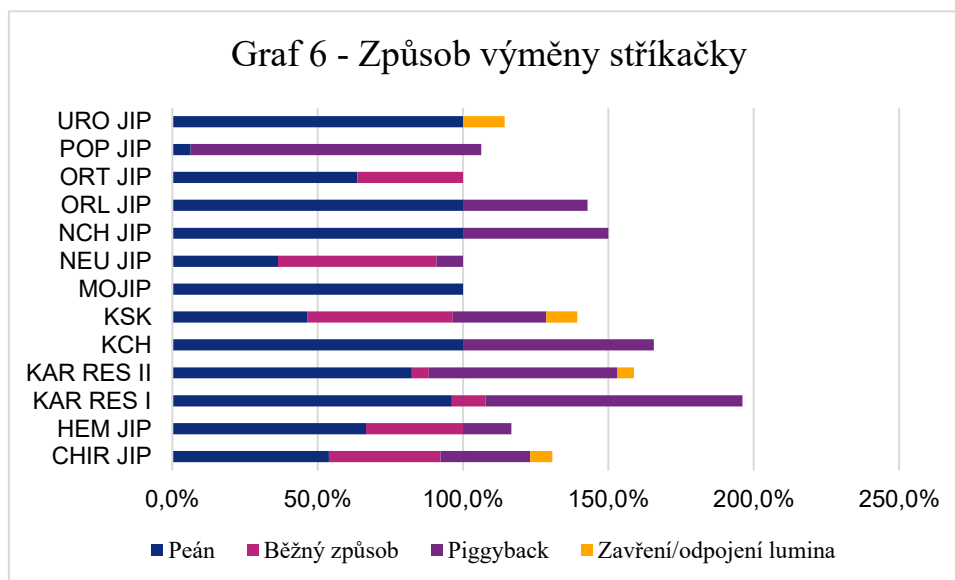
### Otázka 8 – Na základě čeho se u vás používají zrovna tato ředění?

Odpověď Zvyklosti oddělení zvolilo nejvíce respondentů. Celkem tuto odpověď zvolilo 141 respondentů (74 %). Odpověď s druhou nejvyšší četností byla ředění dle Guidelines, tu zvolilo celkem 29 respondentů (15 %) V odpovědi Jiné se vyskytla pouze odpověď Příbalový leták, proto je v grafu znázorněna rovnou pod tímto názvem.



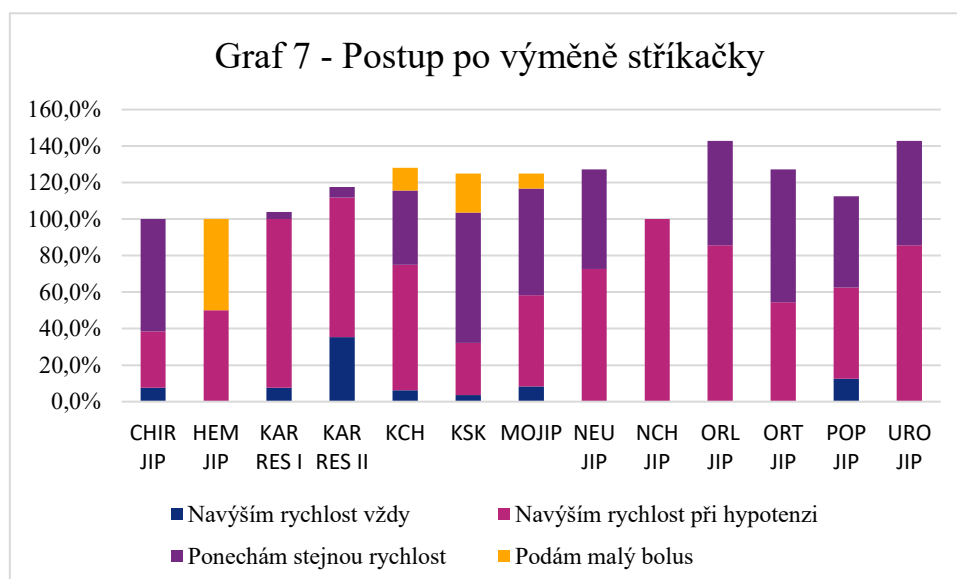
### Otázka 9 – Jak provádíte výměnu stříkačky s noradrenalinem?

U této otázky měli respondenti možnost vybrat více odpovědí, proto vidíme v grafu hodnoty přesahující 100 %. Celek pro oddělení znamená všechny respondenty z konkrétního oddělení, grafické znázornění odpovídá procentům, je nutné podotknout, že neodpovídá konkrétním počtům respondentů.



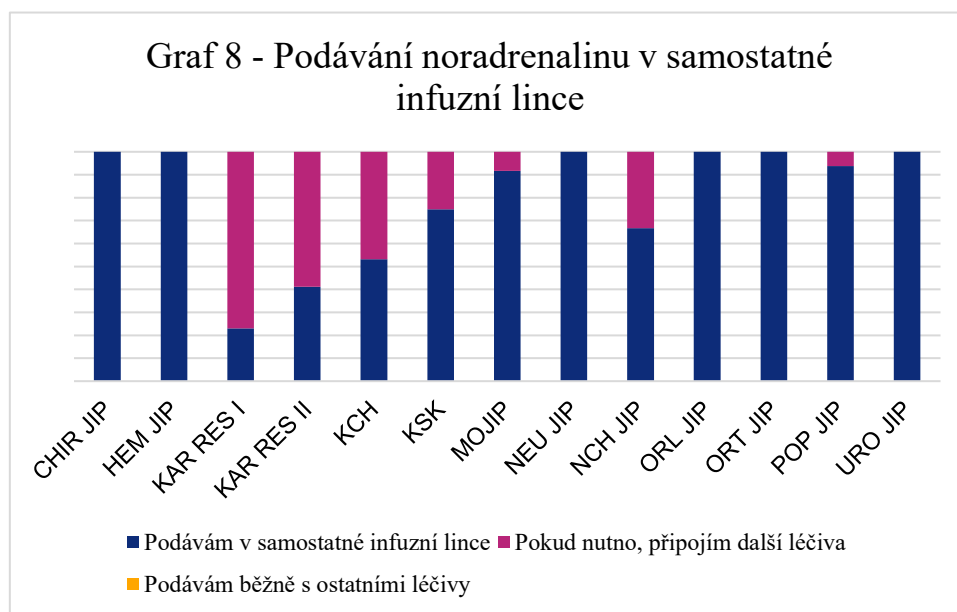
### Otázka 10 – Jak postupujete po výměně stříkačky s noradrenalinem?

U této otázky byla možnost výběru více odpovědí, proto v Grafu 7 vidíme přesah 100 %. Odpovědi s nejvyšší četností byly Ponechám stejnou rychlost a Navýším rychlost při hypotenzi. Podání malého bolusu provádí někteří respondenti z HEM JIP, KCH, KSK a MOJIP.



### Otázka 11 – Podáváte standardně noradrenalin v samotné infuzní lince?

Noradrenalin se podává výhradně do samostatné infuzní linky na odděleních CHIR JIP, HEM JIP, NEU JIP, ORL JIP, ORT JIP a URO JIP. Konkrétní léčiva, která se přidávají do infuzní linky na různých odděleních lze vidět v Grafu 9. Ani jeden respondent ze zkoumaných oddělení nepodává běžně noradrenalin s ostatními léčivy.

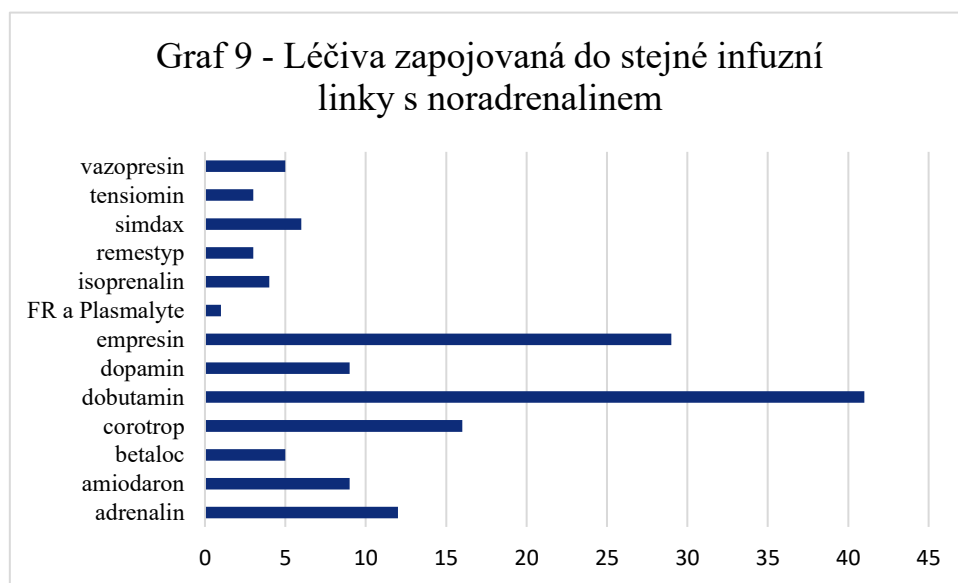


Tab. 5 Přidávání léčiv do infuzní linky s noradrenalinem

Oddělení	Praktikování připojení dalších léčiv
URO JIP	Ne
POP JIP	Ano
ORT JIP	Ne
ORL JIP	Ne
NCH JIP	Ano
NEU JIP	Ne
MOJIP	Ano
KSK	Ano
KCH	Ano
KAR RES II	Ano
KAR RES I	Ano
CHIR JIP	Ne
HEM JIP	Ne

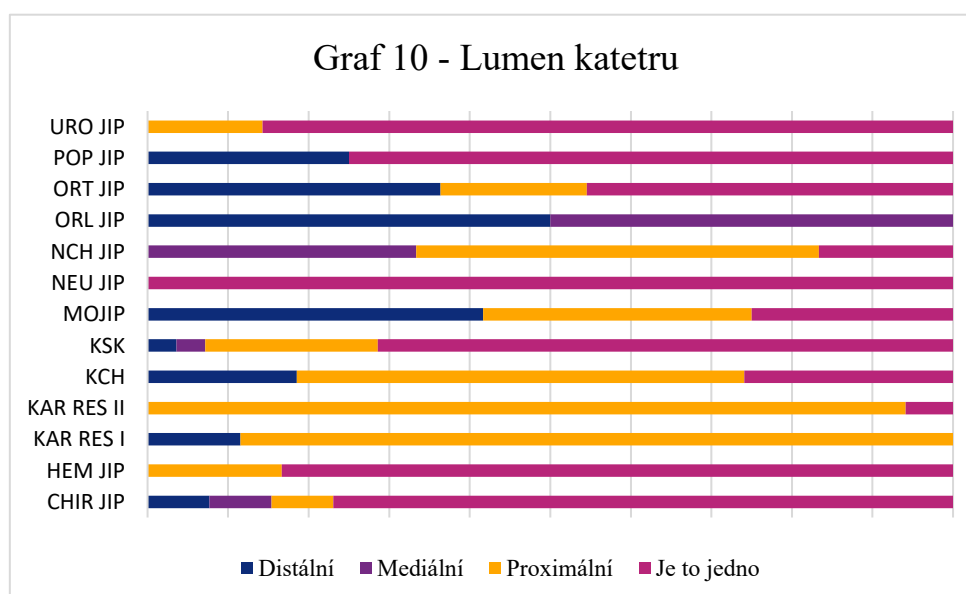
**Otázka 12 – Pokud jste na předešlou otázku odpověděli druhou možností, s jakými léčivými noradrenalin kombinujete?**

Na Grafu 9 je znázorněn výčet léčiv zapojovaných do stejné infuzní linky s noradrenalinem včetně četností jednotlivých léčiv. Kromě konkrétních léčiv uvedených v Grafu 12 odpovědi respondentů zahrnovaly následující odpovědi: inotropika, katecholaminy a vazopresory.



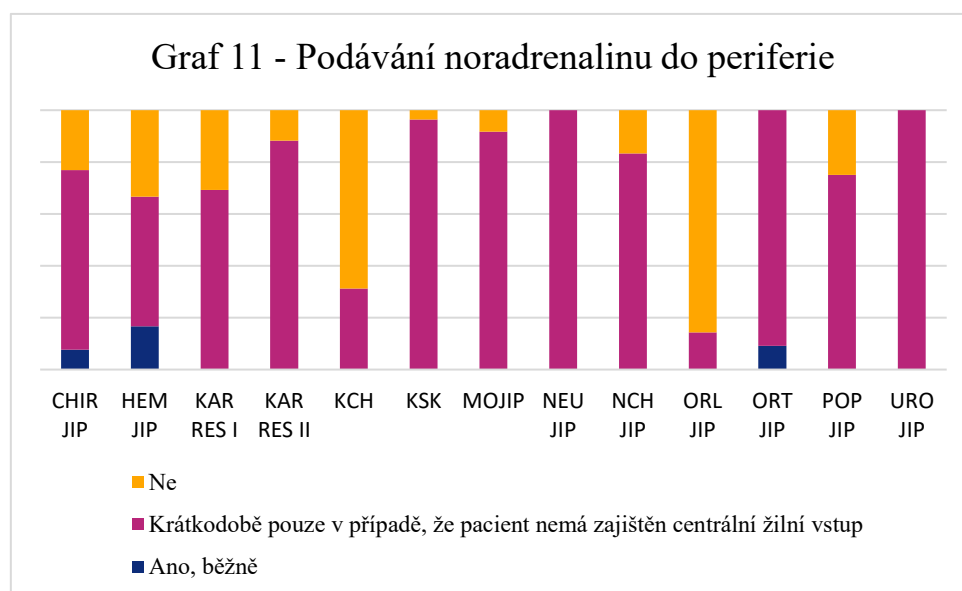
**Otázka 13 – Do jakého lumina podáváte noradrenalin při podání do centrálního žilního katetru?**

Nejvíce zastoupená odpověď byla Je to jedno, hlavně aby byl noradrenalin podáván samostatně. Odpověď s druhou nejvyšší četností byl Proximální lumen, následoval Distální lumen a nejnižší četnost měla odpověď Mediální lumen.



## Otázka 14 – Podává se na vašem oddělení noradrenalin i do periferní žíly?

Celkem pouze 3 respondenti zvolili odpověď, že běžně podávají noradrenalin do periferie. 1 z CHIR JIP, 1 z HEM JIP a 1 z ORT JIP. Nejvíce zastoupená odpověď byla Krátkodobě pouze v případě, že pacient nemá zajištěn centrální žilní vstup.



Tab. 6 Podávání noradrenalinu do periferie

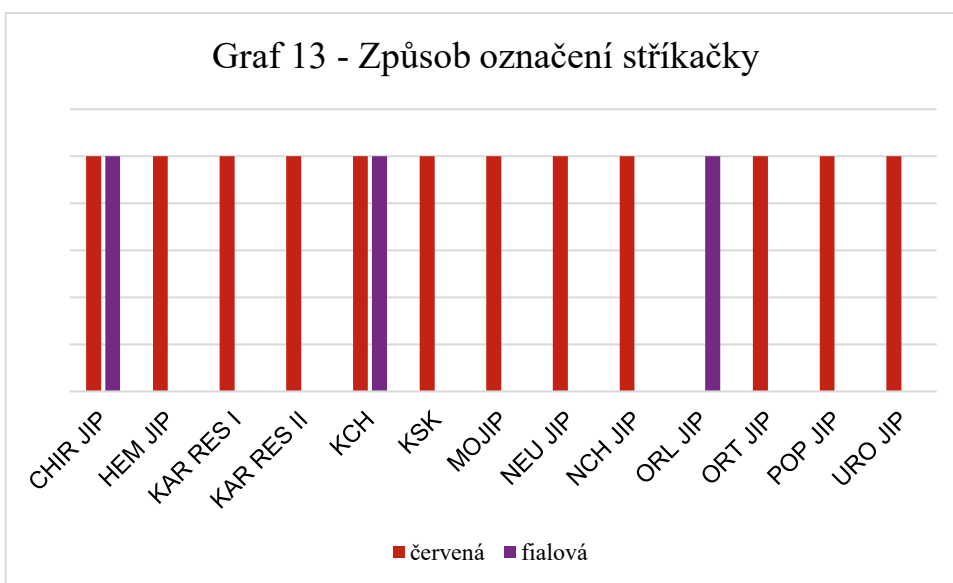
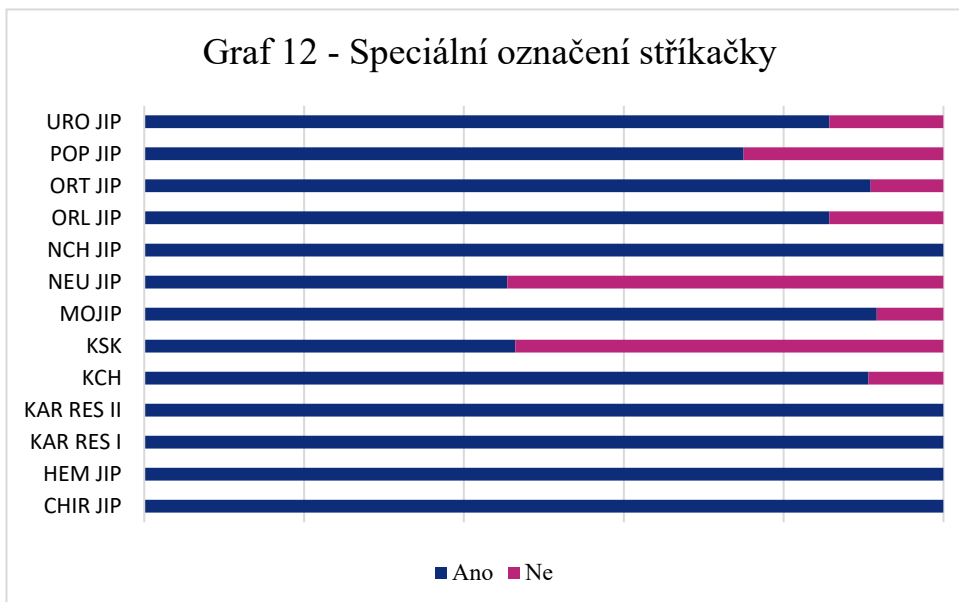
Oddělení	Ne	Krátkodobě	Ano, běžně
URO JIP	0	7	0
POP JIP	4	12	0
ORT JIP	0	10	1
ORL JIP	6	1	0
NCH JIP	1	5	0
NEU JIP	0	11	0
MOJIP	1	11	0
KSK	1	27	0
KCH	22	10	0
KAR RES II	2	15	0
KAR RES I	8	18	0
CHIR JIP	3	9	1
HEM JIP	2	3	1

Počet respondentů = 192



### Otázka 15 – Používáte speciální označení stříkaček s noradrenalinem?

Většina respondentů uvádí, že speciální označení stříkačky používá. V Grafu 13 lze vidět jaké barevné označení užívají. KCH a CHIR JIP užívají červené i fialové označení. ORL JIP užívá pouze fialové označení. Zbytek oddělení užívá červené označení.



#### 4.6 Vyhodnocení hypotéz na základě analýzy dat

Způsob ředění byl hodnocen dle Otázky 6. Na základě interpretovaných výsledků (Graf 2, Graf 3a, Graf 3b) byla vyvrácena hypotéza **2H<sub>0</sub>**: Oddělení ve FNKV mají jednotný způsob ředění noradrenalinu. Hypotéza **2H<sub>A</sub>**: Oddělení ve FNKV nemají jednotný způsob ředění noradrenalinu byla potvrzena. Způsob zacházení s noradrenalinem byl hodnocen dle Otázek 9–15. Na základě interpretovaných výsledků (Graf 6 – Graf 13) byla vyvrácena hypotéza **1H<sub>0</sub>**: Oddělení ve FNKV mají jednotný způsob zacházení s noradrenalinem. Hypotéza **1H<sub>A</sub>**: Oddělení ve FNKV nemají jednotný způsob zacházení s noradrenalinem byla potvrzena.

## 4.7 Diskuze

Z dotazníkového šetření vyplynulo, že ve FNKV se používá celkem 12 způsobů ředění noradrenalinu. Nelze říci, že by některé z koncentrací byly vyloženě správnější, problematický je spíše tak velký počet rozdílných ředění jednoho léčiva. Jak je uvedeno v kapitole Koncentrace a dávkování, doporučená udržovací dávka by se měla pohybovat mezi 0,025 a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .<sup>51</sup> V následující tabulce je přehled typů ředění noradrenalinu používaných ve FNKV a k tomu uvedené bezpečné rozmezí rychlostí infuze.

Tab. 6 Rozmezí bezpečných rychlostí infuze u různých ředění

Typ ředění	5 + 15	10 + 30	5 + 45	25 + 25	30 + 30	1 + 100
Rozmezí rychlosti [ $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	0,5–9	0,5–19	1–48	1–9,5	1–9,5	12–480
Typ ředění	1 + 19	5 + 30	3 + 47	2 + 18	10 + 40	20 + 30
Rozmezí rychlosti [ $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ ]	2,4–96	0,8–33,8	2–80	1–48	0,6–24	0,3–12

Odlíšná ředění mají kromě limitů bezpečných dávek další úskalí bezpečnosti. Při předávání pacienta mezi různými odděleními může nastat moment, ve kterém bude noradrenalin podáván při určitém ředění, na které personál z dalšího oddělení není zvyklý. Tato situace nabízí hned několik možných momentů pro chybu. Nedostatečné označení stříkačky s informací o ředění noradrenalinu, neucelené předání pacienta mezi personálem, nutnost rychlé výměny stříkačky pro hemodynamickou nestabilitu pacienta. To vše vytváří prostor pro chybu, která může bezprostředně ohrozit pacienta na životě. Pandemie Covid-19 v letech 2020–2022 zapříčinila ve FNKV vznik několika covidových oddělení. Některá oddělení se musela dočasně uzavřít a personál se musel pracovním rozemístit tak, aby se dokázal postarat o pacienty s onemocněním Covid-19. Zdravotníci, kteří byli zvyklí provádět různé výkony a ředit léčiva určitým způsobem byli postaveni před skutečnost, že tyto věci často nejsou v rámci nemocnice sladěné a byli nuceni se je přeučit jiným způsobem. Není pochyb, že taková situace spojená se stresem z cizího pracoviště vytváří prostor pro chybu.

Respondentům byla položena otázka na základě čeho používají určité ředění noradrenalinu. 141 respondentů (74,9 %) odpovědělo, že určité ředění používají na základě zvyklostí oddělení. Je logické, že každé oddělení v nemocnici má své zvyklosti a postupy, dle kterých pečují o pacienty a provádí výkony. Problematika důrazu na zvyklosti ale nastává, když se člověk

postupů drží jen proto, že jsou právě zvyklostmi a tvrdí, že něco je pravda nebo správné, protože se to tak obvykle dělá. Jedná se o argumentační faul<sup>d</sup>, konkrétně o apel na obvyklý postup.<sup>84</sup> Odpověď s druhou nejvyšší četností byla ředění dle guidelines, tu zvolilo celkem 29 respondentů (15 %). Tato otázka byla ale položena nesprávně, protože respondenti neměli možnost uvést jaké guidelines mají na mysli. Autorka se domnívá, že guidelines k postupům ohledně tohoto léčiva ve FNKV nejsou. Užívání ředění na základě konzultace s klinickým farmaceutem vybralo celkem 14 respondentů z 5 různých oddělení (KER RES I, KAR RES II, KSK, MOJIP, NEU JIP a ORL JIP). Celkem 5 respondentů uvedlo, že ředění je určeno na základě příbalového letáku. V tom je ale uvedeno ředění 2 + 48 a 20 + 480<sup>82</sup>, což nebyla ani jedna z odpovědí respondentů, kteří tvrdili, že ředění je vybráno na základě příbalového letáku. Otázka č. 8 byla ale nejasně položena, nebylo z kontextu úplně zřejmé, zda se autorka táže na způsob ředění ve smyslu množství roztoku, nebo druhu roztoku, do kterého se léčivo ředí. Odpovědi tedy mohou být z tohoto důvodu zkresleny.

Ze studií vyplývá, že není vhodné vyměňovat stříkačku bez mechanického zamezení toku hadičkou (ať peánem na samotné infuzní lince, či přímo u lumina katetru)<sup>21</sup> a dle studie z roku 2006 je doporučeno u léčiv s krátkým biologickým poločasem, čímž je právě noradrenalin, využívat metody double pumpingu (odpověď Piggyback).<sup>22</sup> Tuto metodu výměny stříkačky vybralo celkem 92 respondentů (47 %). Přes 50 % respondentů zvolilo tuto metodu na odděleních KCH, NCH, KAR RES I a KAR RES II. Žádný respondent nezvolil tuto metodu na odděleních MOJIP, ORT JIP a URO JIP. Na POP JIP zvolilo tuto metodu 100 % respondentů. Alespoň některou z metod zamezení toku léčiva (odpovědi Peán a Zavření/odpojení lumina) vybralo 141 respondentů (73 %) Běžným způsobem jako jiná léčiva v dávkovači vyměňují stříkačku někteří respondenti na odděleních CHIR JIP, HEM JIP, KAR RES I, KAR RES II, KSK, NEU JIP a ORT JIP, přičemž na odděleních KSK a NEU JIP se jedná o více než 50 % respondentů. Výměna stříkačky běžným způsobem (bez mechanického zamezení toku léčiva) je spojena se zpožděním až o několik minut v důsledku zpětného toku nebo nahromaděním neředěného léčiva, což může mít za následek vysokou chybovost dávkování.<sup>23</sup> V této problematice ale není zcela jasné, zda je opravdu metoda double pumpingu nejvíce optimální. V randomizované kontrolované multicentrické studii z roku 2020 byly zkoumány tři způsoby výměny stříkačky s noradrenalinem. Double pumping, rychlá manuální výměna prázdné

---

<sup>d</sup> Argumentační fauly (neboli řečnické triky, argumentační klamy apod.) jsou v diskuzi používány za účelem přesvědčení oponenta či publika o správnosti tvrzení mluvčího bez ohledu na logickou platnost samotných argumentů.<sup>84</sup>

stříkačky za plnou a automatická výměna pomocí chytrých pump. Krevní tlak nejvíce kolísal právě při použití metody double pumping.<sup>85</sup> Ve studii z roku 2015 zkoumající automatickou výměnu pomocí chytrých pump oproti manuální výměně zdůrazňují výrazně menší kolísání tlaku po výměně při použití automatické výměny.<sup>86</sup> V další podobné studii z roku 2009 srovnávající rychlou manuální výměnu a double pumping naopak nedošli k žádným signifikantním rozdílům mezi těmito dvěma metodami ohledně kolísání tlaku. Závěr jejich studie vyzdvihuje manuální výměnu jako finančně výhodnější, nejméně komplikovanou a časově nejméně náročnou pro zdravotnický personál.<sup>87</sup> Žádná z těchto studií ale nezohledňuje, že každou výměnu stříkačky prováděla pravděpodobně jiná sestra, nezohledňuje ani délku její praxe. Možná i z toho důvodu se tak rozcházejí ve svých výsledcích.

V simulační studii z roku 2020 byly zhodnoceny další proměnné, které hrají roli během výměny stříkačky s noradrenalinem. Pumpa, která je umístěna výše, než pacient, vždy generuje nějaký bolus léku, který je vyšší při sníženém CVP. Je-li pumpa umístěna na úrovni pacienta, přítomnost bezjehlového konektoru snižuje vznik bolusů, a to i při simulovaném CVP - 5 mmHg. Nejvyšší riziko zpětného toku infuze může nastat, když je pumpa níž, než v úrovni těla pacienta (např. v lůžku pacienta během transportu) a CVP je 10 cm H<sub>2</sub>O nebo vyšší. Za těchto okolností je množství zpětně vytlačené tekutiny přibližně 50 µl.<sup>88</sup> V opačném směru může dojít k riziku nežádoucích bolusů u pacienta s dechovou tísní a spontánní ventilací, během níž může inspirační úsilí vést k velkým cyklickým výkyvům CVP, zejména když je infuzní pumpa nad úrovní pacienta.<sup>89</sup> Tyto nežádoucí bolusy lze omezit použitím bezjehlového konektoru v rámci infuzní linky.<sup>90</sup> Použití bezjehlového konektoru snižuje výskyt zpětného toku nebo bolusů zejména tehdy, když je CVP normální/vysoký a pumpa je umístěna v úrovni pacienta nebo výše. Tyto poznatky lze snadno převést do každodenní klinické praxe. Lze tvrdit, že zpětný tok je příčinou hypotenzních příhod vzhledem k přechodnému snížení dodávky vazoaktivních léčiv do krevního oběhu pacienta a nutnosti dosáhnout nového ustáleného stavu. Na druhé straně bolusy mohou odpovídat za přechodné hypertenzní příhody po výměně injekční stříkačky.<sup>89</sup>

Prevence hemodynamických výkyvů po výměně stříkačky s noradrenalinem vyžaduje pečlivé posouzení vybavení a detailů procesu. CVP může hrát roli při hypotenzních nebo hypertenzních příhodách po výměně stříkačky. Poloha infuzní pumpy a nastavení infuzní linky (tj. hlavně přítomnost bezjehlových konektorů) by měly být zahrnuty do místních protokolů zdravotnického zařízení, aby se tyto příhody omezily. Optimální způsob výměny injekčních

stříkaček podávajících vazoaktivní léky u kriticky nemocných pacientů je stále nejasný a v budoucnu je potřeba provést další studie týkající se této problematiky.

Po výměně stříkačky s noradrenalinem nastává důležitý moment pečlivé kontroly stavu pacienta. V Otázce 10 byl respondentům položen dotaz na postup po výměně stříkačky. Na výběr byly čtyři odpovědi. Předpokládám hypotenzi a vždy navýším rychlost infuze, při výskytu hypotenze navýším rychlost infuze, podám malý bolus, nebo ponechám stejnou rychlost. Většina respondentů odpověděla, že při výskytu hypotenze navýší rychlost infuze. 3 respondenti z HEM JIP (50 %) odpověděli, že po výměně stříkačky podají malý bolus. Podání malého bolusu některé studie schvalují v momentě iniciace vazopresorické terapie za účelem rychlejšího překonání mrtvého prostoru.<sup>35</sup> V ostatních případech nalezneme ve studiích bolusy vazopresorů jako spíše nežádoucí událost. Lze se zamyslet nad možným bolusem noradrenalinu ve velmi nízké koncentraci jako je např. 1 + 100 ale na oddělení HEM JIP používají ředění 5 + 15 a 10 + 30, u kterých bolus v jakémkoli množství pravděpodobně není žádoucí. Rychlost po výměně stříkačky navýší vždy 6 respondentů z KAR RES II (35 %), což může být opět způsobeno typem oddělení. Na oddělení KAR RES II se častěji personál setká s významnou hemodynamickou nestabilitou, než např. na oddělení HEM JIP, ORL JIP nebo URO JIP, kde tuto odpověď nevybral žádný z respondentů. Ošetřující personál by po výměně stříkačky měl uvažovat i nad výše zmíněnými faktory jako je pozice pumpy ve vztahu k pacientovi a hodnoty CVP.

Noradrenalin se podává výhradně do samostatné infuzní linky na odděleních CHIR JIP, HEM JIP, NEU JIP, ORL JIP, ORT JIP a URO JIP. Konkrétní léčiva, která se přidávají do infuzní linky na různých odděleních lze vidět v Grafu 12. Ani jedno ze zkoumaných oddělení nepodává běžně noradrenalin s ostatními léčivy. Odpovědi na tuto otázku jsou výrazně ovlivněny typem oddělení. Na KAR RES I, či KCH není vzácností infuze mnoha léčiv najednou a problematika jejich správného zapojení do omezeného žilního vstupu. Takové potíže mnohem méně nastávají na odděleních jako je URO JIP, či HEM JIP a domnívám se, že proto pro ně není standardní praxí přidávat léčiva do infuzní linky s noradrenalinem.

Zdroje se neshodují ve správném využití lumen a neshodují se ani odpovědi respondentů. 26 respondentů (14 %) uvedlo, že noradrenalin podává do distálního lumina, mediální lumen vybralo 7 respondentů (4 %) a proximální celkem 71 (37 %). 81 respondentů (45 %) zvolilo odpověď Je to jedno, hlavně aby byl noradrenalin podáván samostatně. FNKV doporučuje podávat vazoaktivní látky do proximálního lumina a výsledky dotazníku potvrdily, že většina zaměstnanců této nemocnice opravdu používá pro noradrenalin proximální lumen. Zůstává

však otázkou, zda je to správné. Některé zdroje uvádějí proximální lumen jako nevhodný pro podávání katecholaminů kvůli riziku extravazace.<sup>32</sup> Jiné zdroje doporučují katecholaminy podávat do mediálního lumina.<sup>33</sup> Další zase mediální lumen doporučují používat výhradně pro parenterální výživu.<sup>30</sup>

Celkem pouze 3 respondenti odpověděli, že běžně podávají noradrenalin do periferie (CHIR JIP, HEM JIP, ORT JIP). Krátkodobé podávání noradrenalinu do periferie při nezajištěném centrálním žilním vstupu není ve FNKV výjimkou. Celkem 132 respondentů (69 %) zvolilo tuto odpověď. Podávání noradrenalinu do periferie prochází jakýmsi vzkříšením i přes možné komplikace extravazace. Autoři studie v roce 2015 použili periferní noradrenalin u 730 pacientů v koncentraci 8 mg nebo 16 mg ve 250 ml fyziologického roztoku.<sup>57</sup> Bezpečnost jejich techniky ale spočívala v ultrazvukově navigovaném zavádění periferních kanyl o větším průměru do velkých periferních cév o průměru více než 4 mm, po němž následovalo bedlivé sledování komplikací při relativně krátké době infuze. Existuje tedy pádný argument ve prospěch krátkodobé periferní aplikace noradrenalinu jako záchranné terapie v prostředí s nedostatkem zdrojů, kde není možný centrální přístup, ale mělo by se v tom případě zvážit jaké koncentrace se užívají a zda je periferní žilní vstup opravdu bezpečně a správně zaveden.

Otázka 15 týkající se na speciální označení stříkaček s noradrenalinem se ukázala být nevhodná, protože někteří respondenti považovali slovo „speciální“ jako něco nad rámec barevného označení, takže výsledky jsou zkreslené. Všechny oddělení až na ORL JIP užívají nějaký způsob červeného označení. CHIR, KCH a ORL JIP užívají ještě fialové označení – předtištěné samolepky od firmy AneLabel. V rámci prevence chyb je určitě žádoucí mít stejně barevně značené léčivo napříč odděleními v jedné nemocnici. Je nutné zvážit finanční aspekt označení stříkaček. Předtištěné velké samolepky Noradrenalin od firmy AneLabel užívané ve FNKV se prodávají v rolích po 288 kusech, jedna role samolepek stojí 550 Kč, a tudíž za jednu samolepku nemocnice zaplatí 1,90 Kč. Na odděleních, kde fialové samolepky nepoužívají zpravidla používají označení červeným lihovým fixem, které je bezpochyby finančně výhodnější.

## 5. Závěr

Cílem práce bylo zmapovat způsob ředění noradrenalinu a jeho podávání v rámci Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Hlavními problémy zjištěnými během výzkumu jsou vysoký počet druhů ředění noradrenalinu, odlišnosti ve výměně stříkačky s noradrenalinem a odlišnost označení noradrenalinu. Výzkumy týkající se výměny stříkačky s vazopresorem jsou vyčerpávající. Nezkoumají pouze způsob výměny, ale také pozici dávkovače ve vztahu k tělu pacienta nebo hodnoty jeho centrálního žilního tlaku. Při hemodynamické nestabilitě pacienta na katecholaminové podpoře by se měly zvážit i tyto faktory, které mohou zasahovat do kontinuity infuzní terapie. Zdroje zabývající se touto tematikou se ale neshodují, proto by bylo vhodné zkoumat výměnu stříkačky v souvislosti s variabilitou kolísání krevního tlaku přímo ve FNKV se zahrnutím proměnných vynechaných ve výše zmíněných výzkumech, jako je např. osoba vyměňující stříkačku, délka její praxe nebo přesný čas manuální výměny stříkačky. Při zpracování teorie infuzní terapie jsem hojně čerpala z různých praktických výzkumů prováděných na infuzních setech a dávkovačích od různých výrobců, a tudíž nelze v prostředí FNKV očekávat úplně shodné výsledky. I proto by bylo vhodné provést výzkumy ohledně infuzní terapie na konkrétním vybavení používaném ve FNKV. Na základě výsledků své práce si trůfám doporučit provedení standardizace ředění, postupů i značení stříkaček.



## 6. Seznam zkratek

PVC	Polyvinylchlorid
CVP	centrální žilní tlak (central venous pressure)
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
MAP	střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
HEM JIP	Hematologická klinika – jednotka intenzivní péče
CHIR JIP	Chirurgická klinika – jednotka intenzivní péče
KAR RES I	Klinika anesteziologie a resuscitace – resuscitační oddělení I
KAR RES II	Klinika anesteziologie a resuscitace – resuscitační oddělení II
KCH	Kardiochirurgická klinika – resuscitační oddělení
KSK	Koronární jednotky – jednotka intenzivní péče A, B a C
MOJIP	Interní klinika – multioborová jednotka intenzivní péče
NEU JIP	Neurologická klinika – jednotka intenzivní péče
NCH JIP	Neurochirurgická klinika – jednotka intenzivní péče
ORL JIP	Otorinolaryngologická klinika – jednotka intenzivní péče
ORT JIP	Ortopedicko-traumatologická klinika – jednotka intenzivní péče
POP JIP	Klinika popáleninové medicíny – jednotka intenzivní péče
URO JIP	Urologická klinika – jednotka intenzivní péče

## **7. Seznam příloh**

Příloha 1 – Dotazník

Příloha 2 – Souhlasná stanoviska vrchních sester klinik zařazených do výzkumu

Příloha 3 – Souhlasné stanovisko náměstkyně ošetrovatelské péče ve Fakultní nemocnici  
Královské Vinohrady

## 8. Zdroje

1. *Multiple Intravenous Infusions Phase 1b: Practice and Training Scan.*; 2012.  
[http://www.hqontario.ca/en/mas/mas\\_ohtas\\_mn.html](http://www.hqontario.ca/en/mas/mas_ohtas_mn.html).
2. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Accessed May 10, 2022. [www.bmj.com](http://www.bmj.com)
3. Peterfreund RA, Philip JH. Critical parameters in drug delivery by intravenous infusion. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013;10(8):1095-1108. doi:10.1517/17425247.2013.785519
4. Horiuchi K. A study on the change of droplet volume by the increase of flow rate. *SN Applied Sciences*. 2020;2(9). doi:10.1007/S42452-020-03448-W
5. Flack FC, Whyte TD. Behaviour of standard gravity-fed administration sets used for intravenous infusion. *Br Med J*. 1974;3(5928):439-443. doi:10.1136/BMJ.3.5928.439
6. Murphy RS, Wilcox SJ. High risk infusions--accuracy compromised by changes in patient venous pressure. *J Med Eng Technol*. 2009;33(6):470-474. doi:10.1080/03091900902952659
7. Singh S, Randle L v., Callaghan PT, Watson CJE, Callaghan CJ. Beyond poiseuille: preservation fluid flow in an experimental model. *J Transplant*. 2013;2013:1-6. doi:10.1155/2013/605326
8. Kim UR, Peterfreund RA, Lovich MA. Drug Infusion Systems: Technologies, Performance, and Pitfalls. *Anesth Analg*. 2017;124(5):1493-1505. doi:10.1213/ANE.0000000000001707
9. Scanlon M. The Role of "Smart" Infusion Pumps in Patient Safety. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(6):1257-1267. doi:10.1016/J.PCL.2012.08.005
10. Neal D, Lin JA. The effect of syringe size on reliability and safety of low-flow infusions. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(5):592-596. doi:10.1097/PCC.0B013E3181A0E2E9
11. Kirkendall ES, Timmons K, Huth H, Walsh K, Melton K. Human-Based Errors Involving Smart Infusion Pumps: A Catalog of Error Types and Prevention Strategies. *Drug Saf*. 2020;43(11):1073-1087. doi:10.1007/S40264-020-00986-5
12. M. LeRouge C, Tao D, Ohs J, W. Lach H, Jupka K, Wray R. Challenges and Opportunities with Empowering Baby Boomers for Personal Health Information Management Using Consumer Health Information Technologies: an Ecological Perspective. *AIMS Public Health*. 2014;1(3):160-181. doi:10.3934/PUBLICHEALTH.2014.3.160

13. Klem SA, Farrington JM, Leff RD. Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. *Critical Care Medicine*. 1993;21(8):1213-1217. doi:10.1097/00003246-199308000-00023
14. van der Eijk AC, van Rens RMFPT, Dankelman J, Smit BJ. A literature review on flow-rate variability in neonatal IV therapy. *Paediatric Anaesthesia*. 2013;23(1):9-21. doi:10.1111/PAN.12039
15. Barranco Ruiz F, Sánchez Alarcón MA, Lesmes Serrano A, Martínez Ruiz D, Barranco Sánchez R. Loss of intravenous nitroglycerin administered with polyvinyl chloride infusion systems. *Medicina clínica*. 1991;96(4):129-131.
16. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm*. 2009;369(1-2):30-37. doi:10.1016/J.IJPHARM.2008.10.024
17. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. "Waste Not, Want Not": Determining the Optimal Priming Volume for Intravenous Insulin Infusions. <https://home.liebertpub.com/dia>. 2006;8(5):598-601. doi:10.1089/DIA.2006.8.598
18. Sarraf E, Mandel JE. Time-delay when updating infusion rates in the Graseby 3400 pump results in reduced drug delivery. *Anesth Analg*. 2014;118(1):145-150. doi:10.1213/01.ANE.0000438349.21617.2F
19. Neff T, Fischer J, Fehr S, Baenziger O, Weiss M. Start-up delays of infusion syringe pumps. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(5):561-565. doi:10.1046/J.1460-9592.2001.00730.X
20. Dönmez A, Araz C, Kayhan Z. Syringe pumps take too long to give occlusion alarm. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(4):293-296. doi:10.1111/J.1460-9592.2005.01436.X
21. Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: the double pumping or piggyback technique-part one. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004;20(3):153-160. doi:10.1016/J.ICCN.2004.02.006
22. Mitchell Andrea, Mitchell Caroline, Crause Jacolene, Katsande Priscilla. Double pumping of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting. . Published online September 2006:2-4. Accessed April 18, 2022. [http://anaesthesiaconference.kiev.ua/downloads/double%20pumping%20of%20intravenous%20vasopressors\\_2005.pdf](http://anaesthesiaconference.kiev.ua/downloads/double%20pumping%20of%20intravenous%20vasopressors_2005.pdf)

23. Snijder RA, Konings MK, van den Hoogen A, Timmerman AMDE. Impact of Physical Parameters on Dosing Errors due to a Syringe Exchange in Multi-Infusion Therapy. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2017;2(2). doi:10.1515/PTHP-2017-0002
24. Grillo JA, Gonzalez ER, Ramaiya A, Karnes HT, Wells B. Chemical compatibility of inotropic and vasoactive agents delivered via a multiple line infusion system. *Crit Care Med*. 1995;23(6):1061-1066. doi:10.1097/00003246-199506000-00011
25. Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1156-1161. doi:10.1213/ANE.0B013E3181B220C9
26. Madson ZC, Vangala S, Sund GT, Lin JA. Does carrier fluid reduce low flow drug infusion error from syringe size? *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2020;9(2):17-28. doi:10.5409/WJCP.V9.I2.17
27. [Technic of venous access for infusion therapy and parenteral nutrition] - PubMed. Accessed March 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6782772/>
28. KESTIN IG. Flow through intravenous cannulae. *Anaesthesia*. 1987;42(1):67-70. doi:10.1111/J.1365-2044.1987.TB02947.X
29. Jayanthi NVG, Dabke H v. The effect of IV cannula length on the rate of infusion. *Injury*. 2006;37(1):41-45. doi:10.1016/J.INJURY.2005.09.001
30. Triple Lumen Central Venous Catheter Set (Seldinger Technique) | Global Medikit. Accessed April 27, 2022. <https://globalmedikit.in/product/triple-lumen-central-venous-catheter-set-seldinger-technique/>
31. CVL Care and Maintenance for Nursing Instructors/Faculty. Accessed May 8, 2022. <https://www.promedica.org/for-health-professionals/nursing-student-orientation/new-nursing-faculty>
32. Standardised inotrope and vasopressor guidelines Learning package. Accessed May 8, 2022. [www.safercare.vic.gov.au](http://www.safercare.vic.gov.au)
33. Anesteziologicko-resuscitační oddělení Nemocnice Kyjov - Odborník - Standard ředění léků. Accessed May 10, 2022. <https://kpcr.estranky.cz/clanky/odbornik/standard-redeni-leku.html>

34. Tsao AC, Lovich MA, Parker MJ, Zheng H, Peterfreund RA. Delivery interaction between co-infused medications: an in vitro modeling study of microinfusion. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(1):33-39. doi:10.1111/J.1460-9592.2012.03898.X
35. Gregerson BG, Larsen AL, Kelly SM, Sonnier JD, Juergens AL. Effect of intravenous infusion dead space on time to drug delivery in infants. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2018;31(2):168-170. doi:10.1080/08998280.2018.1444254
36. Reason J. Human error: models and management. *BMJ : British Medical Journal*. 2000;320(7237):768. doi:10.1136/BMJ.320.7237.768
37. Reason JT. Managing the risks of organizational accidents. Published online 1997:252.
38. Brabcová I, Bártlová S, Tóthová V, Svobodová D. Medikační pochybení z perspektivy managementu zdravotnického zařízení. *Onkologie*. 2014;8(4):178-181.
39. Štrombachová Mgr Jana Kučerová V, Petra Bůřilová P, Mgr Dana Dolanová B, Michal Pospíšil M. Metodika sledování nežádoucích událostí ve zdravotnických zařízeních lůžkové péče. *ÚZIS*. Published online 2019. Accessed May 13, 2022. [https://shnu.uzis.cz/res/file/metodicke\\_dokumenty/Obecna\\_metodika\\_sledovani\\_NU\\_u\\_PZS.pdf](https://shnu.uzis.cz/res/file/metodicke_dokumenty/Obecna_metodika_sledovani_NU_u_PZS.pdf)
40. Cooper BE. Review and update on inotropes and vasopressors. *AACN Adv Crit Care*. 2008;19(1):5-13. doi:10.1097/01.AACN.0000310743.32298.1D
41. NOREPINEPHRINE KALCEKS, 1MG/ML INF CNC SOL 10X1ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Datum revize textu 12. 11. 2020.
42. Sinora - Sintetica GmbH. Accessed March 7, 2022. <https://sintetica.de/produkte/sinora/>
43. NORADRENALIN LÉČIVA, 1MG/ML INF CNC SOL 5X1ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Datum revize textu 8. 10. 2020.
44. Divatia J v., Khan PU, Myatra SN. Tracheal intubation in the ICU: Life saving or life threatening? *Indian J Anaesth*. 2011;55(5):470-475. doi:10.4103/0019-5049.89872
45. Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, et al. Incidence of and Risk Factors For Post-Intubation Hypotension in the Critically Ill. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;22:346. doi:10.12659/MSM.895919

46. Heffner AC, Swords D, Kline JA, Jones AE. The frequency and significance of postintubation hypotension during emergency airway management. *J Crit Care.* 2012;27(4):417.e9-417.e13. doi:10.1016/J.JCRC.2011.08.011
47. Shock - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed March 7, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531492/>
48. Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T, et al. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1). doi:10.1186/S13613-021-00806-8
49. de Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-789. doi:10.1056/NEJMOA0907118
50. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
51. Vasopressors and inotropes - UpToDate. Accessed April 8, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F99963>
52. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth.* 2005;95(6):782-788. doi:10.1093/BJA/AE1259
53. Daroca-Pérez R, Carrascosa MF. Digital necrosis: a potential risk of high-dose norepinephrine. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 2017;8(8):259-261. doi:10.1177/2042098617712669
54. Auchet T, Regnier MA, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Annals of Intensive Care.* 2017;7(1). doi:10.1186/S13613-017-0261-X
55. Noradrenaline | Deranged Physiology. Accessed April 6, 2022. <https://derangedphysiology.com/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system/Chapter%20972/noradrenaline>
56. Close AS, Frackelton WH, Kory RC. Cutaneous Necrosis Due to Norepinephrine: \* II. Mechanism and Prevention. *Annals of Surgery.* 1958;147(1):44-50. doi:10.1097/00000658-195801000-00007
57. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *Journal of Hospital Medicine.* 2015;10(9):581-585. doi:10.1002/JHM.2394

58. Peng ZY, Critchley LAH, Fok BSP. The effects of increasing doses of noradrenaline on systemic and renal circulations in acute bacteraemic dogs. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(11):1558-1563. doi:10.1007/S00134-005-2741-Y
59. Brick I, Hutchinson KJ, Roddie IC. THE VASODILATOR PROPERTIES OF NORADRENALINE IN THE HUMAN FOREARM. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1967;30(3):561-567. doi:10.1111/J.1476-5381.1967.TB02162.X
60. Gaal PG, Kattus AA, Kolin A, Ross G. EFFECTS OF ADRENALINE AND NORADRENALINE ON CORONARY BLOOD FLOW BEFORE AND AFTER BETA-ADRENERGIC BLOCKADE. *J Pharmacol*. 1966;26:713-722.
61. Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E. Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. *Circulation Research*. 1974;34(6):812-823. doi:10.1161/01.RES.34.6.812
62. Greenfield JC, Tindall GT. Effect of Norepinephrine, Epinephrine, and Angiotensin on Blood Flow in the Internal Carotid Artery of Man.
63. KING BD, SOKOLOFF L, WECHSLER RL. The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. *J Clin Invest*. 1952;31(3):273-279. doi:10.1172/JCI102603
64. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. The cerebrovascular effects of adrenaline, noradrenaline and dopamine infusions under propofol and isoflurane anaesthesia in sheep. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(6):725-733. doi:10.1177/0310057X0203000602
65. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(6):800-805. doi:10.1093/BJA/AEP065
66. Pang CCY, Tabrizchi R. The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, angiotensin II and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *British Journal of Pharmacology*. 1986;89(2):389-394. doi:10.1111/J.1476-5381.1986.TB10272.X
67. McGillivray-Anderson KM, Faber JE. Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth muscle by  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-adrenoceptors. Implications for neural and metabolic regulation. *Circulation Research*. 1990;66(6):1643-1657. doi:10.1161/01.RES.66.6.1643



68. Verbeuren TJ, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Effects of moderate acidosis on adrenergic neurotransmission in canine saphenous veins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1978;206(1).
69. Ford GD, Cline WH, Fleming WW. Influence of lactic acidosis on cardiovascular response to sympathomimetic amines. *Am J Physiol*. 1968;215(5):1123-1129.  
doi:10.1152/AJPLEGACY.1968.215.5.1123
70. PARRATT JR. Myocardial and circulatory effects of E. coli endotoxin; modification of responses to catecholamines. *British Journal of Pharmacology*. 1973;47(1):12-25. doi:10.1111/J.1476-5381.1973.TB08154.X
71. Kaplan JA, Guffin A v., Yin A. The effects of metabolic acidosis and alkalosis on the response to sympathomimetic drugs in dogs. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia*. 1988;2(4):481-487.  
doi:10.1016/0888-6296(88)90229-3
72. Smith KS, Guz A. L-Noradrenaline in Treatment of Shock in Cardiac Infarction. *Br Med J*. 1953;2(4850):1341-1345. doi:10.1136/BMJ.2.4850.1341
73. Rokyta R, Tesařová J, Pechman V, Gajdoš P, Kroužecký A, Rokyta R. The Effects of Short-Term Norepinephrine Up-Titration on Hemodynamics in Cardiogenic Shock. *Physiol Res*. 2010;59:373-378. Accessed March 19, 2022. [www.biomed.cas.cz/physiolres](http://www.biomed.cas.cz/physiolres)
74. Antman EM, Anbe DT, Wayne Armstrong P, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society WRITING COMMITTEE MEMBERS TASK FORCE MEMBERS. *Association Science Advisory and Coordinating Committee*. Published online 2004.  
doi:10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA
75. Xu B, Oziemski P. Dopamine versus noradrenaline in septic shock. *Australasian Medical Journal*. 2011;4(10):571-574. doi:10.4066/AMJ.2011.761
76. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol*. 2012;165(7):2015-2033. doi:10.1111/J.1476-5381.2011.01588.X

77. Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage a randomized clinical trial. *Stroke*. 2018;49(1):76-83. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017956/FORMAT/EPUB
78. Moss AJ, Vittands I, Schenk EA. Cardiovascular effects of sustained norepinephrine infusions. 1. Hemodynamics. *Circ Res*. 1966;18(5):596-604. doi:10.1161/01.RES.18.5.596
79. Szakács CJ, Mehlman B. Pathologic changes induced by 1-norepinephrine: Quantitative aspects\*. *The American Journal of Cardiology*. 1960;5(5):619-627. doi:10.1016/0002-9149(60)90127-2
80. Akinaga J, Lima V, de Almeida Kiguti LR, et al. Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of  $\alpha$ 1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol*. 2013;83(4):870-881. doi:10.1124/MOL.112.082313
81. Tremblay M, Lessard MR, Trépanier CA, Nicole PC, Nadeau L, Turcotte G. Stability of norepinephrine infusions prepared in dextrose and normal saline solutions. *Canadian Journal of Anesthesia* 2008 55:3. 2008;55(3):163-167. doi:10.1007/BF03016090
82. SINORA, 1MG/ML INF CNC SOL 10X1ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Datum revize textu 10. 7. 2020.
83. Walker SE, Law S, Garland J, Fung E, Iazzetta J. Stability of norepinephrine solutions in normal saline and 5% dextrose in water. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(2):113-118. doi:10.4212/CJHP.V63I2.896
84. Argumentační fauly - Bez faulu. Accessed May 7, 2022. <https://bezfaulu.net/argumentacni-fauly/>
85. Poiroux L, le Roy C, Ramelet AS, et al. Minimising haemodynamic lability during changeover of syringes infusing norepinephrine in adult critical care patients: a multicentre randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125(4):622-628. doi:10.1016/J.BJA.2020.06.041
86. Greau E, Lascarrou JB, le Thuaut A, et al. Automatic versus manual changeovers of norepinephrine infusion pumps in critically ill adults: a prospective controlled study. *Ann Intensive Care*. 2015;5:40. doi:10.1186/s13613-015-0083-7
87. de Barbieri I, Frigo AC, Zampieron A. Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: An experimental study. *Nursing in Critical Care*. 2009;14(4):200-206. doi:10.1111/J.1478-5153.2009.00333.X

88. Elli S, Mattiussi E, Bambi S, et al. Changing the syringe pump: A challenging procedure in critically ill patients. *Journal of Vascular Access*. 2020;21(6):868-874.  
doi:10.1177/1129729820909024
89. Russotto V, Elli S, Rona R, Lucchini A. Effect of central venous pressure on back-flow and bolus events during vasopressor syringe changeover. Comment on Br J Anaesth 2020; 125: 622–628. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;125(6):e463-e464. doi:10.1016/J.BJA.2020.09.005
90. Elli S, Abbruzzese C, Cannizzo L, Lucchini A. In vitro evaluation of fluid reflux after flushing different types of needleless connectors. *J Vasc Access*. 2016;17(5):429-434.  
doi:10.5301/JVA.5000583
91. Štrbová Pavlína. Lékové chyby v ošetrovatelství . *Klinická farmakologie a farmacie*. Published online 2013:37-38. Accessed May 8, 2022.  
<https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2013/01/07.pdf>