

Zawodowe i społeczne ryzyko związane z ekspozycją na leki cytotoksyczne i metody jego minimalizowania

Occupational and social risk related to exposure to cytotoxic drugs and methods of risk minimization

KALINA ŁONGIEWSKA-MICHALSKA, ZYGMUNT KOPCZYŃSKI, JACEK PIĄTEK

Wydział Nauk o Zdrowiu, Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

Pracownicy służby zdrowia, którzy przygotowują lub podają leki cytotoksyczne, są narażeni zawodowo na ich szkodliwe działanie. Ryzyko dla zdrowia jest realne nawet po przeniknięciu do organizmu dawek niższych niż stosowane u pacjentów leczonych onkologicznie, ponieważ teoretycznie żadna dawka substancji cytotoksycznej nie jest dawką bezpieczną. Najczęstszą i najbardziej problematyczną drogą, przez którą mogą przeniknąć substancje szkodliwe jest skóra zwłaszcza, że powierzchnie robocze mogą pozostać zanieczyszczone nawet po czyszczeniu, a uznane za czyste bywają dotykane gołymi rękami, bez użycia rękawiczek ochronnych. Leki cytostatyczne mogą więc stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pracowników sprawujących opiekę nad chorymi onkologicznie, tj. farmaceutów, lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu pomocniczego oraz pracowników specjalistycznych leczniczo weterynaryjnych. Problem oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na cytostatyki budzi wiele wątpliwości. Nie są ustalone prawnie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) substancji czynnych leków przeciwnowotworowych w środowisku pracy oraz brakuje metod ich monitorowania w strefie oddychania pracownika i w materiale biologicznym. Należy nieustannie szukać metod lepszej ochrony pracowników narażonych na oddziaływanie cytostatyków w środowisku pracy oraz prowadzić edukację personelu, gdyż najskuteczniejszym i najprostszym sposobem zminimalizowania ryzyka jest już sama świadomość jego występowania.

Słowa kluczowe: narażenie zawodowe, leki cytostatyczne, czynnik rakotwórczy, zdrowie pracowników, kontrola zanieczyszczeń

Healthcare workers who prepare or administer cytotoxic agents run the risk of occupational exposure. The health risks are real, even at doses lower than those applied in cancer patients, because, in theory, no dose is safe. The most common and problematic route of exposure is through the skin, especially as work surfaces can remain contaminated even after cleaning and being considered clean, when they are touched with bare hands without the use of protective gloves. Cytostatics may pose a threat to the health and life of workers taking care of patients treated oncologically, i.e. pharmacists, physicians, nurses and other personnel. The issue of occupational risk assessment of exposure to cytostatics gives rise to numerous concerns. There are neither binding occupational exposure limits legally set for active compounds of antineoplastic drugs, nor methods for monitoring these substances' concentrations in a worker's breathing zone and biological material. One should constantly look for methods to better protect employees exposed to the effects of cytostatics in the work environment and to educate staff, because the most effective and easiest way to minimize the risk is the awareness of its occurrence.

Key words: occupational exposure, cytostatic drugs, carcinogen, occupational health, contamination control

© Hygeia Public Health 2019, 54(4): 215-221

www.h-ph.pl

Nadesłano: 10.10.2019

Zakwalifikowano do druku: 15.12.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Kalina Łongiewska-Michalska
Wydział Nauk o Zdrowiu, Wyższa Szkoła Zawodowa
im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego
ul. Kaszubska 13, 62-800 Kalisz
tel. 604 08 03 79, e-mail: kalinalongiewska@gmail.com

Wprowadzenie

Pracownicy ochrony zdrowia, którzy zajmują się przygotowaniem i podawaniem leków cytotoksycznych, a także utylizacją odpadów i opieką nad chorymi przyjmującymi te leki są narażeni na szkodliwe ich działanie, mimo że dawki, które ewentualnie mogą zaabsorbować są znacznie mniejsze od tych przyjmowanych przez pacjentów onkologicznych. Jednak w myśl

teorii, że w przypadku leków cytotoksycznych, żadna dawka nie jest bezpieczna narażenie należy uznać za zagrażające zdrowiu. O ogromnego znaczenia nabiera więc ochrona osobista pracowników narażonych na kontakt z lekami cytotoksycznymi, jak i właściwa dekontaminacja powierzchni, na które mogą się one w sposób niezamierzony przedostawać.

Celem pracy było wskazanie, w jaki sposób i na jakie powierzchnie najczęściej mogą przedostawać

się czynniki szkodliwe oraz jakie są najskuteczniejsze metody ochrony pracowników.

Leczenie chorób nowotworowych w terapii skojarzonej opiera się na zasadzie zastosowania dwóch lub więcej metod leczniczych, co umożliwia uzyskanie możliwie największej skuteczności leczenia poprzez przedłużenie życia pacjenta za sprawą wyleczenia lub zahamowania rozwoju nowotworu. Na leczenie skojarzone składają się metody operacyjne, radioterapia oraz farmakoterapia – terapia systemowa [1].

Do metod farmakologicznej terapii zalicza się leczenie hormonalne, immunomodulujące i molekularne leczenie biologiczne oraz chemioterapię. Leki cytostaticzne znalazły zastosowanie właśnie w chemioterapii nowotworów [2-4].

Mechanizm działania tych leków polega na zaburzaniu cyklu komórkowego, czego efektem jest zahamowanie rozwoju i podziałów komórek oraz ich śmierć. W cyklu komórkowym wyróżniamy dwie fazy, tj. fazę M, w której następuje podział mitotyczny lub mejotyczny oraz okres międzypodziałowy, tzw. interfazę. W przebiegu interfazy wyodrębnia się okresy

przygotowujące komórkę do następnego podziału: fazę G_1 – syntezy enzymów i substancji niezbędnych do podwojenia materiału genetycznego komórki, fazę S – syntezy, w której następuje replikacja genomu, a zawartość DNA zwiększa się 2-krotnie oraz fazę G_2 – w której istotnie zwiększa się ilość białek składowych wrzeczona podziałowego. Po zakończeniu interfazy ponownie następuje faza M, czyli podział komórki na dwie potomne. Po podziale komórki część komórek przechodzi do fazy G_0 – spoczynkowej, w której komórki nie dzielą się, część aktywnie dzieli się dalej, a część staje się dojrzałymi komórkami, nie ulegającymi dalszym podziałom. Im więcej komórek znajduje się w fazie G_0 , tym guz jest mniej podatny na chemioterapię. Komórki nowotworowe ulegają niepożądanym podziałom, a przyrost liczby komórek jest większy niż utrata przez obumieranie [5].

Grupy leków cytostaticznych oddziałujących na przebieg cyklu komórkowego w różnych jego fazach, które znalazły zastosowanie w terapii nowotworów przedstawia tabela I [6].

Tabela I. Podstawowe grupy leków cytostaticznych [6]
Table I. Basic groups of cytostatic drugs [6]

Grupa cytostaticzków /Group of cytostatics	Podgrupa /Subgroup	Przedstawiciele /Representatives	Punkt uchwytu /Grip point	Grupa klasyfikacji wg IARC /IARC classification group
leki alkilujące /alkylating drugs	pochodne iperytu azotowego /nitrogen mustard derivatives	Cyclophosphamid Chlorambucil	nieswoiste /nonspecific	I I
	pochodne nitrozylomocznika /nitrosourea derivatives	Karmustyna Lomustyna	nieswoiste /nonspecific	II B
	triazeny /triazines	Dekarbazylna	nieswoiste /nonspecific	II B
	inne /other	Cisplatyna Karboplatyna	nieswoiste /nonspecific	II A
antymetabolity /antimetabolites	antagoniści kwasu foliowego /folic acid antagonists	Metotrexat	faza S /phase S	III
	antagoniści pirymidyn /pyrimidine antagonists	Fluorouracil	faza S /phase S	III
	analogi puryn /purine analogues	Merkaptopuryna Azatiopryna	faza S /phase S	III I
	analogi nukleozydów /nucleoside analogues	Cytarabina Fludarabina Pentostatyna	faza S /phase S	
inhibitory topoisomerazy /inhibitors of topoisomerase		Kaptotecyna Topotecan	faza G_2 /phase G_2	
antybiotyki cytostaticzne /cytostatic antibiotics	antracycliny /anthracyclines	Doksorubicyna Mitotrakson Idarubicyna	faza S /phase S	II A
	inne /other	Bleomycyna Mitomycyna	faza G_2 /phase G_2	II B II B
alkaloidy /alkaloids		Winkrystyna Winblastyna	faza M /phase M	III III
taksoidy /taxanes		Paklitaksel Docetaxel	faza M /phase M	
lignany /lignans		Etopozyd	faza M /phase M	I
enzymy /enzymes		Asparaginaza	faza G_1 /phase G_1	

Grupy: I – substancja rakotwórcza dla człowieka /The agent is carcinogenic to humans; II A – substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla człowieka /The agent is probably carcinogenic to humans; II B – substancja możliwie rakotwórcza dla człowieka /The agent is possibly carcinogenic to humans; III – substancja niemożliwa do zaklasyfikowania jako rakotwórcza dla człowieka /The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans

W obrazie klinicznym przedstawione powyżej mechanizmy prowadzą do zahamowania wzrostu guza i podziału komórek przez oddziaływanie z materiałem genetycznym komórek guza. Większość stosowanych w leczeniu leków cytotoksycznych nie jest specyficzna w stosunku do komórek guza, przez co oddziałują one także na zdrowe komórki [7-10]. Prowadzić to może do szkodliwych zmian w populacji ludzi zdrowych lub wtórnych guzów u leczonych na raka pacjentów [11, 12].

Na szkodliwe działanie cytostatyków zawodowo narażone są osoby zatrudnione przy ich wytwarzaniu oraz stosowaniu w praktyce medycznej w oddziałach szpitalnych. Największy problem stanowi ekspozycja osób pracujących na oddziałach, w których cytostatyki wykorzystuje się w codziennej terapii pacjentów – głównie onkologicznych i hematologicznych oraz w pracowniach rozpuszczania leków cytotoksycznych. Narażone są różne grupy zawodowe: lekarze, pielęgniarki, farmaceuci oraz ekipy sprzątające [13]. Nową grupą zawodową narażoną na szkodliwe działanie leków cytotoksycznych są lekarze weterynarii i pracownicy specjalistycznych klinik weterynaryjnych, w których leczone są nowotwory u zwierząt [14-16]. O skali narażenia może świadczyć fakt, że w większości próbek pobranych ze stołów, blatów, podłóg i foteli znajdujących się w pomieszczeniach, w których przygotowywano i podawano cytostatyki zidentyfikowano przynajmniej jeden ze stosowanych cytostatyków. W badaniach przeprowadzonych w 2018 r. w Portugalii skażonych przynajmniej jednym cytostatykiem było 45 z 59 pobranych próbek [17].

Choć dla wielu pacjentów oddziałów onkologicznych leki cytostatyczne zdają się być zbawienne, to w przypadku pracowników długotrwale zatrudnionych w kontakcie z nimi (podczas ich rozpuszczania, podawania, czy nawet pielęgnowania pacjentów poddanych terapii cytostatykami), mogą stanowić poważne zagrożenie zdrowotne, przyczyniając się do rozwoju chorób, zarówno nowotworowych, jak i nie-nowotworowych [18]. Toksyczne efekty wywierane przez leki cytostatyczne u pacjentów poddawanych chemioterapii znane są od wielu lat, jednakże wątpliwości budzą skutki zdrowotne zawodowego kontaktu z tymi substancjami [19].

Pierwsze doniesienia na temat rakotwórczości cytostatyków w narażeniu zawodowym pojawiły się w literaturze światowej w połowie lat 60 i 70. XX w. [20-23]. Wielu naukowców podjęło próby oszacowania ryzyka zawodowego w związku z taką pracą, jednak ich opinie są podzielone. Stwierdzono jednak z całą pewnością, że długotrwale oddziaływanie substancji cytotoksycznych na pracowników, którzy nie przestrzegają zasad bezpieczeństwa i higieny pracy podczas całego procesu chemioterapii, może powodować m.in. problemy

z płodnością, poronienia lub przedterminowe porody, choroby nowotworowe, wypadanie włosów, a także wiele schorzeń układu oddechowego, nerek czy wątroby [24-26]. Personel medyczny oddziałów chemioterapii w Łodzi skarżył się na wzmożone wypadanie włosów [27], natomiast personel pielęgniarski lubelskich szpitali, pracujący w narażeniu na cytostatyki, zgłaszał występowanie takich objawów, jak nadmierne łzawienie, suchość spojówek, zaczerwienienie i swędzenie oczu (47%), podrażnienie skóry (44%), podrażnienie błon śluzowych (39%), nasilone wypadanie brwi i rzęs (30%), odczuwanie zaburzeń rytmu serca (16%) oraz nudności i wymioty (8%) [28]. Ponadto badania przeprowadzone przez Instytut Medycyny Pracy w Łodzi u pracowników oddziałów chemioterapii, wykazały przypadki ciężkich wad wrodzonych u ich potomstwa [29]. Znajduje to potwierdzenie w prowadzonych na świecie badaniach. Badania kliniczno-kontrolne pielęgniarek onkologicznych wykazały istnienie zależności między częstością poronień a narażeniem na leki przeciwnowotworowe, statystycznie istotnej w I trymestrze ciąży. W opisywanych badaniach ryzyko poronienia u narażonego personelu medycznego było 2-3,5-krotnie wyższe. W tej grupie obserwowano również podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń płodności (OR=1,42-1,5) i porodów przedwczesnych (OR=5,56). Narażenie powodowało liczne wady rozwojowe u płodu – zniekształcenia kończyn i rozszczep podniebienia i występowanie trudności w nauce w późniejszych latach życia dziecka (OR=2,56) [24, 30, 31].

W wielu krajach cytostatyki uznano więc za czynniki rakotwórcze w stosownych regulacjach prawnych dotyczących środowiska pracy. W Polsce obowiązuje obecnie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. [32] w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy, w którym cytostatyków nie klasyfikuje się jako substancji rakotwórczych lub prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, mimo że były one wymienione w poprzednio obowiązującym rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 września 1996 r. [33].

Obecnie w Polsce za chemiczne kancerogeny i mutageny zawodowe są uznane substancje chemiczne lub ich mieszaniny, które spełniają kryteria klasyfikacji odpowiednio do klas zagrożenia 'rakotwórczość' lub 'działanie mutagenne na komórki rozrodcze' zgodnie z Rozporządzeniem CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zaliczone do kategorii I w ramach ww. klas [34]. Obowiązujący wykaz substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub

mutagennym w środowisku pracy określono Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. Jest ono spójne z rozporządzeniem CLP PE i Rady. Rozporządzenie nakłada na pracodawców wiele obowiązków, m.in. obowiązek prowadzenia rejestrów prac w kontakcie z czynnikami o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy oraz pracowników narażonych na te czynniki.

Zgodnie z ww. Rozporządzeniami substancja rakotwórcza, to substancja powodująca powstanie raka lub zwiększająca częstotliwość jego występowania. Do kategorii 1 zalicza się substancje, co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka. Substancję klasyfikuje się jako rakotwórczą kategorii 1 na podstawie danych epidemiologicznych lub wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach. Substancja może być następnie rozróżniana jako:

- kategoria 1A – jeżeli substancja ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym dowody przemawiające za daną klasyfikacją opierają się przede wszystkim na danych dotyczących ludzi;
- kategoria 1B – zakłada, że substancja wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Do klasy zagrożenia 'działanie mutagenne na komórki rozrodcze' zalicza się substancje mogące spowodować mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi, które mogą zostać przekazane potomstwu. Do kategorii 1 zalicza się substancje, co do których wiadomo, że wywołują dziedziczne mutacje lub, które uważa się za wywołujące dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi.

W oparciu o wyniki badań substancje zaliczone do kategorii 1 są następnie rozróżniane jako kategoria 1A lub 1B. Mieszaniny klasyfikuje się jako rakotwórcze lub mutagenne w zależności od zawartości substancji rakotwórczych lub mutagennych opisanych powyżej kategorii [32, 34].

Należy podkreślić, że od 2012 r. za substancje rakotwórcze lub mutagenne w środowisku pracy uznaje się wszystkie substancje chemiczne i ich mieszaniny spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii 1A lub 1B bez względu na to, czy mają klasyfikację zharmonizowaną. Ostateczną odpowiedzialność za klasyfikację substancji ponosi jej producent lub importer. Dlatego też obowiązujący obecnie w Polsce wykaz substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy ma charakter otwarty [32].

Wiele leków cytostatycznych (Cisplatyna, Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Cyklosporyna, Azatiopryna, Melfalan i inne) zdaniem ich producentów spełnia kryteria klasyfikacji CLP jako rakotwórcze lub

mutagenne kategorii 1A lub 1B i należy je rozpatrywać również jako kancerogeny lub mutageny zawodowe. Należy pamiętać, że substancja chemiczna, która nie ma klasyfikacji zharmonizowanej, może zostać inaczej klasyfikowana przez różnych producentów. Należy więc opierać się na klasyfikacji dostarczonej wraz z substancją przez bezpośredniego dostawcę, a wszelkie wątpliwości wyjaśniać w ramach wymiany informacji w łańcuchu dostaw tej substancji. Skuteczna komunikacja między użytkownikami a dostawcami na wszystkich etapach procesu rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń oraz stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals – REACH*) pomaga w zapewnianiu odpowiednich informacji w ramach łańcucha dostaw [35].

Warto zauważyć, że obok europejskiej klasyfikacji rakotwórczości wg kryteriów CLP ocena nowotworów wywołanych czynnikami zawodowymi opiera się także na uznanych danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (*International Agency on Risk Cancer – IARC*). Agencja IARC zaklasyfikowała 31 substancji czynnych leków przeciwnowotworowych pod względem działania rakotwórczego, z czego 9 z nich do grupy 1 czynników rakotwórczych dla ludzi, 8 do grupy 2A czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi, a kolejne 8 do grupy 2B czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi. Klasyfikacja IARC nie ma jednak mocy prawnej [36].

Dużym wyzwaniem dla pracodawców i służby BHP jest to, że żadna spośród 25 substancji czynnych cytostatyków z 1 lub 2 grupy rakotwórczości według IARC nie ma obecnie klasyfikacji zharmonizowanej pod kątem działania rakotwórczego lub mutagennego zgodnie z kryteriami rozporządzenia CLP [34].

Jakie są więc najczęściej popełniane błędy? Jak wykazano w badaniach niewłaściwe czyszczenie powierzchni oraz nieprzestrzeganie procedur podczas podaży leków cytotoksycznych, zwłaszcza nieużywanie rękawic ochronnych skutkowało kontaminacją telefonów, krzeseł, ubrań i klamek [31, 37]. Także pompy infuzyjne są dotykane przez personel pielęgniarski wielokrotnie podczas podawania leków. W wyniku badań znaleziono na tych urządzeniach ślady leków cytotoksycznych zarówno przed, jak i po ich użyciu, co świadczyć może o tym, że nie są one należycie czyszczone [38]. Niebezpiecznym jest także fakt, że są one zazwyczaj obsługiwane gołymi rękami. Samo korzystanie ze środków ochrony osobistej wydaje się też być problemem kluczowym. Wskazuje na to badanie przeprowadzone wśród ponad 40 tys. amerykańskich pielęgniarek (USA, Kanada), w którym wykazano, że 20% pielęgniarek podających leki cytotoksyczne nie stosuje wcale rękawic ochronnych. Odsetek ten spada do 9% wśród pielęgniarek, które

były w ciąży, choć tak naprawdę powinny zaprzestać pracy z lekami cytotoksycznymi [39]. Świadczy to o ciągłej potrzebie edukacji w tym zakresie.

Należy podkreślić, że wśród skontaminowanych powierzchni są też łóżka i fotele w salach podaży leków cytotoksycznych, które mogą być dotykane gołymi rękami nie tylko przez pielęgniarki, ale czasem również przez rodzinę pacjenta.

Substancja obca może dotrzeć do organizmu różnymi drogami: przez przewód pokarmowy, drogą wziewną przez układ oddechowy lub przez skórę [40]. Jeśli cytostatyk, tak samo jak każdy inny ksenobiotyk, przeniknie jedną lub kilkoma drogami do ustroju, podlega w nim określonym przemianom. Po wywołaniu odpowiedzi organizmu na poziomie molekularnym i tkankowym substancja jest metabolizowana, a następnie wydalana z organizmu. Pomiar stężenia substancji w środowisku pracy nie dostarcza wiarygodnych danych dotyczących skutków jej oddziaływania na organizm, umożliwia jedynie określenie prawdopodobnej dawki pobranej [41]. Monitoring biologiczny ma na celu ocenę ilości wchłoniętej do organizmu substancji, niezależnie od czynników warunkujących jej biodostępność [42].

Wśród metod biomonitoringu wyodrębniono monitoring ekspozycji (narażenia) i monitoring skutków narażenia. Biologiczny monitoring ekspozycji koncentruje się na pomiarach stężeń substancji toksycznej i jej metabolitów w tkankach, wydalinach i wydzielinach organizmu. W przypadku cytostatyków – w przeciwieństwie do innych substancji toksycznych – jak dotąd nie określono dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym; przyjmuje się więc, że dopuszczalne stężenia powinny być poniżej progu detekcji [43].

Monitoring skutków działania służy ocenie wczesnych efektów działania ksenobiotyków. Wśród stosowanych metod tego monitoringu wyróżniamy testy mutagenności oraz test kometkowy [44]. Testy mutagenności wykorzystują zjawisko oddziaływania substancji chemicznych z bakteryjnym DNA. W teście Amesa wykorzystuje się szczep bakteryjny *Salmonella typhimurium*, nieposiadający zdolności wzrostu na podłożu pozbawionym aminokwasu L-histydyny. W wyniku ekspozycji na dany ksenobiotyk dochodzi do nabycia zdolności wzrostu szczepu na podłożu bez histydyny, a stopień nasilenia wzrostu stanowi odzwierciedlenie wielkości dawki aktywnej. Test kometkowy (*Single Cell Gel Electrophoresis*) stanowi ilościowo-jakościową metodę oceny uszkodzeń jądrowego DNA, powstających w wyniku ekspozycji limfocytów krwi obwodowej na badany ksenobiotyk. W teście tym wykorzystuje się fakt różnej prędkości przemieszczania się DNA nieuszkodzonego oraz DNA z nieprawidłowościami powstałymi podczas ekspozycji

w polu elektrycznym. Nieuszkodzony DNA wędruje wolniej, w związku z tym pozostaje w jądrze komórkowym w postaci tzw. głowy, a uszkodzone fragmenty przemieszczają się wyraźnie szybciej, tworząc tzw. ogon komety [45].

W przypadku prawidłowego i odpowiedniego zabezpieczenia pracowników przed cytostatykami wyniki biomonitoringu skutków narażenia nie powinny różnić się od wyników badań przeprowadzonych w populacji nienarażonej.

Polskie prawo określa szczegółowe zasady postępowania przy stosowaniu i podawaniu cytostatyków. Kwestię tę reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2000 r. [46] zmieniające Rozporządzenie z dnia 19 czerwca 1996 r. [47]. Określono konieczność stosowania środków ochrony indywidualnej takich, jak: rękawiczki (2 pary), fartuchy ochronne lub najlepiej kombinezony, okulary, czepki i maski z filtrami. Istnieją szczegółowe zasady postępowania przy stosowaniu i podawaniu leków cytotoksycznych. Ustalono, jakie dokładnie środki ochrony indywidualnej należy stosować podczas wykonywania poszczególnych czynności takich, jak przygotowywanie cytostatyków w specjalnie wydzielonych pomieszczeniach, sprzątanie tych pomieszczeń, podawanie leków pacjentowi, sprzątanie rozlanego materiału, opróżnianie pojemników ze skażonymi odpadami, pranie odzieży szpitalnej. Na podstawie obowiązujących rozporządzeń podmioty lecznicze stosujące cytostatyki zobowiązane są do stworzenia własnych procedur postępowania dotyczących m.in. sporządzania leku cytotoksycznego w warunkach aseptycznych, przygotowywania pomieszczeń, wejścia i wyjścia pracownika z pracowni, ekspedycji przygotowanych preparatów, utylizacji odpadów cytotoksycznych, podawania leków cytotoksycznych i postępowania z pacjentem nimi leczonym oraz jego bielizną i wydaliniami [46].

Leki cytostatyczne wywołują wiele działań niepożądanych u pacjentów onkologicznych. Z przedstawionych danych literaturowych wynika, że mogą również stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pracowników sprawujących opiekę nad chorym – tj. farmaceutów, lekarzy, pielęgniarek, diagnostów laboratoryjnych oraz pozostałego personelu pomocniczego, który jest na nie narażony podczas wykonywania czynności zawodowych.

Jak wykazały wyniki przedstawionych badań, większość powierzchni znajdujących się w pomieszczeniach, w których przygotowywane i podawane są leki cytotoksyczne (tj. blat w łożu, drzwi, fotel na którym podawane są leki pacjentowi i podłoga pod nim) było skażone przynajmniej jednym lekiem cytotoksycznym. Biorąc to pod uwagę należy pamiętać o konsekwentnym i zgodnym z przeznaczeniem stosowaniu

środków ochrony indywidualnej oraz systemów zamkniętych podczas sporządzania i podawania leków cytotoksycznych. Należy także nieustannie prowadzić edukację, gdyż najskuteczniejszym i najprostszym sposobem zminimalizowania ryzyka jest już sama świadomość jego występowania. Niemniej jednak należy tu podkreślić fakt, że praca przy przygotowywaniu i podawaniu leków cytotoksycznych jest wyczerpująca fizycznie. Właśnie w tym zmęczeniu personelu, pośpiechu, a także w pozornie rozumianej oszczędności należałoby upatrywać przyczyn zaniedbań skutku-

jących przedostawaniem się leków cytotoksycznych do otoczenia i skażeniem tak licznych powierzchni. Dlatego, aby wyeliminować istniejące ryzyko należy personel chronić, edukować i dbać o dobrą organizację pracy.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
- Mansoori B, Mohammadi A, Davudian S, et al. The different mechanisms of cancer drug resistance: a brief review. *Adv Pharm Bull* 2017, 7(3): 339-348.
- Yin X, Tang B, Li JH, et al. ID1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and confers chemoresistance to oxaliplatin by activating pentose phosphate pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2017, 36: 166.
- Podhorecka M, Skladanowski A, Bozko P. H2AX phosphorylation: its role in DNA damage response and cancer therapy. *J Nucl Acids* 2010, 2010: 920116.
- Kawiak J, Zabel M. *Seminaria z cytofizjologii*. Urban & Partner, Wrocław 2009.
- Orzechowska-Juzwenko K. *Leki przeciwnowotworowe*. [w:] *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*. Kostowski W, Herman Z (red). PZWL, Warszawa 2008: 400-444.
- Besse JP, Latour JE, Garric J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ Int* 2012, 39(1): 73-86.
- Deblonde T, Hartemann P. Environmental impact of medical prescriptions: assessing the risks and hazards of persistence, bioaccumulation and toxicity of pharmaceuticals. *Public Health* 2013, 127(4): 312-317.
- Gajski G, Gerić M, Domijan AM, Garaj-Vrhovac V. Combined cyto/genotoxic activity of a selected antineoplastic drug mixture in human circulating blood cells. *Chemosphere* 2016, 165: 529-538.
- Kosjek T, Heath E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends Anal Chem* 2011, 30(7): 1065-1087.
- Toolaram AP, Kümmerer K, Schneider M. Environmental risk assessment of anti-cancer drugs and their transformation products: a focus on their genotoxicity characterization-state of knowledge and short comings. *Mutat Res-Rev Mutat* 2014, 760: 18-35.
- Kopjar N, Milas I, Garaj-Vrhovac V, Gamulin M. Alkaline comet assay study with breast cancer patients: evaluation of baseline and chemotherapy-induced DNA damage in non-target cells. *Clin Exp Med* 2006, 6(6): 177-190.
- Korcowska E, Jankowiak-Gracz H, Türk J, Grzeskowiak E. Evaluation of surface contamination with eight antineoplastic drugs in preparation and administration areas in Polish hospitals. *Eur J Hosp Pharm* 2012, 9(2): 145.
- Thrall MA. *Diagnostic Cytology in Clinical Oncology*. [in:] *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Withrow J, Vail DA (eds). Saunders, St. Louis, Missouri 2007: 112-133.
- Knobloch A, Mohring SAI, Eberle N, et al. Cytotoxic drug residues in urine of dogs receiving anticancer chemotherapy. *J Vet Intern Med* 2010, 24(2): 384-390.
- Smith AN, Klahn S, Phillips B, et al. ACVIM small animal consensus statement on safe use of cytotoxic chemotherapeutics in veterinary practice. *J Vet Intern Med* 2018, 32(3): 904-913.
- Viegas S, Oliveira AC, Carolino E, Pádua M. Occupational exposure to cytotoxic drugs: the importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. *Arh Hig Rada Toksikol* 2018, 69(3): 238-249.
- Craig G, Wadey C. Safe disposal of cytotoxic waste: an evaluation of an air-tight system. *Br J Nurs* 2017, 26(16): S18-S24.
- Simons A, Toland S. Perceived adverse effects from handling systemic anti-cancer therapy agents. *Br J Nurs* 2017, 26(16): S38-S44.
- Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health* 1997, 52(3): 240-244.
- Fucic A, Jazbec A, Mijic A, et al. Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. *Mutat Res* 1998, 416(1), 59-66.
- Mader RM, Rizovski B, Steger GG, et al. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health* 1996, 51(4), 310-314.
- Andrzejak R, Kucharski W, Mioduszevska J. Cytostatyki jako czynnik zagrożenia zawodowego dla personelu służby zdrowia. *Med Pr* 1999, 50(1): 61-65.
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med* 2014, 56(9): 901-910.
- Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, et al. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology* 2007, 18(1): 112-119.

26. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, et al. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg* 2007, 51(3): 231-239.
27. Walusiak J, Wągrowaska-Koski E, Pałczyński C. Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki. Badanie przekrojowe. *Med Pr* 2003, 54(3): 229-236.
28. Cieślicka A, Gębka M, Rząca M i wsp. Następstwa zdrowotne pracy w narażeniu na leki cytostatyczne w grupie zawodowej pielęgniarek i pielęgniarzy. *J Educ Health Sport* 2016, 6(9): 566-574.
29. Walusiak-Skorupa J, Wągrowaska-Koski E, Pałczyński C. Cytostatyki. Narażenie zawodowe. Skutki zdrowotne. Profilaktyka. Orzecznictwo. IMP, Łódź 2009.
30. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206(4): 327.
31. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, et al. Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian Hospital Oncological Department. *J Occup Health* 2008, 50(1): 48-56.
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (Dz.U. 2016, poz. 1117).
33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Dz.U. 1996 nr 121, poz. 571).
34. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.U. UE L 353 z 2008 r. z późn. zm.).
35. Rozporządzenie REACH nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals.
36. IARC. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-125. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc> (15.08.2019).
37. Viegas S, Pádua M, Veiga AC, et al. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environ Monit Assess* 2014, 186(11): 7807-7818.
38. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health* 2013, 86(1): 47-55.
39. Lawson CC, Johnson CY, Nassan FL, et al. CE: Original Research: Antineoplastic drug administration by pregnant and nonpregnant nurses: an exploration of the use of protective gloves and gowns. *Am J Nurs* 2019, 119(1): 28-35.
40. Ametsbichler P, Böhländt A, Nowak D, Schierl R. Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? *Eur J Surg Oncol* 2018, 44(11): 1793-1799.
41. Ursini CL, Omodeo Salè E, Fresegna AM, et al. Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker. *Toxicol Lett* 2019, 316: 20-26.
42. Gać P, Pawlas K. Ryzyko związane z zawodową ekspozycją na preparaty cytostatyczne. *Bezpiecz Pr Nauka Prakt* 2010, 9: 18-21.
43. Jakubowski M. Monitoring biologiczny narażenia na czynniki toksyczne. *Med Pr* 2004, 55(1): 13-18.
44. Roberts JD, Streitwieser Jr A, Regan CM. Small-Ring Compounds. X. Molecular orbital calculations of properties of some small-ring hydrocarbons and free radicals. *J Am Chem Soc* 1952, 74(18): 4579-4582.
45. Steinmetz-Beck A, Szahidewicz-Krupska E, Beck B i wsp. Genotoksyczny efekt przewlekłej ekspozycji na ołów w teście kometkowym. *Med Pr* 2005, 56(4): 295-302.
46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2000 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2000 nr 79, poz. 897).
47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej (Dz.U. 1996 nr 80, poz. 376).