

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej



Skutki zdrowotne u personelu medycznego po ekspozycji na cytostatyki

Praca specjalizacyjna z zakresu farmacji szpitalnej

mgr farm. Wojciech Dąbrowski

opiekun pracy: mgr farm. Klaudia Zawadzka

GDAŃSK 2021

Wstęp

Wraz ze wzrostem zachorowalności na nowotwory oraz nieustającym poszukiwaniem nowych terapii, zaczęto zwracać coraz większą uwagę na odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego. Toksyczność leków przeciwnowotworowych, zwanych cytostatycznymi, to jeden z głównych problemów terapii przeciwnowotworowej. Stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym leki działają toksycznie nie tylko na komórki nowotworowe, ale także zdrowe. Niepożądane następstwa u pacjentów po przyjęciu chemioterapii przeciwnowotworowej można stwierdzić niemal we wszystkich układach organizmu. Pierwsze sygnały o rakotwórczym działaniu niektórych cytostatyków u chorych poddawanych chemioterapii pojawiły się już pod koniec lat 40 XX wieku. Od połowy lat 60. pojawiały się doniesienia o potencjalnej toksyczności cytostatyków dla personelu oddziałów chemioterapii, szczególnie dla osób przygotowujących i podających leki. Coraz powszechniejsze stosowanie cytostatyków powoduje wzrost narażenia personelu medycznego. Grupami zawodowo narażonymi na działanie leków cytostatycznych są lekarze, farmaceuci, pielęgniarki a także personel pomocniczy. Praca z lekami cytostatycznymi może powodować skażenie miejsca pracy, przedostawanie się leku do powietrza i wchłanianie do organizmu. Do ekspozycji na leki cytostatyczne dochodzi podczas wykonywania codziennych rutynowych czynności takich jak otwieranie ampulek, rozpuszczanie proszku czy liofilizatu, odpowietrzanie strzykawek, mieszanie roztworów, usuwanie opakowań i ich pozostałości. Możliwe jest także narażenie podczas podłączania kroplówek i bezpośredniego kontaktu z pacjentami onkologicznymi. Wiele publikacji cały czas informuje o toksyczności leków przeciwnowotworowych i zagrożeniu dla pracowników ekspozowanych na te leki. Dlatego niejednokrotnie podejmowano próby określenia ryzyka długotrwałej zawodowej ekspozycji na cytostatyki i jej skutków zdrowotnych u personelu medycznego.

Chemioterapia i leczenie nowotworów – rys historyczny

Choroby nowotworowe od wieków towarzyszą człowiekowi, dlatego od setek lat trwały próby skutecznego leczenia tych jednostek chorobowych. Podejmowane działania doprowadziły do powstania trzech różnych metod. Pierwszą metodą – znaną już w starożytności - jest chirurgia, drugą radioterapia, a trzecią – najmłodszą metodą - jest chemioterapia, polegająca na stosowaniu związków chemicznych zwanych cytostatykami, które powodują śmierć komórki lub hamują jej wzrost i podziały komórkowe na skutek zablokowania syntezy DNA, białek czy podziałów komórkowych. Za twórcę pojęcia „chemioterapia” uważa się niemieckiego biologa i lekarza - Paula Erliha, który użył tego pojęcia około 1900 roku.¹

Za pierwszy opis nowotworu można uznać „wzmiankę o tłuszczaku” w egipskim papirusie z 1600 r. p. n. e, choć nie uznano tego jako odrębną jednostkę chorobową. Ślady leczenia guzów zostały znalezione w starożytnych czaszkach pochodzących właśnie z Egiptu. O próbach leczenia raka wspominali starożytni lekarze z Indii oraz Bizancjum. Medycyna muzułmańska w czasach starożytnych pozostawała w cieniu z powodu zakazów wyznaniowych dotyczących ingerencji w ludzkie ciało. Pojęcie „rak” było znane już w starożytności - terminu tego użył Hipokrates z Kos określając wygląd guza piersi przypominającego kraba. Lekarze starożytnego Rzymu tacy jak Galen czy Celsus próbowali stosować agresywne formy leczenia - amputację, czy żrące maści do przyżegania oraz sole miedzi, ołowiu, maści z siarką lub arsenik. To właśnie Galen był wyznawcą greckiej teorii humoralnej, która przetrwała aż do czasów średniowiecza, zgodnie z tą teorią powstawanie nowotworów jest skutkiem gromadzenia się tak zwanej czarnej żółci. Odrzucenie tej teorii w XVI wieku wpłynęło na postęp w medycynie. We wczesnym średniowieczu (V-X w. n. e.) wiedza na temat leczenia raka została zapomniana wraz z wieloma innymi dziedzinami nauki. Osiągnięcia medycyny egipskiej, greckiej i rzymskiej stały się podstawą medycyny w średniowieczu. Na przełomie XII i XIII wieku nastąpiło odejście chirurgii od medycyny, gdyż Kościół zgodnie ze swoją doktryną potępiał wszelką działalność zabiegową i nauczanie chirurgii na uniwersytetach medycznych. Ponadto nakazywano wystrzegania się krwi. Wiek XVI to rozwój wiedzy na temat anatomii człowieka, dokonywane sekcje zwłok miały wpływ na rozwój wiedzy o nowotworach. Chirurdzy tamtej epoki dokonywali wielu zabiegów usunięcia guzów, czasem nie definiując ich nawet jako nowotwory.^{2,3}

Wiek XIX był okresem wielu pionierskich operacji, wydano nawet podręcznik dotyczący nowotworów i ich analizę kliniczną, a także opisy mikroskopowe, dokonano standaryzacji technik operacyjnych.^{2,3} Końcowe lata XIX wieku to rozwój radioterapii za sprawą odkrycia w 1895 roku promieniowania X przez Wilhelma Roentgena, a także Marii Curie-Skłodowskiej i jej męża Piotra Curie, którzy odkryli rad w 1898 roku.⁴ Rozwój nauk takich jak biologia, chemia, fizyka, a następnie biochemia umożliwił postęp w onkologii i wielu innych dziedzinach medycyny. Na początku XX wieku usystematyzowano wiedzę na temat nowotworów opisując podział, rozwój, objawy i obserwacje oraz sposoby leczenia nowotworów.^{2,3} Już w początkach XX wieku zanotowano sukcesy po zastosowaniu leczenia chirurgicznego, a następnie naświetlań po usuniętych nowotworze, w tym także u dzieci. Wprowadzano nowe źródła promieniowania, przełomowym etapem w radioterapii było wprowadzenie w połowie XX wieku izotopów promieniotwórczych podawanych dożylnie, które następnie były wychwytywane i gromadzone w tkankach nowotworowych.⁴

W 1917 roku pod *Ypres* Niemcy po raz pierwszy użyli gazu bojowego - którym był gaz musztardowy. Oprócz poparzeń skóry i dróg oddechowych zaobserwowano też silną mielosupresję. W okresie międzywojennym Amerykanie prowadzili tajne badania nad gazem musztardowym i jego analogiem w celu zabezpieczenia swoich żołnierzy przed ich działaniem.⁵ O narodzinach chemioterapii można mówić w latach 30. XX wieku za sprawą przypadkowo zebranych obserwacji. Jest to związane z użyciem gazów bojowych – iperytu azotowego oraz iperytu siarkowego podczas I wojny światowej. Zaobserwowano znaczne zmiany w szpiku kostnym u weteranów wojennych, ale nie wykorzystano tego zjawiska w medycynie.⁶

Podczas II wojny światowej miało miejsce pewne niespodziewane wydarzenie, które uważa się za datę narodzin współczesnej chemioterapii nowotworów. W 1942 roku amerykański transportowiec z iperytem azotowym stacjonujący w we włoskim porcie Bari zatonął w wyniku bombardowania podczas niemieckiego nalotu. Amerykański lekarz wojskowy odkrył u ofiar katastrofy znaczne zmiany w szpiku kostnym oraz spadek liczby białych krwinek. To wydarzenie wywołało burzę myśli, że substancja ta może być zastosowana do leczenia nowotworów krwi i węzłów chłonnych. Badania prowadzone przez amerykańskich farmakologów nad iperytem azotowym doprowadziły do odkrycia pierwszego cytostatycznego leku przeciwnowotworowego jakim był chlorowodorek chlormetyny – **nitrogranulogen**. Z powodu tajemnicy rządowej wyniki prac zakończonych w 1943 roku ujawniono dopiero po 3 latach. Odkrycie chlormetyny dało początek grupie leków

alkilujących takich jak chlorambucyl i cyklofosfamid, dlatego to właśnie rok 1942 uznaje się za początek chemioterapii chorób nowotworowych.⁵

Niestety odsetek przeżywalności nie przekraczał 30%. Procent ten dotyczył tylko pacjentów bez przerzutów, mogących być leczonymi chirurgicznie lub przy użyciu naświetlań. Z powodu nawrotów choroby oraz silnych działań toksycznych wśród naukowców zapanowało rozczarowanie, tak duże, że nawet zaprzestano łączyć chemioterapię z lecnictwem.^{5,7} Bieg wydarzeń odwrócił się dzięki dokonaniom ojca nowoczesnej chemioterapii – Sidneya Farbera, który przed rozpoczęciem II wojny światowej zidentyfikował w zielonych warzywach, a następnie w 1937 roku zsyntezował czynnik, który korzystnie oddziałuje na szpik kostny – kwas foliowy. Zaobserwowano, że brak tego kwasu wywołuje podobny efekt na szpik kostny jak iperyt azotowy. Prace zakończyły się odkryciem metotreksatu, kiedy to Sidney Farber po raz pierwszy zastosował metotreksat u dziecka chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną i osiągnął całkowitą remisję. Ten spektakularny efekt zapoczątkował badania i odkrycia kolejnych cytostatyków w latach 50 i 60.^{5,6,7}

Następnym istotnym krokiem w rozwoju było odkrycie kolejnych antymetabolitów w 1951 roku: tiopuryny, 6-merkaptopuryny i 6-tioguaniny nagrodzone nagrodą Nobla w 1988 roku. W tym samym czasie odkryto, że pewne komórki nowotworowe chętniej wychwytyją uracyl, dlatego też postanowiono zsyntezować „fałszywy” substrat zdolny do zablokowania szlaku metabolicznego. Tym sposobem w 1957 roku powstał 5-fluorouracyl – pierwszy lek stosowany w guzach litych. Dało to początek chemioterapii celowanej.⁷

W latach 50. XX kanadyjscy uczeni Robert Nobel i Charles Beer odkryli alkaloidy barwinka, jednak najważniejsze znaczenie miały dwa alkaloidy odkryte później z *Vinca rosea* (dziś *Cataranthus roseus* – barwinek różowy): winblastyna i winkrystyna, które dały początek współczesnym inhibitorom mitozy. W tym samym okresie dzięki przypadkowemu pojawieniu się w Stanach Zjednoczonych nasion chińskiej rośliny *Camptotheca acuminata* podjęto próby wyizolowania substancji czynnej z tych nasion. Substancja ta miała aktywność cytotoksyczną i dała początek stosowanym obecnie pochodnym kamptotecyny.^{7,8}

Lata 60. XX wieku to przełom związków przeciwnowotworowych pochodzenia naturalnego. Podejmowano nawet próby izolowania bakterii od osób zmarłych na nowotwory z nadzieją, że organizm wytworzył skuteczny antybiotyk. Dzięki strukturze arabinonukleozydów z gąbki morskiej *Tectitethya cripta* zsyntezowano cytarabinę (ara-C)⁸. Okres ten zaowocował także odkryciem antybiotyków o działaniu cytostatycznym. Pierwszą antracyklinę wyizolowano co prawda w latach 50. XX wieku, ale by wykazać jej aktywność

przeciwnowotworową należało poczekać do następnej dekady – odkryto daunorubicynę. Z powodu jej toksyczności dokonano pewnej modyfikacji poprzez działanie N-nitrozo-N-metylomocznikiem. W ten sposób otrzymano doksorubicynę.^{7,8}

Pionierzy onkologii klinicznej zastosowali polichemioterapię - program lekowy VAMP nazwany tak od pierwszych liter stosowanych leków: winkrystyny, metotreksatu, 6-merkaptopuryny i prednizonu. Nowoczesność oraz innowacyjność tej metody polegała na zastosowaniu kombinacji leków o różnych mechanizmach działania, a we współpracy z biomatematykiem dzięki mysim modelom udało się ustalić schemat podawania leków i konkretne dawki. Brak doświadczenia i długość terapii, która wynosiła około 5 lat powodował wiele późniejszych zagrożeń i powikłań. Z czasem metoda ta była doskonalona i nastąpiła era chemioterapii wielolekowej. Zastosowanie polichemioterapii zmniejszyło ryzyko uodpornienia się komórek nowotworowych na stosowane leki, a coraz dokładniejsze analizy pozwoliły na przekształcenie i udoskonalenie schematów.^{4,7}

1966 rok zaowocował powstaniem półsyntetycznych pochodnych podofilotoksyny – etopozyny i tenipozyny pochodzących z wyciągu z korzeni *Podophyllum peltatum*, który znany był już w 1861 roku. Oba związki łącznie określono jako podofilotoksynę. Po ponad 100 latach udowodniono hamowanie funkcji wrzeciona karionetycznego i możliwości zastosowania podofilotoksyny jako cytostatyku.

Na drodze przypadku w latach 60 XX wieku zaobserwowano, że elektroliza platynowymi elektrodami powoduje powstanie związku platyny, który hamuje podział bakterii – obserwacje te doprowadziły do odkrycia cisplatyny.

Kolejnym związkiem pochodzenia naturalnego który zrewolucjonizował rynek farmaceutyczny był wyizolowany z cisa krótkolistnego (*Taxus brevifolia*) w 1964 roku taksol, znany dziś pod nazwą paklitaksel. Otrzymywanie tego leku początkowo stwarzało wiele problemów. Do wyprodukowania 1g czystego związku potrzebne było 200 kg kory, a ze stu letniego drzewa można otrzymać jedynie 3 kg kory. Informacje o jego właściwościach cytotoksycznych opublikowano dopiero w 1978 roku, przedstawiono mechanizm polegający na hamowaniu mikrotubul, a w 1992 roku dopuszczono do użytku.^{9,35}

Odkrycie roli układu immunologicznego w walce z chorobą nowotworową spowodowało wprowadzenie immunoterapii do leczenia onkologicznego. W 1986 w Stanach Zjednoczonych wydano zgodę na użycie przeciwciał monoklonalnych, które rozpoznawały antygeny na komórkach nowotworowych. Był to początek immunoterapii biernej w

onkologii. Milowym krokiem w leczeniu przeciwnowotworowym stało się wprowadzenie transplantacji szpiku, a następnie komórek krwiotwórczych. Na przełomie lat 70 i 80 XX wieku udowodniono skuteczność metody leczenia dużą dawką chemioterapii z przeszczepem od zgodnego dawcy w HLA. Dostrzeżono pozytywny wpływ kojarzenia metod leczenia przeciwnowotworowego – stosowano chemioterapię wielolekową i radioterapię w chorobach rozrostowych oraz chemioterapię, radioterapię i leczenie operacyjne w guzach litych. W celu poprawy efektów leczenia wprowadzano nowe cytostatyki w schematach wielolekowych, dzięki wprowadzeniu i udoskonaleniu leków wspomagających stosowano większe dawki w coraz krótszym czasie.⁴

Narodziny leków celowanych to lata 90 XX wieku. Ich powstanie było możliwe dzięki ogromnemu postępowi technik molekularnych i genetycznych oraz poznaniu natury komórek nowotworowych. Poznanie molekularnych czynników wzrostu spowodowało dalszy rozwój terapii celowanej, coraz częściej stosuje się przeciwciała monoklonalne, które atakują konkretne antygeny zlokalizowane na komórce nowotworowej np. receptor HER2 w nowotworach sutka czy receptor CD20 zlokalizowany na limfocytach B w białaczkach B komórkowych. Postęp w chirurgii sprawił, że zabiegi onkologiczne stały się mniej inwazyjne. W badaniach klinicznych testowane są szczepionki i nowe leki przeciwko różnym nowotworom. Obecnie celem leczenia jest nie tylko całkowite wyleczenie i poprawa wyników, ale także minimalizacja działań niepożądanych leczenia i poprawa jakości życia pacjentów.⁴

Farmakoterapia chorób nowotworowych

W leczeniu chorób nowotworowych zastosowanie mają trzy podstawowe metody: chemioterapia, radioterapia i leczenie chirurgiczne. Zwykle stosuje się terapię skojarzoną, choć wybór metody zależy od typu nowotworu, jego zaawansowania i ogólnego stanu pacjenta. Na terapię skojarzoną składają się metody chirurgiczne, radioterapia oraz chemioterapia przy użyciu leków cytostatycznych. Jest to szczególnie ważne przy nowotworach złośliwych, gdyż daje większe szanse na wyleczenie lub długotrwałą remisję (brak objawów choroby nowotworowej). Operacja chirurgiczna lub radioterapia może całkowicie zniszczyć pierwotne ognisko większości złośliwych nowotworów, natomiast chemioterapia może walczyć z potencjalnym rozsiewem komórek nowotworowych do innych miejsc organizmu.¹⁷

Chemioterapia nowotworów polega na stosowaniu leków cytostatycznych. Ogólny mechanizm działania tych leków polega na zaburzaniu cyklu komórkowego, co powoduje zahamowanie podziałów i rozrostu, prowadząc ostatecznie do ich śmierci. Leki cytostatyczne blokując cykl komórkowy uruchamiają genetycznie zaprogramowane mechanizmy śmierci komórkowej, czyli apoptozę. Oprócz terapii nowotworów stosowane są także w transplantologii – w celu wywołania immunosupresji – co zapobiega odrzuceniu przeszczepów oraz w niektórych chorobach dermatologicznych i reumatologicznych. Należy podkreślić, że podawanie tylko jednego leku zazwyczaj nie jest w stanie spowodować całkowitego wyleczenia. Z tego powodu kojarzenie kilku leków cytostatycznych o różnych mechanizmach jest standardem współczesnej chemioterapii – zmniejsza ryzyko rozwoju oporności, a efekt kliniczny wynikający z zastosowania kilku leków jest większy niż suma efektów działania każdego z nich pojedynczo.¹⁷ Leki cytostatyczne oprócz toksycznego działania na szybko dzielące się komórki nowotworowe uszkadzają także inne zdrowe szybko dzielące się komórki (szpik kostny, błony śluzowe, komórki włosów), stąd ich częste działania niepożądane takie jak: anemia, nudności, wymioty czy łysienie.^{17,23}

Pierwszą grupą leków przeciwnowotworowych są antymetabolity – działają w fazie S cyklu komórkowego i zakłócają syntezę kwasów nukleinowych, co powoduje utratę możliwości podziałów komórkowych. Do tej grupy należą: analogi kwasu foliowego (metotreksat, edetreksat), analogi purynowe (azatiopryna, merkaptopuryna, tioguanina), analogi pirymidynowe (fluorouracyl, kapecytabina, cytarabina, gemcytabina, ralitrexed) oraz inne metabolity (fludarabina, kladrybina, azacytydyna). Najpoważniejszym skutkiem toksycznym tej grupy leków jest uszkodzenie szpiku (szczególnie analogi puryn).

Drugą grupą leków są leki alkilujące – hamują one podziały komórkowe – wiążą się z kwasami nukleinowymi i białkami, uniemożliwiają podział komórki i powodują jej śmierć. Cytotoksyczne działanie tej grupy leków nie jest zależne od cyklu komórkowego. Należą do nich: cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan chlorambucyl, dakarbazyna, karmustyna, tiotepa, temozolomid, streptozocyna, związki platyny: cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna. Cyklofosfamid najczęściej indukuje brak miesiączki, wraz z chlorambucylem wywołują utratę funkcji jajników. Ifosfamid uszkadza kanaliki proksymalne w nerkach prowadząc to utraty fosforanów, kalcurii i kwasicy. Do działań niepożądanych leków alkilujących należą bezpłodność, uszkodzenie nerek, układu moczowego, układu nerwowego, uszkodzenie i supresja szpiku kostnego (z leukocytopenią i trombocytopenią). Związki platyny charakteryzują się dużą nefrotoksycznością. Cisplatyna oprócz nefrotoksyczności i ototoksyczności (szumy w uszach) powoduje hipomagnezemie i hipokalcemie. Karboplatyna działa mielotoksycznie.

Trzecią grupą są leki pochodzenia naturalnego, które posiadają działanie antymitotyczne i poprzez różne mechanizmy – na przykład alkilacji (mitomycyna) lub poprzez przecięcie nici DNA (bleomycyna) – prowadzą do uszkodzenia struktury kwasów nukleinowych i zahamowania podziałów komórek. Antybiotyki antracyklinowe (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna) wykazują szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego. Terapia antracyklinami wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia działania kardiotoksycznego w postaci kardiotoksyczności ostrej lub opóźnionej. Alkaloidy (winkrystyna, winblastyna, winorelbina) należą do inhibitorów mitozy, działają w fazie metafazy hamując tworzenie wrzeciona kariokinetycznego. Taksoidy to również inhibitory mitozy, działają w fazie M oraz G2. Do tej grupy należą także lignany – pochodne podofilotoksyny (etopozyd, tenipozyd). Półsyntetyczne pochodne kampotecyny (irinotekan i topotekan) wykazują szeroki zakres aktywności przeciwnowotworowej, hamują enzym topoisomerazę powodując uszkodzenie DNA i śmierć komórki.

Czwarta grupa leków to enzymy, których działanie polega na rozkładzie zewnątrzkomórkowego aminokwasu L-asparaginy co doprowadza do śmierci komórek, szczególnie limfoblastów, które nie mają zdolności syntezy własnego aminokwasu, który jest niezbędny do syntezy białek i rozrostu.

Hormony to piąta grupa leków, których hamujące lub stymulujące działanie wywołuje efekt przeciwnowotworowy. Do tej grupy należą glikokortykosteroidy, hormony płciowe i antyhormony: antyestrogeny, antyandrogeny, analogi LH-RH.

Poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych doprowadziły do powstania przeciwciał monoklonalnych – pełnią one rolę inhibitorów struktur molekularnych lub modulatorów przekazu sygnałów, które hamują przekazywanie sygnałów odpowiedzialnych za proces proliferacji i różnicowania komórek nowotworowych i dzięki temu zapobiegają rozrostowi tkanki nowotworowej.^{13,14,19}

Należy pamiętać, że podawanie leków cytostatycznych wiąże się z bardzo częstym występowaniem działań niepożądanych. Stosowana w leczeniu chemioterapia oprócz komórek nowotworowych niszczy także zdrowe szybko dzielące się komórki (w szpiku kostnym produkującym krwinki, w cebulkach włosów, w błonie śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego). Działaniami niepożądanymi mogą być: nudności, wymioty, łysienie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, anemia, złe samopoczucie, obniżenie odporności (niekiedy zagrażające życiu), uczucie zmęczenia, owrzodzenia jamy ustnej i przełyku, wrzody żołądka i dwunastnicy, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, niepłodność, a także działanie embriotoksyczne i teratogenność. Podawaniu chemioterapii prawie zawsze towarzyszy uczucie zmęczenia i ogólne osłabienie. Groźnym zdarzeniem niepożądanym jest też wynaczynienie cytostatyku, czyli przypadkowe wydostanie się cytostatyku poza naczynie żyłne do otaczających tkanek lub bezpośrednio nacieczenie tkanek, skutkiem wynaczynienia może być powstanie miejscowych stanów zapalnych, owrzodzeń, a nawet martwicy.^{17,23}

Istotnym problemem jest łysienie polekowe u pacjentów przyjmujących chemioterapię przeciwnowotworową. Często jest to stygmat choroby, którego pacjenci nie akceptują i boją się odrzucenia przez społeczeństwo, co prowadzi do pogorszenia stanu psychicznego, a nawet depresji. U ludzi problem łysienia cytostatycznego wykazuje różne nasilenie. Stwierdzono, że cyklofosfamid powoduje powstawanie dystrofii mieszków włosowych ze ścięciem łodygi włosa i nieprawidłową melanogenezą lub jej nagłym zahamowaniem. W obrazach histopatologicznych stwierdzono zmiany obejmujące zmiany barwnika melaniny, uwypuklenie brodawki skórnej i zmiany kanału mieszka. Wypadanie włosów może dotyczyć całego obszaru głowy lub okolic szczytu, ponieważ mieszki włosowe zlokalizowane na obwodzie wykazują większą oporność na cytostatyki. Podczas leczenia lekami alkilującymi zaobserwowano, że nowa odrastająca generacja włosów podczas leczenia wykazuje swoistą oporność na te leki, kontynuacja leczenia lub ponownie jej rozpoczęcie nie powoduje łysienia. Ponadto zaobserwowano, że duże dawki cyklofosfamidu, karboplatyny i tiotepy może powodować trwałe wyłysienie u pacjentów.³⁶

Typ	Cytostatyk
Neurotoksyczność	
Ośrodkowy układ nerwowy	Asparaginaza, cisplatyna, alkaloidy barwinka, cytarabina (w dużych dawkach), metotreksat (dokanałowo)
Obwodowy układ nerwowy	Etopozyd, cisplatyna, paklitaksel, alkaloidy barwinka
Autonomiczny układ nerwowy (zaparcia, niedrożność)	Alkaloidy barwinka
Płuca	
Zapalenie pęcherzyków płucnych, włóknienie płuc	Bleomycyna, busulfan, karmustyna, mitomycyna
Kardiotoksyczność	
Zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie	Antybiotyki antracyklinowe, paklitaksel, cyklofosfamid (w dużych dawkach)
Nefrotoksyczność	
Uszkodzenie nerek	Cisplatyna, ifosfamid, metotreksat
Zapalenie pęcherza	Cyklofosfamid, ifosfamid
Hepatotoksyczność	
Zaburzenia czynności wątroby, cholestaza	Asparaginaza, busulfan, metotreksat, merkaptopuryna
Reakcje nadwrażliwości	
Reakcja anafilaktyczna	Asparaginaza, bleomycyna, paklitaksel, rituksymab, trastuzumab
Przewód pokarmowy	
Zapalenie błon śluzowych	Cytarabina, daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, docetaksel, fluorouracyl, metotreksat
Biegunka	Fluorouracyl, topotekan, erlotynib, lapatynib, irinotekan (zależnie od dawki)
Skóra	
Trądzik, rumień	Cetuksymab, panitumumab, erlotynib

Tabela 1. Wybrane przykłady toksyczności narządowej cytostatyków²³

Nudności i wymioty odbierane były przez większość pacjentów jako najbardziej nieprzyjemne i pogarszające jakość życia powikłania chemioterapii. Potencjał emetogeny wybranych cytostatyków przedstawiono w tabeli 2.

Potencjał emetogeny	Cytostatyki
Duży potencjał emetogeny	Cisplatyna, karmustyna, dakarbazyna, AC (doksorubicyna + cyklofosfamid), prokarbazyna, cyklofosfamid (w dawce powyżej 1500 mg/m ²)
Umiarkowany potencjał emetogeny	Karboplatyna, cyklofosfamid (w dawce poniżej 1500 mg/m ²), cytarabina, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, oxaliplatyna, temozolamid, imatinib
Mały potencjał emetogeny	Bortezomib, cetuksymab, docetaksel, etopozyd, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, fluorouracyl, metotreksat, mitomycyna, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksed, tenipozyd, topotekan, trastuzumab, kapecytabina
Minimalny potencjał emetogeny	Bleomycyna, bewacizumab, fludarabina, alkaloidy barwinka, gefitynib, erlotynib, metotreksat (doustnie)

Tabela 2. Potencjał emetogeny cytostatyków²³

Toksyczność i mutagenność cytostatyków

Leki przeciwnowotworowe poprzez różne mechanizmy uszkodzają DNA w komórkach. Fakt ten został potwierdzony w testach mutagenności przy użyciu DNA bakterii oraz w tak zwanych testach kometkowych. Należy jednak podkreślić, że uszkodzenie DNA nie jest równoznaczne z rozwojem nowotworu. Komórka w odpowiedzi na uszkodzenia może uruchomić mechanizmy naprawcze lub jeśli jest to niemożliwe, uruchomić procesy apoptozy. Wyniki badań epidemiologicznych pokazują korelację między chemioterapią a rozwojem wtórnych nowotworów u pacjentów onkologicznych. Jest to zależne od potencjału rakotwórczego danego leku, długości czasu stosowania i całkowitej przyjętej dawki. W latach 80 XX wieku zauważono, że największy odsetek wtórnych nowotworów występuje u pacjentów leczonych lekami alkilującymi takimi jak: cyklofosfamid, chlorambucyl czy melfalan. Najczęściej były to białaczki. Główne skutki toksyczności opisano na podstawie obserwacji pacjentów którym podawano chemioterapię.^{18,19, 25}

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid to pochodna iperytu azotowego, wykorzystywany jako alkilujący lek cytostatyczny, występuje pod postacią białego, bezwonnego proszku, stosowany w leczeniu ziarnicy złośliwej, przewlekłej białaczki limfatycznej, raka jajnika, raka sutka oraz nabłoniaka oskrzeli. W środowisku pracy może występować w powietrzu w postaci cząstek stałych lub aerozolu ciekłego. Związek ten ma dużo działań niepożądanych, a jego toksyczne działanie powoduje wymioty, łysienie, uszkodzenie szpiku kostnego, zapalenie pęcherze moczowego, jadłowstręt, zwłóknienie płuc, a także wtórne nowotwory u pacjentów nim leczonych. W większych dawkach może powodować uszkodzenie mięśnia sercowego. Głównym toksycznym działaniem cyklofosfamidu jest toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy. Wypadanie włosów to najczęstsze powikłanie tego leku. Związek ten działa mutagennie na komórki rozrodcze, kardiotoxycznie, w badaniach na zwierzętach stwierdzono genotoksyczność i teratogenność tego związku. U ludzi wpływa negatywnie na rozrodczość powodując zaburzenia płodności i zaburzenia cyklu miesięczkowego. Związek ten został zakwalifikowany przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem IARC – *International Agency for Research on Cancer* - jako rakotwórczy, drażniący skórę, a także działający mutagennie na komórki rozrodcze i mogący powodować wady genetyczne.^{13,26,37}

Klasyfikacja	Oznakowanie
Acute Tox.3 – toksyczność ostra (kat.3)	H301 – działanie toksyczne po połknięciu
Card. 1A – rakotwórczość (kat. 1.A)	H 350 – może powodować raka
Germ cell mut 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze	H340 – może powodować wady genetyczne
Repr. – działanie szkodliwe na rozrodczość	H362 – może działać szkodliwie na dzieci karmione piersią
Skin. Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę (kat. 2.)	H315 – działa drażniąco na skórę

Tabela 3. Klasyfikacja i oznakowanie cyklofosfamidu przez Grupę Ekspertów ds. Badań nad Rakiem (IARC, *International Agency for Research on Cancer*)²⁶

Fluorouracyl

Fluorouracyl jest cytostatykiem należącym do grupy antymetabolitów – analogów pirymidyn. Związek ten jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu chorób nowotworowych przewodu pokarmowego. Stosowany jest też w kremie miejscowo w przypadku takich zmian skórnych jak rogowacenie starcze oraz w leczeniu raka podstawnokomórkowego. U pacjentów przyjmujących fluorouracyl zaobserwowano mdłości, wymioty, podrażnienia skóry i reakcje alergiczne, owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego, u 40% pacjentów biegunki, toksyczność żołądkowo-jelitową, toksyczne działanie na szpik kostny – niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia. Lek ten powodował fotouczulenia, a promieniowanie słoneczne nasilało takie objawy jak obrzęk czy rumień skórny. Niepożądane skutki odnotowano w układzie nerwowym i sercowo-naczyniowym. Mechanizmy kardiotoxyczności są niejasne. U myszy, którym wstrzykiwano fluorouracyl zaobserwowano uszkodzenie szpiku i znaczne pogorszenie parametrów krwi – zmniejszenie liczby leukocytów, małopłytkowość, spadek hemoglobiny. Padnięcie następowało po około 2 tygodniach. Po przypadkowych zatruciach fluorouracylem u psów i kotów, u których lek ten był stosowany weterynaryjnie obserwowano wymioty, drgawki, ślepotę, ataki padaczkowe, śpiączkę i padnięcie. Badania dotyczące uszkodzeń chromosomów przez fluorouracyl są ograniczone, ale mogą świadczyć o tym, że lek ten ma potencjał klastrogenny. Stwierdzono bowiem mutacje w komórkach ludzkich i zwierzęcych. Analiza cytogenetyczna ujawniła wzrost częstości aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych.¹⁹ Nieliczne dostępne publikacje dotyczące mutagenności fluorouracylu nie są

jednoznaczne. Z badań przeprowadzonych na szczurach i myszach wynika, że lek ten przenikał przez łożysko i wywoływał działanie teratogenne. Śmiertelność embrionów i nieprawidłowość kończyn u płodów zwierząt obserwowano w dawkach nietoksycznych dla matki. U płodu ciężarnej kobiety leczonej fluorouracylem po wykonaniu aborcji terapeutycznej stwierdzono wiele wad rozwojowych. W roku 1987 ze względu na brak dowodów rakotwórczego działania u ludzi i zwierząt fluorouracyl zaliczono do grupy 3.²²

Fluorouracyl jest klasyfikowany jako:

- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- H315 – działanie drażniące na skórę
- H319 – działa drażniąco na oczy
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- H340 – może powodować wady genetyczne po podaniu drogą dożołądkową
- H360 – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki po podaniu drogą dożołądkową
- Muta 1B – działanie mutagenne kategorii 1B po podaniu drogą dożołądkową
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość kategorii 1B

Doksorubicyna

Doksorubicyna to lek cytostatyczny z grupy antybiotyków antracyklinowych stosowany w leczeniu ostrych białaczek, szpiczaka mnogiego, ziarnicy złośliwej, raka sutka, chłoniaków, mięsaków, raka pęcherza moczowego, drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika, tarczycy, czy kory nadnerczy. Lek ten także jest kancerogenem i jest klasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii 1B. Mutagenność i genotoksyczność wykazano na bakteriach, komórkach chomika i w linii komórkowej chłoniaka myszy. Działanie klastrogenne objawiało się indukowaniem złamań chromosomu w komórkach jajnika chomika chińskiego. U niektórych pacjentów otrzymujących doksorubicynę z cisplatyną i/lub z radioterapią rozwinęła się wtórna ostra białaczka nielimfocytowa. Okres utajenia trwał 1-3 lat. Opisano także przypadek wtórnego raka kości. Wzrost aberracji chromosomowych u pacjentów leczonych doksorubicyną był znaczący. Badania na zwierzętach wykazały, że substancja ta podawana dożylnie szczurom indukowała powstawanie guzów i nowotworów w

różnych narządach. Doksorubicyna podobnie jak fluorouracyl wyróżnia się szczególną cechą wśród cytostatyków – jest kardiotoksyczna. Leczenie antracyklinami wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia kardiotoksyczności ostrej lub opóźnionej. Ostra kardiotoksyczność występuje podczas infuzji lub bezpośrednio po niej prawdopodobnie na skutek niedokrwienia mięśnia sercowego. Opóźniona kardiotoksyczność występuje po 2-3 miesiącach od zakończenia leczenia, ale może wystąpić nawet po latach. Szczególnie narażeni są pacjenci chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zastoinowa niewydolność serca stwierdzona po podawaniu dużych dawek tego leku jest najbardziej niebezpiecznym powikłaniem. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca odnotowano 50% śmiertelność w pierwszym roku. Ponadto pacjenci leczeni doksorubicyną skarżyli się na łysienie, wymioty, nudności, biegunkę, brak łaknienia i kaszel o łagodnym nasileniu. Podczas leczenia może wystąpić bezpłodność oraz przedwczesna menopauza. W kartach charakterystyki producenci informują o poważnym zagrażającym życiu uszkodzeniu serca jako efekt uboczny fluorouracylu i doksorubicyny.¹⁹

Cisplatyna

Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem platyny stosowanym w terapii nowotworów złośliwych takich jak: rak jądra, jajnika, pęcherza moczowego, kolczystokomórkowego głowy i szyi, drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego płuca a także raka szyjki macicy. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych tego leku należą: zaburzenia czynności nerek, słuchu, neuropatie, ototoksyczność, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. U około 1/3 pacjentów po podaniu leku obserwowano skutki toksycznego działania na nerki, szpik kostny i słuch, a także neurotoksyczność. Skutki te mogą mieć charakter trwały lub przemijający. W badaniu toksyczności na zwierzętach cisplatyna działając toksycznie na nerki powoduje wzrost stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy oraz martwicę proksymalnych kanalików nerkowych. Lek ten działał także ototoksycznie prowadząc do utraty słuchu gryzoni. U narażonych zwierząt wystąpiły: leukopenia, spadek ilości neutrofilii i płytek krwi oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. Związek ten powodował także zmniejszenie aktywności ruchowej. Cisplatyna wykazywała działanie mutagenne w testach na bakteriach oraz komórkach ssaków, w tym na limfocytach ludzkich. U myszy i szczurów wykazano działanie rakotwórcze po podaniu dootrzewnowym. U narażonych gryzoni cisplatyna indukowała białaczki, brodawczaki i gruczolaki płuc. Wykazano też wysoką embriotoksyczność u zwierząt, zmiany

teratogenne obserwowano rzadziej. W literaturze opisywano przypadki ostrej białaczki nielimfoblastycznej u pacjentek leczonych wyłącznie cisplatyną i karboplatyną. Lek ten został sklasyfikowany przez IARC jako substancja prawdopodobnie rakotwórcza u ludzi – grupa 2A. U 20% dzieci pacjentek, które były leczone cisplatyną w pierwszym tryestrze ciąży wystąpiły poważne wady rozwojowe.³⁸

Klasyfikacja cisplatyny przez IARC:

Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii 1B

Acute Tox. 2 – toksyczność ostra kategorii 2

H350 – może powodować raka

H300 – połknięcie grozi śmiercią

H315 – działa drażniąco na skórę

H319 – działa drażniąco na oczy

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych

H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry

H334 – może powodować objawy alergii lub astmy bądź trudności z oddychaniem w następstwie wydychania

Metotreksat

Metotreksat to lek cytostatyczny z grupy antymetabolitów – antagonistą kwasu foliowego, najczęściej stosowany w chorobach nowotworowych takich jak ostra białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa, w nabłoniaku kosmówkowym, raku sutka, raku jajnika, raku płuca, nasieniaku, mięsaku kościopochodnym oraz w nowotworach litych głowy i szyi. Podawany w małych dawkach znajduje zastosowanie jako lek immunosupresyjny i przeciwreumatyczny. W Unii Europejskiej metotreksat nie został zakwalifikowany jako rakotwórczy u ludzi i zwierząt. U chorych leczonych metotreksatem brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających występowanie nowotworów wtórnych. Lek ten nie działał także rakotwórczo w przewlekłych badaniach na zwierzętach. Opisano jedynie pojedyncze nowotwory skóry u chorych metotreksatem w przebiegu łuszczycy. W grupie 205 pacjentów chorych na łuszczycę leczonych metotreksatem bez innych leków cytostatycznych stwierdzono 3 zgony spowodowane nowotworem, 1 zgon z powodu białaczki oraz 8 przypadków

nowotworów złośliwych. Pomimo tego wiele amerykańskich organizacji i stowarzyszeń farmaceutycznych zalicza ten związek do grupy leków niebezpiecznych ze względu na genotoksyczność, teratogenność oraz szkodliwy wpływ na rozrodczość. Opisano przypadki wad urodzeniowych u dzieci, których matki były leczone metotreksatem w pierwszym trymestrze ciąży. Metotreksat wpływa na rozrodczość zarówno podczas leczenia jak i w krótkim czasie po jego zakończeniu. W dawkach nietoksycznych dla matek powodował wady letalne u płodów. Udowodniono szkodliwe działanie na zarodki i powodowanie poronień. Oprócz zaburzeń płodności u kobiet stwierdzono występowanie zaburzeń płodności u mężczyzn chorych na łuszczycę leczonych metoteksatem.²¹

Skutki toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny to niedokrwistość. Oprócz tego związek ten działa hepatotoksycznie powodując istotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej. Działanie toksyczne na wątrobę takie jak stłuszczenie, włóknienie czy martwica odnotowano u pacjentów chorych na łuszczycę, którym przez długi czas podawano metotreksat. Związek ten wykazuje działanie drażniące na skórę i błony śluzowe a także niekorzystne działanie na włosy.^{21, 39}

Metotreksat w Unii Europejskiej został zaklasyfikowany jako:

- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- H311 – działa toksycznie w kontakcie ze skórą
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- H315 – działa drażniąco na skórę
- H31 – działa drażniąco na oczy
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- H340 – może powodować wady genetyczne
- H360D – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki

Fluorouracyl wraz z metotreksatem i cyklofosfamidem wstrzykiwany szczerom dootrzewnowo wywoływał indukcję nowotworów w układzie nerwowym, krwiotwórczym, limfatycznym, nadnerczach i w pęcherzu moczowym. Niestety ze względu na brak grupy kontrolnej nie można jednoznacznie stwierdzić czy był to skutek łącznego działania tych trzech substancji.^{21,22}

Etopozyd

Etopozyd to półsyntetyczna pochodna podofilotoksyny o działaniu cytostatycznym, obecnie stosowany jest w leczeniu: ostrej białaczki, ziarnicy złośliwej, chłoniaków nieziarnicznych, raku jądra, drobnokomórkowym raku płuc, raku jądka, płuc, żołądka a także nowotworów mózgu. Lek ten został zakwalifikowany przez Międzynarodową Agencję ds. Badań nad Rakiem (IARC) jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2A). Główne skutki toksycznego działania u pacjentów leczonych etopozydem to supresja szpiku kostnego i objawy ze strony układu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, skurcz oskrzeli, zapalenie błon śluzowych, łysienie a także wtórne białaczki. Mimo, że lek ten należy do grupy 2A, w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną etopozyd został zaklasyfikowany przez IARC jako rakotwórczy dla ludzi (grupa 1).³⁴

W Unii Europejskiej Etopozyd został zaklasyfikowany jako:

- Acute. Tox. 4 – toksyczność ostra, droga pokarmowa
- H302 – działanie szkodliwe po połknięciu
- Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii 1B
- H350 – może powodować raka

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 roku do czynników rakotwórczych zalicza: Azatioprynę, Busulfan, Chlorambucyl, Chlornafazynę, Cyklofosfamid, Cyklosporynę, Dietylbestrol, estrogeny sterydowe, estrogeny niesterydowe, Melfalan, Metoksalen, Tiotepa, a także schematy zawierające leki alkilujące w tym MOPP – Mechloretramina, Winkrystyna, Prokarbazyna, Prednizon.^{18,28}

Grupa cytostatyków	Charakterystyka	Nazwa
1 czynniki rakotwórcze dla ludzi	Istnieją wystarczające dowody na to, że dany czynnik jest rakotwórczy dla ludzi lub gdy nie ma na to wystarczających dowodów badania potwierdzają jego rakotwórczość dla zwierząt doświadczalnych a mechanizmy jego rakotwórczego działania są takie same u ludzi	Cyklofosfamid Chlorambucyl Melfalan Semustyna Azatiopryna Lignany (Etopozyd)
2a Czynniki prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi	Czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem są rakotwórcze dla człowieka. Dowody na ich rakotwórczość u ludzi są ograniczone lub nie ma na ten temat odpowiednich danych, ale wiadomo, że są karcynogenne dla zwierząt doświadczalnych	Cisplatyna Karboplatyna Prokarbazyna Antracykliny (Doksorubicyna, Idarubicyna, Mitoksantron)
2b Czynniki przypuszczalnie rakotwórcze dla ludzi	Czynniki, które z mniejszym prawdopodobieństwem niż w grupie 2a są rakotwórcze dla człowieka, dane na temat ich rakotwórczości u ludzi są ograniczone i istnieje mniej dowodów niż w grupie 2a na ich działanie karcynogenne u zwierząt doświadczalnych	Dakarbazyna Mitomycyna Daktinomycyna Amsakryna Streptozocyna
3 Czynniki niesklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi	Dowody na rakotwórcze działanie tych czynników dla ludzi są niedostateczne, a u zwierząt doświadczalnych ograniczone. Klasyfikuje się tu również czynniki z udowodnionym działaniem karcynogennym u zwierząt, pod warunkiem że mechanizmy działania rakotwórczego nie działają u ludzi	Metotreksat Ifosfamid Merkaptopuryna Winkrystyna Winblastyna Hydroksykarbamid

Tabela 4. Klasyfikacja czynników rakotwórczych według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem z uwzględnieniem cytostatyków^{18,25}

Zagrożenia zdrowotne pracowników w placówkach medycznych

Pracownicy zatrudnieni w sektorze ochrony zdrowia z racji wykonywanego zawodu są szczególną grupą eksponowaną na wiele różnych szkodliwych i niebezpiecznych czynników w miejscu pracy. Jest to związane z miejscem i specyfiką ich pracy. By zapewnić bezpieczne warunki pracy konieczna jest ich identyfikacja oraz prowadzenie szkoleń na temat niebezpieczeństw na danym stanowisku pracy oraz działań zapobiegawczych.

W szczególności pracownicy zatrudnieni w służbie zdrowia są narażeni na:

- zagrożenia biologiczne – związane z zakażeniami wynikającymi z zakłucia igłą, skaleczeniem ostrym narzędziem, zanieczyszczeniem skóry i błon śluzowych materiałem biologicznym takim jak krew czy inne potencjalnie zakaźne materiały pochodzące od pacjenta, a także kontakt z chorobami zakaźnymi
- zagrożenia chemiczne – związane z substancjami chemicznymi wykorzystywanymi w lecznictwie oraz materiałami radioaktywnymi
- zagrożenia fizyczne – związane z narażeniem na promieniowanie, poziomem hałasu, nieprzewidywanymi upadkami np. w wyniku poślizgnięcia się
- zagrożenia ergonomiczne – związane z wielogodzinnym siedzeniem lub staniem oraz zagrożenia powstałe w wyniku pracy z pacjentem np. podczas podnoszenia, czy przemieszczania pacjenta
- zagrożenia psychospołeczne – wynikają z pracy zmianowej, wypalenia zawodowego, przepracowania, nadmiaru obowiązków, stresu czy wielozadaniowości, występują też zjawiska przemocy, agresji i mobbingu, konflikt lub niejasność ról, zła komunikacja społeczna, niedostateczne wynagrodzenie, długotrwały kontakt z ludzkim cierpieniem oraz ogromna odpowiedzialność powoduje stres u pracowników

17,24

Problem zawodowego narażenia personelu medycznego na szkodliwe działanie leków cytostatycznych jest tematem rzadko poruszonym w Polsce, ponieważ udokumentowanie choroby zawodowej w wyniku pracy z cytostatykami jest dość trudne, proces orzekania jest długotrwały i skomplikowany, a odszkodowania finansowe niewielkie. Ponadto mimo zaleceń szpitale nie mają obowiązku kontrolowania na bieżąco skutków zdrowotnych pracy personelu medycznego z lekiem cytostatycznym.³⁰

Niepokojący jest spory deficyt wiedzy wśród personelu pielęgniarskiego w zakresie rozpoznawania zagrożeń związanych z narażeniem na lek cytostatyczny i pracą z cytostatykami. Pielęgniarki są najbardziej narażoną grupą personelu medycznego na lek cytostatyczny ze względu na długotrwałą opiekę i kontakt z pacjentami poddawany chemioterapii. Wśród ankietowanych 346 pielęgniarek około 70% ankietowanych dobrze oceniało swoją umiejętność rozpoznawania szkodliwych czynników w swoim środowisku pracy. Większość z nich słyszała o udokumentowanych szkodliwych działaniach leków cytostatycznych na personel. Około połowa uważała, że kontakt z lekiem cytostatycznym podczas ich pracy jest znikomy. Zaskakująco duży odsetek odpowiedzi „nie wiem” zaznaczonych przez prawie co trzecią z ankietowanych świadczy o braku wiedzy odnośnie tego rodzaju zagrożeń i konsekwencji zdrowotnych pracy z cytostatykami bez odpowiednich zabezpieczeń.^{30,31}

Ankietowane pielęgniarki zapytane o jakość kształcenia podczas nauki zawodu w zakresie pracy z cytostatykami wyraźnie wykazują na niedostosowanie programu edukacji w tym zakresie. Bez względu na wykształcenie większość personelu pielęgniarskiego ocenia, iż posiada przygotowanie do pracy z lekiem cytostatycznym w stopniu dostatecznym (56,6% ankietowanych), niestety wiele z nich w stopniu niedostateczny (30%). Średni staż pracy z cytostatykami w ankietowanej grupie wynosił 9 lat, a ponad połowa (55,6%) pracowała z lekiem cytostatycznym przed 5-10 lat. Pielęgniarki posiadające przynajmniej 10 letni staż pracy oceniają swoje przygotowanie jako dobre lub bardzo dobre, co sugeruje, że fachowego postępowania z lekami cytostatycznymi uczą się dopiero podczas pracy zawodowej. Nasuwa się wniosek, że kształcenie przeddyplomowe nie przygotowuje personel pielęgniarski do pracy z cytostatykami. Z kolei dobrze ocenione zostało przygotowanie przez ich własny zakład pracy. Staż pracy pozytywnie korelował z subiektywnie lepiej odczuwanym przygotowaniem do pracy z cytostatykami. Ankietowane pielęgniarki zdają sobie sprawę, z konieczności odpowiedniego wyposażenia, odpowiednich warunków do pracy z cytostatykami, w ich opinii ilość stosowanego sprzętu jednorazowego jest wystarczająca.³²

Ekspozycja zawodowa na cytostatyki

Wraz z odkrywaniem i wprowadzaniem kolejnych leków cytostatycznych, a także wraz z ich ilościowym wzrostem w leczeniu onkologicznym, rośnie stopień ekspozycji personelu medycznego.

Do ekspozycji na leki cytostatyczne dochodzi podczas wykonywania codziennych rutynowych czynności w trakcie pracy takich jak otwieranie ampulek, rozpuszczanie proszku czy liofilizatu, przygotowywanie roztworów do infuzji, podawanie leków pacjentowi, usuwanie opakowań i ich pozostałości, zanieczyszczonej odzieży ochronnej, sprzątanie powierzchni roboczych i pomieszczeń, w których leki te są przygotowywane. Największe ryzyko ekspozycji występuje podczas pobierania leku z ampulek i fiolek, odpowietrzania strzykawek, sporządzania roztworów, mieszania liofilizatu z rozpuszczalnikiem, odliczania i przesypywania z opakowań niepowlekanych tabletek, a także podczas dotykania strzykawek, igieł i fiolek oraz powierzchni zanieczyszczonych przez cytostatyki. Ogromne niebezpieczeństwo ma miejsce w momencie wytworzenia nadciśnienia w strzykawce. Przy braku odpowiednich zabezpieczeń oraz braku stosowania zasad bezpiecznego postępowania z lekiem cytostatycznym narażeni mogą być wszyscy pracownicy łącznie z osobami sprzątającymi.¹⁸ Opieka nad pacjentami onkologicznymi sprawowana przez personel pielęgniarski wiąże się z długotrwałym przebywaniem w ich otoczeniu. Fakt ten niekorzystnie wpływa na zdrowie personelu pielęgniarskiego, gdyż leki cytostatyczne i ich szkodliwe produkty przemiany eliminowane są wszystkimi drogami z organizmu.³⁰

Wiele danych z piśmiennictwa jednoznacznie wskazuje, że narażenie zawodowe na cytostatyki stanowi zagrożenie dla zdrowia personelu, szczególnie jeśli pracują bez odpowiednich zabezpieczeń. Szczególne zagrożenie miało miejsce we wczesnym okresie stosowania cytostatyków, kiedy nie stosowano środków ochrony osobistej i komór laminarnych do pracy z cytostatykami.¹⁵

W Polsce od 2014 roku trwa ustalanie dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla wybranych cytostatyków. Jako granicę przyjęto stężenie 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie dawki terapeutycznej. Producenci oszacowali najwyższe dopuszczalne stężenie frakcji wdychalnej dla fluorouracylu równej 0,0035 mg/m³, dla doksorubicyny 0,0005 mg/m³. Trudno oszacować progowe poziomy narażenia zawodowego, ponieważ większość obserwacji dotyczących szkodliwego działania cytostatyków na organizm ludzki pochodzi od pacjentów onkologicznych, a doświadczenia na zwierzętach są

zazwyczaj pojedynczymi lub kilkukrotnymi z odstępami czasu podaniami leku, co nie odzwierciedla przewlekłej ekspozycji na małe dawki tych leków tak jak ma to miejsce w przypadku pracowników medycznych.¹⁹

Jedną z dróg wnikania cytostatyku do organizmu jest wdychanie cytostatyków w postaci mikroaerozoli. W zależności od rodzaju cytostatyku jego zawartość może być różna. Wchłanianie drogą inhalacji możliwe jest w wyniku bezpośredniego wdychania aerozolu leku powstającego podczas rozpuszczania leku, nas skutek wytworzonego nadciśnienia w strzykawkach, przygotowywania naważek czy dzielenia tabletek, a także podczas parowania ze skażonych powierzchni roboczych, rękawiczek jednorazowych, odzieży ochronnej i pojemników z odpadami medycznymi. Możliwe jest także narażenie na pary cytostatyku podczas przenoszenia z pojemnika do pojemnika. Największą zdolność parowania wykazuje cyklofosfamid, słabą lotność wykazały doksorubicyna, paklitaksel i dakarbazyna. Nie stwierdzono obecności związków platyny w powietrzu. Ekspozycję na cytostatyk drogą wziewną podczas przygotowywania i podawania leków cytostatycznych pacjentom nie należy ignorować, ponieważ ekspozycja tą drogą ma charakter przewlekły.^{18,19} Drugą główną drogą wnikania cytostatyku do organizmu jest skóra, dotyczy to głównie rąk w wyniku bezpośredniego kontaktu lekiem, sprzętem medycznym i różnego rodzaju powierzchniami skażonymi cytostatykiem. Należy pamiętać, że niektóre cytostatyki są bardzo łatwo absorbowane przez nieuszkodzoną skórę, wnikają do warstwy lipidów podskórnych i dalej do krwioobiegu. W toku pracy groźnym zdarzeniem może być także przypadkowe zakłucie igłą lub skaleczenie, a także przypadkowe wydostanie się leku ze strzykawki lub fiolki pod wpływem wytworzonego nadciśnienia.^{17,18} Czynnikiem, który ułatwia kontakt cytostatyku ze skórą jest brak odpowiedniej jakości rękawiczek ochronnych posiadających atest oraz nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa dotyczących natychmiastowej zmiany rękawiczek po ich uszkodzeniu lub zanieczyszczeniu lekiem cytostatycznym. Kontakt cyklofosfamidu ze skórą stanowi dużo większe zagrożenie dla personelu medycznego niż wdychanie jego drobin rozpylonych w powietrzu.¹⁸ W gabinetach zabiegowych zanieczyszczeniu mogą ulec także podłogi, stoły, okolice zlewu, blaty robocze a nawet toalety. Wchłanianie cytostatyków przez skórę wystąpić może także podczas sprzątania przedmiotów i powierzchni zanieczyszczonych wydaliniami pacjentów onkologicznych (mocz, wymiociny) lub podczas bezpośredniego kontaktu z pacjentem. U osób palących papierosy lub spożywających posiłki w miejscach przygotowywania lub podawania cytostatyków może dojść do ekspozycji drogą doustną. W wielu pracach podkreśla się jak ważne jest podczas pracy z lekiem cytostatycznym

przestrzeganie zasady higieny i procedur, a także przestrzeganie zakazu spożywania posiłków i picia napojów.^{15,18}

W Polsce w pierwszym badaniu dotyczącym skażenia środowiska pracy cytostatykami w 4 różnych szpitalach (w Gdańsku, Poznaniu, Krakowie i w Łodzi) w pomieszczeniach przygotowawczych aptek szpitalnych i w gabinetach zabiegowych podczas monitorowania zanieczyszczeń powietrza wykryto co najmniej 1 z 8 badanych cytostatyków (cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, metotreksat, 5-fluorouracyl). Największe stężenie wymienionych substancji stwierdzono w wymazach z podłogi pod stojakiem do wlewów infuzyjnych. Najwyższe stężenia wynosiły 75 ng/cm³ oraz 59 ng/cm³ podczas gdy przyjęta przez badaczy norma niemiecka dopuszczała obecność 0,1 ng/cm³ cytostatyku. Na pozostałych badanych powierzchniach zidentyfikowano ślady głównie cyklofosfamidu, ifosfamidu oraz 5-fluorouracylu. 6,1 ng/cm³ 5-fluorouracylu wykryto na oparciu fotela pacjenta, natomiast 2,5 ng/cm³ ifosfamidu na słuchawce telefonu.^{18,20}

Bezpośrednim dowodem na wchłanianie przez skórę lub drogi oddechowe jest obecność cytostatyku i jego metabolitów w moczu lub innych płynach ustrojowych oraz w wydychanym powietrzu. Cytostatyk jeżeli ulegnie wchłonięciu jak każdy ksenobiotyk – czyli substancja obca dla organizmu – ulega metabolizmowi, by następnie zostać wydalonym.^{18,20} Wyniki badań moczu personelu medycznego pracującego z cytostatykami oraz pracowników zakładów farmaceutycznych zatrudnionych przy produkcji potwierdziły obecność α -fluoro- β -alaniny (FBAL), która jest głównym metabolitem 5-fluorouracylu. Największe stężenie wykryto u pracownika przygotowującego naważki przy produkcji fluorouracylu w zakładach farmaceutycznych. Ze 129 próbek u pracowników medycznych 29% pracujących z cytostatykami wykazało mierzalne ilości FBAL. Doksorubicynę oznaczono w moczu techników farmaceutycznych przygotowujących roztwory do infuzji oraz u pielęgniarek na oddziale chemioterapii. W moczu pracowników medycznych przygotowujących i podających chemioterapię maksymalna zawartość cyklofosfamidu wynosiła 500 ng/24 godziny u lekarza, 492 ng/24 godziny u pielęgniarki i 358 ng/24 godziny u farmaceuty²⁰. Podczas monitorowania powietrza w środowisku pracy pod wyciągiem maksymalne stężenia cyklofosfamidu wynosiły 0.01 – 0.013 mg/m³.^{19,20}

Metotreksat wykryto w powietrzu oddziału szpitalnego podczas przygotowywania leku w stężeniu 0,3 μ g/m³. W innym badaniu zawartość metotreksatu na zużytych rękawiczkach wynosiła 11,8 – 49,3 ng na rękawiczkę. Wśród 185 pracowników medycznych (pielęgniarki i technicy farmacji) cytostatyki zidentyfikowano u 36% pracowników pod

koniec zmiany roboczej. W łódzkim oddziale szpitalnym stwierdzono obecność metotreksatu u 12% pracowników. Badania przeprowadzone w kanadyjskich aptekach szpitalnych wykazały obecność metotreksatu w 60% pobranych prób, a 61% powierzchni było skażonych – jego największe stężenie wynosiło 15 ng/cm².²¹

W latach 80. XX wieku fluorouracyl wykryto w środowisku pracy pielęgniarek i techników farmacji zaangażowanych w przygotowywanie leków przeciwnowotworowych. Fluorouracyl w ilości 140 µg wykryto na rękawiczkach stwierdzając korelacje pomiędzy ilością użytego fluorouracylu a zanieczyszczeniem rękawiczek. Obecność fluorouracylu wykryto także na opakowaniach leków, podłogach, powierzchniach okapów oraz powierzchniach blatów roboczych. Próbkę punktową pobraną z podłogi pod okapem laminarnym powietrza zawierały do 236 µg fluorouracylu/m². Substancja ta była obecna także na filtrach masek, workach do infuzji, na powierzchni blatów w pielęgniarskich gabinetach zabiegowych, a nawet na podłodze w okolicy kosza na śmieci.²² Te niepokojące wyniki obecności cytostatyku w środowisku pracy otrzymano na całym świecie w krajach takich jak Stany Zjednoczone, Japonia, Kanada, Holandia, Niemcy czy Polska.^{19,20,21,22}

Omawiając temat narażenia personelu na cytostatyki warto wspomnieć o danych literaturowych wskazujących, że leki cytostatyczne dostarczane przez producentów zawierają pozostałości leku na opakowaniach zewnętrznych. Dokładne analizy ilościowe cyklofosfamidu wykazały obecność 6,5 –216 ng na opakowaniach.¹⁹

W Polsce brak jest szczegółowych informacji dotyczących liczby osób narażonych na cytostatyki. Narażenie to można monitorować za pomocą monitoringu biologicznego przy użyciu metody stacjonarnej, która polega na rejestrowaniu stężenia danej substancji w określonym pomieszczeniu lub za pomocą dozymetrii indywidualnej, która pozwala na dokładną ocenę wielkości narażenia pracownika noszącego dozymetr podczas wykonywanej pracy. Wiarygodna analiza i ocena narażenia pracowników ze względu na stosowanie wielu różnych cytostatyków na oddziałach chemioterapii jest bardzo trudna. Ze względów technicznych i ekonomicznych jest to praktycznie niemożliwe^{16,18}

Monitoring biologiczny zawodowego narażenia na cytostatyki nie dostarcza wiarygodnych danych odnośnie skutków oddziaływania na organizm, umożliwia jedynie określenie prawdopodobnej wchłoniętej dawki. Obecność zanieczyszczeń cytostatykami w środowisku pracy nie stanowi dowodu na ich przenikanie do organizmu, jednak należy za wszelką cenę dążyć do wyeliminowania źródła skażenia powierzchni cytostatykiem. Zgodnie

z obecnym stanem wiedzy uważa się, że każdy kontakt z lekiem cytostatycznym może być szkodliwy dla zdrowia. Innym rozwiązaniem jest monitoring skutków ekspozycji na cytostatyki poprzez badanie efektów cytogenetycznych lub określenie aktywności mutagennej moczu. Testy mutagenności przeprowadza się głównie na próbkach moczu, ponieważ większość kancerogenów jest wydalana z moczem. Testy te nie są jednak specyficzne, są wrażliwe na wiele czynników zakłócających takich jak palenie tytoniu, ponadto odzwierciedlają jedynie ostatnie 72 godziny ekspozycji.^{18,19,25}

Badania cytogenetyczne obejmują pomiar abberacji chromosomowych i wymianę chromatyd siostrzanych lub mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej. Monitorowanie efektów cytogenetycznych w ostatnich latach dało niejednoznaczne wyniki, jednak ujawniło istotną statystycznie różnicę. W grupie pielęgniarek pracujących bez zabezpieczeń odkryto zwiększoną ilość abberacji chromosomowych w porównaniu do pracowników aptek pracujących z cytostatykami przy użyciu komór laminarnych i wykorzystujących środki ochrony osobistej.¹⁸

Skutki zdrowotne ekspozycji na cytostatyki

Rozwój wtórnych nowotworów obserwowany był u ludzi, którzy narażeni byli podczas leczenia dużymi dawkami cytostatyków. Ocena skutków długotrwałej ekspozycji na niskie dawki tych leków w postaci nowotworów u pracowników sprawia wiele trudności. Przeprowadzone badania epidemiologiczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi na istnienie takiej zależności. Jednak ryzyko rozwoju nowotworu u osób pracujących z cytostatykami istnieje o czym świadczy ich rakotwórczy potencjał i wtórne nowotwory u pacjentów leczonych cytostatykami.¹⁸

Liczne dane naukowe zawarte w piśmiennictwie wskazują, że praca z cytostatykami wiąże się z zagrożeniem dla zdrowia pracowników, szczególnie jeśli pracują bez odpowiednich zabezpieczeń i środków ochrony osobistej, co miało miejsce w początkowym okresie stosowania chemioterapii w XX wieku. Zgłaszano występowanie alergii, podrażnień skóry, oczu i błon śluzowych, bólu i zawrotów głowy, czy wypadanie włosów. Ponadto odnotowano choroby układu krwiotwórczego, choroby nowotworowe hematologiczne, a także liczne wady wrodzone, gdy nie znano jeszcze szkodliwości leków przeciwnowotworowych. Ryzyko kontaktu z lekiem cytostatycznym było wtedy dużo większe niż obecnie – na przykład w wyniku przypadkowego rozlania cytostatyku. Z materiałów Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi wynika, że toksyczne efekty narażenia na oddziałach dotyczyły narażenia na cytostatyk właśnie w początkowych latach pracy z nimi, gdy na oddziałach nie stosowano zabezpieczeń podczas pracy z nimi. Głównymi toksycznymi efektami u pracowników były zaburzenia funkcji wątroby, leukopenia, małopłytkowość oraz zmiany skórne takie jak wypadanie włosów i zmiany w obrębie paznokci. Efekty szkodliwego wpływu leków cytostatycznych zależą od dawki i czasu ekspozycji na cytostatyk.^{15,30}

Pielęgniarki i pielęgniarze jako sposoby unikania negatywnego wpływu cytostatyków na ich organizm wskazywali najczęściej: unikanie jedzenia i picia w miejscach przygotowywania i podawania leków cytostatycznych (86%; n=83), częste wietrzenie tych pomieszczeń (82%; n=83) oraz sprawdzanie sprzętu służącego do podawania cytostatyków pod względem szczelności (82%; n=80). Nieco rzadziej wskazywano na stosowanie odzieży ochronnej, w tym fartucha nieprzepuszczalnego dla cytostatyków (78%; n=76), przysznic po dyżurze (72%; n=70) oraz spożywanie dużej ilości płynów w czasie dyżuru (68%; n=66). Wśród innych odpowiedzi znalazły się także codzienna zmiana ubioru roboczego – mundurka (65%; n=65) oraz stosowanie podwójnej pary rękawiczek podczas podawania cytostatyków (67%; n=65). Ankietowani zapytani o działania, za pomocą których ich zakład pracy mógłby

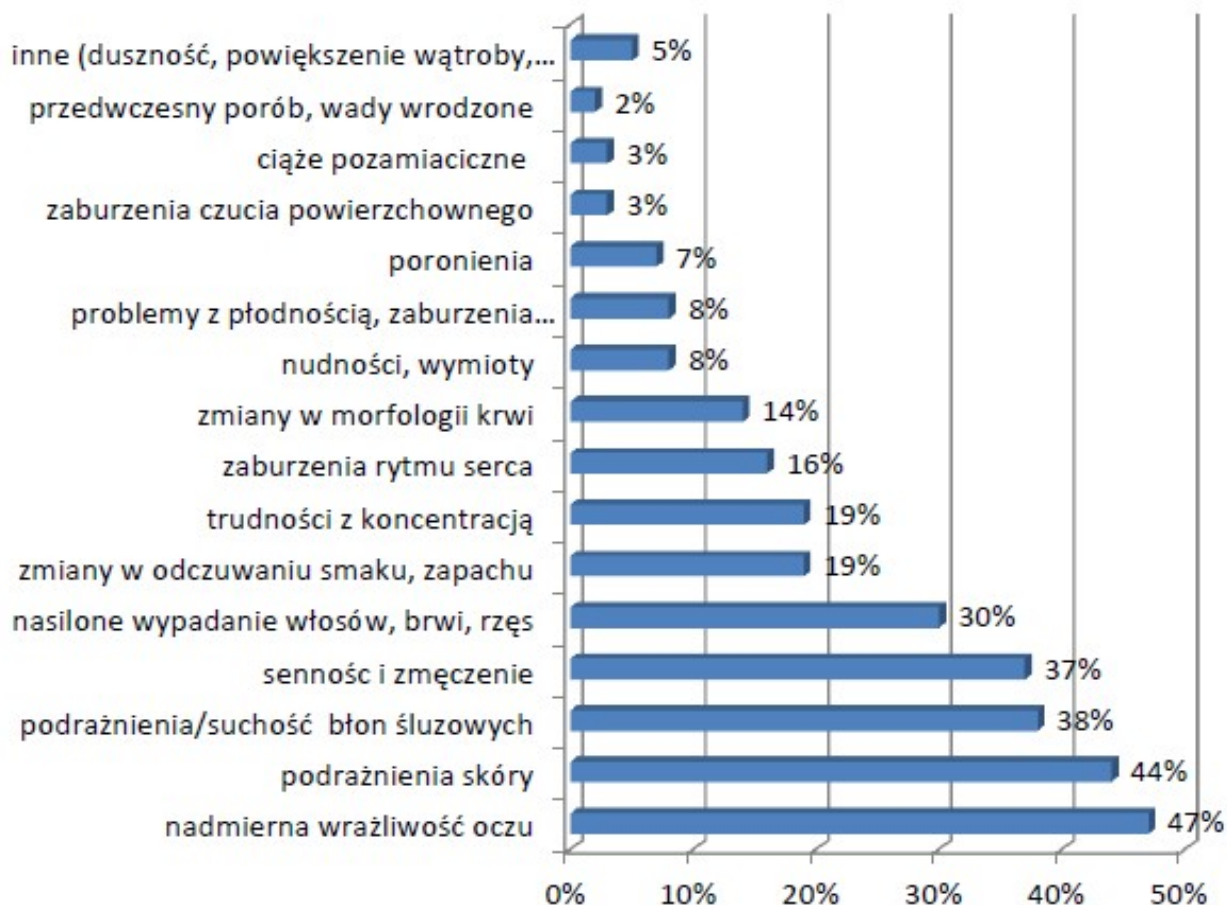
ograniczyć ich narażenie na lek cytostatyczny wskazywali: odsunięcie od pracy z lekiem cytostatycznym kobiet w wieku rozrodczym lub planujących ciążę (88%; n=85), zmniejszenie godzin pracy personelu narażonego na cytostatyki do 5 godzin dziennie (87%; n=84) oraz skrócenie czasu pracy personelu pracującego z cytostatykami do 15 lat (86%; n=83), kierowanie pracownika na badania kontrolne w przypadku wystąpienia niepokojących objawów (84%; n=81) a także zapewnienie pracownikom certyfikowanych środków ochrony osobistej o najwyższej jakości w ilości odpowiedniej do zapotrzebowania (82%; n=80).³⁰

Stwierdzono brak statystycznie istotnej zależności pomiędzy stażem pracy przy lekach cytostatycznych, a występowaniem niekorzystnych skutków u personelu. Niektóre z objawów odczuwane były przez pielęgniarki pracujące krócej niż 5 lat np. senność, zmęczenie, nadmierna wrażliwość oczu, odczuwanie zaburzeń rytmu serca. Wśród personelu pracującego 5-15 lat przy podawaniu leków cytostatycznych niepożądanymi objawami były: nudności i wymioty, a także wypadanie włosów, brwi, rzęs, podrażnienia skóry – zaczerwienienie, świąd, wysypka. U pielęgniarek pracujących powyżej 15 lat występowały zmiany w odczuwaniu smaków i zapachów, problemy z miesiączkowaniem, występowanie ciąż pozamacicznych oraz poronienia.³⁰

Stosowane zabezpieczenie	N	%
Rękawiczki, fartuch, maseczka, czepki, okulary Gloves, protective coats, masks, caps and goggles	19	31,6
Rękawiczki, fartuch, maseczka, czepki Gloves, protective coats, masks, caps	21	35
Rękawiczki, fartuch, maseczka, okulary Gloves, protective coats, masks, goggles	12	20
Rękawiczki, fartuch, maseczka Gloves, protective coats, masks	4	6,6
Rękawiczki, fartuch Gloves, protective coats	2	3,3
Rękawiczki, maseczka Gloves, masks	2	3,3
Ogółem Total	60	100

Ryc. 1 Stosowanie środków ochrony osobistej przez analizowaną grupę pielęgniarek.³²

Mimo, że większość pielęgniarek deklaruje stosowanie środków ochrony osobistej – aż 67% z nich twierdzi, że zaobserwowało w swoim organizmie niekorzystne objawy: podrażnienie skóry (43%), podrażnienie błon śluzowych (39%), suchość i zaczerwienienie spojówek, swędzenie oczu (47%), zwiększone wypadanie brwi i rzęs (30%), nudności i wymioty (8%) oraz odczuwanie zaburzeń rytmu serca (16%). Odnotowano, że najczęściej objawów występowało u pracowników z najdłuższym stażem pracy w narażeniu na leki cytostatyczne. Warto wspomnieć, że wśród ankietowanego personelu pielęgniarskiego nie wszyscy pracownicy stosowali środki ochrony osobistej. Fartuch fizelinowy był stosowany przez 64% ankietowanych w kwestionariuszu, maseczka osobista przez 61% osób, okulary ochronne przez 36% ankietowanych wśród 97 pracowników.³⁰



Ryc.2 Odczuwane przez respondentów symptomy.³⁰

W Klinice Transplantologii Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu przez okres 15 lat wśród 100 zatrudnionych osób wystąpiło 9 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe, które miały potencjalny związek z pracą z cytostatykami. Niepokojący jest fakt, że główną grupą dotkniętą zachorowaniami byli lekarze – 5 zachorowań. Analizą objęte było 100 osób, które przynajmniej 12 miesięcy pracowało w klinice. Niestety skutki narażenia na niskie dawki cytostatyków są wciąż zbyt mało poznane. **Proces nowotworowy zazwyczaj trwa wiele lat, dlatego trudno jednoznacznie wskazać przyczynę. Za wykrywane choroby nowotworowe odpowiada narażenie do którego doszło przynajmniej kilka lat wcześniej.** Niepokojącą obserwacją jest duża liczba zachorowań wśród lekarzy, którzy nie mają bezpośredniego udziału w przygotowywaniu leków cytostatycznych, a prawdopodobną drogą ekspozycji jest droga oddechowa. Z dostępnych danych wynika, że długość czasu pracy lekarza była dłuższa o około 100 godzin od czasu pracy pielęgniarki, ponadto lekarze pracowali codziennie z dodatkowymi 24 godzinnymi dyżurami. Decydujący wydaje się długi czas przebywania lekarzy na oddziale, co sugeruje, że kontakt z pacjentem onkologicznym jest bardziej ryzykowny niż przygotowywanie leków cytostatycznych.

Lp. No	Wiek [w latach] Age [years]	Płeć Gender	Staż pracy [w latach] Duration of employment [years]	Zdiagnozowane schorzenia Diagnosed cancers n	Diagnoza (rok) Diagnosis (year)	Stan obecny Current status
1	40	K/F	15	1	rak jelita grubego / colon cancer (1995)	zgon / death
2	50	K/F	25	1	rak jelita grubego / colon cancer (2001)	zgon / death
3	33	K/F	7	1	chłoniak nieziarniczy / non-hodgkin lymphoma (2001)	CR
4	71	K/F	40	3	piers / jelito grube / MDS / AML / breast / colon cancer / MDS / AML (2000/01)	zgon / death
5	37	K/F	7	1	rak piersi / breast cancer (2002)	CR
6	52	K/F	22	1	rak piersi / breast cancer (2003)	CR
7	49	K/F	27	1	rak piersi / breast cancer (2006)	CR
8	41	K/F	17	1	rak piersi / breast cancer (2007)	CR
9	45	K/F	18	1	MDS / AML (2007)	zgon / death

K – kobieta / F – female.

CR – remisja całkowita / complete remission.

MDS – zespół mielodysplastyczny / myelodysplastic syndrome.

AML – ostra białaczka mieloblastyczna / acute myeloblastic leukemia.

Ryc.3 Zachorowania na raka wśród personelu medycznego – lekarze i pielęgniarki.¹⁵

Wśród analizowanych 15 przypadków największy potencjalny związek z narażeniem na cytostatyki mogą mieć nowotwory hematologiczne, a wystąpienie 2 przypadków raka jelita grubego nie wskazuje jednoznacznie na związek z wykonywaną pracą - badacze wskazują między innymi na zaburzenia hormonalne podczas wykonywania pracy w nocy. **Pomimo tego można stwierdzić, że praca z substancjami o działaniu mutagennym i kancerogennym sprzyja procesom nowotworzenia.**²⁷

Instytut Medycyny Pracy w Łodzi przeprowadził badanie przekrojowe, którym objęto grupę 104 pracowników oddziałów chemioterapii oraz 103 osoby zatrudnione na innych oddziałach jako grupę kontrolną. Celem pracy była ocena skutków zdrowotnych u pracowników medycznych ekspozowanych na cytostatyki. Większość badanych osób stanowiły kobiety (odpowiednio 96,2% i 95,1%). Żaden z uczestników badania nie zgłosił przebytej lub obecnej choroby nowotworowej. Analiza danych wykazała znaczny odsetek wad wrodzonych u potomstwa osób narażonych na pracę z cytostatykami (4,8% vs. 0,6% w grupie kontrolnej). W narażonej grupie osób również poronienia były częstsze niż w grupie kontrolnej (8,3% vs. 5,3%), choć nie było to znamienne statystycznie, podobnie jak obniżenie ilości erytrocytów i leukocytów u grupy narażonej. Z uzyskanych danych jedynie skargi na wzmożone wypadanie włosów u grupy narażonej w porównaniu z grupą kontrolną było znamienne statystycznie. W obu grupach uwagę zwraca wysoka częstość zmian skórnych prawdopodobnie pochodzenia alergicznego (26% vs. 21,4%), co można tłumaczyć zjawiskiem przypisywania alergii prawie każdej zmiany skórnych oraz częstym występowaniem alergii na lateks u personelu medycznego. **Oprócz przerzedzenia głowy nie zanotowano istotnych różnic w wywiadzie pomiędzy dwiema grupami, a częstość występowania objawów kształtowała się mniej więcej na podobnym poziomie.**¹⁵

Wywiad chorobowy Anamnesis	Grupa pracowników narażonych na cytostatyki Exposed		Grupa kontrolna Controls	
	N	%	N	%
Zmiany skórne Skin symptoms				
- prawdopodobnie alergiczne - probably allergic	27	25,96	22	21,4
- inne - of other etiology	10	9,61	25	24,3
w tym powodowane przez cytostatyki including cytostatics-induced	4	3,84	-	
Wypadanie włosów Hair loss	62	59,61*	11	10,7
Zmiany paznokci Changes in the nails	49	47,12	46	44,7
Krwawienia z dziąseł Gums bleeding	11	10,58	21	20,4
Krwawienia z przewodu pokarmowego Digestive tract bleeding	5	4,81	11	10,7
Wzmożona skłonność do siniaczenia Bleeding/bruise tendency	16	15,38	18	17,5
Choroby wątroby i nerek Liver and kidneys diseases				
- kamica nerek - nephrolithiasis	8	7,69	10	9,7
- Kamica pęcherzyka żółciowego - cholelithiasis	4	3,84	2	1,9
- WZW - Viral hepatitis	4	3,84	4	3,9
- inne - others	4	3,84	9	8,7

Ryc.4 Dane z wywiadu chorobowego personelu medycznego zatrudnionego w narażeniu na cytostatyki (N=104) i grupy kontrolnej (N=103).¹⁵

	Grupa pracowników narażonych na cytostatyki Exposed		Grupa kontrolna Controls	
	N	%	N	%
Liczba krwinek czerwonych $\leq 2 \text{ mln/mm}^3$ Red blood cells $\leq 2 \text{ mln/mm}^3$	4	3,8	0	0
Liczba krwinek białych $\leq 4 \text{ tys./mm}^3$ White blood cells	0	0	4	3,9
Liczba krwinek białych $> 10 \text{ tys./mm}^3$ White blood cells $> 10 \text{ 000/mm}^3$	7	6,7	3	2,9
Stężenie hemoglobiny $\leq 12 \text{ g/dl}$ Haemoglobin concentration $\leq 12 \text{ g/dl}$	11	10,6	11	10,7
Hematokryt ≤ 35 Haematocrit ≤ 35	11	10,6	11	10,7
Niedokrwistość z niedoboru żelaza Iron deficiency anemia	14	13,5	31	30,1
Liczba płytek $\leq 200 \text{ 000/mm}^3$ Platelets $\leq 200 \text{ 000/mm}^3$	8	7,7	8	7,8
OB po 1 h $> 20 \text{ mm}$ Biernacki's drop after one h $> 20 \text{ mm}$	6	5,8	14	13,6
ALAT $> 56 \text{ u/l}$	3	2,9	3	2,9
ASPAT $> 35 \text{ u/l}$	0	0	2	1,9
Bilirubina $> 1,2 \text{ mg/dl}$ Bilirubine $> 1,2 \text{ mg/dl}$	5	4,8	1	0,9
GGTP $> 78 \text{ u/l}$	2	1,9	5	4,8
Wskaźnik protrombinowy $< 80\%$ Prothrombin index $< 80\%$	8	7,7	7	6,8
Białkomocz Proteinuria	1	0,9	5	4,8

Ryc.5 Porównanie występowania odchyleń w wynikach laboratoryjnych personelu medycznego narażonego na pracę z cytostatykami (N=104) i grupy kontrolnej (N=103).¹⁵

	Grupa pracowników narażonych na cytostatyki Exposed		Grupa kontrolna Controls	
	N	%	N	%
Ciąże ogółem All pregnancies	84	100	169	100
Problemy z zająciem w ciążę Conception complications	2	2,4	4	2,4
Problemy z donoszeniem ciąży Carrying to term complications				
- leczenie farmakologiczne - pharmacological treatment	6	7,1	11	6,5
- szew - suture	2	2,4	4	2,4
Porody fizjologiczne Physiological delivery	54	64,3	113	66,9
Porody przedwczesne Premature birth	6	7,1	13	7,7
Cięcie cesarskie Caesarean section	6	7,1	13	7,7
Porody zabiegowe Instrumental deliveries	2	2,4	6	3,6
Poronienia samoistne Spontaneous abortions	7	8,3	9	5,3
Ciąże obumarłe Missed labour	2	2,4	5	2,9
Ciąża ektopowa Ectopic pregnancies	0	0	0	0
Masa urodzeniowa (g) (średnia ± SD) Birth mass	3253,6 ± 501,9	-	3346 ± 606,0	-
Masa urodzeniowa ≤ 2000 g Birth mass ≤ 2000 g	1	-	4	-
Masa urodzeniowa ≤ 2500 g Birth mass ≤ 2500 g	7	-	9	-
Wady wrodzone Congenital defects	4*	4,8	1**	0,6

Ryc. 6 Dane z wywiadu położniczego obejmujące okres zatrudnienia w narażeniu na cytostatyki (N=104) w porównaniu z grupą kontrolną (N=103). W grupie osób narażonych analizie poddano jedynie ciążę z okresu narażenia na cytostatyki.¹⁵

U pielęgniarek pracujących z cytostatykami w latach 70 XX wieku odnotowano zwiększoną ilość poronień, natomiast po roku 1980 stwierdzono najwyższe ryzyko wad rozwojowych u potomstwa. Analiza przyczyn występowania ciąży ektopowej w grupie 734 lekarek i pielęgniarek wykazała statystyczną istotność zawodowego narażenia na leki cytostatyczne.¹⁵ Badanie retrospektywne kohorty 1282 pielęgniarek z oddziałów chemioterapii w Danii ujawniło zwiększone występowanie chorób układu krwiotwórczego, odnotowano nawet białaczkę szpikową, ostrą białaczkę mieloblastyczną i ziarnicę złośliwą.¹⁸

Ekspozycja zarodka lub płodu na cytostatyki stanowi zagrożenie wystąpienia efektów genotoksycznych – mogą to być anomalie rozwojowe, funkcjonalne lub zamieralność zarodków. Gdy narażenie na cytostatyki ma miejsce przed implantacją zarodka dochodzi do jego obumarcia, natomiast ekspozycja podczas implantacji lub organogenezy może prowadzić do wad rozwojowych i deformacji płodu. Skutki szkodliwego działania leków są zależą także od ich przechodzenia przez łożysko. Dane literaturowe są w tym zakresie ubogie, dotyczą głównie zwierząt laboratoryjnych. Wraz ze stopniem zaawansowania ciąży rozwijają się mechanizmy naprawcze DNA, dlatego częstość zaburzeń i deformacji płodów, poronień, wcześniactwa, urodzeń martwych noworodków jest największa podczas narażenia w pierwszym trymestrze ciąży.¹⁸ Przy obecnym stanie wiedzy oczywiste jest niedopuszczanie do pracy kobiet w okresie ciąży i laktacji. Najwyższe zagrożenie efektami genotoksycznymi i teratogennymi ma miejsce w początkowym okresie ciąży, często wtedy, gdy kobieta nie jest świadoma swojego stanu. Z tego powodu kobiety planujące ciążę nie mogą podlegać ekspozycji na cytostatyki, a jeśli decydują się na pracę z cytostatykami powinny stosować wszelkie możliwe środki ochrony osobistej.¹⁵

W 2014 roku po analizie 18 publikacji dotyczących wpływu na reprodukcję narażenia zawodowego na cytostatyki stwierdzono, że leki przeciwnowotworowe zwiększają ryzyko wystąpienia poronień i wad wrodzonych, a ryzyko niekorzystnego wpływu na rozrodczość u pracowników medycznych narażonych przewlekłe na niskie dawki cytostatyków jest zwiększone.²² Oprócz tego leki przeciwnowotworowe wykazują szkodliwy wpływ na płodność zarówno u kobiet jak i u mężczyzn i mogą powodować krótką, trwałą lub długoterminową bezpłodność.¹⁸

Pracownicy narażeni zawodowo na leki cytostatyczne nie powinni palić papierosów, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia efektów cytogenetycznych.^{15,16}

Niektóre leki cytostatyczne posiadają dość dobrze udokumentowany potencjał alergizujący u pacjentów. Opisywano przypadki anafilaksji w przypadku niektórych leków. Zawodowa

alergia spowodowana lekami cytostatycznymi jest jednak zjawiskiem rzadko spotykanym. Odnotowano przypadek alergii po mitoksantronie. Diagnostyka alergii na leki cytostatyczne jest bardzo trudna ze względu na brak dostępnych komercyjnych zestawów diagnostycznych oraz niestandardyzowane metody badawcze. Ponadto pracownik jest często narażony na wiele różnych substancji, co powoduje problem ze wskazaniem substancji alergizującej.¹⁶

Problem zdrowotny Health problem	Odpowiedź Answer [n (%)]			
	tak yes	nie no	nie wiem I don't know	brak odpowiedzi no answer
Zwiększona zapadalność na choroby układu krwiotwórczego / Increased incidence of diseases of the hematopoietic system	7 (7)	40 (43)	15 (16)	32 (34)
Zwiększona zapadalność na choroby wątroby / Increased incidence of liver diseases	9 (10)	40 (42)	13 (14)	32 (34)
Zwiększona zapadalność na choroby nerek / Increased incidence of kidney diseases	8 (8)	41 (44)	13 (14)	32 (34)
Zwiększona zapadalność na choroby układu oddechowego / Increased incidence of diseases of the respiratory system	26 (28)	27 (28)	12 (13)	29 (31)
Zmiany skórne (zaczerwienienie, wysypka) / Problems with skin (redness, rash)	49 (52)	20 (21)	5 (6)	20 (21)
Alergie / Allergies	35 (37)	23 (24)	9 (10)	27 (39)
Nieżyty dróg oddechowych, niekiedy z objawami podobnymi do objawów astmy oskrzelowej / Inflammation of the airways sometimes with symptoms similar to asthma	25 (27)	31 (33)	8 (8)	30 (32)
Nasilenie wypadania włosów / Severity of hair loss	42 (45)	22 (23)	11 (12)	19 (20)
Zaburzenia funkcji rozrodczych / Impairment of reproductive function	6 (6)	31 (33)	23 (25)	34 (36)
Inne / Others	6 (14)	14 (15)	16 (17)	58 (62)

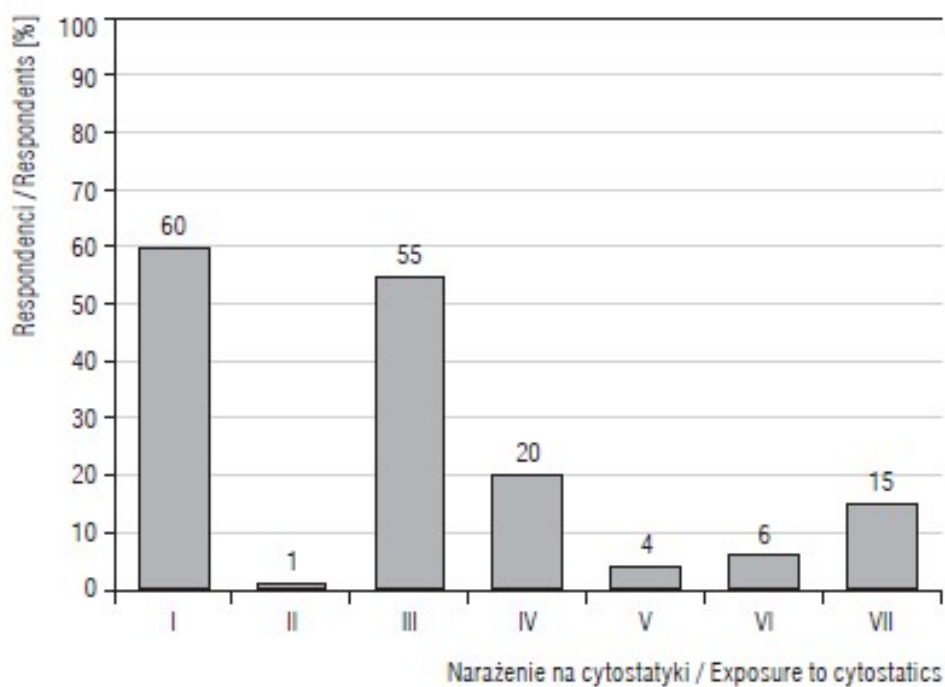
Ryc.7. Problemy zdrowotne personelu medycznego i farmaceutycznego pracującego w narażeniu na cytostatyki (N= 94).³³

Bezpieczeństwo pracy z cytostatykami

W 1993 roku opisano przypadek 39-letniej farmaceutki, która przygotowywała cytostatyki w szpitalnym dziale leków pozajelitowych 7 godzin dziennie przez 20 miesięcy. Wykorzystując łożę z poziomym nawiewem jałowego powietrza, która wypychała powietrze w kierunku operatora łoży farmaceutka była narażona między innymi na cyklofosamid, fluorouracyl, metotreksat, doksorubicynę i cisplatinę. Po 12 latach u kobiety tej wystąpiły dwa epizody hematurii jako skutek nowotworu pęcherza.³⁸ Wraz z pojawieniem się doniesień dotyczących toksyczności leków przeciwnowotworowych u personelu medycznego narażonego na kontakt z nimi pojawiły się wytyczne dotyczące pracy z nimi. Przykładowo w Niemczech w 1986 , w Holandii w 1992, a we Włoszech w 1999 roku. Przyczyniło się to znacznej poprawy bezpieczeństwa i do znacznego zmniejszenia ekspozycji zawodowej personelu na te leki. Zgodnie z obowiązującym prawem przygotowywanie leków cytostatycznych w dawkach dziennych należy do farmaceutów pracujących w aptekach szpitalnych. Celem tego jest dostarczenie pacjentowi leku o jak najwyższej jakości, a także bezpieczeństwo. Leki przeciwnowotworowe są z natury związkami bardzo toksycznymi. Stąd ich przygotowanie musi odbywać się w ściśle kontrolowanych warunkach, które pozwolą na wykonanie bezpiecznego dla pacjenta leku przy niewielkim ryzyku dla pracowników służby zdrowia. Warunki te muszą zapewnić jałowość wytwarzanego produktu i brak zanieczyszczeń mechanicznych. Z tego powodu apteki szpitalne posiadają nowoczesne pracownie leku cytostatycznego, których pomieszczenia ułożone są w logiczny ciąg zapewniający możliwie największe bezpieczeństwo. Istotnym elementem takiej pracowni jest aseptyczny boks wyposażony w filtry Hepa zapewniające klasę czystości powietrza B oraz 20 krotną wymianę powietrza. Boks musi być wyposażony w specjalistyczną łożę z pionowym przepływem laminarnym powietrza lub w izolator farmaceutyczny. W celu poprawy bezpieczeństwa urządzenie to powinno posiadać oddzielny wyciąg. W procesie przygotowywania leków cytostatycznych może pracować tylko fachowy, przeszkolony personel apteczny znający zasady postępowania z lekiem cytostatycznym oraz wynikające z niej zagrożenia. Całkowity czas pracy nie powinien przekraczać 5 godzin na dobę, po 2 godzinnej pracy w boksie cytostatycznym zalecana jest przerwa. Operator i pomocnik przygotowujący leki muszą posiadać środki ochrony osobistej. Dla operatora jest to jednorazowy, certyfikowany, nieprzepuszczalny kombinezon lub fartuch, ochraniacze na obuwiu, czepek, okulary ochronne, jałowa maska chirurgiczna, a w przypadku pyłących substancji maseczka typu P2 lub P3, dwie pary jałowych rękawic ochronnych z atestem do pracy z substancjami

cytostatycznymi. Zaleca się zmianę zewnętrznej pary rękawic po 30 minutach pracy w loży oraz każdorazowo po wyjęciu rąk z loży i bezwzględnie natychmiastowo w przypadku kontaminacji cytostatykiem. Pomocnika operatora obowiązuje założenie jałowego fartucha ochronnego, czepka, maseczki, obuwia oraz jednej pary rękawic. W miarę możliwości zalecane jest stosowanie systemów bezigłowych do rozpuszczania i pobieranie leków (np. typu Luer-Lock), które eliminują ryzyko zakłucia się, powstania mikroaerozoli podczas wyjmowania igły z fiolki oraz ryzyko przypadkowego rozlania leku. Strzykawki muszą zapewniać prawidłowe i bezpieczne połączenie z przyrządem do transferu leków lub z igłą (system igłowy) nawet przy wzroście ciśnienia w trakcie wykonywania leku. Konieczne jest stosowanie podkładów chłonnych jednorazowego użytku do pokrycia powierzchni roboczej, tac do przenoszenia preparatów wykonanych z materiałów łatwych do czyszczenia i dezynfekcji oraz ściereczek i gąbek jednorazowego użytku wykonanych z materiałów niepylących. W miarę możliwości zaleca się stosowanie leków w postaci koncentratów zamiast liofilizatów, co ogranicza ilość wykonywanych czynności w loży i zmniejsza ryzyko powstawania mikroaerozoli. W celu zapewnienia bezpieczeństwa podczas przygotowywania leków przeciwnowotworowych konieczne jest stosowanie odpowiednich, jałowych wyrobów medycznych. Gotowe preparaty cytostatyczne należy zapakować i transportować w specjalnie do tego przeznaczonych i oznaczonych pojemnikach w celu zapewnienia bezpieczeństwa w czasie transportu. Sprzątanie boksów cytostatycznych oraz pomieszczeń administracyjnych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującą procedurą sprzątania przez specjalnie do tego przeszkoloną osobę, która podczas wykonywania tych czynności musi być ubrana w fartuch ochronny, rękawice oraz maseczkę. Podczas pracy z lekiem cytostatycznym należy zachować możliwe wszelkie środki ostrożności, a w sytuacji awaryjnej takiej jak np. stłuczenie lub rozlanie w pracowni powinien znajdować się tzw. zestaw awaryjny umożliwiający natychmiastowe zneutralizowanie niebezpiecznej substancji.²⁹ Istotnym elementem są regularne, okresowe badania profilaktyczne. Kandydaci do pracy z cytostatykami powinni mieć szczegółowo przeprowadzone badanie wstępne, ponieważ stanowi ono swego rodzaju punkt odniesienia do dalszych badań przez następne lata pracy. Pierwsze badanie okresowe zaleca się przeprowadzić po roku ekspozycji na leki cytostatyczne, o terminie kolejnych badań decyduje lekarz zakładowy, jednak badania takie powinny mieć miejsce nie rzadziej niż co 4 lata, a zaleca się ich przeprowadzanie co 2 lata. W przypadku zdarzenia niepożądanego podczas pracy z cytostatykiem np. zakłucia się igłą należy rozważyć dodatkowe badanie. Badania profilaktyczne powinny obejmować morfologię krwi, czynność wątroby (poziom bilirubiny, aminotransferaz) i nerek (badanie ogólne moczu, poziom

mocznika i kreatyniny), a także zmiany skórne i objawy alergiczne. Zaleca się także ocenę pola widzenia i ogólną ocenę stanu płuc.^{29,30}



I – przygotowywanie leków / preparation of drugs, II – transport na oddział / transportation to the ward, III – podłączenie kroplówki / connecting a drip, IV – odłączenie kroplówki / disconnecting a drip, V – utylizacja odpadów / disposal of waste, VI – kontakt z wydzielinami i wydaliniami pacjenta / contact with patients' secretions and excretions, VII – brak odpowiedzi / no answer.

Ryc. 8 Czynności wykonywane przez personel medyczny i farmaceutyczny podczas których narażenie na lek cytostatyczny jest największe.³⁰

Do pracy z cytostatykami nie mogą zostać dopuszczone:

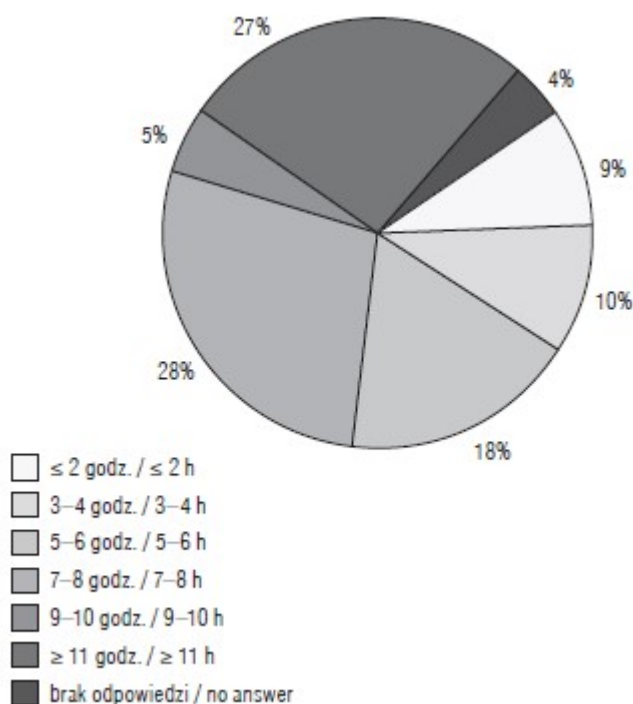
- kobiety w ciąży
- kobiety w okresie karmienia
- kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę
- kobiety w wieku rozrodczym po przebytej ciąży pozamaciczej
- osoby po przebytych chorobach nowotworowych
- pracownicy zawodowo narażeni na promieniowanie jonizujące
- osoby z zaburzeniami hematologicznymi oraz osoby, u których stwierdzono zmiany w układzie krwiotwórczym

Zakaz pracy z cytostatykami dla kobiet w ciąży i kobiet w okresie laktacji jest oczywisty. Trudno jednak, ze względu na sporą ilość kobiet wśród personelu medycznego, odsunąć od pracy pozostałe osoby w okresie rozrodczym lub planujące zajść w ciążę. Warto przypomnieć, że najbardziej niebezpieczne zawodowe narażenie na działanie teratogenne ma miejsce w pierwszym trymestrze ciąży, a zazwyczaj kobieta dopiero po 4-6 tygodniach dowiadyuje się o swojej ciąży.¹⁶

Większość publikacji wskazuje, że personel pielęgniarski, który podaje leki onkologiczne i sprawuje opiekę nad pacjentem onkologicznym jest dużo bardziej narażony na szkodliwe działanie tych leków, niż farmaceuci i technicy, którzy je przygotowują. Badania wykazały, że podczas podłączania aparatów do infuzji, napełniania drenów oraz podłączania drenu do kaniuli pacjenta dochodzi do kontaminacji rękawiczek u 30% pielęgniarek. Dlatego też zalecane jest, aby podłączanie aparatów do infuzji do kroplówek z lekiem cytostatycznym odbywało się w bezpiecznych warunkach – podobnie jak przygotowywanie leków – w specjalnie do tego przygotowanych pracowniach w aptekach szpitalnych.³⁰

Analiza statystyczna wykazała, że wraz ze wzrostem liczby podawanych wlewów infuzyjnych z lekami cytostatycznymi personel pielęgniarski istotnie statystycznie informował o występowaniu niepokojących działań niepożądanych w swoim organizmie. Najwięcej negatywnych objawów zdrowotnych zaobserwowały pielęgniarki z najdłuższym stażem pracy w narażeniu na leki cytostatyczne oraz te, które podawały więcej niż 40 kroplówek w ciągu tygodnia.³⁰

Wyniki badań Centralnego Instytutu Ochrony Pracy ukazują dwa bardzo ważne problemy. Pierwszy z nich to wielogodzinne narażenie pracowników na leki cytostatyczne. Niestety sytuacja ekonomiczna szpitali w naszym kraju nie zawsze jest dobra, a personel medyczny często wspomina o brakach kadrowych i niewystarczającej ilości pracowników.



Ryc. 9 Czas pracy personelu medycznego i farmaceutycznego w narażeniu na cytostatyki.³³

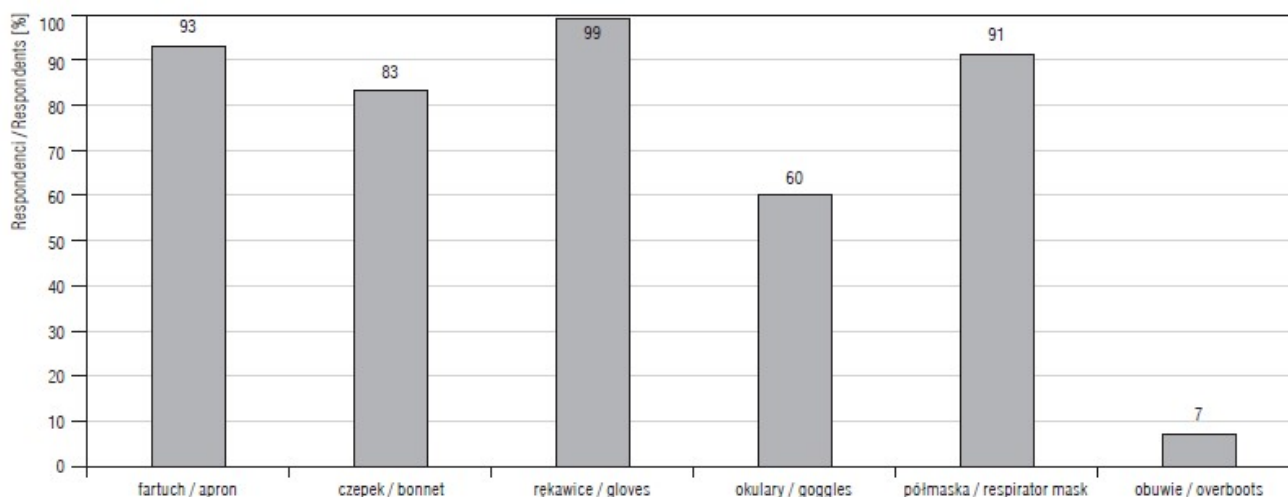
Drugim poważnym problemem i zaniedbaniem był fakt, że zawodowe narażenie na cytostatyki bywa bagatelizowane przez pracowników medycznych, ponieważ środki ochrony osobistej nie zawsze są przez nich stosowane.

Przyczyna Reason	Respondenci Respondents (N = 94)	
	n	%*
Pośpiech / Haste	36	38
Natłok obowiązków / Accumulation of duties	45	48
Zlekceważenie zagrożenia / Disregard of a recognized risk	16	17
Nieuwaga i zapominanie / Inattention and forgetfulness	5	5
Są stosowane zawsze / Always used	4	4
Brak środków ochrony indywidualnej / Lack of personal protective equipment	3	3
Brak odpowiedzi / No answer	25	27

Ryc.10 Przyczyny niestosowania środków ochrony osobistej przez personel medyczny.³³

Personel farmaceutyczny przygotowujący leki w lubelskich szpitalach jako stosowane zabezpieczenie wskazywał: maska na twarz (87% deklarujących przygotowywanie cytostatyków), jednorazowe rękawice zabiegowe (70%), okulary ochronne (67%), nakrycie głowy (67%), natomiast rękawice z grubszego tworzywa przeznaczone do przygotowywania leków cytostatycznych używane były jedynie przez 42% przygotowujących te leki.

Pielęgniarki pracujące w lubelskich szpitalach wśród stosowanych środków ochrony osobistej używanych podczas podawania leków cytostatycznych wskazywały: rękawice jednorazowe zabiegowe (83% osób deklarujących podawanie cytostatyków), fartuch jednorazowy fizelinowy (64%), maska osobista (61%), nakrycie głowy (33%), okulary ochronne (30%), dwie pary rękawiczek jednorazowych (20%), nieprzepuszczalny fartuch jednorazowy (11%).³⁰



Ryc.11 Częstość stosowania środków ochrony indywidualnej podczas przygotowywania i podawania leków cytostatycznych³³

Analiza statystyczna nie wykazała zależności między stosowanymi środkami osobistej ochrony, a stażem pracy. Stwierdzono, że pielęgniarki i położne znacznie częściej stosowały okulary ochronne niż pozostałe grupy medyczne. Najczęściej stosowały je osoby z najstarszej grupy wiekowej (powyżej 50 lat). Odnotowano, że im więcej różnych rodzajów środków ochrony osobistej było dostępnych, tym mniej osób je stosowało. Zestaw składający się z fartucha, rękawic i półmaski używało jedynie 51% ankietowanych. Biorąc pod uwagę wielogodzinne narażenie na lek cytostatyczny sytuacja ta jest niepokojąca i można ją tłumaczyć zubożeniem personelu na zagrożenie. Osobnym problemem jest także czas stosowania i wymieniania stosowanych środków ochrony osobistej. Personel medyczny i

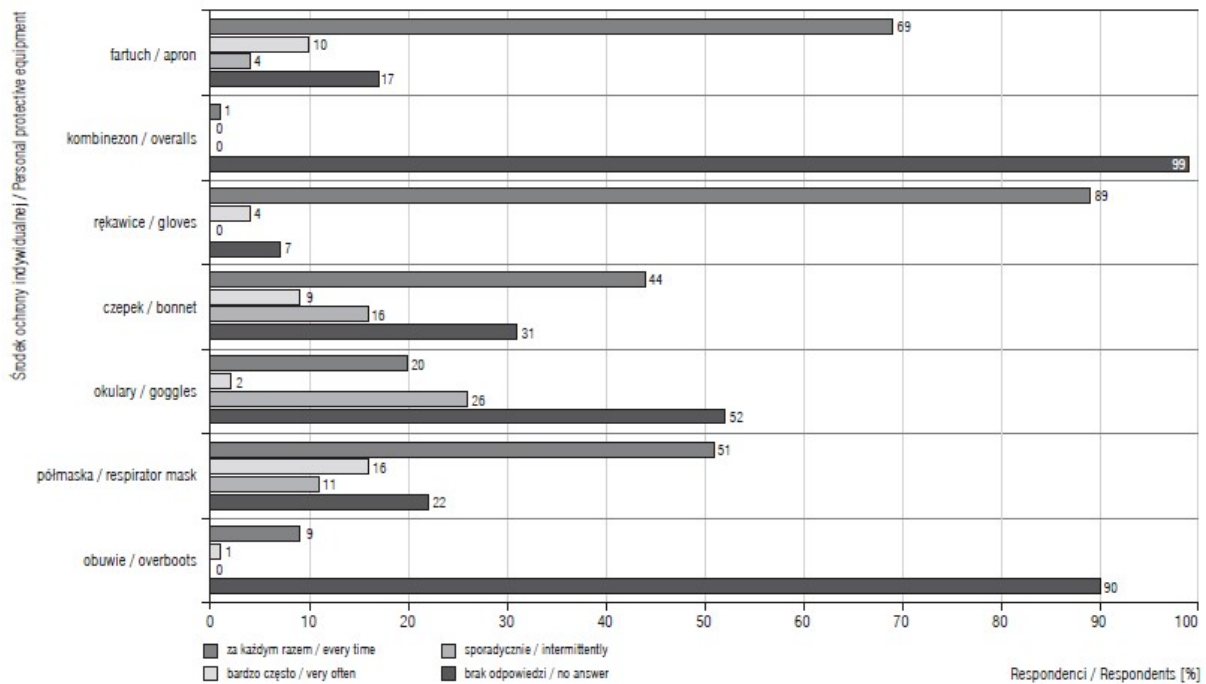
farmaceutyczny pracujący przez wiele godzin z lekiem cytostatycznym nie zawsze zmieniał rękawiczki jednorazowe zgodnie z zaleceniami co 30 minut. Większość ankietowanych zdaje sobie sprawę z przenikania cytostatyku przez materiał ochronny, lecz ma problem z określeniem momentu, w którym należy zmienić dany środek ochronny.³³

Stosowane środki ochrony osobistej:	Podczas przygotowywania cytostatyków						Podczas podawania cytostatyków					
	Zawsze		Czasem		Nigdy		Zawsze		Czasem		Nigdy	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rękawice jednorazowe zabiegowe	42	70	2	3	2	3	66	83	0	0	0	0
Fartuch jednorazowy flizelinowy	36	60	11	18	1	2	51	64	17	21	9	11
Maska na twarz	52	87	3	5	1	2	49	61	15	19	10	13
Okulary ochronne	40	67	10	17	4	7	29	36	19	24	22	28
Nakrycie głowy	40	67	9	15	2	3	26	33	14	18	23	29
Dwie pary rękawic jednorazowych zabiegowych	23	38	12	20	4	7	16	20	13	16	20	25
Rękawice z grubszego tworzywa przeznaczone do rozpuszczania cytostatyków	25	42	5	8	13	22	0	0	0	0	0	0
Nieprzepuszczalny fartuch jednorazowy	21	35%	9	15%	12	20%	9	11%	7	9%	28	35%

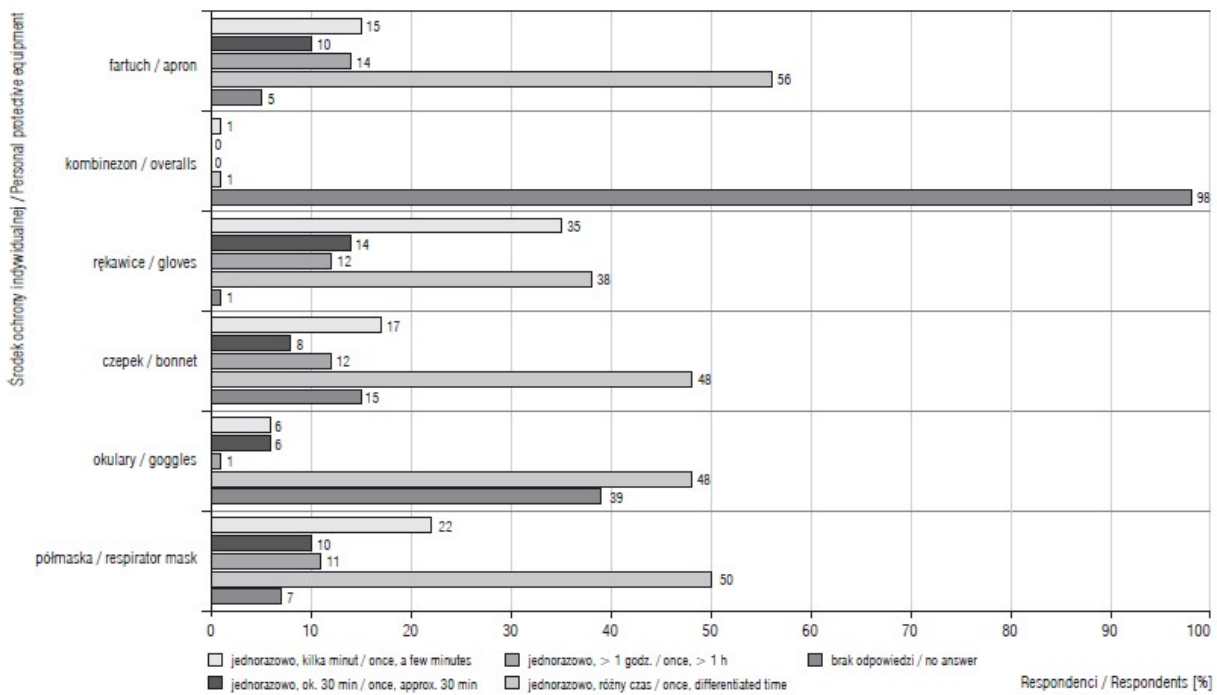
Tabela 5. Częstość stosowania środków ochrony osobistej podczas przygotowywania i podawania leków cytostatycznych.³⁰

Badania B. Bilskiego wykazały, że spora część personelu pielęgniarskiego pracując z cytostatykami mimo wiedzy o oddziaływaniu tych leków na organizm i znajomości procedur i przepisów nie stosuje pełnego zestawu środków ochrony osobistej. Mimo, że ponad 90% uczestników badania deklarowało stosowanie środków ochrony osobistej podczas pracy z cytostatykami, tylko 32% deklarowało stosowanie kompletnego zestawu. Mniej niż 3/4 ankietowanych pielęgniarek stosowała rękawice i fartuch zawsze. Dane te są niepokojące. Sytuację tą można tłumaczyć przemęczeniem i przepracowaniem wśród pracowników, pośpiechem, nadmiarem obowiązków, niewystarczającym przykładaniem się do swoich obowiązków. Niepokojące wśród personelu medycznego jest też fałszywe przeświadczenie o braku konsekwencji w przypadku jednorazowego niezastosowania środków ochrony osobistej. Część pielęgniarek uczestniczących w badaniach B. Bilskiego odpowiadała, że nie stosuje zabezpieczeń, by nie wzbudzać lęku i obaw u pacjentów. Takie przeświadczenie jest błędne, a podejście do pacjenta nieprawidłowe, ponieważ musi być on poinformowany odnośnie leczenia. Oprócz tego niepokojące jest także zjawisko zabierania skażonej odzieży

roboczej zamiast oddania jej do szpitalnej pralni. W niektórych polskich szpitalach aż 60% personelu deklaruje, że regularnie pierze swój fartuch samodzielnie w domu.^{30,32}



Ryc.12 Częstość stosowania środków ochrony indywidualnej przez personel medyczny i farmaceutyczny pracujący w narażeniu na cytostatyki.³³



Ryc.13 Czas jednorazowego stosowania środka ochrony indywidualnej przez personel medyczny i farmaceutyczny pracujący w narażeniu na cytostatyki.³³

Podsumowanie

Skutki zdrowotne ekspozycji pracowników medycznych na cytostatyki są trudne do określenia, a rzetelną i dokładną analizę utrudniają koszty i skomplikowane metody pomiarowe. Wzrost zachorowań na nowotwory wśród personelu medycznego nie wskazuje jednoznacznie na związek z kontaktem i narażeniem na cytostatyki. Przeprowadzone wyniki badań są niejednoznacznie, a odsetek zachorowań statystycznie nieistotny. Mało jest danych dotyczących długotrwałego, wieloletniego narażenia na niskie stężenia cytostatyków, uzyskanie zależności dawka-odpowiedź na podstawie dostępnych danych jest bardzo trudne. Problemem jest także oszacowanie jaki procent dawki obecnej w środowisku pracy wchłonie się do organizmu pracownika. Doświadczenia prowadzone na zwierzętach są ograniczone do jednorazowego lub kilkukrotnego podawania dużych dawek. Dawki leków cytostatycznych podawane zwierzętom w mg/kg nie są równoważne dawkowaniu w mg/m² u ludzi. Ponadto proces rozwoju choroby nowotworowej jest zazwyczaj długi i mógł rozpocząć się jeszcze przed rozpoczęciem pracy z cytostatykami. Wiele badań nie wykazało statystycznie istotnego wpływu pracy z cytostatykami na zdrowie. W piśmiennictwie brak jest informacji dotyczących zachorowań u pracowników narażonych na jeden konkretny cytostatyk. Istnieją doniesienia o zachorowaniach podczas narażenia na wiele różnych cytostatyków. Wiele leków cytostatycznych cały czas nie ma ustalonych maksymalnych najwyższych dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy. Narażenie personelu medycznego na leki cytostatyczne podczas pracy z nimi jest sprawą ewidentną i stanowi bardzo istotną kwestię podczas codziennej pracy. Można stwierdzić, że im większa liczba przygotowywanych i podawanych leków cytostatycznych tym większe narażenie wśród personelu.

Narażenie to zależy od wielu czynników, między innymi od sposobu wykonywania codziennej pracy, staranności, zaniedbań, przestrzegania procedur, organizacji pracy czy zarządzania ryzykiem. Wynika to ze szkodliwości leków stosowanych w leczeniu przeciwnowotworowym, które działają toksycznie nie tylko na komórki nowotworowe, ale także na zdrowe. Fakt występowania nasilonych działań niepożądanych, toksyczności narządowej a także wtórnych nowotworów u pacjentów onkologicznych świadczy o niebezpieczeństwie jakie stanowi ta grupa leków dla personelu medycznego. Dowodem na to są także odczuwane symptomy zgłaszane przez pracowników takie jak: podrażnienia skóry, oczu i błon śluzowych, wypadanie włosów, zmiany odczuwania zapachów i smaków, nudności i wymioty, czy odczuwane zaburzenia rytmu serca. Rakotwórczość niektórych cytostatyków udało się potwierdzić w badaniach na zwierzętach. Lekami cytostatycznymi o

których toksyczności najczęściej wspomina się w publikacjach naukowych są Cyklofosfamid, Etopozyd, Fluorouracyl, Metotreksat, Cisplatyna oraz Doksorubicyna. Ponadto udowodniono, genotoksyczność i teratogenność wielu cytostatyków u zwierząt. Wiele cytostatyków nie spełnia kryteriów odnośnie rakotwórczych substancji u ludzi, a przeprowadzone badania nie dostarczają jednoznacznych danych, które pozwoliłyby na określenie zależności pomiędzy wieloletnim narażeniem na małe dawki cytostatyków w środowisku pracy a skutkami zdrowotnymi, ale mimo wszystko zgodnie z obecnym stanem wiedzy, każdy kontakt z lekiem cytostatycznym uważa się za potencjalnie niebezpieczny. Narażenie potwierdzone zostało poprzez obecność cytostatyków lub ich metabolitów w moczu personelu oraz ich obecność w środowisku pracy wielu szpitalach na całym świecie: w powietrzu, na powierzchniach szaf, podłóg, blatów roboczych, klamek, workach infuzyjnych, czy rękawiczkach używanych przez pracowników. Cytostatyki obecne w środowisku pracy mogą się wchłaniać głównie poprzez skórę oraz układ oddechowy.

W celu ograniczenia ryzyka zawodowego opracowano szereg wytycznych i procedur postępowania z lekiem cytostatycznym. Personel medyczny pracujący z cytostatykami powinien być świadomy, że bez odpowiedniej organizacji pracy, odpowiedniego sprzętu technicznego do przygotowywania leków cytostatycznych w postaci łoży z nawiewem laminarnym oraz odpowiedniej ochrony i zabezpieczeń w postaci środków ochrony osobistej naraża się na toksyczne działanie tych leków takie jak uszkodzenie wątroby, nerek, toksyczność dla szpiku kostnego, zaburzenia funkcji reprodukcyjnych czy mutagenność. Szczególnie duże zagrożenie stanowiła praca z lekami cytostatycznymi w początkowym okresie stosowania tych leków, kiedy nie stosowano środków ochrony osobistej i komór przepływowych do pracy z cytostatykami. Po wprowadzeniu do szpitali urządzeń do transferu leków w systemie zamkniętym stężenie leków cytostatycznych we wszystkich badanych próbkach zmniejszyło się istotnie. Długotrwała ekspozycja na niskie stężenia leków cytostatycznych w środowisku pracy personelu medycznego i farmaceutycznego bywa bagatelizowana. Szczególnie niepokojący jest deficyt wiedzy o zagrożeniu wśród pielęgniarek, choć większość personelu zdaje sobie sprawę z zagrożenia i słyszała o udokumentowanych przypadkach utraty zdrowia. Wiele publikacji jednoznacznie wskazuje, że personel pielęgniarski, który podaje leki onkologiczne oraz ma kontakt z pacjentami onkologicznymi jest dużo bardziej narażony na toksyczne działanie tych leków niż personel farmaceutyczny, który je przygotowuje. Liczne badania wykazały, że u farmaceutów skrupulatnie przestrzegających zasad ochrony osobistej nie występują zmiany genetyczne

spowodowane toksycznością leków cytostatycznych w przeciwieństwie do osób pracujących bez zabezpieczeń. U farmaceutów zabezpieczonych środkami ochrony osobistej i przestrzegających procedury nie wykazano zmian mutagennych. Niepokojący jest fakt, szczególnie u pielęgniarek, że nie wszyscy pracownicy medyczni używają środków ochrony osobistej. Oczywistym jest, że stosowanie kompletnego zestawu środków ochrony osobistej jest niezbędne podczas pracy z cytostatykami. Im większa różnorodność środków ochrony osobistej tym mniej osób je używało. Jako przyczyny takiego postępowania podawano pośpiech, braki kadrowe, nadmiar obowiązków, rutyna, przyzwyczajenie i zubożenie oraz fałszywe przekonanie o braku konsekwencji zdrowotnych.

Wyniki pomiarów i publikacje w literaturze pokazują, że narażenie zawodowe na cytostatyki zależy od zarządzania ryzykiem. Wiele publikacji cały czas informuje o toksyczności leków przeciwnowotworowych i zagrożeniu dla pracowników ekspozowanych na te leki, jest to szczególnie niebezpieczne u pracowników, którzy nie przestrzegają procedur oraz nie stosują indywidualnych środków ochrony osobistej. Staranność, nieuleganie rutynie, dbanie o stanowisko pracy i skrupulatne przestrzeganie procedur przyczyniają się do polepszenia warunków pracy. Przestrzeganie określonych zasad i procedur podczas pracy z cytostatykami przez personel medyczny pozwala zminimalizować szkodliwe oddziaływanie tych leków na personel medyczny. Wciąż jednak istnieje ryzyko mutagenne, kancerogenne, teratogenne oraz alergizujące wpływu tych leków na personel medyczny. Z tego powodu cały czas niezbędne jest przeprowadzanie szkoleń i działań zwiększających świadomość zarówno pracodawców jak i personelu medycznego, poszerzanie wiedzy na temat ryzyka i zagrożeń podczas pracy z lekiem cytostatycznym.

Bibliografia

1. *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*, praca zbiorowa pod red. prof. dr hab. med. K. Orzechowska-Juzwenko, Volumed, Wrocław 2000, s. 1-12.
2. F. Mould Richard, *Historia medycyny*, NOWOTWORY, Journal of Oncology, 2008, volume 58, Number 2, 172-185
3. Lenartowicz J., *Leczenie chirurgiczne nowotworów na przestrzeni wieków ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów jamy ustnej*, „NOWOTWORY”, 2000, 50:625-631.
4. Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A., Iżycka-Świeszewska E. *Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego*. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 1, 64-70.
5. Sacha T. *Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej*. Hematologia 2011, tom 2, supl. B, 1-7
6. DeVita V. T., Chu E., *A History of Cancer Chemotherapy*, „Cancer Research”, 2008, 68 (21): 8643-8653.
7. Rubach M., Siedlecki P. „*Chemioterapia*” „Materiały do historii Instytutu Radowego i Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie: w 80 rocznicę powstania”, pod red. Edwarda Towpika (Warszawa 2012, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, s. 217–222)
8. Moudi M., Go R., Yong Seok Yien C., Nazre M., *Vinca Alkaloids*, “International Journal of Preventive Medicine”, 2013, 4(11): 1231-1235.
9. <http://atlas.roslin.pl/plant/8565>
10. Hanahan D., Weinberg R.A., *The hallmarks of cancer*, “Cell” 2011, 5:646-674.
11. DeVita V.T., *Śmierć raka*, Warszawa 2016, s.40-63.
12. Jaehde U., Radziwill R., Kloft C., Wiela-Hojeńska A., Grześkowiak E., Jaźwińska-Tarnawska E., Łapiński Ł., Skowron A., *Farmacja Kliniczna Medpharm Polska* 2017, s.338
13. Kostowski W., Herman Z., *Farmakologia podstawy farmakoterapii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, tom2, s 400-440
14. Wysoczańska A., Ślęzak A., Barg E., *Wpływ terapii onkologicznej na zaburzenia w układzie kostnym*, Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism 2017;23,4:196-203
15. Walusiak J., Wągrowaska-Koski E., Pałczyński C., *Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki: Badania przekrojowe*, Medycyna Pracy 2003; 54 (3): 229-236

16. Walusiak J., Wągrowaska-Koski E., Pałczyński C., *Zasady postępowania profilaktycznego i orzeczniczego u pracowników zawodowo narażonych na leki cytostatyczne*. Medycyna Pracy 2001; 52; 1; 39-44
17. Kromołowski H., *Zagrożenia zdrowotne spowodowane cytostatykami a bezpieczeństwo zdrowotne pracowników i pacjentów w placówkach opieki medycznej*. Prace Naukowe Akademii im Jana Długosza w Częstochowie, 2018, t.VI, s. 71-79
18. Miśkiewicz A., Cywińska A., Winnicka A., *Problem zdrowotnego narażenia na cytostatyki stosowane w weterynarii*. Życie Weterynaryjne, 2014, 89 (11)
19. Kupczewska-Dobecka M., Czerczak S., *Fluorouracyl i doksorubicyna – kardiotoksyczne cytostatyki w miejscu pracy*. Medycyna Pracy 2020; 71 (3): 363-373
20. Kupczewska-Dobecka M., Pałaszkiwicz-Tkacz A., Czerniak S., Konieczko K., *Aspekty higieniczne i prawne narażenia zawodowego na cytostatyki*. Medycyna Pracy 2018; 69 (1); 77-92
21. Kupczewska-Dobecka M., *Metotreksat – Genotoksyczny i teratogeny dla personelu medycznego onkologicznych oddziałów szpitalnych*, Medycyna Pracy 2015; 66 (2); 265-275
22. Kupczewska-Dobecka M., *Fluorouracyl – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2019, nr 2(100), s. 49-81
23. Jaehde U., Radziwill R., Kloft Ch., *Farmakologia kliniczna*. Medpharm Polska, Wrocław 2017
24. Świątkowska B., *Zagrożenia zawodowe pracowników opieki zdrowotnej: CO wiemy i co możemy zrobić?* Probl Hig Epidemiol 2010, 91(4): 522-529
25. Gać P., Pawlas K., *Ryzyko związane z zawodowa ekspozycją na preparaty cytostatyczne*.
26. Bonczarowska M., Brzeźnicki S., *Cyklofosfamid. Metoda oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy*. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2017, nr3(93), s.121-135
27. Szmyd K., Haus O., *Zachorowania na nowotwory złośliwe wśród personelu medycznego zawodowo narażonego na kontakt z cytostatykami*. Medycyna Pracy 2011; 62(1): 17-21
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy. DzU nr 121, poz. 571, 1996.

29. Fedorowicz O., Kempczyńska M., *Postępowanie z lekiem cytostatycznym w aptece szpitalnej*. Farmacja Polska, 2010, 66(2): 136-140
30. Cieślicka A., Gębka M., Rząca M., Kocka K., Pietraszek A., Bartoszek A., Charzyńska-Gula M., *Następstwa zdrowotne pracy w narażeniu na leki cytostatyczne w grupie zawodowej pielęgniarek i lekarzy*. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(9):566-574.
31. Kuriat E., Felińczak A., Szachniewicz M., Pawlas K., Grzebiuch J., Kiedik D., Fal A., *Rozpoznawanie przez pielęgniarki szkodliwych czynników chemicznych i fizycznych na stanowiskach pracy w szpitalu*. Family Medicine & Primary Care Review 2012, 14, 1:29-36
32. Bilski B., *Postępowanie personelu pielęgniarskiego z lekami cytostatycznymi – wstępne wyniki badań*. Medyna Pracy 2004; 55 (3):243-247
33. Krzemińska S., Pośniak M., Szewczyńska M. *Stosowanie środków ochrony indywidualnej w warunkach zawodowego narażenia na cytostatyki*: Medycyna Pracy 2016; 67(4):499-508
34. Bonczarowska M., Mikołajewska K., Brzeziński S., *Etopozyd – frakcja wdychalna. Metoda oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy*. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2018, nr 2(96), s.161-173
35. https://pl.wikipedia.org/wiki/Cis_krótkolistny
36. Latusek M., Brzezińska-Wcisło L., *Wpływ cyklofosfamidu i flukonazolu na cykl włosowy na modelu zwierzęcym – problem łysienia polekowego*. Przegl Dermatol 2013, 100, 16 – 25
37. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Cyklofosfamid>
38. Pałaszewska-Tkacz A., Świdwińska-Gajewska A., Czerniak S.: *Cisplatyna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2018, nr 1(95), s.13-52
39. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Metotreksat>