Smjernice za primjenu citotoksičnih lijekova i praksa u Republici Hrvatskoj

Glavinović, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:312264

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVA

Mateja Glavinović

Smjernice za primjenu citotoksičnih lijekova i praksa u Republici Hrvatskoj

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016

Ovaj diplomski rad je izrađen na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc Jadranke Mustajbegović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod.....1

3.1. Kemoterapija.....2

3.2. Podjela citostatika.....3

3.3. Načini primjene citostatika.....7

3.4. Neželjene posljedice kemoterapija.....9

4. Smjernica za rad s citotoksičnim tvarima.....14

4.1. Zakonske osnove.....15

4.2. Definicije i klasifikacije mutagena i karcinogena.....16

4.3. Kancerogeni i mutageni potencijal antineoplastičnih lijekova.....19

4.4. Antineoplastični lijekovi kao čimbenik rizika u radnom okolišu.....20

4.5. Smjernice za siguran rad s antineoplasticima.....24

4.6. Zdravstveni nadzor radnika.....29

5. Zaključak.....33

6. Zahvale.....34

7. Literatura.....35

8. Životopis.....39

SMJERNICE ZA PRIMJENU CITOTOKSIČNIH LIJEKOVA I PRAKSA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Mateja Glavinović

1.SAŽETAK

Cilj: U radu se želi doprinijeti izgradnji sustava očuvanja zdravlja i radu na siguran način zdravstvenog osoblja koje je izloženo učincima citostatika. Prije svega objasniti postupke i preventivne mjere koje je potrebno poduzeti kako bi se smanjila razina citotoksičnih lijekova u radnom prostoru, a time i rizik po zdravlje zaposlenih radnika.

Zaključak: S obzirom na dokazana mutagena, karcinogena i teratogena svojstva, profesionalna izloženost antineoplastičnim lijekovima povezana je s brojnim zdravstvenim rizicima. Budući da se većina lijekova za liječenje zloćudnih bolesti ubraja u skupinu opasnih lijekova do sada provedene analize na uzorcima krvi medicinskog osoblja zaposlenog u različitim ustanovama diljem Hrvatske pokazuju da razina citogenetičkih oštećenja u izložene populacije u velikoj mjeri ovisi o radnim navikama te pridržavanju mjera osobne zaštite pri radu. U svrhu smanjenja negativnih posljedica izloženosti, potrebno je uvođenje centralizirane priprave citotoksičnih lijekova, koju bi provodili za to obučeni farmaceuti, stalna kontrola i trajna edukacija, a važno je i uključivanje citogenetičkog nadzora u redovite zdravstvene preglede izloženog osoblja.

Ključne riječi: citotoksični lijekovi, profesionalna izloženost, rizik

GUIDELINES FOR THE USE OF CYTOTOXIC DRUGS AND THEIR APPLICATION IN THE REPUBLIC OF CROATIA

Mateja Glavinović

2. SUMMARY

Objective: The aim of this work is to contribute to build a system which helps to preserve health and safe working conditions of health exposed which are exposed to the effects of cytostatics. First of all, to explain the procedures and precautions to be taken to reduce the level of cytotoxic drugs in the work area, and therefore the risk to which health workers are exposed.

Conclusion: Due to proven mutagenic, carcinogenic and teratogenic properties, occupational exposure to anti-neoplastic drugs is associated with numerous health risks. Most drugs for the treatment of malignant disease belongs to a group of dangerous drugs. Analysis of blood samples of medical staff working in various institutions around Croatia showed that the level of cytogenetic damage in the exposed population largely depends on the work habits and adherence to personal protection measures in work. In order to reduce the negative consequences of exposure, it is necessary to introduce a centralized preparation of cytotoxic drugs, which would be carried out by trained pharmacists, constant control and continuous education. Also what is important is the inclusion of cytogenetic control of exposed health workers during regular medical examinations.

Keywords: cytotoxic drugs, occupational exposure, risk

3. UVOD

U Republici Hrvatskoj citotoksični lijekovi se primjenjuju u 21 zdravstvenoj ustanovi a s njima radi 716 radnika u zdravstvu. Većina radnika je u kontaktu s manje od 100 pripravaka mjesečno, iako je taj broj danas u sve većem porastu (Nacionalni program….) . Osobe koje su izložene učincima citostatika tijekom rada: farmaceuti, farmacijski tehničari, medicinske sestre i tehničari i liječnici, a od nemediciskog osoblja pomoćno osoblje na poslovima čišćenja, transporta i zbrinjavanja otpada. U najvećem su riziku djelatnici u centralnoj ljekarni gdje se obavljaju poslovi: zaprimanja, skladištenja, predpripreme, pripreme, pakiranja gotovih pripravaka. Rukovanje, priprava i primjena citotoksičnih lijekova zbog niza značajki njihovih učinaka: dokazana mutagena, kancerogena i teratogena svojstva, profesionalna izloženost citotoksičnim lijekovima povezana je s brojnim zdravstvenim rizicima (1) te zbog neophodne odgovarajuće osposobljenosti za rad s njima na pravilan i siguran način, zahtijeva odgovarajuće hodograme, vodiče, smjernice.

U zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj još uvijek je ne samo primjena, nego i rukovanje i priprava citotoksičnih lijekova u području rada medicinskih sestara.

Liječnici specijalisti medicine rada u okviru svoje prakse provode i zdravstveni nadzor nad osobljem koje rukuje različitim vrstama lijekova za liječenje zloćudnih bolesti. U Republici Hrvatskoj citogenetički nadzor profesionalno izloženog osoblja provodi se primjenom analize izmjena sestrinskih kromatida. S obzirom na nepostojanje jednoznačne zakonske regulative, provođenje ove pretrage nije obavezno. Do sada provedene analize na uzorcima krvi medicinskog osoblja zaposlenog u različitim ustanovama diljem Hrvatske pokazuju da razina citogenetičkih oštećenja u izložene populacije u velikoj mjeri ovisi o radnim navikama te pridržavanju mjera osobne zaštite pri radu s citotoksičnim lijekovima. Do izloženosti ovim lijekovima dolazi pod različitim okolnostima, počevši od njihove proizvodnje, preko prijevoza od proizvođača do korisnika, pohrane na mjestima skladištenja, pripreme infuzijskih otopina u bolničkim ljekarnama ili na odjelima, primjene lijekova u liječenju bolesnika i naposljetku uklanjanja citotoksičnog otpada te čišćenja prostora i predmeta s kojima su bolesnici bili u kontaktu (2).

Najčešći putovi unosa citotoksičnih lijekova u organizam profesionalno izloženih osoba jesu udisanje i kontakt preko kože, što se nerijetko događa zbog nepoznavanja ili nepoštivanja

propisa za rad na siguran način. Razine izloženosti ovise o nekoliko čimbenika, među kojima su najvažniji vrste i količine lijekova koje se pripremaju, učestalost i trajanje pripreme lijekova, tehnički uvjeti i opremljenost prostora u kojima se lijekovi pripremaju te odlaže nastali otpad. Izrazito je bitna primjena osobnih zaštitnih sredstava pri radu i obučenost osobe koja rukuje s cititoksičnim pripravkom, a osobito pridržavanje pravila za rad na siguran način. Ova se radna mjesta smatraju radnim mjestima s posebnim uvjetima rada: unatoč primjeni svih raspoloživih sigurnosnih mjera i propisa pri radu s ovim lijekovima, štetni se učinci za zdravlje izloženih osoba mogu pojaviti pa je ta vrsta izloženosti povezana s rizicima koje poslodavac mora znati prepoznati, nadzirati, smanjivati i njima upravljati na odgovarajući način.

3.1. KEMOTERAPIJA

Kemoterapija je jedan od osnovnih oblika sistemskog onkološkog liječenja. Prvi je citostatik dušikov plikavac koji se godine 1943. počeo primjenjivati u liječenju Hodgkinove bolesti. Danas se 60-70% bolesnika sa zloćudnim bolestima liječi kemoterapijom. Prema vremenu ordiniranja i terapijskoj svrsi razlikuju se tri vrste kemoterapija (3):

- Adjuvantna kemoterapiju koja je oblik sistemskog liječenja zloćudne bolesti nakon provedenog lokalnog liječenja (najčešće kirurgije) čija je svrha uništiti moguće mikropresadnice bolesti.
- Neoadjuvantna kemoterapiju koja je početni oblik liječenja bolesnika s lokalnom ili lokalno uznapredovalom bolešću koja je inicijalno inoperabilna ili granično operabilna. Svrha je neoadjuvantne kemoterapije postići sniženje stadija bolesti (engl. *down stading*) i učiniti je operabilnom odnosno omogućiti uspješniji i /ili poštedniji kirurški zahvat.
- Primarna se kemoterapija primijenjuje u liječenju bolesnika s diseminiranom bolešću, koji se zbog toga ne mogu uspješno liječiti lokalnim oblicima terapije.

Većina citostatika djeluje na brzo proliferirajuće stanice jer svoj učinak ostvaruju djelovanjem na sintezu proteina, RNA ili DNA. Obilježje tumorskih stanica jest nekontrolirana dioba koja se sastoji od G1, S, G2 i M-faze. Tijekom postmitotičkog razdoblja (G1), koje najčešće traje od 18-30 sati, dolazi do sinteze RNA, proteina, uključujući i enzima potrebnih za stvaranje DNA. Potom slijedi razdoblje u kojem dolazi do sinteze DNA (S), koje traje obično 16-20 sati , nakon čega stanica ulazi u premiotičko razdoblje (G2) u trajanju od 2-10 sati. Nakon toga

stanica ulazi u mitozu (M), u trajanju 0,5-1 sat na kraju koje imamo dvije stanice kćeri koje ulaze u fazu G1. Važno je istaknuti da nakon mitoze stanice mogu ući u fazu mirovanja, kad se ne dijele (3).

3.2. PODJELA CITOSTATIKA

Prema mehanizmu djelovanja i kemijskom sastavu, citostatike se dijeli u skupine: alkilirajući spojevi, antimetaboliti, antitumorski antibiotici, mitotički inhibitori, inhibitori topoizomeraze te skupina ostalih citostatika (3).

3.2.1. Alkilirajući spojevi

U tu skupinu spadaju spojevi koji imaju sposobnost stvaranja kovalentnih veza s DNA. Terminalni atom ugljika aktivnih alkilirajućih dijelova tih spojeva veže se na elektronima bogate regije različitih molekula. Citotoksični učinak alkilirajućih spojeva uglavnom se pripisuje njihovoj interakciji s DNA koja rezultira inhibicijom ili netočnom replikacijom DNA, što u konačnici uzrokuje mutaciju ili staničnu smrt. Važno je istaknuti i reakciju alkilirajućih spojeva sa sulfhidrilnim fosfatnim skupinama na aminokiselinama, što rezultira višestrukim oštećenjima stanica. Alkilirajući spojevi pokazuju aktivnost kroz cijeli stanični ciklus, najviše u fazi G2 na na prelasku iz faze G1u S-fazu (3).

CIKLOFOSFAMID

Najčešće je primjenjivan alkilirajući spoj, a jedna od njegovih prednosti jest visoka bioraspoloživost nakon oralne primjene. Može se primijeniti oralno i intravenski s jednakom kliničkom učinkovitošću. Inaktivan je u svojemu osnovnom obliku a aktivira se u citotoksični oblik putem mikrosomskih jetrenih enzima. Sustav citokroma P450 pretvara ciklofosfamid u 4-hidroksiciklofosfamid koji je u ravnoteži s aldofosfamidom. Navedeni aktivni metaboliti ulaze u tumorsko, ali i zdravo tkivo, gdje neenzimskim cijepanjem aldofosfamida nastaju citotoksični oblici, fosforamid iperit i akrolein (4). Rabi se u liječenju raka dojke, jajnika, limfoma, leukemije, mikrocelularnog raka pluća. Najvažnije neželjene posljedice jesu mijelosupresija, alopecija, rjeđe hemoragijski cistitis (3).

CISPLATIN

Za razliku od većine anorganski je metalni kompleks otkriven na temelju slučajnog opažanja da neutralni kompleks platine koči dijeljenje i uzrokuje nitasti rast *E. Coli*. Nakon toga sintetizirano je nekoliko anologa platine. Iako točan mehanizam njihova djelovanja nije poznat, pretpostavlja se da citotoksični učinak ostvaruju na isti način kao i alkilirajući lijekovi. Kao takvi, ubijaju tumorske stanice u svim stadijima staničnog ciklusa i stvaraju ukrižane veze unutar i između lanaca DNA. Cisplatina ima značajan antitumorski učinak na širok raspon raznih solidnih tumora, uključujući tumor pluća nemalih i malih stanica, karcinom jednjaka i želudca, karcinome glave i vrata, genitourinalne karcinome, posebice testisa, jajnika i mokraćnog mjehura. Cispaltina i ostali analozi platine izlučuju se uglavnom bubrezima. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom dozu je potrebno prilagoditi (4).

KARBOPLATIN

Mehanizam djelovanja sličan je kao kod cisplatina. Glavna neželjena posljedica je mijelosupresija koja je izraženija nego kod cisplatina (4).

3.2.2. Antimetaboliti

Antimetaboliti tvore skupinu citotoksičnih lijekova koji svoj učinak ostvaruju poradi strukturne ili fiziološke sličnosti s intermedijalnim produktima staničnih procesa koji su uključeni u sintezu nukleinskih kiselina. Stoga su oni lažni supstrat za biokemijske reakcije. Tada dolazi do inhibicije enzima uključenih u sintezu nukleinskih kiselina ili do netočnog kodiranja nakon što inkorporiraju u nukleinske kiseline. Oba mehanizma rezultiraju inhibicijom sinteze DNA i staničnom smrću. Antimetaboliti citotoksični učinak ostvaruju u S-fazi staničnog ciklusa (3).

METOTREKSAT

Metotreksat je analog folne kiseline koji se visokim afinitetom veže na aktivno katalitičko mjesto na dihidrofolatreduktazi (DHFR) te ometa sintezu tetrahidrofolata (THF) koji je glavni nosač ugljika za enzimske procese uključene u sintezu timidilata, purinskih nukleotida i aminokiselina serina i metionina. Inhibicija tih, različitih metaboličkih procesa ometa sintezu DNA i RNA i ključnih staničnih proteina. Rabi se u liječenju raka dojke, mokraćnog mjehura, raka probavnih organa, leukemija, osteogenoga sarkoma. Najizraženije neželjeno djelovanje je izazivanje mijelosupresije i mukozitisa a pri velikim dozama i nefrotoksičnost (3).

5-FLUOROURACIL

Najčešće je primjenjivan fluoropirimidin koji je zapravo predlijek pa tek nakon unutarstanične konverzije u aktivne metabolite ostvaruje svoj citotoksični učinak. 5-fluoro-deoksiuridin-monofosfat (5-FdUMP) inhibira enzim timidilat-sintetazu (TS). Inhibicijom TS-a onemogućuje se nastanak deoksitimidin-trifosfata, jednog od četiriju potrebnih sastavnica DNA. 5- fluorouracil (5FU) citotoksično djelovanje ostvaruje i preko fluorouridin-trifosfata (FUTP) koji se ugrađuje u RNA i onemogućuje njenu funkciju. Dodatkom leukovorina 5-fluorouracilu povećavaju se trajanje i intezitet inhibicije TS-a, a time i citotoksični učinak. 5-FU i njegovi metaboliti uglavnom se uzlučuju preko žuči. To je jedan od najšire primjenjivanih citostatika, a rabi se u liječenju raka dojke, kolorektuma, želudca, jednjaka, gušterače, anusa, raka glave i vrata, bazocelularnog raka kože. Najizraženija je gastrointestinalna toksičnost (mukozitis, ali i oštećenja cijele sluznice probavnog trakta, proljevi) i mijelosupresija. Kontinuiranom infuzijom, u usporedbi intravenskim bolusom, postižu se bolji rezultati u liječenju kolorektalnog raka, a mijenja se i toksični profil s blažom mijelosupresijom, ali i izraženijom gastrointestinalnom toksičnošću (3).

3.2.3. Antitumorski antibiotici

Probir mikrobnih proizvoda doveo je do otkrića brojnih tvari s inhibicijskim učinkom na stanični rast, a pokazale su se klinički korisnima u liječenju karcinoma. Mnogi od tih antibiotika vezuju DNA interkalacijom specifičnih baza i sprječavaju sintezu RNA, DNA ili oboje; cijepaju DNA lanac i ometaju staničnu diobu. Svi antibiotici koji se koriste u liječenju karcinoma proizvod su različitih sojeva mikroorganizma *Streptomyces* (4).

DOKSORUBICIN

Doksorubicin je jedan od najvažnijih lijekova u liječenju tumora, a najveću aktivnost pokazuje protiv karcinoma dojke, endometrija, jajnika, testisa, štitnjače, želudca, mokraćnog mjehura, jetre i pluća; sarkoma mekih tkiva; nekih karcinoma dječje dobi poput neuroblastoma, Ewingova sarkoma, osteosarkoma i rabdomiosarkoma. Aktivan je i protiv hematoloških malignoma, akutne limfoblastične leukemije, multiplog mijeloma, Hodgkinova i Non-Hodgkinova limfoma. Obično se rabi u kombinaciji s drugim lijekovima (ciklofosfamidom, cisplatinom i 5-FU) i pri tome je klinička učinkovitost bolja (4).

DAUNORUBICIN

Daunorubicin je prvi iz ove skupine koji je izoliran, te se još primjenjuje u liječenju akutne mijeloične leukemije. Djelotvornost je manja u solidnim tumorima (4).

EPIRUBICIN

Analog je doksorubicina sa sličnim indikacijskim područjem. Kardiotoksičnost je manje izražena, a ostale su neželjene posljedice kao kod doksorubicina. Primarno je bio odobren za pomoćno liječenje u ranom stadiju karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, a koristi se u liječenju metastatskog karcinoma dojke, karcinoma želudca i jednjaka (4).

MITOKSANTRON

Mitoksantron (dihidroksiantracendion) antracenska je tvar koja strukturno podsjeća na antraciklinski prsten. Vezuje se na DNA uzrokujući lomove i inhibirajući sintezu DNA i RNA. Trenutačno se rabi u liječenju uznapredovalog karcinoma prostate otpornog na hormonsku terapiju i Non-Hodgkinovog limfoma niskog stupnja. Mijelosupresija s leukopenijom glavni je štetni učinak koji ograničuje dozu, a mogući su i mukozitis, blaga mučnina, povraćanje i alopecija. Jedan do dva dana nakon primjene lijeka pojavljuje se plava obojenost noktiju, bjeloočnica i mokraće (4).

3.2.4. Mitotički inhibitori

VINKRISTIN

Pripada skupini vinka-alkaloida, zajedno s vinblastinom i vinorelbinom. Citotoksični učinak ostvaruju vezanjem s tubulinom, proteinom koji je osnovna komponenta staničnih mikrotubula koji tvore diobeno vreteno. Kao posljedica vezanja s tubulinom dolazi do otapanja mikrotubula i diobenog vretena te smrti stanice u metafazi. Vinkristin se učinkovito kombinira s prednizonom za interdukciju remisije u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom. Djelotvoran je protiv Hodgkinova i Non-Hodgkinova limfoma, multiplog mijeloma te nekoliko pedijatrijskih tumora (rabdomiosarkoma, neuroblastoma, Ewingova sarkoma i Wilmsova tumora). Glavni štetni učinak koji ograničuje dozu jest neurotoksičnost, a uobičajeno se očituje neuropatijom, poremećajem autonomnog živčanog sustava s ortostatskom hipotenzijom, retencijom urina, paralitičkim ileusom ili konstipacijom, neuralgijom kranijalnih živaca, ataksijom, konvulzijama i komom. Moguća je nuspojava i sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (4).

PAKLITAKSEL

Zajedno s docetakselom ubraja se u skupinu taksana. Taksani uzrokuju povećano formiranje i stabilizaciju mikrotubula, što inhibira njihovu funkciju. Rezultat su nemogućnost stvaranja normalnog diobenog vretena i smrt stanice u metafazi. Metabolizira se u jetri i izlučuje bilijarnim putem. Najvažnije su neželjene posljedice mijelosupresija alergijske reakcije, periferna neuropatija, bolovi u zglobovima i mišićima, alopecija (4).

3.2.5. Inhibitori topoizomeraze

ETOPOZID

Etopozid je semisintetički podofilotoksin koji inhibicijom enzima topoizomeraze II uzrokuje lomove lanaca DNA. Citotoksični učinak ostvaruje u kasnoj S i G2-fazi. Nešto manje od 50% etopozida izlučuje se mokraćom, vrlo mali dio preko žuči, a ostalo se metabolizira u jetri. Primjenjuje se u liječenju tumora testisa, raka pluća, raka želudca, limfoma. Najvažnija je nuspojava mijelosupresija, a često uzrokuje alopeciju (3).

3.3. NAČINI PRIMJENE CITOSTATIKA

Citostatici se mogu primijeniti na više različitih načina:

- Venskim putem-to je način aplikacije većine citostatika a duljina primjene varira od intravenoznog bolusa do kontinuiranih višednevnih infuzija
- Peroralno–bolesnicima je najprihvatljiviji način uzimanja lijeka
- Intraperitonealno–cisplatin se katkad tako rabi u liječenju raka jajnika
- Intraarterijski-primjer je uporaba 5-fluorouracila u liječenju primarnog raka jetre ili pojedinačnih presadnica u jetri
- Intraperikardijalno-pri postojanju zloćudnog perikardijalnog izljeva na takav se način može rabiti doksorubicin
- Intrapleuralno-primjer je intrapleuralna primjena bleomicina u liječenju mezotelioma
- Intravezikalno-primjer je uporaba doksorubicina u liječenju raka mokraćnog mjehura
- Intratekalno-tako se može ordinirati i aplicirati metotreksat u liječenju leukemije koja se proširila u moždane ovojnice

Pri uobičajenoj, intravenoznoj ordinaciji kemoterapije uporaba perifernih vena bolesnicima stvara teškoće, osobito ako se aplikacija često ponavlja ili se primjenjuje kontinuirana infuzija. U tim je slučajevima uporaba središnjeg venskog katetera mnogo prihvatljivija (3).

3.3.1. Središnji venski kateter

Središnji venski kateter od iznimne je važnosti za bolesnike kojima je potrebno dugotrajno liječenje. Za razliku od perifernog, središnji venski pristup podrazumijeva postavljanje katetera u veliku venu, najčešće na vratu ili u prsištu. Vrh tako postavljenog katetera nalazi se u desnoj pretklijetki srca ili u gornjoj šupljoj veni. Ovakav pristup krvnožilnom sustavu omogućuje često uzimanje krvi za dijagnostičke pretrage, kao i primjenu citostatika, krvnih pripravaka, velikih količina tekućine, hranjivih tvari, antibiotika i drugih lijekova. Središnji venski kateter se postavlja u operacijskoj sali u općoj anesteziji. Za onkološke pacijente prikladni su vanjski tunelirani i unutarnji implantirani središnji venski kateteri (5). Dostupno je nekoliko različitih izvedbi ovih katetera, a u našoj ustanovi se koristi onim pod komercijalnim imenom Broviac i Port-a-Cath. Prije nego pristupimo bolesniku sa središnjim venskim kateterom (SVK) moramo imati na umu da je mahom riječ o teškim bolesnicima koji su često i imunodeficijentni. Njega katetera zahtjeva stručno i educirano osoblje, kako bi se maksimalno smanjio broj mogućih komplikacija (4).

3.3.2.Uloga kombiniranog liječenja

Kombinirana je kemoterapija važna zbog nekoliko razloga. Prvo, omogućuje maksimalno uništenje stanica uz podnošljivu toksičnost svakog pojedinačnog lijeka ako se rabe odgovarajuće doze. Drugo, omogućuje širi spektar interakcija između lijeka i tumorskih stanica s različitim genetskim abnormalnostima u heterogenoj tumorskoj masi. Napokon, može spriječiti ili usporiti naknadni razvoj stanične otpornosti na lijekove. Razvoj najučinkovitijih kombinacija temeljio se na selekciji lijekova po nekim temeljnim načelima, i ona su obrazac za mogući razvoj novih kemoterapijskih programa. Za kombinaciju su prikladni lijekovi koji i sami pokazuju djelotvornost protiv tumora. Prednost imaju lijekovi koji omogućuju potpunu remisiju u nekom postotku bolesnika (u odnosu na one koji omogućuju samo djelomičan odgovor). Među podjednako djelotvornim lijekovima iste skupine, prednost imaju oni čiji se štetni učinci ne preklapaju sa štetnim učincima drugih lijekova u kombinaciji. Iako se tako čini spektar nuspojava, smanjuje se rizik od letalnog

ishoda zbog višestrukih oštećenja istog organskog sustava različitim lijekovima. Lijekovima se treba koristiti u odgovarajućoj dozi i prema odgovarajućoj shemi, a kombinacije se daju u točno određenim intervalima. Predugi intervali između ciklusa negativno utječu na intezitet doze a razdoblje između ciklusa mora biti najkraće vrijeme potrebno za oporavak najosjetljivijih stanica zdravog ciljnog tkiva, a to je obično koštana srž. Valja poznavati biokemijske, molekularne i farmakokinetičke mehanizme interakcija među pojedinim lijekovima u kombinaciji kako bi se ostvario maksimalan učinak. Proizvoljno smanjenje doze učinkovitog lijeka, kako bi se dodao drugi a manje učinkovit lijek, može dozu najučinkovitijeg lijeka smanjiti ispod praga učinkovitosti te onemogućiti izlječenje (4).

Jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika učinkovitosti kemoterapije ili radioterapije jest problem učinkovite doze. Tri su glavna suvremena pristupa za isporuku visokih doza kemoterapeutika. Prvi je postupno povećanje doze antitumorskog lijeka. Drugi je postizanje ekspozicije visokim dozama na temelju skraćenja intervala između ciklusa liječenja, a treći je pristup sekvencionalna primjena bilo pojedinog lijeka, bilo različitih lijekova u kombiniranom protokolu. Svaki od navedenih pristupa danas se koristi za liječenje velikog broja raznih tumora, a postupci isporuke visokih doza znatno su poboljšali kliničke ishode (4).

3.4. NEŽELJENE POSLJEDICE KEMOTERAPIJE

Neželjene posljedice kemoterapije nastupaju zbog neselektivnog djelovanja citostatika koji, osim učinka na tumorske stanice, djeluje i na normalne stanice osobito one koje se brzo dijele. Stoga su neželjene posljedice najčešće na koštanoj srži, sluznici probavnog trakta, dlačnim folikulima (3).

3.4.1. Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje spadaju u najčešće nuspojave citostatske terapije. Pojavljuju se zbog stimulacije receptora za povraćanje u središnjem živčanom sustavu i probavnom sustavu. Tegobe su obično kratkotrajne, blagog do umjerenog intenziteta, dobro odgovaraju na simptomatsku trapiju. Osnovni lijekovi koji se koriste u profilaksi i liječenju akutne i kasne mučnine su antagonisti serotonina, glukokortikoidi i metoklopramid, a u zadnje vrijeme se uz jaku emetogenu terapiju daje i aprepitant (6).

3.4.2. Metaboličke i endokrinološke

Liječenje uznapredovalih kemosenzitivnih tumora može dovesti do sindroma lize tumora: hiperuricemija, hiperkalemije, hiperfosfatemije, hipokalcemije i akutnog zatajenja bubrega. Profilaksa ovog stanja provodi se primjenom alopurinola, hiperhidracijom i alkalinizacijom urina. Hormonski aktivne tvari izazivaju učinke tipične za odgovarajuću vrstu hormona. Tako antiestrogeni mogu izazvati valunge, antiandrogeni ginekomastiju, a glukokortikoidi inzulin ovisna šećerna bolest (6).

3.4.3. Hematološke i infekcije

Velika većina citostatika su hematotoksični. Najčešća hematološka nuspojava je granulocitopenija (što povećava rizik infekcija), potom anemija (koja može biti uzrokovana i tumorom) dok je trombocitopenija najrjeđa. Stoga je tijekom kemoterapije potrebno kontrolirati krvnu sliku i kemoterapiju odgoditi ili smanjiti dozu lijekova ako se jave značajna neutropenija ili trombocitopenija. Kako bi se spriječila ili skratila neutropenija, može se profilaktički primjeniti granulocitni čimbenik rasta (GCSF-a). Neki kemoterapijski protokoli se bez profilaktičke primjene ovog faktora niti ne mogu primjenjivati u planiranom intervalu. Anemiju se može korigirati transfuzijama eritrocita, a trombocitopeniju transfuzijama koncentrata trombocita (6).

3.4.4. Poremećaji zgrušavanja krvi

Raspad tumorskih stanica može dovesti do ili pogoršati već postojeći sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). DIK se može javiti u skoro svih vrsta zloćudnih tumora a redovito se javlja u akutnoj promijelocitnoj leukemiji. Nastaje zbog otpuštanja prokoagulantnih tvari u cirkulaciju a klinički je karakterizirana zatajenjem različitih organa zbog mikroembolizma i slonošču krvarenju, a laboratorijski produženjem globalnih koagulacijskih vremena, padom koncentracije fibrinogena i broja trombocita te pojavom razgradnih produkata fibrinogena u krvi. L- asparaginaza smanjuje sintezu koagulacijskih i antikoagulacijskih faktora uslijed čega se javljaju tromboze, a rjeđe i krvarenja. Zbog toga se pri dužoj primjeni asparaginaze treba pratitin globalni koagulogram i aktivnosti antitrombina-III. Talidomid i lijekovi koji djeluju kao agonisti estrogena i gestagena također povećavaju

rizik nastanka venskih i u manjoj mjeri arterijskih tromboembolizama. Zbog toga se bolesnicima liječenim talidomidom redovito profilaktički daje i acetilsalicilna kiselina (6).

3.4.5. Gubitak kose

Antraciklini a u manjoj mjeri i alkilirajući tvari poput ciklofosfamida, često dovode do gubitka kose koji nastaje zbog toga što citostatici oštećuju stanice folikula dlake, a obično se javlja nakon nekoliko tjedana kemoterapije. Po završetku liječenja kosa uglavnom opet naraste, a isprva može biti kovrčava. S psihološkog aspekta to je jedna od najtežih neželjenih posljedica kemoterapije. Citostatici koji najčešće uzrokuju alopeciju jesu doksorubicin, paklitaksel, docetaksel, ciklofosfamid, ifosfamid, vinkristin, a nešto rjeđe bleomicin, etopozid, vinblastin, metotreksat (3).

3.4.6. Učinci na probavni sustav

Kemoterapija oštećuje i stanice probavnog trakta koje se također brzo dijele. Simptomi koji se pri tom javljaju ovise o dijelu probavnog trakta koji je najviše zahvaćen. Oštećenje sluznice usne šupljine naziva se stomatitis ili mukozitis. Bolesnici se žale na bol pri jelu, a u teškim slučajevima i uzimanju tekućine ili gutanju sline zbog čega je često potrebno primijeniti i sustavne analgetike. Pri pregledu nalazi se eritematozna ili ulcerozno promijenjena sluznica. Uz simptomatsko liječenje od koristi su sredstva koja oblažu i hlade sluznicu i rekombinantni čimbenik rastakeratinocita. Ulcerozno promijenjena sluznica predstavlja mjesto mogućeg ulaska infekta i povećava rizik bakterijemije. Oštećenje sluznice jednjaka manifestira se disfagijom, a želuca gastritisom. Ukoliko dođe do oštećenja crijevne sluznice javljaju se bolovi u trbuhu, poremećaj peristaltike i proljevi, a u posebno teškim slučajevima može nastati infekcija stjenke crijeva crijevnim bakterijama, tvz. neutropenični enterokolitis. Irinotekan često dovodi do teškog proljeva pa se uz njega redovito primjenjuje loperamid, opijatni analog koji uzrokuje konstipaciju. Ponekad se kao posljedica oštećenja sluznice probavnog trakta može javiti i krvarenje (6).

3.4.7. Kožne nuspojave

Protutumorsko liječenje često dovodi do promjena na koži. Zbog smanjene sposobnosti regeneracije, pojačana je osjetljivost na ultraljubičasto zračenje. U bolesnika koji dugo primaju kemoterapiju može se javiti hiperpigmentacija kože, posebno je česta u bolesnika koji primaju busulfan. Fluorouracil dovodi do eritema i ulceracija kože na dlanovima i stopalima, a citarabin do makulopapuloznog osipa koji svrbi. Liječenje je simptomatsko. U bolesnika koji primaju kemoterapiju često se javljaju promjene na noktima. Obično su to paralelne uske zone hiperpigmentacije koje nastaju zbog zastoja u rastu nokta u doba primjene terapije. Ponekad dolazi do omekšanja i otpadanja noktiju (6).

3.4.8. Neurološke nuspojave i nuspojave osjetnih organa

Najčešće neurološke promjene su neuropatije, oštećenja perifernih živaca. U lijekove koji često uzrokuju spadaju vinkristin, taksani, oksaliplatina, talidomid i bortezomib. Ukoliko se u primjeni ovih lijekova javi klinički značajna neuropatija, potrebno je smanjiti dozu, a ponekad i prekinuti primjenu lijekova. Iako je neuropatija najčešće reverzibilna, u slučaju nekih lijekova (npr. talidomida), može biti trajna i značajno smanjivati kvalitetu života bolesnika. Citarabin ponekad dovodi do oštećenja malog mozga što se klinički manifestira poremećajima koordinacije pokreta i ataksijom. Visoke doze ifosfamida i metotreksata mogu dovesti do cerebralnih poremećaja. Ove nuspojave su ovisne o dozi, pa su rjeđe uz adekvatnu hidraciju i diurezu.Većinom su prolazne, stanje bolesnika se normalizira nakon nekoliko dana do tjedana. Cisplatina može dovesti do oštećenja sluha. Nuspojava je ovisna o dozi, češća je u bolesnika s poremećenom bubrežnom funkcijom. Oštećenje je obično trajno. Visoke doze citarabina oštećuju epitel rožnice. Za profilaksu ovog poremećaja koriste se glukokortikoidne kapi za oči (6).

3.4.9. Poremećaji mokraćnog sustava

Visoke doze pojedinih citostatika mogu dovesti do oštećenja bubrežne funkcije. Tome često doprinosi i sindrom lize tumora. Među lijekove koji su najtoksičniji za bubrege spadaju cisplatina i visoke doze metotreksata. Oštećenje bubrega je ovisno o dozi pa se učestalost komplikacija može smanjiti adekvatnom hidracijom bolesnika, forsiranjem diureze i zaluživanjem urina. Uz visoke doze metotreksata obavezno se primjenjuje antidot, folinska

kiselina. U pojedinih bolesnika se usprkos svim mjerama razvije akutno zatajenje bubrega, zbog čega moraju biti dijalizirani, ili kronično zatajenje bubrega, zbog čega se mora prekinuti liječenje ovim lijekovima. Ifosfamid i visoke doze ciklofosfamida oštećuju sluznicu mokraćnog mjehura zbog čega se javlja hemoragijski cistitis, teška hemoragična upala sluznice mjehura. U profilaksi se primjenjuje uromiteksan ili ispiranje mokraćnog mjehura kroz trokraki urinarni kateter. Liječenje je simptomatsko, u težim slučajevima cistitis može biti dugotrajan i stvarati bolesniku velike teškoće. Mitoksantron, antracendion intenzivno plave boje, dovodi do plavog obojenja mokraće. Ova promjena nije opasna, a javlja se zbog izlučivanja obojenih razgradnih produkata lijeka.

3.4.10. Plućne nuspojave

Plućne nuspojave su rijetke i obično se javljaju kao idiosinkratske reakcije. Najčešći uzročnik je bleomicin. Bleomicinski pneumonitis se obično manifestira kao intersticijski pneumonitis a klinički se očituje zaduhom, izraženim radiološkim promjenama i blagom vrućicom.

3.4.11. Kronične nuspojave sustavne protutumorske terapije

PLODNOST

Većina citostatika su teratogeni pa tijekom i neko vrijeme nakon primjene tih lijekova bolesnici, muškarci kao i žene, trebaju izbjegavati začeće. Obično se preporuča odgoditi začeće za najmanje dvije godine od završetka liječenja a jedan od razloga zašto je izabrano baš to razdoblje je što se većina relapsa javlja unutar dvije godine pa se smanjuje rizik da će se tijekom trudnoće ponovo pojaviti zloćudna bolest što može u mnogome otežati liječenje majke. Trudnoću, nastalu nakon što je jedan od roditelja liječen od raka, treba tretirati kao rizičnu i nadzirati na odgovarajući način. Iako su malformacije ploda nešto češće nego u normalnim trudnoćama, u preko 90% slučajeva rađaju se zdrava djeca (6). Djeca, čiji su roditelji liječeni sustavnom protutumorskom terapijom prije začeća, nemaju povećan rizik nastanka raka. Sustavna protutumorska terapija uglavnom ne dovodi do trajne neplodnosti. U nekih bolesnica, osobito u mlađih, menstruacijski se ciklus normalizira unutar šest mjeseci nakon završetka liječenja (3).

SEKUNDARNI TUMORI

Zbog relativno nespecifičnog djelovanja, citostatici imaju kancerogeni i teratogeni učinak. Rizik nastanka sekundarnog tumora ovisi o vrsti i dozi citostatika te o predisponirajućim čimbenicima u bolesnika (životna dob, imunosupresija, genska sklonost razvoju raka). Karcinogenost citostatika je različita, najizraženija je u alkilirajućih spojeva, zatim antitumorskih antibiotika, prokarbazina, etopozida. Među sekundarnim zloćudnim tumorima najčešće se pojavljuje akutna nelimfatična leukemija. Iz primjenu citostatika veže se i pojava nekih solidnih tumora, npr. karcinoma mokraćnoga mjehura nakon terapije ciklofosfamidom te sarkoma kosti nakon primjene alkilirajućih lijekova (3).

4. SMJERNICA ZA RAD S CITOTOKSIČNIM TVARIMA

Iako se posljednjih sto godina znanstvena zajednica bavi pitanjem karcinogeneze kao posljedice izlaganja određenim tvarima na radnom mjestu, te je Svjetska zdravstvena organizacija osnovala je 1971. godine Međunarodnu agenciju za istraživanje raka (engl. *International Agency for Reasearch on Cancer*- IARC) koja je od tada procijenila karcinogeni učinak više od tisuću tvari, u Republici Hrvatskoj ne postoji smjernica za rad s antineoplastičnim lijekovima.

Stoga se pri radu na odjelima gdje se takva terapija primjenjuje, oslanja na propise dobre prakse u području zaštite zdravlja i sigurnosti na radu, među kojima se nalazi i *Praktična smjernica za rad s karcinogenim i mutagenim tvarima* iz lipnja 2012 . i mutagene učinke, ali i genetska predispozicija, životne navike i prisutnost takvih tvari u radnom okolišu mogu uvelike pridonijeti pokretanju štetnih procesa u ljudskom tijelu poput inicijacije, promocije i progresije koje dovode do nastanka neoplastičnih bolesti s ozbiljnim posljedicama na ljudsko zdravlje. Izloženost karcinogenim i mutagenim tvarima može dovesti do oštećenja stanice i /ili do procesa koji mogu rezultirati malignom transformacijom te potencijalno neoplastičnim rastom i razvojem raka. Iako je spoznaja o tim procesima narasla posljednjih godina, sami mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni. Kako bi spriječili štetne učinke karcinogenih i mutagenih agenasa na ljudsko zdravlje, potrebno je utvrditi njihovu prisutnost na radnom mjestu i poduzeti odgovarajuće mjere zaštite. Prevencija i rano otkrivanje tih agenasa najvažniji su faktori u smanjenju učestalosti i posljedica njihovih učinaka. Iako se za neke tvare sigurna doza ne može definirati, podaci o izravnim i neizravnim učincima nekih

mutagena i karcinogena mogu upućivati na kritične razine izloženosti koje se mogu prekoračiti kako bi se izazvali štetni učinci na zdravlje. Upravo ta činjenica može poslužiti kao ishodište za poduzimanje daljnjih mjera zaštite na radnom mjestu (7).

4.1. ZAKONSKE OSNOVE

U Hrvatskom zakonodavstvu rad s karcinogenim i mutagenim tvarima određen je sljedećim propisima:

- Zakon o zaštiti na radu (NN 59/96, 114/03, 100/04, 86/08, 116/08, 75/09, 143/12) određuje obveze poslodavca u provedbi mjera zaštite na radnom mjestu s ciljem poboljšanja zaštite zdravlja i sigurnosti radnika u smislu prevencije ili smanjenja ozljeda na radu i profesionalnih bolesti
- Pravilnik o zaštiti radnika zbog izloženosti karcinogenim i/ili mutagenim tvarima (NN 40/07) obvezuje poslodavca da procijeni rizik, zamijeni karcinogene i/ili mutagene tvari, smanji izloženost radnika, informira, obuči i savjetuje radnike, prati zdravstveno stanje radnika, vodi evidenciju izloženih radnika i izvješćuje nadležno tijelo
- Pravilnik o ispunjavanju sigurnosno tehničkog lista (NN 39/9, 74/11) propisuje način ispunjavanja sigurnosno tehničkog lista i koje podatke mora sadržavati uključujući i karcinogene i/ili mutagene tvari
- Pravilnik o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološki graničnim vrijednostima (NN 13/09) definira koje su od opasnih tvari karcinogene i mutagene, njihovu kategoriju te granične vrijednosti izloženosti koje mogu biti prisutne u radnom okolišu

EUROPSKE DIREKTIVE

Karcinogene i mutagene tvare definira Direktiva 2004/37/EC koja je pročišćena verzija Direktiva 90/394/EEC, 97/42/EC, 1999/38/EC, a određuje minimalne zahtjeve vezane uz sigurnost i zaštitu zdravlja radnika zbog izloženosti karcinogenim i mutagenim tvarima na radnom mjestu uključujući i prevenciju od tih opasnosti te granične vrijednosti izloženosti. Direktiva 2004/37/EC također određuje da zemlje članice moraju utvrditi postupke za obavljanje odgovarajućeg zdravstvenog nadzora radnika na način da će se svaki radnik redovito pregledavati, ukoliko se ukaže potrebnim, prije i nakon izlaganja u redovitim intervalima. Ta rješenja moraju biti takva da je moguće izravno primijeniti osobne i

profesionalne higijenske mjere. Treba još spomenuti Direktivu 91/322/EC o indikativnim graničnim vrijednosti izloženosti kemijskim, fizikalnim i biološkim tvarima pri radu u svrhu zaštite radnika od rizika izloženosti kemijskim, biološkim i fizikalnim tvarima, te pripadajuću Direktivu 2000/39/EZ utvrđivanju prvog popisa indikativnih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive 98/24/EZ o zaštiti zdravlja i sigurnosti radnika na radu od rizika povezanih s kemijskim sredstvima, zatim Direktivu 2006/15/EZ o utvrđivanju drugog popisa indikativnih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive Vijeća 98/24/EZ i od izmjeni Direktiva 91/322 EEZ i 2000/39/EZ i Direktivu 2009/161/EU o utvrđivanu trećeg popisa indikativnih graničnih vrijednosti profesionalne izloženosti u provedbi Direktive 98/24/EZ i izmjeni Direktive 2000/39/EZ. Propisi su napravljeni prema preporukama SCOEL-a (engl. *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*). Treba spomenuti i Direktivu 67/548/EEZ koja govori o usklađivanju zakona, propisa i upravnih odredbi koje se odnose na klasifikaciju, pakiranje i označavanje opasnih tvari i sva njena usklađivanja tehničkom napretku (7).

4.2. DEFINICIJE I KLASIFIKACIJE MUTAGENA I KARCINOGENA

Mutagen je tvar koja uzrokuje promjenu u genetskom materijalu. Ta promjena može dovesti do pojave bolesti ili zloćudnog tumora. Mutageni djeluju i na somatske i na zametne stanice. Mutacija koje nastaju u somatskim stanicama, odnosno stanicama tijela ne prenose se na daljnje generacije dok se mutacije na zametnim stanicama prenose. Takve mutacije mogu dovesti do fetalne smrti, te više ili manje ozbiljnih malformacija ili različitih fenotipskih promjena. Te fenotipske promjene najčešće nazivamo urođenim manama, prirođenim poremećajima ili bolestima. Često mutacije na zametnim stanicama koje dovode do fenotipskih promjena nisu očite nego stanicu čine podložnijom za djelovanje vanjskih faktora ili dovode do povećanog rizika za razvoj određenih bolesti. Upravo zbog navedenih karakteristika postoji potreba za klasifikacijom mutagena zametnih stanica.

GHS (engl. *Globally Harmonised System*) je uveo sljedeće kategorije mutagena:

- Kategorija 1A- tvari za koje se zna da uzrokuju nasljedne mutacije (dokazane epidemiloškim studijama na ljudima)

- Kategorija 1B- tvari za koje se smatra da uzrokuju nasljedne mutacije (dokazano testovima *in vivo* na nasljednim zametnim stanicama ili testovima mutagenosti somatskih stanica sisavaca ili dokazima mutagenih učinaka na zametne stanice bez dokaza prijenosa na potomstvo)
- Kategorija 2- tvari za koje je moguće da uzrokuju nasljedne mutacije (dokazane testovima *in vivo* mutagenosti na somatskim stanicama ili testovima genotoksičnosti na somatskim stanicama sisavaca, a u određenim slučajevima i in vitro istraživanima.

Europska klasifikacija dijeli mutagene na tri kategorije (uzimajući u obzir trenutačne znanstvene spoznaje):

- Kategorija 1- tvari za koje se zna da su mutagene za čovjeka; postoji dovoljno dokaza za utvrđivanje uzročne povezanosti između izloženosti mutagenoj tvari i nasljednih genetskih oštećenja u čovjeka
- Kategorija 2- tvari za koje se smatra da su mutagene za čovjeka; postoji dovoljno dokaza za donošenje snažne pretpostavke da izlaganje čovjeka toj tvari može dovesti do razvoja nasljednih genetskih oštećenja a te se pretpostavke temelje na odgovarajućim eksperimentima na životinjama i drugim relevantnim informacijama
- Kategorija 3- tvari za koje je moguće da izazivaju mutagene učinke; postoje odgovarajući dokazi mutagenosti iz studija, no dokazi nisu dovoljni da se tvar svrsta u kategoriju 2.

Sukladno Direktivi 2004/37/EC, karcinogeni i mutageni su definirani na sljedeći način. Mutagen je:

-tvar koja zadovoljava uvjete klasifikacije u kategoriju 1 ili 2, koja se nalazi u Aneksu VI Direktive 67/548/EEC;

-pripravak koji se sastoji od jedne ili više tvari, gdje koncentracija jedne ili više pojedničnih tvari ispunjava uvjete granične koncentracije za klasifikaciju pripravaka kao kategorija mutagena 1 ili 2 nevedene bilo u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili u dijelu B Aneksa II Direktive 1999/45/EC gdje su navedene tvari koje se ne pojavljuju u Aneksu I Direktive 67/548/EEZ ili su bez graničnih vrijednosti/koncentracija (7).

Karcinogen je tvar koji je izravno uključen u nastanak i razvoj zloćudnog tumora. Prema tome, karcinogenost je sposobnost određene tvari da izazove malignu transformaciju i/ili

utječe na neoplastični razvoj stanice. Maligne stanice zaobilaze normalnu staničnu regulaciju i kontrolu dijeljenja što uzrokuje nekontrolirani rast i stvaranje tumora te metastaziranje (širenje zloćudnih tumora u okolna i udaljena tkiva). Ne postoji jedinstvena lista karcinogena. Svaka organizacija koristi ponešto drugačiji pristup za procjenu rizika i opasnosti. S druge strane, postoje različite kategorije za procjenu karcinogenosti. Iako se svi pristupi temelje na više manje istim podacima ili bazama podataka, način na koji se snaga i/ili težina dokaza integrira u završnu procjenu se razlikuje. Nama značajni sustavi klasifikacija su: EU klasifikacija (klasifikacija Europske unije), GHS klasifikacija (engl. *Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals*) i IARC klasifikacija (engl. *International Agency for Research on Cancer*). IARC klasificira sve čimbenike- kemijske, fizičke i biološke kao i lijekove za koje se sumnja da imaju mutageni i kancerogeni potencijal.

Prema EU klasifikaciji, kancerogeni se dijele u 3 kategorije:

- Kategorija 1- tvari za koje je poznato da su kancerogeni za ljude
- Kategorija 2- tvari za koje se smatra da su karcinogene za ljude
- Kategorija 3- tvari koje izazivaju zabrinutost zbog mogućeg karcinogenog učinka na ljude, ali dostupne informacije nisu adekvatne za izradu zadovoljavajuće procjene.

GHS (engl. *Globally Harmonised System*) je sustav identifikacije kemijskih tvari i informacija korisnika o opasnostima preko standardiziranih simbola i fraza na etiketama i sigurnosno-tehničkim listovima. Sustav je osmišljen u Ujedinjenim narodima i prema to sustavu karcinogeni se dijele:

- Kategorija 1A- tvari za koje se zna ili se pretpostavlja da izazivaju rak temeljeno dokazima na ljudima
- Kategorija 1B- tvari za koje se zna ili se pretpostavlja da izazivaju rak temeljeno dokazima na životinjama
- Kategorija 2- tvari za koje su sumnja da uzrokuju rak

U Europskoj uniji se planira usklađivanje EU klasifikacije s GHS klasifikacijom. Cilj ovog usklađivanja je olakšati međunarodnu trgovinu tim tvarima kao i adekvatno održavanje mjera sigurnosti i zaštite ljudi i okoliša.

Sukladno Direktivi 2004/37/EC, karcinogeni i mutageni su definirani na sljedeći način. Karcinogen je:

-tvar koja zadovoljava uvjete klasifikacije u kategoriju 1 ili 2, koja se nalazi u Aneksu VI Direktive 67/548/EEC;

-pripravak koji se sastoji od jedne ili više tvari, gdje koncentracija jedne ili više pojedinačnih tvari ispunjava uvjete granične koncentracije za klasifikaciju pripravaka kao kategorija karcinogena 1 ili 2 navedene bilo u Aneksu I Direktive 67/548/EEC ili u dijelu B Aneksa II Direktive 1999/45/EC gdje su navedene tvari koje se ne pojavljuju u Aneksu I Direktive 67/548/EEZ ili su bez graničnih vrijednosti/koncentracija (7).

4.3 KANCEROGENI I MUTAGENI POTENCIJAL ANTINEOPLASTIČKIH LIJEKOVA

Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. IARC) Svjetske zdravstvene organizacije sa sjedištem u Lyonu (Francuska) vrednuje kancerogeni potencijal različitih kemijskih i fizikalnih agenasa te ih razvrstava u nekoliko skupina. Za čovjeka je sigurno kancerogeno osam vrsta antineoplastičnih lijekova koji su u aktivnoj primjeni (busulfan, ciklofosfamid, etopozid, klorambucil, melfalan, metil-CCNU, tiotepa i treosulfan), jedan koji se primjenjuje samo u istraživačke svrhe (klornafazin) te dvije kombinacije lijekova: etopozid s bleomicinom i cisplatinom i kemoterapijski protokol MOPP (klormetin, vinkristin, prokarbazin i prednizolon) zajedno s drugim kombiniranim prokolima koji sadržavaju alkilirajuće lijekove. Vjerovatno je kancerogeno osam vrsa antineoplastika koji su u aktivnoj primjeni te tri koje se primjenjuju samo u istraživačke svrhe (klorozotocin, *N*-etilen-*N*-nitrozourea i *N*-metilen-*N*-nitrozourea). Moguće kancerogeno ih je devet, od čega je sedam u aktivnoj primjeni. Preostala dva su aziridin (etilen-imin) i merfalan (recemična smjesa melfalana koji se aktivno primjenjuje i njegova desnog enantiomera medfalana). Sedam vrsta antineoplastika zbog nedostatka dokaza ne može se klasificirati kao kancerogeno za ljude. Međutim, u aktivnoj je primjeni i najmanje dvadesetak vrsta antineoplastičnih lijekova čiji kancerogeni potencijal IARC još nije vrednovao, što upućuje na rastuću zabrinutost zbog mogućih zdravstvenih rizika u izloženog osoblja koje njima svakodnevno rukuje (2).

Premda se kancerogeni i mutageni potencijal nužno ne trebaju preklapati, većina kancerogenih antineoplastičnih lijekova ujedino je i mutagena, što je dodanti rizik za zdravlje izloženih radnika (8). Poznavanje mutagenog potencijala pojednih vrsta antineoplastika osobito je važno u nadzoru nad profesionalno izloženim populacijama jer posljedice mutacija nastalih pod utjecajem antineoplastika nemoraju biti vidljive neposredno nakon što se dogodila izloženost i katkada dolaze do izražaja tek više godina nakon njezina prestanka. O rizicima profesionalne izloženosti antineoplastičnim lijekovima počelo se raspravljati 1979. kada su Falck i suradnici (9) dokazali mutagenost urina medicinskih sestara koje su rukovale antineoplasticima (2).

Antineoplastični lijekovi koji su trenutačno u aktivnoj primjeni međusobno se razlikuju prema mutagenom potencijalu, koji se može procijeniti s pomoću različitih testova. Vrlo mutageni su primjerice alkilirajući lijekovi, međutim, tek nakon metaboličke aktivacije putem citokroma P450. Slično je utvrđeno za cisplatin i njegove analoge. Općenito uzevši, mutageni je potencijal antineoplastika u uskoj vezi s njihovim mehanizmima djelovanja. Također, razlike u mutagenim koncentracijama tih lijekova mogu iznositi i do nekoliko redova veličine. Dok su neki lijekovi, primjerice aktinomicin D i daunorubicin, mutageni već pri vrlo niskim koncentracijama, drugi su mutageni tek pri visokim koncentracijama. Takav je primjer dakarbazin koji je slabo mutagen (2).

4.4 ANTINEOPLASTIČNI LIJEKOVI KAO ČIMBENIK RIZIKA U RADNOM OKOLIŠU

Kako se većina antineoplastika primjenjuje u kombiniranoj terapiji, medicinsko osoblje je pri radu istodobno izloženo spojevima koji imaju vrlo različite mehanizme djelovanja te različiti genotoksični i kancerogeni potencijal. Stanice u organizmu nisu jednako osjetljive na štetne učinke takvih agenasa. Sukladno tomu, razlikuju se i rizici proizašli iz rukovanja antineoplastičnim lijekovima u profesionalno izloženog osoblja. Kako su u zdravog čovjeka diobeno najaktivnije različite vrste epitelnih stanica (primjerice sluznice probavnog sustava, folikula dlake, kože), stanice koštane srži te spolne stanice, u radnika izloženih antineoplasticima povećan je rizik od pojave mutacija upravo u tim vrstama stanica i tkiva.

Zbog nasumičnog pojavljivanja oštećenja ne postoji razina izloženosti antineoplastičnim lijekovima koja bi se mogla smatrati sigurnom. Stoga postojeće smjernice za siguran rad s antineoplasticima (10) preporučuju izloženost svesti na najmanju moguću mjeru, što se postiže radom u odgovarajućem tehnički opremljenom prostoru uz poštivanje mjera zaštite na radu i primjenu osobnih zaštitnih sredstava (2).

Nadzor nad radnim okolišem uključuje mjerenje koncentracija antineoplastika u zraku, na radnim površinama, zaštitnoj odjeći radnika i sl. Biološki nadzor (engl. *biomonitoring*) zasniva se na mjerenju različitih bioloških pokazatelja (a to mogu biti različiti spojevi, strukture, pojave, procesi i sl.) koji omogućuju otkrivanje najranijih, još popravljivih bioloških učinaka koji upućuju na pojavu i/ili drugih bolesti koje se mogu dovesti u vezu s profesionalnom izloženosti. Njihovom primjenom na razini izloženih populacija možemo otkriti ispitanike koji su pod povišenim rizikom. Dobar biljeg trebao bi imati sljedeće značajke: specifičnost, osjetljivost, dokazanu ovisnost između doze i učinka te bi morao omogućiti utvrđivanje interindividualne i intraindividualne varijabilnosti (2).

Za kvalitetan biološki nadzor uvijek bi se trebalo rukovoditi procjenom opasnosti te poznavati kojim vrstama lijekova ispitanici rukuju jer to može kritično utjecati na izbor najspecifičnije metode za dokazivanje izloženosti. U biološkom nadzoru radnih populacija izloženih antineoplastičnim lijekovima, koji se provodi od početka 1980-tih, najviše se primjenjuju tri standardne citogene metode:

- Analiza izmjena sestrinskih kromatida (engl. *Sister Chromatid Exchanges, SCE*)
- Analiza kromosomskih aberacija (engl.*Chromosome Aberrations, CA*)
- Mikronukleus-test (engl. *Micronucleus, MN*)
- Molekularna-biološka metoda, komet-test (koji sve više dobiva na značenju zadnjih desetak godina)

IZMJENE SESTRINSKIH KROMATIDA

Izmjena sestrinskih kromatida (engl. *Sister Chromatid Exchanges, SCE*) su citološka očitovanja loma i ponovnog spajanja DNA na prividno homolognim mjestima dviju kromatida istog kromosoma. Indirektni su pokazatelj razine oštećenja prisutnih u DNA prije njezina udvostručavanja. Primjenom analize SCE može se procijeniti razina citogenetičkih oštećenja u limfocitima periferne krvi koja nastaju zbog višegodišnje kronične izloženosti, kada nastanak i popravak oštećenja u DNA dolaze u svojevrsno stanje ravnoteže. Analiza

SCE bila je prva citogenetička metoda primijenjena u biološkom nadzoru radnika izloženih antineoplastičnim lijekovima. U Hrvatskoj (11) to je donedavno bila i jedina metoda koja se izvodila kao dodatna pretraga u okviru zdravstvenih pregleda medicinskog osoblja izloženog antineoplasticima. Uzmu li se u obzir sve značajke analize SCE i poznati mehanizmi djelovanja antineoplastika ova je metoda prikladna za otkrivanje oštećenja u ispitanika koji rukuju svim vrstama alkilirajućih lijekova, te nekim lijekovima iz drugih skupina čije se djelovanje zasniva i na alkiliranju DNA, primjerice citotoksičnim antibioticima mitomicinom C i doksorubicinom, svim lijekovima koji sadržavaju platinu, prokarbazinom, dakarbazinom te estramustinom (2). Međutim, pri odabiru SCE kao metode za procjenu izloženosti antineoplastičnim lijekovima treba biti oprezan te uzeti u obzir i nedostatke analize, odnosno manjak specifičnosti u odnosu na druge raspoložive citogenetičke metode. Nadalje, jedan od najvećih nedostataka analize SCE jest neodgovarajuća prediktivnost metode u vezi s rizikom od pojave raka (2).

OŠTEĆENJA KROMOSOMA

Općenito razlikujemo numeričke i strukturne aberacije kromosoma. Numeričke upućuju na promjene broja kromosoma koje su posljedica poremećaja u diobi stanice. Aneuploidija označava višak (hiperploidija) ili manjak (hipoploidija) pojedinih kromosoma, a nastaje zbog oštećenja diobenog vretena i njegovih elemenata, oštećenja podstrukture kromosoma, promjena u fiziologiji stanice te mehaničkih oštećenja. Uzmu li se u obzir sve značajke analize CA i poznati mehanizmi djelovanja lijekova, ova se metoda može primjeniti za otkrivanje oštećenja u ispitanika koji rukuju antineoplasticima čije se djelovanje primarno zasniva na stvaranju velikog broja lomova u DNA, primjerice citotoksičnim antibioticima bleomicinom, doksorubicinom, daunorubicinom i nihovim analozima, te lijekovima koji neizravno povećavaju razine lomova u DNA djelovanjem na DNA-topoizomeraze I i II: irinotekan, topotekan, etopozid i tenipozid. Pri izboru analize CA kao metode za procjenu rizika od izloženosti antineoplastičnim lijekovima i tumačenju dobivenih rezultata u obzir svakako treba uzeti njene nedostatke, od kojih je najveći nemogućnost utvrđivanja oštećenja na razini diobenog vretena, zbog čega štetni učinci nekih antineoplastika novije generacije mogu biti podcijenjeni.

MIKRONUKLEUS-TEST

Mikronukleus test se primjenjuje u različitim varijantama. Osnova testa je brojanje mikronukleusa u stanicama koje se dijele. Mikronukleusi nastaju od dijelova DNA zaostalih u citoplazmi za vrijeme mitoze. Oni su dijelovi kromosoma (acentrični fragmenti) ili čak cijeli kromosomi koji nisu adekvatno povučeni diobenim vretenom prema polovima. Sukladno tome, mikronukleusi su indikatori klastogenog učinaka (učinak loma kromosoma) ili poremećaja diobenog vretena. Ti se učinci mogu razlučiti metodama koje otkrivaju prisutnost centromera u mikronukleusima. Obično se broji 1000 ili 2000 bionuklearnih stanica te su broj stanica s mikronukleusima kao i ukupni broj mikronukleusa pokazatelji genotoksične aktivnosti tvari. Zadnjih godina, test se izvodi na način da se dodaje citohalazin B u svrhu blokiranja citokineze (odvajanja stanica kćeri) čime se povećava osjetljivost testa (7).

KOMET -TEST

Test koji je vrlo osjetljiv na oštećenja DNA je komet-test. Može se izvoditi na *in vitro* kulturama stanica ili *in vivo* stanicama izloženih životinja i ljudi. Komet-testom je moguće otkriti jednostruke i dvostruke lomove. Komet-test može otkriti i hoće li doći do popravka DNA lomova ukoliko se modificira vremenski period analiziranja stanica. Zato komet-test nazivamo i test analize popravka i oštećenja DNA. Test se izvodi na način da se pojedinačne stanice podvrgavaju elektroforezi. Kako su DNA fragmenti nabijene molekule, kreću se po ploči tako da najmanji fragmenti putuju najdalje po ploči. Ako je broj fragmenata DNA velik, nakon fuorescentnog bojenja nastaje veliki „rep“ koji izgleda kao rep kometa. Danas se ti repovi mjere kompjuteriziranom obradom slike. Trenutno je preporučeno mjerenje postotka DNA u repu (7). Valja očekivati da će u budućnosti važnost metode komet-testa biti još veća s obzirom na to da se navedena tehnika neprekidno usavršava, kako uvođenjem novih modifikacija koje omogućuju osjetljivo otkrivanje specifičnih oštećenja u DNA tako i povezivanje s drugim molekularno-biološkim tehnikama. Ovaj test ipak ne može potpuno zamijenit standardne citogenetičke metode (ponajprije zbog problema oko standardizacije koju otežava uporaba različitih računalnih programa za analizu), ali ih za sada vrlo korisno nadopunjuje. Nadalje, zbog relativno kratkog vremena primjene komet-testa u svrhu biološkog nadzora, njegovo značenje u potvrđivanju uzročno-posljedične veze između oštećenja i povišenog rizika od pojave raka još nije dovoljno dokumentirano (2).

4.5 SMJERNICE ZA SIGURAN RAD S ANTINEOPLASTICIMA

4.5.1. Procjena rizika, pravila rada i upute

Prije samog početka proizvodnje citostatika, potrebno je procijeniti i dokumentirati rizike rukovanja citostaticima (zakon o sigurnosti na radu, odredbe o rukovanju opasnim tvarima). Na temelju ovih zaključaka potrebno je dati upute zaposlenicima. Uz osobe koje sudjeluju u proizvodnom procesu, svi zaposlenici koji dolaze u dodir s citostaticima moraju dobiti upute (odredbe o rukovanju opasnim tvarima). Ovo se također odnosi i na osoblje koje obavlja poslove čišćenja i transporta. Upute koje se daju osoblju moraju biti u skladu s različitim kategorijama poslova. Ovisno o specifičnim zahtjevima, upute se odnose na sljedeće:

- Učinci lijekova
- Pravilne procedure za rukovanje opasnim tvarima
- Rizici i mjere zaštite
- Aseptična metoda
- Odlaganje kontaminiranih materijala i sredstava i ostataka citostatika
- Preventivna medicina vezana uz ovaj poziv
- Postupanje u slučaju nezgode

Također je potrebno pripremiti pismene upute za rad za svako pojedino radno mjesto. Citostatici se obzirom na njihova svojstva svrstavaju u farmacijski popis opasnih tvari. Ovaj popis mora se ažurirati i pregledati bar jedanput godišnje. Ako dođe do nekih promjena potrebno je izvršiti procjenu rizika i dokumentirati ju. Nezgode moraju biti dokumentirane unutar posebnog protokola. U slučaju tjelesnih povreda (statutorni dokument), nezgoda mora biti evidentirana u dnevnik prve pomoći (manje povrede, nemogućnost obavljanja posla u periodu kraćem od tri dana) ili o tome mora biti obaviješteno odgovorno osiguravajuće društvo propisano statutom (10).

4.5.2 Obuka, kontinuirano obrazovanje i stručna specijalizacija zaposlenika

Za potrebe proizvodnje treba biti dostupan dovoljan broj dobro obučenih stalnih zaposlenika. Stalna radna mjesta trebala bi se izbjegavati u području središnje proizvodnje citostatika. Broj potencijalno izloženih osoba treba biti smanjen na minimum. Obuci novog osoblja za

pripremu citostatskih spojeva potrebno je pristupiti vrlo pažljivo zbog toga što rukovanje citostaticima predstavlja opasnost za ljudsko zdravlje kao i sigurnost proizvoda. Obuka zahtjeva planiranje vremena i treba se provoditi na temelju unaprijed određenog programa obuke.

Cilj obuke, kontinuiranog obrazovanja i stručne specijalizacije je omogućiti osoblju stjecanje teorijskih znanja i praktičnih vještina.

Teorijska znanja:

- Upravljanje kvalitetom
- Upravljanje rizikom
- Pravila i odredbe
- Sigurno rukovanje opasnim tvarima
- Rizici i mjere zaštite
- Sprečavanje nezgoda i brza reakcija
- Odlaganje kontaminiranog pribora
- Lijekovi i formulari o doziranju
- Stabilnost i inkompatibilnost
- Rad u aseptičkom okruženju
- Klinička farmacija
- Patologija
- Obveze na odjelu i organizacijske obveze

Praktična obuka:

- Aseptične radne metode i njihovo opravomoćenje simulacijom procedure pripravljanja spojeva
- Rukovanje sredstvima za jednokratnu uporabu
- Simulacija nezgoda i njihova brza sanacija
- Provjera citostatskih liječničkih recepata
- Rukovanje različitim dokumentacijskim sustavima
- Pakiranje, distribucija sistemom za upravljanje kvalitetom i odlaganje
- Rukovanje priborom za sanaciju prolivene supstance

Cilj programa kontinuiranog obrazovanja i stručne specijalizacije je obaviještenost osoblja o aktualnim novostima u znanosti i tehnologiji. Osoblje koje radi na pripremanju citostatskih spojeva mora jednom godišnje pohađati obuku vezanu uz odredbe za rukovanje opasnim tvarima. Osoblje također mora imati priliku sudjelovati u internim i izvan institucijskim kontinuiranim obrazovnim programima. Sudjelovanje u takvim programima treba biti potvrđeno certifikatom (10).

4.5.3 Središnji odjel za citostatike, sobe i oprema

Medicinske sestre i liječnici su odgovorni za rukovanje citostaticima unutar bolničkih odjela i ambulanti. Rukovanje podrazumijeva prihvat, skladištenje, pripremu za primjenu i samu primjenu citostatika kao i rukovanje izlučevinama pacijenta (članovi obitelji također mogu biti uključeni) i postupak u slučaju izlijevanja citostatika. U cilju jamčenja sigurne tehnike rada, ljekarnik specijaliziran za onkologiju treba pružati podršku i davati savjete bolničkim odjelima i ambulantama prilikom uspostavljanja procedure za sigurno rukovanje citostaticima i ispravnu uporabu opreme za osobnu zaštitu.

Centralizirana priprema kancerogenih, mutagenih i reprotoksičnih lijekova mora imati prednost nad de-centraliziranom pripremom. Priprema se odvija u odvojenom, jasno određenom čistom radnom prostoru koji je odvojen od ostalih dijelova. Klasifikacija čiste sobe s obzirom na čestice i broj mikrobioloških organizama trebala bi biti izvedena na temelju EU-smjernica. Unakrsna kontaminacija treba biti izbjegnuta u vidu organizacijskih i prostornih mjera. Konfiguracija prostorija mora biti dizajnirana tako da se kontaminacija mikroorganizama i česticama smanji na minimum. Uz tehničke popravke, sobe moraju biti povezane između pripreme, proizvodnje i dokumentacije.

Potrebno je koristiti sigurnosne radne stolove za citostatike, opremljenu sa dodatnim filterom za nisku razinu kontaminacije koji treba mijenjati. Kao dodatnu mjeru opreza, mora se ugraditi ispušni sustav za radnu površinu. Ukoliko je ugradnja ispušnog sustava tehnički neizvediva, obavezna je uporaba s HEPA filtrima na dvije razine. U svakom slučaju, potrebno je ugraditi ventilacijski sustav koji dovodi u odgovarajućoj mjeri pročišćeni svježi zrak u radni prostor na taj način nadoknađujući protok ispušnog zraka u skladu s, trenutno aktualnim preporukama bez narušavanja zaštitne funkcije radne površine. Brzina ulaska zraka ne smije premašiti 0.2 m/s (10).

4.5.4. Oprema za osobnu zaštitu

Važeće direktive, odredbe i naputci (odredbe o rukovanju opasnim tvarima), *TRGS* (tehnička pravila za rukovanje opasnim tvarima), citostatske direktive zahtijevaju da zaposlenici odjela za citostatike koriste zaštitnu opremu. Oprema za osobnu zaštitu mora biti u skladu sa standardima Europske Zajednice i mora biti specificirana unutar procjene rizika.

Opremu za osobnu zaštitu čine :

- Zaštitni ogrtač (po mogućnosti sa manšetama)
- Zaštitne rukavice
- Zaštitna oprema za disanje
- Zaštita za oči
- Zaštitno pokrivalo za cipele

Zaštitni ogrtač mora biti dovoljno dugačak (mora pokrivati bedra) i zatvoren do vrata. Ogrtači imaju duge rukave sa uskim manšetama. Na posebno izloženim mjestima trebali bi odbijati tekućinu. Zbog zaštite proizvoda, trebali bi biti gotovo sterilni i ispuštati što manje čestica. Prilikom miješanja otopine moraju se nositi odgovarajuće rukavice ili kombinacija rukavica koje se redovito mijenjaju. Rukavice se također moraju promijeniti u slučaju kontaminacije. Zaštitna oprema za disanje mora se sastojati od zaštitne maske s filtrom. Zaštita za oči mora štititi oči i sa strane, a osoba ju mora moći nositi i preko osobnih pomagala za vid. Zaštitno pokrivalo za cipele ne smije propuštati vodu i mora, koliko je to moguće, pokrivati cijelo stopalo.

Pravilno oblačenje osobne zaštitne opreme od temeljne je važnosti za siguran i aseptički rad s citostaticima, pri tome, kvaliteta proizvoda je osigurana i najveći mogući stupanj sigurnosti je predviđen za sve osobe uključene (10).

4.5.5. Zadaće medicinske sestre pri davanju citostatika

Citostatike priprema posebno educirana viša medicinska sestra. Ona mora poznavati citostatike, način pripreme i primjene, djelovanje, nuspojave-negativne učinke djelovanja citostatika, komplikacije. U prostoriji za pripravu i primjenu citostatika ne smiju boraviti

osobe mlađe od 18 godina, te trudnice i dojilje (12). Zadaće medicinske sestre pri pripremi i primjeni citostatske terapije parenteralnim putem (im. i iv. infuzije…) jesu:

1.pripremiti bolesnika

- Psihološki, bolesnika o načinu liječenja obavještava liječnik, sestra će uputiti bolesnika u važnost i način primjene terapije, vrijeme trajanja primjene, odgovoriti na postavljena pitanja, pružiti psihološku potporu
- Fizički (kao pri davanju intravenske infuzije)

2. pripremiti prostor

- Posebna prostorija, dobro izolirana s optimalnom mogućnošću provjetravanja, služi samo za primjenu citostatika
- Digestor-prozirni zatvoreni prostor s otvorima za ruke, sustavom za filtriranje i prozračivanje. Površine su glatke i od materijala koji se može prati i dezinficirati.

3. pripremiti pribor

- Pribor za primjenu injekcija, intravenskih infuzija

4. osobna priprema

- Obući zaštitnu odjeću za jednokratnu uporabu (odijelo ili ogrtač dugih rukava), kapu, masku, rukavice , naočale

5. pripremiti lijek

- Pripremiti potrebne citostatike, otapale, infuzijske otopine
- Pripremiti ostale lijekove (antišok terapija, antiemetici, sedativi)
- Uključiti digestor (sestra odjevena u zaštitnu odjeću)
- Pripremiti propisani lijek/lijekove, infuzijsku otopinu, prema uputi proizvođača (vrsta, količina otapala)
- Zaštititi od svjetla fotoosjetljive citostatike (omotati bocu alu-folijom)
- Provoditi zaštitne mjere (ako dođe do kontakta lijeka s kožom ili sluznicom, postupiti prema uputama proizvođača)

6. izvesti postupak

- Primijeniti antiemetik (kako je propisan)
- Davati lijekove slijedom prema protokolu, između pojedinih citostatika dati 20-30 ml fiziološke otopine
- Prilagoditi brzinu istjecanja lijeka (na infuzomatu) prema protokolu (količina lijeka u satu)
- Promatrati bolesnika (pratiti lokalne promjene-paravenska infiltracija, hematom na mjestu venepunkcije), uočiti pojavu komplikacija-općih (anafilaktični šok, aritmija, bol na mjestu davanja lijeka, mučnina, povraćanje, tresavica)

7. odložiti upotrijebljeni pribor

- Odložiti kontaminirane igle i štrcaljke u nepropusnu posudu otpornu na udarce
- Odložiti kontaminirani pribor-sisteme, boce, ampule i ostali jednokratni pribor u obilježene posude za otpad kontaminiran citostaticima

8. skinuti i odložiti zaštitnu odjeću

- U posebne vreće koje su označene za otpad kontaminiran citostaticima

9. organizirati i nadzirati: čišćenje, pranje, dezinfekciju i provjetravanje prostorije (12).

4.6. ZDRAVSTVENI NADZOR RADNIKA

Rizik obolijevanja od zloćudnih tumora u radnoj populaciji ovisi o razini izloženosti u pojedinim radnim uvjetima kao i osobnoj osjetljivosti izloženog radnika. Osnovni ciljevi zdravstvenog nadzora su:

- Utvrditi da li pojedini radnik ima određena medicinska stanja s povećanim rizikom što automatski predstavlja kontraindikaciju za rad u specifičnim uvjetima
- Procijeniti trenutačno zdravstveno stanje uključujući procjenu bioloških pokazatelja unutarnje izloženosti ili psihosocijalne reakcije na uvjete rada
- Utvrditi stupanj znanja o osnovnim postupcima zaštite i sigurnosti na radu te pridržavanje tih postupaka
- Pružiti informacije i savjetovati radnike o prevenciji rizika na radnom mjestu.

Općenito, preventivni medicinski pregledi imaju za cilj utvrditi zdravstveno stanje radnika (tjelesno i psihičko) radi sprečavanja, otkrivanja i praćenja štetnih učinaka rada s karcinogenim i mutagenim tvarima na život i zdravlje radnika. Zdravstvene preglede dijelimo na ulazne, periodičke, kontrolne, izvanredne i izlazne preglede:

1. PRETHODNI PREGLED- izvodi se prije početka rada s karcinogenim i mutagenim tvarima kao vrlo detaljan i opsežan pregled s utvrđivanjem zdravstvenog stanja radnika uz uzimanje detaljne anamneze posebice radne s naglaskom na prijašnja profesionalna i ambijentalna izlaganja, navike, prehranu i sl. Za određena stanja buduće izloženosti potrebno je provesti detaljni i ciljani fizikalni pregled, te biološku, biokemijsku te drugu funkcionalnu i laboratorijsku dijagnostiku definiranu zakonskim propisima
2. PERIODIČKI PREGLED- provodi se prema utvrđenom algoritmu i vremenskim rokovima unutar dvije godine uz uvjet da su rezultati pretraga i pregleda u granicama očekivanih vrijednosti, provodi se tijekom rada uz obvezu pridržavanja svih propisanih mjera zaštite na radu s opasnim tvarima
3. KONTROLNI PREGLED- izvodi se u slučaju odstupanja od očekivanih vrijednosti nalaza pretraga koje su dobivene na periodičkom ili izvanrednom pregledu i to unutar šest mjeseci (perioda unutar kojeg se očekuje stabiliziranje odstupajućih vrijednosti na normalu) u slučaju graničnih vrijednosti nalaza i nakon periodičnog odnosno izvanrednog pregleda s posebnim osvrtom na ciljni organ, u slučaju sumnjivog nalaza potrebno je reagirati odmah
4. IZVANREDNI PREGLED- izvodi se u slučaju incidenta odnosno iznenadne situacije i/ili situacije u kojoj dolazi do promjena odnosno značajnih odstupanja u radnom procesu ili zdravstvenom stanju radnika
5. IZLAZNI PREGLED- izvodi se unutar tjedan dana po prestanku rada odnosno izloženosti (npr. zbog odlaska u mirovinu ili promjene radnog mjesta), a po sadržaju bi trebao biti identičan periodičnom pregledu.

Prema Direktivi 2004/37/EC, ako se utvrdi da radnik pati od određenih tegoba za koje se sumnja da su posljedica izlaganja karcinogenima i/ili mutagenima, liječnik ili osoba zadužena za zdravstveni nadzor može zatražiti i od drugih radnika koji su bili izloženi na sličan način da se podvrgnu zdravstvenom nadzoru. U takvim situacijama je također potrebno provesti i ponovnu procjenu rizika radnog mjesta. Nakon provođenja zdravstvenog nadzora, postoji

obveza čuvanja medicinskih zdravstvenih kartona, a liječnik ili osoba zadužena za zdravstveni nadzor predlaže odgovarajuće preventivne i/ili protektivne mjere uzimajući u obzir potrebe svakog pojedinog radnika. Radnicima se moraju pružiti odgovarajuće informacije i savjete vezane uz zdravstveni pregled na koji će biti upućeni pri završetku izlaganja. U skladu s nacionalnim zakonima i/ili praksom radnici će imati pristup rezultatima zdravstvenog nadzora koji se tiču njih osobno. Nadležna tijela bit će obaviještena o svim zloćudnim tumorima za koje se, u skladu s nacionalnim zakonima i/ili praksom, dokaže da su posljedica izloženosti karcinogenima i mutagenima na radnom mjestu (7). Aneks II iste direktive sadrži slijedeće preporuke za zdravstveni nadzor:

- Liječnik i/ili osoba nadležna za zdravstveni nadzor radnika izloženih karcinogenima i mutagenima mora biti upoznata sa uvjetima i okolnostima izloženosti svakog pojedinog radnika
- Zdravstveni nadzor radnika se mora provoditi u skladu s principima medicine rada i mora sadržavati slijedeće mjere:
    -evidencija zdravstvenih kartona radnika s ardnom anamnezom
    -osobni razgovor s radnikom
    -gdje je to prikladno, biološki nadzor, kao i otkrivanje ranih i reverzibilnih učinaka

U skladu s najnovijim saznanjima iz područja medicine rada, moguće je provesti i dodatne pretrage i testove ako se ukaže potreba tijekom zdravstvenog nadzora radnika. Kako je rak genomska bolest, korisno je uključiti testove kromosomskih nepravilnosti kao što je mikronukleus test u programe probira radnika izloženih karcinogenim tvarima. Povećani broj mikronukleusa u pojedinca može značiti njegovu povećanu osjetljivost na karcinogene tvari, može biti rezultat izloženosti genotoksičnim tvarima tijekom razdoblja razvoja stanica u ispitivanom tkivu, može upućivati na pojačanu tjelesnu aktivnost, učinke prehrane itd. Koje su zapravo posljedice takvog nalaza? Da li bi osobu s takvim nalazom trebalo udaljiti s radnog mjesta? Da li se osoba treba smatrati nesposobnom za rad na radnom mjestu s potencijalno povećanim rizikom za razvoj zloćudnog tumora? Kakav se savjet treba dati takvoj osobi osim standardnih preporuka? To su sve pitanja na koja danas ne postoje pouzdani odgovori. Svim trenutno dostupnim testovima ne možemo izravno i u potpunosti izmjeriti događaje značajne za karcinogenezu. Možda će se u budućnosti razviti tehnike identifikacije profila genske ekspresije, koristeći genomske, proteomske i epigenetske testove kako bi

povećali osjetljivost i što je bitnije, specifičnost testa koji bi se koristio na individualnoj razini. Hrvatski znanstvenici također su znatno pridonijeli znanstvenoj debati o potencijalnom biomarkeru ranog otkrivanja štetnih učinaka karcinogena na radnom mjestu (2). Zaključili su da takvi biomarkeri mogu eventualno pomoći u unapređenju radne prakse i upravljanju rizicima povezanim s izlaganjem genotoksičnim tvarima. Monitoring individualnih citogenskih markera ne bi trebao biti standardna praksa. Ipak, korištenje tih markera u nadzoru radnika može dati vrijedne informacije koje bi mogle pomoći u izradi budućih adekvatnih postupaka (7).

5. ZAKLJUČAK

Budući da u Hrvatskoj ne postoji praktična smjernica za rad s citotoksičnim lijekovima i njihovoj primjeni, cilj je ovog rada bio doprinijeti izgradnji sustava očuvanja zdravlja i radu na siguran način zdravstvenog osoblja. Prije svega objasniti postupke i preventivne mjere koje je potrebno poduzeti kako bi se smanjila razina citotoksičnih lijekova u radnom prostoru, a time i rizik po zdravlje zaposlenih radnika.

S obzirom na dokazana mutagena, karcinogena i teratogena svojstva, profesionalna izloženost antineoplastičnim lijekovima povezana je s brojnim zdravstvenim rizicima. Budući da se većina lijekova za liječenje zloćudnih bolesti ubraja u skupinu opasnih lijekova koji imaju najmanje jednu od šest značajki, potvrđenih na eksperimentalnim životinjama i/ili populacijama liječenih bolesnika (kancerogenost, teratogenost ili embriotoksičnost, reproduktivna toksičnost, toksični učinci na pojedine organe ili sustave organa dokazivi već pri niskim dozama, genotoksičnost, odnosno mutagenost i/ili klastogenost te struktura i/ili aktivnost slična ranije dokazanim opasnim lijekovima), do sada provedene analize na uzorcima krvi medicinskog osoblja zaposlenog u različitim ustanovama diljem Hrvatske pokazuju da razina citogenetičkih oštećenja u izložene populacije u velikoj mjeri ovisi o radnim navikama te pridržavanju mjera osobne zaštite pri radu. U svrhu smanjenja negativnih posljedica izloženosti, potrebno je uvođenje centralizirane priprave citotoksičnih lijekova, koju bi provodili za to obučeni farmaceuti, stalna kontrola i trajna edukacija, a važno je i uključivanje citogenetičkog nadzora u redovite zdravstvene preglede izloženog osoblja.

6. ZAHVALE

Želim se zahvaliti svojoj mentorici prof.dr.sc Jadranki Mustajbegović na razumijevanju, susretljivosti i podršci pri izradi ovog rada.

Također se želim zahvaliti prof.dr.sc. Srđani Čulić, dr. Višnji Armandi, dr. Dubravki Kuljiš kao i dr. Karolini Malić-Tudor od kojih sam mnogo naučila u profesionalnom dijelu te u svakodnevnoj praksi.

Veliko hvala glavnoj sestri Kliničkog odjela za dječju hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku bacc.med.techn Nadi Šimunović koja je susretljiva i dostupna kada treba. Jedno veliko hvala dugujem svojim dragim kolegicama: Snježani, Ivoni, Nevenki, Leni, Jeleni, Vanji, Mariji, Željki, Iris, Slađani, koje su uvijek bile tu da me podupru i ohrabre.

Najdublju i najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji koja mi je pokretač i motivacija za sve što radim.

7. LITERATURA

1. Kopjar N, Pavlica V. Rukovanje pripravcima citotoksičnih lijekova u medicinskim ustanovama u Republici Hrvatskoj- genotoksični učinci i rizici profesionalne izloženosti. Hrvatski kongres farmacije.;2005;Cavtat
2. Kopjar N, Želježić D, Kašuba V, Rozgaj R. Antineoplastični lijekovikao čimbenik rizika u radnom okolišu:mehanizmi djelovanja na razini stanice i pregled metoda za otkrivanje njihovih genotoksičnih učinaka. Arh Hig Rada Toksikol 2010; 61; 121-146.
3. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada: Zagreb; 2013.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Jedanaesto izdanje. Medicinska naklada: Zagreb; 2011.
5. Bard CR. Upute za korištenje centralnih venskih katetera Hickman, Leonard, Broviac. Velmed; Zagreb, 2011.
6. Aurer I. Učinci sustavne kemoterapije. Dostupno na: https://www.google.hr/?gws_rd=ssl#q=u%C4%8Dinci+sustavne+kemoterapije+aurer
7. HZZZ. Praktična smjernica za rad s karcinogenim i mutagenim tvarima.Lipanj, 2012. Dostupno na: http://nemetova-prima.hr/ Prakticna_smjernica_za_rad_s_karcinogenim_i_mutagenim_tvarima.pdf
8. National Institut for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs

in health care settings. Publication Number 2004-165. Cincinatti (OH):NIOSH Publication Dissemination; 2004.

9. Falck K, Grohn P, Sorsa M.Mutagenicity in urine of nurses handling cytoststic drugs.Lancet1979; 1:1250-1.
10. QuaspoS 5. Standard kvalitete ljekarničkih usluga u onkologiji.2014. Dostupno na: http://www.esop.li/downloads/library/Q5_Croatian.pdf
11. Kašaba V, Rozgaj R, Garaj-V rhovac V. Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. J Appl Toxicol 1999;19; 401-4.
12. Prlić N, Rogina V, Muk B. Zdravstvena njega 4.Školska kniga, Zagreb;2001.

8. ŽIVOTOPIS

Mateja Glavinović, rođena 19. prosinca 1977. godine.
Osnovnu školu završila je u Splitu 1992.godine. Srednju zdravstvenu školu smjera medicinska sestra-medicinski tehničar završila je 1996. godine.

Godine 2010. upisala studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu u Splitu, a diplomirala 2014. godine.

Godine 2014. upisala je sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Od 20. kolovoza 2001. godine radi u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za dječje bolesti na Kliničkom odjelu dječje hematologije, onkologije, imunologije i medicinske genetike.

Član je Hrvatske komore medicinskih sestara.