



Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

mgr farm. Ewelina Korczowska

**Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi
lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych**

Promotor

prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak

Poznań 2018

Słowa kluczowe:

- leki cytotoksyczne
- leki cytostatyczne
- leki przeciwnowotworowe
- skażenie środowiska pracy
- narażenie zawodowe
- cyklofosfamid
- 5-fluorouracyl
- gemcytabina
- LC-MS/MS
- GS-MS/MS

Praca przedstawiona
Radzie Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
celem uzyskania stopnia
doktora nauk farmaceutycznych
przez
mgr farm. Ewelinę Korczowską

**Praca wykonana w Katedrze Zakładzie Farmacji Klinicznej Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

przy współpracy
z Instytutem Energii i Technologii Ochrony Środowiska
(*Institute of Energy and Environmental Technology – IUTA e.V.*)
w Duisburgu, w Niemczech
oraz
laboratorium Exposure Control współpracującym z Laboratorium Toksykologii
Uniwersytetu w Nijmegen, w Holandii

*Pragnę podziękować wszystkim, bez których niniejsza praca nie mogłaby powstać,
w szczególności:*

*Panu Profesorowi **Edmundowi Grześkowiakowi** za umożliwienie realizacji pracy doktorskiej,
przekazaną wiedzę oraz cenne wskazówki i uwagi merytoryczne.*

*Pani Doktor **Hannie Jankowiak-Gracz** za wzbudzenie we mnie zainteresowanie farmacją on-
kologiczną, wskazanie możliwości rozwoju naukowego, a także wsparcie w chwilach
zwątpienia.*

*Panu **Klausowi Meier** za wszechstronną pomoc oraz umożliwienie przeprowadzenia badań
w ramach międzynarodowego projektu naukowego pod patronatem Europejskiego Towarzy-
stwa Farmacji Onkologicznej (ESOP).*

*Panu **Jochanowi Tuerk** oraz **Paulowi J. Sessink** za pomoc w wykonywaniu analizy, koleżeń-
ską życzliwość oraz cenne rady.*

*Panu Profesorowi **Tomaszowi Bączkowi** oraz Docent **Lucynie Koniecznej** z Katedry Zakładu
Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku za konsultacje w trak-
cie pisania pracy.*

*Pani Doktor **Agnieszce Karbownik** oraz Panu Doktorowi **Pawłowi Derezińskiemu** za kole-
żeńską pomoc i życzliwość oraz poświęcony czas przy redagowaniu pracy.*

*Moim **Kochanym Rodzicom** za cierpliwość, wyrozumiałość i podtrzymanie wiary w osiągnię-
cie zamierzonego celu.*

Pracę dedykuję moim córkom

Julii i Emily

oraz Rodzicom

WYKAZ SKRÓTÓW

Ara-C	cytarabina
5-FU	5-fluorouracyl
CP	cyklofosfamid
Doc	docetaksel
Dox	doksorubicyna
Epi	epirubicyna
Eto	etopozyd
Gem	gemcytabina
Ifo	ifosfamid
Irn	irinotekan
MTX	metotreksat
Pac	paklitaksel
Top	topotekan
Pt	związki platyny
Vin	winkrystyna
ALARA	<i>ang. as low as possible</i> tak niskie, jak tylko to możliwe
APCI	<i>ang. atmospheric pressure chemical ionization</i> jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym
ASHP	<i>ang. American Society of Health-System Pharmacists</i> Amerykańskie Stowarzyszenie Farmaceutów
CPLC	Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego
CSTD	<i>ang. Closed System Transfer Device</i> zamknięty system do przenoszenia leków
DBS	dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym
DESI	<i>ang. desorption electrospray ionization</i> desorpcyjna jonizacja przez rozpylanie
DRC	<i>ang. dynamic reaction cell</i> - dynamiczna komora indukcyjna
EI	<i>ang. Electron Impact</i> - jonizacja strumieniem elektronów
ESI	<i>ang. Electrospray</i> - elektrorozpylanie
ESOP	<i>ang. European Society of Oncology Pharmacy</i> Europejskie Stowarzyszenie Farmacji Onkologicznej
FBAL	α -fluoro- β -alanina
FCMIA	<i>ang. fluorescence covalent microbead immunosorbent assay</i> fluorescencyjna metoda kowalencyjnej immunosorpcji z wykorzystaniem mikrosfer

WYKAZ SKRÓTÓW

GMP	<i>ang. Good Manufacture Practise</i> Dobra Praktyka Wytwarzania
GC-MS/MS	<i>ang. gas chromatography - tandem mass spectrometry</i> chromatografia gazowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas
HPLC	<i>ang. high-performance liquid chromatography</i> chromatografia gazowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas
IARC	<i>ang. International Agency for Research on Cancer</i> Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
ICP-MS	<i>ang. inductively coupled plasma – mass spectrometry</i> spektrometria mas sprzężona z plazmą wzbudzaną indukcyjnie
ISOPP	<i>ang. The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners</i> Międzynarodowe Stowarzyszenie Praktyków Farmacji Onkologicznej
IUTA	<i>ang. Institute of Energy and Environmental Technology</i> Instytutu Technologii Energii i Środowiska
LC-MS/MS	<i>ang. liquid chromatography – tandem mass spectrometry</i> chromatografia cieczowa sprzężona z tandemową spektrometrią mas
LOD	<i>ang. Limit of Detection</i> granica wykrywalności
LOQ	<i>ang. Limit of Quantification</i> granica oznaczalności
MASHA	<i>ang. Research about Environmental Contamination by Cytotoxics And Management of Safe Handling Procedures</i> akronim badania dotyczącego skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi oraz zarządzania procedurami bezpiecznego postępowania
MEWIP	<i>ang. Monitoring-Effect Study of Wipe Sampling in Pharmacies</i> akronim badania dotyczącego monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w aptekach
MRM	<i>ang. Multiple Reaction Monitoring</i> monitorowanie reakcji wielokrotnych
NDN	najwyższe dopuszczalne natężenie
NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
NIOSH	<i>ang. The National Institute for Occupational Safety and Health</i> Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy
OSHA	<i>ang. Occupational Safety and Health Administration</i> Amerykańska Instytucja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy
Q	<i>ang. Quantification</i> przejście masowe ilościowe
V	<i>ang. Verification</i> przejście masowe jakościowe
WHO	<i>ang. World Health Organization</i> Światowa Organizacja Zdrowia

1.	Wstęp.....	1
2.	Cel i założenia pracy	4
3.	Część teoretyczna	5
3.1.	Leki cytotoksyczne.....	5
3.1.1.	Definicja leków cytotoksycznych.....	5
3.1.2.	Zasady chemioterapii.....	6
3.1.3.	Drogi podawania leków cytotoksycznych.....	7
3.1.4.	Klasyfikacja leków przeciwnowotworowych.....	7
3.1.5.	Działania niepożądane leków cytotoksycznych.....	11
3.1.6.	Zastosowanie leków cytotoksycznych.....	12
3.2.	Charakterystyka wybranych leków cytotoksycznych.	13
3.2.1.	5-Fluorouracyl.....	13
3.2.2.	Cyklofosfamid.....	14
3.2.3.	Ifosfamid.....	16
3.2.4.	Gemcytabina.....	17
3.2.5.	Doksorubicyna.....	18
3.2.6.	Epirubicyna.....	20
3.2.7.	Etopozyd.....	21
3.2.8.	Metotreksat.....	22
3.2.9.	Paklitaksel.....	23
3.2.10.	Docetaksel.....	24
3.2.11.	Irinotekan.....	25
3.2.12.	Topotekan.....	26
3.3.	Klasyfikacja substancji niebezpiecznych.....	30
3.4.	Prawne aspekty przygotowywania leków cytotoksycznych w Polsce.....	35
3.4.1.	Wytyczne w zakresie bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi.....	36
3.5.	Drogi narażenia oraz źródła skażenia.....	41
3.5.1.	Drogi narażenia.....	41
3.5.2.	Źródła skażenia.....	42
3.6.	Grupy zawodowo narażone na leki cytotoksyczne.	45
3.7.	Zagrożenia zdrowotne związane z ekspozycją na leki cytotoksyczne.	48
3.8.	Metody oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne.	51
3.8.1.	Monitoring środowiskowy.....	53
3.8.2.	Monitoring biologiczny.....	55
3.9.	Metody analityczne wykorzystywane do oznaczania leków cytotoksycznych.....	57
4.	Część doświadczalna.....	63
4.1.	Charakterystyka szpitali biorących udział w badaniu.....	64
4.1.1.	Obieg leku cytotoksycznego w szpitalu.....	67
4.1.2.	Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego (CPLC).....	69
4.1.3.	Oddział Diennej Chemioterapii.....	73
4.2.	Opis badanych powierzchni.....	75
4.2.1.	Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego.....	75
4.2.1.1.	Błat roboczy komory laminarnej.....	76
4.2.1.2.	Podłoga bezpośrednio pod komorą laminarną.....	76
4.2.1.3.	Błat roboczy w pomieszczeniu czystym.....	77
4.2.1.4.	Błat roboczy w magazynie leków.....	77
4.2.1.5.	Drzwi lodówki.....	77
4.2.2.	Oddział Diennej Chemioterapii.....	78
4.2.2.1.	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym.....	78

4.2.2.2. Pokrywa pojemnika na odpady cytotoksyczne.	78
4.2.2.3. Podłokietnik fotela pacjenta.....	79
4.2.2.4. Podłoga pod stojakiem infuzyjnym.	79
4.2.2.5. Słuchawka telefonu.	79
4.2.3. Rodzaj badanych powierzchni.....	79
4.2.4. Wpływ rodzaju powierzchni na wyniki analizy.	82
4.3. Metoda pobierania próbek wymazów.....	83
4.3.1. Zestaw do pobrania próbek wymazów.	83
4.3.2. Procedura pobierania próbek wymazów.....	84
4.3.3. Wpływ osoby pobierającej próbki.....	85
4.3.4. Transport i przechowywanie próbek do czasu analizy.....	86
4.3.5. Wpływ czasu i warunków transportu próbek do czasu analizy.....	86
4.4. Kryterium wyboru oznaczanych substancji cytotoksycznych.....	87
4.5. Metodyka oznaczania substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów....	89
4.5.1. Metoda analityczna.....	89
4.5.2. Walidacja metody analitycznej.....	89
4.5.3. Parametry pracy HPLC – MS/MS.....	90
4.5.4. Granica oznaczalności i granica wykrywalności.....	92
4.5.5. Przygotowanie próbek do analizy.	94
4.6. Oznaczanie stężenia cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu szpitalnego.	96
4.6.1. Charakterystyka grupy badanej.	96
4.6.2. Zbiórka próbek moczu.....	101
4.6.3. Sporządzanie preparatów z cyklofosfamidem w dniu zbiórki próbek moczu... ..	102
4.7. Metodyka oznaczania cyklofosfamidu w próbkach moczu.....	103
4.7.1. Metoda analityczna.....	103
4.7.2. Walidacja metody analitycznej.....	104
4.7.3. Parametry pracy GC-MS/MS.	104
4.7.4. Krzywa kalibracyjna.....	104
4.7.5. Granica wykrywalności i granica oznaczalności.....	105
4.7.6. Przygotowanie próbek do analizy.	105
5. Wyniki.....	106
6. Tabele.....	108
7. Spis tabel w tekście:	163
8. Ryciny	168
9. Spis rycin	177
10. Dyskusja.....	179
11. Wnioski	198
12. Streszczenie.....	199
14. Summary.....	202
15. Literatura	205
16. Dorobek naukowy	218

1. Wstęp

Aktualnie, w szeroko pojętej farmakoterapii onkologicznej stosowanych jest kilkadziesiąt leków cytotoksycznych. Niektóre z nich, m.in. cyklofosfamid, busulfan, etopozyd, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*ang. International Agency for Research on Cancer – IARC*) zaliczyła do pierwszej grupy substancji rakotwórczych dla człowieka, w przypadku których, istnieją wystarczające dowody działania kancerogenne [1]. Ponadto, leki te mogą charakteryzować się przynajmniej jedną z następujących właściwości: mutagennością, teratogennością i/lub wywierać toksyczny wpływ na płodność, rozrodliwość potomstwo [2].

W związku z powyższym ważne jest, aby te substancje były przygotowywane i podawane w odpowiednich warunkach, przy zachowaniu szczególnych środków ostrożności. Największe zagrożenie zdrowotne dla personelu szpitalnego, mającego kontakt z lekami cytotoksycznymi, związane jest z przygotowywaniem i/lub podawaniem tych leków. Do grup zawodowych najbardziej narażonych zalicza się: farmaceutów, techników farmacji, pielęgniarki, lekarzy, salowe oraz personel pomocniczy [3]. Wyróżnia się trzy podstawowe drogi wnikania leku do organizmu: skórna, wziewna i pokarmowa. Niemniej jednak, dane z piśmiennictwa wskazują, że w przypadku zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne istotną rolę odgrywa przede wszystkim droga przez powłoki skórne [4 - 7].

Na dzień dzisiejszy, zarówno w Polsce jak w Europie, brak jest prawnie ustalonych dopuszczalnych norm stężeń leków cytotoksycznych w środowisku pracy, zgodnie z którymi wartości narażenia personelu uznawane byłyby za bezpieczne. W niektórych krajach istnieją wartości referencyjne, które mają na celu ułatwienie interpretacji uzyskanych wyników oznaczeń. W Holandii, przyjęto wartość $0,1 \text{ ng/cm}^2$ dla cyklofosfamidu. W Niemczech, Kiffmeyer i wsp. zaproponowali wartość referencyjną na poziomie $0,1 \text{ ng/cm}^2$, niezależnie od rodzaju substancji cytotoksycznej [8]. Natomiast Amerykańska Farmakopea (USP <800>) zaleca, aby poziom cyklofosfamidu na stanowisku pracy był niższy niż 1 ng/cm^2 [9]. Mając jednak na uwadze szkodliwy wpływ substancji cytotoksycznych na zdrowie człowieka, wielu autorów przyjmuje zasadę utrzymania poziomu narażenia na jak najniższym, rozsądnie osiągalnym poziomie (zasada **ALARA** – *ang. As Low As Reasonably Achievable*). Uważa się bowiem, że każdy kontakt z tymi substancjami może być niebezpieczny [10 - 12].

W ciągu ostatnich kilkunastu lat problem zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne budzi ogromne zainteresowanie z wielu powodów. Po

pierwsze, wraz z rosnącą liczbą zdiagnozowanych nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe, zwiększa się ilość stosowanych leków, a wraz z nią liczba pracowników służby zdrowia mogących być potencjalnie zawodowo narażonych na te niebezpieczne substancje [13]. Po drugie, w ostatnich latach rozszerzył się również zakres zastosowania leków przeciwnowotworowych, co zwiększa ryzyko narażenia wśród pracowników innych specjalności, m.in. w immunologii, reumatologii, dermatologii, nefrologii, ale także weterynarii onkologicznej [14]. Po trzecie, ostatnie badania wykazały, że pomimo obowiązujących aktualnie wytycznych rekomendacji w zakresie bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi, nadal stwierdza się obecność tych niebezpiecznych związków na powierzchniach roboczych w środowisku pracy [15 - 18].

Liczba osób potencjalnie narażonych na leki cytotoksyczne w Polsce jest trudna do oszacowania. Zważywszy na fakt, że leki te są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, liczba ta może sięgać nawet kilku tysięcy osób.

Niezmiernie istotną kwestią jest posiadanie wiedzy na temat potencjalnego narażenia na niebezpieczne substancje w środowisku pracy. Procedury bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi powinny być ściśle monitorowane we wszystkich jednostkach szpitalnych gdzie leki te są dostarczane, przechowywane, sporządzane, podawane i utylizowane. Ma to na celu zapewnienie bezpieczeństwa środowiska pracy i zmniejszenie narażenia personelu szpitalnego na te szkodliwe dla zdrowia substancje. Monitoring środowiska oraz monitoring biologiczny odgrywają zatem znaczącą rolę w tej kwestii.

Obecnie najprostszą metodą oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi jest oznaczanie tych związków w próbkach wymazów, pobranych z powierzchni, na których potencjalnie mogą się znajdować. W przypadku monitoringu biologicznego, podstawą jest pomiar stężeń wybranych związków lub ich metabolitów w moczu pracowników narażonych na te związki. Oznaczenia te wymagają wykorzystania metod analitycznych o dużej selektywności i czułości. W ciągu ostatnich kilkunastu lat opracowano i wdrożono kilka różnych technik analitycznych, służących do monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi. W analizie stosuje się techniki łączone, takie jak chromatografia cieczowa sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (*ang. liquid chromatography – tandem mass spectrometry, LC-MS/MS*) lub chromatografia gazowa sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (*ang. gas chromatography - tandem mass spectrometry, GC-MS/MS*). W zależności od analizowanych związków oraz zastosowanego typu spektrometru i parametrów chromatograficznych, możliwe jest oznaczanie w próbce wymazu nawet do 10 różnych substancji cytotoksycznych [19].

W ostatniej dekadzie monitorowanie skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi stało się przedmiotem licznych badań naukowych. Hon i wsp. oszacowali, że w latach 2004 - 2012 opublikowano 71 doniesień naukowych związanych z tematyką zawodowego narażenia pracowników służby zdrowia na leki cytotoksyczne, z których 50 dotyczyło monitoringu środowiskowego [20]. Prace te miały głównie na celu oznaczenie substancji cytotoksycznych występujących na stanowisku pracy w jednostkach szpitalnych, jak również określenie czynników mogących mieć wpływ na poziom ich występowania [21]. Wyniki tych badań potwierdziły, że podczas przygotowywania i/lub poddawania leków cytotoksycznych może dochodzić do uwalniania tych substancji do otoczenia. Obecność tych związków stwierdzono między innymi na powierzchniach sprzętów i urządzeń, wykorzystywanych w procesach ich sporządzania/podawania (komora laminarna, blaty robocze, pompy infuzyjne, itp.) jak również poza miejscem ich przygotowywania/podawania (magazyn leków, stoliki pacjentów, toalety, itp) [15, 18, 22 – 29]. Ponadto wykazano, że pomimo wdrożenia odpowiednich wytycznych regulujących bezpieczeństwo personelu szpitalnego mającego kontakt z lekami cytotoksycznymi, nadal stwierdza się obecność tych związków w środowisku pracy [21, 23].

Badania dotyczące oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi przeprowadzono w różnych krajach, m.in. w Niemczech [8], Szwecji [30], Francji [31], Czechach [32], Hiszpanii [33], Holandii [34], Szwajcarii [35], Wielkiej Brytanii [36], we Włoszech [37], Portugalii [38], Japonii [27], Kanadzie [39] i USA [26].

W Polsce aktualnie brak jest danych na temat poziomu skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych. Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań, dotyczących oznaczenia substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z powierzchni miejsc, gdzie leki te są stosowane. Ponadto brak jest danych na temat liczby pracowników służby zdrowia, potencjalnie narażonych na te niebezpieczne substancje.

Niemniej jednak na podstawie aktualnej wiedzy oraz opublikowanych doniesień zagranicznych można przypuszczać, że przedstawiany w niniejszej pracy problem dotyczy również polskich szpitali, w których leki onkologiczne są stosowane.

2. Cel i założenia pracy

Celem prowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej badań była ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w wyznaczonych jednostkach szpitalnych. Badania prowadzono w oparciu o oznaczenia stężeń wybranych leków cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z powierzchni miejsc, gdzie przygotowywano (Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego, CPLC) i podawano (Oddział Diennej Chemioterapii) leki onkologiczne. Analizy próbek wymazów dokonano przy wykorzystaniu chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Dodatkowym aspektem pracy było oznaczenie stężeń cyklofosfamidu w próbkach moczu zebranych od pracowników zawodowo narażonych na leki cytotoksyczne. Próbkę moczu analizowano w oparciu o technikę gazowej chromatografii sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GS-MS/MS).

Zaplanowane badania pozwolą ocenić aktualną sytuację, dotyczącą poziomu skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich szpitalach oraz odpowiedzieć na pytanie, w jakim stopniu personel szpitalny jest narażony na te niebezpieczne substancje w codziennej pracy.

Ponadto zebrane obserwacje stanowiąc będą źródło informacji na temat istniejącego i/lub braku skażenia oraz będą mogły posłużyć decydentom, między innymi do:

- oceny kontroli jakości i walidacji poszczególnych procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi w szpitalu,
- oceny przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i higieny oraz skuteczności środków czyszczących,
- podjęcia działań mających na celu zminimalizowanie rozprzestrzeniania zanieczyszczeń cytotoksycznych w jednostkach szpitalnych,
- działań profilaktyczno – edukacyjnych, jako narzędzie szkoleniowe dla całego personelu szpitalnego w celu propagowania wiedzy i świadomości o potencjalnych zagrożeniach związanych z niewłaściwym postępowaniem z lekami cytotoksycznymi.

3. Część teoretyczna

3.1. Leki cytotoksyczne.

3.1.1. Definicja leków cytotoksycznych.

Leki cytotoksyczne (syn.: leki cytostatyczne, cytostatyki, antyneoplastyczne, przeciwnowotworowe, onkologiczne) stanowią najbardziej różnorodną grupę leków o różnej budowie chemicznej, odmiennych mechanizmach działania oraz różnym profilu działań niepożądanych. Ich wspólną cechą jest niszczenie komórek, które rosną w sposób szybki i niekontrolowany, prowadząc do śmierci komórki lub zahamowania jej rozwoju i replikacji [40]. Większość leków cytotoksycznych (szczególnie starszej generacji) nie wykazuje selektywnego działania przeciwnowotworowego, stąd mogą uszkadzać również zdrowe komórki i wywoływać w mniejszym lub większym stopniu ogólne efekty toksyczne (np. uszkodzenie szpiku kostnego, nabłonka przewodu pokarmowego, komórek rozrodczych, komórek układu chłonnego, wypadanie włosów). Ponadto w pewnych warunkach, mogą wywoływać działanie kancerogenne – a więc mogą same prowokować proces nowotworzenia [41].

W ostatnim czasie obserwuje się wiele niejasności, dotyczących nazewnictwa leków stosowanych w terapii nowotworów złośliwych. W podręcznikach oraz publikacjach naukowych określa się te substancje, jako „leki cytostatyczne”. W opracowaniach anglojęzycznych, wielu autorów używa terminu „leki cytotoksyczne”. Aktualnie oba te pojęcia często używane są jako synonimy, lecz nie do końca są one jednoznaczne i wymagają dokładniejszego omówienia. W oparciu o dosłowne tłumaczenie, termin „cytostatyczny” („*cyto*” (łac.) – „komórka”; „*static*” (łac.) – „zatrzymanie”) oznacza hamowanie namnażania i wzrostu dzielących się komórek. Pojęcie „cytotoksyczny” („*cyto*” (łac.) – komórka, „*toxic*” (łac.) – toksyczny) odnosi się do każdego związku, który może zniszczyć lub zabić komórkę (w dosłownym tłumaczeniu „toksyczny dla komórki”) [41 - 42]. W obu przypadkach ostatecznym efektem jest działanie przeciwnowotworowe [41]. W literaturze brak jest jednoznacznego rozgraniczenia tych dwóch pojęć. Oba stosuje się wymiennie. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że potocznie używanie terminu „leki cytotoksyczne” wcale nie jest związane z mechanizmem działania tych leków, a raczej z podkreśleniem ryzyka zagrożeń wynikającego z ich toksycznych właściwości (m.in. kancerogenności, mutagenności, genotoksyczności). W środowisku zawodowym, określenie „leki cytostatyczne” („cytostatyki”) jak i „leki cytotoksyczne” przeważnie stosuje się dla leków starszej generacji (klasycznych).

Mechanizm działania leków nowej generacji, tzw. „leków celowanych” jest odmienny od klasycznych leków cytostatycznych. Polega on na zablokowaniu lub czasowym zahamowaniu transmisji sygnałów (zewnątrz lub wewnątrzkomórkowych), sterujących podstawowe procesy życiowe komórki nowotworowej takich jak: proliferacja, różnicowanie, zdolność do przemieszczania się i wpływ na apoptozę [43]. Leki cytostatyczne/cytotoksyczne oprócz działania antyproliferacyjnego nie wywierają specyficznego działania hamującego inwazyjność, utratę zdolności do różnicowania ani tworzenia przerzutów [44].

W literaturze możemy również spotkać się z terminem „leki antyneoplastyczne” (*ang. antineoplastic drugs*; (łac.) „*neoplasm*” = „*neo*” – nowy + „*plasm*” - twór, wytwór, nowotwór; = *leki przeciwnowotworowe*). Jak sama nazwa wskazuje, określenie to jest ograniczone wyłącznie do grupy leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych. Według definicji, do leków antyneoplastycznych (przeciwnowotworowych) zaliczamy wyłącznie te leki, których działanie polega na hamowaniu wzrostu lub doprowadzaniu do apoptozy komórki nowotworowej [41]. Zatem, mając na uwadze powyższe stwierdzenie, nie wszystkie leki cytotoksyczne możemy określić mianem leków antyneoplastycznych, ponieważ nie wszystkie są stosowane wyłącznie w leczeniu nowotworów.

Z uwagi na dynamiczny rozwój onkologii i wprowadzenie do leczenia nowych grup leków o zupełnie odmiennej strukturze i mechanizmie działania, istnieje potrzeba sprecyzowania ich terminologii. Aktualnie, najbardziej odpowiednią nazwą dla określenia leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych jest używanie terminu „leki onkologiczne” lub „leki przeciwnowotworowe” [45].

Biorąc pod uwagę fakt, że w tytule niniejszej rozprawy doktorskiej użyłam terminu „leki cytotoksyczne”, w dalszej części pracy posługiwałam się tym samym określeniem w odniesieniu do omawianych związków.

3.1.2. Zasady chemioterapii.

Leczenie nowotworów złośliwych lekami cytotoksycznymi jest niezwykle trudnym i skomplikowanym postępowaniem, głównie z uwagi na ich nieswoisty charakter działania, wąski indeks terapeutyczny oraz wysoki potencjał indukcji oporności [40]. Wymaga ono umiejętnego wykorzystania informacji dotyczących biologii komórek nowotworowych, jak również uwzględnienia mechanizmów działania, farmakokinetyki, farmakodynamiki, sposobu dawkowania, czasu i częstości podawania oraz toksyczności leków przeciwnowotworowych.

Farmakoterapia onkologiczna ma najczęściej charakter polichemioterapii [44]. Stosowane w praktyce schematy terapeutyczne złożone są z kilku leków, należących z reguły do różnych klas, o różnym mechanizmie działania. Kojarzenie kilku leków cytotoksycznych w optymalnych dawkach i we właściwej sekwencji oraz w odpowiednich interwałach czasowych pozwala uzyskać większe korzyści terapeutyczne [46]. Po pierwsze, umożliwia to maksymalne zniszczenie komórek nowotworowych przy minimalnym uszkodzeniu prawidłowych komórek. Po drugie, umożliwia uzyskanie szerszego spektrum działania leku na komórki nowotworowe, będące w różnych fazach podziału. Zapobiega również lub zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia oporności komórek nowotworowych na leki cytotoksyczne [40]. W praktyce klinicznej schematy wielolekowe rzadko składają się z więcej niż z 4 leków. Jest to związane z ryzykiem wystąpienia poważnych interakcji, mogących prowadzić do pojawienia się niebezpiecznych działań niepożądanych, które w konsekwencji niwelują potencjalne korzyści terapii skojarzonej.

3.1.3. Drogi podawania leków cytotoksycznych.

Leki cytotoksyczne mogą być podawane różnymi drogami, w zależności od rodzaju stosowanych leków oraz typu nowotworu. Najczęściej podawane są dożylnie lub doustnie. Podanie dożylne może mieć charakter krótkotrwałej iniekcji lub ciągłego wlewu trwającego od 30 minut do 48 godzin (np. 5-fluorouracyl). Rzadziej podaje się je jako wstrzyknięcie domięśniowe (bleomycyna), podskórne (cytarabina, bleomycyna, metotreksat, bortezomib) lub do jam ciała: dopęcherzowo (mitomycyna C, mitoksantron), do jamy opłucnej (bleomycyna) lub otrzewnej (metotreksat, cisplatyna). W niektórych przypadkach lek cytotoksyczny może być podany do płynu mózgowo-rdzeniowego (cytarabina, etopozyd, metotreksat, topotekan, tiotepa) [44]. W niektórych sytuacjach klinicznych leki podaje się kilkoma drogami jednocześnie.

3.1.4. Klasyfikacja leków przeciwnowotworowych.

Współczesna farmakoterapia chorób nowotworowych obejmuje [40 – 47]:

- chemioterapię, czyli leczenie za pomocą naturalnych i syntetycznych leków o działaniu cytostatycznym i cytotoksycznym,
- hormonoterapię, która opiera się na zmianie środowiska hormonalnego w komórkach nowotworowych hormonozależnych, działając hamująco na ich wzrost,

- immunoterapię polegającą na stosowaniu środków mających na celu pobudzenie obrony immunologicznej organizmu. Obecnie stosuje się podział na immunoterapię nieswoistą (cytokiny, preparaty immunostymulujące, monocyty, komórki cytotoksyczne aktywowane) oraz immunoterapię swoistą (szczepionki antynowotworowe, przeciwciała monoklonalne),
- terapię genową opartą na ingerencji w proces rozwoju nowotworu poprzez inaktywację onkogenów i aktywację genów przeciwnowotworowych.

Najczęściej stosowaną klasyfikacją leków przeciwnowotworowych jest podział ze względu na ich mechanizm działania. W Tabeli 1 przedstawiono klasyfikację leków przeciwnowotworowych. Pogrubioną czcionką zaznaczono substancje, które są przedmiotem niniejszej pracy.

Tabela 1. Przegląd leków przeciwnowotworowych [40, 41, 48].

Grupa	Podgrupa	Przykłady leków
Leki alkilujące	<i>pochodne iperytu azotowego</i>	chlormetyna, cyklofosfamid , ifosfamid , chlorambucil, trofosfamid, melfalan
	<i>estry kwasu sulfonowego</i>	busulfan
	<i>pochodne nitrozomocznika</i>	karmustyna, lomustyna, streptozocyna, semustyna, fotemustyna, nimustyna, bendamustyna
	<i>triazeny</i>	dakarbazyne, temozolomid
	<i>inne - analogi platyny</i>	karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna
Antymetabolity	<i>antagoniści kwasu foliowego,</i>	metotreksat , edatreksat, trimetreksat, raltitreksed, pemetreksed
	<i>antagoniści pirymidyn</i>	5-fluorouracyl , floksurydyna, tegafur
	<i>antagoniści puryn</i>	merkaptopuryna, tioguanina, azatiopryna
	<i>analogi nukleozydów</i>	cytarabina, azacytydyna, gemcytabina , fludarabina, kladrybina, pentostatyna
Leki pochodzenia neutralnego		
Antybiotyki cytostatyczne	<i>Antracykliny I generacji</i>	daunorubicyna, doksorubicyna ,
	<i>antracykliny II generacji</i>	epirubicyna , aklarubicyna, idarubicyna, zorubicyna, mitoksantron, pirarubicyna, walrubicyna
	<i>inne antybiotyki</i>	daktynomicyna, plikamycyna, belomycyna, mitomycyna, peplomycyna
Topoizomerażowe-aktywne leki	<i>inhibitory topoizomerazy I</i>	irinotekan , topotekan

Alkaloidy winka		winkrystyna, winblastyna, winorelbina, windezyna
Taksany		paklitaksel, docetaksel
Lignany	<i> pochodne podofilotoksyny</i>	etopozyd, tenipozyd
Enzymy		asparaginaza, pegaspargaza
HORMONY		
glikokortykosteroidy		prednizon, prednizolon, deksametazon, hydrokortyzon
hormony płciowe	<i>estrogeny</i>	dietylstilbestrol, etynyloestradiol
	<i>androgeny</i>	propionian testosteronu, metyltestosteron, drostanolon
	<i>antyestrogeny</i>	tamoksifen, raloksifen, fulwestrant
	<i>antyandrogeny</i>	cyproteron, nilutamid, flutamid, bicalutamid
	<i>progestageny</i>	medroksyprogesteron
	<i>analogy LH-RH</i>	goserelina, leuprorelina, buserelina
inhibitory aromatazy		aminoglutetimid
	<i>II generacji</i>	formestan, anastrozol, letrozol, worozol
	<i>III generacji</i>	eksemestan
Inne		hydroksykarbamid, prokarbazyna, mitotan, altretamina, amsakryna, razoksan, bizantren, tretinoina, miltefosyna
MODULATORY PRZEKAZU SYGNAŁÓW		
	<i>Inhibitory kinaz tyrozynowych</i>	(wybrane) imatinib, dasatinib, nilotinib, gefitinib, sunitynib, saorafenib, erlotinib, lapatinib
	<i>Inhibitor proteasomu</i>	bortezomib
IMMUNOTERAPIA		
Immunoterapia nieswoista		interferon α , interleukiny 2 (IL-2),
Immunoterapia swoista	<i>Przeciwciała monoklonalne</i>	(wybrane) abciksimab, alemtuzumab, bewacizumab, cetuksimab, gentuzumab, rituksimab, pertuzumab, trastuzumab, ipilimumab

Działanie większości leków cytotoksycznych jest ściśle związane z ich ingerencją w procesy proliferacji komórkowej.

W zależności od ich aktywności w poszczególnych etapach cyklu komórkowego można je podzielić na trzy klasy: (Rycina 1) [40].

I – **leki nieswoiste** – działające na komórki niezależnie od ich stanu proliferacyjnego.

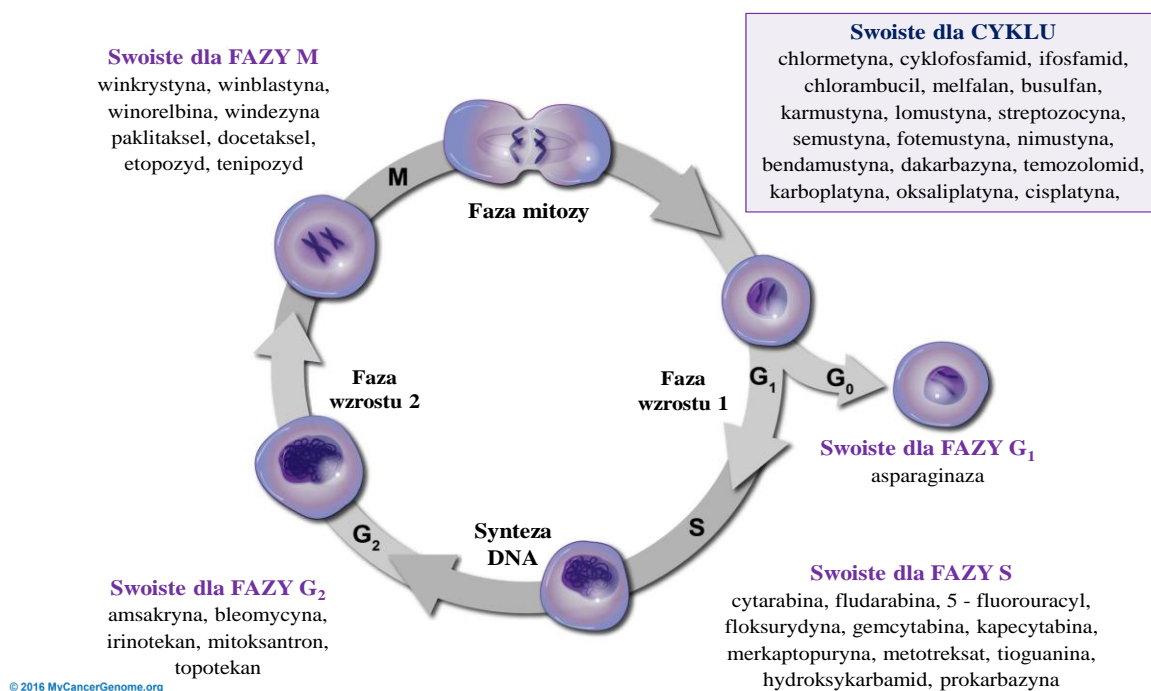
II - **leki swoiste dla cyklu** – działające na komórki w cyklu podziałowym, znacznie słabiej działające na fazę G_0 . Do tej grupy leków zalicza się:

- wszystkie leki alkilujące (m.in. cyklofosamid, melfalan)
- antybiotyki cytostatyczne (daunorubicyna, doksorubicyna, daktynomycyna, mitomycyna) z wyjątkiem bleomycyny.

III – **leki swoiste dla fazy** – działające na komórki w określonej fazie cyklu komórkowego.

Do poszczególnych faz należą następujące leki:

- **G_1** – asparaginaza.
- **S** – antymetabolity (cytarabina, fludarabina, floksurydyna, 5 - fluorouracyl, gemcytabina, kapecytabina, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina), hydroksykarbamid, prokarbazyna.
- **G_2** – ansakryna, bleomycyna, irinotekan, mitoksantron, topotekan.
- **M** – alkaloidy (winkrystyna, winblastyna, winorelbina, windezyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), lignany (etopozyd, tenipozyd).



G_1 – faza wzrostu 1, S – faza syntezy DNA, G_2 – faza wzrostu 2, M – faza mitozy, G_0 – faza nieprolifracji

Rycina 1. Schemat cyklu komórkowego z uwzględnieniem miejsca działania niektórych leków w poszczególnych fazach podziału komórkowego [40].

3.1.5. Działania niepożądane leków cytotoksycznych.

Z uwagi na mechanizm działania i ingerencję w funkcjonowanie tkanek na poziomie molekularnym, leki cytotoksyczne mogą prowadzić do wystąpienia licznych działań niepożądanych. Stopień nasilenia tych działań będzie zależał od rodzaju stosowanego leku, schematu terapeutycznego, czasu ekspozycji, dawki, stanu klinicznego pacjenta oraz jego cech indywidualnych i wrażliwości osobniczej [44]. Działania niepożądane mogą pojawić się w trakcie leczenia (toksyczność wczesna) lub po pewnym czasie od zakończonej terapii (toksyczność późna) [49]. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą nudności i wymioty, powikłania hematologiczne (mielosupresja), biegunki, uszkodzenie śluzówek przewodu pokarmowego, kardiotoxyczność, uszkodzenia płuc, nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, zmiany skórne, odczyny anafilaktyczne, uszkodzenie gonad, powikłania zakrzepowe, wypadanie włosów, odczyny po wynacznieniu leków [49]. Ponadto, niektóre leki mogą przyczyniać się do powstawania nowotworów wtórnych. Działania niepożądane, wywoływane przez leki cytotoksyczne najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, przedstawiono w Tabeli 2 [46].

Tabela 2. Działania niepożądane wywoływane przez leki cytotoksyczne najczęściej stosowane w praktyce klinicznej [49].

Działanie niepożądane	Nazwa leku cytotoksycznego
Mielosupresja (neutropenia i/lub małopłytkowość i/lub niedokrwistość)	wszystkie leki cytotoksyczne powodują mielosupresję o różnym stopniu nasilenia; najbardziej mielosupresyjne są antymetabolity, antracykliny
Nudności, wymioty	wszystkie leki cytotoksyczne powodują nudności i/lub wymioty o różnym stopniu nasilenia; najbardziej emetogenne są cisplatyn i nitrozomoczniki.
Biegunki	metotreksat, 5-fluorouracyl, kapecytabina, cytarabina, irinotekan
Uszkodzenie śluzówki przewodu pokarmowego	antracykliny, 5-fluorouracyl, cytarabina, kapecytabina, etopozyd, tenipozyd, metotreksat, mitoksantron, daktynomycyna, paklitaksel, mitomycyna C
Kardiotoxyczność	cyklofosfamid, antracykliny, 5-fluorouracyl, paklitaksel
Uszkodzenie płuc	cyklofosfamid, busulfan, karmustyna, metotreksat, bleomycyna, mitomycyna C
Nefrotoksyczność	ifosfamid, karmustyna, cisplatyna, metotreksat, mitomycyna C
Hepatotoksyczność	metotreksat, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina, daktynomycyna, mitomycyna C

Neurotoksyczność	ifosfamid, prokarbazyna, analogi platyny, metotreksat, cytarabina, fludarabina, alkaloidy winka, taksany
Zmiany skórne	busulfan, prokarbazyna, dakarbazyna, 5-fluorouracyl, gemcytabina, antracykliny, bleomycyna, winblastyna
Odczyny anafilaktyczne	prokarbazyna, antracykliny, bleomycyna, taksoidy, etopozyd, tenipozyd
Dysfunkcja gonad	leki alkilujące, analogi platyny
Wtórne nowotwory	leki alkilujące, analogi platyny, doksorubicyna, etopozyd, tenipozyd

Każdy lek cytotoksyczny charakteryzuje się innym profilem toksyczności, w związku z tym działania niepożądane mogą dotyczyć różnych narządów, w zależności od zastosowanego leku [44]. Znajomość ryzyka występowania działań niepożądanych ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż może mieć wpływ na dobór leków i ich dawek [44].

3.1.6. Zastosowanie leków cytotoksycznych.

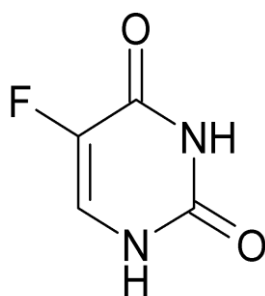
Leki cytotoksyczne są powszechnie stosowane w leczeniu różnych nowotworów złośliwych. Odgrywają także ważną rolę w hematologii, reumatologii i immunologii. Znalazły zastosowanie w leczeniu chorób nienowotworowych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (metotreksat, cyklofosfamid), choroba Crohna (6-merkaptopuryna), łuszczyca (metotreksat), anemia sierpowata (hydroksyurea), toczeń (metotreksat, cyclofosfamid) [50].

W ciągu ostatnich kilkunastu lat, dzięki dynamicznemu rozwojowi biologii molekularnej oraz inżynierii genetycznej, do leczenia nowotworów udało się wprowadzić nowe leki o całkowicie odmiennych od klasycznych leków cytotoksycznych mechanizmach działania. Niewątpliwie największym sukcesem i przełomem w onkologii stała się terapia celowana (spersonalizowana). Jest ona oparta na lekach ukierunkowanych molekularnie, czyli takich, które wybiórczo blokują receptory komórek nowotworowych lub aktywność zmutowanych białek, aktywnych enzymów [51]. Zalicza się do nich: przeciwciała monoklonalne (np. rituksimab, trastuzumab, cetuksymab, pembrolizumab) oraz drobnocząsteczkowe inhibitory (np. imatinib, dasatinib, gefitinib, erlotinib, olaparib, sunitynib). Obecnie w onkologii terapia personalizowana stosowana jest głównie w leczeniu: raka jajnika, raka piersi, czerniaka, raka płuc, raka podścieliskowego żołądka, przerzutów raka jelita grubego. Z uwagi na fakt, że leki te nie są tematem niniejszej pracy, nie zostały szczegółowo omówione.

3.2. Charakterystyka wybranych leków cytotoksycznych.

3.2.1. 5-Fluorouracyl.

5-fluorouracyl (5-FU) należy do grupy antymetabolitów, pochodnych antagonistów pirymidyn. W wyniku wewnątrzkomórkowych przekształceń związku macierzystego powstają dwie biologicznie czynne formy: fosfodeoksyrybonukleotyd (5-dUMP) i trifosforan fluorourydyny (FUTP). 5-dUMP jest odpowiedzialny za blokowanie syntetazy tymidylowej, a tym samym



Rycina 2. Wzór strukturalny 5-fluorouracylu [52].

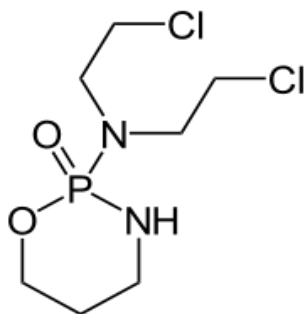
wytwarzanie kwasu tymidylowego, który jest niezbędnym składnikiem DNA [40]. Natomiast FUTP wbudowuje się do kwasu rybonukleinowego i blokuje fosfatazę uracylową, w wyniku, czego dochodzi do powstania RNA o nieprawidłowej budowie. W konsekwencji prowadzi to do zaburzenia wzrostu i śmierci komórek. 5-FU jest lekiem fazy-swoistym o działaniu w fazie S cyklu komórkowego [40]. Po podaniu dożylnym 5-FU ulega dystrybucji do wszystkich tkanek, a w szczególności do błony śluzowej jelit, szpiku kostnego oraz tkanki nowotworowej. Wiązanie z białkami osocza wynosi 10% [40]. Przenika przez barierę krew-mózg oraz łożyskową. Metabolizm 5-FU przebiega głównie w wątrobie. Końcowymi produktami rozpadu są: α -fluoro- β -alanina (FBAL), dwutlenek węgla i mocznik. Średni okres półtrwania 5-FU wynosi 10-20 min i jest zależny od dawki [53]. Po 3 godzinach, po podaniu dożylnym, nie wykrywa się związku macierzystego w osoczu. 5-FU w największej ilości (60-80%) wydychany jest w postaci dwutlenku węgla przez płuca [53]. Wydalany jest również z moczem w niezmienionej postaci (7-20%), z czego około 90% w ciągu pierwszych 60 minut. Nietoksyczny metabolit FBAL wydalany jest przez nerki [54]. Klirens nerkowy wynosi 170-180 ml/min. Niewydolność nerek powoduje zmniejszenie klirensu leku [54].

5-FU jest wykorzystywany w chemioterapii przedoperacyjnej, pooperacyjnej i paliatywnej nowotworów złośliwych, głównie przewodu pokarmowego: raka jelita grubego, żołądka [55], okrężnicy, odbytnicy, przełyku [56]. Ponadto, jest stosowany w leczeniu raka piersi, trzustki [57], głowy i szyi [58], zatok [59], nerki, prostaty i jajnika [54]. W przypadku leczenia guzów nowotworowych wątroby, 5-FU jest również często podawany dotętniczo [60, 61]. Skuteczność miejscowego podawania 5-FU na skórę została wykorzystana w leczeniu podstawnokomórkowego raka skóry [62].

Ze względu na brak wystarczających dowodów działania rakotwórczego u ludzi i zwierząt 5-FU został sklasyfikowany do Grupy 3 wg IARC (substancje niemożliwe do klasyfikacji, jako rakotwórcze dla człowieka) [1]. W badaniach z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazuje działanie mutagenne oraz teratogenne [53].

3.2.2. Cyklofosfamid.

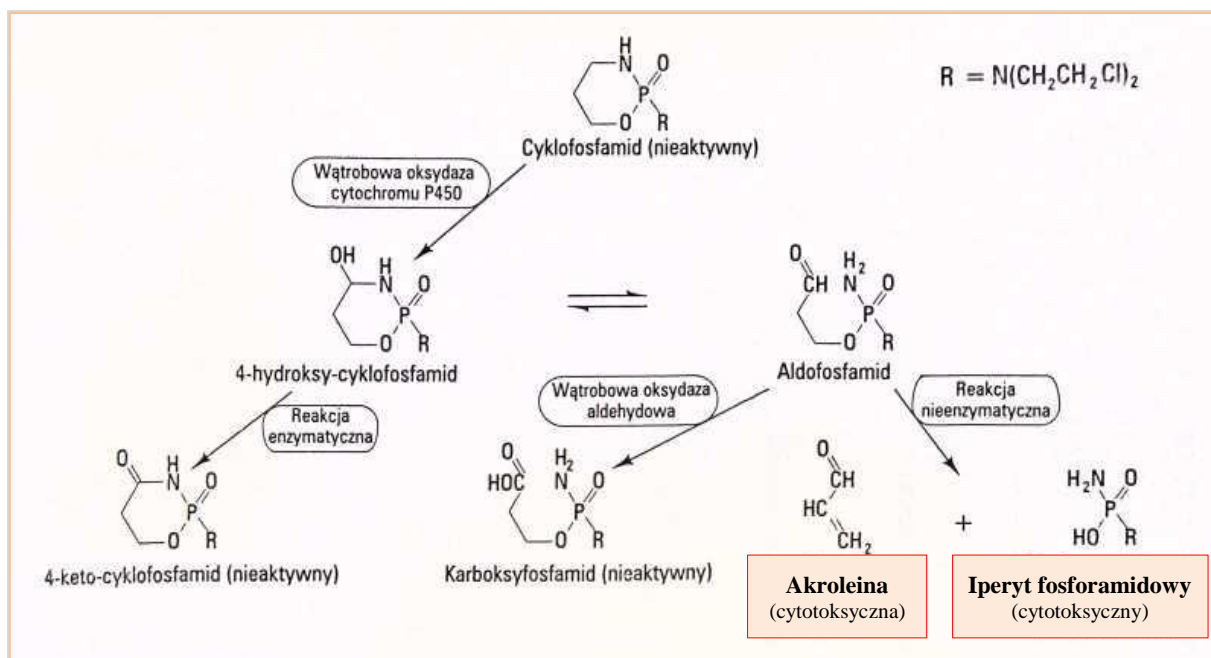
Cyklofosfamid (CP) należy do grupy leków alkilujących, pochodnych iperytu azotowego. CP jest prolekiem, który wymaga metabolicznej aktywacji katalizowanej przez izoenzymy *cytochromu* P450 [54]. W wyniku działania enzymów powstaje farmakologicznie aktywny metabolit 4-hydroksycyklofosfamid (4-OH-CPA), który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Schemat metabolizmu cyklofosfamidu przedstawiono na Rycinie 3. Aktywne metabolity CP (akroleina i iperyt fosforamidowy) wykazują działanie genotoksyczne poprzez zdolność interakcji z łańcuchem DNA, a tym samym prowadzą do jego fragmentacji i rozerwania krzyżowych wiązań DNA-białko. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla określonej fazy cyklu komórkowego, ale swoiste dla samego cyklu komórkowego [63].



Rycina 3. Wzór strukturalny cyklofosfamidu [52].

Po podaniu doustnym CP bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 - 3 godzinach. Biodostępność CP wynosi 85-100% [64]. Po podaniu dożylnym jest on szybko absorbowany z krwi. Objętość dystrybucji wynosi 30-50L i jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie [40]. Przenikanie CP i jego metabolitów do płynów ustrojowych jest ograniczone. Biologiczny okres półtrwania wynosi średnio 7 godzin u dorosłych oraz 5 godzin u dzieci i młodzieży [54]. CP i jego metabolity wydalone są z moczem w ciągu 24 godzin po rozpoczęciu leczenia (30-60%) [65]. W postaci niezmienionej z moczem wydalone jest mniej niż 20% podanej dawki [65]. Głównym metabolitem, wydalonym przez nerki, jest karboksycyklofosfamid (CEPM). Niewielka ilość CP jest wydalana również z kałem oraz wydychanym powietrzem. Całkowity klirens CP waha się od 4 – 5 l/h, z czego większą część stanowi klirens pozanerkowy [66].

Po podaniu doustnym CP bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie po 1 - 3 godzinach. Biodostępność CP wynosi 85-100% [64]. Po podaniu dożylnym jest on szybko absorbowany z krwi. Objętość dystrybucji wynosi 30-50L i jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie [40]. Przenikanie CP i jego metabolitów do płynów ustrojowych jest ograniczone. Biologiczny okres półtrwania wynosi średnio 7 godzin u dorosłych oraz 5 godzin u dzieci i młodzieży [54]. CP i jego metabolity wydalone są z moczem w ciągu 24 godzin po



Rycina 4. Metabolizm cyklofosfamid u ludzi [41].

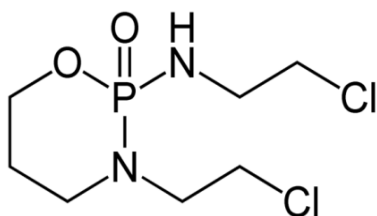
CP jest jednym z najczęściej stosowanych leków cytotoksycznych oraz jednym z głównych składników wielu schematów chemioterapeutycznych [64]. Znalazł szerokie zastosowanie w leczeniu wielu nowotworów, m.in.: raku płuc, piersi, sutka, macicy, gruczołka jajnika, raku prostaty [54, 66, 67]. W hematologii stosowany jest w leczeniu ostrej białaczki (limfoblastycznej, mieloblastycznej, monocytowej), przewlekłej białaczki (szpikowej, limfocytowej), ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniaka złośliwego nieziarniczego, chłoniaka nieziarniczego (chłoniak limfocytowy, chłoniak histiocytowy), chłoniaka Burkitta oraz szpiczaka mnogiego. Ponadto CP jest wykorzystywany, jako lek immunosupresyjny w leczeniu chorób autoimmunologicznych (toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół nerczycowy, liszaj rumieniowaty, niedokrwistość immunohematologiczna) [68 – 70] oraz u pacjentów poddanych przeszczepowi nerek i szpiku kostnego [71].

Dawkowanie CP zależy od wskazania, oczekiwanego rezultatu, stanu klinicznego pacjenta oraz od tego, czy preparat stosowany będzie w monoterapii, czy w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. W monoterapii, w leczeniu długotrwałym u dorosłych, dawkowanie CP wynosi 120-240 mg/m² p.c./dobę, w leczeniu przerywanym 400 - 600 mg/m² p.c./dobę w przerwach od 2 do 5 dni. W ekstremalnie dużych dawkach (4 - 7 g/m² p.c. podzielonych na 4 dni) CP wchodzi w skład schematów hematologicznych, wykorzystywanych do mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów przed transplantacją szpiku kostnego [18, 42].

Na podstawie udokumentowanych doniesień naukowych, CP został uznany przez IARC jako związek rakotwórczy dla ludzi (Grupa 1) [1]. Istnieją wystarczające dowody, że u pacjentów leczonych CP zwiększa się prawdopodobieństwo rozwinięcia nowotworów wtórnych (rak pęcherza, białaczka szpikowa) [40]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że CP i jego aktywne metabolity działają kancerogennie, mutagennie i teratogennie [40].

3.2.3. Ifosfamid.

Ifosfamid (Ifo) jest analogiem cyklofosfamidu [54]. Należy do grupy związków alkilujących, pochodnych iperytu azotowego. Ifo, podobnie jak CP, jest nieaktywnym farmakologicznie prolekiem [54]. W wątrobie, przy udziale enzymów cytochromu P450, ulega przemianie do aktywnych metabolitów o działaniu przeciwnowotworowym. Pomimo podobieństwa w budowie strukturalnej do CP stwierdza się istotne różnice pomiędzy tymi związkami. Dotyczą one metabolizmu, toksyczności oraz zakresu wskazań terapeutycznych [40]. Około 45% dawki terapeutycznej Ifo zazwyczaj metabolizowane jest do chloroacetaldehydu (CAA), podczas gdy CP tylko w 10% przekształca się do CAA. Uważa się, że CAA jest



Rycina 5. Wzór strukturalny ifosfamidu [52]

odpowiedzialny za nefrotoksycyzość i neurotoksycyzość, tym samym może powodować częstsze występowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych ifosfamidem [67]. Ifo po podaniu dożylnym ulega szybkiej dystrybucji do wielu narządów i tkanek, w tym także mózgu. Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką leku a osiąganym stężeniem w surowicy. Stopień związania leku z białkami wynosi 20% [73].

Metabolizm Ifo przebiega w wątrobie. Przy udziale izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 ulega hydroksylacji do aktywnego metabolitu 4-hydroksy-ifosfamidu [73]. Następnie, w wyniku reakcji otwarcia pierścienia, dochodzi do powstania aldoifosfamidu. Aldoifosfamid ulega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego – iperytu izofosfamidu. Ponadto, około 25 - 60% ifosfamidu ulega inaktywacji poprzez dealkilację bocznych łańcuchów chloroetylowych. Przypuszcza się, że reakcja ta jest katalizowana przez CYP2B6 [73]. Alternatywnie, aldoifosfamid może być utleniany w ustroju do nieaktywnego karboksyifosfamidu [73]. Ifo działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego.

Metabolizm Ifo może być zależny od wielu czynników, m.in od autoindukcji, kombinacji stosowanych leków i/lub polimorfizmu genów, kodujących enzymy, odpowiedzialnych za metabolizm i transport Ifo [70]. Może on podlegać autoindukcji w ciągu 12 - 24 godzin po

rozpoczęciu leczenia [3]. Zauważono, że metabolizm Ifo w wyniku autoindukcji jest zależny od dawki i schematu dawkowania. W przypadku długotrwałych infuzji (24 - 72 godzin) szybkość metabolizmu jest o 52% niższe niż przy krótkich wlewach (1 - 4 godziny) [40]. Przy wysokich dawkach (3800 - 5000 mg/m² p.c.) okres półtrwania wynosi 15 godzin, przy niższych (1600 - 2400 mg/m² p.c.) – 7 godzin [65].

Ifo oraz jego metabolity wydalone są głównie z moczem (57 - 80%) [54]. Za urotoksyczne właściwości leku odpowiedzialne są aktywne metabolity Ifo, w tym głównie akroleina. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nasilenia toksycznego działania w obrębie pęcherza moczowego podczas leczenia Ifo można zminimalizować poprzez równoczesne stosowanie mesny, jako środka ochraniającego, intensywne nawadnianie organizmu oraz stosowanie dawek podzielonych [54].

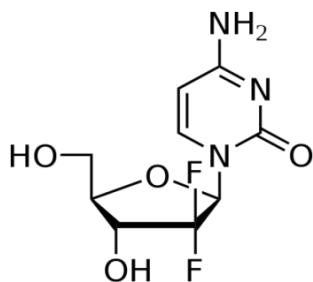
Ifo stosowany jest w monoterapii, jak również wchodzi w skład schematów wielolekowych w leczeniu: guzów litych (raka szyjki macicy, piersi, sutka, jajnika, raka jądra, trzustki, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc), chłoniaka złośliwego nieziarniczego, ziarnicy złośliwej i mięsaków tkanek miękkich [54].

Ifo zwykle stosowany jest, jako lek drugiego rzutu, w przypadku braku skuteczności pierwotnego leczenia standardowymi lekami cytotoksycznymi [73].

Działanie rakotwórcze Ifo stwierdzono w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jednak brak jest wiarygodnych dowodów, potwierdzających tę szkodliwość u ludzi. Z tego też względu zaliczany jest do Grupy 3. wg klasyfikacji IARC [1]. Biorąc pod uwagę zbliżoną budowę strukturalną do CP, rozważa się możliwość rakotwórczego działania Ifo u ludzi [67].

3.2.4. Gemcytabina.

Gemcytabina (Gem) należy do antymetabolitów pirymidyn. Jest analogiem 2-deoksy-cytydyny [54]. W organizmie pod wpływem wewnątrzkomórkowych kinaz nukleozydowych ulega przekształceniu do aktywnych di- i trifosforanów. Zablokowanie syntezy i naprawy DNA na skutek zahamowania aktywności reduktazy nukleotydowej jest połączone z licznymi mechanizmami samonasilenia działania Gem [54]. W wyniku tego dochodzi do wzrostu stężenia i przedłużenia retencji aktywnych metabolitów w komórkach nowotworowych, wolniejszej eliminacji trójfosforanów i większej skuteczności w nowotworach narządowych [54].



Rycina 6. Wzór strukturalny gemcytabiny [52].

Gem jest metabolizowana w wielu tkankach, w tym również w wątrobie [54]. Głównym metabolitem jest nieaktywna 2'-deoksy-2',2'-difluorourydyna (dFdU). Metabolity wewnątrzkomórkowe (aktywne difosforan i trifosforan gemcytabiny oraz nieaktywny monofosforan) nie występują w osoczu [64]. Gem wiąże się w niewielkim stopniu z białkami. Biologiczny okres półtrwania zależy od wieku, płci pacjenta oraz od szybkości wlewu dożylnego [67]. W krótkich wlewach dożylnych (do 72 minut) biologiczny okres półtrwania wynosi u mężczyzn 40 minut, a u kobiet 50 minut. Natomiast przy dłuższych infuzjach (trwających od 72 min do 285 minut), wynosi 295 i 371 minut, odpowiednio u mężczyzn i kobiet [67]. Gem wydalana jest w 99% z moczem, głównie w postaci dFdU oraz w 10% w niezmienionej postaci [67]. Poniżej 1% wydalana jest z kałem [65].

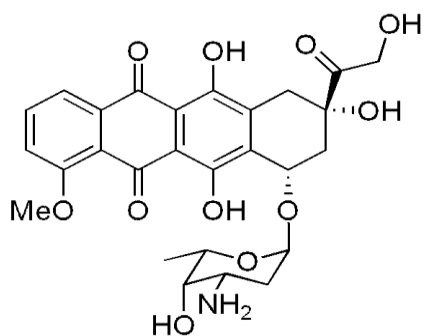
Gem znalazła zastosowanie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc miejscowo zaawansowanego z przerzutami, raka trzustki, raka pęcherza moczowego w stadium inwazyjnym [54, 74]. W połączeniu z paklitakselem jest stosowana w leczeniu wznovy miejscowej raka piersi, niekwalifikującej się do leczenia operacyjnego lub radioterapii i/lub wystąpienia przerzutów odległych po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania [74]. W monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną Gem wykorzystuje się w leczeniu wznovy nabłonkowego raka jajnika u pacjentek po niepowodzeniu chemioterapii pierwszego rzutu, opartej na związkach platyny [54].

Gem wykazuje działanie mutagenne. Do tej pory nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę działania rakotwórczego tego leku [74].

3.2.5. Doksorubicyna.

Doksorubicyna (Dox) jest antybiotykiem cytotoksycznym z grupy antracyklin, wyizolowanym z kultury bakterii *Streptomyces peucetius var. Caesius* [54]. W piśmiennictwie funkcjonuje również pod nazwą adriamycyna [54].

Działanie przeciwnowotworowe Dox związane jest głównie z tworzeniem trwałych kompleksów z cząsteczkami kwasu nukleinowego DNA oraz z hamowaniem działania topoisomerazy II [54]. Ponadto, hamuje syntezę DNA i RNA na drodze alkilacji, chelatowania jonów żelaza, cynku i miedzi, wiązania się z lipidami błony komórkowej zmianą jej przepuszczalności oraz tworzenia wolnych rodników [54].



Rycina 7. Wzór strukturalny doksorubicyny [52].

Dox słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (< 50%) [54]. Ulega dystrybucji do wielu narządów i tkanek (szczególnie wątroby, śledziony, nerek, płuc, serca) [75]. Stopień wiązania z białkami wynosi 70 - 76% [54]. Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, w niewielkich ilościach przenika przez łożysko do mleka matki [75]. Po podaniu dożylnym jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie powstaje farmakologicznie czynny metabolit – doksorubicynol [75]. Eliminacja leku z organizmu następuje trójfazowo, a średnie okresy półtrwania poszczególnych faz wynoszą: dystrybucji: 5 – 10 minut, eliminacji: 1 - 3 godzin; (metabolity: 3 – 3,5 godzin), końcowa: 17 – 48 godzin [75]. Różny okres półtrwania w zależności od płci: u mężczyzn: 54 godzin, u kobiet: 35 godzin [75]. Około 40 - 50% dawki jest wydalane z żółcią w ciągu 7 dni, z czego około połowa w niezmienionej postaci, a reszta jako metabolity. Tylko 5 - 15% podanej dawki jest wydalane z moczem [75].

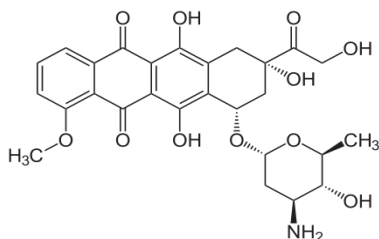
Dox jest jednym z ważniejszych leków stosowanych w onkologii. W praktyce klinicznej jest stosowana głównie w schematach z innymi lekami o działaniu przeciwnowotworowym (np. w leczeniu raka piersi łączy się ją m.in. z cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, docetakselem lub winorelbina) [76]. Znacznie rzadziej stosowana jest w monoterapii. W większości przypadków podawana jest dożylnie, w postaci infuzji lub krótkotrwałego wstrzyknięcia (bolusa). W przypadku raka pęcherza moczowego może być podawana przez cewnik do pęcherza moczowego. Dox nie należy podawać dokanałowo, domięśniowo i podskórnym [54].

Głównymi wskazaniami do stosowania Dox jest: ostra białaczka (szpikowa i limfoblastyczna), przewlekłe białaczki, ziarnica złośliwa, chłoniaki niezziarnicze, szpiczak mnogi, mięsaki kości i tkanek miękkich, rak piersi, jajnika, trzonu macicy, rak gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, rak płuca, żołądka, pierwotny rak wątrobowokomórkowy, nowotwory głowy i szyi [75].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że Dox działa teratogenicznie i mutagenicznie. Wpływa również na płodność oraz działa toksycznie na zarodek i płód [75]. Według klasyfikacji IARC zaliczana jest do Grupy 2A substancji rakotwórczych dla człowieka (substancje prawdopodobnie rakotwórcze) [1].

3.2.6. Epirubicyna.

Epirubicyna (Epi) jest antybiotykiem cytostatycznym, należącym do grupy antracyklin II generacji. Jej zakres działania jest podobny do doksorubicyny, jednak charakteryzuje się mniejszą toksycznością, głównie kardiotoxycznością [64].



Rycina 8. Wzór strukturalny epirubicyny [52].

Lek tworzy kompleks z DNA poprzez interkalację (wsunięcie) planarnych elementów cząsteczki (pierścieni) pomiędzy pary zasad nukleinowych, hamując w ten sposób replikację oraz transkrypcję. Epi bierze również udział w reakcjach utleniania i redukcji poprzez wytwarzanie cytotoxycznych wolnych rodników, w wyniku czego dochodzi do uszkodzenia DNA, lipidów błony komórkowej oraz mitochondriów [64].

Po podaniu dożylnym Epi ulega szybkiej dystrybucji do wielu tkanek. Metabolizowana jest w wątrobie do glukuronianów, epirubicynolu (13-OH-epirubicyna) i aglikonów [54]. Powstałe metabolity nie wykazują istotnej aktywności farmakologicznej ani toksyczności. Stopień wiązania z białkami osocza, głównie albuminami, wynosi około 77% i jest niezależny od stężenia [54]. Epi kumuluje się w erytrocytach – stężenia leku we krwi pełnej są około dwa razy wyższe niż w osoczu [64]. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg. Eliminacja przebiega trójfazowo. Lek bardzo szybko eliminowany jest w fazie początkowej, a wolno w fazie końcowej. Czasy poszczególnych faz wynoszą odpowiednio: 1,8 - 4,8 min, 0,5 - 2,5 godzin, 15 – 45 godzin [77]. Wydalanie Epi w postaci niezmienionej i jej metabolitów zachodzi głównie z żółcią. W ciągu 72 godzin w żółci identyfikuje się około 40% podanej dawki. W mniejszym stopniu wydalana jest z moczem (w ciągu 48 godzin wydalane jest około 9 - 10% podawanej dawki) [54].

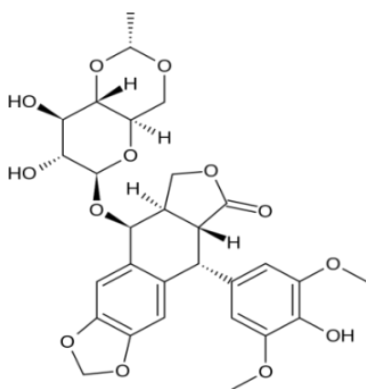
Preparaty z Epi standardowo podawane są w postaci infuzji dożylniej. W mniejszym stopniu dopęcherzowo, szczególnie w przypadkach leczenia powierzchownych postaci raka pęcherza moczowego [64]. Epi ma szerokie zastosowanie w leczeniu wielu nowotworów, m.in: raka piersi, żołądka, pęcherza moczowego, okrężnicy, odbytnicy, raka jajnika, raka płuca (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego), nowotworów głowy i szyi [54]. Ponadto, wykazuje skuteczność w leczeniu białaczek, ziarnicy złośliwej, szpiczaka mnogiego, chłoniaków złośliwych oraz mięsaków tkanek miękkich. W leczeniu skojarzonym wg schematu PEFG (cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl, gemcytabina) stosowana jest w leczeniu raka trzustki [77].

W badaniach prowadzonych na szczurach Epi wykazywała właściwości mutagenne, genotoksyczne, embriotoksyczne i rakotwórcze [77].

3.2.7. Etopozyd.

Etopozyd (Eto) jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny – alkaloidu uzyskanego z korzenia *Podophyllum peltatum* [54]. Mechanizm działania leku polega na przerywaniu nici DNA, tworzeniu wolnych rodników i oddziaływaniu na enzym – topoiizomerazę II. Jego działanie jest zależne od cyklu komórkowego [54].

Eto może być podawany w postaci doustnej lub dożylniej. Ze względu na zmienną dostępność biologiczną podanie doustne leku jest wskazane wyłącznie w przypadkach, kiedy nie można podawać go drogą dożylną. Zarówno po podaniu doustnym jak i dożylnym lek rozkłada się w jelitach, nerkach, wątrobie, tarczycy oraz nadnerczach w wyższym stężeniu niż we krwi [64].



Rycina 9. Wzór strukturalny etopozydu [52].

Proces eliminacji Eto jest dwufazowy. Biologiczny okres półtrwania fazy dystrybucji wynosi około 1,5 godziny, a okres półtrwania końcowej fazy wydalania od 4 do 11 godzin [54]. Stopień wiązania z białkami wynosi około 94% [54]. Eto nie kumuluje się w tkankach i narządach [64]. Słabo przenika przez barierę krew-mózg [64]. W ciągu 72 godzin po podaniu jest wydalany z moczem (44% leku), w tym 29% w formie niezmięnionej, a w 15% w postaci metabolitów [64]. Najważniejszym metabolitem Eto jest hydroksykwas powstający w wyniku otwarcia

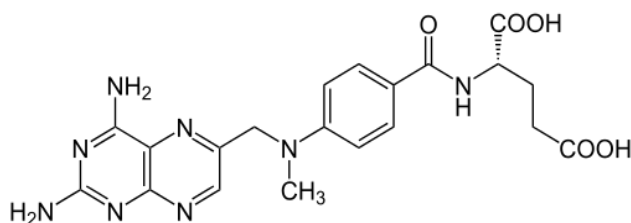
pierścienia laktonowego. Pochodne glukuronowe i siarczanowe etopozydu są wydalane z moczem i stanowią 5 – 22% podanej dawki [64]. Z żółcią w postaci niezmięnionej wydalane jest około 6% dawki podanej dożylnie [54].

Eto jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi [64]. Ponadto Eto znalazł zastosowanie w leczeniu ziarnicy złośliwej, chłoniaków niezziarnicznych, ostrych białaczek (limfoblastycznej i szpikowej), raka żołądka, niedrobnokomórkowego raka płuc, zarodkowych nowotworów jądra i jajnika, mięsaka Ewinga, mięsaka Kaposiego oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego [54]. W ekstremalnie wysokich dawkach Eto jest również wykorzystywany w schematach leczenia z innymi lekami cytostatycznymi, w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej przed przeszczepem [54].

Istnieją wystarczające dowody, że etopozyd w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną wykazuje działanie rakotwórcze (zaliczany jest do Grupy 1 wg IARC) [1]. W tym połączeniu zwiększa ryzyko zachorowań na ostrą białaczkę szpikową. Brak jest wystarczających dowodów potwierdzających właściwości rakotwórcze u ludzi w przypadku stosowania samego etopozydu. We wcześniejszych monografiach etopozyd zaliczany był do Grupy 2A wg IARC (substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka). Jednak w 2012 roku, w oparciu o uaktualnione dane, Grupa Robocza IARC zmieniła jego klasyfikację, zaliczając go do Grupy 1 (substancje rakotwórcze dla człowieka). Eto wykazuje również właściwości mutagenne oraz wpływa negatywnie na rozrodczość [54].

3.2.8. Metotreksat.

Metotreksat (MTX) należy do grupy antymetabolitów, antagonistów kwasu foliowego. Mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności reduktazy dihydrofolianowej, która katalizuje przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian. Konsekwencją tego jest zakłócanie syntezy nukleotydów purynowych oraz tymidynianów niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej [64]. MTX działa swoiście na proliferujące komórki, głównie w fazie S cyklu komórkowego [67].



Rycina 10. Wzór strukturalny metotreksatu [52].

MTX po podaniu dożylnym ulega całkowitemu wchłonięciu. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie osiągnięte jest po 30-60 minutach [54]. Po podaniu doustnym, szczególnie dużych dawek, wchłania się szybko, ale niecałkowicie [64]. MTX przenika do wnętrza komórki drogą transportu czynnego, gdzie ulega metabolizmowi do 7-hydroksymetotreksatu i do pochodnych poliglutaminowych. Poliglutaminacja zwiększa siłę działania – im dłuższe łańcuchy poliglutaminianów, tym dłużej lek przebywa wewnątrz komórek. Im większa dawka MTX i dłuższy czas ekspozycji na ten lek, tym większy stopień syntezy poliglutaminianów [54]. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 50% [54]. Lek podany parenteralnie nie przenika przez barierę krew–mózg. W celu uzyskania odpowiedniego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym lek podawany jest dokałowo [54]. Proces eliminacji MTX jest trójfazowy. Biologiczny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi od 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych małymi dawkami, natomiast u pacjentów leczonych dużymi dawkami - od 8 do 15 godzin [54].

Lek metabolizowany jest w niewielkim stopniu (poniżej 30%) [54]. Główną drogą eliminacji jest wydalanie przez nerki. Proces ten jest zależny od dawkowania i drogi podania. Po podaniu dożylnym, do 90% dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionej. Niecałe 10% wydalane jest z żółcią i kałem [54].

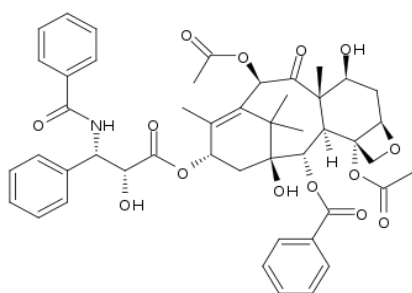
Metotreksat jest stosowany zarówno w monoterapii, jak w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. W onkologii może być podawany dożylnie, dotętniczo domięśniowo lub dokanałowo.

Głównymi wskazaniami do stosowania metotreksatu jest ostra białaczka (szpikowa i limfoblastyczna), rak piersi, jajnika, szyjki macicy, jądra, pęcherza, rak płuca (drobnokomórkowy i wielkokomórkowy), mięsak kości oraz nowotwory głowy i szyi [54, 78]. MTX jest również powszechnie stosowany w leczeniu chorób autoimmunologicznych (reumatoidalnym zapaleniu stawów) oraz w ciężkich i opornych postaciach łuszczycy.

Badania na zwierzętach wykazały, że MTX nie wykazuje właściwości rakotwórczych. Według klasyfikacji IARC został zaliczony do Grupy 3 (substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka) [1]. Wykazuje jednak działanie mutagenne i teratogenne [78].

3.2.9. Paklitaksel.

Paklitaksel (Pac) należy do grupy taksanów (taksoidów). Po raz pierwszy substancję czynną wyizolowano z kory cisu *Taxus breviflora* [54].



Rycina 11. Wzór strukturalny paklitakselu [52].

Działanie Pac polega na hamowaniu podziałów komórkowych poprzez wiązanie się z białkami uczestniczącymi w tworzeniu mikrotubul. W wyniku hamowania depolimerizacji mikrotubul, powoduje ich stabilizację, co w konsekwencji prowadzi do reorganizacji sieci mikrotubul. Ponadto indukuje polimeryzację mikrotubul oraz powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubul, co uniemożliwia rozdział wrzeciona podziałowego [67].

Po podaniu dożylnym Pac wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu. W znacznym stopniu wychwytywany jest przez tkanki. W 89 - 98% wiąże się z białkami osocza [54]. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 3 do 52,7 godzin [80]. Metabolizowany jest w wątrobie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Pac

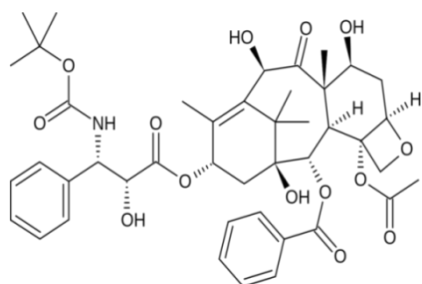
wydalany jest głównie z żółcią (20%) [54]. W ciągu 24 - 48 godzin wydalany jest w około 5% (4% - w postaci niezmienionej, poniżej 1% jako metabolity) [40].

Paklitaksel jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (m.in. z karboplatyną, epirubicyną, gemcytabiną, 5-fluorouracyłem, cisplatyną) [54, 80]. Znalazł zastosowanie w leczeniu raka jajnika, raka piersi, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz mięsaka Kaposi 'ego u pacjentów chorych na AIDS. Ponadto stwierdzono skuteczność Pac w leczeniu nowotworów głowy i szyi [79], szpiczaka mnogiego [81], chłoniaków nieziarnicznych [82], czerniaka złośliwego, raka przełyku [64].

Pac wykazuje działanie mutagenne oraz teratogenne. Nie przeprowadzono badań pod kątem rakotwórczości paklitakselu. Niemniej jednak w oparciu o jego właściwości farmakodynamiczne przyjmuje się, że ma potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne [80].

3.2.10. Docetaksel.

Docetaksel (Doc) jest półsyntetycznym analogiem paklitakselu (należącym do grupy taksanów), o zbliżonej do niego strukturze chemicznej i zbliżonym mechanizmie działania. Jego aktywność antymitotyczna jest dwukrotnie większa od paklitakselu [64].



Rycina 12. Wzór strukturalny docetakselu [52].

Doc po podaniu dożylnym w znacznym stopniu ulega dystrybucji do tkanek. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi ponad 94 - 97% [54]. Farmakokinetyka leku nie zależy od dawki i jest oparta na modelu trójkompartamentowym. Biologiczny okres półtrwania dla faz alfa, beta, gamma wynosi odpowiednio: 4 - 5 minut, 36 - 60 minut i 11 - 18 godzin [40]. Doc metabolizowany jest głównie w wątrobie z udziałem izoenzemu CYP3A4 cytotochromu P450 [54].

Doc wydalany jest w większości z kałem (75%, w tym < 8% w niezmienionej postaci) w niewielkim stopniu z moczem (5%) [83]. Nieaktywne metabolity wydalone są głównie z żółcią (80%), a następnie z kałem w ciągu pierwszych 48 godzin. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens leku (średnio o 27%) [83].

Doc stosowany jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnowotworowymi (m.in. doksorubicyną, cyklofosfamidem, trastuzumabem, kapecytabiną). W monoterapii Doc wskazany jest w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, a także po niepowodzeniu terapeutycznym, będącym efektem

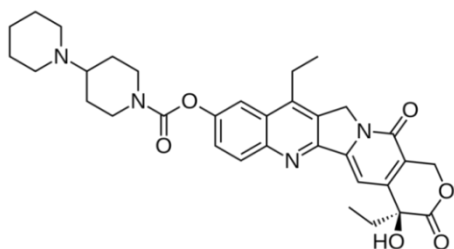
uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych (antracyklinami lub lekami alkilującymi) [54].

Skuteczność działania Doc stwierdzono również w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc [40], hormononiezależnego raka prostaty z przerzutami [40], gruczolakoraka żołądka z przerzutami oraz raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [84].

Doc wykazuje działanie mutagenne. Do tej pory nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze tego leku [83].

3.2.11. Irinotekan.

Irinotekan (Irn) jest półsyntetycznym analogiem naturalnego alkaloidu kamptotecyny, otrzymywanym z drzewa *Camptotheca acuminata* [64]. Związek należy do grupy inhibitorów topoizomerazy I [54].



Rycina 13. Wzór strukturalny irinotekan [52].

Irn jest pro lekiem, który w większości tkanek metabolizowany jest do aktywnego metabolitu SN-38, związku o prawie 100-krotnie większej aktywności w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy niż związek macierzysty [64]. Hamowanie topoizomerazy przez Irn lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widelki replikacyjne DNA, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki. Działanie cytotoksyczne obu związków jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S. Oprócz aktywności przeciwnowotworowej związek wykazuje działanie hamujące acetylocholinoesterazę [54].

Farmakokinetyka Irn i SN-38 nie wykazuje zależności od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz schematu dawkowania. Stopień wiązania Irn z białkami osocza wynosi 30 - 68% [67], a jego metabolitu 95% [54]. Lek wydalany jest z organizmu trójfazowo. Średni okres półtrwania we krwi w pierwszej fazie wynosi ok. 12 min, w drugiej fazie – 2,5 godziny, a w fazie końcowej – 14,2 godziny [54]. Natomiast SN-38 wydalana się dwufazowo, średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 10 - 20 godzin [67]. Irn i jego metabolity wydalone są z moczem i z żółcią. Po podaniu dożylnym ponad 55% dawki leku wydalana się w formie niezmienionej, w tym 33% z żółcią, a 22% z moczem [54].

Irn jest lekiem pierwszego rzutu w terapii nowotworów jelita grubego (okrężnicy i odbytu) [40]. Stosowany jest w monoterapii po niepowodzeniu leczenia 5-FU lub w skojarzeniu z 5-FU, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem u pacjentów z przerzutami raka

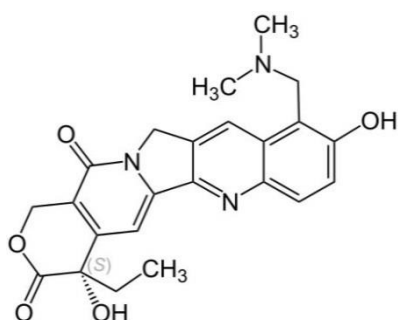
okreźnicy i odbytnicy [85]. W skojarzeniu z cetuksymabem znalazł zastosowanie w leczeniu pacjentów chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu leczenia irinotekaniem [54, 85]. Natomiast w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu - w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego i odbytnicy [77].

Ponadto skuteczność Irn wykazano w leczeniu drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, piersi, wątroby, jajnika, szyjki macicy, przełyku, żołądka, trzustki, nerki, międzybłoniaka oraz nowotworów złośliwych głowy szyi [54].

Działanie mutagenne Irn i SN-38 wykazano w badaniach prowadzonych na zwierzętach, jednak testy Amesa tego nie potwierdził. Ze względu na krótki okres od czasu wprowadzenia leku na rynek farmaceutyczny, brak jest dokładnych badań potwierdzających właściwości rakotwórcze u ludzi [1].

3.2.12. Topotekan.

Topotekan (Top), podobnie jak Irn jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, o mechanizmie działania charakterystycznym dla inhibitorów topoizomerazy I [39].



Rycina 14. Wzór strukturalny topotekanu [52].

Pierścień laktonowy Top podlega zależnej od pH, odwracalnej hydrolizie. Czynną farmakologiczną postacią Top jest forma laktamowa. W roztworach wodnych występuje w równowadze pomiędzy zamkniętą formą laktonową i otwartą karboksylanową [67]. W środowisku o pH 4 przeważa forma laktonowa, a przy pH 7,4 ok. 80% występuje w formie karboksylanu. Lek wiąże się z białkami osocza w 35% [54]. Metabolizm stanowi mniej niż 10% eliminacji topotekanu [54]. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2 – 3 godzin

[54]. Około 50% dawki leku wydalana jest w ciągu 24 godzin z moczem w postaci niezmięnionej, a w 3% jako N-demetylowa pochodna [54]. Z kałem związek wydalany jest w około 20% (18% w postaci niezmięnionej, 2% jako N-demetylowa pochodna) [54].

Top znalazł zastosowanie w leczeniu raka jajnika z przerzutami po niepowodzeniu leczenia pierwotnej lub kolejnej terapii, nawrotowego raka drobnokomórkowego płuc u osób, u których ponowne zastosowanie chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie oraz raka szyjki macicy u pacjentek w terapii skojarzonej z cisplatyną [54, 86]. W badaniach

klinicznych wykazano również skuteczność Top w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc [87], raka okrężnicy i odbytnicy, trzustki, nerki, oraz w ostrych białaczkach [40, 88].

Top wykazuje również działanie genotoksyczne. W badaniach nieklinicznych wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu. Podobnie jak w przypadku Irn, do tej pory nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze dla człowieka topotekanu [86].

Właściwości fizykochemiczne opisanych powyżej substancji cytotoksycznych zebrano w Tabeli 3.

CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Tabela 3. Wybrane właściwości fizykochemiczne 12 substancji cytotoksycznych [52, 89, 90].

Substancja	Wygląd	Masa molowa [g/mol]	pH roztworu	Rozpuszczalność			Efekt pH
				Woda	Etanol	Inne rozpuszczalniki	
5-Fluorouracyl	biały lub prawie biały proszek, krystaliczny	130,1	9,2	11,1 g/l (dość trudno)	trudno		w pH powyżej 11 – powolna hydroliza; w pH poniżej 8 rozpuszczalność maleje
Cyklofosfamid	biały, drobny proszek, bez zapachu	261,1	4-6	40g/l	łatwo	rozpuszczalny w chloroformie, dioksanie oraz glikolach, słabo w benzenie, bardzo słabo w eterze etylowym oraz acetonie	w roztworach o pH poniżej 2 i powyżej 11 - zwiększona szybkość rozpadu
Ifosfamid	biały lub prawie biały, mialki, krystaliczny, higroskopijny proszek,	261,1	6	86 g/l	brak danych		w roztworach o pH poniżej 4 i powyżej 10 - zwiększona szybkość rozpadu
Gemcytabina	biały lub prawie biały proszek	299,7	2,7 -3,3	22,3 g/l rozpuszczalna	brak danych	trudno rozpuszczalna w metanolu, praktycznie nierozpuszczalna w acetonie	
Etopozyd	biały lub prawie biały krystaliczny proszek, słabo higroskopijny	588,6	3 - 4	58,7 mg/l praktycznie nierozpuszczalny	trudno	chlorek metylenu – trudno rozpuszczalny, metanol- dość trudno rozpuszczalny	
Metotreksat	żółty lub pomarańczowy, krystaliczny, higroskopijny proszek	454,4	7,5 - 9	praktycznie nierozpuszczalny	w etanolu i chlorku metylenu – praktycznie nierozpuszczalny	rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych, rozcieńczonych roztworach wodorotlenków i węglanów litowców	niestabilny, stabilny w pH poniżej 6 i powyżej 8
Paklitaksel	biały lub prawie biały, krystaliczny proszek	854,0	4,4 -5,6	praktycznie nierozpuszczalny	rozpuszczalny w metanolu i łatwo rozpuszczalny w chlorku metylenu		

CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Docetaksel	biały lub prawie biały proszek	807,9	3,3 – 3,6	60 mg/l praktycznie nierozpuszczalny	rozpuszczalnik: 13% etanolu 95% (v/v) w wodzie do wstrzykiwań		niestabilny w pH powyżej 5
Dokсорubicyna	pomarańczowoczerwony krystaliczny, higroskopijny proszek	580,0	3	20 g/l rozpuszczalna	trudno rozpuszczalna w metanolu		niestabilna w środowisku o pH niższym od 3 powyżej 7
Epirubicyna	pomarańczowoczerwony proszek	580,0	3	93 mg/l rozpuszczalna	rozpuszczalna w metanolu, trudno – bezwodnym etanolu, nierozpuszczalna w acetonie		w środowisku alkalicznym - dochodzi do hydrolizy związku
Irinotekan	bladożółty proszek	586,7	3 - 3,8	rozpuszczalny	brak danych		stabilność zależna od pH; przy pH 7,4 oraz powyżej następuje szybki rozkład.
Topotekan	jasnożółty proszek	421,5	3	92 mg/ml rozpuszczalny	rozpuszczalność zmniejsza się ze wzrostem pH, praktycznie nie rozpuszczalny przy pH 4,5		hydroliza następuje przy pH powyżej 4

3.3. Klasyfikacja substancji niebezpiecznych.

Klasyfikację substancji niebezpiecznych przeprowadza się w celu określenia zagrożeń, jakie potencjalnie mogą stwarzać dla zdrowia personelu fachowego podczas ich normalnego użytkowania. Istotną kwestią w klasyfikacji jest określenie, czy dana substancja wykazuje działanie kancerogenne i/lub mutagenne i/lub teratogenne i/lub inne toksyczne działanie [91].

Istnieje kilka rodzajów klasyfikacji substancji niebezpiecznych, opracowanych przez różne grupy ekspertów i/lub instytucje naukowe. Systemy klasyfikacyjne mogą różnić się między sobą kryteriami oraz typem zagrożeń zdrowotnych, jednak substancje przypisane do odpowiednich kategorii, określanych jako „niebezpieczne” są zbliżone.

Światowa Organizacja Zdrowia (*ang. World Health Organization, WHO*) powołała Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*ang. International Agency for Research on Cancer, IARC*), która w roku 1971 rozpoczęła opracowywanie monografii dotyczących zagrożeń człowieka w kontekście pracy z substancjami niebezpiecznymi. IARC stanowi grupę ekspertów z różnych dziedzin naukowych, zajmujących się badaniami w zakresie oceny działania rakotwórczego substancji u ludzi oraz zbieraniem informacji na temat zdrowotnych następstw ekspozycji na czynniki rakotwórcze. Na podstawie określonych kryteriów oceny dowodu działania rakotwórczego (wystarczający, ograniczony, niewystarczający) IARC klasyfikuje substancje w czterech kategoriach [1]:

- **Grupa 1** – substancje o potwierdzonym działaniu rakotwórczym (istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego na ludzi).
- **Grupa 2A** - substancje prawdopodobnie rakotwórcze (istnieje ograniczony dowód działania rakotwórczego na ludzi i wystarczający dowód rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych).
- **Grupa 2B** - substancje przypuszczalnie rakotwórcze (istnieje ograniczony dowód działania rakotwórczego na ludzi przy braku wystarczającego dowodu rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych).
- **Grupa 3** - substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka.
- **Grupa 4** - substancje prawdopodobnie nierakotwórcze (istnieje dowód sugerujący brak działania rakotwórczego na ludzi, łącznie z dowodem sugerującym brak rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych).

System klasyfikacji, oceniający działanie rakotwórcze substancji, proponowany przez IARC, z mniejszymi lub większymi modyfikacjami został przyjęty w różnych krajach Europy, w tym także w Polsce.

Wykaz substancji rakotwórczych jest regularnie aktualizowany i publikowany w *Mono-graphs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human* [1]. Przykłady leków stosowanych w onkologii sklasyfikowanych wg IARC do poszczególnych grup przedstawiono w Tabeli 4 (pogrubioną czcionką zaznaczono substancje, które są przedmiotem niniejszej pracy). Zdziwienie budzi jednak fakt, że na liście substancji rakotwórczych nie uwzględniono takich leków jak irinotekan, epirubicyna, docetaksel, pakitaksel i topotekan.

Tabela 4. Wykaz substancji stosowanych w onkologii sklasyfikowanych wg IARC do poszczególnych kategorii substancji rakotwórczych [1].

Kategoria	Ilość substancji*	Leki stosowane w onkologii
Grupa 1	120	azatiopryna, busulfan, cyklosporyna, cyklofosfamid , chlorambucil, melfalan, treosulfan, tiotepa, etopozyd , etopozyd w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną, tamoksyfen, arsenik i nieorganiczne związki arsenu, dietylstilbestrol.
Grupa 2A	82	azacydyna, karmustyna, chloramfenikol, cisplatyna, doksorubicyna , tenipozyd, prokarbazyna.
Grupa 2B	299	amsakryna, bleomycyna, dakarbazyna, daunomycyna, mitoksantron, mitomycyna C.
Grupa 3	502	5-fluorouracyl , hydroksyurea, ifosfamid, metotreksat, 6-merkaptopuryna, winblastyna, winkrystyna.
Grupa 4	1	kaprolaktam (<i>nie jest to lek stosowany w onkologii lecz w przemyśle jako półprodukt, między innymi do tworzenia polimerów</i>)
Łącznie	1004	

*ostatnia aktualizacja: 18.04.2018

Inny system klasyfikacji substancji niebezpiecznych opracował amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (*ang. The National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH*) [2]. W 2004 roku NIOSH opublikował dokument (NIOSH Alert), który zawierał wytyczne, dotyczące zapobiegania ekspozycji personelu służby zdrowia na leki cytotoksyczne oraz inne niebezpieczne leki. Ponadto NIOSH podał definicję „leków

niebezpiecznych” oraz załączył wykaz substancji, mogących stanowić potencjalne zagrożenie zdrowotne dla personelu medycznego podczas ich użytkowania w codziennej praktyce.

Według definicji NIOSH do leków niebezpiecznych zaliczamy substancje, które charakteryzuje co najmniej jedna z następujących właściwości [2]:

- rakotwórczość,
- teratogenność,
- toksyczność rozwojowa lub rozrodcza u ludzi,
- działanie toksyczne małych dawek leku na narządy u ludzi lub zwierząt,
- genotoksyczność,
- struktura i profil toksyczności zbliżony jest do leków spełniających powyższe kryteria.

Pierwotna lista NIOSH, opublikowana w 2004, zawierała 136 pozycji. Od tego czasu była czterokrotnie aktualizowana (w roku 2010, 2012, 2014, 2016). Kolejna aktualizacja przewidywana jest na wrzesień 2018 roku. Obecnie lista zawiera 217 substancji, z których 115 stanowią leki przeciwnowotworowe. Poza lekami stosowanymi w onkologii, w wykazie znajdują się również inne leki szeroko stosowane w placówkach systemu ochrony zdrowia. Należą do nich między innymi: niektóre leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, sirolimus), przeciwbakteryjne (np. chloramfenikol), przeciwwirusowe (np. gancyklowir, worikonazol), przeciwgrzybicze (np. flukonazol), przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, kwas walproinowy), hormony (np. estradiol, progesteron) i inne.

W celu łatwiejszej identyfikacji, NIOSH podzielił leki niebezpieczne na trzy grupy, w zależności od ich szkodliwego działania oraz wytycznych producenta dotyczących bezpiecznego postępowania [2]:

- **Grupa 1** –Leki przeciwnowotworowe, w tym leki, dla których producent określił wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z danym lekiem (MSHG*).
- **Grupa 2** - Leki NIE-przeciwnowotworowe, które spełniają jedno lub więcej kryteriów definicji NIOSH dla leków niebezpiecznych oraz producent określił wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z danym lekiem (MSHG*).
- **Grupa 3** – Leki NIE-przeciwnowotworowe, mające głównie szkodliwy wpływ na układ rozrodczy.

*MSHG – (ang. *Manufacturer Safe Handling Guidance*) wytyczne producenta dotyczące bezpiecznego postępowania.

Pełen wykaz leków niebezpiecznych według klasyfikacji NIOSH jest zamieszczony na stronie internetowej NIOSH [2]. Wybrane leki z podziałem na poszczególne grupy przedstawiono w Tabeli 5 (pogrubioną czcionką zaznaczono leki będące przedmiotem niniejszej pracy).

Tabela 5. Przykłady wybranych leków niebezpiecznych klasyfikowany wg NIOSH [2].

Kategoria	Opis kategorii	Ilość substancji*	Przykłady leków
Grupa 1	Leki przeciwnowotworowe, w tym leki, dla których producent określił wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z danym lekiem	115	amsakryna, bleomycyna, bortezomib, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, epirubicyna, gemcytabina 5-fluorouracyl, , ifosfamid, irinotekan, metotreksat, topotekan, paklitaksel, erlotinib, kapecytabina.
Grupa 2	Leki NIE-przeciwnowotworowe, które spełniają jedno lub więcej kryteriów definicji NIOSH dla leków niebezpiecznych oraz dla których producent określił wytyczne dotyczące bezpiecznego postępowania z danym lekiem	53	chloramfenikol, cyklosporyna, estradiol, gancyklowir, karbamazepina, liraglutyd, mykofenolan mofetilu, progesteron, sirolimus, spironolakton, talidomid.
Grupa 3	Leki NIE-przeciwnowotworowe mające głównie szkodliwy wpływ na układ rozrodczy.	49	bosentan, klonazepam, kwas walproinowy, misoprostal, worikonazol, tretinoina, flukonazol, warfaryna.
RAZEM		217	

*ostatnia aktualizacja: wrzesień 2016

NIOSH podaje nie tylko identyfikację zagrożeń związanych z danym lekiem, ale również rodzaj środków ochronnych, jakie powinny być stosowane podczas pracy z daną substancją, w zależności od wykonywanych czynności.

W świetle ustawodawstwa polskiego, klasyfikację substancji niebezpiecznych przeprowadza się z uwzględnieniem przepisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 sierpnia 2012 roku w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin [92]. Znowelizowane rozporządzenie określiło uaktualnione i dostosowane do prawa unijnego wykazy substancji, preparatów, czynników i procesów technologicznych o działaniu rako-

twórczym lub mutagennym w środowisku pracy. Celem klasyfikacji, według nowego rozporządzenia, jest określenie wszystkich właściwości substancji, które mogą stwarzać zagrożenie podczas ich standardowego stosowania. Pod uwagę bierze się toksyczność, właściwości fizykochemiczne oraz działanie na środowisko.

Na podstawie analizy skutków specyficznych dla zdrowia człowieka substancje sklasyfikowano do następujących kategorii:

Substancje rakotwórcze:

- **Kategoria 1** – substancje o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla człowieka,
- **Kategoria 2** – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla człowieka,
- **Kategoria 3** – substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka.

Substancje mutagenne:

- **Kategoria 1** – substancje o udowodnionym działaniu mutagennym na człowieka,
- **Kategoria 2** – substancje, które rozpatruje się jako mutagenne dla człowieka,
- **Kategoria 3** – substancje o możliwym działaniu mutagennym na człowieka.

Substancje działające szkodliwie na rozrodczość:

Kategoria 1:

- a) substancje o udowodnionym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze u człowieka,
- b) substancje o udowodnionym szkodliwym działaniu na rozwój płodu.

Kategoria 2:

- a) substancje, które rozpatruje się jako działające szkodliwie na funkcje rozrodcze u człowieka,
- b) substancje, które należy rozpatrywać jako upośledzające rozwój potomstwa u człowieka.

Kategoria 3:

- a) substancje o możliwym szkodliwym działaniu na funkcje rozrodcze u człowieka,
- b) substancje, które wzbudzają uwagę ze względu na możliwość upośledzenia rozwoju potomstwa u człowieka.

Należy jednak zaznaczyć, że opracowany wykaz związków i preparatów w rozporządzeniu nie jest listą zamkniętą. Oznacza to, że każda substancja, która spełnia odpowiednie kryteria kategorii 1. lub ewentualnie kategorii 2. może być uznana za substancję niebezpieczną. Według cytowanego wyżej rozporządzenia, podstawą klasyfikacji mogą być dane uzyskane z wcześniej wykonanych badań, informacje uzyskane z piśmiennictwa naukowego

oraz informacje wynikające z praktyki, dostarczone przez służby bezpieczeństwa i higieny pracy. Ponadto mogą być brane pod uwagę zweryfikowane naukowo wyniki analiz strukturalno-aktywność biologiczna oraz ocena ekspertów [92]. Zatem, w myśl tego zapisu, podstawą do zakwalifikowania określonego leku cytotoksycznego do odpowiedniej kategorii może być klasyfikacja wg IARC i/lub NIOSH.

Każdy szpital powinien mieć opracowaną własną listę leków niebezpiecznych wraz z opracowanymi procedurami bezpiecznego postępowania z tymi substancjami [93].

3.4. Prawne aspekty przygotowywania leków cytotoksycznych w Polsce.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami prawnymi (Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 roku) przygotowywanie leków cytotoksycznych w dawkach dziennych dla pacjenta jest usługą farmaceutyczną i należy wyłącznie do kompetencji farmaceutów [94].

W Polsce pierwsza Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego (CPLC) działająca w strukturach apteki szpitalnej, powstała w 2000 roku w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. Natomiast w Wielkopolsce, pierwsza CPLC zaczęła funkcjonować w listopadzie 2001 roku, pod kierownictwem dr n. farm. Hanny Jankowiak – Gracz, w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 1 Przemienienia Pańskiego Akademii Medycznej w Poznaniu (obecna nazwa szpitala: Szpital Kliniczny *Przemienienia Pańskiego* Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego). W ciągu 15 lat od czasu wdrożenia w życie ustawy Prawo Farmaceutyczne powstało 121 CPLC, w których farmaceuci przygotowują leki cytotoksyczne w dawkach dziennych (Tabela 6) [95]. Największy przełom powstawania i organizacji nowych pracowni zaobserwowano w ostatnich dziesięciu latach. W tym czasie liczba pracowni zwiększyła się prawie dziesięciokrotnie, z 11 w 2006 roku do 121 w 2016. Szczególną uwagę zwraca fakt zróżnicowania liczby pracowni w poszczególnych województwach, w przedziale od jednej w województwie lubuskim, do siedemnastu w województwie śląskim. Biorąc jednak pod uwagę ilość podmiotów udzielających świadczenia onkologiczne w tych województwach, ich proporcjonalna wartość jest zbliżona.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat wzrosła w Polsce liczba ośrodków prowadzących leczenie onkologiczne – zarówno w publicznych jak i w prywatnych [13]. W 2016 roku NFZ zawarł umowy ze 155 świadczeniodawcami realizującymi chemioterapię w trybie stacjonarnym, 157 w trybie jednodniowym i 187 w warunkach ambulatoryjnych. Większość świadczeniodawców zawarła umowy jednocześnie na dwa lub trzy wyżej wspomniane świadczenia.

Łączna liczba podmiotów udzielających świadczenia onkologiczne na terenie całej Polski w 2016 roku wynosiła 212 [13].

Jak łatwo zauważyć, bez wątpienia istnieje duża rozbieżność pomiędzy liczbą świadczeniodawców a ilością CPLC, w których przygotowywane są leki dla pacjentów onkologicznych.

Tabela 6. Liczba Centralnych Pracowni Leku Cytotoksycznego (CPLC) w Polsce, w poszczególnych województwach [95].

Lp	Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	Liczba CPLC
1	Śląski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	17
2	Wielkopolski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	15
3	Mazowiecki Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	12
4	Małopolski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	11
5	Zachodniopomorski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	9
6	Łódzki Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	9
7	Pomorski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	9*
8	Kujawski-Pomorski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	8
9	Dolnośląski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	7
10	Podkarpacki Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	7
11	Opolski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	4
12	Lubelski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	4
13	Podlaski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	3
14	Warmińsko-Mazurski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	3
15	Świętokrzyski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	2
16	Lubuski Wojewódzki Inspektorat Farmaceutyczny	1
RAZEM		121

* w tym 2 pracownice w strukturach działu farmacji szpitalnej. Dane aktualne na dzień 8.01.2016.

3.4.1. Wytyczne w zakresie bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi.

Od początku lat osiemdziesiątych pojawia się wiele doniesień na temat zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne. Skłoniło to wiele państw do opracowania wytycznych bezpiecznego postępowania z tymi lekami. W Europie, głównie w krajach skandynawskich (Norwegia, Dania, Szwecja, Finlandia), wiele organizacji i instytucji opracowało własne wytyczne, dostosowane do miejscowych warunków szpitalnych. W Stanach

Zjednoczonych problemem ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne zainteresowała się Amerykańska Instytucja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (*ang. Occupational Safety and Health Administration, OSHA*), która w 1986 roku opublikowała szczegółowe wytyczne w tym zakresie [96]. Były one podstawą dla kolejnych opracowań. W 1990 roku Amerykańskie Stowarzyszenie Farmaceutów (*ang. American Society of Health-System Pharmacists, ASHP*) wydało uaktualnioną wersję tych wytycznych [97]. Następnie, w 2004 roku, na podstawie wytycznych ASHP i OSHA, Narodowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa Pracy (*ang. the National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH*) opublikował biuletyn, który dodatkowo zawierał wykaz leków niebezpiecznych [2].

W Polsce jedynym aktem prawnym, określającym minimalne wymagania dotyczące warunków oraz zasad bezpieczeństwa przy przygotowywaniu i podawaniu leków cytotoksycznych jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 roku, w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej [98].

Rozporządzenie to określa podstawowe wymogi dotyczące pomieszczeń, w których przygotowuje się leki cytotoksyczne, ogólne zasady sporządzania i podawania leków cytotoksycznych oraz przeciwwskazania do pracy z tymi lekami. Nowelizacja ustawy w 2000 roku wprowadziła jedynie niewielkie zmiany w zapisie dotyczącym wymogów pomieszczeń, w których są przygotowywane leki cytotoksyczne [99]. Wytyczne, zawarte w powyższym rozporządzeniu są niewystarczające, przestarzałe i niedostosowane do stanu aktualnej wiedzy. Rozporządzenie może być jedynie wskazówką dotyczącą ogólnych zasad postępowania z lekami cytotoksycznymi. Szczegółowe wytyczne oraz zalecenia dotyczące bezpiecznej pracy z lekiem cytotoksycznym zawierają Standardy Jakościowe w Farmacji Onkologicznej, zatwierdzone przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne [93]. Pierwsze opracowanie standardów zostało wydane w 2005 roku. Kolejne aktualizacje pojawiły się w 2008, 2012 i 2018 roku. Standardy zostały opracowane w oparciu o europejskie i międzynarodowe rekomendacje, jak również doświadczenie wykwalifikowanych farmaceutów szpitalnych, uważanych za prekursorów polskiej farmacji onkologicznej. Podstawowe źródła dokumentów prawnych oraz wytycznych, które stały się bazą do opracowania polskich standardów onkologicznych to:

- „Zasady przygotowywania leków cytostatycznych oraz organizacja pracowni” autorstwa Krystyny Chmal-Jagiello, Teresy Czekaj, Jacka Pomadowskiego (2002),
- „Nowa aktywność farmaceutów. Przygotowywanie leków cytostatycznych w aptece szpitalnej” autorstwa Hanny Jankowiak-Gracz (2003),

- Standardy opracowane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Praktyków Farmacji Onkologicznej – (ang. *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, **ISOPP**),
- Standardy Jakościowe w Farmacji Onkologicznej (Quapos) zatwierdzone przez Europejskie Towarzystwo Farmacji Onkologicznej – (ang. *European Society of Oncology Pharmacy*, **ESOP**),
- Rozporządzenie Ministerstwa Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania GMP,
- Rezolucja Rady Europy Resolution CM/ResAP(2011) o wymogach dotyczących zapewniania jakości i bezpieczeństwa produktów medycznych przygotowywanych w aptekach na specjalne potrzeby pacjentów,
- Przewodnik PIC/S w zakresie dobrych praktyk dotyczących sporządzania leków w aptekach szpitalnych i zakładowych.

Standardy onkologiczne, w sposób kompleksowy, omawiają wymagania dotyczące bezpiecznego przygotowywania leków cytotoksycznych jak ich podawania. Zawierają szczegółowe wytyczne dotyczące pomieszczeń, stosowanego sprzętu, indywidualnych środków ochrony, jak również zalecenia odnośnie kwalifikacji i szkoleń personelu, dokumentacji procesu przygotowania leków, transportu leków od producenta do pacjenta, podawania leków na oddziale, postępowania w sytuacjach awaryjnych (rozlanie leku), utylizacji odpadów cytotoksycznych itp. Ponadto, standardy poruszają niezwykle istotny i aktualny aspekt opieki farmaceutycznej nad pacjentem onkologicznym z uwzględnieniem informacji dla pacjenta.

Podstawowe zalecenia i wytyczne w zakresie bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi w oparciu o przepisy prawne oraz standardy jakościowe w farmacji onkologicznej przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Zalecenia i wytyczne w zakresie bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi w oparciu o przepisy prawne oraz standardy jakościowe w farmacji onkologicznej.

Rodzaj czynności	Zalecenia i wytyczne
Dostawa do apteki	przeszkolony personel
	stosowanie indywidualnych środków ochrony (m.in. rękawice ochronne) podczas rozpakowywania dostaw z lekiem cytotoksycznym
	oznakowanie dostaw z lekiem cytotoksycznym (symbol „żółtej ręki”)
	dostawa w oddzielnych, bezzwrotnych opakowaniach, szczelnie zamkniętych i starannie zabezpieczonych na czas transportu

Przechowywanie	opracowanie listy leków niebezpiecznych stosowanych w szpitalu
	przechowywanie w odrębnych, zamykanych szafach, z uwzględnieniem podziału substancji leczniczych wg Farmakopei Polskiej w zależności od stopnia bezpieczeństwa (wykaz A, wykaz B)
	zakładanie rękawic ochronnych przy kontakcie z opakowaniem handlowym lub fiolką leku cytotoksycznego
Przygotowywanie	przeszkolony i wykwalifikowany personel farmaceutyczny
	wydzielone, wyraźnie oznakowane pomieszczenie dostosowane do obowiązujących wymogów
	ograniczony dostęp do miejsc przygotowywania leków cytotoksycznych dla osób przeszkolonych z zasad bezpiecznego postępowania z lekiem cytotoksycznym
	sporządzanie leków cytotoksycznych powinno odbywać w środowisku o klasie czystości A, w komorze laminarnej klasy II z pionowym przepływem powietrza z filtrami Heppa lub w izolatorze farmaceutycznym
	opracowane procedury i instrukcje
	sporządzanie leków cytotoksycznych powinno być zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP)
	stosowanie systemów bezigłowych lub zamkniętych systemów do przeniesienia leków (CSTD)
	podłączanie aparatów infuzyjnych i wypełnienie neutralnym płynem przed dodaniem leku cytotoksycznego - powinno odbywać się w komorze laminarnej
	stosowanie odpowiednich indywidualnych środków ochrony przez operatora i pomocnika (m.in. 2 pary rękawic ochronnych, w tym zewnętrzna para z atestem do pracy z lekami cytotoksycznymi, kombinezon/fartuch ochronny, ochrona dróg oddechowych).
	zewnętrzna para rękawic powinna być zmieniana przynajmniej co 30 min, lub bezzwłocznie w przypadku widocznego skażenia lub uszkodzenia rękawic
	praca w komorze laminarnej bez przerwy nie powinna trwać dłużej niż 2 godziny, a całkowity czas pracy nie powinien przekraczać 5 godzin
przestrzeganie podstawowych zasad higieny	
Transport na oddział	przeszkolony personel
	sporządzony preparat dodatkowo zabezpieczony i zapakowany w szczelny worek foliowy
	transport w wyraźnie oznakowanych i przeznaczonych wyłącznie do tego celu zamkniętych pojemnikach, odpornych na uszkodzenia mechaniczne.

Podawanie	stosowanie indywidualnych środków ochrony (m.in. rękawice ochronne, fartuch, ochrona dróg oddechowych)
	opracowane procedury i instrukcje
	przeszkolony i wykwalifikowany personel
	stosowanie systemów bezigłowych lub zamkniętych systemów do przenoszenia leku (CSTD), zestawy wielodrożne
	zestaw awaryjny na wypadek wycieku powinien znajdować się w każdym punkcie, gdzie podawane są leki cytotoksyczne
Sprzątanie pomieszczeń	stosowanie indywidualnych środków ochrony (m.in. fartuch, rękawice ochronne, ochrona oczu, ochrona dróg oddechowych, buty ochronne)
	opracowane procedury mycia wszystkich pomieszczeń i powierzchni roboczych, gdzie leki cytotoksyczne są przygotowywane i podawane
	pościel oraz wydaliny pacjenta (krew, mocz, pot, wymiociny) powinny być uważane za skażone - stosowanie indywidualnych środków ochronnych przez 7 dni po zakończeniu chemioterapii
	stosowanie indywidualnych środków ochrony podczas czyszczenia łazienki i toalety
Sprzątanie rozlanego leku	opracowane procedury postępowania w sytuacjach awaryjnych
	stosowanie indywidualnych środków ochrony (kombinezon, 2 pary rękawic, w tym jedna do pracy z lekiem cytotoksycznym, ochrona oczu, ochrona dróg oddechowych)
	zestaw awaryjny we wszystkich jednostkach szpitalnych, gdzie stosowane są leki cytotoksyczne
	rejestr i dokumentacja zdarzeń niepożądanych
Utylizacja	postępowanie z odpadami zgodnie z obowiązującymi przepisami prawnymi i lokalnie opracowanymi procedurami
	stosowanie indywidualnych środków ochrony (min. rękawice)
	ostre przedmioty gromadzić w specjalnych pojemnikach typu BOM*, szczelnie zamykanych, odpornych na przekłucie i przemoknięcie
	właściwie oznakowane pojemników z odpadami cytotoksycznymi
	przeszkolony personel

*BOM – Bezpieczne Odpady Medyczne

3.5. Drogi narażenia oraz źródła skażenia.

Z punktu widzenia oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne należy wziąć pod uwagę dwie kwestie: drogi narażenia oraz źródła skażenia.

3.5.1. Drogi narażenia.

Leki cytotoksyczne mogą przedostawać się do organizmu człowieka jedną lub kilkoma drogami jednocześnie [100]:

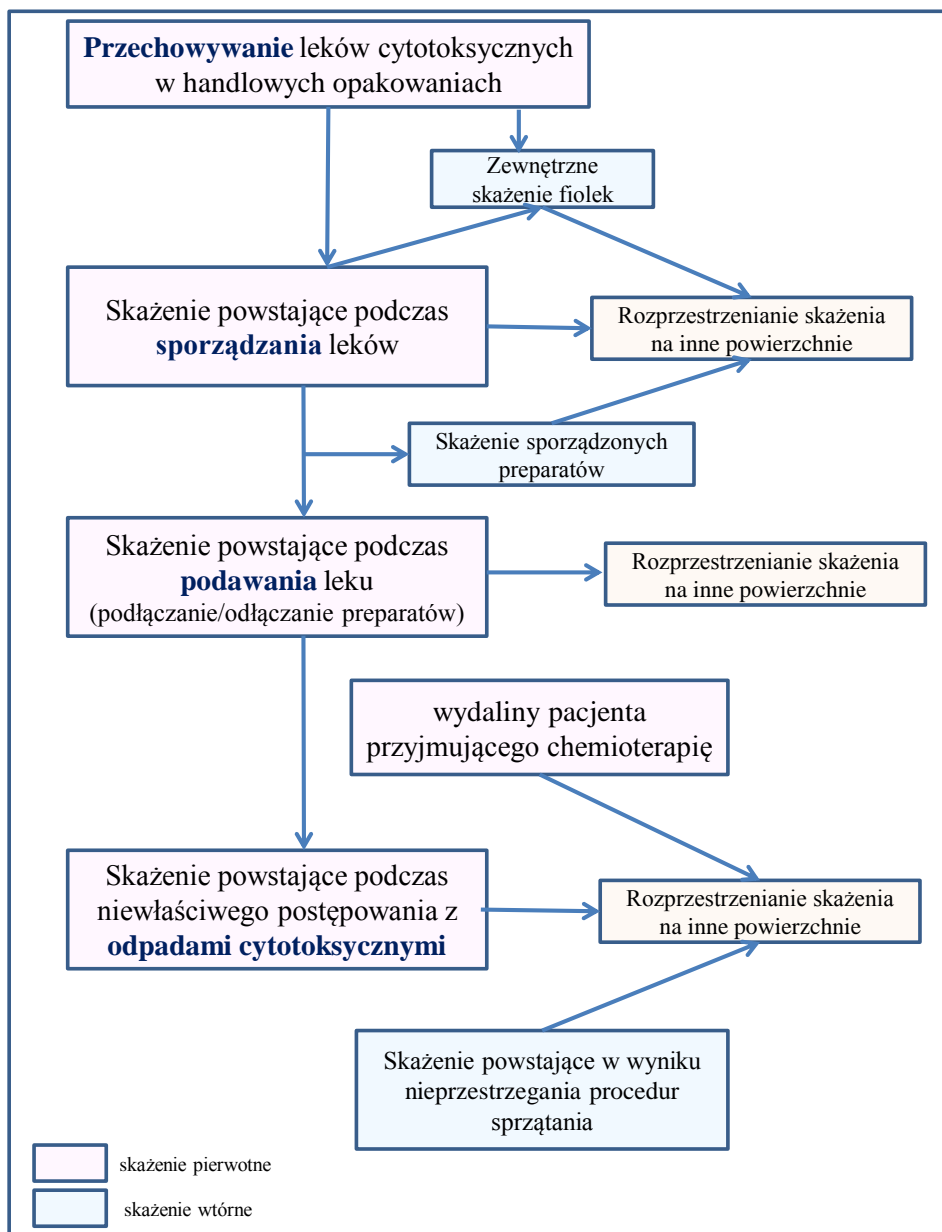
- **drogą wziewną**, poprzez wdychanie przez nos i usta:
 - niebezpiecznych cząsteczek zawieszonych w powietrzu,
- **drogą dermalną** (absorpcja przez skórę), poprzez:
 - bezpośredni kontakt z substancją cytotoksyczną (np. w wyniku rozlania),
 - kontakt ze skażoną powierzchnią lub przedmiotami,
 - kontakt z wydaliniami pacjenta otrzymującego chemioterapię (mocz, krew, wymiociny)
 - kontakt ze skażoną pościelą lub przedmiotami pacjenta otrzymującego chemioterapię,
 - przenikanie substancji przez rękawice ochronne,
- **drogą pokarmową**, poprzez niestosowanie podstawowych zasad higieny osobistej:
 - nie mycie rąk po skończonej pracy z lekiem cytotoksycznym,
 - spożywanie pokarmów, palenie papierosów w miejscu,
 - znajdują się leki cytotoksyczne.

W celu zminimalizowania ryzyka narażenia personelu na leki cytotoksyczne konieczne jest rozważenie wszystkich możliwych dróg narażenia [7]. Zważywszy jednak, że możliwość przedostawania się substancji drogą pokarmową jest mało prawdopodobna, największy problem stanowi wdychanie niebezpiecznych oparów oraz absorpcja przez skórę [5, 7, 21, 101, 102]. Ogólnie przyjmuje się, że absorpcja przez skórę jest bardziej prawdopodobna w przypadku leków o masie cząsteczkowej < 500 daltonów i mniej prawdopodobna dla leków > 1000 daltonów [103]. Ponadto, związki rozpuszczalne w lipidach łatwiej penetrują przez skórę niż te, które są rozpuszczalne w wodzie. Dodatkowo, absorpcja tych związków może być zwiększona poprzez zastosowanie różnego rodzaju rozpuszczalników. Większość leków cytotoksycznych starszej generacji posiada stosunkowo małe cząsteczki, o masie cząsteczkowej poniżej 500 daltonów. Niektóre, nowsze leki, takie jak przeciwciała monoklonalne, mogą

mieć masę cząsteczkową nawet powyżej 40 000 daltonów, co prawdopodobnie ogranicza ich zdolność przenikania przez skórę ze skażonych powierzchni [104]. Pomimo iż uważa się, że 500 daltonów jest maksymalną masą cząsteczkową dla skutecznego przenikania leków przez skórę, nie jest to absolutna wartość progowa. Niektóre leki o masie cząsteczkowej powyżej 1000 daltonów mogą również przeniknąć, lecz ze znacznie mniejszą skutecznością [105]. Ponadto, rozpuszczalniki niektórych leków, takich jak N, N-dimetyloacetamid mogą stanowić dodatkowe zagrożenie dla zdrowia lub zwiększać penetrację leku przez skórę [106]. Należy zaznaczyć, że pracownicy systemu ochrony zdrowia, zwłaszcza personelu pielęgniarskiego, mają często uszkodzoną skórę w wyniku częstego mycia rąk i stosowania środków dezynfekujących, co może ułatwić absorpcję leków o większych masach cząsteczkowych [107 – 109].

3.5.2. Źródła skażenia.

Źródła skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi dzielą się na dwa rodzaje: pierwotne i wtórne. Pierwotne (bezpośrednie) źródło skażenia stanowi niebezpieczna substancja, która przedostała się do środowiska w wyniku wykonywanych czynności, np. podczas jej sporządzania i/lub podawania. Skażenie wtórne (pośrednie) związane jest z rozprzestrzenianiem się już powstałego skażenia na inne przedmioty lub powierzchnie. Schemat możliwych źródeł skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych przedstawiono na Rycinie 15.



Rycina 15. Schemat możliwych źródeł skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych.

Największym realnym zagrożeniem podczas sporządzania leków cytotoksycznych jest możliwość tworzenia się aerozoli. Wprowadzając roztwór do fiołki zawierającej suchą substancję bez jakiegokolwiek mechanizmu odpowietrzającego, wewnątrz fiołki wytwarza się nadciśnienie. Dążąc do wyrównania różnicy ciśnień, niebezpieczna substancja w postaci oparów lub aerozolu wydostaje się na zewnątrz, stwarzając zagrożenie dla osoby sporządzającej lek. Stosowanie podczas transferu leku odpowiednich wyrobów medycznych (urządzeń) z filtrem lub systemem odpowietrzającym, powinno zmniejszyć ryzyko powstawania aerozoli.

Do uwalniania substancji cytotoksycznej na stanowisku pracy może dochodzić również podczas podawania leków (podłączanie/odłączanie preparatów), szczególnie podczas iniekcji w postaci bolusa.

Wtórne źródło skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi stanowią skażone powierzchnie lub przedmioty. W minionej dekadzie pojawiło się wiele publikacji na temat zewnętrznego skażenia fiolek leków cytotoksycznych [25, 110 – 114]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że zewnętrzna powierzchnia fiolek oraz handlowe opakowania były zanieczyszczone danym lekiem. Co więcej, w pobranych próbkach zidentyfikowano również inne substancje cytotoksyczne, produkowane przez tę samą firmę farmaceutyczną [25]. Zewnętrzne skażenie opakowań stwarza ryzyko narażenia każdego pracownika, który ma kontakt z opakowaniem leku cytotoksycznego.

Innym, równie istotnym źródłem skażenia środowiska pracy mogą być wydaliny pochodzące od pacjentów otrzymujących chemioterapię (m.in. mocz, pot, krew, wymiociny, żółć), zawierające śladowe ilości substancji cytotoksycznych i/lub ich metabolity. Skażone przedmioty (toaleta) lub rzeczy pacjenta (pościel, bielizna) mogą dodatkowo eskalować problem rozprzestrzenienia skażenia nie tylko w warunkach szpitalnych, ale również domowych [115 – 118].

Źródłem skażenia środowiska pracy mogą być także nieprawidłowo zabezpieczone odpady cytotoksyczne oraz niewłaściwe postępowanie podczas ich utylizacji.

W Tabeli 8 przedstawiono wykaz czynności, wykonywanych podczas pracy z lekiem cytotoksycznym, mogących stanowić potencjalne źródło skażenia środowiska pracy w jednostkach szpitalnych.

Tabela 8. Wykaz czynności wykonywanych podczas pracy z lekiem cytotoksycznym mogących stanowić potencjalne źródło skażenia w jednostkach szpitalnych.

Czynności	Źródło skażenia
<i>Sporządzanie leku</i>	otwieranie ampulek z lekiem cytotoksycznym
	rozkruszanie tabletek
	pobieranie leku z fiolki (ryzyko wytwarzania areozoli)
	rozpuszczanie liofilizatu
	sukcesywne stosowanie tej samej strzykawki
	przenoszenie leku w niezabezpieczonej strzykawce
	dostrzyknięcie leku do pojemnika z płynem infuzyjnym
	odpowietrzanie strzykawek
	zewnętrzne skażenie fiolek i/lub opakowań handlowych leków
	skaleczenie skażonym narzędziem (np. igłą)
rozbitcie fiolki z lekiem cytotoksycznym	
<i>Podawanie leku</i>	podłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym
	podawanie leku w postaci bolusa
	wyciek leku z niezabezpieczonej strzykawki
	odłączanie aparatów infuzyjnych po zakończeniu podania leku
	przepłukiwanie miejsca wkłucia
	odpowietrzanie strzykawek przed podaniem
skaleczenie skażonym narzędziem (np. igłą)	
<i>Pranie</i>	nieodpowiednie segregowanie skażonej pościeli, bielizny itp.
<i>Sprzątanie</i>	używanie tych samych mopów, szmat do mycia wszystkich powierzchni
<i>Opróżnianie pojemników ze skażonymi odpadami</i>	nieprawidłowe segregowanie odpadów cytotoksycznych
	używanie niezabezpieczonych, otwartych pojemników na odpady cytotoksyczne

3.6. Grupy zawodowo narażone na leki cytotoksyczne.

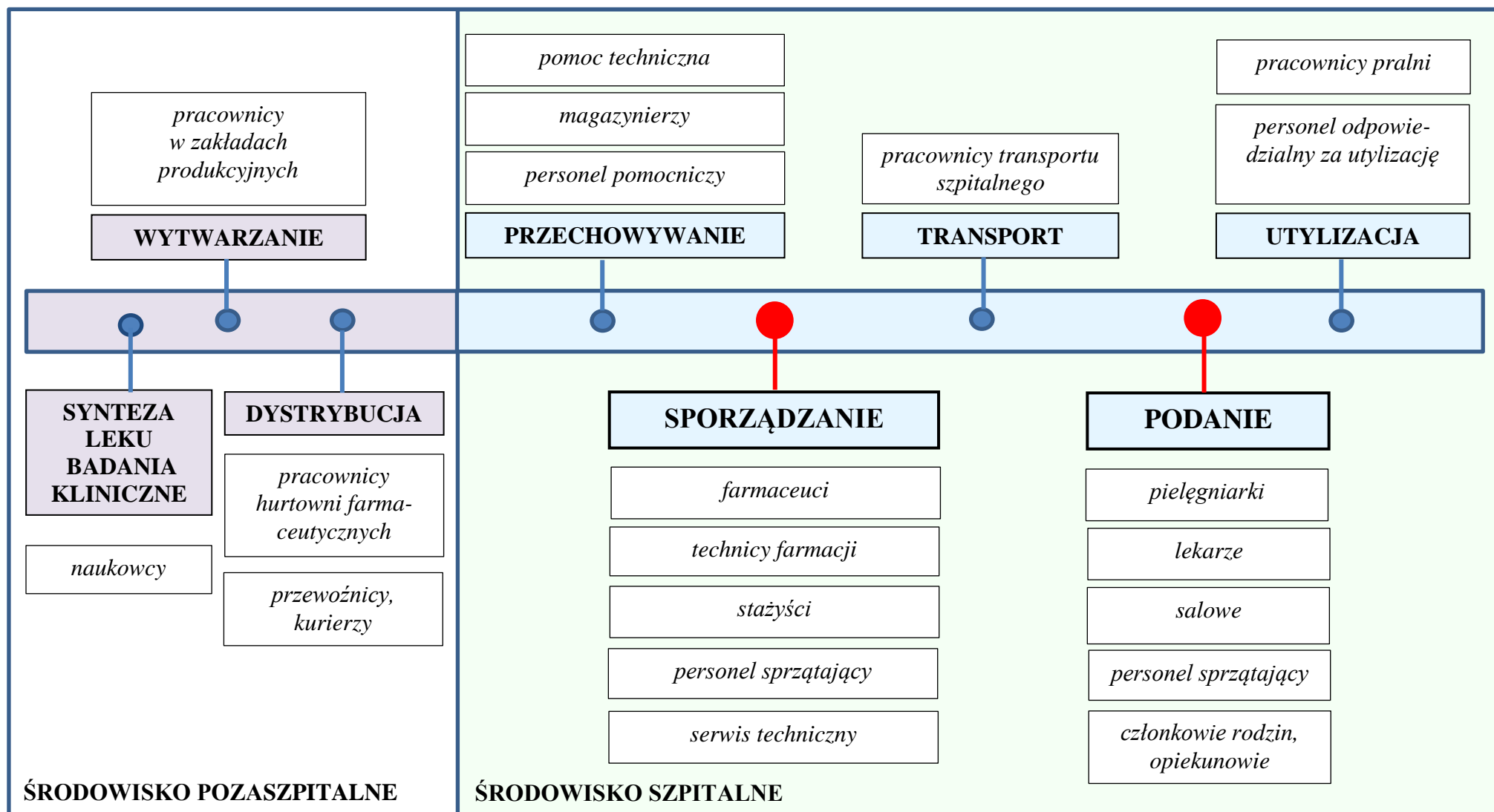
Ryzyko narażenia na leki cytotoksyczne w jednostkach szpitalnych może występować na każdym etapie pracy z tymi lekami, począwszy od ich dostawy do apteki, przechowywania, przygotowania, poprzez transport na oddział, podania pacjentowi, aż do ich utylizacji. Jednak największe ryzyko jest związane z wykonywaniem czynności związanych ze sporządza-

niem i podawaniem tych leków. Wśród personelu szpitalnego, do grup zawodowo najbardziej narażonych na leki cytotoksyczne, zalicza się: farmaceutów, techników farmacji, pielęgniarki oraz lekarzy. Prowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że problem narażenia może dotyczyć również innych pracowników, m.in.: salowych, personelu sprzątającego, pomocników technicznych, pracowników transportu, pralni oraz osób odpowiedzialnych za utylizację odpadów cytotoksycznych [119].

Należy jednak nadmienić, że ryzyko narażenia na leki cytotoksyczne nie ogranicza się wyłącznie do środowiska szpitalnego, lecz może dotyczyć także pracowników innych jednostek i instytucji, w których leki te są stosowane. Oznacza to, że krąg ludzi potencjalnie narażonych może znacznie się rozszerzyć, wliczając: pracowników naukowych (nowe leki w badaniach klinicznych), pracownicy w zakładach produkcyjnych, hurtowniach farmaceutycznych oraz lecznicach weterynaryjnych, gdzie prowadzona jest terapia onkologiczna [14]. Ponadto istnieją dowody, że do narażenia może dojść w warunkach domowych. Dowiedziono bowiem, że członkowie rodzin pacjentów otrzymujących chemioterapię ambulatoryjnie (zawierającą CP lub 5-FU) byli narażeni na te substancje [115, 116, 120].

Etapy obrotu leku cytotoksycznego (od syntezy do utylizacji) z uwzględnieniem pracowników potencjalnie narażonych na danym stanowisku pracy, przedstawiono na Rycinie 16.

CZĘŚĆ TEORETYCZNA



Rycina 16. Obrót leku cytotoksycznego (od syntezy do utylizacji) z uwzględnieniem pracowników potencjalnie narażonych na danym stanowisku pracy.

3.7. Zagrożenia zdrowotne związane z ekspozycją na leki cytotoksyczne.

Narażenie na leki cytotoksyczne w miejscu pracy oraz zagrożenie zdrowotne dla personelu szpitalnego, mającego kontakt z tymi lekami, jest niezmiernie ważną kwestią poruszaną od ponad czterdziestu lat. Pierwsze doniesienia o potencjalnie szkodliwym wpływie leków cytotoksycznych na zdrowie osób poddanych ekspozycji na te leki przedstawił Falck i wsp. [121]. Autorzy wykazali podwyższony poziom mutagenów w moczu pielęgniarek przygotowujących roztwory m.in. cyklofosfamidu i winkrystyny, które nie stosowały odpowiednich środków bezpieczeństwa [121]. Od tamtej pory podjęto wiele prób, mających na celu określenie ryzyka zawodowego związanego z ekspozycją na leki cytotoksyczne.

Zawodowy kontakt personelu szpitalnego z lekami cytotoksycznymi ma najczęściej charakter przewlekły jest ograniczony do dużo mniejszych dawek niż w przypadku leczenia [14]. Potencjalnie szkodliwe działanie tych leków w wyniku zawodowej ekspozycji jest niewątpliwie związane z ich toksycznymi właściwościami (mutagennością, kancerogennością, teratogennością, toksycznym wpływem na płodność, rozrodczość i potomstwo). Wywołane efekty zależą od dawki, czasu ekspozycji, indywidualnych uwarunkowań oraz wrażliwości genetycznej [122].

Badania ankietowe przeprowadzone wśród personelu pielęgniarskiego pracującego w narażeniu na leki cytotoksyczne w lubelskich szpitalach wykazały, że najczęściej zgłaszano występowanie takich objawów jak: nadmierna wrażliwość oczu (47%), podrażnienie skóry (44%), podrażnienie błon śluzowych (39%), nasilone wypadanie brwi i rzęs (30%), zmiany w odczuwaniu smaku, zapachu (19%), zaburzenia rytmu serca (16%) oraz nudności i wymioty (8%) [123]. Pucci i wsp. na podstawie wyników badań 12 pracowników zawodowo narażonych na leki cytotoksyczne wykazali, że jednym z pierwszych objawów narażenia jest ból głowy (66,6% badanych) [124].

W licznych publikacjach opisano efekty mutagenne i genotoksyczne wywołane u personelu szpitalnego w wyniku ekspozycji na leki cytotoksyczne [121, 125 – 130]. Ich ocena została przeprowadzona głównie w próbkach moczu i krwi osób zawodowo narażonych na te leki [131]. Powtarzane w odstępach czasowych badania dawały zarówno pozytywne jak i negatywne wyniki. Uważa się, że rozbieżności te mogą wynikać z stosowania różnych metod analitycznych o odmiennej czułości, rodzaju i ilości podawanych leków, ale przede wszystkim z wdrożenia określonych wytycznych i wzrostu świadomości na temat zagrożeń w tym zakresie [132]. Ponadto, na interpretację wyników mogą mieć wpływ także inne czynniki, ta-

kie jak: palenie tytoniu, złe nawyki żywieniowe, zakażenia wirusowe, nadużywanie alkoholu, jak również podeszły wiek [14, 133, 134].

W wielu innych opublikowanych pracach opisane zostały szkodliwe działania leków cytotoksycznych na funkcje rozrodcze kobiet, mających kontakt z tymi lekami, począwszy od zaburzeń cyklu miesięczkowego poprzez ciążę pozamaciczną, samoistne poronienia [135 – 139], poród martwego płodu, do wad rozwojowych potomstwa [136, 140 – 146]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Valanis i wsp. wśród 4659 pracowników ekspozowanych na leki cytotoksyczne wykazały znamienne zwiększone ryzyko niepłodności wśród kobiet narażonych na leki cytotoksyczne, jak również zwiększone ryzyko poronień samoistnych i martwych urodzeń [135]. U niektórych pielęgniarek stwierdzono również zaburzenia miesięczkowania, które mogły być powodem trudności zajścia w ciążę. W grupie badanych pracowników znajdowali się również mężczyźni. Wyniki tych prac wykazały, że iloraz szans ryzyka wystąpienia niepłodności u mężczyzn, narażonych na leki cytotoksyczne, był zbliżony do wartości stwierdzonych w grupie kobiet (iloraz szans = 1,5; przedział ufności = 1,1 do 2,0) [136].

W dostępnym piśmiennictwie opisano pojedynczy przypadek uszkodzenia wątroby u trzech pielęgniarek w wyniku długoletniego narażenia na leki cytotoksyczne [147]. Pielęgniarki przygotowywały i podawały leki cytotoksyczne bez stosowania indywidualnych środków ochrony. U wszystkich trzech pielęgniarek stwierdzono podwyższony poziom aminotransferaz w surowicy. U jednej z nich badanie histologiczne wątroby wykazało wrotne zapalenie wątroby z częściową martwicą, u dwóch pozostałych - zwłóknienie wątroby. Po odśnięciu od pracy z lekami cytotoksycznymi poziomy enzymów ustabilizowały się na poziomie wartości referencyjnych. Zdaniem autorów narażenie w wyniku kontaktu z lekami cytotoksycznymi może powodować uszkodzenie wątroby, a z czasem prowadzić do nieodwracalnego zwłóknienia. Ponadto na rozwój uszkodzenia wątroby może mieć wpływ intensywność i czas trwania ekspozycji [147].

Ocena zależności pomiędzy występowaniem nowotworów u personelu mającego kontakt z lekami cytotoksycznymi, a czasem i wielkością ekspozycji jest niezmiernie trudna. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych onkologicznie rozwój nowotworów wtórnych jest dobrze udokumentowany. Jednak w odniesieniu do osób zawodowo narażonych na kontakt z lekami cytotoksycznymi, wyniki badań epidemiologicznych często nie dają wystarczających dowodów na istnienie takich zależności [132]. Niewiele jest publikacji dotyczących występowania nowotworów wśród pracowników służby zdrowia, którzy mieli kontakt z tymi lekami. Skov i wsp. na podstawie danych epidemiologicznych Duńskiego Rejestru

Nowotworów z lat 1970-1990 stwierdzili nieistotny statystycznie wzrost ryzyka zachorowania na białaczkę wśród lekarzy, którzy mieli kontakt z lekami cytotoksycznymi. Jednakże stwierdzili znacznie większe ryzyko wystąpienia białaczki wśród pielęgniarek onkologicznych, przygotowujących i podających chemioterapię [148]. Na podstawie analizy danych z duńskiego rejestru, Hansen i Olsen zaobserwowali wzrost względnego ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego skóry oraz niewielki wzrost chłoniaków nieziarnicznych u techników farmacji, którzy byli poddani ekspozycji na leki cytotoksyczne, rozpuszczalniki organiczne i inne nieokreślone czynniki kancerogenne [149]. Analizy autorów kanadyjskich wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi i odbytnicy wśród pielęgniarek onkologicznych [150].

W badaniu epidemiologicznym, przeprowadzonym wśród personelu Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu, stwierdzono przypadki zachorowań na nowotwory złośliwe [151]. W ciągu 15 lat wśród personelu mającego kontakt z lekami cytotoksycznymi (lekarze, pielęgniarki) odnotowano dziewięć takich przypadków, w tym cztery przypadki raka piersi, dwa nowotworów hematologicznych, dwa na raka jelita grubego oraz jeden przypadek raka piersi, jelita grubego z wtórnym zespołem mieloblastycznym i ostrą białaczką mieloblastyczną. Należy podkreślić, że leki cytotoksyczne były przygotowywane przez pielęgniarki na oddziale, z pominięciem apteki szpitalnej.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, u 104 pracowników oddziału chemioterapii (20 lekarzy, 59 pielęgniarek, 25 salowych) wykazano, że najczęstszą dolegliwością zgłaszaną w grupie narażonej było nadmierne wypadanie włosów (59,6% versus 10,7% dla grupy kontrolnej) [152]. Odnotowano także większy odsetek występowania ciężkich wad wrodzonych u potomstwa osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 4/84 versus 1/169 ciąż) [152].

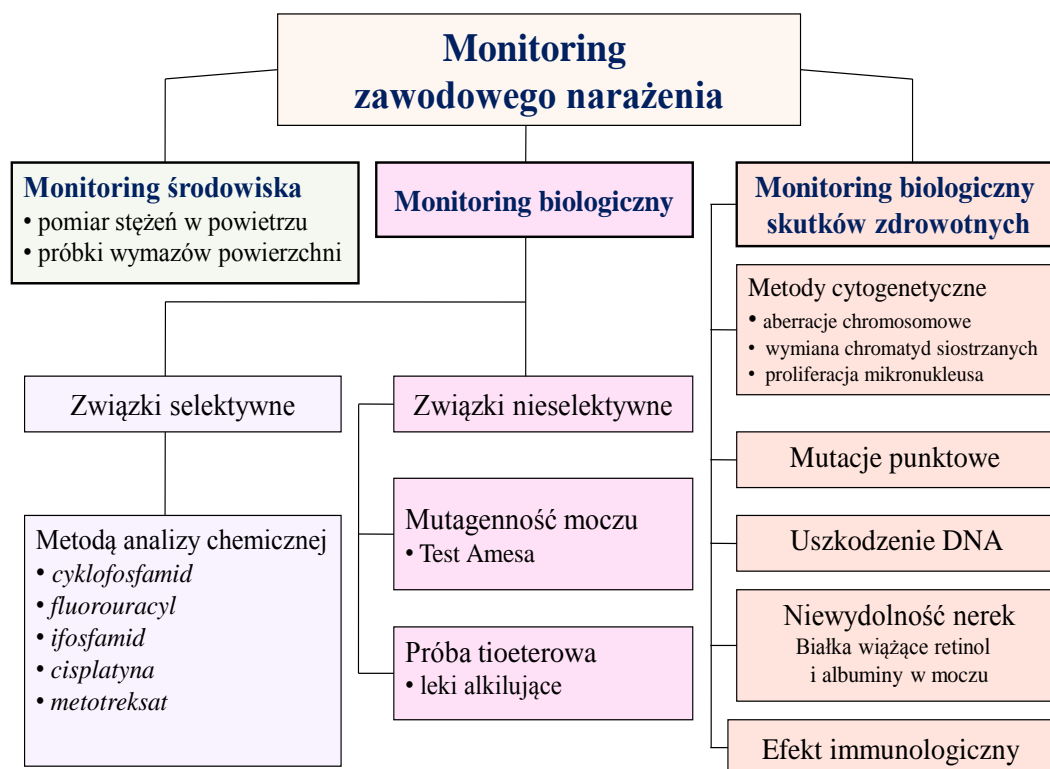
Zarówno przewlekłe skutki, wynikające z długotrwałego, ciągłego narażenia na małe dawki leków cytotoksycznych jak i ostre objawy w wyniku kontaktu ze skórą, wdychaniem lub przenikaniem przez skórę, nie są w pełni znane. W doniesieniach literaturowych brak jest miarodajnych danych, korelujących ilość zgłoszonych objawów np. z częstością i skalą narażenia lub stosowanymi środkami ochronnymi. Ponadto większość z cytowanych wyżej badań przeprowadzonych było przed wprowadzeniem wytycznych bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi zatem nie odzwierciedlają one aktualnej sytuacji.

3.8. Metody oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne.

Ryzyko zawodowe stwarzane przez czynnik chemiczny definiowane jest przez odpowiednie rozporządzenie MZ jako *prawdopodobieństwo (możliwość) wystąpienia potencjalnej szkody zdrowotnej w warunkach stosowania czynnika chemicznego lub narażenia na czynnik chemiczny w miejscu pracy, związanych z wykonywaną pracą, powodujących straty oraz ich skutków dla zdrowia lub życia pracowników w postaci chorób zawodowych i wypadków przy pracy* [153]. Przeprowadzenie oceny ryzyka zawodowego umożliwia określenie zagrożeń, poznanie stanu faktycznego, dokonanie wyboru odpowiednich indywidualnych środków ochrony oraz opracowanie skutecznych środków naprawczych i profilaktycznych. Podstawowym celem oceny ryzyka zawodowego jest zapewnienie bezpiecznego środowiska pracy.

Do oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne wykorzystuje się trzy rodzaje monitoringu: monitoring środowiskowy, monitoring biologiczny oraz monitoring biologiczny skutków zdrowotnych.

Schemat przedstawiający elementy monitoringu zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne przedstawiono na Rycinie 17 [154].



Rycina 17. Elementy monitoringu zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne [154].

Przeprowadzenie dokładnej oceny narażenia zawodowego na leki cytotoksyczne w jednostkach szpitalnych jest bardzo trudne. Wynika to przede wszystkim z faktu, że w praktyce klinicznej stosowanych jest co najmniej kilkadziesiąt leków cytotoksycznych, a ich zużycie jest zróżnicowane pod względem ilości i częstotliwości stosowania.

Z praktycznego punktu widzenia nie jest możliwe oznaczenie wszystkich substancji jednocześnie. W związku z powyższym do oceny ryzyka zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne wybiera się najczęściej jeden lub kilka związków, które pełnią rolę markera ekspozycji.

Przy wyborze markera ekspozycji na leki cytotoksyczne bierze się pod uwagę następujące kryteria:

1. Właściwości leku (toksyczność = kancerogenność).
2. Częstość stosowania leku.
3. Czulość i selektywność dostępnej metody analitycznej.

Najczęściej oznaczanym, spełniającym powyższe wymogi, markerem ekspozycji na leki cytotoksyczne jest cyklofosfamid. Po pierwsze, zaliczany jest leków kancerogennych (Grupa 1 wg klasyfikacji IARC) [1]. Wykazuje również właściwości mutagenne i teratogenne. Po drugie, jest najczęściej stosowanym lekiem w onkologii, wchodzącym w skład wielu schematów chemioterapeutycznych, wykorzystywanym w leczeniu różnych nowotworów, w tym raka piersi, płuc, prostaty, macicy i jajnika. Ponadto stosowany jest w hematologii w leczeniu chłoniaków, szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, a w ekstremalnie wysokich dawkach (4 - 7g) do mobilizacji komórek macierzystych u pacjentów przed transplantacją szpiku kostnego. Po trzecie, jest najczęściej oznaczanym lekiem cytotoksycznym z uwagi na łatwość i relatywną dostępność metody analitycznej.

Aktualnie brak jest uniwersalnego testu, który pozwoliłby w sposób prosty i szybki przeprowadzić identyfikację wybranych leków cytotoksycznych. Do oznaczania stężeń substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów lub materiale biologicznym, pochodzącym od narażonego personelu (głównie w moczu), stosowane są metody analityczne o dużej czulości. Jednak są one często bardzo kosztowne i skomplikowane, co uniemożliwia ich rutynowe stosowanie. Ponadto w Polsce brak jest wyspecjalizowanych i certyfikowanych laboratoriów, które profesjonalnie zajmują się identyfikacją i ilościowym oznaczaniem leków cytotoksycznych, zarówno w materiale biologicznym, jak w środowisku pracy. Dodatkowym, ale bardzo istotnym ograniczeniem w przeprowadzeniu rzetelnej oceny narażenia zawodowego jest brak odpowiednich norm dla tej grupy związków.

3.8.1. Monitoring środowiskowy.

Zgodnie z wymaganiami Kodeksu pracy oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w *sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy*, każdy pracodawca zobowiązany jest do przeprowadzenia oceny i udokumentowania ryzyka zawodowego związanego z pracą wykonywaną na danym stanowisku [155, 156]. Zgodnie z tym rozporządzeniem, obowiązkiem pracodawcy jest także przeprowadzanie pomiarów stężeń substancji szkodliwych dla zdrowia, występujących w środowisku pracy [156]. Ponadto, Minister Zdrowia określa tryb, metody, rodzaj i częstotliwość wykonywania badań i pomiarów czynników o działaniu rakotwórczym lub mutagennym, jednak odnosi się to wyłącznie do substancji, dla których zostały ustanowione wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Na chwilę obecną zarówno w Polsce jak w innych krajach europejskich brak jest prawnie ustalonych NDS dla substancji czynnych leków cytotoksycznych w środowisku pracy.

Jednakże z uwagi na dynamiczny wzrost zainteresowania kwestią zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne oraz zagrożeń wynikających z obecności tych substancji w środowisku pracy, w literaturze coraz częściej pojawiają się propozycje dopuszczalnych norm. W Polsce, w oparciu o kryteria zdrowotne, Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i Najwyższych Dopuszczalnych Natężeń (NDN) zaproponował normatywy higieniczne w powietrzu, na stanowiskach pracy, dla 4 substancji: cyklofosfamidu ($0,01\text{mg}/\text{m}^3$), metotreksatu ($0,001\text{ mg}/\text{m}^3$), cisplatyny ($2\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$) i N-hydroksymocznika ($0,01\text{ mg}/\text{m}^3$) [157]. W Holandii, przyjęto, że poziom skażenia powierzchni cyklofosfamidem w środowisku pracy powinien być niższy niż $0,1\text{ ng}/\text{cm}^2$. W Niemczech, na podstawie analizy wyników badania MEWIP, Kiffmeyer i wsp. zaproponowali wartość referencyjną = $0,1\text{ ng}/\text{cm}^2$ dla wszystkich leków cytotoksycznych [8]. Natomiast według Farmakopei Amerykańskiej (USP <800>) stężenie cyklofosfamidu na stanowisku pracy powinno być niższe niż $1\text{ ng}/\text{cm}^2$ [9]. Koncepcję zupełnie nowego rodzaju normatywu higienicznego zaproponowali Schierl i wsp. Dla narażenia na 5-FU i związki platyny ustalili dopuszczalne limity stężeń na podstawie obliczonych wartości 50- i 75-percentyli w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w 102 niemieckich aptekach [158]. Podobną koncepcję przedstawili Hedemer i wsp. dla CP i Ifo dla szwedzkich szpitali, ustalając wyższy limit progowy na 90-percentyla [159]. Mając jednak na uwadze szkodliwy wpływ substancji cytotoksycznych na zdrowie człowieka, wielu autorów przyjmuje zasadę utrzymania poziomu narażenia na jak najniższym, rozsądnie osiągalnym poziomie (zasada

ALARA – *ang. As Low As Reasonably Achievable*). Uważa się bowiem, że każdy kontakt z tymi substancjami może być niebezpieczny [10 – 12].

Pomiaru substancji cytotoksycznych w środowisku pracy można dokonać poprzez ich ilościowe oznaczanie w próbkach powietrza lub wymazach pobranych z powierzchni. Obecność analizowanych substancji nie stanowi jednak dowodu ekspozycji personelu, a jedynie fakt wystąpienia potencjalnego zagrożenia dla pracowników. Rolą monitoringu środowiskowego jest przede wszystkim wykazanie, czy szkodliwa substancja jest obecna na stanowisku pracy czy nie. Ponadto umożliwia on identyfikację potencjalnych źródeł ekspozycji oraz efektywność zastosowanych środków bezpieczeństwa, jak również stopień przestrzegania ustalonych procedur i zasad higieny pracy.

Ze względu na mało skomplikowaną procedurę pobierania próbek, nieinwazyjny charakter oraz dostępne techniki analizy, monitoring środowiskowy jest jedną z najczęściej wykorzystywanych metod do przeprowadzenia oceny ryzyka narażenia personelu na leki cytotoksyczne w warunkach szpitalnych.

Dzięki szybkiemu rozwojowi metod analizy instrumentalnej możliwe jest oznaczanie coraz większej ilości leków cytotoksycznych w środowisku pracy. Aktualnie, w jednej próbce wymazu możliwe jest oznaczenie nawet 10 substancji [19]. Jednak w piśmiennictwie większość badań dotyczy oznaczania tylko pojedynczych lub kilku wybranych substancji, będących markerami skażenia. Do substancji najczęściej oznaczanych w próbach wymazów zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, 5-fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel, doksorubicyna, związki platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) [21, 29, 161].

Zasady pobierania próbek wymazów oraz wybranych metod analitycznych zostały opracowane przez różnych autorów i znalazły zastosowanie w ocenie skażenia środowiska pracy [162].

W znacznie mniejszym stopniu przeprowadza się analizę próbek powietrza w pomieszczeniach, w których leki cytotoksyczne są przygotowywane lub podawane. W literaturze można znaleźć badania, w których oznaczano takie substancje, jak: cyklofosfamid, ifosfamid, 5-fluorouracyl i metotreksat [4, 34, 163-165]. W tym celu, do pobierania próbek powietrza wykorzystuje się adsorbenty z włókna szklanego lub papierowe filtry, których zadaniem jest wychwytywanie cząsteczek substancji obecnych w powietrzu. W większości tych badań, tylko w bardzo niewielkim procencie, stwierdzono obecność analizowanej substancji w minimalnych stężeniach. Przypuszcza się, że tak niskie wyniki mogły być związane z nieefektywnym sposobem pobierania próbek lub niezbyt precyzyjną i mało czułą metodą analityczną.

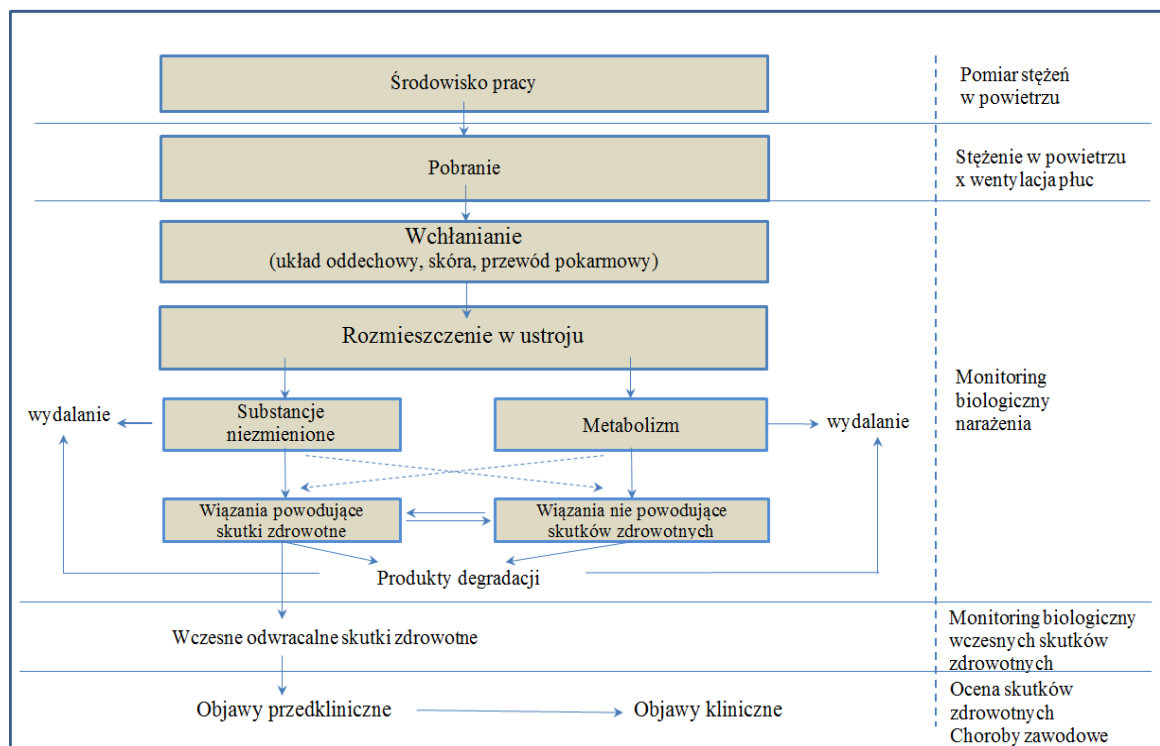
W ostatnich latach, w ramach prac Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN, opracowano i opublikowano metody oznaczania metotreksatu, cisplatyny, cyklofosfamid i N-hydroksymocznika w powietrzu środowiska pracy [157]. Jednak na dzień dzisiejszy brak jest doniesień na temat wykorzystania tych metod do oznaczania ww. związków w środowisku szpitalnym.

Istnieje wiele czynników, które sprawiają, że monitoring środowiskowy nie jest wystarczający do przeprowadzenia pełnej oceny narażenia personelu na niebezpieczne substancje (m.in. zróżnicowany wysiłek fizyczny, wielkość cząsteczek, wchłanianie przez skórę, rozpuszczalność substancji w wodzie lub alkoholu, stosowanie indywidualnych środków ochrony) [166]. W związku z powyższym, uważa się za wskazane równoczesne stosowanie monitoringu biologicznego.

3.8.2. Monitoring biologiczny.

Monitoring biologiczny (biomonitoring), w odróżnieniu od monitoringu środowiskowego, umożliwia dokonanie oceny narażenia personelu na szkodliwą substancję, która uległa wchłonięciu do organizmu różnymi drogami oraz zbadanie jej ewentualnego wpływu na organizm ludzki, z uwzględnieniem wystąpienia ewentualnych skutków zdrowotnych.

Monitoring biologiczny możemy podzielić na monitoring narażenia i monitoring skutków zdrowotnych narażenia [167]. Schemat uwzględniający elementy procesu oceny ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych w wyniku narażenia na substancje chemiczne w środowisku pracy zamieszczono na Rycinie 18.



Rycina 18. Elementy procesu oceny ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych w wyniku narażenia na substancje chemiczne w środowisku pracy [167].

W ramach biomonitoringu znanych jest wiele metod, które mogą być wykorzystane do oceny narażenia personelu na leki cytotoksyczne. Badania te obejmują m.in. oznaczanie aktywności mutagennej w moczu (np. test Ames), uszkodzenia DNA (test kometowy) oraz pomiary biomarkerów efektów biologicznych, do których zaliczane są: aberracje chromosomowe, indukcje mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej, wymiany chromatyd siostrzanych oraz inne mutacje [100]. Pozwalają one na ocenę występowania zmian strukturalnych i funkcjonalnych, spowodowanych działaniem toksycznych substancji, do których zaliczane są także leki cytotoksyczne. Są to jednak metody nieswoiste i na interpretację wyników mogą mieć wpływ także inne czynniki, takie jak palenie tytoniu, złe nawyki żywieniowe, zakażenia wirusowe, nadużywanie alkoholu, jak również podeszły wiek.

Obecnie, w celu oceny narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne, najczęściej wykorzystywaną metodą biomonitoringu jest oznaczanie niezmiennych leków cytotoksycznych i/lub ich metabolitów w moczu pracowników. Metoda ta jest specyficzna dla analizowanych leków i może być wystarczająco czuła w zależności od rodzaju leku (stopnia metabolizmu) oraz czułości i selektywności zastosowanej techniki analitycznej. Metody analityczne, stosowane do oznaczania stężeń wybranych leków w moczu są podobne do tych, które stosuje się w monitoringu środowiskowym. Próbkę moczu zbierane są od pracowników

potencjalnie narażonych, następnie mogą być zagęszczane lub poddawane ekstrakcji według opracowanych procedur opisanych przez różnych autorów. Do leków najczęściej oznaczanych w próbkach moczu należą: cyklofosfamid [162, 168-171], ifosfamid [34, 165, 169], 5-fluorouracyl [172 - 173], metotreksat [34] oraz związki zawierające platynę [162, 174]. W literaturze można również znaleźć doniesienia o oznaczaniu innych leków, takich jak doksorubicyna, daunorubicyna [175], epirubicyna [3, 175] i darubicyna [175] jednak nie znalazły one zastosowania w rutynowym monitorowaniu narażenia na leki cytotoksyczne.

Aktualnie brak jest w Polsce prawnie zdefiniowanych, najwyższych dopuszczalnych wartości substancji czynnych leków cytotoksycznych w materiale biologicznym. Ponadto brak jest opracowanych metod ich monitorowania w moczu czy krwi pracowników zawodowo narażonych na te toksyczne substancje [157]. Podjęto jednak próby obliczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DBS) dla cyklofosfamidu [176]. Odniesieniem do wyprowadzenia NDS były dane eksperymentalne uzyskane w wyniku badań przeprowadzonych z użyciem zwierząt doświadczalnych. Na podstawie obliczeń przyjęto, że dawka średnia całodzienna dla narażenia zawodowego (40 lat, 240 dni w roku, 8 h/dzień) wynosiła 100 µg/dzień. Następnie założono, że w ciągu doby 1% zaabsorbowanego drogą dermalną CP zostanie wydalone w postaci niezmienionej. Zatem dawce 100 µg/dzień będzie odpowiadało wydalanie 1 µg CP w moczu w ciągu 24 h. Taką wartość zaproponowano jako DSB dla cyklofosfamidu [176].

3.9. Metody analityczne wykorzystywane do oznaczania leków cytotoksycznych.

Oznaczanie substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów umożliwia dokonanie oceny czy dana substancja jest obecna w środowisku pracy [21].

Wybór odpowiedniej metody analitycznej w znacznym stopniu zależy od rodzaju matrycy z jakiej pobierana jest próbka oraz od rodzaju analizowanej substancji. Mając na uwadze fakt, że w codziennej praktyce stosowanych jest kilkanaście leków cytotoksycznych różniących się między sobą budową strukturalną oraz właściwościami fizykochemicznymi, niezbędna jest wysoce selektywna i czuła metoda analityczna.

W biomonitoringu i monitoringu środowiskowym najczęściej stosowaną metodą jest chromatografia. Obejmuje ona szereg technik służących do oznaczania substancji cytotoksycznych w płynach biologicznych, w próbkach wymazów jak również w próbkach powietrza. Do najważniejszych technik zalicza się: wysokosprawną chromatografię cieczą z detekcją promieniowania ultrafioletowego (*ang. high-performance liquid chromatography*

with ultraviolet detection, **HPLC-UV**) chromatografię gazową połączoną ze spektrometrią mas (*ang. gas chromatography mass spectrometry*, **GC-MS**), chromatografię gazową połączoną z tandemową spektrometrią mas (*ang. gas chromatography - tandem mass spectrometry*, **GC-MS/MS**) oraz chromatografię cieczową połączoną z tandemową spektrometrią mas (*ang. liquid chromatography – tandem mass spectrometry*, **LC-MS/MS**).

W latach 90 – tych ubiegłego stulecia metodą najczęściej wykorzystywaną do oznaczania leków cytotoksycznych w środowisku pracy była GC-MS i HPLC-UV. Intensywny rozwój technik analitycznych w ostatnim dziesięcioleciu sprawił, że metody te zostały wyparte przez bardziej czułe, selektywne i specyficzne techniki. Aktualnie metodą z wyboru do monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi stała się LC-MS/MS.

Większość prowadzonych do tej pory badań wykorzystywało specyficzną metodę oznaczania pojedynczego leku cytotoksycznego. Na przykład, pojedyncze substancje, takie jak CP i Ifo oznaczano w próbkach wymazów po derywatywacji z kwasem trifluoroctowym przy zastosowaniu techniki GC-MS [34]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że 5-FU w próbkach wymazów może być analizowany przy zastosowaniu HPLC-UV lub GC-MS po derywatywacji z N-tert-butyl-dimetylsilyl-N-metyltrifluoroacetamidem (TBDMS) [177]. Aktualnie uważa się, że najbardziej odpowiednią metodą oznaczania 5-FU jest LC-MS/MS. W przypadku oznaczania MTX, podobnie jak dla 5-FU, klasyczna technika HPLC-UV została zastąpiona bardziej czułą i selektywną metodą LC-MS/MS.

Leki cytotoksyczne zawierające w swojej budowie chemicznej platynę (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) oznaczano metodą woltamperometrii lub metodą spektrometrii mas sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (*ang. inductively coupled plasma mass spectrometry*, **ICP-MS**) [23, 169, 177, 178]. W obu metodach wartości LOD i LOQ były porównywalne, jednak z uwagi na niższe koszty analizy, jako metodę z wyboru oznaczania związków platyny, zaleca się woltamperometrię.

Ciągłe udoskonalanie technik analitycznych pozwala na identyfikację co raz to większej liczby substancji cytotoksycznych oraz obniżenie granicy wykrywalności. Nowoczesne metody analityczne pozwalają na kompleksowe oznaczenie substancji cytotoksycznych na bardzo niskim poziomie (ng, pg, µg). Mimo wszystko cały czas trwają intensywne prace mające na celu opracowanie nowych, a także udoskonalenie znanych już metod analitycznych, które pozwoliłyby na uzyskanie jak najdokładniejszych informacji w tym zakresie. Analitycy koncentrują się przede wszystkim na możliwości oznaczenia jak największej gamy substancji na bardzo niskich poziomach stężenia w jednym cyklu analitycznym, jak również ogranicze-

niu liczby czaso- i pracochłonnych operacji wchodzących w skład odpowiednich procedur analitycznych.

W ostatniej dekadzie w literaturze pojawiło się kilka publikacji, w których autorzy przedstawili swoje prace dotyczące oznaczania pozostałości leków cytotoksycznych w próbkach wymazów z zastosowaniem tzw. „multimetody” (*ang. multimethod*) czyli równoczesnego oznaczania wielu substancji w jednym cyklu analitycznym. Metoda ta pozwala oznaczyć w jednej próbce substancje należące do różnych grup chemicznych. Optymalna multimetoda powinna spełniać między innymi następujące wymagania:

- umożliwiać jednoczesne wykrywanie dużej liczby substancji cytotoksycznych należących do różnych grup chemicznych
- charakteryzować się dobrą precyzją i wysoką czułością oraz dużym odzyskiem substancji.
- być szybka i łatwa w wykonywaniu oraz tania w eksploatacji.

Pierwsza multimetoda LC-MS/MS oznaczenia 5-FU, CP i MTX w próbce wymazu w ciągu jednego cyklu analitycznego została opracowana przez Sabatini i wsp. w 2005 roku [24]. Kilka lat później, Sottani i wsp. opublikowali badania dotyczące oznaczenia Gem, Pac, CPi Ifo po ekstrakcji do fazy stałej techniką LC-MS/MS [179]. Multimetodę oznaczenia 8 substancji (5-FU, CP, Gem, MTX, Eto, Ifo, Doc, Pac) w jednym cyklu analitycznym opracowali Tuerk i wsp. [180]. Obecnie, w zależności od analizowanych związków oraz typu zastosowanego spektrometru i parametrów chromatograficznych, możliwe jest oznaczanie w próbce wymazu nawet do 10 substancji cytotoksycznych z różnych grup chemicznych [19, 35]. Przykładem są wyniki badań przedstawione przez Nussbaumer i wsp., którzy zastosowali LC-ESI-MS/MS do ilościowego oznaczenia Ara-C, Gem, MTX, Eto, CP, Ifo, Irn, Dox, Epi, Vin [19].

Współczesne kierunki badań skłaniają się ku opracowaniu procedur badawczych, które spełniałyby wszystkie warunki, jakie powinna spełniać idealna multimetoda oznaczania substancji cytotoksycznych. Taką techniką wydaje się być tandemowa spektrometria mas z desorpcyjną jonizacją poprzez rozpylanie (*ang. desorption electrospray ionization tandem mass spectrometry*, **DESI-MS/MS**). Metoda ta została opracowana przez Fabrizi i wsp. do równoczesnego wykrywania sześciu leków przeciwnowotworowych (CP, dakarbazyna (Dac), MTX, Vin, Gem i Cyt) w próbkach wymazów pobranych w jednostkach szpitalnych [181]. Według autorów, ta innowacyjna metoda w porównaniu z innymi „multimetodami” jest prosta, szybka i niezawodna oraz charakteryzuje się całkowitym brakiem konieczności wstępnej obróbki próbki. W konsekwencji, czas analizy, zużycie rozpuszczalnika i czynności związane

z przygotowaniem próbki zostały znacznie ograniczone. Niestety, dotychczas w literaturze można znaleźć tylko jedno doniesienie związane z wykorzystaniem tej metody.

Smith i wsp. przedstawili bardzo interesującą pracę dotyczącą oznaczenia w próbkach wymazów 5-FU, Pac, Dox z zastosowaniem fluorescencyjnej metody kowalencyjnej immunosorpcji z wykorzystaniem mikrosfer (*ang. fluorescence covalent microbead immunosorbent assay, FCMIA*) [182]. FCMIA łączy w sobie kilka klasycznych metod: testy immunologiczne, mikrosfery oraz cytometrię przepływową. W FCMIA, testy immunologiczne przeprowadza się na mikrosferach o wielkości 5,6 μm , które wewnętrznie wyznakowane są barwnikiem fluorescencyjnym, stanowiącym widmowy adres mikrosfery. Na ich powierzchni immobilizowane są przeciwciała, specyficzne dla konkretnych antygenów, pozwalające na wychwytywanie poszukiwanych substancji w badanym materiale. Autorzy stwierdzili, że FCMIA jest metodą dostatecznie czułą, specyficzną i wiarygodną, a przy tym mniej kosztowną, można ją zatem zakwalifikować jako potencjalną metodę monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi.

Pomimo iż problematyka oznaczania leków cytotoksycznych na stanowisku pracy jest rozwijana od prawie 40 lat, do tej pory nie została opracowana procedura analityczna, która mogłaby zostać wszechstronnie wykorzystana w tego typach badaniach. Zatem niezbędna jest standaryzacja i harmonizacja metod analitycznych, wykorzystywanych w monitorowaniu skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi. Pozwoli to na uzyskanie globalnej porównywalności wyników niezależnie od zastosowanej metody analitycznej.

Zestawienie danych literaturowych wybranych metod analitycznych zastosowanych do oznaczenia substancji cytotoksycznych w różnych matrycach (materiale biologicznym, powietrzu, wymazie z powierzchni) zostały zamieszczone w Tabeli 9.

Tabela 9. Przykłady metod analitycznych stosowanych do oznaczania wybranych leków cytotoksycznych w różnych matrycach środowiskowych.

Metoda analityczna	Substancja	LOD	Literatura
HPLC-UV	CP	120 ng/m ³ (próbki powietrza)	<i>deWerk Neal, 1983</i> [163]
HPLC-UV	5-FU	0.065 ng/m ³ (próbki powietrza)	
HPLC-FLUOR	Dox	0.55 ng/m ³ (próbki powietrza)	
HPLC-UV	MTX	1.6 ng/m ³ (próbki powietrza)	
HPLC-UV	5-FU	0,2 ng/m ³ (próbki powietrza)	<i>McDiarmid, 1986</i> [183]
HPLC-UV	CP	0,05 µg/m ³ (próbki powietrza)	<i>Sorsa, 1988</i> [184]
GC-MS	CP	5 ng/m ³ (próbki powietrza) 0,02 ng/cm ² (wymaz z podłóg)	<i>Sessink, 1992</i> [34]
HPLC-UV	5-FU	30 ng/m ³ (próbki powietrza) 0,01 ng/cm ² (wymaz z podłóg)	<i>Sessink, 1992</i> [34]
HPLC-UV	MTX	300 ng/m ³ (próbki powietrza) 1,0 ng/cm ² (wymaz z podłóg)	<i>Sessink, 1992</i> [34]
HPLC-MS/MS	CP	2,0 ng/próbkę wymazu	<i>Minoia, 1998</i> [165]
HPLC-MS/MS	Ifo	1,0 ng/dm ² (próbki wymazów)	
Woltamperometria	Pt	40 pg/filtr powietrza	<i>Nygren, 1997</i> [185]
HPLC-UV	5-FU	4-30 µg/m ² (próbki wymazów)	<i>Florida, 1999</i> [186]
HPLC-UV	MTX	1 µg/m ² (próbki wymazów)	<i>Florida, 1999</i> [187]
GC-MS/MS	CP, Ifo	0,1 ng/ml ekstraktu próbki wymazu	<i>Connor, 1999</i> [188]
HPLC-UV	5-FU	20 ng/ml ekstraktu próbki wymazu	
HPLC-MS/MS	MTX	1 ng/m ³ (próbki powietrza) 2 ng/próbkę wymazu	<i>Turci, 2000</i> [189]
HPLC-UV	5-FU	15 ng/m ³ (próbki powietrza) 150 ng/próbkę wymazu	<i>Micoli, 2001</i> [190]
GC-MS	CP, Ifo	1 ng/próbkę wymazu	<i>Schmaus, 2002</i> [177]
GC-MS	5-FU	0,1 ng/próbkę wymazu	
Woltamperometria	Pt	0,005 ng/próbkę wymazu	
HPLC/ESI-MS/MS	5-FU	33,3 µg/l (próbki wymazów)	<i>Sabatini, 2005</i> [24]
HPLC/ESI-MS/MS	MTX	1,1 µg/l (próbki wymazów)	
HPLC/ESI-MS/MS	CP	1,1 µg/l (próbki wymazów)	
HPLC-MS/MS	CP	10 ng/l (próbki moczu)	<i>Sottani, 2005</i> [191]
ICP-MS (Q-DRC)	Pt	0,18 ng/l (próbki moczu)	<i>Spezia, 2005</i> [174]
ICP-MS	Pt	0,2 ng/m ² (próbki wymazów)	<i>Mason, 2005</i> [36]

LC-MS/MS	CP, Ifo	0,25 ng/ml (próbki wymazów)	<i>Nussbaumer, 2010 [19]</i>
	Gem, Vin	0,25 ng/ml (próbki wymazów)	
	MTX	0,01 ng/ml (próbki wymazów)	
	Eto, Dox, Epi	0,5 ng/ml (próbki wymazów)	
	Ara-C, Irn	0,025 ng/ml (próbka wymazów)	
LC-MS/MS	5-FU	0,17 ng/próbkę wymazu	<i>Tuerk, 2011 [180]</i>
	CP, MTX	0,08 ng/próbkę wymazu	
	Ifo	0,07 ng/próbkę wymazu	
	Gem, Eto	0,10 ng/próbkę wymazu	
	Doc	0,35 ng/próbkę wymazu	
	Pac	0,21 ng/próbkę wymazu	
DESI-MS	Ara-C, CP, Dac	25 pg/cm ² (próbki wymazów)	<i>Fabrizi, 2012 [181]</i>
	Gem, Vin	50 pg/cm ² (próbki wymazów)	
	MTX	60 pg/cm ² (próbki wymazów)	
ICP-MS(Q-DRC)	Pt	0,25 ng/próbkę wymazu	<i>Villa, 2015 [178]</i>
FCIMA	5-FU	0,93 ng/cm ² (próbki wymazów)	<i>Smith, 2016 [182]</i>
	Pac	0,57 ng/cm ² (próbki wymazów)	
	Dox	0,0036 ng/cm ² (próbki wymazów)	

Vin – winkrystyna; Ara-C – cytarabina; Dac – dakarbazyna;

4. Część doświadczalna

Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej realizowane były w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Oznaczenia poziomów stężeń wybranych leków cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w jednostkach szpitalnych, wykonano w laboratorium Instytutu Energii i Technologii Ochrony Środowiska (ang. *Institute of Energy and Environmental Technology – IUTA e.V.*) w Duisburgu, w Niemczech. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS).

Oznaczenia stężeń cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne przeprowadzono w laboratorium Exposure Control, współpracującym z Laboratorium Toksykologii Uniwersytetu w Nijmegen, w Holandii.

Na przeprowadzenie badań oznaczenia stężeń cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu szpitalnego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1014/09 z dnia 3 grudnia 2009).

Próbki moczu analizowano przy wykorzystaniu chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS).

Szpital E brał udział w międzynarodowym projekcie naukowym o akronimie MASHA (ang. *Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures*) dotyczącym monitorowania skażenia środowiska pracy lekami w jednostkach szpitalnych, gdzie leki cytotoksyczne są przygotowywane i podawane. Badanie prowadzone było pod patronatem Europejskiego Stowarzyszenia Farmacji Onkologicznej (ang. *European Society of Oncology Pharmacy, ESOP*). Było to pierwsze, niekomercyjne badanie wielośrodkowe, przeprowadzone w 15 europejskich szpitalach (Belgii, Danii, Estonii - 2, Irlandii, Francji, Luksemburgu, Niemczech - 3, na Węgrzech - 2, Włoszech, Polsce, Słowacji). Badanie składało się z 3 etapów:

1. Etap I – (badanie pilotażowe) miał na celu przeprowadzenie wstępnej oceny skażenia środowiska pracy w jednostkach szpitalnych, gdzie przygotowywano i podawano leki cytotoksyczne.
2. Etap II – na podstawie uzyskanych wyników analizy próbek wymazów w badaniu pilotażowym oraz zebranych informacji na temat lokalnych procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi w szpitalach objętych badaniami, opracowa-

no i wdrożono zalecenia dotyczące mycia i dekontaminacji badanych powierzchni oraz pomieszczeń.

3. Etap III – przeprowadzono ponowną ocenę skażenia środowiska pracy, analizując efektywność wdrożonych zaleceń.

Uzyskane wyniki badań w ramach realizacji międzynarodowego projektu MASHA będą podstawą do opracowania zintegrowanych i ujednoliconych na poziomie europejskim procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi.

Projekt MASHA został opracowany w oparciu o schemat badań przeprowadzonych w polskich szpitalach (Szpitalu A, B, C, D), będących przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym, zakres badanych powierzchni był ten sam, zastosowano tą samą strategię pobierania próbek wymazów, a co najistotniejsze, analizę ilościową przeprowadzono w tym samym laboratorium (Instytut Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu, w Niemczech). Różnice dotyczące parametrów metody analitycznej zostały szczegółowo opisane w Rozdziale 4.7.

4.1. Charakterystyka szpitali biorących udział w badaniu.

Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi została przeprowadzona w pięciu polskich szpitalach tj. w Gdańsku, Krakowie, Łodzi oraz w dwóch szpitalach w Poznaniu. Przy wyborze szpitala nie zastosowano kryteriów włączenia/wyłączenia. Jedynym wymogiem było przygotowywanie leków cytotoksycznych w dawkach dziennych dla pacjenta w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego (CPLC), działającej w strukturach apteki szpitalnej. Na pobranie próbek wymazów w każdym szpitalu otrzymano pisemną zgodę dyrekcji szpitala, jednak nie wyrażono zgody na publikowanie danych. W związku z powyższym, na potrzeby realizacji niniejszej pracy, szpitale oznaczono dużymi literami alfabetu (Szpital A, B, C, D, E).

Szpitale, w których przeprowadzono badanie różniły się między sobą profilem i zakresem udzielanych świadczeń zdrowotnych, ilością łóżek oraz sumaryczną ilością sporządzonych rocznie preparatów cytotoksycznych. Były to szpitale jednoprofilowe (specjalistyczne), udzielające świadczenia wyłącznie z zakresu onkologii (Centra Onkologiczne) jak również szpitale wieloprofilowe (wielospecjalizacyjne), gdzie oprócz onkologii udzielane były inne świadczenia zdrowotne, m.in. kardiologiczne, okulistyczne, chirurgiczne, laryngologiczne oraz w zakresie położnictwa (szpitale ogólne, uniwersyteckie). W każdym

z zakwalifikowanych szpitali zakres świadczeń, udzielanych pacjentom onkologicznym, był zbliżony. W trzech szpitalach, oprócz leczenia nowotworów litych (np. rak piersi, płuca, jelita grubego), prowadzona była diagnostyka i specjalistyczne leczenie chorób układu krwiotwórczego wraz z pododdziałami transplantacji szpiku kostnego. Ilość łóżek w poszczególnych szpitalach nie miała przełożenia na ilość średnio sporządzonych w ciągu roku preparatów cytotoksycznych. Zakres średnio przygotowywanych rocznie preparatów cytotoksycznych w dawce indywidualnej dla pacjenta wynosił od 17 000 (Centrum Onkologii) do 73 000 (szpital ogólny). Ilość realizowanych chemioterapii w poszczególnych szpitalach była zależna od wielu czynników, głównie od liczby i wartości zakontraktowanych świadczeń zdrowotnych w zakresie onkologii z Narodowym Funduszem Zdrowia. Powyższe dane uzyskano podczas wizyt w poszczególnych szpitalach. Charakterystykę szpitali, w których przeprowadzono ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi, przedstawiono w Tabeli 10.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Tabela 10. Charakterystyka szpitali, w których przeprowadzono ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi.

	Szpital	Szpital	Szpital	Szpital	Szpital
	A	B	C	D	E
Rodzaj szpitala	Centrum Onkologii	Uniwersytecki	Ogólny	Centrum Onkologii	Uniwersytecki
Profil szpitala	jednoprofilowy	wieloprofilowy	wieloprofilowy	jednoprofilowy	wieloprofilowy
Ogólny zakres udzielanych świadczeń zdrowotnych w onkologii	rak piersi, narządów płciowych (m.in. rak jajnika, szyjki macicy), rak płuc, nowotwory przewodu pokarmowego (rak żołądka, jelita grubego, wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych, przełyku, trzustki), rak głowy i szyi, czerniak i inne nowotwory skóry, nowotwory tkanek miękkich i kości.	rak jajnika, piersi, rak gruczołu krokowego, rak płuca, rak przełyku, jelita grubego, trzustki, nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), rak nerki, głowy i szyi, nowotwory tkanek miękkich i kości, czerniak i inne nowotwory skóry, białaczki, chłoniaki, szpiczak mnogi.	rak piersi i sutka, nowotwory żeńskich i męskich narządów płciowych, rak płuc, nowotwory narządów trawiennych, rak jamy ustnej i gardła, czerniak skóry, nowotwory układu moczowego, tkanek miękkich, ostre białaczki, chłoniaki, szpiczak mnogi, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne.	rak piersi i sutka, nowotwory żeńskich i męskich narządów płciowych, nowotwory układu oddechowego, moczowego i narządów trawiennych, czerniak i inne nowotwory skóry, nowotwory międzybłonna i tkanek miękkich, rak mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego.	rak piersi, rak jajnika, szyjki macicy, trzonu macicy, rak sromu, rak nerki, rak płucoskrzeli, nowotwory przewodu pokarmowego (m.in. jelita grubego, żołądka, trzustki, wątroby), mięsaki, tkanek miękkich i kości, ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne, chłoniaki, szpiczak mnogi.
Leczenie nowotworów układu krwiotwórczego	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
Ilość łóżek [n]	350	1146	900	200	483
Średnia ilość sporządzonych preparatów w ciągu roku [n]	50 000	19 200	73 000	17 000	30 600

4.1.1. Obieg leku cytotoksycznego w szpitalu.

W każdym szpitalu obieg leku cytotoksycznego wyglądał bardzo podobnie i składał się z następujących po sobie etapów:

1. Dostawy leku do apteki.
2. Przekazania leku do odpowiedniego magazynu apteki.
3. Przechowywania (magazyn leków w CPLC).
4. Przygotowania (sporządzenia) leku w dawce indywidualnej dla pacjenta (pomieszczenie czyste CPLC).
5. Transportu sporządzonego leku na oddział.
6. Dostarczenia leku na oddział.
7. Padania leku pacjentowi.
8. Utylizacji.

We wszystkich szpitalach, przed pobraniem próbek wymazów, przeprowadzono wstępną rozmowę z kierownikiem apteki lub wyznaczoną przez niego osobą, w celu zapoznania się z lokalnie obowiązującymi procedurami. Prześledzono także wszystkie etapy obiegu leku cytotoksycznego w szpitalu, od momentu jego dostawy, poprzez przygotowanie i podanie pacjentowi, aż do przekazania do utylizacji. Analizowano rutynowe czynności, wykonywane przez personel szpitalny w CPLC i na oddziale, zwracając szczególną uwagę na krytyczne punkty, w których może dojść do uwalniania substancji cytotoksycznej do otoczenia i potencjalnego skażenia środowiska pracy.

Zestawienie wybranych informacji na temat procedur postępowania z lekami cytotoksycznymi w poszczególnych szpitalach ujęto w Tabeli 11.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Tabela 11. Wybrane informacje na temat procedur postępowania z lekami cytotoksycznymi w poszczególnych szpitalach.

	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E
1. Dostawa leków					
<i>Czy personel zakłada rękawice ochronne podczas rozpakowywania dostaw z lekami cytotoksycznymi?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Przechowywanie leków					
<i>Czy pomieszczenia CPLC sąsiadują z pozostałą częścią apteki?</i>	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
<i>Czy leki cytotoksyczne wydzielone są od pozostałych leków?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<i>Czy leki przechowywane są na półce w oryginalnych opakowaniach?</i>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Przygotowanie leków					
<i>W jakich opakowaniach płynów infuzyjnych przygotowywane są leki?</i>	butelka typu Ecoflac	worki infuzyjne	butelka typu Ecoflac	worki infuzyjne	worki infuzyjne
<i>Ile komór laminarnych znajduje się w pomieszczeniu czystym?</i>	2	1	3	1	2
<i>Ile średnio osób jest zaangażowanych w sporządzanie leków (przebywa w pomieszczeniu czystym)?</i>	2	2	6	2	4
<i>Czy zestaw infuzyjny jest podłączany i wypełniany neutralnym roztworem w CPLC?</i>	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
<i>Czy do przygotowywania stosowane są systemy bezigłowe?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Transport na oddział					
<i>Czy sporządzone leki dostarczane są na oddział transportem wewnętrznym?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE, odbiera pielęgniarka
<i>Czy leki transportowane są w oznaczonych pojemnikach?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
<i>Czy leki dodatkowo są transportowane w szczelnych workach foliowych?</i>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Oddział					
<i>Gdzie podłączane/odłączane są pacjentom preparaty z lekiem cytotoksycznym?</i>	gabinet zabiegowy	gabinet zabiegowy	Pokój Diennej Chemioterapii	Pokój Diennej Chemioterapii	gabinet zabiegowy
6. Utyliacja					
<i>Czy pojemnik na odpady cytotoksyczne wyposażony jest w pedał nożny?</i>	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK

4.1.2. Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego (CPLC).

We wszystkich szpitalach, przygotowywanie leków cytotoksycznych w dobowych dawkach dla pacjenta odbywało się w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego, działającej w strukturach apteki szpitalnej. W Szpitalu A, B i C pracownia była integralną częścią apteki. W Szpitalu D i E - stanowiła odrębny kompleks specjalistycznych pomieszczeń poza apteką. Dostęp do CPLC był kontrolowany i ograniczony tylko dla osób upoważnionych. W skład najważniejszych pomieszczeń CPLC wchodziło: pomieszczenie administracyjne, magazyn leków, pomieszczenie czyste oraz pomieszczenie odbiorcze sporządzonych preparatów cytotoksycznych (Rycina 22).

W pomieszczeniu administracyjnym wykonywano wszystkie czynności związane z prawidłowym funkcjonowaniem CPLC, m.in. kontrolowano merytorycznie zlecenia lekarskie na chemioterapię oraz opracowywano schemat przygotowania danego preparatu cytotoksycznego.

W magazynie leków przechowywane były leki cytotoksyczne w handlowych opakowaniach, płyny infuzyjne, wyroby medyczne oraz inne materiały niezbędne do sporządzenia leków cytotoksycznych. W Szpitalu A fiolki z lekiem cytotoksycznym były wyjmowane z kartonowych opakowań zewnętrznych i dezynfekowane przed umieszczeniem ich w magazynie leków. We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala D, w pomieszczeniu magazynowym znajdowała się lodówka do przechowywania termolabilnych leków cytotoksycznych. W Szpitalu D - lodówka umieszczona była w pomieszczeniu czystym. Magazyn leków był połączony z pomieszczeniem czystym za pomocą śluzy materiałowej typu „pass box”.

W pomieszczeniu czystym o kontrolowanej czystości powietrza (Klasa B), wykonywane były wszystkie czynności związane z przygotowywaniem sterylnych preparatów cytotoksycznych, w tym także czynności pomocnicze, takie jak odbiór substratów oraz wydawanie gotowego produktu poprzez śluzy materiałowe do pomieszczenia o niższej klasie czystości (pomieszczenie odbiorcze). We wszystkich szpitalach, w pomieszczeniu czystym CPLC znajdowała się przynajmniej jedna komora laminarna przeznaczona do sporządzania leków cytotoksycznych, z pionowym napływem powietrzem w przestrzeni roboczej i opuszczaną przednią szybą, oddzielającą operatora od obszaru roboczego. Komora laminarna wyposażona była w system filtracji HEPA (ang. *High Efficiency Particulate Air Filter*), gwarantujący utrzymanie czystości powietrza Klasy A. Przykładowe pomieszczenie czyste CPLC wyposażone w komorę laminarną prezentuje Rycina 19.

W przestrzeni roboczej komory laminarnej wykonywane były wszystkie krytyczne operacje związane ze sporządzaniem leku cytotoksycznego (m.in. rozpuszczanie leku, pobieranie roztworu leku z fiołki, podłączanie zestawu infuzyjnego i wypełnianie go roztworem rozcieńczalnika np. 0,9% NaCl lub 5% Glukozy, dodanie leku cytotoksycznego do pojemnika z płynem infuzyjnym, itp.). W Szpitalu C zestawy infuzyjne były podłączane do pojemników infuzyjnych na oddziale przez pielęgniarki, bezpośrednio przed podaniem pacjentowi. W Szpitalu C w pomieszczeniu czystym znajdowały się trzy komory laminarne, w Szpitalu A i E – dwie, a w Szpitalu B i D jedna. Rutynowo, przy jednym stanowisku pracowały dwie osoby: operator (osoba sporządzająca lek) i pomocnik (osoba asystująca przy sporządzaniu, odpowiedzialna głównie za podawanie operatorowi niezbędnych materiałów, odbieranie sporządzonych produktów i przygotowanie preparatów do wydania na oddział).

Na czas transportu każdy sporządzony preparat był dodatkowo pakowany w szczelny worek foliowy (strunowy lub zgrzewany), chroniący przed ewentualnym wyciekami substancji (Rycina 20).



Rycina 19. Pomieszczenie czyste CPLC wyposażone w komorę laminarną z pionowym nawiewem powietrza.



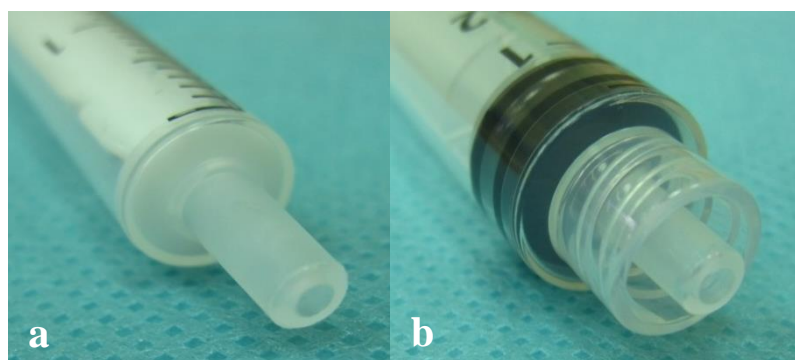
Rycina 20. Sporządzone infuzje z lekiem cytotoksycznym gotowe do wydania na oddział.

Sporządzone preparaty przekazywano poprzez służbę materiałową typu „pass box” do pomieszczenia odbiorczego, a następnie transportowane na oddział w szczelnych, oznakowanych pojemnikach, przeznaczonych wyłącznie do tego celu.

Każdy szpital posiadał opracowane indywidualnie procedury wszystkich czynności związanych ze sporządzaniem i wydaniem na oddział preparatów cytotoksycznych, jak rów-

niez zasady postępowania w sytuacjach awaryjnych, w wyniku np. rozlania lub rozbicia fiolki z lekiem cytotoksycznym.

W każdym szpitalu zakwalifikowanym do niniejszych badań, do sporządzania leków cytotoksycznych wykorzystywano różnego rodzaju specjalistyczne wyroby medyczne. Zgodnie z obowiązującymi standardami, we wszystkich szpitalach używano strzykawk z końcówką *luer-lock* (w formie gwintu), które zabezpieczają przed przypadkowym rozłączeniem. Porównanie standardowej strzykawki ze strzykawką typu *luer-lock* przedstawiono na Rycinie 21.



Rycina 21. Standardowa strzykawka dwuczęściowa (a) oraz trzyczęściowa strzykawka z końcówką *luer-lock* (b)

W większości szpitali, do sporządzania preparatów cytotoksycznych stosowano przyrządy bezigłowe typu „*spike*”. Są to wyroby medyczne posiadające w swojej konstrukcji filtr hydrofobowy (0,2 μm) i filtr cząsteczkowy (5 μm). Rolą filtra hydrofobowego jest wyrównywanie różnicy ciśnień w fiolce podczas sporządzania leku, natomiast filtra cząsteczkowego – zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem cząsteczkowym i mikrobiologicznym. W trzech szpitalach (Szpitalu A, C i E) do przygotowania cyklofosfamidu stosowano system zamknięty do przenoszenia leku. Według definicji NIOSH zamknięty system do przenoszenia leku (ang. *Closed System Transfer Device, CSTD*) jest przyrządem, który w sposób mechaniczny zapobiega przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza systemu i jednocześnie zabezpiecza przed wydostaniem się niebezpiecznej substancji i jej stężonych oparów poza system [2]. Niezależnie od rodzaju systemu zamkniętego, składa się on z trzech podstawowych elementów: adaptora fiolki, adaptora strzykawki i adaptora połączenia infuzyjnego. Najważniejszą część systemu stanowi adaptor fiolki, którego zadaniem jest zapobieganie tworzenia się aerozoli poprzez wyrównywanie różnicy ciśnień w fiolce. Adaptor strzykawki kompatybilny z adaptorem fiolki pozwala na bezpieczne przeniesienie roztworu leku z fiolki do pojemnika

z płynem infuzyjnym, minimalizując ryzyko wycieku. Systemy zamknięte różnią się między sobą: budową, sposobem łączenia poszczególnych elementów (luer lock lub połączone zintegrowane), jak również mechanizmem wyrównywania różnic ciśnień w fiolce (komora rozprężeniowa, filtr węglowy, „balonik”). Z uwagi na bardzo wysoki koszt systemów zamkniętych w porównaniu do standardowych „spików”, nie były one rutynowo stosowane do sporządzania wszystkich leków cytotoksycznych.

Zestawienie stosowanych wyrobów medycznych do sporządzania wybranych leków cytotoksycznych przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Rodzaj stosowanych wyrobów medycznych do przygotowywania wybranych leków cytotoksycznych w poszczególnych szpitalach.

	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E
Typ strzykawki	<i>luer lock</i>	<i>luer lock</i>	<i>luer lock</i>	<i>luer lock</i>	<i>luer lock</i>
5-Fluorouracyl	spike	spike	spike	spike	spike
Gemcytabina	spike	spike	spike	spike	spike
Metotreksat	igła z filtrem (ampułki)	spike	igła z filtrem (ampułki)	spike	spike, igła z filtrem (ampułki)
Cyklofosfamid	system zamknięty	spike	system zamknięty	spike	system zamknięty
Ifosfamid	spike	spike	spike	spike	spike
Etopozyd	igła	spike	spike	spike	spike
Docetaksel	igła	igła	igła z filtrem	spike	spike
Paklitaksel	spike	spike	spike	spike	spike
Topotekan	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	spike
Irinotekan	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	spike
Doksorubicyna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	spike
Epirubicyna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	spike

b.d. – brak danych

4.1.3. Oddział Diennej Chemioterapii.

We wszystkich zakwalifikowanych do niniejszych badań szpitalach, zakres świadczeń zdrowotnych udzielanych pacjentom onkologicznym na Oddziale Diennej Chemioterapii, był zbliżony i obejmował głównie leczenie pacjentów z nowotworami piersi, nerek, jajników i przewodu pokarmowego. Zważywszy na zbliżony profil chemioterapii we wszystkich szpitalach, najczęściej i w największych ilościach stosowano następujące leki cytotoksyczne: 5-fluorouracyl, gemcytabinę, etopozyd, paklitaksel, cyklofosamid, docetaksel. W Oddziale Diennej Chemioterapii leczeni byli pacjenci ambulatoryjni i hospitalizowani.

Ze względu na różnice w infrastrukturze, specyfice i zakresie pracy z lekiem cytotoksycznym, nie było możliwe określenie jednoznacznego schematu obiegu leku na oddziale, jak to zrobiono dla CPLC. Ponadto, w przeciwieństwie do CPLC, żaden oddział nie posiadał opracowanych pisemnych procedur i instrukcji dotyczących bezpiecznego postępowania z lekiem cytotoksycznym.

Sporządzone leki cytotoksyczne najczęściej transportowane były z CPLC na oddział, bezpośrednio do gabinetu zabiegowego lub dyżurki pielęgniarskiej. W Szpitalu C, D i E znajdowało się wydzielone pomieszczenie, tzw. „Pokój Diennej Chemioterapii”, w którym pacjenci ambulatoryjni otrzymywali chemioterapię. W Szpitalu C i D infuzje z lekiem cytotoksycznym były podłączane pacjentom w Pokoju Diennej Chemioterapii, natomiast w Szpitalu E - w gabinecie zabiegowym, a następnie pacjenci przemieszczali się do sali chorych. We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala C, na oddział dostarczano preparaty gotowe do podania pacjentowi, tzn. z podłączonym zestawem infuzyjnym. W Szpitalu C, zestaw infuzyjny był podłączany przez pielęgniarki na oddziale, bezpośrednio przed podaniem pacjentowi.

Podstawowe różnice w profilu, zakresie i aktywności pracy z lekiem cytotoksycznym pomiędzy CPLC a oddziałem onkologicznym, przedstawiono w Tabeli nr 13.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Tabela 13. Podstawowe różnice w profilu, zakresie i aktywności pracy z lekiem cytotoksycznym pomiędzy CPLC a oddziałem onkologicznym.

Przedmiot	CPLC	ODDZIAŁ ONKOLOGICZNY
Ilość stosowanych preparatów cytotoksycznych	wszystkie leki cytotoksyczne stosowane w szpitalu (średnio: od 46 do 200 preparatów dziennie)	wybrane leki cytotoksyczne sporządzane wyłącznie dla danej jednostki szpitalnej, w zależności od profilu leczenia (średnio: od 2 do 60 preparatów)
Asortyment stosowanych preparatów cytotoksycznych	pełen asortyment leków cytotoksycznych stosowanych w szpitalu (około 50 rodzajów)	wybrane leki cytotoksyczne w zależności od schematu leczenia (około 15 rodzajów)
Liczba osób mogących być potencjalnie narażonych	bezpośrednio: osoby sporządzające leki: od 2 do 6 (farmaceuci, technicy farmacji) pośrednio: pozostały personel: od 2 do 10	bezpośrednio: osoby podające leki: od 4 do 15 osób (lekarze, pielęgniarki) pośrednio: pozostały personel: od 5 do 20
Średni czas pracy z substancją cytotoksyczną	od 1 do 8 godzin; ciągły kontakt z lekiem podczas sporządzania	krótkotrwały i nieregularny kontakt podczas podawania leku, odłączania preparatów cytotoksycznych, wykonywania czynności związanych z opieką pielęgnacyjną nad pacjentem
Procedury i instrukcje postępowania z lekiem cytotoksycznym	rzetelnie opracowane procedury i instrukcje	brak lub wybiórczo opracowane procedury i instrukcje
Rodzaj stosowanych wyrobów medycznych	wyroby medyczne wspomagające bezpieczne przygotowanie leku cytotoksycznego, systemy bezigłowe, systemy zamknięte (CSTD)	standardowe, systemy bezigłowe, brak systemów zamkniętych (CSTD)
Poziom edukacji pracowników	magister farmacji, technicy farmacji	różny poziom edukacji, w zależności od wykształcenia (np. lekarze, pielęgniarki, salowe)
Doświadczenie zawodowe/umiejętności pracowników	wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy z zakresu farmacji onkologicznej	różny poziom doświadczenia zawodowego, w zależności od powierzonych funkcji

4.2. Opis badanych powierzchni.

W każdym szpitalu objętym badaniami, próbki wymazów zostały pobrane w dwóch jednostkach:

- w Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego (CPLC) działającej w strukturach apteki szpitalnej,
- na Oddziale Diennej Chemioterapii.

Wymazy pobrano z wytypowanej powierzchni, które mogły mieć potencjalny kontakt z substancją cytotoksyczną (blaty robocze) oraz z powierzchni lub przedmiotów znajdujących się w bezpośrednim otoczeniu (podłogi, drzwi lodówki, telefony).

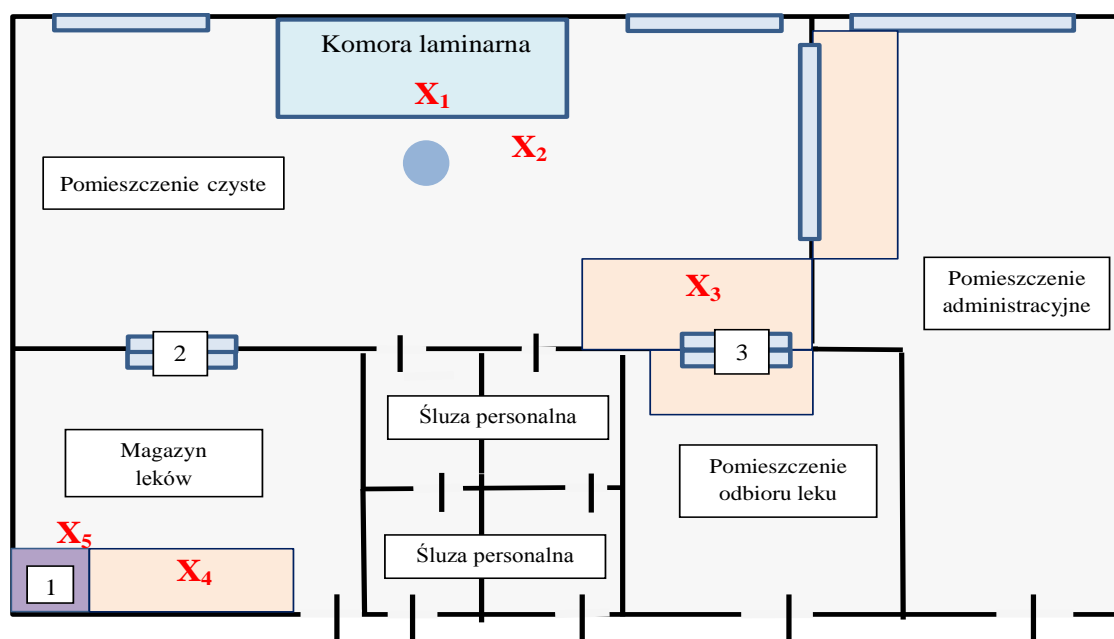
Łącznie, w każdym szpitalu pobrano dziesięć próbek wymazów, z dziesięciu powierzchni, w tym pięć w CPLC i pięć na Oddziale Diennej Chemioterapii.

4.2.1. Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego.

W CPLC próbki wymazów zostały pobrane z pięciu powierzchni:

1. blatu roboczego komory laminarnej (X_1),
2. podłogi bezpośrednio pod komorą laminarną (X_2),
3. blatu roboczego w pomieszczeniu czystym, gdzie przygotowywano preparaty cytotoksyczne (X_3),
4. blatu roboczego w pomieszczeniu, gdzie przechowywane były leki cytotoksyczne (magazyn leków) (X_4),
5. drzwi lodówki, w której przechowywano termolabilne leki cytotoksyczne (X_5).

Przykładowy schemat CPLC z uwzględnieniem miejsc, z których pobrano próbki wymazów przedstawiono na Rycinie 22.



1- Lodówka do przechowywania termolabilnych leków cytotoksycznych, 2 – Śluza materiałowa podawcza, 3 - Śluza materiałowa odbiorcza, X – przykładowa powierzchnia, z której pobrano próbkę wymazu

Rycina 22. Przykładowy schemat CPLC z uwzględnieniem miejsc, z których pobrano próbki wymazów.

4.2.1.1. Blat roboczy komory laminarnej.

Próbka wymazu numer 1 (X_1) była pobrana z powierzchni blatu roboczego komory laminarnej, na którym wykonywano wszystkie kluczowe czynności związane ze sporządzeniem leków cytotoksycznych w dawce indywidualnej dla pacjenta. W Szpitalu C, D, E fragment badanej powierzchni stanowiła część perforowana. W każdym szpitalu, przed rozpoczęciem pracy, na centralnej części blatu umieszczano matę absorpcyjną. Mata była zdejmowana po sporządzeniu wszystkich preparatów w danym dniu roboczym. Próbki wymazów pobrano z części blatu, na którym była położona mata.

We wszystkich szpitalach blat roboczy komory laminarnej wykonany był ze stali nierdzewnej (Tabela 14).

4.2.1.2. Podłoga bezpośrednio pod komorą laminarną.

Próbka wymazu numer 2 (X_2) była pobrana z podłogi, bezpośrednio pod blatem komory laminarnej. W zależności od organizacji pracy w danym szpitalu, wymaz z podłogi pobierano po tej stronie komory laminarnej, po której odbierane były przez asystenta sporządzone preparaty.

We wszystkich szpitalach, w pomieszczeniu czystym, podłoga wyłożona była wykładziną PCV (Tabela 14).

4.2.1.3. Blat roboczy w pomieszczeniu czystym.

Próbka wymazu numer 3 (X_3) pobrana była z powierzchni blatu roboczego w pomieszczeniu czystym. Na blat odkładano preparaty cytotoksyczne (infuzje/iniekcje) sporządzone przez farmaceutę. Ponadto, wykonywano na nim wszystkie czynności związane z wydawaniem preparatów na oddział, m.in.: sprawdzano zgodność przepisu wykonawczego z receptą, umieszczano etykietę na sporządzonym preparacie, itp.

We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala E blaty robocze wykonane były ze stali nierdzewnej, w Szpitalu E - z konglomeratu (Tabela 14).

4.2.1.4. Blat roboczy w magazynie leków.

Próbka wymazu numer 4 (X_4) została pobrana z powierzchni blatu roboczego w pomieszczeniu, w którym przechowywano handlowe preparaty cytotoksyczne (magazyn leków). We wszystkich szpitalach pomieszczenie to znajdowało się w bezpośrednim sąsiedztwie pomieszczenia czystego. Na blacie wykonywano głównie czynności związane z przekazaniem do pomieszczenia czystego wszystkich niezbędnych produktów i materiałów, potrzebnych do sporządzenia leku.

W Szpitalu B blat wykonany był ze stali nierdzewnej, we wszystkich pozostałych - z płyty laminowanej (Tabela 14).

4.2.1.5. Drzwi lodówki.

Próbka wymazu numer 5 (X_5) została pobrana z drzwi lodówki (z uwzględnieniem uchwytu), w której przechowywano termolabilne leki cytotoksyczne. W Szpitalach A, B, C, E lodówka umieszczona była w magazynie leków, natomiast w Szpitalu D - w pomieszczeniu czystym.

We wszystkich szpitalach, oprócz Szpitala D, drzwi lodówki były szklane. W Szpitalu D drzwi oraz uchwyt lodówki wykonane były ze stali nierdzewnej (Tabela 14).

4.2.2. Oddział Diennej Chemioterapii.

Na Oddziale Diennej Chemioterapii próbki wymazów pobrano z następujących powierzchni:

1. Blatu roboczego w gabinecie zabiegowym (X₆).
2. Pokrywy pojemnika na odpady cytotoksyczne (X₇).
3. Podłokietnika fotela pacjenta (X₈).
4. Podłogi bezpośrednio pod stojakiem infuzyjnym, na którym zawieszane były sporządzone infuzje z lekiem cytotoksycznym (X₉).
5. Słuchawki telefonu najczęściej używanego na oddziale (X₁₀).

4.2.2.1. Blat roboczy w gabinecie zabiegowym.

Próbka wymazu numer 6 (X₆) została pobrana z powierzchni blatu roboczego w gabinecie zabiegowym. W przypadku, kiedy na oddziale znajdowało się kilka stanowisk pracy, próbkę pobrano z blatu, który był najczęściej użytkowany.

We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala C, blat roboczy był wykonany z płyty laminowanej. W Szpitalu C blat wyłożony był płytkami ceramicznymi (Tabela 14).

4.2.2.2. Pokrywa pojemnika na odpady cytotoksyczne.

Próbka wymazu numer 7 (X₇) została pobrana z pokrywy pojemnika na odpady cytotoksyczne. We wszystkich szpitalach pojemnik znajdował się w gabinecie zabiegowym, w niewielkiej odległości od fotela pacjenta, na którym podłączano lub odłączano preparaty cytotoksyczne. W Szpitalu A, B i D odpady cytotoksyczne wyrzucane były do żółtych worków, umiejscowionych w specjalnych stelażach, zamykanych pokrywą. W Szpitalu C i E worki umieszczano w plastikowych, oznakowanych pojemnikach, przeznaczonych do tego celu. Tylko w Szpitalu E klapę pojemnika otwierano za pomocą pedału nożnego. We wszystkich pozostałych, pojemniki otwierano/zamykano pokrywą z uchwytem. Do pojemnika wrzucano między innymi zużyte wyroby medyczne (np. puste kroplówki po zakończonej chemioterapii, strzykawki) oraz materiały lub przedmioty, które mogły mieć potencjalny kontakt z lekiem cytotoksycznym, między innymi: kompresy, rękawice ochronne itp.

W Szpitalu D pokrywa pojemnika wykonana była ze stali nierdzewnej, natomiast w pozostałych szpitalach - z tworzywa sztucznego (Tabela 14).

4.2.2.3. Podłokietnik fotela pacjenta.

Próbka wymazu numer 8 (X_8) została pobrana z górnej powierzchni podłokietnika fotela pacjenta, na którym podłączano lub odłączano preparaty cytotoksyczne. W Szpitalu A, B i E fotel znajdował się w gabinecie zabiegowym. W pozostałych dwóch szpitalach (C i D) – w wyznaczonych pomieszczeniach przeznaczonych do podawania chemioterapii pacjentom leczonym w trybie ambulatoryjnym (Pokój Diennej Chemioterapii). W przypadku kiedy fotel posiadał dwa podłokietniki (Szpital A, C, D, E), próbkę pobrano tylko z jednego.

W Szpitalu A, B, D i E podłokietnik fotela pokryty był materiałem skóropodobnym, natomiast w Szpitalu C - wykonany z tworzywa sztucznego (Tabela 14).

4.2.2.4. Podłoga pod stojakiem infuzyjnym.

Próbka wymazu numer 9 (X_9) została pobrana z powierzchni podłogi w bezpośrednim otoczeniu stojaka infuzyjnego, na którym zawieszano preparaty z lekiem cytotoksycznym.

W Szpitalu A wymaz pobrano z podłogi w gabinecie zabiegowym Oddziału Diennej Chemioterapii. W Szpitalu B i E – w sali chorych, bezpośrednio przy łóżku pacjenta, natomiast w Szpitalu C i D - w Pokoju Diennej Chemioterapii. Wybór miejsca pobrania wymazu wyznaczono na podstawie wcześniejszych obserwacji oraz informacji uzyskanych od personelu pielęgniarskiego.

We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala C, podłoga wyłożona była wykładziną PCV. W Szpitalu C na podłodze znajdowały się płytki ceramiczne (Tabela 14).

4.2.2.5. Słuchawka telefonu.

Próbka wymazu numer 10 (X_{10}) została pobrana ze słuchawki telefonu stacjonarnego, najczęściej używanego na oddziale. Telefon znajdował się w gabinecie zabiegowym (Szpital A), lub w dyżurce pielęgniarskiej (Szpital B, C, D). W Szpitalu E - w części administracyjnej oddziału. We wszystkich szpitalach próbkę wymazu pobrano wyłącznie ze słuchawki telefonu, bez uwzględnienia tarczy numerowej aparatu (Tabela 14).

4.2.3. Rodzaj badanych powierzchni.

Powierzchnie, z których pobierano próbki wymazów w zależności od ich przeznaczenia i użytkowania, wykonane były z różnego rodzaju materiału (stal nierdzewna, szkło, tworzywo sztuczne, PCV, płyta laminowana, płytki ceramiczne, materiał skóropodobny, konglomerat).

Zestawienie rodzaju materiału z jakiego były wykonane powierzchnie, z których pobrano próbki wymazów w poszczególnych szpitalach przedstawiono w Tabeli 14.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Tabela 14. Rodzaj materiału z jakiego były wykonane powierzchnie, z których pobrano próbki wymazów w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A,B,C,D,E.

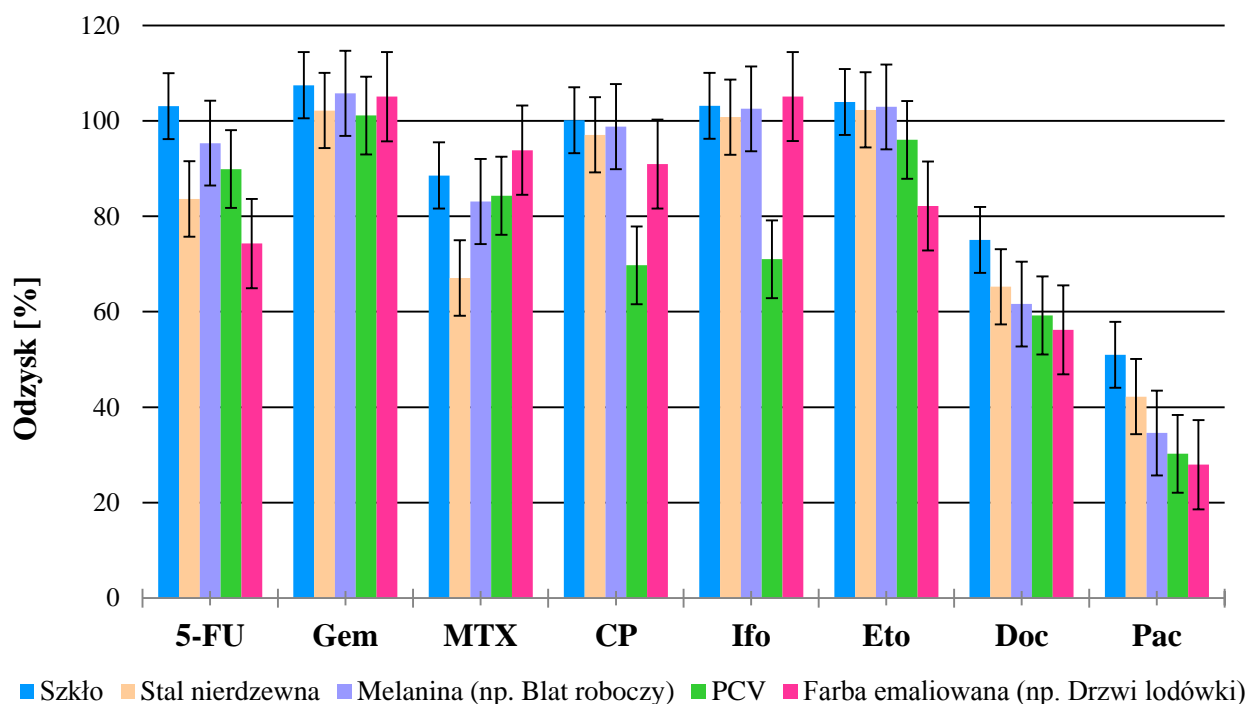
Nr	Badana powierzchnia	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO (CPLC)						
X ₁	Blat roboczy komory laminarnej	stal nierdzewna	stal nierdzewna	stal nierdzewna	stal nierdzewna	stal nierdzewna
X ₂	Podłoga pod komorą laminarną	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV
X ₃	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	stal nierdzewna	stal nierdzewna	stal nierdzewna	stal nierdzewna	konglomerat
X ₄	Blat roboczy (magazyn leków)	plyta laminowana	stal nierdzewna	plyta laminowana	konglomerat	plyta laminowana
X ₅	Drzwi lodówki	szkło	szkło	szkło	stal nierdzewna	szkło
	w tym uchwyt lodówki	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	stal nierdzewna	tworzywo sztuczne
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII						
X ₆	Blat roboczy (gabinet zabiegowy)	plyta laminowana	plyta laminowana	plytki ceramiczne	plyta laminowana	plyta laminowana
X ₇	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	stal nierdzew- na	tworzywo sztuczne
X ₈	Podłokietnik fotela pacjenta	materiał skóropodobny	materiał skóropodobny	tworzywo sztuczne	materiał skóropodobny	materiał skóropodobny
X ₉	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	PCV	PCV	plytki ceramiczne	PCV	PCV
X ₁₀	Słuchawka telefonu	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne	tworzywo sztuczne

4.2.4. Wpływ rodzaju powierzchni na wyniki analizy.

W celu oceny wpływu rodzaju materiału powierzchni, z jakiego pobierane były próbki wymazów na wyniki analizy, dokonano pomiarów z wykorzystaniem pięciu różnych materiałów, najczęściej spotykanych w aptekach: szkło, stal nierdzewna, melanina (np. blaty robocze), PCV (np. podłogi), farba emaliowana (np. metalowe drzwi lodówki pomalowane na biało). Ocena została przeprowadzona w warunkach laboratoryjnych w Instytucie Energii i Technologii Ochrony Środowiska, w Duisburgu, w Niemczech.

W celu przygotowania roztworu wzorcowego do 1 ml metanolu dodano dokładnie po 2 ng cyklofosfamidu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, metotreksatu, ifosfamidu, etopozydu, docetakselu, paklitakselu. Po całkowitym odparowaniu metanolu w temperaturze pokojowej, naniesiono roztwór wzorcowy na każdą z pięciu przykładowych powierzchni o wymiarze 10 x 20 cm = 200 cm². Odpowiadało to skażeniu 10 ng/cm² dla każdego z ośmiu badanych związków. Próbkę ekstrahowano i analizowano w sposób opisany w Rozdziale 4.5.

Dokonano dziewięć nastrzyknięć próbek pobranych z każdego rodzaju materiału. Wartości średniej odzysku oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów dla różnych powierzchni przedstawiono na Rycinie 23.



Rycina 23. Średnia odzysku oraz odchylenie standardowe dla różnych powierzchni ($n = 9$, $c = 10 \text{ ng/cm}^2$)[180].

4.3. Metoda pobierania próbek wymazów.

W Szpitalu A, B, C, D próbki wymazów zostały pobrane z wyznaczonych powierzchni jednorazowo (w okresie czerwiec – sierpień 2011 roku). Natomiast w Szpitalu E - trzykrotnie w różnych odstępach czasowych (Seria 1- 27.11.2013, Seria 2- 21.05.2014 i Seria 3 - 1.12.2015).

Każdorazowo, we wszystkich szpitalach, próbki pobrano po zakończonym dniu pracy, ale przed generalnym sprzątnięciem pomieszczeń.

4.3.1. Zestaw do pobrania próbek wymazów.

Do pobrania próbek wymazów wykorzystano zestaw PharmaMonitor[®].

W skład zestawu PharmaMonitor[®] wchodziły następujące materiały (Rycina 24):

1. 5 pojemników plastikowych, każdy zawierający 3 złożone chusteczki (każda chusteczka służyła do przetarcia powierzchni w innym kierunku),
2. 5 rękawic ochronnych do pracy z lekiem cytotoksycznym z certyfikatem CE,
3. 5 pipet z miarką,
4. 40 ml rozpuszczalnika (*ang. wipe sampling solution*) - roztwór służący do zwilżenia chusteczek w celu pobrania wymazu,
5. taśma samoprzylepna,
6. miara,
7. marker do opisanie pojemników,
8. wkłady lodowe,
9. instrukcja postępowania,
10. formularz zgłoszeniowy,
11. styropianowy pojemnik, służący do transportu próbek.

Jeden zestaw PharmaMonitor[®] pozwolił na zebranie 5 próbek wymazów.

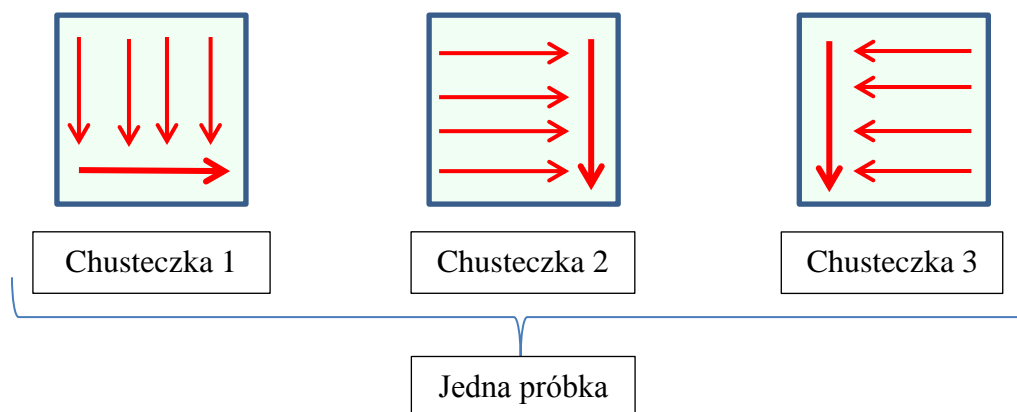


Rycina 24. Zestaw do pobierania próbek wymazów PharmaMonitor®.

4.3.2. Procedura pobierania próbek wymazów.

W każdym z zakwalifikowanych do niniejszych badań szpitalu pobrano próbki wymazów zgodnie z opracowaną i zwalidowaną procedurą [180].

Za pomocą taśmy samoprzylepnej, na badanych powierzchniach wyznaczono obszar, z którego pobrano próbki wymazów. W przypadku płaskich powierzchni był to najczęściej kwadrat o wymiarach 50cm x 50cm (2500 cm²). Dla powierzchni o nieregularnych kształtach (słuchawka telefonu, pokrywa pojemnika na odpady cytotoksyczne, podłokietnik fotela) każdy obszar obliczono indywidualnie (zakres od 78 do 855 cm²). Całkowita powierzchnia pojedynczego obszaru nie przekroczyła 2500 cm². Każdorazowo próbkę wymazu z danej powierzchni pobrano przy użyciu trzech chusteczek higienicznych (rozmiar: 21 cm x 21cm, Kimtech Science nr 7102, Kimberly-Clark, Koblenz, Niemcy). Każdą chusteczkę zwilżono niesterylnym rozpuszczalnikiem (1 ml). W przypadku próbek pobieranych w Szpitalu A, B, C i D był to roztwór buforu fosforanowego o pH = 3, w Szpitalu E – 70% alkohol izopropylowy. Każda powierzchnia objęta badaniem, została przetarta trzykrotnie, za każdym razem w innym kierunku, zgodnie ze schematem podanym na Rycinie 25.



Rycina 25. Kierunki pobierania próbki wymazu z płaskiej powierzchni [180].

Trzy wymazy, pobrane z tej samej powierzchni przy użyciu 3 chusteczek, stanowiły jedną próbkę. Wszystkie 3 chusteczki umieszczono w plastikowym, niesterylnym pojemniku o pojemności 100 ml (Uritop S, B. Braun Petzold GmbH, Melsungen, Niemcy).

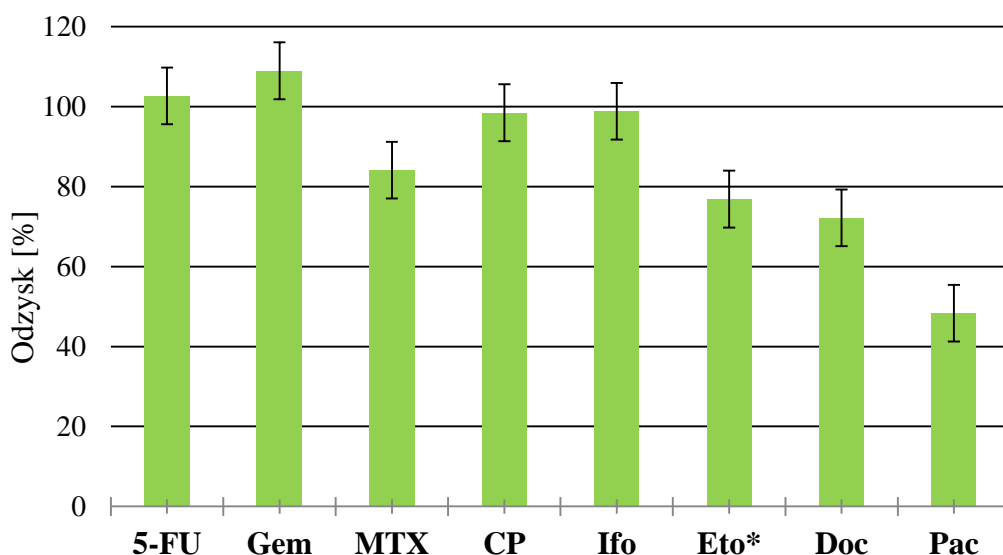
W celu uniknięcia skażenia krzyżowego i zafałszowania wyników, każdorazowo po pobraniu próbki wymazu z danej powierzchni, zakładano nową parę rękawic ochronnych.

4.3.3. Wpływ osoby pobierającej próbkę.

W celu dodatkowej walidacji procedury pobierania próbek wymazów przez różne osoby, czynność tą powierzono 28 ochotnikom. Każda osoba została zaznajomiona z instrukcją pobierania wymazów (Rozdział 4.3.2). Ocena procesu została przeprowadzona w warunkach laboratoryjnych, w Instytucie Energii i Technologii Ochrony Środowiska, w Duisburgu, w Niemczech.

W celu przygotowania roztworu wzorcowego do 1 ml metanolu dodano dokładnie po 2 ng cyklofosfamidu, 5-fluorouracylu, gemcytabiny, metotreksatu, ifosfamidu, etopozydu, docetakselu, paklitakselu. Po całkowitym odparowaniu metanolu w temperaturze pokojowej naniesiono roztwór wzorcowy na szklaną powierzchnię o wymiarze 10 cm x 20 cm = 200 cm². Odpowiadało to skażeniu 10 ng/cm² dla każdego z ośmiu badanych związków. Każdy z ochotników pobrał wymazy zgodnie z instrukcją. Próbki ekstrahowano i analizowano w sposób opisany w Rozdziale 4.5.

Wartości średniej odzysku oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów popranych przez różne osoby przedstawiono na Rycinie 26.



*ze względu na problemy techniczne oraz małą stabilność standaryzowanego etopozydu stosowanego do analizy w procesie walidacji pozyskano 48 pojedynczych wartości zebranych od 12 osób.

Rycina 26. Średni odzysk oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów popranych przez różne osoby; ($n = 112$; $c = 10 \text{ ng/cm}^2$)[180].

4.3.4. Transport i przechowywanie próbek do czasu analizy.

Próbki wymazów każdorazowo zamrażano i przechowywano w temp. -18°C do czasu wysyłki do laboratorium Instytutu Energii i Technologii Środowiska w Duisburgu, w Niemczech.

Zamrożone próbki transportowano w styropianowym pojemniku termicznym, w którym umieszczono wkłady lodowe. Wszystkie próbki dotarły do laboratorium w nienaruszonym stanie, w ciągu 20 godzin. Nie odnotowano żadnego przypadku rozmrożenia. Do czasu właściwej analizy próbki były przechowywane w temp. -18°C , nie dłużej niż 7 dni.

4.3.5. Wpływ czasu i warunków transportu próbek do czasu analizy.

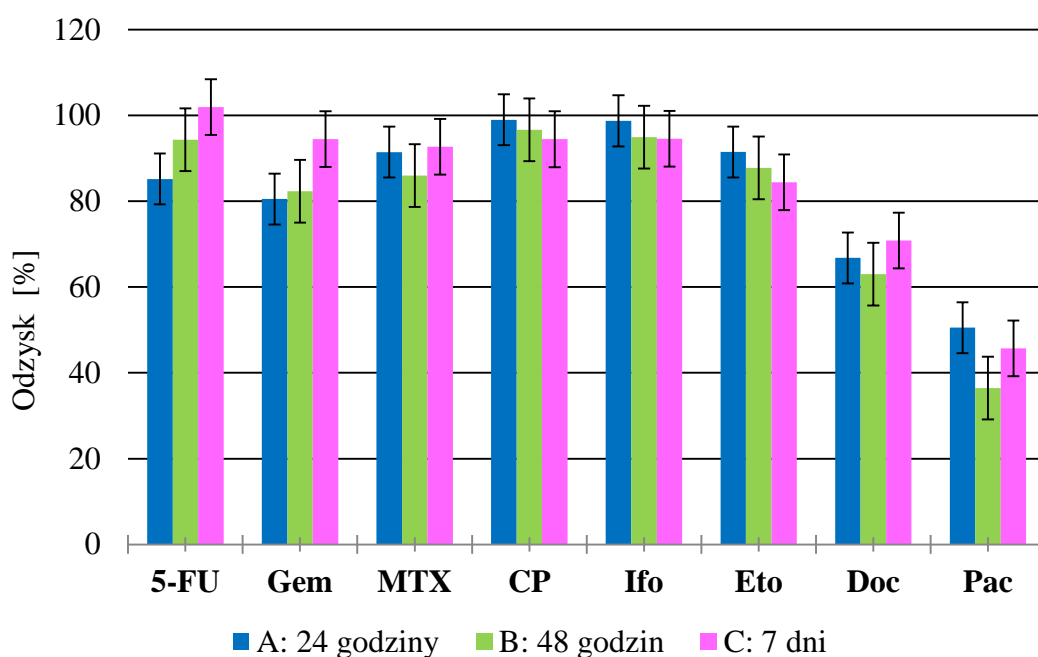
W celu dokonania oceny ewentualnego wpływu czasu i warunków transportu próbek do momentu ich analizy, dokonano pomiarów dla trzech różnych warunków eksperymentalnych:

- (A) analizowano próbki, które zostały umieszczone w styropianowym pojemniku zaopatrzonym w zamrożone wkłady lodowe i transportowano przez 24 godziny. Próbki analizowano bezpośrednio po otrzymaniu;

- (B) warunki przechowywania próbek w trakcie transportu takie same jak opisano w punkcie A, lecz czas transportu wydłużono do 48 godzin. Próbki analizowano bezpośrednio po otrzymaniu;
- (C) warunki przechowywania próbek w trakcie transportu takie same jak opisano w punkcie A, lecz do czasu właściwej analizy próbki były przechowywane przez 7 dni w temp. -18°C .

Ocena procesu została przeprowadzona w warunkach laboratoryjnych, w Instytucie Technologii Energii i Środowiska w Duisburgu.

Średni odzysk oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów dla trzech warunków doświadczalnych (A, B, C) przedstawiono na Rycinie 27.



Rycina 27. Średni odzysk oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów dla trzech warunków doświadczalnych (różne czasy transportu próbek oraz czasu ich przechowywania do momentu właściwej analizy) ($n=4$)[180].

4.4. Kryterium wyboru oznaczanych substancji cytotoksycznych.

W niniejszych badaniach jako markery skażenia środowiska pracy w jednostkach szpitalnych wykorzystano 12 leków cytotoksycznych: 5-fluorouracyl, gemcytabinę, cyklofosfamid, ifosfamid, metotreksat, etopozyd, docetaksel, paklitaksel oraz dodatkowo w Szpitalu E: topotekan, irinotakan, doksorubicynę, epirubicynę.

W celu przeprowadzenia zaplanowanych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej badań nie postawiono żadnego kryterium wyboru oznaczanych substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów. Rodzaj oraz ilość analizowanych związków uwarunkowany był metodą analityczną, opracowaną i zwalidowaną w laboratorium Instytutu Technologii Energii i Środowiska w Duisburgu [180]. Należy jednak zaznaczyć, że przy selekcji związków brano pod uwagę przede wszystkim częstość oraz ilość (5-FU, CP, Gem, Ifo) stosowanych leków w jednostkach szpitalnych jak również stopień ich toksyczności (np. rakotwórczość CP). W Tabeli 15 przedstawiono zestawienie ilości sporządzonych w ciągu roku preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi, w szpitalach objętych badaniami. Zestawienie sporządzono na podstawie raportów, otrzymanych z poszczególnych szpitali, w trakcie wizyty poprzedzającej pobranie próbek.

Tabela 15. Ilość [g] sporządzonych w ciągu roku preparatów z wybranymi lekami cytotoksycznymi w szpitalach objętych badaniami.

Nazwa substancji	Rok	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E
		2010	2010	2010	2010	2014
Średnia ilość sporządzanych preparatów cytotoksycznych w ciągu roku [n]		50 000	19 200	73 000	17 000	30 600
5-Fluorouracyl	[g]	15 290	708	23 030	2 308	3 575
Cyklofosfamid	[g]	2 694	2 135	4 950	1 438	2 181
Gemcytabina	[g]	2 224	233	2 910	496	1 950
Ifosfamid	[g]	1 082	3 930	1 042	541	1 381
Etopozyd	[g]	277	242	304	197	257
Paklitaksel	[g]	258	166	354	364	333
Metotreksat	[g]	37	639	27	12	150
Docetaksel	[g]	17	977	146	77	68
Irinotekan	[g]	170	14	157	102	159
Doksorubicyna	[g]	224	63	385	143	134
Epirubicyna	[g]	37	4	11	22	21
Topotekan	[g]	8	3	0,3	0,3	1

Do przeprowadzenia oceny zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne jako biomarkera ekspozycji wykorzystano cyklofosfamid. Substancja ta spełniała wszystkie kryteria wyboru, które zostały szczegółowo omówione w części teoretycznej (Rozdział 3.6, strona 52).

4.5. Metodyka oznaczania substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów.

4.5.1. Metoda analityczna.

Oznaczanie stężeń 8 leków cytotoksycznych (5-fluorouracylu, gemcytabiny, metotreksatu, ifosfamid, cyklofosfamid, etopozydu, docetakselu, paklitakselu) oraz dodatkowo 4 leków (topotekanu, irinotekanu, doksorubicyny, epirubicyny) w próbkach wymazów pobranych z wybranych powierzchni, wykonano metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (ang. *liquid chromatography tandem - mass spectrometry*, LC-MS/MS).

W związku z modyfikacją metody oznaczania ośmiu wyżej wymienionych substancji w jednej próbce (metoda A) możliwe było dodatkowo oznaczenie czterech innych: topotekanu, irinotekanu, doksorubicyny, epirubicyny (metoda B). Różnice w parametrach HPLC-MS/MS między metodą A i B przedstawiono w Tabeli 20 (strona 95).

Analizy zostały przeprowadzone w laboratorium Instytutu Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu, w Niemczech.

4.5.2. Walidacja metody analitycznej.

Walidacja metody oznaczania 5-fluorouracylu, gemcytabiny, metotreksatu, ifosfamid, cyklofosfamid, etopozydu, docetakselu, paklitakselu, topotekanu, irinotekanu, doksorubicyny, epirubicyny została przeprowadzona w laboratorium Instytutu Energii i Technologii Ochrony Środowiska w Duisburgu, w Niemczech [180].

Metoda ilościowego oznaczania 8 leków cytotoksycznych w próbkach wymazów została wykorzystana po raz pierwszy na szeroką skalę w badaniu o akronimie MEWIP (ang. *Monitoring-Effect-Study of Wipe Sampling in Pharmacies*), dotyczącym monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w niemieckich aptekach [8].

W celu realizacji badania MEWIP wszystkie etapy wykonanych czynności, takie jak procedura pobierania próbek wymazów, warunki przechowywania i transportu próbek do laboratorium, przygotowanie próbek do analizy oraz właściwa analiza metodą LC-MS/MS, zostały poddane walidacji [180].

W badaniu MEWIP analizie ilościowej z wykorzystaniem metody LC-MS/MS zostało poddanych 1269 próbek wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni, w 130 niemieckich aptekach [8].

4.5.3. Parametry pracy HPLC – MS/MS.

Do rozdzielania chromatograficznego wykorzystano wysokosprawny chromatograf ciekłowy (*ang. high performance liquid chromatograph, HPLC*) 1100 (firma Agilent Technologies, Waldbronn, Niemcy), wyposażony w autosampler HTS-PAL (CTC Analytics, Zwingen, Szwajcaria), z wbudowanym termostatem umożliwiającym przechowywanie próbek w temp. 4°C. Analizę chromatograficzną ośmiu związków cytotoksycznych przeprowadzono na kolumnie Shim-Pack XR-ODS (50 x 3 mm, 2,2 µm) firmy Shimadzu, (Duisburg, Niemcy) w temp. 30°C. Objętościowe natężenie przepływu fazy ruchomej wynosiło 300 µl/min. Składnikami fazy ruchomej były: 0,1% kwas mrówkowy w wodzie (v/v, faza A) 0,1% kwas mrówkowy w acetonitrylu (v/v, faza B). Zastosowano elucję gradientową. Objętość zadozowana do kolumny wynosiła 20 µl. Procentowy udział faz ruchomych podczas rozdzielania chromatograficznego przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Procentowy udział faz ruchomych podczas rozdzielania chromatograficznego w metodzie LC-MS/MS oznaczania 8 związków cytotoksycznych.

Czas [min]	Faza A [%]	Faza B [%]
0 – 0,55	95	5
0,55 – 12	95 → 20	5 → 80
12 – 13	20	80
13 – 20	20 → 95	80 → 5
20 – 25	95	5

Do detekcji analitów wykorzystano technikę spektrometrii mas (*mass spectrometry, MS*). Analizy MS związków przeprowadzono przy użyciu spektrometru typu potrójny kwadrupol API 3000 (Applied Biosystems MDS Sciex, Darmstadt, Niemcy) ze źródłem jonów typu elektrosprej. Parametry źródła jonów były następujące: temperatura w źródle jonów: 450°C, napięcie przyłożone do kapilary: 5000 V dla trybu jonizacji dodatniej i – 4500 V dla jonizacji ujemnej.

Ustawienia parametrów dla gazów: rozpylającego, kurtynowego i kolizyjnego wynosiły odpowiednio: 15, 12 i 6 psig. użytym gazem kolizyjnym był azot. Związki były analizowane w trybie monitorowania reakcji wielokrotnych (*ang. multiple reaction monitoring, MRM*). Czas skanowania (*ang. dwell time*) każdej pary jonów wynosił 100 ms. Dla docetakselu i paklitakselu, zamiast protonowych jonów molekularnych, jako jony prekursorowe wybrano addukty z sodem o większej intensywności.

W celu zwiększenia granicy wykrywalności i oznaczalności dla niskich stężeń 5-FU zastosowano technikę HPLC-APCI-MS/MS przy wykorzystaniu spektrometru mas 3200 Q Trap (Applied Biosystems/MDS Sciex, Darmstadt, Niemcy). Do rozdzielania chromatograficznego wykorzystano wysokosprawny chromatograf cieczowy Shimadzu LC-20AD Prominence. W skład zestawu HPLC wchodził: pompa binarna, degazer (DGU-20A), piec do kolumn chromatograficznych CTO-20 AC autosampler SIL-20 AC (Shimadzu, Duisburg, Niemcy). Rozdzielenie chromatograficzne przeprowadzono na kolumnie Nucleodur 100-5 C18 (125 x 2 mm x 3 μ m) firmy Machery-Nagel (Dueren, Niemcy) w temp. 30°C, objętościowe natężenie przepływu wynosiło 500 μ l/min. Zastosowano elucję izokratyczną. Fazę A stanowił 1% kwas mrówkowy w wodzie; fazę B: 0,1% kwas mrówkowy w acetonitrylu, które zmieszano w stosunku objętościowym 95:5. Jonizacja chemiczna została przeprowadzona pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI) w trybie MRM z wykorzystaniem jonizacji ujemnej. Parametry źródła jonów były następujące: temperatura w źródle jonów: 400°C, napięcie przyłożone do kapilary - 4500 V dla trybu jonizacji ujemnej, natężenie prądu: 1 μ A. Czas skanowania każdej pary jonów wynosił 150 ms. Ustawienia parametrów dla gazów: rozpylającego, kurtynowego, kolizyjnego i turbogazu wynosiły odpowiednio: 30, 40, 6 i 40 psig.

Zestawienie parametrów MS/MS związanych z analizowanymi związkami przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17. Parametry MS/MS związane z analizowanymi związkami.

			Q/V ¹	Q ₁	Q ₃	DP	EP	CEP	CE	CXP
				[amu]	[amu]	[V]	[V]	[V]	[eV]	[V]
5-FU	APCI	[M-H] ⁻	Q	129	42	-30	-10	-14	-28	-4
			V	129	59	-30	-10	-14	-36	-4
CP		[M+H] ⁺	Q	261	140	61	320	10	31	8
			V	261	233	61	320	10	37	16
Doc		[M-Na] ⁺	Q	830	549	91	370	10	35	34
			V	830	248	91	370	10	47	18
Eto		[M+H] ⁺	Q	589	229	16	130	10	21	16
			V	589	185	16	130	10	47	12
Gem	ESI	[M+H] ⁺	Q	264	112	56	280	10	27	8
			V	264	95	56	280	10	59	6
Ifo		[M+H] ⁺	Q	261	92	36	200	10	37	10
			V	261	154	36	200	10	33	10
MTX		[M-H] ⁻	Q	453	324	61	-300	-10	-30	-19
			V	453	174	61	-300	-10	-30	-19
Pac		[M-Na] ⁺	Q	876	308	96	310	10	41	22
			V	876	591	96	310	10	33	44

Q – przejście masowe ilościowe (ang. *Quantification*), V – przejście masowe jakościowe (ang. *Verification*) Q₁ m/z – stosunek masy do ładunku jonu macierzystego, Q₃ m/z – stosunek masy do ładunku jonu potomnego, DP- potencjał rozpadu klastrów, EP – potencjał wejścia do komory kolizyjnej (ang. *Entrance Potential*), CEP- potencjał wejścia do komory kolizyjnej komórek (ang. *Cell Entrance Potential*), CE- energia kolizyjna (ang. *Collision Energy*), CXP – potencjał wyjścia z komory kolizyjnej (ang. *Cell Exit Potential*)

4.5.4. Granica oznaczalności i granica wykrywalności.

Granica wykrywalności (ang. *limit of detection*, **LOD**) oraz granica oznaczalności (ang. *limit of quantification*, **LOQ**) metody została wyznaczona na podstawie wartości stosunku sygnału do szumu (ang. *signal-to-noise ratio*, *S/N*) w oparciu o chromatogram.

LOD określono jako stężenie analitu, dla którego *S/N* wynosiło 3. LOQ określono jako najniższe stężenie analitu wykorzystane do przygotowania krzywej kalibracyjnej.

Wartości LOD i LOQ metody oznaczania 8 związków cytotoksycznych (metoda A) przedstawiono w Tabeli 18.

Porównanie wartości LOQ metody oznaczania 8 (metoda A) i 12 (metoda B) związków cytotoksycznych w próbkach wymazów metodą LC-MS/MS ujęto w Tabeli 19.

Tabela 18. Wartości LOD i LOQ metody oznaczania 8 związków cytotoksycznych (metoda A) w próbkach wymazów metodą LC-MS/MS.

	LOD [ng/ml]	LOQ [ng/ml]	LOQ [ng/próbkę]
5-FU	0,17	0,3	9,9
Gem	0,10	0,2	6,6
MTX	0,08	0,1	3,3
Ifo	0,07	0,1	3,3
CP	0,08	0,1	3,3
Eto	0,10	0,1	3,3
Pac	0,21	0,5	17
Doc	0,35	1,0	33

Tabela 19. Porównanie wartości LOQ [ng/ml] metody oznaczania 8 (metoda A) i 12 (metoda B) związków cytotoksycznych w próbkach wymazów metodą LC-MS/MS.

	Metoda A	Metoda B
	LOQ [ng/ml]	LOQ [ng/ml]
5-FU	0,30	0,25
Gem	0,20	0,10
MTX	0,10	0,25
Ifo	0,10	0,10
CP	0,10	0,10
Eto	0,10	0,10
Pac	0,50	0,10
Doc	1,00	0,10
Top	-	0,10
Irn	-	0,10
Epi	-	0,10
Dox	-	0,10

4.5.5. Przygotowanie próbek do analizy.

Próbki wymazów ekstrahowano metodą sonifikacji przez 15 minut w pojemniku, w którym zostały umieszczone bezpośrednio po pobraniu. Do ekstrakcji wykorzystano 30 ml wody dejonizowanej i doprowadzonej za pomocą HCl do pH 3 (metoda A) lub 70% alkohol izopropylowy (metoda B). Przed dozowaniem do kolumny chromatograficznej ekstrakty przesączono przez filtr strzykawkowy (0,45 μm), wykonany z celulozy regenerowanej (Macherey Nagel, Dueren, Niemcy).

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Tabela 20. Porównanie parametrów pracy LC-MS/MS metody analizy 8 (metoda A) i 12 (metoda B) substancji cytotoksycznych.

	Metoda A (8 substancji)	Metod B (12 substancji)
EKSTRAKCJA		
	woda dejonizowana (30 ml)	70% alkohol izopropylowy (30 ml)
ANALIZA PRÓBEK		
Aparatura	Agilent 1100 Binary pump	Agilent 1100 Binary pump
	HTS PAL autosampler	HTS PAL autosampler
ROZDZIAŁ		
Kolumna	Shim-Pack XR-ODS (50 x 3 mm, 2,2 µm)	ChromaNikSunShell RP-Aqua (50 x 2,1 mm, 2,7 µm)
	5-FU: Nucleodur 100-5 C18 ec (125 x 2 mm, 3 µm)	5-FU: Thermo HyperCarb (10 x 2,1 mm, 3 µm)
Składniki fazy ruchomej	Faza A: 0.1% kwas mrówkowy w wodzie (v/v) Faza B: 0.1% kwas mrówkowy w acetonitylu (v/v)	Faza A: 0.1% kwas mrówkowy w wodzie (v/v) Faza B: 0.1% kwas mrówkowy w acetonitylu (v/v)
Objętościowe natężenie przepływu fazy ruchomej	300 µl/min (dla 5-FU: 500 µl /min)	350 µl /min (dla 5-FU: 500 µl /min)
Temperatura	30°C	40°C
Objętość zadozowana	20 µl	10 µl, dla 5-FU: 50 µL
DETEKCJA		
Aparatura	API 3000 LC-MS/MS	SciexQTrap 6500 ESI dodatnie / APCI ujemne
		SciexQTrap 6500
Jonizacja	APCI ujemne (5-FU), ESI ujemne (MTX), ESI dodatnie (pozostałe związki)	APCI ujemne (5-FU), ESI dodatnie (pozostałe związki)

4.6. Oznaczanie stężenia cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu szpitalnego.

Dodatkowym aspektem niniejszej pracy było oznaczanie poziomów niezmetabolizowanego cyklofosfamidu w próbkach moczu personelu szpitalnego zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne.

4.6.1. Charakterystyka grupy badanej.

W badaniu wzięli udział wybrani pracownicy Centralnej Pracowni Leku Cytotoksycznego oraz Oddziału Chemioterapii Szpitala Klinicznego „Przemienienia Pańskiego” Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Na przeprowadzenie badania oznaczenia stężeń cyklofosfamidu w próbkach moczu pracowników zawodowo narażonych na leki cytotoksyczne uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1014/09). Przed rozpoczęciem badania wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o celu, czasie trwania i procedurze badania oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Uwzględniając rodzaj wykonywanej pracy, wykształcenie oraz stopień ryzyka ekspozycji na leki cytotoksyczne, uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy zawodowe.

Pierwszą grupę zawodową stanowili lekarze, którzy nie byli bezpośrednio zaangażowani zarówno w przygotowywanie jak i podawanie leków cytotoksycznych. W dniu pobierania próbek moczu przeprowadzali badania przedmiotowe pacjentów przyjmujących chemioterapię (hospitalizowanych i ambulatoryjnych).

Drugą grupę uczestników stanowili wykwalifikowani i doświadczeni farmaceuci, którzy przygotowywali leki cytotoksyczne w indywidualnych dawkach dziennych dla pacjenta. W dniu pobierania próbek moczu jeden z farmaceutów (dalej zwany operatorem), był zaangażowany bezpośrednio w sporządzanie dożylnych preparatów cytotoksycznych, w tym także cyklofosfamidu. Drugi (dalej zwany pomocnikiem), asystował przy sporządzaniu tych preparatów. Do zadań pomocnika należało między innymi podawanie operatorowi wszystkich niezbędnych produktów potrzebnych do sporządzenia leku (fiolki z lekiem, płyny infuzyjne, zestawy infuzyjne i inne wyroby medyczne) oraz odbieranie od operatora sporządzonych preparatów, etykietowanie i wydawanie na oddział.

Trzecią grupę uczestników stanowił personel pielęgniarski. Czynności wykonywane przez pielęgniarki w dniu pobierania próbek moczu to między innymi: podłączanie i odłączanie pacjentom preparatów cytotoksycznych (w tym infuzje z cyklofosfamidem), zmiana

opatrunków, opieka nad pacjentem przed, w trakcie i po chemioterapii, zmiana pościeli, pobieranie krwi do badań.

Z uwagi na ochronę danych osobowych (Dz. U. 2016 r. poz. 922 z późn. zm.) każdemu pracownikowi przydzielono kod, odpowiadający pierwszej literze alfabetu (od „A” do „H”).

Do badania zostało włączonych 8 pracowników: 2 lekarzy, 2 farmaceutów i 4 pielęgniarki. W badaniu udział brało: 7 kobiet i mężczyzna. Przedział wiekowy uczestników wynosił od 24 do 47 lat, średnia wieku wynosiła 39 lat. Średni staż pracy z lekami cytotoksycznym wszystkich uczestników wynosił 9 lat, przy czym najdłuższy 19 lat, a najkrótszy około roku. Sześciu spośród ośmiu pracowników (75%) posiadało wieloletnie doświadczenie zawodowe, pracując z lekiem cytotoksycznym od 5 do 19 lat. Dwie pielęgniarki (2/8) pracowały na oddziale chemioterapii od roku. Charakterystykę uczestników badania przedstawiono w Tabeli 21.

Średni dzienny czas pracy w poszczególnych grupach zawodowych przedstawiał się następująco: lekarze: 9 godzin, farmaceuci: 6 godzin, pielęgniarki: 11 godzin. W trakcie wykonywania obowiązków służbowych, personel pielęgniarski miał więcej niż 10 razy dziennie kontakt z pacjentem przyjmującym chemioterapię, lekarze - średnio około 15. Farmaceuci nie mieli żadnego kontaktu z pacjentami (Tabela 22).

Dwóch uczestników, w tym jeden farmaceuta i jedna pielęgniarka, sygnalizowało, że podczas przeprowadzonych badań okresowych stwierdzono u nich jednorazowe odchylenie od normy w morfologii krwi. W obu przypadkach nieprawidłowości dotyczyły spadku poziomu żelaza. Trzy spośród czterech pielęgniarek zgłosiły, że po zakończonej pracy pojawiały się dolegliwości w postaci nudności ($n = 3$), wysypki ($n = 2$), wymiotów ($n = 1$), zawrotów głowy ($n = 1$). Zestawienie powyższych danych zebrano w Tabeli 23.

Rodzaj oraz częstość stosowania indywidualnych środków ochrony stosowanych przez uczestników badania przedstawiono w Tabeli 24.

Sześciu spośród ośmiu (75%) uczestników zadeklarowało, że nigdy nie paliło papierosów. Pozostałych dwóch było długoletnimi palaczami tytoniu.

Próbki moczu zebrano dwukrotnie: 14/15 września 2010 (Seria 1) oraz po 6 miesiącach, 9/10 marca 2011 (Seria 2). W pierwszej i drugiej części badania próbki moczu zebrano od tych samych pracowników. W drugiej części badania jedna pielęgniarka (pracownik F) została wyłączone ze względu na nieobecność w pracy.

W Tabeli 25 przedstawiono szczegółowy opis czynności wykonywanych przez poszczególnych uczestników badania w dniu pobierania próbek moczu (Seria 1 i Seria 2).

Tabela 21. Charakterystyka uczestników badania (n=8).

Kod pracownika	Zawód	Płeć	Wiek [lata]	Czas pracy [lata]
A	lekarz	K	46	19
B	lekarz	M	41	15
C	farmaceuta	K	42	10
D	farmaceuta	K	47	5
E	pielęgniarka	K	40	9
F	pielęgniarka	K	39	1
G	pielęgniarka	K	34	12
H	pielęgniarka	K	24	1

Tabela 22. Średni czas pracy oraz ilość kontaktów z pacjentem otrzymującym chemioterapię w ciągu dnia pracy.

Kod pracownika	Zawód	Średni czas pracy [h]	Kontakt z pacjentem [dziennie]
A	lekarz	10	20 razy
B	lekarz	8	około 10 razy
C	farmaceuta	6	0
D	farmaceuta	6	0
E	pielęgniarka	9	powyżej 10 razy
F	pielęgniarka	12	powyżej 10 razy
G	pielęgniarka	12	powyżej 10 razy
H	pielęgniarka	12	powyżej 10 razy

Tabela 23. Odchylenia od normy stwierdzone w trakcie badań okresowych oraz dolegliwości po zakończonej pracy z lekiem cytotoksycznym.

Kod pracownika	Odchylenia od normy (badania okresowe)	Zgłaszane dolegliwości
A	Nie, nigdy	Nie, nigdy
B	Nie, nigdy	Nie, nigdy
C	Tak, spadek żelaza	Nie, nigdy
D	Nie, nigdy	Nie, nigdy
E	Nie, nigdy	Nie, nigdy
F	Nie, nigdy	Tak, czasami nudności, zawroty głowy, wysypka
G	Nie, nigdy	Tak, czasami nudności, wysypka
H	Tak spadek żelaza	Tak czasami nudności, wymioty

Tabela 24. Rodzaj oraz częstość stosowania indywidualnych środków ochrony.

Kod pracownika	Indywidualne środki ochrony	
	Częstość stosowania	Rodzaj
A	nie zawsze	rękawice, fartuch, maseczka
B	czasami	rękawice, fartuch, maseczka
C	zawsze	rękawice, fartuch, maseczka
D	zawsze	rękawice, fartuch, maseczka
E	zawsze	rękawice
F	zawsze	rękawice, fartuch, maseczka
G	czasami	rękawice
H	zawsze	rękawice

Tabela 25. Czynności wykonywane przez uczestników badania w dniu pobierania próbek moczu (Seria 1 i Seria 2).

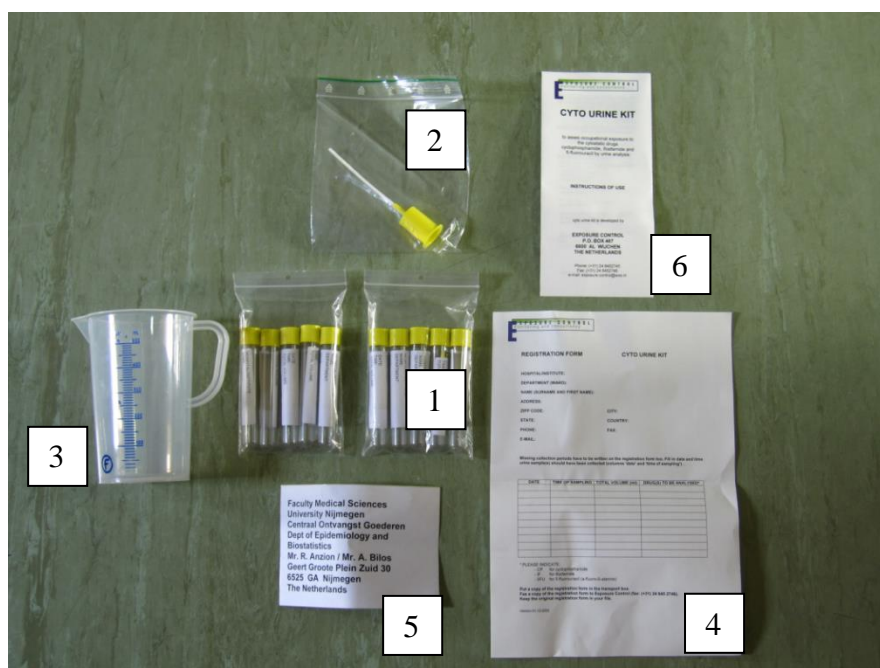
Kod pracownika	Rodzaj czynności (Seria 1)	Rodzaj czynności (Seria 2)
A	badanie przedmiotowe pacjentów ambulatoryjnych,	badanie przedmiotowe pacjentów, pobyt na oddziale Chemoterapii,
B	pobyt na oddziale Chemoterapii, badanie przedmiotowe pacjentów	pobyt na oddziale Chemoterapii, badanie przedmiotowe pacjentów
C	asystowanie przy sporządzaniu preparatów cytotoksycznych (pomocnik)	asystowanie przy sporządzaniu preparatów cytotoksycznych (pomocnik)
D	sporządzanie leków cytotoksycznych (operator)	sporządzanie leków cytotoksycznych (operator)
E	pobieranie krwi, zakładanie wenflonów, podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, podawanie leków przeciwwymiotnych	podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, przepłukiwanie miejsce wkłucia pacjenta 0,9% NaCl
F	podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, cewnikowanie, opieka nad pacjentem na oddziale, zmiana pościeli	(nie dotyczy)
G	podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, w tym z 5-FU, podawanie 5-FU w bolusie, przepłukiwanie miejsce wkłucia pacjenta r-rem 0,9% NaCl, zmiana pościeli	podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, w tym z 5-FU, podawanie 5-FU w bolusie, przepłukiwanie miejsce wkłucia pacjenta 0,9% NaCl, zmiana pościeli
H	przygotowywanie leków i płynów infuzyjnych, podłączanie infuzji z lekami cytotoksycznymi, kontrola prawidłowego przepływu infuzji, cewnikowanie, wykonywanie wlewu doodbytniczego, zbiórka moczu pacjentów otrzymujących chemioterapię, zmiana pościeli, uzupełnianie dokumentacji	podłączanie i odłączanie infuzji z lekiem cytotoksycznym, w tym z CP, podłączanie pacjentom infuzji z 5-FU do pomp infuzyjnych, podanie 5-FU w postaci bolusa

4.6.2. Zbiórka próbek moczu.

W celu przeprowadzenia zbiórki próbek moczu, każdy z uczestników otrzymał zestaw CYTO URINE KIT[®] (Rycina 28).

Standardowy zestaw CYTO URINE KIT[®] zawierał:

1. 10 plastikowych probówek z korkiem.
2. 1 urządzenie do transferu moczu ze zintegrowaną rurką zasysającą.
3. 1 pojemnik z podziałką (500 ml).
4. Formularz rejestracji.
5. Etykieta z adresem laboratorium Exposure Control.
6. Instrukcja pobierania próbek moczu.



Rycina 28. Zestaw do pobierania próbek moczu CYTO URINE KIT[®]

Pierwsze próbki moczu zostały zebrane przez personel apteczny w dniu 14.09.2010 (godz. 8⁴⁵ i 10¹⁵), przed rozpoczęciem sporządzania leków cytotoksycznych (przed wejściem do pomieszczenia czystego). Pielęgniarki i lekarze rozpoczęli zbiórkę moczu tego samego dnia od godz. 11⁰⁰, zanim gotowe do podania preparaty cytotoksyczne zostały dostarczone na oddział szpitalny. Uczestnicy badania zbierali próbki moczu przez 24 godziny. Ostatnie próbki zostały zebrane następnego dnia (15.09.2010), do godz. 9⁰⁰ przez personel apteczny i do godz. 11⁰⁰ przez lekarzy i pielęgniarki. Podobny schemat zbierania próbek miał miejsce w drugiej serii pomiarowej (9/10.03.2011). Dokładny czas zebranych próbek moczu przez uczestników badania ujęto w Tabelach 78 – 83 (Rozdział: Wyniki, strony 157-160).

W ciągu 24 godzin każdy z uczestników każdorazowo podczas wizyty w toalecie zbierał mocz do plastikowego pojemnika z podziałką, odnotowując w formularzu czas i całkowitą objętość zebranego moczu. Następnie, przy pomocy urządzenia do transferu pobrał do próbki około 10 ml moczu do analizy. Pozostała ilość moczu była usuwana do toalety.

Pobrane próbki moczu były przechowywane w temperaturze -20°C , a następnie transportowane do laboratorium Exposure Control w Holandii przez upoważnione osoby, z zachowaniem zasad bezpieczeństwa i w warunkach zapewniających stabilność próbek. Do czasu właściwej analizy próbki przechowywano w temperaturze -20°C .

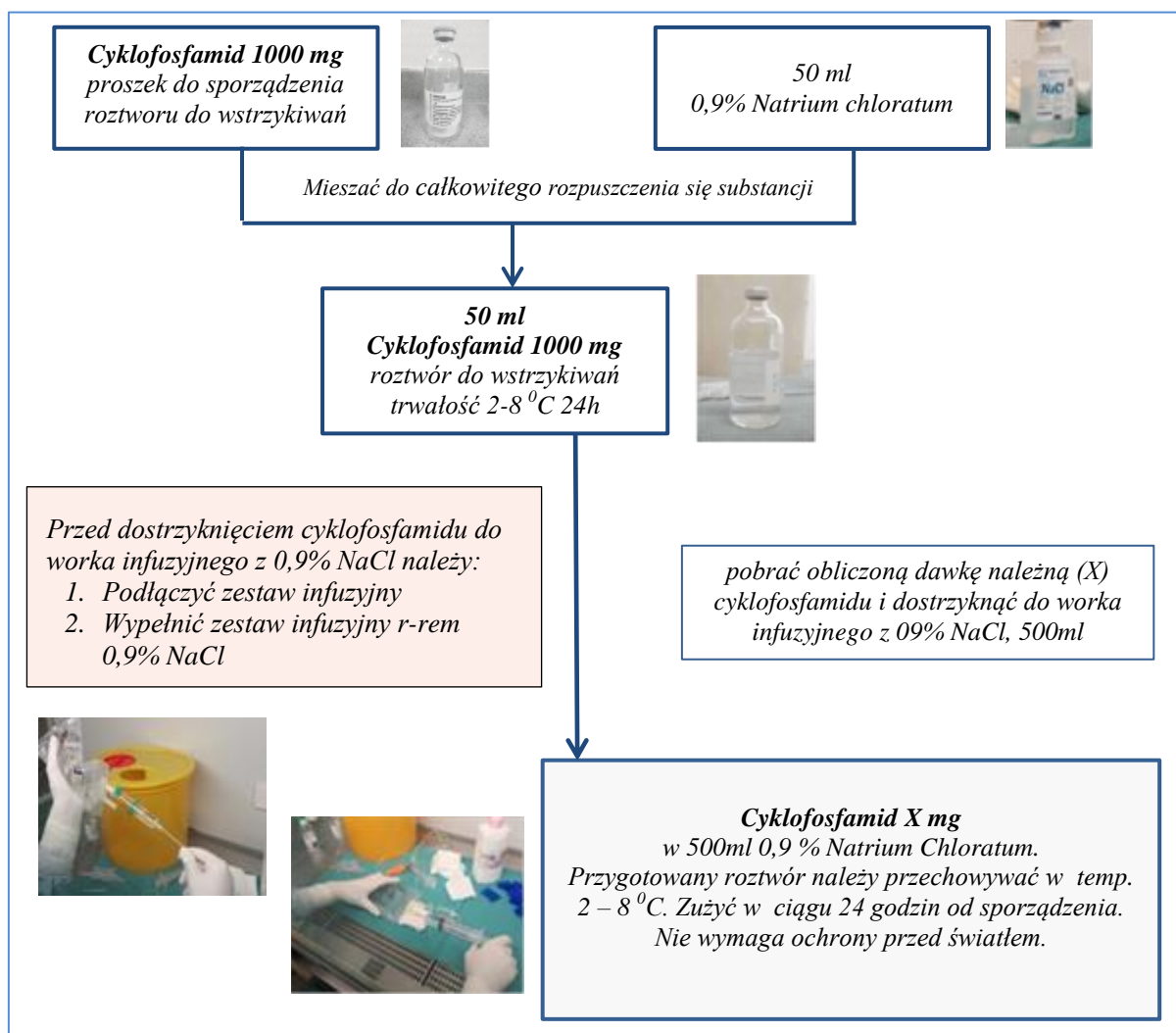
W trakcie prowadzenia zbiórki próbek moczu (Seria 1 i 2) w CPLC i na oddziale nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego, które mogłoby mieć wpływ na wyniki analizy, tj. rozlanie lub wyciek leku, rozbicie fiolki z cyklofosfamidem, zakłucie igłą itp.

4.6.3. Sporządzanie preparatów z cyklofosfamidem w dniu zbiórki próbek moczu.

Zestawienie ilości przygotowanych preparatów z cyklofosfamidem w Serii 1 i 2 badania dokonano na podstawie sporządzonego raportu dziennego. Sumaryczne zestawienie przygotowanych preparatów cytotoksycznych, w tym CP, przedstawiono w Tabeli 77 (Rozdział: Wyniki, strona 155).

Do sporządzenia infuzji z CP w dawce indywidualnej dla pacjenta użyto preparatu handlowego o nazwie Endoxan[®] 1g, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, firmy Baxter. W tym celu do suchej substancji w fiolce dodawano 50 ml 0,9% NaCl za pomocą igły i strzykawki. Fiolkę energicznie wytrząsano przez kilka minut, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji. W międzyczasie do worka infuzyjnego z 0,9% NaCl o pojemności 500 ml podłączono standardowy aparat do przetoczeń płynów infuzyjnych. Po zwolnieniu blokady rolkowego regulatora przepływu, całkowicie wypełniono aparat 0,9% NaCl. Następnie, za pomocą nowej igły i strzykawki, pobierano z fiolki z cyklofosfamidem odpowiednią ilość klarownego roztworu (ml), zgodnie z obliczoną dawką, należną dla pacjenta, w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Zawartość strzykawki dostrzyknięto poprzez port samozasklepiający do worka infuzyjnego z 0,9% NaCl. Lek nie wymagał ochrony przed światłem. Stabilność przygotowanego preparatu wynosiła 24 godziny w temp. $2 - 8^{\circ}\text{C}$ [66].

Schemat przygotowania infuzji z cyklofosfamidem przy użyciu igły i strzykawki przedstawiono na Rycinie 29.



Rycina 29. Schemat przygotowywania infuzji z cyklofosfamidem w warunkach aseptycznych w CPLC.

4.7. Metodyka oznaczania cyklofosfamidu w próbkach moczu.

4.7.1. Metoda analityczna.

Oznaczenie stężeń CP w próbkach moczu personelu szpitalnego zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne wykonano metodą chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS). Analizy ilościowe zostały przeprowadzone w laboratorium Exposure Control współpracującym z Laboratorium Toksykologii Uniwersytetu w Nijmegen, w Holandii.

4.7.2. Walidacja metody analitycznej.

Walidacja metody oznaczania CP w próbkach moczu została przeprowadzona w laboratorium Exposure Control w Nijmegen, zgodnie z Międzynarodową Radą Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*ang. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*). Procedura przygotowania próbek do analizy oraz parametry pracy GC-MS/MS zostały podane przez dr Paul'a Sessink'a z laboratorium Exposure Control, Holandia.

4.7.3. Parametry pracy GC-MS/MS.

Do rozdzielania chromatograficznego wykorzystano chromatograf gazowy (*ang. gas chromatography*) Varian Saturn 2200 połączony z Varian CP-3800 GC. Próbkę dozowano do kolumny chromatograficznej przy wykorzystaniu automatycznego podajnika próbek Varian CP-8400. Analizę chromatograficzną przeprowadzono z użyciem kolumny kapilarnej VF-5 o wymiarach: długość 30 m, średnica wewnętrzna 0,25 mm i grubość filmu 0,25 μm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Początkowa temperatura urządzenia dozującego wynosiła 100°C. Po 3 sekundach, temperatura została podwyższona o 200°C/min do temp. 280°C. Początkowa temperatura pieca wynosiła 80°C. Po 6 sekundach temperaturę podwyższono o 10°C/min do temp. 270°C. Objętościowe natężenie przepływu gazu nośnego przez kolumnę wynosiło 1 ml/min.

Związkami analizowanymi metodą GC-MS/MS były pochodne N-trifluoroacetylowe CP i d4-CP, otrzymane w procesie derywatywacji. Czas retencji derywatywowanego CP i d4-CP był taki sam i wynosił 15,3 min. CP i d4-CP zostały całkowicie oddzielone od składników matrycy i nie zaobserwowano żadnej koelucji z innymi związkami.

Jako metodę jonizacji zastosowano jonizację strumieniem elektronów (*ang. electron-impact ionization, EI*). Identyfikację przeprowadzono poprzez analizę widma w zakresie $m/z = 250-399$ oraz czasu retencji CP i wzorca wewnętrznego d4-CP.

Analizę ilościową przeprowadzono metodą reakcji następczych. Wartości m/z jonu macierzystego i potomnego dla CP wynosiły 307/212, natomiast dla d4-CP - 311/216.

4.7.4. Krzywa kalibracyjna.

W celu wyznaczenia krzywej kalibracyjnej przygotowano 6 próbek moczu dodając do każdej CP w odpowiednich ilościach, w zakresie stężeń: 0; 0,1; 0,2; 0,4; 1,0; 2,0 i 4,0 ng/ml.

4.7.5. Granica wykrywalności i granica oznaczalności.

Granica wykrywalności (LOD) wynosiła 0,01 ng/ml dla CP. W badanej metodzie granicę oznaczalności (LOQ) oszacowano na poziomie 0,05 ng/ml dla CP.

Opracowana i zwalidowana metoda oznaczania CP w próbkach moczu charakteryzowała się wymaganą specyficznością i czułością na poziomie wskazującym jej przydatność do rutynowego wykorzystania w monitorowaniu narażenia zawodowego na cyklofosfamid [34].

4.7.6. Przygotowanie próbek do analizy.

Do każdej próbki moczu (5 ml) dodano 0,5 ml 1 M buforu TRIS (trihydroksyaminometan) pH 8 oraz 100 µl deuterowanego cyklofosfamidu (d4-CP) jako wzorca wewnętrznego. Po zmieszaniu próbki ekstrahowano dwukrotnie z 20 ml eteru dietylowego, a następnie warstwy eterowe połączono i odparowano w strumieniu azotu w temperaturze 30°C do uzyskania pozostałości o objętości około 2 ml. Roztwór przeniesiono do stożkowych probówek ze zintegrowaną nakrętką i odparowano do sucha. Następnie do suchej pozostałości dodano 100 µl octanu etylu i zmieszano do całkowitego rozpuszczenia. W celu przeprowadzenia de-rywatyzacji dodano do roztworu bezwodnika trifluorooctowego (100 µl), dokładnie wymieszano i inkubowano przez 20 minut w temp. 70°C. W dalszym etapie próbki schłodzono do temperatury pokojowej i odparowano do sucha w strumieniu azotu, w temp. 40°C. Suchą pozostałość rozpuszczono w 100 µl toluenu, zmieszano i przeprowadzono proces sonifikacji przez 5-10 min. Otrzymane frakcje przeniesiono do fiolek chromatograficznych i przechowywano w temperaturze -20°C do czasu właściwej analizy.

5. Wyniki

- Z uwagi na zbyt małą liczbę szpitali biorących udział w badaniu oraz ilość pobranych próbek wymazów nie wykonano analizy statystycznej.
- W niniejszych badaniach zebrano 70 próbek wymazów, otrzymując łącznie 680 wyników analizy.
- 216 (32%) otrzymanych wyników było pozytywnych.
- Wynikiem pozytywnym określono wartość powyżej granicy oznaczalności (LOQ), czyli najmniejsze stężenie analizowanej substancji możliwe do jej ilościowego oznaczenia podaną metodą analityczną.
- W niniejszych badaniach przyjęto wartość referencyjną o stężeniu $< 0,1 \text{ ng/cm}^2$ zaproponowaną przez Kiffmeyer i wsp.
- W celu łatwiejszej interpretacji, wyniki zostały podzielone na 5 grup w zależności od wartości oznaczonych stężeń analizowanych substancji. Każdej grupie został przypisany odpowiedni kolor. Kolorem zielonym oznaczono wszystkie wyniki powyżej wartości LOQ, ale poniżej wartości referencyjnej zaproponowanej przez Kiffmeyer i wsp. ($0,1 \text{ ng/cm}^2$). Wyniki mieszczące się w zakresie stężeń od (lub równe) $0,1 \text{ ng/cm}^2$ do $1,0 \text{ ng/cm}^2$ oznaczono kolorem żółtym. Kolorem pomarańczowym oznaczono wyniki w przedziale powyżej lub równe $1,0 \text{ ng/cm}^2$ do $10,0 \text{ ng/cm}^2$, a czerwonym wszystkie stężenia powyżej $10,0 \text{ ng/cm}^2$. Wartości poniżej LOQ przedstawione są na białym tle. Zestawienie wyników analizy próbek wymazów z podziałem na poszczególne grupy przedstawiono w Tabelach 70 - 73.
- Charakterystykę wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC, w poszczególnych szpitalach, przedstawiono w Tabeli 27 – 33.
- Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w poszczególnych szpitalach, w dniu pobierania próbek wymazów, zostały przedstawione w Tabelach 34 – 40.

- Oznaczone stężenia 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A, B, C, D, ilustrują Tabele 41 – 44.
- Oznaczone stężenia 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E, przedstawiono w Tabelach 45 - 47.
- Zestawienie oznaczonych stężeń wszystkich analizowanych substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z poszczególnych powierzchni w Szpitalu A, B, C, D, E, przedstawiono w Tabelach 48 – 57.
- Zestawienie oznaczonych stężeń poszczególnych związków we wszystkich analizowanych próbkach wymazów w Szpitalu A, B, C, D, E ujęto w Tabelach 58 – 69.
- W niniejszych badaniach zebrano łącznie 106 próbek moczu, w tym 55 w Serii 1 i 51 w Serii 2.
- CP oznaczono w 31 (56%) próbkach moczu w Serii 1 oraz w 5 (10%) w Serii 2.
- Sumaryczne zestawienie przygotowanych preparatów cytotoksycznych (w tym cyklofosfamid) w dniu zbiórki moczu w Serii 1 i Serii 2 przedstawiono w Tabeli 77.
- Ilość oznaczonego cyklofosfamid w próbkach moczu zebranych od uczestników badania (farmaceuci, pielęgniarki, lekarze) w Serii 1 i 2, przedstawiają Tabele 78 – 83.

6. Tabele

Tabela 26. Zestawienie sporządzonych preparatów z wybranymi lekami cytotoksycznymi w dniu pobierania próbek wymazów w Szpitalu A, B, C, D, E.

	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
					Seria 1	Seria 2	Seria 3
Ogólna liczba sporządzonych preparatów [n], w tym:	98	55	238	15	110	127	148
Nazwa substancji	Całkowita ilość sporządzonych substancji						
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
<i>5 - Fluorouracyl</i>	44 479	2 588	87 905	906	9 184	8 702	19 865
<i>Gemcytabina</i>	9 680	1 700	12 212	NS	7 590	2 870	10 501
<i>Metotreksat</i>	165	7 093	NS	NS	100	59	NS
<i>Cyklofosfamid</i>	11 073	2 581	22 356	1000	2 806	17 486	12 193
<i>Ifosfamid</i>	6 700	3 400	NS	NS	3 090	5 538	NS
<i>Etopozyd</i>	1 267	1 011	1 188	NS	899	395	244
<i>Docetaksel</i>	NS	128	677	140	605	859	131
<i>Paklitaksel</i>	1 855	924	1 226	NS	1 785	2 456	420
<i>Topotekan</i>	ND	ND	ND	ND	3	2	NS
<i>Irinotekan</i>	ND	ND	ND	ND	494	222	346
<i>Doksorubicyna</i>	ND	ND	ND	ND	526	880	659
<i>Epirubicyna</i>	ND	ND	ND	ND	NS	233	172

NS – nie sporządzono żadnego preparatu, ND – nie dotyczy

TABELE

Tabela 27. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu A.

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac	5000	100	fiołka	roztwór	44 479	44 479	8,9	
Gemcytabina	Dercin	100	nd	fiołka	liofilizat	9 680	9 680	9,7	
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	50	5	fiołka	roztwór	165	165	3,3	
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	11 073	11 073	11,1	
Ifosfamid	Holoxan	2 000	nd	fiołka	liofilizat	2 300	6 700	1,2	
	Holoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	4 400		4,4	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	200	10	fiołka	roztwór	1 267	1 267	6,3	
Docetaksel									nie sporządzono
Paklitaksel	Sindaxel	300	50	fiołka	roztwór	1 855	1 855	6,2	

nd - nie dotyczy

TABELE

Tabela 28. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu B.

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 1000 medac	1000	20	fiolka	roztwór	2 588	2 588	2,6	
Gemcytabina	Gemcit	1 000	nd	fiolka	liofilizat	1 700	1 700	1,7	
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	1000	10	fiolka	roztwór	7 093	7 093	7,1	
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiolka	liofilizat	2 581	2 581	2,6	
Ifosfamid	Holoxan	2 000	nd	fiolka	liofilizat	3 400	3 400	1,7	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	200	10	fiolka	roztwór	1 011	1 011	5,1	
Docetaksel	Taxotere	20	0,5	fiolka	roztwór	48	128	2,4	
	Taxotere	80	2	fiolka	roztwór	80		1,0	
Paklitaksel	Paclitaxel	300	50	fiolka	roztwór	924	924	3,1	

nd – nie dotyczy

TABELA

Tabela 29. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu C.

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac	5 000	100	fiołka	roztwór	87 905	87 905	17,5	
Gemcytabina	Gemliquid	1 000	100	fiołka	roztwór	11 806	12 212	11,7	
	Gemliquid	200	20	fiołka	roztwór	406		2,0	
Metotreksat									nie sporządzono
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	лиофилizat	22 162	22 356	22,2	
	Endoxan	200	nd	fiołka	лиофилizat	194		1,0	
Ifosfamid									nie sporządzono
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	200	10	fiołka	roztwór	392	1 188	2,0	
	Etoposid-Ebewe	400	20	fiołka	roztwór	796		2,0	
Docetaksel	Taxotere	160	8	fiołka	roztwór	677	677	4,0	
	Taxotere	20	1	fiołka	roztwór	85		4,0	
	Taxotere	80	4	fiołka	roztwór	419		5,0	
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe	100	16,7	fiołka	roztwór	182	1 226	1,8	
	Paclitaxel-Ebewe	150	25	fiołka	roztwór	1 044		7,0	

nd – nie dotyczy

TABELE

Tabela 30. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu D.

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil Ebewe	5 000	100	fiołka	roztwór	906	906	1,0	
Gemcytabina									nie sporządzono
Metotreksat									nie sporządzono
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	1 000	1 000	1,0	
Ifosfamid									nie sporządzono
Etopozyd									nie sporządzono
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	20	2	fiołka	roztwór	60	140	3,0	
	Docetaxel-Ebewe	80	8	fiołka	roztwór	80		1,0	
Paklitaksel									nie sporządzono

nd – nie dotyczy

TABELA

Tabela 31. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 1).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac	5 000	100	fiołka	roztwór	9 184	9 184	1,8	
Gemcytabina	Gembin	1 000	25	fiołka	roztwór	7 590	7 590	7,6	
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	50	5	fiołka	roztwór	16	100	0,1	
	Methotrexat-Ebewe	5 000	50	fiołka	roztwór	84		0,02	
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	2 806	2 806	2,8	
Ifosfamid	Holoxan	2 000	nd	fiołka	liofilizat	3 090	3 090	1,5	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	400	20	fiołka	roztwór	899	899	2,3	
Docetaksel	Camitotic	80	4	fiołka	roztwór	605	605	7,6	
Paklitaksel	Sindaxel	300	50	fiołka	roztwór	1 785	1 785	7,4	
Topotekan	Topotecan Medac	4	4	fiołka	roztwór	3	3	0,7	
Irinotekan	Campto	300	15	fiołka	roztwór	494	494	1,6	
Doksorubicyna	Doxorubicin Medac	200	100	fiołka	roztwór	526	526	2,6	
Epirubicyna									nie sporządzono

nd- nie dotyczy

TABELA

Tabela 32. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 2).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac	5 000	100	fiołka	roztwór	8 702	8 702	1,7	
Gemcytabina	Gembin	1 000	25	fiołka	roztwór	2 870	2 870	2,9	
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	50	5	fiołka	roztwór	59	59	1,2	
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	17 486	17 486	17,5	
Ifosfamid	Holoxan	2 000	nd	fiołka	liofilizat	5 538	5 538	2,8	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	200	10	fiołka	roztwór	395	395	2,0	
Docetaksel	Camitotic	140	7	fiołka	roztwór	859	859	4,4	
Paklitaksel	Sindaxel	300	50	fiołka	roztwór	2 456	2 456	6,9	
Topotekan	Topotecan Medac	4	4	fiołka	roztwór	2	2	0,5	
Irinotekan	Irinotecan-Ebewe	40	2	fiołka	roztwór	200	222	2,0	
	Irinotecan-Ebewe	100	5	fiołka	roztwór	22		0,6	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe	200	100	fiołka	roztwór	880	880	3,7	
Epirubicyna	Farmorubicin PFS	50	25	fiołka	roztwór	233	233	4,7	

nd – nie dotyczy

TABELA

Tabela 33. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 3).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa preparatu	Dawka [mg]	Wielkość opakowania [ml]	Opakowanie	Postać	Ilość [mg]	Całkowita ilość [mg]	Ilość fiolek [op.]	Uwagi
5 - Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac	5 000	100	fiołka	roztwór	19 865	19 865	4,0	
Gemcytabina	Gembin	2 000	50	fiołka	roztwór	6 501	10 501	3,3	
	Gembin	1 000	25	fiołka	roztwór	4 000		4,0	
Metotreksat									nie sporządzono
Cyklofosfamid	Endoxan	1 000	nd	fiołka	liofilizat	12 193	12 193	12,2	
Ifosfamid									nie sporządzono
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	400	20	fiołka	roztwór	244	244	0,61	
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	80	8	fiołka	roztwór	131	131	1,6	
Paklitaksel	Paclitaxeum-Accord	300	50	fiołka	roztwór	420	420	1,4	
Topotekan									nie sporządzono
Irinotekan	Irinotecan-Medac	300	15	fiołka	roztwór	346	346	1,2	
Doksorubicyna	Doxorubicin-Ebewe	200	100	fiołka	roztwór	659	659	3,3	
Epirubicyna	Farmorubicin PFS	50	25	fiołka	roztwór	172	172	3,4	

nd – nie dotyczy

TABELE

Tabela 34. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A, w dniu pobierania próbek wymazów.

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	7 540,0	ad 20 ml 0,9% NaCl	6	bolus	
		500 ml 0,9 NaCl	3	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>	8 930,0	250 ml 0,9% NaCl	5	infuzja	
<i>Metotreksat</i>	165,3	ad 20 ml 0,9% NaCl	3	bolus	
<i>Cyklofosfamid</i>	10 273,0	100 ml 0,9% NaCl	10	infuzja	
<i>Ifosfamid</i>					nie podawano
<i>Etopozyd</i>	188,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Docetaksel</i>					nie podawano
<i>Paklitaksel</i>	715,5	250 ml 0,9% NaCl	4	infuzja	
Łącznie podano: 32 preparatów 9 bolusów i 23 infuzje					

Tabela 35. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu B, w dniu pobierania próbek wymazów.

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	2 588,0	ad 20 ml 0,9% NaCl	2	bolus	
		1 000 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>					nie podawano
<i>Metotreksat</i>					nie podawano
<i>Cyklofosfamid</i>					nie podawano
<i>Ifosfamid</i>	3 400,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Etopozyd</i>	1 010,6	500 ml 0,9% NaCl	6	infuzja	
<i>Docetaksel</i>	128,3	250 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Paklitaksel</i>	290,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
Łącznie podano: 12 preparatów 2 bolusy i 10 infuzji					

TABELE

Tabela 36. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu C, w dniu pobierania próbek wymazów.

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	35 203,7	0,9% NaCl	18	bolus	
			20	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>	7 451,2	0,9% NaCl	4	infuzja	
<i>Metotreksat</i>					nie podawano
<i>Cyklofosfamid</i>	4 080,2	0,9% NaCl	4	infuzja	
<i>Ifosfamid</i>					nie podawano
<i>Etopozyd</i>	921,7	0,9% NaCl	5	infuzja	
<i>Docetaksel</i>	676,6		5	infuzja	
<i>Paklitaksel</i>	301,6	0,9% NaCl	1	infuzja	
Łącznie podano: 57 preparatów 18 bolusów i 39 infuzji					

Tabela 37. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu D, w dniu pobierania próbek wymazów.

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	900,0	ad 20 ml 0,9% NaCl	1	bolus	
<i>Gemcytabina</i>					nie podawano
<i>Metotreksat</i>					nie podawano
<i>Cyklofosfamid</i>					nie podawano
<i>Ifosfamid</i>					nie podawano
<i>Etopozyd</i>					nie podawano
<i>Docetaksel</i>	140,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Paklitaksel</i>					nie podawano
Łącznie podano: 2 preparaty 1 bolus i 1 infuzja					

TABELE

Tabela 38. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 1).

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	9 184,1	ad 20 ml 0,9% NaCl	13	bolus	
		1 000 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>	5 700,0	500 ml 0,9% NaCl	4	infuzja	
<i>Metotreksat</i>	83,6	ad 20 ml 0,9% NaCl	1	bolus	
<i>Cyklofosfamid</i>	1 110,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Ifosfamid</i>	3 090,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Etopozyd</i>	423,0	250 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Docetaksel</i>	285,3	250 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Paklitaksel</i>	295,2	500 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Doksorubicyna</i>	274,5	500 ml 0,9% NaCl	3	infuzja	
<i>Irinotekan</i>	493,6	250 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Epirubicyna</i>					nie podawano
<i>Topotekan</i>					nie podawano
Łącznie podano: 32 preparaty 14 bolusów i 18 infuzji					

Tabela 39. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 2).

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	8 702,0	ad 20 ml 0,9% NaCl	13	bolus	
		1 000 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>	1 370,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Metotreksat</i>	58,8	ad 20 ml 0,9% NaCl	1	bolus	
<i>Cyklofosfamid</i>	6 641,0	500 ml 0,9% NaCl	7	infuzja	
<i>Ifosfamid</i>	2 088,0	500 ml 5% Glucosum	1	infuzja	
<i>Etopozyd</i>					nie podawano
<i>Docetaksel</i>	609,0	250 ml 0,9% NaCl	4	infuzja	
<i>Paclitaksel</i>	953,6	500 ml 0,9% NaCl	7	infuzja	
<i>Doksorubicyna</i>	520,0	500 ml 0,9% NaCl	6	infuzja	
<i>Irinotekan</i>	222,0	250 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Epirubicyna</i>	232,5	500 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Topotekan</i>					nie podawano
Łącznie podano: 45 preparatów 14 bolusów i 31 infuzji					

TABELE

Tabela 40. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Chemioterapii Diennej w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 3).

Substancja	Łączna ilość [mg]	Rodzaj roztworu nośnego	Ilość preparatów [n]	Sposób podania	Uwagi
<i>5 - Fluorouracyl</i>	19 865,0	ad 20 ml 0,9% NaCl	11	bolus	
		1 000 ml 0,9% NaCl	3	infuzja	
		0,9% NaCl (infuzor)	3	infuzja	
<i>Gemcytabina</i>	7 901,0	500 ml 0,9% NaCl	6	infuzja	
<i>Metotreksat</i>					nie podawano
<i>Cyklofosfamid</i>	2 106,0	500 ml 0,9% NaCl	2	infuzja	
<i>Ifosfamid</i>					nie podawano
<i>Etopozyd</i>	244,0	1 000 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Docetaksel</i>					nie podawano
<i>Paklitaksel</i>	140,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Doksorubicyna</i>	95,4	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Irinotekan</i>	345,6	250 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Epirubicyna</i>	172,0	500 ml 0,9% NaCl	1	infuzja	
<i>Topotekan</i>					nie podawano
Łącznie podano: 30 preparatów		11 bolusów i 19 infuzji			

TABELA

***Tabela 41.** Oznaczone stężenia [ng/cm²] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w Szpitalu A.*

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	CP	Ifo	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO										
1	Błat roboczy komory laminarnej	2 400	0,043	0,160	0,022	0,004	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	<0,003	0,007	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 500	<0,003	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
4	Błat roboczy (magazyn leków)	2 500	<0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,007	<0,003	<0,003	0,008	0,022	<0,003	<0,007	<0,007
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII										
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 400	<0,003	0,042	<0,001	0,043	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	243	<0,030	0,028	<0,010	0,160	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
8	Podłokietnik fotela pacjenta	500	6,100	0,038	<0,007	0,200	<0,007	<0,007	<0,020	<0,020
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	0,200	0,070	<0,001	7,600	0,072	<0,001	0,005	0,010
10	Słuchawka telefonu	80	<0,100	<0,040	<0,040	0,280	<0,040	<0,040	<0,100	<0,100

TABELE

Tabela 42. Oznaczone stężenia [ng/cm²] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w Szpitalu B.

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	CP	Ifo	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO										
1	Blat roboczy komory laminarnej	2 400	0,200	0,280	0,520	0,790	1,900	0,010	<0,003	<0,003
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	0,022	0,021	0,190	0,510	2,600	0,030	<0,003	<0,003
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 500	0,460	0,300	0,400	0,750	1,900	0,029	<0,003	0,016
4	Blat roboczy (magazyn leków)	2 500	0,010	0,017	0,007	0,049	0,110	<0,001	<0,003	0,006
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,007	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,007	<0,007
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII										
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 400	0,970	<0,001	<0,001	0,160	0,007	0,047	<0,003	<0,003
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	252	0,066	<0,010	<0,010	0,028	0,058	<0,010	<0,030	<0,030
8	Podłokietnik fotela pacjenta	600	3,400	<0,006	<0,006	<0,006	0,330	<0,006	<0,010	<0,010
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	75,000	0,006	<0,001	0,003	0,120	<0,001	<0,003	<0,003
10	Słuchawka telefonu	78	<0,100	<0,040	<0,040	<0,040	2,500	<0,040	<0,100	<0,100

TABELE

Tabela 43. Oznaczone stężenia [ng/cm²] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w Szpitalu C.

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	CP	Ifo	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO										
1	Blat roboczy komory laminarnej	2 400	0,780	0,095	<0,001	0,100	0,350	0,009	0,024	0,086
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	<0,003	0,049	<0,001	0,030	0,007	<0,001	<0,003	<0,003
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 500	1,500	0,024	<0,001	0,003	0,003	<0,001	0,003	<0,003
4	Blat roboczy (magazyn leków)	2 500	0,006	0,004	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,007	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,007	<0,007
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII										
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 400	0,023	0,018	<0,001	0,110	0,036	<0,001	0,005	0,004
7	Pojemnik na odpady totoksyczne	855	0,420	0,140	<0,004	0,023	0,005	<0,004	0,037	<0,010
8	Podłokietnik fotela pacjenta	429	<0,020	0,008	<0,008	<0,008	<0,008	<0,008	<0,020	<0,020
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	0,010	1,600	<0,001	0,020	0,012	0,001	0,005	0,029
10	Słuchawka telefonu	120	<0,070	0,054	<0,030	<0,030	0,028	<0,030	<0,070	<0,070

TABELE

Tabela 44. Oznaczone stężenia [ng/cm²] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu D.

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	CP	Ifo	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO										
1	Błat roboczy komory laminarnej	2 400	<0,003	2,800	<0,001	0,038	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	<0,003	0,140	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 490	<0,003	0,034	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
4	Błat roboczy (magazyn leków)	2 500	<0,003	0,075	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,007	0,013	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,007	<0,007
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII										
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 400	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	855	0,047	0,100	<0,004	0,460	<0,004	<0,004	<0,010	<0,010
8	Podłokietnik fotela pacjenta	500	<0,020	0,008	<0,007	0,580	<0,007	<0,007	<0,020	<0,020
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	59,000	0,200	<0,001	1,100	<0,001	<0,001	0,008	0,008
10	Słuchawka telefonu	210	0,850	<0,020	<0,020	<0,020	<0,020	<0,020	<0,040	<0,040

TABELE

Tabela 45. Oznaczone stężenia [ng/cm²] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 1).

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	Top	Irn	Dox	Epi	Ifo	CP	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO														
1	Błat roboczy komory laminarnej	2 400	0,718	170,500	0,013	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,049	0,678	<0,003	<0,003	0,030
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	0,004	0,022	<0,007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,017	<0,003	<0,003	<0,003
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 400	0,011	0,029	0,030	0,010	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	0,029	0,005	<0,003	0,008
4	Błat roboczy (magazyn leków)	2 100	<0,004	0,005	<0,008	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	0,003	<0,004	<0,004	<0,004
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,007	<0,003	<0,010	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	0,113	<0,007	<0,007	<0,007
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII														
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 100	0,073	<0,002	<0,008	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	0,005	<0,004	<0,004	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	600	0,030	0,015	0,331	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	0,011	<0,010	<0,010	<0,010
8	Podłokietnik fotela pacjenta	476	0,120	0,010	<0,030	<0,007	<0,007	0,034	<0,007	0,011	0,114	<0,020	<0,020	<0,020
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	0,051	0,022	<0,007	<0,001	0,002	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003	0,005
10	Słuchawka telefonu	270	0,075	<0,01	<0,060	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,030	<0,030	<0,030

TABELE

***Tabela 46.** Oznaczone stężenia [ng/cm²] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 2).*

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	Top	Irn	Dox	Epi	Ifo	CP	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO														
1	Błat roboczy komory laminarnej	2 400	0,137	0,040	0,018	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,093	4,778	<0,003	0,013	0,014
2	Podłoga pod komorą laminarną	2 500	<0,003	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	0,150	<0,003	<0,006	<0,006
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	2 400	<0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	0,081	<0,003	<0,006	<0,006
4	Błat roboczy (magazyn leków)	2 100	<0,004	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,004	0,064	<0,004	<0,007	<0,007
5	Drzwi lodówki	1 200	<0,006	<0,002	0,046	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,006	0,114	<0,006	<0,010	<0,010
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII														
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	2 100	<0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,004	0,025	<0,004	<0,007	<0,007
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	600	<0,010	0,028	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,010	0,037	<0,010	<0,020	<0,020
8	Podłokietnik fotela pacjenta	476	<0,020	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	<0,006	<0,020	0,053	<0,020	<0,030	<0,030
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	2 500	0,013	0,065	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	0,047	<0,003	<0,006	0,029
10	Słuchawka telefonu	270	<0,030	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,030	<0,030	<0,030	<0,060	<0,060

TABELE

Tabela 47. Oznaczone stężenia [ng/cm²] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 3).

Nr	Badana powierzchnia	Powierzchnia [cm ²]	5-FU	Gem	MTX	Top	Irn	Dox	Epi	Ifo	CP	Eto	Doc	Pac
			[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO														
1	Błat roboczy komory laminarnej	900	<0,009	0,011	<0,009	<0,004	0,005	<0,004	<0,004	<0,004	0,170	<0,004	0,030	0,016
2	Podłoga pod komorą laminarną	900	0,026	0,006	<0,009	0,005	0,007	0,010	<0,004	<0,004	0,260	0,004	<0,004	0,011
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	900	<0,009	0,013	<0,009	<0,004	<0,004	0,005	<0,004	<0,004	2,200	<0,004	0,019	0,029
4	Błat roboczy (magazyn leków)	900	<0,009	0,002	<0,009	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
5	Drzwi lodówki	900	<0,009	<0,004	<0,009	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	0,054	<0,004	0,009	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII														
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	900	0,680	<0,004	<0,009	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	690	0,062	<0,005	<0,010	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	450	1,400	<0,007	<0,002	<0,007	0,012	<0,007	<0,007	0,160	0,083	<0,007	<0,007	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	900	2,300	0,003	<0,009	<0,004	0,010	<0,004	<0,004	0,013	0,038	<0,004	0,013	0,013
10	Słuchawka telefonu	270	0,054	<0,010	<0,030	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 48. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego komory laminarnej w CPLC.

Nazwa substancji		Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		2 400	2 400	2 400	2 400	2 400	2 400	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	0,043	0,200	0,780	<0,003	0,718	0,137	<0,009
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,160	0,280	0,095	2,800*	170,500	0,040	0,011
Metotreksat	[ng/cm ²]	0,022	0,520	< 0,001*	<0,001*	0,013	0,018	<0,009*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	0,004	0,790	0,100	0,038	0,678	4,778	0,170
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	1,900	0,350*	<0,001*	0,049	0,093	<0,004*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	0,010	0,009	<0,001*	<0,003	<0,003	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,003	0,024	<0,003	<0,003	0,013	0,030
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	0,086	<0,003*	0,030	0,014	0,016
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	<0,004*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	0,005
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	0,002	<0,004
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001*	<0,001	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była sporządzana w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 49. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłogi w bezpośrednim otoczeniu komory laminarnej w CPLC.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,003	0,022	<0,003	<0,003	0,004	<0,003	0,026
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,007	0,021	0,049	0,140*	0,022	0,004	0,006
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,001	0,190	<0,001*	<0,001*	<0,007	<0,001	<0,009*
Cyklofosamid	[ng/cm ²]	0,021	0,510	0,030	<0,001	0,017	0,150	0,260
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	2,600	0,007*	<0,001*	0,003	<0,003	<0,004*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	0,030	<0,001	<0,001*	<0,003	<0,003	0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,006	<0,004
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003*	<0,003	<0,006	0,011
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	0,005*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	0,007
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	0,010
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001*	<0,001	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była sporządzana w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 50. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego w pomieszczeniu czystym w CPLC.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		2 500	2 500	2 500	2 490	2 400	2 400	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,003	0,460	1,500	<0,003	0,011	<0,003	<0,009
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,006	0,300	0,024	0,034*	0,029	<0,001	0,013
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,001	0,400	<0,001*	<0,001*	0,030	<0,001	<0,009*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	0,750	0,003	0,004	0,029	0,081	2,200
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	1,900	0,003*	<0,001*	0,015	<0,003	<0,004*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	0,029	<0,001	<0,001*	0,005	<0,003	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,003	0,003	<0,003	<0,003	<0,006	0,019
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	0,016	<0,003	<0,003*	0,008	<0,006	0,029
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	0,010	<0,001	<0,004*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	<0,004
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001	<0,001	0,005
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001*	<0,001	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była sporządzana w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 51. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego w magazynie leków w CPLC.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		2 500	2 500	2 500	2 500	2 100	2 100	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,003	0,010	0,006	<0,003	<0,004	<0,004	<0,009
Gemcytabina	[ng/cm ²]	<0,001	0,017	0,004	0,075*	0,005	<0,001	0,002
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,001	0,007	<0,001*	<0,001*	<0,008	0,021	<0,009*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	0,049	0,003	<0,001	0,003	0,064	<0,004
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001	0,110	<0,001*	<0,001*	<0,002	<0,004	<0,004*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001*	<0,004	<0,004	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,003	<0,003	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	0,006	<0,003	<0,003*	<0,004	<0,007	<0,004
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002	<0,001	<0,004*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002	<0,001	<0,004
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002	<0,001	<0,004
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002*	<0,001	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była sporządzana w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 52. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z drzwi lodówki w CPLC.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		1 200	1 200	1 200	1 200	1 200	1 200	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,006	<0,009
Gemcytabina	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	<0,003	0,013*	<0,003	<0,002	<0,004
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	<0,003*	<0,003*	<0,010	0,046	<0,009*
Cyklofosamid	[ng/cm ²]	0,008	<0,003	<0,003	<0,003	0,113	0,114	0,054
Ifosfamid	[ng/cm ²]	0,022	<0,003	<0,003*	<0,003*	<0,003	<0,006	<0,004*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003*	<0,007	<0,006	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,007*	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,010	0,009
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007*	<0,007	<0,010	<0,004
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,003	<0,002	<0,004*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,003	<0,002	<0,004
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,003	<0,002	<0,004
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,003*	<0,002	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była sporządzana w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 53. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu robotniczego w gabinecie zabiegowym na Oddziale Dzielnej Chemioterapii.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		2 400	2 400	2 400	2 400	2 100	2 100	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,003	0,970	0,023	0,003	0,073	<0,004	0,680
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,042	<0,001*	0,018	<0,001*	<0,002	<0,001	<0,004
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,001	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,008	<0,001	<0,009
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	0,043	0,160*	0,110	<0,001*	0,005	0,025	<0,004
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001*	0,007	0,036*	<0,001*	<0,002	<0,004	<0,004
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	0,047	<0,001	<0,001	<0,004	<0,004*	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,003	0,005	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	<0,003	0,004	<0,003*	<0,004	<0,007	<0,004
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002*	<0,001*	<0,004
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002	<0,001	<0,004
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002	<0,001	<0,004
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,002*	<0,001	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była podawana na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 54. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z pojemnika na odpady cytotoksyczne znajdującego się w gabinecie zabiegowym na Oddziale Dzielnej Chemioterapii.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		243	252	855	855	600	600	690
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,030	0,066	0,420	0,047	0,030	<0,010	0,062
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,028	<0,010*	0,140	0,100*	0,015	0,028	<0,005
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,010	<0,010*	<0,004*	<0,004*	0,331	<0,005	<0,010*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	0,160	0,028*	0,023	0,460*	0,011	0,037	<0,005
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,001*	0,058	0,005*	<0,004*	<0,006	<0,010	<0,005*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	<0,010	<0,004	<0,004	<0,010	<0,010*	<0,005
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,003*	<0,030	0,037	<0,010	<0,010	<0,020	<0,005*
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,003	<0,030	<0,010	<0,010*	<0,010	<0,020	<0,005
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,006*	<0,005*	<0,005*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,006	<0,005	<0,005
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,006	<0,005	<0,005
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,006*	<0,005	<0,005

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była podawana na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 55. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłokietnika fotela znajdującego się na Oddziale Diennej Chemioterapii.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
Powierzchnia [cm ²]		500	600	429	500	476	476	450
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	6,100	3,400	<0,020	<0,020	0,120	<0,020	1,400
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,038	<0,006*	0,008	0,008*	0,010	<0,006	<0,007
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,007	<0,006*	<0,008*	<0,007*	<0,030	<0,006	<0,002*
Cyklofosamid	[ng/cm ²]	0,200	<0,006*	<0,008	0,580*	0,114	0,053	0,083
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,007*	0,330	<0,008*	<0,007*	0,011	<0,020	0,160*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,007	<0,006	<0,008	<0,007	<0,020	<0,020*	<0,007
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,020*	<0,010	<0,020	<0,020	<0,020	<0,030	<0,007*
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,020	<0,010	<0,020	<0,020*	<0,020	<0,030	<0,007
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,007*	<0,006*	<0,007*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,007	<0,006	0,012
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	0,034	<0,006	<0,007
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,007*	<0,006	<0,007

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była podawana na Oddziale Diennej Chemioterapii w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 56. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłogi bezpośrednio pod stojakiem infuzyjnym, na Oddziale Dzielnej Chemioterapii.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
<i>Powierzchnia [cm²]</i>		2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	2 500	900
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	0,200	75,000	0,010	59,000	0,051	0,013	2,300
Gemcytabina	[ng/cm ²]	0,070	0,006*	1,600	0,200*	0,022	0,065	0,003
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,001	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,007	<0,001	<0,009*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	7,600	0,003*	0,020	1,100*	<0,001	0,047	0,038
Ifosfamid	[ng/cm ²]	0,072*	0,120	0,012*	<0,001*	<0,001	<0,003	0,013*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,003	<0,003*	<0,004
Docetaksel	[ng/cm ²]	0,005	<0,003	0,005	0,008	<0,003	<0,006	0,013*
Paklitaksel	[ng/cm ²]	0,010	<0,003	0,029	0,008*	0,005	0,029	0,013
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001*	<0,001*	<0,004*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	0,002	<0,001	0,010
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	0,002	<0,001	<0,004
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,001*	<0,001*	<0,004

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była podawana na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w dniu pobierania próbek wymazów

TABELE

Tabela 57. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm²] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, ze *stuchawki telefonu* najczęściej używanego na Oddziale Diennej Chemioterapii.

Nazwa substancji	Jednostka	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
<i>Powierzchnia [cm²]</i>		80	78	120	210	270	270	270
5-Fluorouracyl	[ng/cm ²]	<0,100	<0,100	<0,070	0,850	0,075	<0,030	0,054
Gemcytabina	[ng/cm ²]	<0,040	<0,040*	0,054	<0,020*	<0,001	<0,010	<0,010
Metotreksat	[ng/cm ²]	<0,040	<0,040*	<0,030*	<0,020*	<0,060	<0,010	<0,030*
Cyklofosfamid	[ng/cm ²]	0,280	<0,040*	<0,030	<0,020*	<0,010	<0,030	<0,010
Ifosfamid	[ng/cm ²]	<0,040*	2,500	0,028*	<0,020*	<0,010	<0,030	<0,010*
Etopozyd	[ng/cm ²]	<0,040	<0,040	<0,030	<0,020	<0,030	<0,030*	<0,010
Docetaksel	[ng/cm ²]	<0,100*	<0,100	<0,070	<0,040	<0,030	<0,060	<0,010*
Paklitaksel	[ng/cm ²]	<0,100	<0,100	<0,070	<0,040*	<0,030	<0,060	<0,010
Topotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,010*	<0,010*	<0,010*
Irinotekan	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,010	<0,010	<0,010
Doksorubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,010	<0,010	<0,010
Epirubicyna	[ng/cm ²]	NZ	NZ	NZ	NZ	<0,010*	<0,010	<0,010

NZ - nie oznaczano; *substancja nie była podawana na Oddziale Diennej Chemioterapii w dniu pobierania próbek wymazów.

TABELE

Tabela 58. Oznaczone stężenia 5-fluorouracylu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Blat roboczy komory laminarnej	0,043	0,200	0,780	<0,003	0,718	0,137	<0,009
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,003	0,022	<0,003	<0,003	0,004	<0,003	0,026
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,003	0,460	1,500	<0,003	0,011	<0,003	<0,009
4	Blat roboczy (magazyn leków)	<0,003	0,010	0,006	<0,003	<0,004	<0,004	<0,009
5	Drzwi lodówki	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,006	<0,009
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,003	0,970	0,023	0,003	0,073	<0,004	0,680
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,030	0,066	0,420	0,047	0,030	<0,010	0,062
8	Podłokietnik fotela pacjenta	6,100	3,400	<0,020	<0,020	0,120	<0,02	1,400
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,200	75,000	0,010	59,000	0,051	0,013	2,300
10	Słuchawka telefonu	<0,100	<0,100	<0,070	0,850	0,075	<0,030	0,054

TABELA

Tabela 59. Oznaczone stężenia gemcytabiny [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Błat roboczy komory laminarnej	0,160	0,280	0,095	2,800	170,500	0,040	0,011
2	Podłoga pod komorą laminarną	0,007	0,021	0,049	0,140	0,022	0,004	0,006
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	0,006	0,300	0,024	0,034	0,029	<0,001	0,013
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,001	0,017	0,004	0,075	0,005	<0,001	0,002
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,003	<0,003	0,013	<0,003	<0,002	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	0,042	<0,001	0,018	<0,001	<0,002	<0,001	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	0,028	<0,010	0,140	0,100	0,015	0,028	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	0,038	<0,006	0,008	0,008	0,010	<0,006	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,070	0,006	1,600	0,200	0,022	0,065	0,003
10	Słuchawka telefonu	<0,040	<0,040	0,054	<0,020	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 60. Oznaczone stężenia metotreksatu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Błat roboczy komory laminarnej	0,022	0,520	<0,001	<0,001	0,013	0,018	<0,009
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	0,190	<0,001	<0,001	<0,007	<0,001	<0,009
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	0,400	<0,001	<0,001	0,030	<0,001	<0,009
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	<0,008	0,021	<0,009
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,010	0,046	<0,009
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,008	<0,001	<0,009
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,010	<0,010	<0,004	<0,004	0,331	<0,005	<0,010
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	<0,006	<0,008	<0,007	<0,030	<0,006	<0,002
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,007	<0,001	<0,009
10	Słuchawka telefonu	<0,040	<0,040	<0,030	<0,020	<0,060	<0,010	<0,030

TABELA

Tabela 61. Oznaczone stężenia cyklofosfamidu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Blat roboczy komory laminarnej	0,004	0,790	0,100	0,038	0,678	4,778	0,170
2	Podłoga pod komorą laminarną	0,021	0,510	0,030	<0,001	0,017	0,150	0,260
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	0,750	0,003	0,004	0,029	0,081	2,200
4	Blat roboczy (magazyn leków)	<0,001	0,049	0,003	<0,001	0,003	0,064	<0,004
5	Drzwi lodówki	0,008	<0,003	<0,003	<0,003	0,113	0,114	0,054
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	0,043	0,160	0,110	<0,001	0,005	0,025	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	0,160	0,028	0,023	0,460	0,011	0,037	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	0,200	<0,006	<0,008	0,580	0,114	0,053	0,083
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	7,600	0,003	0,020	1,100	<0,001	0,047	0,038
10	Słuchawka telefonu	0,280	<0,040	<0,030	<0,020	<0,010	<0,030	<0,010

TABELA

Tabela 62. Oznaczone stężenia ifosfamidu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	Seria 1	Seria 2	Seria 3
[ng/cm ²]								
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Blat roboczy komory laminarnej	<0,001	1,900	0,350	<0,001	0,049	0,093	<0,004
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	2,600	0,007	<0,001	0,003	<0,003	<0,004
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	1,900	0,003	<0,001	0,015	<0,003	<0,004
4	Blat roboczy (magazyn leków)	<0,001	0,110	<0,001	<0,001	<0,002	<0,004	<0,004
5	Drzwi lodówki	0,022	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,006	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,001	0,007	0,036	<0,001	<0,002	<0,004	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,001	0,058	0,005	<0,004	<0,006	<0,010	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	0,330	<0,008	<0,007	0,011	<0,020	0,160
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,072	0,120	0,012	<0,001	<0,001	<0,003	0,013
10	Słuchawka telefonu	<0,040	2,500	0,028	<0,020	<0,010	<0,030	<0,010

TABELA

Tabela 63. Oznaczone stężenia etopozydu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,001	0,010	0,009	<0,001	<0,003	<0,003	<0,004
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	<0,003	<0,003	0,004
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	0,029	<0,001	<0,001	0,005	<0,003	<0,004
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,004	<0,004	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,007	<0,006	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,001	0,047	<0,001	<0,001	<0,004	<0,004	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,001	<0,010	<0,004	<0,004	<0,010	<0,010	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	<0,006	<0,008	<0,007	<0,020	<0,020	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,003	<0,003	<0,004
10	Słuchawka telefonu	<0,040	<0,040	<0,030	<0,020	<0,030	<0,030	<0,010

TABELE

Tabela 64. Oznaczone stężenia docetakselu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,003	<0,003	0,024	<0,003	<0,003	0,013	0,030
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,006	<0,004
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,003	<0,003	0,003	<0,003	<0,003	<0,006	0,019
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,010	0,009
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,003	<0,003	0,005	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,003	<0,030	0,037	<0,010	<0,010	<0,020	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,020	<0,010	<0,020	<0,020	<0,020	<0,030	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,005	<0,003	0,005	0,008	<0,003	<0,006	0,013
10	Słuchawka telefonu	<0,100	<0,100	<0,070	<0,040	<0,030	<0,060	<0,010

TABELE

Tabela 65. Oznaczone stężenia paklitakselu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital A	Szpital B	Szpital C	Szpital D	Szpital E		
						Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO								
1	Blat roboczy komory laminarnej	<0,003	<0,003	0,086	<0,003	0,030	0,014	0,016
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,003	<0,006	0,011
3	Blat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,003	0,016	<0,003	<0,003	0,008	<0,006	0,029
4	Blat roboczy (magazyn leków)	<0,003	0,006	<0,003	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,007	<0,010	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII								
6	Blat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,003	<0,003	0,004	<0,003	<0,004	<0,007	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,003	<0,030	<0,010	<0,010	<0,010	<0,020	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,020	<0,010	<0,020	<0,020	<0,020	<0,030	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,010	<0,003	0,029	0,008	0,005	0,029	0,013
10	Słuchawka telefonu	<0,100	<0,100	<0,070	<0,040	<0,030	<0,060	<0,010

TABELE

Tabela 66. Oznaczone stężenia topotekanu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital E		
		Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO				
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,001	<0,001	<0,004
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	<0,001	0,005
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	0,010	<0,001	<0,004
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,002	<0,001	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,002	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII				
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,002	<0,001	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,006	<0,005	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	<0,006	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	<0,001	<0,001	<0,004
10	Słuchawka telefonu	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 67. Oznaczone stężenia irinotekanu [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital E		
		Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO				
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,001	<0,001	0,005
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	<0,001	0,007
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	<0,001	<0,004
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,002	<0,001	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,002	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII				
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,002	<0,001	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,006	<0,005	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	<0,006	0,012
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,002	<0,001	0,010
10	Słuchawka telefonu	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 68. Oznaczone stężenia *doksorubicyny* [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital E		
		Seria 1	Seria 2	Seria 3
		[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO				
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,001	0,002	<0,004
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	<0,001	0,010
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	<0,001	0,005
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,002	<0,001	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,002	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII				
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,002	<0,001	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,006	<0,005	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	0,034	<0,006	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,002	<0,001	<0,004
10	Słuchawka telefonu	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 69. Oznaczone stężenia epirubicyny [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).

Nr	Nazwa powierzchni	Szpital E		
		Seria 1	Seria 2	Seria 3
	[ng/cm ²]			[ng/cm ²]
CENTRALNA PRACOWNIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO				
1	Błat roboczy komory laminarnej	<0,001	<0,001	<0,004
2	Podłoga pod komorą laminarną	<0,001	<0,001	<0,004
3	Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	<0,001	<0,001	<0,004
4	Błat roboczy (magazyn leków)	<0,002	<0,001	<0,004
5	Drzwi lodówki	<0,003	<0,002	<0,004
ODDZIAŁ DZIENNEJ CHEMIOTERAPII				
6	Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	<0,002	<0,001	<0,004
7	Pojemnik na odpady cytotoksyczne	<0,006	<0,005	<0,005
8	Podłokietnik fotela pacjenta	<0,007	<0,006	<0,007
9	Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	<0,001	<0,001	<0,004
10	Słuchawka telefonu	<0,010	<0,010	<0,010

TABELE

Tabela 70. Zestawienie ilości pozytywnych wyników (> LOQ) oznaczonych substancji w próbkach wymazów, pobranych z poszczególnych powierzchni we wszystkich szpitalach.

Powierzchnia	Ilość próbek	Substancja												RAZEM
		[n]	5-FU	Gem	MTX	Top	Irn	Dox	Epi	Ifo	CP	Eto	Doc	
		<i>liczba pozytywnych wyników [n]</i>												
Błat roboczy komory laminarnej	7	5	7	4	0	1	1	0	4	7	2	3	4	38
Podłoga pod komorą laminarną	7	3	7	1	1	1	1	0	3	6	2	0	1	26
Błat roboczy (pomieszczenie czyste)	7	3	6	2	1	0	1	0	3	6	2	2	3	29
Błat roboczy (magazyn leków)	7	2	5	2	0	0	0	0	1	4	0	0	1	15
Drzwi lodówki	7	0	1	1	0	0	0	0	1	4	0	1	0	8
RAZEM	35	13	26	10	2	2	3	0	12	27	6	6	9	116
Błat roboczy w gabinecie zabiegowym	7	5	2	0	0	0	0	0	2	5	1	1	1	17
Pojemnik na odpady cytotoksyczne	7	5	5	1	0	0	0	0	2	6	0	1	0	20
Podłokietnik fotela pacjenta	7	4	4	0	0	1	1	0	3	5	0	0	0	18
Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	7	7	7	0	0	2	1	0	4	6	1	4	6	38
Słuchawka telefonu	7	3	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	7
RAZEM	35	24	19	1	0	3	2	0	13	23	2	6	7	100
RAZEM	70	37	45	11	2	5	5	0	25	50	8	12	16	216

TABELE

***Tabela 71.** Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów [n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach w różnych zakresach stężeń.*

Szpital	Pozytywne wyniki/wyniki ogółem [n]	%	< LOQ [n]	LOQ < 0,1 ng/cm ² [n]	≥0,1 - 1,0 ng/cm ² [n]	≥ 1,0 - 10,0 ng/cm ² [n]	> 10,0 ng/cm ² [n]
Szpital A	23/80	29	57	16	5	2	0
Szpital B	39/80	49	41	18	15	5	1
Szpital C	39/80	49	41	31	6	2	0
Szpital D	19/80	24	61	10	6	2	1
Szpital E Seria 1	38/120	32	76	31	6	0	1
Szpital E Seria 2	23/120	19	85	19	3	1	0
Szpital E Seria 3	35/120	29	85	28	4	3	0
Ogółem	216/680	32	464	153	45	15	3

TABELE

Tabela 72. Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów[n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach w CPLC w różnych zakresach stężeń.

Szpital	Pozytywne wyniki/wyniki ogółem [n]	%	< LOQ [n]	LOQ < 0,1 ng/cm ² [n]	≥0,1 - 1,0 ng/cm ² [n]	≥ 1,0 - 10,0 ng/cm ² [n]	> 10,0 ng/cm ² [n]
Szpital A	9/40	23	31	8	1	0	0
Szpital B	25/40	63	15	11	11	3	0
Szpital C	18/40	45	22	14	3	1	0
Szpital D	7/40	18	33	5	1	1	0
Szpital E Seria 1	21/60	35	39	17	3	0	1
Szpital E Seria 2	15/60	25	45	11	3	1	0
Szpital E Seria 3	21/60	35	39	18	2	1	0
Ogółem	116/340	34	224	84	24	7	1

TABELE

Tabela 73. Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów[n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach na Oddziale Diennej Chemioterapii w różnych zakresach stężeń.

Szpital	Pozytywne wyniki/wyniki ogółem [n]	%	< LOQ [n]	LOQ < 0,1 ng/cm ² [n]	≥0,1 - 1,0 ng/cm ² [n]	≥ 1,0 - 10,0 ng/cm ² [n]	> 10,0 ng/cm ² [n]
Szpital A	14/40	35	26	8	4	2	0
Szpital B	14/40	35	26	7	4	2	1
Szpital C	21/40	53	19	17	3	1	0
Szpital D	12/40	30	28	5	5	1	1
Szpital E Seria 1	17/60	28	43	14	3	0	0
Szpital E Seria 2	8/60	13	52	8	0	0	0
Szpital E Seria 3	14/60	23	46	10	2	2	0
Ogółem	100/340	29	240	69	21	8	2

TABELE

Tabela 74. Porównanie oznaczonych stężeń CP, Ifo, 5-FU, MTX [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z blatu roboczego i podłogi pod komorą laminarną z danymi literaturowymi.

Powierzchnia	Substancja				Literatura
	CP	Ifo	5 FU	MTX	
	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	
Błat roboczy komory laminarnej	ND – 160,0	b.d.	ND – 62,00	ND – 633,00	Sessink 1992 [34]
	0,01-12,19	0,02 - 0,60	ND - 32,18	b.d.	Connor, 1999 [188]
	0,21 - 6,61	b.d.	b.d.	b.d.	Vandenbroucke i Robays, 2001 [192]
	1,2 – 65,00	b.d.	b.d.	b.d.	Acampora, 2005 [193]
	0,01 - 0,02	b.d.	b.d.	b.d.	Schulz, 2005 [194]
	0,07 - 6,55	0,03 - 0,85	9,73 - 87,76	ND - 8,61	Crauste-Mancier, 2005* [31]
	ND - 35,72	b.d.	b.d.	b.d.	Harrison, 2006 [195]
	0,001 – 0,07	0,001 - 0,26	b.d.	b.d.	Hedmer, 2008 [196]
	ND - 0,41	ND - 5,30	b.d.	ND	Touzin, 2009 [22]
	0,02 – 1,18	b.d.	b.d.	b.d.	Siderov, 2009 [197]
	0,1 - 6,82	b.d.	b.d.	b.d.	Sugiura, 2011 [198]
ND -16,00	b.d.	0,31 – 41,00	b.d.	Yoshida, 2013 [27]	
	0,004 - 4,78	ND - 1,90	ND - 0,780	ND- 0,52	Niniejsze badanie
Podłoga pod komorą laminarną	0,5 – 425,00	0,02 – 156,00	b.d.	b.d.	Minoia, 1998 [165]
	0,03 - 3,16	0,03 - 3,70	ND - 13,14	b.d.	Connor, 1999 [188]
	0,008 - 4,47	b.d.	b.d.	b.d.	Vandenbroucke i Robays, 2001 [192]
	0,007 - 5,70	0,015 - 0,17	b.d.	b.d.	Hedmer, 2008 [196]
	8,6 do > 100,00	b.d.	b.d.	b.d.	Acampora, 2005 [193]
	0,01 - 0,03	b.d.	b.d.	b.d.	Schulz, 2005 [194]
	ND - 0,03	ND - 0,26	ND	ND	Crauste-Mancier, 2005* [31]
	ND - 0,42	ND - 0,08	b.d.	ND	Touzin, 2009 [22]
	0,13 -0,20	b.d.	b.d.	b.d.	Siderov, 2009 [197]
	ND – 0,24	b.d.	b.d.	b.d.	Sugiura, 2011 [198]
ND – 1,10	b.d.	ND – 1,40	b.d.	Yoshida, 2013 [27]	
	ND - 0,51	ND - 2,60	ND - 0,004	0,19	Niniejsze badanie

*wymazy pobrano z powierzchni roboczej izolatora oraz podłogi w otoczeniu izolatora; ND- nie wykryto (stężenie poniżej granicy oznaczalności), b.d. – brak danych

TABELA

Tabela 75. Porównanie oznaczonych stężeń CP [ng/cm²] w próbkach wymazów pobranych z wybranych powierzchni w pomieszczeniu CPLC z danymi literaturowymi.

	Kanada ¹	USA ¹	Japonia ²	Szwecja ²	Holandia ²	Niemcy ²	Polska ³
	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]	[ng/cm ²]
Błat roboczy komory laminarnej (pomieszczenie czyste)	0,01 – 2,63	0,05-40,13	0,02 – 9,23	4,74 -15,32	0,01 – 1,16	14,02 – 14,22	0,00 - 4,78
Podłoga pod komorą laminarną (pomieszczenie czyste)	0,05 – 0,32	0,03 – 3,16	0,01 – 6,10	1,79	0,01 – 0,10	0,05	ND – 0,51
Podłoga w pomieszczeniu czystym (w środkowej części)	0,11 – 0,16	0,01 - 2,36	0,01 – 1,12	1,24	0,01 – 0,02	1,77	b.d.
Błat roboczy w pomieszczeniu czystym	b.d.	b.d.	0,01 - 0,05	b.d.	0,01 – 0,36	0,03 – 0,19	ND – 2,20
Podłoga w korytarzu przed wejściem do pomieszczenia czystego	b.d.	0,01 - 0,13	b.d.	0,09	0,01	b.d.	b.d.

¹Connor et al., Am J HealthSyst Pharm 1999; 56:142732; ²dane przedstawione przez dr Paula Sessinka podczas spotkania nt. „Problemu niebezpiecznych leków w sektorze służby zdrowia w Europie”, które odbyło się w dniu 10 kwietnia 2018 roku w Parlamencie Europejskim w Brukseli. Uzyskano zgodę autora na wykorzystanie danych w niniejszej pracy. ³wyniki uzyskane w niniejszych badaniach

b.d. – brak danych, ND- nie wykryto (stężenie poniżej granicy oznaczalności)

TABELE

Tabela 76. Porównanie skażenia powierzchni [ng/cm²] CP i 5-FU w oddziałach onkologicznych w holenderskich szpitalach w latach 2007-2012 z wynikami badań otrzymanych w niniejszym badaniu (Polska).

Powierzchnia	CP [ng/cm ²]		5-FU [ng/cm ²]	
	Holandia ¹	Polska ²	Holandia ¹	Polska ²
Podłoga w okolicy łóżka pacjenta	0,01 – 1,88	b.d.	1,10	b.d.
Podłokietnik fotela pacjenta	0,09 – 1,49	0,08 – 0,58	3,50 – 4,60	ND – 6,10
Podłoga w okolicy kosza na odpady cytotoksyczne	0,10 – 0,23	b.d.	0,80	b.d.
Podłoga pod stojakiem infuzyjnym	0,01 – 7,37	ND – 7,60	0,30 – 6,90	0,01 – 75,00
Podłoga w toalecie pacjenta	0,01 – 16,07	b.d.	b.d.	b.d.
Błat roboczy w gabinecie zabiegowym/ dyżurce pielęgniarskiej	0,01 – 0,04	ND – 0,16	2,70 – 3,60	ND – 0,97

¹dane przedstawione przez dr Paula Sessinka podczas spotkania nt. „Problemu niebezpiecznych leków w sektorze służby zdrowia w Europie”, które odbyło się w dniu 10 kwietnia 2018 roku w Parlamencie Europejskim w Brukseli. Uzyskano zgodę autora na wykorzystanie danych w niniejszej pracy.

²wyniki uzyskane w niniejszych badaniach.

b.d. – brak danych; ND- nie wykryto (stężenie poniżej granicy oznaczalności)

TABELE

Tabela 77. Sumaryczne zestawienie przygotowanych preparatów cytotoksycznych (w tym CP) w dniu zbiórki moczu w Serii 1 i Serii 2.

	Seria 1	Seria 2
Ogólna liczba sporządzonych dożylnych preparatów cytotoksycznych w CPLC	35	55
Ilość recept [n]	25	33
Ogólna ilość sporządzonych substancji cytotoksycznych [n]	10*	19**
Liczba sporządzonych preparatów z CP w CPLC [n]	5 infuzji	5 infuzji
Sumaryczna dawka CP [mg]	4 823 mg	4 007 mg
Liczba podanych preparatów z CP na Oddziale Chemioterapii [n]	4 infuzje	4 infuzje
Sumaryczna dawka CP podanego pacjentom na Oddziale Chemioterapii [mg]	3 698 mg	3 092 mg
Liczba osób zaangażowanych w sporządzanie preparatów cytotoksycznych w CPLC [n]	2 (operator + pomocnik)	2 (operator + pomocnik)

* rodzaje substancji cytotoksycznych sporządzonych w Serii 1 (10): 5-fluorouracyl, topotekan, cyklofosfamid, doksorubicyna, paklitaksel, karboplatyna, trastuzumab, irinotekan, gemcytabina, AMG 386

** rodzaje substancji cytotoksycznych sporządzonych w Serii 2 (19): 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, paklitaksel, karboplatyna, trastuzumab, irinotekan, gemcytabina, metotreksat, estramustyna, winorelbina, cisplatyna, fludarabina, farmorubicyna, docetaksel, cetuksimab, oksaliplatyna, temisirolimus, AMG 386

TABELE

Tabela 78. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie lekarzy (Seria 1).

Kod pracownika	Data	Godzina	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
A	14-09-2010	10:00	450	0,59	265,5	499,7
		14:00	400	0,12	48,0	
		15:54	180	0,32	57,6	
		19:35	200	0,10	20,0	
	15-09-2010	0:32	500	0,15	75,0	
		6:50	280	0,12	33,6	
B	14-09-2010	10:00	160	0,23	36,8	185,3
		13:30	170	0,44	74,8	
		15:50	110	0,43	47,3	
		18:35	100	ND	ND	
		23:40	100	ND	ND	
	15-09-2010	4:10	100	ND	ND	
		7:15	100	ND	ND	
		8:40	90	ND	ND	
		9:55	60	0,44	26,4	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu)

Tabela 79. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie farmaceutów (Seria 1).

Kod pracownika	Data	Godzina	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
C pomocnik	14-09-2010	10:15	420	0,23	96,6	357,7
		16:30	450	0,29	130,5	
		21:05	270	0,13	35,1	
		22:50	180	0,09	16,2	
	15-09-2010	6:00	520	0,05	26,0	
		7:50	160	ND	ND	
D operator	14-09-2010	10:00	410	0,13	53,3	119,6
		8:45	120	ND	ND	
		11:34	190	ND	ND	
		14:30	200	ND	ND	
		16:45	250	0,09	22,5	
		20:00	80	0,16	12,8	
	15-09-2010	21:15	60	ND	ND	
		2:30	510	0,13	66,3	
		5:35	500	ND	ND	
		6:20	50	ND	ND	
		8:37	120	0,15	18,0	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu)

TABELE

Tabela 80. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie pielęgniarek (Seria 1).

Kod pracownika	Data	Godzina	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
E	14-09-2010	11:45	280	0,43	120,4	492,3
		16:55	240	0,50	120,0	
		18:40	180	0,32	57,6	
		21:35	550	0,23	126,5	
	15-09-2010	5:30	420	0,09	37,8	
		9:45	150	0,20	30,0	
F	14-09-2010	11:00	200	ND	ND	106,0
		14:30	200	ND	ND	
		19:00	300	ND	ND	
	15-09-2010	0:10	400	ND	ND	
		5:30	300	ND	ND	
		9:10	200	0,53	106,0	
G	14-09-2010	10:00	110	ND	ND	111,1
		13:45	90	ND	ND	
		14:15	170	ND	ND	
		15:05	110	0,25	27,5	
		16:10	250	0,12	30,0	
		18:25	300	0,12	36,0	
		21:15	240	ND	ND	
		22:15	110	0,16	17,6	
		22:55	200	ND	ND	
	15-09-2010	5:25	170	ND	ND	
		7:40	400	ND	ND	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu)

TABELE

Tabela 81. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie lekarzy (Seria 2).

Kod pracownika	Data	Czas	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
A	9-03-2011	11:30	400	ND	ND	ND
		15:00	250	ND	ND	
		17:20	300	ND	ND	
		22:10	160	ND	ND	
	10-03-2011	6:50	450	ND	ND	
B	9-03-2011	10:15	120	ND	ND	7,8
		16:00	NZ	NZ	NZ	
		22:15	NZ	NZ	NZ	
	10-03-2011	1:15	100	ND	ND	
		2:10	30	0,26	7,8	
		6:30	200	ND	ND	
		10:00	160	ND	ND	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu) NZ- nie zebrano

Tabela 82. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie farmaceutów (Seria 2).

Kod pracownika	Data	Godzina	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
C pomocnik	9-03-2011	13:45	270	0,02	5,4	5,4
		17:50	270	ND	ND	
		20:30	200	ND	ND	
	10-03-2011	6:10	630	ND	ND	
		10:00	280	ND	ND	
D operator	9-03-2011	9:40	180	ND	ND	ND
		14:15	185	ND	ND	
		17:30	80	ND	ND	
		19:25	60	ND	ND	
		20:25	50	ND	ND	
		21:20	20	ND	ND	
	10-03-2011	1:55	500	ND	ND	
		5:25	250	ND	ND	
		8:05	100	ND	ND	
		9:00	50	ND	ND	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu)

TABELE

Tabela 83. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie pielęgniarek (Seria 2).

Kod pracownika	Data	Godzina	Objętość [ml]	CP [ng/ml moczu]	CP [ng]	CP [ng/24h]
E	9-03-2011	10:55	160	ND	ND	ND
		15:20	350	ND	ND	
		17:00	280	ND	ND	
		18:50	200	ND	ND	
	10-03-2011	9:30	200	ND	ND	
		5:25	250	ND	ND	
		8:05	100	ND	ND	
		9:00	50	ND	ND	
G	9-03-2011	5:40	210	0,05	10,5	18,0
		12:00	150	ND	ND	
		13:00	250	ND	ND	
		13:25	210	ND	ND	
		17:00	190	ND	ND	
		18:40	120	ND	ND	
		21:00	150	0,05	7,5	
	10-03-2011	8:45	220	ND	ND	
		10:50	190	ND	ND	
H	9-03-2011	11:00	200	0,17	34,0	34,0
		14:30	200	ND	ND	
		17:00	200	ND	ND	
		18:00	140	ND	ND	
		19:45	270	ND	ND	
		21:30	200	ND	ND	
		23:30	100	ND	ND	
	10-03-2011	8:00	450	ND	ND	
		11:00	240	ND	ND	

ND - nie wykryto (CP < 0,01 ng/ml moczu)

TABELE

Tabela 84. Oznaczone ilości CP w moczu personelu szpitalnego zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne - porównanie otrzymanych wyników (Seria 1, Seria 2) z literaturą.

Grupa zawodowa	Liczba osób [n]	Czas zbiórki [dni]	Średnia ilość [µg/24h]	Zakres ^a [µg/24h]	Literatura
farmaceuci	2	1	0,24	(0,12 - 0,36)	Seria 1
pielęgniarki	3	1	0,18	(0,11 - 0,49)	Seria 1
lekarze	2	1	0,34	(0,19 - 0,50)	Seria 1
farmaceuci	2	1	0,003	(0 - 0,005)	Seria 2
pielęgniarki	3	1	0,017	(0- 0,034)	Seria 2
lekarze	2	1	0,004	(0 - 0,008)	Seria 2
personel szpitalny	20	4	0,39	(0 - 2,50)	[171]
pielęgniarki	2	57 ^b	0,47	(0,43 - 0,51) ^c	[168]
technicy farmacji/pielęgniarki	18	1-2	0,05	(0-0,50)	[34]
technicy farmacji	9	1-2	1,36	(0-10,05)	[199]
pielęgniarka/technik farmacji/sprzątaczk	11	1	0,79	(0-2,90)	[200]
pielęgniarki	7	2-4	0,80	(0-4,20)	[201]
personel apteczny/pielęgniarki	21	1-5	5,20	(0-38,23)	[169]
technicy farmacji	8	8-16	0,18	(0,01-0,53)	[172]
pracownicy szpitala	4	1	0,12	(0,08-0,19)	[201]
technicy farmacji	12	1	0,0005	(0-0,0036)	[201]
technicy farmacji	4	2	0,003	(0-0,014)	[201]
technicy farmacji	8	1	0,013	(0-0,071)	[201]
technicy farmacji	2	1	0,12	(0,10-0,14)	[201]
technicy farmacji	8	1	0,013	(0-0,054)	[201]
technicy farmacji	7	1	0,003	(0-0,022)	[201]
pielęgniarki	10	2	0,003	(0-0,014)	[201]
pielęgniarki	6	1-2	0,005	(0-0,048)	[201]
technicy farmacji/pielęgniarki	12	1	0,27	(0-3,27)	[201]
technicy farmacji/pielęgniarki	12	1	0,015	(0-0,14)	[201]
technicy farmacji	6	1	0,023	(0-0,058)	[201]
technicy farmacji	9	1	0,016	(0-0,058)	[201]
farmaceuci/technicy farmacji	12	1	0,038	(0,006-0,108)	[201]
farmaceuci/pielęgniarki/lekarze	8	1-2	0,009	(0-0,042)	[201]
farmaceuci/pielęgniarki/lekarz	41	1	0,069	(0-0,463)	[201]
farmaceuci/pielęgniarki	7	1	0,049	(0,024-0,071)	[201]
farmaceuci	6	1	0,035	(0,018-0,049)	[201]
farmaceuci	5	1	0,09	(0-0,218)	[201]
farmaceuci	6	2	0,001	(0-0,008)	[201]
farmaceuci/pielęgniarki	7	1	0,012	(0-0,049)	[201]
farmaceuci/pielęgniarki	6	2	0,002	(0-0,011)	[201]
lekarze	2	2	0,084	(0,046-0,123)	[201]

^a - niewykryte ilości oznaczono jako 0. ^b - obie pielęgniarki zbierały próbki moczu przez łączny okres 57 dni.

^c Średni zakres obliczono jako średni czas pobierania z 28 ½ dni.

TABELE

Tabela 85. Zebrane dane literaturowe oznaczania wybranych leków cytotoksycznych w moczu personelu szpitalnego.

Autor, rok	Kraj	Grupa badana [n]	Grupa zawodowa	Oznaczana substancja	Pozytywne wyniki [n]	%
<i>Sessink, 1992</i> [34]	Holandia	25	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo	8	32
<i>Ensslin, 1994</i> [169]	Niemcy	21	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo	12	57
<i>Sessink, 1995</i> [172]	Holandia	28	pielęgniarki	CP	11	39
<i>Ensslin, 1997</i> [170]	Niemcy	13	farmaceuci	CP, Ifo, Pt	3	23
<i>Nygren, 1997</i> [202]	Szwecja	31	pielęgniarki, farmaceuci	Pt	31	100
<i>Minoia, 1998</i> [165]	Włochy	24	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo	12	50
<i>Burgaz, 1999</i> [203]	Turcja	25	pielęgniarki	CP	20	80
<i>Turci, 2002</i> [204]	Włochy	16 (62 próbki)	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo, Met, Pt	22	36
<i>Pethran, 2003</i> [3]	Niemcy	100	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo, Dox, Epi, Pt	40	40
<i>Mason, 2005</i> [36]	UK	50	farmaceuci	CP, Ifo, MTX, Pt	0	0
<i>Cavalloa, 2005</i> [127]	Włochy	30	pielęgniarki, farmaceuci	FBAL	3	10
<i>Barbieri, 2005</i> [205]	Włochy	50	pielęgniarki	CP, MTX	19	38
<i>Ursini, 2006</i> [129]	Włochy	30	pielęgniarki, farmaceuci	FBAL	3	10
<i>Rekhadevi, 2007</i> [125]	Indie	60	pielęgniarki	CP	42	70
<i>Hedmer, 2008</i> [30]	Szwecja	22	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo	0	0
<i>Connor, 2010</i> [206]	USA	68	pielęgniarki, farmaceuci	CP, FBAL	3	3
<i>Pieri, 2010</i> [207]	Włochy	56	pielęgniarki, farmaceuci	Dox, Epi	10	18
<i>Maeda, 2010</i> [208]	Japonia	8	pielęgniarki, farmaceuci	CP, Ifo	0	0
<i>Ndaw, 2010</i> [209]	Francja	19	pielęgniarki, farmaceuci	FBAL	14	74
<i>Yoshida, 2011</i> [210]	Japonia	17	pielęgniarki	CP, Pt	3	18
<i>Miyake, 2013</i> [211]	Japonia	4 (34 próbki)	farmaceuci	CP	26	76
Niniejsze badanie (Seria 1)	Polska	7	pielęgniarki, farmaceuci, lekarze	CP	7	100
Niniejsze badanie (Seria 2)	Polska	7	pielęgniarki, farmaceuci, lekarze	CP	4	57

7. Spis tabel w tekście:

Tabela 1. Przegląd leków przeciwnowotworowych [40, 41, 48].	8
Tabela 2. Działania niepożądane wywoływane przez leki cytotoksyczne najczęściej stosowane w praktyce klinicznej [49].	11
Tabela 3. Wybrane właściwości fizykochemiczne 12 substancji cytotoksycznych [52, 89, 90].	28
Tabela 4. Wykaz substancji stosowanych w onkologii sklasyfikowanych wg IARC do poszczególnych kategorii substancji rakotwórczych [1].	31
Tabela 5. Przykłady wybranych leków niebezpiecznych klasyfikowany wg NIOSH [2].	33
Tabela 6. Liczba Centralnych Pracowni Leku Cytotoksycznego (CPLC) w Polsce, w poszczególnych województwach [95].	36
Tabela 7. Zalecenia i wytyczne w zakresie bezpiecznej pracy z lekami cytotoksycznymi w oparciu o przepisy prawne oraz standardy jakościowe w farmacji onkologicznej.	38
Tabela 8. Wykaz czynności wykonywanych podczas pracy z lekiem cytotoksycznym mogących stanowić potencjalne źródło skażenia w jednostkach szpitalnych.	45
Tabela 9. Przykłady metod analitycznych stosowanych do oznaczania wybranych leków cytotoksycznych w różnych matrycach środowiskowych.	61
Tabela 10. Charakterystyka szpitali, w których przeprowadzono ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi.	66
Tabela 11. Wybrane informacje na temat procedur postępowania z lekami cytotoksycznymi w poszczególnych szpitalach.	68
Tabela 12. Rodzaj stosowanych wyrobów medycznych do przygotowywania wybranych leków cytotoksycznych w poszczególnych szpitalach.	72
Tabela 13. Podstawowe różnice w profilu, zakresie i aktywności pracy z lekiem cytotoksycznym pomiędzy CPLC a oddziałem onkologicznym.	74
Tabela 14. Rodzaj materiału z jakiego były wykonane powierzchnie, z których pobrano próbki wymazów w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A,B,C,D,E.	81
Tabela 15. Ilość [g] sporządzonych w ciągu roku preparatów z wybranymi lekami cytotoksycznymi w szpitalach objętych badaniami.	88
Tabela 16. Procentowy udział faz ruchomych podczas rozdziału chromatograficznego w metodzie LC-MS/MS oznaczania 8 związków cytotoksycznych.	90
Tabela 17. Parametry MS/MS związane z analizowanymi związkami.	92
Tabela 18. Wartości LOD i LOQ metody oznaczania 8 związków cytotoksycznych (metoda A) w próbkach wymazów metodą LC-MS/MS.	93
Tabela 19. Porównanie wartości LOQ [ng/ml] metody oznaczania 8 (metoda A) i 12 (metoda B) związków cytotoksycznych w próbkach wymazów metodą LC-MS/MS.	93
Tabela 20. Porównanie parametrów pracy LC-MS/MS metody analizy 8 (metoda A) i 12 (metoda B) substancji cytotoksycznych.	95
Tabela 21. Charakterystyka uczestników badania (n=8).	98
Tabela 22. Średni czas pracy oraz ilość kontaktów z pacjentem otrzymującym chemioterapię w ciągu dnia pracy.	98
Tabela 23. Odchylenia od normy stwierdzone w trakcie badań okresowych oraz dolegliwości po zakończonej pracy z lekiem cytotoksycznym.	99
Tabela 24. Rodzaj oraz częstość stosowania indywidualnych środków ochrony.	99
Tabela 25. Czynności wykonywane przez uczestników badania w dniu pobierania próbek moczu (Seria 1 i Seria 2).	100

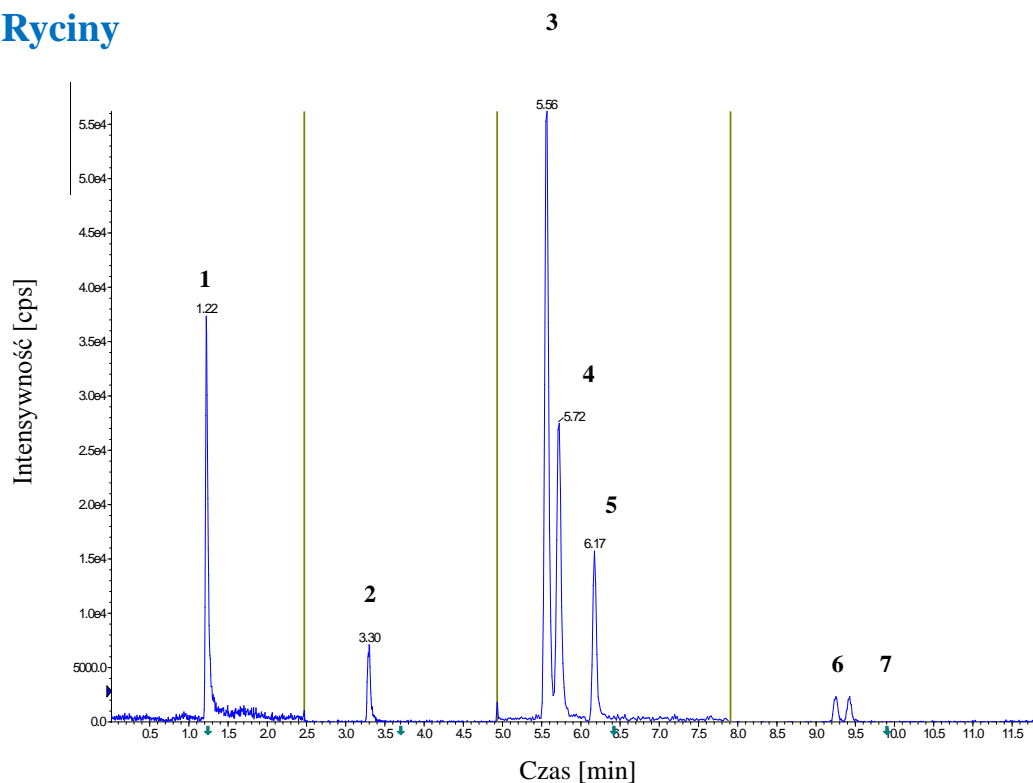
Tabela 26. Zestawienie sporządzonych preparatów z wybranymi lekami cytotoksycznymi w dniu pobierania próbek wymazów w Szpitalu A, B, C, D, E.	108
Tabela 27. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu A.	109
Tabela 28. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu B.	110
Tabela 29. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu C.	111
Tabela 30. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu D.	112
Tabela 31. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 1).	113
Tabela 32. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 2).	114
Tabela 33. Charakterystyka wybranych substancji cytotoksycznych, które zostały wykorzystane do sporządzenia infuzji/iniekcji w dawce indywidualnej na pacjenta, w dniu pobierania próbek wymazów w CPLC w Szpitalu E (Seria 3).	115
Tabela 34. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A, w dniu pobierania próbek wymazów.	116
Tabela 35. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu B, w dniu pobierania próbek wymazów.	116
Tabela 36. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu C, w dniu pobierania próbek wymazów.	117
Tabela 37. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu D, w dniu pobierania próbek wymazów.	117
Tabela 38. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 1).	118
Tabela 39. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 2).	118
Tabela 40. Zestawienie podanych preparatów z wybranymi substancjami cytotoksycznymi na Oddziale Chemioterapii Diennej w Szpitalu E, w dniu pobierania próbek wymazów (Seria 3).	119
Tabela 41. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu A.	120
Tabela 42. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu B.	121

Tabela 43. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu C.	122
Tabela 44. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 8 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu D.	123
Tabela 45. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 1).	124
Tabela 46. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 2).	125
Tabela 47. Oznaczone stężenia [ng/cm^2] 12 substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów, pobranych z wyznaczonych powierzchni w CPLC i na Oddziale Diennej Chemioterapii w Szpitalu E (Seria 3).	126
Tabela 48. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego komory laminarnej w CPLC.	127
Tabela 49. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłogi w bezpośrednim otoczeniu komory laminarnej w CPLC.	128
Tabela 50. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego w pomieszczeniu czystym w CPLC.	129
Tabela 51. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego w magazynie leków w CPLC.	130
Tabela 52. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z drzwi lodówki w CPLC.	131
Tabela 53. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z blatu roboczego w gabinecie zabiegowym na Oddziale Diennej Chemioterapii.	132
Tabela 54. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z pojemnika na odpady cytotoksyczne znajdującego się w gabinecie zabiegowym na Oddziale Diennej Chemioterapii.	133
Tabela 55. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłokietnika fotela znajdującego się na Oddziale Diennej Chemioterapii.	134
Tabela 56. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, z podłogi bezpośrednio pod stojakiem infuzyjnym, na Oddziale Diennej Chemioterapii.	135
Tabela 57. Zestawienie oznaczonych stężeń [ng/cm^2] wybranych substancji w próbkach wymazów pobranych w pięciu szpitalach, ze słuchawki telefonu najczęściej używanego na Oddziale Diennej Chemioterapii.	136
Tabela 58. Oznaczone stężenia 5-fluorouracylu [ng/cm^2] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	137
Tabela 59. Oznaczone stężenia gemcytabiny [ng/cm^2] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	138

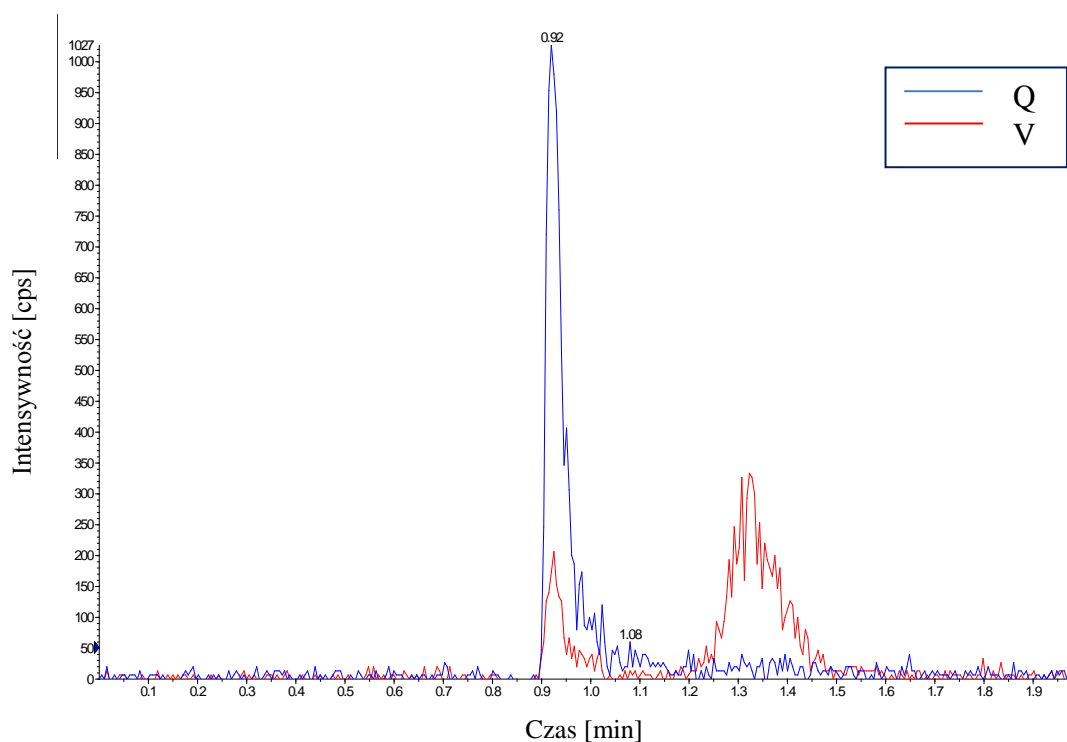
Tabela 60. Oznaczone stężenia metotreksatu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	139
Tabela 61. Oznaczone stężenia cyklofosfamidu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	140
Tabela 62. Oznaczone stężenia ifosfamidu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	141
Tabela 63. Oznaczone stężenia etopozydu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	142
Tabela 64. Oznaczone stężenia docetakselu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	143
Tabela 65. Oznaczone stężenia paklitakselu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w pięciu szpitalach.	144
Tabela 66. Oznaczone stężenia topotekanu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).	145
Tabela 67. Oznaczone stężenia irinotekanu [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).	146
Tabela 68. Oznaczone stężenia doksorubicyny [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).	147
Tabela 69. Oznaczone stężenia epirubicyny [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w trzech seriach w Szpitalu E (Seria 1, 2, 3).	148
Tabela 70. Zestawienie ilości pozytywnych wyników (> LOQ) oznaczonych substancji w próbkach wymazów, pobranych z poszczególnych powierzchni we wszystkich szpitalach.	149
Tabela 71. Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów [n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach w różnych zakresach stężeń.	150
Tabela 72. Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów [n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach w CPLC w różnych zakresach stężeń.	151
Tabela 73. Zestawienie pozytywnych wyników analizy próbek wymazów [n] dla wszystkich oznaczanych substancji na wszystkich powierzchniach na Oddziale Dzielnej Chemioterapii w różnych zakresach stężeń.	152
Tabela 74. Porównanie oznaczonych stężeń CP, Ifo, 5-FU, MTX [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z blatu roboczego i podłogi pod komorą laminarną z danymi literaturowymi.	153
Tabela 75. Porównanie oznaczonych stężeń CP [ng/cm ²] w próbkach wymazów pobranych z wybranych powierzchni w pomieszczeniu CPLC z danymi literaturowymi.	154
Tabela 76. Porównanie skażenia powierzchni [ng/cm ²] CP i 5-FU w oddziałach onkologicznych w holenderskich szpitalach w latach 2007-2012 z wynikami badań otrzymanych w niniejszym badaniu (Polska).	155
Tabela 77. Sumaryczne zestawienie przygotowanych preparatów cytotoksycznych (w tym CP) w dniu zbiórki moczu w Serii 1 i Serii 2.	156
Tabela 78. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie lekarzy (Seria 1).	157
Tabela 79. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie farmaceutów (Seria 1).	157
Tabela 80. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie pielęgniarek (Seria 1).	158
Tabela 81. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie lekarzy (Seria 2).	159

<i>Tabela 82. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie farmaceutów (Seria 2).....</i>	<i>159</i>
<i>Tabela 83. Ilość CP oznaczonego w próbkach moczu zebranych w grupie pielęgniarek (Seria 2).</i>	<i>160</i>
<i>Tabela 84. Oznaczone ilości CP w moczu personelu szpitalnego zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne - porównanie otrzymanych wyników (Seria 1, Seria 2) z literaturą.</i>	<i>161</i>
<i>Tabela 85. Zebrane dane literaturowe oznaczania wybranych leków cytotoksycznych w moczu personelu szpitalnego.....</i>	<i>162</i>

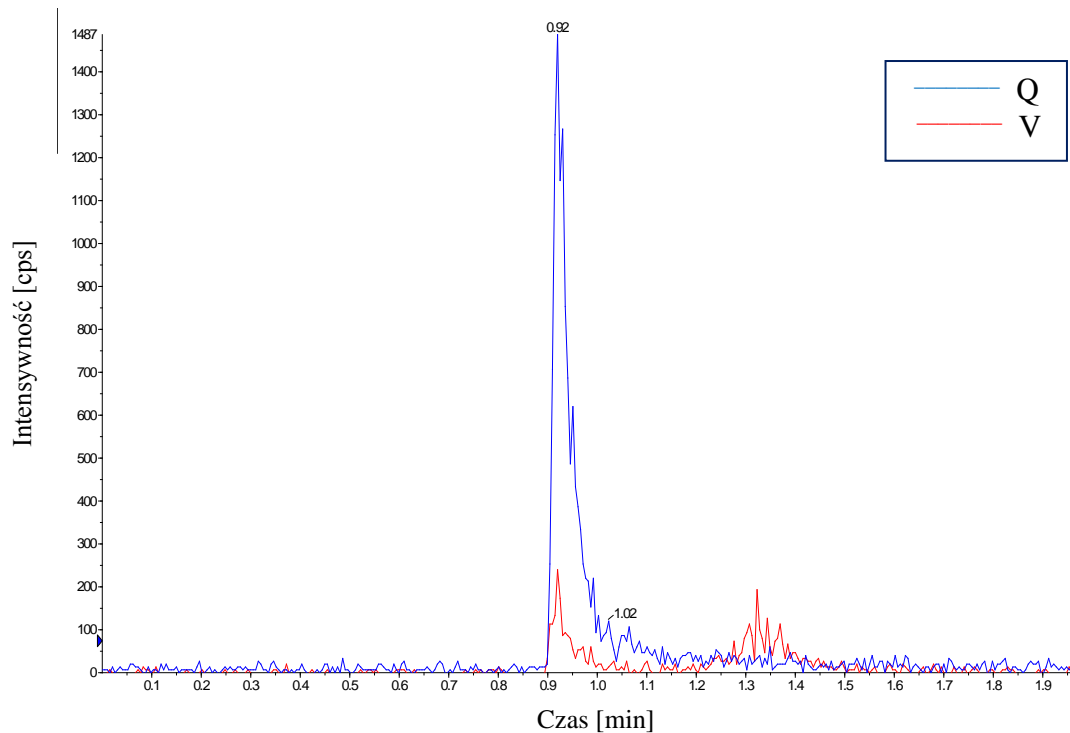
8. Ryciny



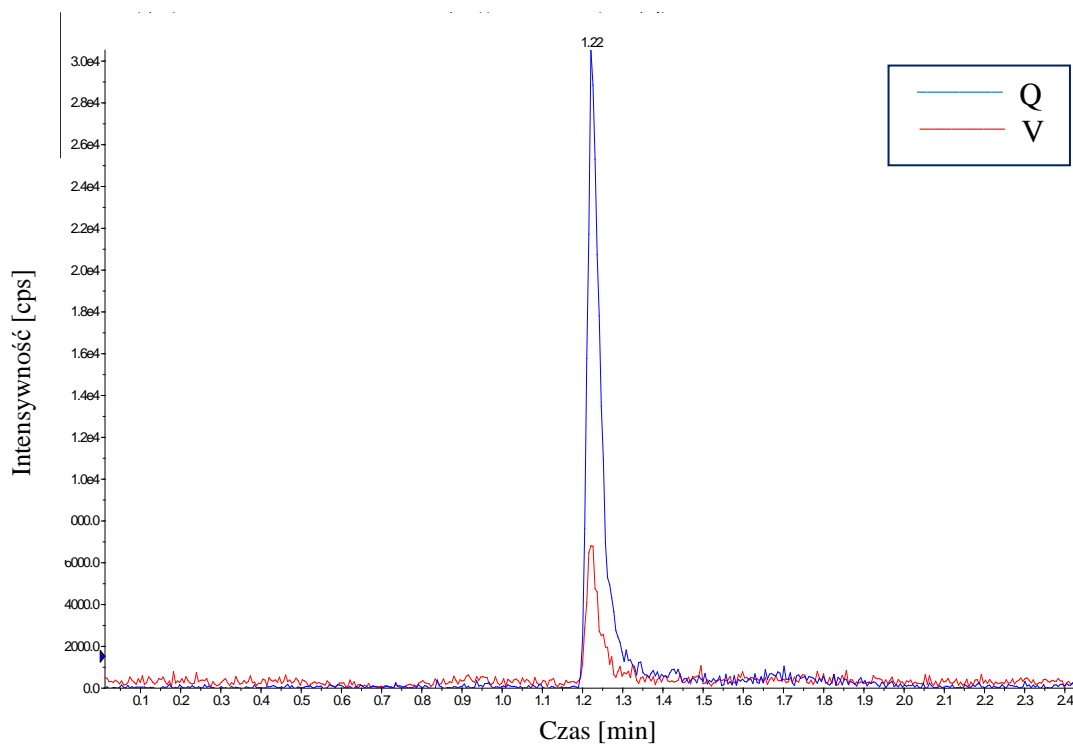
Rycina 30. Chromatogram roztworu wzorcowego (1 ng/ml) uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS 7 związków cytotoksycznych (1 - Gem, 2-MTX, 3 - Ifo, 4 - CP, 5 - Eto, 6 - Pac, 7 - Doc).



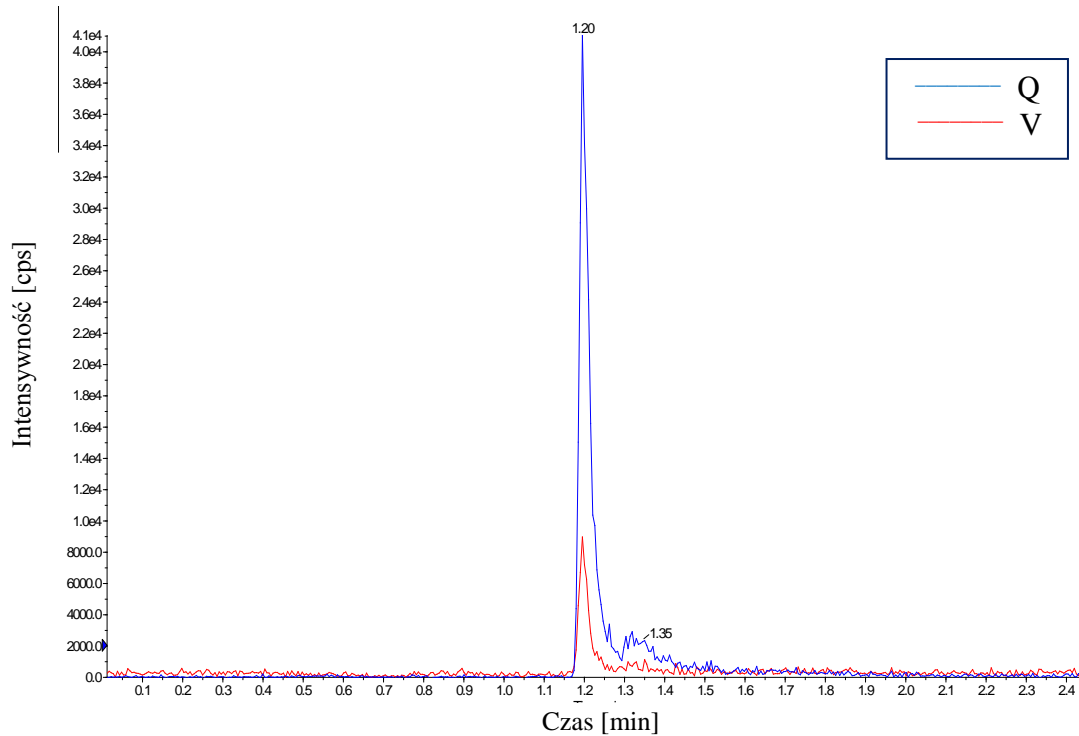
Rycina 31. Chromatogram 5-FU uzyskany w analizie APCI-LC-MS/MS roztworu wzorcowego (1 ng/ml). Q (129 → 42); V(129 → 59).



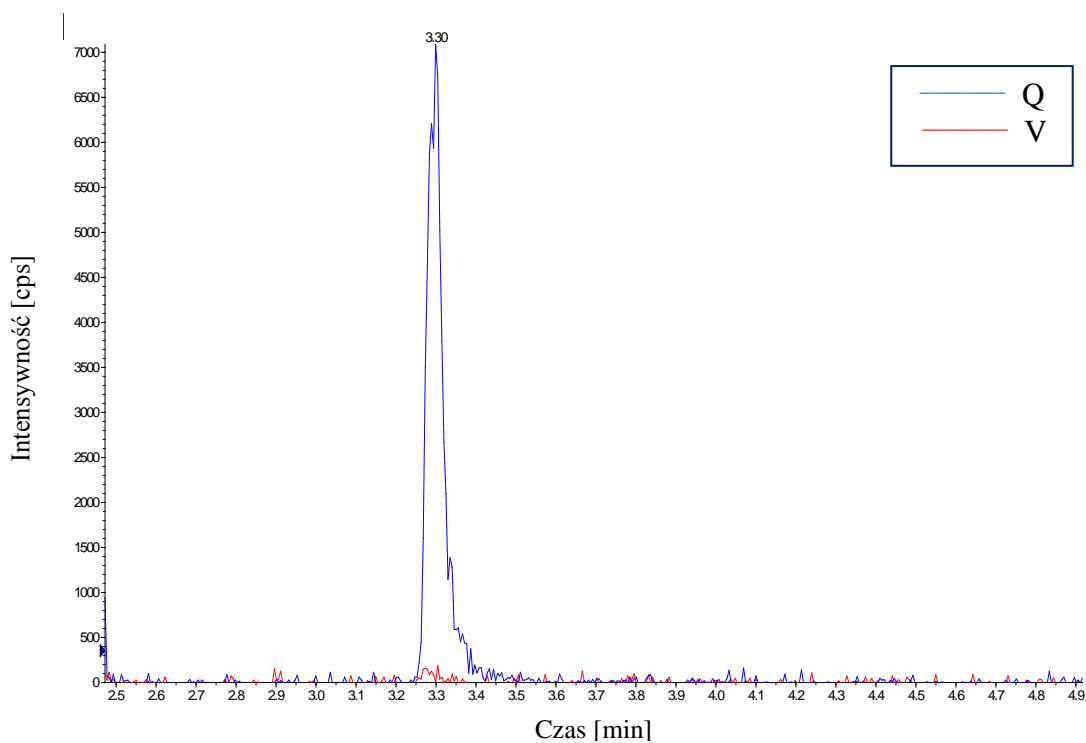
Rycina 32. Chromatogram 5-FU uzyskany w analizie APCI LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z pokrywy pojemnika na odpady cytotoksyczne w Szpitalu D. Q (129 → 42); V (129 → 59).



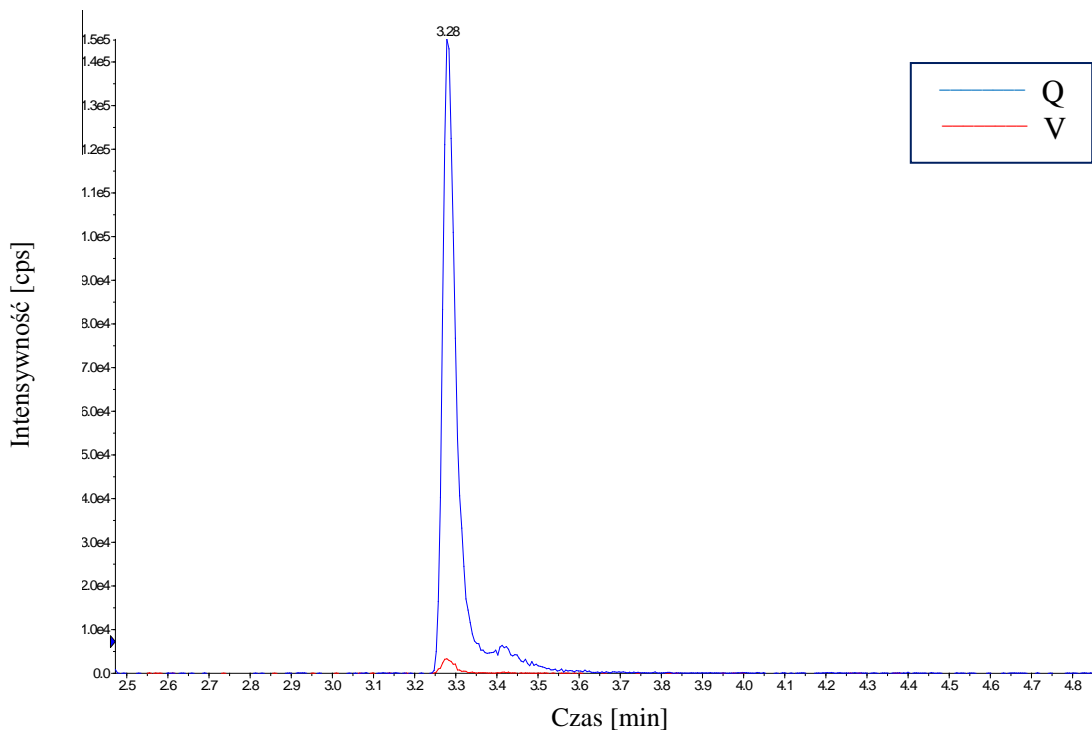
Rycina 33. Chromatogram Gem uzyskany w analizie ESI- LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (264 → 12); V (264 → 95)



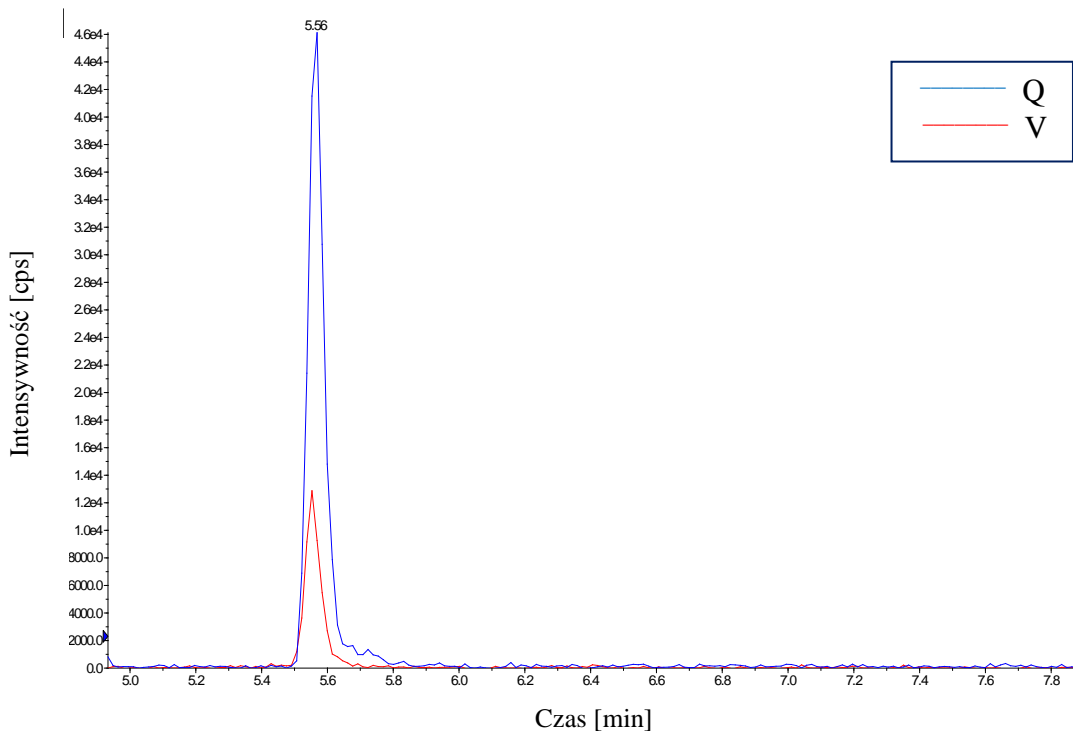
Rycina 34. Chromatogram Gem uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni blatu roboczego komory laminarnej w Szpitalu B. Q(264→12); V(264→95)



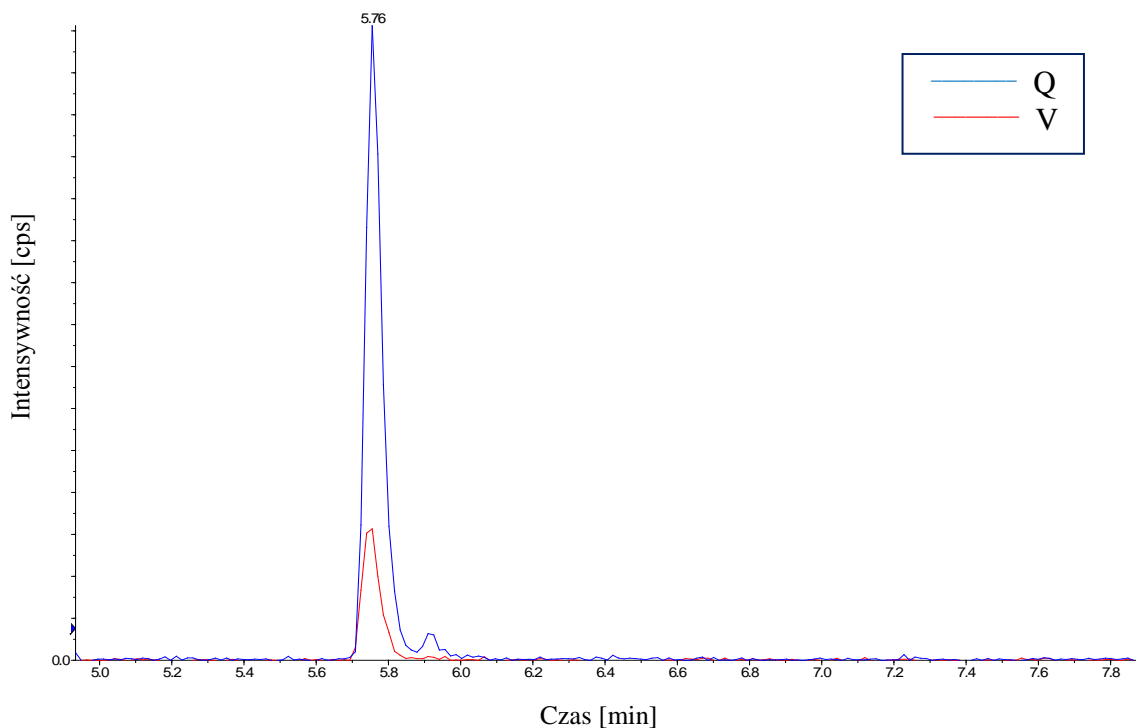
Rycina 35. Chromatogram MTX uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q(453→324); V(453→174).



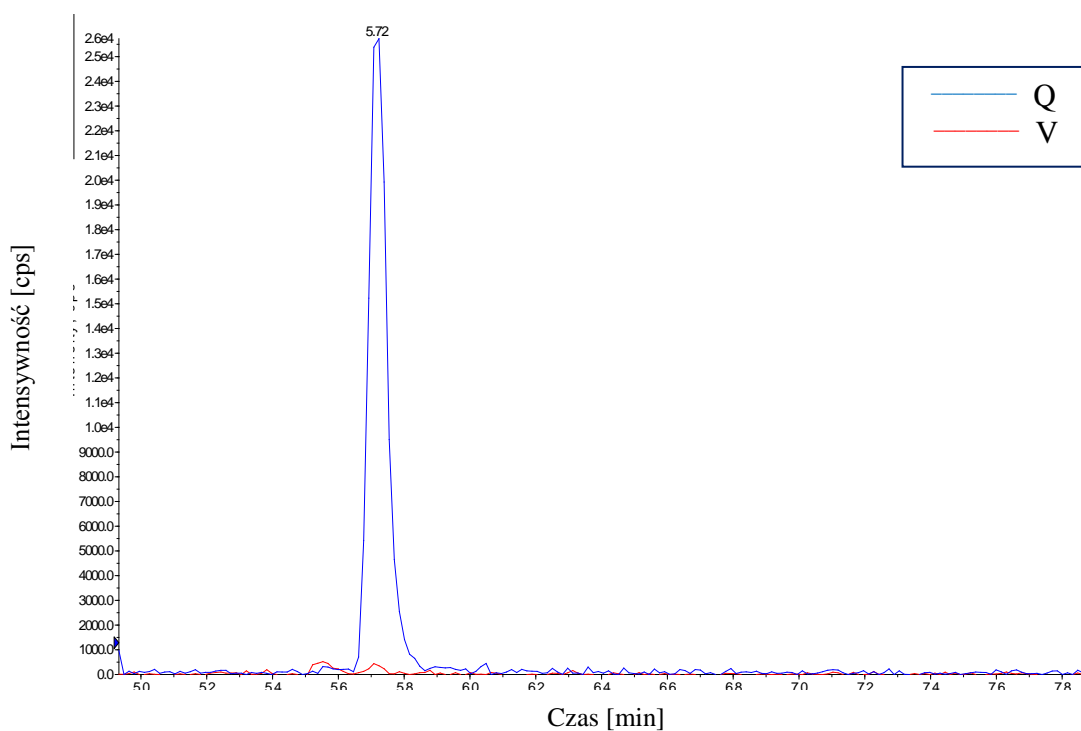
Rycina 36. Chromatogram MTX uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod komorą laminarną w Szpitalu B. Q(453→324); V(453→174).



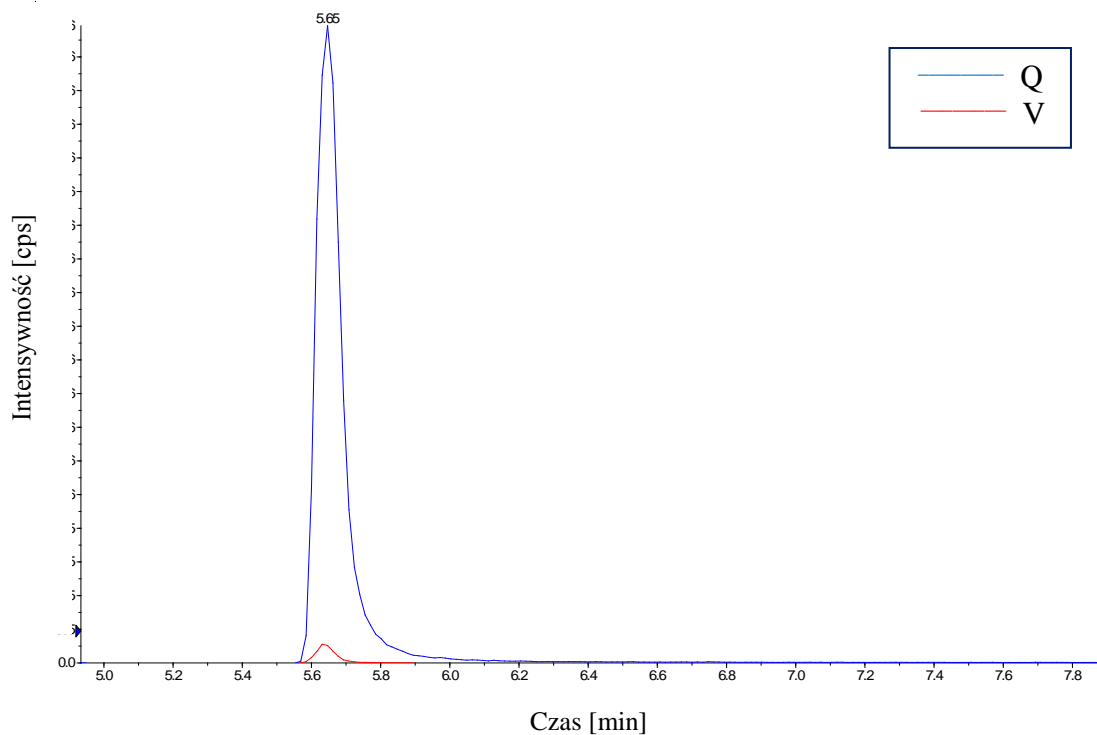
Rycina 37. Chromatogram Ifo uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q(261→9); V(261→154).



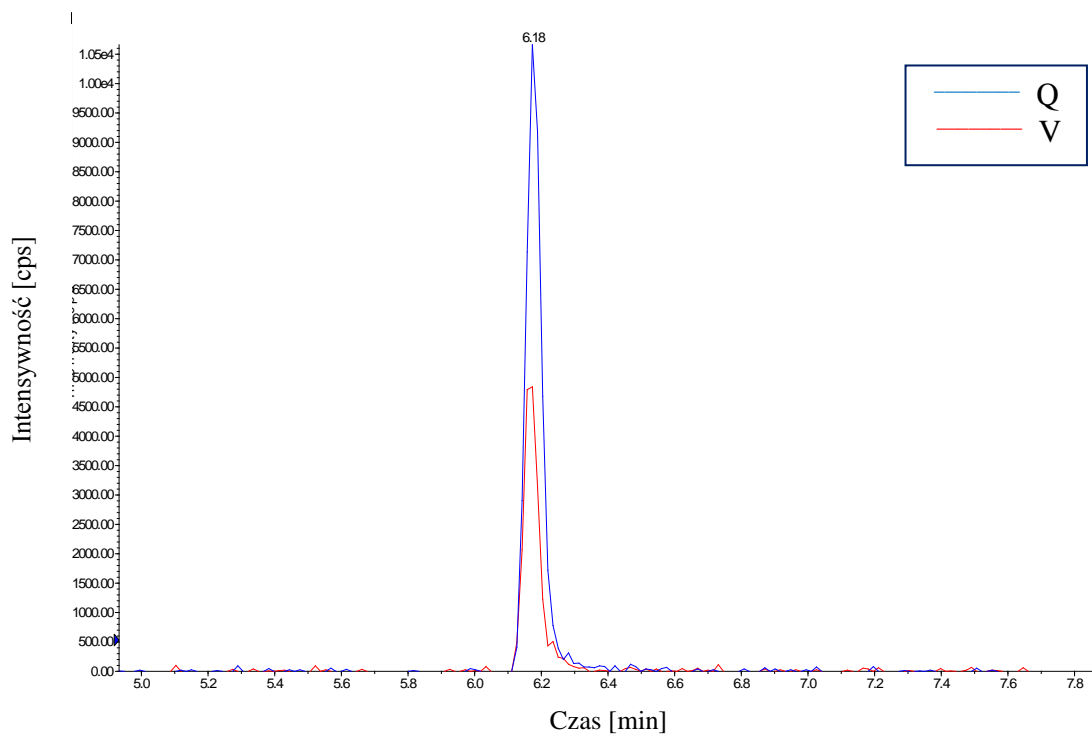
Rycina 38. Chromatogram Ifo uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni blatu roboczego w gabinecie zabiegowym w Szpitalu C. Q(261→92); V(261→154).



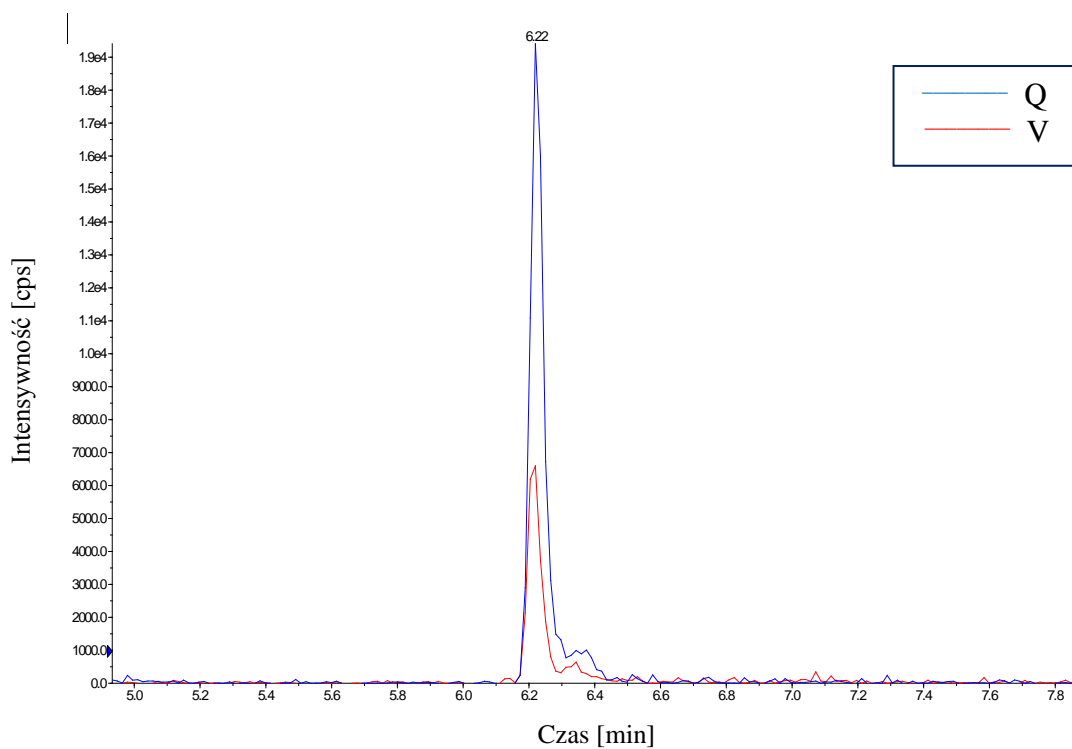
Rycina 39. Chromatogram CP uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (261→140); V(261→233).



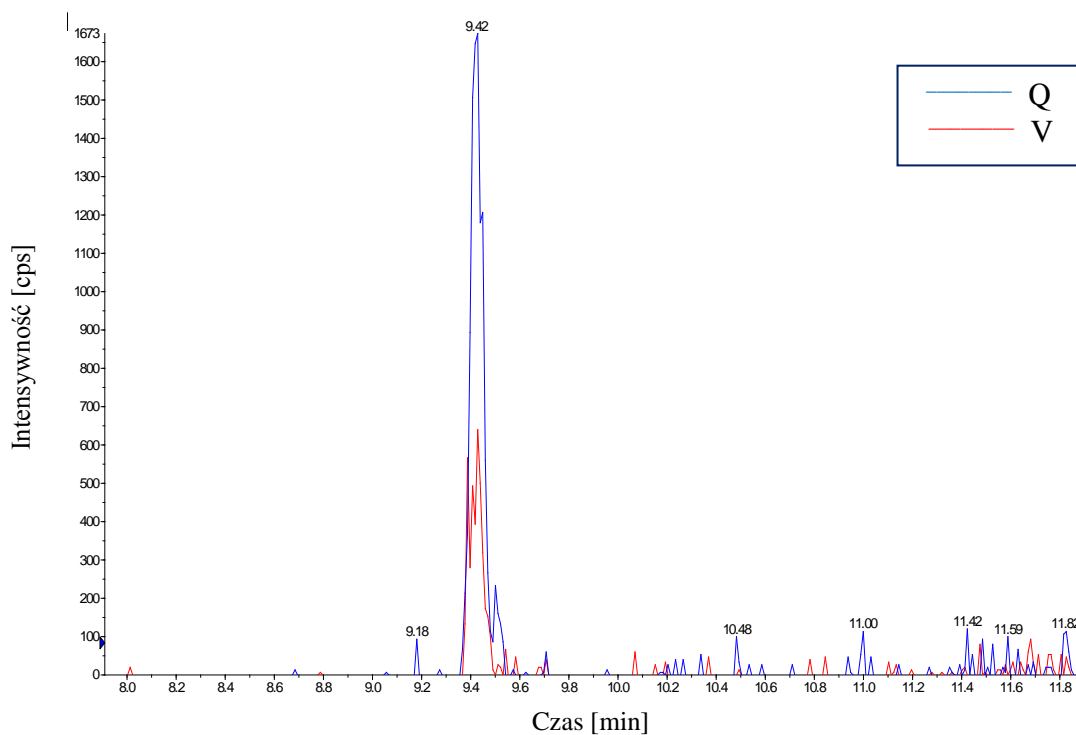
Rycina 40. Chromatogram CP uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A. Q (261→140); V(261→233).



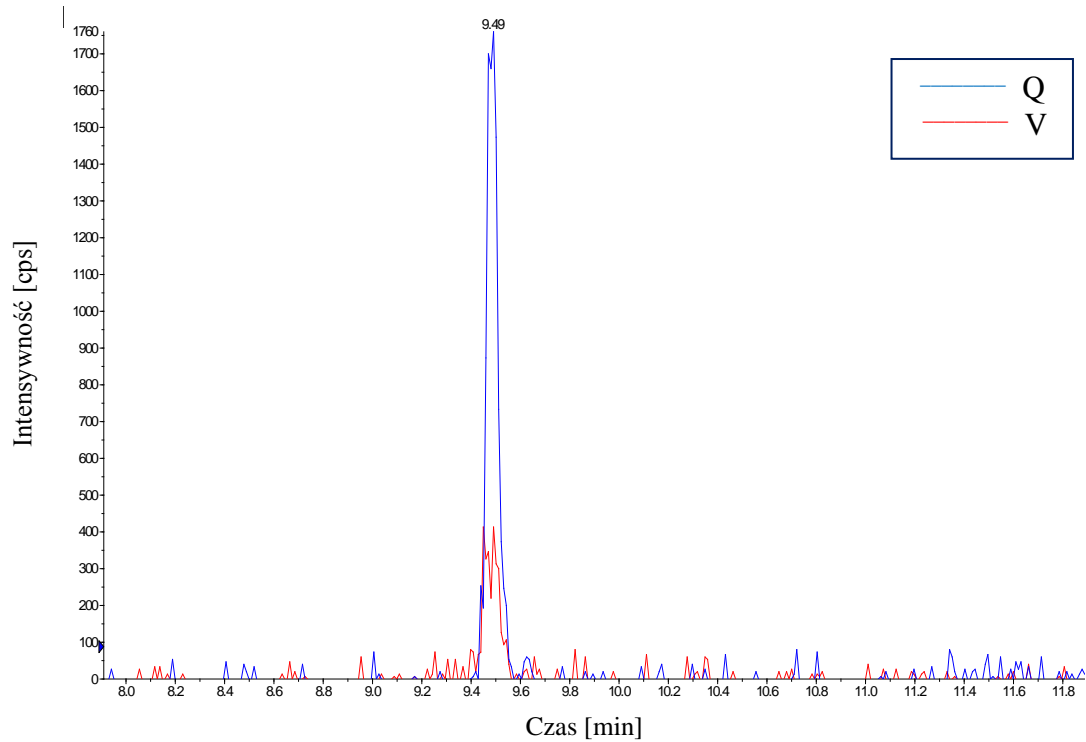
Rycina 41. Chromatogram Eto uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (589→229); V (589→185).



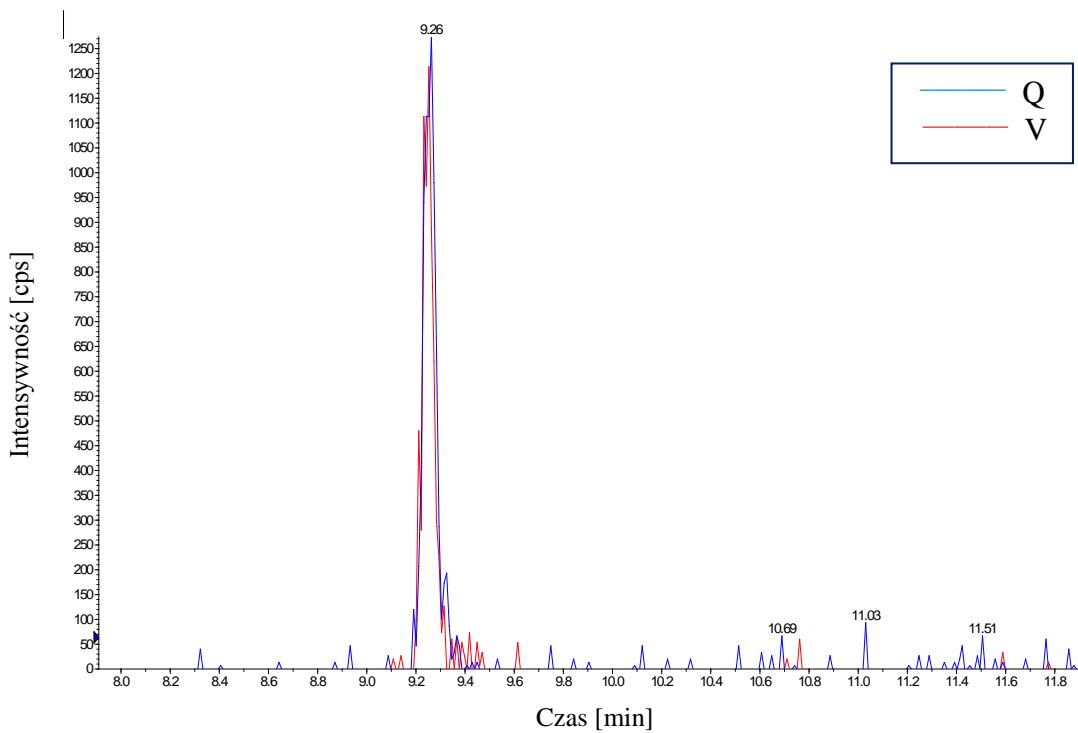
Rycina 42. Chromatogram Eto uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod komorą laminarną w Szpitalu B. Q (589→229); V (589→185).



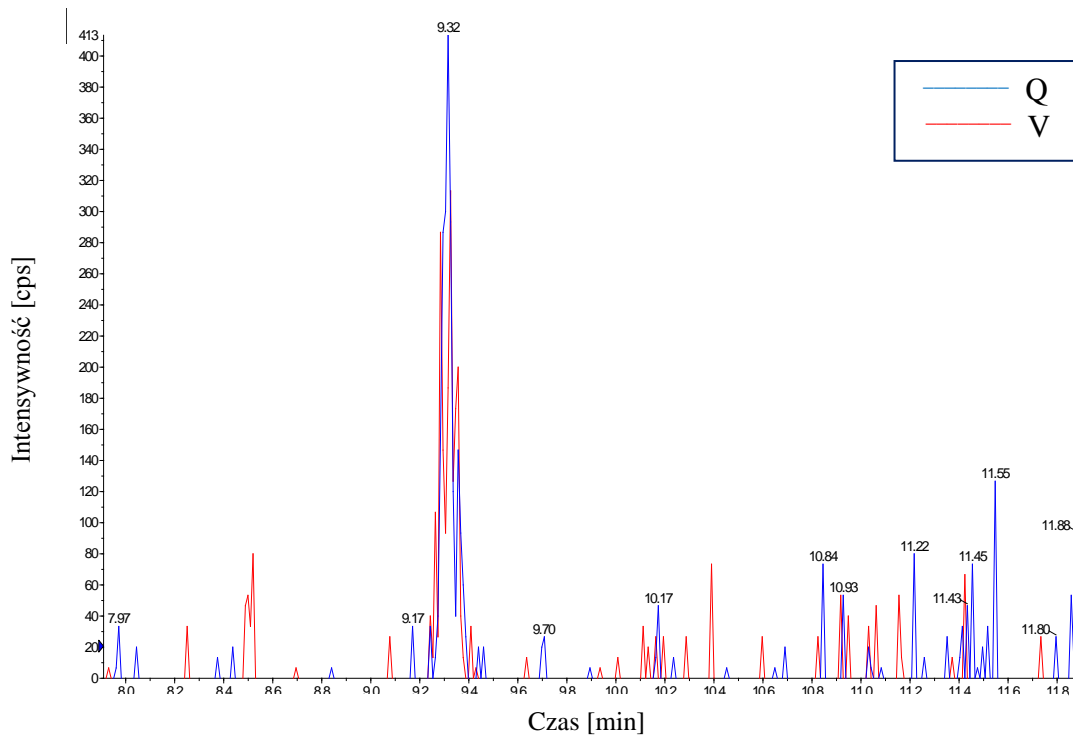
Rycina 43. Chromatogram Pac uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (876→308); V (876→591).



Rycina 44. Chromatogram Pac uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A. Q (876→308); V (876→591).



Rycina 45. Chromatogram Doc uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (830→549); V (830→248).



Rycina 46. Chromatogram Doc uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A.).
Q (830→549); V (830→248).

9. Spis rycin

Rycina 1. Schemat cyklu komórkowego z uwzględnieniem miejsca działania niektórych leków w poszczególnych fazach podziału komórkowego [40].	10
Rycina 2. Wzór strukturalny 5-fluorouracylu [52].	13
Rycina 3. Wzór strukturalny cyklofosfamid [52].	14
Rycina 4. Metabolizm cyklofosfamidu u ludzi [41].	15
Rycina 5. Wzór strukturalny ifosfamidu [52].	16
Rycina 6. Wzór strukturalny gemcytabiny [52].	18
Rycina 7. Wzór strukturalny doksorubicyny [52].	19
Rycina 8. Wzór strukturalny epirubicyny [52].	20
Rycina 9. Wzór strukturalny etopozydu [52].	21
Rycina 10. Wzór strukturalny metotreksatu [52].	22
Rycina 11. Wzór strukturalny paklitakselu [52].	23
Rycina 12. Wzór strukturalny docetakselu [52].	24
Rycina 13. Wzór strukturalny irinotekan [52].	25
Rycina 14. Wzór strukturalny topotekanu [52].	26
Rycina 15. Schemat możliwych źródeł skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych.	43
Rycina 16. Obrót leku cytotoksycznego (od syntezy do utylizacji) z uwzględnieniem pracowników potencjalnie narażonych na danym stanowisku pracy.	47
Rycina 17. Elementy monitoringu zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne [154].	51
Rycina 18. Elementy procesu oceny ryzyka wystąpienia skutków zdrowotnych w wyniku narażenia na substancje chemiczne w środowisku pracy [167].	56
Rycina 19. Pomieszczenie czyste CPLC wyposażone w komorę laminarną z pionowym nawiewem powietrza.	70
Rycina 20. Sporządzone infuzje z lekiem cytotoksycznym gotowe do wydania na oddział.	70
Rycina 21. Standardowa strzykawka dwuczęściowa (a) oraz trzyczęściowa strzykawka z końcówką luer-lock (b).	71
Rycina 22. Przykładowy schemat CPLC z uwzględnieniem miejsc, z których pobrano próbki wymazów.	76
Rycina 23. Średnia odzysku oraz odchylenie standardowe dla różnych powierzchni ($n = 9$, ..82	
Rycina 24. Zestaw do pobierania próbek wymazów PharmaMonitor®.	84
Rycina 25. Kierunki pobierania próbki wymazu z płaskiej powierzchni [180].	85
Rycina 26. Średni odzysk oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów popranych przez różne osoby; ($n = 112$; $c = 10 \text{ ng/cm}^2$)[180].	86
Rycina 27. Średni odzysk oraz odchylenie standardowe wyników analizy próbek wymazów dla trzech warunków doświadczalnych (różne czasy transportu próbek oraz czasu ich przechowywania do momentu właściwej analizy) ($n=4$)[180].	87
Rycina 28. Zestaw do pobierania próbek moczu CYTO URINE KIT®.	101
Rycina 29. Schemat przygotowywania infuzji z cyklofosfamidem w warunkach aseptycznych w CPLC.	103
Rycina 30. Chromatogram roztworu wzorcowego (1 ng/ml) uzyskany w analizie ESI- LC-MS/MS 7 związków cytotoksycznych (1 - Gem, 2-MTX, 3 - Ifo, 4 - CP, 5 - Eto, 6 - Pac, 7 - Doc).	168
Rycina 31. Chromatogram 5-FU uzyskany w analizie APCI- LC-MS/MS roztworu wzorcowego (1 ng/ml). Q (129 →42); V(129→59).	168
Rycina 32. Chromatogram 5-FU uzyskany w analizie APCI LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z pokrywy pojemnika na odpady cytotoksyczne w Szpitalu D.	169

Rycina 33. Chromatogram Gem uzyskany w analizie ESI- LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q(264→12); V(264→95)	169
Rycina 34. Chromatogram Gem uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni blatu roboczego komory laminarnej w Szpitalu B. Q(264→12); V(264→95).....	170
Rycina 35. Chromatogram MTX uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q(453→324); V(453→174).....	170
Rycina 36. Chromatogram MTX uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod komorą laminarną w Szpitalu B. Q(453→324); V(453→174).....	171
Rycina 37. Chromatogram Ifo uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q(261→9); V(261→154).....	171
Rycina 38. Chromatogram Ifo uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni blatu roboczego w gabinecie zabiegowym w Szpitalu C. Q(261→92); V(261→154).....	172
Rycina 39. Chromatogram CP uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (261→140); V(261→233).....	172
Rycina 40. Chromatogram CP uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A. Q (261→140); V(261→233).....	173
Rycina 41. Chromatogram Eto uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego	173
Rycina 42. Chromatogram Eto uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod komorą laminarną w Szpitalu B. Q (589→229); V (589→185).....	174
Rycina 43. Chromatogram Pac uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (876→308); V (876→591).....	174
Rycina 44. Chromatogram Pac uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A. Q (876→308); V (876→591).....	175
Rycina 45. Chromatogram Doc uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu standardowego (1 ng/ml). Q (830→549); V (830→248).....	175
Rycina 46. Chromatogram Doc uzyskany w analizie ESI-LC-MS/MS roztworu próbki wymazu pobranej z powierzchni podłogi pod stojakiem infuzyjnym w Szpitalu A.). Q (830→549); V (830→248).....	176

10. Dyskusja

Leki cytotoksyczne odgrywają bardzo ważną rolę w leczeniu pacjentów dotkniętych chorobami nowotworowymi. Jednak ze względu na swoje właściwości kancerogenne, mutagenne i teratogenne mogą stanowić także poważne zagrożenie dla zdrowia personelu, który ma z nimi kontakt w codziennej praktyce zawodowej. Dotyczy to przede wszystkim personelu farmaceutycznego odpowiedzialnego za przygotowywanie tych niebezpiecznych substancji, jak również personelu pielęgniarskiego podczas ich podawania.

Higieniczny nadzór nad warunkami środowiska pracy oraz ocena zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne jest niezmiernie istotnym zagadnieniem dla całego personelu szpitalnego mającego kontakt z tymi lekami. W ciągu ostatnich 40 lat opracowano wiele rekomendacji i wytycznych, dotyczących bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi. Wśród personelu szpitalnego wzrosła również świadomość zagrożeń jakie niosą ze sobą te leki, jeśli nie są przestrzegane podstawowe zasady bezpieczeństwa pracy.

W przypadku zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne, najistotniejszą drogą wchłaniania tych substancji do organizmu jest droga przez powłoki skórne. Zatem wiedza na temat obecności tych niebezpiecznych substancji oraz znajomość poziomu ich stężeń na stanowisku pracy powinna pozwolić na odpowiednio wcześniejsze wdrożenie odpowiednich działań naprawczych w celu zmniejszenia ryzyka zawodowego.

Monitoring środowiskowy może odgrywać ważną rolę w ochronie personelu szpitalnego przed narażeniem na działanie substancji cytotoksycznych ponieważ pozwala określić powierzchnię o największym ryzyku zagrożenia, ale także ocenić, czy wdrożone środki bezpieczeństwa i procedury można uznać za wystarczające. Aktualnie najprostszą i najczęściej stosowaną metodą służącą do przeprowadzenia oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi jest oznaczanie tych substancji w próbkach wymazów pobranych z powierzchni. Badania w tym zakresie prowadzone były w wielu krajach europejskich jak również w USA, Kanadzie i Japonii. Jednak dotychczas nie przeprowadzono tego typu badań w Polsce.

W związku z powyższym, jako cel niniejszej rozprawy doktorskiej zaplanowano badania obejmujące ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w wybranych, polskich szpitalach.

Badania miały na celu:

1. Dostarczenie informacji na temat aktualnej sytuacji, dotyczącej skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich szpitalach oraz odpowiedzieć na pytanie,

- w jakim stopniu personel szpitalny był narażony na te niebezpieczne substancje w codziennej pracy.
2. Wskazanie możliwości wykorzystania wyników badań do oceny kontroli jakości i walidacji poszczególnych procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi w szpitalu jak również do oceny przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i higieny oraz skuteczności środków czyszczących.
 3. Dostarczenie wiarygodnych dowodów naukowych, umożliwiających decydom podjęcie działań profilaktyczno – edukacyjnych, mających na celu zminimalizowanie ryzyka narażenia całego personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne.
 4. Zachęcenie badaczy do opracowania procedur analitycznych, które mogłyby zostać wykorzystane do regularnego monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich szpitalach.

W celu dokonania oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich szpitalach istotnym jest porównanie otrzymanych wyników z danymi literaturowymi. Jak już wcześniej wspomniano, w Polsce do tej pory nie przeprowadzono podobnych badań, zatem punktem odniesienia są wyłącznie dane, pochodzące z zagranicznych doniesień. Niestety, pomimo iż w dostępnej literaturze istnieje kilkadziesiąt publikacji na temat oceny skażenia powierzchni lekami cytotoksycznymi, to z uwagi na różnorodność badanych powierzchni i zastosowanie różnych technik analizy o różnych czułościach, nie było możliwe statystyczne porównanie wyników tych analiz z wynikami uzyskanymi w niniejszych badaniach. Ponadto LOD i LOQ różnią się pomiędzy różnymi badaniami, a wielu autorów przedstawia wyniki w różnych jednostkach miary ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$, pg/cm^2 ; ng/cm^2 , $\mu\text{g}/\text{m}^2$, ng/na próbkę).

Z uwagi na brak, zarówno w polskich jak i europejskich przepisach, kryteriów umożliwiających ocenę skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi, w większości publikacji autorzy porównują wyniki analizy badań z propozycjami dopuszczalnych wartości zaproponowanych przez różnych autorów i instytucje zajmujących się tą problematyką. Dlatego też interpretacja wyników zawsze może budzić pewne zastrzeżenia formalne, a wysuwane wnioski mogą być dyskusyjne.

W niniejszych badaniach jako graniczną wartość referencyjną przyjęto stężenie $\leq 0,1$ ng/cm^2 dla wszystkich substancji z tej grupy leków, zaproponowaną przez Kiffmeyer i wsp.[8]. W tym miejscu należy podkreślić, że brak jest podstaw merytorycznych potwierdzających, że wartość $0,1$ ng/cm^2 jest „bezpieczną” granicą. Stanowi jedynie według wielu

autor „punkt odniesienia” do jakiego należałoby dążyć. Wartość ta została wyliczona na podstawie 10152 wyników analizy próbek wymazów otrzymanych w badaniu MEWIP w oparciu o 90. percentyla związku znajdującego się w najwyższych stężeniach (5-FU: 0,117 ng/cm²).

W celu łatwiejszej interpretacji wyników uzyskanych w niniejszych badaniach, podzielono je na 5 grup, w zależności od wartości oznaczonych stężeń analizowanych substancji. Każdej grupie został przypisany odpowiedni kolor (model „sygnalizacji świetlnej”). Kolorem zielonym oznaczono wszystkie wyniki powyżej wartości LOQ, ale poniżej wartości referencyjnej zaproponowanej przez Kiffmeyer i wsp. (0,1 ng/cm²). Wyniki mieszczące się w zakresie stężeń $\geq 0,1$ ng/cm² do 1,0 ng/cm² oznaczono kolorem żółtym. Na pomarańczowo oznaczono wyniki w przedziale $\geq 1,0$ ng/cm² do 10,0 ng/cm², a na czerwono wszystkie stężenia powyżej 10,0 ng/cm². Wartości poniżej LOQ przedstawione są na białym tle.

Każdy szpital uczestniczący w badaniu otrzymał indywidualny raport przedstawiający wyniki analizy próbek wymazów z zaznaczeniem stężeń przekraczających wartość referencyjną tj. 0,1 ng/cm². Decyzję o wprowadzeniu ewentualnych środków naprawczych pozostawiono w gestii decydentów w poszczególnych szpitalach.

W przypadku Szpitala E, z uwagi na jego udział w międzynarodowym badaniu o akronimie MASHA, dotyczącym monitorowania skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi, przeprowadzonym pod patronatem ESOP, po pierwszej serii pomiarowej, wdrożono nową procedurę mycia i sprzątania badanych powierzchni. Każdego dnia, po zakończeniu pracy powierzchnie objęte badaniami należało przemyć 70% alkoholem izopropylowy. Ponadto, raz w tygodniu zalecono przemyć powierzchnię kompresem zwilżonym 0,05 M NaOH, a następnie 70% alkoholem izopropylowy. Cała procedura została powtórzona trzykrotnie przed pobraniem próbek wymazów w Serii 2 i Serii 3.

Nie można jednoznacznie wskazać, w którym ze szpitali występowało najwyższe zagrożenie skażenia. Ocena środowiska pracy lekami cytotoksycznymi jest procesem złożonym i wymaga spojrzenia na każdy szpital indywidualnie, mając na uwadze kilka aspektów jednocześnie. Po pierwsze, istotna jest nie tylko identyfikacja związków, ale również wiedza na temat poziomu oznaczonych stężeń. Po drugie, w celu identyfikacji potencjalnych źródeł skażenia, ważna jest znajomość poszczególnych etapów obiegu leku cytotoksycznego w szpitalu, organizacji pracy oraz obowiązujących procedur, szczególnie dotyczących sprzątania i mycia pomieszczeń, gdzie leki cytotoksyczne są przygotowywane i podawane.

W większości opublikowanych badań dotyczących oznaczania substancji cytotoksycznych w środowisku pracy, badania prowadzono w jednostkach szpitalnych, gdzie przygotowywano i podawano leki onkologiczne. Autorzy tych badań pobierali próbki wyma-

zów z różnych, wytypowanych powierzchni lub przedmiotów. Sessink i wsp. w swoich dwóch badaniach, pobierali próbki z powierzchni blatów komór laminarnych, podłóg pod komorą laminarną, oraz blatów, na których stawiano fiolki z lekiem cytotoksycznym [212, 213]. Berruyer i wsp. [39], Bussieres i wsp. [214] oraz Merger i wsp. [215] dodatkowo objęli badaniami inne powierzchnie, takie jak: blat roboczy w szluzie dostawczej, rękaw do przechowywania leków, wewnętrzną stronę perforowanej części komory laminarnej, podłogę naprzeciwko komory laminarnej, blat na którym stawiano leki oraz powierzchnię tac do transportu sporządzonych preparatów na oddział. Ponadto, próbki wymazów pobrali z 6 powierzchni na oddziale, takich jak: półki szafek, blaty robocze na których podłączano zestawy infuzyjne, podłokietniki foteli pacjentów, stoliki przy łóżkach pacjentów, blat roboczy z lekami oraz zewnątrz powierzchnie worków infuzyjnych i strzykawek z chemioterapią. Viegas i wsp. badali obecność substancji cytotoksycznych tylko na tych powierzchniach, które były dotykane przez personel, a więc na klamkach drzwi, uchwytach i półkach szafek, tacach w pomieszczeniu czystym, jak również na wyświetlaczach pomp infuzyjnych i w pomieszczeniach administracyjnych [38]. Natomiast Siderov i wsp. pobrali wymazy z 12 wyznaczonych powierzchni w CPLC, w tym m.in. z podłogi w centralnej części pomieszczenia czystego, fiolek, filtrów HEPA [197]. W innych badaniach, przeprowadzonych we francuskich szpitalach, próbki pobierano m.in. z podłóg pomieszczeń CPLC, oddziałów onkologicznych oraz toalet. Warto podkreślić, że próbki pobrano również ze stojaków i pomp infuzyjnych, podłokietników foteli zabiegowych oraz pojemników na odpady cytotoksyczne [216].

Wyżej wspomniane badania pokazują różnorodność oraz rozpiętość prowadzonych badań, w kierunku oceny skażenia środowiska pracy zarówno w miejscach ich przygotowywania jak i podawania.

Hon i wsp. sugerowali, że najbardziej skażone są powierzchnie w miejscu przygotowywania leków cytotoksycznych (CPLC) ze względu na kontakt z substancją najbardziej stężoną [6]. Wyniki otrzymane w niniejszej pracy doktorskiej potwierdzają to przypuszczenie, albowiem najwyższe stężenia oznaczonych substancji oraz największą ilość stwierdzono na blacie roboczym komory laminarnej znajdującej się w pomieszczeniu czystym CPLC (Tabela 48). Wykazano, że we wszystkich szpitalach objętych badaniami, najczęściej dochodziło do skażenia 3 związkami: CP, Gem i 5-FU. Nie było to wielkim zaskoczeniem ponieważ były to leki najczęściej stosowane i przygotowywane w największych ilościach. Najwyższe oznaczone stężenie na blacie roboczym stwierdzono w próbce wymazu pobranej w Szpitalu E, Serii 1 i dotyczyło Gem ($170,5 \text{ ng/cm}^2$). Było to najwyższe oznaczone stężenie spośród wszystkich

pobranej próbek. Tak wysoka wartość może sugerować, że mogło dojść do wycieku lub rozlania gemcytabiny. Jednak na podstawie informacji zebranych od farmaceutów sporządzających preparaty, nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego (wycieku, rozlania) w dniu pobierania próbek, jak również w ciągu 7 dni poprzedzających badania. Należy jednak zwrócić uwagę, że większość leków cytotoksycznych występujących w postaci roztworu jest przejrzysta i bezbarwna, w tym również gemcytabina. Zatem, jeśli w trakcie sporządzania leków doszło do wycieku i na blat roboczy spadła kropla roztworu, mogło to pozostać niezauważonym.

Pomimo iż w niniejszych badaniach wykazano, że blat roboczy komory laminarnej był najbardziej skażony w CPLC, to we wszystkich analizowanych próbkach oznaczono tylko jedno tak wysokie stężenie. Kiffmeyer i wsp. w badaniu MEWIP, na blacie roboczym komory laminarnej oznaczyli Gem o równie wysokim stężeniu (190 ng/cm^2), stwierdzając ponadto obecność innych związków, w tym MTX: 35 ng/cm^2 , Ifo: 31 ng/cm^2 , 5-FU: 24 ng/cm^2 [8]. Autorzy podają, że 61% (256/421) próbek pobranych z blatu roboczego było pozytywnych, a więc powyżej LOQ. Jednak nie była to najbardziej skażona powierzchnia w całym badaniu MEWIP.

Obecność CP i Gem na blacie roboczym komory laminarnej stwierdzono we wszystkich szpitalach (Tabela 48). Trzecim związkiem najczęściej zidentyfikowanym na powierzchni blatu komory laminarnej był 5-FU, który oznaczono we wszystkich szpitalach z wyjątkiem Szpitala D oraz w Serii 3 Szpitala E. Obecnie na polskim rynku farmaceutycznym CP jest dostępny jedynie w postaci liofilizatu. Przygotowanie infuzji z tym lekiem wymaga dodatkowych manipulacji, poprzez dodanie do fiolki odpowiedniego rozpuszczalnika (0,9% NaCl). Wiąże się to z ryzykiem powstawania aerozoli i wydostawania się cząsteczek substancji do otoczenia, stwarzając zagrożenie dla zdrowia osoby sporządzającej. Niewątpliwie wzrost tego ryzyka istnieje w przypadku, gdy czynności te wykonywane są klasyczną metodą z użyciem igły i strzykawki, z uwagi na brak mechanizmu wyrównującego różnicę ciśnień w fiolce. W trzech szpitalach (Szpital A, C i E) do sporządzania infuzji z CP stosowano zamknięty system do przenoszenia leków (CSTD) tego samego producenta. W pozostałych dwóch szpitalach stosowano systemy bezigłowe typu „spike” z filtrem hydrofobowym (Tabela 12). W szpitalach, które stosowały CSTD, stężenia CP w próbkach wymazów pobranych z blatu roboczego komory laminarnej wynosiły odpowiednio: $0,004 \text{ ng/cm}^2$, $0,1 \text{ ng/cm}^2$ i $4,778 \text{ ng/cm}^2$ (średnio: $1,63 \text{ ng/cm}^2$). W szpitalach, które pracowały z wykorzystaniem „spików” (Szpital B i D) skażenie wynosiło odpowiednio: $0,790$ i $0,038 \text{ ng/cm}^2$ (średnio: $0,41 \text{ ng/cm}^2$).

W ostatnim czasie pojawiło się wiele kontrowersji na temat stosowania zamkniętych systemów do sporządzania i/lub podawania leków cytotoksycznych (CSTD). Istnieje nadal wiele różnych opinii co do tego, czy stosowanie tych nowoczesnych udoskonaleń technicznych w połączeniu z procedurami bezpiecznego postępowania zmniejsza ryzyko skażenia powierzchni i narażenia personelu na te niebezpieczne leki, czy też nie. Próbę znalezienia odpowiedzi na to pytanie podjęli Gurusamy i wsp., którzy na podstawie przeglądu dostępnej literatury przeanalizowali 23 badania obserwacyjne (358 szpitali), dotyczące tej tematyki [217]. Wśród tych badań nie odnotowali żadnego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, jak również żadne z nich nie przeprowadziło oceny efektywności ekonomicznej. Nie ma dostatecznych dowodów by sądzić, że skażenie powierzchni roboczych lub podłóg w jednostkach szpitalnych zmniejszyło się dzięki zastosowaniu CSTD. Ponadto, autorzy stwierdzili znaczną rozbieżność pomiędzy badaniami w kwestii, czy zastosowanie CSTD doprowadziło do oszczędności finansowych. Niektóre badania wykazały wzrost, inne zaś zmniejszenie kosztów po wprowadzeniu CSTD. Do tej pory nie przeprowadzono również badań potwierdzających korzyści zdrowotnych dla personelu, takich jak zmniejszenie występowania wysypki skórnej, wpływu na bezpłodność, liczbę poronień, rozwoju nowotworu lub wystąpienia innych działań niepożądanych. Ogólna jakość przedstawionych dowodów jest bardzo niska, z uwagi na fakt, że wszystkie eksperymenty miały jedno lub więcej znaczących ograniczeń w swoich założeniach badawczych. Dlatego też, wyniki mogą nie być w pełni wiarygodne. W związku z powyższym konieczne są dalsze, niezależne i dobrze zaprojektowane badania w tym zakresie.

W Szpitalu E we wszystkich trzech seriach pomiarowych stwierdzono rozległe skażenie CP. Na blacie roboczym komory laminarnej wartości stężeń wielokrotnie przekraczały dopuszczalną normę. W Serii 2. stężenie wynosiło $4,778 \text{ ng/cm}^2$. Wysokie stężenie stwierdzono również na podłodze pod komorą laminarną oraz blacie roboczym w pomieszczeniu czystym. W Serii 3 skażenie na blacie roboczym było trzynastokrotnie większe niż na powierzchni blatu komory laminarnej. Na blacie pomocniczym odkładane były sporządzone preparaty cytotoksyczne oraz wykonywano na nim wszystkie czynności związane z wydaniem leku na oddział. Niemniej jednak na blat trafiały również nieotwarte fiolki z lekiem, przekazane przez służbę materiałową z magazynu leku. W każdym szpitalu, wszystkie produkty i materiały (w tym także fiolki z lekiem) przed przesłaniem ich do pomieszczenia czystego były dezynfekowane roztworem alkoholowym. Skażenie blatu roboczego komory laminarnej może początkowo wydawać się zaskakujące ponieważ we wszystkich szpitalach centralna część blatu osłonięta była matą absorbcyjną. Jednak rozmiar mat był we wszystkich przypadkach mniejszy niż

sama powierzchnia blatu, a na odsłoniętej części umieszczano fiolki z lekiem oraz inne materiały (spike, strzykawki, zestawy infuzyjne) niezbędne do sporządzenia chemioterapii. Zatem użyte materiały, wyroby medyczne, fiolki z lekiem, a także rękawice, mogły stanowić potencjalne źródło skażenia, przyczyniając się do rozproszenia skażenia w obrębie komory laminarnej jak i poza nią.

Porównując wyniki niniejszych badań z danymi literaturowymi można zauważyć, że poziom skażenia CP i 5-FU na blatach roboczych komory laminarnej oraz podłogach pod komorą laminarną był niższy w polskich szpitalach niż w większości szpitali zagranicznych, między innymi w szpitalach we Francji [31], Holandii [34], Portugalii [193], Kanadzie [188], USA [195] i Japonii [27, 198]. Jedynie w szpitalach szwedzkich [30], australijskich [197] i dwóch kanadyjskich [22, 194] poziom skażenia CP i 5-FU był nieznacznie wyższy (Tabela 74). Wyniki niniejszych badań porównano również z danymi przedstawionymi przez dr Paula Sessinka podczas spotkania dotyczącego „Problemu niebezpiecznych leków w sektorze służby zdrowia w Europie”, które odbyło się w Parlamencie Europejskim w Brukseli w dniu 10 kwietnia 2018 (Tabela 75 i Tabela 76). Dane te dowodzą, że skażenie środowiska pracy w jednostkach szpitalnych jest problemem globalnym i dotyczy wszystkich szpitali na całym świecie. Warto jednak zauważyć, że poziom skażenia lekami cytotoksycznymi w polskich jednostkach nie odbiegał znacząco od poziomu jaki stwierdzono w innych państwach, takich jak Japonia, Kanada, USA, Holandia czy Niemcy.

W Szpitalu B w próbkach wymazów pobranych z podłogi pod komorą laminarną stwierdzono obecność tych samych związków co na blacie roboczym komory (5-FU, Gem, MTX, CP, Ifo, Eto) lecz w mniejszych stężeniach (Tabela 42). Próbkę wymazów z podłogi zostały pobrane po stronie komory laminarnej, z której asystent odbiera sporządzone preparaty. Do skażenia prawdopodobnie mogło dojść podczas odbierania przez asystenta sporządzonych preparatów. W dwóch szpitalach (Szpitalu B i Szpitalu E, Seria 3), na podłodze w otoczeniu komory laminarnej stwierdzono większe stężenia leków niż na blacie roboczym komory laminarnej. Trudno jest wytłumaczyć tę zależność. Największe stężenie substancji cytotoksycznej oznaczono w próbce wymazu pobranej z podłogi pod komorą laminarną w Szpitalu B i dotyczyła Ifo ($2,6 \text{ ng/cm}^2$) (Tabela 49). Skażenie powierzchni podłogi w pomieszczeniu czystym mogło być również wynikiem rozprzestrzenienia się już wcześniej powstałego skażenia poprzez obuwie pracowników. Należy również podkreślić, że w przypadku podłóg, trudniej jest przeprowadzić dokładną procedurę mycia i dekontaminacji, głównie ze względu na wielkość powierzchni. Po drugie, we wszystkich szpitalach

w pomieszczeniu czystym, podłogi wyłożone były wykładziną PCV co mogło mieć wpływ na absorpcję związków.

Drugą najbardziej skażoną powierzchnią w CPLC we wszystkich badanych szpitalach, był blat roboczy w pomieszczeniu czystym (Tabela 50). Na blat odkładano sporządzone preparaty cytotoksyczne, zatem można założyć, że skażenie mogło pochodzić ze skażonych preparatów podczas sporządzania. Zakres stężeń oznaczonych związków cytotoksycznych w próbkach wymazów pobranych z blatów roboczych w pomieszczeniu czystym zawierał się od 0,003 ng/cm² w Szpitalu C do 2,2 ng/cm² w Szpitalu E, Seria 3. We wszystkich szpitalach na blacie roboczym w pomieszczeniu czystym stwierdzono obecność Gem, której wartości oznaczanych stężeń były poniżej wartości referencyjnej (poza Szpitalem B). Rozległe skażenie stwierdzono także dla CP. Substancję tą stwierdzono we wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala A. Zakres zbadanych stężeń CP wynosił od 0,003 ng/cm² do 2,2 ng/cm². W trzech Szpitalach (Szpital B, C, E) stwierdzono obecność przynajmniej czterech substancji cytotoksycznych (5-FU, Gem, CP, Ifo). W Szpitalu E, w Serii 1 mimo iż w próbce wymazu stwierdzono obecność 8 substancji cytotoksycznych, to zakres oznaczonych stężeń wynosił od 0,005 do 0,03 ng/cm², czyli był niższy od wartości referencyjnej.

We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala A, na blacie roboczym w magazynie leków stwierdzono obecność przynajmniej jednej substancji (Tabela 51). Oznaczone stężenia substancji mieściły się w zakresie od 0,002 do 0,110 ng/cm². Obecność substancji cytotoksycznych poza pomieszczeniem czystym, w którym leki są sporządzane są dowodem na to, że skażenie może rozprzestrzeniać się na inne powierzchnie i obszary. Skażenie powierzchni w magazynie leków można również pochodzić ze skażonych handlowych fiolek lub opakowań, które trafiają od producenta. W Szpitalu A nie zidentyfikowano na blacie roboczym żadnej substancji cytotoksycznej. Był to jedyny szpital, w którym fiołki z lekami cytotoksycznymi po otrzymaniu od producenta były wyjmowane z kartonowych opakowań, dezynfekowane i przekazywane do właściwego magazynu. Jak wykazano w innych badaniach [25, 111, 112, 114, 118] jednym ze źródeł skażenia powierzchni, szczególnie poza miejscem gdzie leki te są sporządzane, mogą być handlowe opakowania leków.

W trzech szpitalach (Szpital A, D, E) w próbkach pobranych z drzwi lodówki stwierdzono obecność przynajmniej jednego leku (głównie CP) (Tabela 52). W lodówce przechowywane były leki termolabilne w handlowych opakowaniach lub częściowo zużyte fiołki. W szpitalu A i E lodówka umieszczona była w magazynie leków. W Szpitalu E obecność CP na drzwiach lodówki stwierdzono we wszystkich trzech seriach pomiarowych, przy czym wartości wyższe od zalecanej normy (> 0,1 ng/cm²) odnotowano w Serii 1 i Serii 2. Za-

kres stężeń oznaczonych związków zawierał się od 0,008 do 0,113 ng/cm². Wartości te są znacznie niższe w porównaniu do oznaczonych przez Viegas i wsp. w badaniach prowadzonych w portugalskich szpitalach, którzy na drzwiach lodówki oznaczyli 5-FU w stężeniu 78,8 ng/cm² [38]. Również Kiffmeyer i wsp. zaobserwowali alarmująco wysoki poziom skażenia gemcytabiną, albowiem stężenie tego związku wynosiło 1888 ng/cm². Ponadto, w wielu aptekach szpitalnych, na drzwiach lodówek wykazano obecność 5-FU, który według zaleceń producenta powinien być przechowywany w temperaturze pokojowej. Autorzy sugerują, że może to być związane z dotykiem przez personel szpitalny uchwytów lodówek skażoną rękawicą, jak również niewłaściwymi procedurami czyszczenia [8].

We wszystkich szpitalach, na blacie roboczym w gabinecie zabiegowym na Oddziale Diennej Chemoterapii stwierdzono obecność przynajmniej jednej substancji cytotoksycznej (Tabela 3). Zakres wszystkich oznaczonych stężeń wynosił od 0,003 do 0,97 ng/cm². Najczęściej dochodziło do skażenia CP i 5-FU. Najwyższe stężenie odnotowano w Szpitalu B dla 5-FU (0,97 ng/cm²). Tylko 4 spośród 17 pozytywnych wyników było powyżej wartości referencyjnych (0,1 ng/cm²). Niski poziom skażenia na blacie roboczym w gabinecie zabiegowym można tłumaczyć faktem, że powierzchnia ta we wszystkich szpitalach była bardzo często myta i dezynfekowana roztworem etanolu przez personel pielęgniarski (nawet kilkanaście razy dziennie). Po drugie, do gabinetu zabiegowego trafiały sporządzone preparaty cytotoksyczne, gotowe do podania pacjentowi. Wyjątek stanowi Szpital C, gdzie zestawy infuzyjne podłączano na oddziale. W związku z tym istniało większe prawdopodobieństwo, że w trakcie wykonywanych czynności mogło dojść do uwalniania substancji do otoczenia. W Szpitalu C na blacie roboczym w gabinecie zabiegowym stwierdzono obecność sześciu substancji cytotoksycznych, w tym CP w stężeniu 0,11 ng/cm². Nie jest jednak do końca znane źródło skażenia, zatem niezbędne są dalsze badania, które potwierdziłyby tę zależność.

W porównaniu do skażenia blatu roboczego w gabinecie zabiegowym, większe stężenia analizowanych substancji stwierdzono na pokrywie pojemnika na odpady cytotoksyczne (Tabela 54). Zakres oznaczonych stężeń zawierał się od 0,005 ng/cm² do 0,46 ng/cm². W Szpitalu C, na pokrywie pojemnika na odpady cytotoksyczne stwierdzono obecność tych samych substancji (5-FU, Gem, CP, Ifo, Doc) co na blacie roboczym w gabinecie zabiegowym oraz podłodze pod stojakiem infuzyjnym. Wyniki te mogą wskazywać na rozległe skażenie tymi substancjami. Do skażenia pokrywy pojemnika na odpady cytotoksyczne mogło dojść w wyniku podnoszenia pokrywy skażonymi rękawicami. Tylko w Szpitalu E pojemnik na odpady był otwierany za pomocą pedału nożnego. Wydaje się, że przypadku postępowania zgodnego z obowiązującymi procedurami, zasadnym jest oczekiwanie braku

wystąpienia skażenia tego pojemnika. Jednakże otrzymane wyniki analiz nie potwierdziły tego, bowiem w ww. szpitalu, na pokrywie pojemnika stwierdzono obecność czterech związków (5-FU, Gem, MTX i CP), w tym stężenie MTX przekraczało wartość referencyjną (MTX = 0,331 ng/cm²).

Otrzymane wyniki analizy sugerują, że podczas podłączania/odłączania preparatów cytotoksycznych pacjentom może dochodzić do uwalniania tych substancji do środowiska. Dowodem tego jest obecność tych związków na podłokietniku fotela pacjenta (Tabela 54). W każdej próbce wymazu, we wszystkich szpitalach stwierdzono przynajmniej jedną substancję. Spośród uzyskanych 18 pozytywnych wyników, 50% (9/18) było powyżej wartości referencyjnej. Wszystkie wartości stężeń 5-FU oznaczone w próbkach wymazów pobranych z podłokietnika były powyżej 0,1 ng/cm², z których najwyższe wynosiło 6,1 ng/cm² i było 61-krotnie wyższe niż wartość referencyjna. W Szpitalu D stwierdzono obecność 2 substancji (Gem, CP), które w dniu pobierania próbek nie były podawane na tym oddziale, ponadto stężenie CP przekraczało wartość referencyjną (CP = 0,58 ng/cm²). Uzyskane wyniki wskazują, że podczas podłączania i/lub odłączania preparatów cytotoksycznych może dochodzić do uwalniania tych substancji do otoczenia. Należy również podkreślić, że próbki wymazów zostały pobrane tylko z jednego podłokietnika, zatem można przypuszczać, że w szpitalach, w których fotel posiadał dwa podłokietniki (Szpital A, C, D, E), poziom skażenia mógł być niedoszacowany.

Wyniki analizy wykazały, że we wszystkich szpitalach objętych badaniami najbardziej skażoną powierzchnią na oddziale była podłoga pod stojakiem, na którym zawieszano infuzje z lekiem cytotoksycznym (Tabela 56). 56% (38/68) otrzymanych wyników było pozytywnych. W każdym szpitalu zidentyfikowano przynajmniej 4 leki cytotoksyczne (m.in. 5-FU, Gem, CP, Pac). Zakresy stężeń tych substancji wynosiły odpowiednio: 5-FU: 0,013 - 75 ng/cm², CP: <LOQ – 7,6 ng/cm², Gem: 0,003 - 1,6 ng/cm². W dwóch szpitalach (Szpital B i D) stwierdzono obecność 5-FU w stężeniu kilkaset razy przekraczającym wartość referencyjną (75 ng/cm² i 59 ng/cm²). Tak wysokie stężenia 5-FU mogą świadczyć o wycieku substancji, na przykład podczas odłączania lub podłączania infuzji pacjentowi. Obok 5-FU, na podłodze we wszystkich szpitalach stwierdzono obecność Gem.

Należy stwierdzić, że procedury sprzątania nie są wystarczająco skuteczne, czego dowodem jest obecność substancji, które w dniu pobierania próbek wymazów, nie były podawane na Oddziale Diennej Chemioterapii. We wszystkich szpitalach brak było wydzielonego sprzętu myjącego dla poszczególnych pomieszczeń na oddziale. Przy pomocy tego samego sprzętu myjącego (tzw. mopa) myto wszystkie pomieszczenia – od ubikacji, poprzez pokoje pacjen-

tów, gabinet zabiegowy, kończąc na dyżurce pielęgniarskiej. Zatem w przypadku kiedy doszło do wycieku leku cytotoksycznego i skażenia podłogi w jednym pomieszczeniu, w łatwy sposób mogło zostać przeniesione do innych pomieszczeń. Podobne spostrzeżenia stwierdzono w innych badaniach [38, 219, 220]. Obecność substancji, które w dniu pobierania próbek wymazów nie były stosowane w danej jednostce, może być związane z zanieczyszczeniem krzyżowym lub z nieskutecznymi procedurami sprzątnięcia. Może to dotyczyć zarówno rodzaju zastosowanego środka czyszczącego (nieodpowiedni środek, złe stężenie, niewłaściwy czas stosowania), częstości mycia danych powierzchni, jak również niestosowania się do ustalonych instrukcji (nieodpowiednie lub brak umycie danej powierzchni), czy też brak przeszkolonego personelu. W tym miejscu należy również zaznaczyć, że istotną kwestią jest także możliwość absorpcji substancji na danych powierzchniach.

Dużym zaskoczeniem były wyniki analizy próbek wymazów pobranych ze słuchawki telefonu. We wszystkich szpitalach, z wyjątkiem Szpitala A, telefon znajdował się poza gabinetem zabiegowym, w miejscach gdzie nie ma bezpośredniego kontaktu z lekami cytotoksycznymi (pomieszczenie administracyjne, dyżurka pielęgniarska). Wyniki wykazały, że w każdym szpitalu słuchawka telefonu skażona była przynajmniej jedną substancją cytotoksyczną (Tabela 57). Ponadto, w Szpitalu A, B i D wartości przekraczały $0,1 \text{ ng/cm}^2$. Największą wartość stężenia stwierdzono w próbce wymazu pobranej w Szpitalu B i dotyczyła Ifo ($2,5 \text{ ng/cm}^2$). W Szpitalu C, na słuchawce telefonu stwierdzono obecność Ifo ($0,028 \text{ ng/cm}^2$), choć w dniu pobierania próbek, lek ten nie był podawany. Wśród potencjalnych przyczyn tego stanu rzeczy należy wymienić niewłaściwe przestrzeganie zasad higieny, ale także brak odpowiednich procedur mycia i sprzątnięcia. Można przypuszczać, że do skażenia doszło w wyniku dotyknięcia słuchawki skażoną rękawicą po wcześniejszym kontakcie z lekami cytotoksycznymi. Należy również dodać, że z telefonu korzystali wszyscy pracownicy ww oddziału, zatem każdy z nich mógł być potencjalnie narażony.

Podobne obserwacje opisali również autorzy badania przeprowadzonego we włoskich szpitalach. Castiglia i wsp. potwierdzili, że głównym źródłem skażenia powierzchni (telefonów, foteli, uchwytów szafek) były rękawice pracowników, które nie zostały zdjęte bezpośrednio po kontakcie z lekiem [219]. Obecność substancji cytotoksycznych na rękawiczkach pracowników potwierdzono w kilku innych badaniach [34, 36, 102, 189, 190]. Portugalscy autorzy na rękawiczkach personelu podającego chemioterapię oznaczyli 5-FU w stężeniu $11,4 \text{ ng/cm}^2$ oraz znaczne ilości Pac ($414,7 \text{ ng/cm}^2$) [38].

Największe i najbardziej rozległe skażenie zarówno w CPLC jak i na oddziałach zaobserwowano czterema związkami: CP, Gem, 5-FU oraz Ifo (Tabela 70). Obecność

rakotwórczego CP stwierdzono na 71% (50/70) badanych powierzchni, Gem na 64% (45/70), 5-FU na 53% (37/70), a Ifo na 36% (25/70). Zakres oznaczonych stężeń wynosił odpowiednio dla CP: 0,003 – 7,6 ng/cm², 5-FU: 0,003 – 75 ng/cm², Gem: 0,002 - 170,5 ng/cm², Ifo: 0,003 – 2,6 ng/cm². Pozostałe związki, które oznaczono tylko w Szpitalu E, takie jak Irn i Dox, stwierdzono w siedmiu próbkach wymazów (7/70), Top w dwóch (2/70), a Epi nie zidentyfikowano w żadnej. Można zatem stwierdzić, że związki te nie wpłynęły na ogólną ocenę przeprowadzonych badań.

Podobne spostrzeżenia potwierdzono także w badaniach innych autorów. Kiffmeyer i wsp. w badaniu MEWIP stwierdzili, że spośród 12 analizowanych związków, najwięcej pozytywnych wyników dotyczyło: CP (37%), 5-FU (31%), Gem (32%), Ifo (21%) [8]. Berruyer i wsp. wykazali obecność CP w 47% próbek, Ifo w 18%, a MTX w 5% [39]. Podobnie też Bussieres i wsp. – CP w 52% próbek, Ifo – 20% , a MTX - 3% [214].

Najnowsze badania przeprowadzone w 83 kanadyjskich szpitalach wskazują, iż mimo rosnącej świadomości i wdrażania nowych wytycznych dotyczących bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi, nadal stwierdza się obecność tych niebezpiecznych substancji w środowisku pracy. W każdym ośrodku pobrano próbki wymazów z 12 wytypowanych powierzchni (sześć w aptece i sześć na oddziale). Każdą próbkę wymazu analizowano metodą UPLC-MS-MS w celu ilościowego oznaczania 10 leków przeciwnowotworowych (cyklofosfamid, ifosfamid, metotreksat, cytarabina, gemcytabina, 5-fluorouracyl, irinotekan, docetaksel, paklitaksel i winorelbina). Łącznie przebadano 953 powierzchnie, w tym 495 w aptece i 458 na oddziale. Na badanych powierzchniach najczęściej identyfikowano CP (36% próbek pozytywnych, 75. percentyla: 0,0040 ng/cm²). Najbardziej skażone powierzchnie to podłokietnik fotela pacjenta (81,7% pozytywnych wyników i obecność co najmniej jednej substancji), blat roboczy komory laminarnej (78,3%) i podłoga pod komorą laminarną (61,4%) [15].

Racjonalnie rzecz biorąc, należałoby oczekiwać, że w szpitalach, które dziennie przygotowują większą ilość preparatów cytotoksycznych, poziom skażenia powinien być większy. Takie założenie potwierdziły wyniki badań prowadzonych w kanadyjskich szpitalach ($p < 0,0001$) [206]. Fleury-Souverain i wsp. również zaobserwowali taką zależność w szwajcarskich aptekach. Spośród 24 aptek, w których prowadzono badanie, w dwóch nie stwierdzono na powierzchniach roboczych obecności żadnej substancji cytotoksycznej. Apteki te przygotowywały rocznie poniżej 4000 preparatów [35].

Jednak wyniki otrzymane w niniejszych badaniach tego nie potwierdzają. Mimo, że w Szpitalu C, w dniu pobierania próbek sporządzono 4-krotnie więcej preparatów cytotok-

sycznych niż w Szpitalu B, w obu szpitalach stwierdzono taką samą ilość pozytywnych wyników (49%). Podobna sytuacja dotyczy Szpitala A i D, gdzie w Szpitalu D sporządzono 6,5 – krotnie mniej preparatów, a ilość pozytywnych wyników była zbliżona (odpowiednio Szpital D - 24% i A - 29%) (Tabela 26 i Tabela 71). Connor i wsp., również zauważyli, że brak jest korelacji pomiędzy ilością przygotowywanych preparatów cytotoksycznych a ilością pozytywnych wyników [188]. Kiffmeyer i wsp. nie stwierdzili korelacji pomiędzy ilością (mg) i liczbą (n) sporządzonych preparatów w ciągu roku (od 530 do 32 500 preparatów/rok) a częstotliwością i poziomem skażenia (współczynnik korelacji Spearmana w przedziale od -0,2229 do 0,5523 dla ilości preparatów i od -0,161 do 0,5474 w odniesieniu dla liczby preparatów) [8].

Wyniki badań przeprowadzonych w Szpitalu E wskazują, że regularne monitorowanie skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi może mieć wpływ na zmniejszenie poziomu skażenia w jednostkach szpitalnych. Wyniki uzyskane w pierwszej serii pomiarowej były niezwykle cennym źródłem informacji na temat istniejącego skażenia, jak również narzędziem oceny przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i higieny oraz skuteczności środków czyszczących. Podobne spostrzeżenia poczynili również autorzy innych badań. Kiffmeyer i wsp., którzy zaobserwowali, że regularny monitoring wykazuje większy wpływ na obniżenie poziomu skażenia niż pojedynczy pomiar [8]. W związku z powyższym wielu autorów zaleca regularne dokonywanie pomiarów oznaczeń substancji cytotoksycznych na stanowisku pracy.

Różnice w poziomie skażenia w CPLC i na oddziale mogą być związane z wieloma czynnikami, m.in. ilością i rodzajem stosowanych leków cytotoksycznych, czasem ekspozycji, rodzajem wykonywanych czynności, liczbą zaangażowanych osób, rodzajem stosowanych wyrobów medycznych, jak również różnym poziomem doświadczenia zawodowego oraz edukacji personelu (Tabela 13).

Z uwagi na pionierski charakter badań przeprowadzonych w polskich szpitalach, należy również zdefiniować ograniczenia niniejszych założeń badawczych. Przeprowadzone badania miały na celu ogólną ocenę poziomu skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich szpitalach. W codziennej praktyce onkologicznej, w jednostkach szpitalnych stosowanych jest około 50 różnych leków onkologicznych. Do oceny skażenia środowiska pracy w niniejszej pracy wykorzystano tylko wybrane substancje (5-FU, Gem, MTX, CP, Ifo, Eto, Doc, Pac, Epi, Dox, Top, Irn). Są to są najczęściej stosowane leki w praktyce onkologicznej oraz w największych ilościach. Z jednej strony, można postrzegać to w kategorii ograniczenia badania, jednak z drugiej strony, większość publikowanych badań dotyczy oznaczania poje-

dynczych substancji (głównie CP, Ifo lub 5-FU). W związku z powyższym przeprowadzenie oznaczeń dodatkowych substancji cytotoksycznych stanowiło poszerzenie zakresu niniejszych badań. Ponadto, mając na uwadze fakt że wymienione substancje, jak również pozostałe leki cytotoksyczne sporządzane były w analogicznych warunkach, przy zastosowaniu tych samych technik aseptycznych można przyjąć, że ogólny poziom skażenia jest znacznie wyższy.

Kolejnym ograniczeniem prowadzonych badań była strategia pobierania próbek wymazów. W każdym szpitalu pobrano próbki z dziesięciu wytypowanych powierzchni (pięciu w CPLC i pięciu na Oddziale Diennej Chemioterapii). Biorąc pod uwagę zróżnicowany obieg leku cytotoksycznego oraz specyfikę lokalnych procedur obowiązujących w danym szpitalu, wiele powierzchni potencjalnie skażonych mogło zostać pominiętych. Niestety, ze względu na ograniczone możliwości finansowe i logistyczne, możliwe było pobranie tylko 10 próbek w każdym szpitalu. Wybór badanych powierzchni został przeprowadzony na podstawie wnikliwych obserwacji tzw. obiegu leku cytotoksycznego w jednostkach szpitalnych oraz konsultacji z pracownikami, zaangażowanymi na poszczególnych etapach przygotowywania tych leków. W rezultacie, wybrano powierzchnie, których analiza próbek wymazów pozwoliła prześledzić „słabe punkty” w procedurach postępowania z lekiem cytotoksycznym oraz procedurach sprzątnia.

Istotny wpływ na uzyskane wyniki analizy miał również rodzaj materiału z jakiego pobrano wymazy, zatem wartości stężeń wielu związków mogą być niedoszacowane (Tabela 23). Według autorów niniejszej metody analitycznej, największy procent odzysku można było oczekiwać z powierzchni szklanych [180]. W niniejszych badaniach szklaną powierzchnię stanowiły drzwi lodówki we wszystkich szpitalach z wyjątkiem Szpitala D (stal nierdzewna). Wyniki analizy wykazały, że w dwóch szpitalach (Szpital B i C) nie oznaczono żadnej substancji cytotoksycznej na drzwiach lodówki. Można również założyć niewielki spadek procentu odzysku dla 5-FU i MTX z powierzchni wykonanych ze stali nierdzewnej. Procent odzysku dla Gem nie powinien mieć wpływu na rodzaj powierzchni. Ze względu na możliwość adsorpcji związku na powierzchni materiału, procentowe wartości odzysku dla CP i Ifo również mogły być zmniejszone do 70%, w szczególności na powierzchniach z PCV. W związku z tym należy przypuszczać, że wszystkie wyniki analizy próbek wymazów pobranych z podłogi, zarówno w CPLC jak i na oddziale mogą być zaniżone. Wyniki mogą być również zaniżone w efekcie rozpadu chemicznego lub fizycznego związku (dotyczy to np. MTX z uwagi na jego właściwości światłoczułe). Ponadto, dla związków niepolarnych takich jak: taksany (docetaksel i paklitaksel), procent odzysku był również niższy ze względu na po-

larny charakter rozpuszczalnika stosowanego do pobierania i ekstrakcji próbek (bufor fosforanowy o $\text{pH} = 3$). W badaniach prowadzonych w Szpitalu E zastosowano niepolarny rozpuszczalnik - 70% alkohol izopropylowy, w którym taksany rozpuszczają się bardzo dobrze, co mogło mieć wpływ na zwiększenie procentu odzysku. Na tej podstawie można przypuszczać, że wartości stężeń docetakselu i paklitakselu oznaczonych w Szpitalu A, B, C i D mogą być zaniżone a całkowity poziom skażenia pozostaje niedoszacowany.

Uzyskane wyniki w niniejszych badaniach wskazują, że ryzyko narażenia zawodowego na leki cytotoksyczne występuje niemal na każdym etapie procesu leczenia pacjenta onkologicznego. Największe zagrożenie na ekspozycję leków cytotoksycznych istnieje podczas ich przygotowywania i podawania. Wykonywanie takich czynności jak otwieranie ampułek z lekiem, pobieranie leku z fiolki, odpowietrzanie strzykawek, podłączanie lub odłączenie zestawów infuzyjnych może prowadzić do uwolnienia tych substancji do środowiska, a w konsekwencji stanowić zagrożenie zdrowotne dla personelu. Duże zagrożenie stanowi możliwość długotrwałej ekspozycji na te niebezpieczne leki. W ciągu dnia ilość indywidualnie zaabsorbowanego leku może być bardzo mała, jednak negatywne efekty działania mogą się kumulować.

Zarówno międzynarodowe jak i polskie przepisy szczegółowo określają standardy bezpieczeństwa i higieny pracy z lekami cytotoksycznymi. Ponieważ fachowym piśmiennictwie światowym można znaleźć doniesienia, w którym raportowano obecność cytostatyków w moczu pracowników przygotowujących te leki, dodatkowym aspektem badawczym niniejszej pracy doktorskiej było oznaczanie stężeń CP w próbkach moczu, zebranych od wybranych pracowników, zawodowo narażonych na leki cytotoksyczne.

Ocenę zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne przeprowadzono na podstawie analizy próbek moczu pobranych od 8 wytypowanych pracowników szpitala (dwóch farmaceutów, dwóch lekarzy, czterech pielęgniarek). Próbki moczu analizowano przy wykorzystaniu techniki chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS) w celu ilościowego oznaczenia cyklofosfamidu (CP) jako markera ekspozycji.

Wiadomo, że u pacjentów leczonych CP, związek macierzysty i jego metabolity wydalone są z moczem w ciągu 24 godzin od momentu podania leku (30-60%). Biologiczny okres półtrwania CP wynosi średnio 7 godzin, a z moczem wydalone jest mniej niż 20% leku w postaci niezmienionej. Głównym metabolitem wydalonym przez nerki jest karboksyfosfamid (CEPM). Niewielka ilość CP wydalana jest również z kałem oraz wydychanym powietrzem. W niniejszych badaniach oznaczano niemetabolizowaną, wydalaną z moczem CP.

Próbki do analizy pobrano dwukrotnie, w odstępie 6 miesięcy. W pierwszej serii pomiarowej zebrano łącznie 55 próbek moczu. Wyniki analizy próbek moczu pracowników w pierwszej serii pomiarowej zamieszczono w Tabelach 78-80. Obecność wydalonego z moczem CP stwierdzono u wszystkich pracowników biorących udział w badaniu, co oznacza, że wszyscy narażeni byli w sposób istotny na ten związek. Stężenia CP oznaczono w 56% (31/55) próbek moczu. U każdego pracownika całkowite stężenie wydalonego z moczem CP w ciągu 24 godzin było powyżej 100 ng/24h. Zakres stężeń CP rozciągał się od 106,0 ng/24h (pielęgniarka) do 499,7 ng/24h (lekarz). Średnia ilość wydalanego CP w ciągu doby na pracownika wynosiła 272,5 ng/24h. Wykazano, że grupą zawodową najbardziej narażoną na CP okazali się lekarze. Średnia ilość wydalanego z moczem CP w tej grupie zawodowej wynosiła 342,5 ng/24h. W grupie farmaceutów: 238,7 ng/24h a pielęgniarek: 236,5 ng/24h. W moczu pracownika A (lekarz) oraz E (pielęgniarka) CP stwierdzono w każdej zebranej próbce, co świadczy o stałej ekspozycji na ten związek. Najwyższe stężenie CP stwierdzono w próbkach moczu lekarza (499,7 ng/24h) i pielęgniarki (492,3 ng/24h). W przypadku analizy próbek moczu farmaceutów szpitalnych stwierdzono, że ilość wydalonego CP w próbkach moczu farmaceuty asystującego przy przygotowaniu leków był trzykrotnie wyższa (357,7 ng/24h) niż u farmaceuty bezpośrednio zaangażowanego w sporządzanie preparatów cytotoksycznych, w tym CP (119,6 ng/24h) (Tabela 79). Fakt ten można tłumaczyć tym, że pomocnik zgodnie z obowiązującymi wówczas procedurami, stosował jedną parę rękawic ochronnych, natomiast operator, czyli osoba sporządzająca, zakładała dwie pary rękawic, w tym drugą parę zawsze zmieniała, minimum co 30 min. Po wykonaniu przez mnie pierwszej serii badań oraz ich interpretacji i opublikowaniu zmieniono procedurę, zalecając również pomocnikowi używanie dwóch par rękawic ochronnych.

Nie do końca pozostaje wyjaśnionym w jaki sposób farmaceuci, lekarze i pielęgniarki byli narażeni na CP podobnie jak nie znana jest droga ich narażenia. Wyniki analizy próbek moczu mogą jedynie sugerować prawdopodobny sposób przedostawania się leku do organizmu. Według Heder i wsp. 2008, główną drogą narażenia personelu szpitalnego jest wchłanianie substancji przez skórę, w wyniku dotykania skażonych powierzchni lub przedmiotów [30, 118]. Na podstawie przeprowadzonej ankiety oraz wywiadu z lekarzami ustalono, że w trakcie wykonywanych czynności zawodowych (głównie badania pacjentów przyjmujących chemioterapię) prawie nigdy nie używali rękawic ochronnych. Ponadto, ustalono, że jeden z lekarzy (pracownik A) był długoletnim palaczem. Istnieje możliwość, że do ekspozycji doszło w wyniku niezachowania podstawowych zasad higieny – czyli palenia tytoniu bezpośrednio po kontakcie z substancją cytotoksyczną. Wysoka ekspozycja lekarzy na

CP mogła być również efektem ich kontaktu z skażonymi powierzchniami lub przedmiotami na oddziale.

W przeprowadzonym wywiadzie środowiskowym odnotowano, że trzy spośród czterech pielęgniarek biorących udział w badaniach, zgłaszały dolegliwości w postaci nudności ($n = 3$), wysypki ($n = 2$), wymiotów ($n = 1$), zawrotów głowy ($n = 1$) po zakończonej w danym dniu pracy (lekarze i farmaceuci nie zgłaszali występowania podobnych dolegliwości). Wiadomo, że są to najczęstsze objawy narażenia na leki cytotoksyczne, opisywane w literaturze [123]. Wyniki analizy moczu wykazały, że wszystkie pielęgniarki zgłaszające ww. dolegliwości były narażone na CP jednak oznaczone stężenia CP były wielokrotnie niższe od tych, które stwierdzono w moczu lekarzy i farmaceutów.

Po uzyskaniu wyników analizy próbek moczu w pierwszej serii przeprowadzono szkolenia z zakresu prawidłowego postępowania z lekami cytotoksycznymi, jak również zwrócono uwagę na przestrzeganie podstawowych zasad higieny i bezpieczeństwa, w tym stosowania indywidualnych środków ochrony.

Wyniki analizy próbek moczu w drugiej serii pomiarowej wykazały istotne zmniejszenie poziomu ekspozycji pracowników na CP. Wykazano, że czterech (lekarz, farmaceuta i dwie pielęgniarki) spośród siedmiu uczestników badania było narażonych na CP. Wydalony z moczem CP stwierdzono w 10% próbek (5/51), przy czym najwyższe stężenie oznaczono w moczu pielęgniarki (34,0 ng/24h). Obecność CP stwierdzono również w moczu jednego z lekarzy (7,8 ng/24h).

Należy zaznaczyć, że pracownicy w drugiej serii wykonywali podobne czynności fachowe jak w Serii 1, również ilości sporządzanego i podawanego CP były zbliżone. Na tej podstawie można przypuszczać, że szkolenia, wzrost świadomości personelu na zagrożenia związane z nieprawidłowym postępowaniem z lekami cytotoksycznymi, rygorystyczne przestrzeganie procedur jak również stosowanie indywidualnych środków ochrony, mogło mieć wpływ na tak znaczny spadek ekspozycji.

Na dzień dzisiejszy brak jest w Polsce prawnie ustalanych wartości NDS substancji czynnych leków cytotoksycznych w materiale biologicznym. Podjęto jednak próby obliczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DBS) dla CP. W latach 2015-2016 Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN w Polsce zaproponował wprowadzenie DBS dla CP w wysokości 1 $\mu\text{g}/24\text{h}$ w próbce moczu [157, 176]. Natomiast, Sessink i wsp. poprzez ekstrapolację danych pacjentów i wyników badań na zwierzętach, obliczyli ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów

w wyniku codziennej ekspozycji na CP, przy wartości wydalonego z moczem powyżej 0,02 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

Porównując te dwie wartości z wynikami uzyskanymi w niniejszych badaniach wynika, że w odniesieniu do DBS zaproponowanych przez zespół polskich ekspertów – żaden z pracowników nie przekroczył dopuszczalnej wartości, czyli 1 $\mu\text{g}/24\text{h}$ w próbce moczu, zarówno w pierwszej jak i drugiej serii. Natomiast w odniesieniu do wartości zaproponowanych przez Sessinka i wsp., u wszystkich pracowników wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów. Wartości stężeń CP były powyżej 0,02 $\mu\text{g}/24\text{h}$, w tym u jednego z lekarzy (pracownik A) i pielęgniarki (pracownik E) wartość prawie 25-krotnie przekraczała dopuszczalną normę. W drugiej serii pomiarowej tylko u jednej pielęgniarki stwierdzono zwiększone ryzyko zachorowania na raka (pracownik H – 0,034 $\mu\text{g}/24\text{h}$).

W tym miejscu należy zaznaczyć, że powyższe wyniki dotyczą wyłącznie narażenia na CP. Dokonując oceny zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne należy wziąć również pod uwagę fakt, że w codziennej praktyce personel szpitalny ma kontakt z wieloma innymi substancjami, w zależności od powierzonych zadań klinicznych, zatem skutki zdrowotne krótkotrwałego i długotrwałego narażenia na te substancje mogą być różne.

Ocena narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne była dodatkowym aspektem pracy. Z uwagi na niewielką grupę badawczą, uzyskane wyniki analizy moczu jedynie sygnalizują niezwykle istotny problem, jakim jest ryzyko ekspozycji całego personelu szpitalnego na te niebezpieczne substancje. Wyniki wykazały, że nie tylko personel bezpośrednio zaangażowany w przygotowywanie i/lub podawanie leków cytotoksycznych może być narażony na te substancje, ale wszyscy pracownicy w jednostkach szpitalnych, gdzie leki onkologiczne są stosowane. Konieczne są zatem dalsze badania przyczyniające się do pogłębienia stanu wiedzy w tym obszarze nauk farmaceutycznych.

Do głównych czynników mogących mieć wpływ na poziom skażenia środowiska pracy zaliczyć należy niestosowanie się do obowiązujących procedur bezpiecznego postępowania, rutynowy sposób wykonywania obowiązków służbowych, brak świadomości na temat zagrożeń problemu ekspozycji, ale także niewłaściwe i lub nieskuteczne procedury mycia i dekontaminacji.

Z punktu widzenia ochrony personelu szpitalnego przed zawodowym narażeniem na leki cytotoksyczne ważniejsze jest zapobieganie możliwości powstawania skażenia niż jego eliminowanie. Raz powstałe skażenie może łatwo i nieświadomie zostać przeniesione na inne powierzchnie lub obszary poprzez skażone ręce, przedmioty lub obuwie personelu. Zatem wszelkie działania mające na celu zapobieganiu powstawania skażenia środowiska pracy le-

kami cytotoksycznymi, powinny także zabezpieczać przed przeniesieniem go poza miejsce bezpośredniego przygotowania i/lub podawania tych leków.

W związku z powyższym powinny zostać podjęte odpowiednie działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka narażenia. Należałoby przede wszystkim ponownie przeanalizować procedury sprzątnięcia (rodzaj stosowanych środków czystości, częstotliwość sprzątnięcia, rodzaj sprzątniętych powierzchni), a także dobór stosowanych materiałów. Wśród całego personelu szpitalnego należy nieustannie kształtować świadomość konieczności bezwzględnego przestrzegania procedur bezpiecznego postępowania z lekiem cytotoksycznym.

Z uwagi na brak w polskim ustawodawstwie normatywów higienicznych dla leków cytotoksycznych zastosowanie modelu "sygnalizacji świetlnej" do oceny skażenia środowiska pracy, mogłoby być bardzo praktycznym narzędziem dla decydentów. Dzięki takiemu rozwiązaniu można by łatwo interpretować wyniki i ocenić, jaki poziom skażenia powierzchni jest potencjalnie dopuszczalny, a przy jakich wartościach muszą zostać wdrożone określone działania. Takie podejście może być uznane za pierwszy krok do zdefiniowania norm, do jakich w najbliższej przyszłości należałoby dążyć.

Niniejsze, pionierskie w skali kraju badania umożliwiły rzeczową ocenę skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w polskich jednostkach szpitalnych, która może przyczynić się do podjęcia odpowiednich działań mających na celu propagowanie wiedzy i świadomości o potencjalnych zagrożeniach związanych z niewłaściwym postępowaniem z lekami cytotoksycznymi.

11. Wnioski

Pionierskie w skali kraju, przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej badania, umożliwiły dokonanie rzeczowej oceny skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych oraz pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Skażenie środowiska pracy lekami cytotoksycznymi jest problemem globalnym i dotyczy również polskich szpitali. Obecność tych substancji stwierdzono zarówno w miejscu ich przygotowywania (Centralna Pracownia Leku Cytotoksycznego, CPLC) jak i podawania (Oddział Diennej Chemioterapii), pomimo wdrożonych odpowiednich procedur oraz stosowania środków bezpieczeństwa.
2. Poziom skażenia lekami cytotoksycznymi w poszczególnych szpitalach był zróżnicowany i nie zależał od ilości przygotowywanych i/lub podawanych preparatów.
3. Najbardziej skażoną powierzchnią w CPLC we wszystkich szpitalach objętych badaniami był blat roboczy komory laminarnej, na którym sporządzano leki cytotoksyczne, a na oddziale - podłoga pod stojakiem, na którym zawieszano infuzje z lekiem cytotoksycznym.
4. Największe i najbardziej rozległe skażenie, zarówno w CPLC jak i na oddziałach, stwierdzono cyklofosfamidem, gemcytabiną, 5-fluorouracylem oraz ifosfamidem.
5. Na niektórych powierzchniach objętych badaniami stwierdzono obecność leków, które w dniu pobierania próbek nie były przygotowywane i/lub podawane, co może świadczyć o nieskutecznych procedurach sprzątnięcia lub ich nieprzestrzeganiu.
6. Skażenie powierzchni lekami cytotoksycznymi stwierdzono również w pomieszczeniach poza miejscem ich przygotowywania (magazyn leków) i/lub podawania oraz na drzwiach lodówek i słuchawkach telefonów.
7. Regularne monitorowanie skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi może być niezwykle cennym źródłem informacji na temat istniejącego lub braku skażenia, jak również narzędziem oceny przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i higieny oraz skuteczności środków czyszczących.
8. Wyniki analizy moczu personelu szpitalnego zawodowo narażonego na leki cytotoksyczne wykazały, że wszyscy pracownicy (farmaceuci, pielęgniarki, lekarze) objęci badaniami, byli narażeni na cyklofosfamid, przy czym lekarze stanowili grupę zawodową o największej ekspozycji.

12. Streszczenie

Higieniczny nadzór nad warunkami środowiska pracy oraz ocena zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne jest niezmiernie istotnym zagadnieniem dla całego personelu szpitalnego mającego kontakt z tymi lekami.

Aktualnie w Polsce brak jest danych na temat skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalach. Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań w tym kierunku. Ponadto, w polskich placówkach ochrony zdrowia, w których prowadzona jest praktyka onkologiczna, nie dokonuje się oceny zawodowego narażenia personelu szpitalnego na te niebezpieczne leki. Powodem tego jest brak certyfikowanych laboratoriów, określonych procedur, a przede wszystkim normatywów higienicznych w polskim ustawodawstwie dla tej grupy związków.

W związku z powyższym jako założenia rozprawy doktorskiej zaplanowano badania obejmujące ocenę skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych, gdzie są przygotowywane i podawane leki onkologiczne. Dodatkowym aspektem pracy jest również ocena zawodowego narażenia personelu szpitalnego na te niebezpieczne substancje.

Badania zostały przeprowadzone w pięciu różnych szpitalach w Polsce: w Gdańsku, Łodzi, Krakowie i Poznaniu (2). Badaniami objęto próbki wymazów pobranych z wyznaczonych powierzchni w jednostkach szpitalnych, gdzie leki cytotoksyczne przygotowano (Centralna Pracownia Leków Cytotoksycznych, CPLC) i podawano (Oddział Diennej Chemioterapii). W każdym szpitalu wymazy pobrano z 5 powierzchni w CPLC (blat roboczy komory laminarnej, podłoga w bezpośrednim otoczeniu komory laminarnej, blat roboczy w pomieszczeniu czystym i magazynie leków, drzwi lodówki) i 5 powierzchni na oddziale (blat roboczy w gabinecie zabiegowym, pokrywa pojemnika na odpady cytotoksyczne, podłokietnik fotela pacjenta, podłoga pod stojakiem infuzyjnym, słuchawka telefonu). Próbki wymazów analizowano w celu ilościowego oznaczenia: 5-fluorouracylu (5-FU), cyklofosfamidu (CP), ifosfamidu (Ifo), gemcytabiny (Gem), doksorubicyny (Dox), epirubicyny (Epi), etopozydu (Eto), metotreksatu (MTX), paklitakselu (Pac), docetakselu (Doc), irinotekanu (Irn) i topotekanu (Top). Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS).

W niniejszych badaniach zebrano łącznie 70 próbek wymazów, otrzymując 680 wyników, w tym 216 (32%) było pozytywnych, czyli wartości stężeń analizowanych substancji były wyższe od wartości granicy oznaczalności (LOQ). Na 91% (64/70) powierzchni objętej

badaniami stwierdzono obecność przynajmniej jednej substancji cytotoksycznej. Poziom skażenia w poszczególnych szpitalach był zróżnicowany (od 19% do 49% pozytywnych wyników) i nie zależał od ilości sporządzonych i/lub podanych preparatów cytotoksycznych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że najbardziej skażoną powierzchnią w CPLC we wszystkich szpitalach był blat roboczy komory laminarnej, a na oddziale - podłoga pod stojakiem infuzyjnym (54% pozytywnych wyników). Najwyższe stężenia związków oznaczono w próbkach wymazów pobranych z powierzchni roboczej komory laminarnej (Gem - 170,5 ng/cm²) oraz podłogi pod stojakiem infuzyjnym (5-FU - 75,0 ng/cm² i 59,0 ng/cm²). Największe i najbardziej rozległe skażenie zarówno w CPLC i na oddziałach zaobserwowano CP, Gem, 5-FU oraz Ifo. Obecność rakotwórczego CP stwierdzono na 71% (50/70) badanych powierzchniach, Gem na 64% (45/70), 5-FU na 53% (37/70), a Ifo na 36% (25/70). Zakres oznaczonych stężeń wynosił odpowiednio dla CP: 0,003 – 7,6 ng/cm², 5-FU: 0,003 – 75,0 ng/cm², Gem: 0,002 - 170,5 ng/cm², Ifo: 0,003 – 2,6 ng/cm². Na 21/70 (30%) powierzchniach stwierdzono obecność związków, które w dniu pobierania próbek nie były przygotowywane ani/lub podawane, co może świadczyć o nieskutecznych procedurach mycia i sprzątania lub ich nie przestrzeganiu. Rozległe skażenie powierzchni lekami cytotoksycznymi stwierdzono również w pomieszczeniach poza miejscem ich przygotowywania (magazyn leków) oraz na drzwiach lodówek i słuchawkach telefonów. Wykazano, że nowoczesne, specjalistyczne wyroby medyczne tzw. „zamknięte systemy” stosowane do sporządzania leków cytotoksycznych (CSTD) nie eliminują skażenia.

Ocenę zawodowego narażenia na leki cytotoksyczne przeprowadzono na podstawie analizy próbek moczu pobranych od 8 wytypowanych pracowników szpitala (dwóch farmaceutów, dwóch lekarzy, czterech pielęgniarek). Próbki moczu analizowano przy wykorzystaniu techniki chromatografii gazowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (GC-MS/MS) w celu ilościowego oznaczenia CP jako markera ekspozycji. Próbki pobrano dwukrotnie, w odstępie 6 miesięcy. W pierwszej serii pomiarowej zebrano łącznie 55 próbek moczu. Obecność wydalonego z moczem CP stwierdzono u wszystkich pracowników biorących udział w badaniu. Stężenia CP oznaczono w 56% (31/55) próbek moczu. Zakres całkowitej ilości wydalonego CP w ciągu doby rozciągał się od 106 ng/24h (pielęgniarka) do 499,7 ng/24h (lekarz). W moczu farmaceuty asystującego przy przygotowaniu leków poziom CP był trzykrotnie wyższy (357,7 ng/24h) niż u farmaceuty bezpośrednio zaangażowanego w sporządzanie preparatów cytotoksycznych (119,6 ng/24h). W drugiej serii pomiarowej, CP oznaczono w próbkach moczu czterech (lekarza, farmaceuty i dwóch pielęgniarek) spośród siedmiu uczestników badania. CP stwierdzono w 5/51 próbkach (10%), przy czym najwyższą

ilość oznaczono w moczu pielęgniarki i wynosiła 34,0 ng/24h. Obecność CP stwierdzono również w moczu jednego z lekarzy (7,8 ng/24h).

Pionierskie w skali kraju badania, prowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, umożliwiły rzeczową ocenę skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi w polskich jednostkach szpitalnych. Otrzymane wyniki potwierdziły obecność tych niebezpiecznych substancji zarówno w miejscu ich przygotowywania jak i podawania, pomimo wdrożonych odpowiednich procedur oraz stosowania środków bezpieczeństwa. Wykazano, że regularne monitorowanie skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi może być niezwykle cennym źródłem informacji na temat istniejącego lub braku skażenia, jak również narzędziem oceny przestrzegania przez pracowników procedur bezpieczeństwa i higieny oraz skuteczności środków czyszczących.

Ponadto wykazano, że wszyscy pracownicy (farmaceuci, pielęgniarki, lekarze) objęci badaniami, byli narażeni na cyklofosfamid, przy czym lekarze stanowili grupę zawodową o największej ekspozycji.

Otrzymane wyniki badań mogą przyczynić się do podjęcia odpowiednich działań mających na celu propagowanie wiedzy i świadomości o potencjalnych zagrożeniach związanych z niewłaściwym postępowaniem z lekami cytotoksycznymi jak również stanowić przyczynek do dalszych badań naukowych i klinicznych.

14. Summary

"Assessment of environmental contamination of selected cytotoxic drugs in hospital units"

Hygienic supervision of working environment conditions and the assessment of occupational exposure to cytotoxic drugs is an extremely important issue for all hospital staff coming in to contact with these medicines.

In Poland, currently, there are no data on contamination of work environments with cytotoxic drugs in hospital units and no research has been carried out in this area. Moreover, in cancer units, no professional assessment of hospital personnel exposure to these dangerous drugs is made. The main reason for this is a lack of certified laboratories, specific procedures and hygiene standards.

The doctoral thesis seeks to address this information gap. Studies are planned to assess work environment contamination with selected cytotoxic drugs in hospital units where oncology drugs are prepared and administered. An assessment of occupational exposure to hospital staff from these hazardous substances will also be carried out.

The research was conducted in five different hospitals in Poland: Gdansk, Łodz, Kraków and Poznań (2). The tests included wipe samples taken from designated areas in hospital units where cytotoxic drugs were prepared (Central Laboratory of Cytotoxic Drugs Preparation, CPLC) and administered (the Daily Chemotherapy Department). In each hospital, wipes were collected from 5 surfaces in CPLC (Biological Safety Cabinet [BSC] tops, floors under of BSC, table tops in clean rooms and drug stores, and fridge doors); and 5 areas in the wards (surface of the worktops in the treatment rooms, tops of the cytotoxic waste containers, armrests of the patient chairs, floors under the infusion stand and phones). Wipe samples were analysed for the quantification of 5-fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide (CP), ifosfamide (Ifo), gemcitabine (Gem), doxorubicin (Dox), epirubicin (Epi), etoposide (Eto), methotrexate (MTX), paclitaxel (Pac), docetaxel (Doc), irinotecan (Irn) and topotecan (Top). The analyses were carried out using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

In the present study, 70 wipe samples were collected, yielding 680 results, of which 216 (32%) were positive, i.e. the concentration values of the analysed substances were above the limit of quantification (LOQ). The presence of at least one cytotoxic substance was found in 91% (64/70) of the study areas. The level of contamination in individual hospitals varied (from 19% to 49% of positive results) and did not depend on the amount of cytotoxic preparations prepared and/or administered. The most contaminated surfaces in the CPLC in all

hospitals were the worktops of the BSC and, in the wards, the floors under the infusion stands (54% of positive results). The highest concentrations of compounds were determined in wipe samples taken from the working surfaces of the BSC (Gem – 170,5 ng/cm²) and the floors under the infusion stands (5-FU – 75,0 ng/cm² and 59,0 ng/cm²). Both, in CPLC and wards, the largest and the most extensive contamination were observed with CP, Gem, 5-FU and Ifo. The presence of carcinogenic CP was found in 71% (50/70) of tested surfaces; Gem at 64% (45/70); 5-FU at 53% (37/70); and Ifo at 36% (25/70). The range of determined concentrations was respectively for CP: 0,003 – 7,6 ng / cm²; 5-FU: 0,003 – 75,0 ng/cm²; for Gem: 0,002 – 170,5 ng / cm²; and for Ifo: 0,003 – 2,6 ng / cm². On 21/70 (30%) surfaces, compounds were found that on the day of sampling were not prepared and/or administered. This may indicate ineffective cleaning and cleaning procedures or their non-observance. The presence of cytotoxic drugs was also found in rooms outside the areas of their preparation (drug stores) as well as on the doors of refrigerators and phones. The study has shown that closed systems drug transfer devices (CSTD) used for the preparation of cytotoxic drugs do not eliminate contamination. Moreover, in one of the hospitals that used CSTD, an almost 120-fold higher CP concentration was found on a BSC work top as compared with a hospital using standard "spikes" (4,78 ng/cm² versus 0,04 ng/cm²).

The assessment of occupational exposure to cytotoxic drugs was based on the analysis of urine samples collected from 8 selected hospital employees (two pharmacists, two doctors and four nurses). Urine samples were analysed using a gas chromatography technique coupled to tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) to quantify CP as the exposure marker. Samples were collected twice, with an interval of 6 months. In the first measurement series, a total of 55 urine samples were collected. The presence of CP excreted in the urine was found in all workers participating in the study. CP concentrations were determined in 56% (31/55) of urine samples. The range of total CP excretion during the day extended from 106 ng/24h (nurse) to 499,7 ng / 24h (doctor). In the urine of a pharmacist, assisting in the preparation of drugs, the CP level was three times higher (357,7 ng/24h) than in a pharmacist directly involved in the preparation of cytotoxic preparations (119,6 ng/24h). In the second measurement series, CP was found in the urine samples of four (a doctor, a pharmacist and two nurses) out of seven (4/7) participants in the study. CP was found in 5/51 samples (10%), with the highest number being marked in a nurse's urine (34,0 ng/24h). CP was also found in the urine of one doctor (7,8 ng/24h).

Pioneering national research conducted as part of this doctoral dissertation, has made it possible to assess the contamination of working environments with selected cytotoxic drugs in

Polish hospital units. The results confirm the presence of these hazardous substances at the place of preparation and the place of administration, despite the implementation of appropriate procedures and the application of security measures. Regular monitoring of work environment contamination with cytotoxic drugs can be an extremely valuable source of information about contamination or the lack of contamination. It can also be a tool for assessing employee compliance with safety and hygiene procedures, and the effectiveness of cleaning agents.

In addition, it was shown that all employees included in the study (pharmacists, nurses and doctors) were exposed to CP, with the doctors being the occupational group with the highest exposure.

These results may contribute to appropriate actions being taken to promote greater knowledge and awareness of the potential risks associated with different cytotoxic drugs and provide a starting point for further scientific and clinical projects.

15. Literatura

1. International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100A (2014), <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/>.
2. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), NIOSH Alert: „Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings”, 2016, <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2016161>.
3. Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D., “Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations.” *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 76, nr 1, str. 5–10, 2003.
4. McDevitt J.J., Lees P.S., McDiarmid M.A., “Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents.”, *J Occup Med.*, Vol. 1 Jan, nr 35, str. 57–60, 1993.
5. Kromhout H., Hoek F., Uitterhoeve R., Huijbers R., Overmars R.F., Anzion R., Vermeulen R. “Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys”, *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 44, nr 7, str. 551–560, 2000.
6. Hon Ch.Y., Astrakianakis, G., Danyluk, Q., Chu, W. “Pilot evaluation of dermal contamination by antineoplastic drugs among hospital pharmacy personnel”, *Can. J. Hosp. Pharm.*, Vol. 64, nr 5, str. 327–332, 2011.
7. Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H., “Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities”, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 78, nr 5, str. 403–412, 2005.
8. Kiffmeyer T., Tuerk J., Hahn M., Stuetzer H., Hadtstein C., Heinemann A., Eickmann U. „Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies – the MEWIP project”, *Ann Occup Hyg.*; Vol. 57: str. 444-455, 2013.
9. Farmakopea Amerykańska (USP) U.S. Pharmacopeial Convention (USP) General Chapter <800> Hazardous drugs — Handling in Healthcare Settings, Rockville (MD), 2017. www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/m7808.pdf
10. Zeedijk M., Greijdanus B., Steenstra F., Uges D., “Monitoring exposure of cytostatics on the hospital ward”, *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.*, Vol. 11, nr 1, str. 18–22, 2005.
11. Polovich M., Olsen M.M., „Safe Handling of Hazardous Drugs (Third Edition)”, Pittsburgh (PA): Oncology Nursing Society, 2017.
12. Baker E.S., Connor T., “Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs”, *Am. J. Heal. Pharm.*, Vol. 53, nr 22, str. 2713–2723, 1996.
13. “Strategia Walki z Rakiem w Polsce 2015-2024.” http://walkazrakciem.pl/sites/default/files/slajd/pliki_do_pobrania/strategia_wersja_2017.pdf
14. Miśkiewicz A., Cywińska A., Winnicka A., “Problem zawodowego narażenia na cytostatyki stosowane w weterynarii”, *Życie Weter.*, Vol. 89, nr 11, 2014.
15. Chauchat L., Tanguay C., Caron N.J., Gagné S., Labrèche F.B., “Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers.”, *J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 1, 2018.
16. Graeve C.U., McGovern P.M., Alexander B., Church T., Ryan A., Polovich M., “Occupational Exposure to Antineoplastic Agents”, *Workplace Health Saf.* Vol. 65, nr 1, str. 9-20, 2017.
17. Connor T.H., Zock M.D., Snow A.H., “Surface Wipe Sampling for Antineoplastic (Chemotherapy) and Other Hazardous Drug Residue in Healthcare Settings: Methodology and Recommendations”, *J Occup Environ Hyg.*, Vol. 13, nr 9, str. 658-67, 2016.
18. Davis J., McLaughlan R., Connor T.H., “Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away”, *J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 17, nr 1, str. 9–13, 2011.

19. Nussbaumer S., Fleury-Souverain S., Antinori P., Sadeghipour F., Hochstrasser D.F., Bonnabry P., Veuthey J.L., Geiser L. "Simultaneous quantification of ten cytotoxic drugs by a validated LC-ESI-MS/MS method", *Anal. Bioanal. Chem.*, Vol. 398, nr 7–8, str. 3033–3042, 2010.
20. Hon C.Y., Barzan C., Astrakianakis G., "Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: Review of literature, North America versus Europe", *Safety and Health at Work*, Vol. 5, nr 4, str. 169 – 174, 2014.
21. Turci R., Sottani C., Spagnoli G., Minoia C., "Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: A review of analytical methods", *J. Chromatogr. B*, Vol. 789, nr 2, str. 169–209, 2003.
22. Touzin K., Bussi eres J.F., Langlois E., Lefebvre M., "Evaluation of surface contamination in a hospital hematology--oncology pharmacy", *J Oncol Pharm Pr.*, Vol.15, nr 1, str. 53–61, 2009.
23. Brouwers E.E., Huitema A.D., Bakker E.N., Douma J.W., Schimmel K.J., van Weringh G., de Wolf P.J., Schellens J.H., Beijnen J.H.; "Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 80, nr 8, str. 689–699, 2007.
24. Sabatini L., Barbieri A., Tosi M., Violante F.S., "A new high-performance liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil as markers of surface contamination for occupational exposure monitoring", *J. Mass Spectrom.*, Vol. 40, nr 5, str. 669–674, 2005.
25. Hedmer M., Georgiadi A., Bremberg E.R., J nsson B.A., Eksborg S., "Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden", *Ann Occup Hyg.*; Vol. 49, nr 7, str. 629-637, 2005.
26. Connor T.H., DeBord D.G., Pretty J.R., Oliver M.S., Roth T.S., Lees P.S., Krieg E.F. Jr, Rogers B., Escalante C.P., Toennis C.A., Clark J.C., Johnson B.C., McDiarmid M.A., "Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers", *J Occup Env. Med*, Vol. 52, nr10, str. 1019–1027, 2010.
27. Yoshida J., Koda S., Nishida S., Nakano H., Tei G, Kumagai S., "Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital", *Ann Occup Hyg.* Vol. 57, nr 2, str. 251-260, 2013.
28. Hon C.Y., Teschke K., Shen H., Demers P.A., Venners S., "Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers," *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 88, nr 7, str. 933-941, 2015.
29. Janes A., Tanguay C., Caron N.J., Bussi eres J.F., "Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate: A study of 51 Canadian centres", *Can. J. Hosp. Pharm.*, Vol. 68, nr 4, str. 279–289, 2015.
30. Hedmer M., Tinnerberg H., Axmon A., J nsson B.A., "Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 81, nr 7, str. 899–911, 2008.
31. Crauste-Manciet S., Sessink P.J., Ferrari S., Jomier J.Y., Brossard D., "Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 49, nr 7, str. 619–628, 2005.
32. Odraska P., Dolezalova L., Kuta J., Oravec M., Piler P., Blaha L., "Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 57, nr 2, str. 240–250, 2013.
33. Gonz lez  lvarez A., L pez-Montenegro Soria M.A., Albert Mar  A., Mart nez G mez M.A., Porta Oltra B., Jim nez Torres N.V., "Exposici n a f rmacos citot xicos en el personal sanitario", *Farm. Hosp.*, Vol. 36, nr 5, str. 368–373, 2012.
34. Sessink P.J., Boer K.A., Scheefhals A.P., Anzion R.B., Bos R.P., "Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers", *Int Arch Occup*

- Environ Health., Vol. 64, nr 2, str. 105-112, 1992.
35. Fleury-Souverain S., Mattiuzzo M., Mehl F., Nussbaumer S., Bouchoud L., Falaschi L., Gex-Fabry, M., Rudaz S., Sadeghipour F., Bonnabry P., "Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies", *Eur. J. Hosp. Pharm.*, Vol. 22, nr 6, str. 333-341, 2015.
 36. Mason H.J., Blair S., Sams C., Jones K., Garfitt S.J., Cuschieri M.J., Baxter P.J., "Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 49, nr 7, str. 603-610, 2005.
 37. Sottani C., Porro B., Imbriani M., Minoia C., "Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings", *Toxicol. Lett.*, Vol. 213, nr 1, str. 107-115, 2012.
 38. Viegas S., Pádua M., Veiga A.C., Carolino E., Gomes M., "Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals", *Environ. Monit. Assess.*, Vol. 186, nr 11, str. 7807-7818, 2014.
 39. Berruyer M., Tanguay C., Caron N.J., Lefebvre M., Bussières J.F., "Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian Hospitals: A 2013 follow-up study", *J Occup Environ Hyg.*, Vol. 12, nr 2, str. 87-94, 2015.
 40. Janiec W., *Farmakodynamika – podręcznik dla studentów farmacji, Tom II.*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
 41. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., red. wyd. pol. Marian Wielosz, „Farmakologia kliniczna”. Lublin, Wydawnictwo: Czelej, 2011.
 42. Magerstädt M. „Antibody Conjugates and Malignant Disease”, Wydawnictwo: CRC Press, Boca Raton, FL, 1991.
 43. Siedlecki J., "Molekularne podstawy terapii ukierunkowanej na hamowanie przekazywania wewnątrzkomórkowego," w „Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w onkologii i hematologii” pod red. Wojtukiewicz M., Sierko E., Wyd. Via Medica, Gdańsk 2013.
 44. Siedlecki P. „Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów”. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna.* Borgis Wydawnictwo Medyczne, 164-177, Warszawa 2006.
 45. Tannock I., Hill R., Bristow R., Harrington L., *The Basic Science of Oncology.* 5. Edycja, McGraw Hill; New York 2014.
 46. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., "Zarys diagnostyki nowotworów złośliwych oraz opieki w trakcie i po leczeniu onkologicznym", *Onkologia Kliniczna, TOM II*, Gdańsk 2015.
 47. K. D. Denisso T, „Przegląd leków stosowanych w chorobach nowotworowych”, Borgis — Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2011.
 48. Frączek M., „Chirurgia nowotworów”, Białą Podlaska: Alfa Medica Press, 2003.
 49. Rubach M., "Objawy niepożądane chemioterapii" *Podstawy onkologii klinicznej*, Redakcja naukowa dr n. med Janusz Meder, str.127-146, Warszawa 2011.
 50. Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C., „Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Wydanie 12, McGrawHill, 2011.
 51. Pluta A., "Miejsce medycyny personalizowanej w nowotworach układu krwiotwórczego", w „Medycyna personalizowana. Mity, fakty, rekomendacje”, Redakcja naukowa: Adam Fronczak Łódź 2016.
 52. *Farmakopea Polska X, Tom II*, Warszawa 2014.
 53. Charakterystyka Produktu Leczniczego: 5-Fluorouracil-Ebewe, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.01.2013.
 54. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. „Leki współczesnej terapii”. *Medical Tribune Polska, Tom I i II*, Warszawa 2010.
 55. Yamaguchi K., Nakagawa S., Yabusaki H., Nashimoto A., "Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel for pretreated patients with advanced gastric cancer", *Anti-cancer Res*, Vol. 27, nr 5B, str. 3535-3539, 2007.

56. Ilson D.H., "Oesophageal cancer: New developments in systemic therapy", *Cancer Treatment Reviews*, Vol. 29, nr 6, str. 525–532, 2003.
57. Okusaka T., Kosuge T., "Systemic chemotherapy for pancreatic cancer" *Pancreas*, Vol. 28, nr 3, str. 301–304, 2004.
58. Rich T.A., Shepard R.C., Mosley S.T., "Four decades of continuing innovation with fluorouracil: Current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 22, nr 11, str. 2214–2232, 2004.
59. Bossi P., Saba N.F., Vermorken J.B., Strojjan P., Pala L., de Bree R., Rodrigo J.P., Lopez F., Hanna E.Y., Haigentz M., Takes R.P., Slootweg P.J., Silver C.E., Rinaldo A., Ferlito A., "The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review", *Cancer Treat. Rev.*, Vol. 41, nr 10, str. 836–843, 2015.
60. Barber F.D., Mavligit G., Kurzrock R., „Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a concise overview”, *Cancer Treat Rev*, Vol. 30, nr 5, str. 425-436, 2004.
61. Wawrocka-Pawlak M., "Jak działa 5-fluorouracyl", *Współczesna Onkol.*, Vol. 9, nr 10, str. 414–423, 2005.
62. Goette D.K., "Topical chemotherapy with 5-fluorouracil", *J. Am. Acad. Dermatol.*, Vol. 4, nr 6, str. 633–649, 1981.
63. Tascilar M., Loos W.J., Seynaeve C., Verweij J., Sleijfer S., "The pharmacologic basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas", *Oncologist*, Vol. 12, nr 11, str. 1351–1360, 2007.
64. Kostowski W., Herman Z., „Farmakologia – Podstawy farmakoterapii 2”, Wydanie II. PZWL, Warszawa 2006.
65. Drug Information Handbook for Oncology, Lexicomp, 10th Edition, 2012.
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu, 1 g, Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.04.2004..
67. Specjalistyczny medyczny portal internetowy „ Medycyna Praktyczna” , indeks leków, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=336>.
68. Sloderbach B.H., Górska A., Sikorska M., Misiura K., "Klasyczne oksazafosforinany – metabolizm i właściwości terapeutyczne – nowe implikacje" *Postep. Hig Med Dosw*, nr 67, str. 1235–1253, 2013.
69. Giraud B., Hebert G., Deroussent A., Veal G.J., Vassal G., Paci A. "Oxazaphosphorines: new therapeutic strategies for an old class of drugs", *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, Vol. 6, str. 919–938, 2010.
70. Zhang J., Tian Q., Yung Chan S., Chuen Li S., Zhou S., Duan W., Zhu Y.Z., "Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications", *Drug Metab Rev*, nr 37, str. 611–703, 2005.
71. To L.B., Haylock D.N., Dyson P.G., Rawling T.P., Bayly J.L., Rawling C.M., Canty A.N., Wake B., Thorp D., Juttner C.A., "A comparison between 4 GM/M2 and 7 GM/M2 cyclophosphamide for peripheral blood stem cell mobilization", *Int J Cell Cloning*, Vol. 10, nr 33, 1992.
72. Sarosiek T., Żołnerek J., Langiewicz P. „Chemioterapia wysokodawkowa guzów zarodkowych — koniec czy początek drogi?”, *Współcz Onkol.*, Vol. 6, nr 7, str. 434–450, 2002.
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan, 1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 20.07.2009.
74. Charakterystyka Produktu leczniczego Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 17.05.2012.
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2011.

76. Głogowska I., Dubiański R., Skrzypczyk A., Pieńkowski T., „Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi – miejsce niepygelowanej doksrubicyliny liposomalnej,” *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, supl A, A8–A17, 2010.
77. Charakterystyka Produktu leczniczego Farmorubicin PFS, 2 mg/ml (10 mg/5 ml), roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.10.2013.
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe 100 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 13.02.2006.
79. Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D., Taylor S.G., DeConti R.C., Adams G., „Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390)”, *Cancer*, Vol. 82, nr 11, str. 2270-2274, 1998.
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Hospira, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 14.04.2011.
81. Miller H.J., Leong T., Khandekar J.D., Greipp P.R., Gertz M.A., Kyle R.A., „Paclitaxel as the initial treatment of multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1A93)”, *Am. J. Clin. Oncol.*, Vol. 21, nr 6, str. 553–556, 1998.
82. Younes A., Ayoub J.P., Sarris A., North L., Pate O., McLaughlin P., Rodriguez M.A., Romaguera J., Hagemester F., Bachier C., Preti A., Cabanillas F., „Paclitaxel (Taxol) for the treatment of lymphoma”, *Ann. Oncol.*, Vol. 8, Suppl. 1, str. 129–131, 1997.
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.11.2005.
84. Mody M.D., Gill H.S., Saba N.F., „The Evolving and Future Role of Taxanes in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck”, A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, Vol. 142, nr 9, str.898-905, 2016.
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan Hospira, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 29.10.2013.
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecan Accord, 4 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2012.
87. Stewart D.J., „Update on the Role of Topotecan in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer”, *Oncol.*, nr 9 (suppl 6), str. 43–52, 2004.
88. Khalife R., El-Hayek S., Tarras O., Hodroj M.H., Rizk S., „Antiproliferative and proapoptotic effects of topotecan in combination with thymoquinone on acute myelogenous leukemia”, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, nr 14, Suppl. 14, str. 46–55, 2014.
89. *Handbook on Injectable Drugs*, 18th edition, ASHSP, 2015,
90. Baza danych związków chemicznych PubChem zarządzana przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), który jest częścią National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
91. Szymczak W., „Ryzyko choroby nowotworowej a narażenie na substancje chemiczne”, Instytut Medycyny Pracy im. Prof. Dr med. Jerzego Nofera, Łódź 1999.
92. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 sierpnia 2012 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji chemicznych i ich mieszanin, Dz.U. 2012 poz. 1018.
93. Chmal – Jagiełło K., Jankowiak – Gracz H., Bicz M., Korczowska E., „Standardy Jakościowe w farmacji onkologicznej, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2012.
94. Ustawa Prawo Farmaceutyczne, Dz.U. z 2008 nr 45 poz. z późniejszymi zmianami, Rozdz. 7 Art. 86 p. 3.
95. Korespondencja pisemna - pismo Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego z dnia 8.01.2016.

96. Yodaiken R.E., Bennett D., "OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, nr 43, str. 1193–1204, 1986.
97. American Society of Hospital Pharmacists, "ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs", *Am. J. Hosp. Pharm.*, nr 47, str. 1033–1049, 1990.
98. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19 czerwca 1996 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej, *Dz. U. Nr 80, poz. 376*.
99. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2000 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy przygotowywaniu, podawaniu i przechowywaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej, *Dz. U. Nr 79 poz. 897*.
100. Seńczuk W., *Toksykologia współczesna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
101. Hon C.Y., Teschke K., Demers P.A., Venners S., "Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system," *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 58, nr 6, str.761-770, 2014.
102. Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H., "Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 48, nr 3, str. 237–244, 2004.
103. Bos J.D., Meinardi M.M., "The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs", *Exp Dermatol.*, Vol. 9, nr 3, str. 165–169, 2000.
104. Halsen G., Krämer I., "Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anti-cancer drugs--the case of monoclonal antibodies", *J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 17, nr 1, str. 68–80, 2011.
105. Kimmel T., Sussman R., Ku R., Ader A., "Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances", *J. ASTM Intl.*, Vol. 8, nr 8, str. 1-6, 2011.
106. Munro D.D., Stoughton R.B., "Dimehtylacetamide (DMAC) and dimethylformamide (DMFA) effect on percutaneous absorption", *Arch. Dermatol.*, nr 92, str. 585–586, 1965.
107. Surface Contaminants, Skin Exposure, Biological Monitoring and Other Analyses. Section II: Chapter 2. https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_235600.html, 2005
108. Health and Safety Executive, "Work-Related Contact Dermatitis in the Health Services, UK: Health and Safety., London 2015.
109. Kedrowski D.A., Warshaw E.M., "Hand dermatitis: a review of clinical features, diagnosis, and management", *Dermatol. Nurs.*, nr 20, str. 17–25, 2008.
110. Touzin K., Bussières J.F., Langlois E., Lefebvre M., Gallant C., "Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 52, nr 8, str. 765–771, 2008.
111. Iglesias F., "Contaminación externa de viales de metotrexato detectada en un hospital argentino" *Farm. Hosp.*, Vol. 30, nr 5, str. 300–303, 2006.
112. Naito T., Osawa T., Suzuki N., Goto T., Takada A., Nakamichi H., Onuki Y., Imai K., Nakaniishi K., Kawakami J., "Comparison of Contamination Levels on the Exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan", *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 35, nr 11, str. 2043–2049, 2012.
113. Fleury-Souverain S., Nussbaumer S., Mattiuzzo M., Bonnabry P., "Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market", *J Onc Pharm Pract.*, Vol. 20, nr 2, str. 100–111, 2014.
114. Mason H.J., Morton J., Garfitt S.J., Iqbal S., Jones K., "Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 47, nr 8, str. 681–685, 2003.
115. Yuki M., Sekine S., Takase K., Ishida T., Sessink P.J., "Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients", *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Vol. 19, nr 3, str. 208–217, 2013.

116. Yuki M., Ishida T., Sekine S., "Secondary Exposure of Family Members to Cyclophosphamide After Chemotherapy of Outpatients With Cancer: A Pilot Study", *Oncol. Nurs. Forum*, Vol. 42, nr 6, str. 665–671, 2015.
117. Böhlant A., Sverdel Y., Schierl R., "Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients", *Int. J. Hyg. Environ. Health*, Vol. 220, nr 4, str. 757–765, 2017.
118. Fransman W., Huizer D., Tuerk J., Kromhout H., "Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 80, nr 5, str. 396–403, 2007.
119. Hon C.Y., Teschke K., Chua P., Venners S., Nakashima L., "Occupational Exposure to antineoplastic drugs: identification of job categories potentially exposed throughout the hospital medication system", *Saf Health Work.*; nr 2, str. 273–281, 2011.
120. Yuki M., Sekine S., Takase K., Ishida T., Sessink P.J., "Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients", *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Vol. 19, nr 3, str. 208–217, 2012.
121. Falck K., Grohn P., Sarsa M., "Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs", *Lancet*, Vol. 1, nr 8128, str. 1250–1251, 1979.
122. Kopjar N., Garaj-Vrhovac V., Kasuba V., Rozgaj R., Ramić S., Pavlica V., Zeljezić D. "Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach", *Int J Hyg Env. Heal.*, Vol. 212, nr 4, str. 414–431, 2009.
123. Cieślicka A., Gębka M., Rząca M., Kocka K., Pietraszek A., Bartoszek A., "Następstwa zdrowotne pracy w narażeniu na leki cytostatyczne w grupie zawodowej pielęgniarzek i pielęgniarzy" *J. Educ. Heal. Sport.*, Vol. 6, nr 9, str. 566–574, 2016.
124. Pucci E., Matozzo F., Luppi P., Micoli G., Sottani C., Minoia C., Sandrini G., Nappi G., "Headache as a 'sentinel' symptom in personnel involved in the preparation and administration of antineoplastic drugs.", *G. Ital. Med. Lav. Erg.*, Vol. 27, nr 4, str. 412–416, 2005.
125. Rekhadevi P.V., Sailaja N., Chandrasekhar M., Mahboob M., Rahman M.F., Grover P., "Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs", *Mutagenesis*, Vol. 22, nr 6, str. 395–401, 2007.
126. Bos R.P., Leenaars A.O., Theuws J.L., Henderson P.T., "Mutagenicity of urine from nurses handling cytostatic drugs, influence of smoking", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 50, nr 4, str. 359–369, 1982.
127. Cavallo D., Ursini C.L., Perniconi B., Francesco A.D., Giglio M., Rubino F.M., Marinaccio A., Iavicoli S., "Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees", *Mutat Res.*, Vol. 587, nr 1-2, str. 45–51, 2005.
128. Yoshida J., Kosaka H., Tomioka K., Kumagai S., "Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs", *J. Occup. Health*, Vol. 48, nr 6, str. 517–522, 2006.
129. Ursini C.L., Cavallo D., Colombi A., Giglio M., Marinaccio A., Iavicoli S., "Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 80, nr 2, str. 134-140, 2006.
130. Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N., Kirsch-Volders M., Zeiger E., Ban S., Barale R., Bigatti M.P., Bolognesi C., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Hagmar L., Joksic G., Martelli A., Migliore L., Mirkova E., Scarfi M.R., Zijno A., Norppa H., "An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans", *Carcinogenesis*, Vol. 28, nr 3, str. 625–631, 2007.
131. Moretti M., Bonfiglioli R., Feretti D., Pavanello S., Mussi F., Grollino M.G., Villarini M., Barbieri A., Ceretti E., Carrieri M., Buschini A., Appolloni M., Dominici L., Sabatini L., Gelatti U., Bartolucci G.B., Poli P., Stronati L., Mastrangelo G., Monarca S., "A study protocol for the evaluation of occupational mutagenic/carcinogenic risks in subjects exposed to antineoplastic drugs: a multicentric project", *BMC Public Health*, nr 11, str. 195, 2011.

132. Walusiak J., Wągrowaska-Koski E., Pałczyński C., „Cytostatyki - narażenie zawodowe, skutki zdrowotne, profilaktyka, orzecznictwo”, Wyd. 1., Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Łódź 2009.
133. Roussel C., Connor T.H., “Chemotherapy: Biomarkers of Exposure, Effect, Reproductive Hazards, and Cancer”, *Oncol. Pharm.*, Vol. 7, nr 1, 2014.
134. Thiringer G., Granung G., Holmén A., Högstedt B., Järholm B., Jönsson D., Persson L., Wahlström J., Westin J., „ Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs”, *Scand J Work Environ Health* Vol. 17, nr 2, str. 133-138, 1991.
135. Valanis B., Vollmer W.M., Steele P., “Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists”, *J. Occup. Environ. Med.*, Vol. 41, nr 8, str. 632–638, 1999.
136. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K., Glass A., “Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists”, *J. Occup. Environ. Med.*, Vol. 39, nr 6, str. 574–580, 1997.
137. Stücker I., Caillard J.F., Collin R., Gout M., Poyen D., Hémon D., “Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs”, *Send to Scand J Work Env. Heal.*, Vol. 16, nr 2, str. 102–107, 1990.
138. Lawson C.C., Rocheleau C.M., Whelan E.A., Lividoti Hibert E.N., Grajewski B., Spiegelman D., Rich-Edwards J.W., “Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion”, *Am J Obs. Gynecol*, Vol. 206, nr 4, str. 1–16, 2012.
139. Dranitsaris G., Johnston M., Poirier S., Schueller T., Milliken D., Green E., Zanke B., “Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature”, *J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 11, nr 2, str. 69–78, 2005.
140. Valanis B., Vollmer W.M., Steele P., “Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists”, *J Occup Env. Med.*, Vol. 41, nr 8, str. 632–638, 1999.
141. Axelsson G., “Selection bias in studies of spontaneous abortion among occupational groups.”, *J Occup Med.*, Vol. 26, nr 7, str. 525–528, 1984.
142. Selevan S.G., Lindbohm M.L., Hornung R.W., Hemminki K., “A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 313, nr 19, str. 1173–1178, 1985.
143. McDonald A.D., McDonald J.C., Armstrong B., Cherry N.M., Côté R., Lavoie J., Nolin A.D., Robert D., “Fetal death and work in pregnancy”, *Br. J. Ind. Med.*, Vol. 45, nr 3, str. 148–157, 1988.
144. Hemminki K., Kyyrönen P., Lindbohm M.L., “Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome”, *J. Epidemiol. Community Health*, Vol. 39, nr 2, str. 141–147, 1985.
145. Skov T., Maarup B., Olsen J., Rørth M., Winthereik H., Lynge E., “Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs”, *Occup. Environ. Med.*, Vol. 49, nr 12, str. 855–861, 1992.
146. Sieber S.M., Adamson R.H., “Toxicity of antineoplastic agents in man: chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations and carcinogenic potential”, *Adv Cancer Res*, nr 22, str. 57–155, 1975.
147. Sotaniemi E.A., Sutinen S., Arranto A.J., Sutinen S., Sotaniemi K.A., Lehtola J., Pelkonen R.O., “Liver damage in nurses handling cytostatic agents” *Acta Med Scand.*, Vol. 214, nr 3, str. 181–190, 1983.
148. Skov T., Lynge E., Maarup B., Olsen J., Rørth M., Winthereik H., “Risks for physicians handling antineoplastic drugs”, *Lancet*, Vol. 336, nr 8728, str. 1446, 1990.

149. Hansen J., Olsen J.H., "Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians", *Scand J Work Env. Heal.*, Vol. 20, nr 1, str. 22–26, 1994.
150. Ratner P.A., Spinelli J.J., Beking K., Lorenzi M., Chow Y., Teschke K., Le N.D., Gallagher R.P., Dimich-Ward H., "Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs", *BMC Nurs.*, Vol. 9, nr 15, str. 1–11, 2010.
151. Szmyd K., Haus O., "Zachorowania na nowotwory złośliwe wśród personelu medycznego zawodowo narażonego na kontakt z cytostatykami", *Med. Pr.*, Vol. 62, nr 1, str. 17–21, 2011.
152. Walusiak J., Wągrowska- Koski E. Pałczyński C., "Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki: badanie przekrojowe", *Medycyna Pracy*, Vol. 54, nr 3, str. 229 — 236, 2003.
153. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych, *Dz.U. z 2005 r Nr 11, poz. 86 oraz z 2008 r Nr 20*.
154. Sessink P.J., Bos R.P., "Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs", *Drug Saf.*, Vol. 20, nr 4, str. 347–359, 1999.
155. Kodeks pracy, *Dziennik Ustaw z 1998 r. Nr 21, poz. 94 z późn. zm., Rozdział VI. Profilaktyczna ochrona zdrowia, Art 226 i Art. 227*.
156. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2011 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy, *Dziennik Ustaw z 2011 nr 33 poz. 166*.
157. Kupczewska-Dobecka M., Pałaszewska-Tkacz M., Czerczak S., Konieczko K., "Aspekty higieniczne i prawne oceny narażenia zawodowego na cytostatyki", *Med. Pr.*, Vol. 69, nr 1, str. 77–92, 2018.
158. Schierl R., Böhländt A., Nowak D., "Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in german pharmacies", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 53, nr 7, str. 703–711, 2009.
159. Hedmer M., Wohlfart G., "Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals", *J Env. Monit.*, Vol. 14, nr 7, str. 1968–1975, 2012.
160. Zock M.D., Soefje S., Rickabaugh K., "Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products", *J Oncol Pharm Pract.* Vol. 17, nr 1, str. 49-54, 2011.
161. Martín Lancharro P., De Castro-Acuña Iglesias N., González-Barcala F.J., Moure González J.D., "Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: A review of recent literature", *Farm. Hosp.*, Vol. 40, nr 6, str. 604–621, 2016.
162. Ensslin A.S., Huber R., Pethran A., Römmelt H., Schierl R., Kulka U., Fruhmann G., "Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies", *Int Arch Occup Env. Heal.*, Vol. 70, nr 3, str. 205–208, 1997.
163. deWerk Neal A., Wadden R.A., Chiou W.L., "Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents", *Am J Hosp Pharm.*, Vol 40, nr 4, str. 597–601, 1983.
164. Pyy L., Sorsa M., Hakala E., "Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals.", *Am Ind Hyg Assoc J.*, Vol. 49, nr 6, str. 314–317, 1988.
165. Minoia C., Turci R., Sottani C., Schiavi A., Perbellini L., Angeleri S., Draicchio F., Apostoli P., "Application of high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide", *Rapid Commun Mass Spectrom.* Vol. 12, nr 20, str. 1485-1493, 1998.
166. Jakubowski M., "Monitoring biologiczny narażenia na czynniki toksyczne", *Medycna Pr.*, Vol. 55, nr 1, str. 13–18, 2004.

167. Jakubowski M., "Monitoring biologiczny" w „Medycyna i Higiena Pracy, Redakcja: dr hab. med. Jolanta Walusiak-Skorupa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, str. 21–28, Warszawa 2011.
168. Hirst M., Tse S., Mills D.G., Levin L., White D.F., "Occupational exposure to cyclophosphamide", *Lancet*, Vol. 1, nr 8370, str. 186–188, 1984.
169. Ensslin A.S., Stoll Y., Pethran A., Pfaller A., Römmelt H., Fruhmann G., "Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs", *Occup. Environ. Med.*, Vol. 51, nr 4, str. 229–233, 1994.
170. Ensslin A.S., Huber R., Pethran A., Römmelt H., Schierl R., Kulka U., Fruhmann G., "Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies", *Int Arch Occup Environ Health*, Vol. 70, str. 205–208, 1997.
171. Evelo C.T., Bos R.P., Peters J.G., Henderson P.T., "Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 58, nr 2, str. 151–155, 1986.
172. Sessink P.J., Kroese E.D., van Kranen H.J., Bos R.P., "Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide" *Int Arch Occup Environ Health*, Vol. 67, nr 5, str. 317–323, 1995
173. Bobin-Dubigeon C., Amiand M., Percheron C., Audeval C., Rochard S., Leynia P., Bard J.M., "A new, validated wipe-sampling procedure coupled to LC/MS analysis for the simultaneous determination of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in surface contamination", *J. Anal. Toxicol.*, Vol. 37, nr 7, str. 433–439, 2013.
174. Spezia S., Bocca B., Forte G., Gatti A., Mincione G., Ronchi A., Bavazzano P., Alimonti A., Minoia C., "Comparison of inductively coupled plasma mass spectrometry techniques in the determination of platinum in urine: quadrupole vs. sector field.", *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, Vol. 19, nr 11, str. 1551–1556, 2005.
175. Sottani C., Tranfo G., Bettinelli M., Faranda P., Spagnoli M., Minoia C., "Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel.", *Rapid Commun Mass Spectrom.*, vol. 18, no. 20, str. 2426–2436, 2004.
176. Groniec J.P., "Cyklofosfamid Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego", *Pod. i Metod. Oceny Środowiska Pr.*, Vol. 1, nr 83, str. 17–71, 2015.
177. Schmaus G., Schierl R., Funck S., "Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography–mass spectrometry and voltammetry", *Am J Heal. Pharm—Vol Am J Heal. Pharm*, Vol. 59, nr 10, str. 956–961, 2002.
178. Villa A.F., El Balkhi S., Aboura R., Sageot H., Hasni-Pichard H., Pocard M., Elias D., Joly N., Payen D., Blot F., Poupon J., Garnier R., "Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC)", *Ind. Health*, Vol. 53, nr 1, str. 28–37, 2015.
179. Sottani C., Turci R., Schierl R., Gaggeri R., Barbieri A., Violante F.S., Minoia C., "Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: Protocol of validation and uncertainty of measurement", *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, Vol. 21, nr 7, str. 1289–1296, 2007.
180. Tuerk J., Kiffmeyer T.K., Hadtstein C., Heinemann A., Hahn M., Stuetzer H., Kuss H.M, Eickmann U., "Development and validation of an LC-MS/MS procedure for environmental monitoring of eight cytostatic drugs in pharmacies", *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, Vol. 91, nr 12, str. 1178–1190, 2011.
181. Fabrizi G., Fioretti M., Rocca L.M., Curini R., "DESI-MS2: A rapid and innovative method for trace analysis of six cytostatic drugs in health care setting", *Anal Bioanal Chem.*, Vol. 403, nr 4, str. 973–983, 2012.

182. Smith J.P., Sammons D.L., Robertson S.A., Pretty J.R., DeBord D.G., Connor T.H., Snawder J.E., "Detection and measurement of surface contamination by multiple antineoplastic drugs using multiplex bead assay", *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Vol. 22, nr 1, str. 60–67, 2016.
183. McDiarmid M.A., Egan T., Furio M., Bonacci M., Watts S.R., "Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area", *Am. J. Hosp. Pharm.*, Vol. 43, nr 8, str. 1942-1945, 1986.
184. Sorsa M., Pyy L., Salomaa S., Nylund L., Yager J.W., "Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals", *Mutat Res.*, Vol. 204, nr 3, str. 465-479, 1988.
185. Nygren O., Lundgren C., "Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy", *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 70, nr 3, str. 209–14, 1997.
186. Floridia L., Pietropaolo A.M., Tavazzani M., Rubino F.M., Colombi A., "Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments", *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, Vol. 724, nr 2, str. 325-334, 1999.
187. Floridia L., Pietropaolo A.M., Tavazzani M., Rubino F.M., Colombi A., "High-performance liquid chromatography of methotrexate for environmental monitoring of surface contamination in hospital departments and assessment of occupational exposure", *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, Vol. 726, nr 1-2, str. 95-103, 1999.
188. Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J., Broadfield L., Power L.A., "Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States", *Am J Health Syst Pharm.*, Vol. 56, nr 14, str. 1427-1432, 1999.
189. Turci R., Micoli G., Minoia C., "Determination of methotrexate in environmental samples by solid phase extraction and high performance liquid chromatography: ultraviolet or tandem mass spectrometry detection", *Rapid Commun Mass Spectrom.*, Vol.14, nr 8, str. 685-691, 2000.
190. Micoli G., Turci R., Arpellini M., Minoia C., "Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection", *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, Vol. 750, nr 1, str. 25-32, 2001.
191. Sottani C., Tranfo G., Faranda P., Minoia C., "Highly sensitive high-performance liquid chromatography/selective reaction monitoring mass spectrometry method for the determination of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of health care workers exposed to antineoplastic agents", *Rapid Commun Mass Spectrom.*, Vol.19, nr 19, str. 2794-2800, 2005.
192. Vandebroucke J., Robays H., „How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience", *J. Oncol. Pharm. Pract*, Vol. 6., nr 4, str. 146-152, 2000.
193. Acampora A., Castiglia L., Miraglia N., Pieri M., Soave C., Liotti F., Sannolo N., "A case study: Surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals" *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 49, nr 7, str. 611–618, 2005.
194. Schulz H., Bigelow S., Dobish R., Chambers C.R., "Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy perspective", *J Oncol Pharm Pract.*, Vol. 11, nr 3, str.101-109, 2005.
195. Harrison B.R., Peters B.G., Bing M.R. "Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques." *Am. J. Heal. Pharm.*, Vol. 63, nr 18, str. 1736–1744, 2006.
196. Hedmer M., Tinnerberg H., Axmon A., Jönsson B.A., "Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital" *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, Vol. 81, nr 7, str. 899-911, 2008.
197. Siderov J., Kirsa S., McLauchlan R., "Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device", *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Vol. 16, nr 1, str. 19–25, 2010.

198. Sugiura S., Nakanishi H., Asano M., Hashida T., Tanimura M., Hama T., Nabeshima T., "Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan" *J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 17, nr 1, str. 20–8, 2011.
199. Sessink P.J., Van de Kerkhof M.C., Anzion R.B., Noordhoek J., Bos R.P., "Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians", *Arch Env. Heal.*, Vol. 49, nr 3, str. 165–169, 1994.
200. Sessink P.J., Cerná M., Rössner P., Pastorková A., Bavarová H., Franková K., Anzion R.B., Bos R.P., "Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents", *Mutat Res*, Vol. 309, nr 2, str. 193–199, 1994.
201. Sessink P.J., "Niepublikowane wyniki badań przeprowadzone w Exposure Control B.V.," 2011.
202. Nygren O., Lundgren C., "Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy", *Int Arch Occup Env. Heal.*, Vol. 70, nr 3, str. 209–14, 1997.
203. Burgaz S., Karahalil B., Bayrak P., Taşkin L., Yavuzaslan F., Bökesoy I., Anzion R.B., Bos R.P., Platin N. "Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics", *Mutat Res.*, Vol. 439, nr 1; str. 97–104, 1999.
204. Turci R., Sottani C., Ronchi A., Minoia C., "Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents", *Toxicol. Lett.*, Vol. 134, nr 1-3; str. 57–64, 2002.
205. Barbieri A., Nucci M.C., Sabatini L., Risi A., Bolognesi C., Colacci A., Violante F.S., "Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring", *Epidemiol Prev.*, Vol. 29, nr 5-6 Suppl., str. 87–90, 2005.
206. Connor T.H., DeBord D.G., Pretty J.R., Oliver M.S., Roth T.S., Lees P.S., Krieg E.F. Jr, Rogers B., Escalante C.P., Toennis C.A., Clark J.C., Johnson B.C., McDiarmid M.A., "Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers" *J Occup Env. Med.*, Vol. 52, nr 10, str. 1019–1027, 2010.
207. Pieri M., Castiglia L., Basilicata P., Sannolo N., Acampora A., Miraglia N., "Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method", *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 54, nr 4, str. 368-376, 2010.
208. Maeda S., Miyawaki K., Matsumoto S., Oishi M., Miwa Y., Kurokawa N., "Evaluation of Environmental Contaminations and Occupational Exposures Involved in Preparation of Chemotherapeutic Drugs", *Yakugaku Zasshi*, Vol. 130, nr 6, str. 903–910, 2010.
209. Ndaw S., Denis F., Marsan P., d'Almeida A., Robert A., "Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel", *J Chromatogr B Anal. Technol Biomed Life Sci.*, Vol. 878, nr 27, str. 2630–2634, 2010.
210. Yoshida J., Koda S., Nishida S., Yoshida T., Miyajima K., Kumagai S., "Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan.", *Send to J Oncol Pharm Pr.*, Vol. 17, nr 1; str. 29–38, 2011.
211. Miyake T., Iwamoto T., Tanimura M., Okuda M., "Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital", *Springerplus*, Vol. 2, nr 1, str. 1–7, 2013.
212. Sessink P.J., Trahan J., Coyne J.W., „Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device", *Hosp Pharm.*, Vol. 48, nr 3, str. 204-212, 2013.
213. Sessink P.J., Connor T.H., Jorgenson J.A., Tyler T.G. „Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device", *J Oncol Pharm Pract.*, Vol. 17, nr 1, str. 39-48, 2011.

214. Bussi eres J.F., Tanguay C., Touzin K., Langlois E., Lefebvre M. „Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals”, *Can J Hosp Pharm.*, Vol. 65, nr 6, str. 428-435, 2012.
215. Merger D., Tanguay C., Langlois E., Lefebvre M., Bussi eres J.F., „Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals”, *Int Arch Occup Environ Health.*, Vol. 87, nr 3, str.307-313, 2014.
216. Kopp B., Crauste-Manciet S., Guibert A., Mourier W., Guerrault-Moro M. N., Ferrari S., Jomier J.Y., Brossard D., Schierl R. „Environmental and biological monitoring of platinum- containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators”, *Annals of Occupational Hygiene*, Vol. 57, nr 3, str. 374–383, 2013.
217. Gurusamy K.S., Best L.M., Tanguay C., Lennan E., Korva M., Bussi eres J.F., „Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff”, *Cochrane Database Syst Rev.*, Vol. 27, nr 3; 2018.
218. Kiffmeyer T.K., Ing K.G., Schoppe G. „External contamination of cytotoxic drug packing Safe handling and cleaning procedures.” *J Oncol Pharm Pract*; Vol. 6, nr 13, 2000.
219. Castiglia L., Miraglia N., Pieri M., Simonelli A., Basilicata P., Genovese G., Guadagni R., Acampora A., Sannolo N., Scafarto M.V., „Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department”, *J Occup Health.*, Vol. 50, nr 1, str. 48-56, 2008.
220. Touzin K., Bussi eres J.F., Langlois E., Lefebvre M., M etra A. „Pilot study comparing the efficacy of two cleaning techniques in reducing environmental contamination with cyclophosphamide.”, *Ann Occup Hyg.*, Vol. 54, nr 3, str. 351-359, 2010.

16. Dorobek naukowy

Publikacje

1. Hanna Jankowiak – Gracz, **Ewelina Korczowska**, Prace Komisji Farmaceutycznej. Przeszłość i perspektywy farmacji „Farmacja onkologiczna – wczoraj, dziś i jutro”, Wydawnictwo Polskiego Towarzystwa Przyjaciół Nauk, Wydawnictwo Kontekst - Poznań 2007, str. 119 – 125.
2. **Ewelina Korczowska**, Hanna Jankowiak-Gracz, Hanna Heller-Makosz, “Comparison of devices supporting safe handling of cytotoxic drugs”, European Journal of Oncology Pharmacy, 2009, Vol. 3, nr 2, str. 10-11.
3. Edyta Szalek, Agnieszka Kamińska, Anna Łojko, Aleksandra Kubiak, **Ewelina Korczowska**, Edmund Grześkowiak, Mieczysław Komarnicki, “Monitorowanie niehematologicznych działań niepożądanych imatynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową”, Problemy Terapii Monitorowanej, 2010, Vol. 21, nr 1, str. 3-8.
4. Agnieszka Kamińska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak, Aleksandra Głębocka, **Ewelina Korczowska**, „Induction of arterial hypertension with angiogenesis.”, Farmacja Polska 2010, Vol. 66, nr 11, str. 756-759.
5. **Ewelina Korczowska**, Hanna Jankowiak-Gracz, „European use of devices supporting safe handling of cytotoxic drugs”, European Journal of Oncology Pharmacy, 2010, Vol. 4, nr 3, str. 22-23.
6. Mikael Daouphars, **Ewelina Korczowska**, Martin Sevec, “An assessment of the pharmacist’s role in oncology trial management”, European Journal of Oncology Pharmacy, 2011, Vol. 5, nr. 3, str. 14.
7. Krystyna Chmal-Jagiello, Hanna Jankowiak-Gracz, Marcin Bicz, **Ewelina Korczowska**, Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej zatwierdzone przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Wersja III, uzupełniona 2012.
8. **Ewelina Korczowska**, Hanna Jankowiak-Gracz, Jochen Tuerk, Agnieszka Karbownik, Klaus Meier, Edmund Grześkowiak, „Ocena skażenia powierzchni lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych, gdzie są przygotowywane i podawane”, Acta Haematologica Polonica, 2013, Vol. 44, str. 177-178.
9. **Ewelina Korczowska**, Hanna Jankowiak-Gracz, Paul Johannes Sessink, Edmund Grześkowiak, „Ocena skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich jednostkach szpitalnych”, Acta Haematologica Polonica, 2013, Vol. 44, str. 177.

10. **Ewelina Korczowska**, Hanna Jankowiak-Gracz, Jochen Tuerk, Terence Hetzel, Klaus Meier, Edmund Grześkowiak, "Environmental contamination with cytotoxic drugs in European hospitals – ESOP project", *European Journal of Oncology Pharmacy*, 2016, Vol. 10, nr 1, str. 64-65.
11. Krystyna Chmal-Jagiello, Hanna Jankowiak-Gracz, Marcin Bicz, **Ewelina Korczowska**, Marcin Bochniarz, Standardy jakościowe w farmacji onkologicznej zatwierdzone przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Wersja IV, uzupełniona 2018.

Komunikaty ustne

1. **2011** - XII Spotkanie Farmacji Onkologicznej organizowane przez Ogólnopolską Sekcję Farmacji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, 16-19.10.2011, Międzyzdroje, Polska, „*Pierwsze w Polsce doniesienia na temat skażenia lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych*”.
2. **2013** - .Polsko-Niemiecka Konferencja Farmacji Onkologicznej, 14-15.06.2013, Drezno, Niemcy; „*The first report on contamination in pharmacies and wards in Poland*”.
3. **2014** - 22. NZW Oncology-Pharmacy Congress; 23-26.01.2014, Hamburg, Niemcy; „*ESOP Contamination Campaign*”.
4. **2014** – 2. European Conference of Oncology Pharmacy (ECOP 2), 26-28.06.2014, Krakow, Polska; „*Pilot study - contamination with cytotoxic drugs in the workplace*”.
5. **2014** - XV Ogólnopolskie Spotkanie Farmacji Onkologicznej organizowane przez Ogólnopolską Sekcję Farmacji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego; 12-15.10.2014, Iława, Polska, „*Wyniki pilotażowego projektu ESOP na temat skażenia powierzchni lekami cytotoksycznymi w miejscu pracy*”.
6. **2015** - European Cancer Congress ECCO/ESMO, 25-29.09.2015, Vienna, Austria, „*Cytotoxic Contamination Project*”.
7. **2015** - XVI Ogólnopolskie Spotkanie Farmacji Onkologicznej organizowane przez Ogólnopolską Sekcję Farmacji Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, 18-21.10.2015, Toruń, Polska; „*Skażenie miejsca pracy lekami cytotoksycznymi w europejskich szpitalach*”.
8. **2016** - 3. European Conference Oncology Pharmacy (ECOP3), 19 –21.05.2016,
9. Dubrownik, Chorwacja „*Results of MASHA Project (Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures)*”.
10. **2016** - 24. NZW Oncology-Pharmacy Congress, 29-31.01.2016, Hamburg, Niemcy; „*Cytotoxic Drug Contamination in European Hospitals – ESOP Project (Part 3)*”.

Doniesienia konferencyjne

1. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, J. Tuerk, A. Kamińska, E. Grześkowiak
“Evaluation of surface contamination with eight antineoplastic drugs in preparation and administration areas in Polish hospitals”; 17 Kongres European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), 21-23.03.2012 Mediolan, Włochy.
2. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, P. J.M. Sessink, E. Grześkowiak
“Determination of cyclophosphamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic drugs”; 1. European Conference Oncology Pharmacy (ECOP1), 27-29. 09.2012 Budapeszt, Węgry.
3. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, J. Tuerk, A. Kamińska, E. Grześkowiak
„Ocena skażenia powierzchni lekami cytotoksycznymi w jednostkach szpitalnych, gdzie są przygotowywane i podawane”; XIII Spotkanie Farmacji Onkologicznej organizowane przez Ogólnopolską Sekcję Farmacji Onkologicznej Biuro ZG PTFarm, 21-24.10.2012, Białystok, Polska.
4. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, P. J.M. Sessink, E. Grześkowiak
„Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in pharmacy and oncology department”; 18. Kongres European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), 13-15.03.2013, Paryż, Francja.
5. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, P. J.M. Sessink, E. Grześkowiak
„Ocena skażenia środowiska pracy lekami cytotoksycznymi w polskich jednostkach szpitalnych”; XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, 25-28. 09.2013, Poznań, Polska.
6. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, J. Tuerk, A. Karbownik, E. Grześkowiak
„Ocena zawodowego narażenia personelu szpitalnego na leki cytotoksyczne”; XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, 25-28. 09.2013, Poznań, Polska.
7. E. Korczowska, H. Jankowiak – Gracz, J. Tuerk, T. Hetzel, K. Meier, E. Grześkowiak
“Contamination with cytotoxic drugs in the workplace – ESOP pilot study”, 21. Kongres European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), 16-18.03.2016, Wiedeń, Austria.
8. E. Korczowska, H. Jankowiak – Gracz, J. Tuerk, T. Hetzel, K. Meier, E. Grześkowiak
“Environmental contamination with cytotoxic drugs in European hospitals - ESOP project”; 3. European Conference Oncology Pharmacy (ECOP3), 19–21.05.2016, Dubrownik, Chorwacja.
9. E. Korczowska, H. Jankowiak-Gracz, K Meier, E Grześkowiak
“Assessment of wipe sample results in two different laboratories”, 22. Kongres European Association of Hospital Pharmacy (EAHP), 22–24.03.2017 Cannes, Francja.

Przyznane wyróżnienia i nagrody

1. Wyróżnienie za abstract i plakat nt: *"Evaluation of surface contamination with eight antineoplastic drugs in preparation and administration areas in Polish hospitals"* przedstawionym na 18. Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (ang. *European Association of Hospital Pharmacists, EAHP*), 21-23.03.2012, Mediolan, Włochy.
2. Trzecia nagroda za abstract i plakat nt: *"Contamination with cytotoxic drugs in the workplace – ESOP pilot study"* przedstawionym na 21. Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (ang. *European Association of Hospital Pharmacists, EAHP*), 16-18.03.2016, Wiedeń, Austria.

Wyróżnienie za abstract i plakat przedstawiony na
18. Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (EAHP)
21-23.03.2012, Mediolan, Włochy.

Evaluation of surface contamination with antineoplastic drugs in preparation and administration areas in Polish hospitals



E. Korcowska¹, H. Jankowiak-Gracz¹, J. Tuerk², A. Kamińska³, E. Grześkowiak³

¹Clinical Hospital of Lord's Transfiguration, The University of Medical Sciences, Poznan, Poland

²Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA), Duisburg, Germany

³University of Medical Sciences, Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan, Poland



INTRODUCTION

Occupational exposure to antineoplastic drugs of hospital personnel involved in their preparation and administration is a very important issue. However, there is a lack of knowledge of contamination levels on surfaces in Polish hospitals and pharmacies where antineoplastic drugs are handled. No studies so far have evaluated the surface contamination with these hazardous pharmaceuticals in Poland.

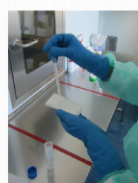
OBJECTIVES

The purpose of the study was to evaluate the environmental contamination with 8 antineoplastic drugs in 4 Polish hospitals at various sites, including drug preparation (pharmacy) and administration areas (oncology ward)

MATERIALS AND METHODS

Wipe samples were taken from 5 comparable surfaces in the pharmacy (workbench inside of biological safety cabinet (BSC), floor in front of BSC, checking counter in preparation and outside preparation room, refrigerator door) and 5 similar surfaces on the ward (checking counter at nurses' station, lid of cytotoxic waste container, top of patient armchair, floor under the drip infusion stand, phone). All wipe samples were taken by the same person according to developed instruction.

The samples were analyzed using LC-MS/MS for contaminations with cyclophosphamide, docetaxel, etoposide, 5-fluorouracil, gemcitabine, ifosfamide, methotrexate, paclitaxel.

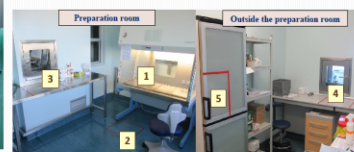


One sample



Wiping directions

Sampling locations in THE PHARMACY



1 - work surface of BSC*, 2 - floor in front of BSC, 3 - checking counter, 4 - checking counter outside the preparation room, 5 - refrigerator door

*BSC - Biological Safety Cabinet

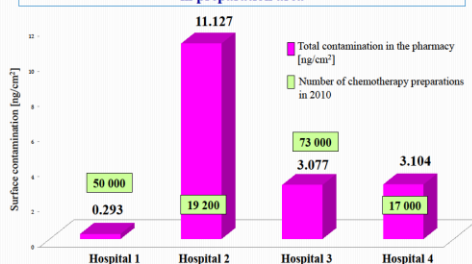
Sampling locations in THE WARD



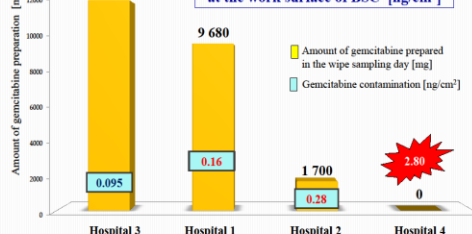
6 - checking counter at nurses' station
7 - lid of cytotoxic waste container
8 - top of patient armchair
9 - floor under the drip infusion stand
10 - Phone

Total surface area for each sampling location did not exceed 2500 cm²

Total surface contamination with 8 antineoplastic drugs in preparation area



Gemcitabine surface contamination at the work surface of BSC* [ng/cm²]



RESULTS AND DISCUSSION

37 from 40 sampled surfaces were contaminated with at least one substance (93%). The most contaminated surfaces in preparation areas: workbenches in BSC (total: 8.21 ng/cm²), checking counters (5.43 ng/cm²), floors (3.63 ng/cm²). The administration areas with the highest total contamination: floors (145 ng/cm²), top of patient armchairs (10.76 ng/cm²) and phones (3.71 ng/cm²).

Two pharmacies with the highest number of drug preparations had significantly less cytotoxic drug contaminations than the other pharmacies. The most commonly surface contamination in all pharmacies were identified with gemcitabine (on 80% surfaces) but with the highest concentration of ifosfamide. 25 surfaces (17 in 4 wards; 8 in 2 pharmacies) were contaminated with drugs which were not used at the sampling day. These old contaminations show that beside the preparation procedures especially the cleaning procedures must be improved.

CONCLUSION

Measurable amounts of at least one agent were detected on almost all of the sampled surfaces in preparation and administration areas in all investigated hospitals. The level of surface contamination was significantly higher in the wards than in the pharmacies.

Trzecia nagroda za abstract i plakat przedstawiony na
21. Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Farmaceutów Szpitalnych (EAHP)
16-18.03.2016, Wiedeń, Austria.

**CONTAMINATION WITH CYTOTOXIC DRUGS IN THE WORKPLACE
ESOP PILOT STUDY**

Ewelina Korczowska¹, Hanna Jankowiak-Gracz^{1,4}, Jochen Tuerk², Terence Hetzel², Klaus Meier³, Edmund Grześkowiak¹

¹University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznan, Poland, ²Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA), Duisburg, Germany, ³Institute for Applied Healthcare Sciences (IAHS), Hamburg, Germany, ⁴Poznan University of Medical Sciences, Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, Poznan, Poland.

BACKGROUND

Evaluation of environmental contaminations with cytotoxic drugs in the hospital is one of the fundamental requirements to ensure the safety of all healthcare professionals. Several reports and publications on surface contaminations in pharmacies and hospitals have been reported in the last years. However, knowledge levels on surface contamination with anti-neoplastic drugs in European hospitals in the areas where these drugs are handled, is still limited. No multicentre, non-commercial studies in different European hospitals have been conducted so far.

OBJECTIVES

- To obtain an overview of the current contamination levels of cytotoxic drugs in the workplace in European hospitals (PART I)
- To measure the level of environmental contamination with cytotoxic drugs circulating within a facility, known as the hospital medication system - process flow of drug (PART II)
- To evaluate the impact of changes to practice designed to protect those who work in the areas where the cytotoxic drugs are handled (PART III)

MATERIALS AND METHODS

An evaluation of surface contamination in preparation and administration areas (PART I), and after implementation of cleaning recommendations (PART II). Wipe samples were taken from 10 comparable surfaces (5 in preparation areas and 5 in administration areas), in each of the participating hospitals. Each sample was analyzed for the presence of following 12 cytotoxic drugs using LC-MS/MS: 5-fluorouracil, cyclophosphamide, ifosfamide, gemcitabin, etoposide, methotrexate, paclitaxel, docetaxel, topotecan, irinotecan, doxorubicin and epirubicin.

Wipe sampling surfaces in the PHARMACY: work surface of BSC/isolator, floor under the BSC/isolator, checking counter (clean area), checking counter (storage area), refrigerator door

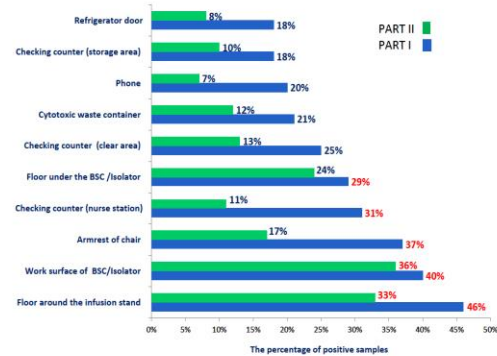
Wipe sampling surfaces on the WARD: checking counter (nurse station), lid of cytotoxic waste container, armrest of patient chair, floor around the infusion stand, phone

Three tissues = One sample

Evaluation criteria:
90th percentile of load situation
Derived reference value: 0.1 ng/cm²

RESULTS

The database includes results collected from 15 European hospitals. Out of the 1764 results analyzed in PART I, 505 were positive (29%). In 11 out of 15 hospitals (73%), substances were detected which were not prepared or administrated during the sampling day. After the implementation of the ESOP cleaning recommendations, only 17% of samples were positive (274/1584). Measurable amounts of at least one agent were detected on sampled surfaces in each hospital. Contamination was detected mostly on the work surfaces of BSCs/isolators, floors (in pharmacies and wards) and the armrests of patient's chairs. The highest number of positive results were recorded for gemcitabin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide and paclitaxel. The highest value was recorded for gemcitabin (171 ng/cm²) and 5-fluorouracil (37 ng/cm²) in PART I and PART II, respectively. There was no correlation between contamination and the amounts of prepared drugs.



Range [ng/cm ²]	PHARMACY		WARD	
	PART I	PART II	PART I	PART II
n	888	814	876	770
< LOD	655	666	604	644
LOD < 0.1	183	103	208	92
0.1 - 1	32	31	46	30
1.0 - 10.0	14	11	18	4
> 10	4	3	0	0

Fig. 1. Number of analyzed results for all substances in different ranges (PART I and PART II)

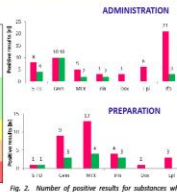


Fig. 2. Number of positive results for substances which were not prepared or administrated in the wipe sampling day (PART I and PART II)

PART I (Pharmacy & Ward)												
Min-LOD	5FU	Gem	MTX	Top	Idine	Doc	Epi	Ip	CP	Epr	Doc	Pr
n	147	147	147	147	147	147	147	147	147	147	147	147
Median	0.007	0.003	0	0	0	0	0	0.001	0.002	0	0.002	0.001
75 th Percentile	0.003	0.004	0	0	0	0	0	0.002	0.004	0	0.003	0.002
90 th Percentile	0.284	0.137	0.385	0	0.009	0	0	0.029	0.104	0	0.020	0.038
Max	4.066	170.500	7.458	0.014	14.383	0.036	0.022	6.991	73.102	0.301	1.650	5.775

*n/a: not applicable, because of stability problems during sample storage of some of the samples.

CONCLUSION

The ESOP pilot study provided a brief overview of the local procedures for safe handling of cytotoxic drugs in European hospitals. In PART II of the study, improvements could be seen by the reduction of positive samples, the amount of surface concentration detected and the reduction of the 90th percentile from 0.030 ng/cm² to 0.021 ng/cm². A wipe sampling strategy, together with a clear set of ESOP recommendations based on the results of this pilot study, will be used in the next phase of the ESOP project (PART III).



The European Association of Hospital Pharmacists
hereby awards
3rd Prize
to :

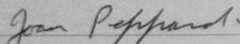
Ewelina Korczowska


for the abstract and poster entitled:

Contamination with cytotoxic drugs in the workplace – ESOP pilot study

presented during the 21st Congress of the EAHP

21st EAHP Congress, 16-18 March 2016 – Vienna, Austria


Ms. Joan Peppard
EAHP President


Prof. Dr. Kees Neef
EAHP Director of Education, Science and Research, Congress

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy doktorskiej pt.:

**„Ocena skażenia środowiska pracy wybranymi lekami cytotoksycznymi
w jednostkach szpitalnych”**

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem tytułu doktora nauk farmaceutycznych.

Imię i nazwisko podpis

Data, podpis.....