

Jolanta Walusiak<sup>1</sup>  
Ewa Wągrowaska-Koski<sup>2</sup>  
Cezary Pałczyński<sup>1</sup>

## ZASADY POSTĘPOWANIA PROFILAKTYCZNEGO I ORZECZNICZEGO U PRACOWNIKÓW ZAWODOWO NARAŻONYCH NA LEKI CYTOSTATYCZNE

RULES OF PREVENTION AND CERTIFICATION OF OCCUPATIONAL DISEASES IN WORKERS OCCUPATIONALLY EXPOSED TO ANTINEOPLASTIC DRUGS

<sup>1</sup> Z Kliniki Chorób Zawodowych

Kierownik: dr n. med. C. Pałczyński

<sup>2</sup> Z Przychodni Chorób Zawodowych

Kierownik: lek. E. Wągrowaska-Koski

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

**STRESZCZENIE** Zawodowe narażenie na leki cytostatyczne stanowi potencjalne zagrożenie zdrowotne, które obejmuje wpływ kancerogeny, zaburzenia funkcji reprodukcyjnych, w tym zaburzeń płodności i występowania wad wrodzonych u potomstwa oraz efekty toksyczne pod postacią uszkodzenia wątroby, nerek i skóry oraz zwiększonej zapadalności na choroby krwi i układu krwiotwórczego. W pracy omówiono obowiązujące przepisy dotyczące podawania leków cytostatycznych oraz opieki nad pacjentem otrzymującym te leki, a także aktualne zalecenia do badań profilaktycznych i propozycję ich modyfikacji. Med. Pr. 2001; 52; 1; 39—44

**SŁOWA KLUCZOWE:** cytostatyki, skutki zdrowotne, narażenie zawodowe, profilaktyka

**ABSTRACT** The risk of occupational exposure to antineoplastic drugs is related to cancerogenesis and reproductive dysfunction, including fertility disorders, congenital defects and toxic effects inter alia on the liver, kidneys, skin and bone marrow. The authors review current legal regulations of antineoplastic drug administration, the present state of the patients' care and guidelines for prophylactic examinations in this occupational group. Med Pr 2001; 52; 1; 39—44

**KEY WORDS:** antineoplastic drugs, health effects, occupational exposure, prophylaxis

### WSTĘP

Narażenie na liczne związki chemiczne, m. in. wchodzące w skład środków odkażających i leków, stanowi nieodłączny element środowiska pracy personelu medycznego. Według danych amerykańskiego Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa i Zdrowia Zawodowego (NIOSH) w szpitalach stosuje się co najmniej 159 substancji działających drażniąco i 135 związków chemicznych o potencjalnym działaniu rakotwórczym, teratogennym lub mutagennym. Spośród tych ostatnich liczną grupę stanowią leki przeciwnowotworowe (1). Pomimo znacznego rozpowszechnienia narażenia na onkostatyki w miejscu pracy, dostępne dane o skutkach zawodowego narażenia należy uznać za zdecydowanie niewystarczające, a płynące z nich wnioski w wielu przypadkach za kontrowersyjne. Nadal brakuje wyników badań epidemiologicznych o skutkach zdrowotnych ekspozycji zawodowej i sformułowanych na ich podstawie zaleceń do badań profilaktycznych. Należy tu zauważyć, że znaczna część badań dotyczących tego problemu została przeprowadzona stosunkowo dawno (2,3,4,5,6). Niejasne jest w chwili obecnej, czy wprowadzenie przepisów regulujących zasady pracy w kontakcie z cytostatykami i stosowanie odpowiednich zabezpieczeń technicznych rzeczywiście chroni zdrowie pracowników przed skutkami ekspozycji. Co więcej trzeba uwzględnić również zmianę charakteru narażenia związaną z rozwojem chemioterapii, np. wprowadzenie nowych leków, schematów

terapeutycznych, zmniejszenie lub zaniechanie stosowania niektórych onkostatyków.

Osobami zawodowo narażonymi na działanie leków cytostatycznych są lekarze, farmaceuci, pielęgniarki i personel pomocniczy (7). Drogami ekspozycji są głównie układ oddechow i skóra – niektóre z tych leków są bardzo dobrze absorbowane przez nieuszkodzoną skórę i wnikają w lipidy warstwy podskórnej, skąd łatwo wchłaniają się do krwioobiegu (1,7). Manipulowanie lekami – otwieranie ampulek, przygotowywanie roztworów do iniekcji, odpowietrzanie strzykawek – może powodować przedostanie się leku do powietrza i wchłanianie w układzie oddechowym, a przypadkowe zanieczyszczenie skóry lekiem umożliwia wchłanianie również tą drogą. Na działanie cytostatyków narażony jest również personel sprząający przedmioty i powierzchnie zanieczyszczone wydaliniami (np. mocz, wymiociny) pacjentów po chemioterapii, a także podczas bezpośredniego kontaktu z chorymi (np. pot) (1).

Objawy uboczne stosowania cytostatyków u pacjentów znane są od kilkudziesięciu lat. W połowie lat 60. pojawiły się pierwsze doniesienia dotyczące potencjalnej toksyczności leków przeciwnowotworowych dla personelu oddziałów chemioterapii, zwłaszcza dla osób przygotowujących i podających te leki oraz sprząających gabinety zabiegowe i sale chorych poddawanych chemioterapii (8). Zagrożenia zdrowotne obejmują tu przede wszystkim zaburzenia funkcji reprodukcyjnych, zwłaszcza zwiększenie ryzyka poronień i poródów przedwczesnych oraz ciąży ektopowej, a także częst-

\*Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr IMP 12.1 pt. „Ocena skutków zdrowotnych zawodowego narażenia na cytostatyki u personelu medycznego”. Kierownik zadania: dr n. med. C. Pałczyński.

szezego występowania wad wrodzonych u potomstwa osób narażonych (9,10,11,12). Opisano również efekty toksyczne pod postacią zwiększonej w porównaniu z populacją generalną zapadalności na choroby krwi, wątroby, nerek, układu oddechowego, alergię i choroby skóry, owrzodzeń błony śluzowej nosa czy nasilonego wypadania włosów (7,8). W opisanych przypadkach toksycznego uszkodzenia wątroby początkowo obserwowano podwyższony poziom aminotransferaz, następnie wrotne zapalenie i stłuszczenie, które zdaniem niektórych autorów może prowadzić do nieodwracalnego zwłóknienia tego narządu (7,13).

Odrębny problem stanowi działanie rakotwórcze leków cytostatycznych. Pierwsze sygnały o rakotwórczym działaniu niektórych cytostatyków u chorych poddawanych chemioterapii pojawiły się już pod koniec lat 40., a po roku 1960 problem ten znalazł się w centrum zainteresowania wielu badaczy. Donoszono także o możliwym wpływie kancerogennym narażenia zawodowego – opisano pojedyncze przypadki wystąpienia białaczki szpikowej i chłoniaka niezłazniczego u personelu medycznego (14).

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 (DzU nr 121, poz. 571) do grupy czynników rakotwórczych dla ludzi zaliczono następujące leki: Azatioprynę, Busulfan, Chlorambucyl, Chlornafazyne, Cyklofosfamid, Cyklosporyna, Dietylstylbestrol, estrogeny sterydowe, estrogeny niesterydowe, Melfalan, Metoksalen, Tiotepa, Treosulfan, chemioterapie złożone zawierające związki alkilujące, w tym MOPP (Mechloreტamina, Vinkrystyna, Prokarbazyna, Prednizolon) (15).

## **AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCE PRZEPISY DOTYCZĄCE STOSOWANIA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH**

Zasady postępowania przy stosowaniu leków cytostatycznych w zakładach opieki zdrowotnej określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 19.06.1996 (DzU nr 80, poz. 376) (16). Rozporządzenie to obejmuje następujące zagadnienia:

### **Wymogi dotyczące pomieszczeń, w których odbywa się przygotowywanie cytostatyków**

1. Czynności związane z przygotowaniem leków cytostatycznych przed ich podaniem powinny być dokonywane w wydzielonym pomieszczeniu zaopatrzone w wyciąg.

2. Pomieszczenia te powinny posiadać wentylację mechaniczną zapewniającą 10-krotną wymianę powietrza w ciągu godziny.

3. Pomieszczenie nie powinno być usytuowane w bezpośrednim sąsiedztwie pomieszczeń służących do przechowywania środków spożywczych oraz przyrządzania i spożywania posiłków, a także przy ciągu komunikacyjnym służącym do ruchu pacjentów i odwiedzających.

4. W pomieszczeniach, w których przygotowuje się leki cytostatyczne obowiązuje zakaz palenia tytoniu i spożywania posiłków.

### **Wymogi dotyczące sposobu podawania leków cytostatycznych**

1. Podczas rozpuszczania i podawania cytostatyków należy przestrzegać zaleceń producenta leku, a w szczególności dotyczących stosowania środków ochrony indywidualnej – rękawiczek, fartuchów, okularów, czepków i masek.

2. Sprzęt medyczny używany do podawania cytostatyków powinien być szczelny, zapewniający niewydostawanie się leku na zewnątrz.

3. Cały sprzęt medyczny używany podczas pielęgnacji chorych leczonych lekami cytostatycznymi powinien być jednorazowego użytku.

4. Odzież ochronna pracowników przygotowujących cytostatyki powinna być jednorazowa.

5. Podczas otwierania ampułki z lekiem oraz nabierania leku do strzykawkki należy przykryć ampułkę jałowym gazikiem zwilżonym w spirytusie.

6. W celu usunięcia przed iniekcją powietrza ze strzykawkki należy na zakończeniu igły nałożyć jałowy gazik w celu zapobieżenia rozpylania leku; przed podaniem leku pacjentowi igłę należy zmienić.

7. Podczas dzielenia tabletek nie należy dopuszczać do rozprzestrzeniania ich pyłu i nie wolno dotykać ich ręką bez rękawiczek.

8. Miejsce skażone lekami należy dokładnie zmyć i osuszyć, przy ewentualnym skażeniu skóry, błon śluzowych i oczu należy splukać je dużą ilością wody.

### **Inne wymogi**

1. Pościel i bieliznę chorych należy zmieniać codziennie.

2. Osoby pracujące w kontakcie z cytostatykami nie mogą wykonywać czynności, podczas których będą narażone na promieniowanie jonizujące.

3. Niedozwolone jest zatrudnianie kobiet w ciąży i karmiących piersią w narażeniu na cytostatyki.

Zawarty w rozporządzeniu zakaz nienarażania na cytostatyki osób eksponowanych na promieniowanie jonizujące jest w praktyce trudny do zrealizowania. Oddziały radioterapii hospitalizują pacjentów, u których zwykle stosuje się terapię złożoną, obejmującą zarówno naświetlania, jak i leki cytostatyczne. Tak więc, osoby zatrudnione w tych oddziałach są narażone na obydwa czynniki. Rozwiązaniem mogłoby tu być ściśle rozdzielanie personelu zajmującego się poszczególnymi terapiami i stała rotacja pracowników.

Ze względów ekonomicznych często trudne do wykonania jest zalecenie codziennej zmiany pościeli i bielizny pacjentów leczonych cytostatykami. Z tych samych powodów nie zawsze personel jest wyposażony w odpowiednie środki ochrony indywidualnej, zwłaszcza te jednorazowego użytku.

Oczywisty jest zakaz niezatrudniania kobiet w okresie ciąży i laktacji w ekspozycji na cytostatyki. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że są one narażone na zwiększone ryzyko poronień i porodów przedwczesnych. Nie wspomina się jednak o pozostałych kobietach w wieku rozrodczym, planujących zajście w ciążę. Trudno byłoby odsunąć

od pracy w narażeniu tak liczną grupę zawodową, ale należałoby zadbać o szczegółowe przekazanie dokładnych informacji o ryzyku zawodowym w ramach profilaktyki zdrowotnej w miejscu pracy. Warto zwrócić uwagę również na to, że najistotniejszy i najbardziej niebezpieczny jest wpływ teratogenny w pierwszym trymestrze ciąży, a zwykle dopiero po pierwszych 4–6 tygodniach kobieta dowiadyuje się, że jest w ciąży.

## OCENA NARAŻENIA ZAWODOWEGO

Brak jest szczegółowych danych o liczbie osób narażonych na cytostatyki w Polsce. Wielkość narażenia zawodowego na leki cytostatyczne można oceniać, podobnie jak w przypadku innych narażeń, metodą stacjonarną, oceniając stężenie danej substancji w pomieszczeniu lub metodą dozymetrii indywidualnej, co pozwala na dokładną ocenę wielkości narażenia danego pracownika. Przeprowadzenie dokładnej oceny narażenia zawodowego jest praktycznie niemożliwe – na oddziałach chemioterapii przeważnie stosowanych jest co najmniej kilkanaście leków o takim działaniu, a zużycie poszczególnych preparatów podlega znacznym wahaniom w czasie. Wiarygodną analizę można byłoby uzyskać tylko monitorując stężenia w powietrzu wszystkich stosowanych w oddziale leków przez cały czas trwania narażenia, co ze względów technicznych i ekonomicznych jest praktycznie niemożliwe. Wskaźnikiem wchłonięcia leków do organizmu i ewentualnego ich zmetabolizowania może być oznaczenie leku lub jego metabolitu w moczu. Próby monitoringu biologicznego w wielu przypadkach potwierdziły obecność niektórych cytostatyków, czy też ich metabolitów w płynach ustrojowych eksponowanego personelu (17,18,19,20,21). Jednakże monitoring biologiczny w przypadku tak złożonej i zmiennej ekspozycji, w skojarzeniu z dużymi kosztami oznaczania poziomu onkostatyków w materiale biologicznym, czyni taki sposób określenia stopnia bezpieczeństwa zdrowotnego stanowiska pracy mało użytecznym. W przypadkach, gdy nie można wprowadzić monitoringu biologicznego narażenia należy zastosować monitoring skutków biologicznych ekspozycji na cytostatyki, np. określenie aktywności mutagennej moczu czy badanie efektów cytogenetycznych (22,23). Oznaczanie aktywności mutagennej w materiale biologicznym jest nieselektywnym testem oceny ekspozycji na kancerogeny. Jest ona wynikiem obecności w materiale biologicznym natywnych mutagenów środowiskowych lub ich metabolitów. Aktywność mutagenną wykrywa się przy pomocy różnych testów laboratoryjnych, wykorzystujących interakcje środowiskowe substancji chemicznej z DNA bakterii np. test Ames lub DNA innych komórek. Testy mutagenności przeprowadza się zwykle na próbkach moczu, ze względu na to, że większość kancerogenów lub mutagenów środowiskowych wchłoniętych do organizmu człowieka jest wydalanych z moczem. Należy pamiętać jednak o tym, że testy te nie są testami specyficznymi dla danej ekspozycji, są wrażliwe na szereg czynników zakłócających, np. palenie ty-

toniu i odzwierciedlają ekspozycję jedynie z ostatnich 72 godzin. Ujemną stroną testu jest również to, że nie wykrywa on obecności związków rakotwórczych, o innym mechanizmie działania niż przez uszkodzenie DNA (22).

Badania cytogenetyczne stanowią również jedną z pośrednich metod oceny ekspozycji środowiskowej. Obejmują one pomiar aberracji chromosomowych, wymianę chromatyd siostrzanych lub mikrojąder w limfocytach krwi obwodowej (23). Nie jest to jednak metoda dostarczająca rozstrzygających wyników i powinna być stosowana komplementarnie z innymi metodami wykrywającymi inne biologiczne skutki zdrowotne (3).

Badania aktywności mutagennej moczu przeprowadzone przez wielu autorów w większości przypadków dały wynik ujemny, co może prowadzić do wniosku, że narażenie na cytostatyki podczas manipulowania lekami cytostatycznymi zgodnie z zaleceniami bezpieczeństwa i higieny pracy w dobrze wentylowanych pomieszczeniach nie wpływa na zwiększenie aktywności mutagennej moczu (3,6,7).

Monitorowanie efektów cytogenetycznych na przestrzeni lat przyniosło wyniki niejednoznaczne. Sugerowano, że palenie tytoniu wywiera większy wpływ na częstość wymiany siostrzanych chromatyd w pielęgniarek niż zawodowa ekspozycja na cytostatyki (2,24). W niektórych badaniach aberracji chromosomowych stwierdzono statystycznie zwiększoną liczbę aberracji u osób narażonych w odniesieniu do grupy kontrolnej (4,5,25). Porównanie grupy pracowników aptek pracujących w kontakcie z lekami cytostatycznymi w ochronach osobistych i dysponujących komorami przepływowymi z pielęgniarkami pracującymi bez takich osłon ujawniło statystycznie istotne zwiększenie aberracji chromosomów dicentrycznych i acentrycznych u osób pracujących bez zabezpieczenia (7).

## BADANIA PROFILAKTYCZNE

### Obowiązujące przepisy

Zakres i częstotliwość badań profilaktycznych pracowników reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dn. 30 maja 1996 (DzU nr 69, poz. 332) (26,27). Badania te są realizowane poprzez zawarcie umowy (na okres, co najmniej roku) pomiędzy pracodawcą a lekarzem posiadającym dodatkowe kwalifikacje do wykonywania tych badań.

Nie jest możliwe rzetelne wykonanie badania profilaktycznego bez wcześniejszej oceny warunków pracy i wynikającego z nich ryzyka dla zdrowia. Informacje o warunkach pracy ma obowiązek przekazać pracodawca kierujący pracownika w celu przeprowadzenia badań profilaktycznych. Pożądane jest poszerzenie tych informacji przez pracowników służby medycyny pracy w drodze wizytacji stanowisk.

Zgodnie z rozporządzeniem badanie wstępne osób zawodowo narażonych na cytostatyki obejmuje ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na wątrobę i skórę oraz wykonanie takich badań laboratoryjnych, jak morfologia z roz-

mazem, badania czynności wątroby i badanie ogólne moczu. Przeprowadzanie badań okresowych – o tym samym zakresie – zaleca się, co najmniej raz na 4 lata.

Zasady te należy traktować jako standardy określające niezbędne i konieczne minimum zakresu badań profilaktycznych. Lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną może poszerzyć ich zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie i badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania okresowego, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy i/lub pracownika.

Do pracy w narażeniu na cytostatyki nie powinny być kwalifikowane:

- kobiety w ciąży
- kobiety w okresie karmienia piersią
- kobiety w wieku rozrodczym, po przebytych poronieniach, planujące ciążę
- kobiety w wieku rozrodczym, po przebytej ciąży pozamacicznej
- osoby narażone zawodowo na promieniowanie jonizujące
- osoby odsunięte z powodu zmian w układzie krwiotwórczym od pracy w narażeniu na promieniowanie jonizujące
- osoby z zaburzeniami hematologicznymi, tj. leukopenią, małopłytkowością, chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
- osoby z chorobami wątroby i nerek, zaburzającymi funkcję tych narządów

Wszystkie powyższe przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach do pracy w trakcie trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania i dynamikę procesu chorobowego.

Ocena ryzyka zdrowotnego może być często niedoszacowana, dlatego też w czasie każdego badania profilaktycznego, lekarz i/lub pielęgniarka powinni udzielić pracownikowi rad i wskazówek, co do sposobu postępowania, które może ograniczyć niekorzystne skutki zdrowotne.

Osoby narażone zawodowo na cytostatyki nie powinny palić papierosów, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia efektów cytogenetycznych.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 1 grudnia 1990 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym (DzU nr 85, poz. 500, zmiany DzU z 1992 r. nr 1, poz. 1) młodzież w wieku od 15 do 18 roku życia nie może być zatrudniana do pracy w narażeniu na cytostatyki (28).

### Propozycja zestawu badań profilaktycznych

Badania profilaktyczne powinny obejmować:

**badanie wstępne** przed przystąpieniem do pracy:

- badanie podmiotowe, z uwzględnieniem wywiadu położniczego (poronienia samoistne, występowanie wad wrodzonych w rodzinie badanego);

- badanie przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem zmian skórnych. W przypadku stwierdzenia takich zmian wskazana konsultacja dermatologiczna;

- badania dodatkowe: morfologia, badania czynności wątroby (poziom aminotransferaz, bilirubiny, czas i wskaźnik protrombinowy) i nerek (badanie ogólne moczu, poziom mocznika i kreatyniny).

Ocena stanu zdrowia w trakcie badania wstępnego stanowi „układ odniesienia” do dalszych badań wykonywanych w trakcie pracy zawodowej, dlatego też pierwsze badanie profilaktyczne powinno być przeprowadzone szczególnie wnikliwie.

**Pierwsze badanie okresowe** powinno być przeprowadzone po roku pracy w ekspozycji na cytostatyki, o częstotści kolejnych badań decyduje lekarz przeprowadzający badania, nie powinny jednakże odbywać się rzadziej niż raz na 4 lata.

Badanie okresowe powinno obejmować:

- **badanie podmiotowe z uwzględnieniem wywiadu położniczego i przedmiotowe**, ze szczególnym uwzględnieniem:

- zmian skórnych i zmian w obrębie przydatków skóry (w przypadku stwierdzenia takich zmian wskazana konsultacja dermatologiczna),

- objawów alergicznych pod postacią pokrzywki, nieżytów nosa i spojówek, duszności, obrzęku naczyń i naczyń ruchowego, wstrząsu anafilaktycznego,

- **badania dodatkowe**, o co najmniej takim samym zakresie, jak podczas badań wstępnych.

W przypadku kontaktu z następującymi cytostatykami należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań:

- winkrystyna, winblastyna, windezyna, cisplatyna, prokarbazyna i doksorubicyna – ocena zaburzeń czucia powierzchniowego i głębokiego,

- leki alkilujące – ocena pola widzenia

- antracykliny, cyklofosfamid, amsakryna, 5-azacytydyna, mitoksantron, winkrystyna i fluorouracyl – EKG – z uwzględnieniem zaburzeń rytmu i przewodnictwa, wydłużenia odstępu QT, skrócenia odcinka ST, zmian w obrębie załamka T

- bleomycyna, busulfan, melfalan, chlorambucyl, cyklofosfamid, prokarbazyna, karmustyna, semustyna, metotrekstat – RTG klatki piersiowej – ze zwróceniem uwagi na cechy włóknienia płuc i zapalenia śródmiąższowego

### ELEMENTY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO I ORZECZNICZEGO

Rozpoznanie zawodowych skutków narażenia na onkostatyki opiera się na odniesieniu stwierdzanych efektów biologicznych do narażenia zawodowego.

W strukturze chorób zawodowych w Polsce następstwa ekspozycji na cytostatyki stanowią bardzo niewielki odsetek ogółu rozpoznań, obejmując jedynie kilka przypadków. Odnotowane w materiale Przychodni i Kliniki Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy efekty toksyczne narażenia



na onkostatyki obejmowały zaburzenia funkcji wątroby, zaburzenia hematologiczne pod postacią leukopenii i małopłytkowości, zmiany patologiczne przydatków skóry oraz krwawienia z błon śluzowych dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Niektóre z wyżej wymienionych objawów chorobowych (np. krwawienia z błon śluzowych) odpowiadają następstwom ekspozycji bardzo znacznego stopnia, co sugeruje nieprzebranie zaleceń dotyczących zabezpieczeń personelu medycznego stosującego leki cytostaticzne.

Zawodowa alergia spowodowana przez leki przeciwnowotworowe jest również zjawiskiem rzadko odnotowywanym w piśmiennictwie i dotyczy głównie przypadków kontaktowego zapalenia skóry (29,30). Niemniej objawy alergiczne, w tym wstrząsy anafilaktyczne u pacjentów przyjmujących te leki są często spotykane i stosunkowo dobrze udokumentowane w odniesieniu do niektórych grup leków cytostaticznych. Świadczy to o znacznym potencjale alergizującym niektórych cytostaticzków i wskazuje na możliwość wystąpienia choroby alergicznej o etiologii zawodowej, szczególnie w przypadku nieprzebrania reżimów higienicznych.

Diagnostyka zawodowych uczuleń na leki cytostaticzne jest trudna, ze względu na brak zarówno komercyjnie dostępnych zestawów diagnostycznych, jak i niestandardyzowane metody badawcze. Pracownik jest zwykle narażony na wiele różnych potencjalnych alergenów, w tym leków i dlatego też może mieć problemy ze wskazaniem czynnika wywołującego objawy. W przypadku podejrzenia kontaktowego zapalenia skóry przeprowadza się testy płatkowe z wybranymi lekami. Podstawą do rozpoznania zawodowej alergii dróg oddechowych jest dodatni wynik testu prowokacyjnego wziewnego lub donosowego, który każdorazowo wymaga standaryzacji biologicznej. Badania takie mogą być przeprowadzane jedynie w wyspecjalizowanych placówkach, dysponujących odpowiednim zapleczem diagnostycznym, w zabezpieczeniu anestetycznym W Klinice Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy stwierdzono jeden przypadek astmy oskrzelowej z uczulenia na mitoksantron (dane niepublikowane).

## PODSUMOWANIE

Istniejące dane wskazują na to, że zawodowe narażenie na cytostatyki wiąże się z zagrożeniem zdrowia pracowników, zwłaszcza, jeśli pracują bez właściwych zabezpieczeń. Szczególnie duże zagrożenie stanowiła praca w kontakcie z lekami przeciwnowotworowymi we wczesnym okresie ich stosowania, kiedy nie stosowano ochron osobistych i komór przepływowych. Wchłanianie cytostaticzków u osób zawodowo narażonych zostało potwierdzone oznaczeniem ich metabolitów w moczu (17,18,19,20,21).

Zasady stosowania cytostaticzków w lecznictwie i opiece nad pacjentem oddziałów chemioterapii zostały jasno określone, ale ze względu na indywidualne zachowania zdrowotne, nie powinno się opierać profilaktyki jedynie na minimalizacji ekspozycji zawodowej (profilaktyka techniczna). Nie

opracowano do tej pory odpowiedniego schematu postępowania profilaktycznego w grupie osób narażonych na cytostatyki. Wynika to głównie z braku danych o potencjalnych wczesnych skutkach zdrowotnych tego rodzaju narażenia. Brak jest również uzgodnień dotyczących wartości prognostycznej odchyżeń w stanie zdrowia stwierdzonych u osób narażonych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Daly L.: Safe handling of cytotoxic drugs. *Aust. Nurs J.* 1997–1998, 5, 21–24.
2. Górecka D., Górski T.: The influence of cigarette smoking on sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes among nurses handling cytostatic drugs. *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health* 1993, 6, 2, 143–148.
3. Krepinsky A., Bryant D.W., Davison L., Young B., Heddle J., McCalla D. R. i wsp.: Comparison of three assays for genetic effects of antineoplastic drugs on cancer patients and their nurses. *Environ. Molec. Mutagenesis* 1990, 15, 83–92.
4. Milković-Kraus S., Horvat D.: Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am. J. Ind. Med.* 1991, 19, 771–774.
5. Sardas S., Gök, Karakaya A.E.: Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Toxicol. Lett.* 1991, 55, 311–315.
6. Sarto F., Trevisan A., Tomanin R., Canova A., Florentino M.: Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. *Am. J. Ind. Med.* 1990, 18, 689–695.
7. Adamiak-Zięba J., Wnuk M.: Substancje rakotwórcze w środowisku pracy – tom XI: Zagrożenia zdrowotne w warunkach zawodowego narażenia pracowników służby zdrowia na cytostatyki. Łódź, Sekcja Wydawnictw Instytutu Medycyny Pracy, 1994.
8. Andrzejak R., Kucharski W., Mioduszevska J.: Cytostatyki jako czynnik zagrożenia zawodowego dla personelu służby zdrowia. *Med. Pr.* 1999, 50, 1, 61–65.
9. Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N., Estryn-Behar M.: Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993, 341, 8, 1169–1171.
10. Stücker I., Mandereau L., Hemon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand. J. Work Environ. Health* 1993, 19, 148–153.
11. 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.* 1997, 39, 6, 574–580.
12. Valanis B., Vollmer W., Steele P.: Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J. Occup. Environ. Med.* 1999, 41, 8, 632–638.
13. Drzewoski J., Robak T.: Farmakologia kliniczna leków przeciwnowotworowych. Wyd. I. Warszawa, Wydawnictwo NAUKA, 1991.
14. Skov T., Maarup B., Olsen J., Roth M., Winthereik H., Lynge E.: Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br. J. Ind. Med.* 1992, 49, 855–861.

15. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy. DzU nr 121, poz. 571, 1996.
  16. 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. DzU nr 80, poz. 376, 1996.
  17. Ensslin A.S., Pethran A., Schierl R., Fruhmann G.: Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum – containing antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1994, 65, 339–342.
  18. 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.* 1994, 51, 229–235.
  19. Mader R.M., Rizovski B., Steger G.G., Wachter A., Kotz R., Rainer H.: Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch. Environ. Health* 1996, 51, 4, 310–314.
  20. Sessink P.J.M., Van de Kerkhof M.C.A.: Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch. Environ. Health* 1994, 49, 3, 165–169.
  21. Sessink P.J., Wittenhorst B.C., Anzion R.B., Bos R.P.: Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch. Environ. Health* 1997, 52, 3, 240–244.
  22. Indulski J., Lutz W., Krajewska B.: Biomarkery zagrożeń zdrowotnych osób zamieszkujących obszary o wysokim stopniu skażenia nowotworowymi substancjami chemicznymi. Łódź, Sekcja Wydawnictw Instytutu Medycyny Pracy, 1996.
  23. Kryteria zdrowotne środowiska: Biomarkery i ocena ryzyka. Pojęcia i zasady. Tom 155. Łódź, Sekcja Wydawnictw Instytutu Medycyny Pracy, 1995.
  24. Fucic A., Jazbec A., Mijic A., Seso-Simic D., Tomek R.: Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. *Mutat. Res.* 1998, 416, 59–66.
  25. Lanza A., Robustelli della Cuna F.S., Zibera C., Pedrazzoli P., Robustelli della Cuna G.: Somatic mutations at the T-cell antigen receptor in antineoplastic drug-exposed populations: comparison with sister chromatid exchange frequency. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1999, 72, 315–322.
  26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy. DzU nr 69, poz. 332, 1996.
  27. Ustawa z dnia 27 czerwca 1997 r. o służbie medycyny pracy. DzU nr 96, poz. 593, 1997.
  28. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 1 grudnia 1990 r. w sprawie wykazu prac wzbronionych młodocianym. DzU nr 85, poz. 500, 1990, zmiany DzU nr 1, poz. 11, 992.
  29. Schena D., Barba A., Costa G.: Occupational contact urticaria due to cisplatin. *Contact Dermatitis* 1996, 34, 3, 220–221.
  30. Soni B.P., Sherertz E.F.: Allergic contact dermatitis from azathioprine. *Am. J. Contact Dermat.* 1996, 7, 2, 116–117.
- Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź  
Nadesłano: 15.11.2000  
Zatwierdzono: 11.01.2001